

Tinjauan Pustaka

Diagnosis Dan Tata Laksana Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

Diagnosis And Management Of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

Riwanti Estiasari, Fitria Chandra, Monalisa Remana Sitinjak, Arief Susanto, Kartika Maharani, Darma Imran

*Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia**

Korespondensi ditujukan kepada Pukovisa Prawiroharjo; pukovisa@ac.ui.ac

Editor Akademik: dr. Maula Nuruddin Gaharu, Sp.N

Hak Cipta © 2025 Riwanti Estiasari dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is an autoantibody mediated chronic inflammatory disease that predominantly affects optic nerves and spinal cord. NMOSD patients could experience visual disturbances, sensorimotor disorders, or autonomic disorders aligned with the pathological lesion involvement. Diagnostic criteria of the International Panel for NMO Diagnosis (IPND) 2015 are utilized to establish NMOSD diagnosis. Management of NMOSD encompasses initial and maintenance treatments that aim to prevent disease progression.

Keywords: *Diagnosis, Inflammatory, Management, NMOSD.*

ABSTRAK

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) merupakan penyakit inflamasi kronis yang melibatkan autoantibodi yang umumnya mengenai saraf optik dan medula spinalis. Pasien NMOSD dapat mengalami gangguan penglihatan, gejala sensorimotor, ataupun gangguan fungsi otonom sesuai dengan lesi patologis yang terlibat. Kriteria diagnosis International Panel for NMO Diagnosis (IPND) 2015 digunakan sebagai dasar penegakan diagnosis NMOSD. Pengobatan pasien meliputi tata laksana awal dan rumatan yang bertujuan untuk mencegah progresivitas penyakit.

Kata Kunci: *Diagnosis, Inflamasi, NMOSD, Tata laksana*

1. Pendahuluan

Neuromyelitis optica (NMO) sebelumnya dikenal sebagai penyakit Devic (Devic disease) yaitu suatu kelainan autoimun, yang memengaruhi sistem saraf pusat (SSP), terutama saraf optik dan sumsum tulang belakang.^[1,2] Awalnya, NMO dianggap sebagai varian dari multiple sclerosis (MS) sampai adanya identifikasi terhadap antibodi spesifik yaitu anti immunoglobulin G aquaporin-4 (anti IgG- AQP4) pada tahun 2004 oleh Lennon, dkk.^[2,3]

NMO dan NMOSD sebelumnya dianggap sebagai dua penyakit yang terpisah, tetapi setelah adanya kriteria baru yang dibuat oleh *International Panel for NMO Diagnosis* (IPND) pada tahun 2015, keduanya sekarang disebut sebagai *NMO spectrum disorder* (NMOSD).^[3]

Pasien dengan NMOSD cenderung menunjukkan progresivitas/perburukan defisit neurologis pada setiap serangan (relapse), yang menunjukkan bahwa mencegah terjadinya relaps adalah target terapi yang paling penting dalam NMOSD. Pemberian terapi rumatan pada NMOSD bisa mencegah serangan akut dan mempertahankan remisi.^[4] Dengan terapi yang tepat diharapkan dapat mengurangi kejadian relapse, sehingga mencegah perburukan penyakit dan akhirnya dapat meningkatkan kualitas hidup serta mengurangi biaya perawatan rumah sakit.

2. Metode

Sejarah NMOSD

T.C. Allbutt pada tahun 1870, pertama kali menduga adanya penyakit demielinasi NMO. Pada tahun 1894, Eugne Devic menggunakan istilah 'neuromyélite optique aiguë' yang merupakan bahasa Prancis untuk menyebut NMO akut.^[2,5] NMO awalnya dianggap sebagai varian dari MS karena persamaan manifestasi klinisnya yaitu mielitis dan neuritis optik, serta diketahui adanya kasus relaps sehingga saat itu dinamai sebagai MS optikospinal di Asia.^[5]

