



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Sklerosis Multipel: Diagnosis dan Tatalaksana

Jimmy Christianto Suryo

RSU Permata Husada, Kabupaten Bantul, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Sklerosis multipel adalah lesi multipel sistem saraf pusat akibat rusaknya selubung mielin yang membungkus akson. Penyakit ini termasuk penyakit neurodegeneratif bersifat progresif dan relaps, sering mengenai wanita dewasa muda, memerlukan penanganan komprehensif dan sistematis. Penyebab penyakit belum diketahui pasti, diduga berkaitan dengan faktor infeksi virus atau proses autoimun atau genetik. Manifestasi klinisnya bervariasi. Kriteria diagnosis terbaru didasarkan pada Kriteria McDonald tahun 2017. Tatalaksana mencegah relaps dan progresivitas menggunakan *corticosteroid*, imunosupresan, imunomodulator, *plasmapheresis* (pertukaran plasma), atau DMAMS (*Disease-Modifying Agent for Multiple Sclerosis*), atau *stem cell therapy*. Prognosis tergantung komplikasi, progresivitas penyakit, dan pilihan terapi.

Kata kunci: Neurodegeneratif, sklerosis multipel, tatalaksana

ABSTRACT

Multiple sclerosis is multiple lesions of the central nervous system due to damage to the axons' myelin sheaths. This neurodegenerative disease is progressive and relapsing, often affecting young adult women, requiring comprehensive and systematic management. It is thought to be related to viral infection factors or autoimmune or genetic processes. The clinical manifestations are not typical depending on the brain lesion and disease progression. The latest diagnosis criteria are based on the 2017 McDonald Criteria. Management are to prevent relapse and progression using corticosteroids, immunosuppressants, immunomodulators, plasmapheresis (plasma exchange), or DMAMS (*Disease-Modifying Agent For Multiple Sclerosis*), or stem cell therapy. Prognosis depends on the complications, disease progression, and appropriate treatment options. **Jimmy Christianto Suryo. Multiple Sclerosis: Diagnosis and Management**

Keywords: Management, multiple sclerosis, neurodegenerative

PENDAHULUAN

Sklerosis multipel (*multiple sclerosis/MS*) adalah penyakit autoimun neurodegeneratif yang mengenai sistem saraf pusat. Kelainan pada MS ditandai dengan inflamasi kronis, demielinisasi, gliosis, dan kematian neuron. Perjalanan penyakit dapat bersifat *relapsing-remitting* atau progresif. MS umumnya mengenai pasien usia produktif (30-40 tahun) dengan prevalensi 30 kasus per 100.000 populasi. Penyebab pasti MS belum diketahui. Faktor yang berhubungan dengan penyakit ini adalah faktor genetik (HLA DRB1) dan faktor lingkungan, seperti infeksi virus Epstein-Barr, defisiensi vitamin D, dan kebiasaan merokok.^{2,4}

DEFINISI

Sklerosis multipel (*multiple sclerosis/MS*)

adalah penyakit neurodegeneratif susunan saraf pusat yang ditandai dengan inflamasi kronik yang menyebabkan lesi demielinisasi multipel.^{2,5} Proses penyakit ini bersifat autoimun dan mengenai substansia alba susunan saraf pusat, bersifat relaps dan progresif. Secara histologis terdapat infiltrasi perivaskuler monosit dan limfosit di sekeliling lesi dan menimbulkan area indurasi multipel pada otak, sehingga dinamai sklerosis multipel.⁶

EPIDEMIOLOGI

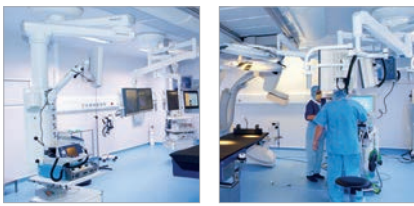
Sklerosis multipel umumnya mengenai dewasa muda (18-50 tahun), wanita lebih sering (perbandingan wanita : pria adalah 1,6-2:1). Di seluruh dunia, diperkirakan lebih dari 1 juta orang menderita penyakit ini

dan sebagian besar didominasi oleh kulit putih (Caucasian) atau keturunan Eropa.^{1,5,12} Negara dengan tingkat penghasilan tinggi memiliki prevalensi MS lebih tinggi dibanding negara berkembang atau negara dengan sosioekonomi menengah ke bawah.⁵

Onset penyakit bervariasi antara usia 15 dan 45 tahun dengan median 29 tahun; 5-10 % memiliki *onset* sebelum usia 15 tahun dan dua pertiga kasus terjadi pada wanita. MS menurunkan harapan hidup setelah *onset* sekitar 10-15%; setengah penderitanya bertahan 30 tahun atau lebih sejak *onset*.⁴

MS pernah ditemukan pada usia di bawah 18 tahun, sekitar 2-5% rata-rata usia saat *onset* adalah 14 tahun. Insidens tahunan penyakit

Alamat Korespondensi emilijimmychristianto05@gmail.com



ini pada anak bervariasi antara 0,07 hingga 2,9 setiap 100.000 anak. Rasio jenis kelamin perempuan berbanding laki-laki pada anak sekitar usia pubertas adalah 4-5:1, rasio ini mendekati 1:1 pada populasi anak yang berusia lebih muda.¹¹

