

Berkala NeuroSains

DAFTAR ISI

Perbaikan klinis pascaterapi metilprednisolon untuk kasus Bell's *palsy* pada preeklamsia tanpa pemberat

Sofian Palupi, Intan Kusumawardhani, Setyo Dirahayu, Mervina Andarini 199-202

Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian kejang pada tumor otak metastasis

Luhur Budi Adhiapto, Rusdy Ghazali Malueka, Atitya Fithri Khairani 203-207

Rasio glukosa terhadap kalium sebagai prediktor keparahan dan status fungsional pasien stroke

Rizki Parlindungan Ritonga, Abdul Gofir, Indarwati Setyaningsih 208-212

Defisiensi vitamin D terhadap kejadian *obstructive sleep apnea* (OSA): tinjauan pustaka

Ferias Dwi Sembodo, Astuti, Indra Sari Kusuma Harahap 213-222

EEG sebagai alat bantu diagnosis pada ensefalopati sepsis

Luhur Budi Adhiapto, Indarwati Setyaningsih, Ahmad Asmedi 223-229

Diagnosis dan tatalaksana *cervicogenic headache*

Rizki Parlindungan Ritonga, Subagya, Cempaka Thursina Srie Setyaningrum 230-236

Perbaikan klinis pascaterapi metilprednisolon untuk kasus Bell's palsy pada preeklamsia tanpa pemberat

Clinical improvement post-methylprednisolone therapy for Bell's palsy in preeclampsia without severe features

Sofian Palupi*, Intan Kusumawardhani*, Setyo Dirahayu**, Mervina Andarini***

*Dokter Umum RS Siaga Medika, Purbalingga

**Departmen Neurologi RS Siaga Medika, Purbalingga

***Departmen Obstetri dan Ginekologi RS Siaga Medika, Purbalingga

Abstract

Keywords:

Bell's palsy, case report, methylprednisolone, preeclampsia

Background: The incidence of Bell's palsy increases three times in pregnancy, especially in the third trimester. The relationship between Bell's palsy and preeclampsia is still being studied. This case report discusses a case of Bell's palsy in pregnancy with preeclampsia without severe features, which experienced clinical improvement after being treated with methylprednisolone.

Case Presentation: A 37-year-old woman in the third trimester of multigravida pregnancy complained of weakened right facial muscles. She exhibited right cranial nerve VII paresis, lagophthalmos, lacrimation for a day, and a week-long headache rated six on the Numeric Pain Rating Scale (NPRS). No extremity weakness was observed. Her diagnosis was preeclampsia without severe features and Bell's palsy. She received a tapered course of methylprednisolone 62.5 mg three times a day. After four days getting methylprednisolone treatment, the improvements were noted in lagophthalmos, lacrimation, cranial nerve VII paresis, and headache NPRS score.

Conclusion: Bell's palsy, typically caused by swelling or idiopathic factors, is a common reason for facial nerve palsy. Bilateral Bell's palsy during pregnancy is rare and could indicate preeclampsia. Corticosteroid treatment, like methylprednisolone, is the most effective within 72 hours of onset. This case highlights that methylprednisolone therapy improved clinical outcomes in pregnant women with Bell's palsy and preeclampsia without severe features.

Abstrak

Kata kunci:

Bell's palsy, laporan kasus, metilprednisolon, preeklamsia

Latar Belakang: Insidensi Bell's palsy meningkat tiga kali lipat pada kehamilan, terutama pada trimester ketiga. Hubungan antara Bell's palsy dan preeklamsia masih dipelajari hingga kini. Laporan kasus ini membahas tentang Bell's palsy pada ibu hamil dengan preeklamsia tanpa pemberat yang mengalami perbaikan klinis setelah diterapi dengan metilprednisolon.

Laporan Kasus: Wanita 37 tahun G3P2A0 hamil trimester 3 datang dengan keluhan kelemahan otot wajah sebelah kanan. Pada pemeriksaan didapatkan paresis nervus VII kanan, lagofthalmus dan lakrimasi mata kanan onset hari pertama serta nyeri kepala skor enam pada Numeric Pain Rating Scale (NPRS) onset satu minggu. Tidak ada kelemahan ekstermitas. Pasien didiagnosis preeklamsia tanpa pemberat dengan Bell's palsy dan mendapatkan terapi metilprednisolon 3x62,5 mg tapering-off. Setelah pemberian metilprednisolon hari ke-4 terdapat perbaikan klinis lagofthalmus, lakrimasi, parese nervus VII serta penurunan skor NPRS nyeri kepala.

Kesimpulan: Bell's palsy menjadi penyebab umum kelemahan otot wajah, dapat disebabkan oleh inflamasi atau idiopatik. Meski jarang terjadi selama kehamilan, Bell's palsy bilateral diasosiasikan sebagai tanda awal preeklamsia. Terapi kortikosteroid seperti pemberian metilprednisolon paling efektif dilakukan dalam 72 jam pertama onset. Kasus ini menggambarkan terapi metilprednisolon untuk kasus Bell's palsy pada ibu hamil dengan preeklamsia tanpa pemberat yang menunjukkan hasil perbaikan klinis.

Correspondence:

sofianpalupi@gmail.com

PENDAHULUAN

Nervus facialis adalah nervus cranialis nomor VII yang berperan dalam mengontrol otot wajah. Bell's *palsy* adalah penyebab paling umum dari kelemahan otot wajah akibat proses inflamasi maupun idiopatik yang mempengaruhi fungsi nervus VII.¹ Bell's *palsy* sendiri merupakan bentuk mononeuropati yang mempengaruhi satu jenis nervus (nervus VII) dan memunculkan gejala klinis paresis otot bahkan hingga paralisis total yang bersifat permanen pada kondisi tertentu.²

Bell's *palsy* dapat muncul pada kondisi yang beragam, seperti pada kasus infeksi *Herpes zoster virus* (HZV), pascapembedahan, atau muncul pada kondisi kehamilan. Kejadian Bell's *palsy* dilaporkan 3,3 kali lebih tinggi pada wanita hamil, 68% ditemukan pada kehamilan trimester tiga dan 10% pada ibu hamil dengan preeklamsia.³ Preeklamsia sendiri masih menjadi masalah serius pada kondisi kehamilan karena tingkat mortalitas dan morbiditasnya baik pada ibu maupun janin. Pada studi lain disebutkan wanita dengan Bell's *palsy* lebih banyak mengalami kehamilan dengan preeklamsia (22%) dibandingkan hipertensi gestasional saja (7,3%).⁴ Teori tentang hubungan Bell's *palsy* dengan preeklamsia masih terus berkembang dengan hipotesis beragam.

Munculnya gejala klinis Bell's *palsy* pada kehamilan menjadi masalah yang banyak dikonsultasikan kepada departemen saraf terkait penegakkan diagnosis dan terapi, apalagi jika ada potensi kasus kegawatan seperti kondisi kehamilan dengan preeklamsia. Terapi dengan kortikosteroid seperti penggunaan prednison dan metilprednisolon masih menjadi pilihan efektif untuk kasus Bell's *palsy*. Laporan kasus ini membahas tentang Bell's *palsy* pada ibu hamil dengan preeklamsia tanpa pemberat yang mengalami perbaikan klinis setelah diterapi dengan metilprednisolon.

LAPORAN KASUS

Seorang wanita usia 37 tahun G3P2A0 kehamilan trimester 3 dirujuk ke rumah sakit dengan keluhan kelemahan otot wajah sebelah kanan. Keluhan kelemahan otot wajah sebelah kanan ini baru pernah dirasakan, muncul sejak sepuluh jam sebelum masuk rumah sakit. Satu minggu sebelumnya, pasien sempat dirawat inap di rumah sakit lain selama tiga hari karena kondisi preeklamsia dan mendapatkan terapi konservatif berupa pemberian nifedipine 10 mg peroral dan manajemen pematangan paru janin berupa pemberian dexamethasone 6 mg/IM/12 jam selama 2 hari. Setelah tekanan darah stabil, pasien diperbolehkan pulang, dilanjutkan kontrol poli

kandungan. Sejak saat itu pasien juga mengeluhkan nyeri kepala sebelah kanan sebagai salah satu gejala klinis penanda preeklamsia (belum ada meta analisis khusus mengenai temuan nyeri kepala pada pasien Bell's *palsy*). Saat ini pasien dirujuk oleh puskesmas dan kembali masuk rumah sakit karena mendadak muncul kelemahan otot wajah dan kesulitan menutup mata kanan. Tekanan darah tinggi dan nyeri kepala masih dialami pasien. Disangkal adanya riwayat diabetes melitus (DM), hipertensi sebelum kehamilan, penyakit jantung, maupun riwayat stroke. Tidak ada keluarga pasien yang mengalami keluhan serupa. Sebelumnya, pasien memiliki riwayat operasi *sectio caesarea*.

Hasil pemeriksaan neurologis menunjukkan kesadaran kualitatif *compos mentis* dengan *Glasgow coma scale* (GCS) E4V5M6. Tekanan darah saat masuk 142/91 mmHg dengan *heart rate* (HR) 98 *beats per minute* (bpm), laju napas 20 kali permenit, suhu 36,1 °C, dan saturasi oksigen 99% tanpa alat bantu. Tampak kelemahan pada Nn. cranialis VII kanan tipe *lower motor neuron* (LMN). Terdapat lagofthalmus dan lakrimasi mata kanan, pasien kesulitan mengerutkan dahi kanan, klinis skala House-Brackmann skor IV. Tidak dijumpai tanda rangsang meningeal dan refleks patologis. Kekuatan otot seluruh ekstermitas 5+. Terdapat nyeri kepala sebelah kanan sensasi kencang seperti diikat dengan *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS) nilai 6. Tidak ditemukan tanda kelainan tipe *upper motor neuron* (UMN).

Dari pemeriksaan radiologi toraks tidak ditemukan kelainan, tidak dilakukan pemeriksaan *computed tomography-scan* (CT-scan) kepala. Dilakukan pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) dengan hasil irama *sinus rhythm* HR 91 bpm. Pemeriksaan denyut jantung janin 146 bpm, hasil *ultrasonography* (USG) menunjukkan janin tunggal estimasi usia kehamilan 36+6 minggu. Hasil pemeriksaan darah di laboratorium tidak menunjukkan adanya proteinuria maupun gangguan organ.

Selama masa perawatan, pasien dirawat bersama dengan sejawat obstetri dan ginekologi untuk tatalaksana preeklamsia dan manajemen aktif *sectio caesarea*. Tatalaksana farmakologis yang diberikan oleh departemen neurologi meliputi injeksi metilprednisolon dosis 2 mg/kgBB/IV/hari, dengan program 3x 62,5 mg/IV pada hari pertama dilanjutkan dosis *tapering-off*: 2x 62,5 mg pada hari ke-2 dan 1x 62,5 mg pada hari ke-3 (hari terakhir) serta injeksi mecobalamin 2x500 µg. Pada hari perawatan ke-4 di rumah sakit, pasien mengalami perbaikan klinis lagofthalmus, lakrimasi, dan perbaikan derajat kelemahan nervus VII (skala House-Brackmann menjadi skor II) serta penurunan skor NPRS nyeri kepala. Tidak ada efek samping yang muncul setelah pemberian metilprednisolon dan selama dirawat pasien tidak mendapatkan program fisioterapi.

DISKUSI

Pada kondisi kehamilan, munculnya Bell's *palsy* pada kedua sisi wajah (kanan dan kiri) jarang dijumpai, jika ditemukan kondisi tersebut maka bisa termasuk sebuah tanda dari kondisi awal preeklamsia yang berpengaruh pada prognosis pasien.⁵ Teori ini membuat munculnya Bell's *palsy* pada ibu hamil tidak boleh dianggap remeh. Bell's *palsy* juga dilaporkan sebagai indikator *probable* preeklamsia hingga kondisi sindrom *haemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count* (HELLP).⁶ Namun, kondisi Bell's *palsy* juga dapat muncul tanpa disertai perburukan pada kondisi kehamilan dan menunjukkan perbaikan klinis yang baik.

Munculnya Bell's *palsy* pada kondisi kehamilan memiliki beberapa teori dari berbagai studi ilmiah, di antaranya: proses supresi sistem kekebalan tubuh, inflamasi, infeksi dari HZV, hingga teori tentang kenaikan *extracellular volume* pada ibu hamil yang erat kaitannya dengan risiko preeklamsia.⁷ Pada kehamilan trimester tiga terdapat kenaikan sirkulasi hormon kortisol pada darah sehingga menimbulkan kondisi immunosupresi yang dapat berkontribusi meningkatkan prevalensi kemunculan Bell's *palsy* pada kehamilan.⁸ Hubungan munculnya Bell's *palsy* pada kehamilan, terutama dengan preeklamsia, masih terus ditelaah.

Hormon steroid memiliki efek antiinflamasi dan antiedema yang baik, serta secara efektif memperbaiki paralisis otot wajah akibat edema nervus VII. Saat ini steroid menjadi lini pertama terapi Bell's *palsy*.⁹ Penggunaan obat metilprednisolon maupun prednisolon pada 72 jam pertama kemunculan gejala Bell's *palsy* dinilai paling efektif. Kombinasi terapi metilprednisolon dengan golongan obat lain seperti acyclovir sebagai agen antivirus (terkait teori infeksi HZV) terbukti tidak menunjukkan perbedaan signifikan jika dibandingkan dengan efektivitas terapi metilprednisolon tanpa kombinasi obat lain. Penggunaan kortikosteroid pada kondisi kehamilan sering kali menimbulkan kekhawatiran terkait efek samping untuk ibu dan janin.^{10,11} Tidak banyak bukti ilmiah yang menunjukkan terapi kortikosteroid meningkatkan risiko kelahiran *preterm*, preeklamsia, maupun gangguan pertumbuhan janin. Terapi kortikosteroid pada trimester tiga terbukti lebih aman dibandingkan pada trimester awal kehamilan. Penilaian risiko dan manfaat tetap harus dilakukan.¹² Pemberian kortikosteroid pada pasien Bell's *palsy* dalam kehamilan patut ditawarkan sebagai tatalaksana, tetapi pasien dengan komorbiditas yang bisa diperparah oleh

kortikosteroid seperti DM dan hipertensi tidak terkontrol memerlukan diskusi terbuka terkait efek samping yang mungkin muncul. Durasi terapi yang singkat dan dosis yang rendah dapat memitigasi risiko, tetapi tetap harus dilakukan penilaian risiko dan manfaat. Pemantauan maternal seperti tekanan darah, kadar gula darah, berat badan, dan infeksi dapat dilakukan pada pasien-pasien tersebut.¹³

Pada studi terbaru, injeksi metilprednisolon *retroauricular* diadopsi untuk pilihan terapi Bell's *palsy*. Dosis yang digunakan pada terapi ini kurang dari setengah dosis terapi prednison oral. Pada 5 hari pertama, bahkan hanya memerlukan $\frac{1}{4}$ dari dosis terapi prednison oral. Metode ini secara efektif mengurangi konsentrasi hormon steroid pada sirkulasi darah sehingga mengurangi risiko efek samping yang dapat muncul akibat penggunaan steroid seperti hipertensi dan kenaikan kadar gula darah.¹⁴ Hal ini tentu menguntungkan untuk kondisi pasien Bell's *palsy* yang sedang menjalani proses kehamilan, karena pengendalian tekanan darah menjadi hal penting dalam kehamilan apalagi ketika pasien berada dalam kondisi preeklamsia.

Prognosis Bell's *palsy* dapat diprediksi secara lebih akurat berdasarkan derajat degenerasi nervus VII. Bell's *palsy* memiliki prognosis yang buruk ketika lebih dari 90% nervus VII mengalami degenerasi pada gambaran pemeriksaan elektroneuromiografi.¹⁵ Dilaporkan beberapa faktor prognostik yang mempengaruhi perburukan Bell's *palsy* diantaranya: usia lebih dari 40 tahun, luaran klinis dan hasil elektrofisiologis yang buruk setelah 2 minggu pemberian terapi, dan riwayat DM atau hipertensi.¹⁶ Terdapat perbaikan prognosis erat kaitannya dengan onset serangan pada pasien usia muda, munculnya tanda perbaikan fungsional dalam 2 minggu setelah terapi, dan pemberian inisiasi terapi steroid dalam 72 jam sejak onset gejala muncul.¹⁷

KESIMPULAN

Laporan kasus ini menggambarkan tentang Bell's *palsy* pada ibu hamil dengan preeklamsia tanpa pemberat yang mengalami perbaikan klinis lagofthalmus, lakrimasi dan perbaikan derajat kelemahan nervus VII berdasarkan perbaikan skor House-Brackmann serta penurunan skor NPRS nyeri kepala setelah pemberian terapi metilprednisolon. Studi lebih lanjut dan perhatian khusus tentang potensi efek samping pemberian metilprednisolon untuk kasus Bell's *palsy* pada kehamilan di tiap trimester perlu dilakukan. Perbandingan antara *output* pemberian terapi pada onset dini (<72 jam) dibandingkan dengan onset >72 jam menjadi potensi faktor prognostik penting di masa yang akan datang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stuzin JM, Rohrich RJ. Facial nerve danger zones. Plastic and reconstructive surgery. 2020 Jan 1;145(1):99-102.
2. Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, Schwartz SR, Drumheller CM, Burkholder R, et al. Clinical practice guideline: Bell's palsy executive summary. Head and Neck Surgery. 2013 Nov;149(5):656-63.
3. Carmel Neiderman NN, Netanyahu Y, Ungar OJ, Handzel O, Masarwy R, Abu-Eta R, et al. Bell's palsy and pregnancy: incidence, comorbidities and complications. A meta-analysis and systematic review of the literature. Clinical Otolaryngology. 2023 Jul;48(4):576-86.
4. Shmorgun D, Chan WS, Ray JG. Association between Bell's palsy in pregnancy and pre-eclampsia. Qjm. 2002 Jun 1;95(6):359-62.
5. Bose S, Anjankar A. Incidence of facial nerve palsy in pregnancy. Cureus. 2022 Nov 12;14(11).
6. Hussain A, Nduka C, Moth P, Malhotra R. Bell's facial nerve palsy in pregnancy: a clinical review. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2017 May 19;37(4):409-15.
7. Pourrat O, Neau JP, Pierre F. Bell's palsy in pregnancy: underlying HELLP syndrome or pre-eclampsia?. Obstetric Medicine. 2013 Sep;6(3):132-3.
8. Carr BR, Parker Jr CR, Madden JD, MacDonald PC, Porter JC. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout human pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 1981 Feb 15;139(4):416-22.
9. Axelsson S, Berg T, Jonsson L, Engström M, Kanerva M, Pitkäranta A, et al. Prednisolone in Bell's palsy related to treatment start and age. Otolaryngology & Neurotology. 2011 Jan 1;32(1):141-6.
10. Heckmann JG, Urban PP, Pitz S, Guntinas-Lichius O. The diagnosis and treatment of idiopathic facial paresis (Bell's palsy). Deutsches Ärzteblatt International. 2019 Oct 11;116(41):692.
11. Roy A, Jose J, Kamath V, Matthew T. Efficacy of acyclovir and methylprednisolone versus methylprednisolone alone in the treatment of bell's palsy. InJournal of the Neurological Sciences. 2005 Nov 15;238:S207-S208.
12. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, Jobe AH, Stock SJ. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. Human reproduction update. 2016 Mar 1;22(2):240-59.
13. Fuzi J, Spencer S, Seckold E, Damiano S, Meller C. Bell's palsy during pregnancy and the post-partum period: A contemporary management approach. American Journal of Otolaryngology. 2021 May 1;42(3):102914.
14. Chen L, Li GH, Chen TY, Zheng YX. Methylprednisolone sodium succinate retroauricular injection combined with acupuncture in the treatment of Bell's Palsy. Heliyon. 2023 Jul 1;9(7).
15. Fisch U. Prognostic value of electrical tests in acute facial paralysis. Otolaryngology & Neurotology. 1984 Oct 1;5(6):494-498.
16. Yoo MC, Soh Y, Chon J, Lee JH, Jung J, Kim SS, et al. Evaluation of factors associated with favorable outcomes in adults with Bell palsy. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2020 Mar 1;146(3):256-63.
17. Stew B, Williams H. Modern management of facial palsy: a review of current literature. British journal of general practice. 2013 Feb 1;63(607):109-10.

Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian kejang pada tumor otak metastasis

Factors influencing seizure occurrence in brain metastases

Luhur Budi Adhiapto*, Rusdy Ghazali Malueka**, Atitya Fithri Khairani**

*SMF Saraf RSUD Kardinah, Kota Tegal, Jawa Tengah

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta/RSUP Dr Sardjito

ABSTRACT

Keywords:
Brain metastases,
seizures, risk factors

Background: Seizures are one of the common neurological symptoms found in patients with brain metastases. Seizures can worsen patient prognosis and significantly reduce their quality of life. Several factors contribute to seizure occurrence in brain metastases, including intratumoral, peritumoral, inflammatory, and genetic factors. However, studies on these factors remain limited, especially in Indonesia.

Objective: This study aims to identify the factors associated with seizure occurrence in patients with brain metastases and analyze their correlation with seizure incidence.

Method: This research employs a case-control study design with a total sampling of subject's brain metastases. Data were collected from the neuro-oncology registry and analyzed using bivariate and multivariate statistical tests to determine the relationship between specific factors and seizure occurrence.

Result: A total of 150 samples were obtained, with 74 classified as having seizures and 76 as non-seizure cases. Multivariate analysis revealed significant p -values for multiple metastatic lesions ($p=0.003$, odds ratio (OR): 3.39), the presence of peritumoral edema ($p=0.006$, OR: 2.88), chemotherapy ($p=0.021$ and OR: 0.38), radiotherapy ($p=0.003$ and OR: 0.27), and surgery ($p=0.019$ and OR: 0.36). A p -value <0.05 indicates that these factors significantly influence seizure occurrence in brain metastases.

Conclusion: Factors such as multiple lesions and peritumoral edema increase the incidence of seizures, while chemotherapy, radiotherapy, and surgery reduce the incidence of seizures in brain metastases.

ABSTRAK

Kata kunci:
tumor otak
metastasis, kejang,
faktor risiko

Latar Belakang: Kejang merupakan salah satu gejala neurologis yang sering ditemukan pada pasien dengan tumor otak metastasis. Kejang dapat memperburuk prognosis pasien serta menurunkan kualitas hidup mereka. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap kejadian kejang pada tumor otak metastasis meliputi faktor intratumoral, peritumoral, inflamasi, dan genetik. Namun, studi mengenai faktor-faktor ini masih terbatas, terutama di Indonesia.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi faktor-faktor yang berperan dalam kejadian kejang pada pasien dengan tumor otak metastasis serta menganalisis keterkaitan antara faktor-faktor tersebut dengan insidensi kejang.

Metode: Desain penelitian case-control dengan total sampling pasien tumor otak metastasis. Data dikumpulkan melalui registri neuroonkologi dan dianalisis dengan uji statistik bivariat dan multivariat untuk menentukan hubungan antara faktor-faktor tertentu dengan kejadian kejang.

Hasil: Sebanyak 150 sampel penelitian didapatkan 74 sampel masuk kategori kejang dan 76 sampel tidak kejang. Pada analisis multivariat didapatkan nilai p lesi metastasis multipel ($p=0,003$ dan odds ratio (OR): 3,39), adanya edema peritumoral ($p=0,006$ dan OR: 2,88), kondisi kemoterapi ($p=0,021$ dan OR: 0,38), radioterapi ($p=0,003$ dan OR: 0,27) dan operasi ($p=0,019$ dan OR: 0,36), nilai $p < 0,05$ menunjukkan faktor tersebut berpengaruh terhadap kejadian kejang pada tumor otak metastasis.

