



Novel Therapy Severe Post-Herpetic Neuralgia Successfully Treated with Botulinum Toxin A: Serial Cases

Anak Agung Gede Kresna Naria Putra ^{1*}, Ni Made Dwi Puspawati ²,
Ketut Kwartantaya Winaya ³, Made Setiadji ⁴, Yogi Triatmakusuma ⁵

Universitas Udayana, Indonesia

anakagunggedekresnanariaputra@gmail.com, kkwartantaya@yahoo.com,
yogitriatmakusuma@gmail.com, madesetiadji@gmail.com, dwi.puspawati@yahoo.com

*Corresponding author: anakagunggedekresnanariaputra@gmail.com

ABSTRACT

Penelitian ini membahas tentang Neuralgia Pasca Herpetika (NPH), sebuah komplikasi umum yang terjadi setelah herpes zoster. NPH ditandai dengan nyeri yang berlangsung selama 3 bulan setelah penyembuhan lesi herpes zoster. Studi menunjukkan hubungan antara peningkatan usia dan insiden NPH, dengan sekitar 9-34% pasien herpes zoster mengalami NPH. Insidennya lebih tinggi pada kelompok usia di atas 60 tahun. NPH menyebabkan nyeri neuropatik yang kronis dan mempengaruhi kualitas hidup pasien. Terapi NPH masih belum jelas, namun terapi multimodalitas dan penggunaan botulinum toxin (BTX) mungkin memberikan hasil yang baik. BTX bekerja dengan mengurangi pelepasan mediator nyeri dan inflamasi. Beberapa penelitian menunjukkan perbaikan nyeri setelah penggunaan BTX pada pasien NPH. Dalam penelitian ini dilaporkan serial kasus neuralgia pasca herpetika pada seorang Seorang laki-laki, usia 59 tahun, Seorang perempuan, usia 54 tahun, Seorang perempuan, usia 50 tahun dari anamnesis didapatkan keluhan keluhan nyeri pada daerah punggung pasca timbulnya lesi. Pasien-pasien memiliki keluhan serupa mengeluhkan nyeri seperti rasa terbakar, tertusuk, dan rasa tidak nyaman. Keluhan nyeri ini dirasakan bervariasi antara 1 bulan sampai 3 bulan setelah lesi kulit herpes zoster sembuh. Hal ini menyebabkan pasien mengalami kesulitan tidur pada malam hari dan mengganggu aktivitas keseharian pasien.

Keywords: Novel Therapy, Severe Post-Herpetic Neuralgia, Botulinum Toxin A

PENDAHULUAN

Neuralgia Pasca Herpetika (NPH) adalah komplikasi tersering dari penyakit herpes zoster. ¹ NPH didefinisikan sebagai nyeri yang terus berlangsung selama 3 bulan setelah lesi herpes zoster sembuh. Beberapa studi yang ada menemukan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara pertambahan usia dan insiden NPH. ^{2,3}

Dari data yang ada, didapatkan bahwa 9-34% pasien herpes zoster akan mengalami NPH. ¹ Insiden Herpes zoster adalah sekitar 5,23 kasus per 1000 orang, dan insiden dari NPH adalah 0.4 kasus per 1000 orang. NPH paling sering terjadi pada orang tua, dan insiden NPH akan meningkat tajam sesuai pertambahan usia, dimana 3-4% terjadi pada usia 30-59 tahun, 21% pada usia 60-69 tahun, 29% pada usia 70-79 tahun, dan 34% pada usia lebih dari 80 tahun. ⁴ Hal ini terjadi akibat penurunan dari imunitas seluler. Di poliklinik kulit dan kelamin RSUP Sanglah Denpasar didapatkan adanya 23 kasus herpes zoster baru selama tahun 2021 dengan 10 kasus NPH dan 50% adalah usia diatas 50 tahun.

Nyeri pada NPH termasuk jenis nyeri neuropatik yang bermanifestasi dalam bentuk alodinia, hiperalgesia, nyeri intermiten berupa rasa tertusuk atau teriris maupun nyeri spontan, yaitu berupa rasa terbakar. ⁵ Nyeri tersebut dapat berlangsung terus-menerus selama bertahun-tahun dan dapat sangat mengganggu kualitas hidup seperti mengganggu tidur dan kegiatan sehari-hari sehingga mengganggu produktivitas pasien. ⁵

Terapi yang adekuat untuk pasien dengan NPH diperlukan untuk meminimalisasi prognosis buruk tersebut. Sejauh ini belum ada algoritma pasti dalam penatalaksanaan pasien NPH. Pendekatan multimodalitas, meliputi kombinasi obat-obatan topikal dan sistemik, relaksasi, serta intervensi psikososial kadang diperlukan untuk menghasilkan luaran yang lebih baik.^{6,9} Tersedia beberapa alternatif terapi untuk NPH, Botulinum toxin (BTX) merupakan salah satu modalitas yang berpotensi memiliki efek menguntungkan dalam pengobatan NPH. BTX adalah protein neurotoksin yang dihasilkan oleh bakteri anaerobik dari genus *Clostridium*. Terdapat sekitar tujuh jenis BTX yang telah teridentifikasi, namun BTX-A dan BTX-B merupakan jenis yang paling banyak dimanfaatkan dalam dunia medis.¹⁰ BTX bekerja dengan menghambat pelepasan mediator nyeri dari ujung saraf perifer dan mengurangi inflamasi sehingga berpotensi mengatasi nyeri NPH. Beberapa penelitian telah dilakukan pada pasien NPH dimana secara signifikan menunjukkan perbaikan dalam intensitas nyeri pasca pemberian injeksi BTX. Profil keamanan dari penggunaan BTX-A untuk terapi nyeri neuropati secara umum juga baik.¹¹ Oleh karena itu, penting untuk mempelajari lebih lanjut mengenai potensi botulinum toxin pada kasus neuropati pasca herpetik dalam bentuk tinjauan pustaka ini.

Berikut akan dilaporkan suatu kasus neuralgia pasca herpetika yang diterapi dengan injeksi botulinum toxin A. Serial kasus ini dilaporkan karena kasus NPH cukup sering dijumpai namun sulit untuk diterapi dan untuk lebih memahami penatalaksanaan NPH dengan botulinum toxin A.

SERIAL KASUS KASUS PERTAMA

Seorang laki-laki, usia 59 tahun, suku Bali, warga negara Indonesia, sudah menikah, dengan nomor rekam medis 21001622, datang ke IGD RSUP Prof. Dr. I. G. N. G. Ngoerah pada tanggal 16 Juni 2021 atas rujukan Sp. KK dengan Neuralgia Paska Herpetik.

Anamnesis diperoleh dengan autoanamnesis dengan pasien dan heteroanamnesis dengan keluarga pasien. Pasien datang dengan keluhan utama berupa muncul lenting-lenting berair. Keluhan lenting berair pada pasien sejak 4 minggu sebelumnya. Awalnya pasien mengaku timbul lenting berair yang terasa nyeri pada daerah tersebut dan terdiagnosis herpes zoster sejak berobat ke Sp.KK. Pasien mengaku berobat 3 hari setelah muncul lesi dan diberi asiklovir 5x800 mg untuk 7 hari namun tidak dikonsumsi dengan teratur sesuai dosis. Selain itu diberikan asam mefenamat 3x1 tablet, obat penenang 2x1 tablet, kompres cairan infus. Keluhan nyeri dikatakan berkurang namun masih tetap dirasakan hilang timbul pada area lesi. Pasien kemudian sempat ke Sp.KK lain (setelah lesi kering) dengan keluhan nyeri pada bekas lesi dan diberikan gabapentin 2x300 mg, amitriptilin 1x125 mg, dan vitamin neurotropik namun nyeri belum membaik. Riwayat alergi obat dan pengolesan minyak tradisional disangkal. Riwayat penyakit dahulu: vertigo, hipertensi sejak Agustus 2022. Riwayat penggunaan obat: amlodipin 1x5 mg, asiklovir 5x800 mg, gabapentin 2x300 mg, asam mefenamat 3x500 mg, vit B6 1x1 tablet, amitriptilin 1x125 mg. Riwayat penyakit lain seperti kencing manis, penyakit jantung, ataupun asma disangkal. Riwayat alergi obat disangkal.

Pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum baik dengan kesadaran kompos mentis (Glasgow coma scale (GCS) E4V5M6). Tanda vital didapatkan tekanan darah 120/80 mmHg, laju nadi 72 kali per menit, laju nafas 16 kali per menit, dan suhu aksila 36.6 °C. Pemeriksaan antropometri didapatkan berat badan 65 kg dengan tinggi badan 170 cm, dan indeks massa tubuh 22.4 kg/m² (status gizi biasa). Pada status generalis didapatkan kepala normosefali, tidak didapatkan adanya konjungtiva anemis dan sklera ikterus pada kedua mata. Pada pemeriksaan telinga, hidung, dan tenggorokan tidak ditemukan adanya kelainan. Pada leher dan aksila tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening. Pemeriksaan thoraks didapatkan bunyi jantung (BJ1 dan BJ2) tunggal, reguler, tidak terdapat murmur dan gallop serta suara nafas vesikuler, tidak ditemukan adanya ronkhi dan wheezing pada kedua lapang paru. Pemeriksaan abdomen

didapatkan bising usus dalam batas normal, tidak ada pembesaran hepar dan lien, dan tidak terdapat distensi abdomen. Pada pemeriksaan ekstremitas teraba hangat dan tidak ditemukan edema.