ETIOLOGI

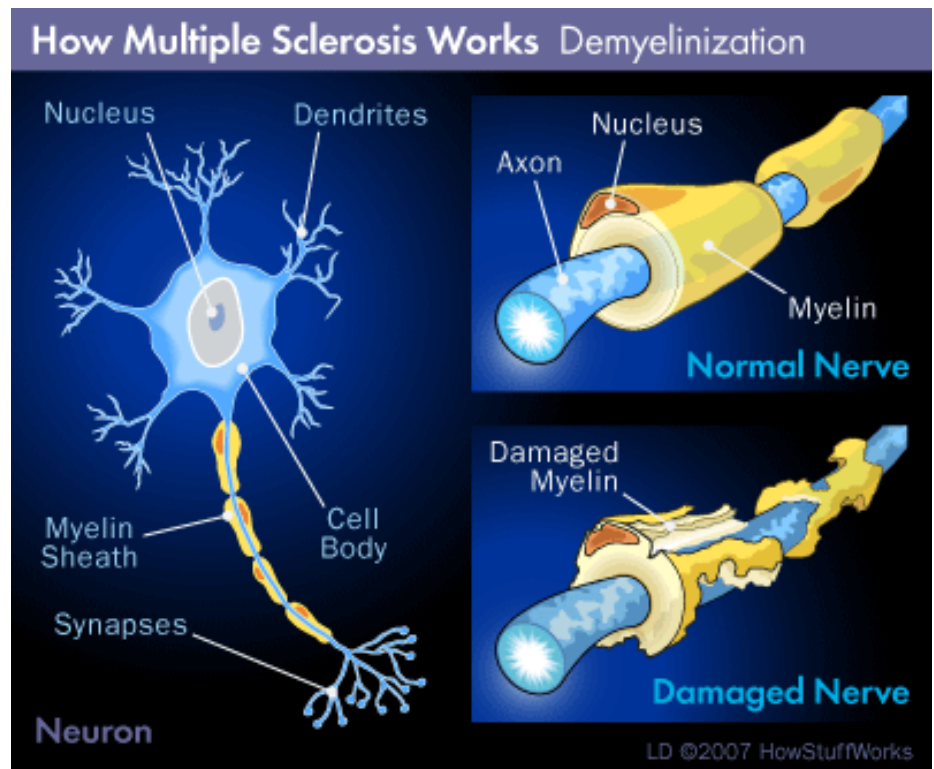
Etiologi pasti MS belum diketahui. Hipotesis yang paling banyak dikemukakan adalah etiologi autoimun yang hanya menyerang sistem saraf pusat dan tidak mengenai sistem saraf perifer.^{4,7} Beberapa faktor risiko yang disebutkan berperan seperti genetik, defisiensi vitamin D, tempat tinggal jauh dari zona khatulistiwa (paparan sinar matahari), riwayat obesitas, infeksi virus Epstein-Barr, dan merokok.^{4,12,15} Beberapa pencetus antara lain kehamilan, infeksi disertai demam persisten, stres emosional, dan cedera atau trauma.^{6,11} Faktor genetik yang berkontribusi adalah perubahan antigen leukosit manusia (*human leukocyte antigen/ HLA*) DRB1.^{4,12}

PATOFISIOLOGI

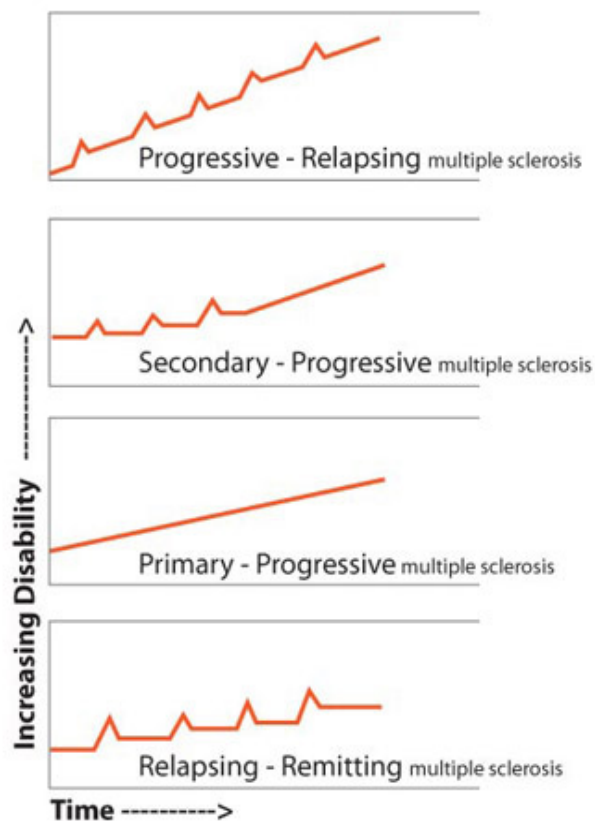
Patofisiologi MS didahului dengan pembentukan lesi awal berupa infiltrat mononuklear dengan *cuffing* di sekitar pembuluh darah vena dan infiltrasi di sekitar substansi alba. Proses peradangan tersebut menyebabkan disfungsi sawar darah otak.⁴

Tanda patologis khas MS adalah demielinisasi saraf. Demielinisasi saraf terjadi melalui mekanisme aktivasi sel T reaktif mielin dari sirkulasi perifer yang dapat masuk ke otak karena disfungsi sawar darah otak.^{4,12} Peradangan jaringan substansi alba dan grisea di SSP karena infiltrasi sel imun fokal dan sitokinnya adalah penyebab kerusakan pada MS.⁴

Proses infiltrasi sel imun dan sitokin pada sklerosis multipel dapat dijelaskan sebagai berikut: Aktivasi sel T dan respons imun adaptif terjadi setelah ada antigen yang dikenali oleh *antigen-presenting cells* (APC) atau sel *B. Pathogen-associated molecules* berikatan dengan reseptor pada APC dan memproduksi sitokin seperti interleukin (IL)-4, IL-12, IL-23 yang menginduksi diferensiasi sel T (CD4+) menjadi *T helper* (Th)-1, Th-2 dan Th-17. Th-1 dan Th-17 berperan penting dalam proses inflamasi sklerosis multipel. Sel Th-1 dapat mensekresi sitokin interferon gamma dan *tumor necrosis factor alpha*



Gambar 1. Perbedaan antara saraf normal dan saraf pada penderita sklerosis multipel (Sumber: <https://health.howstuffworks.com/diseases-conditions/musculoskeletal/multiple-sclerosis1.htm>)



Gambar 2. Jenis-jenis sklerosis multipel (Sumber: <http://msinvincibles.org/types-of-multiple-sclerosis.html>)



yang merupakan sitokin proinflamasi yang dapat menekan diferensiasi Th-2. Th-17 juga memproduksi sitokin proinflamasi, yakni IL-17, IL-21, IL-22, IL-26. Inflamasi yang terjadi menyebabkan penyebaran epitope antigen dan pengumpulannya sel-sel inflamasi, seperti limfosit, makrofag, dan astrosit. Sel-sel inflamasi inilah yang ditemukan pada lesi sklerosis multipel. Lesi paling sering ditemukan di periventrikular substansia alba, nervus optikus, dan medulla spinalis.^{4,7,9}

Mikroglia pada lesi yang teraktivasi akhirnya melepaskan radikal bebas, nitrit oksida (hasil konversi nitrogliserin), dan protease, menyebabkan kerusakan jaringan (termasuk mielin) yang kemudian menyisakan jaringan parut yang terdiri dari astrosit, sel inflamasi, akson yang mengalami demielinisasi membentuk plak sklerosis multipel.^{4,9}

Selain sel T CD4+, pada lesi juga dapat ditemukan sel T CD8+ yang dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, kerusakan sel glia dan kematian oligodendrosit. Berkurangnya oligodendrosit mengganggu proses perbaikan selubung mielin yang rusak. Gangguan sintesis sel mielin dan pembentukan selubung mielin juga terganggu akibat adanya Fas Ligand (FasL) yang diproduksi oleh limfosit.^{4,7,9}

