

TENTIR NEUROSAINS 2010 – SUMATIF II



DISUSUN OLEH:

ANGGI PUSPITA NALIA POHAN
HERLIANI DWI PUTRI HALIM
KEVIN
OVILIANI WIJAYANTI
RANDY SATRIA NUGRAHA RUSDY
WENDY DAMAR APRILANO

NEUROPATHOLOGY

Oke, teman-teman. Sekarang kita akan membahas mengenai sisi PA dari system saraf. Sebelum kita menyelami lebih dalam, tidak ada salahnya bagi kita untuk mempelajari istilah-istilah dasar.

****ISTILAH PART 1****

Bilamana terjadi **KELAINAN KONGENITAL**, akan kita temui istilah "DYS" yang artinya **tidak berfungsi dengan baik**. Untuk system saraf, "dys" ini akan menyatu menjadi "dys-neuroembryogenesis", artinya ada kelainan saat embryogenesis system saraf. Bilamana terjadi kelainan, ada dua kemungkinan yang terjadi:

1. Abortus/ Intra-Uterine Fetal Death (IUFD) : kematian selama masih berada dalam kandungan
2. Lahir Cuma dengan kelainan/ abnormalitas : bisa karena **terpapar teratogen**, atau dia lahir menjadi "**monster**" missal ga ada tangan, mata jadi 1, dll. Serta **kelainan2 kongenital lain**.

Berkaitan dengan kelainan congenital pada otak, ada beberapa kemungkinan nih:

1. Agenesis : tidak terbentuk sama sekali atau Cuma sebagian dari system saraf. Misal Cuma otak aja tapi ga ada medulla spinalis, atau otak tidak sepenuhnya berkembang. Akibatnya, dipastikan abortus.
2. Aplasia: hanya terbentuk Garis Primitif/ *Primitive Streak*.
3. Hipoplasia: susunan sarafnya terbentuk Cuma tidak berkembang secara sempurna. Biasanya juga akan diikuti **Hipotrofi**, jadi ukurannya mini gitu. Bisa juga terjadi **hipofungsi** seperti mikroensefali, Arnold-Chirary Syndrome.

****NEURAL TUBE DEFECT****

Nah, bisa juga tuh dia Neural Tube-nya gagal menutup. Umumnya sih kalau terjadi di otak akan diikuti "**cele**" sedangkan kalau pada medulla spinalis akan dikenal **Spina Bifida**. Untuk spina bifida ada dua kemungkinan



1. **Aperta** : terjadi kebocoran CSF. Disini tuh terbuka, tulangnya ga menyatu, tapi beruntung masih ada kulit, jadinya ga bocor. Istilahnya kayak pipa bocor, tp diluarnya masih ada balon yang menggembung sehingga dia ga keluar2 airnya. Contohnya adalah meningocele dan myelomeningocele.

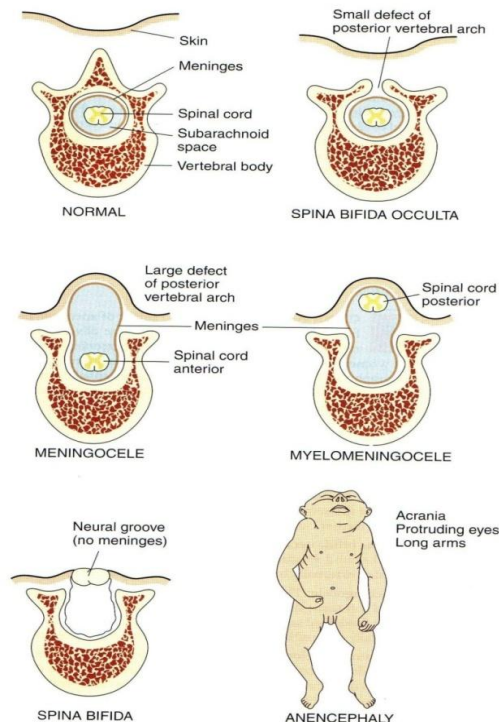


2. **Occulta**: terjadi di daerah sakrum (daerah tulang vertebra). Biasanya sih defect kecil itupun di tulang vertebra, jadi ga kelihatan dari luar. Ketemunya juga secara ga sengaja pas lagi rontgen *kurang kerjaan ya* Tapi ditemukannya tidak sengaja begini karena pembentukan kulitnya normal.

Bisa juga karena NTD, dia terjadi:

1. **Anencephaly**: tidak terbentuk cranium dengan lengan yang panjang (yah kayak Michael Phelps)
2. **Meningocele** : MENING = NONJOL. Kalau meningocele, dia Cuma nonjol aja, tp medulla spinalisnya tetep di kantung.
3. **Myelomeningocele**: nah, kalo yang ini, medulla spinalisnya udah keseret jadi udah pindah posisi pindah ke tonjolan tadi, mirip keseret banjir.

Biar lebih ngerti, bisa liat gambar dibawah ini



****HIDROSEFALUS****

Sekarang kita akan membahas mengenai hidrosefalus. Ada beberapa kemungkinan untuk terjadi hidrosefalus: (1) Pembentukan berlebih, (2) gangguan reabsorpsi, (3) terjadi gangguan pada saluran antar ventrikel.

Kalau kata dosennya kan bisa tiga kemungkinan, ternyata menurut buku Robbins, hidrosefalus secara umum disebabkan karena gangguan aliran dan penyerapan CSF. Jarang banget tuh overproduksi.

Ada dua keunikan nih pada hidrosefalus tergantung kejadiannya:

1. Pada bayi dan anak-anak. Kalau yang suka biologi pasti tau deh, kalau pas kita lahir itu tulang cranium belum menyatu dan baru pada nantinya menyatu membentuk sutura. So? Kepala bayi mangkanya bisa keluar dari vagina ibu karena lentur, coba kalau sudah menyatu pasti akan robek. Juga pada anak-anak, orangtua juga melarang maen pukul kepala. Kenapa? Karena rentan sekali!!! Tidak adanya cranium membuat kalau ada trauma bisa langsung kena pembuluh darahnya. Nah, itu Cuma pendahuluannya aja. Jadi, kalau pada usia awal, terjadi peningkatan volume CSF, kepalanya akan menjadi membesar karena belum menutupnya sutura tadi.
2. Pada orang dewasa. Kalau pada orang dewasa, kepalanya ga membesar, tapi ventrikelnnya yang membesar dan membuat tekanan intrakranalnya naik.

Ada tiga tipe dalam hidrosefalus:

1. **Communicans** : terjadi obstruksi pada semua system ventrikel
2. **Non-communicans** : hanya pada bagian2 tertentu saja pada ventrikel. Umumnya yang terkena adalah ventrikel ketiga
3. **Ex-vacuo/ compensated**: disini terjadi kompensasi. Jadi, kalau kita udah tua, otak kita kan akan mengalami atrofi, nah, untuh mengompensasi ruang yang dulu, ventrikelnnya membesar deh

Bisa juga nih dia digolongkan kedalam:

1. **Hidrosefalus primer**
 - a. Ada peningkatan tekanan intracranial
 - b. Bisa terjadi karena
 - Obstruksi : baik karena congenital/ dari lahir, bisa juga didapat missal karena tumor
 - Bisa juga karena kebanyakan produksi CSF
 - Atau karena gangguan penyerapan CSF
2. **Hidrosefalus sekunder**
Terjadi karena proses kompensasi akibat adanya kehilangan jaringan pada otak yakni atrofi tadi.

Nah, tadi kan bilang karena proses penyerapan CSF terganggu. Sebenarnya gimana sih jalannya CSF yang bener *buat inget2 lagi*:

Pleksus koroideus – V. Lateral – Foramen Monroi – V. 3 – Akuaduktus Sylvii – V. 4 – keluar di Foramina Magendie-Luschka – ruang sub araknoid – diserap di granulasi arachnoid.

jadi, diserapnya tuh di granulasi arachnoid,,, inget yah!

Sebenarnya gimana sih efek nyata dari obstruksi itu,,,

1. Tumor otak. Ya, sekarang kita mulai tahu nih kalau tumor otak ternyata dapat menyebabkan hidrosefalus karena obstruksi Akuaduktus Silvii sehingga macet dan menggembung ventrikelnya.
2. Hidrosefalus obstruksi karena neoplasma
3. Hidrosefalus obstruksi karena infeksi
4. Hidrosefalus obstruksi karena adanya jaringan glia abis infeksi virus. Si virus rese ini menarik microglia, perang, abis itu kan ada repair. Ternyata abis proses perbaikan ini, terbentuk jaringan parut di otak kecil yang mengakibatkan saluran menyempit...

****ISTILAH PART 2****

Oke, biar pinter kita harus belajar istilah2 lagi... apa aja sih kali ini

Dys-histogenesis: terjadi migrasi yang ngaco atau pematangan/ differensiasi yang tidak sempurna.

Ektopik: jaringannya matang (**Cuma 1 jar**) tapi berada di tempat yang salah

Heteropik: jadi, **beberapa** jaringan yang matur pindah tempat dan menyusup sehingga susunannya jadi kacau balau

Hamartoma: kalo yang ini, kan udah ada susunannya kan, missal di cerebral dengan 6 lapis dan otak kecil 3 lapis, nah susunannya kacau balau. Inget, ini **di tempat aslinya**. Kenapa bisa kacau balau? Itu karena ada lapisan yang dominan. Misal karena ada jaringan parut, atau back to Selgen, ada nodul2 di paru.

Neoplasma: well, kalo lupa, ini terjadi karena mutasi gen. Istilah indonya tumor, bisa jinak dan ganas-kanker. Komposisinya jadi berlebih.

Dys-neuroanatomy: Kelainan secara anatomi normalnya. Ada dua kemungkinan (1) dislokasi aka tempatnya salah, atau (2) Terbalik – kayak tukeran tempat.

Dys-neurochemisty – neurophysiology: bilamana terjadi gangguan, maka akan terjadi disfungsi pada penghantaran rangsang. Misalnya pada medulla spinalis nih, kan neuron2nya dengan akson yang panjang menginervasi organ. Kalau kita ada hambatan secara kimia atau faalnya, yah nanti akan ada hambatan pada konduksi rangsang. Ada dua kemungkinan

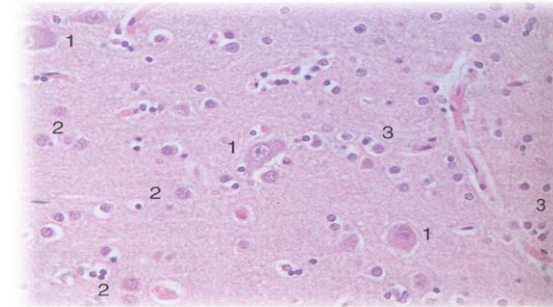
- Inhibit : rangsang akan dikirim lebih lambat, mengakibatkan gerakan respons kita melambat
- Excite : menjadi hiperaktiv. Kayak dengan rangsang dikit bisa lebay efeknya

Dys-regulation : nah, kalo yang inih uh suka terjadi gerakan **involunter mendadak** atau juga terjadi **reflex patologik**

**** SEL-SEL DI SSP****

Nah, seperti yang sudah kita pelajari di histo, ada sel2 utama nih di SSP:

1. Neuron : dah ngerti pastinya buat apa
2. Sel glial
 - a. Astrosit : buat system repair – jar parut
 - b. Oligo : buat bikin myelin
 - c. Ependim : buat ngatur si CSF gerak dari satu ventrikel ke ventrikel lain. ***harap diinget temen2, disini tuh sering jadi sasaran virus yang bisa mengakibatkan stenosis akuaduktus silvii (penyempitan) di kandungan sehingga terjadi hidrosefalus congenital***
 - d. Sel pleksus koroid : ini yang bikin CSF
3. Mikroglia : buat lawan musuh
4. Jaringan ikat
5. Pembuluh darah : buat kasih supply oksigen dan nutrisi bagi otak



Nah, di gambar yang atas, bisa diliat kan, (1) itu neuron, (2) astrosit, (3)oligo. Yah, mungkin biar gambaran jelas diinget2 lagi praktikum histo. Cuma, seinget gw praktikum PA, susunan astrosit ini amat sangat jarang dan tersebar buat menggambarkan keadaan jaringan saraf yang penting. Diinget yaaa...

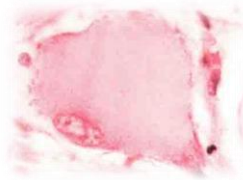
Neuron

- Makin lama menurun fungsinya semakin tambah tua karena diiringi pengurangan jumlah badan nissl
- Kerusakan setinggi **kapsula interna** akan mengakibatkan kerusakan pada system motorik
- Dalam SSP, kerusakan pada akson tidak akan ada mielinisasi ulang. Kenapa? Karena adanya sel astrosit yang bikin jaringan parut sehingga menghambat si oligo bwt bikin myelin baru. Singkat kata gitu. Contoh aja, **Multiple Sclerosis**. Ini terjadi karena adanya system oto imun sehingga myelin kita dirusak
- **PIGMENTED NEURON** : terjadi di **substantia nigra** (haya, ada dimana? Ya, ada di mesensefalon). Gambar bisa liat di slide, cma intinya ada **neuromelanin** yang warnanya coklat

- **ATROPHIC NEURON:** disini terjadi **hiperkromatin** yang mengakibatkan si inti jadi ketutupan deh. Atrofi ini bisa terjadi pada satu neuron atau pada satu region tertentu.

ATROPHIC CEREBRAL CORTEX : ya, ini dia otak yang menciut **CHROMATOLYSIS:**

Kromatolisis ini terjadi sebagai akibat terjadinya kerusakan akson yang memicu perubahan morfologi dan biokimia pada perikarion, salah satunya disperse badan Nissl. Sebenarnya badan Nisslnya ga ilang, Cuma badan Nissl yang biasa ditengah menjadi minggir ke samping. Biasanya terjadi karena adanya trauma atau karena "haus"



Dimana aja sih kita bisa ketemu fenomena ini? Bisa ketemu di (1) anterior horn motor neurons – proses aging, (2) Pick's disease, corticobasal degeneration, (3) pellagra, (4) prion disease, (5) Alzheimer's, (6) ALS, (7) porphyria, dan (8) keracunan thallium.

GLIOSIS

- Yang membelah itu adalah astrosit sebagai tanggapan terhadap suatu injury
- Bisa bertahan dalam jangka waktu tertentu tergantung seberapa parah
- Akan dikenal sebagai **reactive astrocytes** dimana astrosit menjadi membesar dengan ini eksentrik dan menjadi lebih eosinofilic
- Nantinya akan muncul jaringan parut yang berisi astrosit reaktif dan juluran-julurannya

MIKROGLIOSIS

- Karena pembelahan cepat sel microglia yang bekerja seperti makrofag di daerah yang terinfeksi.
- Ada dua pola penyebaran
 - a. Focal
 - b. Diffuse
- Bilamana terinfeksi virus atau kasus infeksi lain : **microglial nodule**
- **Rod cells** : terjadi karena inti yang memanjang
- **Gitter cells:** sebagai tanggapan terhadap **nekrosis**. Nantinya akan ada tumpukan lipid <ingat kuliah almarhum dr. rino>

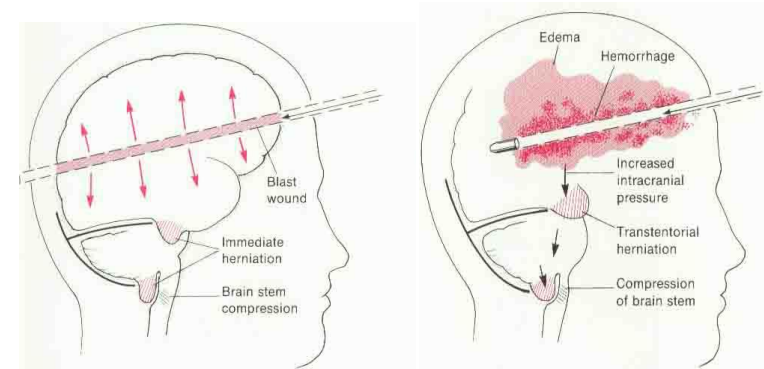
Nantinya ada beberapa kemungkinan nih:

1. Myelinolysis
2. Intra nuclear inclusion : akibat infeksi CytoMegalo Virus/ CMV
3. Negri Body Intracytoplasm : ditemukan pada rabies ensefalitis

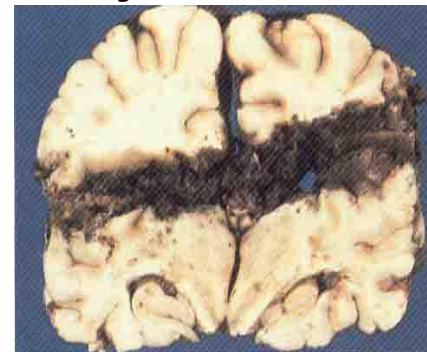
****TRAUMA****

Nah, sekarang kita masuk bagian trauma. Kenapa sih bisa trauma? Yah, kalo ada polisi maen salah tembak warga, atau yang kekerasan rumah tangga bisa bacok-bacok kepala atau ditusuk. Akibatnya apa sih? Udah jelas pastinya terjadi perdarahan di otak dan bahkan bisa tembus.

- Kalau kecepatan tinggi, sampe keluar pelurunya, langsung mati pasien kita. Langsung rujuk kamar mayat terdekat, hehe. Kenapa sih langsung mati? Karena terjadinya herniasi yang menekan batang otak.
- Kecepatan lambat : nah ini nih kalo kasus peluru bersarang di kepala. Jadi masih didalam gitu dan mengakibatkan perdarahan hebat yang berujung pada herniasi. Akibatnya biasanya pasien akan kejang dan demam tinggi, 6-12 bulan setelahnya akan terisi oleh jaringan ikat.



Hemorrhagic tract

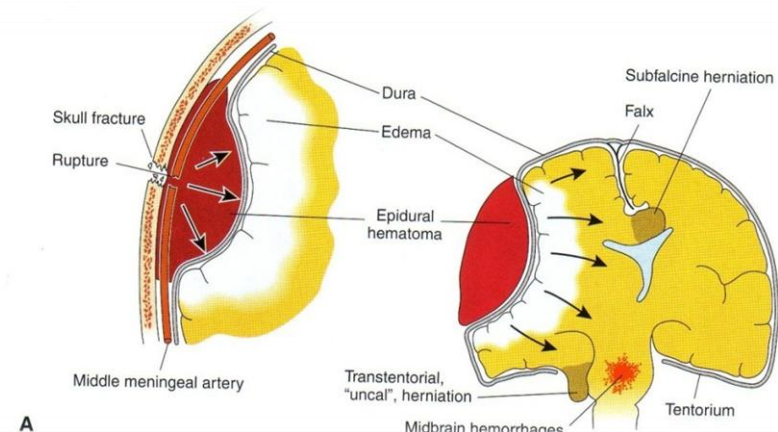
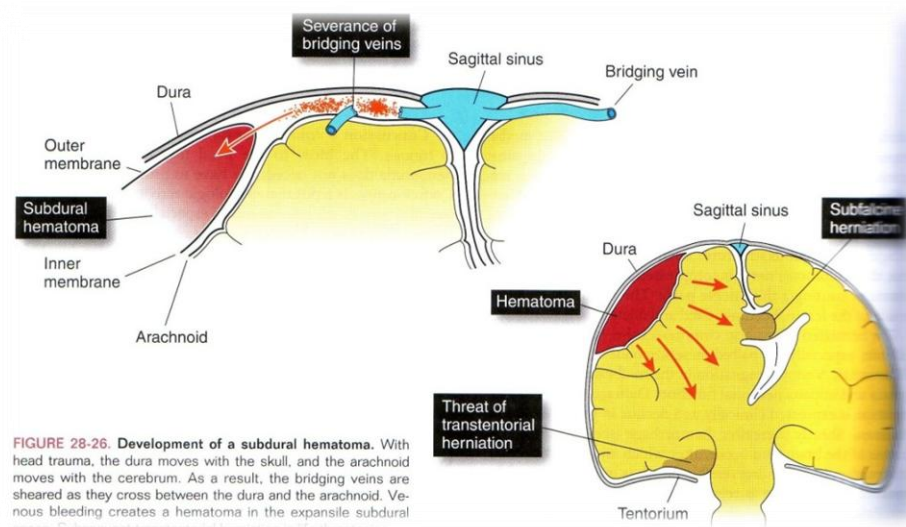


bisa dilihat di gambar atas bahwa peluru yang masuk menyisakan bekas dengan daerah nekrosis di sekitarnya dan memicu herniasi

****SUBDURAL HEMATOMA****

- Biasanya terjadi pada lobus frontal dan oksipital karena benturan benda tumpul mengakibatkan otak berubah posisi secara tiba-tiba

- Kita tahu bahwa dibawah lapisan duramater banyak sekali vena-vena tipis. Ketika terjadi trauma, vena ini mengalami rupture/ pecah sehingga darah keluar dan menekan otak
- Umumnya bisa stop setelah keluar 25-30mL darah
- Prinsipnya kalau berdarah, pasti ada suatu proses penyembuhan. Masih mirip dengan selgen, disini terbentuk **granulation tissue** pada membrane luar. Fibroblas kemudian akan pindah ke membrane yang lebih dalam untuk mengisi daerah yang mengalami hematom.
- Untuk sisanya, ada dua kemungkinan (1) direabsorpsi ulang, tapi menyisakan hemosiderofag – makrofag dengan heme di dalamnya, dan (2) tetap demikian dan berpotensi untuk terjadi kalsifikasi.

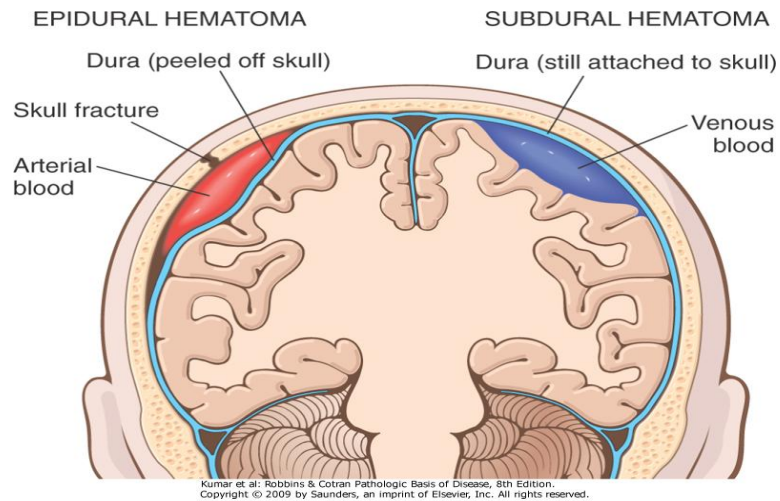


- Sebenarnya dalam waktu "tenang", tubuh melakukan **cushing reflex** yang tujuannya adalah untuk melindungi kita dari collaps. Mangkanya cepet2 rujuk rumah sakit, jangan menahan2. Ada dua 2 cushing reflex yakni:
 - a. Penurunan HR
 - b. Peningkatan tekanan darah
- Ada juga mekanisme kompensasi yang dilakukan oleh tubuh. Yang dilakukan adalah **lobus temporal jadi menurun yang mengakibatkan herniasi transtentorial**. Herniasi inilah yang mengancam nyawa kita dan kalau telat, kebanyakan pasien udah meninggal deh ☹
- Herniasi akan menekan pada daerah **uncus – hippocampus** yang mendesak otak tengah kita dan merusak **nervus cranial 3 – oculomotor**. Bahaya loh akibatnya, mau tau?
 - a. Kelopak mata kita menutup/ ptosis. Ini nih yang terjadi setelah 8 jam, kita tiba2 pingsan
 - b. Terjadi deviasi bolamata keluar sehingga jadi berbayang
 - c. Pembesaran pupil *ngeceknnya masih inget kan?*

Secara ringkasnya, bisa diliat gambar dibawah nih. Subdural hematoma melibatkan vena dan duramater masih nempel pada cranium. Pada hematoma epidural, duramater sudah lepas karena terjadi perdarahan pada arteri bagian luar. Dua-duanya bahaya, tapi lebih bahaya epidural. Oke??

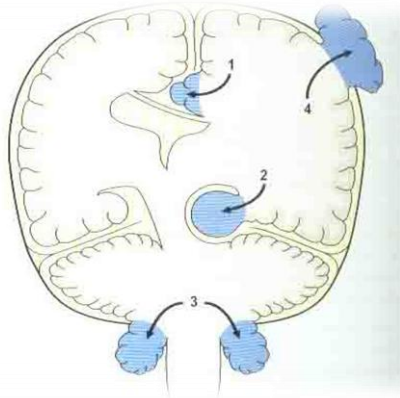
EPIDURAL HEMATOMA

- Kalau yang tadi kan vena, kalau perdarahan epidural ini terjadi pada **arteri meningeal media** yang memperdarahi lobus **tempo-parietal**.
- Perdarahan ini akan masuk ke ruang epidural, yang memisahkan duramater dengan kalvaria
- Hematom epidural lebih berbahaya. **Kenapa? Karena awal-awalnya (4-8 jam) tuh kita akan merasa baik-baik aja *for boys yang suka nahan2 sakit, warning nih!* tapi sebenarnya perlahan kesadaran kita menurun.**
- Ketika jumlah darah sudah sampai 30-50ml, akan mengakibatkan kenaikan tekanan intracranial dan melebihi tekanan vena sehingga menghambat peredaran darah. Si vena sih oke2 aja, tapi si arteri ini jadi terhambat. Akibat terhambatnya aliran darah, akan terjadi iskemia dan hypoksia pada seluruh otak



HERNIASI

Kita perlu tahu dimana aja sih kemungkinan herniasi itu muncul



- (1) Girus cinguli yang ada dibawah falx cerebri. Salah satu hemisfer yang membesar akan mendesak girus cinguli untuk berada dibawah falx cerebri. Biasanya akan menekan cabang-cabang **arteri cerebral anterior**
- (2) Uncus hippocampalis dan girus parahippocampalis yang berada diatas tentorium cerebella.
 - Terjadi kalau obus temporal bagian media menekan tentorium dan mengganggu saraf cranial 3. Arteri yang terdesak adalah **arteri cerebral posterior** yang penting untuk visual.
 - *Bilamana herniasi sangat kuat dan besar, ia akan masuk ke pedunculus serebralis sisi kontralateral dan menyebabkan hemiparesis ipsilateral pada sisi yang mengalami herniasi.* Jadi, kalau yang uncus kanan mengalami herniasi, akan mendesak

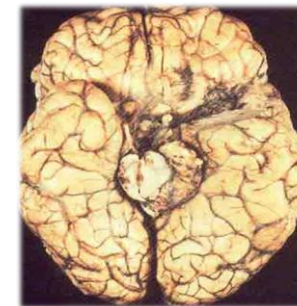
pendukulus serebralis kiri dan hemiparesis kanan. Kejadian ini dinamakan **Kernohan's notch**

- Biasanya juga disertai dengan perdarahan pada daerah otak tengah dan pons – **secondary brainstem/ Duret hemorrhages**

- (3) Tonjolan serebellar/ cerebellar tonsillar kea rah foramen magnum. Tonjolan tonsil serebellar menuju foramen magnum dan mendesak batang otak yang bisa mengganggu system napas dan jantung.

