

PENGARUH KORTIKOSTEROID TERHADAP WAKTU DAN TINGKAT RESOLUSI PARALISIS NERVUS OKULAR MOTOR TERISOLASI AKIBAT ISKEMIK MIKROVASKULAR

Ludwig Melino Tjokrovonco, Antonia Kartika Indriati, Primawita Oktarima Amiruddin
Departemen Ilmu Kesehatan Mata
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo

ABSTRACT

Introduction: *Microvascular ischemia is the most common cause of isolated ocular motor nerve palsy in patients over 50 years old. Around 15-36% of those cases do not resolve and result in persistent diplopia. Until now, there is no proven management to speed up the resolution time and increase the resolution rate of those cases.*

Purpose: *To evaluate whether the resolution time and resolution rate of patients with isolated ischemia ocular motor nerve palsies who received corticosteroids were better than without corticosteroids.*

Methods: *This was an analytic observational study with a cross-sectional method. Data were collected retrospectively through patient's medical records at Cicendo National Eye Hospital from January to December 2019. Around 73 patients with isolated ischemia ocular motor nerve palsies were divided into 2 groups, which received corticosteroids and without corticosteroids.*

Results: *The median resolution time in the corticosteroids group was 4 weeks. This was faster than the non-corticosteroids group which was 12 weeks ($p = 0.007$). Around 82.9% of patients receiving corticosteroids had a complete resolution in the first 3 months whereas 47.4% of patients in the non-corticosteroids group had complete resolution ($p = 0.001$). At 6 months follow-up, all patients in the corticosteroids group had resolution while 6 patients in the non-corticosteroids group had no resolution ($p = 0.279$).*

Conclusion: *Resolution time and resolution rates in the first 3 months in patients with isolated ischemia ocular motor nerve palsies who received corticosteroids were better than those without corticosteroids although the resolution rate at 6 months was not statistically significant.*

Keywords: *corticosteroids, ocular motor nerve palsy, isolated, microvascular ischemia*

PENDAHULUAN

Paralisis nervus okular motor merupakan kasus neuro-oftalmologi yang sering ditemukan dalam praktik klinis sehari-hari. Paralisis nervus okular motor dapat terjadi secara terisolasi (mononeuropati) maupun secara multipel bersamaan dengan paralisis nervus kranialis lainnya (multineuropati). Ogun dkk menyebutkan bahwa 93.2% kasus paralisis nervus okular motor terjadi secara terisolasi. Penyebab paralisis

nervus okular motor umumnya didapat dan hanya sedikit yang terjadi akibat kelainan kongenital. Studi oleh Chou dkk dan Tamhankar dkk menunjukkan bahwa iskemik mikrovaskular merupakan penyebab tersering paralisis nervus okular motor yang terisolasi pada pasien yang berusia di atas 50 tahun.¹⁻⁶

Paralisis nervus okular motor terisolasi akibat iskemik mikrovaskular umumnya akan mengalami resolusi dalam waktu 3-6

bulan dengan kontrol faktor risiko yang baik. Studi oleh Choi dkk memperlihatkan bahwa 64% kasus akibat iskemik mikrovaskular mengalami resolusi komplit dalam 3 bulan dan meningkat menjadi 85% dalam 6 bulan. Penelitian oleh Dreyfus dkk menunjukkan bahwa pada kasus paralisis nervus okulomotorius akibat diabetes mellitus hanya terjadi proses demielinisasi saraf tanpa diikuti adanya kerusakan akson. Hal ini yang diyakini menyebabkan mayoritas tingkat pemulihan paralisis nervus okular akibat iskemik mikrovaskular menunjukkan hasil yang baik.^{3,5,7,8}