Pemeriksaan dermatologi pada lokasi thoracoabdominalis anterior et posterior dekstra dan axila dekstra patch hiperpigmentasi multiple batas tegas bentuk geografika berukuran 1x3cm-8x10cm berkonfluensi setinggi T1-T2. Tidak ada stigmata atopi, kelainan mukosa, kelainan rambut, kelainan kuku, kelainan kelenjar keringat, pembesaran KGB, atau pembesaran saraf. *Visual Analog Scale* (VAS) didapatkan skor 8.



Gambar 1.a-d patch hiperpigmentasi multiple berkonfluensi. 2.b Teknik penyuntikan botulinum toxin intradermal.

Diagnosis kerja pada penderita adalah follow up herpes zoster thorakalis dekstra setinggi T2-T3. Penatalaksanaan pada pasien adalah BTX-A dengan 0,1 cc berisikan 5 IU. vitamin B kompleks 1 tablet tiap 24 jam intraoral, dan dilakukan pemeriksaan darah lengkap, SGOT, SGPT, BUN, SC dan GDS.

Hasil Darah Lengkap WBC 3,97, NE% 48,00, LY% 29,50, MO% 11,10, EO% 10,10, BA% 1,30, NE 1,91, LY# 1,17, MO# 0,44, EO# 0,40, BA# 0,05, RBC 3,53, HGB 11,30, HCT 34,00, MCV 96,30, MCH 32,00, MCHC 33,20, RDW 12,70, PLT 238,00, MPV 9,00, NLR 1,63. SGOT 24,7, SGPT 24,90, GDS 88, BUN 19,90, Kreatinin 1,07, e-LFG 63,85.

KASUS KEDUA

Pasien perempuan, usia 54 tahun, suku Bali, warga negara Indonesia dengan nomor rekam medis 18010960, pada tanggal 21 februari 2022 datang kontrol ke poliklinik kulit dan kelamin RSUP Sanglah Denpasar dengan riwayat herpes zoster pada perut kanan

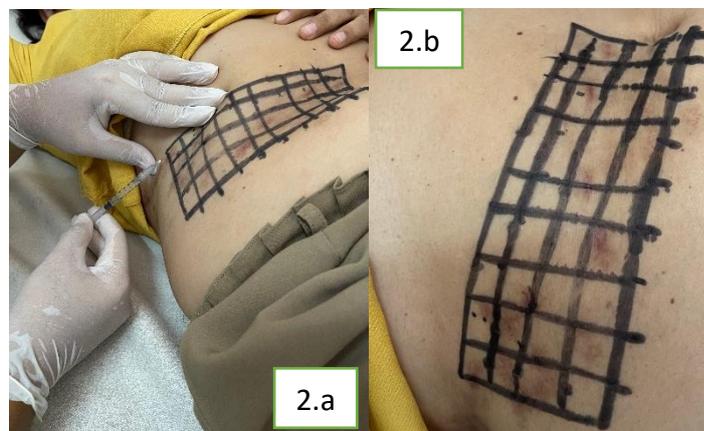
Dari anamnesis didapatkan keluhan nyeri pada daerah perut bagian kanan sejak 10 hari yang lalu dan memberat pada 3 hari sebelum datang ke poliklinik kulit dan kelamin RSUP Sanglah Denpasar. Nyeri dirasakan terus menerus sepanjang hari. Pasien mengeluhkan nyeri

seperti rasa terbakar, tertusuk, dan rasa tidak nyaman. Hal ini menyebabkan pasien mengalami kesulitan tidur pada malam hari dan mengganggu aktivitas keseharian pasien. Munculnya rasa nyeri tersebut pada 10 hari yang lalu disertai dengan munculnya bintil-bintil berisi cairan pada punggung kanan dan ketiak kanan disertai demam. Pasien kemudian mendapat terapi dari dokter berupa, asiklovir 800 mg tiap 4,5 jam intra oral selama 7 hari, asam mefenamat 500 mg tiap 8 jam intra oral, kompres NaCl 0,9% tiap 8 jam pada lesi erosi dan vitamin B1, B6, B12 tiap 24 jam intra oral. Bintil berair dikatakan mulai pecah dan menjadi keropeng kemudian menjadi luka dan luka sembuh sendiri, dikatakan nyeri semakin bertambah dan tidur malam masih terganggu karena adanya nyeri pada luka bekas herpes zoster tersebut.

Pasien tidak pernah mengalami keluhan yang sama sebelumnya. Pasien pernah menderita cacar air saat masih kecil. Pasien memiliki riwayat penyakit kanker kelenjar getah bening sejak 4 tahun yang lalu RSUP Sanglah setiap bulan. Riwayat kencing manis, tekanan darah tinggi pada pasien dan keluarganya disangkal. Pasien adalah seorang pensiunan. Sebelum munculnya keluhan bintil-bintil tersebut, pasien melaporkan merasa kelelahan karena pasien mengurus upacara adat di rumahnya

Pada pemeriksaan fisik didapatkan berat badan pasien 68 kg, tinggi badan 165 cm, keadaan umum baik dan kesadaran kompos mentis. Tekanan darah pasien 100/70 mmHg, frekuensi denyut nadi 88x/menit, frekuensi nafas 20x/menit, suhu aksila 36 c. Pada pemeriksaan mukosa mulut dan kelamin didapatkan normal. Pemeriksaan kuku dan rambut tidak menemukan adanya kelainan. *Visual Analog Scale* (VAS) didapatkan skor 10.

Status dermatologi pada lokasi abdomen dekstra didapati effloresensi: makula-patch hiperpigmentasi multipel, batas tegas, bentuk geografika, ukuran bervariasi dari 0,5 cm x 0,5 cm sampai 1 cm x 3 cm, tersebar diskret, beberapa konfluens, distribusi setinggi dermatom T11-T12.



Gambar 2.a-b makula-patch hiperpigmentasi multipel, batas tegas, bentuk geografika, ukuran bervariasi dari 0,5 cm x 0,5 cm sampai 1 cm x 3 cm.

Diagnosis kerja pada penderita adalah follow up herpes zoster abdominalis dekstra setinggi T11-T12 dan herpetik neuralgia. pasien berikan terapi botulinum toxin dengan 0,1 cc berisikan 5 IU intradermal. dengan tambahan obat berupa vitamin B1,B6,B12 tiap 24 jam intraoral. Pasien dan pendamping juga diberi KIE mengenai diagnosis, penyebab, rencana, tujuan dan target perawatan, dosis, manfaat dan efek samping obat yang diberikan.

KASUS KETIGA

Pasien perempuan, usia 50 tahun, suku Bali, warga negara Indonesia, dengan nomor rekam medis 21027836, pada tanggal 15 desember 2021 datang kontrol ke poliklinik kulit dan kelamin RSUP Sanglah Denpasar dengan riwayat herpes zoster di daerah paha kiri

Dari anamnesis didapatkan keluhan nyeri pada daerah paha bagian kiri sejak 13 hari yang lalu dan memberat pada 5 hari sebelum datang ke poliklinik kulit dan kelamin RSUP Sanglah Denpasar. Nyeri dirasakan terus menerus sepanjang hari. Pasien mengeluhkan nyeri seperti rasa terbakar, tertusuk, dan rasa tidak nyaman. Hal ini menyebabkan pasien mengalami kesulitan tidur pada malam hari dan mengganggu aktivitas keseharian pasien. Munculnya rasa nyeri tersebut pada 10 hari yang lalu disertai dengan munculnya bintil-bintil berisi cairan pada paha kiri disertai demam. Pasien kemudian mendapat terapi dari dokter berupa, asiklovir 800 mg tiap 4,5 jam intra oral selama 7 hari, asam mefenamat 500 mg tiap 8 jam intra oral, kompres NaCl 0,9% tiap 8 jam pada lesi erosi dan vitamin B1, B6, B12 tiap 24 jam intra oral. Bintil berair dikatakan mulai pecah dan menjadi keropeng kemudian menjadi luka dan luka sembuh sendiri, dikatakan nyeri semakin bertambah dan tidur malam masih terganggu karena adanya nyeri pada luka bekas herpes zoster tersebut.

Pasien tidak pernah mengalami keluhan yang sama sebelumnya. Pasien pernah menderita cacar air saat masih kecil. Pasien memiliki riwayat gagal jantung kronis dan rutin kontrol ke poli jantung RSUP Sanglah setiap bulan. Riwayat kencing manis, tekanan darah tinggi, alergi obat, dan keganasan pada pasien dan keluarganya disangkal. Pasien adalah seorang pensiunan. Sebelum munculnya keluhan bintil-bintil tersebut, pasien melaporkan merasa kelelahan karena pasien mengurus upacara adat di rumahnya

Pada pemeriksaan fisik didapatkan berat badan pasien 68 kg, tinggi badan 165 cm, keadaan umum baik dan kesadaran kompos mentis. Tekanan darah pasien 100/70 mmHg, frekuensi denyut nadi 88x/menit, frekuensi nafas 20x/menit, suhu aksila 36,3 °C, *Visual Analog Scale* (VAS) didapatkan skor 7. Pada status generalis pasien didapatkan kepala normosefali, pada pemeriksaan kedua mata tidak nampak kedua konjungtiva mata hiperemi, tidak tampak anemis dan ikterus, serta refleks pupil baik dan simetris. Tidak ditemukan adanya pembesaran kelenjar getah bening leher. Pemeriksaan telinga, hidung, dan tenggorok tidak ditemukan kelainan. Pemeriksaan toraks menunjukkan suara jantung (S1 dan S2) tunggal iregular terdapat murmur. Pada paru ditemukan suara nafas vesikuler tanpa adanya ronkhi ataupun *wheezing*. Pada pemeriksaan abdomen, bising usus dalam batas normal, tidak ditemukan distensi dan tidak terdapat pembesaran hepar dan lien. Pada pemeriksaan ekstremitas, keempat ekstremitas teraba hangat dan tidak ditemukan edema. Pada pemeriksaan mukosa mulut dan kelamin didapatkan normal. Pemeriksaan kuku dan rambut tidak menemukan adanya kelainan.