Kesimpulan: Faktor lesi multipel dan edema peritumoral meningkatkan kejadian kejang, sedangkan kemoterapi, radioterapi dan operasi pengangkatan tumor menurunkan kejadian kejang pada tumor otak metastasis.

Correspondence:
adhi.apto@gmail.com

PENDAHULUAN

Tumor otak metastasis merupakan jenis tumor yang berasal dari organ lain dan menyebar ke otak melalui peredaran darah atau sistem limfatik. Tumor ini menjadi komplikasi neurologis yang paling umum pada pasien kanker, dengan angka kejadian yang terus meningkat seiring dengan kemajuan teknologi dalam tatalaksana kanker primer yang memperpanjang harapan hidup pasien.¹ Insidensi tumor otak metastasis berkisar antara 100.000 hingga 170.000 kasus per tahun, dan angka ini diperkirakan lebih tinggi dengan adanya kemajuan dalam pencitraan radiologi yang memungkinkan deteksi dini.^{2,3}

Salah satu gejala yang sering terjadi pada pasien dengan tumor otak metastasis adalah kejang, yang ditemukan pada sekitar 10–20% kasus.⁴ Kejang dapat memperburuk prognosis pasien, meningkatkan risiko gangguan kognitif, serta menurunkan kualitas hidup akibat keterbatasan dalam aktivitas sehari-hari.⁵ Risiko kejang lebih tinggi pada tumor yang terletak di korteks serebri, terutama pada lobus frontal, temporal, dan parietal dibandingkan dengan lobus oksipital.⁶ Selain lokasi tumor, faktor usia juga berperan, di mana pasien yang lebih muda memiliki risiko kejang lebih tinggi dibandingkan mereka yang berusia di atas 60 tahun.⁷

Kejadian kejang pada pasien dengan tumor otak metastasis dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk faktor intratumoral, peritumoral, inflamasi, dan genetik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa lesi metastasis multipel, adanya edema peritumoral, serta tidak menjalani terapi seperti kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan dapat meningkatkan risiko kejang.^{8,9} Namun, penelitian mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian kejang pada tumor otak metastasis di Indonesia masih terbatas. Sebagian besar studi lebih banyak membahas tumor otak primer, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut yang berfokus pada populasi pasien dengan tumor otak metastasis. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi faktor-faktor yang berperan dalam kejadian kejang pada pasien dengan tumor otak metastasis serta menganalisis keterkaitan antara faktor-faktor tersebut dengan insidensi kejang.

METODE

Desain penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional menggunakan metode *case control* dengan *total sampling* untuk menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian kejang pada pasien dengan tumor otak metastasis.

Subjek penelitian

Subjek penelitian didapatkan setelah melalui kriteria inklusi yaitu: (1) Pasien yang terdiagnosis

tumor otak metastasis di RSUP Dr. Sardjito secara histopatologis atau terdiagnosis berdasarkan *computed tomography-scan* (CT-scan) maupun *magnetic resonance imaging* (MRI) kepala kontras dengan hasil pemeriksaan histopatologis tumor primer sebelumnya, dan (2) Terdokumentasi dalam *Cancer Registry Form* Neuroonkologi. Kriteria eksklusi yaitu: (1) Pasien tumor otak metastasis yang mempunyai riwayat epilepsi primer sebelumnya, dan (2) Kejadian kejang karena gangguan metabolik (glukosa serum <36 mg/dL atau >450 mg/dL, natrium <115 mg/dL, kalsium <5 mg/dL, magnesium $<0,8$ mg/dL, *blood urea nitrogen* (BUN) >100 mg/dL, kreatinin >10 mg/dL).

Variabel penelitian

Variabel penelitian ini meliputi: (1) Variabel bebas adalah usia, jenis kelamin, jenis tumor primer, jumlah lesi metastasis, letak lesi metastasis, keberadaan edema peritumoral, riwayat radioterapi, riwayat kemoterapi, riwayat tindakan operatif; dan (2) Variabel tergantung adalah kejadian kejang.

Analisis statistik

Analisis data yang dilakukan adalah melihat faktor kanker primer, lokasi lesi, jumlah lesi, edema otak, kemoterapi, radioterapi, operasi, usia, dan jenis kelamin pada pasien kanker otak dengan kejadian kejang. Pada penelitian dilakukan dengan menggunakan analisis data *Chi square test*. Pada *Chi square test* akan dilakukan penglihatan untuk melihat *p-value* dan *odds ratio* (OR). Pada *p-value* jika didapat nilai $<0,05$ menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara faktor risiko dengan kejang sedangkan pada OR menunjukkan seberapa berpengaruh adanya faktor risiko untuk memicu terjadinya kejang.

Konsiderasi etik

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari *Medical and Health Research Ethics Committee* (MHREC) FK-KMK UGM dengan nomor KE/FK/1661/EC/2024. Data ambil dan dianalisis dari *Cancer Registry Form* Neuroonkologi.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini melibatkan 150 pasien yang didiagnosis dengan tumor otak metastasis dan dibagi menjadi 74 pasien dengan kejang (kelompok kasus) dan 76 pasien tanpa kejang (kelompok kontrol). Analisis karakteristik dasar menunjukkan bahwa mayoritas subjek berada dalam rentang usia 40–65 tahun, dengan distribusi jenis kelamin yang relatif seimbang antara laki-laki dan perempuan. Hasil penelitian dimuat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Analisis bivariat pada faktor yang mempengaruhi kejadian kejang pada tumor otak metastasis.

Karakteristik		Kejang (n=74)	Tidak kejang (n=76)	OR	P value
N total=150					
Kanker primer	Kanker payudara	22 (59%)	15 (41%)		0,043
	Kanker serviks	2 (33%)	4 (67%)		0,032
	Kanker paru-paru	23 (52%)	21 (48%)		0,032
	Kanker lain	29 (45%)	34 (54%)		0,032
Keterlibatan lobus/letak lesi	Frontal	42 (51%)	40 (49%)		0,612
	Parietal	28 (51%)	27 (49%)		0,769
	Occipital	31 (48%)	33 (52%)		0,850
	Temporal	14 (52%)	13 (48%)		0,773
Jumlah lesi	Single	34 (64%)	19 (36%)	2,43	0,043
	Multiple	42 (43%)	55 (57%)		0,032
Keberadaan edema	Tidak	53 (62%)	33 (38%)	2,86	0,032
	Ya	23 (36%)	41 (64%)		0,032
Tatalaksana kemoterapi	Tidak	43 (44%)	54 (56%)	0,45	0,612
	Ya	33 (62%)	20 (38%)		0,769
Tatalaksana radioterapi	Tidak	47 (45%)	57 (55%)	0,48	0,850
	Ya	29 (63%)	17 (37%)		0,773
Tatalaksana operasi	Tidak	49 (46%)	58 (54%)	0,50	0,043
	Ya	27 (63%)	16 (37%)		0,032
Usia	>60 tahun	52 (57%)	39 (43%)	1,94	0,032
	≤60 tahun	24 (41%)	35 (59%)		0,032
Jenis kelamin	Laki-laki	28 (55%)	23 (45%)	0,773	0,612
	Perempuan	48 (48%)	51 (52%)		0,769

Keterangan: OR: *odds ratio*.

Berdasarkan hasil bivariat di atas apabila nilai $p < 0,25$ maka dilanjutkan dengan analisis multivariat. Hasil analisis multivariat ditampilkan pada **Tabel 2**. Dari hasil analisis didapatkan bahwa apabila seluruh faktor risiko dipertimbangkan pada satu waktu yang sama ditemukan bahwa kategori yang paling berpengaruh sesuai urutan adalah jumlah lesi, edema peritumoral, tatalaksana kemoterapi, radioterapi, dan tindakan operasi. Hal ini dapat dilihat dengan nilai $p < 0,05$, sedangkan pada kategori usia, letak lesi, dan jenis kanker primer tidak memiliki pengaruh menurut uji multivariat.

Tabel 2. Analisis multivariat pada faktor yang mempengaruhi kejadian kejang pada tumor otak metastasis.

Faktor	OR	P value
Lesi multipel	3,39	0,003*
Edema peritumoral	2,88	0,006*
Kemoterapi	0,38	0,021*
Radioterapi	0,27	0,003*
Tindakan operasi	0,36	0,019*
Kategori usia	2,12	0,058
Jenis kanker primer	0,24	0,342

* = nilai $p < 0,05$ menunjukkan signifikan.Keterangan: OR: *odds ratio*.

DISKUSI

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang berperan dalam kejadian kejang pada pasien dengan tumor otak metastasis. Hasil analisis menunjukkan bahwa faktor lesi metastasis

multipel, edema peritumoral, tidak menjalani kemoterapi, tidak menjalani radioterapi, dan tidak menjalani pembedahan memiliki hubungan yang signifikan dengan insidensi kejang. Hasil ini sejalan dengan berbagai penelitian sebelumnya yang mengungkapkan bahwa faktor-faktor tersebut berkontribusi terhadap peningkatan aktivitas epileptogenik pada pasien dengan tumor otak metastasis.^{8,9}

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa lesi metastasis multipel mempengaruhi kejadian kejang di mana pasien dengan lesi metastasis multipel memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejang dibandingkan pasien dengan lesi soliter ($p=0,003$), hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya di mana lesi multipel menjadi faktor risiko kejang.⁶ Lesi multipel dikaitkan terhadap ketidakseimbangan neurotransmitter dan gangguan elektrofisiologi sehingga menciptakan fokus iritasi yang mengganggu fungsi kortikal normal dan meningkatkan hipereksitabilitas di jaringan otak yang lebih luas yang berpotensi menimbulkan kejang.^{9,10}

Faktor edema peritumoral juga dapat menjadi pemicu kejang, dari hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa adanya edema peritumoral berhubungan signifikan dengan peningkatan risiko kejang pada pasien tumor otak metastasis ($p=0,006$). Penelitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa kejadian kejang praoperasi pada pasien dengan tumor otak metastasis berkorelasi secara signifikan dengan keberadaan dan volume

edema yang mengelilingi tumor.¹¹ Hal ini terjadi karena peningkatan tekanan intrakranial dan menyebabkan hipoksia jaringan otak, yang pada akhirnya mengganggu keseimbangan ionik serta meningkatkan pelepasan neurotransmitter eksitatorik, seperti glutamat, yang berperan dalam mekanisme epileptogenesis.^{12,13} Hal ini menyebabkan edema yang lebih luas sering dikaitkan dengan kejadian kejang yang lebih sering dan lebih berat.¹⁴

Faktor lain yang berhubungan secara signifikan terhadap kejadian kejang adalah faktor terkait tatalaksana di mana tidak menjalani kemoterapi, radioterapi, maupun pembedahan mempengaruhi kejadian kejang yang lebih sering. Subjek yang tidak menjalani kemoterapi ($p=0,021$) memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejang dibandingkan pasien yang menerima kemoterapi. Hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa manajemen metastasis otak yang efektif, termasuk penggunaan kemoterapi, dikaitkan dengan insiden kejang yang lebih rendah.¹⁵ Beberapa agen kemoterapi memiliki efek neuroprotektif yang dapat membantu menekan aktivitas epileptogenik pada tumor otak metastasis.^{9,16}

Faktor selanjutnya yang berhubungan secara signifikan terhadap kejadian kejang adalah tidak menjalani radioterapi ($p=0,003$) yang memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejang. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya di mana pasien yang menjalani radioterapi untuk lesi otak metastasis mengalami penurunan frekuensi kejang yang signifikan, dengan tingkat pengendalian kejang sekitar 76% pada satu tahun pascaperawatan.¹⁷ Radioterapi memiliki peran dalam mengecilkan ukuran tumor, mengurangi tekanan intrakranial, serta meminimalkan efek epileptogenik tumor pada jaringan otak.¹⁸ Meskipun radiasi dapat menyebabkan peradangan akut, pada akhirnya radiasi dapat menyebabkan lingkungan yang lebih stabil di otak, sehingga mengurangi kemungkinan timbulnya kejang.¹⁹ Hal serupa juga dikatakan bahwa pasien dengan tumor otak metastasis yang menerima *whole brain radiotherapy* (WBRT) memiliki insidensi kejang yang lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak menerima radioterapi.²⁰

Pada penelitian ini subjek yang tidak menjalani pembedahan ($p=0,019$) memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejang. Hal ini didukung oleh penelitian terdahulu yang menemukan bahwa 16,8% pasien dengan metastasis otak mengalami kejang sebelum intervensi bedah, tetapi angka ini menurun secara signifikan setelah operasi, yang menunjukkan bahwa reseksi bedah secara efektif dapat mengurangi aktivitas kejang.⁸ Reseksi tumor secara langsung dapat menghilangkan sumber utama eksitasi epileptogenik,

sehingga pasien yang tidak menjalani pembedahan memiliki risiko kejang yang lebih tinggi.¹³ Pembedahan efektif dalam mengurangi kejang pada pasien dengan tumor otak metastasis, terutama jika reseksi dilakukan secara luas dan menyeluruh sehingga sumber aktivitas iritatif ini akan dihilangkan, yang secara signifikan dapat mengurangi kemungkinan terjadinya kejang.²¹

Pada penelitian ini, kami berusaha untuk meminimalkan bias variabel metabolik dengan mencantumkan nominal *cut-off* dari nilai laboratorium pada kriteria eksklusi. Di sisi lain, tidak didapatkannya profil molekuler tumor primer dari data sekunder menjadi keterbatasan dari penelitian ini, sehingga tidak dapat dilakukan analisis lebih lanjut terkait pengaruh profil molekuler tumor primer terhadap kejadian kejang pada tumor otak metastasis.

KESIMPULAN

Faktor lesi multipel dan edema peritumoral meningkatkan kejadian kejang, sedangkan kemoterapi, radioterapi dan operasi pengangkatan tumor menurunkan kejadian kejang pada tumor otak metastasis.

Penelitian diharapkan dapat dijadikan acuan literasi akademik terkait tumor otak metastasis dan lebih jauh dapat dijadikan referensi penelitian lebih lanjut terkait tumor otak metastasis. Penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi dasar edukasi kepada keluarga dan atau pasien terkait kepatuhan untuk mengikuti program lanjut terkait penanganan komprehensif tumor otak metastasis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Preusser M, Winkler F, Valiente M, Manegold C, Moyal E, Widhalm G, et al. Recent advances in the biology and treatment of brain metastases of non-small cell lung cancer: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. *ESMO open*. 2018 Jan 1;3(1):e000262.
2. Choi MR, Bardhan R, Stanton-Maxey KJ, Badve S, Nakshatri H, Stantz KM, et al. Delivery of nanoparticles to brain metastases of breast cancer using a cellular Trojan horse. *Cancer nanotechnology*. 2012 Dec;3:47-54.
3. Franchino F, Rudà R, Soffietti R. Mechanisms and therapy for cancer metastasis to the brain. *Frontiers in oncology*. 2018 May 24;8:161.
4. Rodin D, Banihashemi B, Wang L, Lau A, Harris S, Levin W, et al. The Brain Metastases Symptom Checklist as a novel tool for symptom measurement in patients with brain metastases undergoing whole-brain radiotherapy. *Current Oncology*. 2016 Jun 9;23(3):e239.
5. Novak A, Vizjak K, Rakusa M. Cognitive impairment in people with epilepsy. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Jan 5;11(1):267.
6. Çetin ÖE, İşler C, Uzan M, Özkara Ç. Epilepsy-related brain tumors. *Seizure*. 2017 Jan 1;44:93-7.
7. Su X, Chen HL, Wang ZY, Lan Q. Relationship between tumour location and preoperative seizure incidence in patients with gliomas: a systematic review and meta-analysis.

- Epileptic Disorders. 2015 Dec;17(4):397-408.
8. Puri PR, Johannsson B, Seyedi JF, Halle B, Schulz M, Pedersen CB, et al. The risk of developing seizures before and after surgery for brain metastases. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020 Jun 1;193:105779.
9. Garcia JH, Morshed RA, Chung J, Chavez MA, Sudhakar V, Saggi S, et al. Factors associated with preoperative and postoperative seizures in patients undergoing resection of brain metastases. *Journal of Neurosurgery*. 2022 Apr 29;138(1):19-26.
10. Nordberg J, Schaper FL, Bucci M, Nummenmaa L, Joutsa J. Brain lesion locations associated with secondary seizure generalization. *medRxiv*. 2021 Apr 22:2021-04.
11. Teske N, Teske NC, Greve T, Karschnia P, Kirchleitner SV, Harter PN, et al. Perifocal edema is a risk factor for preoperative seizures in patients with meningioma WHO grade 2 and 3. *Acta Neurochirurgica*. 2024 Apr 6;166(1):170.
12. Sankey EW, Tsvankin V, Grabowski MM, Nayar G, Batich KA, Risman A, et al. Operative and peri-operative considerations in the management of brain metastasis. *Cancer medicine*. 2019 Nov;8(16):6809-31.
13. Mohan AC, Weiner HL, Mohila CA, Adesina A, Chintagumpala M, Curry D, et al. Epilepsy outcome following resection of low-grade brain tumors in children. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2019 Mar 22;23(6):726-31.
14. Soffietti R, Franchino F, Rudà R. Brain metastasis as complication of systemic cancers. *Cancer Neurology in Clinical Practice: Neurological Complications of Cancer and its Treatment*. 2018:57-79.
15. Wolpert F, Lareida A, Terziev R, Grossenbacher B, Neidert MC, Roth P, et al. Risk factors for the development of epilepsy in patients with brain metastases. *Neuro-oncology*. 2020 May 15;22(5):718-28.
16. Singnurkar A, Poon R, Metser U. Comparison of 18F-FDG-PET/CT and 18F-FDG-PET/MR imaging in oncology: a systematic review. *Annals of nuclear medicine*. 2017 Jun;31:366-78.
17. Rades D, Witteler J, Kjaer TW, Tvilsted S, Schild SE. Occurrence of seizures prior to single-fraction radiosurgery or multi-fraction stereotactic radiotherapy in patients with very few brain metastases. *Anticancer Research*. 2020 Jun 1;40(6):3499-504.
18. Donovan EK, Parpia S, Greenspoon JN. Incidence of radionecrosis in single-fraction radiosurgery compared with fractionated radiotherapy in the treatment of brain metastasis. *Current Oncology*. 2019 Jun 1;26(3):e328.
19. Witteler J, Kjaer TW, Tvilsted S, Schild SE, Rades D. Pre-treatment seizures in patients with 1-3 cerebral metastases receiving local therapies plus whole-brain radiotherapy. *in vivo*. 2020 Sep 1;34(5):2727-31.
20. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG oncology CC001. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Apr 1;38(10):1019-29.
21. Wagner A, Haag E, Joerger AK, Jost P, Combs SE, Wostrack M, et al. Comprehensive surgical treatment strategy for spinal metastases. *Scientific reports*. 2021 Apr 12;11(1):7988.

Rasio glukosa terhadap kalium sebagai prediktor keparahan dan status fungsional pasien stroke

Glucose to potassium ratio as a predictor of severity and functional status in stroke patients

Rizki Parlindungan Ritonga*, Abdul Gofir**, Indarwati Setyaningsih**

*SMF Saraf RSUD Tulang Bawang Barat, Lampung

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta/RSUP Dr Sardjito

Abstract

Keywords:
ischemic stroke,
glucose to potassium ratio
(GPR), NIHSS,
Barthel Index,
prognosis prediction

Background: Stroke is the leading cause of disability and mortality worldwide. The glucose to potassium ratio (GPR) has been studied as a potential biomarker in various neurological conditions. However, its relationship with stroke severity and functional status in ischemic stroke patients remains underexplored.

Objective: This study aims to evaluate the glucose-to-potassium ratio as a predictor of stroke severity and functional status in ischemic stroke patients at Dr. Sardjito General Hospital, Yogyakarta.

Method: This study employed an analytical observational design with a retrospective cohort approach. Data were obtained from medical records of ischemic stroke patients treated at Dr. Sardjito General Hospital from January 2021 to December 2023. The analyzed variables included demographic, clinical, and laboratory data, as well as National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Barthel Index scores to assess stroke severity and functional status. Bivariate and multivariate statistical analyses were conducted.

Result: Among 540 analyzed patients, the mean age was 61.51 ± 12.94 years, with 54.1% being male. The analysis showed that the GPR positively correlated with stroke severity based on NIHSS ($p < 0.05$). Additionally, a significant association was found between GPR and functional status based on the Barthel Index ($p < 0.05$).

Conclusion: The GPR can serve as a predictor of stroke severity and functional status in ischemic stroke patients. These findings may provide a basis for utilizing GPR in the early management of ischemic stroke patients.

Abstrak

Kata kunci:
stroke infark rasio glukosa
terhadap kalium (GPR)
NIHSS, Barthel Index,
prediksi prognosis

Latar Belakang: Stroke merupakan penyebab utama disabilitas dan kematian di seluruh dunia. Rasio glukosa terhadap kalium serum (glucose to potassium ratio; GPR) telah dipelajari sebagai biomarker potensial dalam berbagai kondisi neurologis. Namun, hubungannya dengan derajat keparahan dan status fungsional pasien stroke infark masih belum banyak diteliti.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi rasio glukosa terhadap kalium serum sebagai prediktor keparahan dan status fungsional pasien stroke infark di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Metode: Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan pendekatan kohort retrospektif. Data diperoleh dari rekam medis pasien stroke infark yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito pada periode Januari 2021–Desember 2023. Variabel yang dianalisis meliputi data demografik, klinis, laboratorium, dan skor National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) serta Barthel Index untuk menilai keparahan stroke dan status fungsional. Analisis dilakukan dengan uji statistik bivariat dan multivariat.

Hasil: Dari 540 pasien yang dianalisis, rerata usia pasien adalah $61,51 \pm 12,94$ tahun, dengan 54,1% laki-laki. Analisis menunjukkan bahwa GPR memiliki korelasi positif dengan derajat keparahan stroke berdasarkan NIHSS ($p < 0,05$). Selain itu, terdapat hubungan signifikan antara GPR dengan status fungsional pasien berdasarkan Barthel Index ($p < 0,05$).

Kesimpulan: GPR dapat digunakan sebagai prediktor keparahan dan status fungsional pasien stroke infark. Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar untuk pemanfaatan GPR dalam manajemen awal pasien stroke infark..

Correspondence:
rizkiparlindunganritonga@mail.ugm.ac.id

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab utama disabilitas dan kematian global.¹ Pada tahun 2010–2020, prevalensi stroke berdasarkan usia meningkat sebesar 0,77%.² Stroke infark menyumbang lebih dari 70% kasus stroke di Indonesia.³ Suatu studi di Cina mengungkapkan bahwa 45% penderita stroke memiliki gejala sisa berupa gangguan fungsional yang menyebabkan penderita stroke membutuhkan bantuan orang lain untuk melakukan aktivitas sehari-hari dan menjadi beban dalam keluarga.⁴

Evolusi status fungsional selama hari pertama hingga beberapa minggu pertama setelah stroke sangat dinamis dan hubungan status fungsional awal dengan hasil luaran jangka panjang harus diselidiki lebih lanjut. *Biomarker* dapat membantu memprediksi hasil luaran pasien stroke.⁵ Saat ini, dilakukan upaya intensif untuk menemukan prediktor yang sederhana, mudah, dan dapat menunjang pengambilan keputusan pada pasien stroke iskemik. Penggunaan *biomarker* yang tersirkulasi dalam darah sering digunakan dalam *setting* klinis. Maka, hubungan antara *biomarker* yang tersirkulasi dengan prognosis stroke telah menuai perhatian baru-baru ini. Salah satunya yaitu glukosa dan kalium serum. Glukosa dan kalium serum merupakan dua indikator darah yang penting dan umum digunakan secara klinis. Gangguan pada keduanya berhubungan dengan risiko stroke.⁶

Efek potensial kombinasi glukosa dan kalium serum, yang direpresentasikan oleh *glucose to potassium ratio* (GPR), telah digunakan dalam beberapa studi dan menunjukkan sebagai faktor prognostik awal terhadap cedera sistem saraf pusat seperti perdarahan intraserebral akut,⁷ *aneurysmal subarachnoid hemorrhage* (aSAH),⁸ dan cedera kepala traumatik berat.⁹ Walaupun demikian, penggunaan GPR pada pasien stroke iskemik masih relatif jarang dan belum banyak diteliti, sehingga hubungan antara GPR dan hasil luaran klinis pasien stroke iskemik masih belum diketahui secara jelas. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi GPR sebagai prediktor keparahan stroke dan status fungsional pasien stroke infark di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif dengan pengambilan data dari rekam medis pasien stroke infark di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada periode Januari 2021–Desember 2023. Kriteria inklusi meliputi pasien dengan stroke infark yang dikonfirmasi melalui *Computed tomography-scan* (CT-scan) kepala dan memiliki data laboratorium lengkap. Pasien dengan riwayat stroke rekuren atau dalam terapi steroid dieksklusi.