Hal yang perlu dicermati adalah adanya kemungkinan 15-36% kasus yang tidak mengalami resolusi komplit. Hal ini akan menimbulkan gejala sisa berupa diplopia persisten yang akan mengganggu kualitas hidup pasien. Sampai saat ini belum ada tatalaksana yang mampu meningkatkan angka resolusi paralisis nervus okular motor akibat iskemik mikrovaskular. Penggunaan kortikosteroid pada kasus-kasus iskemik masih menjadi perdebatan. Kortikosteroid dapat menekan inflamasi yang akan memicu proses neurodegenerasi serta membantu mengurangi edema endoneurial. Kortikosteroid juga berpotensi sebagai agen neuroprotektor yang berperan mencegah pembentukan jaringan ikat dalam proses regenerasi saraf. Hingga saat ini belum ada studi yang melaporkan penggunaan kortikosteroid pada kasus paralisis nervus okular motor terisolasi akibat iskemik mikrovaskular.^{3,9-11} Penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah waktu dan tingkat

resolusi pasien dengan iskemik paralisis nervus okular motor terisolasi yang mendapat kortikosteroid lebih baik dibandingkan dengan tanpa kortikosteroid.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang. Penelitian dilakukan di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo (PMN RSMC) pada bulan Mei hingga September 2020. Pengambilan sampel dilakukan secara retrospektif melalui data rekam medis pasien yang datang ke poliklinik Neuro-Oftalmologi PMN RSMC pada bulan Januari sampai Desember 2019. Pengambilan data dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran dan PMN RSMC. Subjek penelitian adalah pasien yang baru terdiagnosis paralisis nervus okular motor terisolasi akibat iskemik mikrovaskular dan berusia di atas 50 tahun yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien yang belum pernah mendapatkan terapi kortikosteroid sebelumnya, onset gejala timbul dalam 30 hari pertama, memiliki minimal 1 faktor risiko vaskulopati yang dibuktikan dengan hasil laboratorium dan sedang dalam pengobatan serta pengawasan dokter spesialis penyakit dalam, melakukan *follow up* sampai 6 bulan, serta tidak ditemukannya penyebab lain dari hasil pemeriksaan neuroimaging yang dilakukan.

Pasien dengan paralisis nervus okular motor kongenital, kelainan nuklear atau supranuklear,

myasthenia gravis okular, penyakit orbita, riwayat trauma kepala atau keganasan sebelumnya, serta tidak patuh mengonsumsi metilprednisolon, sitikolin, dan metilkobalamin yang diberikan akan dieksklusikan dari penelitian. Subjek penelitian kemudian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kortikosteroid dan tanpa kortikosteroid. Kelompok kortikosteroid adalah pasien yang mendapatkan metilprednisolon oral 1mg/kgBB/hari dosis tunggal selama 1 minggu kemudian di *tapering off* serta sitikolin oral 1000 mg sekali sehari dan metilkobalamin oral 500mcg sekali sehari. Kelompok tanpa kortikosteroid adalah pasien yang hanya mendapatkan kombinasi sitikolin dan metilkobalamin oral saja. Data yang diambil adalah jenis kelamin, usia, onset penyakit, faktor risiko vaskulopati beserta jumlahnya, nervus okular motor yang terlibat, tingkat keparahan paralisis nervus okular motor, hasil pemeriksaan *neuroimaging*, tatalaksana yang diberikan, waktu resolusi komplit, dan tingkat resolusinya.

Tingkat resolusi terdiri dari resolusi komplit, resolusi parsial, dan tanpa resolusi. Resolusi dikatakan komplit apabila didapatkan perbaikan gerak bola mata sampai fungsinya kembali normal 100%, sedangkan resolusi parsial apabila didapatkan adanya perbaikan gerak bola mata namun fungsinya belum kembali normal 100%. Tanpa resolusi diartikan bila tidak ada perbaikan gerak bola mata sama sekali. Uji normalitas data dilakukan sebelum uji kemaknaan menggunakan uji *Shapiro Wilk*. Uji kemaknaan data numerik

menggunakan uji *Mann Whitney*, sedangkan untuk data kategorik menggunakan uji *Chi-Square*, uji *Exact Fisher* dan uji *Kolmogorov Smirnov*. Hasil dikatakan bermakna secara statistik apabila nilai $p < 0.05$. Analisis statistik dilakukan menggunakan program SPSS versi 24.0 for Windows.

