



Peran Toksin Botulinum Tipe A (BoNT-A) pada Spastisitas Pasien *Cerebral Palsy*

Merie Octavia,¹ Adhitya²

¹Fakultas Kedokteran UKRIDA, ²Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Cerebral palsy (CP) merupakan sindrom klinis berupa gangguan postur dan gerakan yang menetap karena gangguan non-progresif pada perkembangan otak imatur. Spastisitas merupakan subtype CP berdasarkan abnormalitas motorik yang paling banyak ditemukan. Salah satu pendekatan untuk menangani spastisitas tersebut adalah dengan injeksi Toksin Botulinum tipe A (BoNT-A). BoNT-A dapat dikatakan aman, keberhasilannya tergantung pada banyak faktor.

Kata kunci: *Cerebral palsy*, spastisitas, toksin Botulinum

ABSTRACT

Cerebral palsy (CP) is a clinical syndrome which involves permanent posture and movement disorders due to non-progressive disorder in immature brain development. Spasticity is the most common subtypes of CP based on motor abnormalities, resulting in limitation of activities. Botulinum Toxin type A (BoNT-A) injections is safe, but the success depends on many factors. **Merie Octavia, Adhitya. The Role of Type A Botulinum Toxin (BoNT-A) on Spasticity in Cerebral Palsy**

Keywords: Botulinum Toxin, cerebral palsy, spasticity

PENDAHULUAN

Cerebral palsy (CP) didefinisikan sebagai sindrom klinis yang memiliki karakter berupa gangguan postur dan gerakan yang menetap karena gangguan non-progresif pada otak imatur (saat fase awal perkembangan serebral fetus dan bayi).¹⁻⁴ CP bukan penyakit ataupun entitas tunggal, melainkan gangguan serebral kompleks dengan etiologi berbeda. Gangguan postur dan gerakan menimbulkan limitasi aktivitas dan dismorfisme.^{3,4} Gejala-gejala gangguan motorik harus ada untuk diagnosis, walaupun defisit neurologis lain juga dapat ditemukan.^{1,5} Pada penelitian-penelitian menggunakan MRI, abnormalitas pada CP merupakan akibat lesi lapisan putih periventrikuler, iskemi/hemoragi fokal, ensefalopati difus, cedera basal ganglia, dan malformasi otak.⁶

CP merupakan gangguan disabilitas fisik yang paling sering terjadi pada masa kanak-kanak.⁵ Prevalensi CP 2 hingga 2,5 per 1000 kelahiran hidup,^{2,3} dan insidensinya akan meningkat sehubungan dengan peningkatan layanan *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) dan

peningkatan bayi berat badan lahir rendah yang bertahan hidup.² Risiko CP meningkat 20-30 kali pada neonatus berat badan lahir rendah; insidensinya 1,4‰ pada neonatus berat badan lahir (BBL) 2500 gram dan 78‰ pada neonatus BBL di bawah 1000 gram.³ Di Indonesia, prevalensi CP mencapai 1 – 5 per 1000 kelahiran hidup, lebih banyak pada anak laki-laki.⁷

Gangguan maternal seperti gestosis, kehamilan ganda, keterlambatan intelektual, keguguran, anomali plasenta dan prematuritas, perkembangan intrauterin lambat, dan ensefalopati neonatus merupakan faktor-faktor predisposisi CP.³ Faktor etiologinya dapat berupa ensefalopati hipoksik iskemik dan kondisi lingkungan (primer), infeksi, metabolik, malformasi, dan gangguan genetik.^{2,5,6}

Klasifikasi CP berdasarkan: (1) tipe dan keparahan abnormalitas motorik; (2) distribusi anatomi ekstremitas; (3) karakteristik disfungsi terkait neurologi; (4) perkiraan saat terjadinya penyebab.³ Spastisitas merupakan subtype

CP berdasarkan abnormalitas motorik yang paling banyak ditemukan (85%-91%), lebih banyak dari diskinesia (4%-7%), ataksia (4%-6%), dan hipotonia (2%).¹ Pasien CP yang telah didiagnosis harus mendapat intervensi dan pergerakan aktif yang dini; spesifik berdasarkan subtipenya.¹

SPASTISITAS PADA CP

Spastisitas dapat diartikan kekakuan abnormal otot-otot tubuh tergantung kecepatan gerakan yang berhubungan dengan paralisis *upper motor neuron* (UMN).² Spastisitas dapat menyebabkan gangguan aktivitas sehari-hari (ADL) yang meliputi berjalan, makan, mandi, berpakaian. Spastisitas juga menimbulkan nyeri atau spasme otot, gangguan pergerakan saat tidur, gangguan ambulasi, posisi buruk, tidak dapat berdiri dan berjalan, otot distonia, kontraktur, deformitas tulang, subluksasi sendi, dan hilangnya kemandirian fungsional.^{2,8,9}