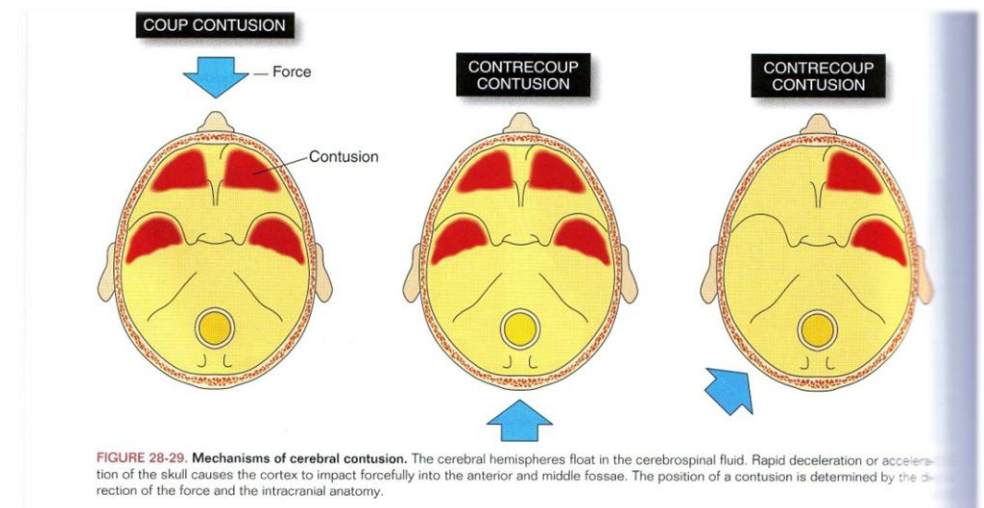
- (4) Defek pada lapis duramater dan cranium *jadi, kalau ada soal lapis mana yang mungkin, ya jawabannya duramater nih*

Bagi kalian yang masih mengawang2 tentang apa sih itu **herniasi transtentorial**, ini nih ada gambarnya



Bisa diliat di gambar itu bahwa uncus yang kanan lebih rendah dibanding yang kiri kayak ada bekas desakan gitu. Juga liat deh bagian otak tengah dan batang otaknya. Lebih geser ke kiri yang berarti adanya desakan.

COUP-COUNTERCOUP CONTUSION



Contusion: yang ini energy kinetic yang ada mampu merusak jaringan di otak

Laceration: masuknya benda ke otak dan merusak jaringan

Umumnya contusion terjadi pada lobus frontalis dan temporalis. Jarang sekali terkena pada lobus oksipital.

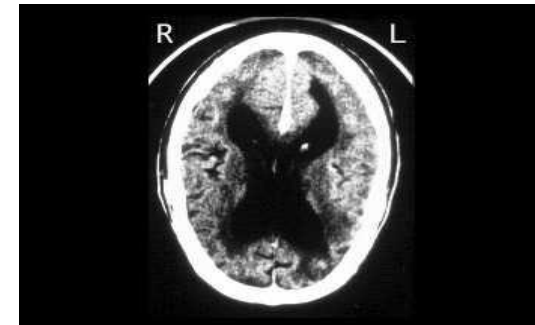
Bilamana terjadi contusion pada daerah benturan, disebut coup. Kalau yang rusak adalah jaringan di seberangnya disebut countercoup. Countercoup ini terjadi karena jaringan otak menekan tulang cranium yang tebal.

Kok bisa coup dan countercoup? Kalau pas kita tegang gitu dan terbentur, yang terjadi adalah coup. Kalau kepala kita santai dan lagi gerak-gerak, yang terjadi adalah dua-duanya.

Mangkanya, dari sini belajar... udah ga jaman maen WWE atau smack down. Sangat berbahaya. Bisa dilihat udah dipastikan mati kalau begini. Mau hidup tapi juga menjalani hidup vegetative. Kenapa? Back pada tentir anat.

****PENYAKIT NEURODEGENERATIF****

1. Gangguan fungsi kognitif/ demensia. Terbagi atas:
 - a. Degenerasi yang sampai merusak korteks serebri. Contohnya Alzheimer
 - b. Parkinson. Dikenal juga sebagai lewy bodies dementia
2. Prion disease. Sebenarnya sih ada banyak, Cuma yang cukup populer adalah spongiform ensefalopati seperti pada kuru dan CJD
3. Degenerasi medulla spinalis, pada ALS
4. Toksin



Gambar diatas tuh mau menjelaskan gambaran CT Scan pada mereka yang otaknya sudah atrofi. Disini ventrikel mengalami pelebaran.

ALZHEIMER

Ternyata, Alzheimer ini merupakan penyebab nomor satu terjadinya demensia. Baru kemudian disusul penyakit vascular. Mungkin karena gangguan vaskularisasi, neuron tidak mendapat suplai gizi untuk mendukung plastisitas sinapsnya.

Sebenarnya apa sih demensia itu? Demensia itu merupakan gangguan dari fungsi social dan kerja yang sebelumnya ada dikarenakan kerusakan memori yang disertai gangguan fungsi intelektual yang mencakup fungsi: **bahasa, emosi, personalitas, mengenal diri sendiri, dan kemampuan visuospatial (mengenal tempat2 di sekitar kita).**

Penyakit ini juga progresif loh dan kita dikasih kesempatan 5-10 tahun. Kalau sudah lewat, yah kita akan hidup bergantung banget sama orang lain. Kita lupa dengan apa yang baru saja dilakukan, siapa diri kita, bahkan pada fungsi2 peralatan dasar seperti sendok, gayung, dsb.

Sebenarnya kenapa sih bisa mengalami Alzheimer? Ada beberapa faktor risiko nih bagi kita untuk terkena Alzheimer

1. Proses penuaan
2. Trauma kepala – neuronnya mati

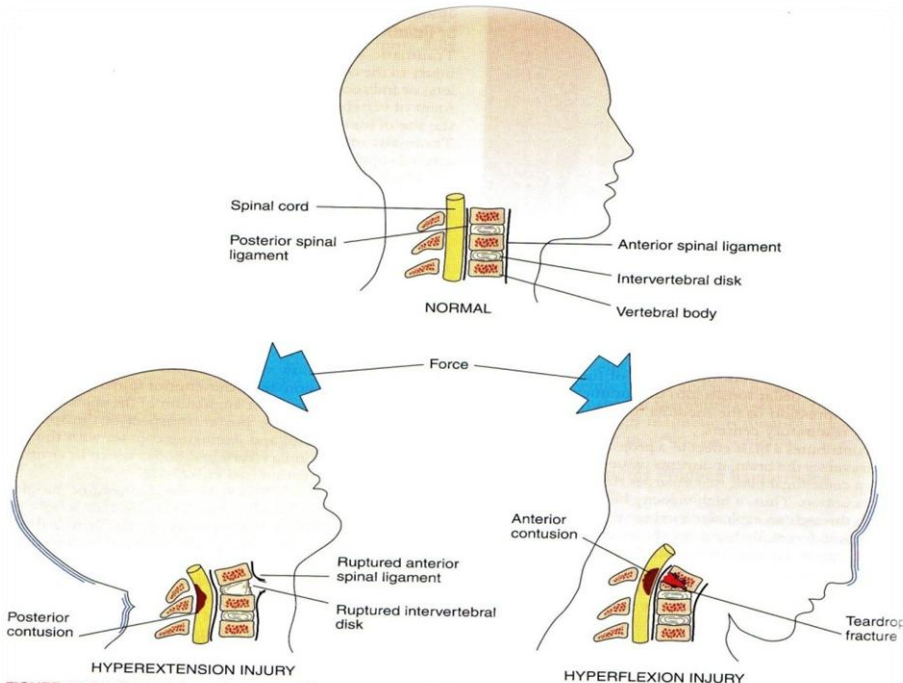


FIGURE 28-32. Spinal injury. Numerous different angles of force can be applied to the highly vulnerable cervical spine. Posterior (hyperextension) and anterior (hyperflexion) injuries are the most common. Hyperextension injury causes rupture of the anterior spinal ligament and excessive posterior angulation. Hyperflexion injury causes compression associated with a "teardrop" fracture of a vertebral body and produces excessive forward angulation of the cord.

Kalau di gambar ini mau dijelaskan nih. Kalau arah datangnya benturan dari arah depan maka akan menyebabkan **Hyperextension Injury** dimana terdapat kontusi posterior pada medulla spinalis. Juga pada ligament spinal anterior pecah. Karena sangking kuatnya, diskus intervertebralisnya rusak juga.

Kali ini arah datang benturan dari belakang dan menyebabkan **Hyperflexion injury** dengan kontusi medulla spinalis anterior dan terjadi fraktur teardrop.

3. Menopause – penurunan kadar estrogen
4. Tingkat pendidikan yang rendah – kebiasaan membaca

Tapi juga ada beberapa faktor yang justru bisa menghindari kita untuk tidak mengidap Alzheimer ini, seperti:

1. Obat anti-inflamasi dan antioksidan – kalau terjadi radang, makrofag akan merusak system saraf kita. Kalau antioksidan yah kan makin tua makin banyak ROS yang diproduksi. Oleh karenanya, sering2 olahraga, makan sayur dan buah :D
2. Estrogen. Nah, init uh dolo bombing banget dengan hormone therapy estrogen. Memang justru pada mereka yang kadar estrogennya rendah lebih berisiko untuk mengalami lupa
3. Tingkat pendidikan yang tinggi – beruntung banget nih kita teman-teman kita bisa mengecap pendidikan hingga universitas. Mau tidak mau kita jadi harus membaca, apalagi kalau udah jadi dokter (atau mungkin mau mengikuti saran dr. X membaca 1 jurnal tiap pagi)

Di tabel bawah ini mau menjelaskan bahwa Alzheimer bisa juga diturunkan. Kalau sudah punya keluarga yang pernah mengidap penyakit ini, risiko kita untuk kena lebih tinggi loh... Sebenarnya ada dua tanda mikroskopik pada Alzheimer ini:

1. Neuritic/ Senile Plaque

Disini tuh juluran2 neurit membesar. Bentuk neuritnya tuh jadi berliku2 kalo motong horizontal (dystrophic). Biasanya juga ada microglia dan astrosit reaktif sekitarnya. Ditengah2nya bakalan ada “**amyloid core**” yang berisi protein abnormal. Apa aja tuh isinya? Isinya tuh peptide $\alpha\beta$ yang berasal dari APP/ amyloid precursor protein. Ada juga nih dibilang **diffuse plaque** dimana ada amyloidnya, tapi ga ada reaksi neuritiknya. Biasanya sih ini tanda2 awal mau kena Alzheimer.

2. Neurofibrillary tangles

Namanya juga tangle = benang kusut. Disini tersusun atas filamen2 yang mengelilingi nucleus. Dia ini juga ga larut dalam air dan sulit banget nih buat dihilangkan di dalam tubuh. Mangkanya kalau diberikan pewarnaan khusus, dia bakalan kayak “hantu” di film2 jepang itu.

Ada 3 komponen dalam filamennya:

- a. Tau. Protein aksonal yang biasanya membantu pembentukan mikrotubul
- b. MAP2 – mirip2
- c. Ubiquitin

OK deh. Tadi udah bacot2 tentang $\alpha\beta$ Apakah itu sebenarnya? Kalian bisa melihat gambar dibawah ini yang gw ambil dari Robbins. Kita make permisalan yah. APP itu seperti wortel. Sebenarnya sih APP itu secara normal akan berfungsi sebagai reseptor walau ligannya masih belum jelas. Kalau dia terbelah, itu baru proses patologik. Oke, Pertama-tama, APP akan dipotong di bagian ada daunnya – domain ekstraseluler, baru dipotong bagian wortelnya itu sendiri yakni domain intramembran.

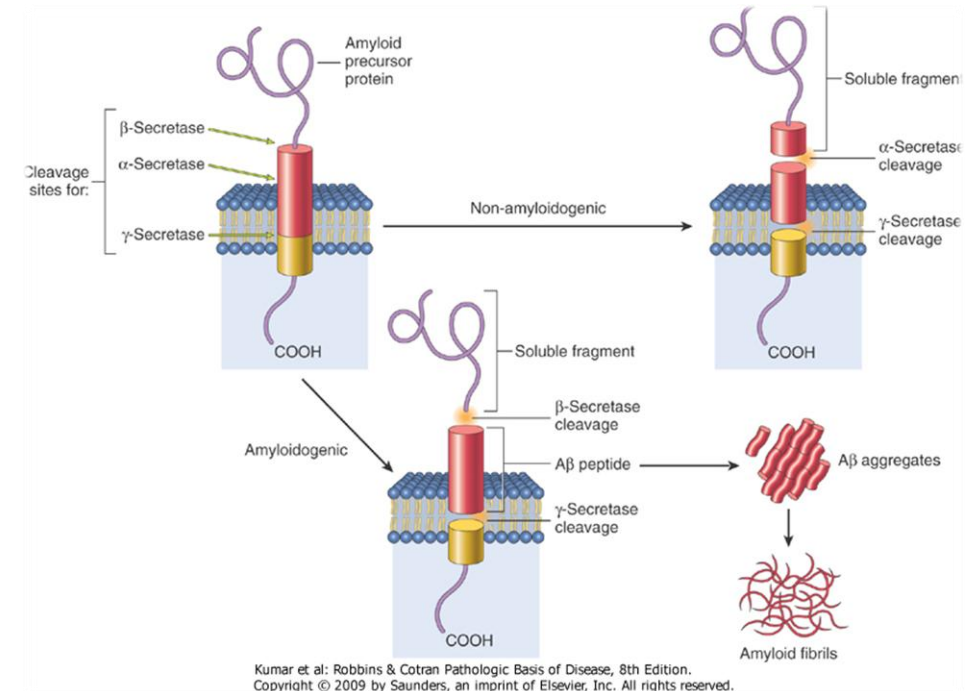
Ada dua cara pemotongannya, dengan **α secretase** dimana memotong antara urutan $\alpha\beta$ Apa akibatnya? Peptida $\alpha\beta$ tidak terbentuk. Anggepannya kita pingin wortel utuh tapi kita motongnya ditengah nih. Biasanya kinerja α secretase deket2 permukaan. Biasa dikenal dengan ***non-amyloidogenic pathway***.

Bisa juga dia dipotong dengan β secretase, anggepannya antara wortel dengan daunnya. Jadi, kita mendapatkan wortel utuh nih, yakni peptide $\alpha\beta$. Tahap ini dinamakan sebagai ***amyloidogenic pathway***.

Chromosome	Gene
21 (Down syndrome)	Amyloid Precursor Protein (APP)
19	Apolipoprotein E (ApoE)
14	Presenilin 1 (PSEN1)
1	Presenilin 2 (PSEN2)

Nah, kalau udah mau dimasak nih wortel, kita motong bagian ujung akarnya kan? Begitu juga dengan APP ini. **γ secretase** juga memotong bagian intraselulernya.

Gimana? Kalian udah ngerti sampe sini? Gw harap ngerti yah dengan permisalan sederhana yang gw buat... hehehe



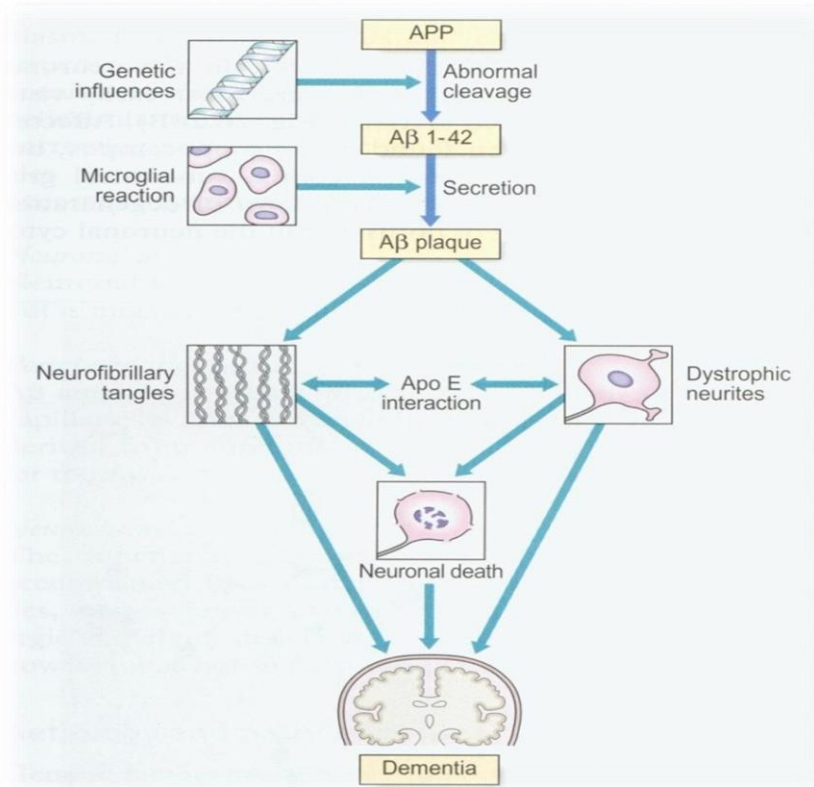
Nah, panjang peptide juga $\alpha\beta$ bervariasi loh, ada $\alpha\beta$ -40 dan $\alpha\beta$ -42. Loh kok bisa gitu? Yah karena pemotongan γ **secretase** tadi tidak pas kan

Peptida $\alpha\beta$ ini juga mudah banget loh menggumpal mulai dari oligomer hingga fibriller. Dan gumpalan ini sangat beracun bagi neuron yang bisa membuat neuron tidak bekerja! Biasanya sih yang kena di daerah sinaps – *synaptic dysfunction* dengan mengganggu proses LTP/ *Long Term Potentiation* dan struktur membrane.

Gumpalan ini juga membawa bahaya lain. Tentu akan memanggil microglia dan astrosit. Udah tanda-tanda menuju kehancuran nih. Bener aja, keluarlah mediator-mediator radang yang justru si neuron kena imbasnya dan mengganggu proses fosforilasi protein **tau**.

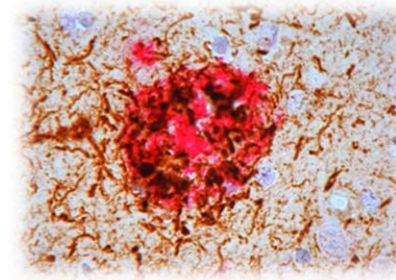
(_)7... minum the dulu...

Ternyata juga, gangguan pada lokus di kromosom 19 yang mengkode apolipoprotein E/ ApoE bisa berdampak loh pada terbentuknya Alzheimer. Ada tiga alel yakni $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, dan $\epsilon 4$. Bilamana alel $\epsilon 4$ jumlahnya naik, berarti dia kena Alzheimer.



Gambar ini bisa kalian temukan di slide. Skema ini mau menjelaskan bahwa dari APP karena pembelahan yang tidak semestinya terbentuklah peptide $\alpha\beta$. Kemudian kan tadi dia membentuk gumpalan yang mengandung microglia, tapi malah menjadi plaque yang tandanya terjadi kehancuran lebih lanjut. Plaque ini ka nada dua yakni neuritic dan neurofibrillary tangles. Didalamnya juga ada peranan protein ApoE, salah satunya ekspresi alel $\epsilon 4$ yang jumlahnya naik. Ujung2nya si neuron yang ga salah apa2, jadi mati dan mengakibatkan demensia.

Pewarnaan plaq ini bisa memakai pewarnaan perak, nanti dia menggumpal. Nah, ada pewarnaan lain nih untuk melihat yang hitam tadi **apakah ada protein tau dan beta-amyloid**.

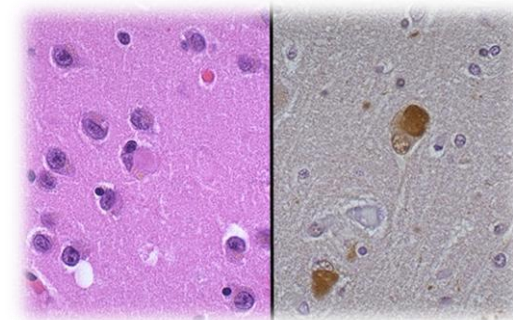


Gimana? Jadi lebih paham kan?

PARKINSON

Ciri-ciri Parkinson yang paling jelas adalah adanya badan Lewy pada neuron di substantia nigra di mesensefalon. Apa sih badan Lewy itu sebenarnya? Badan Lewy merupakan sebuah badan inklusi yang berisikan α -synuclein. Adanya penyakit Parkinson ini akan mengganggu neuron yang **katekolaminergik**, akibatnya... substantia nigra menjadi kurang hitam/ coklat deh

Penyakit ini biasa ditemukan bagi mereka yang sudah lanjut usia dengan gangguan fungsi kognitif, otonom, dan disfungsi motorik.



Dari gambar yang kiri bisa dilihat kalau ditengah2, neuronnya jadi bengkak karena badan Lewy. Biar diperjelas ada di gambar kanan dengan pewarnaan perak dimana badan Lewy menjadi warna coklat.

PRION DISEASE

Prion sendiri merupakan terbentuknya protein abnormal yang bisa menyebar dan menyebabkan penyakit neurodegenerative.

Normalnya di neuron tuh hanya ada protein PrP. Nah, baru menjadi patologik bila protein PrP yang memiliki bentuk α -helix yakni PrP^C berubah menjadi bentuk β -sheet yang panjang yakni PrP^{Sc}. Ketika dia mutan, maka dia tidak bisa dipecah oleh protease seperti Proteinase K.

Bahayanya lagi PrP^{Sc} ini kalau ketemu yang masih "suci", akan meracuninya sehingga dari PrP^C berubah menjadi PrP^{Sc} juga. Mangkannya bahaya banget kan dan mengapa dia itu kayak HIV bisa berpindah dari satu ke yang lain.

PrP dikode oleh gen PRNP yang pada kodon 129 terjadi polimorfisme protein Met dan Val. Kalau keduanya homozygote, maka jadilah terkena penyakit Prion. Kalau heterozygote, justru kita aman dang a terkena.

Di slide dikatakan sebagai **spongiform ensefalopati**. Kenapa dibilang gitu? Karena terbentuknya vakuol-vakuol di neuron dan glia yang berisi protein PrP^{Sc} tadi, yah mirip penyakit LSD, ga bisa dipecah jadi numpuk.

Ada dua contoh bagus buat menggambarkan Prion ini:

1. Kuru

Kuru udah jarang banget terjadi dan dulu ditemukan di Papua Nugini. Bisa menyebar karena disana suka kanibal dan yang makan bisa tertawa sendiri atau gemetar.

2. CJD/ Creutzfeld-Jacob Disease

Yang ini diperkirakan ada mutasi pada gen PRNP dan ini tuh cepet banget. 6 bulan udah kena dementia parah dan 1 taun udah berada di rumah masa depan.

Gimana sih kok bisa nyebar2 gitu? Ada beberapa cara nih

1. Sporadic

Memang ini kasus terbanyak secara sporadic tapi juga jarang banget terjadi penyakitnya. Ini karena lagi2 polimorfisme kodon 129. Tanda-tanda umumnya adalah dementia, mioclonus, dan kalau pada EEG sering banget puncak2 tajam bermunculan.

2. Inherited

Menempati porsi sekitar 15%

- GSS/ Gertsmann-Straussler-Scheiner Syndrome
Ditandai dengan adanya ataksia spinocerebellar dan ataksia
- Fatal Familial Insomnia

- Sering terjadi gangguan jam tidur
- Disfungsi pyramid dan serebellar
- Mutasi pada gen PRNP kodon 178

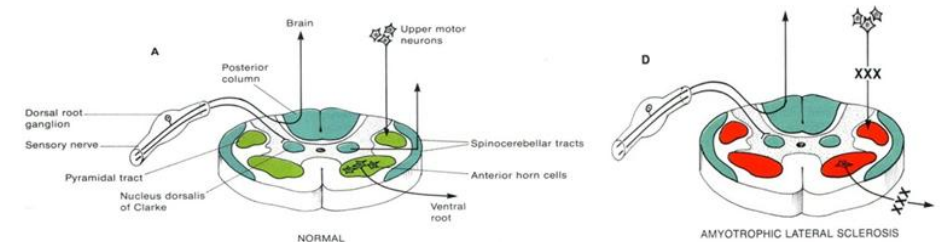
3. Iatrogenik

Kalo disini tuh karena peralatan2 atau intervensi medis. Misal kayak injeksi hormone, cangkuk organ terutama kornea, dan peralatan medis yang kurang bersih salah satunya elektroda dan alat operasi. Oleh karenanya, harus dibersihkan alat-alatnya walau ga bisa 100%

4. New Variant CJD

Kalau yang ini terjadi menyusul adanya Mad Cow Disease / BSE (Bovine Spongiform Encephalopathy) di Inggris. Yang membedakan adalah penyakit vCJD ini muncul pada usia lebih muda, pada EEG tidak ditemukan tanda2 seperti pada CJD/dysesthesia, lebih lama, spongiform lebih luas **bahkan sampai basal ganglia dan thalamus**.

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS



Dari gambar yang kiri bisa dilihat medulla spinalis yang normal dengan jaras asenden dan desenden. Kalau yang kanan bisa dilihat bahwa pada penyakit ALS, jaras asenden tidak mengalami permasalahan, justru pada jaras desendennya terhambat. Apa dong akibatnya? Pasien akan mengalami kelemahan pada ekstremitasnya dan menunjukkan tanda-tanda bulbar. Untungnya fungsi sphincter, sensasi nyeri suhu rasa tekan proprio, dan fungsi intelektualnya masih baik. Sayangnya, baru kedeteksi udah lumayan lama yakni 2-6 tahun setelahnya, tapi kebanyakan meninggal karena menyebabkan gangguan menelan dan bernapas pada pasien.

Jadi, sel neuron di anterior horn medulla spinalis rusak sehingga system motorik kita terganggu. Kalau tidak ada inervasi, lantas akan mengalami atrofi otot2nya. Sebagai kompensasinya, akan terjadi **astrocytosis** dimana pembelahan astrosit untuk menggantikan neuron yang hilang.

Karena terjadi kehilangan UMN pada sisi lateral, terjadilah gliosis – **sclerosis** pada sisi lateral medulla spinalis.