HASIL

Sebanyak 73 data rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikutkan dalam penelitian ini. Sebanyak 35 pasien masuk dalam kelompok yang mendapatkan kortikosteroid sedangkan 38 pasien masuk dalam kelompok tanpa kortikosteroid. Perbandingan karakteristik klinis pada kedua kelompok dapat terlihat pada table 1. Pada kelompok kortikosteroid mayoritas pasien berjenis kelamin laki-laki dengan nilai median usia sebesar 53 tahun sedangkan pada kelompok tanpa kortikosteroid mayoritas pasien berjenis kelamin wanita dengan nilai median usia sebesar 56 tahun. Nervus abduksen merupakan nervus okular motor yang paling sering terlibat diikuti dengan nervus okulomotorius dan nervus troklearis. Sebanyak 42.9% pasien pada kelompok kortikosteroid dan 42.1% pasien pada kelompok tanpa kortikosteroid datang dengan tingkat keparahan paralisis nervus okular motor kategori sangat ringan. Mayoritas pasien pada kedua kelompok memiliki minimal 2 faktor risiko vaskulopati. Dislipidemia merupakan faktor risiko vaskulopati yang paling banyak ditemukan diikuti dengan hipertensi. Pemeriksaan *neuroimaging* hanya

Tabel 1 Perbandingan Karakteristik Klinis pada Kelompok Kortikosteroid dan Tanpa Kortikosteroid

Variabel	Tatalaksana		Nilai p*
	Kortikosteroid N=35	Tanpa Kortikosteroid N=38	
Jenis Kelamin			0.084
Laki-laki	19 (54.3%)	13 (34.2%)	
Perempuan	16 (45.7%)	25 (65.8%)	
Usia (tahun)			0.349
Median	53.00	56.00	
Range (min-max)	50.00-76.00	50.00-79.00	
Onset (minggu)			0.085
Median	1.00	2.25	
Range (min-max)	1.00-4.00	1.00-4.00	
Faktor Risiko Vaskulopati			
Hipertensi	21 (60.0%)	22 (57.9%)	0.855
Diabetes Mellitus	7 (20.0%)	13 (34.2%)	0.174
Dislipidemia	29 (82.9%)	29 (76.3%)	0.490
Stroke	1 (2.9%)	2 (5.3%)	1.000
Penyakit Jantung Koroner	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0.479
Merokok	8 (22.9%)	5 (13.2%)	0.279
Jumlah Faktor Risiko			0.792
1 Faktor risiko	8 (22.9%)	11 (28.9%)	
2 faktor risiko	22 (62.9%)	21 (55.3%)	
3 faktor risiko	5 (14.3%)	6 (15.8%)	
Nervus Okular Motor Yang Terlibat			0.989
Paralisis nervus okulomotorius tanpa keterlibatan pupil			
Komplit	2 (5.7%)	3 (7.9%)	
Inkomplit	10 (28.6%)	14 (36.8%)	
Paralisis nervus troklearis	7 (20.0%)	6 (15.8%)	
Paralisis nervus abduksen	16 (45.7%)	15 (39.5%)	
Tingkat Keparahan Paralisis Nervus Okular Motor			0.998
Sangat Ringan	15 (42.9%)	16 (42.1%)	
Ringan	7 (20.0%)	8 (21.1%)	
Sedang	5 (14.3%)	5 (13.2%)	
Berat	8 (22.9%)	9 (23.7%)	
Pemeriksaan Penunjang (n=33)			
MRI	5 (55.6%)	13 (54.2%)	1.000
CT Scan	7 (77.8%)	15 (62.5%)	0.407
MRA	0 (0.0%)	1 (4.2%)	1.000
CTA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1.000

dilakukan pada 33 pasien. Pemeriksaan *neuroimaging* yang paling banyak dilakukan adalah CT scan orbita kepala dengan kontras diikuti MRI dan MRA. Dari uji analisis dapat disimpulkan bahwa kedua kelompok homogen ($p>0.05$).

Tabel 2 menunjukkan nilai median waktu resolusi pada kelompok kortikosteroid adalah 4 minggu, lebih cepat bila dibandingkan dengan kelompok tanpa kortikosteroid yaitu 12 minggu ($p=0.007$; $p<0.05$). Tabel 3 menunjukkan sebanyak 82.9% pasien pada kelompok kortikosteroid

mengalami resolusi komplit dalam 3 bulan pertama sedangkan pada kelompok tanpa kortikosteroid hanya 47.4%. Hasil uji *Chi-square* menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara 2 kelompok ($p=0.001$; $p<0.05$). Pada *follow up* 6 bulan dapat dilihat terjadi peningkatan jumlah pasien yang mengalami resolusi komplit pada kedua kelompok yaitu 94.3% pada

kelompok kortikosteroid dan 71.1% pada kelompok tanpa kortikosteroid. Enam pasien atau sebesar 15.8% dari kelompok tanpa kortikosteroid tidak mengalami resolusi sama sekali pada akhir *follow up*. Namun berdasarkan uji *Kolmogorov Smirnov*, perbedaan antara 2 kelompok ini tidak bermakna secara statistik ($p=0.279$; $p>0.05$).