Respons imun humoral yang terjadi ditandai dengan dominasi sel B di lesi aktif. Pada lesi sklerosis multipel juga dapat ditemukan sel prekursor oligodendrosit yang lebih banyak dibandingkan di jaringan normal, namun sel tersebut gagal berdiferensiasi menjadi oligodendrosit matur. Pada beberapa lesi dapat terjadi remielinasi parsial membentuk *shadow plaques*. Evolusi lesi dan kerusakan jaringan sistem saraf pusat diikuti dengan proliferasi astrosit yang menyebabkan gliosis.^{4,7,9}

Kerusakan mielin mengganggu kecepatan konduksi saraf menimbulkan gejala klinis. Di awal fase penyakit, inflamasi dan demielinisasi mendominasi. Area saraf yang tidak terlindungi lambat laun akan mengalami kerusakan yang tidak dapat diperbaiki, sehingga di fase akhir penyakit dapat diamati kerusakan akson dan berkurangnya neuron.^{4,9}

KLINIS

Menurut perjalanan klinisnya, MS dibagi

menjadi 5 jenis:

1. RRMS (*Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*)

Pada jenis ini, terdapat fase relaps dan remisi, dapat berkembang menjadi SPMS. Kira-kira 65-80% penderita MS bermula dari jenis ini sebagai tipe umum. Penderita RRMS mengalami rentetan serangan atau gejala diikuti hilangnya gejala (remisi) secara penuh atau sebagian, bisa berlangsung berminggu-minggu sampai bertahun-tahun sebelum terjadi serangan berikutnya (kambuh).^{6,7,11-13}

2. PPMS (*Primary Progressive Multiple Sclerosis*)

Pada jenis ini, perjalanan penyakit bersifat progresif tanpa diselingi fase remisi sama sekali. Kemunduran berangsur-angsur terjadi terus menerus. Kira-kira 10-20% penderita mengalami jenis ini.^{6,7,11-13} Sering terjadi keadaan paraparesis spastik yang progresif lambat, diikuti sindrom hemiplegi atau serebelar.¹³

3. RPMS (*Relapsing Progressive Multiple Sclerosis*)

Jenis ini mirip RRMS, tetapi pada fase eksaserbasi akut atau di antara kedua fase terjadi perburukan neurologis. Kondisi ini jarang. Terjadi kemunduran terus-menerus dengan serangan-serangan sporadis.^{6,7,11-13}

4. SPMS (*Secondary Progressive Multiple Sclerosis*)

Pada jenis ini, hampir 70% penderita MS mengalami kekambuhan dan perbaikan yang hilang timbul dan diikuti dengan bentuk perkembangan gejala yang mengarah pada perburukan neurologis progresif disertai kekambuhan terus-menerus.^{7,12,14} Sekitar 50% penderita RRMS mengalami jenis ini dalam 10 tahun.^{6,7,11-13}

5. CIS (*Clinically Isolated Syndrome*)

Sindrom terisolasi klinis (CIS) menggambarkan *onset* klinis pertama sklerosis multipel potensial. Istilah CIS biasanya diterapkan pada orang dewasa muda dengan episode *onset* akut atau subakut, yang mencapai puncaknya cukup cepat dalam 2-3 minggu.^{4,6} Pada 85% orang dewasa muda dengan MS, *onset* terjadi dengan CIS akut pada saraf optik, batang otak, atau sumsum

tulang belakang.⁴ Karena CIS biasanya merupakan ekspresi klinis MS paling awal, penelitian pada pasien CIS dapat memberikan wawasan baru tentang perubahan patologis awal dan mekanisme patogenetik yang mungkin memengaruhi perjalanan penyakit.^{4,12,14}

DIAGNOSIS

Kriteria diagnostik McDonald¹⁶ menggabungkan bukti penyebaran MRI dalam waktu dan ruang untuk diagnosis MS. Diagnosis MS ditetapkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang.^{1,5,6} Gejala klinis MS bervariasi tergantung lesi otak, dan tergantung relaps dan remisi atau progresivitas penyakit. Gejala klinisnya meliputi:^{6,7,8,10,12,14}

1. **Gangguan penglihatan**, meliputi penurunan tajam penglihatan pada 1 mata disertai nyeri pada pergerakan mata, penglihatan ganda (diplopia), neuritis optik, gerak mata tidak terkontrol, dan kebutaan (jarang terjadi).
2. **Gangguan keseimbangan dan koordinasi**, meliputi hilangnya keseimbangan tubuh, tremor, ketidakstabilan berjalan (ataxia), vertigo, kekakuan anggota gerak, gangguan koordinasi, kelemahan anggota gerak (paraparesis, tetraparesis).
3. **Gangguan tonus otot**, meliputi kekakuan otot sehingga mengganggu proses berjalan.
4. **Gangguan sensoris**, meliputi perasaan baal, seperti ditusuk-tusuk jarum, kebas (paresthesia), perasaan seperti terbakar, nyeri di wajah (neuralgia trigeminal).
5. **Gangguan kemampuan berbicara**, meliputi gangguan berbicara seperti menggumam, perubahan ritme bicara, sulit menelan (disfagia).
6. **Keletihan berlebihan**
7. **Gangguan berkemih dan defekasi**, seperti sering buang air kecil atau tidak bisa sama sekali, konstipasi, dan kadang-kadang diare.
8. **Gangguan seksual**, meliputi impotensi, kehilangan gairah seksual.
9. **Gangguan sensitivitas terhadap panas atau dingin**.
10. **Gangguan kognitif dan emosi**, meliputi kehilangan memori jangka pendek, kehilangan kemampuan berkonsentrasi, penilaian, dan penalaran.



Pada pemeriksaan fisik dilakukan pemeriksaan tajam penglihatan, nyeri pada pergerakan mata, dan penurunan visus; pada pemeriksaan sensoris dan motoris didapatkan gangguan sensoris dan motoris, gangguan keseimbangan, dan *Lhermitte sign*.^{5,10,11,13} (Gambar 3, 4, dan 5).

Kriteria Diagnosis

Beberapa kriteria diagnosis telah dikembangkan sejak tahun 1950 untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas diagnosis. Kriteria McDonald pertama kali dikembangkan tahun 2001 dan terakhir direvisi pada tahun 2017.^{10,14,15} Kriteria McDonald digunakan untuk membantu diagnosis berdasarkan gejala klinis dan juga hasil pemeriksaan penunjang laboratorium serta pencitraan.