Status dermatologi pada lokasi femur sinistra didapati effloresensi: makula-patch hiperpigmentasi multipel, batas tegas, bentuk geografika, ukuran bervariasi dari 0,4 cm x 0,5 cm sampai 4 cm x 5 cm, beberapa konfluens, distribusi setinggi dermatom L2-L3.



Gambar 3.a-c makula-patch hiperpigmentasi multipel, batas tegas, bentuk geografika, ukuran bervariasi dari 0,4 cm x 0,5 cm sampai 4 cm x 5 cm. Gambar 3.b injeksi botulinum toxin intradermal

Sebagai pemeriksaan tambahan, dilakukan pemeriksaan Tzanck, gram (dasar erosi), kultur (dasar erosi), dan pemeriksaan darah. Pemeriksaan Tzanck menemukan adanya sel datia berinti banyak. Pemeriksaan gram dasar luka mendapatkan adanya leukosit 10-20/lapang pandang besar (lpb) dan ditemukan bakteri kokus gram positif >50/lpb. Dilakukan pula pemeriksaan kultur dasar luka dan sedang menunggu hasil. Pemeriksaan darah lengkap (DL) mendapatkan hasil eritrosit $5,15 \times 10^3/\mu\text{L}$ (4,0-5,2); hemoglobin 14,9 g/dL (12,0-16,0); hematokrit 45,41% (36-46); trombosit $213 \times 10^3/\mu\text{L}$ (140-440); leukosit $6,24 \times 10^3/\mu\text{L}$ (4,0-11,0); neutrofil $4,78 \times 10^3/\mu\text{L}$ (2,5-7,5); limfosit $0,796 \times 10^3/\mu\text{L}$ (1,0-4,0); monosit $0,608 \times 10^3/\mu\text{L}$ (0,1-1,2); eosinofil $0,012 \times 10^3/\mu\text{L}$ (0-0,5) dan basofil $0,042 \times 10^3/\mu\text{L}$ (0-0,1). Pemeriksaan fungsi hati memperoleh hasil SGOT 22,4 IU/L (11-27); SGPT 20,3 IU/L (11-34), gula darah sewaktu 113 mg/dL (70-140) dan albumin 2,99 g/dL (3,4-4,8). Pemeriksaan fungsi ginjal mendapatkan BUN 17 mg/dl (8-23) dan kreatinin 0,67 mg/dL (0,5-0,9). Pemeriksaan elektrolit memperoleh kadar natrium 137 mmol/L (136-145), kalium 3,57 mmol/L (3,5-5,1) dan klorida 94,2 mmol/L (94-110).

Dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium diperoleh diagnosis kerja follow up neuralgia paska herpetic femoralis sinistra setinggi L2-L3.

Penatalaksanaan yang diberikan kepada pasien adalah injeksi botulinum toxin A dengan 0,1 cc berisikan 5 IU intradermal. dengan tambahan obat berupa vitamin B1,B6,B12 tiap 24 jam intraoral. Pasien dan pendamping juga diberi KIE mengenai diagnosis, penyebab, rencana, tujuan dan target perawatan, dosis, manfaat dan efek samping obat yang diberikan.

PEMBAHASAN

Neuralgia paska herpetika (NPH) merupakan komplikasi herpes zoster yang tersering ditemukan. NPH didefinisikan secara bervariasi sebagai setiap nyeri yang timbul setelah 1, 3, 4 atau 6 bulan setelah timbulnya lesi herpes zoster,¹¹ namun sebagian besar definisi yang ada saat ini berfokus pada nyeri yang timbul dalam jangka waktu 3 bulan setelah erupsi herpes zoster menghilang.^{4,11}

Nyeri merupakan gejala utama dari herpes zoster, dimana 84% pasien akan merasakan nyeri sebelum timbulnya lesi dan 89% pasien akan merasakan nyeri pada saat erupsi terjadi.¹² Beberapa penelitian membagi nyeri herpes zoster ke dalam 3 fase, yaitu 1. Fase akut: fase nyeri yang timbul bersamaan dengan lesi kulit dan menetap sampai 30 hari, 2. Fase subakut: nyeri menetap antara 30 hari sampai 120 hari setelah onset lesi kulit, 3. Fase kronis (NHP) dimana nyeri menetap lebih 3 bulan setelah penyembuhan lesi kulit herpes zoster.⁶

Dari beberapa penelitian klinis, 12- 15% pasien herpes zoster akan mengalami NPH.^{11,13} Baik frekuensi dan durasi NPH keduanya meningkat seiring dengan bertambahnya usia. 40% - 50% pasien yang menderita herpes zoster adalah pasien yang berusia diatas 60 tahun, dan 10% - 20% diantara pasien ini mengalami NPH.¹⁴ Hasil penelitian multisenter di Amerika yang dilakukan oleh *Shingles Prevention Study*, menunjukkan bahwa pada pasien berusia diatas 60 tahun, 12,4% pasien tetap merasakan nyeri sampai 3 bulan kemudian dan 41 % tetap merasakan sampai 6 bulan.¹⁵

Terdapat korelasi yang signifikan antara usia dan insiden NPH. NPH lebih sering dijumpai pada orang tua, dan jarang ditemukan pada orang imunokompeten yang berusia lebih muda dari 50 tahun.^{6,11} Faktor risiko utama terjadinya NPH selain bertambahnya usia yaitu adanya nyeri prodromal, beratnya nyeri selama fase akut dari Herpes zoster, ruam kulit yang lebih luas, gangguan sensorik yang lebih luas pada dermatom yang terkena Herpes Zoster dan keadaan immunosupresi.^{6,16}

Kasus Pertama adalah seorang pria, Seorang laki-laki, usia 59 tahun, suku Bali, dari anamnesis didapatkan 10 hari sebelum datang ke poliklinik kulit dan kelamin RSUP Sanglah menderita herpes zoster. Sebelumnya timbul keluhan dikulit berupa bintil berair berkelompok

pada punggung kanan dan ketiak kanan, nyeri hebat saat timbul lesi kulit juga dirasakan, lesi bertambah banyak dari punggung bagian kanan sampai ketiak kanan. Setelah 3 bulan, pasien mengeluh tetap merasakan nyeri meskipun lesi pada kulit telah menyembuh.

Kasus kedua pasien perempuan, usia 54 tahun, suku Bali, Dari anamnesis didapatkan keluhan nyeri pada daerah paha bagian kiri sejak 13 hari yang lalu dan memberat pada 5 hari sebelum datang ke poliklinik kulit dan kelamin RSUP Sanglah Denpasar. Nyeri dirasakan terus menerus sepanjang hari. Pasien mengeluhkan nyeri seperti rasa terbakar, tertusuk, dan rasa tidak nyaman. Hal ini menyebabkan pasien mengalami kesulitan tidur pada malam hari dan mengganggu aktivitas keseharian pasien. Munculnya rasa nyeri tersebut pada 10 hari yang lalu disertai dengan munculnya bintil-bintil berisi cairan pada punggung kanan dan ketiak kanan disertai demam. Pasien kemudian mendapat terapi dari dokter berupa, asiklovir 800 mg tiap 4,5 jam intra oral selama 7 hari, asam mefenamat 500 mg tiap 8 jam intra oral, kompres NaCl 0,9% tiap 8 jam pada lesi erosi dan vitamin B1, B6, B12 tiap 24 jam intra oral. Bintil berair dikatakan mulai pecah dan menjadi keropeng kemudian menjadi luka dan luka sembuh sendiri, dikatakan nyeri semakin bertambah dan tidur malam masih terganggu karena adanya nyeri pada luka bekas herpes zoster tersebut.

Kasus Ketiga 50 Dari anamnesis didapatkan keluhan nyeri pada daerah paha bagian kiri sejak 13 hari yang lalu dan memberat pada 5 hari sebelum datang ke poliklinik kulit dan kelamin RSUP Sanglah Denpasar. Nyeri dirasakan terus menerus sepanjang hari. Pasien mengeluhkan nyeri seperti rasa terbakar, tertusuk, dan rasa tidak nyaman. Hal ini menyebabkan pasien mengalami kesulitan tidur pada malam hari dan mengganggu aktivitas keseharian pasien. Munculnya rasa nyeri tersebut pada 10 hari yang lalu disertai dengan munculnya bintil-bintil berisi cairan pada paha kiri disertai demam. Pasien kemudian mendapat terapi dari dokter berupa, asiklovir 800 mg tiap 4,5 jam intra oral selama 7 hari, asam mefenamat 500 mg tiap 8 jam intra oral, kompres NaCl 0,9% tiap 8 jam pada lesi erosi dan vitamin B1, B6, B12 tiap 24 jam intra oral. Bintil berair dikatakan mulai pecah dan menjadi keropeng kemudian menjadi luka dan luka sembuh sendiri, dikatakan nyeri semakin bertambah dan tidur malam masih terganggu karena adanya nyeri pada luka bekas herpes zoster tersebut.

