

Efikasi *repetitive transcranial magnetic stimulation* sebagai terapi epilepsi refrakter

Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation as a therapy for refractory epilepsy

Baruno Adi Christiantoro*, Harsono**, Cempaka Thursina**

*KSM Saraf, RS Panti Rapih, Yogyakarta

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
epilepsy,
refractory,
rTMS,
efficacy,
side effect

Epilepsy is one of the most prevalent noncommunicable neurologic disease. It is estimated to affect almost 70 million people worldwide. Epidemiological data indicate that 20–40% of the patients with newly diagnosed epilepsy will become refractory to treatment. Only 5-10% of this population will be candidate of surgical resection which is a superior therapy in refractory epilepsy.

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is considered as a future therapeutic method for refractory epilepsy which is non-invasive, relatively safe, and inexpensive. Low frequency rTMS promotes intracortical inhibition. Antiepileptic effects of low frequency rTMS induce long term depression like phenomena by increasing GABAergic inhibition.

Some research suggests that low-frequency rTMS may reduce the frequency of seizures and epileptiform discharges in refractory epilepsy, especially in localized epileptiform zone as in congenital malformation of cortical development. Antiepileptic effect of low frequency rTMS last up 2-4 weeks after treatment. Figure of eight rTMS coil stimulation above epileptogenic area is more effective than other regions. Further clinical studies are needed to determine rTMS protocol patient's inclusion criteria and assessment of outcomes that provide benefit for patients with refractory epilepsy.

ABSTRAK

Kata kunci:
Epilepsi,
refrakter,
rTMS,
efikasi,
efek samping

Tujuh puluh juta penduduk dunia diperkirakan mengalami epilepsi. Sekitar 30% penderita epilepsi dipertimbangkan mengalami refrakter. Hanya 5-10% dari populasi ini yang dapat menjadi kandidat bedah reseksi yang merupakan terapi superior epilepsi refrakter.

Repetitive TMS dapat dipertimbangkan sebagai salah satu terapi masa depan noninvasif, aman, dan tidak mahal pada pasien epilepsi refrakter. Stimulasi rTMS frekuensi rendah dapat mempromosikan inhibisi intrakortikal. Efek antiepilepsi TMS frekuensi rendah adalah dengan menginduksi long term depression dengan cara meningkatkan inhibisi GABAergik.

Beberapa penelitian menunjukkan rTMS frekuensi rendah dapat mengurangi frekuensi bangkitan dan gelombang epileptiform pada pasien epilepsi refrakter, terutama epilepsi dengan zona epileptiform kortikal terlokalisasi seperti malformasi kongenital pada perkembangan kortikal. Efek antiepilepsi TMS tersebut berlangsung setidaknya 2-4 minggu. Efek rTMS frekuensi rendah lebih bermakna bila stimulasi dilakukan dengan koil bentuk "eight" di atas area epileptogenesis. Studi klinis lebih lanjut diperlukan untuk menentukan protokol rTMS, kriteria inklusi pasien, efek OAE, dan penilaian luaran yang memberikan keuntungan bagi pasien epilepsi refrakter.

Correspondence :
barunoadich@yahoo.com

PENDAHULUAN

Tujuh puluh juta penduduk dunia diperkirakan mengalami epilepsi. Sebanyak 50 kasus baru muncul dalam 100.000 penduduk dunia setiap tahunnya.¹ Epilepsi ditandai dengan suatu bangkitan tanpa provokasi. Epilepsi dapat berupa gejala klinis dari tumor, kelainan genetik, malformasi kongenital, infeksi, intoksikasi, dan penyakit lainnya.²

Sekitar 30% penderita epilepsi menjadi refrakter walaupun ketersediaan obat antiepilepsi (OAE)

meningkat dalam beberapa dekade terakhir.³ Epilepsi refrakter merupakan kegagalan setelah mencoba dua OAE pilihan yang dapat ditoleransi, dan sesuai dosis (baik monoterapi maupun kombinasi) untuk mencapai kondisi bebas bangkitan.³ Kejadian nonepileptik dan kepatuhan minum obat buruk tidak dimasukkan dalam kategori epilepsi refrakter.⁴

