

Berkala NeuroSains

DAFTAR ISI

Aspek neurologi hipnoterapi untuk penghentian merokok Intan Rahayu, Mohammad Was'an, Pernodjo Dahlan	1 - 9
Trombositopenia sebagai prediktor kematian cedera kepala berat Tis'a Callosum, Indarwati Setyaningsih, Harsono	10 - 20
Hubungan refleks achilles dengan hasil pemeriksaan elektrodiagnostik pada pasien neuropati diabetik Milasari Dwi Sutadi, Imam Rusdi, Ahmad Asmedi	21 - 31
Korelasi antara durasi terapi obat antiepilepsi generasi pertama dengan kadar profil lipid epilepsi idiopatik Kristina Dwi Wahyuni, Mohammad Was'an, Imam Rusdi	32 - 39
Penatalaksanaan nyeri sentral pasca stroke Andrianto Selohandono, Ismail Setyopranoto, Imam Rusdi.....	40 - 45
<i>Neuropathy symptom score dan neuropathy deficit score sebagai skor diagnostik neuropati diabetik</i> Zamroni, Ahmad Asmedi, Damodoro Nuradyo	46 - 53

Aspek neurologi hipnoterapi untuk penghentian merokok

Neurological aspects of hypnotherapy for smoking cessation

Intan Rahayu*, Mohammad Was'an**, Pernodjo Dahlan**

*SMF Saraf RSUD Bantul Yogyakarta

**Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
Hypnotherapy
Hypnosis, smoking
Cessation

Amount of cigarette smokers in Indonesia is increasing. Effect of smoking for human health has been studied and proven. There are many Smoking Cessation Programs, such as behavior intervention, pharmacological intervention and alternative methods. Hypnotherapy is one of alternative methods and is already known for hundred years. The objective of this paper is to review some articles about hypnotherapy role for smoking cessation with neurological approach.

Hypnotherapy is one branch of psychology that study the benefit suggestion to solve mind, feeling and behavior problems. Hypnotherapy is mind technique using hypnosis. Hypnosis is giving suggestion or commands to subconscious level of mind. An effective hypnotherapy produces long-term changes as a result of repetitive learning. The basic mechanism of hypnotherapy is that repetitive hypnosis can induce gene expression changes, which change the strength of synaptic connection, structural changes and changes patterns of anatomical interconnection between neurons of the brain.

Nicotine in tobacco can cause addiction. Behavior changes of addiction happened as a result of long term nicotine usage experience, that is restored as an organized memory within synapses and it is become a brain plasticity. Repetitive hypnotherapy can be used for smoking cessation with mechanism based on brain plasticity.

Excellent reviews of literature are already available on the impact of hypnotherapy on smoking cessation, but they all paint a fairly grim picture about the effectiveness of hypnosis for smoking cessation that the most available studies suffer from methodological weaknesses, thus failing to meet the criteria for meeting the highest levels of evidence for evidence-based research on the effectiveness of therapy.

ABSTRAK

Kata kunci:
Hipnoterapi
Hipnosis
Berhenti merokok

Jumlah perokok di Indonesia makin meningkat. Bahaya merokok terhadap kesehatan tubuh telah diteliti dan dibuktikan banyak orang. Berbagai upaya pengendalian bahaya merokok juga telah banyak dilakukan antara lain dengan pendekatan perilaku, intervensi menggunakan obat dan metode alternatif. Metode alternatif di antaranya adalah hipnoterapi yang sudah dikenal sejak ratusan tahun yang lalu. Tujuan dari tulisan ini adalah untuk mengkaji beberapa artikel yang membahas peranan hipnoterapi terhadap penghentian merokok dengan pendekatan dari aspek neurologi.

Hipnoterapi adalah salah satu cabang ilmu psikologi yang mempelajari manfaat sugesti untuk mengatasi masalah pikiran, perasaan dan perilaku. Hipnoterapi atau terapi hipnosis dapat juga dikatakan sebagai suatu teknik terapi pikiran menggunakan hipnosis. Hipnosis adalah memberi sugesti atau perintah kepada pikiran bawah sadar. Hipnoterapi yang efektif, dapat menghasilkan perubahan jangka panjang dalam perilaku disebabkan oleh adanya pembelajaran yang berulang. Dasar kerjanya dengan melakukan hipnosis berulang ini dapat memproduksi perubahan dalam ekspresi gen, kemudian mengubah kekuatan koneksi sinaptik, perubahan struktural dan mengubah pola anatomi interkoneksi antar sel-sel saraf otak.

Nikotin yang terkandung dalam rokok dapat menimbulkan kecanduan. Perubahan perilaku kecanduan ini, terjadi sebagai akibat dari pengalaman penggunaan nikotin berbulan-bulan atau bahkan tahunan, sehingga tersimpan sebagai memori yang terorganisir pada sinaps, dan ini kemudian menjadi dasar terjadinya plastisitas otak. Hipnoterapi berulang dapat digunakan untuk penghentian merokok juga berdasarkan pada mekanisme plastisitas otak.

Beberapa ulasan penelitian yang baik tentang hipnoterapi untuk penghentian merokok telah dilakukan. Namun beberapa peneliti mengatakan gambaran suram tentang efektivitas hipnoterapi untuk penghentian merokok ini karena beberapa di antaranya memiliki kelemahan metodologi sehingga gagal mencapai level tertinggi pengobatan berdasarkan bukti.

Correspondence

Intan Rahayu: intanrahayuiin@gmail.com

PENDAHULUAN

Jumlah perokok di Indonesia terus meningkat dari tahun ke tahun. Laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2011 mengenai konsumsi tembakau dunia, angka prevalensi merokok di Indonesia merupakan salah satu di antara yang tertinggi di dunia yaitu 46,8 persen laki-laki dan 3,1 persen perempuan usia 10 tahun ke atas yang diklasifikasikan sebagai perokok.¹

Bahaya merokok terhadap kesehatan tubuh telah diteliti dan dibuktikan oleh banyak orang. Merokok menjadi perhatian berbagai profesi yang peduli terhadap pengaruh buruk yang diakibatkannya. Meskipun faktanya kebiasaan merokok menjadi masalah kesehatan utama di Indonesia dan menyebabkan lebih dari 200.000 kematian pertahunnya, Indonesia merupakan satu-satunya di wilayah Asia Pasifik yang belum menandatangani kerangka konvensi WHO tentang pengendalian tembakau.¹⁻²

Berbagai upaya pengendalian bahaya merokok yang dikenal sebagai *smoking cessation program* telah banyak dilakukan. Secara umum *smoking cessation program* dapat dikategorikan sebagai program pendekatan perilaku (*behavior intervention*), intervensi menggunakan obat (*pharmacological intervention*), dan metode alternatif. Pendekatan perilaku mencakup konsultasi dengan tenaga medis/dokter, konseling individu, konseling kelompok dan konseling melalui telepon. Intervensi dengan obat misalnya *nicotine replacement therapy* (NRT), bupropion lepas lambat, klonidin dan nortriptilin. Metode alternatif misalnya dengan hipnoterapi, akupunktur, terapi aversif.³⁻⁴

Hipnoterapi sebagai salah satu terapi alternatif mulai digunakan orang untuk terapi berhenti merokok. Tujuan dari tulisan ini adalah untuk mengkaji beberapa artikel yang membahas peranan hipnoterapi terhadap penghentian merokok dengan pendekatan dari aspek neurologi.

DISKUSI

Rokok menimbulkan ketergantungan karena rokok mengandung zat yang menyebabkan ketergantungan, kriteria ketergantungan zat menurut *general surgeon* dapat dilihat pada tabel 1 berikut ini.⁵⁻⁶

Tabel 1. Kriteria ketergantungan zat menurut *general surgeon*

Kriteria	Penjelasan
Primer	Sangat tergantung, perilaku psikoaktif yang dipicu obat
Tambahan	- Perilaku-adiktif sering melibatkan: Penggunaan yang stereotipik, tetap menggunakan meskipun efek berbahaya, terjadi kekambuhan setelah penghentian obat, ketagihan berulang - Efek ketergantungan obat: adanya efek toleransi, ketergantungan fisik, adanya efek menyenangkan.

Beberapa penelitian menyimpulkan rokok menimbulkan ketergantungan karena rokok mengandung nikotin, zat yang paling sering diteliti dan dibicarakan oleh khalayak banyak. Hal tersebut terjadi, sebab nikotin mengaktifkan jalur dopaminergik yang keluar dari *ventral tegmentum area* (VTA) ke korteks serebral dan sistem limbik.⁶⁻⁹

Suatu zat dapat menyebabkan kecanduan karena adanya peningkatan kadar dopamin (DA) di nukleus accumben (NAcc). Pada saat mengonsumsi nikotin maka akan diikuti dengan kenaikan kadar dopamin di NAcc. Kenaikan dopamin ini menyebabkan efek senang dan rileks. Hal ini, dibuktikan dari lesi pada VTA dan mikroperfusi pada NAcc dengan cara memberikan antagonis dopamin, maka subjek dapat menghentikan pemberian nikotin untuk dirinya.⁹ Berikut ditampilkan bagan skematik interaksi dopaminergik di VTA ke nukleus accumben, korteks prefrontal.

Ada sebuah tes untuk mengetahui ketergantungan seseorang akan nikotin yang dinamakan Tes Fagerstrom. Tes ini dalam bentuk pertanyaan tertutup di mana seseorang telah diberikan pilihan jawaban, dan masing-masing jawaban telah memiliki nilai. Untuk lebih jelasnya, tes untuk mengetahui ketergantungan nikotin dapat dilihat pada tabel 3.¹⁰

Fagerstorm membagi ketergantungan nikotin menjadi tiga bagian, yaitu: ketergantungan ringan, jika skornya antar 0-3, sedang, jika skornya berada antara 4-5, dan berat, jika skornya berada antara 6-10.

Sedangkan DSM5 menggolongkan ketergantungan terhadap rokok sebagai *tobacco use disorder* dalam

Tabel 2. Test Fagerstrom untuk ketergantungan nikotin

No	Pertanyaan	Jawaban	Nilai
1.	Berapa lama jarak waktu antara anda bangun dengan mengisap rokok?	<ul style="list-style-type: none"> • Dalam 5 menit • 6-30 menit • 31-60 menit • Lebih 60 menit 	3 2 1 0
2.	Apakah anda merasa sulit untuk menahan diri dari merokok di tempat-tempat yang dilarang, misalnya, gereja, perpustakaan, bioskop, dan lain-lain?	<ul style="list-style-type: none"> • Ya • Tidak 	1 0
3.	Saat yang paling sulit untuk tidak merokok?	<ul style="list-style-type: none"> • Pada pagi hari • Lainnya 	1 0
4.	Dalam sehari berapa batang anda merokok?	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 10 • 11-20 • 21-30 • ≥ 30 	0 1 2 3
5.	Apakah anda lebih sering merokok pada 1 jam pertama setelah bangun tidur atau pada waktu lain?	<ul style="list-style-type: none"> • Ya • Tidak 	1 0
6.	Apakah anda akan tetap merokok, walaupun dalam keadaan sakit yang mengharuskan Anda tetap ditempat tidur sepanjang hari?	<ul style="list-style-type: none"> • Ya • Tidak 	1 0

tobacco related disorders sesuai kriteria seperti tampak pada tabel 2.¹¹

Menurut DSM5, seseorang dikatakan memiliki gangguan penggunaan tembakau (*tobacco use disorder*) apabila dalam periode 12 bulan minimal memenuhi 2 kriteria tersebut di atas. *Tobacco use disorder* ini digolongkan menjadi tiga kategori yaitu: *mild*, jika memenuhi 2-3 kriteria, *moderate*, jika mempunyai kriteria 4-5 dan *severe* jika memenuhi 6 atau lebih kriteria di atas.⁵⁻⁶