Pada revisi 2017, dilakukan pembagian untuk mempercepat diagnosis tanpa risiko spesifisitas. Penderita CIS dapat didiagnosis sebagai MS jika MRI menunjukkan diseminasi dalam ruang (DIS). DIT dapat diganti dengan pemeriksaan uji laboratorium dengan pita oligoklonal; adanya lesi simtomatik dan asimtomatik dapat dipertimbangkan untuk menunjukkan DIS dan DIT; lesi kortikal juga dapat digunakan untuk menunjukkan DIS; juga untuk lesi kortikal dan asimtomatik PPMS dapat digunakan dalam diagnosis.^{7,8,10,14,15}

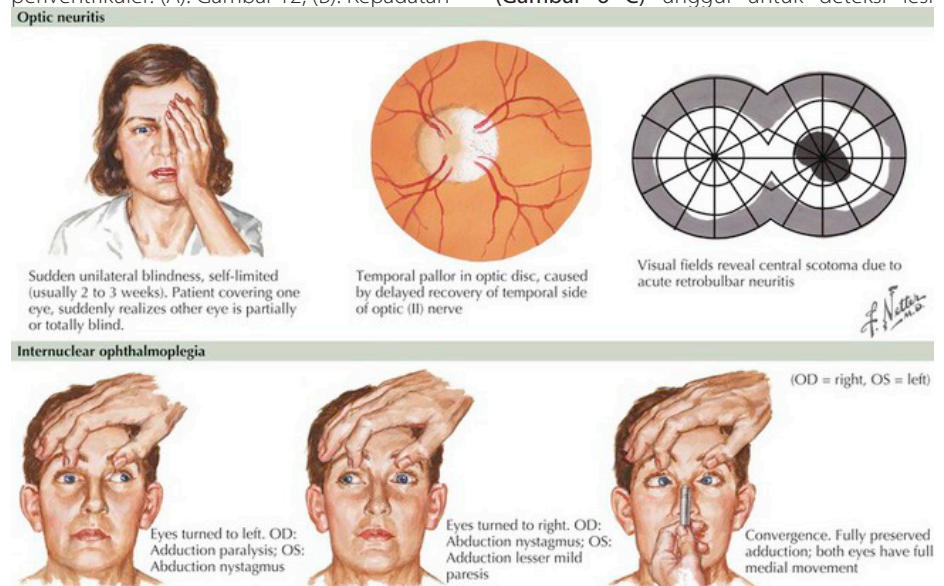
Pemeriksaan MRI lebih bisa menunjukkan lesi homogen dan plak atau kelainan yang lebih jelas karena *CT scan* kadang menunjukkan variasi normal. Pada pemeriksaan MRI didapatkan:¹¹

- DIS (*Disseminated lesion in Space*) tampak pada potongan T2 setidaknya 2 dari 4 area khas MS(periventrikuler, jukstakortikal, infratentorial, dan medulla spinalis)
- Tidak perlu kontras pada *CT-scan* jika terdapat gejala batang otak atau medulla spinalis.
- DIT (*Disseminated in Time*) dapat ditegakkan apabila: (1). Terdapat lesi baru pada potongan T2 atau lesi baru yang menyangat pasca-pemberian kontras gadolinium pada MRI saat pemantauan, dibandingkan MRI sebelumnya, tanpa memperhitungkan saat pelaksanaan MRI awal; (2). Terdapat lesi baru asimtomatik, baik menyangat maupun tidak, pasca-pemberian kontras gadolinium kapan saja. Gambaran MRI penderita MS secara khas

ditemukan di: (1). *Substantia albaperiventrikuler* menjulur menuju *corpus callosum*, disebut *Dawson fingers*; (2). *Substantia alba jukstakortikal*; (3). *Corpus callosum*; (4). Nervus optikus (dengan *gadolinium enhancement* pada neuritis optik); (5). Struktur *infratentorial* (pons, *pedunculus cerebellar*, dan *cerebellum*); (6). Medulla spinalis.¹²

Gambaran MRI pada penderita MS dapat ditunjukkan dalam Gambar 6. Gambar ini menjelaskan penderita MS relaps yang kambuh menunjukkan beberapa lesi periventrikuler: (A). Gambar T2, (B). Kepadatan

proton (PD/Proton Density), (C). Pemulihan inversi cairan yang dilemahkan (FLAIR/ *Fluid Attenuated Inversion Recovery*), (D). Gambar T1 setelah pemberian gadolinium (Gd) yang menunjukkan peningkatan lesi.^{6,7,13} Pencitraan T2 dan Proton Density (PD) (Gambar 6 A dan B) bisa mengidentifikasi lesi MS sebagai fokus sinyal tinggi terhadap latar belakang sinyal rendah substansia alba. Namun, lesi periventrikuler sering tidak dapat dibedakan dari cairan CSF (*Cerebrospinal Fluid*) yang berdekatan. Kontras bisa ditingkatkan dengan PD karena sinyal CSF lebih rendah.^{6,7,13} FLAIR (Gambar 6 C) unggul untuk deteksi lesi



Gambar 3. Manifestasi sklerosis multipel (manifestasi visual) (Sumber: <https://neupsykey.com/multiple-sclerosis-3/>)



Gambar 4. Manifestasi sklerosis multipel (manifestasi motorik dan keseimbangan) (Sumber: <https://neupsykey.com/multiple-sclerosis-3/>)



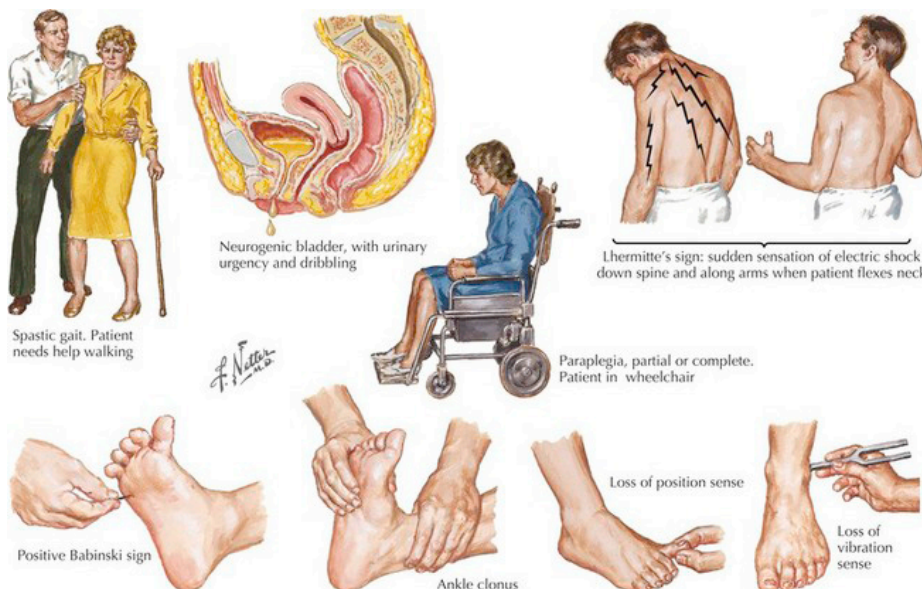
kortikal atau jukstakortikal. Oleh karena itu, FLAIR umum digunakan untuk skrining MS. Kelemahannya adalah deteksi lesi di fossa posterior dan sumsum tulang belakang memiliki kualitas rendah, sedangkan PD dan T2 lebih akurat.^{6,7,13} Gadolinium intravena bisa mendeteksi kerusakan sawar darah otak sehubungan dengan peradangan aktif. Lesi baru ditunjukkan dengan peningkatan kontras pada lesi (**Gambar 6 D**) dan biasanya bertahan selama rata-rata sebulan, dan menjadi petanda progresivitas penyakit.^{6,7,13}