Spastisitas pada CP dapat disebabkan oleh beberapa proses UMN. Jejas UMN menurunkan *input* kortikal ke retikulospinal

Alamat Korespondensi email: 1. octavia_merie@yahoo.com, 2. adhit.taslim@yahoo.com



desenden dan traktus kortikospinalis, sehingga menyebabkan kelemahan, hilangnya kontrol motorik, dan berkurangnya unit motorik volunter aktif. Penurunan *input* traktus desenden juga menghilangkan inhibisi normal dari lengkung refleksi di area abu-abu (*grey matter*) medula spinalis yang menyebabkan hiperaktivitas lengkung refleksi dan spastisitas.^{2,8}

Spastisitas terkadang berguna untuk pasien CP. Peningkatan tonus dapat membantu ekstremitas bawah tetap lurus, dan mendukung berat badan pasien melawan gravitasi. Peningkatan tonus ekstensor batang tubuh memungkinkan mereka berdiri dan berjalan beberapa langkah.²

Diagnosis spastisitas pada pasien CP memerlukan pemeriksaan fisik lengkap dan pemeriksaan penunjang sesuai kebutuhan. Pemeriksaan fisik difokuskan pada kekuatan motorik, tonus otot, ROM aktif ataupun pasif, sensorik, refleksi tendon, *alignment* tubuh, deformitas ekstremitas atas dan bawah. Salah satu cara pemeriksaan penting adalah dengan skala Ashworth.^{2,5,10}

Patofisiologi Spastisitas

Kerusakan SSP menyebabkan perubahan akut dan kronis. Perubahan akut antara lain berupa paresis dan imobilisasi jangka pendek, sedangkan efek kronis menyebabkan penyusunan ulang SSP akibat cedera SSP, lama tidak digunakan, atau keduanya.⁸

Perubahan-perubahan ini mempengaruhi persarafan otot dan lengkung refleksi, menimbulkan spastisitas, distonia spastis, dan ko-kontraksi spastis. Hasil akhirnya adalah pemendekan otot dan kontraktur karena spastisitas kronis dan otot yang tidak digunakan.^{2,6,8}

Ada bukti bahwa berkurangnya motor neuron *reciprocal Ia inhibition of alpha* (α) dan tendon Golgi *nonreciprocal Ib inhibition* berhubungan dengan spastisitas.⁸ Hal ini diyakini berkontribusi meningkatkan refleksi regang. Imobilisasi otot akan meningkatkan kerusakan serabut otot, melalui sistem gamma dapat meningkatkan refleksi regang dan meningkatkan tonus otot.⁸ Studi elektrofisiologis menunjukkan hipereksitabilitas grup kecil aferen tipe II, yang dalam keadaan normal menghambat

neuron motorik melalui spinal interneuron.⁸ Fungsi aferen tipe II ini dimodulasi dan dihambat oleh rubrospinal desenden dan jalur vestibulospinal (sering ditemukan pada cedera SSP). Pada manusia, aferen tipe II terbukti meningkat setelah kerusakan SSP dan munculnya spastisitas.⁸