Nikotin yang masuk ke tubuh manusia berasal dari asap rokok yang dihisap dan dibawa ke paru-paru dalam bentuk partikel asap. Kemudian nikotin diserap ke dalam pembuluh vena paru, dan masuk ke sirkulasi arteri, lalu dialirkan ke otak dengan cepat. Di otak, nikotin akan mengikat reseptor asetilkolin nikotinik (nAChRs) yang merupakan saluran ion *ligand-gated*, dan menyebabkan saluran terbuka. Hal ini memungkinkan masuknya kation, termasuk natrium dan kalsium. Selanjutnya kation ini akan mengaktifkan saluran kalsium, sehingga kalsium lebih mudah masuk sel. Kompleks nAChR terdiri dari 5 subunit dan ditemukan baik di perifer dan sistem saraf pusat.¹²⁻¹³

Dalam otak mamalia terdapat reseptor yaitu 9 subunit α ($\alpha 2$ sampai $\alpha 10$) dan 3 subunit β ($\beta 2$ sampai $\beta 4$). Reseptor yang paling banyak terdapat

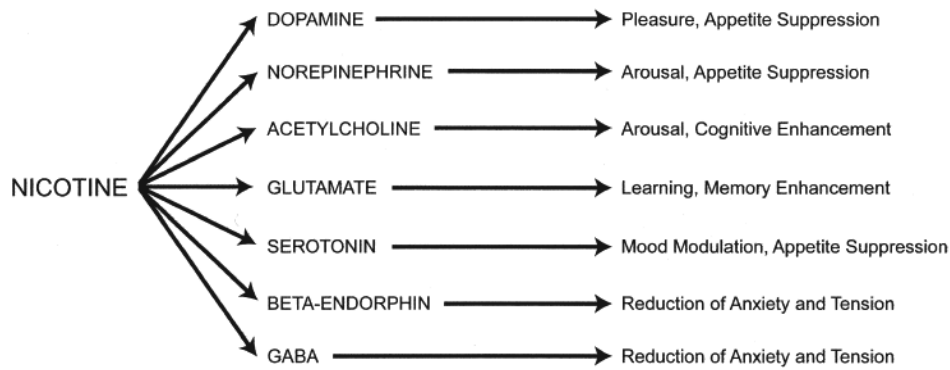
Tabel 3. Kriteria *Tobacco Use Disorder* menurut DSM 5

1.	Konsumsi tembakau dalam jumlah besar dan dalam jangka waktu yang lama
2.	Ada keinginan terus-menerus mengkonsumsi tembakau dan gagal untuk mengurangi kebiasaan merokok
3.	Banyak waktu yang dihabiskan untuk konsumsi tembakau
4.	Keinginan yang kuat atau mendesak untuk selalu mengkonsumsi tembakau
5.	Konsumsi tembakau mengakibatkan terbenjalainya pekerjaan utama di tempat bekerja, sekolah, dan rumah
6.	Masih terus mengkonsumsi tembakau, meskipun memiliki masalah hubungan sosial karena konsumsi tembakau
7.	Kegiatan penting berkurang karena penggunaan tembakau
8.	Kembali mengkonsumsi tembakau, meskipun membahayakan secara fisik
9.	Terus mengkonsumsi tembakau, meskipun memiliki masalah psikologi dan fisik (sakit) akibat merokok
10.	Toleransi, didefinisikan sebagai berikut: <ol style="list-style-type: none"> a. Peningkatan jumlah tembakau untuk mendapatkan efek yang diinginkan. b. Efek tembakau berkurang dengan jumlah sama seperti sebelumnya
11.	<i>Withdrawal</i> , jika memenuhi salah satu dari berikut : <ol style="list-style-type: none"> a. sesuai karakteristik sindrom <i>withdrawal</i> zat b. tembakau digunakan untuk menghindari gejala putus

dalam otak manusia adalah $\alpha 4 \beta 2$, $\alpha 3 \beta 4$, dan $\alpha 7$ (homomerik). Reseptor $\alpha 4 \beta 2$ diyakini berperan terhadap ketergantungan nikotin.⁶

Penelitian yang dilakukan oleh Maskos *et al.*¹⁴ pada tikus, menunjukkan bahwa dengan mengeluarkan gen yang memproduksi reseptor $\beta 2$, maka akan menghilangkan perilaku kecanduan nikotin, sedangkan dengan memasukkan kembali subunit gen reseptor $\beta 2$ ke VTA, maka tikus akan kembali mengkonsumsi nikotin. Selain itu, reseptor $\alpha 4$ juga merupakan reseptor penting dari sensitivitas otak terhadap nikotin. Percobaan pada tikus yang dilakukan oleh Tapper¹⁵ juga menunjukkan, bahwa mutasi titik nukleotida tunggal membuat tikus jauh lebih sensitif terhadap nikotin, serta memiliki efek toleransi dan sensitivasi.

Penelitian *brain imaging* yang dilakukan oleh Brody¹⁶ menunjukkan bahwa penggunaan nikotin akan meningkatkan aktivitas di korteks prefrontal dan daerah mesolimbik korpus striatum. Stimulasi sentral dari nAChRs oleh nikotin ini, mengakibatkan pelepasan berbagai neurotransmitter di otak terutama dopamin. Nikotin menyebabkan pelepasan dopamin di daerah mesolimbik korpus striatum, dan korteks frontal. Aktivasi neuron dopaminergik di VTA dan pelepasan dopamin di nukleus accumbens ini, berperan dalam memicu kecanduan obat. Neurotransmitter lain yang terlibat dalam memicu kecanduan obat adalah norepinefrin, asetilkolin serotonin, GABA, glutamat, dan endorfin.^{6,13,16,17}

Gambar 1. Skema pelepasan *neurotransmitters* akibat nikotin⁶

Pelepasan dopamin akan memberikan sensasi yang menyenangkan dan memperkuat efek nikotin dan narkoba lain. Penelitian pada tikus, pengrusakan reseptor dopaminergik secara kimiawi dan anatomi dapat mencegah perilaku konsumsi nikotin. Stimulasi pemberian nikotin intrakranial pada tikus akan menurunkan ambang stimulasi yang memberikan efek psikoaktif. Demikian juga penghentian nikotin menyebabkan pengurangan pelepasan dopamin, sehingga berakibat pada menurunnya efek menyenangkan. Hal ini mirip dengan gejala *withdrawal* obat lain yang menyebabkan ketergantungan.⁶

Pada sebagian orang akan terjadi neuroadaptasi terhadap pemaparan berulang terhadap nikotin. Bersamaan dengan neuroadaptasi, juga terjadi peningkatan nAChRs di otak, ini menunjukkan kenaikan regulasi sebagai respons terhadap desensitisasi reseptor nikotinik. Desensitisasi ini, memainkan peran toleransi dan ketergantungan nikotin. Gejala ini mirip sakaw pada perokok kronis, bila reseptor $\alpha 4 \beta 2$ nAChRs tidak berikatan dengan nikotin, misalnya saat pasien tidur. Dengan demikian pengikatan nikotin dan desensitisasi reseptor selama merokok dapat mengurangi keinginan dan *withdrawal*.⁶

Nikotin yang berasal dari tembakau meningkatkan semangat dan rasa senang, serta mengurangi stres dan kecemasan. Perokok menggunakan nikotin untuk memodulasi tingkat gairah dan mengontrol suasana hati dalam kehidupan sehari-hari, selain itu merokok juga dapat meningkatkan konsentrasi. Ketika orang berhenti merokok, gejala *withdrawal* dari nikotin muncul, antara lain: lekas marah, penurunan *mood*, gelisah, cemas, memiliki masalah pergaulan dengan teman-teman dan keluarga, kesulitan berkonsentrasi, insomnia dan meningkatnya keinginan merokok. Dampak tersebut diduga, disebabkan oleh menurunnya pelepasan dopamin setelah lama tidak menggunakan nikotin.⁶

Penelitian biologi molekuler menunjukkan adanya reseptor $\alpha 4 \beta 2$ *nicotinic acetylcholine* sebagai reseptor

utama, yang memiliki peran terhadap ketergantungan nikotin. Inti dari kecanduan adalah hilangnya kontrol terhadap penggunaan zat tersebut. Peran nikotin pada reseptor kolinergik *nicotinic*, yaitu untuk memfasilitasi pelepasan neurotransmitter (dopamin dan lain-lain) guna menghasilkan kesenangan hati, stimulasi dan memodulasi suasana hati. Proses dari kecanduan ini adalah adanya neuroadaptasi, yaitu pemaparan berulang terhadap nikotin akan menyebabkan munculnya toleransi terhadap efek nikotin yang semakin banyak. Penggunaan nikotin yang berulang kali akan menyebabkan seseorang melakukan penambahan dosis untuk mendapatkan efek kenyamanan yang diinginkan. Dan ketika perokok berhenti merokok, akan terjadi sindrom *withdrawal* yang ditandai dengan iritabilitas, gelisah, disforia dan disregulasi hedonis.⁶

Kesimpulan dari mekanisme pengaruh nikotin terhadap otak seperti di sebutkan di atas, nikotin memiliki kontribusi terhadap kecanduan. Hal tersebut ditunjukkan dengan adanya perubahan aktivitas otak daerah mesolimbik korpus striatum, dan korteks frontal. Adapun hal paling penting yang mempengaruhi kecanduan adalah neuron dopaminergik di VTA dan pelepasan dopamin di *nucleus accumbens*.

Perubahan perilaku kecanduan ini, terjadi sebagai akibat dari pengalaman penggunaan nikotin berbulan-bulan atau bahkan tahunan, sehingga tersimpan sebagai memori yang terorganisir pada sinaps, dan ini kemudian menjadi dasar terjadinya *brain plasticity*. Adapun persamaan antara *drug-induced sensitization* dengan memori adalah memiliki sensitisasi jangka panjang.¹⁸

Hipnosis dan Hipnoterapi

Hipnoterapi adalah salah satu cabang ilmu psikologi yang mempelajari manfaat sugesti untuk mengatasi masalah pikiran, perasaan dan perilaku.