- Analisis cairan serebrospinal (LCS/ *Liquor Cerebrospinalis*): digunakan untuk menyingkirkan diagnosis banding infeksi intrakranial.
- Anti-HIV, ANA, ds DNA, profil ANA, anti-SSA, anti-SSB, antibodi antiaquaporin 4 (untuk menyingkirkan kemungkinan NMO).
- Radiografi toraks
- Sputum BTA
- VEP (*Visual Evoked Potentials*): pada MS dapat ditemukan pemanjangan latensi VEP yang disebabkan demielinasi nervus optikus.

1. Gangguan Vaskular: *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* (CADASIL), vaskulitis, infark lakunar, *stroke* ringan (terutama pada penderita diabetes melitus, atau hipertensi yang peka terhadap MS), AVM (*Arteriovenous Malformation*)
2. Infeksi: Tuberkulosis, sisteserkosis, sifilis, penyakit Lyme, AIDS, meningitis kronik, neurosarkoidosis, arteritis
3. Trauma: Cedera tulang belakang atau medulla spinalis, ruptur diskus spinalis karena trauma kompresi.
4. Autoimun: NMO (*Neuromyelitis Optica*), ADEM (*Acute Disseminated Encephalomyelitis*), SLE (*Systemic Lupus Erythematosus*), Sjogren Syndrome (SS), Sarkoidosis, ALS (*Amyotrophic Lateral Sclerosis*), *Wegener's Granulomatosis*, *leukodystrophy*
5. Metabolik toksik: Defisiensi vitamin B12, *Central Pontine Myelinolysis* (CPM).
6. Idiopatik/ genetik: Degenerasi spinocerebellar, *Ataxia Friedreich*, *Arnold-Chiari Malformation* (ACM)
7. Neoplasma: *CNS lymphoma*, glioma, *paraneoplastic encephalomyelitis*, *metastatic cord compression*, *syringomyelia*
8. Psikiatri: reaksi konversi, depresi, anxiety, atau gangguan somatisasi.

Pemeriksaan penunjang lain:

Diagnosis Banding^{5,6,7,11,13}



Gambar 5. Manifestasi sklerosis multipel (kelumpuhan dan Lhermitte's sign) (Sumber: <https://neupsykey.com/multiple-sclerosis-3/>)

Tabel 1. Kriteria diagnosis McDonald 2017¹⁶

| Gejala Klinis | Hasil Pemeriksaan Penunjang |
|--|--|
| ≥2 serangan dengan gejala klinis sklerosis multipel (+), ≥2 bukti objektif lesi pada sistem saraf pusat (SSP) yang berkaitan dengan serangan | Hasil MRI (+) sesuai sklerosis multiple |
| ≥2 serangan, 1 lesi SSP | Gambaran <i>dissemination in space</i> pada MRI (riwayat lesi sebelumnya di lokasi yang berbeda) atau <i>follow-up</i> serangan berikutnya untuk melihat adanya lesi baru pada MRI |
| 1 serangan (<i>clinically isolated syndrome</i> / CIS), ≥2 lesi SSP | <i>Dissemination in time</i> pada MRI atau ditemukan cincin oligoklonal spesifik pada cairan serebrospinal |
| 1 serangan (CIS), 1 lesi SSP | <i>Dissemination in space</i> pada MRI dan menunggu serangan kedua + munculnya lesi di tempat yang baru atau <i>dissemination in time</i> pada MRI dan serangan kedua |
| Gejala neurologis yang progresif | Progresivitas penyakit selama 1 tahun dan <i>dissemination in space</i> ≥1 lesi pada T2 MRI pada area khas sklerosis multipel, ≥2 lesi fokal di medula spinalis, cairan serebrospinal yang positif |

Keterangan :

Dissemination in space adalah pada T2-weighted MRI tampak ≥1 lesi simtomatik atau asimtomatik pada ≥2 area khas MS, yakni korteks atau jukstakorteks, periventrikular, infratentorial, atau spinal

Dissemination in time adalah lesi baru pada T2-weighted MRI pada *follow-up* atau ditemukannya lesi yang mengalami penyngatan ataupun tidak, saat diberi kontras gadolinium kapan saja

KOMPLIKASI

Komplikasi yang sering terjadi pada MS meliputi kekakuan otot sampai atrofi otot, kelumpuhan ireversibel, neuritis optik, depresi, syok neurogenik, gangguan berkemih sampai gagal ginjal akut, kelainan fungsi seksual, dan sindrom parkinsonisme.^{6,11-13}

TATALAKSANA

Tatalaksana MS meliputi pengobatan simtomatik, latihan fisik, dan edukasi. Medikasi yang sering dipakai untuk MS antara lain *corticosteroid*, imunomodulator, dan immunosupresan.^{7,8,9,15} Terapi medikamentosa ditujukan untuk memodifikasi penyakit dan mengurangi gejala.