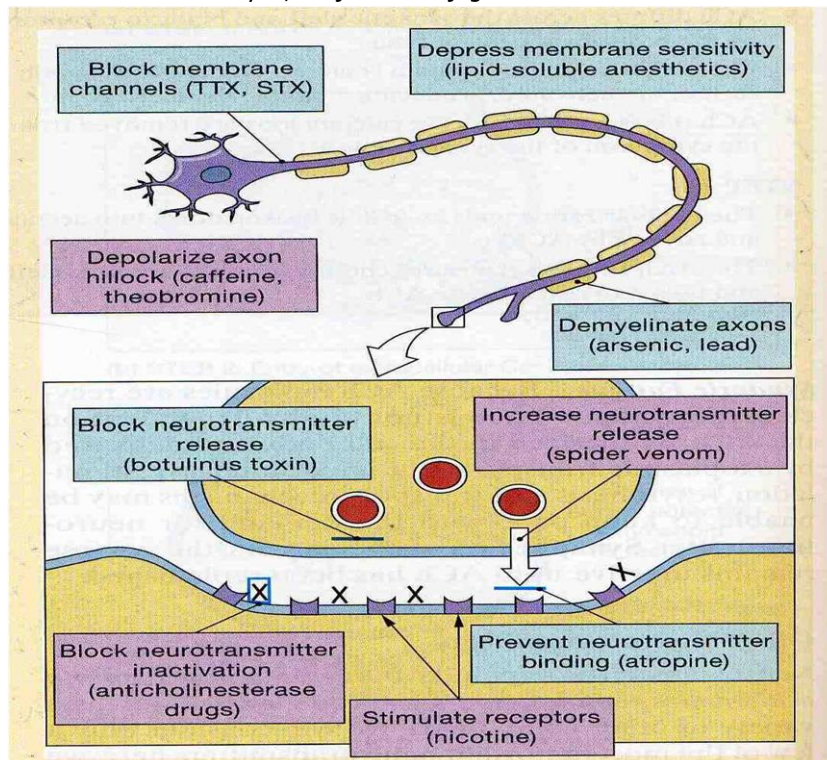
EFEK TOKSIN

Kalau yang ini mungkin rada overlap sama yang toksoplasma. Tapi gapapa deh dijelasin. Kalau gambar yang atas,,,

1. TTX dan STX akan mengganggu kinerja neuron dengan menghambat kanal ion di badan sel dan akson hillock. Akibatnya berarti tidak ada potensial aksi
2. Kafein dan theobromin akan bekerja dengan mendepolarisasikan akson hillock berlebihan
3. Kalau anesthesia yang larut lemak menyebabkan penurunan sensitivitas membrane. Mangkanya kita jadi berasa bebal
4. Arsen dan "lead" memicu demielinisasi akson

Kalau pada akson terminal ada beberapa cara nih

1. Toksin botulinum pada kasus keracunan makanan dia menghambat pelepasan NT
2. Berlawanan dengan toksin BT, racun laba2 justru meningkatkan pelepasan NT sampe banjir
3. Kalau Atropin, antagonisnya Adenosin, mencegah menempelnya NT
4. Nikotin justru meningkatkan jumlah reseptor. Justru ada efek buruknya, kita jadi nagih. Apalagi ngerokok
5. Obat antikolinesterase – yah, NT jadi bocor juga



Sekianlah tentir dari PA yang dibuat dengan sebaik mungkin dan selengkap mungkin. Mohon maaf bilamana ada kekurangan dan kalau kalian merasa punya waktu lebih bisa membaca Robbins 8th ed bab 28. Tapi dosennya bilang baca slide (dan mudah2an tentir udah cukup kok) Semoga membantu sumatif dan semoga kita semua dapat A! Amen... 2009... BISA!!! See you di tentir tingkat 2, Viel Gluck, Auf Wiedersehen!

SEDIKIT TAMBAHAN DARI BUKU ROBBINS

Karena pembuat tentir ini sangat baik hati, buku robbins juga ada yang diambil buat kalian belajar. Apalagi males banget kan buka2 robbins plus membantu kalian yang tidak punya. OK mulai aja.

Temen2, buat intermezzo aja nih... tahukah kalian bahwa neuron itu memiliki **selective vulnerability** yang artinya ga semua neuron di tiap posisi memiliki risiko yang sama untuk rusak karena masing2 punya fungsinya sendiri-sendiri. Yah, walaupun demikian, mereka yang berada dalam kelompok yang sama, mereka tuh loyal. Artinya, kalau ada temen mereka yang rusak, yang lain juga bisa kena imbasnya. Kalau satu mengalami apoptosis, yang lain juga... Oleh karenanya, kerusakan satu bisa merusak jaringan yang ada... Got it? ;)

Kalau begitu, apa aja sih yang dilakukan neuron kalau mengalami kerusakan?

1. *Acute neuronal injury/ red neuron*. Umumnya ini dikarenakan **hipoksia-iskemia** yang bisa menyebabkan kematian sel baik nekrosis-apoptosis. Loh kok bisa dibilang "red neuron"? Itu karena keadaan kurang pasokan oksigen dan makanan membuat si neuron jadi ciut, nukleusnya mengalami pyknosis, kehilangan nucleolus, badan Nisslnya hilang,,, jadi mereka bener2 padet sehingga diwarnai HE akan jadi merah banget/ lebih eosinofilik.
2. *Subacute and chronic neuronal injury/ degeneration*. In it uh biasanya karena **perkembangan penyakit progresif dalam waktu tertentu**. Contohnya aja ALS/ Amyotrophic Lateral Sclerosis. Tanda-tandanya adalah banyak sel yang mati karena apoptosis, kehilangan fungsi, dan gliosis reaktif. Bisa juga ditemukan **trans-synaptic degeneration** dimana kerusakan mengakibatkan jalan neuron afferent terhambat.
3. *Axonal reaction*. Ini sih kira-kira udah dibahas di histology yang kalau kerusakan aksonal karena injuri. Nantinya kalau di SST ka nada system regenerasi dan yang paling mudah ditemukan tuh di **anterior horn cells di medulla spinalis**. Nantinya, si badan sel kan akan memproduksi protein lebih dong, akibatnya si badan selnya jadi bengkak dan badan Nissl bergeser sehingga terjadilah **kromatolisis!**
4. *Neuronal inclusion*. Secara fisiologi ini umum terjadi karena proses aging... dimana yang biasa ketumpuk adalah lipid -> **lipofuscin**. Ada juga nih yang lain kalau terinfeksi virus
 - a. Infeksi Herpes : Cowdry body – ada di intranuklear
 - b. Infeksi Rabies : Negri body – ada di sitoplasma
 - c. Infeksi CytoMegalovirus/ CMV : inklusi di intranuklear dan sitoplasma

5. Bisa juga ditemukan inklusi lain karena penyakit patologik.
 - a. Neurofibrillary tangles : Alzheimer
 - b. Lewy bodies : Parkinson
 - c. Vakuol abnormal pada CJB (nanti dijelaskan)

Terjadi kalau ada suatu kerusakan, yang bereaksi tuh ga Cuma neuron aja, sel glial juga bereaksi:

1. Astrosit

- Astrosit memiliki **glial fibrillary acidic protein/ GFAP**
- Bekerja sebagai buffer metabolit dan detox
- Kalau ada injury, maka akan mengalami **GLIOSIS** dimana astrosit akan mengalami **hipertrofi dan hiperplasia** (nambah banyak dan makin ndut)
- Dikenal juga **astrosit gemistositik** dimana kalau kena HE jadi warna pink muda, bentuknya jadi ga beraturan, banyak juluran satu sama lain yang membuat kayak rajutan
- Nah, biasanya sih astrosit ini kalau kena hipoksia-iskemia, dia tuh sama kayak yang udah kita pelajari di selgen, pompa ion yang butuh ATPnya jadi ga bisa mumpa deh

2. Oligodendroglia

- Kalau yang ini sih kalau dia terlihat rusak atau mengalami apoptosis, udah tanda-tanda kalau dia mengalami penyakit **demielinasi**
- Ternyata intinya juga bisa menginklusi virus yang terjadi pada **progressive multifocal leukoencephalopathy**
- Atau dia juga bisa mengalami **Glial cytoplasmic inclusion** dimana ada tumpukan a-synuclein karena **Multiple System Atrophy/ MSA**

3. Sel ependimal

- Kalau dia mengalami kerusakan, biasanya disertai pembelahan astrosit subependimal yang membuat jadi bergunung-gunung jalannya – **ependymal granulations**

4. Mikroglia

Hal yang bisa dilakukan oleh mikroglia:

1. Membelah sebanyak bungkin
2. Intinya jadi memanjang (**rod cells**) pada neurosyphilis
3. Membentuk agregat dengan adanya foci kecil/ tonjolan pada daerah nekrosis – **microglial nodules**
4. Bisa juga mengitari neuron yang udah mati – **neuronophagia**

CEREBRAL EDEMA

Kita sekarang akan masuk membahas edema yang ada di otak. Apaan sih edema itu? Edema tuh meningkatnya volume CSF dan berkaitan dengan meningkatnya tekanan intracranial. Secara garis besar, edema pada otak dibagi dua:

1. **Vasogenic edema**: ini tuh karena rusaknya blood brain barrier dan meningkatnya permeabilitas vascular. Bisa dua macam nih,
 - a. Localized : kalau dia tuh berada di sekitar daerah yang mengalami radang atau tumor
 - b. Generalized : menyebar kemana-mana
2. **Cytotoxic edema**: disini terjadinya volume CSF karena kerusakan secara neuronal, glial, atau endotel. Biasanya sih terjadi karena hipoksia-iskemia, atau orang dengan kelainan metabolit

Umumnya mereka yang mengalami generalized edema akan mengalami edema vasogenik dan sitotoksik. Pasien akan memiliki girus yang rata, sulkus penyempit, ruang ventrikel jadi terhimpit, dan menyebabkan herniasi deh ujung-ujungnya.

Ada juga dikenal **interstitial edema/ hydrocephalic edema**. Umumnya karena gangguan jalannya CSF di sekitar ventrikel lateral.

INFEKSI SISTEM SARAF PUSAT

Terjadinya infeksi di sistem saraf pusat setidaknya melibatkan dua faktor yaitu, sifat agen infeksius dan integritas pertahanan normal pejamu. Semua bagian sistem saraf pusat dapat menjadi tempat infeksi . Dibawah ini adalah contoh-contoh penyakit yang disebabkan oleh infeksi:

1. Leptomeningitis, atau **meningitis**, mengacu kepada peradangan meningen dan ruang subarachnoid. Meningitis dapat dibagi menjadi:

• Meningitis akut (purulen)

Penyebabnya adalah bakteri dimana setiap usia diinfeksi dengan jenis yang berbeda. Sebagai contoh:

- Pada periode neonatus disebabkan oleh Streptokokus grup B berkapsul dan *Escherichia coli* yang didapatkan dari flora dalam saluran genitalia ibu.
- Pada anak berusia 6 bulan atau lebih, *Haemophilus influenzae* merupakan penyebab utama meningitis sebelum ditemukannya vaksin. Namun kini, penyebab tersering adalah *Streptococcus pneumoniae*.
- Pada anak yang lebih tua, remaja, dan dewasa muda, penyebab tersering adalah *Neisseria meningitidis*.
- Pada orang berusia lanjut, pasien dengan gangguan kekebalan tertentu, dan neonatus disebabkan oleh *Listeria monocytogenes*.
- Pada pasien yang menderita meningitis setelah pemasangan pirau secara bedah untuk mengalirkan CSS (dari ventrikel serebrum ke peritoneum) sebagai pengobatan hidrosefalus, infeksi yang sering diakibatkan oleh *Staphylococcus aureus*.

Adapun gambaran klinis mencakup demam, nyeri kepala, kaku kuduk, dan perubahan status mental. CSS akan berwarna keruh, mengandung banyak netrofil, protein

meningkat, dan kadar glukosa yang turun. Prognosis bergantung pada kecepatan pemberian terapi antimikroba yang sesuai.

- **Meningitis limfositik akut**

Sebagian besar disebabkan oleh virus dan oleh karena **biakan rutin negatif**, maka meningitis virus juga disebut sebagai **meningitis aseptik**. Tapi tidak hanya viral meningitis yang disebut sebagai meningitis aseptik, tuberculosis meningitis, fungal meningitis, abses otak, dan lain-lain bisa menjadi penyebab meningitis aseptik jika biakan rutin memiliki hasil negatif. Penyebab penting adalah **echovirus, coxsackie-virus, virus gondongan, dan virus HIV**. Gambaran klinis hampir sama dengan meningitis akut namun kadar glukosa biasanya normal.

- **Meningitis kronis**

Paling sering disebabkan oleh fungal dan bakteri seperti *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans* (penyebab meningitis pada pasien AIDS), dan yang lebih jarang *Treponema pallidum* dan *Brucella*. Gambaran klinis adalah nyeri kepala, kadang-kadang disertai kaku kuduk, dan tanda lain iritasi meningen. CSS mengandung banyak sel mononukleus serta peningkatan kadar protein dan penurunan kadar glukosa.

2. Infeksi Parenkim Otak

- **Abses Otak**

Organisme penyebab dapat mencapai parenkim otak melalui penyebaran hematogen atau melalui implantasi langsung sewaktu trauma. Penyebabnya adalah bakteri anaerob (*Bacteroides*, *Porphyromonas*, dan *Prevotella*), Streptokokus (*Streptococcus anginosus*), dan Stafilokokus (*Staphylococcus aureus*). Adapun gambaran klinis adalah peningkatan tekanan intrakranial dan defisit neurologik fokal. CSS mengandung hanya sedikit sel, banyak protein, dan kadar glukosa normal.

- **Tuberkulosis dan Toksoplasmosis**

Tuberkulosis dapat mengenai parenkim otak dan meningen serta hampir selalu terjadi akibat penyebaran hematogen organisme yang menyebabkan infeksi primer di paru. Lesi yang terbentuk disebut tuberkuloma yang tampak sebagai lesi besar irregular dengan nekrosis perkijuan di bagian tengah. Ruptur tuberkuloma ke dalam subarachnoid dapat menyebabkan meningitis tuberculosis, yang dapat bermanifestasi sebagai meningitis akut atau kronis.

Lain halnya, toksoplasmosis sering menjadi infeksi sekunder pada pasien dengan AIDS, manifestasi lesi biasanya di dalam substansia grisea SSP. Secara histologist, lesi yang tidak diobati sering mengandung daerah nekrotik disertai infiltrat peradangan sel mononukleus. *Toxoplasma gondii* dalam bentuk pseudokista dan takizoit (fase saat membelah cepat), paling mudah dilihat di tepi daerah nekrotik.

- **Ensefalitis Virus**

Sebagian besar kasus ensefalitis virus juga berkaitan dengan leptomeningitis sehingga lebih tepat disebut **meningoensefalitis**. Infeksi selektif pada populasi merupakan gambaran pada beberapa bentuk ensefalitis virus, contoh: virus rabies secara selektif menginfeksi neuron. Beberapa ensefalitis yang sering ditemukan adalah:

- **Ensefalitis Herpes Simpleks**

HSV tipe 1 memiliki kecenderungan untuk menginfeksi lobus temporalis dan frontalis. Gambaran mikroskopis mencakup infiltrat sel mononukleus, nodul mikroglia, dan adanya badan inklusi kotor di dalam nukelus sel glial dan neuron yang terinfeksi. HSV tipe 2 lebih jarang menyebabkan ensefalitis pada orang dewasa, tetapi mampu menyebabkan ensefalitis yang parah pada neonatus yang lahir dari perempuan dengan infeksi di genitalia.

- **Ensefalitis Sitomegalovirus (CMV)**

Meskipun CMV mampu menginfeksi SSP (otak dan medulla spinalis), pada sejumlah kasus virus ini menyebabkan permukaan ependimal ventrikel serebrum mengalami pendarahan yang nyata. Secara mikroskopis tampak reaksi peradangan perivaskular, nodul mikroglia tipikal, disertai pembesaran sel yang mengandung badan inklusi intranukleus dan terkadang sitoplasmik.

- **Ensefalitis HIV**

Selain meningkatkan kerentanan terhadap infeksi oportunistik, HIV juga mampu menyebabkan di SSP dan SST. Sejumlah pasien mengalami sindrom neurologik yang progresif dan parah, yang disebut **ensefalitis HIV-1, ensefalitis subakut, dan kompleks demensia-AIDS**. Manifestasi mencakup penurunan daya ingat, gangguan kognitif, dan gangguan motorik. Ensefalopati HIV-1 saat ini merupakan penyebab tersering demensia pada dewasa muda.

Disamping itu, ensefalopati HIV-1 sering berkaitan dengan atrofi otak dan **mielopati vacuolar**, suatu keadaan yang ditandai dengan vakuolisasi dan kerusakan myelin di kolumna dorsalis dan lateralis medulla spinalis. Perubahan morfologi tampak di dalam substansia alba dan ganglia basal serta keputihan myelin. Kemudian, terdapat makrofag, infiltrat mononukleus, nodul mikroglia, dan **sel raksasa berinti banyak** yang berasal dari fusi sel mononukleus yang terinfeksi HIV, mengandung protein virus atau partikel virus matang.

- **Leukoensefalopati Multifokus Progresif (LMP)**

Disebabkan oleh suatu anggota kelompok papovavirus. Virus menginfeksi pasien dengan imunokompresi dan menyerang oligodendroglia sehingga menyebabkan daerah demielinasi.

• Ensefalopati Spongiform

Penyakit menular yang jarang yang mencakup penyakit **Creutzfeldt-Jakob (CJD)** klasik dan varian barunya **kuru** dan **sindrom Gertsmann-Straussler (GSS)**, dan **insomnia familial fatal**. Penyakit ini disebabkan oleh prion yang ditemukan Dr. Stanley Prusiner dan terdapat 4 konsep fundamental hasil penelitian yaitu:

- Prion satu-satunya kelas agen infeksius yang tidak memiliki asam nukleat RNA dan DNA.
- Penyakit prion dapat bermanifestasi sebagai penyakit menular, sporadik, atau genetik.
- Penyakit prion terjadi akibat akumulasi protein prion normal yang melipat abnormal.
- Prion patogenik dapat memiliki beragam konformasi, yang masing-masing berkaitan dengan penyakit tertentu.

Prion infeksius adalah suatu bentuk modifikasi protein struktur normal yang terdapat di sistem saraf mamalia. Protein prion normal biasanya disebut **PrP^C** namun mengalami perubahan konformasi untuk membentuk suatu protein yang secara struktural abnormal yaitu **PrP^{Sc}**. **Rantai polipeptida antara keduanya sama namun konformasi tiga dimensinya berbeda dimana PrP^C lebih banyak heliks alfa dan PrP^{Sc} lebih banyak heliks beta.** Oleh karena tidak memiliki asam nukleat, prion resisten terhadap agen yang mampu menginaktivkan virus seperti sinar ultraviolet, prosedur sterilisasi standar, dan banyak desinfektan.

Penyakit ini ditandai adanya vakuola di dalam netrofil dan badan sel di substansia grisea. Vakuolisasi mencakup hilangnya neuron dan gliosis reaktif. Secara klinis, CJD ditandai dengan **demensia progresif cepat, kelainan cara berjalan, dan gerakan menyentak abnormal**.

NEOPLASMA SISTEM SARAF PUSAT

Neoplasma adalah pertumbuhan sel tubuh yang tidak terkontrol, tidak berguna, dan bersifat parasit (membawa kerugian) bagi penderitanya. Neoplasma SSP mencakup neoplasma yang berasal dari dalam otak, medulla spinalis, dan meningen. Berbeda dengan neoplasma yang timbul di tempat lain, neoplasma jinak SSP dapat menyebabkan kematian sedangkan neoplasma yang secara histologi ganas jarang menyebar ke bagian tubuh lain. Neoplasma dapat bersifat jinak atau ganas. **Neoplasma yang jinak berdiferensiasi baik** (menyerupai sel induk/asal), biasanya tumbuh **ekspansif** mendesak jaringan sekitar, **berkapsul** jaringan ikat tipis, saat operasi in-toto, jarang residif, dan **tidak bermetastasis**. **Neoplasma ganas**, menunjukkan **perubahan morfologi-biomolekul-genetik serta behavior, diferensiasi bervariasi baik sampai dengan buruk, tumbuh infiltratif**, dan **bermetastasis**. Perdarahan dan nekrosis ditemukan pada diferensiasi buruk atau anaplastik (tak dikenal asalnya), derajat keganasan tinggi disebabkan oleh distorsi/penekanan/ atau infiltrasi hasil metabolit sel ganas.

Tumor Neuroglia Primer (Glioma)

• Astrositoma

Astrositoma penyebab tersering tumor SSP primer yang merupakan sekelompok neoplasma heterogen yang berkisar dari lesi berbatas tegas dengan pertumbuhan lambat hingga neoplasma infiltratif yang sangat ganas.

Untuk tujuan klasifikasi, tumor astrositik dapat dibagi menjadi **neoplasma astrositik fibriler (infiltratif)** dan **astrositoma pilositik**. Namun, yang akan dibahas hanya astrositik fibriler yang terkadang disebut pula sebagai *astrositoma difus*. Berdasarkan derajat histologi yang ditetapkan WHO, tumor ini dibagi menjadi derajat:

- **Astrositoma berdiferensiasi baik.** Lesi biasanya infiltratif berbatas samar yang menyebabkan parenkim membesar dan batas antara substansia alba dan grisea kabur. Secara mikroskopis, adanya astrosit yang tersebar iregular yang mengelilingi sel asli seperti neuron. Sel memperlihatkan tonjolan fibrilar yang jelas dan terkadang disertai akumulasi sedikit cairan ekstrasel yang disebut **mikrosista**.
- **Astrositoma anaplastik.** Secara histologis, astrositoma anaplastik dibedakan dengan lesi yang berdiferensiasi baik berdasarkan peningkatan selularitas, pleomorfisme nukleus, dan yang paling penting **aktivitas mitotik**.
- **Glioblastoma multiforme** sebagai lesi iregular yang meningkatkan medium kontras, biasanya disertai oleh edema yang cukup berat di parenkim otak sekitar dan jarang keluar dari aksis serebrospinalis. Secara makroskopis, lesi bersifat infiltratif dengan daerah perdarahan, nekrosis, dan perubahan kistik. Kelainan ini dibedakan secara histologis dari astrositoma anaplastik oleh **daerah proliferasi mikrovaskular dan nekrosis**.

Gambaran klinis: peningkatan tekanan intrakranial (misal, nyeri kepala) atau kelainan fokal. Prognosis dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti letak, derajat histologi tumor, dan usia.

• Oligodendroglioma

Paling sering ditemukan pada masa dewasa dan biasanya terbenut di dalam hemisferium serebri. Kelainan sitogenetik, yang sering terjadi oligodendroglioma adalah hilangnya heterozigositas di lengan panjang **kromosom 19** dan lengan pendek **kromosom 1**. Mutasi melibatkan gen *TP53* relatif jarang ditemukan, berbeda dengan tumor astrositik infiltratif. Secara makroskopis, oligodendroglioma biasanya **lunak dan gelatinosa**, serta memiliki **batas lebih tegas dibandingkan astrositoma infiltratif**. Oligodendroglioma juga dibedakan dengan sel infiltratif dengan keberadaan nukleus berbentuk bulat seragam, sering dikelilingi oleh halo jernih perinukleus.

• Ependimoma

Sebagian besar muncul di dalam salah satu ventrikel atau di daerah kanalis sentralis di korda spinalis. Ependimoma intrakranial paling sering timbul di ventrikel keempat, tempat tumor ini mungkin menyumbat aliran CSS dan menyebabkan **hidrosefalus** serta **peningkatan tekanan intrakranial**. Biasanya, lesi berbatas tegas yang timbul dari dinding ventrikel, kasus lesi intraspinal, dari sisa kanalis sentralis. Lesi intrakranial biasanya menonjol ke dalam rongga ventrikel sebagai **massa padat**. Karena lokasinya di dalam sistem ventrikel, sebagian tumor, terutama varian anaplastik yang aktif bermitosis, dapat menyebar ke ruang subarachnoid.

Neoplasma Neuroepitel Primitif

Neoplasma ini mencakup sejumlah tumor yang terdiri dari sel kecil embrional yang sering ditemukan pada anak. Adapun contohnya adalah **meduloblastoma**. **Meduloblastoma** adalah lesi serebelum yang terutama terjadi dalam 2 dekade pertama kehidupan. Glioma serebelum ini sering ditemukan pada anak-anak. Lesi menyebabkan rusaknya arsitektur serebelum dan dapat menonjol ke dalam sistem ventrikel dan mirip ependimoma. Sebagian besar pasien dengan meduloblastoma datang dengan tanda peningkatan tekanan intrakranial dan kelainan cara berjalan, yang masing-masing mencerminkan obstruksi CSS, dan cedera serebelum.

Meningioma dan Neoplasma Meningen Lain

Meningioma adalah tumor yang berasal dari sel meningeal yang berada di arakhnoid mater. Oleh karena itu, sebagian besar tumor terjadi di luar parenkim otak. Meningioma biasanya timbul pada orang dewasa dan mungkin terbentuk di kubah kranium dan medulla spinalis. Meningioma sering terjadi pada wanita. Hal ini mungkin disebabkan oleh reseptor progesteron di sel meningeal dan respons trofik terhadap hormon tersebut.

Frekuensi tumor ini meningkat pada pasien neurofibromatosis (NF) tipe 2, tumor biasanya multiple. NF2 terletak di 22q11, dan hilangnya gen ini mungkin berkaitan dengan hilangnya sebagian atau seluruh kromosom 22. Manifestasi yang tampak berupa lesi padat berlobus yang melekat ke duramater. Tipe histologi yang umum adalah adanya varian **sinsitium** dan **fibroblastik**; neoplasma yang mengandung kedua pola ini disebut **meningioma transisional**. Delesi gen NF2 sering ditemukan pada tumor dengan pola pertumbuhan fibroblastik atau transisional. Gambaran klinis sering berupa kejang dan defisit neurologik fokal.

PENYAKIT SISTEM SARAF PERIFER

• Neuropati Perifer

• Sindrom Guillain Barre

Etiologi tidak diketahui dan penyakit ini dapat muncul spontan atau setelah suatu prodroma virus, infeksi *Mycoplasma*, reaksi alergi, dan lain-lain. Gejala klinis berupa kelemahan motorik yang progresif cepat dan asendens serta dapat menyebabkan

kematian oleh karena kegagalan otot pernapasan. Secara histologis, adanya makrofag dan limfosit reaktif, dan demielinasi mielin. Nah, klo di dalam praktikum PA, kita bisa melihat **proliferasi jaringan lokal, tanpa susunan teratur, tidak berguna, tetapi tidak mengancam kesehatan atau kehidupan penderitanya**. Pada pemotongan sediaan yang memadai maka akan tampak lobul jaringan lemak yang proliferasi dan **bundle serabut saraf halus yang berbercak**. Proliferasi atau hiperplasia serabut saraf perifer ini berada dalam lesi hamartoma.

• Neoplasma Sistem Saraf Perifer

Neoplasma saraf perifer berasal dari sel Schwann dan fibroblas. Adapun contohnya:

- **CPA=Cerebello-Pontine Angle Tumor=Neurilemmoma/Schwannoma N. VIII (saraf kranialis-Vestibulocochlearis)**

Nervus VIII sering menjadi tempat tumbuhnya schwannoma. Perubahan degeneratif termasuk hialinasi vaskular dan makrofag kaya lemak cukup sering ditemukan. Sering terdapat nukleus hiperkromatik tanpa aktivitas mitotik.