Hipnoterapi atau terapi hipnosis dapat juga dikatakan sebagai suatu teknik terapi pikiran menggunakan hipnosis. Jadi hipnosis dapat diartikan sebagai ilmu yang dapat memberi sugesti atau perintah kepada pikiran bawah sadar.¹⁹

Secara umum, Kaplan dan Sadock²⁰ melakukan pembagian teori mengenai hipnosis ke dalam dua kategori besar, yaitu:

1. Teori berdasarkan neuropsiko-fisiologis, menerangkan hipnosis sebagai suatu keadaan di mana kondisi otak berubah dan oleh karena itu faal otakpun juga berubah.
2. Teori berdasarkan psikologis, memandang hipnosis sebagai hubungan antar manusia yang khas (termasuk teori sugesti, disosiasi, psikoanalitik, *psychic relative exclusion*, hubungan dwi-tunggal, dan lain-lain)

Sebuah informasi sensorik yang baru diterima oleh indera kita kemudian disalurkan melalui korteks ke hipokampus. Hipokampus inilah yang selalu belajar dan menerima informasi sehingga dikatakan selalu *online*. Ketika hipokampus sedang *offline* (saat tidur) simpanan informasi tadi dikirim ke korteks, dan korteks ini dikatakan lambat dalam belajar, namun meskipun lambat korteks ini mampu menyimpan memori yang didapat dari hipokampus. Dalam sebuah studi, dikatakan bahwa hipokampus hanya menyimpan memori sementara dan jejak memori ini akan menetap di korteks, bahkan suatu kenangan dapat diingat meskipun hipokampus telah terhapus. Hal inilah yang kemudian menjadi dasar psikoterapi termasuk terapi hipnosis.²¹

Beberapa area pada korteks serebri yang merupakan daerah dari otak yang banyak terlibat dalam dialog kreatif psikoterapi dan terapi hipnosis. Pada homonkulus motorik, tangan dan wajah termasuk bibir dan lidah, mencerminkan daerah yang luar biasa besar pada otak. Tangan dan wajah ini merupakan daerah yang penting untuk melakukan kegiatan menggenggam dan berkomunikasi. Dua daerah tersebut juga terlibat dalam proses ideo-sensorik dan ideo-motorik pada proses terapi hipnosis.²¹

Komunikasi pikiran ke tubuh melalui sistem saraf, terjadi sangat cepat hanya dalam mili detik. Sedangkan arus komunikasi pikiran ke tubuh melalui *molecular messengers* misalnya, hormon membutuhkan waktu sekitar 1 menit. Ketika sinyal-sinyal ini diterima sel, kemudian akan disampaikan ke inti sel melalui transkripsi gen (gen ekspresion).²¹

Gen mengekspresikan kode DNA, yang digunakan untuk membuat protein yang dinamakan *molecular*

machines. Dalam terapi pikiran–tubuh, *molecular machines* berfungsi sebagai penyembuh fisik. Seperti yang diilustrasikan pada gambar 3 di bawah ini menunjukkan bahwa seluruh siklus komunikasi pikiran–tubuh, penyembuhan dan aktivitas normal dalam kehidupan sehari-hari membutuhkan waktu 90-120 menit. Proses ini disebut sebagai siklus ultradian (berbeda dengan sirkadian/siklus harian 24 jam). Dalam ilmu kronobiologi proses tersebut disebut sebagai *The Basic Res-Activity Cycle* (BRAC). Hal tersebut kemudian menjadi dasar durasi satu sesi psikoterapi atau terapi hipnosis. Pernyataan ini didukung oleh penelitian lain yang dilakukan oleh Lloyd dan Rossi bahwa waktu paling efektif untuk satu sesi psikoterapi dan terapi hipnosis adalah 90-120 menit.^{21,22}

Sistem BRAC pada salah satu neuron otak, memberi gambaran pengalaman hidup seseorang yang dapat mengaktifkan "*activity-dependent genes*" penting untuk membuat protein, yang menghasilkan pertumbuhan, dan transformasi hasil dari hubungan sinaptik antar neuron. Hal tersebut kemudian digambarkan sebagai "*brain plasticity*" atau plastisitas otak.^{23,24}

Ada empat tingkat domain psikobiologi yang terjadi pada psikoterapi, terapi hipnosis, dan rehabilitasi. Keempat tingkat dari domain psikobiologi tersebut yaitu:

1. Informasi dari dunia luar dikodekan di dalam neuron dari korteks serebral otak, kemudian ditransformasikan ke dalam sistem limbik-hipotalamus–hipofisis, lalu ke dalam molekul sinyal (*messenger molecules*). Kemudian molekul sinyal ini yang melakukan perjalanan melalui aliran darah untuk reseptor sinyal yang ada pada sel-sel otak dan tubuh
2. Reseptor pada permukaan sel mengirimkan sinyal melalui *messenger* kedua menuju inti sel, untuk dituliskan ke *messenger RNA*
3. *Messenger RNA* berperan sebagai *blue print* pada sintesis protein, yang kemudian berfungsi sebagai: a) struktur penyembuhan utama pada tubuh, b) fasilitator dinamika energi dan c) berfungsi sebagai reseptor dan *messenger molecules* untuk dinamika informasi dari sel
4. *Messenger molecules* berfungsi sebagai "*molecular memory*" yang dapat membangkitkan *memory*, *learning* dan *behavior* dalam jaringan saraf otak.²¹

Siklus ultradian menggambarkan mekanisme saat neuron di otak mendapatkan rangsangan dari pengalaman baru, kemudian menyebabkan ekspresi gen, sintesis protein baru, dan plastisitas otak.

Ekspresi gen dan plastisitas otak merupakan dasar fisik dari transformasi, kesadaran dan perilaku. Hal

ini menggambarkan terbentuknya hubungan sinaptik baru antar neuron setiap satu sampai dua jam siklus BRAC. Model *neuroscience* terapi hipnosis ini, didasarkan pada dialog kreatif pikiran dan gen, yang merupakan hasil pengamatan pada kehidupan alami manusia. Penelitian yang dilakukan oleh Kandel,²⁵ Lichtenberg *et al.*,²⁶ dan Rossi^{21,27} telah membuktikan adanya ekspresi gen dan *brain plasticity* melalui terapi hipnosis.

Terapi hipnosis dan konseling yang efektif, dapat menghasilkan perubahan jangka panjang dalam perilaku disebabkan oleh adanya pembelajaran yang berulang. Dasar kerjanya dengan melakukan hipnosis berulang ini dapat memproduksi perubahan dalam ekspresi gen, kemudian mengubah kekuatan koneksi sinaptik, perubahan struktural dan mengubah pola anatomi interkoneksi antar sel-sel saraf otak. Sederhananya, regulasi ekspresi gen oleh faktor sosial akan membuat semua fungsi tubuh, termasuk fungsi otak rentan terhadap pengaruh sosial. Pengaruh sosial ini, mempunyai pengaruh biologis dalam mengubah gen-gen tertentu di dalam sel-sel saraf spesifik pada otak.²⁸

Dalam satu siklus ultradian menurut Luscher *et al.*²⁹ pada 10 menit pertama akan terjadi perubahan yang terukur dalam ekspresi gen, aktivasi fosforilasi, dan juga terjadi perubahan reseptor yang akan terlibat dalam komunikasi sinaptik melalui neurotransmitter, dan dalam 30 menit, maka ukuran *synaps* akan meningkat dan reseptor berpindah ke *postsynaps*, hal ini kemudian akan menyebabkan peningkatan ukuran *postsynaps*. Dalam waktu beberapa jam, *postsynaps* akan terbagi menjadi dua bagian. Hal tersebut akan menyebabkan terjadinya pertumbuhan lebih lanjut, terjadi renovasi jaringan saraf baru, pengkodean baru, pembelajaran dan terjadinya perubahan perilaku. Perubahan tersebut merupakan ekspresi dari terapi hipnosis.²⁹

Kegiatan manusia dalam kehidupan sehari-hari yang bergantung pada ekspresi gen, sintesis protein dan *synaptogenesis* dari pengalaman baru, seni dan ilmu pengetahuan. Penelitian menunjukkan bahwa pembentukan jaringan saraf baru, pengkodean memori baru dan pembelajaran baru, membutuhkan waktu empat minggu sampai dengan enam bulan. Fakta ini menjadi parameter waktu alami untuk *neuroscience* terapi hipnosis dan rehabilitasi.³⁰

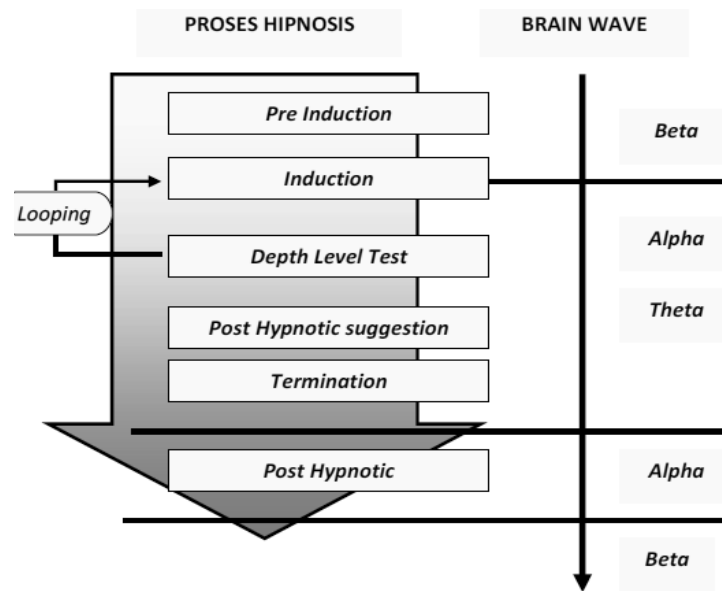
Jaringan otak manusia hidup menghasilkan gelombang listrik yang berfluktuasi. Gelombang listrik inilah yang disebut *brainwave* atau gelombang otak. Dalam satu waktu, otak manusia menghasilkan berbagai gelombang otak secara bersamaan. Empat

gelombang otak yang diproduksi oleh otak umumnya manusia yaitu beta, alfa, teta, delta. Akan tetapi selalu ada jenis gelombang otak yang paling dominan, yang menandakan aktivitas otak saat itu. Gelombang otak menandakan aktivitas pikiran seseorang. Gelombang otak diukur dengan alat yang dinamakan *Electroencephalography* (EEG). EEG ditemukan pada tahun 1929 oleh psikiater Jerman, Hans Berger. Sampai saat ini, EEG adalah alat yang sering diandalkan para peneliti yang ingin mengetahui aktivitas pikiran seseorang.³¹ Berikut ini adalah jenis-jenis gelombang otak yang terekam dalam EEG.

Beta, frekuensi 12-25 Hz. Dalam frekuensi ini seseorang dalam kondisi terjaga dan didominasi oleh logika. Saat berada di gelombang ini, otak sedang aktif digunakan berpikir sehingga frekuensinya tinggi. Dalam kondisi ini otak mengeluarkan hormon kortisol dan norepinefrin yang menyebabkan cemas, khawatir, marah dan stres. Alfa, frekuensi 8-12 Hz, orang yang sedang rileks, melamun atau berkhayal gelombang otaknya berada dalam frekuensi ini. Kondisi ini merupakan akses ke bawah sadar, sehingga otak bekerja lebih optimal. Gelombang alfa berfungsi sebagai penghubung pikiran sadar dan bawah sadar. Alfa juga menandakan bahwa seseorang dalam kondisi hipnosis yang ringan. Teta, frekuensi 4-8 Hz, dominan saat kita mengalami kondisi hipnosis yang dalam, meditasi dalam, hampir tertidur, atau tidur yang disertai mimpi. Frekuensi ini menandakan aktivitas pikiran bawah sadar. Seseorang yang berada dalam gelombang ini berada dalam kondisi khusyuk, relaks yang dalam, ikhlas, pikiran sangat hening, pikiran sangat kreatif dan inspiratif. Delta, frekuensi 0,1-4 Hz, dominan saat tidur lelap tanpa mimpi, tidak sadar, tidak bisa merasakan badan dan tidak berpikir. Di gelombang ini, otak mengeluarkan *Human Growth Hormone* (HGH) untuk pertumbuhan dan regenerasi sel.

Berikut ini disampaikan gambar skematis yang menunjukkan hubungan antara proses hipnosis dengan gelombang otak yang terekam oleh EEG.

Penemuan alat untuk mengukur gelombang otak berpengaruh positif terhadap perkembangan hipnoterapi. Hipnosis yang semula dianggap sebagai hal yang misterius, menakutkan, dan dianggap fenomena supranatural, sekarang sudah diterima secara ilmiah sebagai kondisi alami manusia. Telah dilakukan penelitian pada sejumlah subjek dan diperoleh hasil bahwa subjek yang sedang dalam kondisi hipnosis, gelombang otaknya antara alfa dan teta. Dalam kondisi terjaga, gelombang otak subjek umumnya adalah beta. Begitu dilakukan induksi, maka gelombang otak subjek secara cepat turun ke alfa, dan setelah dilakukan teknik



Gambar 5. Hubungan antara proses hipnosis dengan gelombang otak normal yang direkam dalam EEG³²

deepening, otak subjek menunjukkan gelombang teta. Diyakini oleh para ilmuwan bahwa apabila otak memproduksi gelombang otak teta yang dominan, maka sedang terjadi aktivitas pikiran bawah sadar. Kondisi *trance* hipnosis gelombang otaknya adalah antara alfa dan teta.