Tabel 2 Perbandingan Waktu Resolusi Komplit pada Kelompok dengan Kortikosteroid dan Tanpa Kortikosteroid

Variabel	Tatalaksana		Nilai p*
	Kortikosteroid N=33	Tanpa Kortikosteroid N=27	
Waktu Resolusi (minggu)			0.007
Median	4.00	12.00	
Range (min-max)	1.00-24.00	2.00-24.00	

Keterangan: * berdasarkan uji *Mann Whitney*. Dinyatakan bermakna bila nilai $p<0.05$.

Tabel 4 menunjukkan total sebanyak 13 pasien, yang terdiri dari 2 pasien dari kelompok kortikosteroid dan 11 pasien dari kelompok tanpa kortikosteroid, tidak mengalami resolusi komplit pada *follow-up* bulan terakhir. Sebanyak 7 pasien mengalami resolusi parsial sedangkan 6 pasien sisanya tidak mengalami resolusi sama sekali. Sebanyak 62% pasien memiliki

minimal 2 faktor risiko vaskulopati dengan faktor risiko vaskulopati terbanyak adalah dislipidemia dengan hipertensi. Hasil pemeriksaan penunjang baik CT *scan* maupun MRI menunjukkan bahwa ditemukan infark lakuner multipel pada 5 pasien, infark serebri pada 3 pasien, infark serebellum pada 1 pasien, dan 4 pasien sisanya tidak ditemukan adanya kelainan.

Tabel 3 Perbandingan Tingkat Resolusi pada Kelompok dengan Kortikosteroid dan Tanpa Kortikosteroid

Variabel	Tatalaksana		Nilai p
	Kortikosteroid N=35	Tanpa Kortikosteroid N=38	
Tingkat Resolusi 3 bulan pertama			0.001*
Resolusi Komplit	29 (82.9%)	18 (47.4%)	
Resolusi Parsial	6 (17.1%)	10 (26.3%)	
Tanpa Resolusi	0 (0.0%)	10 (26.3%)	
Total Tingkat Resolusi 6 bulan			0.279**
Resolusi Komplit	33 (94.3%)	27 (71.1%)	
Resolusi Parsial	2 (5.7%)	5 (13.1%)	
Tanpa Resolusi	0 (0.0%)	6 (15.8%)	

Keterangan: *berdasarkan uji *Chi-Square* **berdasarkan uji *Kolmogorov Smirnov*. Dinyatakan bermakna bila nilai $p<0.05$.

Tabel 4 Karakteristik Subjek Penelitian yang Tidak Mengalami Resolusi Komplit pada Bulan Keenam

No.	Kelompok	Jenis Kelamin	Usia (tahun)	Onset (minggu)	Tingkat Keparahan	Tingkat resolusi 6 bulan	Faktor vaskulopati	Jumlah Faktor Risiko	Paralisis Nervus yang Terlibat	Hasil Pemeriksaan Penunjang
1.	K	L	51	2	Sedang	Parsial	HT, dislipidemia	2	CN III komplit	CT scan-MRI: infark lakuner multipel
2.	K	L	52	1	Sangat ringan	Parsial	DM, dislipidemia, merokok	3	CN IV	CT scan-MRI: infark lakuner multipel
3.	TK	L	61	4	Berat	Parsial	HT, DM, dislipidemia	3	CN III inkomplit	CT scan: infark serebri
4.	TK	L	64	2	Sedang	Parsial	Dislipidemia	1	CN III komplit	CT scan: normal
5.	TK	P	79	3	Berat	Parsial	HT, dislipidemia	2	CN VI	CT scan: normal
6.	TK	P	55	2.5	Ringan	Parsial	HT	1	CN VI	MRI: normal
7.	TK	P	55	2	Sedang	Parsial	Dislipidemia	1	CN VI	CT scan: infark serebri
8.	TK	L	63	2	Berat	Tanpa resolusi	Dislipidemia, merokok	2	CN III inkomplit	CT scan-MRI: infark lakuner multipel
9.	TK	P	60	3	Sedang	Tanpa resolusi	HT, dislipidemia	2	CN III inkomplit	MRI: infark lakuner multipel
10.	TK	P	70	3	Berat	Tanpa resolusi	HT, dislipidemia	2	CN III inkomplit	CT scan: infark serebri
11.	TK	P	60	2	Sangat ringan	Tanpa resolusi	HT	1	CN VI	MRI: infark lakuner multipel
12.	TK	L	63	4	Sangat ringan	Tanpa resolusi	HT, dislipidemia	2	CN VI	CT scan: infark serebellum
13.	TK	P	51	1	Ringan	Tanpa resolusi	HT	1	CN VI	CT scan: normal