Epilepsi refrakter berhubungan dengan morbiditas yang tinggi baik dari sisi efek bangkitan ataupun efek pengobatan, isolasi sosial, pengangguran, dan penurunan

kualitas hidup.⁵ Faktor risiko epilepsi refrakter meliputi: 1) epilepsi umum dengan lesi otak, 2) epilepsi fokal dengan sklerosis hipokampus, displasia kortikal, atau perdarahan, 3) epilepsi dengan awitan dini, 4) frekuensi bangkitan tinggi, 5) tidak berespon terhadap dua OAE awal, 6) adanya *interictal spikes* frekuensi tinggi, 7) adanya *multifocal spikes*.⁴

Pembedahan merupakan terapi superior pada epilepsi refrakter, tetapi hanya 5-10% dari epilepsi refrakter ini yang dapat menjadi kandidat bedah reseksi.⁶ Beberapa penelitian terakhir melaporkan bahwa 53-84% pasien epilepsi refrakter mengalami bebas bangkitan minimal 1 tahun setelah reseksi anteromesial lobus temporal pada sklerosis mesial lobus temporal. Pembedahan nonreseksi kurang memberikan luaran bebas bangkitan, tetapi dapat menurunkan frekuensi bangkitan dengan signifikan.^{7,8}

Kurangnya pasien epilepsi refrakter yang dapat menjadi kandidat terapi pembedahan memberikan peluang dalam pencarian terapi potensial lainnya. Stimulasi elektrik sistem saraf dipertimbangkan menjadi alternatif terapi bagi pasien epilepsi refrakter yang tidak menjadi kandidat bedah reseksi. Selain stimulasi saraf vagus, *transcranial magnetic stimulation* (TMS) dilaporkan memberikan keuntungan dalam manajemen epilepsi refrakter.^{9,10}

Repetitive TMS (rTMS) dapat digunakan untuk memodifikasi aktivitas neuron dalam durasi lama untuk tujuan terapi.¹¹ Pemberian rTMS frekuensi 1 Hz dua kali sehari selama satu minggu pada pasien epilepsi dapat sedikit menurunkan frekuensi bangkitan dalam durasi singkat.¹² Penelitian lain menunjukkan pemberian rTMS frekuensi 0,3 Hz memiliki efek antiepilepsi yang superior dibandingkan plasebo. Penelitian efek antiepilepsi dan profil keamanan rTMS pada epilepsi refrakter masih terbatas dan kontroversial sampai saat ini.¹³

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan tambahan pengetahuan kepada klinisi tentang mekanisme kerja, keamanan, dan efektivitas terapi rTMS pada epilepsi refrakter.

Epilepsi refrakter

Definisi epilepsi refrakter tergantung dari latar belakangnya. Terdapat tiga komponen definisi epilepsi refrakter, yaitu jumlah penggunaan OAE, frekuensi bangkitan, dan durasi epilepsi tidak terkontrol. Sebuah studi investigasi menyebutkan kriteria refrakter meliputi: 1) tidak berespons terhadap dua OAE dosis maksimal, 2) frekuensi minimal bangkitan (misalnya satu kali bangkitan per bulan) dipertimbangkan sebagai refrakter atau adanya durasi remisi minimal (misalnya 6-12 bulan) dikualifikasikan sebagai nonrefrakter, dan 3) durasi 1-10 tahun epilepsi tidak terkontrol.¹⁴

Hipotesis transportasi obat dan target obat merupakan dua mekanisme hipotesis refrakter yang paling banyak

disebutkan. Hipotesis transportasi obat menyebutkan adanya keterbatasan akses OAE ke dalam fokus bangkitan yang diakibatkan peningkatan lokal ekspresi protein pengangkut obat, sebagian besar merupakan glikoprotein P (P-gp) yang dikode oleh gen ABCB1. Peningkatan ekspresi P-gp di otak pada pasien epilepsi refrakter menegaskan bahwa protein *multidrug resistant* sebagai bagian dalam memutus profil farmakokinetik dari OAE dengan sawar darah otak. Hipotesis target obat menyebutkan bahwa farmakoresisten terjadi jika faktor intrinsik (genetik) atau daptan (berhubungan dengan penyakit) mengubah target obat yang menyebabkan kurangnya respons terhadap OAE.⁴