Terapi hipnosis untuk kecanduan merokok

Sebuah studi melaporkan keberhasilan hipnosis sebesar 90,6 persen untuk berhenti merokok. Hipnosis yang dilakukan pada 43 pasien merokok, memperoleh hasil 39 pasien yang berhenti merokok pada *follow-up* 6 sampai 3 tahun *post* protokol terapi hipnosis. Studi lain, melaporkan keberhasilan 87 persen dari subjek terbebas ketergantungan merokok. Penelitian ini diikuti oleh 93 laki-laki dan 93 wanita dan diperoleh hasil 86 persen laki-laki dan 87 persen wanita terbebas dari merokok menggunakan terapi hipnosis. Studi lain, melaporkan 81 persen subjek berhenti merokok dengan menggunakan terapi hipnosis. Sebanyak 31 perokok ikut dalam penelitian dengan terapi hipnosis, 81 persen subjek dilaporkan berhenti merokok, dan 48 persen dilaporkan berhenti merokok selama 12 bulan pertama setelah terapi hipnosis.³³⁻³⁵

Sebuah studi terhadap 71 perokok yang menggunakan hipnosis dilaporkan dua kali lipat keberhasilannya untuk berhenti merokok dibandingkan yang tidak menggunakan hipnosis pada *follow-up* dua tahun. Sebuah studi lain, melaporkan terapi hipnosis untuk berhenti merokok lebih efektif dibanding dengan terapi farmakologis, dan hipnosis secara individu lebih

berhasil dari pada hipnosis secara kelompok. Pada sebuah meta analisis yang melibatkan 600 penelitian dengan subjek 72.000 orang Amerika dan Eropa melaporkan bahwa terapi hipnosis tiga kali lebih efektif dari pada penggunaan nikotin *replacement* dan 15 kali lebih efektif daripada motivasi diri sendiri.³⁶⁻³⁸

Banyak literatur yang telah menyebutkan tentang efektivitas terapi hipnosis untuk berhenti merokok. Beberapa peneliti mengatakan kurang bermakna efektivitas terapi hipnosis untuk berhenti merokok karena penelitian oleh Green dan Lynn³⁹ serta Abbot *et al.*,⁴⁰ memiliki kelemahan metodologi sehingga gagal mencapai level tertinggi sebagai pengobatan berdasarkan bukti, karena ukuran sampel kecil dan tidak acak.³⁹⁻⁴⁰

Berdasarkan *Cohrane Database of Systematic Review* 2010, menyimpulkan penggunaan terapi hipnosis tidak mempunyai bukti yang kuat sebagai *Evidence Based Medicine* (EBM) untuk terapi menghentikan merokok, karena hal-hal sebagai berikut: a) adanya variasi hasil yang luas dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan, b) tidak lebih efektif dari pada berhenti merokok selama 6 bulan dibanding terapi lain atau tanpa terapi, c) penelitian menggunakan berbagai hipnoterapi yang tidak dapat digambarkan seluruhnya, d) tidak ada marker biokimia yang menentukan keberhasilan dalam *follow up*, e) ada laporan kemungkinan berhenti merokok karena faktor non spesifik seperti kepercayaan dengan terapis, f) hasil yang menggembirakan dari studi tanpa kontrol adalah karena peserta yang sangat termotivasi dan mungkin tidak mencerminkan hasil jangka panjang.⁴⁰

Sebuah metaanalisis oleh Tahiri *et al.*, menyimpulkan bahwa terapi hipnosis dan akupuntur dapat dipakai untuk menghentikan merokok. Studi tersebut merekomendasi terapi hipnosis dan akupuntur dipromosikan oleh dokter sebagai upaya berhenti merokok. Studi lain juga menyatakan manfaat terapi hipnosis untuk berhenti merokok pada 31 individu aktif merokok dalam 3 kali sesi terapi, dengan hasil pada sesi ke 3 terapi 81 persen pasien melaporkan telah berhenti merokok, dan 48 persen melaporkan berhenti merokok dalam 12 bulan. Sembilan puluh lima persen pasien merasa puas dengan perlakuan terapi hipnosis yang mereka terima.^{4,35}

Menurut *Academy of Applied Hypnosis* 2013, terdapat dua penelitian yang menyatakan bahwa kombinasi hipnosis dengan nikotin *patch* adalah menguntungkan dan studi lain memiliki kesimpulan yang sama bahwa hipnosis dapat membantu perokok berhenti. Namun terdapat satu penelitian menyimpulkan tidak cukup bukti. Penelitian yang dilakukan oleh Carmody *et al.*⁴⁰ menyimpulkan bahwa terapi hipnosis dikombinasi dengan *patch* nikotin terbukti menguntungkan dan efektif untuk berhenti merokok dalam jangka waktu lama. Demikian pula Tahiri *et al.*⁴ menyatakan bahwa hipnosis berhasil digunakan sejumlah besar perokok sebagai alat bantu alternatif untuk penghentian merokok. Namun, Abbot *et al.*⁴¹ memiliki kesimpulan lain, bahwa terapi hipnosis tidak cukup bukti untuk menghentikan kebiasaan merokok.

Sebuah studi acak yang diikuti 220 subjek, diperoleh hasil yang kurang memuaskan disebabkan karena kurangnya standarisasi intervensi hipnosis dalam upaya untuk berhenti merokok, selain itu karena faktor dinamika kelompok dan banyaknya yang *drop out* dari *follow up*.⁴² Seiring berkembangnya teori *brain plasticity*, maka mulailah berkembang penelitian tentang efektivitas terapi hipnosis, beberapa di antaranya masih sedang berjalan.⁴³⁻⁴⁵

RINGKASAN

Merokok dapat menimbulkan addiksi karena zat yang terkandung di dalamnya yaitu nikotin dapat mempengaruhi reseptor asetilkolin nikotinik untuk merangsang pelepasan dopamin di VTA menimbulkan efek yang menyenangkan dan kecanduan. Terapi hipnosis dapat memberikan penerimaan akan efek *withdrawal* dengan pemberian sugesti di bawah sadar yang berulang. Mekanisme kecanduan dan dasar kerja terapi hipnosis ini merupakan proses *neuroplasticity*.

Namun sampai saat ini belum ada bukti yang mendukung terapi hipnosis untuk terapi berhenti merokok sebagai *evidence based medicine* (EBM) karena studi yang pernah dilakukan beberapa peneliti

memiliki kelemahan metodologi. Dengan studi yang lebih baik, hipnosis dapat menjadi terapi yang dianjurkan untuk berhenti merokok. Berdasarkan *mechanism based* terapi hipnosis, dan tidak ada laporan efek samping dari terapi hipnosis, maka terapi hipnosis dapat di gunakan sebagai terapi yang aman untuk berhenti merokok.

DAFTAR PUSTAKA

1. Reimondos A, Utomo ID, McDonald P, Hull Tp, Suparno H, Utomo A. Merokok dan penduduk dewasa muda Indonesia. The 2010 Greater Jakarta Transition to Adulthood Survey Policy Background; 2010:2.
2. Barber S, Adioetomo SM, Ahsan A, Setyonaluri D. Tobacco economics in Indonesia. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 2008. Available from: [http://www.tobaccofreeunion.org/assets/ Technical%20Resources/Economic%20Reports/Tobacco%20Economics%20in%20Indonesia%20-%20EN.pdf](http://www.tobaccofreeunion.org/assets/Technical%20Resources/Economic%20Reports/Tobacco%20Economics%20in%20Indonesia%20-%20EN.pdf). Accessed 27 December, 2011.
3. Herqutanto. Mungkinkah Menurunkan Jumlah Perokok, Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Majalah Kedokteran Indonesia. 2008;58(8).
4. Tahiri M, Motillo S, Joseph L, Pilote L, Eisenberg MJ. Alternative smoking Cessation Aids; A meta-analysis of randomized Controlled Trials. The American Journal of Medicine. 2012.
5. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction. Washington DC: Office of the Surgeon General. US Dept of Health and Human Services; 1988.
6. Benowitz NL. Neurobiology of Nicotine Addiction: Implications for Smoking Cessation Treatment. Division of Clinical Pharmacology and Experimental Therapeutics, Medical Service, San Francisco General Hospital Medical Center. USA. The American Journal of Medicine. 2008;121(4A):S3-S10.
7. Clarke PBS. Nicotinic receptor blockade therapy and smoking cessation. British Journal of Addiction. 1991;86:501-505.
8. Markou. Neurobiology of nicotine dependence. Philosophical Transactions of the Royal Society B. 2008;363:3159-3168.
9. Mansvellder HD, McGehee DS. Cellular and Synaptic Mechanisms of Nicotine Addiction. Vrije Universiteit Amsterdam, Faculty of Earth and Life Sciences. Amsterdam. The Netherlands and Department of Anesthesia and Critical Care University of Chicago. BIOM. 2008;255.
10. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. Br J Addict. 1991;86:1119-1127.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington DC. American Psychiatric Publishing. 2013;pp 571-577.
12. Dajas-Bailador F, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. Trends Pharmacol Sci. 2004;25:317-324.
13. Dani JA, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. Pharmacol Biochem Behav. 2001;70:439-446.
14. Maskos U, Molles BE, Pons S, et al. Nicotine reinforcement and cognition restored by targeted expression of nicotinic receptors. Nature. 2005;436:103-107.

15. Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, et al. Nicotine activation of 4 receptors: sufficient for reward, tolerance, and sensitization. *Science*. 2004;306:1029–1032.
16. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, et al. Cigarette smoking saturates brain $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptors. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:907–915.
17. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*. 2005;8:1445–1449.
18. Kolb B, Gibb R. Brain Plasticity and Behavior in the Developing Brain. *Journal of Can Acad Schil Adoles Psychiatry*. 2011;20:4.
19. Kahija YL. Hipnoterapi: Prinsip-prinsip Dasar Praktek Psikoterapi. Jakarta: Gramedia Pustaka Utama; 2007.
20. Kaplan HI, Sadock BJ. Hypnosis. In: Kaplan E, Sadock. *Comprehensive Text Book of Psychiatry*. the 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
21. Rossi E. The Neuroscience of Therapeutic Hypnosis, Psychotherapy, and Rehabilitation. In: Rossi E, Ericson Klein R& Rossi K. *The Complete Works of Milton H. Erickson MD. On Therapeutic Hypnosis, Psychotherapy, and Rehabilitation. The Neuroscience Edition. Nature of Hypnosis*. 2008;1.
22. Lloyd D, Rossi E (Eds.). *Ultradian Rhythms in Life Processes: An Inquiry into Fundamental Principles of Chronobiology and Psychobiology*. NY: Springer-Verlag; 1992.
23. Rossi E. *Discorso Tra Geni [Italian]. A Discourse with Our Genes: The Psychosocial and Cultural Genomics of Therapeutic Hypnosis and Psychotherapy* Translator and Editor, Salvador Iannotti: Saiannot@tin.it). Benevento, Italy: Editris SAS Press. [Available in Italian and English editions]; 2004.
24. Rossi E, Rossi K. What is a suggestion? The Neuroscience of Implicit Processing Heuristics in Therapeutic Hypnosis and Psychotherapy. *American Journal of Clinical Hypnosis*. 2007.
25. Kandel E. *In Search of Memory*. NY: WW Norton; 2006.
26. Lichtenberg P, Bachner-Melman R, Ebsstein R, Crawford H. Hypnotic Susceptibility: Multidimensional Relationships with Cloninger's Tridimensional Personality Questionnaire, COMT polymorphisms, absorption, and attentional characteristics. *International Journal Clinical of Experimental Hypnosis*. 2004;52:47-72.
27. Rossi E. *The Psychobiology of Gene Expression: Neuroscience and Neurogenesis in Therapeutic Hypnosis and the Healing Arts*. NY: WW Norton Professional Books; 2002.
28. Kandel E. A New Intellectual Framework for Psychiatry? *American J. Psychiatry*. 1998;155:460.
29. Lüscher C, Nicoll R, Malenka C, Muller D. Synaptic plasticity and dynamic modulation of the postsynaptic membrane. *Nature Neuroscience*. 2000;3:545-567.
30. Van Praag H, Schinder A, Christie B, Toni N, Palmer T, Gage F. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature*. 2002;415:1030-1034.
31. Majid I. *Mengenal Hipnotis Modern*. 2013. Available from: www.indramajid.com.
32. Priguna S. *Neurologi Klinis Dalam Praktek Umum*. Edisi ke-3. Jakarta: PT. Dian Rakyat; 1980.
33. Barber J. *Freedom from Smoking: Integrating Hypnotic Methods and Rapid Smoking to Facilitate Smoking Cessation*, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington, *The International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*. 2001;49(3)July:257-266.
34. Johnson DL, Karkut RT. Performance by gender in a stop-smoking program combining hypnosis and aversion. Adkar Associates, Inc., Bloomington, Indiana. *Psychol Rep*. 1994;75(2);851-857.
35. Elkins GR, Rajab MH. Clinical Hypnosis for smoking cessation: Preliminary Results of a Three-Session Intervention. Texas A&M University System Health Science Center College of Medicine and Scott & White Clinic and Hospital, Temple, Texas, USA. *The International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*. 2004;52(1):73–81.
36. Wind CA. Guided health imagery for smoking Cessation and Long-term Abstinence. *Journal of Nursing Scholarship*. 2005;37(3):245-250.
37. Ahijevyeh K, Yerardi R, Nedilsky N. Descriptive outcomes of the American Lung Association of Ohio Hypnotherapy Smoking Cessation Program. Ohio: Ohio State University, College of Nursing, Columbus; 2008.
38. New Scientist, Universitas of Iowa. How one in Five Give Up Smoking. Universitas of Iowa. *Journal of Applied Psychology*. 1992.
39. Green JP, Lynn SJ. Hypnosis and suggestion-based approaches to smoking cessation. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*. 2000;48(2):195–223.
40. Carmody TP, Duncan C, Simon JA, Solkowitz S, Huggins J, Lee S, Delucchi K. Hypnosis for smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial Research Suport. *Nicotine & Tobacco Research*. 2008;10(5):811-818.
41. Abbot NC, Stead LF, White AR, Barnest J. Hypnotherapy for Smoking Cessation. *The Cochrane Data base for Systematic Review, The Cochrane Library, the Cochrane Collaboration*. 2010. Available from: <http://gateway.ut.ovid.com/gw1/0vidweb.cgi>.
42. Dickson SM, Kraemer T, Rust K, Schaub M. Group hypnotherapy versus group relaxation for smoking cessation: an RCT study protokol. *BMC Public Health*. 2012;12:271.
43. Kirjanen S. The Brain Activity of pain relief during hypnosis and placebo treatment. *Journal of European Psychology Students (JEPS)*. 2012;3.
44. Moller AR. *Reprogramming the Brain*. Philadelphia: Elsevier Science. 2006;157.
45. Simpkins CA, Simpkins AM. *Neuro-Hypnosis: using Self-Hypnosis: Using Self-Hypnosis to Activate the Brain for Change*. New York: WW Norton; 2010.

Trombositopenia sebagai prediktor kematian cedera kepala berat

Thrombocytopenia as a predictor of mortality in severe traumatic brain injury

Tis'a Callosum*, Indarwati Setyaningsih*, Harsono*

* Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
Thrombocytopenia
Severe traumatic
brain injury
predictor
Mortality

Severe traumatic brain injury is a primary cause of morbidity and mortality in the world's adult population. Several factors take parts in mortality in severe traumatic brain injury. One of them is thrombocytopenia. There is no such study about thrombocytopenia as a predictor of mortality in severe traumatic brain injury in Indonesia. This study aims at identifying thrombocytopenia as a predictor of mortality in severe traumatic brain injury.

This study employs retrospective cohort method. Subjects of this study were collected from the medical records of inpatient care RSUP Dr. Sardjito from January 1st, 2011 to December 31st, 2012 using the method codes of S06.4, S06.5, S06.6, S06.7 and S06.8. Data was analyzed with Chi-square test, bivariate analysis, multivariate analysis, and logistic regression. Survival was analyzed by Kaplan Meier estimator.

Eighty seven subjects satisfied the inclusion and exclusion criteria. Of that number, 43 had thrombocytopenia and 44 had normothrombocyte. Twenty six patients with thrombocytopenia died. In normothrombocyte group, 13 patients died. Thrombocytopenia is the statistically significant predictor of mortality in severe traumatic brain injury ($p=0.004$) in bivariate analysis, with RR 2.047 (95%CI 1.221-3.43). Other statistically significant predictors of mortality in severe traumatic brain injury are Glasgow Coma Scale (GCS) score, hypertension, hypoalbumin, hyperglycemia, presence of subarachnoid hemorrhage (SAH) and intraventricular hemorrhage (IVH).

Results of multivariate analysis suggest that thrombocytopenia is not an independent predictor of mortality in severe traumatic brain injury ($p=0.119$), with RR 2.582 (95%CI 0.783-8.512). Other statistically significant variables as the independent predictor of mortality in multivariate analysis in severe traumatic brain injury are GCS score, hypoalbumin and presence of SAH. It is concluded that thrombocytopenia is a non-independent predictor of mortality in severe traumatic brain injury.

ABSTRAK

Kata kunci :
Trombositopenia
Cedera kepala berat
Prediktor
Kematian

Cedera kepala berat masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada populasi dunia usia dewasa. Banyak faktor yang mempengaruhi kematian pada cedera kepala berat, salah satunya adalah trombositopenia. Penelitian tentang trombositopenia sebagai prediktor kematian cedera kepala berat jarang dilakukan di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui trombositopenia sebagai prediktor kematian cedera kepala berat.

Penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif. Subjek penelitian diambil berdasarkan catatan rekam medis rawat inap RSUP Dr. Sardjito dari 1 Januari 2011 sampai dengan 31 Desember 2012, dengan kode diagnosis S06.4, S06.5, S06.6, S06.7 dan S06.8. Analisis data menggunakan uji Chi-square pada analisis bivariat, dilanjutkan dengan analisis multivariat dengan regresi logistik. Analisis survival dilakukan dengan Kaplan Meier.

Jumlah subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 87, terdiri dari 43 subjek dengan trombositopenia dan 44 subjek dengan normotrombosit. Jumlah subjek yang meninggal pada kelompok trombositopenia sebanyak 26 orang sedangkan jumlah subjek yang meninggal pada kelompok normotrombosit sebanyak 13 orang. Trombositopenia merupakan prediktor kematian cedera kepala berat yang signifikan secara statistik ($p=0,004$) pada analisis bivariat, dengan RR 2,047 (95%CI 1,221-3,43). Variabel lain yang secara statistik signifikan sebagai prediktor kematian cedera kepala berat adalah skor Glasgow Coma Scale (GCS), hipertensi, hypoalbumin, hiperglikemia, adanya subarachnoid hemorrhage (SAH) dan intraventricular hemorrhage (IVH). Hasil analisis multivariat menunjukkan trombositopenia bukan merupakan

faktor prediktor independen kematian cedera kepala berat ($p=0,119$), dengan RR 2,582 (95%CI 0,783-8,512). Variabel yang pada analisis multivariat secara statistik signifikan sebagai prediktor independen kematian cedera kepala berat adalah skor GCS, hipoalbumin dan adanya SAH. Simpulan penelitian ini adalah trombositopenia merupakan prediktor non independen kematian cedera kepala berat.

Correspondence:

Tis'a Callosum: callosum_9@yahoo.com

PENDAHULUAN

Cedera kepala masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada populasi dunia berumur di bawah 45 tahun.¹ Sekitar 10% cedera kepala adalah cedera kepala berat.² Tingkat mortalitas cedera kepala berat diteliti oleh Coronado *et al.* selama tahun 1997-2007 di Amerika Serikat rata-rata setiap tahun terdapat 53.014 kasus kematian akibat cedera kepala berat atau sekitar 18,4 dari 100.000 populasi.³

Cedera kepala berat memiliki tingkat mortalitas tinggi, oleh karena itu mengetahui prognosis cedera kepala berat menjadi sangat penting. Indikator prognostik yang diharapkan adalah yang murah dan mudah diperoleh.⁴ Trombosit adalah salah satu parameter pemeriksaan darah yang rutin diperiksa pada semua pasien rawat inap, sehingga semua pasien cedera kepala yang menjalani rawat inap di rumah sakit memiliki data jumlah trombosit dalam darahnya.

Trombositopenia pada fase akut cedera kepala dapat menjadi indikator keparahan cedera kepala dan menjadi prognosis pasien. Penelitian Tang *et al.* pada 163 pasien cedera kepala *onset* hari pertama dengan terapi non operatif mendapatkan hasil jumlah trombosit berkorelasi negatif dengan volume edema serebri, pasien penelitian yang mengalami penurunan jumlah trombosit mengalami kenaikan volume edema serebri. Jumlah trombosit berkorelasi positif dengan nilai *Glasgow Outcome Scale* (GOS), pasien penelitian yang mengalami trombositopenia juga mengalami penurunan nilai GOS.⁵

Setelah trauma kranioserebral, trombosit menempel, teragregasi, teraktivasi, banyak dipakai di tempat terjadinya jejas, akibatnya jumlah trombosit yang beredar dalam sirkulasi menjadi menurun.⁵ Pada proses inflamasi akibat trauma terjadi interaksi antara trombosit dan leukosit, leukosit dapat mencapai tempat yang mengalami inflamasi karena bantuan trombosit. Trombosit diperlukan pada proses inflamasi untuk mengikat leukosit ke tempat yang mengalami jejas sehingga jumlah trombosit menurun pada saat inflamasi terjadi.⁶

Carrick *et al.* melakukan penelitian pada 184 pasien cedera kepala sedang dan berat dengan mengambil

serial pemeriksaan laboratorium, didapatkan hasil bahwa trombositopenia terjadi pada 14% pasien penelitian dan 67% pasien penelitian yang meninggal mengalami trombositopenia.⁷

Sejalan dengan penelitian sebelumnya Salehpour *et al.* melakukan penelitian pada 52 pasien cedera kepala berat, mendapatkan hasil nilai median jumlah trombosit signifikan secara statistik rendah pada pasien yang meninggal. Jumlah trombosit pada saat masuk rumah sakit dapat digunakan sebagai prediktor *outcome* dan prognosis pasien cedera kepala berat.⁸

Hasil penelitian yang sedikit berbeda didapatkan MacLeod *et al.* jumlah trombosit dapat menjadi prediktor kematian pasien trauma pada analisis bivariat, sedangkan pada analisis multivariat tidak bermakna secara statistik.⁹

Penelitian tentang trombositopenia pada cedera kepala di Indonesia jarang dilakukan. Hal ini dibuktikan dengan belum banyak ditemukan kepustakaan di Indonesia yang membahas mengenai hal tersebut, lebih khusus lagi di Daerah Istimewa Yogyakarta. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah trombositopenia merupakan prediktor kematian cedera kepala berat.