Patogenesis NPH yaitu adanya perlukaan neuronal yang berefek, baik pada komponen sentral maupun perifer dari sistem saraf. Replikasi virus di dalam ganglion dorsalis menyebabkan respon inflamasi berupa pembengkakan, perdarahan, nekrosis dan kematian sel neuron. Kemudian virus akan menyebar secara sentrifugal sepanjang saraf menuju ke kulit, menyebabkan inflamasi dan kerusakan saraf perifer.^{6,10} Kadang-kadang virus menyebar secara sentripetal ke arah medula spinalis (mengenai area sensorik dan motorik) serta batang otak. Hal ini menyebabkan sensitisasi ataupun de-afereisasi elemen saraf perifer dan sentral.¹⁴

Sel-sel ganglion berukuran besar dirusak oleh virus dan yang tersisa adalah sel-sel berukuran halus. Dampaknya adalah tidak terjadinya sumasi temporal sehingga proses modulasi pada kornu posterior tidak berjalan secara normal, dan akibatnya tidak terjadi proses antara sistem analgesik endogen dengan asupan nyeri yang masuk ke kornu posterior. Hal ini dapat mengakibatkan munculnya gejala hiperalgesia (nyeri berat yang dihasilkan oleh stimulus yang secara normal menghasilkan nyeri yang ringan). Signal impuls tiba pada waktu yang bersamaan ke inti thalamus dan sebagian besar dihantarkan oleh serabut halus, yang merupakan serabut penghantar impuls nyeri.^{11,12,16} Kedatangan impuls yang serentak dalam jumlah yang besar dipersepsikan sebagai nyeri hebat yang sesuai dengan sifat neuralgia, sensitisasi sentral disebabkan oleh aktivitas ektopik dari serabut saraf aferen. Pelepasan isometrik yang persisten dari serabut saraf menginduksi sensitisasi sentral dimana N-metil-D-aspartat berperan utama dan menyebabkan persepsi yang persisten dari nyeri. Kerusakan serabut saraf ini menetap pada pasien NPH.^{16,17}

NPH sering mengenai dermatom regio torakal (>50%) diikuti divisi oftalmik pada regio trigeminal dan regio saraf kranial lainnya (10-20%), regio servikal (10-20%) kemudian

dermatom lumbar (10-20%) dan sakral (2-8%).^{19,20} Pasien NPH biasanya mengeluh nyeri yang bersifat konstan (dideskripsikan sebagai rasa terbakar, dalam, berdenyut), nyeri yang intermiten (nyeri seperti ditusuk, ditembak) dan/atau nyeri yang dibangkitkan oleh stimulus seperti alodinia. Alodinia (nyeri yang dibangkitkan oleh stimulus yang secara normal tidak menimbulkan nyeri) merupakan nyeri yang terdapat pada hampir 90% pasien NPH. Keluhan sensoris lain yang dapat juga yaitu sensitif terhadap perubahan temperatur dan rasa baal terhadap lesi.^{18,19} Nyeri seperti ini dapat menimbulkan gangguan tidur, depresi, anoreksia, penurunan berat badan, kelelahan kronis dan mengganggu aktivitas sehari-hari seperti berpakaian, mandi, belanja, memasak, pekerjaan rumah dan dalam melakukan perjalanan.¹⁷

Pada kasus pertama, kedua, dan ketiga pasien mengalami keluhan nyeri pada tempat herpes zoster yang telah sembuh pada dermatom setinggi dermatom T1-T3, T11-T12, dan L2-L3. Ketiga kasus memiliki kemiripan nyeri dan gejala dirasakan seperti rasa tertusuk, terbakar, dan kesemutan. Pasien juga mengeluh timbul rasa tidak nyaman saat kulit tersentuh baik oleh tangan atau udara, hal ini mengganggu aktivitas pasien sehari-hari. Pasien mengalami gangguan tidur dan stress akibat dari rasa nyeri yang dirasakan.

NPH termasuk nyeri neuropatik, yakni nyeri yang disebabkan oleh kerusakan atau disfungsi primer pada sistem saraf. Terdapat 3 skala penilaian nyeri yang umum digunakan untuk menilai intensitas nyeri yaitu *Verbal Rating Scale* (VRS), *Visual Analogue Scale* (VAS) dan *Numerical Rating Scale* (NRS). Pada VRS terdapat range dari “tanpa nyeri” sampai “nyeri hebat”. Pada VAS intensitas nyeri sepanjang garis 10 cm disertai mimik wajah. Tanda pada kedua ujung garis pada VAS ini dapat berupa angka atau pernyataan deskriptif. Ujung yang satu mewakili tidak ada nyeri, sedangkan ujung yang lain mewakili rasa nyeri terparah yang mungkin terjadi. Pada NRS diukur intensitas nyeri dari 0 sampai 10.^{15,19,21}

Vitamin B kompleks (B1, B6 dan B12) memainkan peran mendasar dalam sistem saraf baik secara struktural maupun dalam mempertahankan fungsi sistem saraf yang tepat. Semakin banyak bukti dalam literatur untuk menunjukkan bahwa vitamin B kompleks berkontribusi untuk perbaikan saraf, baik dalam percepatan regenerasi jaringan saraf dan pemulihan fungsi saraf dengan berbagai mekanisme. Penelitian yang dilakukan Martins Gazoni menyimpulkan Studi yang ada, meskipun jarang dan heterogen, telah menunjukkan bahwa vitamin B kompleks memiliki efek analgesik. Vitamin B kompleks dianggap aman dan berbiaya rendah dan telah terbukti menjadi pilihan yang baik untuk membantu terapi analgesik.³⁰

Dewasa ini, penelitian dan perkembangan obat-obatan berkembang dengan pesat. Namun sampai saat ini, belum ada terapi tunggal yang efektif dalam menangani NPH. NPH masih merupakan salah satu masalah dalam bidang kesehatan yang penting karena NPH lebih sering diderita oleh orang tua, dan pemberian obat-obatan pada orang tua sering menimbulkan efek samping, sehingga diperlukan perhatian dalam pemilihan kombinasi terapi.¹⁰

Terapi pada NPH memang masih cukup abstrak penatalaksanaannya. Belum diketahui algoritma khusus untuk penanganan NPH sehingga hal ini menjadi tantangan tersendiri bagi pelaku medis. Terdapat beberapa pendekatan yang dapat dilakukan dalam memberikan terapi pada pasien NPH. Pendekatan yang pertama adalah pendekatan multi-modalitas yang kerap digunakan untuk memperoleh hasil yang maksimal. Pendekatan ini meliputi kombinasi obat-obatan topikal dan sistemik, relaksasi, intervensi psikologi dan dukungan sosial. Terapi topikal meliputi agen anestesi, *capsaicin* dan berbagai sediaan anti-inflamasi, sedangkan terapi sistemik meliputi opioid, antikonvulsan, antidepresan (penghambat pengambilan kembali noreadrenalin dan serotonin, seperti duloxetine dan venlafaxine), serta antidepresan trisiklik (*amitriptilin*, *nortriptilin* atau *desipramine*).

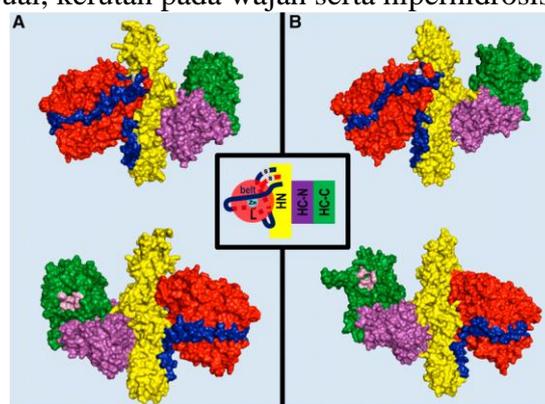
Selain itu, terdapat terapi tambahan yang juga kerap digunakan pada saat ini. Salah satu terapi tambahan yang dapat diberikan kepada pasien adalah pemberian Botulinum toxin A (BTX-A). Botulinum toxin A (BTX-A) merupakan neurotoksin yang dihasilkan oleh bakteri *Clostridium botulinum* yang menghambat pelepasan neurotransmitter nyeri dan mengurangi

inflamasi neurogenik. Dua uji kontrol acak dilakukan dengan injeksi subkutan di sekitar lokasi nyeri menggunakan kurang dari 200 unit BTX-A. Kedua penelitian menunjukkan perbaikan dari skor *visual analog scale* (VAS), tidur dan penurunan penggunaan opioid. Profil keamanan dari penggunaan BTX-A untuk terapi nyeri neuropati secara umum baik. Intervensi dengan target khusus lebih dipilih apabila area yang terkena meliputi distribusi *nerve root* tunggal. *Pulsed radiofrequency* (PRF) menggunakan aliran radiofrekuensi yang diberikan secara cepat terhadap target saraf untuk merubah membran neuronal dan mengganggu persinyalan nyeri tanpa merusak jaringan saraf.

Botulinum Neurotoksin (BTX) merupakan protein neurotoksin yang dihasilkan oleh *strain* neurotoksigenik dari bakteri pembentuk sporan dan anaerobik dari genus *Clostridium* (*Clostridium botulinum*, *Clostridium bityrricum*, *Clostridium barati* dan *Clostridium argentinensis*). BTX ini merupakan metalloproteinase yang memecah *vesicle-associated membran protein* (VAMP), serupa dengan *tetanus neurotoxin* (TeNT) namun memiliki serologi yang berbeda. BTX disintesis sebagai sebuah bentuk inaktif dari 1285 asam amino, polipeptida rantai tunggal dengan berat 150 kDa, yang dipotong dengan protease dan dihubungkan oleh ikatan disulfida yang kuat. Pemotongan ini membentuk toksin matur dan aktif secara farmakologi menjadi cincin ringan (50-kDa) dan cincin berat (100-kDa) yang dihubungkan dengan ikatan disulfida, interaksi nonkovalen, dan sebuah segmen unik tersusun atas N terminus dan H, disebut “*belt*” yang mengelilingi domain L globular (Gambar 2.5). Reduksi pada interaksi tunggal ikatan S-S menyebabkan pelepasan aktivitas metalloprotease cincin L.