Kedua hipotesis di atas memiliki beberapa kekurangan karena tidak dapat menunjukkan patofisiologi refrakter secara lengkap. Mekanisme alternatif yang digunakan untuk menerangkan refrakter adalah keparahan penyakit intrinsik. Hipotesis ini menyatakan bahwa terdapat perbedaan dalam keparahan epilepsi yang direfleksikan dalam frekuensi bangkitan pada fase awal epilepsi (faktor prognosis paling penting). Adanya kejadian yang ditegaskan dalam beberapa kasus, epilepsi mengalami refrakter sejak awitan meskipun pada awalnya tampak tidak berbahaya. Adanya kemungkinan faktor neurobiologi tertentu yang mendasari keparahan epilepsi dan refrakter obat.⁴

rTMS

Transcranial magnetic stimulation merupakan alat stimulasi otak noninvasif yang menggunakan prinsip induksi elektromagnetik Faraday. *Transcranial magnetic stimulation* dapat dilakukan dalam stimulasi *single pulse*, *repetitive TMS* (rTMS) konvensional dalam 1-20 Hz atau kompleks *train* dalam kombinasi frekuensi yang berbeda.¹² Alasan penggunaan TMS sebagai alat terapi berdasarkan fakta bahwa pulsasi tunggal dapat diberikan berulang. *Repetitive TMS* menghasilkan efek yang lebih kuat dan bertahan lebih lama. Efek setelah stimulasi digunakan memodulasi aktivitas neuron di daerah korteks yang mengalami disfungsi dan menginduksi neuron. Efek induksi rTMS bergantung pada frekuensi, intensitas, dan lama stimulasi rTMS.¹⁵ Durasi efek antiepileptik menjadi perhatian penting bila rTMS menjadi terapi epilepsi.

Efek yang diinduksi oleh rTMS berkaitan dengan *long term depression* (LTD) dan *long term potentiation* (LTP), dua bentuk plastisitas sinaps yang muncul pada sirkuit kortikal model hewan uji oleh stimulasi elektrik frekuensi rendah dan tinggi. Plastisitas otak merupakan kemampuan otak melakukan reorganisasi dalam bentuk adanya interkoneksi baru pada neuron. Mekanisme ini termasuk perubahan kimia saraf (*neurochemical*), reseptor saraf (*neuroreceptive*), perubahan struktur

neuron saraf, dan organisasi otak. Efek antiepilepsi rTMS frekuensi rendah adalah dengan menginduksi LTD, sedangkan stimulasi rTMS frekuensi tinggi bersifat menginduksi kejang.¹⁶

Repetitive TMS inhibisi dilakukan pada frekuensi sekitar 0,2-1 Hz sedangkan rTMS eksitasi dilakukan pada frekuensi 5 Hz ke atas. *Repetitive* TMS frekuensi rendah digunakan mengurangi eksitabilitas kortikal.¹⁷ Hal tersebut dibuktikan dengan peningkatan durasi periode diam kortikal dan penurunan amplitudo *motor evoked potential* (MEP).^{18,19} *Repetitive* TMS mampu mengaktifkan populasi neuron tertentu sekaligus memodulasi aktivasi neuron dalam waktu lama sehingga dapat digunakan sebagai terapi.²⁰

Motor threshold (MT) merupakan parameter yang paling sering digunakan dalam penelitian TMS. *Motor threshold* merupakan intensitas minimal dari stimulus magnetik yang diperlukan untuk menghasilkan MEP. *Motor threshold* dapat mencerminkan eksitabilitas aksonal yang tergantung konduksi saluran ion.²¹ Tingkat inhibisi kortikal dapat diukur dengan *cortical silent periode* (CSP), sebuah keadaan EEG diam sementara yang diamati ketika rangsangan TMS dikirim ke korteks motorik selama kontraksi motorik aktif. Bagian akhir "periode diam" (>75 ms) ini berasal dari mekanisme penghambatan kortikal yang kemungkinan terkait dengan aktivasi reseptor GABA_B.²²

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *resting* MT (RMT) dan inhibisi intrakortikal pada pasien epilepsi yang tidak diterapi sangat menurun. *Resting* MT yang turun menunjukkan semakin seringnya bangkitan.²³ Penelitian Inghilleri *et al.*²⁴ melaporkan bahwa CSP di hemifer epileptogenik jauh lebih pendek daripada di hemisfer kontralateral. Epileptogenesis melibatkan peningkatan kekuatan eksitasi sinaps dengan cara yang mirip dengan LTP.²⁵ Fokus bangkitan ditandai dengan penurunan patologis dari penghambatan terminal GABA dan peningkatan stimulasi terminal glutamatergik.²⁶ Pemberian rTMS dengan frekuensi 0,3 Hz selama 30 menit dilaporkan memperpanjang CSP dengan demikian rTMS dapat memperkuat efek inhibisi intrakortikal sehingga tercapai keseimbangan baru dan terjadi remisi kejang.¹⁸ Efek ini mirip LTD sehingga dengan melakukan rTMS di fokus bangkitan dengan parameter stimulasi yang menginduksi fenomena LTD maka dapat memutar balik status hipereksitabilitas pada fokus bangkitan.²⁷