Keterangan:

K : Kortikosteroid
 TK : Tanpa Kortikosteroid
 HT : Hipertensi
 DM : Diabetes Mellitus

PEMBAHASAN

Iskemik mikrovaskular merupakan penyebab tersering terjadinya paralisis nervus okular motor terisolasi pada pasien berusia diatas 50 tahun yang memiliki faktor risiko vaskulopati. Faktor risiko vaskulopati yang paling banyak dimiliki pasien pada penelitian ini adalah dislipidemia dan hipertensi. Hal ini sedikit berbeda dengan yang ditunjukkan pada studi Jung dkk pada populasi Korea dimana hipertensi dan DM merupakan dua faktor risiko tersering yang dimiliki oleh pasien dengan paralisis nervus okular motor terisolasi akibat iskemik mikrovaskular.^{1,4,8,12}

Penggunaan kortikosteroid pada kasus paralisis nervus okular motor akibat iskemik mikrovaskular belum pernah dilaporkan sehingga tidak ada studi perbandingan terhadap hasil penelitian ini. Li dkk pernah melaporkan penggunaan metilprednisolon mampu memperbaiki fungsi saraf pada hewan coba tikus yang dilukai nervus ischiadicusnya. Metilprednisolon akan meningkatkan ketebalan selubung saraf mielin dan menghambat pembentukan jaringan ikat pada proses regenerasi saraf. Morisaki dkk juga melaporkan penggunaan glukokortikoid dapat meningkatkan ekspresi reseptor glukokortikoid pada sel Schwann yang akan memicu proses remielinisasi pada model hewan coba trauma saraf perifer. Pemberian kortikosteroid pada penelitian ini bukan bertujuan memperbaiki atau mengembalikan proses iskemik yang sudah terjadi melainkan membantu memperbaiki dan mengurangi kerusakan yang timbul akibat proses iskemik tersebut sehingga kerusakan yang terjadi tidak semakin berat. Oleh karena itu, kontrol faktor risiko yang

baik tetap merupakan hal yang penting untuk diperhatikan dengan tujuan mencegah berlangsungnya proses iskemik berkepanjangan.^{9,11}

Pada penelitian ini kortikosteroid yang digunakan adalah metilprednisolon oral dengan dosis 1mg/kgBB. Studi oleh Morisaki dkk menunjukkan bahwa dosis kortikosteroid 1mg/kg menyebabkan perbaikan mielin yang lebih signifikan dengan meningkatkan kadar *myelin-binding protein* dibandingkan kelompok yang diberikan dosis 10 mg/kg. Dosis kortikosteroid yang terlalu besar akan memberikan efek negatif berupa penghambatan proses remielinisasi pada sistem saraf perifer. Metilprednisolon memiliki interaksi obat dengan golongan azol dan golongan makrolid yang akan meningkatkan efek terapi metilprednisolon. Obat antipsikotik seperti fenitoin dan karbamazepin dilaporkan dapat menurunkan efek terapi metilprednisolon. Saat ini belum pernah dilaporkan adanya interaksi obat antara metilprednisolon dengan sitikolin dan metilkobalamin.^{9,13,14}