Variabel utama yang diukur meliputi GPR, derajat keparahan stroke berdasarkan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), status fungsional berdasarkan *Barthel Index*, serta faktor klinis dan laboratorium lainnya seperti usia, jenis kelamin, hipertensi, diabetes, dan indeks massa tubuh. Derajat keparahan stroke dikategorikan ringan jika skor NIHSS ≤ 5 dan sedang–berat jika > 5 . Status fungsional dikategorikan sebagai baik jika skor *Barthel Index* ≥ 60 dan buruk jika < 60 . Analisis statistik dilakukan dengan uji bivariat dan regresi logistik multivariat untuk mengevaluasi hubungan antara GPR dan hasil klinis pasien. Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan penelitian kuantitatif kohort retrospektif, variabel bebas dan variabel terikat dinilai pada saat yang bersamaan dan tidak dilakukan intervensi pada subjek penelitian.

Penelitian ini telah mendapatkan rekomendasi dari Komisi Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, dengan nomor KE/FK/0245/EC/2024.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan penelitian terhadap 540 pasien, sebagian besar pasien adalah laki-laki (54,1%) dengan usia rata-rata $61,51 \pm 12,94$ tahun, serta memiliki riwayat penyakit penyerta seperti hipertensi (73,9%) dan dislipidemia (54,1%). Berdasarkan hasil penilaian derajat keparahan dengan skor NIHSS, rata-rata skor adalah $8,11 \pm 9,61$, yang menunjukkan sebagian besar pasien mengalami stroke ringan sebanyak 55,9%. Selanjutnya, penilaian status fungsional dengan skor *Barthel Index* menunjukkan rata-rata skor $56,59 \pm 36,04$, dengan mayoritas pasien memiliki disabilitas ringan sebanyak 55%. Karakteristik dasar subjek penelitian ditunjukkan oleh **Tabel 1**.

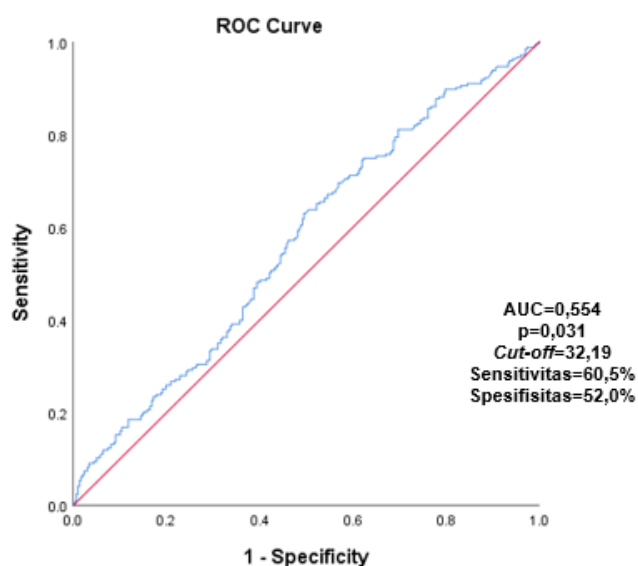
Dalam penelitian ini, kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) digunakan untuk menemukan nilai *cut-off* optimal untuk GPR, yang belum ditetapkan. Kurva ROC disajikan dalam **Gambar 1**. Nilai *cut-off* optimal yang ditemukan adalah 32,19 dengan sensitivitas 60,5% dan spesifisitas 52%. Setelah nilai *cut-off* ini ditetapkan, analisis regresi logistik multivariat dilakukan, yang menunjukkan bahwa GPR memiliki hubungan yang signifikan dengan *Barthel Index* ($p=0,006$) dengan *odds ratio* (OR) sebesar 1,69. Hasilnya, pasien dengan nilai GPR $\geq 32,19$ memiliki kemungkinan 1,69 kali lebih besar untuk mengalami status fungsional yang buruk, dibandingkan dengan pasien yang memiliki nilai GPR $< 32,19$. **Tabel 2** menunjukkan hasil uji multivariat untuk melihat adanya hubungan antara GPR dengan *Barthel Index*.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian.

Karakteristik		Mean±SD	n	%
Usia (tahun)		61,51±12,94		
Jenis kelamin	Laki-laki		292	54,1%
	Perempuan		248	45,9%
IMT (kg/m ²)		24,03±3,84		
Onset stroke (jam)		33,76±39,0		
Total GCS		14,00±2,47		
Penurunan kesadaran	Tidak		425	78,7%
	Ya		115	21,3%
Kejang	Tidak		503	93,1%
	Ya		37	6,9%
Hipertensi	Tidak		141	26,1%
	Ya		399	73,9%
Diabetes melitus	Tidak		352	65,2%
	Ya		188	34,8%
Penyakit jantung	Tidak		378	70,0%
	Ya		162	30,0%
Dislipidemia	Tidak		248	45,9%
	Ya		292	54,1%
Merokok	Tidak		383	70,9%
	Ya		157	29,1%
Penyakit ginjal	Tidak		407	94,4%
	Ya		24	5,6%
Skor ASPECT		6,82±3,41		
Length of stay (hari)		6±4		
GDS		148,87±73,74		
Kalium		3,97±0,65		
GPR		37,99±17,12		
NIHSS		8,11±9,61		
	Ringan		302	55,9%
Barthel Index	Sedang-berat		238	44,1%
	Ringan	56,59±36,04	297	55,0%
	Sedang-berat		243	45,0%

Keterangan: SD: standar deviasi; IMT: indeks massa tubuh; GCS: *Glasgow Coma Scale*; ASPECT: *Alberta Stroke Program Early CT Score*; GDS: gula darah sewaktu; GPR: *glucose to potassium ratio*; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.

Selanjutnya juga dilakukan analisis multivariat terhadap derajat keparahan yang dinilai menggunakan NIHSS. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa GPR berhubungan signifikan dengan derajat keparahan stroke ($p=0,027$) dengan OR sebesar 1,52. Secara klinis, hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan GPR $\geq 32,19$ memiliki kemungkinan 1,52 kali lebih besar untuk mengalami stroke dengan derajat sedang hingga berat dibandingkan pasien dengan GPR $< 32,19$, setelah dikontrol terhadap variabel lain. Selain GPR, faktor lain yang juga berpengaruh signifikan terhadap derajat keparahan stroke adalah usia ($p=0,020$), penyakit ginjal ($p=0,024$), dan total skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) ($p=0,001$). **Tabel 3** menunjukkan hasil analisis multivariat dengan metode regresi logistik yang menunjukkan hubungan antara GPR dengan NIHSS.

**Gambar 1.** Kurva ROC GPR terhadap Barthel Index.

DISKUSI

Pada penelitian ini, GPR memiliki hubungan signifikan terhadap Barthel *Index* dan NIHSS. Hal tersebut sejalan dengan penelitian Wu *et al.* yang menunjukkan bahwa tingginya GPR serum

berhubungan secara independen dengan buruknya luaran berdasarkan skor *modified Rankin scale* (mRS) pada pasien dengan perdarahan intraserebral.⁷ Lu *et al.* juga menyatakan bahwa terdapat hubungan signifikan antara kadar GPR dan mortalitas 30 hari pada pasien stroke iskemik.⁶

Tabel 2. Hubungan antara GPR dengan Barthel *Index*.

Faktor	Tahap 1		Tahap 2	
	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)
GPR	0,006*	1,71 (1,17–2,49)	0,006*	1,69 (1,16–2,47)
Usia (tahun)	0,002*	1,03 (1,01–1,04)	0,002*	1,03 (1,01–1,04)
IMT	0,010*	0,93 (0,89–0,98)	0,008*	0,93 (0,88–0,98)
Kejang	0,139	1,77 (0,83–3,76)		
Total GCS	0,001*	0,83 (0,76–0,91)	0,001*	0,83 (0,76–0,91)

* = nilai $p < 0,05$ menunjukkan signifikan.

Keterangan: OR: *odds ratio*; CI: *confidence interval*; GPR: *glucose to potassium ratio*; IMT: indeks massa tubuh; GCS: *Glasgow coma scale*.

GPR merupakan parameter yang dapat diukur dengan cepat dan mudah, karena merupakan gabungan dari dua indikator darah yang penting dan umum digunakan secara klinis, yaitu glukosa dan kalium.^{6,10} Peningkatan GPR serum berhubungan erat dengan peningkatan keparahan dan prognosis yang buruk pada beberapa kondisi patologis.⁷ Indeks GPR juga dapat mencerminkan disregulasi sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) dan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pascastroke iskemik, yang menandakan kondisi *stress injury*.⁶

Belum banyak penelitian sebelumnya yang menggunakan GPR sebagai parameter laboratorium untuk menentukan prognosis stroke infark. Namun, beberapa studi telah membahas mengenai hiperglikemia dan hipokalemia sebagai faktor

prognostik dari luaran stroke infark dengan hasil yang sejalan dengan penelitian ini. Penelitian Rinkel *et al.* mengungkap bahwa hiperglikemia yang terjadi saat rawatan berhubungan dengan hasil luaran fungsional yang lebih buruk dan peningkatan mortalitas pada pasien stroke iskemik.¹¹ Wang *et al.* juga menemukan bahwa rendahnya kadar kalium serum berhubungan dengan luaran fungsional yang buruk pada pasien stroke iskemik akut.¹² Keadaan hiperglikemia dapat menginduksi cedera otak karena terjadi asidosis intraseluler pada jaringan otak iskemik yang menyebabkan disfungsi mitokondria. Selain itu, hiperglikemia dapat menstimulasi pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan nitrogen yang berperan dalam perkembangan cedera reperfusi berupa edema serebral dan transformasi hemoragik.¹¹

Tabel 3. Hubungan antara GPR dengan NIHSS.

	Tahap 1		Tahap 2		Tahap 3	
	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)
GPR	0,120	1,37 (0,92–2,05)	0,122	1,37 (0,91–2,05)	0,027*	1,52 (1,04–2,22)
Usia (tahun)	0,026*	1,01 (1,00–1,03)	0,023*	1,01 (1,00–1,03)	0,020*	1,01 (1,00–1,03)
Kejang	0,246	1,57 (0,73–3,38)				
DM	0,136	1,37 (0,90–2,08)	0,132	1,37 (0,90–2,08)		
Penyakit ginjal	0,027*	2,92 (1,13–7,57)	0,023*	2,99 (1,16–7,74)	0,024*	2,97 (1,15–7,64)
Total GCS	0,001*	0,72 (0,64–0,81)	0,001*	0,72 (0,64–0,81)	0,001*	0,72 (0,64–0,81)
R ²		19,3%		19,0%		18,5%

* = nilai $p < 0,05$ menunjukkan signifikan.

Keterangan: OR: *odds ratio*; CI: *confidence interval*; GPR: *glucose to potassium ratio*; DM: diabetes melitus; GCS: *Glasgow coma scale*.

Analisis yang dilakukan oleh Wang *et al.* pada 10.299 pasien stroke iskemik akut atau *transient ischemic attack* (TIA) menunjukkan bahwa hipokalemia merupakan prediktor semua penyebab kematian dan hasil luaran fungsional yang buruk pada stroke. Mekanisme yang mendasarinya adalah bahwa hipokalemia dapat menurunkan konduksi hiperpolarisasi pada kanal kalium sel, mendorong

pembentukan radikal bebas, dan menyebabkan disfungsi endotel. Pengaruh langsung kalium terhadap luaran stroke berhubungan dengan rendahnya konsentrasi kalium ekstraseluler pada depolarisasi membran, yang menyebabkan vasokonstriksi dan gangguan fungsi neurologis.¹²

Dalam konteks ini, GPR yang menggabungkan kadar glukosa dan kalium serum dapat menjadi alat

skrining yang praktis di instalasi gawat darurat maupun ruang perawatan intensif untuk mengidentifikasi pasien stroke dengan risiko luaran fungsional yang buruk secara cepat dan sederhana, sehingga memungkinkan dilakukannya penanganan awal yang lebih tepat sasaran.

Studi ini memiliki beberapa keterbatasan, termasuk sifat retrospektifnya yang bergantung pada data rekam medis, sehingga rentan terhadap ketidaklengkapan data dan inkonsistensi pencatatan. Selain itu, desain retrospektif membatasi kemampuan untuk menetapkan hubungan kausal antara variabel, hanya sebatas asosiasi. Potensi bias seleksi juga dapat terjadi karena hanya pasien yang memiliki data laboratorium lengkap dan memenuhi kriteria inklusi yang dianalisis, sehingga hasil mungkin tidak sepenuhnya mewakili populasi stroke secara umum. Meskipun demikian, temuan ini memberikan dasar penting bagi penelitian prospektif lebih lanjut mengenai potensi GPR sebagai indikator awal dalam manajemen stroke.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa rasio glukosa terhadap kalium serum dapat digunakan sebagai prediktor keparahan dan status fungsional pasien stroke infark. GPR yang tinggi berhubungan dengan tingkat keparahan stroke yang lebih berat dan status fungsional yang lebih buruk. Penelitian lebih lanjut dengan desain prospektif diperlukan untuk mengonfirmasi temuan ini dan mengembangkan pedoman klinis berdasarkan GPR.

DAFTAR PUSTAKA

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022. *International Journal of Stroke*. 2022 Jan;17(1):18-29.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CA, Arora P, Avery CL, et al. Heart disease and stroke statistics—2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8):e93-621.
3. Harris S, Sungkar S, Rasyid A, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. TOAST Subtypes of Ischemic Stroke and Its Risk Factors: A Hospital-Based Study at Cipto Mangunkusumo Hospital, Indonesia. *Stroke research and treatment*. 2018;2018(1):9589831.
4. Yang Y, Shi YZ, Zhang N, Wang S, Ungvari GS, Ng CH, et al. The disability rate of 5-year post-stroke and its correlation factors: a national survey in China. *PloS one*. 2016 Nov 8;11(11):e0165341.
5. Montellano FA, Ungethüm K, Ramiro L, Nacu A, Hellwig S, Fluri F, et al. Role of blood-based biomarkers in ischemic stroke prognosis: a systematic review. *Stroke*. 2021 Feb;52(2):543-51.
6. Lu Y, Ma X, Zhou X, Wang Y. The association between serum glucose to potassium ratio on admission and short-term mortality in ischemic stroke patients. *Scientific Reports*. 2022 May 17;12(1):8233.
7. Wu XY, Zhuang YK, Cai Y, Dong XQ, Wang KY, Du Q, et al. Serum glucose and potassium ratio as a predictive factor for prognosis of acute intracerebral hemorrhage. *Journal of International Medical Research*. 2021 Apr;49(4):03000605211009689.
8. Fujiki Y, Matano F, Mizunari T, Murai Y, Tateyama K, Koketsu K, et al. Serum glucose/potassium ratio as a clinical risk factor for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*. 2017 Nov 17;129(4):870-5.
9. Zhou J, Yang CS, Shen LJ, Lv QW, Xu QC. Usefulness of serum glucose and potassium ratio as a predictor for 30-day death among patients with severe traumatic brain injury. *Clinica Chimica Acta*. 2020 Jul 1;506:166-71.
10. Demirtaş E, Korkmaz İ, Tekin YK, Demirtaş E, Çaltekin İ. Assessment of serum glucose/potassium ratio as a predictor for delayed neuropsychiatric syndrome of carbon monoxide poisoning. *Human & Experimental Toxicology*. 2021 Feb;40(2):207-13.
11. Rinkel LA, Nguyen TT, Guglielmi V, Groot AE, Posthuma L, Roos YB, et al. High admission glucose is associated with poor outcome after endovascular treatment for ischemic stroke. *Stroke*. 2020 Nov;51(11):3215-23.
12. Wang A, Tian X, Gu H, Zuo Y, Meng X, Chen P, et al. Electrolytes and clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Annals of translational medicine*. 2021 Jul;9(13):1069.

Defisiensi vitamin D terhadap kejadian *obstructive sleep apnea* (OSA): tinjauan pustaka

Vitamin D deficiency on obstructive sleep apnea (OSA) occurrence: literature review

Ferías Dwi Sembodo*, Astuti**, Indra Sari Kusuma Harahap**

* SMF Saraf RS PKU Muhammadiyah Petanahan, Kebumen

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang

ABSTRACT

Keywords:

OSA, vitamin D,
polysomnography

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a sleep-disordered breathing disorder characterized by recurrent upper airway obstruction, leading to hypoxia, daytime sleepiness, and increased risk of cardiovascular, cerebrovascular, and metabolic diseases. OSA has a significant prevalence, especially in men, obese individuals, and populations with certain risk factors. OSA is diagnosed through Polysomnography (PSG) examination that assesses the Apnea-Hypopnea Index (AHI). Recent studies have shown an association between OSA and low vitamin D levels. Several mechanisms linking these two conditions include decreased sunlight exposure due to daytime sleepiness, metabolic disorders in obesity, immune dysregulation, and airway muscle weakness due to vitamin D deficiency. On the other hand, low vitamin D levels can also worsen the severity of OSA through the mechanisms of gene polymorphism, chronic inflammation, and tonsil hypertrophy. OSA therapy involves the use of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), weight loss, and surgical intervention. Interestingly, long-term CPAP therapy can increase vitamin D levels in OSA patients, while vitamin D supplementation has been shown to improve sleep quality and reduce the severity of OSA. Given the complex bidirectional relationship between OSA and vitamin D deficiency, monitoring and management of vitamin D levels in OSA patients may be a useful additional strategy to improve clinical outcomes.

ABSTRAK

Kata kunci:

OSA, vitamin D,
polisomnografi

Obstructive sleep apnea (OSA) adalah gangguan pernapasan saat tidur yang ditandai dengan obstruksi saluran napas atas berulang, menyebabkan hipoksia, kantuk di siang hari, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, serebrovaskular, dan metabolik. OSA memiliki prevalensi yang signifikan, terutama pada pria, individu obesitas, dan populasi dengan faktor risiko tertentu. Diagnosis OSA dilakukan melalui pemeriksaan polisomnografi (PSG) yang menilai indeks apnea-hipopnea (AHI). Studi terkini menunjukkan adanya hubungan antara OSA dan kadar vitamin D yang rendah. Beberapa mekanisme yang menghubungkan kedua kondisi ini meliputi penurunan paparan sinar matahari akibat kantuk siang hari, gangguan metabolisme pada obesitas, disregulasi imun, serta kelemahan otot saluran napas akibat defisiensi vitamin D. Di sisi lain, kadar vitamin D yang rendah juga dapat memperburuk keparahan OSA melalui mekanisme polimorfisme gen, inflamasi kronis, serta hipertrofi tonsil. Terapi OSA melibatkan penggunaan continuous positive airway pressure (CPAP), penurunan berat badan, hingga intervensi bedah. Menariknya, terapi CPAP jangka panjang dapat meningkatkan kadar vitamin D pada pasien OSA, sementara suplementasi vitamin D telah terbukti dapat memperbaiki kualitas tidur dan menurunkan tingkat keparahan OSA. Dengan hubungan dua arah yang kompleks antara OSA dan defisiensi vitamin D, pemeriksaan serta manajemen kadar vitamin D pada pasien OSA dapat menjadi strategi tambahan yang bermanfaat untuk meningkatkan hasil klinis.