Long term depression bergantung pada kaskade biokimiawi neuron. *Long term depression* ini dalam bentuk stimulus frekuensi rendah atau penurunan sensitivitas sinapsis pada hipokampus. Kurangnya kadar Ca²⁺ memicu aktivasi fosfatase yang akan mendepolarisasi reseptor *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA) sehingga terjadi

penurunan sensitivitas sinapsis. *Long term depression* juga menyebabkan fosforilasi reseptor AMPA sehingga mendegradasi reseptor dan mengurangi kemampuan sinaps di serebelum.²⁸ Apabila hal tersebut terbukti maka stimulasi otak noninvasif dapat memberikan alternatif menarik pengobatan pasien epilepsi refrakter fokal, terutama bagi pasien yang bukan kandidat pembedahan. Supresi aktivitas epileptik oleh rTMS menunjukkan dukungan terhadap hipotesis ini. Stimulasi TMS dapat dilakukan untuk membantu menghentikan aktivitas bangkitan yang sedang berlangsung seperti kasus epilepsi parsial kontinu atau status epileptikus.²⁹

Repetitive TMS dapat meningkatkan ekspresi *glutamic acid decarboxylase 65* (GAD65) dan menurunkan ekspresi *N-methyl-D-aspartate receptor channel, subunit zeta-1* (NMDAR1) di hipokampus CA1. GAD65 merupakan enzim yang berperan dalam proses sintesis GABA yang memiliki spesifisitas dan stabilitas tinggi, sedangkan NMDAR1 adalah salah satu reseptor glutamat yang paling penting dan merupakan mediator kanal ion kalsium dan faktor epileptogenik.³⁰ *Repetitive* TMS frekuensi rendah (1 Hz) mampu mencegah gelombang epilepsi interiktal dan mengurangi intensitas, frekuensi, dan jarak epilepsi pada tikus uji. Efek ini menetap sampai setelah akhir stimulasi. Efek bergantung reseptor NMDA ini merupakan suatu LTD yang diinduksi protokol TMS frekuensi rendah sehingga terapi TMS pada epilepsi tampak menjanjikan.³¹ Pemberian rTMS juga dapat meningkatkan inhibisi GABAergik sebagai mekanisme aksi antiepilepsi rTMS. Kerangka teori yang disampaikan di atas cukup menarik, tetapi bukti yang menunjukkan rTMS dalam menginduksi LTD dalam otak manusia masih sedikit.³²

Mekanisme antiepilepsi rTMS juga dapat berupa perubahan ekspresi kanal ion. Pemberian rTMS mampu mengubah kecepatan aliran dan distribusi ion natrium dan kalsium yang dapat mempengaruhi permeabilitas membran.¹² Selain itu, pemberian rTMS secara singkat dapat menurunkan regulasi ekspresi *sodium voltage-gated channel alpha subunit 1* (SCN1A) dan menaikkan regulasi ekspresi kanal kalium subunit Kcal 1,1 di hipokampus. Efek tersebut berlangsung sampai sekitar 6 minggu. TMS frekuensi rendah juga dapat mengurangi ekspresi neuropeptida Y pada neuron hipokampus tikus epilepsi yang diinduksi pilokarpin. Jumlah sel yang rusak di hipokampus setelah perlakuan lebih sedikit dibanding kontrol sehingga disimpulkan TMS frekuensi rendah memainkan peran penting dalam menghambat progresivitas epilepsi.³³

Repetitive TMS frekuensi rendah biasanya dilakukan pada frekuensi 0,3-0,9 Hz dengan intensitas stimulasi antara 90-120% MT dan jumlah stimulus yang dilakukan antara 100-1000 kali. Stimulasi yang lebih lama dan

lebih kuat terindikasi lebih efektif dalam mengurangi bangkitan.³⁴

Hasil beberapa penelitian acak terkontrol plasebo dengan berbagai protokol rTMS dan subjek menunjukkan kesimpulan yang inkonsisten. Heterogenitas hasil beberapa penelitian sulit dijelaskan karena perbedaan variabel lebih dari satu aspek. Subjek penelitian Fregni *et al.*³⁵ dan Theodore *et al.*¹² hanya meliputi pasien epilepsi fokal saja, sedangkan subjek penelitian Cantello *et al.*³⁴ juga meliputi pasien epilepsi umum sehingga tipe epilepsi yang diuntungkan dari efek antiepileptik TMS sulit dikecualikan. Secara teori, epilepsi fokal dengan lesi kortikal lebih mudah dipengaruhi oleh rTMS dibandingkan epilepsi umum primer.^{12,34,35}