TATALAKSANA UMUM

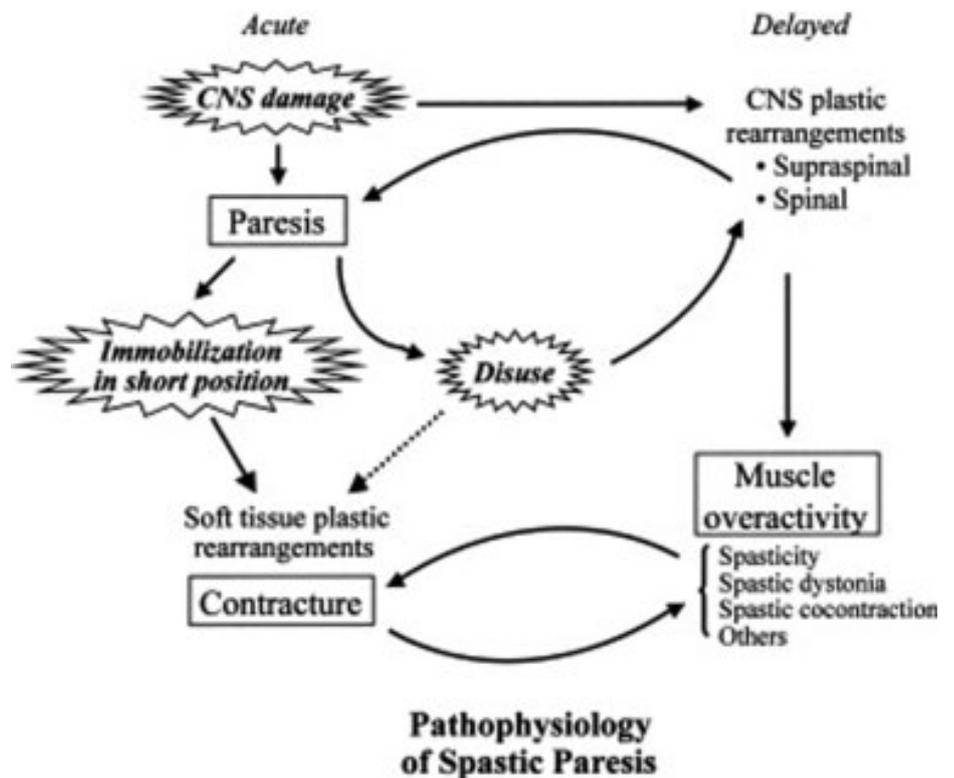
Manajemen spastisitas adalah tanggung jawab tim; kerjasama orang tua dan pengasuh pasien diperlukan.^{2,6} Tidak ada pendekatan standar. Strategi penanganan tergantung tingkat keparahan gangguan fungsi. Secara umum, tatalaksana berupa medikasi oral, terapi fisik dan okupasi, *splinting* dan *casting*, kemodenervasi dengan toksin botulinum atau *phenol*, rhizotomi, *baclofen* intatekal, dan operasi ortopedi.^{2,3} Komunikasi, pengembangan sosial, kesehatan mental, edukasi, nutrisi, dan mobilisasi juga penting dalam tatalaksana CP.³

Tatalaksana medikamentosa meliputi sistemik dan fokal. Medikamentosa sistemik yang biasa digunakan adalah *baclofen*, *diazepam*, *clonazepam*, *dantrolene*, dan *tizanidine*. Tatalaksana fokal dapat berupa injeksi Toksin Botulinum tipe A (BoNT-A). Keuntungan injeksi

BoNT-A karena secara langsung ditujukan pada otot tersebut. Pada dosis BoNT-A yang direkomendasikan, efek samping sistemik dapat dicegah.^{2,3}

Baclofen intratekal (ITB) adalah teknik pemasangan implan dengan memasukkan *baclofen* langsung ke kanal spinal dan sekeliling korda spinalis. *Baclofen* memblokir neurotransmitter eksitator di dorsal spinalis.^{2,5} *Selective dorsal rhizotomy* (SDR) adalah prosedur bedah saraf yang melibatkan deafferensasi parsial di *level* L1-S2. Biasanya setelah BoNT-A, pasien berusia 4-5 tahun dipertimbangkan untuk SDR. Kandidat yang sesuai untuk SDR adalah jika spastisitas masih mengganggu, kekuatan yang baik di ekstremitas bawah dan batang tubuh, dapat berdiri tegak dengan *alignment* baik, fungsi kognitif baik untuk melanjutkan latihan.^{2,5}

Splinting, *casting*, dan orthosis adalah peralatan yang didesain untuk menjaga tubuh pada posisi seharusnya. Alat ini digunakan untuk mencegah atau mengoreksi deformitas pada spastisitas dan untuk membantu pasien beraktivitas. *Serial casting* dapat meningkatkan *Range of Motion* (ROM). Orthosis yang paling umum digunakan adalah *ankle-foot orthosis*



Gambar 1. Patofisiologi spastisitas⁸



(AFO). AFO didesain untuk mengurangi gerakan *ankle* yang tidak diinginkan, yaitu *ankle plantar flexion*, agar dapat meningkatkan kemampuan berjalan anak.^{2,4}



Gambar 2. Ankle foot orthosis²

Operasi ortopedi biasanya bukan pilihan untuk spastisitas; namun dapat membantu mengoreksi masalah sekunder, buruknya kontrol motorik, yang meliputi pemendekan otot, kontraktur sendi, dan deformitas tulang.²