Kriteria diagnosis NMO pertama kali dibuat pada tahun 1999 oleh Wingerchuck. Pada tahun 2004 IgG-AQP4 berhasil diidentifikasi dan sejak saat itu diketahui bahwa imunopatologi NMO berbeda dengan MS. Tahun 2006, status IgG-AQP4 seropositif dimasukkan sebagai kriteria pendukung dalam kriteria diagnostik NMO. Sejak tahun 2007, mulai diperkenalkan istilah NMOSD dan pada tahun 2015 kriteria diagnosis terbaru disusun oleh IPND yang digunakan hingga sekarang.^[6]

Epidemiologi NMOSD

NMOSD merupakan penyakit inflamasi susunan saraf pusat yang jarang ditemukan, dengan manifestasi klinis berupa neuritis optik, mielitis, serta sindrom otak dan batang otak tertentu. NMOSD yang merupakan penyakit astrositopati, saat ini dikelompokkan menjadi NMOSD dengan IgG-AQP4 seropositif dan seronegatif. Pada NMOSD dengan IgG-AQP4 seronegatif perlu dipertimbangkan kemungkinan penyakit demyelinisasi *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein* (MOG) atau dikenal juga dengan *MOG- Antibody associated Disease* (MOGAD).

Kasus NMOSD dengan IgG-AQP4 seropositif lebih banyak pada perempuan dibanding laki-laki (9:1) dan usia rata-rata saat onset yaitu sekitar 40 tahun, lebih tua dibandingkan pada MS. Sedangkan untuk penyakit antibodi MOG, rasio antara jenis kelamin mendekati 1:1 dan lebih sering terjadi pada anak-anak dibandingkan dewasa.^[7,8] Sedangkan pada seronegatif ganda masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.

Prevalensi NMOSD pada populasi kulit putih adalah ~1/100.000 populasi. Pada populasi Asia Timur, prevalensinya lebih tinggi yaitu ~3,5/100.000 populasi, sedangkan prevalensi pada populasi kulit hitam dapat mencapai 10/100.000 populasi. Pada studi terbaru di Belanda, dilaporkan insiden penyakit antibodi MOG ~1,6/juta populasi (dewasa: 1,3/juta populasi, anak: 3,1/juta populasi).^[7]

Manifestasi Klinis NMOSD

Seperti telah disebutkan sebelumnya, NMOSD seringkali memiliki manifestasi berupa neuritis optik dan mielitis transversa,

namun lesi serebral dan batang otak dapat terjadi pada beberapa pasien.^[9,10] Neuritis optik yang timbul menyebabkan penglihatan kabur dan penurunan ketajaman visual. Selain itu, juga dapat menyebabkan skotoma. Hilangnya penglihatan selama fase akut dapat ringan hingga berat (buta total) di satu atau kedua mata. Neuritis optik sering didahului nyeri mata atau saat pergerakan mata, terutama jika bagian retrobulbar saraf optik terpengaruh. Neuritis optik bilateral lebih sering ditemukan pada NMOSD dibandingkan dengan MS. Gangguan lapang pandang NMOSD juga berbeda dari MS dimana pada NMOSD lebih sering ditemukan berupa gangguan lapang pandang altitudinal.^[10]

Gejala mielitis dapat berupa gejala sensori ringan hingga sensorimotor dan spastik yang sangat parah. Mielitis dapat menyebabkan disfungsi kandung kemih, disfungsi pencernaan, atau disfungsi ereksi.