Pemberian rTMS frekuensi 0,3 Hz selama 5 hari berturut-turut mampu mengurangi frekuensi bangkitan dari rata-rata 9,1 bangkitan per minggu menjadi 6,8 bangkitan per minggu ($p = 0,038$), tetapi hasil ini tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan *sham* TMS baik pada 2 minggu pertama maupun 4 minggu setelah perlakuan TMS. *Repetitive* TMS frekuensi rendah mampu mengurangi gelombang epileptiform pada sepertiga hasil EEG subjek secara signifikan.³⁴

Pemberian rTMS frekuensi 1 Hz, intensitas 120% MT selama 2x15 menit setiap hari dalam waktu 1 minggu terhadap 42 pasien epilepsi refrakter menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna antara efek rTMS aktif dengan rTMS *sham* pada satu minggu dan delapan minggu setelah perlakuan. Durasi stimulasi 1 minggu dan kemungkinan kurang panjang dalam mengurangi frekuensi bangkitan. Jumlah sampel terlalu kecil juga menyebabkan efek antiepileptik TMS tidak bermakna.¹²

Pemberian rTMS frekuensi rendah (1 Hz, 1200 *pulse*) selama lima hari berurutan dapat menurunkan jumlah bangkitan dibanding rTMS *sham* pada pasien malformasi perkembangan kortikal dengan epilepsi. Efek ini bertahan sampai dua bulan. Jumlah kejang berkurang 72% dan 58% secara bermakna pada dua minggu ($p = 0,003$) dan delapan minggu setelah perlakuan rTMS ($p = 0,001$). Jumlah gelombang epileptiform juga mengalami penurunan sesaat setelah perlakuan rTMS dan minggu keempat setelah rTMS. Efek samping rTMS minimal dan sama pada kedua kelompok perlakuan. *Repetitive* TMS dapat menjadi alternatif terapi pasien epilepsi refrakter dengan fokus bangkitan kortikal dan tidak menjadi kandidat pembedahan.³⁵

Penelitian Fregni *et al.*³⁵ dan Theodore *et al.*¹² dilakukan pada intensitas yang lebih kuat dibandingkan dengan penelitian Cantello *et al.* Stimulasi fokal ditentukan oleh posisi relatif koil terhadap daerah epileptogenik dan fokalitas stimulasi koil. Fregni *et al.*³⁵ dan Theodore *et al.*¹² melakukan stimulasi di daerah epileptogenik dalam penelitiannya, sedangkan Cantello

*et al.*³⁴ menstimulasi daerah di atas verteks sehingga disimpulkan intensitas rTMS di atas daerah epileptogenik lebih kuat dibandingkan lainnya. Perbedaan parameter stimulasi yang optimal pada epilepsi umum dan fokal serta efek spesifik OAE terhadap efektivitas TMS masih belum diketahui.^{12,35}

Terdapat cukup bukti bahwa TMS dapat menimbulkan efek LTP atau LTD. Pemberian rTMS frekuensi rendah (1 Hz) berefek supresi dan rTMS frekuensi tinggi berefek fasilitasi pada aktivitas otak.³⁶ Penelitian Kimiskidis *et al.*³⁷ menunjukkan efek sesaat TMS terhadap gelombang epileptiform pada epilepsi parsial. Pemberian rTMS dapat mengurangi durasi gelombang epileptiform dengan fokus epileptogenik di superfisial. Perlakuan TMS di atas fokus epilepsi dapat mengakhiri gelombang epileptiform dengan cara spesifik dan memulihkan struktur jaringan otak seolah-olah gelombang epileptiform tersebut akan dihentikan secara spontan. Efek abortif TMS terhadap gelombang epileptiform dilaporkan masih tidak konsisten.³⁸