Terapi fisik dan okupasi juga menjadi pilihan terapi dasar untuk spastisitas. Otot pasien CP terlalu aktif, menghasilkan pemendekan otot.² Rehabilitasi bertujuan untuk memperpanjang otot tersebut.² Beberapa modalitas meliputi terapi panas, terapi dingin, perbaikan posisi, latihan peregangan, dan penggunaan orthosis.^{2,3}

PERANAN TOKSIN BOTULINUM

Toksin Botulinum tipe A (BoNT-A) adalah salah satu dari tujuh serotipe toksin botulinum (A sampai G) yang diproduksi oleh bakteri anaerobik *Clostridium botulinum*.^{3,11} BoNT-A kini digunakan sebagai terapi lini pertama spastisitas fokal.² BoNT-A melepaskan asetilkolin ke *neuromuscular junction* (NMJ). Injeksi ini membuat otot akan lemah sementara.^{2,9-11} Awal kelemahan otot terjadi dalam 14 hari, meskipun biasanya sudah terlihat jelas beberapa hari setelah injeksi; durasi pada anak-anak rata-rata 3-6 bulan.^{3,9,11}

BoNT-A digunakan untuk manajemen spastisitas yang ditargetkan pada kelompok

otot tertentu sesuai indikasi. Tujuan utama adalah meningkatkan fungsi dan perkembangan motorik, juga mencegah kontraktur yang merugikan. Tujuan spesifik pengobatan penting ditetapkan sebelum memulai terapi BoNT-A. BoNT-A cukup efektif untuk spastisitas fokal ekstremitas atas dan bawah dan umumnya aman (*Level A*).^{5,6}

Pilihan otot target yang tepat merupakan hal penting, tidak semua otot spastis perlu disuntik.⁶ Yang harus diperhatikan dalam pemberian BoNT-A adalah tepatnya pemilihan otot, tepat dosis, dan teknik injeksi yang akurat.^{5,6,9} Beberapa penelitian telah menunjukkan efek positif pada ROM (LGS/lingkup gerak sendi), pengurangan spastisitas, dan pola gaya berjalan lebih baik.^{2,8,9} Selain itu, BoNT-A mengurangi nyeri dan mencegah kontraktur.^{4,5} Namun, biaya pengobatan BoNT-A tidak sedikit.³ Kesuksesan BoNT-A bergantung pada program rehabilitasi. BoNT-A dapat disertai terapi okupasional (BoNT-A/OT) atau terapi okupasional saja, keduanya sama-sama memberikan kemajuan ROM namun BoNT-A/OT lebih baik.^{3,4,9,12}

Pada CP, ekstremitas atas yang memenuhi kriteria, operasi transfer tendon akan lebih efektif dibandingkan injeksi BoNT-A; operasi transfer tendon lebih direkomendasikan untuk CP ekstremitas atas jika memenuhi indikasi operasi.¹³

Indikasi, Pemberian, dan Keamanan Toksin Botulinum Tipe A

Keberhasilan BoNT-A tergantung banyak faktor, salah satunya adalah seleksi pasien. Anak berusia minimal 2 tahun dengan spastisitas yang kontraktornya belum diperbaiki akan mendapatkan manfaat berarti.³ Agar efektif, toksin harus diinjeksi di dalam fasia otot dengan dosis yang sesuai untuk menetralkan aktivitas *neuromuscular junction* (NMJ) dan dengan volume adekuat, sehingga terjadi difusi ke *junctions* di area *end-plate*, sedangkan penyebaran yang tidak diinginkan minimal. Dosis paling efektif masih belum jelas, tergantung densitas *neuromuscular junctions* otot. Densitas NMJ terkait umur; meskipun NMJ pada anak lebih kecil, densitas NMJ otot anak lebih tinggi daripada otot dewasa.³

Dosis yang direkomendasikan adalah 12 Unit/kg untuk Onabotulinumtoxin A, 100 *International Unit* (IU) per vial dan 30 Unit/kg untuk Abobotulinumtoxin A, 500 IU per vial. Dosis berkorelasi dengan berat badan, derajat hipertonia, ukuran/volume dan jumlah otot yang akan diinjeksi, serta kelemahan sebelumnya.³ BoNT-A sudah dapat diberikan pada usia minimal 18 bulan dengan dosis maksimal 15 IU/kg atau maksimal 400 IU per area injeksi. Otot-otot yang lebih panjang mungkin memerlukan dua injeksi atau lebih. Pemberian BoNT-A dapat dilakukan dengan anestesi umum atau sadar di bawah pengaruh sedasi tergantung umur, otot-otot terkait, dan patologinya. Injeksi juga dapat diberikan dengan panduan elektromiografi (EMG), *electrical stimulation* (ES), atau *ultrasound* (US) untuk target otot yang lebih baik.^{3,14} Pemberian BoNT-A dapat diulang setelah 3 bulan.¹⁰