Cincin H terdiri dari dua domain 50 kDa (bagian amino-terminal, HN, dan bagian ujung kaban, HC) dan molekul BTX-A1 dan -B1. Sisi C-terminal pada domain HC (subdomain HC-C, 25 kDa) memediasi interaksi dari BTX dengan area yang tidak termeylinasi dari motor neuron, menciptakan interaksi kuat dan cepat dari toksin dengan ujung saraf kolinergik perifer. Domain HN (kuning, pada Gambar 2.5) memainkan peran penting dalam translokasi cincin L melewati membran vesikel endositik menuju sitosol. Domain ini terdiri dari dua bagian panjang dan empat bagian pendek *α-helices paralel*.

Food and Drug Administration (FDA) telah menyetujui penggunaan BTX sebagai terapi strabismus pada tahun 1989 dan sejak itu penggunaannya telah dimanfaatkan untuk terapi kelainan neurologi lain seperti distonia otot dan diskinesia. Indikasi penggunaan BTX telah berkembang pada dekade terakhir untuk terapi kelainan yang disebabkan oleh kontraksi otot berlebihan serta tidak sesuai, kerutan pada wajah serta hiperhidrosis.



Gambar 4 Struktur molekul BTX/A1 dan BTX/B1. Struktur kristal BTX-A1 (A) dan BTX-B1 (B) direpresentasikan sebagai model pengisian ruang dari dua permukaan berlawanan dari setiap molekul toksin yang menunjukkan organisasi tiga domain toksin: subdomain HC-C pengikat neurospesifik (hijau), subdomain HC-N menyerupai-lektin (ungu), domain HN translokasi (kuning), dan domain L metalloprotease (merah). Rongga merah muda di subdomain HC-C yang ditampilkan di panel bawah adalah lokasi pengikatan polysialogangliosida. Sabuk peptida (ditunjukkan dengan warna biru) yang mengelilingi domain L dan ikatan disulfida antar

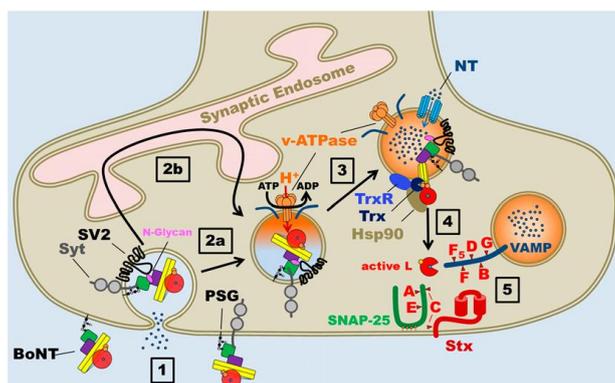
rantai (putih di panel atas) yang menghubungkan domain L dan HN, yang menstabilkan struktur, juga ditampilkan.

BTX memiliki tujuh tipe neurotoksin berbeda yang diberikan tanda sesuai alfabet (A-G), dibedakan berdasarkan antiserum hewan yang terdapat di dalamnya. Analisis genetik molekular menggunakan teknik *sequencing* generasi terbaru, menemukan kode gen dari berbagai BTX baru. Temuan-temuan tersebut dapat diklasifikasikan dalam serotipe yang telah ada sebelumnya namun dengan sekuens asam amino yang berbeda.

Botulinum toxin A (BTX-A) dan B (BTX-B) merupakan jenis BTX yang paling banyak digunakan. BTX-A memiliki berat molekul sekitar 900.000 dan merupakan protein rantai ganda. Rantai ringan (*light chain/LC*) aktif, sedangkan rantai berat (*heavy chain/HC*) tidak aktif (Park, 2017). Beberapa contoh BTX-A meliputi onabotulinumtoxin A (A/Ona, BOTOXR Allergan), abobotulinumtoxinA (A/Abo, Dysport[®] Ipsen), dan incobotulinumtoxinA (A/Inco, Xeomin[®] Merz), sedangkan BTX-B misalnya rimabotulinumtoxin B (B/Rima, Myobloc[®]/Neurobloc[®] ElanPharmaceuticals). Toksin-toksin ini memiliki perbedaan dalam hal kompleksitas, kemurnian, potensi, dosis dan imunogenisitas.¹⁹ Baik BTX-A dan BTX-B efektif pada nyeri neuropati. BTX-B mampu memperbaiki alodinia dan hiperalgesia pada tikus yang diinduksi mononeuropati melalui ligasi saraf dan polineuropati menggunakan cisplatin.

BTX merupakan contoh eksotoksin bakteri yang menargetkan substrat intraseluler. Toksin ini berevolusi membentuk sebuah organisasi terstruktur yang dirancang untuk mengirimkan domain metalloprotease ke sitosol sel penjamu dan hal ini dicapai dengan mengeksploitasi berbagai fungsi fisiologi ujung saraf. Ikatan unik dari BTX ke saraf terminal terjadi karena kemampuannya untuk berinteraksi dengan dua reseptor independen di membran presinaps: polisialoganglioside (PSG) dan domain luminal *glycosylated* dari protein vesikel sinaps yang memediasi internalisasi BTX. Mekanisme intoksikasi saraf terminal oleh BTX terbagi menjadi lima tahapan (Gambar 2.6): (1) ikatan dengan saraf terminal, 2) internalisasi ke dalam kompartemen endositik, 3) pH rendah mendorong translokasi rantai L melewati membran vesikel, 4) pelepasan rantai L di sitosol dengan reduksi ikatan disulfida, dan 5) memecah SNARE untuk memulai blok pelepasan neurotransmitter dan menghasilkan paralisis.

BTX mengikat akseptor di ujung saraf dan memasuki ujung saraf melalui endositosis yang dimediasi reseptor. Rantai ringan (LC) mengikat protein eksogen yang terlibat dalam eksositosis dan memecah ikatan peptida dari transporter protein untuk memblokir eksositosis dan sekresi asetilkolin. Domain pengikat reseptor terminal-C, yang merupakan rantai berat (HC) BTX, berikatan dengan reseptor gangliosida dan protein spesifik pada membran sel. Pengikatan ini menginduksi endositosis HC-LC. Secara umum, asetilkolin yang mengikat reseptor asetilkolin pada *endplate* motorik diperlukan untuk kontraksi otot. Pada saat ini, proses eksositosis asetilkolin diperlukan dalam membran presinaptik. Proses eksositosis asetilkolin normal membutuhkan tiga protein: *synaptosomal associated protein-25* kDa (SNAP-25), syntaxin, dan *vesicle-associated membrane protein* (VAMP)/sinaptobrevin dalam membran presinaptik. Protein ini disebut protein *soluble N-ethylmaleimide* (SNARE). Sebagai endoprotease yang bergantung pada zinc, LC BTX memotong SNARE intraseluler. Pembelahan ini mengganggu transportasi protein yang dimediasi SNARE dan pelepasan transmitter, memblokir inervasi otot di *junction* neuromuskuler dan mengakibatkan paralisis flaksid. Efek LC BTX dapat bertahan dalam hitungan hari hingga bulan.



Gambar 5 Mekanisme kerja botulinum neurotoksin dalam menimbulkan intoksikasi pada saraf terminal. Langkah pertama (1) adalah pengikatan domain HC (hijau) ke reseptor polysialogangliosida (PSG) dari membran presinaptik (abu-abu dan hitam), diikuti dengan pengikatan ke reseptor protein. BTX kemudian diinternalisasi di dalam SV, yang secara langsung didaur ulang (2a) atau di dalam SV yang bergabung dengan endosom sinaptik dan masuk kembali ke siklus SV (2b). Asidifikasi (oranye) dari vesikel, yang dioperasikan oleh v-ATPase (oranye), mendorong akumulasi neurotransmitter (titik biru) melalui transporter neurotransmitter vesikular (biru muda). Protonasi BTX menyebabkan translokasi membran rantai L ke dalam sitosol (3), yang dibantu oleh domain HN (kuning). Rantai L (merah) dilepaskan dari domain HN oleh aksi sistem reduktasethioredoksin thioredoxin (TrxR-Trx, biru dan biru tua) dan Hsp90, yang mengurangi ikatan disulfida antar rantai (oranye) dan menghindari agregasi dari protease (4). Di sitosol, rantai L menampilkan aktivitas metaloprotease (5).

BTX juga mengurangi dan merubah nyeri neuropati pada model hewan melalui beberapa mekanisme berikut. BTX menghambat sekresi mediator nyeri (substansi P, glutamate, *calcitonin gene related protein* [CGRP]) dari ujung saraf dan dorsal root ganglion (DRG), menurunkan inflamasi lokal sekitar ujung saraf, deaktivasi kanal natrium dan meningkatkan transportasi akson (Gambar 6).

1) BTX menghambat pelepasan mediator nyeri dari ujung saraf perifer, DRG dan neuron medula spinalis

Efek BTX pada sekresi neurotransmitter sensoris telah ditunjukkan dalam berbagai model hewan. BTX menurunkan pelepasan CGRP normal dan memiliki efek terhadap jalur TRPV1. BTX memotong SNARE neuronal dan memblokir sekresi neurotransmitter di model kultur sel neuron ganglion sensoris. Penelitian lain menunjukkan BTX secara signifikan menurunkan kadar protein TRPV1. TRPV1 memainkan peran penting dalam nyeri artritis dan dilakukan penelitian untuk melihat hubungan antara efek antinosiseptif dari BTX dan ekspresi TRPV1 di DGR dari tikus dengan nyeri artritis. Level protein BTX atau TRPV1 secara signifikan menurun, sehingga dapat disimpulkan, mekanisme antinosiseptif dari BTX adalah dengan menurunkan ekspresi TRPV1 melalui inhibisi *trafficking* membran plasma.