Penelitian lain menunjukkan bahwa rTMS frekuensi rendah dapat mengurangi frekuensi bangkitan pada pasien epilepsi refrakter. Penelitian terhadap 35 pasien epilepsi partial kompleks atau epilepsi parsial yang berkembang menjadi epilepsi umum yang telah menggunakan OAE lebih dari 8 minggu secara teratur menunjukkan bahwa pemberian rTMS frekuensi 0,5 Hz dengan MT 100% selama 5 hari berturut-turut mengurangi *interictal spikes*, tetapi efek luaran bangkitan tidak signifikan. Stimulasi fokal dengan durasi lebih lama cenderung lebih dapat mengurangi frekuensi bangkitan.³⁹ *Repetitive* TMS frekuensi 0,5 Hz dengan intensitas 90% *resting* MT yang dikirimkan pada area epileptogenik memiliki efek antiepileptik yang signifikan pada epilepsi parsial refrakter. *Repetitive* TMS juga mengurangi frekuensi gelombang epileptiform dan meningkatkan kondisi psikologis pasien.⁴⁰

Metaanalisis mengenai efektivitas efek antiepilepsi rTMS frekuensi rendah pada epilepsi refrakter menunjukkan bahwa rTMS frekuensi rendah memberikan keuntungan dalam mengurangi frekuensi bangkitan sehingga rTMS dapat menjadi alternatif intervensi pada epilepsi refrakter. Berdasarkan frekuensi kejang didapatkan *effect size* yang signifikan (*effect size*: 0,34; 95%CI: 0,10-0,57). Efek antiepilepsi TMS tersebut berlangsung setidaknya 2-4 minggu setelah dilakukan stimulasi selama 1-2 minggu. Efek antiepilepsi rTMS pada pasien dengan epilepsi neokortikal atau displasia kortikal (*effect size*: 0,71; 95%CI: 0,30-1,12) lebih baik dibandingkan dengan kelainan epilepsi lainnya (*effect size*: 0,22).⁴¹

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh efek plasebo rTMS terhadap epilepsi. Metaanalisis terhadap

data individual dari tiga penelitian terkontrol plasebo rTMS menunjukkan bahwa efek plasebo rTMS secara konsisten relatif kecil. Efek agregat plasebo rTMS terhadap tingkat pengurangan median bangkitan hanya sebesar 0-2%.⁴²

Beberapa penelitian di atas menunjukkan bahwa rTMS memberikan keuntungan dalam terapi epilepsi refrakter, tetapi memiliki efek samping bangkitan dan efek ketidaknyamanan lainnya terutama jika dilakukan pada frekuensi tinggi. Penelitian awal mencatat adanya bangkitan yang diinduksi rTMS pada subjek sehat.⁴³ Parameter stimulasi yang berisiko meningkatkan efek samping tersebut meliputi intensitas tinggi, frekuensi tinggi, dan jumlah pulsasi *train* tinggi seperti interval *inter-train* pendek, dan jumlah *train* dalam satu sesi. Terdapat 7 laporan bangkitan sampai tahun 1996 karena tidak mengikuti rekomendasi parameter stimulasi sebelumnya.⁴⁴

Sebuah tinjauan terhadap 30 publikasi tahun 1990-2007 menyebutkan efek samping rTMS umumnya ringan dan terjadi pada 17,1% subjek. Efek samping paling sering adalah nyeri kepala, yakni sebanyak 9,6%. Efek samping paling serius adalah kejang saat terapi yang terjadi pada 4 pasien (1,4% risiko kasar per subjek). Risiko bangkitan terapi rTMS pada pasien epilepsi cukup kecil dan risiko efek samping lainnya sebanding dengan risiko pada pasien nonepilepsi. Status epileptikus dan kejang yang mengancam jiwa tidak didapatkan pada rTMS pasien epilepsi.⁴⁵ Tinjauan pustaka yang dilakukan oleh Pereira *et al.*⁴⁶ terhadap 426 subjek TMS tahun 1990-2014 menunjukkan bahwa risiko induksi bangkitan pada pasien epilepsi yang menjalani TMS kecil dan risiko efek samping lainnya sama dengan subjek sehat. Rekomendasi keamanan TMS diperbaharui tahun 2009 dengan menetapkan batasan parameter stimulasi baru dan memperbaharui kontraindikasi. Tidak didapatkan efek samping serius setelah adanya rekomendasi keamanan terbaru ini.¹¹

RINGKASAN

Repetitive TMS dapat dipertimbangkan sebagai salah satu metode terapi masa depan noninvasif, relatif aman, dan tidak mahal pada pasien epilepsi refrakter. Efek antiepilepsi TMS frekuensi rendah adalah dengan menginduksi LTD. *Repetitive* TMS frekuensi rendah dapat mempromosikan inhibisi intrakortikal dengan cara meningkatkan inhibisi GABAergik. Parameter stimulasi rTMS yang menginduksi LTD pada fokus epilepsi dapat membalikkan hipereksitabilitas pada fokus epilepsi.