METODE

Rancang penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah rancangan kohort retrospektif/*historical cohort*. Subjek pada penelitian ini adalah pasien yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito dengan diagnosis cedera kepala berat. Sampel penelitian ini adalah penderita cedera kepala berat yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito dari 1 Januari 2011 sampai dengan 31 Desember 2012 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data penelitian berdasarkan data rekam medis rawat inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah: 1) pasien cedera kepala berat yang memiliki diagnosis di catatan medisnya menurut *International Classification Diagnosis* (ICD) X yaitu S06.4, S06.5, S06.6, S06.7, S06.8, 2) pasien masuk rumah sakit pada *onset* cedera kepala berat 0-1 hari, 3) pasien diperiksa kadar trombosit dalam darah, 4) pasien keluar dari

rumah sakit atas indikasi medis dalam keadaan hidup atau meninggal selama perawatan dengan memenuhi kriteria diagnosis sebagai penyebab utama, 5) pasien memiliki catatan medik yang lengkap, memuat semua data dari variabel dalam penelitian ini.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini antara lain: 1) pasien yang menderita penyakit dengan kelainan jumlah trombosit, misalnya: *idiopathic thrombocytopenic purpura* (ITP), maupun trombositosis, 2) pasien dengan hipernatremia, 3) pasien dengan perdarahan sistemik, misalnya perdarahan intra abdomen, 4) pasien dengan fraktur kepala terbuka dan ekstremitas, 5) pasien dengan lama perawatan lebih dari 14 hari.

Penelitian ini menggunakan perhitungan rumus besar sampel untuk kohort.¹⁰ Tingkat kemaknaan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 95% dengan α sebesar 5% dan kekuatan penelitian sebesar 80% dengan β 20%, maka diperoleh jumlah subjek minimal masing-masing kelompok adalah 42 pasien, sehingga total besar sampel minimal adalah 84. Subjek dibagi menjadi dua kelompok, kelompok trombositopenia dan kelompok normotrombosit.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah catatan medik subjek penelitian dan lembar pengumpulan data. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah *outcome* kematian pada penderita cedera kepala berat. Variabel bebas adalah jumlah trombosit, umur, jenis kelamin, *Glasgow Coma Scale* (GCS), tekanan darah, kadar hemoglobin (Hb), jumlah lekosit, kadar albumin, kadar glukosa darah, kadar natrium, gambaran lesi di *Head Computed Tomography Scan* (HCTS), tindakan operasi.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian/*Medical and Health Research Ethics Committee* (MHREC), Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan telah mendapatkan ijin penelitian dari RSUP Dr. Sardjito.

Pengolahan data dimulai dengan: 1) pengumpulan data. Data yang diperlukan diambil dari catatan medik dan dicatat pada formulir yang telah disiapkan, 2) analisis data dan perhitungan statistik dilakukan dengan menggunakan program komputer. Hasil penelitian dianalisis secara statistik dan diulas dalam bahasan karakteristik dasar subjek penelitian, analisis bivariat faktor-faktor prediktor kematian, analisis multivariat dan analisis *survival*.

HASIL

Pengambilan subjek penelitian secara berurutan (*consecutive sampling*) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sampai jumlah sampel minimal terlewati. Jumlah pasien cedera kepala yang dirawat di RSUP Dr.

Sardjito tahun 2011-2012 dengan kode diagnosis S06.4, S06.5, S06.6, S06.7, S06.8 sebanyak 486. Jumlah subjek yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 118, dan jumlah subjek yang dieksklusikan sebanyak 31. Sejumlah 195 data subjek tidak memenuhi kriteria inklusi karena catatan medik tidak lengkap. Jumlah subjek yang diikutsertakan dalam penelitian sejumlah 87 subjek, 43 subjek dengan trombositopenia dan 44 subjek dengan normotrombosit.

Subjek penelitian ini terdiri dari 66 laki-laki dan 21 perempuan. Perbandingan antara subjek laki-laki dan perempuan pada penelitian ini adalah >3,1:1. Subjek pada penelitian ini memiliki rerata umur 38,61 (SD $\pm 17,7$) tahun, dengan rentang umur antara 18 sampai 81 tahun. Jumlah subjek dewasa muda sebanyak 54 orang (62,1%), usia pertengahan 25 orang (28,7%) dan lanjut usia 8 orang (9,2%). *Onset* masuk rumah sakit pada subjek penelitian adalah antara 0 sampai 24 jam setelah kejadian cedera kepala. Subjek dibagi menjadi dua kelompok, kelompok dengan *onset* 0-12 jam dan kelompok *onset* 13-24 jam. Rerata *onset* masuk rumah sakit adalah 7,124 jam (SD $\pm 6,837$), dengan rentang *onset* antara 0,3 jam/20 menit sampai 24 jam. Subjek pada kelompok *onset* 0-12 jam berjumlah 74 orang (85,1%), sedangkan pada kelompok *onset* 13-24 jam sebanyak 13 orang (14,9%).

Glasgow Coma Scale pada subjek penelitian adalah antara 3 sampai 15. Subjek dibagi menjadi tiga kelompok, kelompok dengan GCS 3-8, kelompok dengan GCS 9-12 dan kelompok dengan GCS 13-15. Rerata skor GCS subjek penelitian adalah 9,4 (SD $\pm 3,636$). Subjek pada kelompok GCS 3-8 berjumlah 35 orang (40,2%), kelompok GCS 9-12 berjumlah 31 orang (35,6%), sedangkan pada kelompok GCS 13-15 sebanyak 21 orang (24,1%).

Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok pada pengukuran tekanan darah, yaitu kelompok dengan hipertensi dan kelompok normotensi. Subjek pada kelompok hipertensi berjumlah 27 orang (31%), sedangkan pada kelompok normotensi sebanyak 60 orang (69%).

Pada variabel jumlah trombosit, subjek dibagi menjadi dua kelompok, kelompok dengan trombositopenia dan kelompok dengan normotrombosit. Rerata jumlah trombosit subjek penelitian adalah 181,39 $10^3/\mu\text{L}$ (SD $\pm 74,758$), dengan rentang jumlah trombosit antara 26-430 $10^3/\mu\text{L}$. Subjek pada kelompok trombositopenia berjumlah 43 orang (49,4%), sedangkan pada kelompok normotrombosit sebanyak 44 orang (50,6%).

Subjek dibagi menjadi dua kelompok pada variabel kadar hemoglobin (Hb), kelompok dengan anemia

dan kelompok dengan tidak anemia. Rerata kadar Hb adalah 11,862 g/dL (SD \pm 2,458), dengan rentang kadar Hb antara 6,2-16,6 g/dL. Subjek pada kelompok anemia berjumlah 33 orang (37,9%), sedangkan pada kelompok tidak anemia sebanyak 54 orang (62,1%).

Pada variabel jumlah lekosit, subjek dibagi menjadi dua kelompok, kelompok dengan leukositosis dan kelompok dengan normolekosit. Rerata jumlah lekosit adalah 15.326 / μ L (SD \pm 5.593), dengan rentang jumlah lekosit antara 5.020-35.030 / μ L. Subjek pada kelompok leukositosis berjumlah 69 orang (79,3%), sedangkan pada kelompok normolekosit sebanyak 18 orang (20,7%).

Subjek dibagi menjadi dua kelompok pada variabel kadar albumin, kelompok dengan hipoalbumin dan kelompok dengan normoalbumin. Rerata kadar albumin subjek adalah 3,533 (SD \pm 0,629) g/dL, dengan rentang kadar albumin antara 1,86-4,94 g/dL. Subjek pada kelompok hipoalbumin berjumlah 42 orang (48,3%), sedangkan pada kelompok normoalbumin sebanyak 45 orang (51,7%).

Subjek dibagi menjadi dua kelompok pada variabel kadar glukosa, kelompok dengan hiperglikemia dan kelompok dengan normoglikemia. Rerata kadar glukosa adalah 152,36 (SD \pm 60,116) mg/dL, dengan rentang kadar glukosa antara 83-500 mg/dL. Subjek pada kelompok hiperglikemia berjumlah 24 orang (27,6%), sedangkan pada kelompok normoglikemia sebanyak 63 orang (72,4%).

Pada variabel kadar natrium, subjek dibagi menjadi dua kelompok, kelompok dengan hiponatremia dan kelompok dengan normonatremia. Rerata kadar natrium 137,513 (SD \pm 3,595) mmol/L, dengan rentang kadar natrium antara 128-145 mmol/L. Subjek pada kelompok hiponatremia berjumlah 17 orang (19,5%), sedangkan pada kelompok normonatremia sebanyak 10 orang (80,5%).

Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok pada variabel tindakan operasi evakuasi hematoma, yaitu kelompok dengan ada tindakan operasi dan kelompok tidak ada tindakan operasi. Subjek pada kelompok dengan ada tindakan operasi berjumlah 36 orang (41,4%), sedangkan pada kelompok tidak ada tindakan operasi sebanyak 51 orang (58,6%).

Lama perawatan di rumah sakit pada subjek penelitian adalah antara 0 sampai 14 hari. Subjek dibagi menjadi dua kelompok, kelompok dengan lama perawatan 0-7 hari dan kelompok lama perawatan 8-14 hari. Rerata lama perawatan subjek penelitian di rumah sakit adalah 7,26 hari (SD \pm 3,946), dengan rentang lama perawatan antara 1 sampai 14 hari. Subjek pada kelompok lama perawatan 0-7 hari berjumlah 47 orang

(54%), sedangkan pada kelompok lama perawatan 8-14 hari sebanyak 40 orang (46%).

Outcome subjek penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok dengan *outcome* mati dan kelompok *outcome* hidup. Subjek pada kelompok dengan *outcome* mati berjumlah 39 orang (44,8%), sedangkan pada kelompok *outcome* hidup sebanyak 48 orang (55,2%), seperti terlihat pada tabel 1.

Gambaran lesi di HCTS, dibedakan menjadi IVH, ICH, SAH, SDH dan EDH. Subjek penelitian yang memiliki hanya satu jenis lesi perdarahan intrakranial sebanyak 37 orang (42,5%), 32 orang (36,8%) memiliki dua jenis lesi perdarahan intrakranial, 16 orang (18,6%) memiliki tiga jenis lesi perdarahan intrakranial dan sisanya 2 orang (2,3%) memiliki empat jenis lesi perdarahan intrakranial.

Karakteristik dasar subjek penelitian dibandingkan antara kelompok trombositopenia dan kelompok normotrombosit untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan karakteristik subjek penelitian pada kedua kelompok tersebut (Tabel 1).

Pada variabel jenis kelamin, umur, *onset*, tekanan darah, kadar albumin, kadar glukosa, kadar natrium, gambaran lesi pada HCTS, operasi dan lamanya perawatan tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik antara kelompok trombositopenia dan kelompok normotrombosit. Perbedaan yang bermakna secara statistik untuk karakteristik dasar subjek penelitian antara kelompok trombositopenia dan kelompok normotrombosit terdapat pada variabel GCS, kadar Hb dan jumlah lekosit.

Selanjutnya dilakukan analisis bivariat pada variabel-variabel bebas terhadap variabel tergantung menggunakan *Chi-Square*. Analisis bivariat dilakukan pada variabel-variabel bebas terhadap variabel tergantung untuk mendapatkan risiko relatif (RR). Analisis bivariat dimulai dengan mengidentifikasi subjek dari kelompok dengan trombositopenia dan normotrombosit dibandingkan dengan *outcome* mati atau hidup.