2) BTX mengurangi Inflamasi

Cylophosphamide (CYP) diinjeksikan ke kandung kemih tikus untuk menginduksi sistisis oleh karena CYP dan HCL diinjeksi ke kandung kemih untuk menginduksi cedera akut. Kandung kemih kemudian diambil dan dibandingkan dengan kelompok Sham. CGRP dan substansi P secara signifikan meningkat pada kelompok cedera akut dibandingkan dengan kelompok kontrol, substansi P juga secara signifikan meningkat pada kelompok sistisis yang diinduksi CYP. Setelah diberikan BTX, tingkat neurotransmitter secara signifikan menurun. Hal ini menunjukkan bahwa BTX memiliki efek anti-inflamasi

terhadap inflamasi kronis dan cedera akut. Efek anti-inflamasi dari BTX menurunkan pelepasan neurotransmitter perifer dan mediator inflamasi.

Efek BTX ini disangkal oleh beberapa peneliti yang menunjukkan tidak adanya perbedaan edema dan ekstrasvasasi protein plasma pada kelompok tikus yang diinjeksi BTX dan tanpa BTX. Peneliti lain juga melaporkan bahwa kelompok BTX dan kelompok kontrol tidak memiliki efek langsung pada nyeri non-inflamasi akut pada kelompok yang diberikan BTX di kulit yang terpapar Ultraviolet B. Pemberian 20 IU BTX sekali seminggu sebelum injeksi capsaicin pada prostat tikus yang diinduksi prostatitis menunjukkan penurunan signifikan ekspresi cyclooxygenase-2 (COX-2) di spinal sensoris dan motor neuron prostat. COX-2 merupakan enzim kunci yang berperan penting dalam inflamasi dan nyeri.

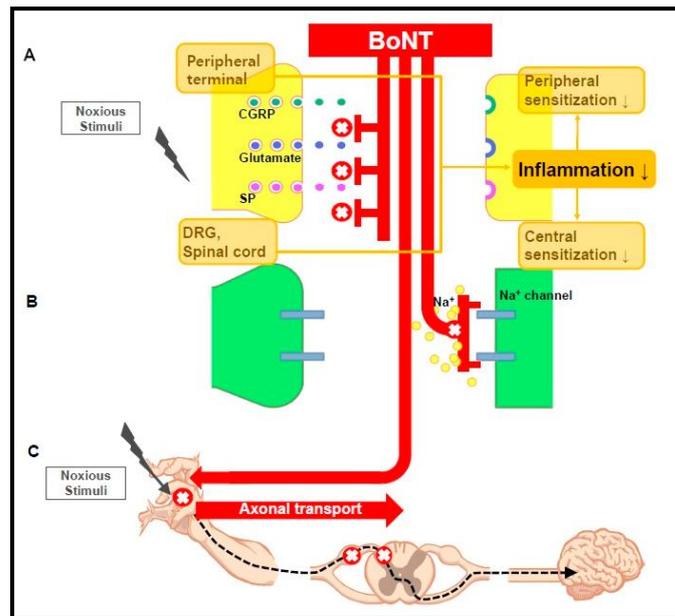
BTX juga menurunkan inflamasi lokal sekitar saraf terminal. Pemberian BTX pada model tikus yang mengalami nyeri inflamasi akibat formalin menunjukkan efek antinociceptif dimulai 5 jam setelah terapi BTX dan menetap selama lebih dari 12 hari. Edema juga berkurang dan tidak diamati adanya kelemahan otot lokal. Pelepasan glutamat yang diinduksi oleh formalin juga secara signifikan berkurang.

3) BTX menyebabkan deaktivasi kanal natrium

BTX menginaktivasi kanal natrium. Arus natrium menstimulasi berbagai fungsi selular, seperti transmisi, sekresi, kontraksi dan sensasi. BTX-A merubah arus natrium dari membran eksitasi neuronal, yang berbeda dari obat anestesi, tetrodotoksin, dan antiepilepsi yang mengontrol keseluruhan arus natrium berdasarkan konsentrasinya.

4) BTX mendorong penghantaran akson

BTX mendorong fungsi penghantaran akson dari perifer ke susunan saraf pusat (SSP) dan pemberian BTX di wajah serta nervus trigeminalis menyebabkan pemotongan SNAP-25 pada nukleus pusat. Selain itu, administrasi sejumlah kecil BTX pada bagian belakang tungkai, mengonfirmasi pemotongan SNAP-25 pada *ventral horn* dan *dorsal horn* dari medula spinalis ipsilateral, sehingga membuktikan fungsi transportasi *axonal retrograde* dari BTX. Efek BTX juga dapat terjadi di kedua sisi setelah melakukan injeksi pada satu sisi tubuh. Difusi ke sirkulasi darah dapat mempengaruhi sistem saraf pusat, namun dosis yang rendah tidak dapat menimbulkan efek samping sistemik. BTX juga memiliki ukuran yang terlalu besar untuk dapat menembus sawar darah otak. Kemungkinan transportasi BTX secara *retrograde* dari lokasi injeksi masih kontroversial.



Gambar 6 Mekanisme kerja BTX dalam mengurangi nyeri. (A) Stimulus *noxious* menyebabkan inflamasi melalui pelepasan neuropeptida dan mediator inflamasi, yang dapat menyebabkan sensitisasi perifer. Aksi ini juga terjadi pada DRG, dorsal horn medula spinalis dan dapat menyebabkan sensitisasi sentral. Toksin botulinum (BTX) menghambat pelepasan mediator nyeri di terminal saraf perifer, DRG, dan neuron medula spinalis, sehingga mengurangi respons inflamasi dan mencegah perkembangan sensitisasi perifer dan sentral. Simbol; SP, zat P; CGRP, *calcitonin gene related protein*; DRG, *dorsal root ganglion*; (B) Hipereksitabilitas dan potensial aksi spontan yang dimediasi oleh saluran Na di neuron sensorik perifer berkontribusi pada patofisiologi nyeri neuropatik. BTX dapat mengontrol nyeri neuropatik dengan memblokir saluran Na; (C) Beberapa BTX tampak berpindah secara retrograde sepanjang akson. SNAP-25 dibelah di dorsal horn medula spinalis dan nukleus sentral setelah sejumlah kecil BTX diadministrasikan secara perifer, sehingga meningkatkan transportasi retrograde dari BTX.

BTX mengombinasikan beberapa sifat-sifat farmakologi yang menguntungkan sehingga menjadikannya sebagai obat yang unik. Obat-obatan ini sangat poten dan neurospesifik, memiliki difusi terbatas ketika diinjeksi secara lokal dan aksinya dapat mengalami *reversible* seiring berjalannya waktu. Sifat ini menjadikan BTX-A1 sebagai terapi yang aman dan memiliki efikasi yang baik untuk pengobatan berbagai sindrom yang ditandai dengan fungsi berlebih dari ujung saraf tertentu.

Pemberian BTX memiliki prosedur tindakan khusus yang harus diperhatikan. Setiap kemasan BTX memiliki panduan penggunaan obat, dimana pemberiannya bersifat khusus bergantung pada sediaan dan metode pengujian yang digunakan. Mereka tidak dapat dipertukarkan dengan sediaan produk BTX lainnya, oleh karena itu, unit aktivitas biologis BTX tidak dapat dibandingkan atau diubah menjadi unit produk toksin botulinum lainnya yang dinilai dengan metode uji spesifik lainnya. BTX (onabotulinumtoxinA) untuk injeksi adalah toksin botulinum tipe A steril dan dikeringkan dengan vakum, yang dihasilkan dari fermentasi *strain Hall Clostridium botulinum* tipe A, dan ditujukan untuk penggunaan intramuskular dan intradermal. BTX dimurnikan dari larutan kultur dengan dialisis dan serangkaian endapan asam ke kompleks yang terdiri dari neurotoksin, dan beberapa protein tambahan. Kompleks dilarutkan dalam larutan natrium klorida steril yang mengandung Albumin Manusia dan disaring steril (0,2 mikron) sebelum diisi dan dikeringkan secara vakum.

Penggunaan BTX yang aman dan efektif tergantung pada penyimpanan produk yang tepat, pemilihan dosis yang tepat, dan rekonstitusi yang tepat serta teknik administrasi. Dosis kumulatif maksimum umumnya tidak melebihi 360 Unit, dalam interval 3 bulan. Dokter yang memberikan BOTOX harus memahami anatomi neuromuskuler yang relevan dari area yang terlibat dan setiap perubahan pada anatomi karena prosedur bedah sebelumnya. Injeksi BTX harus dilakukan secara hati-hati apabila ditemukan adanya peradangan di tempat suntikan yang direncanakan atau ketika kelemahan atau atrofi yang berlebihan terjadi di otot target.