Disease Modifying Therapy

Medikamentosa terutama untuk memodifikasi penyakit (*disease modifying therapy* atau DMT). DMT menggunakan obat golongan imunomodulator atau immunosupresan. DMT yang tersedia sekarang efektif mengurangi eksaserbasi atau relaps untuk tipe *relapsing-*



remitting, namun kurang efektif untuk mencegah perubahan tipe menjadi progresif dan untuk tipe lain.^{4,15}

DMT lini pertama dapat digunakan untuk pasien yang mengalami eksaserbasi atau relaps dan paling tidak pernah mengalami 1 kali serangan dalam 2 tahun terakhir. DMT lini pertama pilihan adalah interferon 1 alfa beta dan glatiramer asetat dosis tinggi. Pasien yang mengalami ≥ 2 serangan dalam 1 tahun terakhir dengan lesi aktif pada MRI diterapi menggunakan DMT lini kedua seperti *fingolimod* atau *natalizumab* atau *alemtuzumab* untuk serangan dengan gejala berat.^{5,10,15}

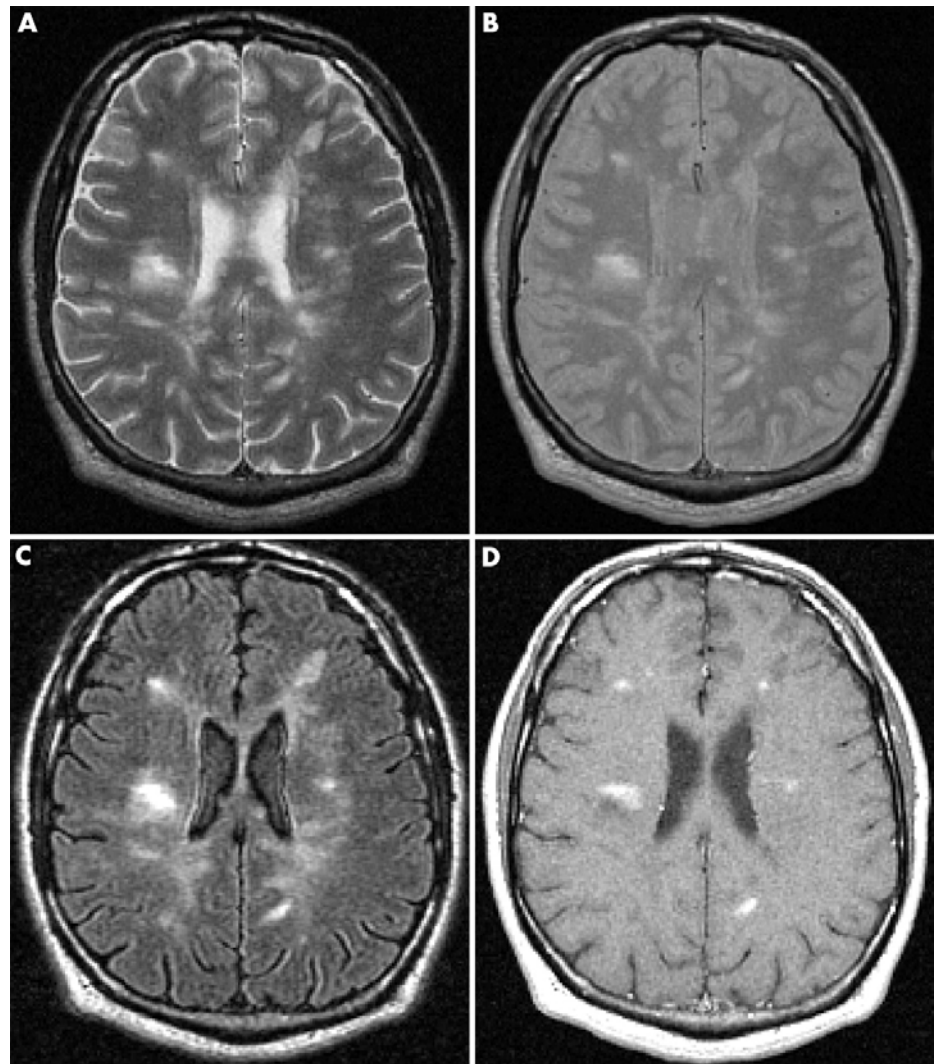
Obat-obat berpotensi lain yang masih dalam proses penelitian klinis, misalnya *laquinimod*, *teriflunomide*, *daclizumab*, *dimethyl fumarate*, dan *rituximab*.¹⁴

Simtomatik

Medikamentosa simtomatik dapat diberikan untuk mengurangi gejala klinis seperti rasa lelah berlebihan, spastisitas, gangguan pencernaan dan berkemih, gangguan kognitif, dan nyeri. Golongan obat yang dapat diberikan antara lain:¹⁴

- *Corticosteroid* seperti *methylprednisolone*, *dexametason*, dan *prednison* untuk mengurangi inflamasi dan mempercepat penyembuhan pada eksaserbasi akut
- *Muscle relaxant* seperti *baclofen* untuk meredakan spastisitas
- Penghambat neuromuskular seperti toksin botulinum untuk spastisitas ekstremitas atas dan inkontinensia urin
- *Benzodiazepine* seperti *diazepam* untuk spastisitas dan spasme otot
- Obat antiinflamasi non-steroid seperti *ibuprofen* untuk mengurangi nyeri
- Antikonvulsan seperti *carbamazepine* untuk spastisitas, nyeri neuropatik, dan tremor

Corticosteroid merupakan salah satu obat yang sering dipakai dan relatif murah. Steroid umumnya dipakai pada fase relaps; beberapa penelitian menyebutkan bahwa steroid dapat dipakai pada fase kronik SPMS.^{6,9,16} Untuk eksaserbasi akut dapat diberikan *methylprednisolone* intravena sebagai *drug of choice* dengan dosis 160 mg intravena sekali sehari selama 1 minggu, kemudian *tapering off* (diturunkan) menjadi 64 mg intravena setiap hari selama 1 bulan.^{5,7-9} Terapi immunosupresan



Gambar 6. Gambaran MRI penderita sklerosis multipel relaps

Tabel 2. Daftar *disease modifying therapy* sklerosis multipel^{5,10,14,15}

| Nama Obat | Dosis dan Rute Pemberian | Indikasi |
|---------------------------|--|--|
| <i>Interferon beta 1b</i> | 250 mcg subkutan per 2 hari selang selang | Terapi lini pertama jenis <i>relapsing-remitting</i> , progresif sekunder, <i>clinically isolated syndrome</i> (CIS) |
| <i>Interferon beta 1a</i> | 30 mcg intramuskular, 1 kali per minggu ATAU 44 mcg subkutan, 3 kali per minggu | Terapi lini pertama jenis <i>relapsing-remitting</i> , CIS |
| <i>Glatiramer acetate</i> | 20 mg subkutan per hari | Terapi lini pertama jenis <i>relapsing-remitting</i> , CIS |
| <i>Teriflunomide</i> | 14 mg oral per hari | Terapi lini pertama jenis <i>relapsing-remitting</i> |
| <i>Dimethyl fumarate</i> | 240 mg oral, 2 kali per hari | Terapi lini pertama jenis <i>relapsing-remitting</i> |
| <i>Fingolimod</i> | 0,5 mg oral per hari | Terapi lini pertama atau kedua jenis <i>relapsing-remitting</i> |
| <i>Mitoxantrone</i> | 5-12 mg/m ² infus intravena per 3 bulan | Terapi lini pertama jenis <i>progressive-relapsing</i> , terapi lini kedua jenis <i>relapsing-remitting</i> dan progresif sekunder |
| <i>Natalizumab</i> | 300 mg intravena per 4 minggu | Terapi lini kedua jenis <i>relapsing-remitting</i> |
| <i>Alemtuzumab</i> | 12 mg intravena per hari selama 5 hari, diikuti dengan 12 mg intravena selama 3 hari selang 1 tahun dari pemberian pertama | Terapi lini kedua atau ketiga jenis <i>relapsing-remitting</i> |