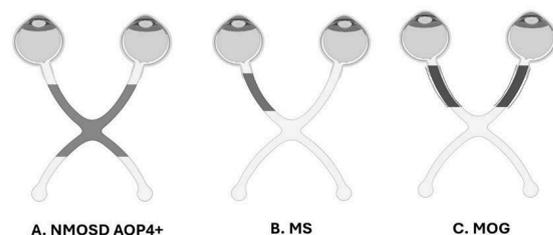
Keterlibatan serebral juga sering pada pasien dengan IgG-AQP4 dan IgG-MOG. ADEM-like disease merupakan manifestasi sering pada anak-anak dengan IgG-MOG, yang ditandai dengan ensefalopati (gangguan kesadaran, perubahan perilaku, kejang). Namun, anak-anak diatas usia 9 tahun dan dewasa lebih sering datang dengan keluhan neuritis dan mielitis tanpa adanya gejala ensefalopati. Gejala serebral lebih sering pada anak dibanding dewasa pada pasien NMOSD IgG-AQP4 positif. Gejala umum lainnya dapat berupa nyeri kepala, muntah atau cegukan akibat lesi dorsal bulbar yang melibatkan area postrema (khususnya pada pasien IgG-AQP4 positif, namun 2-5% juga terjadi pada IgG-MOG) dan gejala narkolepsi. Lesi di batang otak atau servikal atas dapat menyebabkan disfungsi pernapasan yang mengancam nyawa jika tidak ditatalaksana segera.^[10]

Mielitis pada NMO sering diikuti kekakuan yang disertai nyeri (*painful tonic spasms*) yang bisa disalahartikan sebagai kejang. IgG-AQP4 positif sering dikaitkan dengan penyakit autoimun lainnya seperti sistemik lupus eritematosus (SLE), sindrom sjogren, sindrom antifosfolipid, artritis rheumatoid, miastenia gravis. Adanya komorbid dapat memengaruhi presentasi klinis dan membutuhkan pertimbangan ketika menentukan terapi untuk pasien dengan NMO.^[10]

Pencitraan pada NMOSD

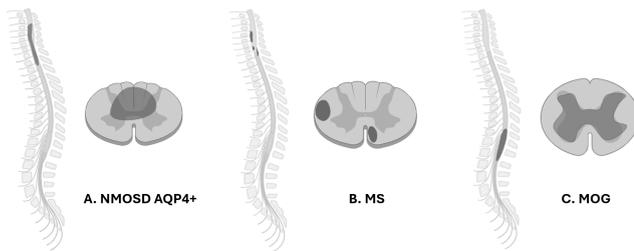
MRI digunakan untuk mengidentifikasi lesi pada pasien yang dicurigai NMO dan juga membantu untuk membedakan antara NMO dan MS. Gambaran MRI yang paling akurat membedakan NMO dan MS adalah adanya lesi longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) ≥ 3 segment vertebra pada NMO.^[9,11] Namun, lesi yang pendek dapat terjadi sekitar 15% pasien dengan IgG-AQP4 positif dan 44-52% pasien dengan IgG-MOG positif. Baik potongan aksial dan sagital sebaiknya digunakan untuk mengetahui panjangnya lesi sumsum tulang belakang.^[10]

Lesi pada NMOSD (Gambar 1,2, dan 3) dengan IgG-AQP4 melibatkan *grey matter* sedangkan pada IgG-MOG lesi sering berupa *axial H-sign* (Gambar 2). Sedangkan pada MS, lesi dominan memengaruhi *white matter*. NMOSD IgG-AQP4 positif dapat menyebabkan edema, nekrosis dan kavitas medula spinalis. Gambaran atrofi, juga lebih sering didapatkan pada NMOSD dengan IgG-AQP4 dibanding IgG-MOG (Gambar 2). Keterlibatan konus lebih umum pada IgG-MOG namun dapat juga pada IgG-AQP4 positif dan MS. Penyngatan leptomeningeal dilaporkan juga terjadi pada IgG-AQP4 dan IgG-MOG.^[10]