Repetitive TMS frekuensi rendah (1 Hz) selama 1-2 minggu dapat mengurangi frekuensi bangkitan dan *discharge epileptiform* pada pasien epilepsi, terutama yang terletak dengan zona epileptiform kortikal terlokalisasi seperti malformasi kongenital pada

perkembangan kortikal. Pengurangan jumlah frekuensi kejang dilaporkan antara 58-72% dan efek antiepilepsi TMS tersebut berlangsung sampai dengan 2-4 minggu. Efek rTMS frekuensi rendah lebih bermakna bila stimulasi dilakukan dengan koil bentuk “*eight*” di atas area epileptogenesis.

Risiko kejang pada pasien epilepsi yang dilakukan tindakan rTMS cukup kecil dan risiko efek samping lainnya sama dengan risiko efek samping tindakan rTMS pada pasien bukan epilepsi. Status epileptikus dan kejang yang mengancam jiwa tidak didapatkan pada pasien epilepsi yang menjalani tindakan rTMS. Tidak adanya perbedaan signifikan pada profil keamanan TMS pada penderita epilepsi dan orang sehat dapat mendukung investigasi lebih lanjut penggunaan TMS pada terapi epilepsi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Newton CR. Incidence of epilepsy A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77(10):1005–1012.
2. Shorvon SD. The causes of epilepsy : Changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia*. 2011;52(6):1033–1044.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–1077.
4. Beleza P. Refractory epilepsy: A clinically oriented review. *European Neurology*. 2009;62(2):65–71.
5. Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, Baumgartner C, Chiron C, Dulac O, *et al.* Is refractory epilepsy preventable? *Epilepsia*. 2002;43(4):437–444.
6. Uijl S, Leijten F, Moons K, Veltman E, Ferrier C, Donselaar C. Epilepsy surgery can help many more adult patients with intractable seizures. *Epilepsy Research*. 2012;101(3):210–216.
7. Al-otaibi F, Al-khairallah T. Functional neurosurgery : The modulation of neural and mind circuits. *Neurosciences*. 2012;17(1):16–31.
8. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *The Lancet Neurology*. 2008;7(6):525–537.
9. Otaibi F, Hamani C, Lozano A. Neuromodulation in Epilepsy. *Neurosurgery*. 2011;69(4):957–979.
10. Robert F. Therapeutic Devices for Epilepsy. *Annals of Neurology*. 2012;71(2):157–168.
11. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*. 2009;120(12):2008–2039.
12. Theodore W, Hunter K, Chen R, Vega-Bermudez F, Boroojerdi B, Reeves-Tyer P, *et al.* Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures a controlled study. *Neurology*. 2002;59(4):560–562.
13. Tergau F, Neumann D, Rosenow F, Nitsche MA, Paulus W, Steinhoff B. Chapter 41 Can epilepsies be improved by repetitive transcranial magnetic stimulation? - interim analysis of a controlled study. *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003;56(C):400–405.
14. Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(5):314–319.