Hasil penelitian ini menunjukkan kortikosteroid mampu meningkatkan tingkat resolusi mencapai 82.9% dalam 3 bulan pertama secara signifikan ($p=0.001$). Kortikosteroid juga mempercepat waktu resolusi paralisis nervus okular motor akibat iskemik mikrovaskular secara signifikan menjadi 4 minggu dari umumnya 12 minggu ($p=0.007$). Kortikosteroid mampu mempercepat waktu resolusi dan meningkatkan tingkat resolusi pada saraf okular motor melalui beberapa mekanisme kerja. Kortikosteroid berperan sebagai antiinflamasi baik pada endotel pembuluh darah maupun pada sel Schwann. Kortikosteroid akan menstabilkan sawar darah saraf dengan

menghambat pelepasan mediator inflamasi akibat adanya peningkatan aktivitas enzim aldose reduktase serta akan menghambat pelepasan fosfolipase A2 pada saraf yang mengalami iskemik. Fosfolipase A2 akan menghidrolisis fosfatidilkolin pada membran sel menjadi lisofosfatidilkolin yang akan menyebabkan degradasi mielin. Kortikosteroid juga akan mengikat ROS yang dihasilkan akibat disfungsi mitokondria pada sel Schwann dan peningkatan pelepasan NF- κ B yang memperberat proses neurodegenerasi.^{9,10,15}

Studi eksperimental oleh Yang dkk pada hewan coba tikus yang mengalami trauma medulla spinalis menunjukkan kortikosteroid memiliki efek neuroprotektif dengan meningkatkan kadar BDNF pada sel glia. Studi lain oleh Sun dkk melaporkan deksametason memiliki efek sinergis bersama metilkobalamin dalam meningkatkan ekspresi BDNF pada sel Schwann. BDNF merupakan faktor neurotropik yang berfungsi untuk mencegah terjadinya apoptosis sel neuronal sehingga kerusakan permanen dapat dicegah. Kortikosteroid juga berperan dalam proses neuroregenerasi yaitu dengan meningkatkan proliferasi sel Schwann melalui stimulasi protein PMP22, MBP, dan P0 pada sel Schwann serta menghambat aktivitas fibroblas sehingga proses regenerasi akson tidak akan terhambat oleh pembentukan jaringan ikat yang berlebihan.¹⁶⁻¹⁸

Perbandingan tingkat resolusi dalam 6 bulan pada kelompok kortikosteroid dan tanpa kortikosteroid tidak berbeda bermakna secara statistik ($p= 0.279$). Meskipun demikian, dapat terlihat bahwa seluruh pasien pada kelompok yang diberikan kortikosteroid

mengalami resolusi sedangkan pada kelompok tanpa kortikosteroid terdapat 6 pasien (15,8%) yang tidak menunjukkan adanya resolusi. Kedua kelompok diberikan tambahan agen neuroprotektor berupa kombinasi sitikolin dan metilkobalamin. Metilkobalamin berperan dalam sintesis fosfolipid dan mielin pada sistem saraf serta mampu mengikat radikal bebas dan meningkatkan produksi *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) yang berperan dalam proses regenerasi saraf.^{10,19,20}

Sitikolin mampu mengurangi produksi fosfolipase A2 dan meningkatkan sintesis glutation untuk mencegah timbulnya stress oksidatif sel. Sitikolin juga berperan dalam pembentukan fosfatidilkolin yang penting dalam pembentukan membrane sel, meningkatkan sintesis asetilkolin, dan meningkatkan sintesis fosfolipid termasuk fosfatidiletanolamin dan fosfatidilserin yang dapat memperbaiki akson dan sinaps. Pemberian kombinasi sitikolin dan metilkobalamin saja nampaknya belum mampu memperbaiki waktu dan tingkat resolusi saraf sehingga pemberian kortikosteroid dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi pada kasus paralisis nervus okular motor akibat iskemik mikrovaskular. Dengan waktu resolusi yang lebih cepat dan tingkat resolusi yang tinggi diharapkan pasien-pasien yang mendapatkan kortikosteroid memiliki kualitas hidup yang lebih baik.^{10,21,22}