Efek samping BoNT-A, walaupun sangat jarang, dapat terjadi pada ataupun jauh dari lokasi injeksi. Efek samping biasanya minor dan sementara.^{3,9,10} Nyeri lokasi injeksi biasanya moderat dan tidak menjadi masalah. Kelemahan otot sekitar merupakan efek samping yang paling sering karena difusi BoNT-A melewati batas-batas otot; makin besar pengenceran, makin tinggi risiko difusi. Efek samping lain dapat berupa *fatigue* otot, mual, kelemahan umum, sindrom terkait flu, inkontinensia urin, konstipasi, dan disfagia.^{3,10,15} Pada CP tipe kuadriplegia spastik dan pasien palsy pseudobulbar, pneumonia aspirasi dapat menjadi efek samping serius.³

SIMPULAN

BoNT-A dapat digunakan sebagai terapi lini pertama spastisitas fokal dan ditargetkan pada kelompok otot tertentu sesuai indikasi.^{2,6} Tujuan utama pemberian BoNT-A adalah untuk meningkatkan fungsi dan perkembangan motorik, serta untuk mencegah kontraktur. Walaupun BoNT-A efektif dan umumnya aman, perlu diperhatikan hal-hal seperti pemilihan otot, dosis, dan teknik injeksi yang akurat.^{5,6,9}

DAFTAR PUSTAKA

1. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatr.* 2017;171(9):897–907



2. Shamsoddini A, Amirsalari S, Hollisaz MT, Rahimnia A, Khatibi-Aghda A. Management of spasticity in children with cerebral palsy. *Iran J Pediatr.* 2014;24(4):345-51
3. Pavone V, Testa G, Restivo DA, Cannavo L, Condorelli G, Portinaro NM, et al. Botulinum toxin treatment for limb spasticity in childhood cerebral palsy. *Front Pharmacol.* 2016;7:29
4. Copeland L, Edwards P, Thorley M, Donaghey S, Gascoigne-Pees L, Kentish M, et al. Botulinum toxin A for nonambulatory children with cerebral palsy: A double blind randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2014;165(1):140-6
5. Gunawan PI, Saharso D. Reducing severe spasticity in cerebral pals following meningoencephalitis by botulinum toxin. *Med J Indones.* 2017;26:76-80
6. Strobl W, Theologis T, Brunner R, Kocer S, Viehweger E, Pascual-Pascual I, et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins.* 2015;7:1629-2648
7. Sitorus FSAB, Mogi TI, Gessal J. Prevalensi anak *cerebral palsy* di instalasi rehabilitasi medik RSUP Prof. DR. R. D. Kandou Manado periode 2015. *JKK.* 2016;1(1):14-9
8. Moeini-Naghani I, Hashemi-Zonouz T, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of spasticity in adults and children. *Semin Neurol.* 2016;36:64-72
9. Molenaeers G, Fagard K, Campenhout A, Desloovere K. Botulinum toxin A treatment of the lower extremities in children with cerebral palsy. *J Child Orthop.* 2013;7:383-7
10. Kahraman A, Seyhan K, Deger U, Kutluturk S, Mutlu A. Should botulinum toxin A injections be repeated in children with cerebral palsy? A systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(9):910-7
11. Carraro E, Trevisi E, Martinuzzi A. Safety profile of incobotulinum toxin A [Xeomin[®]] in gastrocnemius muscles injections in children with cerebral palsy: Randomized double-blind clinical trial. *Eur J Pediatr Neurol.* 2016;20(4):532-7
12. Lidmann G, Nachemson A, Peny-Dahlstrand M, Himmelmann K. Botulinum toxin A injections and occupational therapy in children with unilateral spastic cerebral palsy: A randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(8):754-61
13. Heest AE, Bagley A, Molitor F, James MA. Tendon transfer surgery in upper-extremity cerebral palsy is more effective than botulinum toxin injections or regular, ongoing therapy. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97:529-36
14. Ulici A, Sterian AG, Tevanov I, Popescu MB. Use and adverse effects of botulinum toxin in management of children with spastic cerebral palsy. *Farmacia.* 2017;65(3):454-9
15. Papavasiliou AS, Nikaina I, Foska K, Bouros P, Mitsou G, Filiopoulos C. Safety of botulinum toxin A in children and adolescents with cerebral palsy in pragmatic setting. *Toxins.* 2013;5:524-36