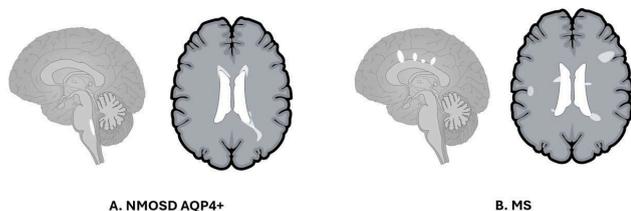


Gambar 1. Perbedaan lesi optik neuritis NMOSD, MS dan MOG. Lesi optik neuritis pada NMOSD dapat melibatkan kiasma optikum, pada MS umumnya unilateral sedangkan optik neuritis

pada MOG melibatkan segmen anterior dan dapat disertai penyengatan perineural



Gambar 2. Perbedaan lesi myelitis NMOSD, MS dan MOG. Lesi pada NMOSD umumnya terletak di sentral pada potongan axial dan lebih dari 3 segmen vertebra (A). Lesi MS terletak di perifer pada potongan axial dan tidak panjang (B). Lesi MOG pada potongan axial dapat seperti H shape dan bisa melibatkan kauda ekuina



Gambar 3. Perbandingan lesi otak NMOSD dan MS. NMOSD dapat melibatkan area postrema (potongan sagital) dan bisa berada di sekitar ventrikel (potongan axial)(A). Lesi MS biasanya perpendikular terhadap ventrikel lateral dan menempel pada korpus kalosum. Lesi jukstakortikal juga melibatkan U-fiber sehingga terlihat menempel pada kortikal (B).

Neuritis optik pada IgG-AQP4 dan IgG-MOG positif sering kali berupa lesi longitudinal panjang. Lesi seperti ini jarang pada MS, yang lesinya biasanya lebih pendek. Mirip dengan MS, IgG-AQP4 terutama memengaruhi regio posterior saraf optik (sering kali pada bagian kiasma) di mana pada IgG-MOG melibatkan regio anterior (Gambar 1). Longitudinally extensive optic neuritis didefinisikan sebagai neuritis optik akut yang lesinya lebih dari setengah jarak antara orbita ke kiasma. Neuritis bilateral lebih sering pada IgG-MOG dibanding IgG-AQP4.^[10,11]

Lesi periependimal tipikal pada NMOSD AQP4, dapat ditemukan pada ventrikel lateral (gambar 3), ventrikel III, dan ventrikel IV. Sebaliknya, lesi periventrikular pada MS berbentuk ovoid dan perpendikular dengan ventrikel lateral (Dawson fingers). Lesi white matter pada MS relatif kecil dan berbatas, sedangkan lesi NMOSD besar, konfluens, subkortikal unilateral/bilateral atau deep white matter (cloud-like enhancement).^[10,11] Lesi di organ sirkumventrikular (paling sering di area postrema) juga perlu dicurigai sebagai lesi NMOSD IgG-AQP4. Lesi di otak dan batang otak pada IgG-AQP4 positif dapat muncul bilateral, dan biasanya panjang, meliputi traktus kortikospinal dan lesi korpus kalosum.^[10]

Kriteria Diagnosis NMOSD

Kriteria diagnosis NMOSD mengacu pada kriteria yang dibuat oleh International Panel for NMO Diagnosis pada tahun 2015 (Tabel 1).^[9] Beberapa hal yang perlu diperhatikan pada penggunaan kriteria diagnosis ini. Kriteria diagnosis ini digunakan untuk kasus dengan kecurigaan NMOSD dan bukan untuk membedakan diagnosis NMOSD dengan diagnosis lainnya. Terdapat 6 karakteristik utama dalam kriteria diagnosis ini dan khusus untuk klinis narkolepsi simtomatik/ sindrom klinis diensefalik dan sindrom serebral simtomatik harus disertai dengan bukti lesi pada MRI. Pemeriksaan IgG AQP4 yang direkomendasikan menggunakan metode cell based assay dengan spesimen berasal dari serum.^[9]