Pada penelitian ini trombositopenia merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,004$), dengan RR 2,047 (95%CI 1,221-3,43), seperti terlihat pada tabel 2.

Trombositopenia ditemukan pada 43 subjek atau sekitar 49,4% dari total jumlah subjek penelitian. Subjek yang keluar rumah sakit dalam keadaan mati, 26 subjek mengalami trombositopenia, 13 subjek normotrombosit. Subjek yang keluar rumah sakit dalam keadaan hidup, 17 subjek di antaranya mengalami trombositopenia, dan 31 subjek lainnya normotrombosit, seperti terlihat pada tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian berdasar trombositopenia

Variabel	Kategori	Trombositopenia n (%)	Normotrombosit n (%)	Jumlah	p
Jenis Kelamin	Laki-laki	33 (76,7)	33 (75)	66	0,849
	Perempuan	10 (23,3)	11 (25)	21	
Umur	Dewasa muda	25 (58,1)	29 (65,9)	54	0,313
	Usia pertengahan	12 (27,9)	13 (29,5)	25	
	Lanjut usia	6 (14)	2 (4,5)	8	
Onset	0-12 jam	37 (86)	37 (84,1)	74	0,798
	13-24 jam	6 (14)	7 (15,9)	13	
GCS	3-8	23 (53,5)	12 (27,3)	35	0,039*
	9-12	11 (25,6)	20 (45,4)	31	
	13-15	9 (20,9)	12 (27,3)	21	
Tekanan darah	Hipertensi	14 (32,6)	13 (29,5)	27	0,761
	Normotensi	29 (67,4)	31 (70,5)	60	
Kadar Hb	Anemia	24 (55,8)	9 (20,5)	33	0,001*
	Tidak anemia	19 (44,2)	35 (79,5)	54	
Jumlah leukosit	Lekositosis	30 (69,8)	39 (88,6)	69	0,03*
	Normolekosit	13 (30,2)	5 (11,4)	18	
Kadar albumin	Hipoalbumin	24 (55,8)	18 (40,9)	42	0,164
	Normoalbumin	19 (44,2)	26 (59,1)	45	
Kadar glukosa	Hiperglikemia	11 (25,6)	13 (29,5)	24	0,679
	Normoglikemia	32 (74,4)	31 (70,5)	63	
Kadar natrium	Hiponatremia	12 (27,0)	5 (11,4)	17	0,052
	Normonatremia	31 (72,1)	39 (88,6)	70	
HCTS	IVH, ICH, SAH, SDH	0 (0)	1 (2,3)	1	0,535
	IVH, ICH, SDH, EDH	1 (2,3)	0 (0)	1	
	IVH, ICH, SAH	2 (4,7)	0 (0)	2	
	IVH, ICH, SDH	0 (0)	1 (2,3)	1	
	ICH, SAH, SDH	4 (9,3)	0 (0)	4	
	IVH, ICH, EDH	1 (2,3)	0 (0)	1	
	ICH, SAH, EDH	2 (4,7)	1 (2,3)	3	
	ICH, SDH, EDH	1 (2,3)	1 (2,3)	2	
	SAH, SDH, EDH	1 (2,3)	1 (2,3)	2	
	IVH, ICH	1 (2,3)	2 (4,5)	3	
	ICH, SAH	3 (7)	1 (2,3)	4	
	ICH, SDH	2 (4,7)	4 (9,1)	6	
	SAH, SDH	2 (4,7)	2 (4,5)	4	
	ICH, EDH	1 (2,3)	5 (11,4)	6	
	SAH, EDH	1 (2,3)	2 (4,5)	3	
	SDH, EDH	4 (9,3)	3 (6,8)	7	
	IVH	1 (2,3)	0 (0)	1	
	ICH	3 (7)	4 (9,1)	7	
	SAH	2 (4,7)	2 (4,5)	4	
	SDH	3 (7)	1 (2,3)	4	
EDH	8 (18,6)	13 (29,5)	21		
Operasi	Ya	21 (48,8)	15 (34,1)	36	0,163
	Tidak	22 (51,2)	29 (65,9)	51	
Lama perawatan	0-7 hari	23 (53,5)	24 (54,5)	47	0,921
	8-14 hari	20 (46,5)	20 (45,5)	40	

*bermakna secara statistik

Jenis kelamin bukan merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik dengan $p=0,768$, RR 0,923 (95%CI 0,546-1,56) pada penelitian ini. Subjek laki-laki berjumlah 66 (75,9%), sedangkan subjek perempuan berjumlah 21 (24,1%).

Rerata umur pada penelitian ini adalah 38,61 (SD $\pm 17,7$). Analisis bivariat dilakukan pada variabel umur,

kelompok umur >39 tahun dan ≤ 39 tahun didapatkan hasil seperti pada tabel 2. Berdasarkan hasil analisis bivariat, umur >39 tahun bukan merupakan prediktor kematian pasien cedera kepala berat dengan $p=0,21$, RR 1,346 (95%CI 0,849-2,133).

Pada penelitian ini GCS ≤ 8 merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna

Tabel 2. Analisis bivariat variabel bebas terhadap *outcome* kematian

Variabel	Outcome		RR (CI 95%)	P
	Mati (%)	Hidup (%)		
<i>Jumlah trombosit</i>				
Trombositopenia	26 (66,7)	17 (35,4)	2,047	0,004*
Normotrombosit	13 (33,3)	31 (64,6)	(1,221-3,43)	
<i>Jenis Kelamin</i>				
Laki-laki	29 (43,9)	37 (56,1)	0,923	0,768
Perempuan	10 (47,6)	11 (52,4)	(0,546-1,56)	
<i>Umur >39 tahun</i>				
Ya	19 (52,8)	17 (47,2)	1,346	0,21
Tidak	20 (39,2)	31 (60,8)	(0,849-2,133)	
<i>GCS ≤ 8</i>				
Ya	28 (80)	7 (20)	3,782	<0,001*
Tidak	11 (21,2)	41 (78,8)	(2,181-6,557)	
<i>Tekanan darah</i>				
Hipertensi	17 (63)	10 (37)	1,717	0,023*
Normotensi	22 (36,7)	38 (63,3)	(1,105-2,668)	
<i>Kadar Hb</i>				
Anemia	19 (57,6)	14 (42,4)	1,555	0,062
Tidak anemia	20 (37)	34 (63)	(0,987-2,449)	
<i>Jumlah leukosit</i>				
Lekositosis	32 (46,4)	37 (53,6)	1,193	0,569
Normoleukosit	7 (38,9)	11 (61,1)	(0,634-2,244)	
<i>Kadar albumin</i>				
Hipoalbumin	25 (59,5)	17 (40,5)	1,913	0,008*
Normoalbumin	14 (31,1)	31 (68,9)	(1,159-3,158)	
<i>Kadar glukosa</i>				
Hiperglikemia	16 (66,7)	8 (33,3)	1,826	0,011*
Normoglikemia	23 (36,5)	40 (63,7)	(1,186-2,811)	
<i>Kadar natrium</i>				
Hiponatremia	9 (52,9)	8 (47,1)	1,235	0,453
Normonatremia	30 (42,9)	40 (57,1)	(0,732-2,085)	
<i>Jumlah lesi pada HCTS</i>				
Lesi 3-4	13 (76,5)	4 (23,5)	2,059	0,003*
Lesi 1-2	26 (37,1)	44 (62,9)	(1,376-3,081)	
<i>SAH</i>				
Ya	19 (70,4)	8 (26,6)	2,111	0,001*
Tidak	20 (33,3)	40 (66,7)	(1,368-3,257)	
<i>IVH</i>				
Ya	8 (80)	2 (20)	1,987	0,017*
Tidak	31 (40,3)	46 (59,7)	(1,316-3,001)	
<i>Operasi</i>				
Ya	9 (25)	27 (75)	0,425	0,002
Tidak	30 (58,8)	21 (41,2)	(0,231-0,783)	

* bermakna secara statistik

secara statistik ($p < 0,001$), dengan RR 3,782 (95%CI 2,181-6,557). *Glasgow Coma Scale* ≤ 8 ditemukan pada 35 subjek atau sekitar 40,2% dari total jumlah subjek penelitian. Hipertensi merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p = 0,023$), dengan RR 1,717 (95%CI 1,105-2,668). Hipertensi ditemukan pada 27 subjek atau sekitar 31% dari total jumlah subjek penelitian.

Anemia bukan merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p = 0,062$) pada penelitian ini, dengan RR 1,555 (95%CI 0,987-2,449). Anemia ditemukan pada 33 subjek atau sekitar 37,9% dari total jumlah subjek penelitian. Lekositosis juga bukan merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p = 0,569$) pada penelitian ini,

dengan RR 1,193 (95%CI 0,634-2,244). Lekositosis ditemukan pada 69 subjek atau sekitar 79,3% dari total jumlah subjek penelitian mengalami lekositosis.

Hipoalbumin pada penelitian ini merupakan faktor prediktor kematian cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,008$), dengan RR 1,913 (95%CI 1,159-3,158). Hipoalbumin ditemukan pada 42 subjek atau sekitar 48,3% dari total jumlah subjek penelitian. Hiperglikemia pada penelitian ini juga merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,011$), dengan RR 1,826 (95%CI 1,186-2,811). Hiperglikemia ditemukan pada 24 subjek atau sekitar 27,6% dari total jumlah subjek penelitian.

Hiponatremia bukan merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,453$) pada penelitian ini, dengan RR 1,235 (95%CI 0,732-2,085). Hiponatremia hanya ditemukan pada 17 subjek atau sekitar 19,5% dari total jumlah subjek penelitian. Sedangkan jumlah lesi 3-4 pada HCTS pada penelitian ini merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,003$), dengan RR 2,059 (95%CI 1,376-3,081). Jumlah lesi 3-4 pada HCTS ditemukan pada 17 subjek atau sekitar 19,5% dari total jumlah subjek penelitian.

Pada penelitian ini didapatkan lesi SAH merupakan prediktor *outcome* kematian cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,001$), dengan RR 2,111 (95%CI 1,368-3,257). *Subarachnoid hemorrhage* ditemukan pada 27 subjek atau sekitar 31% dari total jumlah subjek penelitian. Lesi IVH juga merupakan prediktor *outcome* kematian cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,017$), dengan RR 1,987 (95%CI 1,316-3,001). *Intraventricular hemorrhage* ditemukan pada 10 subjek atau sekitar 11,5% dari total jumlah subjek penelitian.

Pada penelitian ini tindakan operasi bukan merupakan faktor prediktor kematian pada cedera kepala berat yang bermakna secara statistik ($p=0,002$), dengan RR 0,425 (95%CI 0,231-0,783). Karena RR <1 maka justru menjadi faktor protektif *outcome*. Tindakan operasi dilakukan pada 36 subjek atau sekitar 41,4% dari total jumlah subjek penelitian.

Hasil analisis multivariat menggunakan regresi logistik menunjukkan bahwa trombositopenia memiliki $p=0,119$, di mana $p>0,05$ sehingga trombositopenia bukan merupakan prediktor independen kematian cedera kepala berat. Faktor-faktor lain yaitu hipoalbumin ($p=0,047$), GCS ≤ 8 ($p<0,001$), dan adanya SAH ($p=0,04$) memiliki peranan lebih dominan

di mana nilai $p<0,05$, sehingga merupakan faktor independen prediktor kematian cedera kepala berat. Hiperglikemia pada analisis multivariat memiliki $p=0,153$, yang berarti $p>0,05$, juga bukan merupakan faktor independen prediktor kematian cedera kepala berat (Tabel 3).