Correspondence:

ferias.dwi.s@mail.ugm.ac.id

PENDAHULUAN

Obstructive sleep apnea (OSA) merupakan obstruksi saluran napas yang terjadi saat tidur, mengakibatkan kualitas tidur buruk, tidur terfragmentasi, hipoksia, hiperkapnea, perubahan tekanan intratoraks, dan peningkatan aktivitas saraf simpatik saat tidur. OSA meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular, serebrovaskular, diabetes, morbiditas, dan mortalitas.^{1,2} Terapi *continuous positive airway pressure* (CPAP) meningkatkan kelangsungan hidup pada pasien OSA. CPAP secara signifikan menurunkan risiko kejadian kardiovaskular, dan tingkat mortalitas pada pasien OSA.³

Prevalensi OSA diperkirakan sebesar 14–50% pada pria dan 5–23% pada wanita. OSA terjadi pada berbagai kelompok usia. Namun, 80–90% kasus OSA pada dewasa belum terdiagnosis. Faktor risiko OSA antara lain: *overweight*, usia tua, lingkaran leher lebar, serta ukuran tonsil dan adenoid yang besar.⁴ Diagnosis baku emas OSA menggunakan pemeriksaan polisomnografi (PSG) saat tidur malam hari.⁵

Pada beberapa studi yang melibatkan pasien OSA, kadar vitamin D cenderung rendah. Defisiensi vitamin D ditemukan seiring dengan meningkatnya derajat keparahan OSA.⁶ Defisiensi vitamin D merupakan masalah global yang berdampak pada lebih dari satu miliar orang di dunia.⁷ Koeksistensi antara defisiensi vitamin D dengan OSA mulai menjadi perhatian. Tingkat keparahan OSA, koeksistensi dengan sindrom metabolik, dan durasi tidur yang pendek berpengaruh pada rendahnya kadar vitamin D.⁶ Studi lain pada anak-anak menunjukkan hal serupa, kadar vitamin D lebih rendah pada anak dengan OSA.⁸ Suplementasi vitamin D pada pasien OSA memberikan efek penurunan derajat keparahan OSA. Namun suplementasi vitamin D pada OSA belum banyak diteliti dan diterapkan.⁹

Terdapat kemungkinan hubungan dua arah antara OSA dan defisiensi vitamin D.¹⁰ Hingga saat ini, belum banyak penelitian yang mengevaluasi hubungan antara kadar vitamin D dengan OSA, serta manfaat suplementasi vitamin D pada OSA. Berdasarkan temuan diatas, penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan pembahasan lebih lanjut keterkaitan antara defisiensi vitamin D dengan kejadian OSA.^{6,7,11}

PEMBAHASAN

Obstructive sleep apnea (OSA)

OSA menyebabkan hipopnea dan apnea yang disebabkan oleh tertutupnya saluran napas bagian atas secara berulang selama tidur.^{12,13} OSA terjadi ketika otot pernapasan relaksasi saat tidur, menyebabkan jaringan ikat pada belakang tenggorokan kolaps dan memblokir saluran pernapasan. Hal ini dapat menyebabkan penurunan saturasi oksigen darah secara

tiba-tiba, dengan penurunan sebesar 40% pada kasus yang parah. Otak merespon hipoksia dengan *arousal* singkat yang mengembalikan pernapasan. Pola ini dapat terjadi hingga ratusan kali selama semalam, menyebabkan kualitas tidur terfragmentasi, dan kantuk siang hari.⁴

Prevalensi OSA meningkat pada usia menengah dan lanjut. Prevalensi OSA lebih tinggi pada pria daripada wanita, sebesar 14–50% pada pria dan 5–23% pada wanita.¹⁴ OSA terjadi pada sekitar 2% anak-anak, terutama pada usia prasekolah. Prevalensi OSA meningkat pada populasi khusus seperti pada pasien stroke iskemik yang prevalensinya dapat mencapai 60–70%.^{1,13}

Tingkat keparahan OSA dapat dibagi berdasarkan indeks apnea-hipopnea (AHI) saat pemeriksaan PSG. AHI merupakan jumlah total apnea dan hipopnea terjadi per jam tidur.¹⁵ Apnea didefinisikan sebagai terhentinya aliran udara selama sepuluh detik atau lebih, sedangkan hipopnea didefinisikan sebagai penurunan pernapasan parsial dan bersifat sementara selama sepuluh detik atau lebih.¹⁶ OSA diklasifikasikan menjadi OSA ringan apabila nilai AHI (5–<15 kejadian/jam), OSA derajat sedang apabila nilai AHI (15–30 kejadian/jam), dan OSA derajat berat apabila nilai AHI (>30 kejadian/jam).¹⁵

OSA berisiko pada kelompok seperti: *overweight* dan obesitas, lingkaran leher besar (≥ 17 inci untuk pria, ≥ 16 inci untuk wanita), pria lanjut usia, wanita pascamenopause, kelainan struktur kraniomaksilofasial, *Down syndrome*, tonsil dan adenoid besar, riwayat anggota keluarga dengan OSA, hipotiroidisme, perokok, sinusitis, dan rinitis.^{4,17} Penelitian terbaru menunjukkan, temuan OSA pada pasien dengan defisiensi vitamin D, di mana semakin parah derajat OSA berbanding lurus dengan defisiensi vitamin D.¹² Berdasarkan bukti-bukti diatas, dapat dimungkinkan defisiensi vitamin D menjadi faktor risiko terjadinya OSA.^{18,19}

Penegakkan OSA berasal dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan uji diagnostik. Pada anamnesis, didapatkan keluhan tidur malam tidak menyegarkan, mengantuk di siang hari, kelelahan, terbangun dengan sensasi terengah-engah atau tercekik, mendengkur keras, dan periode apnea. Pemeriksaan fisik pasien OSA meliputi pemeriksaan fisik tanda vital dan faktor risiko terjadinya OSA seperti indeks massa tubuh (IMT); pengukuran lingkaran leher; pemeriksaan rongga mulut dan leher (skor Mallampati); pemeriksaan hidung melihat adanya rinitis, polip, dan deformitas hidung; serta pemeriksaan neurologis.⁵

Pasien yang dicurigai OSA, dapat dilakukan pemeriksaan di laboratorium tidur atau *sleep lab* dengan PSG level I. Pemeriksaan PSG level I merekam tanda-tanda vital seperti

elektroensefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG), elektromiogram (EMG) dagu dan kaki, elektrokardiogram (EKG), detak jantung, saturasi oksigen, ventilasi, upaya pernapasan, mendengkur, frekuensi napas, dan posisi tubuh. PSG merupakan baku emas dalam mendiagnosis OSA.²⁰ Selain PSG, terdapat kuesioner untuk diagnosis OSA, diantaranya Kuesioner Berlin dan kuesioner STOP-Bang.¹⁶

CPAP adalah pilihan pengobatan standar untuk kasus OSA sedang hingga berat dan pilihan bagus untuk OSA ringan. CPAP memberikan aliran udara bertekanan yang stabil kepada pasien melalui masker yang mereka kenakan saat tidur. *Oral appliances* adalah pilihan terapi yang efektif pada penderita OSA ringan hingga sedang, atau yang tidak berhasil mematuhi CPAP.^{26,27} *Oral appliances* sangat mirip dengan pelindung mulut olahraga, dan membantu menjaga jalan napas terbuka dan tidak terhalang dengan memposisikan ulang atau menstabilkan rahang bawah, lidah, dan langit-langit lunak atau uvula.⁴ Tindakan operatif merupakan pilihan pada OSA yang disebabkan oleh kelainan struktural seperti tonsil dan uvula. Penurunan berat badan bermanfaat bagi banyak penderita OSA, dan mengubah posisi tidur dari terlentang menjadi tidur menyamping dapat membantu penderita OSA ringan.⁴

Komplikasi OSA

OSA yang tidak ditangani menyebabkan fluktuasi kadar oksigen, peningkatan detak jantung, peningkatan kronis tekanan darah, peningkatan risiko stroke, tingkat kematian yang lebih tinggi, gangguan toleransi glukosa dan resistensi insulin, gangguan konsentrasi, perubahan suasana hati, peningkatan risiko kecelakaan kendaraan akibat kantuk berlebihan.⁴

OSA mengakibatkan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik, aktivitas sistem renin-angiotensin, disfungsi endotel, peradangan, dan disregulasi metabolik yang pada akhirnya meningkatkan risiko hipertensi dan penyakit kardiovaskular lainnya seperti aritmia, penyakit jantung koroner (PJK), dan hipertensi pulmonal (PH). Berbagai mekanisme tersebut dapat menimbulkan komplikasi kardiovaskular dan hipertensi.^{21,22,23}

OSA merupakan faktor risiko kejadian stroke, kekambuhan stroke, mortalitas, serta luaran fungsional dan kognitif. Kejadian stroke pada OSA berhubungan dengan hiperkoagulabilitas, stres oksidatif, peradangan, disfungsi otonom, embolisasi paradoks, dan hemodinamik serebral. Uji coba CPAP pada pasien pascastroke telah menunjukkan harapan untuk pemulihan stroke dan pencegahan sekunder, meskipun terkendala kepatuhan pemakaian.^{24,25}

Sintesis dan metabolisme vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak. Vitamin D disintesis dalam tubuh melalui paparan sinar ultraviolet B (UVB) pada kulit atau melalui konsumsi makanan atau suplemen yang mengandung vitamin D.⁷ Vitamin D3 (kolekalsiferol) diproduksi di kulit dari 7-dehidrokolesterol melalui proses dua langkah yang diaktifkan oleh radiasi UVB sinar matahari. Laju pembentukan vitamin D3 dipengaruhi oleh intensitas UVB dan pigmentasi kulit, di mana melanin menghalangi sinar UVB sehingga mengurangi produksi D3.²⁸

Vitamin D dapat diperoleh dari makanan, terutama dari ikan berlemak seperti salmon, makarel, dan sarden atau makanan yang difortifikasi. Ikan berlemak menyediakan vitamin D3, sementara makanan terfortifikasi banyak mengandung vitamin D2 (ergokalsiferol) yang diproduksi oleh radiasi UVB dari ergosterol pada tanaman dan jamur. Vitamin D2 memiliki perbedaan struktur dengan vitamin D3 yang mempengaruhi pengikatannya pada *vitamin D binding protein* (DBP), pengeluarannya dari sirkulasi, konversi menjadi 25-hidroksi-vitamin D (25OHD), dan katabolisme oleh 24-hidroksilase. Suplementasi vitamin D2 setiap hari menghasilkan kadar 25OHD (*calcidiol/calcifediol*) yang lebih rendah dalam darah dibandingkan dengan vitamin D3. Namun, 1,25(OH)₂D₂ dan 1,25(OH)₂D₃ menunjukkan afinitas yang sebanding untuk reseptor vitamin D (VDR).²⁸

Vitamin D2 dan D3 setelah memasuki sistem sirkulasi akan berikatan secara lemah dengan DBP untuk diangkut dan disimpan dalam jaringan adiposa. Konversi menjadi 25(OH)D terjadi terutama di hati melalui aksi hidroksilase oleh sitokrom P450 (CYP) 2R1 dan CYP27A1, dengan potensi konversi spesifik jaringan dengan cara autokrin atau parakrin. Selanjutnya, sel tubulus dalam ginjal memiliki dua enzim hidroksilase, 1-alfa-hidroksilase (CYP27B1) dan 24-alfa-hidroksilase (CYP24A1), yang menghidroksilasi 25(OH)D, menghasilkan bentuk aktif vitamin D (1,25(OH)₂D-kalsitriol) atau metabolit tidak aktif 24,25(OH)₂D.²⁹

Fungsi vitamin D

Vitamin D berperan penting pada penyerapan kalsium dan juga dalam regulasi homeostatis tulang. Vitamin D berperan dalam menjaga homeostasis kalsium (Ca) melalui hormon paratiroid (PTH). Vitamin D berperan dalam pencegahan beberapa kondisi seperti: penyakit kardiovaskular, kanker, diabetes melitus, dan autoimun.^{30,31,32}

Mekanisme kerja vitamin D, berkaitan dengan reseptornya yang terdapat di nukelus sel, yaitu VDR dan *retinoid x receptor* (RXR). Vitamin D

(1,25(OH)₂D) memulai atau menekan transkripsi gen dengan mengikat VDR, yang memicu heterodimerisasi VDR dengan RXR. Heterodimer kemudian berpindah ke nukleus, tempat kompleks tersebut mengikat elemen respons vitamin D dan mengubah transkripsi gen.²⁹

Defisiensi vitamin D

Defisiensi vitamin D sering terjadi di seluruh dunia, yang berkisar hingga 40% di negara-negara Eropa. Berdasarkan kadar vitamin D dalam tubuh, dibagi menjadi berikut: defisiensi (<20ng/mL), insufisiensi (antara 20 dan 29 ng/mL), dan cukup (≥30 ng/mL). Defisiensi dan insufisiensi vitamin D merupakan masalah epidemi global yang diperkirakan berdampak pada lebih dari satu miliar orang di seluruh dunia, termasuk anak-anak.⁷ Prevalensi defisiensi vitamin D di Indonesia terjadi hampir di semua kategori usia, mulai dari anak-anak dan remaja sebesar 33%, pada ibu hamil sebesar 63%, dan lansia sebesar 35%.^{33,34,35}

Faktor penyebab defisiensi vitamin D seperti: kekurangan paparan sinar matahari, usia, pigmentasi kulit gelap, obesitas, multimorbiditas, dan penggunaan obat-obatan tertentu seperti antihipertensi, antikonvulsan, antiinflamasi, dan obat penenang.^{36,37} Berkebalikan dengan defisiensi, kadar vitamin D juga dapat melebihi batas pada tubuh yang menimbulkan toksisitas. Penyebab paling sering diakibatkan kesalahan dosis saat mengonsumsi suplementasi vitamin D. Pada intoksikasi vitamin D, terjadi peningkatan kalsium dan fosfat pada darah. Gejala hiperkalsemia antara lain: mual, muntah, kelemahan otot, poliuria, nefrokalsinosis, dan dapat menyebabkan gagal ginjal.^{38,39,40}

Peran vitamin D pada fisiologi tidur

Peran vitamin D dalam mempengaruhi pengaturan tidur masih belum diketahui dengan jelas. Walaupun begitu, diketahui terdapat ekspresi VDR di suatu area

batang otak yang terlibat dalam pengaturan tidur. VDR diekspresikan di area kortikal dan subkortikal yang terlibat dalam pengendalian tidur seperti: (a) Korteks prefrontal, yang memediasi fisiologi tidur normal, bermimpi, dan fenomena *sleep-deprivation*; (b) Gyrus cinguli, yang teraktivasi oleh perubahan pernapasan dan tekanan darah yang dipengaruhi oleh *sleep apnea*; (c) Gyrus dentatus hipokampus, di mana proses neurogenesis terjadi pada orang dewasa dan dipengaruhi oleh kekurangan tidur, yang mengurangi proliferasi sel progenitor; (d) Nucleus caudatus, yang ditekan pada gangguan tidur dan insomnia, khususnya selama fungsi eksekutif; (e) Nucleus geniculatum lateral, yang berperan dalam gelombang pontogeniculooccipital selama fase *rapid eye movement* (REM); dan (f) Substantia nigra, yang berperan dalam jaras dopaminergik yang memiliki kaitan erat dalam regulasi siklus tidur-bangun.⁷

Kadar vitamin D yang rendah berhubungan dengan peningkatan latensi tidur pada orang dewasa. Penelitian lain, menunjukkan durasi tidur yang singkat berhubungan dengan rendahnya kadar vitamin D yang telah dibuktikan dengan pemeriksaan PSG. Penelitian lain menunjukkan adanya korelasi kuat antara defisiensi vitamin D dengan kejadian OSA, terutama pada orang dewasa. Penelitian pada anak menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D berkorelasi dengan durasi tidur yang lebih pendek dan efisiensi tidur yang lebih rendah bahkan setelah dilakukan kontrol terhadap indeks massa tubuh dan usia.¹¹

Studi klinis kadar vitamin D pada OSA

Penelitian terkait kadar vitamin D pada OSA telah dilakukan pada berbagai wilayah dan mewakili keberagaman subjek yang berbeda. Studi yang meneliti kadar vitamin D pada pasien dengan OSA ditampilkan pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Studi klinis kadar vitamin D pada OSA.

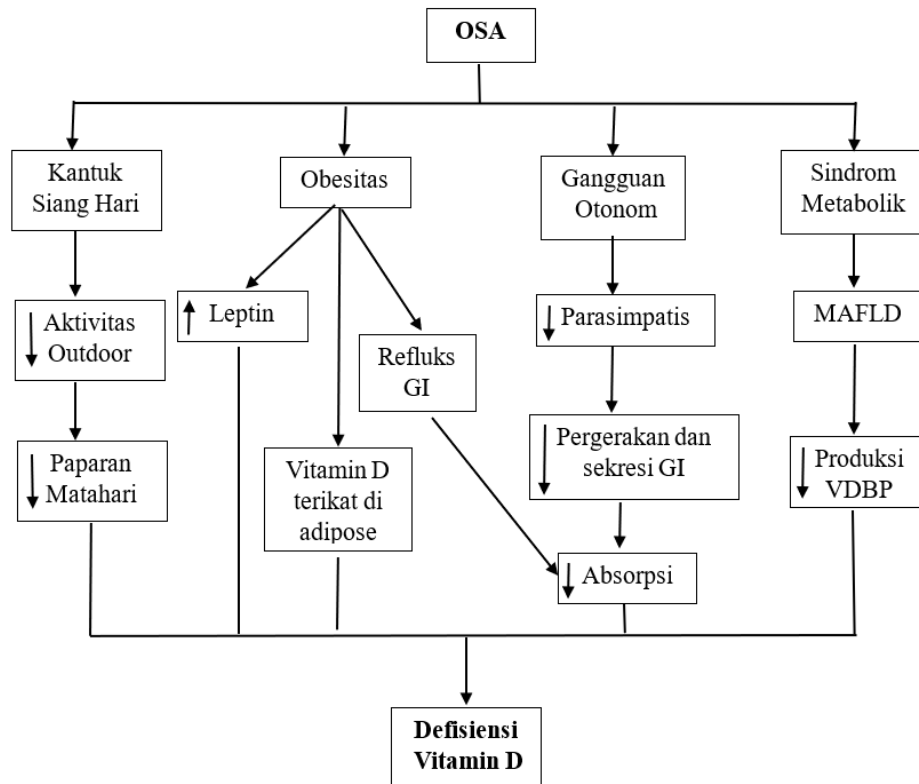
Studi	Desain penelitian	Subjek	Hasil dan kesimpulan
Bozkurt <i>et al.</i> , 2012	<i>Cross sectional</i>	190 subjek dewasa	Kadar vitamin D menurun seiring dengan keparahan OSA. Peningkatan gula puasa pada pasien OSA. ⁴¹
Kheirandish-Gozal <i>et al.</i> , 2014	<i>Cross sectional</i>	176 subjek anak	Kadar vitamin D lebih rendah pada anak dengan OSA, obesitas, dan ras Afrika-Amerika. ⁸
Bouloukaki <i>et al.</i> , 2020	<i>Single-center</i>	685 subjek dewasa	Kadar vitamin D lebih rendah pada OSA dibanding kelompok kontrol. ¹²
Barcelo <i>et al.</i> , 2021	<i>Cross sectional</i>	137 subjek anak dengan OSA	Nilai AHI meningkat pada anak dengan kadar vitamin rendah. ⁴²
Locci <i>et al.</i> , 2023	<i>Cross sectional</i>	182 subjek anak (2–14 tahun)	Kadar serum vitamin D lebih rendah pada anak dengan OSA. ⁴³
Kechribari <i>et al.</i> , 2024	<i>Cross sectional</i>	262 subjek dewasa	OSA berat memiliki kadar vitamin D signifikan lebih rendah. ⁴⁴
Kanclerska <i>et al.</i> , 2024	<i>Cross sectional</i>	133 subjek dewasa	Kadar vitamin D lebih rendah pada subjek OSA dengan hipertensi. ³⁰

Keterangan: OSA: *obstructive sleep apnea*; AHI: indeks apnea-hipopnea.

Mekanisme OSA terhadap kejadian defisiensi vitamin D

OSA berbagi faktor risiko yang sama dengan defisiensi vitamin D seperti usia tua, obesitas, dan komorbid. Namun, masih belum diketahui apakah kadar vitamin D yang rendah berkontribusi terhadap munculnya OSA atau sebaliknya. Selain itu, perlu

dicatat bahwa perbaikan kadar vitamin D dilaporkan setelah pengobatan OSA dengan terapi CPAP berkelanjutan. Beberapa faktor menyebabkan defisiensi vitamin D pada OSA adalah: (1) Durasi tidur dan paparan sinar matahari, (2) Obesitas, (3) Gangguan otonom, (4) dan Sindrom metabolik.¹² Keterkaitan antarfaktor ditampilkan pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Mekanisme OSA menyebabkan defisiensi vitamin D.^{45,47}

Pasien OSA mengalami hipoksia malam hari, yang membuat tidur tidak berkualitas, sehingga menimbulkan rasa kantuk dan kelelahan di siang hari. Hal ini dapat menyebabkan berkurangnya aktivitas di luar ruangan, yang menyebabkan kurangnya paparan sinar matahari. Paparan sinar matahari sangat penting pada sintesis vitamin D di kulit. Selain itu, durasi tidur yang pendek, kurang dari 6 jam semalam akibat fragmentasi tidur, dilaporkan menyebabkan rendahnya kadar vitamin D.⁴⁵

Di samping itu, sebagian besar pasien OSA mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Studi observasional menunjukkan hubungan antara defisiensi vitamin D dan obesitas bersifat dua arah. Vitamin D disimpan di jaringan adiposa, begitu pula reseptor dan enzim yang berperan pada produksi vitamin D. Penyimpanan vitamin D di jaringan adiposa pada orang obesitas dapat menurunkan kadar vitamin D dalam darah. Selain itu, penurunan kadar vitamin D dapat disebabkan oleh peningkatan katabolisme

vitamin D melalui aksi enzim 24-hidroksilase yang ditemukan dalam jaringan adiposa manusia.⁴⁵

Pada pasien OSA dan obesitas, tekanan intraabdomen yang meningkat secara kronis dapat menyebabkan refluks gastroesofageal dan iskemia lambung. Hal ini dapat mempengaruhi penyerapan vitamin D yang menyebabkan defisiensi vitamin D.²⁴ Pada obesitas, kadar leptin yang merupakan faktor proinflamatori yang dihasilkan sel adiposa mengalami peningkatan. Kadar leptin yang tinggi mengganggu metabolisme vitamin D dengan mengurangi ekspresi gen yang bertanggung jawab atas aktivasi vitamin D.⁴⁵

Pada pasien OSA, terjadi obstruksi saluran napas atas dan hipopnea menyebabkan hipoksia dan hiperkapnea. Hal ini dapat menyebabkan disfungsi otonom, di mana terjadi peningkatan aktivitas simpatis, disertai dengan penurunan aktivitas parasimpatis.^{24,43} Eksitasi sistem saraf simpatis dapat menghambat sebagian aktivitas saraf vagus, yang mempengaruhi motilitas gastrointestinal dan sekresi

hormon dan enzim gastrointestinal. Gangguan motilitas dan sekresi hormon dan enzim mempengaruhi penyerapan dan metabolisme vitamin D.²⁴

Pasien dengan OSA dan sindrom metabolik memiliki risiko lebih tinggi terkena *metabolic associated fatty liver disease* (MAFLD), terutama pada pasien dengan IMT *overweight* atau obesitas dan dislipidemia. Pada OSA terjadi hipoksia kronik, peningkatan resistensi insulin pada jaringan adiposa dan otot rangka, yang memengaruhi metabolisme lipid hati dan berkontribusi terhadap penumpukan lemak hati dan peradangan lebih lanjut yang dapat memicu munculnya MAFLD.^{45,46,47} Gangguan pada hati dapat mengganggu sintesis protein dan mengurangi produksi protein pengikat vitamin D (VDBP). Gangguan pada hati juga mengganggu proses hidroksilasi vitamin D yang menyebabkan penurunan kadar vitamin D total.⁴⁸

Mekanisme defisiensi vitamin D terhadap kejadian OSA

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kechribari *et al.* yang meneliti kadar vitamin D dengan parameter pada PSG, menunjukkan bahwa kadar serum 25(OH)D yang rendah memberikan gambaran buruk pada parameter PSG, dan prevalensi defisiensi vitamin D yang lebih tinggi diamati pada pasien dengan OSA berat (AHI ≥ 30 kejadian/jam) dibandingkan dengan pasien dengan OSA ringan atau sedang. Kadar serum 25(OH)D juga berkorelasi positif dengan *total sleep time* (TST), menguatkan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa individu dengan defisiensi vitamin D cenderung memiliki durasi tidur lebih pendek. Hubungan ini menunjukkan potensi interaksi dua arah antara pola tidur dan metabolisme vitamin D. Durasi tidur yang lebih singkat dapat mengganggu ritme sirkadian, memengaruhi sintesis dan metabolisme vitamin D, sedangkan kekurangan vitamin D dapat memengaruhi kualitas dan durasi tidur melalui mekanisme seperti perubahan jalur neurotransmitter.⁴⁴

Terdapat sejumlah faktor yang mungkin mendasari hubungan antara defisiensi vitamin D terhadap pola tidur dan kejadian OSA. Salah satunya adalah terkait fungsi otot saluran pernapasan. Vitamin D berperan dalam diferensiasi miosit, pembentukan massa otot, mencegah atrofi otot. Vitamin D memiliki efek pada otot rangka karena reseptornya, yaitu VDR, juga terdapat di sel otot rangka. Vitamin D yang berikatan dengan VDR akan mengaktifasi transkripsi gen, yang nantinya berperan pada sintesis protein yang membentuk massa otot, dan terlibat dalam proliferasi dan diferensiasi sel otot menjadi serat otot tipe II yang matang. Pada studi hewan pada tikus, dengan melakukan inaktivasi pada VDR, didapatkan atrofi otot

dan kelemahan pada tikus.^{19,49}

Vitamin D turut serta mengatur pergerakan ion Ca^{2+} pada otot saat kontraksi. Vitamin D bertanggung jawab atas transportasi kalsium aktif ke dalam retikulum sarkoplasma, sehingga mengatur kontraksi otot *sarcomeric*. Pengikatan vitamin D ke VDR merangsang penyerapan intraseluler fosfat anorganik yang digunakan untuk memproduksi senyawa fosfat kaya energi yang penting untuk mempertahankan kontraktilitas otot.^{19,49}

Efek antioksidan juga ada pada sel otot rangka. Vitamin D mengatur dinamika dan fungsi mitokondria, dengan menghambat pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) pada mitokondria. Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan munculnya radikal bebas yang nantinya berujung pada degradasi protein pada sel otot dan berkurangnya massa otot.³⁸