Tabel 1. Kriteria diagnosis NMOSD berdasarkan IPND tahun 2015

<p>NMOSD dengan IgG-AQP4 positif</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Minimal terdapat 1 karakteristik klinis utama 2. Hasil IgG-AQP4 positif menggunakan metode deteksi terbaik yang tersedia (direkomendasikan <i>cell-based assay</i>) 3. Diagnosis alternatif telah dieksklusi
<p>NMOSD dengan IgG-AQP4 negatif atau status IgG-AQP4 tidak diketahui</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Minimal terdapat 2 karakteristik klinis utama yang muncul pada 1 kali relaps atau lebih dan memenuhi kriteria berikut: <ol style="list-style-type: none"> a) Setidaknya 1 dari karakteristik klinis utama adalah neuritis optik, mielitis akut dengan LETM (<i>Longitudinally Extensive Transverse Myelitis</i>) atau sindrom postrema b) <i>Dissemination in space</i> yaitu 2 atau lebih sindrom klinis yang berbeda 2. Hasil IgG-AQP4 negatif 3. Diagnosis alternatif telah dieksklusi
<p>Karakteristik klinis utama</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neuritis optik 2. Mielitis akut 3. Sindrom area postrema/dorsal medula: episode <i>hiccup</i> atau mual atau muntah yang tidak dapat dijelaskan 4. Sindrom batang otak/periependimal akut 5. Narkolepsi simtomatik atau sindrom klinis diensefalik akut dengan lesi MRI diensefalon sesuai tipikal NMOSD 6. Sindrom serebral simtomatik dengan lesi MRI sesuai tipikal NMOSD
<p>Gambaran MRI yang harus terpenuhi pada NMOSD dengan IgG-AQP4 negatif atau yang tidak diketahui</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neuritis optik akut: MRI otak harus (a) normal atau hanya ada lesi substansia alba yang non spesifik, atau (b) hiperintens pada nervus optikus pada MRI sekuens T2 atau lesi menyangat gadolinium pada sekuens T1 dengan panjang lebih dari 1/2 dari nervus optikus atau melibatkan kiasma optikus 2. Mielitis akut: MRI didapatkan lesi pada lebih dari tiga segmen intramedula spinalis yang berdekatan (LETM) atau atrofi fokal pada lebih dari tiga segmen medula spinalis yang berdekatan pada pasien dengan riwayat mielitis akut 3. Sindrom area postrema: adanya lesi pada area postrema atau dorsal medulla 4. Sindrom batang otak akut: adanya lesi pada batang otak periependimal

Tata Laksana Akut NMOSD

Pasien NMOSD sebagian besar mengalami kekambuhan (relapse) jika tidak diobati. Definisi relapse pada NMOSD yang umum digunakan mengikuti definisi pada MS yaitu gejala neurologis baru atau memburuk yang berlangsung setidaknya 24 jam tanpa penyebab lain (misalnya, demam dan infeksi) dan terjadi lebih dari 30 hari setelah serangan sebelumnya. Dibandingkan dengan MS, kekambuhan pada NMOSD cenderung lebih berat dengan perbaikan parsial, serta dapat menyebabkan kehilangan penglihatan, kelumpuhan, disfungsi kandung kemih, nyeri neuropatik, penurunan kesadaran dan bahkan gagal napas hingga kematian. Selain itu, disabilitas pada NMOSD merupakan akumulasi dari pemulihan yang tidak lengkap dari setiap kekambuhan. Telah dilaporkan bahwa rata-rata dari tiga serangan yang menyerang bagian saraf tulang belakang bisa mengakibatkan paraplegia, sedangkan rata-rata 1,5 serangan yang mengenai saraf optik bisa mengakibatkan kebutaan.^[12]

Beberapa pedoman merekomendasikan glukokortikoid dosis tinggi (terapi metilprednisolon intravena) sebagai regimen lini pertama untuk pengobatan serangan akut NMOSD. Pasien biasanya menerima 1 gram metilprednisolon intravena selama 3-5 hari, selanjutnya penurunan bertahap ke sediaan oral. Walaupun mekanisme pastinya belum diketahui, diduga bahwa metilprednisolon intravena berperan dengan menekan reaksi inflamasi dan imun dengan menurunkan infiltrasi limfosit dan monosit, menekan ekspresi adhesi sel dan matriks metaloprotease,

menghambat transkripsi sitokin proinflamasi, menurunkan titer antibodi, mengembalikan integritas sawar darah otak, dan memicu penyembuhan. Metilprednisolon intravena hanya efektif pada 83,8% pasien NMOSD.^[13]