Tabel 4 menunjukkan sebanyak 13 pasien tidak mengalami resolusi komplit pada bulan keenam dan sebanyak 9 pasien diantaranya memiliki hasil *neuroimaging* yang abnormal. Kelainan intrakranial yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah infark lakuner multipel. Kelainan ini

tidak memiliki hubungan kausal dengan paralisis nervus okular motor. Hal ini serupa dengan yang ditemukan oleh Jung dkk dimana pasien dengan paralisis okular motor terisolasi akibat iskemik yang memiliki kelainan intrakranial seperti infark lakuner multipel pada pemeriksaan *neuroimaging*-nya membutuhkan waktu penyembuhan yang lebih lama.¹²

Adapun dapat terlihat dari tabel 4, beberapa faktor lain yang juga mungkin menyebabkan 13 pasien dari kedua kelompok tidak mengalami resolusi komplit adalah usia, onset, dan jumlah faktor risiko vaskulopati. Mayoritas dari 13 pasien tersebut berusia lebih dari 60 tahun dimana kemampuan regenerasi sistem saraf akan menurun sesuai dengan pertambahan usia. Studi oleh Jung dkk juga menyebutkan bahwa jumlah faktor risiko vaskulopati lebih dari 1 akan memperlambat waktu resolusi dari paralisis iskemik nervus okular motor. Penelitian lanjutan diperlukan untuk memastikan adanya pengaruh faktor-faktor tersebut terhadap tingkat keberhasilan pemberian kortikosteroid pada kasus ini. Adapun keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak dilakukannya penelitian pada kelompok kortikosteroid tunggal maupun kortikosteroid dengan sitikolin saja atau kortikosteroid dengan metilkobalamin saja. Penilaian gerak bola mata yang dilakukan oleh lebih dari satu dokter spesialis mata serta tidak dapat dilakukannya *matching* pada sampel penelitian juga menjadi keterbatasan dalam penelitian ini. Hal ini disebabkan oleh adanya keterbatasan jumlah sampel dan pengambilan data yang bersifat retrospektif.^{12,23}

SIMPULAN

Waktu resolusi pada pasien dengan paralisis nervus okular motor terisolasi akibat iskemik mikrovaskular yang mendapat kortikosteroid lebih cepat dibandingkan dengan tanpa kortikosteroid. Tingkat resolusi dalam 3 bulan pertama pada pasien dengan paralisis nervus okular motor terisolasi akibat iskemik mikrovaskular yang mendapat kortikosteroid lebih baik dibandingkan dengan tanpa kortikosteroid, namun tidak ditemukan perbedaan bermakna antara tingkat resolusi pada kedua kelompok dalam 6 bulan. Diperlukan analisis lanjutan faktor-faktor apa saja yang dapat mempengaruhi tingkat keberhasilan pemberian kortikosteroid pada kasus paralisis nervus okular motor terisolasi akibat iskemik mikrovaskular serta ada tidaknya interaksi obat antara kortikosteroid dengan agen neuroprotektor lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ogun OA, Olalekan O, Aremu OO, Ajaiyeoba AI. Ocular Motor Cranial Nerve Palsy as an Indicator of Neglected Systemic Disease in Nigeria: Perspective from a Neuro-Ophthalmology Clinic. *Neuroophthalmology*. 2019; 43(6): 355-62.
2. Fang C, Leavitt JA, Hodge DO, Holmes JM, Mohny BG, Chen JJ. Incidence and Etiologies of Acquired Third Nerve Palsy Using a Population-Based Method. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135(1): 23-8.
3. Choi KD, Choi SY, Kim JS, Choi JH, Yang TH, Oh SY, et al. Acquired Ocular Motor Nerve Palsy in Neurology Clinics: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Neurol*. 2019; 15(2): 221-7.