- **Neurofibroma tidak berkapsul (NF1)**

Berbeda dengan schwannoma, neurofibroma terdiri dari sel Schwann, fibroblas, dan sel yang mirip dengan sel perineural yang secara normal mengelilingi fasikulus saraf perifer. Secara mikroskopis, neurofibroma ditandai dengan bercak-bercak sel yang memanjang, halus, dan saling jalin dengan nukleus bergelombang.

- **Neurofibromatosis tipe 1 atau von Recklinhausen**

Tumor ini dapat terbentuk sejak masa kanak-kanak. Benjolan neurofibroma di seluruh tubuh, berpotensi menjadi ganas, dan ada faktor heredofamilial.

OK, DEMIKIAN YANG BISA SIEPEND SISI PA BISA BANTU UNTUK KALIAN SEMUA... SEMOGA SUKSES DAN SEMANGAT MEMBACA TENTIR YANG GA KALAH BANYAK SAMA TENTIR ANAT,,, HEHEHEHE... Viel Glück! Auf wiedersehen!

NEUROPATHOGENESIS INFEKSI MIKROBA

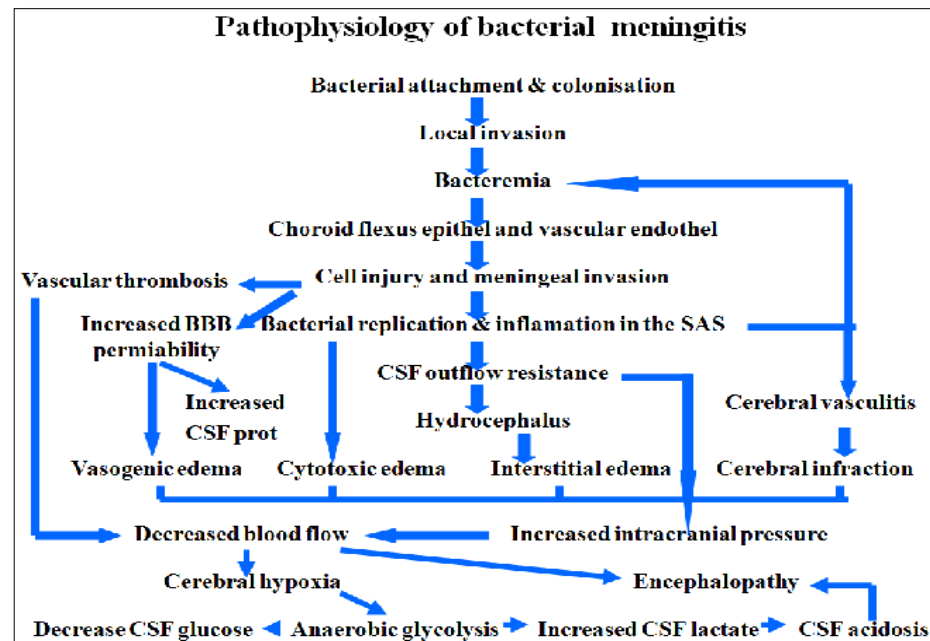
- Infeksi di lapisan jaringan ikat di sekitar otak dan spinal cord dapat terjadi karena perjalanan infeksi dari extradural → subdural → subarachnoid (meningeal)
- Agen penyebab infeksi dapat berupa prion (protein abnormal), virus, bakteri, jamur, protozoa, cacing, intoxication (keracunan), efek pengobatan, SOL, Penyakit sistemik.
- Agen tersebut dapat menyebabkan penyakit meningitis, ensepalitis, mielitis, dan abses yang mempunyai beberapa klasifikasi seperti akut, kronik, sub-akut, purulent, serous.
- Cara masuknya mikroba ke SSP:
 1. Melewati sawar darah otak/spinal, dengan cara: transpor pasif masuk ke vakuola intraseluler, dibawa oleh leukosit melalui pembuluh darah, replikasi di bagian stroma sawar dan masuk ke dalam SSP.

2. Invasi melewati akson
 3. Secara langsung berbatasan dengan jaringan : sekitar lubang hidung, telinga & mastoid (belakang telinga), odontogenik (gigi), operasi/trauma.
- Jalur yang memungkinkan penyebaran virus ke sistem saraf melalui sistem transpor anterograde dan retrograde.
 - Rute utama dari bakteri (neisseria meningitis, haemophilus influenzae, streptococcus pneumoniae):
 - Meningitis → bakteri bisa masuk melewati darah di sawar otak
 - Abses otak → melalui situs lokal yang dapat menyebabkan emboli. Situs lokal itu bisa berasal dari abses paru-paru (15%), infeksi jantung (10%), trauma kepala (20%), penyebaran dari sekitar meningeal (50%), disekitar lubang hidung (20%), telinga dan belakang telinga (15%), gigi (15%), dan lain2 (5%).

A. Meningitis

- Perjalanan virus meningitis :
Replikasi di jalur masuknya virus (GI: enterovirus; oroparving:mumps; genital:HIV,HSV; sirkulasi:arbovirus) → viremia (virus beredar di dalam darah). Mengikuti rute via akson → Infeksi SSP
- Berbagai faktor dari host dan bakteri yang mempengaruhi proses infeksi :
 1. Faktor host yang mempengaruhi kolonisasi : bagian dari epitelium, sekretori IgA.
 2. Faktor bakteri yang mempengaruhi kolonisasi : kapsul, proses IgA, adhesin, flora normal
- Jadi ada perbedaan antara bakteri yang berkapsul sama bakteri yang tidak memiliki kapsul:
 - Kalo bakteri yang berkapsul : kapsul dari bakteri membantu si bakteri untuk melekat dengan sel host → menghasilkan adhesin → karena dilindungi oleh kapsul, tubuh kita tidak mengenalinya → maka berhasil si bakteri masuk ke dalam antara sel → gerakan aktif dari bakteri → akhirnya menembus pembuluh darah
 - Kalo bakteri yang ga berkapsul : si bakteri ngeluarin protease yang bisa menghancurkan tight junctionnya sel, sehingga masuklah si bakteri sampe ke pembuluh darah

VIRAL MENINGITIS		
Virus	Virus group	Comments
Herpes simplex	alpha herpesvirus	Uncommon
Mumps	paramyxovirus	a quite common
complication		
Lymphocytic choriomeningitis	arenavirus	uncommon from urine etc of infected mice, hamsters
Polio,	picornaviruses	commonly seen,
Coxsackie, echovirus	(enterovirus group)	uncommon complication
Japanese encephalitis	togavirus	India, S.E. Asia, Japan
E and W equine encephalitis	togavirus	E & W USA
Louping ill	togavirus	Scotland



- Proses infeksi meningococcal meningitis :
 1. Setelah bakteri berhasil masuk ke pembuluh darah, maka si bakteri berubah nama jadi bakterimia (bakteri yang ada di dalam darah) → bakteri melekat di dinding sel pembuluh darah dan akhirnya si bakteri masuk ke dalam CSF dalam jumlah yang sedikit
 2. Makrofag lokal (respon imun) distimulasi oleh bakteri → menghasilkan produk (TNF, IL-1)
 3. Marginasi dari neutrofil → TNF & IL-1 menginisiasi ekspresi dari molekul selektin di permukaan endotel untuk mengekspresikan integrin
 4. Masuknya neutrofil dan albumin ke CSF dengan cara mengancurkan sistem sawar otak sehingga masuklah albumin ke dalamnya
 5. Jadi sekarang CSF sudah mengandung bakteri, neutrofil, & protein dengan jumlah yang signifikan.
- Proses brain abses :
Bakteri masuk ke jaringan otak (melalui infeksi embolus di pembuluh darah kecil, serebritis) → respon inflamasi yang mengontrol pertumbuhan bakteri → abses ditutup oleh kapsul yang terdiri dari kolagen & fibroblas.
- Dampak dari infeksi di sel host tergantung dengan seberapa banyak jaringan yang dilibatkan
- SSP mudah diserang → bisa menyebabkan fatal
- Penyakit dapat menyebabkan :

- Efek dari membran sel saraf → jalur abnormal dari impuls saraf
- Jaringan edema : vasogenik edema (disebabkan oleh CSF), toxigenik edema
- Efek di pembuluh darah kecil → perubahan sirkulasi → anoxia/nekrosis
- Faktor Immunological
- Toxin
- Abses

- Korelasi antara patofisiologi even dengan simptom

Even	Simptom
Attachment & kolonisasi	Tidak ada
Replikasi & invasi lokal	URTI (meningococcal meningitis)
Bakterimia	Tidak ada/simptom yang tidak spesifik
Replikasi di sirkulasi darah	Tidak ada/simptom yang tidak spesifik
Invasi meningeal	Iritasi, Kernig sign, Nerve falsy, kaku leher
Inflamasi meningeal	Convulsion, photophobia, comatous
Penambahan tekanan intrakranial	Bulging fontanelle, papilla edema, sakit kepala parah

- Etiologi agen dari sindrom meningitis

Agen	Contohnya
Bakteri	H influenzae, S pneumoniae, N meningitidis, M tuberculosis
Rickettsia	Rickettsia sp, Coxiella sp, Ehrlichia sp
Virus	Enterovirus, herpesvirus, flavivirus, togavirus, etc
Jamur	Cryptococcus sp, histoplasma sp, aspergillus sp, etc
Protozoa	Acanthamoeba, Toxoplasma, Paragonimus, etc
Cacing	Trichinella sp, Taenia sp, Angiostrongylus sp, etc
Penyakit sistemik	SLE, Sarcoidosis, RA, Sjogren syndrome, etc
Medication	NSAID, immunoglobulin, antibiotic (cotrimoxazole/ciprofloxacin)
Malignancies	Leukemia, cyst, medulloblastoma, etc
Intoxication	Heavy metal

- Bakteri yang menyebabkan meningitis :
 - gram positif : S pneumoniae, grup B streptococcus, M. Tuberculosis, L. Monositogen
 - gram negatif : H. Influenza, N. Meningitis, E. Coli, K Pneumoniae, Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas, Salmonella, Proteus, Bacteroides, Acinobacter
- Untuk memprediksi etiologi dari agen meningitis kita harus mengetahui permulaannya, umur pasien, faktor epidemiologi, bagaimana kondisi pasien sebelum sakit, pemeriksaan fisik, dan gram stain of CSF. Setelah mengetahui itu semua kita baru menentukan bagaimana strategi untuk pengobatannya

- Faktor Epidemiologi dan agen etiologi dari meningitis:

Faktor	Agen etiologi
Musim panas	Coxsackievirus, Echovirus
Musim hujan	Leptospira, arboviruses
Infeksi nosokomial	Gram negative bacteria, S aureus, Candida sp
Twin infection	Meningococcus, H influenza
Berenang di danau	Amoeba
Kontak dengan tikus	LCM virus
Kontak dengan pasien TB	M tuberculosis
Daging yang tidak dimasak	Nematode
Makanan yang terkontaminasi	L monocytogenes, Salmonella

B. Streptococcus pneumonia & Haemophilus influenza

- Patogenesis
 - Kolonisasi → adhesin dari bakteri bergabung dengan reseptor sel epitel → menetap → masuk ke dalam dan bereplikasi dengan struktur yang contiguous. Di sini respon Imunnya yang nonspesifik
 - Penetrasi ke mukosa walaupun belum nyampe ke sel yang menjadi targetnya → masuk sistem sirkulasi secara sistemik : cervical lymphatic, hematogen → masuk ke ruang subaracnoid, meninges
 - Sebagian kecil ada yang secara langsung merupakan kelanjutan dari infeksi di sinus atau telinga tengah
 - Respon inflamasi : menghasilkan IL-1 & TNF → meningkatkan permeabilitas sawar darah otak → meningkatkan tekanan intrakranial → darah mengalir ke otak
 - Toxin (infeksi kedua dalam keadaan tertentu) : pneumolysin, hemolysin, autolysin, pneumococcal surface protein, protein

C. Mycobacterium tuberculosis

- Disebabkan oleh infeksi tuberculosis di meningitis
- Rasa tidak enak badan umum, demam ringan, sakit kepala yang sebentar2, nafsu makan berkurang, kebingungan, oculomotor palsies, sakit kepala terus-menerus, kekakuan leher, mengantuk, palsies beberapa saraf kranial, hemiplegia, kekakuan decerebral, kematian
- Komplikasi: hydrocephalus, spinal block, epilepsi, tuli dan disfungsi vestibular, kekurangan mental
- Patogenesis :
 - Lesi pertama di paru-paru → bakterinya masuk ke dalam aliran limfatik → masuk ke dalam pembuluh darah vena toracic → masuk ke otak → di otak terdapat tuberkel2nya yang menyebabkan nekrosis → permukaan tuberkelnya pecah masuk ke subaracnoid → menyebarlah si bakterinya di CSF → menyebabkan reaksi tuberculin di meninges → meningitis → adhesi → jalur CSF diblok, saraf dan pembuluh darah rusak

D. Microbiologi dari (meningo) ensepalitis

- Ensefalitis dapat terjadi pada umur berapapun, tetapi paling sering menyerang anak-anak dan anak muda. Virus menyebabkan sebagian besar ensefalitis. Kebanyakan pasien tidak memiliki gejala atau hanya sakit ringan. Sebagian kecil pasien menunjukkan simptom: Mengantuk, kebingungan, perubahan kepribadian, sakit kepala, demam, tanda-tanda lokal SSP dan koma pada kasus yang berat. Regenerasi dari SSP adalah miskin. Waspada gejala akhirnya antara lain : ketidakstabilan emosional, ketidakmampuan lokomotor, kehilangan memori, hilangnya kemampuan intelektual.

E. Tetanus

- Yang menyebabkan tetanus : clostridium tetani yang bentuk flagelnya peritrik, obligat anaerob (hidupnya tanpa oksigen). Ada yang toxigenik (contohnya tetanospasmin yang dosisnya kurang dari 130µg dan tetanolysin) dan non toxigenik
- Patogenis :
Trauma terhadap jaringan yang terkontaminasi dengan c. Tetani → kerusakan jaringan → potensial redoks menurun → pertumbuhan di inisiasi → c. Tetani menghasilkan toxin yang sistemik → terjadi inkubasi di tempat tergantung dengan dosis infeksi dan tempat terjadinya luka (selama 4-5 hari, bahkan beberapa minggu)
- Kerja toxin :
Toxin berikatan dengan reseptor di membran presinaptik dari motor neuron → dibawa oleh sistem transpor aksonal retrograde ke spinal cord & batang otak → memblok pembentukan dari inhibitor glisin dan asam γ-aminobutiric dan motor neuron tidak diinhibisi → menyebabkan kejang-kejang otot hiperreflexia, spastic paralysis
Toxin menyebabkan tegangnya otot sadar, simptomnya : kram dan berkedut disekitar otot luka, Tidak ada demam, berkeringat deras, nyeri, Trismus / kejang mulut, Risus sardonicus, Opisthotonus, Kejang yang diawali dengan rangsangan lingkungan: kilatan cahaya atau jejak suara.

F. Botulinum Toxin

- Patogen : makanan beracun, wound botulism (infeksi botulinum pada jaringan yang luka, infant botulism (toxin dari intestinal)
- Cara kerja :
Toxin berjalan melewati pembuluh darah & limfa → menetap di kranial dan saraf perifer → mengikat reseptor di neurotransmitter junction dari saraf parasimpatik → menginterferensi dengan menghasilkan Asetilkolin, substansi transmittor → mencegah jalannya impuls dari motor neuron ke saraf parasimpatik
- Clostridium botulism : botulism → menyebabkan paralisis → otot lemah → tidak bekerja
Toxin → paralisis otot kranial → turun ke simetrik paralisis dari motor neuron → flaccid paralysis.
- Simptom : (dimulai 18-24 jam setelah masuk)

- Nervus kranial → masalah dengan penglihatan, pendengaran, bicara
- Descending paralysis dengan melibatkan sistem pernapasan
- Kematian : gagal jantung / pernapasan (tipe A, E, B)
- Patogenesis (gambarannya bisa dilihat di slide ke 28)
 - a. Botulism toxin : Makanan yang terkontaminasi dengan spora yang kemudian berkembang biak di tempat yang sesuai dan mengeluarkan toxin. Spora bisa bertahan di dididih air, tetapi tidak dapat bertahan di tekanan yang tinggi pada saat masak → bakterinya dalam bentuk vegetatif, kemudian mengeluarkan toxin botulinum yang dikode oleh sebuah gen kromosom 150K bacterial protease yang mengaktifkan bentuk L dan H
 - b. Aksi dari toxin : toxin yang berasal dari makanan diabsorpsi di duodenum dan masuk ke dalam darah menjadi toxemia → nah tadi kan ada bentuk L dan H nya tuh, yang L nya memecah sinaptobrevin sedangkan yang H nya bertanggung jawab dalam pengikatan reseptor → menginhibisi pembentukan neurotransmitter (asetilkolin) yang menyebabkan flaccid paralysis.

G. Infeksi Virus

- Step 2nya :
 1. Virus masuk ke neuron pada axon, terminal sensorik, atau badan sel tergantung dengan tempat terjadinya infeksi
 2. Transpor partikel virus atau partikel subviral ke badan sel dari saraf tempat dimana replikasi terjadi
 3. Replikasi genome virusnya
 4. Perakitan partikel virus
- Penyebarannya :
 - Retrograde : dari sensorik ke SSP
 - Anterograde : dari SSP ke jaringan
- Virus masuk ke SSP lewat rute olfaktori. Badan sel saraf olfaktori berada di bagian epitel olfaktori dan akson terminalnya bersinaps dengan saraf olfaktori bulb. Misalnya virus influenza bisa jadi meningitis port de entrynya ke olfaktori route

H. Penyebaran virus polio di dalam tubuh

- Masuknya lewat mulut.
- Virus pertama kali berkumpul di tonsil, lymphnodes di leher, Peyer patch, usus halus. Untuk SSP melalui darah dan sepanjang akson dari saraf perifer. Untuk jenis tertentu juga menyerang sel saraf, merusak atau menghancurkan sel-selnya. Juga terdapat di bagian anterior horn dari spinal cord, antara kelabu ganglia, posterior horn dan dorsal root ganglia, formasi reticular dalam otak, inti vestibular, deep cerebellar nuclei, motor korteks sepanjang gyrus precentral. Tidak berkembang biak di otot.
- Perubahan saraf tepi dan sadar merupakan infeksi ke dua yang dapat merusak badan sel.

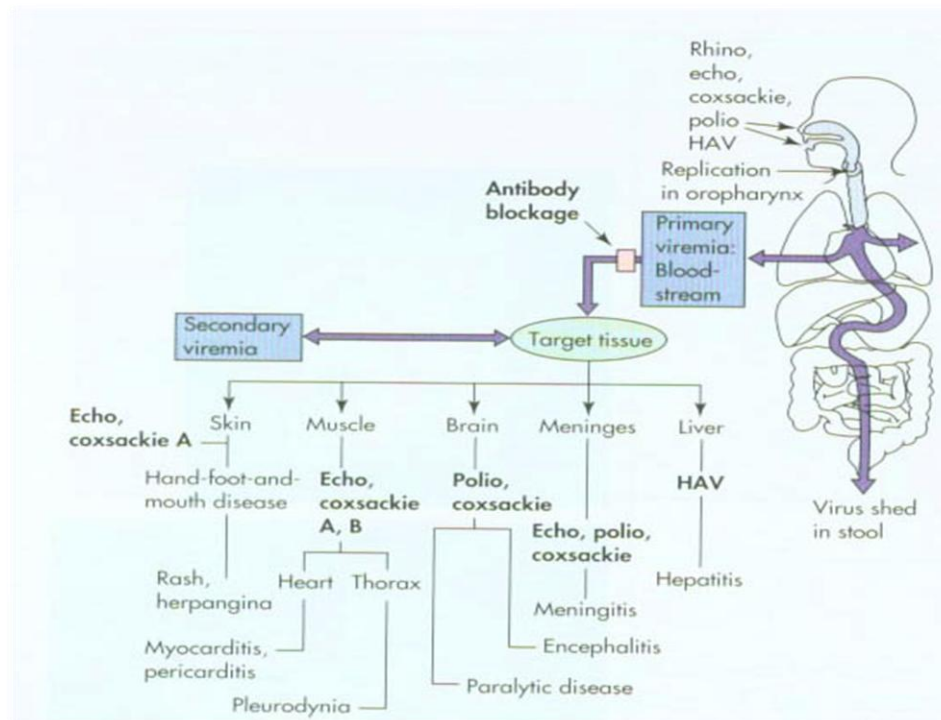
- Miokarditis, hiperplasia limfatik, Ulkus tambalan Peyer's.

I. Patogenesis dari Rabies

Inokulasi virus dari air liur hewan → Replikasi virus dalam otot → Virion memasuki saraf perifer → secara pasif masuk di serat sensoris → Replikasi virus dalam ganglion dorsal → secara cepat masuk di sumsum tulang belakang → infeksi saraf tulang belakang, otak, struktur otak kecil dan lainnya → Descending infeksi melalui sistem saraf ke mata, kelenjar ludah dan organ lainnya.

- Intrauterin infeksi virus menyebabkan kerusakan sistem saraf : Rubella virus, Herpes simplex virus (HSV-1, HSV-2), Cytomegalovirus.

J. Patogenesis dari infeksi enterovirus



K. Infeksi jamur di SSP

- Patogenesis
 - Kolonisasi di mukosa → aliran darah masuk ke sawar darah otak → menyebar di dalam CSF
 - Mikroorganisme dalam jumlah yang banyak → karena energi yang dibutuhkan banyak, energi metabolisme lokal beralih ke glikolisis anaerobik → glukosa di CSF menurun → konsentrasi laktat meningkat
 - Inflamasi → iritasi lokal → abnormal aktivitas neuron

- Terjadilah pengumpulan pus (nanah) dan fibrosis disekitar batang otak → gangguan dengan fungsi saraf kranial
- Pengumpulan pus menyebabkan tekanan intrakranial meningkat
- Mikroorganisme yang berbeda lebih disukai karena da menyebabkan infeksi SSP di pasien yang mengalami penurunan sistem imun, ex : *Cryptococcus neoformans*.
- Infeksi jamur yang dapat menyebabkan manifestasi kronik meningitis atau abses otak : *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Blastomyces dermatitidis* (manifestasi abses otak).

L. *Cryptococcus Neuroformans*

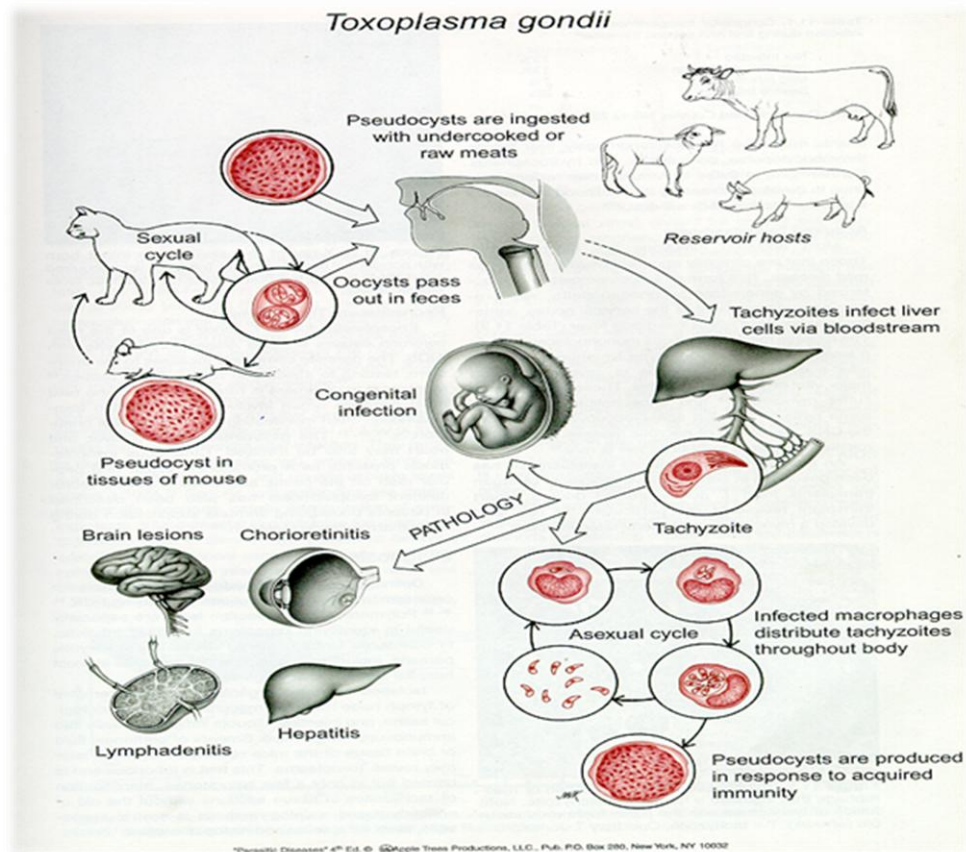
- SSP infeksi terutama pada pasien immunocompromised, hematogenous dari paru sampai ke meninges → memperluas massa intraserebral → cacat neurologis
- Meningitis akut (jarang): peradangan akut leptomeninges
- Meningitis kronis: Saraf kranial palsies dan komplikasi neurologis lainnya
- Abses otak
- Meningoencephalitis

NEUROPATHOGENESIS INFEKSI PARASIT

Pastinya udah pada tau kan toksoplasma itu apaan? Paling engga, denger dikit2 waktu kuliahnya Prof. Saleha kemaren. Kita mulai kisahnya ya... ☺

Toksoplasmosis? Jadi, penyakit yang satu ini merupakan salah satu jenis penyakit infeksi yang didalangi oleh seekor protozoa, namanya *Toxoplasma gondii*. Penyebaran penyakit ini merupakan invasi yang sifatnya kosmopolit. Maksudnya ntu, si dia nih, makhluk kecil nan tidak imut2 itu, bisa berkembang dan hidup di seluruh dunia lhoh. Hebat ya.. Kita aja jarang2 keliling dunia, eh si dia malah udah sering berkunjung ke mana2.. hehe

Hospes atau sel inang definitnya *si gondii* itu ada kucing dan binatang yang termasuk dalam ordo Felidae. Kalo hospes perantaranya itu ada manusia, mamalia, dan burung. Kalo berteduh di dalam hospes definitnya, dia akan berkembangbiak secara aseksual dan seksual. Sedangkan, di hospes perantara, *gondii* hanya bertahan dalam fase istirahat. Nah, efek parahnya *si gondii* ini dapat menyebabkan penyakit toksoplasmosis kongenital dan toksoplasmosis akuisita di dalam tubuh inangnya.