Plasma exchange (PLEX) umum digunakan untuk pasien yang resisten dengan glukokortikoid atau mengalami gejala yang berat. PLEX dilakukan sebanyak 5-7 sesi, masing-masing dengan 1-2 liter plasma. Mekanisme aksi PLEX dengan menghilangkan antibodi AQP4, sitokin, dan komplemen dari darah. Terapi ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1999 pada pasien dengan *idiopathic inflammatory demyelinating disease* (IIDDs) pada pasien yang berespons dengan metilprednisolon intravena.¹³ Namun, PLEX memiliki kekurangan, seperti persiapan alat, komplikasi, biaya yang tinggi, dan invasif. Karena banyaknya plasma autologi yang ditukar selama terapi, beberapa sitokin, komplemen, protein lain seperti fibrinogen juga akan hilang sehingga beberapa membutuhkan fresh frozen plasma. Reaksi alergi dan penyakit karena pertukaran darah seperti hepatitis dan HIV dapat terjadi.^[13]

Terapi *immunoadsorption* (IA) merupakan teknologi memurnikan darah yang berkembang pesat selama lebih dari 15 tahun ini. Teknologi ini menggunakan alat adsorpsi yang secara selektif dan spesifik menghilangkan substansi patogen tertentu dari darah dengan mengikat segmen Fc imunoglobulin. IA secara cepat dan efektif menghilangkan antibodi patogen dan mencegah efek samping alergi. Selain itu, tidak ada komponen penting di plasma yang hilang. Penelitian retrospektif oleh Ingo Kleiter et al, menemukan bahwa penggunaan awal PLEX/IA memiliki efikasi lebih baik dibanding metilprednisolon intravena dalam mengobati pasien dengan mielitis namun tidak menunjukkan perbedaan untuk mengobati pasien NMO. Saat ini, beberapa penelitian retrospektif membandingkan efikasi PLEX dan IA, tidak ada yang melaporkan perbedaan signifikan keduanya.^[13]

Pada pasien dengan respons minimal terhadap glukokortikoid dosis tinggi, dapat dipertimbangkan intravenous immunoglobulin (IVIG) dengan dosis 0,4 gram/kgBB per hari selama 5 hari. Mekanisme aksinya dengan menetralkan antibodi, komplemen, sitokin di darah. Namun, efikasi IVIG masih belum pasti. Hanya penelitian kohort kecil yang melaporkan efek IVIG pada eksaserbasi akut NMO. Harganya tergolong mahal dan efek samping meliputi alergi, demam, dan rash.^[13]

Tata Laksana Jangka Panjang (Rumatan)

Sekitar 50% pasien NMOSD yang tidak diobati akan bergantung dengan kursi roda dan mengalami kebutaan, dan sepertiganya akan meninggal dalam 5 tahun setelah serangan pertama. Sehingga, penting untuk memberikan imunosupresan jangka panjang.

Azathioprine merupakan analog purin yang mengganggu sintesis DNA purin pada limfosit T dan B.¹⁴ Obat ini pertama kali digunakan pada awal tahun 1960, pada kasus transplantasi jantung dan ginjal dan kemudian sebagai terapi untuk berbagai penyakit autoimun. Dosis yang digunakan pada NMOSD yaitu 2,5 mg/kgBB per hari, dikonsumsi per oral. Efek samping yang dapat timbul seperti keluhan gastrointestinal, reaksi hipersensitivitas, hepatotoksitas, dan keganasan (penggunaan jangka lama).^[13]