Defisiensi vitamin D secara kronis menyebabkan miopati noninflamasi, yang ditandai dengan kelemahan umum, kelemahan motorik proksimal, dan nyeri, yang mengubah mekanika tubuh dan stabilitas postural. Miopati akibat defisiensi vitamin D dapat terjadi tanpa adanya peningkatan enzim otot yang bersirkulasi. Penurunan ketersediaan 25OHD menyebabkan gangguan transportasi kalsium seluler ke retikulum sarkoplasma dan mitokondria, dan dikaitkan dengan berkurangnya kandungan aktinomyosin pada mofibril.⁵⁰

Kadar vitamin D yang rendah menyebabkan fungsi muskuloskeletal yang buruk. Rendahnya kadar vitamin D dapat berkontribusi terhadap perkembangan OSA yang lebih parah. Vitamin D memainkan peran penting dalam fungsi otot dan kesehatan otot secara keseluruhan. Kontrol tonus otot saluran napas bagian atas dianggap sebagai kontributor utama penyebab OSA, dan oleh karena itu, pasien dengan konsentrasi vitamin D yang rendah memiliki peningkatan risiko OSA karena fungsi otot yang mendukung *patency* saluran napas atas lebih buruk terutama selama tidur. Kekuatan otot dilator faring yang berkurang akibat kekurangan vitamin D diduga dapat mengurangi *pharyngeal patency* dan menyebabkan kejadian apnea saat tidur.^{19,44}

Faktor lain adalah terjadinya hipertrofi kelenjar adenotonsil. Vitamin D serum yang rendah dapat berimplikasi pada patogenesis infeksi kronis pada cincin Waldeyer di palatum. Vitamin D memiliki sifat imunostimulan dan imunomodulasi, sehingga defisiensi vitamin D dapat menyebabkan infeksi virus berulang pada saluran pernapasan atas yang bertanggung jawab atas respons imun yang sangat besar dan tidak terkendali di cincin Waldeyer. Infeksi berulang dan produksi sel dalam jumlah besar di jaringan limfoid dapat menjelaskan peningkatan

volume kelenjar gondok dan tonsil. Terjadinya hipertofi tonsil ini merupakan salah satu faktor yang dapat menyebabkan terjadinya OSA khususnya pada anak-anak. Studi lain juga memberikan hasil bahwa pada anak dengan hipertrofi adenotonsilar (ATH) memiliki kadar vitamin D yang rendah dibanding anak tanpa ATH, hal ini dapat mendukung kaitan defisiensi vitamin D dengan kejadian OSA.⁵¹

Selain itu, disregulasi imun juga mungkin memainkan peran. Vitamin D dapat menurunkan risiko infeksi saluran pernapasan atas dengan beberapa cara. Salah satunya adalah dengan meningkatkan produksi peptida antimikroba seperti *cathelicidin* dan β -*defensin*. β -*defensin* dan *cathelicidin* meningkatkan ekspresi gen proinflamasi, terlibat dalam mekanisme proliferasi dan perbaikan epitel, serta memodulasi fungsi imun.⁵²

Kekurangan vitamin D menyebabkan disregulasi imun yang menyebabkan peningkatan sitokin inflamasi, termasuk *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), yang terbukti mempengaruhi arsitektur tidur dengan meningkatkan tidur gelombang lambat. Vitamin D sangat penting untuk sistem imunitas tubuh. Defisiensi vitamin D secara klinis menyebabkan individu lebih berisiko terkena infeksi dan peradangan yang melibatkan saluran napas atas dan bawah.^{24,45}

Suplementasi dengan vitamin D dan kalsium menurunkan risiko infeksi saluran pernapasan atas berikutnya pada anak-anak.⁵⁰ Dalam satu studi kohort intervensional, 60.000 IU vitamin D diberikan setiap minggu selama enam minggu kepada anak-anak yang mengalami infeksi saluran pernapasan berulang. Kejadian infeksi tersebut pada anak-anak tersebut berkurang hingga sama dengan kelompok kontrol. Dalam studi kohort lain, anak-anak diberikan 600 hingga 700 IU vitamin D dalam minyak hati ikan setiap hari bersama dengan suplemen multivitamin.⁵²

Kadar 25(OH)D yang rendah dikaitkan dengan peradangan saluran napas, rinitis kronis, dan infeksi saluran napas atas berulang, yang menyebabkan pembesaran tonsil, yang juga berkontribusi terhadap kejadian dan keparahan OSA. Disregulasi imun dan kecenderungan infeksi dapat menyebabkan hipertrofi tonsil, faktor risiko gangguan pernapasan saat tidur. Pada anak-anak yang menjalani adenotonsilektomi, 78% memiliki kadar 25OHD <30 ng/mL dan kadar 25OHD berkorelasi terbalik dengan ukuran tonsil.⁵⁰

Kadar vitamin D rendah memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena asma dan rhinitis alergi. Kadar vitamin D rendah terjadi pada anak Afrika-Amerika yang tinggal di perkotaan dengan rhinosinusitis kronis, dan 1-25OHD terbukti menghambat proliferasi fibroblas polip hidung secara *in vitro*. Kondisi ini merupakan risiko terjadinya OSA khususnya pada

anak. Suplementasi menggunakan vitamin D menunjukkan beberapa harapan untuk pengobatan kondisi kronis ini.⁵⁰

Vitamin D memiliki peran penting baik pada respon imun sistemik maupun lokal. Sebagian besar anak-anak dengan masalah gigi, seperti penyakit periodontal, memiliki kadar vitamin D yang rendah, beberapa laporan menghubungkan kekurangan vitamin D dengan penurunan atau hilangnya tulang alveolar dan penurunan atau hilangnya perlekatan jaringan ikat. Gangguan mulut ini, seperti *bruxism* saat tidur, gangguan sendi temporomandibular, dan karies gigi, yang umum terjadi pada populasi anak-anak, berdampak pada kualitas tidur anak.⁵¹

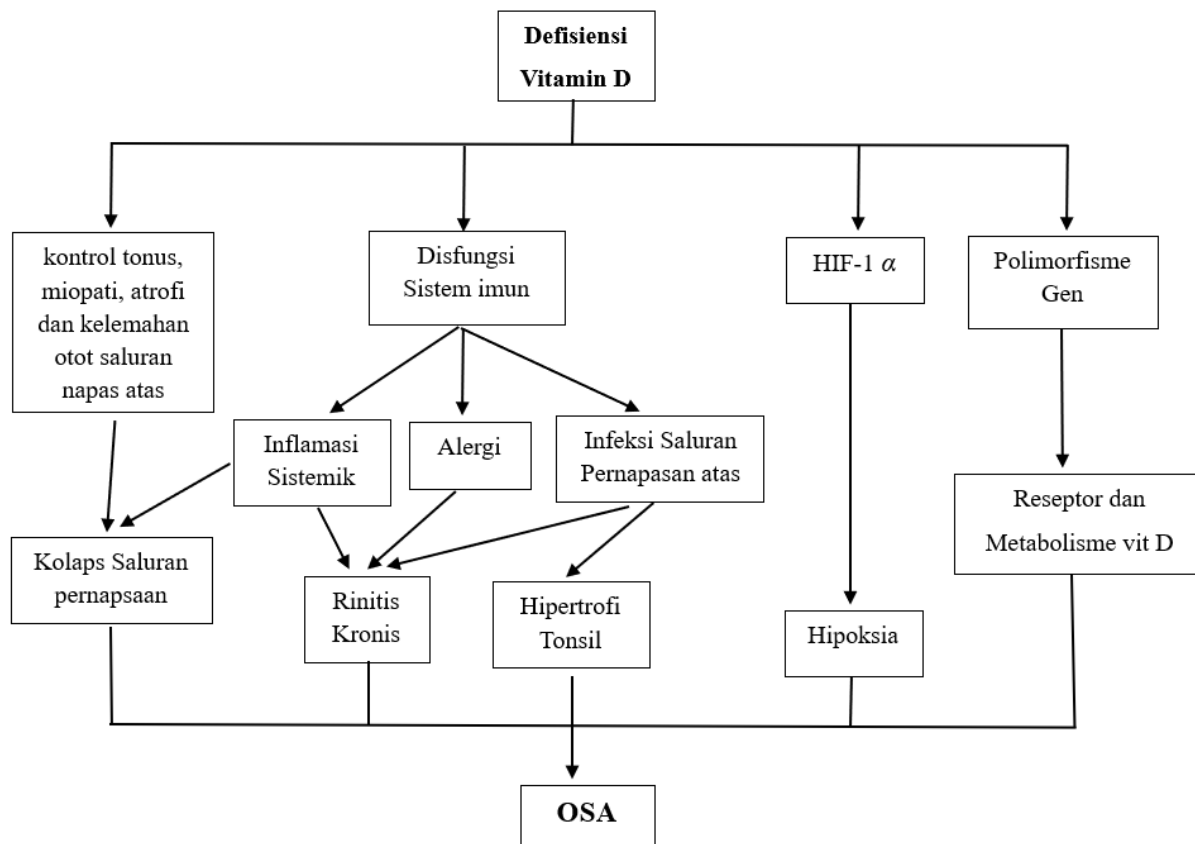
Di samping itu, hubungan antara kekurangan vitamin D dan OSA juga diduga melibatkan hipoksia melalui mediasi *hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF-1 α). HIF-1 α merupakan pengatur utama homeostasis metabolisme oksigen, dan ekspresinya telah terbukti meningkat pada OSA.^{6,53} Studi menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D3 dapat mengurangi ekspresi protein, aktivitas transkripsi, dan target gen HIF-1 α dalam penelitian *in vitro*.⁵⁴ Hal ini menegaskan hubungan antara defisiensi vitamin D, HIF-1 α , dan kejadian OSA. Sementara itu, pasien OSA yang menerima pengobatan CPAP yang adekuat menunjukkan peningkatan kadar vitamin D.⁵⁵

Polimorfisme gen juga merupakan faktor yang mungkin mendasari hubungan kekurangan vitamin D dan OSA. VDR sangat penting dalam memediasi efek vitamin D, termasuk perannya dalam pengaturan tidur. VDR termasuk dalam kelompok reseptor hormon inti sel dan bertindak sebagai faktor transkripsi yang dapat diinduksi oleh ligan. Gen yang mengkode reseptor vitamin D, terletak di kromosom 12, memiliki beberapa polimorfisme, yang berasosiasi dengan kejadian seperti diabetes, penyakit ginjal dan kanker. Salah satu polimorfisme adalah tipe varian VDR FokI yang berasosiasi dengan kejadian OSA.⁵⁶ Terjadi prevalensi genotipe VDR FokI yang lebih tinggi pada pasien OSA, yang berkorelasi dengan penurunan kadar vitamin D. Polimorfisme ini tidak hanya memengaruhi risiko terjadinya OSA tetapi juga memengaruhi tingkat keparahan gejala OSA, terutama rasa kantuk di siang hari. Namun pemberian suplementasi vitamin D dapat memperbaiki respon VDR tipe varian FokI.^{55,57}

Variasi genetik lain yang mengatur metabolisme vitamin D telah dikaitkan dengan kejadian OSA. Polimorfisme pada gen yang mengkode enzim penting untuk metabolisme vitamin D, seperti CYP2R1 dan CYP27B1, telah dipelajari. CYP2R1 bertanggung jawab untuk mengubah vitamin D menjadi bentuk aktifnya, dan variasi pada gen ini dapat memengaruhi

ketersediaan dan fungsi vitamin D. Demikian pula, CYP27B1, yang juga berperan dalam aktivasi vitamin D, telah dikaitkan dengan tingkat keparahan OSA.⁵⁵

Dengan demikian, mekanisme defisiensi vitamin D terhadap kejadian OSA melibatkan banyak faktor yang telah dirangkum pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Mekanisme defisiensi vitamin D menyebabkan OSA.^{24,50,55}

Suplementasi vitamin D pada OSA

Individu dengan konsentrasi 25(OH)D terukur >20 ng/mL (50 nmol/L) memerlukan suplemen vitamin D. Dosis yang direkomendasikan antara 800–2000 IU per hari. Suplementasi vitamin D 800 IU/hari dapat mempertahankan kadar vitamin D 20 ng/mL. Evaluasi kadar vitamin D, tidak disarankan kurang dari 12 minggu pemberian suplemen, karena kadar vitamin D berfluktuasi sesuai musim.⁴⁰

Studi yang meneliti suplementasi vitamin D pada OSA masih terbatas. Pemberian suplemen vitamin D menurunkan secara signifikan jumlah apnea obstruktif, apnea, dan hipopnea; indeks apnea; indeks hipopnea; serta indeks apnea-hipopnea.⁵⁵ Suatu penelitian yang dilakukan di Irlandia mengungkapkan bahwa suplementasi 4.000 IU vitamin D selama 15 minggu pada pasien OSA memperbaiki kondisi *fatigue*.⁹ Suplementasi vitamin D berpotensi meningkatkan keefektifan terapi CPAP, yang merupakan pengobatan utama pada OSA.⁵³ Studi lain menyebutkan, setelah suplementasi vitamin D, terdapat perbaikan profil metabolik seperti kadar gula puasa, kolesterol total, *low-density*

lipoprotein (LDL), dan *lipoprotein-associated phospholipase A2* (Lp-PLA2) pada pasien OSA.^{9,45,58}

Dosis optimal merupakan aspek penting untuk menyeimbangkan keefektifan suplementasi vitamin D terhadap risiko toksisitas seperti hiperkalsemia, terutama pada populasi yang rentan pada pasien OSA. Pendekatan pengobatan yang dipersonalisasi tiap individu sangat penting, dengan mempertimbangkan faktor-faktor seperti tingkat keparahan OSA, status vitamin D awal, dan respons terhadap pengobatan standar seperti terapi CPAP.⁵⁶

Penilaian rutin kadar vitamin D dan suplementasi vitamin D pada pasien OSA berat dapat memberikan manfaat klinis. Di sisi lain, terapi CPAP pada pasien OSA dapat menaikkan kadar serum vitamin D.¹² Pada suatu studi menunjukkan, terapi CPAP jangka panjang lebih dari 24 minggu, meningkatkan kadar vitamin D pada pasien OSA berat. Hal ini menunjukkan bahwa perbaikan hipoksia dengan menormalkan saturasi oksigen pada malam hari dapat memberikan pengaruh positif terhadap kadar vitamin D.⁴⁵

KESIMPULAN

Studi terkini menunjukkan kemungkinan hubungan dua arah antara OSA dan vitamin D. OSA mempengaruhi kadar vitamin D dengan beberapa mekanisme seperti: kantuk di siang hari yang membatasi paparan sinar matahari, obesitas, gangguan otonom yang mengganggu penyerapan vitamin D, dan gangguan metabolik. Sedangkan vitamin D dapat menyebabkan terjadinya OSA dengan cara: polimorfisme gen, disfungsi imun yang menyebabkan infeksi berulang, kolaps saluran napas dan hipertrofi tonsil, serta miopati otot saluran pernapasan atas. Mekanisme dua arah ini yang dapat menyebabkan semakin buruknya derajat keparahan OSA dan rendahnya kadar vitamin D pasien.

Berdasarkan studi dan penelitian yang telah dilakukan, vitamin D dan OSA memiliki hubungan erat yang bersifat dua arah. Pemeriksaan rutin kadar vitamin D pada pasien dengan kecurigaan OSA perlu dipertimbangkan klinisi, pemilihan terapi OSA dengan mempertimbangkan suplementasi vitamin D dan CPAP dapat menjadi opsi dalam meningkatkan luaran klinis pada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of clinical sleep medicine*. 2017 Mar 15;13(3):479-504.
- Johnson KG, Johnson DC. When will it be time? Evaluation of OSA in stroke and TIA patients. *Sleep medicine*. 2019 Jul;59:94-5.
- Dodds S, Williams LJ, Roguski A, Vennelle M, Douglas NJ, Kotoulas SC, et al. Mortality and morbidity in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: Results from a 30-year prospective cohort study. *ERJ Open Research*. 2020;6(3):1-10.
- American Academy of Sleep Medicine. Obstructive Sleep Apnea Factsheet. 2008.
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov 1;146(5):1387-94.
- Siachpazidou DI, Stavrou V, Zouridis S, Gogou E, Economou NT, Pastaka C, et al. 25-hydroxyvitamin D levels in patients with obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure treatment: a brief review. *Sleep Science*. 2020 Mar;13(01):78-83.
- Prono F, Bernardi K, Ferri R, Bruni O. The role of vitamin D in sleep disorders of children and adolescents: a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022 Jan 27;23(3):1430.
- Kheirandish-Gozal L, Peris E, Gozal D. Vitamin D levels and obstructive sleep apnoea in children. *Sleep medicine*. 2014 Apr 1;15(4):459-63.
- Kerley CP, Hutchinson K, Bramham J, McGowan A, Faul J, Cormican L. Vitamin D improves selected metabolic parameters but not neuropsychological or quality of life indices in OSA: a pilot study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017 Jan 15;13(1):19-26.
- Archontogeorgis K, Economou NT, Bargiotas P, Nena E, Voulgaris A, Chadia K, et al. Sleepiness and Vitamin D Levels in patients with obstructive sleep apnea. *Healthcare*. 2024 Mar 21;12(6):698.
- Al-Shawwa B, Ehsan Z, Ingram DG. Vitamin D and sleep in children. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020 Jul 15;16(7):1119-23.
- Bouloukaki I, Tsiligianni I, Mermigkis C, Bonsignore MR, Markakis M, Pataka A, et al. Vitamin D deficiency in patients evaluated for obstructive sleep apnea: is it associated with disease severity?. *Sleep and Breathing*. 2021 Jun;25:1109-17.
- Zasadzińska-Stempniak K, Zajackiewicz H, Kukwa A. Prevalence of obstructive sleep apnea in the young adult population: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024 Feb 28;13(5):1386.
- Balagny P, Vidal-Petiot E, Renuy A, Matta J, Frijia-Masson J, Steg PG, et al. Prevalence, treatment and determinants of obstructive sleep apnoea and its symptoms in a population-based French cohort. *ERJ Open Research*. 2023 May 15;9(3).
- Soori R, Baikunje N, D'sa I, Bhushan N, Nagabhushana B, Hosmane GB. Pitfalls of AHI system of severity grading in obstructive sleep apnoea. *Sleep Science*. 2022 Mar;15(S 01):285-8.
- Memon J, Manganaro SN. Obstructive Sleep-Disordered Breathing. 2023.
- Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Jul 20;144(3):e56-67.
- Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive sleep apnea, hypertension, and cardiovascular risk: epidemiology, pathophysiology, and management. *Current Cardiology Reports*. 2020 Feb;22:1-9.
- Archontogeorgis K, Nena E, Papanas N, Steiropoulos P. The role of vitamin D in obstructive sleep apnoea syndrome. *Breathe*. 2018 Aug 31;14(3):206-15.
- Rundo JV, Downey R. Polysomnography. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019. pp. 381-92.
- Wang X, Fan J, Guo R, Hao W, Gong W, Yan Y, et al. Association of obstructive sleep apnoea with cardiovascular events in women and men with acute coronary syndrome. *European Respiratory Journal*. 2023 Jan 27;61(1).
- Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA cardiology*. 2018 Jun 1;3(6):532-40.
- Azzahra SS. Obstructive sleep apnea (OSA) sebagai faktor resiko hipertensi. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 2019 Dec 30;8(2):321-4.
- Li X, He J, Yun J. The association between serum vitamin D and obstructive sleep apnea: an updated meta-analysis. *Respiratory research*. 2020 Dec;21:1-2.
- Jehan S, Farag M, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Chung A, Truong A, Tello D, McFarlane SI. Obstructive sleep apnea and stroke. *Sleep medicine and disorders: international journal*. 2018 Nov 30;2(5):120.
- Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review. *Chest*. 2017 Nov 1;152(5):1070-86.
- Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes. *Journal of diabetes investigation*. 2018 Sep;9(5):991-7.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*. 2014 Mar

- 20;21(3):319-29.
29. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites*. 2021 Apr 20;11(4):255.
30. Kancierska J, Wieckiewicz M, Nowacki D, Szymańska-Chabowska A, Poreba R, Mazur G, et al. Sleep architecture and vitamin D in hypertensives with obstructive sleep apnea: A polysomnographic study. *Dental and Medical Problems*. 2024;61(1):43–52.
31. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskelatal health. *Current rheumatology reports*. 2008 Apr;10(2):110-7.
32. Georgoulis M, Kontogianni MD, Kechribari I, Tenta R, Fragopoulou E, Lamprou K, et al. Associations between serum vitamin D status and the cardiometabolic profile of patients with obstructive sleep apnea. *Hormones*. 2023 Sep;22(3):477-90.
33. Octavius GS, Shakila A, Meliani M, Halim A. Vitamin D deficiency is a public health emergency among Indonesian children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prevalence. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2023 Feb;28(1):10 19.
34. Octavius GS, Daleni VA, Angeline G, Virliani C. A systematic review and meta-analysis of prevalence of vitamin D deficiency among Indonesian pregnant women: a public health emergency. *Am J Obstet Gynecol Glob Rep*. 2023 Mar 12;3(2):100189.
35. Setiati S. Vitamin D status among Indonesian elderly women living in institutionalized care units. *Acta Med Indones*. 2008 Apr;40(2):78 83.
36. Chauhan K, Shahrokhi M, Huecker MR. Vitamin D. [Updated 2023 Apr 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441912/>
37. Rolizola PMD, Freiria CN, da Silva GM, de Brito TRP, Borim FSA, Corona LP. Vitamin D insufficiency and factors associated: a study with older adults people from primary health care network. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2022 Feb 2;27(2):653-63.
38. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*. 2017 Jun;18:153-65.
39. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *European journal of applied physiology*. 2019 Apr 9;119:825-39.
40. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a central and eastern European expert consensus statement. *Nutrients*. 2022 Apr 2;14(7):1483.
41. Bozkurt NC, Cakal E, Sahin M, Ozkaya EC, Firat H, Delibasi T. The relation of serum 25-hydroxyvitamin-D levels with severity of obstructive sleep apnea and glucose metabolism abnormalities. *Endocrine*. 2012 Jun;41:518-25.
42. Barceló A, Morell-García D, Ribot C, De la Peña M, Peña-Zarza JA, Alonso-Fernández A, et al. Vitamin D as a biomarker of health in snoring children: a familial aggregation study. *Pediatric Research*. 2022 Apr;91(5):1176-81.
43. Locci C, Ruii A, Saderi L, Sotgiu G, Bassu S, Zaffanello M, et al. Relationships between 25-hydroxyvitamin D levels and obstructive sleep apnea severity in children: an observational study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 Feb 3;12(3):1242.
44. Kechribari I, Kontogianni MD, Georgoulis M, Lamprou K, Perraki E, Vagiakis E, et al. Associations between Vitamin D Status and Polysomnographic Parameters in Adults with Obstructive Sleep Apnea. *Life*. 2024 Feb 18;14(2):275.
45. Loh HH, Sukor N. Obstructive sleep apnea and vitamin D level: Has the dust settled?. *The Clinical Respiratory Journal*. 2024 Mar;18(3):e13593.
46. Tomar A, Bhardwaj A, Choudhary A, Bhattacharyya D. Association of obstructive sleep apnea with nocturnal hypoxemia in metabolic-associated fatty liver disease patients: a cross-sectional analysis of record-based data. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2021 Aug 27;10(8):3105-10.
47. Huang J, Chen L, Li X, Chen M, Lin T, Chen G. Association between metabolic-associated fatty liver disease and obstructive sleep apnea: a cross-sectional study. *Nature and Science of Sleep*. 2023 Dec 31:49-57.
48. Barchetta I, Cimini FA, Cavallo MG. Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update. *Nutrients*. 2020 Oct 28;12(11):3302.
49. Russo C, Valle MS, Casabona A, Spicuzza L, Sambataro G, Malaguarnera L. Vitamin D impacts on skeletal muscle dysfunction in patients with COPD promoting mitochondrial health. *Biomedicines*. 2022 Apr 14;10(4):898.
50. McCarty DE, Chesson Jr AL, Jain SK, Marino AA. The link between vitamin D metabolism and sleep medicine. *Sleep medicine reviews*. 2014 Aug 1;18(4):311-9.
51. De Luca P, Di Stadio A, Marra P, Atturo F, Scarpa A, Cassandro C, et al. Vitamin D Deficit as Inducer of Adenotonsillar Hypertrophy in Children with Obstructive Sleep Apnea—A Prospective Case-Control Study. *Children*. 2023 Jan 31;10(2):274.
52. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2010 May;124(5):465-9.
53. Gabryelska A, Szmyd B, Szemraj J, Stawski R, Sochal M, Bialasiewicz P. Patients with obstructive sleep apnea present with chronic upregulation of serum HIF-1α protein. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020 Oct 15;16(10):1761-8.
54. Ben-Shoshan M, Amir S, Dang DT, Dang LH, Weisman Y, Mabjeesh NJ. 1α, 25-dihydroxyvitamin D3 (Calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2007 Apr 1;6(4):1433-9.
55. Yao N, Ma C, Dou R, Shen C, Yuan Y, Li W, Qu J. Exploring the link between vitamin D deficiency and obstructive sleep apnea: A comprehensive review. *Journal of Sleep Research*. 2024 Oct;33(5):e14166.
56. Bhatt SP, Guleria R. Polymorphisms in vitamin D receptor and parathyroid hormone genes in the development and progression of obstructive sleep apnea in Asian Indians. *Nutrition*. 2021 Sep 1;89:111237.
57. Usategui-Martín R, De Luis-Román DA, Fernández-Gómez JM, Ruiz-Mambrilla M, Pérez-Castrillón JL. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms modify the response to vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022 Jan 15;14(2):360.
58. Ayyildiz F, Yildiran H, Afandiyeva N, Gülbahar Ö, Köktürk O. The effects of vitamin D supplementantion on prognosis in patients with mildobstructive sleep apnea syndrome. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2021;51(5):2524-33.