Di dalam epitel usus halus kucing → berlangsung daur aseksual (skizogoni) dan daur seksual (gametogoni, sporogoni) → menghasilkan ookista → dikeluarkan bersama feces. Ookista ini bentuknya lonjong, sekitar 12,5 mikron → menghasilkan 2 sporokista yang masing-masing mengandung 4 sporozoit.

SIKLUS HIDUP GONDII

Pada hospes perantara tidak dibentuk stadium seksual, tetapi stadium istirahat, yang berupa kista jaringan. Ujung mulanya, si kucing makan hospes perantara yang terinfeksi *gondii*, akhirnya terbentuklah stadium seksual di usus.

Kalo hospes perantara mengandung kista jaringan, masa prapatennya (sampai dikeluarkan ookista) 3-5 hari. Kalo kucingnya ga sengaja makan tikus yang mengandung takizoit, masa prapaten 5-10 hari. Bila ookista langsung tertelan kucing, masa prapatennya 20-24 hari.

DAUR HIDUP

Perlu kita ketahui, kucing itu lebih mudah terinfeksi kista jaringan ketimbang ookista. Buktinya, dengan ditemukannya trofozoit dan kista jaringan di dalam berbagai jaringan tubuh kucing. Pada manusia takizoit ditemukan pada infeksi akut dan dapat memasuki tiap sel yang berinti. Cuma eritrosit yang bisa bertahan dalam menghadapi serangan bertubi-tubi ini.

MORFOLOGI

Bentuk takizoit itu seperti bulan sabit, satu ujung runcing, ujung lain bulat dan mempunyai satu inti di tengah.

Takizoit pada manusia merupakan parasit obligat intraselular. Kalo sel penuh dengan takizoit, sel kehabisan tenaga, ga kuat nampung → pecah deh → takizoit masuk ke sel sekitarnya atau difagositosis makrofag. Kalo takizoit yang membelah ini telah membentuk dinding di badannya → terbentuklah kista jaringan or tissue cyst.

Ukuran kista berbeda-beda, kista yang kecil mengandung beberapa organisme dan kista besar berisi sekitar 3000 organisme.

Kista jaringan dapat ditemukan di dalam hospes, terutama di otak, otot jantung dan otot bergaris. Dan kista ini akan mendekam di dalam tubuh inangnya seumur hidup.

CARA INFEKSI

Toksoplasma kan dibagi jadi dua:

1. Toksoplasmosis kongenital: disebabkan oleh transmisi si *Gondii* ke janin melalui plasenta, jika sang emak mendapat infeksi primer waktu hamil.
2. Toksoplasmosis akuisita: karena makan daging mentah atau kurang matang yang mengandung kista jaringan atau takizoit.

Jadi, biasanya ookista yang dikeluarkan bersama feces kucing, tertelan oleh manusia. Akibatnya, masuklah si *Gondii* itu tanpa permissi dan ijin untuk membelah diri. Ga sopan banget ya si *Gondii* ini..

PATOLOGI

Setelah invasi di usus, parasit *Gondii* ini mulai melancarkan aksinya. Dia masuk dan menyusup ke dalam sel berinti. Di sisi lain, dalam perjalanannya menuju sel berinti yang dia sayangi, dia juga harus berperang melawan makrofag yang hendak memakannya hidup-hidup. Hiii, sereem..

Pada akhir pertempuran, sebagian parasit mati setelah difagositosis oleh si Mama (makrofag). Sebagian dari kumpulan *Gondii* ini berhasil masuk ke sel dan beranak di dalamnya → sel hospes pecah deh.

Setelah satu sel pecah, si *Gondii* meluncur lagi ke sel lain yang lainnya, lalu ia melakukan hal yang sama seperti sebelumnya.

Parasit Gondii di makrofag dan limfosit ini merupakan **penyebaran yang bersifat hematogen dan limfogen**. Maksudnya itu, dia bisa mengikuti aliran darah dan getah bening untuk menuju bagian2 tertentu di tubuh si inang.

Gondii dapat menyerang semua organ dan jaringan tubuh hospes, kecuali sel darah merah karena ga punya inti. Dia akan membentuk kista jaringan kalo kekebalan tubuh inang sudah terbentuk dan kista ini dapat bertahan seumur hidup inangnya. Kerusakan jaringan tubuh yang dialami si inang tergantung oleh umur inang, virulensi strain *Toxoplasma gondii*, dan organ2 yang diserangnya.

Lesi yang muncul di SSP dan mata akan menimbulkan efek yang lebih berat dan sifatnya permanen karena sel2 di sana tidak mampu regenerasi. Kelainan yang terjadi di SSP biasanya berupa nekrosis yang disertai kalsifikasi, abses otak, atau meningoensefalitis.

TOKSOPLASMOSIS KONGENITAL

Bila ibu hamil mendapat infeksi primer, kemungkinan ia dapat melahirkan anak dengan toksoplasmosis kongenital.

Manifestasi klinis:

- prematuritas, postmaturitas
- retardasi pertumbuhan intrauterin
- retinokoroiditis, strabismus, buta
- retardasi psikomotor
- mikrosefalus atau hidrocefalus
- kejang, hipotonus
- ikterus, anemia, hepatosplenomegali

Tingkat keparahan infeksi tergantung pada umur janin saat terjadi infeksi (makin muda usia janin, makin berat kerusakan organ tubuh). Infeksi pada kehamilan muda dapat mengakibatkan abortus spontan dan kematian janin. Ada yang tampaknya normal pas waktu lahir dan gejala klinis baru timbul setelah beberapa minggu sampai beberapa tahun setelah kelahiran.

Pada **toksoplasmosis kongenital**, akan ditemukan gejala2 seperti **eristoblatosis, hidrops fetalis, triad klasik, nekrosis, ependimitis, serta infeksi akut**. Nekrosis di otak lebih sering terjadi di bagian korteks, ganglia basal dan periventrikular. Kemungkinan juga terjadi ependimitis yang akan menyebabkan adanya sumbatan pada akuaduktus *Sylvii* atau foramen Monro → ujung2nya terjadi hidrocefalus pada bayi yang tidak bersalah itu. Infeksi akut di retina dapat berupa radang fokal, edema dan infiltrasi leukosit yang menyebabkan akan menyebabkan kerusakan total pada mata. Kelainan SSP sering meninggalkan gejala sisa, misalnya retardasi mental dan motorik.

Klasik triad yang dimaksud yaitu bayi yang lahir dengan gejala hidrocefalus, kalsifikasi intrakranial, retinokoroiditis (dengan atrofi retina dan pigmentasi koroid), dan retardasi psikomotorik atau biasa dikenal Tetrade Sabin.

Sebagai tambahan, retinokoroiditis karena toksoplasmosis pada remaja dan dewasa biasanya terjadi akibat infeksi kongenital, jarang sekali kasus yang muncul sebagai akibat dari infeksi akuisita. Kalo pada anak yang prematur, gejala klinisnya lebih berat dari bayi yang lahir normal.

TOKSOPLASMOSIS AKUISITA

Infeksi yang terjadi pada orang dewasa biasanya tidak diketahui karena sifatnya asimtomatik. **Manifestasi klinis akuisita akut dapat berupa limfadenopati (bagian servikal, supraklavikular, axial, inguinal, oksipital), lelah, demam, nyeri otot dan sakit kepala**. Retinokoroiditis jarang dijumpai pada penderita toksoplasmosis akuisita. Retinokoroiditis malah biasanya terjadi pada usia pubertas dan dewasa sebagai kelanjutan dari infeksi kongenital yang mungkin merupakan reaktivasi infeksi laten.

Si Gondii, yang bernama lengkap *Toxoplasma gondii* ini, menyebabkan infeksi oportunistik akibat immunosupresi yang berhubungan dengan transplantasi organ dan pengobatan keganasan. Infeksi oportunistik adalah infeksi yang dapat terjadi ketika daya tahan tubuh kita melemah.

Sekedar tambahan, penyakit parasitik yang paling sering dijumpai pada penderita AIDS adalah ensefalitis toksoplasmik dan biasanya terjadi jika jumlah CD4 <100 sel/mm³. **Manifestasi klinik pertama yang paling sering dijumpai pada kasus2 AIDS berupa kelainan SSP yang mula-mula timbul dengan gejala sakit kepala, demam, letargi, perubahan mental, dan berlanjut menjadi kelainan neurologik dan kejang**.

Dengan *CT-scan* dan MRI tampak lesi tunggal atau multipel *ring-enhancing lesions* yang dikelilingi edema otak dengan predileksi pada ganglia basal dan *corticomedullary junction*. Pada toksoplasmosis akuisita, dapat ditemukan lesi di serebelum atau talamus, dan ganglia basal. Lesi pada ganglia basal dapat mengganggu pergerakan dan akan menimbulkan efek atau gejala hemiparesis, hemibalismus, parkinson, dan tremor. Lesi biasanya bersifat menetap di SSP dan tidak akan menyebar ke organ yang lain. Manifestasi lainnya berupa korioretinitis dan yang agak jarang ditemui yakni, pneumonitis dan miokarditis.

DIAGNOSIS TOKSOPLASMOSIS

Toksoplasmosis ini dapat diketahui dari gejala2 klinis yang muncul dan terlihat. Kalo dilihat dengan MRI/CT scan akan tampak lesi tunggal atau multiple ring dan edema otak.

Tes laboratorium digunakan untuk menemukan parasit pada bahan2 klinik dan dapat dilakukan dengan uji serologi, PCR (deteksi DNA parasit pada cairan tubuh dan jaringan), dan tes ELISA (paling sering digunakan untuk deteksi antibodi IgG dan IgM).

IgG terhadap *Toxoplasma* biasanya muncul 1-2 minggu setelah infeksi dan biasanya menetap seumur hidup. Untuk memastikan diagnosis toksoplasmosis akuisita, tidak cukup bila hanya sekali menemukan IgG *si Gondii* karena titer zat anti ini dapat ditemukan selama bertahun-tahun dalam tubuh seseorang. Pada toksoplasmosis akut, IgG meningkat 4 kali lipat dalam 3 minggu, bahkan bisa lebih dari itu. Diagnosis toksoplasmosis akut dapat dibuat, bila titer IgG meninggi secara bermakna pada pemeriksaan kedua kali dengan jangka waktu 3 minggu atau lebih, atau bila ada konversi dari negatif ke positif.

Adanya IgM pada neonatus menunjukkan bahwa zat anti dibuat oleh janin yang terinfeksi dalam uterus, karena zat anti IgM dari ibu yang berukuran lebih besar tidak dapat melalui plasenta, tidak seperti halnya zat anti IgG. Kalo ditemukan zat anti IgM *Toxoplasma* pada neonatus, diagnosis toksoplasmosis kongenital sudah dapat dipastikan. Namun, zat anti IgM ini agak sulit juga ditemukannya. Zat anti IgM cepat menghilang dari darah, walaupun kadang-kadang dapat ditemukan selama beberapa bulan bahkan sampai setahun atau lebih. Bila tidak dapat ditemukan zat anti IgM, maka bayi yang tersangka menderita toksoplasmosis kongenital harus segera ditindaklanjuti.

Zat anti IgG pada neonatus yang secara pasif didapatkan dari ibunya melalui plasenta, berangsur-angsur berkurang dan menghilang pada bayi yang tidak terinfeksi *si Gondii*. Pada bayi yang terinfeksi *Gondii*, zat anti IgG mulai dibentuk sendiri pada umur 2-3 bulan dan pada waktu ini titer zat anti IgG tetap ada atau naik.

Diagnosis dini cepat dan tepat untuk toksoplasmosis kongenital, prenatal, postnatal, infeksi toksoplasmosis akut pada ibu hamil dan penderita imunokompromais **harus** ditegaskan untuk mengetahui tindak lanjut yang tepat pada penderita yang terinfeksi.

PENGobatan

Obat hanya membunuh stadium takizoit *si Gondii* dan tidak membasmi stadium kista jaringan, sehingga obat hanya dapat memberantas infeksi akut, tetapi tidak dapat menghilangkan infeksi menahun yang dapat aktif kembali sewaktu-waktu.

Obat yang digunakan di antaranya:

1. Pirimetamin dan Sulfonamid

Pirimetamin dan sulfonamid bekerja secara sinergistik, dipakai sebagai kombinasi selama 3 minggu atau sebulan. Pirimetamin menekan hemopoiesis dan dapat menyebabkan trombositopenia dan leukopenia → untuk mencegah efek samping, dapat ditambahkan asam folinat atau ragi. Selain itu, pirimetamin juga bersifat teratogenik, sehingga perlu disesuaikan dan diatur pemakaiannya.

2. Spiramisin

Spiramisin adalah antibiotik *macrolide*, tidak menembus plasenta → dapat diberikan pada ibu hamil yang mendapat infeksi primer sebagai obat profilaktik untuk mencegah transmisi *T.gondii* ke janin dalam kandungannya → diberikan sampai aterm atau sampai janin terbukti terinfeksi *Toxoplasma*

3. Asam Folinat

4. Klindamisin

Klindamisin efektif untuk pengobatan toksoplasmosis, tetapi dapat menyebabkan kolitis pseudomembranosa, maka tidak dianjurkan untuk pengobatan rutin pada bayi dan ibu hamil.

5. Kortikosteroid

Kortikosteroid digunakan untuk mengurangi peradangan pada mata.

6. Makrolid lain: klaritromisin dan azitromisin

Penderita ensefalitis toksoplasmik AIDS dapat menggunakan obat ini dan dikombinasi dengan pirimetamin.

Bila janin terbukti terinfeksi *si Gondii* ini, pengobatan yang diberikan adalah pirimetamin, sulfonamid dan asam folinat, yang diberikan setelah kehamilan 12 minggu atau 18 minggu. Hidroksinaftokuinon (atovaquone) dikombinasi dengan sulfadiazin atau obat lain yang aktif terhadap *Toksoplasma Gondii* dapat membunuh kista jaringan pada mencit.

Toksoplasmosis akuisita yang asimtomatik **tidak** perlu diberi pengobatan. Sedangkan pada seorang ibu hamil dengan infeksi primer **harus** diberikan pengobatan profilaktik.

PROGNOSIS PENYAKIT

Toksoplasmosis akuisita biasanya tidak bersifat fatal. Gejala klinis yang muncul dapat dihilangkan dengan pengobatan yang adekuat. *Si Toksoplasma gondii* dalam kista jaringan tidak dapat dibasmi dan dapat menyebabkan eksaserbasi akut, kalo kekebalan tubuh penderita menurun. Pengobatan tidak dapat menghilangkan gejala sisa, hanya mencegah kerusakan lebih lanjut.

Bayi yang dilahirkan dengan toksoplasmosis kongenital yang berat biasanya meninggal atau tetap hidup dengan infeksi menahun dan gejala sisa yang sewaktu-waktu dapat mengalami eksaserbasi akut. Seorang ibu yang melahirkan anak dengan toksoplasmosis kongenital untuk selanjutnya akan melahirkan anak normal karena ibu tersebut sudah mempunyai zat anti tokso.

EPIDEMIOLOGI

Di Indonesia, prevalensi zat anti *si gondii* yang positif pada manusia berkisar antara 2%-63%. Wah, bervariasi ya ternyata..

Kebiasaan makan daging kurang matang dan keberadaan kucing di sekitar kita menjadi salah satu penyebab meluasnya ekspansi toksoplasmosis. Ohya, perlu tau juga bahwa ada hewan2 lain yang menjadi biang keladi utama.

1. tikus dan burung, yang merupakan hewan buruan kucing
2. lipas dan lalat dapat memindahkan ookista dari feses kucing ke makanan
3. cacing tanah juga berperan untuk memindahkan ookista dari lapisan dalam ke permukaan tanah

Walaupun makan daging kurang matang merupakan cara transmisi yang penting, transmisi ookista tidak dapat diabaikan karena seekor kucing dapat mengeluarkan 10 juta ookista sehari selama 2 minggu. Wow, luar biasa ya..

Ookista menjadi matang dalam waktu 1-5 hari dan dapat hidup lebih dari setahun di tanah yang panas dan lembab, termasuk ibu pertiwi kita, Indonesia Jaya..

Ookista juga punya kelemahan lhoh, dia bisa mati pada suhu 45°-55°C, juga mati kalo dikeringkan atau bercampur dengan formalin, amonia atau larutan iodium. Makanya, tokso ga bisa menginfeksi kadaver.. (apa hubungannya?!?)

Transmisi melalui ookista menunjukkan infeksi *gondii* pada orang yang tidak suka makan daging dan dapat terjadi pula pada binatang herbivora.

Untuk mencegah infeksi (terutama pada ibu hamil), ada beberapa tips2 yang perlu diperhatikan:

- Hindari makan daging kurang matang
Kista jaringan dalam daging tidak infektif lagi bila sudah dipanaskan sampai 66°C atau diasap
- Setelah memegang daging mentah (tukang jagal, tukang masak), sebaiknya tangan dicuci bersih dengan sabun
- Makanan harus ditutup untuk menghindari lalat atau lipas
- Sayur sebagai lalap harus dicuci bersih/dimasak
- Kucing peliharaan sebaiknya diberi makanan matang dan dicegah berburu tikus dan burung liar

Waspadalah teman2.. Infeksi mikroba terjadi bukan hanya karena takdir, tapi juga karena ada kesempatan, kelalaian, dan ketinggalan informasi.. Waspadalah! Waspadalah! Makanya, belajar yang rajin yee biar dapet ilmunya,, SEMANGAT!!!

NEUROLOGI

Secara umum 100% bisa lihat di slide karena bahasa Indonesia asli dan insya Allah mudah juga untuk mengikuti alur kuliahnya. So, semangat yah guys!

Overview

Neurosains: ilmu yang mempelajari semua yang ada kaitannya sama susunan saraf. Terbagi dua, ilmu dasar (basic) dan terapan (applied).

Bedanya itu kalo basic itu kita mempelajari neuroanatomi, neurofisiologi, neurokimia, mikroanatomi/histologi, baik di tingkat makro, seluler, dan subselulernya plus bagaimana interaksi antar komponen2 tersebut, kalo applied neurosains lebih ke suatu hasil integrasi basic neurosains untuk diaplikasikan dalam rangka peningkatan kesejahteraan manusia (mpkt bangeet..!)

Neurologi klinik itu salah satu contoh yang applied neurosains, di mana kita mempelajari fenomena perubahan aspek susunan saraf dalam kaitannya dengan gangguan di SSP dan SST, baik yg primer or sekunder. Klo primer itu berarti yang surask SSP dan SST nya klo yang sekunder ya karena adanya gangguan lain yg menginduced seperti gangguan metabolik. Ex: hipoglikemi/hiperglikemi mempengaruhi kesadaran, atau intoksikasi obat-obatan juga mempengaruhi kesadaran dan SSP.

Nah, sekarang masuk ke Overview part 2 (SSP dan SST), tapi yg dangkal2 aj ya, soalnya udah ada di tentir fisiologi dan anatomi yg superkomplit! ☺

Susunan saraf itu berfungsi untuk 4 hal:

- Kesadaran dan behaviour
- Motorik
- Sensorik
- Otonom

SSP itu otak dan medula spinalis, klo SST terdiri dari:

- serabut saraf dan ganglia yg membawa informasi dari kulit dan tungkai (aferen)
- serabut saraf yg membawa informasi ke otot u/kontrol gerakan (eferen)
- serabut saraf dan ganglia otonom
- serabut saraf dan ganglia sistem enterik u/kontrol fungsi usus.

Otak di SSP itu terbagi menjadi beberapa bagian:

- Serebrum: mengatur kesadaran
- Diencephalon: pintu gerbang informasi sensorik ke serebrum
- Serebelum: kontrol dan koordinasi fungsi motorik
- Batang otak: bawa informasi ke dan dari medula spinalis, serta fungsi motorik kepala dan leher. Batang otak terdiri dari:
 - Formasio reticularis: kesadaran

- Inti nervus kranialis II-XII.
- Traktus di substansia alba: traktus kortikospinalis (desenden) dan traktur spinotalamikus (asenden).

Spinal cord:

- Substansia abu-abu: banyak perikarionnya, dendrit dan terminal, pusat integrasi refleksi
- Substansia putih: akson bermielin buat sensori dan motorik, dorsal roots dan ventral roots.

Metodologi, yaitu mengaplikasikan pelajaran dasar yang tadi (neuroanatomi, fisiologi, neuro patologi, kimia, neuroimaging, dan fungsi SSP-SST dalam keadaan sehat ataupun sakit, untuk menegakkan diagnosis, serta mengaplikasikan penemuan di bidang neurofarmakologi, neurobehaviour, dan neurorehabilitasi dalam rangka pengobatan pasien.

Ada dua tipe pemeriksaan dalam neurologi, yaitu **anamnesis** dan **pemeriksaan status neurologi klinik**. Klo pemeriksaan anamnesis melalui wawancara dengan pasien (auto) atau dengan orang-orang dekat pasien (allo). Penting banget lho! Makanya butuh keahlian dokter dalam berkomunikasi, ketajaman naluri untuk mencari penyakit penderita, sehingga anamnesisnya akurat. Or dgn kata lain gambaran diagnosis atau diagnosis bandingnya dapat ditemukan. Untuk kasus neurologi klinis seringkali membutuhkan anamnesis orang terdekat. Krn pasiennya datang dengan kesadaran rendah jadi g bisa ditanya, atau krn gangguan behaviour, kyak gangguan bicara, jg g bisa menerjemah/persepsi bahasa org lain atau g bisa mengekspresikan bahasa → g bisa diajak berkomunikasi. Bahkan, diagnosis di neurologi 60% ditegakkan dari hasil anamnesis. Apalagi kasus kyak epilepsi, kadang2 pasiennya tuh datang dalam keadaan sedang tidak terkena serangan. Klo periksa fisik, tidak ditemukan kelainan. Jadi diagnosis based on anamnesis/wawancara dgn keluarga pasien, termasuk juga kasus primary headache. Penyakit seperti ini diagnosisnya 90% dari hasil anamnesis.

Pemeriksaan status neurologi klinik ada yang:

- Pemeriksaan umum: pemeriksaan vital, gambaran umum kepala, dada, perut dan ekstremitas. Pemeriksaan tekanan darah jg termasuk yg umum, terutama pada kasus stroke, harus diperiksa yg kanan dan kiri buat menentukan ada ada g gangguan pembuluh darah.
- Pemeriksaan neurologi:
Periksa Kesadaran: bisa kuantitas atau kualitas.

Kuantitas: bisa pake **Skala Koma Glasgow** buat menilai respon mata, motorik, verbal (cateet!). Intinya, dia harus pake scoring dgn menggabungkan ketiga komponen. Krn masing2 yang paling rendahnya 1, bkn 0 → jadi paling rendah 3, dan paling tinggi 15. Komponen yang dinilai, verbal, motorik, dan mata. Nah, klo dapat 3 = koma (kesadaran terendah).

Skala	Verbal	Motor	Mata
6		Bergerak sesuai perintah	
5	Orientasi baik, tau di mana berada, kapan	Melokalisasi nyeri, berikan rangsang nyeri baru gerak	
4	Bingung (confused), bisa mengucapkan kalimat, tapi jawabannya g nyambung	Fleksi terhadap nyeri (withdrawal)	Buka mata spontan
3	Bicara tidak sesuai/inappropriate, hanya mengucapkan 1 patah kata klo diberi rangsang nyeri	Fleksi abnormal	Buka mata dengan perintah
2	Suara tidak dimengerti, ketika dirangsang nyeri hanya mengerang, tapi tidak dpt menyebut kata sakit	Respons ekstensi	Buka mata dengan rangsangan nyeri
1	G berespon, bersuara	Rangsang nyeri → g ada respon	Tidak ada respon

Kualitas, berarti g pake skor2 alias subjektif. Seorang tuh udah dibilang meningkat kesadaran/eksitasi serebral klo ada tanda-tanda tremor, euforia, mania. Kalo yang menurun kesadarannya, bisa dicek apa dia dalam stadium komposmentis, delirium, somnolen, sopor, sopor-koma, atau koma.

Pemeriksaan Lain:

- **Pemeriksaan rangsang meningeal**: kaku kuduk, tanda lasageue, kernigm brudzinski I dan II → dipelajari tingkat III. Kebanyakan rangsang meningeal hasilnya positif pada kasus meningitis/infeksi selaput otak atau perdarahan subarachnoid dgn gejala tiba-tiba sakit kepala hebat, muntah.
- **Pemeriksaan fungsi saraf kranial**. Kita tau klo nervus ini umumnya mempersarafi bagian2 wajah dan ada yang indra juga terutama, jadi klo g bisa dirangsang indra nya berarti nervus kranialis yg ke indra itu g berfungsi. Mohon dibaca ya fungsinya di tentiran anatomi. Yg dihighlight dokternya sih yg nervus 3 itu ternyata it's not only motory deh, tp juga fungsi otonom yg refleksi pupil. Dia akan mengecil (miosis) klo diberi rangsang cahaya, dan membesar (mitriasis) u/sebaliknya.
- **Pemeriksaan motorik**: nah, ini terkait si manusia kecil Homonculus Motorik yg merepresentasikan lokasi persarafan bagian2 tubuh yg motorik.

Ex: pasien dgn lesi di otak, selain timbul hemiparesis, kadang2 bicaranya juga suka cadel dan mulutnya mencong. Pasien stroke yg lagi bicara, mulutnya mencong k satu sisi/cadel, atau kelumpuhan di ekstremitas.

Contoh lainnya, paresis nervus fasialis. Lesi di kanan → mulut mencong ke kanan krn di kiri g bisa bergerak, bicara pke otot di kanan.

Bisa jg lesi di tengah2 otak, bkn di korteksnya, jadi saraf2nya udah ngumpul jadi 1, maka paresisnya jadinya semua. Lengan, tangan, wajahnya, lidahnya juga.

Jaras motorik namanya traktus piramidalis.

Ekstrimitas → Traktus Kortikospinal (dari korteks ke medula spinalis). Jarasnya diawali di presentralis → korona radiata → menyilang di dekusation piramidum (85%) or di medula oblongata bagian bawah.

Jadi, lesi di atas dekusatio piramidum, kelumpuhan bersifat kontralateral, tetapi ipsilateral klo di bawah. Jadi, dampaknya tergantung lesinya di mana.

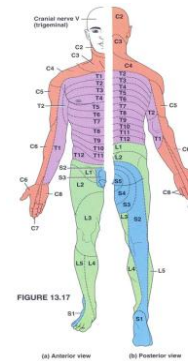
- Pemeriksaan motorik itu meliputi:
 - × Kekuatan motorik
 - × Tonus (hiper, normo, hipo)
 - × Trofik (hiper, normo, hipo)
 - × Gerakan involunter

Untuk melakukan penilaian fungsi motorik, maka kita harus pemeriksaan motorik di atas, termasuk menilai ada g gerakan2 involunter. Gimana caranya bedain yg apakah kelumpuhan itu UMN atau LMN? UMN di SSP → lesinya bisa terjadi antara girus presentralis sampai ke medula spinalis sebelum kornu anterior. Hasil pemeriksaan → tonus meningkat, trofik tidak mengecil, kecuali kelumpuhan cukup lama.