Pilihan terapi lain yaitu mycophenolate mofetil (MMF) yang merupakan analog purin yang mengganggu proliferasi limfosit. Tidak seperti azathioprine, obat ini merupakan agen spesifik imunosupresif dengan efek samping sedikit dengan target guanosin dibanding adenosin. Pada beberapa penelitian penyakit autoimun, dikatakan MMF lebih aman dan lebih efektif dibandingkan azathioprine. Dosis obat ini 750-1500 mg, dikonsumsi secara oral dua kali sehari. Efek samping yang dapat ditimbulkan berupa keluhan gastrointestinal, supresi sumsum tulang berlebihan, dan efek teratogenik.^[13]

Rituximab dapat digunakan sebagai alternatif terapi lainnya. Mekanisme aksi rituximab pada NMOSD dengan menghilangkan sel B sebagai antigen-presenting cells dan menurunkan plasmablast CD20+ yang memproduksi antibodi AQP4. Dosis 1000 mg, diberikan dua kali dengan jarak 14 hari. Kemudian

diberikan setiap enam bulan atau berdasarkan kadar sel B (limfosit CD19). Efek samping yang dapat muncul seperti infusional reactions, reaktivasi hepatitis B, reaksi kulit. Meskipun Rituximab memberikan hasil yang baik namun hingga saat ini Rituximab masih berstatus off-label untuk terapi NMOSD. Sedangkan terapi NMOSD yang sudah berstatus *FDA-approved* hingga saat artikel ini dibuat belum ada yang beredar di Indonesia, yaitu Inebilizumab, Tocilizumab, Sartralizumab dan Eculizumab.^[14]

3. Kesimpulan

Penegakan diagnosis yang tepat dan pemberian terapi awal dan rumatan sedini mungkin pada pasien NMOSD diharapkan mampu mengurangi tingkat kekambuhan, progresivitas penyakit, dan pada akhirnya memperbaiki kualitas hidup pasien serta meminimalkan biaya perawatan.

4. Daftar Pustaka

- [1] Borisow N, Mori M, Kuwabara S, Scheel M, Paul F. Diagnosis and treatment of NMO spectrum disorder and MOG-encephalomyelitis. Vol. 9, *Frontiers in Neurology*. 2018.
- [2] Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. Vol. 10, *Journal of Neuroinflammation*. 2013.
- [3] Kanikannan MA, Arepareddy PK, Mathukumalli NL, Y S, Kandadai RM, Jabeen AS, et al. Validation of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders in a cohort of South Indian patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;35.
- [4] Shi M, Chu F, Jin T, Zhu J. Progress in treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): Novel insights into therapeutic possibilities in NMOSD. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(7):981–91.
- [5] Day RE, Kitchen P, Owen DS, Bland C, Marshall L, Conner AC, et al. Human aquaporins: Regulators of transcellular water flow. Vol. 1840, *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. 2014.
- [6] Dutra BG, Da Rocha AJ, Nunes RH, Maia ACM. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Spectrum of MR imaging findings and their differential diagnosis. *Radiographics*. 2018;38(1).
- [7] Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. Vol. 11, *Frontiers in Neurology*. 2020.
- [8] Larassati H, Estiasari R, Yunus RE, Parizel PM. State-of-the-Art Review: Demyelinating Diseases in Indonesia. *Mult Scler Int*. 2021;2021.
- [9] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Vol. 85, *Neurology*. 2015.
- [10] Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1).
- [11] Wuerfel J, Rovira A, Paul F, Barkhof F. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD). In: *Clinical Neuroradiology*. 2019.
- [12] Chan KH, Lee CY. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):1–27.
- [13] Ma X, Kermod AG, Hu X, Qiu W. NMOSD acute attack: Understanding, treatment and innovative treatment prospect. Vol. 348, *Journal of Neuroimmunology*. 2020.
- [14] Holmøy T, Høglund RA, Illes Z, Myhr KM, Torkildsen Ø. Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. Vol. 268, *Journal of Neurology*. 2021.