EEG sebagai alat bantu diagnosis pada ensefalopati sepsis

EEG as a diagnostic tool in sepsis-associated encephalopathy

Luhur Budi Adhiapto*, Indarwati Setyaningsih**, Ahmad Asmedi**

*SMF Saraf RSA RSUD Kardinah, Kota Tegal, Jawa Tengah

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta/ RSUP Dr Sardjito

ABSTRACT

Keywords:
EEG, sepsis-associated encephalopathy, diagnosis

Sepsis-associated encephalopathy is a diffuse cerebral dysfunction resulting from a systemic inflammatory response to sepsis. Diagnosing sepsis-associated encephalopathy remains challenging because existing examination methods, such as clinical profiles, laboratory biomarkers, and head computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), have debatable sensitivity and specificity. Several EEG patterns in sepsis-associated encephalopathy include background rhythm slowing (theta and delta), burst suppression, triphasic waves, and periodic epileptiform discharges (PEDs). Electroencephalogram (EEG) has proven to have high sensitivity in detecting sepsis-associated encephalopathy from an early stage, even when neurological examination does not show significant abnormalities. EEG examination is a non-invasive method that is easy, inexpensive, and more widely available than other methods. Nevertheless, EEG cannot be used as a single diagnostic tool and needs to be combined with clinical parameters, laboratory biomarkers, and brain imaging to obtain accurate diagnosis.

ABSTRAK

Kata kunci:
EEG, ensefalopati sepsis, diagnosis

Ensefalopati sepsis merupakan disfungsi serebral difus akibat respons inflamasi sistemik terhadap kondisi sepsis. Diagnosis ensefalopati sepsis masih menjadi tantangan karena metode pemeriksaan yang ada, seperti profil klinis, biomarker laboratorium, serta pencitraan computed tomography-scan (CT-scan) atau magnetic resonance imaging (MRI) kepala, memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang masih diperdebatkan. Beberapa pola electroencephalogram (EEG) pada ensefalopati sepsis meliputi perlambatan irama dasar (theta dan delta), burst suppression, gelombang trifasik, serta periodic epileptiform discharges (PEDs). EEG terbukti memiliki sensitivitas tinggi dalam mendeteksi ensefalopati sepsis sejak tahap awal, bahkan ketika pemeriksaan neurologis belum menunjukkan abnormalitas signifikan. Pemeriksaan EEG merupakan metode noninvasif yang mudah, murah, serta lebih banyak tersedia dibandingkan metode lainnya. Meskipun demikian, EEG tidak dapat digunakan sebagai alat diagnostik tunggal dan perlu dikombinasikan dengan parameter klinis, biomarker laboratorium, serta pencitraan otak untuk mendapatkan diagnosis yang lebih akurat.

Correspondence:
adhi.apto@gmail.com

PENDAHULUAN

Ensefalopati digambarkan sebagai perubahan dalam perhatian, kognisi, atau kesadaran secara umum, yang mencakup berbagai tingkat keparahan. Salah satu ensefalopati yang paling banyak ditemui pada pasien intensif adalah ensefalopati sepsis yaitu sebesar 70% pasien pada penelitian yang dilakukan di Cina.¹ Pada penelitian lain, ensefalopati sepsis di Asia Pasifik berkisar antara 120–1.600 per 100.000, dengan angka kematian terkait ensefalopati sepsis mencapai 35%, lebih tinggi daripada negara barat.² Pada literatur lain dikatakan, angka kejadian ensefalopati sepsis 30,29% dengan angka kematian 11,56–49% bahkan prevalensi terjadinya ensefalopati sepsis lebih tinggi mencapai 9–71% pasien dengan sepsis berat.^{3,4}

Ensefalopati sepsis adalah disfungsi serebral difus yang disebabkan oleh respons inflamasi sistemik terhadap sepsis dan dapat terjadi pada setiap tahap sepsis, dan diawali dengan gejala penurunan status mental.¹ Ensefalopati sepsis merupakan sindrom klinis yang memiliki banyak penyebab potensial, mencakup perubahan status mental akibat gangguan otak global.³

Ensefalopati sepsis mempunyai manifestasi klinis beragam dengan gejala perubahan akut pada status mental (misalnya, kurang perhatian, disorientasi, agitasi, mengantuk, pingsan, koma) merupakan manifestasi pertama.⁴ Penelitian Mizuguchi *et al.* menjelaskan bahwa pemeriksaan *neuron specific enolase* (NSE) dan $S100\beta$ bersama dengan profil klinis menjadi dasar untuk diagnosis awal ensefalopati sepsis, akan tetapi pemeriksaan ini dinilai mahal dan spesifitasnya masih menjadi kontroversi.^{5,6}

Penelitian Piva *et al.* mendapatkan hasil bahwa pola *electroencephalogram* (EEG) pada awal ensefalopati sepsis ditemukan gelombang dasar yang melambat.⁷ Hal tersebut sesuai dengan pernyataan Young⁸ yang menyatakan bahwa gambaran pola EEG abnormal dapat menjadi panduan klinisi untuk mendiagnosis ensefalopati sepsis. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji lebih dalam mengenai gambaran EEG abnormal pada ensefalopati sepsis.

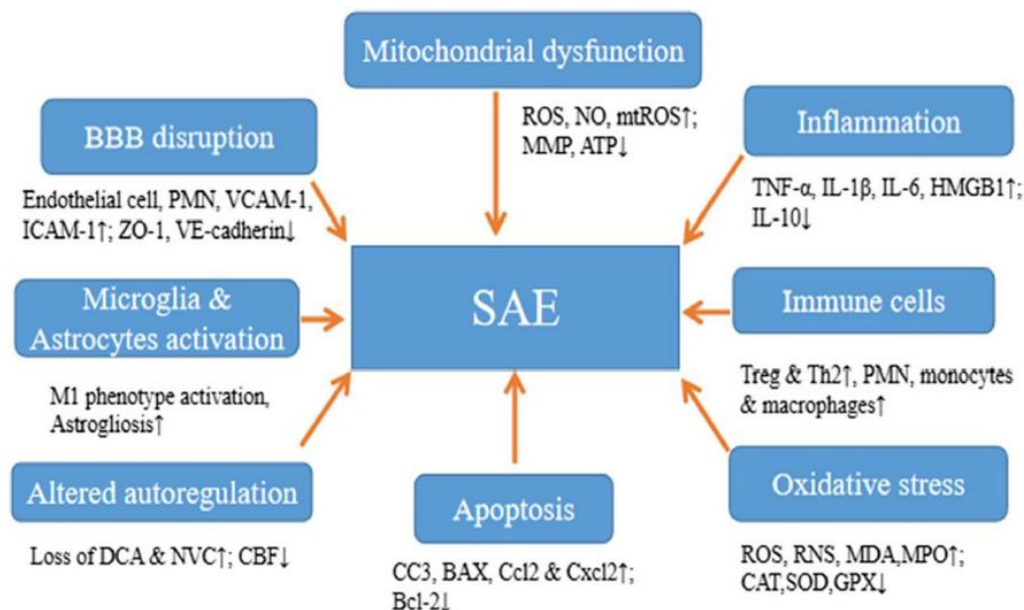
PEMBAHASAN

Patofisiologi ensefalopati sepsis

Ensefalopati sepsis merupakan respons inflamasi terhadap infeksi sistemik yang diinduksi sepsis. Selama kaskade inflamasi, fibrinolisis yang terganggu mengaktifkan jalur prokoagulan, sehingga mengakibatkan pengendapan fibrin yang berlebihan. Hal ini mengurangi aktivitas protein C yang teraktivasi, antitrombin, dan penghambat faktor jaringan, yang menyebabkan trombosis mikrosirkulasi melalui gangguan jalur antikoagulan dan hipoperfusi jaringan.

Hipotensi arteri, penurunan deformabilitas eritrosit, dan kerusakan mitokondria yang diinduksi stres oksidatif juga berkontribusi terhadap gangguan oksigenasi jaringan.⁹ Neuroinflamasi dan stres oksidatif menyebabkan hipoperfusi jaringan melalui hilangnya integritas penghalang endotel serebral, yang mengakibatkan kematian terprogram sel dan kerusakan organ akhir.^{10,11} Faktor-faktor yang terlibat dalam patofisiologi ensefalopati sepsis disajikan pada

Gambar 1.



Gambar 1. Patofisiologi ensefalopati sepsis.¹¹

Diagnosis ensefalopati sepsis

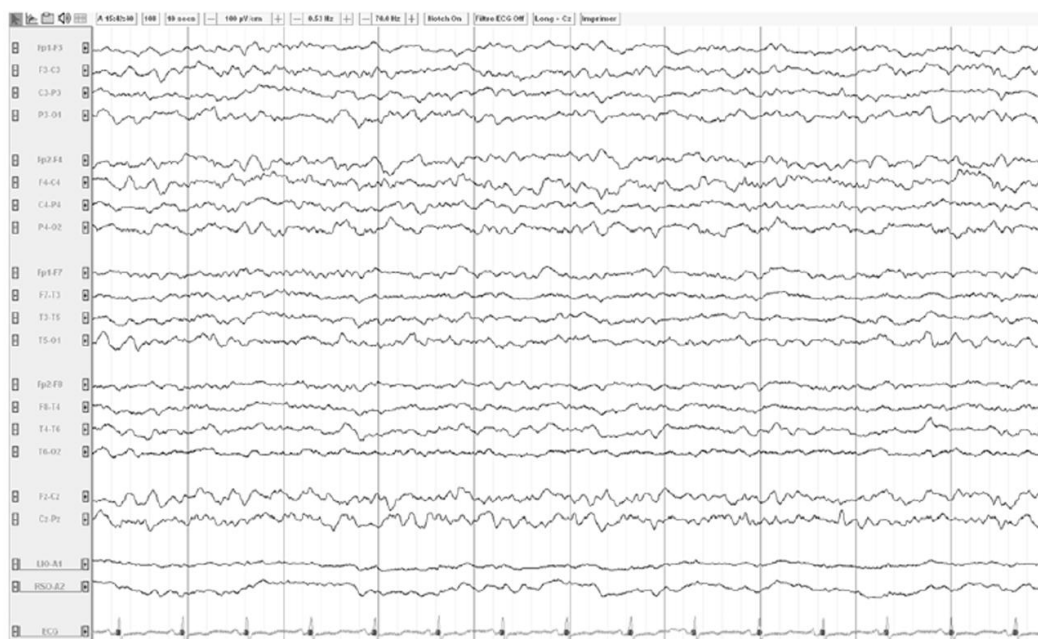
Diagnosis ensefalopati sepsis memerlukan identifikasi disfungsi otak, yang terutama bergantung pada pemeriksaan indikator elektrofisiologi dan biokimia klinis. Dalam praktik klinis, skor *Glasgow coma scale* (GCS), *confusion assessment method for the intensive care unit* (CAM-ICU), *Sequential Organ Failure Assesment* (SOFA), *Quick SOFA* (qSOFA), serta perubahan status mental sering digunakan untuk menentukan kecenderungan ensefalopati sepsis.¹² Selain itu, *computed tomography-scan* (CT-scan) kranial, *magnetic resonance imaging* (MRI), dan EEG sering digunakan sebagai alat bantu untuk diagnosis ensefalopati sepsis.¹³ Meskipun CT-scan dan MRI kurang spesifik, keduanya dapat menyingkirkan disfungsi otak yang disebabkan oleh hal lain. Baru-baru ini, bukti dari studi MRI menunjukkan pola kerusakan otak heterogen pada pasien dengan ensefalopati sepsis akut termasuk lesi iskemik, hiperintensitas *white matter*, edema, atrofi otak, perdarahan fokal, dan perubahan volume otak.¹⁴ Dibandingkan dengan CT-scan dan MRI, EEG dapat digunakan sebagai alat yang sensitif untuk diagnosis ensefalopati sepsis, terutama pada tahap awal.⁸ EEG pasien dengan ensefalopati sepsis menunjukkan retardasi progresif tentang tingkat kesadaran melalui gelombang theta, delta, atau gelombang trifasik, *burst suppression*, dan *periodic epileptiform discharges* (PEDs).¹⁵

Gambaran EEG perlambatan irama dasar pada ensefalopati sepsis

Pada kasus ensefalopati sepsis, perlambatan

frekuensi latar belakang merupakan temuan EEG yang umum dan dikaitkan dengan penampakan klinis berupa gangguan perhatian hingga kesadaran. Perubahan awal pada ensefalopati ringan umumnya mencakup perlambatan ritme dominan posterior dan penurunan aktivitas beta di daerah frontal. Kecuali dalam kasus yang terkait dengan benzodiazepin atau barbiturat, aktivitas beta yang cepat melimpah. Ketika ensefalopati bertambah berat, terjadi peningkatan aktivitas theta dan delta yang mengidentifikasi adanya disfungsi serebral global. Hal ini dapat terjadi secara intermiten dan kemudian berkembang menjadi lebih berkelanjutan seiring dengan meningkatnya tingkat keparahan.¹⁶

Pada pasien koma, aktivitas delta mendominasi serta menjadi lebih kontinu dan lambat saat koma semakin dalam. Prevalensi gelombang delta 30–60% dan gelombang theta 10–50% pada pasien dengan ensefalopati.⁸ Gelombang yang muncul biasanya *general* simetris dengan penurunan amplitudo yang kemunculannya dikaitkan dengan proses disfungsi kortikal sampai disfungsi subkortikal akibat kerusakan neuronal karena aktivasi mikroglia dan astrosit yang memicu disregulasi neurotransmiter.¹¹ Perubahan lainnya yaitu hilangnya reaktivitas. Ketika koma semakin dalam, latar belakang EEG menjadi terputus-putus dan menghasilkan pola penekanan-*burst*. Interval antar-*burst* meningkat dalam durasi seiring dengan semakin parahnya koma sebelum akhirnya menjadi datar. Tahap ini dikenal sebagai inaktivitas elektroserebral atau keheningan.¹⁷ Gambaran EEG perlambatan irama dasar ada pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Perlambatan sedang, campuran gelombang delta dan theta pada ensefalopati sepsis.¹

Gambaran EEG gelombang trifasik pada ensefalopati sepsis

Gelombang trifasik hanya akan terekam pada pasien dengan tingkat kesadaran yang berubah. Gelombang ini terjadi karena kelainan struktural atau metabolik yang mempengaruhi jaras thalamocortical.¹⁸ Bentuk gelombang ini memiliki 3 fase dengan durasi total 300–600 milidetik dengan amplitudo tinggi, gelombang berkontur tajam, dan durasi setiap fase lebih panjang daripada fase berikutnya. Fase pertama selalu negatif, gelombang kedua positif, menampilkan amplitudo tertinggi ($>70 \mu\text{V}$), dengan defleksi negatif ketiga yang lambat. Gelombang trifasik biasanya berulang secara berkala pada laju 0,5–2 Hz. Bentuk gelombang ini terlihat secara difus dengan dominasi bifrontal dan sentral yang sinkron dan menampilkan jeda waktu frontooccipital.¹⁹

Pada saat gelombang trifasik muncul pada individu dengan sepsis ensefalopati awal, Prevalensi mencapai 6–20%.²⁰ Gelombang epileptiform yang muncul berupa morfologi trifasik yang *general*, periodik dan simetris.¹ Gelombang trifasik diyakini sebagai disfungsi neuron *relay* thalamocortical dan edema serebri, hal ini sering kali menunjukkan adanya gangguan yang lebih serius dan dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian. Jika seorang pasien dengan ensefalopati berat menunjukkan *generalized periodic discharge* (GPD), pemantauan EEG jangka panjang perlu dipertimbangkan untuk mendeteksi kemungkinan kejang. Gelombang trifasik yang khas tidak memerlukan pengobatan langsung, tetapi terapi harus difokuskan pada pengobatan etiologinya.^{19,21} Gambaran EEG gelombang trifasik dapat dilihat pada **Gambar 3**.



Gambar 3. Gelombang trifasik yang tersebar *general* pada ensefalopati sepsis.¹

Gambaran EEG *burst suppression* pada ensefalopati sepsis

Burst suppression dapat didefinisikan sebagai EEG dengan aktivitas amplitudo tinggi setidaknya empat fase dan durasi setidaknya 500 ms, yang dipisahkan oleh periode aktivitas rendah ($<10 \mu\text{V}$) atau tidak ada supresi selama lebih dari 50% dari total durasi.²² Prevalensi munculnya pola *burst suppression* sebesar 67% dan dikatakan distribusinya lebih *general*, merupakan diskontinuitas yang periodik dan ireguler dengan durasi $>3 \text{ s}$.^{1,8} Selain itu kemunculannya dikaitkan dengan adanya edema serebri dan disfungsi serebral difus berat dengan mekanisme yang beragam,

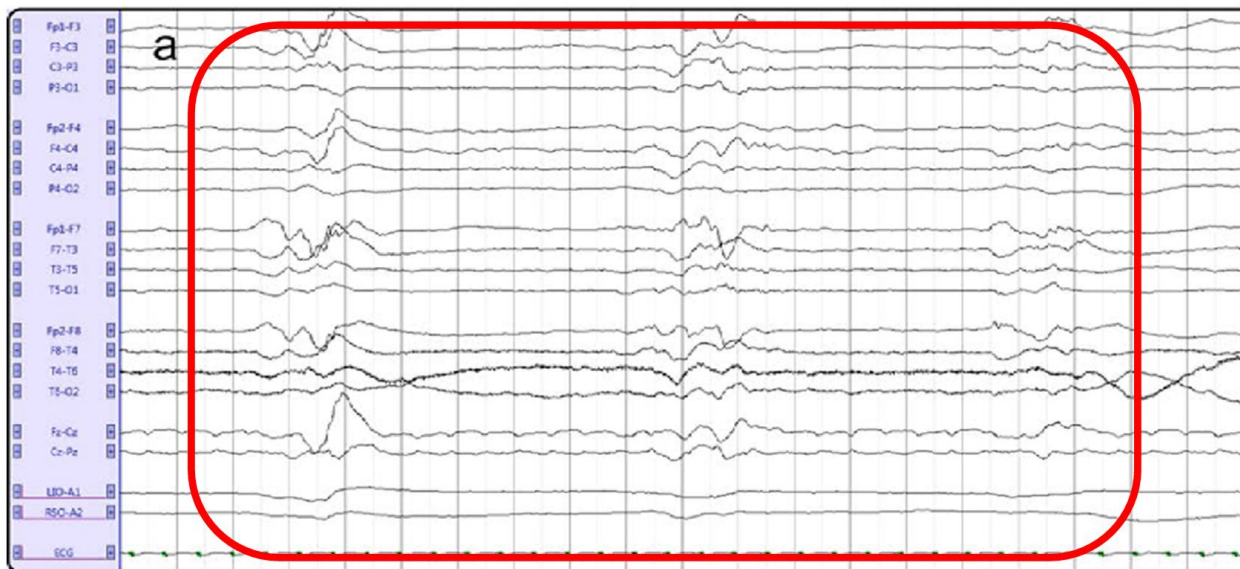
mulai dari perubahan reversibel dalam fungsi sinaptik dan homeostasis Ca^{2+} hingga kematian saraf yang selektif.^{23,24}

Burst suppression dapat diklasifikasikan ke dalam subkelompok berdasarkan perbedaan signifikansi klinis termasuk durasi supresi dan interval antar supresi, tegangan puncak ke puncak maksimum, luas di bawah kurva, rasio daya dalam frekuensi tinggi dibanding rendah, serta kombinasi dengan pola patologis lain seperti GPD.^{25,23}

Pola ini dapat teramati pada individu yang mengalami koma akibat berbagai etiologi, seperti sepsis ensefalopati dan ensefalopati anoksik yang

disebabkan oleh henti jantung. Seiring dengan memburuknya koma, interval antara *burst* meningkat, yang berkorelasi dengan tingkat keparahan kondisi

klinis.²⁷ Gambaran *burst suppression* dapat diamati pada **Gambar 4**.



Gambar 4. *Burst suppression* pada ensefalopati sepsis.¹

Gambaran EEG *periodic epileptiform discharges* (PEDs) pada ensefalopati sepsis

Insiden yang melaporkan tentang prevalensi munculnya PEDs adalah 5–20%.²⁰ Pola epileptiform yang jelas dengan kejang yang berkembang progresif jarang terjadi, sedangkan aktivitas ritmis lainnya seperti pelepasan periodik *general* atau aktivitas delta ritmis lebih umum terjadi.²⁸ Belum jelas apakah berbagai pola ini mencerminkan aktivitas epileptiform yang sebenarnya.⁸

Generalized PED (GPED) didefinisikan sebagai pengulangan pelepasan muatan listrik yang dominan di frontal atau occipital, sinkron, dan relatif simetris. GPED memiliki morfologi dan durasi yang relatif seragam dengan interval yang dapat ditentukan dan diukur antara bentuk gelombang yang berurutan, dengan pengulangan bentuk gelombang pada interval yang hampir teratur.²² Kondisi dalam perawatan intensif ada 3 pola PED yang paling sering ditemukan yaitu: (1) Pelepasan muatan epileptiform lateralisasi periodik (PLED), (2) Pelepasan muatan epileptiform lateralisasi periodik (BiPLED), dan (3) GPED.²² GPED merupakan pola yang paling sering ditemukan pada kasus ensefalopati sepsis.²³

Terdapat tiga aspek penting yang dapat dipertimbangkan, pertama adalah aktivitas epileptiform yang terkait dengan peningkatan permintaan energi.²⁹ Perubahan dalam permintaan energi pada pasien dengan GPED masih belum

diketahui, tetapi peningkatan metabolisme telah ditunjukkan dengan *single proton emission computed tomography* (SPECT) pada beberapa pasien sepsis. Kedua, kejang dapat menyebabkan kerusakan sekunder sel saraf, hal ini mungkin merupakan kematian langsung sel saraf, jika permintaan energi lebih besar dari suplai atau dengan dimediasi oleh modulasi transmisi sinaptik. Ketiga, dengan aktivitas epileptiform, arsitektur jaringan pada prinsipnya dapat dipertahankan untuk kembali ke sinkronisasi normal. Jika arsitektur jaringan mengalami kerusakan berat pada pasien dengan GPD yang disebabkan oleh kematian sel masif atau kerusakan sinaptik yang ireversibel, pemulihan mungkin tidak terjadi.²⁸

Gelombang epileptiform biasanya muncul dalam 24 jam. *American Clinical Neurophysiology Society* (ACNS) mendefinisikan serangan epilepsi yang jelas sebagai munculnya *discharges spike-and-wave* ritmik yang mengalami generalisasi dengan frekuensi ≥ 3 Hz atau *discharges* > 4 Hz yang jelas berkembang dari jenis apapun. Istilah status epileptikus digunakan pada serangan yang berlangsung secara terus-menerus dan persisten. Pembaruan standar terminologi tahun 2021 dari ACNS menstandarisasi definisi status epileptikus elektrografik (ESE) sebagai serangan yang terlihat secara elektrografik yang berlangsung selama ≥ 10 menit atau dengan durasi total $\geq 20\%$ dalam rekaman 60 menit.³⁰ Gambaran EEG epileptiform *discharges* dapat dilihat pada **Gambar 5**.