Pemeriksaan refleks ada yg fisiologis (biseps, triseps, KPR dan APR), klo yg patologis (babinsky dan chaddock). Tmbahan info, klo lesi di UMN → refleks fisiologis meningkat, refleks patologis positif. Kekuatan motorik juga ada skornya.

- ✓ 0: pasien tidak bisa menggerakkan alat geraknya dan g ada kontraksi otot.
- ✓ 1: g bisa bergerak tp msh ada kontraksi.
- ✓ 2: bisa gerak tp g bs melawan gravitasi.
- ✓ 3: bisa melawan gravitasi, tp g bisa melawan tahanan ringan.
- ✓ 4: bisa melawan tahanan ringan, tp g bisa berat → dokter mesti bisa mendeteksi 4. ☺
- ✓ 5: Normal

- Pemeriksaan sensori, meliputi pemeriksaan sensorik, eksteroreseptif (nyeri, raba/tekan, suhu), propioseptif, enteroseptif. Terus terkait juga sama homonculus yang sensorik, prinsipnya sama dengan yg motorik. Cuma beda di apa yang hilang, kemampuan sensorik or motoriknya. Semua fungsi sensorik akan melewati talamus, kecuali olfaktorius/pembauan dan keseimbangan yang diatur di serebelum.



Gambar di samping ini cmn menjelaskan bahwa kelainan di medula spinalis terutama, bersifat segmentel.

Ex: Torakal 10 → umbilikus, Torakal 4 → papila mammae. Klo ada lesi di medula spinalis torakal 10, kena traktus spinotalamik, keluhannya dipestesi (klo disentuh masih terasa, tp masih kurang kualitasnya dibanding normal) mulai dari umbilikus ke bawah. Klo di Torakal 4 → mulai dari papila mammae ke bawah.

- Pemeriksaan fungsi vestibuler dan serebelum (terkait fungsi keseimbangan dan koordinasi).
- Pemeriksaan fungsi kortikal luhur/neurobehavior → terdiri dari non kognitif (Ex: perilaku, tanda-tanda depresi) dan kognitif. Contohnya bisa pake TOAG (test orientation and attention of Galvaston dan MMSE (mini mental status examination) sbg penilaian awal fungsi kognitifnya pasien.

Udah memeriksa pasien, nilai hasilnya, sekarang gimana nentuin kesimpulan penyakitnya apa sih?! Bekennya dikenal dgn nama diagnosa (klo udah jelas apa penyakitnya) dan diagnosa banding = diagnosis alternatif buat dibandingkan dgn yg satu, misalnya krn adanya kemiripan gejala (ini memang buat yg belum jelas kesimpulan pemeriksaannya apa).

Diagnosis ada yang klinis, topis, etiologis, dan patologis.

Diagnosis klinis → keterampilan sbg dokter dalam memeriksa pasien. Ex: Hemiparesis kanan, Paresis nervus 3, Paresis nervus 7 kanan tipe sentral.

Setelah itu, ditetapkan diagnosis topis. Klo diagnosis klinis salah → topis. Topis itu berkaitan dgn di mana gangguan tersebut terjadi. berkaitan erat dengan etiologinya. Ex: Topisnya misalnya Saraf tepi g mungkin vaskuler. Saraf tepi mungkin suatu inflamasi, infeksi atau trauma.

Setelah topis, ditentukan diagnosis etiologi yg penting banget untuk menentukan terapinya apa.

Terakhir, diagnosis patologis yg penting untuk menentukan prognosis.

Buat meyakinkan kita, kita bisa merujuk pasien buat **pemeriksaan penunjang** buat mastiin diagnosis dan menyingkirkan diagnosis banding. Ada yg **periksa Lab** aja, yg umum, khusus, or LP (g tau apa nih, yg jelas bukan Lembaga Pemasyarakatan)

Pemeriksaan neuroimaging, seperti CT scan konvensional, MRI, MRS, PET, smpe SPECT → terkait pemeriksaan struktural anatomi.

Klo mau yg **pemeriksaan khusus atas indikasi**, bisa pake EEG Brain Mapping (pemetaan fungsi otak), EMG, Evoked potential, Doppler, Neurooftalmogi, dan Neurootologi (sumpah makin g ngerti gw! Mohon ditanya k Ny. Wickypedia aja ya... T_T)

Yang jelas, EEG dan EMG terkait dengan neurofisiologi.

EEG untuk pemeriksaan pasien epilepsi misalnya. Krn gejalanya tidak semua serangannya dalm bentuk kejang, bisa juga bengong beberapa detik/absans, atau gangguan perilaku yg sementara dan kapan2 bisa kumat lagi dengan gejala yang sama. Jadi, harus dibuktikan dengan EEG ditambah brain mapping, buat pemetaan aktifitas otaknya. Pemeriksaan ini termasuk yg neurofisiologi.

- EMG bisa untuk menilai fungsi saraf tepi, batang otak, dan fungsi oksipital, digunakan untuk intra operasi monitoring. Ex: Pada operasi bedah syaraf, klo fungsinya menurun, dokter bedahnya akan menghentikan operasi, jangan sampai keluarannya bisa lebih paraaah daripada sebelumnya.
- VEP → Visual ekopotensial untuk deteksi gangguan saraf dan oksipital. Terkait juga dgn pemeriksaan neurofisiologi.
- Opthalmoskopi → dokter mata juga pake. Pasien dgn tekanan intrakranial meningkat, melalui pupil bisa dilihat papil dari nervus optikus, yang mengandung sembab/undip.

Udah diagnosis, uda ada kesimpulannya apa, sekarang kita mengobati/terapi pasien.

Terapi ada yg buat kausal (penyebabnya/patogenesisnya apa), simptomatik (meredakan gejalanya aja), serta yg terakhir, kognitif dan neurorehabilitasi (buat melatih fungsi kognitif).

Ex: Pasien dgn gejala gangguan memori karena infeksi di otaknya Cytomegalovirus. Terapi **kausalnya** harus dengan antivirusnya, **simptomatisnya** klo gangguan memori, ada jaras2 terganggu, terkait sekresi asetilkolin jadi bisa diberikan asetilkolin esterase inhibitor untuk memperbaiki gejalanya. Terapi **rehabnya** berupa latihan untuk meningkatkan fungsi memori.

Kelainan di Medula Spinalis

Gejala & Tanda Klinis Lesi Medulla Spinalis:

Tanda motorik

- LMN: atrofi, hipotoni, hiporefleks, refleks patologik (-), klonus (-).
- UMN : hipertoni, hiperefleks, klonus (+), refleks patologik (+).

Gejala nyeri

- Berkaitan dengan radiks → **Nyeri Radikular: nyeri seperti ditusuk**, pada distribusi dermatom saraf bagian dorsal → inflamasi atau kompresi saraf dorsal yang disebabkan lesi ekstrapedular - medula spinalis.
- Menyebar, nyeri menetap → lesi intramedular

Gejala sensorik

- Nyeri & suhu: lesi pada traktus spinothalamikus → defisit pada tubuh kontralateral dibawah lesi.
- Posisi & rasa getar → defisit ipsilateral dan dibawah level lesi.

Sindroma klinis medula spinalis

- Mielopati transversa: **tanda LMN & UMN** (karena kornu anterior nya juga terkena) → karena trauma, mielitis viral, MS.
- Lesi di medula spinalis tapi setengah aja → **Hemiseksi** medula spinalis → sindroma Brown-Sequard → gangguan nyeri & suhu kontralateral, kelemahan ipsilateral serta gangguan getar dan posisi → trauma, tumor → biasanya karena **luka tusuk**
- **Siringomieli** → gejala LMN setinggi lesi, paraparesis → kongenital.
- **Gejala vaskuler** di medula spinalis, jarang ditemukan, tapi memang sering terjadi pada dekompresi, pada pasien yang suka nyelam, mengalami perbedaan tekanan → Oklusi arteri spinalis anterior → hiperefleks, paraparesis spastis, hilangnya rasa nyeri & suhu dibawah lesi → aterosklerotik aorta.
- *Subacute combined degeneration* (sklerosis posterolateral) → hilangnya rasa getar & posisi pada tungkai bilateral berhubungan dengan tanda UMN → defisiensi vit B 12.
- Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): LMN & UMN → etiologi belum diketahui.
- Tabes Dorsalis: nyeri, parestesia, hilangnya rasa getar & posisi → Neurosifilis.

Banyak banget sih, tapi yg diomongin di kuliahnya yang ditebal2in. Tp baca aja yang lain, sp tau keluar ujian.. ☺

Lesi Saraf Perifer

- Gejala sensorik → lesi saraf perifer.
- Gangguan: **distal dg pola stocking & glove → polineuropati.**
- Klasifikasi:
 - A. *Mononeuropathy simplex*
 - B. *Mononeuropathy multiplex*
 - C. ***Polyneuropathy*** → GBS, CIDP, metabolik (DM).

Yang paling dijelaskan dari slide yang ini yaitu tentang penyakit nodus hansen yang berkaitan dengan gejala2 sensoris, serta polineuropathy yang berkaitan erat dengan DM. Diabetic Induced Neurphyaty nama bekennya. Penderita itu merasa adanya sensasi seperti pake kaos kaki dan sarung tangan, dari jari sampai ke tungkai bawah.

- Lesi pada *root & plexus*:
 - Lesi trauma & kompresi
 - Tabes dorsalis

- Penyakit Lyme
- Mielopati:
 - Siringomielia
 - *Subacute combined degeneration* (defisiensi Vit B12)

Pemicu (ini penjelasan tentang slide kasus, here is the key words):

- Laki-laki 60 tahun, Nyeri kepala dan sempoyongan → **muncul tiba-tiba** → ini ciri khas stroke, jadi disimpulkan etiologinya adalah gangguan vaskuler
- Sebelumnya, kelopak mata kanannya jatuh
- Sukar menelan makanan.
- Suaranya serak.
- Kebiasaan merokok sejak lama
- Konsumsi alkohol > 3 botol setiap hari
- RPD: Hipertensi.
- Minum obat tidak teratur

Setelah pemeriksaan Fisik:

- Tekanan darah meningkat, RR & HR dbn.
- Ptosis mata kanan.
- Pupil anisokor, diameter yang kiri < kanan
- Refleks cornea (-) mata kanan
- Sensasi nyeri ↓ pada sisi kanan wajah
- Anhidrosis sisi wajah kanan
- Uvula deviasi ke kiri, palatum kanan jatuh
- Motorik kekuatan normal
- Sensasi tajam ↓ pada sisi tubuh kiri → sensibilitas kanan menurun, aferen terganggu.

Pertanyaan: **Di manakah lesinya??**

- Ptosis mata kanan, pupil anisokor, di mana diameter yang kanan lebih besar disebabkan paresis Nervus ke 3 sebelah kanan.
- Refleks kornea negatif buat mata kanan berarti ada paresis nervus ke 5 cabang pertama (sensori).
- Klo g bisa tutup mata → bisa jadi paresis nervus 7 (fasialis).
- Palatum kanan jatuh berarti paresis di nervus 9, lesi di sebelah kiri.
- Hemihipotesesi sebelah kiri.

Jadi, ia mengalami kelumpuhan beberapa nervus kranialis sebelah kanan disertai hemiparalisis sebelah kiri. Nah, nervus yg rusak itu ada nervus 3 di mesensefalon, nervus 5 di pons. Berarti, lesinya di batang otak karena banyak terdapat inti2 nervus kranialis.

Di sebelah mana? Ada kelumpuhan kontralateral lesi dan kelumpuhan kranialis ipsilateral dengan lesi → batang otak bagian kanan.

(maaf klo kurang memuaskan, tp semoga ada tambahan ilmu dr tentir ini..dan dimudahkan dalam ujian..) ☺

FARMAKOKINETIK

Baiklah, mari saat ini kita berjuang memahami materi yang satu ini.. karena materi ini merupakan materi dasar yang bikin kita bisa nentuin mau ngasih obat apa ke pasien kita.. keh.. Keep your spirit!!!

Farmakokinetik itu gampang nya kan mempelajari akan nasib obat di dalam tubuh jadi tubuh ngerjain si obat (efek tubuh terhadap si obat). Nah, mekanisme perjalanan si obat ini dibagi menjadi 4 fase yaitu fase **Absorpsi** (Diserap, pintu masuk obat ke tubuh), **Distribusi** (Disebarkan atau jalan-jalan), **Metabolisme** (Pemecahan atau penguraian si obat hingga menjalankan fungsinya), lalu **Ekskresi** (Dikeluarin lah ya obatnya, masa disimpan-simpan.. hehe). Kalo disingkat jadi **ADME**. Ingat!!! Bukan ADEM.. keh.. nah sebenarnya metabolisme dan ekskresi itu termasuk dalam **Eliminasi** obat yaitu tahap penghilangan obat dari tubuh.

Bicara mengenai SARAF, ada satu gerbang yang amat horor bagi obat karena butuh kriteria khusus untuk dapat masuk ke otak. Gerbang ini bernama **BBB** (Blood Brain Barrier). Kenapa seh harus ada si BBB?? Karena otak itu kan "Raja" yang mengatur makanya buat masuk kedalamnya ga sembarangan. Jaringan otak akan dilindungi dari substansi yang ada di sirkulasi yang sebenarnya untungin kita, karena racun ga bisa masuk. Tapi kerugiannya, obat juga ikut2an g bisa masuk. Yah segala sesuatu pasti ada lebih dan kurangnya.

Dengan BBB ini, tidak semua obat bisa masuk seenaknya ke otak. Ada yang bisa **masuk dengan mudah** (tamu kerajaan kali ya..), ada yang **masuk karena BBB nya hancur akibat inflamasi** (kayak teroris nyerbu kerajaan), bahkan ada yang **tetep ga bisa masuk meski BBB nya hancur** (bagi gw ne obat kasian atau bodoh ya??).

Nah, ntu yang khas dari SARAF.. sekarang kita masuk ke Farmakokinetiknya yang ADME tadi. CIAO!!!

ABSORPSI

Yaitu proses masuknya obat dari tempat pemberian (administrasi atau lewat gerbang masuk yang sebelah mana) ke dalam darah. *Tempat administrasi* nya ini bisa lewat GastroIntestinal tract (Sal. Pencernaan), kulit, paru-paru, otot, dan lain-lain. Yang paling terkenal adalah jalur masuk lewat **oral**. Yang paling luas tempatnya di usus halus karena

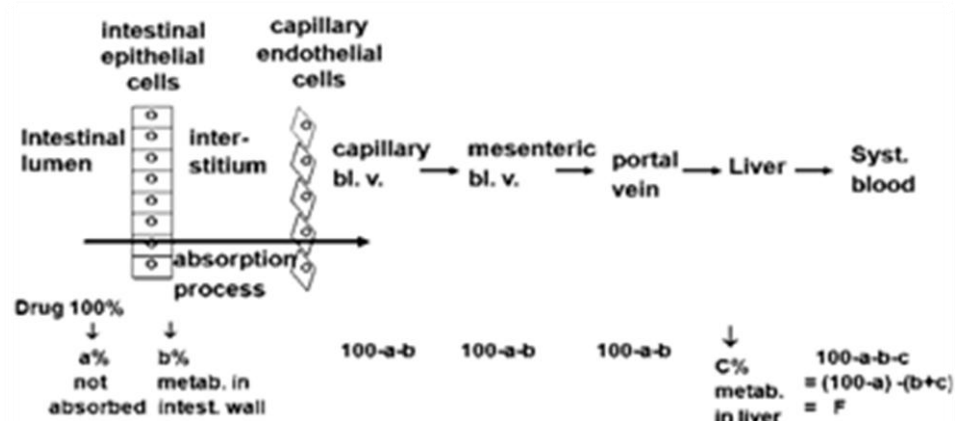
luasnya bisa mencapai 200m² (dengan spesifikasi pjg 280 cm, diameter 4cm, tiap vili ada microvili nya. Pantasan aja luas bgt)

Cth nya kyak gambar dibawah jalur absorpsi lewat dinding usus.

a% tak diserap

b% di metabolisme di dinding usus

c% di metabolisme di hati



Jadi, abis dikurangin obat yang masuk ke dalam organ target cuma F yaitu **Bioavailabilitas**. Yaitu $F = (100-a)\% - (b+c)\%$
Dimana $(100-a)\%$ adalah **nilai Absorpsi** dan $(b+c)\%$ adalah **eliminasi presistemik (metabolisme lintas pertama)**

Pemberian obat di bawah lidah (mukosa lidah)

Hanya untuk obat yang **sangat cinta dengan lemak** (mudah larut di lipid), karena **luas permukaan serapannya yang kecil** membuat obat harus larut dan diserap dengan sangat cepat.

Contoh nya obat *nitroglycerin*, obat untuk *serangan angina pectoris* (jantung). Biasanya, obat lewat jalur ini diperlukan secara cepat efek nya karena **aliran darah dari mulut akan langsung ke vena cava superior** dan tidak ke vena porta, jadi ga di metabolisme di hati. Efek yang ditimbulkan lebih besar.

Pemberian obat lewat rektal (mukosa rectum)

Diberikan kepada **pasien yang tidak sadar atau sedang muntah-muntah**. Biasanya seh buat anak kecil yang sedang kejang-kejang dikasih diazepam nya lewat rektal (takut keselek)

Kelebihannya **hanya 50% dari aliran darah yang berasal dari rektum yang lewat ke vena porta**. Jadi Cuma 50% yang masuk kehati dan dimetabolisme disitu,

Kekurangannya, seringkali **penyerapan di rectal itu tidak teratur dan tidak utuh** atau lengkap, bahkan banyak obat bisa menimbulkan iritasi pada mukosa rectal nya.

Biasanya sebagian besar proses absorpsi dilakukan dengan **DIFUSI PASIF**. Nah, pintu gerbang nya atau sebagai *barier absorpsi* nya adalah **membran sel epitel saluran pencernaan**. Sebagaimana kita tahu, struktur dari membran sel adalah **bilayer fosfolipid** maka yang bisa lewat membran ini adalah *molekul yang memiliki kelarutan tinggi di dalam lemak*.

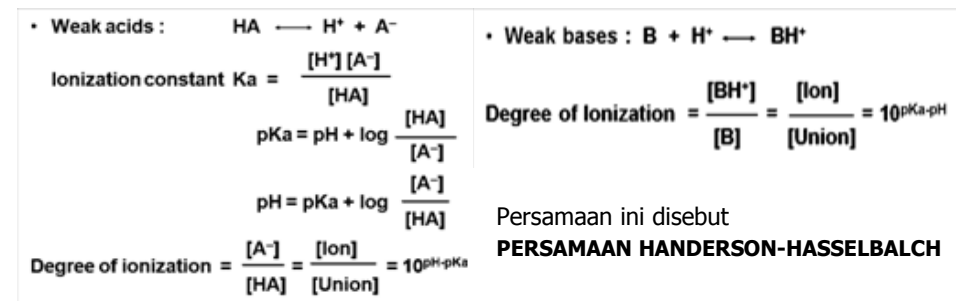
Kecepatan dari difusi ini tergantung pada 3 hal, yaitu:

1. Derajat kelarutan di dalam lemak suatu obat (syarat utama)
2. Perbedaan kadar obat lintas membran (ya kalau ga ada gradien konsentrasi, bagaimana difusi bisa terjadi???)
3. Luas nya area permukaan membran tempat difusi (makin luas makin baik)

Hal ini penting, karena pemberian obat adalah tergantung dari seberapa cepat obat tersebut harus di absorpsi. Maksudnya, apakah itu obat yang jalur masuk nya lewat oral (ditelan) mau diserap di mulut, atau tunggu dulu sampe di lambung atau di usus. Terserah yang bikin obat baiknya gimana.

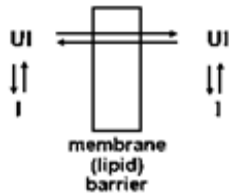
Nah, kebanyakan obat itu sebenarnya adalah *elektrolit lemah*, bisa basa lemah atau asam lemah. Kalau mereka ketemu air, maka mereka akan berubah wujud menjadi bentuk ion nya (kerennya terionisasi. Ingat Konsep pH asam-basa lemah aja, kalau ketemu air mereka akan cerai dari molekulnya). **Derajat ionisasi obat** amat bergantung pada *konstanta ionisasi obat* (pKa) itu sendiri dan *kadar pH* dimana obat itu berada. Harus diperhatikan bahwa **Asam lemah** adalah **Donor Proton**, jadi dia akan **ngasih H⁺**. Sedangkan **Basa lemah** adalah **Akseptor Proton**, jadi dia akan **nerimo H⁺**

Dari sifat diatas, terciptalah persamaan reaksi berikut.



Untuk melakukan difusi pasif, maka ada **hukum Fick** yang ngomong begini.

"hanya bentuk **nonion (NI)** yang mempunyai **kelarutan lemak** yang bisa difusi, sedangkan bentuk **ion (I)** ga bisa difusi karena **larut dalam air**"



gambar di samping menunjukkan dua bagian yang terpisah oleh membran lipid. Jika diantara keduanya memiliki pH yang berbeda, maka akan terjadi perbedaan derajat ionisasi diantara keduanya sehingga kadar total obat nya berbeda pula. Nah, karena udah beda terjadilah perpindahan molekul secara difusi dari sisi satu ke sisi yang lain. Perbedaan distribusi akibat pH ini disebut **pH**

partition hypothesis.

Intinya seh begini,

1. persamaan reaksi yang ada merupakan persamaan kesetimbangan Union \leftrightarrow ion
2. Hanya UNION yang larut lemak yang bisa difusi, nah karena union nya pindah ke ruang sebelah, maka kesetimbangan akan bergeser terus ke nonion hingga nonion nya tidak ada lagi.
3. Pada **asam lemah**, saat berada pada suasana **basa**, maka **derajat terionisasi nya tinggi** sehingga *daya serap nya turun* (lah butuh nya nonion, kalo d rubah jadi ion semua gimana bisa diserap). Sebaliknya, saat berada pada suasana **asam**, maka **derajat terionisasi nya turun** sehingga *daya serap nya naik*. Begitu juga untuk basa lemah, daya serapnya akan baik pada suasana basa pula.

Untuk molekul yang ga tau gimana caranya buat difusi (tidak bisa difusi), maka mereka akan ditemani oleh pemandu yang membantu mereka melintasi membran. Pemandu baik hati ini bernama **TRANSPORTER MEMBRAN**. Jenis nya yaitu (ini Cuma yang terutama).

1. **P-glycoprotein (P-gp)** untuk efflux atau ekspor obat keluar sel, jadi **butuh ATP**.

Tempatnya di membran apikal (atas) dari sel sekretori, misalnya di

- Membran luminal (terpapar ke bagian lumen) dari sel usus halus
- Membran Kanal empedu dari sel hati
- Membran luminal dari sel tubulus proksimal di ginjal
- Bagian luminal dari sel endotel darah otak atau sawar darah testis.

Fungsinya, menurunkan proses absorpsi tetapi meningkatkan proses pengeluaran dari sel, meningkatkan pengeluaran molekul obat ke cairan empede atau urin, menurunkan proses masuknya obat ke otak atau testis.

2. **Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP)**, untuk uptake (memasukan) obat hidrofobik dan konjugatnya ke dalam sel. Jadi **ga butuh ATP**.

Tempatnya misalnya di

- Membran luminal (terpapar ke bagian lumen) dari enterocytes (usus)
- Basolateral (sinusoidal) membran hepatocytes
- Basolateral membran sel epitel ginjal
- Membran apikal dari sel epitel ginjal yang berperan dalam proses reabsorpsi.

Fungsinya, di usus melawan kerjaannya P-gp yaitu buat menyerap. Kalo di hati dan ginjal yaitu buat beraksi secara sekuens dengan P-gp dalam proses sekresi.

(di buku Farmako ada jenis yang lain. Kalau mau bisa dipelajari lagi)

Karena transporter ini mempunyai substrat, penghambat dan penginduksi resptor (tau bedanya lah ya, enzim udah pinter) maka terjadilah **Interaksi Obat** satu dengan yang lain.

Contohnya.

1. Quinidine atau verapamil merupakan substrat dan penghambat P-gp, sedangkan digoxin adalah substrat dari P-gp. Jika digunakan bersamaan, maka akan terjadi peningkatan konsentrasi digoxin akibat penghambatan P-gp (meski ketiga obat ini sama-sama substrat, tapi quinidine atau verapamil memiliki sifat inhibitor) di usus atau ginjal.
2. Quinidine yang adalah substrat dan penghambat P-gp, sedangkan loperamide adalah substrat P-gp. Maka, konsentrasi loperamide di otak akan meningkat karena inhibisi P-gp di BBB yang mengakibatkan depresi pernapasan.
3. Anggur, jeruk atau jus apel yang adalah inhibit OATP, sedangkan fexofenadin adalah substrat OATP maka bioavailabilitas fexofenadin akan menurun. Karena, fexofenadine nya sedikit atau bahkan tak ada yang masuk akibat inhibisi OATP di usus sehingga kerja nya pun (bioavailabilitasnya) menurun.

Pemberian obat melalui Injeksi Intramuskular dan Sub-Cutaneus

Melalui jalur ini, obat akan **secara langsung masuk ke jaringan otot atau subkutan** lalu menuju ke **pembuluh darah kapiler** yang akan bersirkulasi ke **peredaran darah**. Hal ini bisa terjadi karena pembuluh darah kapiler amatlah tipis dengan 1 lapis sel endotel dengan GAP antar sel cukup besar untuk dilalui sebuah molekul obat (mulai 100 hingga 1000MW)

Obat yang larut dalam **lemak** akan secara **difusi pasif menembus membran** endotel kapiler, sedangkan obat larut dalam **air** akan **melalui GAP antar sel di endotel**. Protein dan makromolekul lainnya akan masuk ke darah melalui pembuluh limfe.

Kecepatan absorpsi di jalur ini sebanding dengan laju peredaran darah.

DISTRIBUSI

Dalam darah, obat akan selalu ditemani oleh protein kompleks (biar ga kabur gitu obatnya) membentuk suatu ikatan yang lemah. Bisa ikatan hidrogen, hidrofobik, van der Waals, hingga ionik.

Para plasma protein ini yaitu.

1. **Albumin**, mengikat obat asam, obat netral (kaya steroid) ampe bilirubin dan asam-asam lemak.

Beliau ini punya dua tempat berikatan.

- **Site I (Warfarin site)**, mengikat warfarin, fenilbutazon, fenitoin, *asam faproat*, tolbutamid, sulfonamid, dan bilirubin.
- **Site II (Diazepam Site)**, mengikat diazepam dan benzodiazepin, asam karboksilat (kebanyakan AINS-Anti Inflamasi Non Steroid), penisilin dan derivatnya.

Khusus untuk asam lemak, mempunyai tempat ikatan yang khusus pada albumin.