4. Kung NH, Van Stavern GP. Isolated ocular motor nerve palsies. *Semin Neurol.* 2015; 35: 539-48.
5. Tamhankar MA, Biousse V, Ying GS, Prasad S, Subramanian PS, Lee MS, et al. Isolated third, fourth, and sixth cranial nerve palsies from presumed microvascular versus other causes: a prospective study. *Ophthalmology.* 2013; 120: 2264-9.
6. Chou KL, Galetta SL, Liu GT, Volpe NJ, Bennett JL, Asbury AK, et al. Acute ocular motor mononeuropathies: prospective study of the roles of neuroimaging and clinical assessment. *J Neurol Sci.* 2004; 219: 35-9.
7. Richner M, Ferreira N, Dudele A, Jensen TS, Vaegter CB, Gonçalves NP. Functional and Structural Changes of the Blood-Nerve-Barrier in Diabetic Neuropathy. *Front Neurosci.* 2019; 12(1038): 1-9.
8. Galtrey CM, Schon F, Nitkunan A. Microvascular Non-Arteritic Ocular Motor Nerve Palsies—What We Know and How Should We Treat? *Neuro-Ophthalmology.* 2015; 39(1): 1–11.
9. Morisaki S, Nishi M, Fujiwara H, Oda R, Kawata M, dan Kubo T. Endogenous Glucocorticoids Improve Myelination via Schwann Cells After Peripheral Nerve Injury: An In Vivo Study Using a Crush Injury Model. *Glia.* 2010; 58: 954–63.
10. Mekaj A dan Mekaj Y. The Role of Pharmacological Agents in Nerve Regeneration after Peripheral Nerve Repair. Dalam: Mauricio AC, editor. *Peripheral Nerve Regeneration: From Surgery to New Therapeutic Approaches Including Biomaterials and Cell-Based Therapies Development.* London: IntechOpen; 2017. hlm. 147-74.
11. Li Q, Li T, Cao XC, Luo DQ, Lian KJ. Methylprednisolone microsphere sustained-release membrane inhibits scar formation at the site of peripheral nerve lesion. *Neural Regeneration Research.* 2016; 11: 835-41.
12. Jung JS, Kim DH. Risk Factors and Prognosis of Isolated Ischemic Third, Fourth, or Sixth Cranial Nerve Palsies in the Korean Population. *J Neuro-Ophthalmol.* 2015; 35: 37-40.
13. Bailie GR, Jhonson CA, Mason NA. *Med facts: Pocket guide of drug interaction.* Edisi ke-2. Nephrology Pharmacy Associates. 2004: 40-1.
14. Brophy KM, Scarlett-Ferguson H, Webber KS, Abraham AC, Lammon SB. *Clinical drug therapy for Canadian practice.* Chapter 23 Corticosteroids. Lippincott Williams and Wilkins. 2010: 370-1.
15. Madalena KM, Lerch JK. The effect of glucocorticoid and glucocorticoid receptor interactions on brain, spinal cord, and glial cell plasticity. *Neural Plast.* 2017; 11(1): 37-41.
16. Yang J, Xu ZG, Rong R, Lü ZP, Sun YH, Zhao Y, et al. Effect of methylprednisolone on neurological behavior and the BDNF and NMDA receptor expression after traumatic spinal cord injury in rats. *Sichuan da xue xue bao.* 2012; 43(2):245-9.
17. Sun H, Yang T, Li Q, Zhu Z, Wang L, Bai G, et al. Dexamethasone and vitamin B(12) synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Med Sci.* 2012; 9: 8(5): 924-30.
18. Desarnaud F, Bidichandani S, Patel PI, Baulieu EE, Schumacher M. Glucocorticosteroids stimulate the activity of the promoters of peripheral myelin protein-22 and protein zero genes in Schwann cells. *Brain Research.* 2000; 865(1):12-6.
19. Tezcan AH. Peripheral Nerve Injury and Current Treatment Strategies. Dalam: Mauricio AC, editor. *Peripheral Nerve Regeneration: From Surgery to New Therapeutic Approaches Including Biomaterials and Cell-Based Therapies Development.* London: IntechOpen; 2017. hlm. 3-31.

20. Nishimoto S, Tanaka H, Okamoto M, Okada K, Murase T, Yoshikawa H. Methylcobalamin promotes the differentiation of Schwann cells and remyelination in lysophosphatidylcholine-induced demyelination of the rat sciatic nerve. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9(298): 1-13.
21. Jasielski P, Piedad F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejdak K. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020; 12(10): 3113.
22. Ozay R, Bekar A, Kocaeli H, Karl N, Filiz G, Ulus IH. Citicoline Improves Functional Recovery, Promotes Nerve Regeneration, and Reduces Postoperative Scarring After Peripheral Nerve Surgery in Rats. *Surgical Neurology.* 2007; 68: 615-22.
23. Mizisin AP, Weerasuriya A. Homeostatic regulation of the endoneurial microenvironment during development, aging and in response to trauma, disease and toxic insult. *Acta Neuropathol.* 2011; 121: 291–312