Gambar 5. Gelombang epileptiform *discharges* yang tersebar *general* pada ensefalopati sepsis.²⁶

Penggunaan EEG sebagai alat diagnostik ensefalopati sepsis

Penggunaan EEG untuk mendeteksi disfungsi otak memiliki sensitivitas tinggi dalam mendiagnosis ensefalopati, akan tetapi tidak spesifik untuk menggambarkan sebab dari sebuah ensefalopati.^{31,32} Oleh karena itu, memahami situasi klinis pasien dan mempertimbangkan kemungkinan diagnosis lain sangat penting saat menginterpretasikan hasil EEG.²² Hasil perekaman sering kali terdapat artefak fisiologis maupun elektrik yang disebabkan oleh kecilnya potensial listrik otak dibandingkan dengan potensial listrik dari sumber selain otak seperti kedipan mata.³³

Oleh karena itu, penegakkan diagnosis ensefalopati sepsis tidak bisa hanya menggunakan perekaman EEG saja, tetapi memerlukan pendekatan multimodal dengan parameter klinis, laboratorium, dan CT-scan atau MRI kepala.¹⁶ Perekaman EEG sewaktu sebenarnya sudah dapat membantu diagnosis terkait ensefalopati sepsis, akan tetapi perekaman EEG kontinu akan mendapatkan gambaran atau perubahan gambaran yang lebih spesifik untuk membantu diagnosis dan memprediksi luaran pasien dengan ensefalopati. Akan tetapi, alat perekaman EEG kontinu masih jarang tersedia di banyak daerah.³⁴

KESIMPULAN

Penegakkan diagnosis ensefalopati sepsis sampai saat ini belum alat diagnostik yang pasti. Pemeriksaan profil klinis, laboratorium, dan pencitraan CT-scan atau MRI kepala mempunyai sensitivitas yang masih

kontroversial. Manifestasi klinis yang pertama muncul pada ensefalopati sepsis adalah perubahan akut pada status mental. Pada kondisi tersebut, pemeriksaan EEG memiliki sensitivitas yang untuk merekam pola EEG yang sering muncul di ensefalopati sepsis diantaranya perlambatan irama dasar (theta dan delta), *burst suppression*, gelombang trifasik, dan PEDs.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hosokawa K, Gaspard N, Su F, Oddo M, Vincent JL, Taccone FS. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a systematic review. *Critical care*. 2014 Dec;18:1-2.
2. Dai W, Ai B, He W, Liu Z, Liu H. Metabolic Encephalopathy. In: Liu H, Zhang X, editor. *Pediatric Neuroimaging*. Singapore: Springer; c2022. pp. 139–179.
3. Erkinen MG, Berkowitz AL. A clinical approach to diagnosing encephalopathy. *The American Journal of Medicine*. 2019 Oct 1;132(10):1142-7.
4. Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis associated encephalopathy. *Advances in medicine*. 2014;2014(1):762320.
5. Rivera MJ, Teruel MA, Mate A, Trujillo J. Diagnosis and prognosis of mental disorders by means of EEG and deep learning: a systematic mapping study. *Artificial Intelligence Review*. 2022 Feb 1;1:1-43.
6. Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain and Development*. 2021 Jan 1;43(1):2-31.
7. Piva S, McCreadie V, Latronico N. Neuroinflammation in sepsis: sepsis associated delirium. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*. 2015 Mar 1;15(1):10-8.

8. Young GB. Encephalopathy of infection and systemic inflammation. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2013 Oct 1;30(5):454-61.
9. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New England journal of medicine*. 2013 Aug 29;369(9):840-51.
10. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *The American journal of pathology*. 2007 May 1;170(5):1435-44.
11. Dumbuya JS, Li S, Liang L, Zeng Q. Paediatric sepsis-associated encephalopathy (SAE): a comprehensive review. *Molecular Medicine*. 2023 Feb 23;29(1):27.
12. Stubbs DJ, Yamamoto AK, Menon DK. Imaging in sepsis-associated encephalopathy—insights and opportunities. *Nature Reviews Neurology*. 2013 Oct;9(10):551-61.
13. Suchyta MR, Jephson A, Hopkins RO. Neurologic changes during critical illness: brain imaging findings and neurobehavioral outcomes. *Brain Imaging and Behavior*. 2010 Mar;4(1):22-34.
14. Orhun G, Esen F, Özcan PE, Sencer S, Bilgiç B, Ulusoy C, et al. Neuroimaging findings in sepsis-induced brain dysfunction: association with clinical and laboratory findings. *Neurocritical Care*. 2019 Feb 15;30:106-17.
15. Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Significance of triphasic waves in patients with acute encephalopathy: a nine-year cohort study. *Clinical Neurophysiology*. 2013 Oct 1;124(10):1952-8.
16. Rayi A, M.K., 2023. Encephalopathic EEG Patterns [WWW Document]. *StatPearls* [Internet]. Treasure Isl. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564371/>
17. Yildirim M, Konuskan B, Yalnizoglu D, Topaloglu H, Erol I, Anlar B. Electroencephalographic findings in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children: a series of 12 patients. *Epilepsy & Behavior*. 2018 Jan 1;78:118-23.
18. Palanca BJ, Wildes TS, Ju YS, Ching S, Avidan MS. Electroencephalography and delirium in the postoperative period. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017 Aug 1;119(2):294-307.
19. Boulanger JM, Deacon C, Lécuyer D, Gosselin S, Reiher J. Triphasic waves versus nonconvulsive status epilepticus: EEG distinction. *Canadian journal of neurological sciences*. 2006 Jul;33(2):175-80.
20. Gilmore EJ, Gaspard N, Choi HA, Cohen E, Burkart KM, Chong DH, Claassen J, Hirsch LJ. Acute brain failure in severe sepsis: a prospective study in the medical intensive care unit utilizing continuous EEG monitoring. *Intensive care medicine*. 2015 Apr;41:686-94.
21. Emmady, P.D., Murr, N.I., 2023. EEG Triphasic Waves. *StatPearls*.
22. Hirsch LJ, Brenner RP, Drislane FW, So E, Kaplan PW, Jordan KG, et al. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. *Journal of clinical neurophysiology*. 2005 Apr 1;22(2):128-35.
23. Søholm H, Kjær TW, Kjaergaard J, Cronberg T, Bro-Jeppesen J, Lippert FK, et al. Prognostic value of electroencephalography (EEG) after out-of-hospital cardiac arrest in successfully resuscitated patients used in daily clinical practice. *Resuscitation*. 2014 Nov 1;85(11):1580-5.
24. Li Y, Hadden C, Cooper A, Ahmed A, Wu H, Lupashin VV, et al. RETRACTED ARTICLE: Sepsis-induced elevation in plasma serotonin facilitates endothelial hyperpermeability. *Scientific reports*. 2016 Mar 9;6(1):22747.
25. Ferlini L, Maenhout C, Crippa IA, Quispe-Cornejo AA, Creteur J, Taccone FS, et al. The association between the presence and burden of periodic discharges and outcome in septic patients: an observational prospective study. *Critical Care*. 2023 May 9;27(1):179.
26. Riker RR, Fugate JE, Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Clinical monitoring scales in acute brain injury: assessment of coma, pain, agitation, and delirium. *Neurocritical care*. 2014 Dec;21(Suppl 2):27-37.
27. Shanker A, Abel JH, Schamberg G, Brown EN. Etiology of burst suppression EEG patterns. *Frontiers in Psychology*. 2021 Jun 10;12:673529.
28. Milani P, Malissin I, Tran-Dinh YR, Deye N, Baud F, Levy BI, Kubis N. Prognostic EEG patterns in patients resuscitated from cardiac arrest with particular focus on Generalized Periodic Epileptiform Discharges (GPEDs). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2014 Apr 1;44(2):153-64.
29. Kural MA, Fabricius M, Christensen J, Kaplan PW, Beniczky S. Triphasic waves are generated by widespread bilateral cortical networks. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2021 Sep 1;38(5):415-9.
30. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, Hoedemaekers CW, Kamps MJ, Oddo M, et al. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive care medicine*. 2020 Oct;46:1803-51.
31. Pantzaris ND, Platanaki C, Tsiotsios K, Koniari I, Velissaris D. The use of electroencephalography in patients with sepsis: a review of the literature. *Journal of translational internal medicine*. 2021 Jan 5;9(1):12-6.
32. Permana YN, Putranti AH, Setiawan H. Faktor-faktor yang Memengaruhi Gambaran Elektroensefalografi Interiktal Anak yang Menderita Epilepsi. *Sari Pediatri*. 2020 Jun 24;22(1):13-7.
33. Khakim Z, Kusrohmaniah S. Dasar-Dasar Electroencephalography (EEG) bagi Riset Psikologi. *Buletin Psikologi*. 2021 Jun;29(1):92-115.
34. Crippa IA, Subirà C, Vincent JL, Fernandez RF, Hernandez SC, Cavicchi FZ, Creteur J, Taccone FS. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis. *Critical Care*. 2018 Dec 4;22(1):327.

Diagnosis dan tatalaksana *cervicogenic headache*

Diagnosis and management of cervicogenic headache

Rizki Parlindungan Ritonga*, Subagya**, Cempaka Thursina Srie Setyaningrum**

*SMF Saraf RSUD Tulang Bawang Barat, Lampung

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Abstract

Keywords:
Cervicogenic headache, diagnosis, pharmacological therapy, non-pharmacological therapy

Acute Cervicogenic headache (CGH) is a type of secondary headache originating from cervical structures and soft tissues in the neck. CGH is often challenging to diagnose due to overlapping symptoms with other types of headaches, such as migraines and tension-type headaches (TTH). The diagnosis of CGH is based on clinical criteria from the Cervicogenic Headache International Study Group (CHISG) and The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (ICHD-3), which include unilateral pain triggered by neck movements and confirmation through anesthetic nerve blocks. The management of CGH consists of non-pharmacological, pharmacological, and interventional approaches. on-pharmacological treatments include physiotherapy, manual therapy, and modalities such as transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Pharmacological therapies involve the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), muscle relaxants, antidepressants, and antiepileptic drugs. Meanwhile, interventional therapies include occipital nerve blocks, facet block or cervical nerve block, and dry needling. A multidisciplinary approach in the diagnosis and management of CGH is essential to improve treatment effectiveness and enhance patients' quality of life. Further research is needed to develop more effective therapies and optimize pain management in CGH patients.

Abstrak

Kata kunci:
cervicogenic headache, diagnosis, terapi farmakologis, terapi nonfarmakologis

Cervicogenic headache (CGH) adalah jenis nyeri kepala sekunder yang berasal dari struktur servikal dan jaringan lunak di leher. CGH sering kali sulit didiagnosis karena memiliki gejala yang tumpang tindih dengan jenis nyeri kepala lainnya, seperti migrain dan tension-type headache (TTH). Diagnosis CGH didasarkan pada kriteria klinis dari Cervicogenic Headache International Study Group (CHISG) dan The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (ICHD-3), yang mencakup nyeri unilateral dipicu oleh gerakan leher dan dapat dikonfirmasi dengan blok anestesi. Tatalaksana CGH terdiri dari pendekatan nonfarmakologis, farmakologis, dan intervensional. Pendekatan nonfarmakologis meliputi fisioterapi, terapi manual, serta penggunaan modalitas seperti transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Terapi farmakologis meliputi penggunaan non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), relaksan otot, antidepresan, dan obat antiepilepsi. Sementara itu, terapi intervensional mencakup blok saraf oksipital, facet block maupun blok saraf area servikal, dan dry needling. Pendekatan multidisiplin dalam diagnosis dan tatalaksana CGH sangat diperlukan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan kualitas hidup pasien. Penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif dan mengoptimalkan manajemen nyeri pada pasien dengan CGH.

Correspondence:

rizkiparlindunganritonga@mail.ugm.ac.id

PENDAHULUAN

Nyeri kepala merupakan salah satu gangguan neurologis yang paling sering ditemukan di populasi umum. Berdasarkan *International Headache Society* (IHS), nyeri kepala diklasifikasikan menjadi nyeri kepala primer dan sekunder.^{1,2}

Cervicogenic headache (CGH) adalah salah satu bentuk nyeri kepala sekunder yang berasal dari struktur servikal, seperti sendi facet, diskus intervertebralis, atau otot-otot leher bagian atas.³ Dari seluruh kasus nyeri kepala, 15-20% di antaranya merupakan CGH. CGH dapat terjadi episodik atau kronik yang dikarakterisasi oleh nyeri yang muncul rekuren, nyeri kepala satu sisi yang diikuti dengan nyeri dan kekakuan leher.²

CGH memengaruhi berbagai aspek klinis pasien, termasuk kombinasi nyeri dominan di leher dan kepala disertai dengan penurunan *pressure pain thresholds* (PPT) ekstraserebral yang berujung pada peningkatan sensitivitas nyeri pada area tubuh lain. Faktor-faktor komorbid seperti stres, gangguan tidur, dan penurunan kualitas hidup juga sering ditemukan pada pasien CGH. Kombinasi faktor-faktor ini mencerminkan adanya gangguan dalam proses nyeri yang lebih kompleks, di mana sensitivitas terhadap rasa sakit semakin meningkat dan memperburuk gejala yang dirasakan.⁴ CGH dapat mempengaruhi aktivitas sehari-hari dan pekerjaan secara signifikan sehingga menurunkan produktivitas dan kualitas hidup serta berdampak besar pada aspek sosioekonomi.^{2,5} Kondisi ini juga sering menyebabkan depresi dan gangguan kecemasan.⁶

CGH sering kali sulit dibedakan dari nyeri kepala primer, seperti migrain dan *tension-type headache* (TTH), karena adanya gejala yang tumpang tindih.⁷ Gejala klinis CGH dan migrain memiliki keterlibatan regio yang hampir sama sehingga sulit untuk didiagnosis dan diterapi secara adekuat pada 50% kasus.¹ Padahal, diagnosis dan tatalaksana dini sangat penting untuk menurunkan risiko desensitisasi pengobatan.^{8,9} Penegakkan diagnosis yang salah dapat mengakibatkan tatalaksana yang tidak optimal karena terapi farmakologis dan nonfarmakologis pasien berbeda untuk setiap jenis nyeri kepala.⁵

Tatalaksana CGH masih cukup menantang dan memerlukan pendekatan multimodal. Ada berbagai tatalaksana yang dapat diberikan pada pasien dengan CGH tetapi efikasinya terbatas serta membutuhkan peningkatan dalam efektivitas klinis jangka panjang dan ketersediaan data ekstensif.^{2,9} Masih sedikit literatur yang membahas efektivitas obat farmakologis dan terapi fisik seperti peregangan otot dan traksi servikal manual.¹⁰

PEMBAHASAN

Patofisiologi *cervicogenic headache*

CGH merupakan nyeri kepala yang disebabkan oleh lesi pada leher atau jaringan lunak paravertebral dan berhubungan dengan penyakit servikal sehingga diklasifikasikan sebagai nyeri kepala sekunder.^{1,2} Definisi CGH berdasarkan *The International Classification of Headache Disorders 3rd edition* (ICHD-3) oleh IHS) pada tahun 2018 yaitu nyeri kepala yang disebabkan oleh penyakit pada spinal servikal dan komponen tulangnya, diskus, dan/atau jaringan lunak biasanya disertai dengan nyeri.³

Patofisiologi CGH berhubungan dengan rangsangan nosiseptif dari struktur servikal bagian atas, seperti sendi facet, diskus intervertebralis, otot, dan ligamen, yang kemudian ditransmisikan ke sistem saraf pusat melalui kompleks trigeminoservikal. Kompleks ini merupakan hubungan antara saraf trigeminal dan saraf servikal atas (C1-C3), yang menyebabkan penyaluran nyeri dari leher ke kepala, terutama ke daerah oksipital, temporal, dan frontal.¹¹

Iritasi saraf servikal atas dapat diakibatkan oleh berbagai faktor. Gangguan pada sendi facet dari C2-C3 (contohnya trauma), alterasi sendi, *muscle trigger points*, penyakit inflamasi yang berdampak pada kartilago, serta yang baru-baru ini sering dilaporkan yaitu penurunan *range of motion* (ROM) servikal karena ruang kerja yang sempit dan penggunaan laptop merupakan faktor yang dapat menyebabkan CGH.¹

Mekanisme utama CGH melibatkan aktivasi nukleus trigeminocervical yang menerima aferen dari saraf trigeminal dan saraf servikal atas.¹⁰ Faktor pemicu seperti trauma leher, *whiplash*, atau postur tubuh yang buruk dapat meningkatkan sensitivitas nosisepsi di wilayah ini, menyebabkan nyeri kronis dan gangguan muskuloskeletal.¹² Inflamasi aseptik serta perubahan struktural pada sendi facet C2-C3 juga berperan dalam patogenesis CGH, mengakibatkan keterbatasan pergerakan leher dan nyeri yang diperburuk oleh gerakan atau tekanan pada area servikal.¹¹ Secara klinis, gangguan ini sering dikaitkan dengan hipersensitivitas nyeri pada daerah yang terkena, disfungsi otot servikal, serta keterlibatan gangguan somatosensori yang dapat memperburuk gejala.¹

Diagnosis CGH

Diagnosis CGH masih menjadi tantangan bagi dokter karena nilai diagnostik dari rincian riwayat dan temuan klinis masih belum jelas.⁵ Saat melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik, pasien umumnya mengeluhkan nyeri unilateral yang tidak bergeser dari sisi. Nyeri ini lebih sering dialami oleh wanita.

Topografi nyeri biasanya berasal dari area leher, kemudian menyebar ke daerah oculofrontotemporal, dengan episode nyeri yang berlangsung lama atau nyeri terus-menerus yang berfluktuasi dan meningkat dengan gerakan kepala. Durasi nyeri bervariasi, dengan intensitas yang berkisar antara sedang hingga berat.¹¹

Nyeri dapat menyerupai sindrom nyeri kepala primer seperti TTH atau migrain, meskipun pasien cenderung tidak mengeluhkan kepekaan terhadap cahaya dan kebisingan seperti pada migrain. Nyeri ini dapat dikaitkan dengan berkurangnya ROM leher dan nyeri leher, bahu, atau lengan ipsilateral. Pasien mengeluh bahwa nyeri tidak kunjung hilang setelah pemberian triptan, ergotamin, atau indometasin. Gejala otonom seperti fotofobia, fonofobia, mual, dan muntah tidak umum terjadi.¹¹

Pemeriksaan fisik yang didapatkan berupa *tenderness* pada sendi C1-C3; spasme; *trigger points* pada musculus trapezius superior, levator skapula, dan ekstensor suboksipital; kelemahan pada fleksor dalam leher; peningkatan aktivitas fleksor superfisial; dan atrofi suboksipital ekstensor. *Flexion-rotation test*

ditemukan positif pada sebagian besar kasus yang dilakukan pada periode bebas nyeri. Penilaian ROM juga dilakukan.¹³ Manuver tambahan pada pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan pergerakan vertebra servikalis seperti fleksi pasif, ekstensi, dan rotasi serta palpasi segmental pada sendi facet servikal.¹⁴ Ada 3 tanda pemeriksaan fisik yang dapat mengidentifikasi gangguan pada leher yang diasosiasikan dengan CGH yaitu: (1) Penurunan ROM yang diperiksa dengan ekstensi leher, (2) Disfungsi sendi servikal atas yang nyeri diperiksa dengan pemeriksaan manual klinis, dan (3) Gangguan fungsi otot servikal yang diperiksa dengan *craniocervical flexion test* (CCFT).⁹

Diagnosis CGH dapat didasarkan pada kriteria diagnostik yang telah ditetapkan oleh *Cervicogenic Headache International Study Group* (CHISG) dan ICHD-3.^{3,15} Sementara itu, konsensus Nasional Nyeri Kepala Indonesia menggunakan kriteria diagnosis berdasarkan ICHD-3. Perbandingan kedua kriteria diagnostik disajikan pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Kriteria diagnostik *cervicogenic headache*.^{3,15}

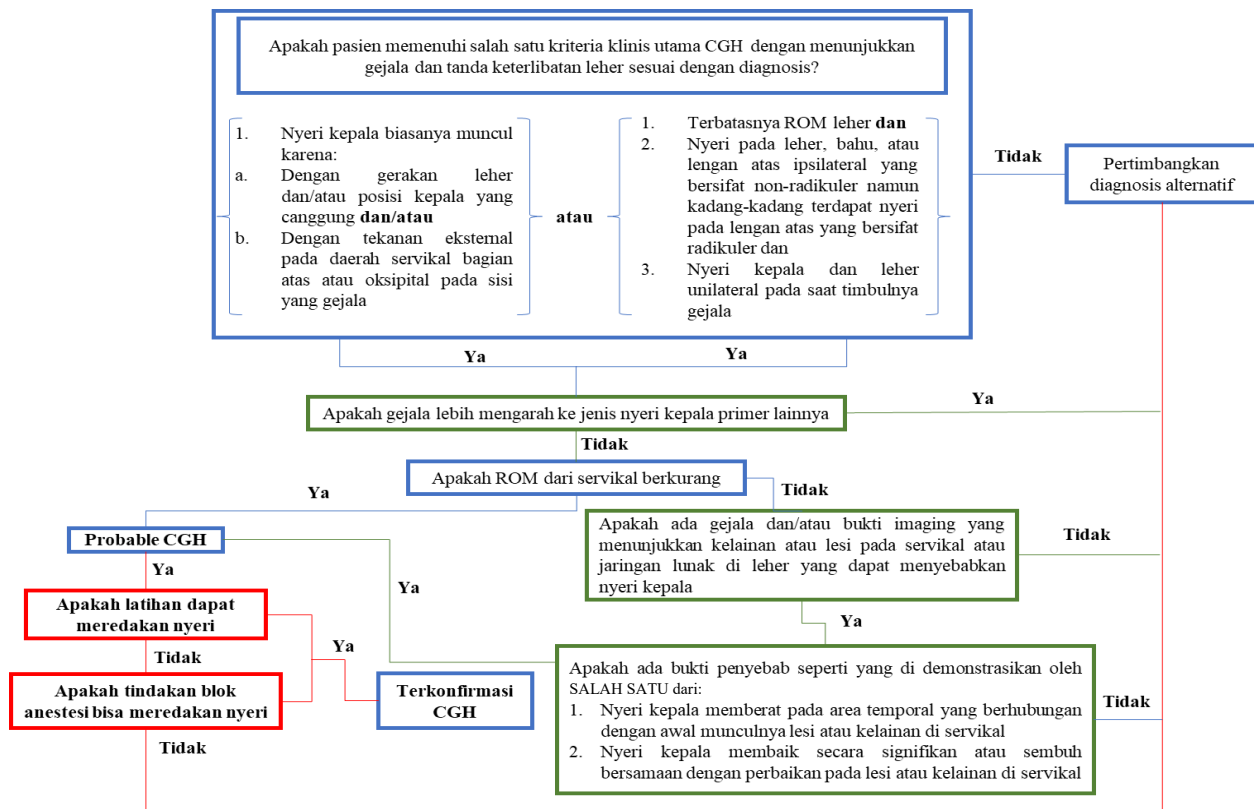
CHISG	ICHD-3
I. Gejala dan tanda keterlibatan servikal A. Nyeri kepala dipicu oleh gerakan leher atau postur tubuh yang salah, dan/atau tekanan eksternal di daerah servikal atas atau oksipital pada sisi yang bergejala B. Berkurangnya ROM leher C. Nyeri leher, bahu, atau lengan yang tidak jelas dan nonradikular (atau kadang nyeri lengan radikular) II. Bukti konfirmasi dengan blok anestesi diagnostik III. Nyeri kepala unilateral tanpa disertai penyaluran nyeri ke samping	A. Nyeri kepala yang memenuhi kriteria C B. Bukti klinis dan/atau <i>imaging</i> dari penyakit atau lesi pada spinal servikal atau jaringan lunak leher, yang diketahui menjadi penyebab nyeri kepala. C. Bukti penyebab yang ditunjukkan dengan minimal 2 hal berikut yaitu: 1) Nyeri kepala yang terjadi pada temporal dengan onset penyakit servikal atau adanya lesi. 2) Nyeri kepala yang signifikan meningkat atau perbaikannya parallel dengan perbaikan atau resolusi penyakit atau lesi servikal 3) ROM servikal terbatas dan nyeri kepala akan semakin parah dengan manuver provokasi 4) Nyeri kepala menghilang setelah blok anestesi pada struktur servikal atau saraf yang mempersarafinya. Tidak dapat dimasukkan kedalam diagnosis lain ICHD-3

Keterangan: CHISG: *Cervicogenic Headache International Study Group*; ICHD-3: *The International Classification of Headache Disorders 3rd edition*; ROM: *range of movement*.