yang umum adalah *cyclophosphamide* 600 mg/m² intravena selama 5 hari, selain itu bisa digunakan *mitoxantrone*, *methotrexate*, atau *azatriopin*.

Terapi simptomatik bisa untuk mengatasi kelelahan, spastisitas (*baclofen* atau *diazepam*), spasme otot, dan depresi (*fluoxetine*, *sertraline*, atau *amitriptilin*). Kelelahan bisa diatasi dengan mengurangi aktivitas yang berlebihan dan bila mengganggu bisa diberi *amantadine* atau *diazepam*.^{5,9,12,13}

Untuk mengatasi relaps akut, direkomendasikan *corticosteroid*, yaitu *methylprednisolone* 0,5 gram oral setiap hari selama 5 hari. Dapat dipertimbangkan dosis 1 gram/hari untuk 3-5 hari sebagai alternatif.^{4,9}

Untuk keadaan relaps bisa digunakan obat-obatan seperti; (1). *Plasmapheresis* (pertukaran plasma), ini pengobatan jangka pendek pada serangan berat yang tidak dapat menggunakan steroid atau bila steroid tidak bisa diberikan karena kontraindikasi; (2).

Dexamethasone, sering digunakan sebagai alternatif untuk mengatasi mielitis transversa akut atau ensefalitis diseminata akut; (3). DMT (*Disease-Modifying Therapy*) (**Tabel 2**), obat-obatan ini telah direkomendasikan untuk MS relaps, dipercaya mampu menurunkan progresivitas dan relaps.^{4,9,13}

Terapi jangka panjang tergantung fase dan jenis MS, antara lain: (1) CIS: IFN- β ; (2). RRMS: IFN- β 1a dan 1b, *Glatiramer acetat* merupakan campuran asam amino sintetik menyerupai komponen protein dari mielin, bekerja menghalangi reaksi imun terhadap mielin, *Fingolimod*; (3). SPMS: IFN- β 1a, *mitoxantron* (digunakan untuk mengobati defisit neurologis dan atau frekuensi kekambuhan); (4). PPMS: Hingga saat ini belum ada obat yang direkomendasikan.^{6,8,9,10-13}

Terapi Stem Cell

Terapi *stem cell* atau sel punca memiliki potensi untuk MS tipe progresif.^{3,11} Beberapa penelitian menunjukkan keamanan terapi ini, perbaikan pada hasil pemeriksaan tajam

penglihatan dan *visual evoked potential*, serta terjadinya remielinisasi pada sampel hewan percobaan.^{3,11,14}

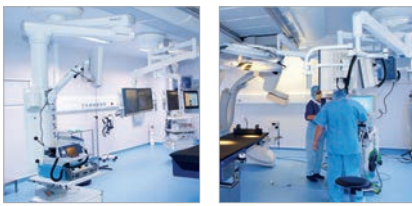
Rehabilitasi

Fisioterapi bisa digunakan sebagai alternatif untuk melemaskan otot, menguatkan otot, dan melatih pasien untuk menggunakan alat bantu secara tepat untuk mempermudah aktivitas sehari-hari seperti berjalan, jika ada kelemahan kaki ataupun gangguan koordinasi atau keseimbangan. Bisa diberikan obat pelemas otot seperti *baklofen*, *tizanidin*, atau *eperison HCl* untuk mengatasi nyeri dan ketegangan atau kekakuan otot.^{4,5,9}

Rehabilitasi multidisiplin dapat membantu mengurangi disabilitas dan memperbaiki kualitas hidup pasien. Fisioterapi selama 8 minggu dapat bermanfaat untuk gangguan keseimbangan dan *gait*.^{5,7,8,9} Fisioterapi masa perawatan 3 minggu dilanjutkan dengan latihan di rumah minimal 15 minggu dilaporkan efektif mengurangi disabilitas pasien. ^{5,7-9} Latihan motorik,

Tabel 3. Medikamentosa simptomatik untuk sklerosis multipel^{4,6,15}

| Golongan | Nama Obat | Dosis dan Rute Pemberian | Indikasi |
|---|--|---|--|
| Corticosteroid | <i>Methylprednisolone</i> | 160 mg intravena per hari selama 1 minggu, dilanjutkan 64 mg intravena per 2 hari selang seling selama 1 bulan | Untuk mengurangi inflamasi dan mempercepat penyembuhan pada eksaserbasi akut |
| | <i>Dexamethasone</i> | 30 mg oral per hari selama 1 minggu, dilanjutkan 4-12 mg per hari selama 1 bulan | |
| | <i>Prednisone</i> | 1 mg/kg per hari | |
| Muscle relaxant | <i>Baclofen</i> | 5 mg oral, 3 kali per hari. Setelah 3 hari dapat ditambahkan 5 mg tiap dosis, dinaikkan bertahap hingga maksimal 20 mg, 3 kali per hari | Mengatasi spastisitas |
| Penghambat neuromuskular | <i>Toksin Botulinum</i> | Spastisitas: 75-400 unit intramuskular per 3 bulan Inkontinensia urin: 100 unit injeksi menggunakan sistoskopi | Spastisitas ekstremitas atas, inkontinensia urin |
| Agonis alfa-2 adrenergik | <i>Tizanadine</i> | 2-36 mg oral per hari | Spastisitas |
| Benzodiazepine | <i>Clonazepam</i> | 0,5-1 mg oral per hari, dapat ditingkatkan hingga 4-8 mg per hari | Spastisitas, nyeri neuropatik, tremor |
| | <i>Diazepam</i> | 5-60 mg oral dibagi dalam 3-4 dosis per hari | Spastisitas, spasme otot |
| Obat anti-inflamasi non-steroid | <i>Ibuprofen</i> | 200-400 mg oral, tiap 4-6 jam | Nyeri sekunder |
| | <i>Naproxen</i> | 500 mg oral dilanjutkan 250 mg tiap 6-8 jam atau 500 mg tiap 12 jam | |
| | <i>Diklofenac</i> | 50 mg oral per 8 jam | |
| Antikonvulsan | <i>Gabapentin</i> | Nyeri neuropatik: 30 mg oral, 1-3 kali per hari Tremor: 1200-1800 mg oral per hari | Spastisitas, nyeri neuropatik, tremor |
| | <i>Carbamazepine</i> | 200-400 mg oral per 12 jam | |
| | <i>Pregabalin</i> | 75-150 mg oral per 12 jam | |
| Selective serotonin/nonopinephrine reuptake inhibitor | <i>Duloxetine</i> | 60 mg oral per hari | Nyeri neuropatik, depresi |
| Antispasmodik | <i>Tolerodine</i> | 2 mg oral per 12 jam | Disfungsi berkemih |
| | <i>Oxybutinin</i> | 5 mg per oral, 2-3 kali per hari | |
| Laksatif | <i>Docosate sodium</i> , <i>Psyllium</i> , <i>Methycellulose</i> | - | Konstipasi |
| Penghambat kanal kalium | <i>Dalfampridine</i> | 10 mg oral, 2 kali per hari | Memperbaiki kemampuan berjalan |
| Stimulan | <i>Modafinil</i> | 200 mg oral, 1 kali di pagi hari | Fatigue, narkolepsi |
| | <i>Methylphenidate</i> | 20-30 mg/hari oral, dosis terbagi setiap 8-12 jam | |
| | <i>Dextroamphetamine</i> | 10 mg/hari oral, maksimal 60 mg/hari | |