BTX tersedia dalam 50 Unit, 100 Unit, dan 200 Unit per vial sekali pakai. Sebelum injeksi, susun kembali setiap botol BTX yang telah dikeringkan dengan vakum dengan USP Injeksi Sodium Chloride 0,9% steril dan tidak diawetkan. Tentukan jumlah pengencer yang tepat dalam jarum suntik ukuran yang sesuai (Tabel 1), dan perlahan-lahan masukkan pengencer ke dalam botol. Campurkan BTX secara perlahan dengan larutan garam dengan cara memutar vial. Catat tanggal dan waktu rekonstitusi pada label. BTX harus diberikan dalam waktu 24 jam setelah pengenceran. Selama periode waktu ini, BTX yang telah dilarutkan harus disimpan di lemari es (2° hingga 8° C). Pengenceran ini dihitung untuk volume injeksi 0,1 mL. Penurunan atau peningkatan dosis BTX juga dimungkinkan dengan memberikan volume injeksi yang lebih kecil atau lebih besar dari 0,05 mL (penurunan dosis 50%) hingga 0,15 mL (peningkatan dosis 50%). Contoh pelarutan BTX dilakukan dengan melakukan pengenceran BTX-A 100 unit dalam 4 ml larutan saline sehingga didapatkan konsentrasi BTX-A 25 unit per ml.

Tabel 1. Instruksi Pengenceran untuk vial BOTOX (50, 100, dan 200 unit)

50 unit		100 unit		200 unit	
Penambahan pelarut (ml)	Hasil Dosis (Unit per 0,1 ml)	Penambahan pelarut (ml)	Hasil Dosis (Unit per 0,1 ml)	Penambahan pelarut (ml)	Hasil Dosis (Unit per 0,1 ml)
1	5	1	10	1	20
2	2,5	2	5	2	10
4	1,25	4	2,5	4	5
		8	1,25	8	2,5
				10	2

BTX dimasukkan ke dalam jarum suntik steril berukuran tepat sejumlah toksin yang dilarutkan dengan benar, yakni sedikit lebih besar dari dosis yang diinginkan. Gelembung udara di spuit dikeluarkan dan syringe dipasang ke jarum suntik yang sesuai. Patensi jarum harus dikonfirmasi. Jarum dan spuit baru yang steril harus digunakan untuk kontak dengan vial apabila ini mengambil BTX. BTX yang dilarutkan harus jernih, tidak berwarna, dan bebas dari partikel. Produk obat parenteral harus diperiksa secara visual untuk zat partikulat dan perubahan warna sebelum pemberian ke pasien.

Sifat utama BTX-A adalah efek minimal meskipun pada area yang dekat dengan lokasi injeksi. Terdapat kemungkinan difusi lokal atau potensi kebocoran ke sirkulasi sistemik yang bergantung pada beberapa faktor, seperti volume dan kecepatan injeksi, dosis, dan lokasi infeksi. Perlu dicatat bahwa difusi BTX dari lokasi injeksi akan diikuti dengan dilusi progresif dalam jumlah besar di cairan ekstraselular. Seperti yang diketahui, toksin yang telah diinjeksi dan menjadi sangat larut tidak mampu lagi berikatan dengan membran presinaps.

Efek samping yang paling banyak dilaporkan dari injeksi BTX pada kasus nyeri neuropati adalah nyeri selama tindakan. Terdapat satu kasus infeksi kulit lokal ringan yang dilaporkan pada lokasi injeksi, satu hari setelah injeksi. Keluhan ini membaik segera setelah tiga hari pemberian terapi antibiotik oral. Efek samping ini dilaporkan dalam uji acak terkontrol dengan

plasebo pada pasien dengan neuropati diabetes. Peneliti tidak menyatakan pada kelompok mana infeksi terjadi.

Penggunaan BTX-A pada pasien neuralgia trigeminal menunjukkan bahwa tiga pasien mengalami kerutan fasial asimetris setelah penelitian dan satu pasien mengalami ptosis kelopak mata ringan. Penelitian oleh Bohluli et al³² juga menemukan paresis fasial sementara dari cabang nervus fasialis yang kemudian mengalami resolusi spontan pada empat kasus. Hanya satu pasien yang mengalami paresis berat yang memerlukan fisioterapi dan memerlukan waktu selama tiga bulan untuk hilang. Satu pasien yang dilakukan blok simpatetik dengan BTX-A mengalami mual dan muntah yang berat yang dimulai 5 jam setelah injeksi BTX-A, berlangsung selama 2 hari dan membaik secara spontan.

Penggunaan BTX-A untuk nyeri neuropati memiliki komplikasi minor, seperti terbentuknya antibodi dan komplikasi terkait imun ketika sejumlah kecil BTX-A memasuki sistem peredaran darah.¹¹ Beberapa meta analisis dilakukan untuk melihat efek samping pemberian BTX-A pada pasien neuralgia atau NPH. Meta analisis oleh Meng et al³² menginklusi 12 studi acak terkontrol dengan total 495 pasien neuralgia. Tidak ditemukan adanya efek samping bermakna dengan pemberian BTX-A pada sampel penelitian. Secara keseluruhan, 59 dari 142 (41,5%) pasien dalam kelompok BTX-A dan 59 dari 137 (43,1%) pasien dalam kelompok yang diberikan plasebo (saline) melaporkan adanya nyeri pada lokasi suntikan. Sebanyak 5,5% pasien dari kelompok BTX-A dan 7,6% pasien dari kelompok saline menunjukkan adanya hematome pada lokasi suntikan. Sebanyak 14 pasien dari 108 (12,9%) pasien dengan neuralgia trigeminal mengalami asimetri fasial ringan setelah terapi BTX-A. Namun keluhan ini bersifat *self-limited* tanpa memerlukan intervensi tambahan untuk penanganannya. Tidak ada perbedaan signifikan dalam kejadian efek samping antara kelompok yang mendapatkan BTX-A dan lidokain. Hal ini mengindikasikan keluhan paska tindakan seperti nyeri dan hematome kemungkinan disebabkan oleh prosedur injeksi daripada komponen BTX-A.

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa herpes zoster menjadi komplikasi pasca pemberian BTX-A pada wanita berusia 72 tahun yang mengalami migrain kronis. Pasien mengalami herpes zoster oftalmikus lima hari setelah terapi, hal ini diduga diakibatkan oleh reaksi stres lokal pasca kerusakan jaringan yang diinduksi oleh reaktivasi VZV.

Dosis injeksi BTX-A bervariasi antar penelitian dan belum ada dosis pasti yang dipublikasikan untuk penanganan NPH. Sebagian besar pasien dengan neuralgia menerima dosis BTX-A sebesar 100-200 U. Pemberiaannya dapat secara subkutan, intradermal atau intramuskular. Untuk pasien dengan NPH dan neuralgia trigeminal, pemberian secara subkutan atau intradermal lebih disarankan untuk memblokir ujung saraf perifer. Injeksi intramuskular digunakan untuk tipe nyeri neuropati kronis lainnya untuk membantu meredakan spasme otot.

Lokasi injeksi BTX-A pada kasus NPH tidak dijelaskan secara pasti. Mayoritas peneliti menyebutkan sebagai "area yang terkena" atau "dimana nyeri dirasakan". Terdapat penelitian yang menentukan lokasi injeksi dengan menggunakan metode "*follow the pain*". Penentuan lokasi injeksi juga dapat mengikuti sebuah pola (lokasi injeksi berjarak 1 cm satu sama lain untuk mencakup semua cabang yang terlibat) atau dengan pola papan catur. Sebagai contoh dapat dilakukan dengan BTX-A sebanyak 100 IU (5U/rute) yang dilarutkan dalam 4 ml natrium klorida (0,9%), kemudian diinjeksikan secara subkutan dengan pola papan catur meliputi semua area yang terkena menggunakan jarum berukuran 30 G.

Melakukan injeksi secara subkutan, dengan jarak 1,5-2 cm antar suntikan. Masing-masing lokasi injeksi diberikan 5 unit BTX-A. Total dosis ditentukan oleh luas area nyeri, namun tidak melebihi 60 titik injeksi (300 unit). Injeksi kemudian diulang setelah 12 minggu. Pemberian secara intradermal diketahui memberikan 15 IU BTX-A yang dilarutkan dalam 2% lidokain kemudian disuntikkan secara intradermal per 10 cm² luas permukaan yang nyeri menggunakan syring ukuran kecil.

Untuk mengurangi nyeri terkait injeksi, pemberian krim yang berisi lidocaine dan prilocaine dapat dioleskan di area nyeri sekitar 60 menit sebelum injeksi. Pemberian 50% nitrit oksida dan oksigen (sedasi inhalasi) juga dilakukan melalui masker nasal mulai dari 5 menit sebelum prosedur dan selama prosedur. Gel lidokain 2% dapat dioleskan pada permukaan kulit yang akan diinjeksi BTX-A secara intradermal.



Gambar 7 Teknik injeksi botulinum toxin-A (BTX-A). Teknik injeksi subkutan dilakukan untuk memasukkan BTX-A ke area yang terkena (ditandai oleh garis berwarna merah) pada pasien dengan neuralgia paska herpetik servikal. Injeksi subkutan dilakukan menggunakan syringe tuberkulin sekali pakai dengan radius 1-2 cm dan volume 1 ml.

Efek analgesik BTX-A pertama kali dilaporkan pada tahun 1985 dari studi terapi BTX-A untuk distonia servikal yang ditandai dengan kontraksi otot leher dan bahu *involunteer* sehingga menghasilkan nyeri muskuloskeletal yang bermakna. Saat ini, BTX telah mendapat persetujuan FDA untuk diberikan pada penyakit migrain kronis. Sayangnya, belum ada indikasi pasti pemberian BTX pada pasien NPH. Hampir semua penelitian menginklusi pasien berusia lebih dari 18 tahun. Tidak ada penelitian sebelumnya yang mengikut sertakan pasien di bawah usia 18 tahun, sehingga pemberian BTX-A harus mempertimbangkan usia pasien. Durasi NPH berbeda-beda di setiap penelitian. Efek BTX-A menunjukkan hasil memuaskan pada onset 1 bulan, maupun minimal 3 bulan setelah resolusi ruam. Termasuk pada pasien NPH yang tidak berespon terhadap obat-obatan seperti carbamazepine dan fenitoin, namun sebagian besar penelitian tidak menyebutkan kriteria terapi NPH sebelumnya. Riwayat mendapatkan terapi BTX-A sebelumnya tidak banyak disebutkan dalam memilih pasien yang akan mendapatkan BTX-A.