Pareek *et al.* menyusun sebuah algoritma diagnosis yang menggabungkan kriteria diagnostik CHISG dan ICHD-3. Algoritma ini menggabungkan temuan klinis (kotak biru), kriteria penyebab (kotak hijau), dan konfirmasi berbasis intervensi (kotak merah). Temuan klinis didasarkan pada kriteria CHISG dan penilaian penyebab didasarkan pada ICHD-3. Tak hanya itu, respons terhadap terapi tertentu seperti blok anestesi juga dinilai untuk mengonfirmasi diagnosis. Titik akhir algoritma berupa terkonfirmasi CGH, kemungkinan CGH, atau diagnosis lainnya. Diagnosis terkonfirmasi CGH pada algoritma ini setidaknya akan memenuhi kriteria ICHD-III.⁵ Algoritma diagnosis tersebut dapat

dilihat pada **Gambar 1**.

Untuk membantu menegakkan diagnosis CGH dan membedakannya dari jenis nyeri kepala lain, beberapa pemeriksaan penunjang dapat digunakan. *Magnetic resonance imaging* (MRI) atau *computed tomography-scan* (CT-scan) dapat digunakan untuk membantu mengidentifikasi adanya patologi struktural di area servikal seperti degenerasi diskus atau gangguan pada sendi facet sementara ultrasonografi (USG) dapat mengevaluasi nervus oksipital serta kemungkinan kompresi atau inflamasi pada saraf.^{9,11,14}



Gambar 1. Algoritma diagnosis *cervicogenic headache*.¹⁵

Dalam membedakan migrain, TTH, neuralgia oksipital dan CGH seringkali menjadi tantangan bagi dokter. Temuan tertentu eksklusif hanya terjadi pada jenis nyeri kepala tertentu sementara temuan lainnya lebih umum terjadi pada beberapa jenis nyeri kepala. Temuan seperti lesi di vertebra servikal atau jaringan lunak leher hanya terdapat pada CGH, gejala nyeri kepala memberat dengan gerakan bisa terdapat pada migrain dan CGH, gejala nyeri kepala menghilang dengan blok anestesi diagnostik dari struktur servikal

atau persarafannya hanya terdapat pada CGH, nyeri pada kepala bagian belakang dan leher serta terdapat *myofacial trigger points* terdapat pada keempat jenis nyeri kepala, sementara gejala seperti migrain terdapat pada migrain dan CGH. Selain itu, migrain, CGH, dan neuralgia oksipital berespon terhadap intervensi blok *greater occipital nerve* (GON) dan *lesser occipital nerve* (LON).¹⁶ Perbandingan temuan pada migrain, TTH, CGH, dan neuralgia oksipital dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Perbedaan temuan antara migrain, TTH, neuralgia oksipital, dan CGH.¹⁶

Gejala klinis	Migrain	TTH	CGH	Neuralgia oksipital
Lesi di vertebra servikal atau jaringan lunak leher			+	
Nyeri kepala memberat dengan gerakan	+		+	
Nyeri kepala menghilang dengan blok diagnostik dari struktur servikal atau persarafannya			+	
Nyeri pada kepala bagian belakang dan leher	+	+	+	+
Terdapat myofacial trigger points	+	+	+	+
Gejala migrain	+		+	
Berespon terhadap tindakan blok GON dan LON	+		+	+

Keterangan: TTH: *tension-type headache*; CGH: *cervicogenic headache*; GON: *greater occipital nerve*; LON: *lesser occipital nerve*.

Tatalaksana CGH

Tatalaksana dari CGH meliputi tatalaksana nonfarmakologis, tatalaksana farmakologis, dan

tatalaksana intervensional. Pendekatan nonfarmakologis merupakan salah satu strategi utama dalam tatalaksana CGH. Tatalaksana nonfarmakologis meliputi: (1) Fisioterapi dan latihan yang terdiri dari latihan stabilisasi

servikal yang bertujuan untuk memperkuat otot-otot leher, memperbaiki postur, dan meningkatkan stabilitas tulang belakang servikal, (2) Terapi manual meliputi teknik manipulasi dan mobilisasi sendi servikal untuk mengurangi nyeri dan meningkatkan ROM di mana manipulasi servikal berfokus pada koreksi biomekanik servikal yang dapat mengurangi tekanan pada struktur yang berkontribusi terhadap nyeri, serta (3) Modalitas terapi *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS) yang dapat menurunkan nyeri dan kekakuan serta meningkatkan ROM pada pasien dengan CGH.^{17,18} Pendekatan nonfarmakologis ini penting karena dapat mengurangi ketergantungan pada obat-obatan, memperbaiki fungsi servikal, dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan CGH.¹⁹

Pilihan terapi farmakologis yang direkomendasikan adalah *non-steroidal anti-inflammatory Drugs* (NSAIDs) untuk meredakan nyeri dan inflamasi yang terkait dengan CGH, *muscle relaxant* untuk mengurangi spasme otot yang berkontribusi pada nyeri kepala, serta antidepresan dan antiepilepsi untuk mengurangi sensitivitas nyeri, efek analgesik, dan membantu dalam manajemen nyeri neuropatik yang terkait dengan CGH. Pendekatan farmakologis ini sering digunakan sebagai bagian dari strategi multimodal dalam tatalaksana CGH. Namun, efektivitasnya dapat bervariasi tergantung pada kondisi spesifik pasien, sehingga sering dikombinasikan dengan terapi nonfarmakologis dan intervensional.^{1,11,14,20} Selain itu, kortikosteroid oral juga dapat digunakan sebagai terapi farmakologis, tetapi nyeri akan kembali setelah dilakukan *tapering-off* dosis dan penghentian dosis.¹⁵

Pilihan lain untuk tatalaksana CGH yaitu terapi intervensional yang dapat berbeda tergantung penyebab.¹¹ Pilihan terapi intervensional dapat berupa: (1) Blok anestesi pada GON yang memodulasi saraf-saraf aferen nosiseptif yang mencapai nukleus kaudalis trigeminal yang dekat dengan saraf sensoris pada area servikal atas,²¹ (2) Blok anestesi pada LON, yaitu nervus oksipital yang merupakan cabang ascending cutaneus dari plexus cervicalis yang berasal dari ramus ventral C2 yang terkait di sekitar nervus accesorius dan muncul di sepanjang posterior otot sternokleidomastoideus,²² (3) Blok anestesi faset atau blok anestesi saraf pada area servikal atas dengan kortikosteroid,²⁰ serta (4) *Dry needling* yaitu teknik memasukkan jarum *filiform* ke dalam *muscle trigger points* yang dapat menurunkan nyeri lokal dan *referred pain* dengan memperbaiki aliran darah, oksigenasi, dan pola aktivasi otot kepala leher.²³

Tatalaksana bedah tidak direkomendasikan untuk CGH kecuali terdapat bukti adanya lesi yang dapat diperbaiki dengan pembedahan yang menyebabkan CGH dan *refractory* terhadap semua tatalaksana nonbedah. Operasi mungkin hanya bermanfaat pada tiga etiologi spesifik berikut: (1) Kompresi saraf spinal C2 oleh struktur vaskular atau ligamen, (2) Osteoarthritis sendi atlantoaksial lateral, dan (3) Patologi diskus intervertebralis servikal atas.¹⁴

KESIMPULAN

CGH merupakan nyeri kepala yang dikarakterisasi oleh nyeri unilateral yang disebabkan oleh penyakit pada saraf servikal atas, tulang penyusunnya, dan jaringan disekitarnya. Penyakit ini secara signifikan dapat menurunkan produktivitas dan kualitas hidup serta dapat menyebabkan depresi dan gangguan cemas. Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang sistematis diperlukan dalam penegakkan diagnosis CGH. Penggunaan kriteria diagnosis berdasarkan ICHD-3 sangat membantu dalam mendiagnosis CGH, sesuai dengan Konsensus Nasional Nyeri Kepala Indonesia. Tatalaksana yang dapat dilakukan berupa terapi konservatif disertai obat-obatan, tatalaksana intervensional, bahkan operasi dan pendekatan multimodal. Tatalaksana farmakologis yang dapat diberikan pada kasus CGH yaitu pemberian paracetamol, NSAIDs, relaksan otot, antiepilepsi dan antidepresan. Untuk terapi intervensional disesuaikan dengan penyebab CGH pada pasien, adapun pilihan intervensi yang direkomendasikan pada kasus CGH yaitu tindakan blok GON, LON, dan *dry needling*.

DAFTAR PUSTAKA

- Pereira KF, Botelho WG, Pagliarin LG, de Assis Cesar AR. CEFALEIA CERVICOGÊNICA. *Headache Medicine*. 2022 Oct 1;13(3):186-91.
- Xu Y, Gao Y, Jiang L, Wu L, Yin J, Yang Z, Dong Y. Global trends in research on cervicogenic headache: a bibliometric analysis. *Frontiers in Neurology*. 2023 Apr 20;14:1169477.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
- Mingels S, Dankaerts W, van Etten L, Bruckers L, Granitzer M. Exploring multidimensional characteristics in cervicogenic headache: Relations between pain processing, lifestyle, and psychosocial factors. *Brain and Behavior*. 2021 Oct;11(10):e2339.
- Demont A, Lafrance S, Benaissa L, Mawet J. Cervicogenic headache, an easy diagnosis? A systematic review and meta-analysis of diagnostic studies. *Musculoskeletal Science and Practice*. 2022 Dec 1;62:102640.
- Ma D, Maimaitimin A, Wang Y. A novel ultrasound-guided "Three in One" approach plus interfascial plane blocks for the treatment of cervicogenic headache. *Local and Regional Anesthesia*. 2024 Dec 31:1-8.
- Ghai V, Prathap D, Subramanian T. Identification of cervicogenic headache features in migraine population: A cross sectional study. *Neurología Argentina*. 2022 Jul 1;14(3):164-70.

8. Kale K, Mridha C, Malokar A. Prevalence of Cervicogenic Headache among Hospital Working Nurses - A Case Control Study. *International Journal of Health Sciences and Research*. 2023 Nov;13(11):287-294.
9. Verma S, Tripathi M, Chandra PS. Cervicogenic headache: current perspectives. *Neurology India*. 2021 Mar 1;69(Suppl 1):S194-8.
10. Greenbaum T, Emodi-Perlman A. Headache and orofacial pain: A traffic-light prognosis-based management approach for the musculoskeletal practice. *Frontiers in neurology*. 2023 Feb 20;14:1146427.
11. Al Khalili Y, Ly N, Murphy PB. Cervicogenic Headache. [Updated 2022 Oct 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
12. Antonaci, F., & Sjaastad, O. (2010). Cervicogenic Headache: A Real Headache. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 11(2), 149–155. doi:10.1007/s11910-010-0164-9.
13. Das G, Jeyakumar MB. Cervicogenic Headache. *Journal on Musculoskeletal Ultrasound and Pain Medicine*. 2020 May 1;6(2):5-7.
14. Xiao H, Peng BG, Ma K, Huang D, Liu XG, Lv Y, et al. Expert panel's guideline on cervicogenic headache: The Chinese Association for the Study of Pain recommendation. *World Journal of Clinical Cases*. 2021 Mar 26;9(9):2027.
15. Pareek AV, Edmondson E, Kung D. Cervicogenic headaches: a literature review and proposed multifaceted approach to diagnosis and management. *Neurologic Clinics*. 2024 May 1;42(2):543-57.
16. Blumenfeld A, Siavoshi S. The challenges of cervicogenic headache. *Current pain and headache reports*. 2018 Jul;22:1-5.
17. Shahid A, Shahzad T, Zaheer M, Khan M, Nadeem S, Anwar N, et al. Cervicogenic Headache: Diagnostic Evaluation and Outcomes of Various Physiotherapy Modes. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2022;12:112-117.
18. Fursule D, Garg K. Effect of cervical mobilization, transcutaneous electrical stimulation and suboccipital release in cervicogenic headache: A case report. *Int J Heal Sci Res*. 2021 Aug 6;11(8):81-5.
19. Yousuf A, Qazi D, Sandeela KA, Rasheed A, Mushtaq MU. Effectiveness of myofascial release versus proprioceptive neuro facilitation technique on pain and range of motion in patients with cervicogenic headache. *Journal of Health and Rehabilitation Research*. 2024 Feb 20;4(1):780-7.
20. Barmherzig R, Kingston W. Occipital neuralgia and cervicogenic headache: diagnosis and management. *Current neurology and neuroscience reports*. 2019 May;19:1-8.
21. Hazewinkel MH, Bink T, Hundepool CA, Duraku LS, Zuidam JM. Nonsurgical treatment of neuralgia and cervicogenic headache: a systematic review and meta-analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery–Global Open*. 2022 Jul 1;10(7):e4412.
22. Kalra Y, Naik SS, Thangavelu AP, Sivarajan AA, Sachar S. Ultrasound-Guided Occipital Nerve Block in the Management of Refractory Headache and Its Outcomes: A Prospective Study. *Journal of Clinical Interventional Radiology ISVIR*. 2024 Apr;8(01):029-34.
23. Pourahmadi M, Dommerholt J, Fernández-de-Las-Peñas C, Koes BW, Mohseni-Bandpei MA, Mansournia MA, et al. Dry needling for the treatment of tension-type, cervicogenic, or migraine headaches: a systematic review and meta-analysis. *Physical therapy*. 2021 May 1;101(5):pzab068.

Catatan untuk Penulis

Berkala NeuroSains hanya memuat artikel asli, yang berhubungan dengan ilmu-ilmu penyakit saraf. Artikel belum pernah dipublikasikan di manapun. Artikel dapat berupa laporan penelitian (primer maupun sekunder), laporan kasus dan tinjauan pustaka, di mana isinya merupakan hal yang baru atau kasus langka, edukatif, praktis dan inovatif. Artikel dapat ditulis menggunakan bahasa Inggris maupun bahasa Indonesia dan penulis harus mengikuti pedoman penulisan yang sudah ditentukan.

Naskah yang sudah masuk menjadi milik penyunting, tidak diperkenankan diterbitkan di lain majalah tanpa seizin penyunting. Tim penyunting berhak merubah tata letak naskah dan pengaturan isi untuk disesuaikan dengan aturan majalah. Penyunting tidak bertanggung jawab atas isi naskah/data. *Ethical clearance* harus disertakan untuk artikel penelitian yang melibatkan subjek manusia dan hewan coba.

Pedoman artikel penelitian

Naskah artikel penelitian terdiri atas judul (bahasa Indonesia dan bahasa Inggris), abstrak (bahasa Inggris dan bahasa Indonesia), pendahuluan, metode, hasil, diskusi, kesimpulan, daftar pustaka dan lampiran.

Pedoman laporan kasus

Naskah harus memuat beberapa bagian: judul, nama penulis, abstrak, pendahuluan, laporan kasus dilengkapi foto/ilustrasi (jika ada), diskusi dan diakhiri kesimpulan, saran, dan daftar pustaka.

Pedoman artikel tinjauan pustaka

Naskah tinjauan pustaka harus memuat beberapa bagian: judul, nama penulis, abstrak bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, pendahuluan, pembahasan/diskusi dan diakhiri kesimpulan, saran, dan daftar pustaka.

Petunjuk umum

1. Penulisan artikel

Naskah ditulis menggunakan MS Word dalam *template* naskah BNS yang dapat diakses pada *website* BNS.

2. Judul

Judul yang digunakan harus singkat, spesifik dan informatif. Judul tidak boleh melebihi 12 kata.

3. Nama penulis

Nama penulis pertama, penulis kedua, dan seterusnya ditulis lengkap tanpa gelar beserta afiliasi penulis dan alamat korespondensi (alamat surel) pada laman submisi naskah di *website* BNS. Nama penulis hendaknya konsisten dengan publikasi-publikasi sebelumnya.

4. Abstrak

Abstrak ditulis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Abstrak artikel penelitian (penelitian primer, *systematic review*, dan *scoping review*) meliputi latar belakang, tujuan, metode, hasil dan kesimpulan atau

introduction, objective, methods, results, conclusion. Abstrak artikel laporan kasus meliputi latar belakang, laporan kasus, dan kesimpulan atau *background, case presentation, dan conclusion*. Abstrak artikel tinjauan pustaka/*literature review* dibuat dalam format *unstructured abstract*. Abstrak tidak melebihi 250 kata untuk masing-masing bahasa. Kata kunci atau keywords (3-5 kata) dituliskan di bawah abstrak.

5. Pendahuluan

Pendahuluan berisi latar belakang secara singkat, formulasi, tujuan dan keuntungan.

6. Hasil

Hasil disampaikan dalam *logical sequence* dengan tabel/ ilustrasi seminimal mungkin, simbol matematik harus jelas, angka desimal ditulis terpisah menggunakan tanda koma (bahasa Indonesia) dan titik (bahasa Inggris).

7. Tabel

Tabel disajikan sesuai teks dan diletakkan pada halaman yang sama dengan penjelasannya, dan ditulis sesuai urutan angka. Judul singkat dituliskan di atas tabel. Di bagian bawah tabel dapat diberikan penjelasan dan keterangan tabel. Jumlah tabel dan foto/gambar maksimal 6 buah, tanpa ada garis vertikal maupun horizontal di bagian dalam tabel. Isi tabel sesuai dengan tujuan penelitian. Tabel dalam *file* harus dapat diedit, bukan dalam bentuk gambar.

8. Gambar

Semua bentuk grafik, foto, ataupun diagram akan dianggap sebagai gambar yang diserahkan sebagai file terpisah. File gambar diserahkan dalam format GIF, TIFF, EPS, atau JPEG dengan resolusi minimal 300 dpi. Gambar diberi nomor secara berurutan dengan angka Arab (1,2,3, dst). Jika gambar diambil dalam bahasa Inggris harus diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia. Foto orang yang mungkin dapat dikenali harus disertai izin tertulis. Gambar yang pernah dipublikasi harus diberi acuan dan diberi nomor urut sesuai dengan pemunculan dalam teks. Jumlah tabel dan foto/gambar maksimal 6 buah. Pada artikel berbahasa Indonesia, keterangan gambar harus menggunakan bahasa Indonesia.

9. Diskusi

Diskusi menjelaskan hasil, bagaimana menjawab pertanyaan penelitian, perbedaan atau persamaan dengan penelitian sebelumnya, dan pengembangan selanjutnya. Simpulan dan saran dituliskan di akhir diskusi.

10. Ucapan Terima Kasih

Bila diperlukan ucapan terima kasih dapat diberikan kepada kontributor penelitian tanpa menuliskan gelar.

11. Daftar Pustaka

Daftar Pustaka disusun dengan sistem Vancouver. Untuk kutipan referensi dengan enam atau kurang penulis, semua penulis harus terdaftar. Ketika terdapat tujuh atau lebih penulis, hanya enam penulis yang harus terdaftar diikuti oleh *et al.*

Contoh:

Penulisan kepastakaan di dalam naskah:

- . Menurut Tohgi *et al.*³ beberapa hal yang
- . dalam pengertian kasus tersebut.⁴

Penulisan dalam daftar pustaka:

Artikel standar

Adab N. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov 1;75(11):1575–83.

Rujukan lebih dari 6 penulis

Björk M, Riedel B, Spigset O, Veiby G, Kolstad E, Daltveit AK, *et al.* Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol*. 2018;75(2):160–8.

Suatu Organisasi sebagai Sumber

World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs. 2018.

Tanpa Nama Penulis

Guidelines for management of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2011;53(4):579–83.

Volume dengan Suplemen

Hickie IB, Scott EM, Cross SP, Iorfino F, Davenport TA, Guastella AJ, *et al.* Right care, first time: a highly personalised and measurement-based care model to manage youth mental health. *Med J Aust*. 2019;211(S9).

Buku dan Monograf Lain

Penulis Perorangan

Berkowitz A. Clinical neurology and neuroanatomy: a localization-based approach. New York: McGraw-Hill Education; 2017. 322 p.

Editor (Penyunting) sebagai Penulis

Kumar V, Abbas AK, Aster JC, penyunting. Robbins basic pathology. Edisi ke-16. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Bab dalam Buku

Altobelli N. Airway management. Dalam: Kacmarek R, Stoller JK, Heuer AJ, penyunting. Egan's fundamentals of respiratory care. Edisi ke-10. St. Louis: Saunders Mosby; c2013. p. 732-86.

Prosiding Konferensi

Verma AS. Assessment of autonomic function during ictal and interictal period of migraine. Proceeding of the 6th international conference on neurology and neuroscience; 2018 Juni 11-13; London, UK: Allied Academies; 2018.

Disertasi

Sasmita PK, Wibowo S, Setyopranoto I, Sadewa AH. Hubungan kadar matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) dan protein S100Beta dengan defisit neurologi pasien perdarahan intraserebral akut [disertasi]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2018.

Materi Elektronik

Artikel Jurnal dalam Format Elektronik

Aho M, Irshad B, Ackerman SJ, Lewis M, Leddy R, Pope T, *et al.* Correlation of sonographic features of invasive ductal mammary carcinoma with age, tumor grade, and hormone-receptor status. *J Clin Ultrasound* [Internet]. 2013 Jan [diunduh 2015 Apr 27];41(1):10-7. Tersedia dari: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcu.21990/full> DOI: 10.1002/jcu.21990