15. Thut G, Northoff G, Ives JR, Kamitani Y, Pfennig A, Kampmann F, *et al.* Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) on functional brain activity: A combined event-related TMS and evoked potential study. *Clinical Neurophysiology*. 2003;114(11):2071–2080.
16. Ziemann U. Transcranial magnetic stimulation at the interface with other techniques a powerful tool for studying the human cortex. *Neuroscientist*. 2011;17(4):368–381.
17. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann E, Hallett M, *et al.* Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;48(5):1398–1403.
18. Cincotta M, Borgheresi A, Gambetti C, Balestrieri F, Rossi L, Zaccara G, *et al.* Suprathreshold 0.3 Hz repetitive TMS prolongs the cortical silent period: Potential implications for therapeutic trials in epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 2003;114(10):1827–1833.
19. Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M. Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clinical Neurophysiology*. 2000;111(6):1002–1007.
20. Ricceri R, Leanza R, Lentini F, Rampello L, Rampello L. Transcranial magnetic stimulation in vascular cognitive impairment. *Acta Medica Mediterranea*. 2013;29(1):115–120.
21. Kimiskidis VK, Valentin A, Kälviäinen R. Transcranial magnetic stimulation for the diagnosis and treatment of epilepsy. *Current Opinion in Neurology*. 2014;27(2):236–241.
22. Rotenberg A. Prospects for clinical applications of transcranial magnetic stimulation and real-time EEG in epilepsy. *Brain Topography*. 2010;22(4):257–266.
23. Kotova O V, Vorob'eva O V. Evoked motor response thresholds during transcranial magnetic stimulation in patients with symptomatic partial epilepsy. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2007;37(9):849–852.
24. Inghilleri M, Mattia D, Berardelli A, Manfredi M. Asymmetry of cortical excitability revealed by transcranial stimulation in a patient with focal motor epilepsy and cortical myoclonus. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1998;109(1):70–72.
25. Johnston MV. Developmental aspects of epileptogenesis. *Epilepsia*. 1996;37(Suppl 1):S2-9.
26. Lowenstein DH. Recent advances related to basic mechanisms of epileptogenesis. *Epilepsy research*. 1996;11 (Suppl): 45–60.
27. Fregni F, Pascual-Leone A. Technology Insight: Noninvasive brain stimulation in neurology - Perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2007;3(7):383–393.
28. Nicoll RA, Schmitz D. Synaptic plasticity at hippocampal mossy fibre synapses. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6(11):863–876.
29. Misawa S, Kuwabara S, Shibuya K, Mamada K, Hattori T. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for epilepsia partialis continua due to cortical dysplasia. *Journal of the Neurological Sciences*. 2005;234(1–2):37–39.
30. Akamatsu N, Fueta Y, Endo Y, Matsunaga K, Uozumi T, Tsuji S. Decreased susceptibility to pentylentetrazol-induced seizures after low-frequency transcranial magnetic stimulation in rats. *Neuroscience Letters*. 2001;310(2–3):153–156.
31. Schiller Y, Bankirer Y. Cellular mechanisms underlying antiepileptic effects of low- and high-frequency electrical stimulation in acute epilepsy in neocortical brain slices in vitro. *Journal of Neurophysiology*. 2007;97(3):1887–1902.
32. Pascual-leone A, Valls-solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994;117(4):847–858.
33. Wang Y, Zhai Y, Huo X, Zhang J. The effect of low frequency transcranial magnetic stimulation on neuropeptide-Y expression and apoptosis of hippocampus neurons in epilepsy rats. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2007;45(24):1685–1687.
34. Cantello R, Rossi S, Varrasi C, Ulivelli M, Civardi C, Bartalin S, *et al.* Slow Repetitive TMS for Drug-resistant Epilepsy : Clinical and EEG Findings of a Placebo-controlled Trial. *Epilepsia*. 2007;48(2):366–374.
35. Fregni F, Otachi PTM, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, *et al.* A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Annals of Neurology*. 2006;60(4):447–455.
36. Thut G, Pascual-Leone A. A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. *Brain Topography*. 2010;22(4):219–232.
37. Kimiskidis, V.K., Kugiumtzis, D., Papagiannopoulos, S., Vlaikidis N. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Modulates Epileptiform Discharge In Patient with Frontal Lobe Epilepsy : A Preliminary EEG-TMS Study. *International Journal of Neural Systems*. 2013;23(1):1–16.
38. Kugiumtzis D, Kimiskidis VK. Direct Causal Networks for the Study of Transcranial Magnetic Stimulation Effects on Focal Epileptiform Discharges. *International Journal of Neural Systems*. 2015;25(5):1–18.
39. Joo, E.Y., Han, S.J., Chung, S.H., Cho, J.W., Seo, D.W., Hong SB. Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. *Clinical Neurophysiology*. 2007;118:702–708.
40. Sun, W., Mao, W., Meng, X., Wang, D., Qiao L, Tao W, Li L. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy : A controlled clinical study. *Epilepsia*. 2012;53(10):1782–1789.
41. Hsu W, Cheng C, Lin M, Shih Y. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation : A meta-analysis. *Epilepsy Research*. 2011;96(3):231–240.
42. Bae EH, Theodore WH, Fregni F, Cantello R, Pascual-Leone A, Rotenberg A. An estimate of placebo effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2011;20(2):355–359.
43. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, *et al.* Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1993;89(2):120–130.
44. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1998;108(1):1–16.
45. Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-alonso M, Riviello JJ, Pascual-leone A, *et al.* Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy : a review of the literature. *Epilepsy and Behavior*. 2007;10:521–528.
46. Pereira LS, Müller VT, da Mota Gomes M, Rotenberg A, Fregni F. Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy and Behavior*. 2016;57(Apr):167–176.