Terdapat kontraindikasi yang telah tercantum dalam kemasan BTX. Adapun kontraindikasi pemberian BTX adalah:

1. Pasien yang diketahui memiliki hipersensitivitas terhadap Botulinum Toksin. BTX dikontraindikasikan pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap sediaan botulinum toksin atau komponen dalam campurannya.
2. Infeksi pada lokasi injeksi. BTX juga dikontraindikasikan untuk diinjeksi apabila terdapat infeksi pada lokasi yang akan disuntik
3. Gangguan hemostasis dan penggunaan obat antikoagulan
4. Memiliki penyakit neuron motorik atau neuropatik. Karena tingginya afinitas dari saraf terminal autonom, BTX harus diberikan secara hati-hati pada pasien dengan disfungsi otonom sebelumnya, seperti myasthenia gravis.
5. Diathesis alergi berat
6. Komorbid penyakit mental atau terminal

7. Hamil atau menyusui. Belum ada bukti definitif mengenai efek merugikan terapi BTX pada kehamilan. Sebagian besar penelitian melaporkan luaran kehamilan paska terapi BTX yang baik. Namun, karena tidak adanya laporan jangka panjang, BTX masuk ke dalam kategori risiko C pada kehamilan dan FDA merekomendasikan pemberiannya hanya pada potensi keuntungan yang sama dengan potensi risiko pada janin.
8. Riwayat penyalahgunaan alkohol atau zat terlarang

Beberapa zat yang berpotensi mempengaruhi efikasi BTX-A tidak boleh dikonsumsi selama terapi dan harus dihentikan setidaknya 10 hari sebelum memulai terapi. Obat-obatan tersebut meliputi: spectinomycin, aminoglycosida dan zat-zat yang menghambat transmisi neuromuskular, seperti pelemas otot non-depolarizing, succinylcholine, dantrolene. Obat-obatan antikoagulan juga harus dihentikan setidaknya 10 hari sebelum memulai terapi, meliputi: 1) antikoagulan oral (dabigatran, rivaroxaban, abixaban, turunan coumarin); dan 2) heparin dan *low molecular weight heparin* pada dosis antikoagulan yang efektif

Pada kasus pertama, kasus kedua dan kasus ketiga, pasien mendapatkan terapi injeksi botulinum toxin tipe A dengan 0,1 titik berisikan 5 IU dan pemberian rutin suplementasi vitamin b1, b6, b12 tiap 24 jam sampai minggu ke-12. Berdasarkan pada kontrol lanjutan yang dilakukan oleh pasien maka dapat dianalisis nilai visual analog. Nilai tersebut sering disebut dengan *Visual Analogue Score* (VAS). Nilai tersebut dapat merepresentasikan rasa sakit yang dirasakan oleh pasien pada beberapa waktu berselang setelah diberikan tindakan BTX. Adapun nilai VAS pada ketiga pasien, yang didapatkan setelah kontrol adalah sebagai berikut:

Tabel 2. VAS Score pada Pasien Pasca Tindakan BOTOX

Nomor Pasien	VAS Score						
	Awal	2 Minggu	4 Minggu	6 Minggu	8 Minggu	10 Minggu	12 Minggu
1	8	2	2	2	2	4	4
2	10	3	3	3	3	5	5
3	7	1	1	1	1	3	3
Rata-Rata	8.3	2	2	2	2	4	4

KESIMPULAN

Telah dilaporkan serial kasus neuralgia pasca herpetika pada seorang Seorang laki-laki, usia 59 tahun, Seorang perempuan, usia 54 tahun, Seorang perempuan, usia 50 tahun dari anamnesis didapatkan keluhan keluhan nyeri pada daerah punggung pasca timbulnya lesi. Pasien-pasien memiliki keluhan serupa mengeluhkan nyeri seperti rasa terbakar, tertusuk, dan rasa tidak nyaman. Keluhan nyeri ini dirasakan bervariasi antara 1 bulan sampai 3 bulan setelah lesi kulit herpes zoster sembuh. Hal ini menyebabkan pasien mengalami kesulitan tidur pada malam hari dan mengganggu aktivitas keseharian pasien.

Pemeriksaan intensitas nyeri dengan pengukuran VAS terdapat penurunan VAS score yang signifikan dari sebelum diberikan injeksi botulinum toxin. Tatalaksana lain yang diberikan adalah vitamin B1, B6, B12. Prognosis pada pasien dapat dikatakan *dubius ad bonam*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Galluzzi KE. Management Strategies for Herpes Zoster and Post herpetic Neuralgia. *JAOA*. 2007; 107(3): S8-S13.
2. Oliveira CA, Castro AP, Miyahira SA. Post-herpetic Neuralgia. *Rev Dor Sao Paulo*. 2016;17(suppl 1): S52-5.
3. Van Wijck AJM, Wallace M, Mekhail N. Herpes Zoster and Post-Herpetic Neuralgia. *Pain Practice*. 2010; 1-10.

4. Delaney A, Colvin LA. Postherpetic Neuralgia: From Preclinical Models to Clinic. *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2009; 6:630-637.
5. Jeon YH. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Practical Consideration for Prevention and Treatment. *Korean J Pain*. 2015; 28:177-184.
6. Singh S, Gupta R, Kaur S, Kaur J. Post-herpetic Neuralgia: A Review of Current Management Strategies. *Indian Journal of Pain*. 2013; 27(1):12-21.
7. Mick G, Hans G. Postherpetic Neuralgia in Europe: The Scale of the Problem and Outlook for The Future. *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*. 2013: 102-108.
8. Johnson P, Becker L, Hapern R, Sweeney M. Real- World Treatment of Post-herpetic Neuralgia with Gabapentin or Pregabalin. *Clinical Drug Investigation*. 2013;33: 35.
9. Chen YT, Wang HH, Wang TJ. Early Application of Low-level Laser May Reduce The Incidence of Postherpetic Neuralgia (PHN). *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75:572-7.
10. Merrick RV, Kahn F, Saraga F. Treatment of Postherpetic Neuralgia with Low Level Laser Therapy. *Practical Pain Management*. 2013; p.1-9.
11. Schmader KE, Oxman MN. Varicella and Herpes Zoster. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2012.p.2383-401.
12. James WD, Berger TG, Elston DM. Viral Disease. *Andrew's Disease of the Skin Clinical Dermatology*. 11ed. United Kingdom 2011; p.374-5.
13. Garroway N, Chhabra S, Landis S. What Measures Relieve Postherpetic Neuralgia?. *The Journal of Family Practice*. 2009; 58(7):384d-384f.
14. Kaye AD, Argoff CE. *Postherpetic Neuralgia*. Cambridge University Press. 2015;1-10.
15. Johnson RW, McElhaney J. Postherpetic Neuralgia in The Elderly. *Int J Clin Pat*. 2009;63:1386-1391.
16. Kaur J, Jyotika K. Approach to a Patient With Postherpetic Neuralgia – A Review. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2012; 22:146-152.
17. Enamandram M, Rathmell JP, Kimball AB. Chronic Pain Management in Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:563-73.
18. Singh N. Postherpetic Neuralgia. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. 2011; 25: 187-189.
19. Kawai K, Rampakakis E, Tsai TT. Predictors of Postherpetic Neuralgia in Patients with Herpes Zoster: A Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies from North and Latin America and Asia. 2015; 34: 126-131.
20. Nagel MA. Postherpetic Neuralgia: New Perspectives on Pathogenesis and Treatment. *Pain Medicine News*. 2015; 1-8
21. Bennett MI. The LANSS Pain Scale: The Leeds Assesment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2010;92:147-157.
22. Aaron Saguil MD, MPH. Herpes Zoster and Post Herpetic Neuralgia: Prevention and Management. *American Journal of Family Physician*. 2017; 656-663
23. Whitney RJ, Volpi A, McKendrick M. Management of Herpes Zoster and Post-Herpetic Neuralgia Now and in The Future. *Journal of Clinical Virology*. 2010 (48); S20-S28.
24. Benjamin Beal. Gabapentin for once-daily treatment of post-herpetic neuralgia: a review. 2012;7 249-255
25. M. Rowbotham, MD; N. Harden, MD. Gabapentin for the Treatment of Postherpetic Neuralgia, *JAMA*. 1998;2(12): 1837 - 1842
26. Mandel A, Hamblin MR. A Reincarnation in Low Level Laser Therapy. *Photon Lasers Med* 2012;2:1-4.
27. Moore KC, Hira N, Kumar PS, Jayakumar CS, Ohhiro T. A Double Blind Crossover Trial Of Low Level Laser Therapy in the Treatment of Post Herpetic Neuralgia. 2006;55(9):104.

28. Falaki F, Nejat AH, Dalirsani Z. The Effect of Low-Level Laser Therapy on Trigeminal Neuralgia: A Review of Literature. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects* 2014;8(1):1-5.
29. Knapp DJ. Postherpetic Neuralgia Case Study of Class 4 Laser Therapy Intervention. *The Clinical Journal of Pain* 2013;29(10):p.6-9.
30. Martins Gazoni, William Rafael. B Complex vitamins for analgesic therapy. Universidade Federal de Sao Paulo.2015:p.52-56