2. **α 1-acid glycoprotein** (α -glikoprotein), mengikat **obat basa**
3. **Lipoprotein**, mengikat **obat basa**
4. **CBG** (*corticosteroid binding globulin*), khusus untuk **kortikosteroid**
5. **SSBG** (*sex steroid binding globulin*), khusus untuk mengikat **hormon kelamin**

Obat-obatan yang udah dijagain sama protein plasma ini akan disirkulasikan ke seluruh tubuh dan *terdisosiasi dengan sangat cepat* (waktu paruhnya sebanding dengan 20milisekon). Obat-obatan yang **bebas (tidak terikat)** akan berdifusi menuju jaringan yaitu ke: tempat kerjanya, ke tempat depot nya yaitu dimana si obat akan berikatan (jaringan depot), hingga dikeluarkan (eliminasi) melalui hati dan ginjal.

Di jaringan, obat yang cinta air (larut dalam air) akan tetap berada di cairan interstisial sedangkan obat yang cinta lemak akan segera masuk ke dalam sel menembus membran. Oleh karena itu, **ikatan antara protein plasma terhadap obat yang cinta lemak lebih kuat dibandingkan dengan obat yang cinta air**. Mengapa??? Karena kalau yang cinta lemak lepas ikatannya, dia bisa kabur dengan menembus membran sel yang ada di sekitarnya. Bahaya kan..

Dengan kondisi pH didalam sel (pH 7) dan diluar sel (pH 7,4), maka *obat yang bersifat basa* lebih banyak berada **didalam sel** dan obat yang *bersifat asam* lebih banyak **diluar sel**.

Obat-obatan ini dapat ngerumpi dan berkump-ul di jaringan membentuk sebuah akumulasi dengan tempat arisannya sebagai berikut.

- Quinacrine, tempat nya di hati
- DDT di dalam jaringan lemak
- Pb di dalam tulang
- Digoxin, didalam otot jantung dan otot rangka
- **Klorpromazin, didalam otak**

$$V_d = \frac{FD}{C}$$

Sekarang kita akan membahas **volume distribusi**, yaitu *volume dimana obat terdistribusi di dalam plasma. Bukanlah volume anatomis yang sebenarnya tetapi hanya volume semu yang menggambarkan luasnya distribusi obat di dalam tubuh.*

Itung-itungannya, berdasarkan kadar plasma.

dimana **F** adalah **Bioavailabilitas**, **D** adalah **dosis obat yang digunakan** dan **C** adalah **konsentrasi plasma**.

Apabila nilai **C besar**, maka obat **banyak di darah** dan **Vd : kecil**

Apabila nilai **C kecil**, maka obat **banyak di didistribusikan ke seluruh tubuh dan jaringan** dan **Vd : besar**

Contohnya,

Vd fenilbutazon = 0,1 L/Kg = 5L/50 kg. Hal ini menunjukkan kalo obat terkonsentrasi di darah

Vd caffeine, 0,6 L/Kg = 36 L/50 Kg, hal ini menggambarkan obat terdistribusi ke seluruh cairan tubuh

Vd digoksin, 7 L/Kg = 350L/50 Kg, berakumulasi di jaringan.

Lihat perubahan angka yang semakin membesar dan perubahan tempatnya ya kawan.

(maaf teman untuk hal ini saya kurang begitu mengerti. Jadi nanti tolong dicari dan dipelajari lagi ya.. hehehe)

Hubungan Vd dengan berbagai hal misalnya adalah sebagai berikut.

- Edema, terjadi karena peningkatan Vd obat yang larut dalam air
- Pada orang tua, penurunan Vd dari digoxin
- Pada orang tua, penurunan total massa air dalam tubuh karena penurunan Vd dari theoph

Sawar darah otak dan sawar darah CSF

Merupakan sawar darah antara darah dan otak yang terbentuk dari.

Sel-sel endotel kapiler darah yang membentuk *tight junction* (tidak ada gap/celah antar sel), tiap pembuluh darah dililit oleh tangan-tangan panjang astrosit otak.

Hanya obat yang larut baik dalam lemak yang dapat melintasi sawar arah otak tetapi obat larut lemak yang adalah *substrat dari P-gp akan dikeluarkan oleh P-gp* yang terdapat pada membran sel pembuluh kapiler otak untuk melindungi otak dari obat yang berbahaya. Contoh, loperamid yang cinta lemak tapi substrat P-gp ditolak masuk ke otak.

Placenta barrier (Sawar Uri)

Merupakan **selapis sel epitel vili** dan **selapis sel endotel kapiler** dari fetus yang mirip dengan sawar saluran cerna.

Transporter membran P-gp juga memiliki fungsi yang sama dengan P-gp di otak yaitu melindungi fetus dari bahaya obat.

Interaksi pergeseran protein

Plasma protein berikatan kuat dengan obat cinta lemak dan lemah dengan cinta air. (udah dibilang kan)

Plasma protein itu memiliki tempat berikatan yang terbatas, tapi bisa saling kompetisi untuk berikatan di tempat yang sama. Seperti pada obat yang asam untuk albumin site I dan II, dan obat basa untuk α 1-acid glycoprotein.

Pergeseran ini akan memiliki makna secara klinik apabila **obat yang digeser memiliki 3 syarat** berikut.

- Ikatan protein yang tinggi, lebih besar atau sama dengan 85%, sehingga kadar obat bebas nya rendah
- Volume distribusi yang kecil yaitu lebih kecil atau sama dengan 0,15 L/Kg, biasanya obat-obat asam
- Batas keamanan yang sempit, sehingga peningkatan kadar plasma yang relatif kecil akan bermakna secara klinik.

Sedangkan yang memenuhi **syarat sebagai obat penggeser** yaitu obat yang pada kadar terapi telah menjenuhkan tempat ikatannya sendiri pada protein.

Contohnya: fenilbutazon, asam salisilat, asam valproat dan sulfonamid untuk albumin

Kasus nya ada seperti ini.

Fenilbutazon adalah penggeser pada albumin site I

Warfarin berikatan dengan albumin site I 99%, dengan Vd 0,14 L/Kg

Tolbutamid berikatan dengan albumin site I 96% dengan Vd 0,12 L/Kg

Perhatikan bahwa nilai ikatan diatas 85% dan nilai Vd dibawah 0,15 maka pasti kalo ada obat penggeser obat-obat ini akan digantikan.

Fenilbutazon akan menggantikan warfarin dari albumin, peningkatan warfarin bebas yang memicu pendarahan.

Fenilbutazon akan menggantikan tolbutamide dari albumin, peningkatan tolbutamid bebas akan memicu hipoglikemia

Oleh sebab itu perlu dilihat sifat-sifat obat sebelum diberi agar tidak terjadi pergeseran obat yang menimbulkan masalah.

METABOLISME = BIOTRANSFORMASI

Sekilas fakta.

- Tempat metabolisme obat yang **terutama yaitu hati**, sisanya ada di usus, ginjal, paru-paru, darah, otak hingga kulit.
- **Tujuannya**, mengubah obat yang nonpolar (larut lemak) menjadi polar (larut air), agar dapat dieksresikan melalui ginjal atau empedu.
- **Reaksi fase I**, oksidasi, reduksi dan hidrolisis yang mengubah obat menjadi lebih polar tetapi jadi inaktif, lebih aktif atau bahkan kurang aktif. Obat-obatan yang mengandung gugus (-OH, -NH₂, -COOH, dan -SH) dapat bereaksi dengan substrat endogen pada reaksi fase II.
- **Reaksi fase II**, konjugasi dengan substrat endogen yaitu asam glukoronidase, sulfasi, asetilasi dan konjugasi glutation. Biasanya obat akan menjadi tidak aktif
- **Reaksi metabolisme ini bisa reaksi fase I saja, fase II saja, atau fase I diikuti dengan fase II.**

Reaksi metabolik

Yang paling penting di reaksi fase I yaitu **oksidasi oleh sitokrom P450 (CYP) di mikrosom hati**

50 CYP adalah isoenzim yang berfungsi secara aktif fungsional pada manusia.

CYP yang utama untuk metabolisme obat.

- CYP 3A4/5, memetabolisme lebih dari 50% obat pada manusia, merupakan enzim yang paling penting dan terdapat di epitel usus dan ginjal.
- CYP2D6, yang paling pertama ditemukan dan dikenal dengan nama *debrisoquine hydroxylase*
- CYP2C9 dan CYP2C19
- CYP1A2, dahulu dikenal dengan nama *sitokrom P448*
- CYP2E1

Yang paling utama di reaksi fase II, yaitu **glukuronidasi** melalui **enzim UDP-Glukuroniltransferase (UGT)** dan biasa ditemukan pula di mikrosom hati.

Fase II lainnya dilakukan di sitosol sel hati

Sebagai catatan. Jika enzim metabolisme mengalami kejenuhan pada kisaran dosis terapi disebut farmakokinetik nonlinear. Contohnya fenitoin untuk epilepsi, aspirin (asam asetilsalisilat) untuk antiinflamasi.

Enzim metabolik di **sitosol** hati ada sulfotransferase (ST), N-asetiltransferase (NAT1 dan NAT2), glutation S-transferase (GST), dan thiopurine methyltransferase (TPMT)

Pada umumnya, konjugasi obat dengan substrat endogen akan membuatnya menjadi larut dalam air. Akan tetapi, **konjugasi dengan asetil** akan *menghasilkan obat yang sedikit sulit larut dalam air* sehingga menjadi **kristalluria** ketika sekresi urin sedikit.

Untuk contoh substrat, penghambat, dan penginduksi CYP dan NAT bisa dilihat di buku farmako halaman 10 atau slide no 39 mpe 45. Sorry ya kawan, banyak bangetzzz..

Fakta di antara CYP3A4, P-gp dan OATP

- Ternyata!!! Ketiga reseptor ini sama-sama **terdapat di organ untuk disposisi obat** seperti dinding usus, hati dan kantung empedu, hingga tubulus ginjal.
- Beberapa obat merupakan **substrat dan inhibitor dari 3 protein** ini sekaligus !!!, contohnya diltiazem atau verapamil; siklosporin atau kortisol; ritonavir atau nelfinavir.
- Efek yang ditimbulkan tergantung dari yang mana dari ketiganya yang dominan didalam tubuh seorang individu (karena hal ini bervariasi dalam populasi)

Interaksi dalam metabolisme obat (tarik napas dulu sebelum baca.. hehehe)

Induksi dari enzim metabolik dapat meningkatkan sintesis enzim pada tingkat transkripsi sehingga laju metabolisme dari substrat obat meningkat pula. Akibatnya diperlukan peningkatan dosis dari obat tersebut.

Karena melibatkan sintesis enzim, proses ini membutuhkan waktu sekitar 3 hari hingga 1 minggu sebelum efek maksimal dapat tercapai.

Inhibisi dari metabolisme enzim dapat menghambat secara langsung, sehingga peningkatan kadar obat yang menjadi substrat dari enzim yang dihambat juga meningkat secara langsung. (intinya, penghambatan enzim, bikin substrat nya terbelengkalai. Nah substratnya kan obat. Makanya kadar obatnya meningkat). Akibat akhirnya, diperlukan penurunan dosis obat yang bersangkutan atau ya jangan diberikan bareng2 antara obat dan penghambat enzimnya karena akibatnya bisa membahayakan.

Inhibisi ini bisa bersifat reversibel ataupun irreversibel seperti jus *grapefruit* (ada yang tau ga ne jus apa, jus anggur bukan seh?? Kenapa mesti ditulis grapefruit)

Contohnya begini ne.

Terfenadin, astemizole, cisaprid adalah substrat dari CYP3A4 yang memiliki kontraindikasi dengan ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, sama clarithromicin yang adalah inhibitor potent dari CYP3A4.

Apabila diberikan secara bersama akan meningkatkan konsentrasi obat substrat sehingga akan terjadi peningkatan interval QTc pada EKG. Ujung2nya akan terjadi aritmia ventrikular jantung (*torsades de pointes*, gw suka ne kata.. ehhehe) yang pada akhir cerita mengakibatkan **kematian**. Makanya ketiga substrat ini udah ditarik dari peredaran.

Genetic Polymorfisme (ingat modul apa gitu.. zzz)

Ketemunya neh pada enzim CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 yang mengakibatkan adanya ekstensive versus poor metabolizer (yang metabolisme nya cepet banget ma lambat parah), kalo enzim NAT2 diketahui sebagai polimorfisme rapid and slow acetylator. Lupa?? Buka lagi deh tentir sel gen nya.. hehehe

Statistika di ASEAN tuh begini. (penting ga?? Penting bangeeet.. hahaha)

- Frekuensi PM CYP2D6, 1-2%
- Frekuensi PM CYP2C19, 15 – 25 %
- Frekuensi SA NAT2, 5-10%

Penghambat enzim yang **poten** (lawannya impoten) dapat mengubah seseorang dengan **genotip EM menjadi fenotip PM** (kenapa hayo?? Ya kan enzim nya dihambat jadi metabolisme nya lambat deh.. hehehe)

Metabolisme Obat

Terganggu pada pasien penyakit hati seperti sirosis, hati berlemak, dan kanker hati, serta penyakit penyebab perfusi hati (aliran darah ke hati berkurang) seperti gagal jantung, dan syok.

Pada pasien yang memiliki sirosis hati yang parah, metabolisme obatnya akan berkurang antara 30 hingga 50% dan bioavailabilitasnya meningkat 2-4 kali pada obat yang mengalami metabolisme lintas pertama. Hal ini disebabkan, obat semakin lama beredar di dalam tubuh sehingga memberi efek yang berlebih (karena ga di metabolisme, bioavailabilitasnya tinggi).

Metabolisme enzim

Proses ini mengalami pematangan pada tahun pertama kehidupan manusia, yaitu sekitar 6 bulan.

Kecuali enzim UGT untuk bilirubin (UGT1A1) yang mencapai nilai kedewasaannya pada dekade kedua kehidupan. Enzim ini akan sangat defisien pada bayi prematur atau bayi baru lahir yang dapat menimbulkan **hiperbilirubinemia** yang bila ditambah **sulfa** menyebabkan **kernikterus**. Masalah lain yang mungkin ditimbulkan yaitu **gray sindrom** jika bayi tersebut mendapatkan **klorampenikol**.

EKSKRESI

Sekilas info akan proses terakhir ini (Akhirnyaaa..)

- Organ yang paling penting yaitu GINJAL...
- Obat disekresikan dalam wujud utuh (utuh disini bukan berupa pil atau tablet ya kawan, tapi masih berupa zat kimia obat asli tanpa konjugasi. Kalau masih wujud asli tablet, merana amat buang air kecilnya.. hehe) atau sudah berupa metabolit.
- Ekskresi dalam bentuk utuh atau aktif ini merupakan cara **eliminasi obat lewat ginjal**.
- Ada 3 proses. Filtrasi glomerulus, sekresi aktif di tubulus proksimal, dan reabsorpsi sepanjang tubulus di ginjal.
- Mengenai fungsi ginjal itu sendiri, mencapai masa dewasa pada tahun ke 2 dan akan menurun fungsinya setelah umur 40 yaitu penurunan sebesar 1% per tahun.

FILTRASI GLOMERULUS adalah **ultrafiltrat** dimana yang keluar adalah semua obat bebas dalam plasma **kecuali yang masih terikat dengan protein** (kalo protein keluar dari urin bahaya banget kan..)

Sekresi aktif

Berasal dari aliran darah ke lumen tubulus proximal dan terjadi melalui transporter membran **P-gp** (untuk kation organik dan zat netral) dan **MRP** (untuk anion organik dan konjugat metabolitnya)

Pada fase ini akan terjadi **kompetisi antara asam-asam organik maupun antara basa-basa organik** untuk di sekresi.

Contohnya, penisilin ditambah probenecid untuk penyakit gonorrhea

Reabsorpsi pasif

Biasanya terjadi di sepanjang tubulus untuk bentuk non ion obat yang larut dalam lemak.

Derajat ionisasi tergantung dari pH dan cairan luminal.

Untuk obat yang asam, pKa 3,0 – 7,5

Untuk obat yang basa, pKa 6,0 – 12,0

Kedua nilai diatas **dapat dipengaruhi oleh pH urin**

Contoh nya, pada kasus fenobarbital atau salisilat untuk membasakan tubular urin dengan NaHCO_3 , maka ionisasi akan meningkat dan ekskresi pun meningkat pula.

Transporter membran pada tubulus distal digunakan untuk **reabsorpsi aktif** dari lumen tubular kembali ke sirkulasi sistemik.

Ekskresi ginjal akan berkurang apabila terdapat gangguan fungsi ginjal. Penurunan fungsi ginjal ini dapat dihitung berdasarkan klirens kreatinin. Hal ini berguna untuk menghitung pengurangan dosis obat.

Ekskresi empedu

Ekskresi ini akan bermuara di lumen usus dan akan dikeluarkan bersama-sama dengan feses.

Transpor membran terdapat di **kanalikulus sel hati** dan mensekresi aktif obat-obat dan metabolit ke dalam empedu.

Untuk, **P-gp** khusus untuk kation organik dan zat netral

Untuk **MRP** khusus untuk anion organik, dan konjugasi hasil metabolisme juga zat endogen

Siklus enterohepatik

Obat dan metabolit yang larut dalam lemak dapat di reabsorpsi kembali ke dalam tubuh melalui lumen usus.

Metabolit dalam bentuk glukoronat dapat dipecah dulu (dihidrolisis) oleh enzim glukoronidase yang dihasilkan oleh flora usus menjadi bentuk obat awalnya. Tetapi bentuk konjugat juga dapat di absorpsi melalui OATP (salah satu transporter membran)

Siklus yang ada ini akan memperpanjang efek obat misalnya estrogen dalam kontraseptif oral

Jalur ekskresi lainnya.

Lewat paru-paru, terutama untuk eliminasi gas anestetik umum dan vapors??

Lewat ASI, saliva, keringat dan air mata, **secara kuantitatif tidak penting**. Ekskresi ini tergantung dari difusi pasif bentuk nonion yang larut dalam lemak melalui sel epitel kelenjar dan pada pH.

Ekskresi lewat **ASI**, meskipun sedikit tetapi sangat penting karena dapat menimbulkan efek samping pada bayi yang sedang menyusu pada ibunya. Karena susu ibu lebih asam dibandingkan plasma, maka akan lebih banyak zat basa dan sedikit zat asam yang diekskresi melalui jalur ini.

Ekskresi **saliva**. Kadar obat dalam saliva sama dengan kadar obat bebas dalam plasma. Hal ini berguna untuk mendeteksi konsentrasi obat ketika darah sulit untuk diambil

Ekskresi melalui **rambut atau kulit**, berguna untuk identifikasi forensik.

Baiklah, mungkin itu dulu.. sebenarnya ini semua ada di buku Farmakologi FKUI (yang hejo)

Sory ya kalo mirip banget ma slide and buku, hehehe.. palagi kalo kurang baik.. Met belajar guyz.. GBU!!!

FARMAKODINAMIK

Next station: farmakodinamik! Sebenarnya ini mirip dengan farmakodinamik yang sudah kita kenal selama ini. Jadi, alangkah baiknya kalau kita membuka-buka lagi materi farmakodinamik yang sudah diberikan di modul BioMol.

Sebelum menyelami farmakodinamik, berikut adalah beberapa istilah penting farmakologi yang penting tapi masih sering tertukar-tukar:

- Farmakologi (ilmu mengenai obat) vs farmasi (ilmu mengenai cara memproduksi, meracik, mendistribusikan, dan menyiapkan obat untuk pasien)
- Farmakokinetik (kerja tubuh terhadap obat) vs farmakodinamik (kerja obat terhadap tubuh)
- Obat (substansi yang berefek terhadap sel hidup) vs racun (substansi yang merusak sel hidup) → perbedaannya hanya dosis. Obat bermanfaat ketika patofisiologi penyakit dipahami, penyakit tsb masih reversibel, dan obat ditangani oleh tenaga profesional
- Neurofarmaka : obat yang bekerja pada sistem saraf. Misal antikonvulsan, anti-anxiety (antikecemasan), antipsikotik, hipnotik sedatif, analgesik (NSAID, opioid), kokain, amfetamin, dsb.

MEKANISME KERJA OBAT

Terdapat 3 level di mana obat dapat bekerja:

- Sistem organ tertentu seperti kardiovaskuler, sistem saraf dsb.
- Jaringan seperti miokardium, jaringan vaskuler dsb.
- Sel dan organel seperti membran, makromolekul dsb.

3 tipe sel fungsional (sel yang bisa dipengaruhi obat):

- Otot, bisa berkontraksi atau relaksasi
- Kelenjar, bisa meningkatkan atau mengurangi sekresi
- Saraf, bisa meningkatkan atau melemahkan impuls

Efek obat:

- Meningkatkan fungsi sel efektor (Influks Na^+ → depolarisasi → EPSP)
- Menurunkan fungsi sel efektor (Influks Cl^- atau effluks K^+ → hiperpolarisasi → IPSP)

Perhatian! Pengikatan obat terhadap reseptor bersifat fisik, sedangkan efek dari pengikatan (respon tubuh thd obat) bersifat biologis. Efek obat sendiri bersifat kuantitatif, bukan kualitatif.

Pengikatan obat dan efeknya:

- Pengikatan obat pada reseptor
 - Reseptor berupa *makromolekul* yang bersifat *selektif* terhadap ligannya
 - 2 aspek kerja obat:

a. **Potensi**

- Pengertian: *range* dosis yang dapat menimbulkan efek biologis. Misalnya obat A bisa memicu respon dengan dosis 10 mg sementara obat B bisa memicu respon dengan dosis hanya 1 mg, maka obat B lebih poten dari obat A.
- Faktor yang menentukan: *konsentrasi* dan *afinitas* obat.
- Seperti afinitas, potensi menggambarkan kekuatan ikatan antara obat dan reseptor. Kekuatan suatu ikatan dapat diukur (dikuantifikasi) dengan melihat nilai afinitas dan konstanta disosiasi (K_D = konsentrasi obat yang menghasilkan setengah dari efek maksimum). Nilai afinitas berbanding terbalik dengan K_D .
- Reseptor memiliki 'titik jenuh' (B_{\max}), yaitu ketika situs aktif reseptor telah terisi sepenuhnya oleh ligan. Pada tahap ini, apabila dosis obat ditambah maka obat tersebut tidak akan diikat oleh reseptor target. Obat tersebut bisa jadi mengenai reseptor/sel/jaringan lain dan justru menyebabkan kerjanya tidak lagi spesifik.

b. **Efficacy**

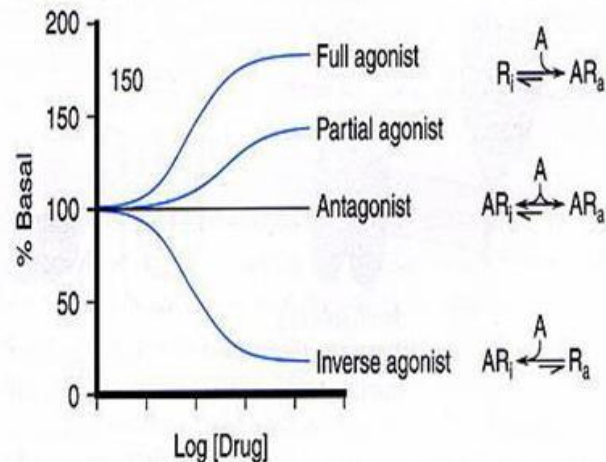
- Pengertian: respon biologis yang muncul dari suatu kejadian fisik (dalam hal ini pengikatan obat oleh reseptor). Misalnya pada dosis yang sama, obat antihipertensi A dalam menurunkan tekanan darah sebesar 30 mmHg sedangkan obat B sebesar 10 mmHg, maka dapat dikatakan efikasi obat A lebih tinggi dari obat B.
- Ditentukan oleh *aktivitas intrinsik* obat dalam tubuh

Perhatian! Obat dengan potensi lebih tinggi tidak selalu memiliki efikasi yang lebih tinggi pula. Misalnya pada obat A dan B tadi, butuh dosis lebih besar bagi obat A sebelum bisa memberikan efek (potensi $A < B$), tetapi efek yang dihasilkan lebih besar dari obat B (efikasi $A > B$).

- Jenis-jenis reseptor (selengkapnya lihat lagi materi Biokimia kemarin dan Farmakodinamik di modul BioMol):
 - a. Enzim, misal tirosin kinase (utk insulin, EGF, PDGF, limfokin), serin/treonin (utk TGF-beta), guanil siklase (utk ANF, guanilin), sitokin (utk hormon pertumbuhan, eritropoietin, interferon), tirosin fosfatase
 - b. Kanal ion (reseptor ionotropik), dapat diaktifkan secara *langsung* maupun *tidak langsung*. Kanal yang aktif secara langsung meliputi kanal Na^+ , kanal K^+ , juga kanal Cl^- oleh obat-obatan *barbiturat* yang bekerja pada reseptor GABA. Kanal yang aktif secara tidak langsung misalnya kanal Cl^- oleh obat-obatan *benzodiazepin* pada reseptor GABA (penjelasan lebih lengkap menyusul).
 - c. Reseptor terkait protein G (GPCR/metabotropik), merupakan sebuah famili besar protein. Sebagian besar obat bekerja di reseptor ini. Kerjanya lebih lambat dari ionotropik. Reseptor ini menghasilkan *caraka kedua* yang nantinya akan menghasilkan efek.
 - d. Reseptor sitoplasma, khusus untuk ligan kecil dan lipofilik seperti hormon steroid.
- Derajat aktivitas intrinsik:
 - Agonis: mirip ligan endogen (neurotransmitter), menghasilkan efek farmakologis intrinsik yang sama dengan ligan endogen.
 - Antagonis: mengganggu kerja neurotransmitter, tidak menghasilkan efek farmakologis intrinsik karena reseptor tidak dapat berikatan dengan ligan endogennya, dapat berikatan di situs yang sama atau berbeda dengan situs pengikatan neurotransmitter
 - Agonis parsial: menghasilkan efek sebagian, misal pada buprenorfin (parsial agonis untuk analgesik opioid). Ketika kita merasa sakit dan minum buprenorfin, rasa sakit akan memudar tapi tidak sepenuhnya (tidak seperti kl kita minum opioid). Walaupun dosisnya ditinggikan,

efeknya akan tetap parsial. Jika seseorang makan buprenorfin saat sedang dalam pengaruh morfin (salah satu jenis opioid), efeknya akan berakumulasi sehingga menimbulkan *withdrawal effect* (efek putus obat spt pd pengguna narkoba).

- Inverse agonis: terjadi pada reseptor yang memiliki aktivitas basal (tetap bekerja ketika tak ada ligan), menghasilkan efek berkebalikan dengan agonis. Bagaimana membedakannya dgn antagonis? Misalnya pada hipertensi, antagonisnya akan mencegah kenaikan tekanan darah (nilainya normal) sedangkan inverse agonis akan menurunkan tekanan darah sampai di bawah normal. Contoh lainnya adalah obat supresi asam lambung yaitu inhibitor protonpam (protonpam adl penghasil HCl di lambung) yang menyebabkan HCl tidak terbentuk (bandingkan dengan antasid yang hanya menetralkan).