sensorik, dan keseimbangan selama 3 minggu juga dilaporkan dapat memperbaiki keseimbangan dan *gait* pasien.^{5,7-9} Latihan untuk otot pernapasan (khususnya untuk inspirasi) selama minimal 10 minggu dapat memperbaiki tekanan inspirasi maksimal.^{3,13}

Edukasi yang diberikan di antaranya; penjelasan sebelum penderita masuk ke rumah sakit (rencana rawat, biaya, pengobatan, prosedur, masa dan tindakan pemulihan dan latihan, manajemen nyeri, risiko dan komplikasi.); penjelasan mengenai penyakit MS, risiko dan komplikasi selama perawatan; penjelasan mengenai faktor risiko dan pencegahan rekurensi; penjelasan program pemulihan pasien; dan penjelasan mengenai gejala MS dan apa yang harus dilakukan sebelum ke rumah sakit.^{4,6-8}

PROGNOSIS

Prognosis sangat bervariasi, pada dasarnya bukan merupakan penyakit fatal, namun komplikasi sekunder memiliki potensi fatal, seperti pneumonia aspirasi.^{6,12} Faktor yang berhubungan dengan prognosis lebih buruk adalah jenis kelamin laki-laki, resolusi inkomplit setelah periode relaps, kelainan sistem saraf eferen yang jelas, dan >9 lesi otak pada pemeriksaan MRI.¹³

Tingkat relaps 30% dalam 1 tahun, 20% dalam 2 tahun, 20% dalam 5-9 tahun, dan 10% dalam 10-30 tahun, 10% kasus perjalanannya selalu progresif. Faktor prediksi prognosis baik antara lain; awitan awal (gejala muncul sebelum usia 40 tahun), awitan gejala sensorik, perjalanan klinis *relapsing-remitting*, dan jenis kelamin wanita.^{4,5,6,12}

Prognosis penyakit MS dapat dikatakan sebagai berikut: **ad vitam - dubia ad bonam, ad sanationam - dubia ad malam, ad functionam - dubia ad bonam.**⁴

SIMPULAN

MS merupakan penyakit demielinisasi inflamatif yang menyerang susunan saraf pusat, jenisnya sangat bervariasi tergantung jumlah lesi saraf dan progresivitas penyakit. Diagnosis MS relatif sulit; ditegakkan dengan kriteria McDonald revisi 2017 dan lesi khas pada pemeriksaan MRI. Pengobatan dini dan edukasi pada penderita bisa mempercepat proses remisi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis-a review. *Eur J Neurol*. 2019;26:27-38.
2. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, de Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain* 2019;142:1858-75.
3. Geeta Shroff. A review on stem cell therapy for multiple sclerosis: special focus on human embryonic stem cells. US National Library of Medicine National Institutes of Health [Internet]. 2018;11:1-11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5813951/>
4. Gossman W, Ehsan M, Xixis KL. Multiple sclerosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
5. Haiga Y, Hamama DA, Frida M. Laporan kasus: Dua kasus multipel sklerosis dengan tipe yang berbeda di RSUP M.Djamil, Padang. *Neurona*. 2016;33(3):194-200.
6. Jafar Y. Tatalaksana multiple sclerosis. *CDK* 2017;44(3):180-3.
7. Kurniawan M, Suharjanti, PinzonRT, et al. Multipel sklerosis. Buku acuan panduan praktik klinis neurologi. Jakarta: Perdossi; 2016 .p. 206-10.
8. Lindsay KW, Bone I, Fuller G, Callander R. Multiple sclerosis. *Neurology and neurosurgery illustrated*. 5th ed. London: Churchill Livingstone; 2010 .p. 520-8.
9. Mattle H, Mumethaler M. Multiple sclerosis. *Fundamentals of neurology, an illustrated guide*. New York: Thieme; 2017 .p. 237-45.
10. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al. Clinical guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *MS Journal*. 2018;24(2):96-120.
11. Omerhoca S, Akkas SY, Icen NK. Multiple sclerosis: Diagnosis and differential diagnosis. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2018;55(Suppl 1):1-9.
12. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Clinical guideline of multiple sclerosis in adults: Management. NICE Guidelines [Internet]. 2014. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg186.
13. Rizminardo F, Syaarieff I, Lestari R, Handayani T. Multiple sklerosis pada anak. *Jurnal kesehatan Andalas*. 2018;7(4):76-82.
14. Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA. Multiple sclerosis. *A lange medical book of clinical neurology*. 10th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2015 .p. 235-9.
15. Thaera G, Wingerchuk DM. Therapies for multiple sclerosis in evidence-based neurology, management of neurological disorders. 2nd ed. Wiley Online Library; 2015 .p. 389-404.
16. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73. doi:10.1016/s1474-4422(17)30470-2
17. Tsang BK, Mcdonell R. Focus neurology: Multiple sclerosis-Diagnosis, management and prognosis. *Austral Fam Physician*. 2011;40(12):948-54.