▪ Pengikatan non-reseptor

- Memanfaatkan tekanan osmotik. Contoh: manitol, gliserol (obat edema otak, diberikan secara intravena)
- Berdifusi lewat membran → meningkatkan atau menurunkan permeabilitas membrane sehingga mempengaruhi respon thd rangsangan. Contoh: anestesi.
- Ikat molekul kecil. Contoh: antasid mengikat HCl.
- Antimetabolit → analog struktur metabolit endogen. Sampai sekarang tidak ada obat SSP yang bekerja dengan mekanisme ini. Biasanya pada antikanker dan antivirus.

MEKANISME KERJA OBAT PADA TRANSMISI NEUROHUMORAL

Obat dapat mengintervensi transmisi neurohumoral pada tahap-tahap berikut:

- Sintesis. Obat dapat meningkatkan atau mempengaruhi sintesis neurotransmitter. Misal pada penderita Parkinson Disease, kekurangan dopamin diatasi dengan pemberian prekursor dopamin (berupa dopa). Kita tidak bisa langsung memberikan dopamin karena sifat dopamin yang sangat polar (tidak bisa menembus sawar darah otak). Diharapkan, dopa akan masuk ke otak lalu berubah menjadi dopamin. Permasalahannya, dopa itu sangat cepat berubah jadi dopamin bahkan di perifer, sehingga kadar dopa yang bisa sampai ke otak sangat sedikit. Untuk mengatasinya, diberikanlah levodopa yang berfungsi memblok enzim karbidopa (enzim yg memetabolisme dopa menjadi dopamin) sehingga dopa tidak segera berubah jadi dopamin di perifer dan kadar dopa yang masuk ke otak lebih tinggi.

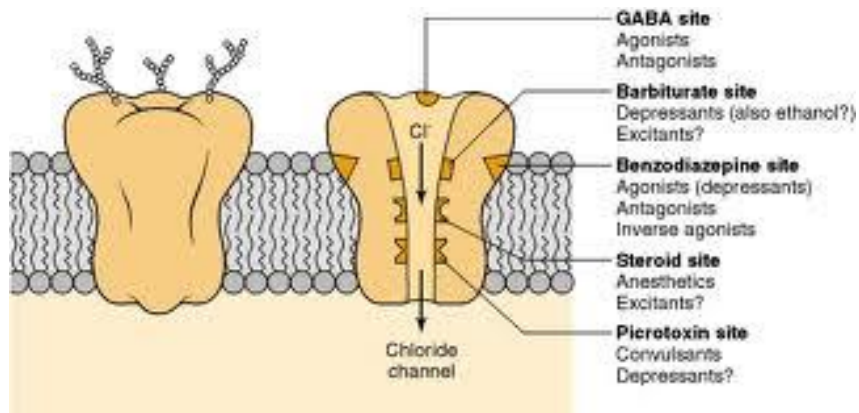
Contoh lainnya adalah pada penderita hipertensi. Kita ketahui bahwa norepinefrin berperan dalam peningkatan pembuluh darah. Untuk mengurangi kadar norepinefrin dalam tubuh, diberikanlah obat metildopa, yaitu obat yang menyerupai prekursor norepinefrin (ingat bahwa dopa → dopamin → norepinefrin). Metildopa ini akan berkompetisi dengan dopa untuk membentuk metilnorepinefrin (norepinefrin yg termetilasi → tidak aktif).

- Penyimpanan dan pelepasan:

- Menghambat penyimpanan neurotransmitter, misal reserpin yang memblok transporter untuk *uptake* amin ke dalam vesikel sehingga terjadi deplesi dopamin, norepinefrin, dan serotonin. Pernah digunakan pada penderita Skizofrenia.
- Meningkatkan pelepasan, misal amfetamin (tingkatkan pelepasan dopamin dan norepinefrin), fenilpropanolol amin (obat flu, tingkatkan pelepasan norepinefrin)
- Memblok pelepasan asetilkolin di *myoneural junction*, misal toksik botulinum untuk mengurangi kejang pada pasien pascastroke.

- Reseptor:

- Stimulasi reseptor, misal bromokriptin pada dopaminergik, anestesia umum pada reseptor GABA, amfetamin pada adrenergik.
- Blok reseptor, misal fenotiazin pada D_2 , olanzapin pada D_2 dan $5HT_2$, propranolol pada beta-adrenergik, nalokson pada opioid, atropin pada muskarinik.
- Fasilitasi pengikatan neurotransmitter, misal benzodiazepin (obat antikonvulsan, anticemas, relaksasi otot) dan barbiturat pada reseptor GABA. Ringkasnya, beda kerja benziazepin dan barbiturat adl seperti ini:
 - Benzodiazepin (diazepam, klordiazepoksid, lorazepam) → tingkatkan afinitas reseptor terhadap GABA → aktivasi reseptor GABA → tingkatkan frekuensi pembukaan kanal Cl^- → hiperpolarisasi → depresi SSP.
 - Barbiturat (fenobarbital, pentobarbital) → memperlama pembukaan kanal Cl^- → hiperpolarisasi → depresi SSP.



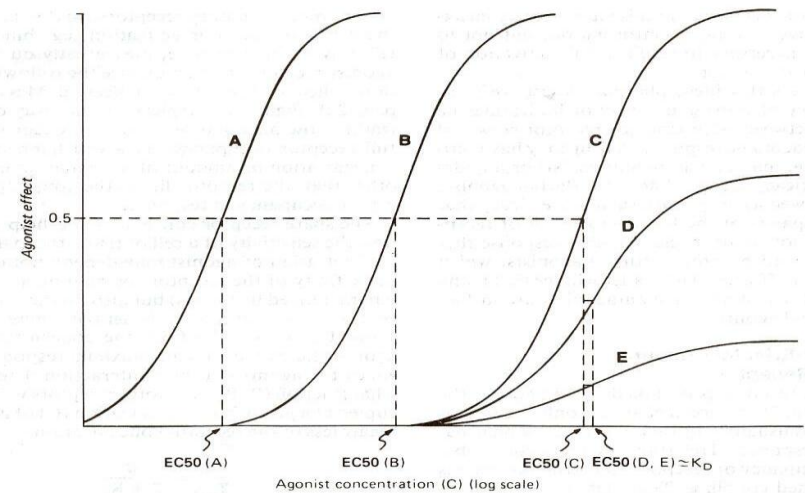
d. Terminasi efek

- Secara enzimatik
 - Inhibisi asetilkolinesterase, misal rivastigmin dan donepezil (obat Alzheimer)
 - Inhibisi enzim MAO (Mono Amino Oksidase, enzim pendegradasi neurotransmitter yang bekerja dengan mengubah gugus amin jadi $-\text{COOH}$). MAO sendiri ada 2 tipe, yaitu MAO-A (pendegradasi serotonin, norepinefrin, epinefrin, dopamin) dan MAO-B (pendegradasi fenetilamin, dopamin). Contoh inhibitor MAO adalah selegiline yang bekerja selektif terhadap MAO-B sehingga menyebabkan kadar dopamin di korpus striatum makin tinggi.
 - Inhibisi COMT (Catechol-O Methyl Transferase, enzim pendegradasi katekolamin), misal entakapon.
- Blok transporter (inhibisi *uptake* neurotransmitter di celah sinaps)

Neurotransmitter	Obat
Norepinefrin	Amitriptyline
Dopamin	Cocaine
5HT (serotonin)	Fluoxetine

KURVA KOMPETISI

- Kurva yg menunjukkan kemampuan obat berkompetisi dengan radioligan (ligan yg memancarkan radioaktif, khusus utk penelitian). Obat yg mengikat reseptor di *binding site* obat disebut obat kompetitif, sedangkan obat yg mengikat reseptor di situs yang berbeda disebut obat nonkompetitif.



Kurva di atas, intinya kalau agonis diberikan berulang2 efeknya lama2 akan berkurang.

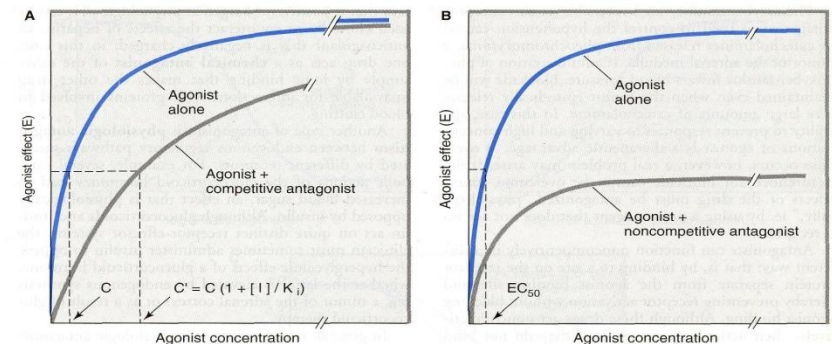


Figure 2-3. Changes in agonist concentration-effect curves produced by a competitive antagonist (Panel A) or by an irreversible antagonist (Panel B). In the presence of a competitive antagonist, higher concentrations of agonist are required to produce a given effect; thus the agonist concentration (C') required for a given effect in the presence of concentration $[I]$ of an antagonist is shifted to the right, as shown. High agonist concentrations can overcome inhibition by a competitive antagonist. This is not the case with an irreversible (or noncompetitive) antagonist, which reduces the maximal effect the agonist can achieve, although it may not change its EC_{50} .

Kurva yang kiri menunjukkan hubungan antara efek dan konsentrasi obat pada agonis dan antagonis kompetitif. Apabila obat agonis dimakan bersamaan dengan antagonis kompetitif, efek maksimum agonis tetap dapat tercapai asalkan dosis agonisnya ditambah. Kurva yang kanan menunjukkan hubungan efek dan konsentrasi obat juga, tapi pada obat agonis dan antagonis nonkompetitif. Antagonis akan menurunkan efek maksimum agonis. Walaupun dosis agonis ditambah tidak akan berpengaruh karena *binding site*-nya berbeda (jadi percuma saja mencoba berkompetisi).

PENYALAHGUNAAN OBAT DAN ADIKSI

- Penyalahgunaan obat (*drug abuse*): fenomena perilaku maladaptif yang ditandai hasrat kuat utk mengonsumsi obat secara berlebihan.
- Sebelum masuk lbh jauh, mari kenali dulu istilah yg sering kita temui di kasus penyalahgunaan obat ini. Ketergantungan (*dependence*) merujuk pada ketergantungan *fisik* thd suatu obat, sedangkan adiksi (*addiction*) merujuk pada ketergantungan *psikologis* thd suatu obat.
- Penyalahgunaan obat umumnya merupakan akibat adiksi thd obat2 yang dapat mengurangi kegelisahan dan memperbaiki mood, seperti:
 - Stimulan SSP, misal amfetamine, kokain.
 - Opioid (jenis analgesik), misal heroin, morfin
 - Obat anti-*anxiety*, misal benzodiazepin.
- Gejala:
 - *Withdrawal symptoms* (reaksi putus obat)
 - Toleransi (butuh dosis lebih besar utk menimbulkan efek serupa)
 - Hasrat yg tak dapat ditolak utk mengonsumsi obat
 - Menggunakan obat dalam jumlah berlebih
 - Menarik diri, *introvert*
 - Menghabiskan waktu utk mencari obat tsb
 - Terus menggunakan obat meskipun terhadap masalah kesehatan, sosial, dan ekonomi
- Mekanisme kerja (dari Katzung edisi 10 halaman 513 yg disuruh baca itu lho): Berdasarkan berbagai penelitian, diyakini bahwa target utama zat adiktif adalah *sistem dopamin mesolimbik* yg berpusat di area tegmental ventral (VTA = *ventral tegmental area*, struktur kecil di puncak batang otak yg serat2 sarafnya berproyeksi ke nukleus accumbens, amigdala, dan korteks prefrontal). Hampir seluruh serat proyeksi VTA mengeluarkan dopamin. Sistem dopamin mesolimbik ini dianggap bertanggung jawab atas perasaan *reward* (rasa gembira, dihargai).

Dalam mengaktifkan sistem mesolimbik (meningkatkan kadar dopamin), setiap obat memiliki caranya sendiri2. Berdasarkan mekanisme molekulernya, obat digolongkan jadi 3:

- a. Obat yg mengikat reseptor terkait protein $G_{i/o}$ (protein G-inhibitor) di neuron GABA. Setelah reseptor berikatan dgn obat, protein $G_{i/o}$ mengurangi pelepasan GABA oleh neuron presinaps dan menghiperpolarisasi neuron pascasinapsnya sehingga kerja GABA pun terhambat. Akibatnya, GABA tidak bisa menghambat dopamin shg kadar dopamin di celah sinaps meningkat.
- b. Obat yg mengikat reseptor ionotropik; meningkatkan kerja neuron dopamin sekaligus menurunkan kerja neuron GABA.
- c. Obat yg bekerja pada transporter monoamin; yaitu dengan mencegah *reuptake* dopamin atau meningkatkan pelepasan dopamin nonvesikuler. Sebenarnya obat

golongan ini bekerja juga pada transporter neuroamin lain spt norepinefrin dan serotonin, tp yg berpengaruh thd adiksi hny dopamin.

- Dophamine Hypothesis of Addiction (dari Katzung juga, maaf panjang ya): Awalnya, dopamin dipercaya bertanggung jawab thd perasaan senang atau *reward*. Beberapa tahun berselang, keyakinan ini sedikit berubah. Dopamin kemungkinan bukan bertanggung jawab atas perasaan *reward*, tetapi antisipasi thd *reward* itu sendiri. Kenapa bisa begitu? Contohnya begini. Adik kamu yg masih kecil dan seumur hidup kerjanya minum susu, akhirnya giginya siap juga untuk makan makanan yg agak "keras". Jadi untuk merayakannya mama masak kue coklat untuknya. Kuenya kan enak, jadi dia senang dan merasa *rewarded*.. Nah, saat itulah dopamin banyak dilepaskan. Lama2 dia mempelajari bahwa kalau ada bau enak tertentu dari dapur, berarti mama sedang masak kue coklat. Jadi saat dia mencium bau itu, dopaminnya banyak dilepaskan. Tapi ketika kue coklatnya kemudian terhidang di depannya, dopaminnya kembali ke batas normal. Tapi kalau mama memberikan porsi dobel untuk dia (lebih baik dari yg dia kira), dopaminnya naik. Kalau ternyata mama cuma masak buat kamu dan dia tidak dibagi, dopaminnya turun sampai di bawah batas normal, lalu dia jadi sedih. Mekanisme kerja dopamin spt ini wajar terutama dlm proses belajar, makanya dopamin sistem mesolimbik ini dianggap sbg salah satu *learning signal*. Obat adiktif meningkatkan *learning signal* ini secara berlebihan.

Sayangnya, hipotesis yg sangat bagus di atas hanyalah hipotesis, alias belum tentu benar. Ada sebuah percobaan di mana tikus yg transporter dopaminnya dihilangkan tetap dapat merasa senang ketika diberi kokain, selama transporter amin biogenik lain masih ada. Jadi, dopamin tak ada pengaruhnya thd perasaan senang itu? Belum tentu juga. Jadi, kokain itu kerjanya menghambat transporter amin biogenik termasuk transporter dopamin (DAT), serotonin (SERT), dan norepinefrin (NET). Berarti SERT dan NET ikut terganggu juga kan? Nah, SERT dan NET ini ternyata punya fungsi menghilangkan dopamin. Jadi dengan terganggunya 2 transporter ini, kadar dopamin basal (yg udah ada di situ dari sananya) meningkat, makanya si tikus masih bisa senang.

Masih ada lagi hipotesisnya! Ditemukan bahwa kerja VTA tidak hanya dipengaruhi stimulus menyenangkan, tapi juga stimulus tidak menyenangkan. Namun, efeknya beda. Stimulus tidak menyenangkan justru menghambat pelepasan dopamin dari saraf2 VTA.

- Jenis – jenis **neurotransmitter** dan obat yang mempengaruhinya:

- **GABA**
Enzim

Sintesis: glutamic acid decarboxylase

Degradasi: GABA-transaminase

Reseptors : GABA_A

GABA_B

Obat yg kerja di sini

GABA_A : Benzodiazepin, Barbiturat

GABA_B : Baclofen

• ASETILKOLIN

Enzim:

Sintesis: Kolin-asetil transferase

Degradasi: Asetilkolinesterase

Reseptor: - Muskarinik

- Nikotinik

Obat yg kerja di sini

Inhibisi asetilkolinesterase: Rivastigmin, Donepezil

Blok reseptor muskarinik: trihexyphenidyl

• SEROTONIN

Enzim:

Sintesis : Tryptophan Hydroxylase

Degradasi : monoamine oxidase, aldehyde dehydrogenase

Di badan pineal: serotonin berubah jadi N.acetyl serotonin oleh 5 HT-N-acetylase lalu jadi Melatonin oleh 5-hydroxy indole O-methyltransferase

Reseptor: 5HT₁, 5HT₂ ~ Drec, 5HT₃ (banyak subtype)

Transporter: 5HT-transporter ≠ DAT(dopamin transporter)

Obat yg kerja di sini:

Agonis: 5HT_{1D} → sumatriptan

Antagonis: 5HT_{2A} → Ketanserin (tidak selektif)

5HT_{2D} → Metergolin

5HT₃ → Ondansetron

5HT_{2A} > D₂ → Clozapin

• DOPAMIN

Enzim:

Sintesis : tyroxine hydroxylase

dopa decarboxylase

Degradasi : - MAO_B > MAO_A

- COMT (Catechol Oxy Methyl-Transferase)

Reseptor:

D₁-like : D₁, D₅: G_s-coupled activation AC → ↑cAMP

D₂-like : D₂, D₃, D₄: G_i-coupled inhibition of AC → ↓ cAMP

Transporter:

Dopamin transporter (DAT) ≠ 5HT-transporter

Obat yg kerja di sini:

↑ sintesis dopamin di otak: Levodopa

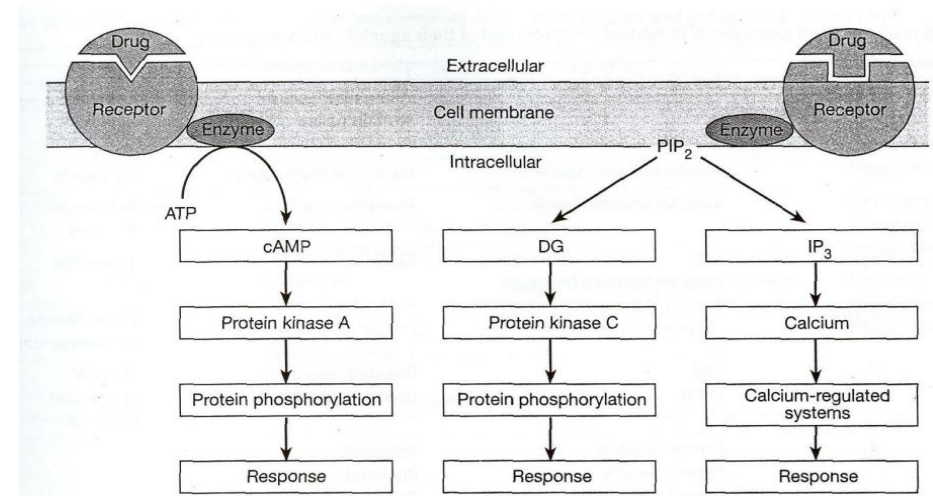
agonis: Bromocriptine, Pergolin

antagonis: D₂: Phenothiazine

D₂, D₃, D₄: atypical antipsychotic : olanzapin

Caraka Kedua

cAMP, cGMP, inositol trisphosphate (IP₃), diacylglycerol (DG), Ca⁺⁺. Mekanisme kerjanya:



Sekian *station* neurofarmakodinamik! Semoga bermanfaat baik untuk ujian maupun untuk bekal kita sebagai dokter nanti. Mohon maaf atas semua kekeliruan dan kekurangan tentir ini (terutama bagian obat yg berperan pada neurotransmitter, memang rada gaib). Terima kasih!

INFEKSI SISTEM SARAF PUSAT (TAMBAHAN)

Hola haloo teman2..kami dari siepend bikin lagi nhh tentir tambahan tentang infeksi yang belum ada di tentir sebelumnya..soalnya stelah melihat soal formatif tadi ternyata banyak yang tidak dibahas di dalam slide..sooo,,,kita dengan berbaik hati membuatnya nhh hehehe...selamat belajar yaaah

Infeksi Protozoal

Infeksi protozoal yang dapat melibatkan susunan saraf ialah tripanosomiasis, malaria, toksoplasmosis, dan amebiasis.

• Tripanosomiasis

Masih inget kan sama penyakit tidur yang kita kenal waktu sma,,yah ini dia trypanosoma gambiense dan rhodesiense. Mereka dibawa oleh vektor lalat tsetse. Protozoa ini berkembang biak di traktus digestivus lalat dan kemudian berpindah ke kelenjar air liur. Melalui gigitan lalat, protozoa itu dimasukkan ke tubuh calon "korban" tripanosomiasis. Oh ya, kalo di daerah amerika tuuh disebut juga penyakit chaga yang disebabkan oleh T.cruzi.

Lesi patologik pada sistem saraf adalah adanya meningoensefalitis yang disertai banyak granuloma yang merupakan hasil proliferasi mikroglia (inget sel ini kalo ada yang asing2 gitu langsung hiperaktif kan yaa). Selain itu, juga dapat ditemukan limfosit di sekitar pembuluh darah dan cairan serebrospinal. Parasit ini secara mikroskopis dapat dilihat di sel glia dan neuron. Lesi dapat menyebar luas di sistem saraf yang disertai reaksi dari meninges dan parenkim otak.

• Malaria serebral

Malaria serebral disebabkan oleh infeksi plasmodium falciparum. Penularannya dilakukan oleh nyamuk anopheles. Plasmodium falciparum berbeda dengan jenis lain protozoa malaria dalam hal – hal berikut :

- Multiplikasi plasmodium falciparum tidak dapat dihambat karena kebanyakan berada di dalam eritrosit.
- Eritrosit inang mempunyai kecenderungan untuk melekat pada intima (inget di radiologi) pembuluh kapiler sehingga menimbulkan penyumbatan aliran darah kapiler.

Simptom neurologik dari infeksi ini adalah efek sumbatan atau oklusi dari kapiler dan venula karena adanya kumpulan eritrosit yang mengandung p. Falciparum. Hal ini menimbulkan gejala anoxia. Tidak hanya sumbatan, simptom juga muncul akibat adanya pendarahan di jaringan. Hal ini menimbulkan reaksi inflamasi dari limfosit, mononuclear perivascular cell, dan mikroglia. Kalo otak inflamasi akibatnya permeabilitas BBB (bukan blood barrier biasa) meningkat soo akan timbul cerebral edema. Sebenarnya dua kejadian di atas (oklusi dan cerebral edema) ini jarang. Hal ini dapat disimpulkan bahwa perubahan patologik pada sistem saraf akibat infeksi ini bersifat reversible.

• Toksoplasmosis

Ini shh dah dijelasin lengkap banget sama dosennya sooo...lewat ajah yaaa hehehe

• Abses serebri amebiasis

Sebenarnya dari dulu diketahui bahwa hanya entamoeba histolytica yang dapat menginvasi otak dan mengakibatkan abses serebri. Tetapi, ternyata penelitian baru2 ini menemukan

bahwa free living amebae adalah spesies utama yang menyebabkan meningoensefalitis. Naegleria fowleri menyebabkan acute meningoencephalitis, primary amebic meningoencephalitis, sedangkan Acanthamoeba species bisa menyebabkan baik acute maupun granulomatous amebic meningoencephalitis. Spesies lainnya, Leptomyxid amebae, hanya ditemukan pada beberapa kasus meningoensefalitis.

Infeksi metazoa

Metazoa yang patogen bagi manusia dapat dibagi : nematoda, trematoda, dan cestoda (haya2 inget kembali pelajaran SMA hehe). Walaupun ukuran cacing2 itu besar sehingga tidak mungkin aliran darah dapat menyebarluaskan mereka ke organ2, tetapi karena mereka mempunyai siklus kehidupan yang dimana terdapat tahap mereka berukuran kecil. Hal ini mengakibatkan mereka dapat masuk ke organ termasuk susunan saraf.

• Nematodal (trichinella spiralis)

Patogenesis invasi ke dalam susunan saraf adalah sebagai berikut. Kista trichinella spiralis masuk ke traktus gastrointestinal. Di situ ia berkembang menjadi dewasa dan dapat menyebar secara hematogen. Terutama otot skeletal menjadi sasaran penyebaran tersebut. Kadang miokardium dan otak juga mendapat kista tersebut. Otak memperlihatkan mikrogranulom yang mengandung kista. Otak dan meninges bengkak dan pendarahan kecil tersebar di seluruh otak. Lesi – lesi vaskular di otak disebabkan oleh vaskulitis kapiler. Gejala – gejala neurologik perifer disebabkan juga oleh adanya granulom kecil yang menimbulkan infiltrasi terhadap bekas saraf perifer.

• Trematodal

Golongan cacing yang dapat menyebabkan komplikasi neurologik ialah skistosoma dan paragonimus. Pada sikstomiasis perjalanannya sebagai berikut. Serkaria dikandung oleh jenis siput tertentu. Melalui minum dari kali yang banyak mengandung siput tersebut, atua mandi di kali itu maka serkaria dapat menembus permukaan tubuh luar dan dalam, lalu tiba di venula. Melalui vena , serkaria menuju ke paru2. Yang disebar mmelalui peredaran darah ke organ2 lain berikut susunan saraf ialah telur cacing yang berkembang biak di paru2. Lesi yang ditemukan di susunan saraf pusat berupa granuloma yang mengandung telur cacing, abses, fibrosis, dan gliosis.

• Cestodal (sistiserkosis)

Pada sistiserkosis terdapat dua sindrom yang berbeda oleh sebab siklus kehidupan cacing pita memungkinkan dua macam perkembangan yang berbeda.

- Bilamana sistiserkus tiba di traktus digestivus manusia misalnya karena makan babi kurang matang yang mengandung sistiserkus. Di dalam usus ia dapat tumbuh menjadi dewasa dan menetap di situ.
- bilamana manusia makan telur tania solium lalu mudigahnya dapat menembus mukosa traktus digestivus dan tiba di saluran darah melalui penyebaran hematogen sehingga berbagai organ dapat menerima nya.

Setibanya di otak, tempayak (bentuk pradewasanya deeh) lalu hidup di situ sebagai sistiserkus. Lesi – lesi otak berupa kista – kista di ventrikel, ganglia basal, atau batang otak. Manifestasi yang timbul ialah akibat kompresi, desak ruang, edema, dan reaksi peradangan karena adanya kista2 tersebut.

Selesai deeh tambahannya,,moga2 tentir makin bermanfaat dan berjaya...oh yaa ditunggu yah yang mau gabung siepend untuk tahun kedua kita...supaya tambah keren lagi nhh siependnya hehe..semangaaat!!!