Tabel 3. Analisis multivariat variabel faktor prediktor kematian

Variabel	<i>p</i>	RR	95%CI
Trombositopenia	0,119	2,582	0,783-8,512
Hipoalbumin	0,047*	3,288	1,015-10,658
Hiperglikemia	0,153	2,713	0,691-10,662
GCS ≤ 8	<0,001*	10,147	3,013-34,176
SAH	0,04*	3,651	1,06-12,567

* bermakna secara statistik

Berdasarkan analisis *survival* menggunakan program statistik, didapatkan hasil seperti pada tabel 4. Rerata *survival* pasien cedera kepala berat dengan trombositopenia adalah $8,3\pm 0,8$ hari (95%CI 6,782-9,776), sedangkan rerata *survival* pasien cedera kepala berat dengan normotrombosit adalah $10,9\pm 0,7$ hari (95%CI 9,506-12,358). Pasien cedera kepala berat dengan trombositopenia memiliki *survival rate* yang lebih rendah dibandingkan pasien cedera kepala berat dengan normotrombosit.

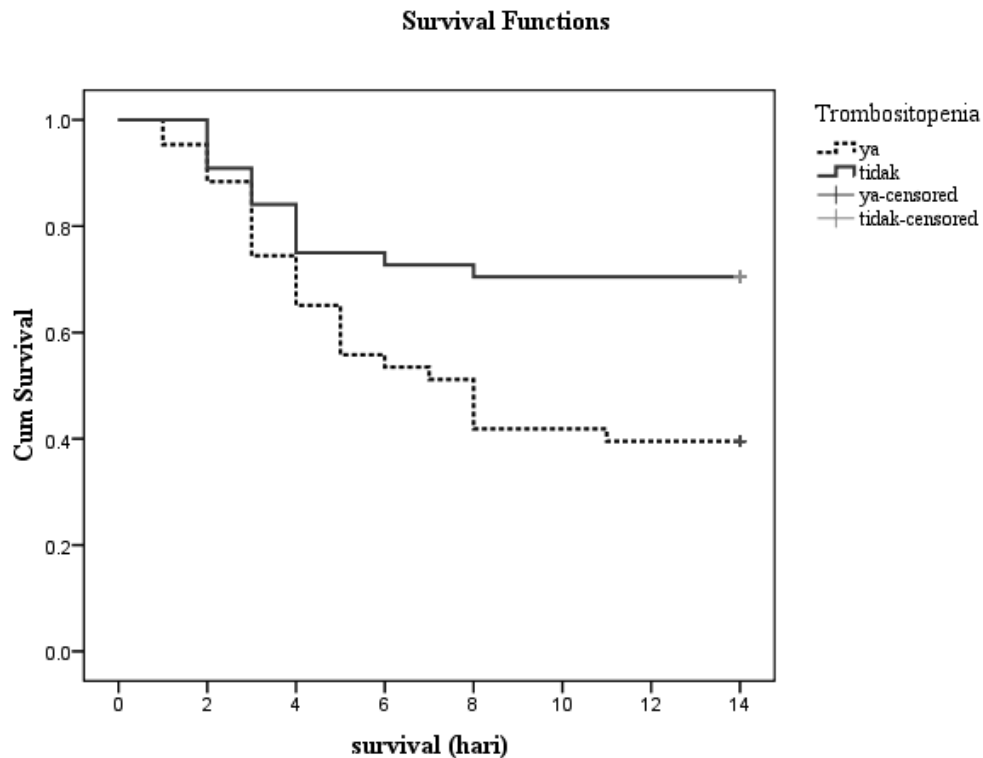
Tabel 4. Hasil analisis *survival*

Variabel	Mean Survival (hari)	SE	95%CI	<i>p</i>
Trombositopenia	8,279	0,764	6,782-9,776	0,01*
Normotrombosit	10,932	0,728	9,506-12,358	

* bermakna secara statistik

Kurva Kaplan-Meier (Gambar 1) pada subjek penelitian dengan trombositopenia menunjukkan *median survival* terdapat pada hari ke 8 *onset* cedera kepala di mana 50% subjek mengalami kematian. *Median survival* kelompok normotrombosit tidak tercapai sampai dengan hari ke 14 *onset* cedera kepala. Dengan demikian sampai akhir perawatan, lebih dari 50% subjek penelitian dengan normotrombosit masih *survive*.

Gambar tersebut di atas menunjukkan perbedaan waktu mortalitas antara kedua kelompok subjek penelitian, kelompok subjek penelitian dengan trombositopenia lebih cepat mengalami kematian dibandingkan subjek penelitian dengan normotrombosit (Gambar 1).



Gambar 1. Kurva Kaplan-Meier pasien cedera kepala berat

DISKUSI

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa trombositopenia merupakan prediktor kematian cedera kepala berat, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Salehpour *et al.* yang mendapatkan hasil jumlah trombosit pada saat masuk rumah sakit dapat digunakan sebagai prediktor *outcome* dan prognosis pasien cedera kepala berat, dan penelitian MacLeod *et al.* yang menyebutkan jumlah trombosit dapat menjadi prediktor kematian pasien trauma pada analisis bivariat.^{8,9}

Nijboer *et al.* menyebutkan bahwa trombositopenia pada awal trauma berkaitan dengan mortalitas. Trombosit akan menurun secara signifikan sampai 2-3 hari setelah trauma dan kembali normal setelah hari ketujuh. Trombositopenia pada trauma memiliki sebab yang multifaktorial, antara lain akibat hilangnya trombosit lewat perdarahan, peningkatan konsumsi trombosit dan adanya hemodilusi.¹¹

Umur bukan merupakan prediktor kematian cedera kepala berat pada penelitian ini, sesuai dengan penelitian Andriani *et al.* dan Nurhidayati *et al.* yang melaporkan bahwa umur bukan merupakan prediktor kematian cedera kepala berat.^{12,13} Hasil pada penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian Lingsma *et al.* yang menyatakan bahwa umur merupakan prediktor kematian cedera kepala.¹⁴

Semakin tinggi umur maka terjadi penurunan kemampuan otak untuk melakukan perbaikan setelah

trauma dan menjadi rentan untuk timbulnya komplikasi pada cedera kepala.¹⁵ Pada penelitian ini umur tidak terbukti menjadi faktor prediktor kematian cedera kepala berat, karena sebagian besar subjek penelitian adalah usia muda.

Glasgow Coma Scale merupakan faktor prediktor kematian yang bermakna secara statistik pada penelitian ini dan seperti pada banyak penelitian sebelumnya, antara lain penelitian Nurhidayati *et al.* yang menyebutkan bahwa $GCS \leq 8$ bermakna secara statistik sebagai prediktor kematian cedera kepala berat dengan $p < 0,001$, RR 3,429 (95%CI 1,846-6,369).¹³ Penelitian MacLeod *et al.* yang juga menyebutkan bahwa $GCS \leq 8$ bermakna secara statistik sebagai prediktor kematian cedera kepala berat dengan $p < 0,001$, OR 7,24 (95%CI 5,74-9,12).⁹

Matis & Birbilis menyebutkan bahwa GCS rendah dapat merepresentasikan keparahan dari cedera kepala dan menunjukkan adanya disfungsi otak yang berat. Sebagian besar penelitian menyebutkan bahwa GCS rendah merupakan prediktor kematian pada cedera kepala.¹⁶

Hipertensi merupakan faktor prediktor kematian yang bermakna secara statistik pada penelitian ini, sesuai dengan penelitian Sellman *et al.* menyebutkan bahwa hipertensi arterial signifikan secara statistik ($p < 0,001$) dengan OR 1,9 (95%CI 1,4-1,6) lebih meningkatkan mortalitas pasien cedera kepala berat dibandingkan

dengan pasien yang normotensi.¹⁷ Menurut Lim & Smith cedera kepala dapat menimbulkan komplikasi sistemik berupa katekolamin yang masif, overaktivitas simpatis yang menyebabkan hipertensi, gangguan hemodinamik dan sebagai kontributor independen mortalitas.¹⁸

Anemia pada penelitian ini bukan merupakan prediktor kematian cedera kepala berat. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian Sekhon *et al.* menyebutkan bahwa keadaan kadar Hb di bawah 9 g/dL pada 7 hari perawatan awal pasien cedera kepala berat berkaitan dengan peningkatan mortalitas pasien. Anemia dapat menyebabkan suplai oksigen ke jaringan saraf yang merupakan syarat penting untuk perbaikan pada cedera kepala berat menjadi tidak adekuat, sehingga tidak dapat mencegah terjadinya cedera saraf sekunder.¹⁹

Lekositosis pada penelitian ini bukan merupakan prediktor kematian cedera kepala berat, berbeda dengan penelitian Andriani *et al.* yang mendapatkan hasil lekositosis merupakan prediktor *outcome* cedera kepala berat dengan RR 5,161 (95%CI 1,949-13,7), dan penelitian Nurhidayati *et al.* yang mendapatkan hasil lekositosis merupakan prediktor *outcome* cedera kepala berat dengan RR 3,4 (95%CI 1,278-9,049).^{12,13} Rovlias & Katsou juga membuktikan bahwa jumlah lekosit merupakan salah satu prediktor *outcome* cedera kepala.²⁰

Cedera kepala menyebabkan terjadinya pelepasan katekolamin yang akan meningkatkan lekosit dengan cara melepaskan *marginated cells* ke sirkulasi.²¹ Lekosit meningkat pada cedera kepala akibat terjadinya reaksi inflamasi yang banyak melibatkan lekosit dan mikroglia.²² Pada penelitian ini sebanyak 79,3% subjek mengalami lekositosis.

Albumin menjadi prediktor kematian cedera kepala berat pada penelitian ini, sesuai dengan hasil penelitian Nurhidayati *et al.* yang mengatakan bahwa hipoalbumin bermakna secara statistik sebagai prediktor kematian cedera kepala berat dengan $p=0,007$, RR 2,077 (95%CI 1,19-3,623).¹³ Dhandapani *et al.* juga mendapatkan hasil bahwa kematian pada pasien cedera kepala dengan hipoalbumin lebih tinggi dibandingkan dengan yang normoalbumin, dengan $p=0,003$, OR 3,7 (95%CI 1,5-9,2).²³

Fungsi utama albumin adalah untuk mempertahankan tekanan osmotik koloid, sebagai alat transpor zat-zat dalam tubuh, dan berperan dalam mempertahankan cadangan asam amino. Hipoalbuminemia pada cedera kepala terutama terjadi akibat meningkatnya permeabilitas vaskular.²³ Albumin memiliki fungsi fisiologis penting yang berperan dalam perbaikan

cedera kepala. Kadar serum albumin yang rendah merupakan prediktor independen perburukan *outcome* cedera kepala.²⁴

Hiperglikemia merupakan prediktor kematian cedera kepala berat pada penelitian ini. Sesuai hasil penelitian Jeremitsky *et al.* yang menyebutkan bahwa hiperglikemia yang terjadi pada awal kejadian merupakan prediktor *outcome* yang buruk bagi pasien cedera kepala berat.²⁵ Hasil yang hampir sama didapatkan pada penelitian Salim *et al.* yang menyebutkan bahwa hiperglikemia persisten merupakan faktor prediktor independen *outcome* pada pasien cedera kepala berat. Hasil ini bermakna secara statistik ($p<0,0001$), dengan OR 4,91 (95%CI 2,88-8,56).²⁶

Hiperglikemia dapat meningkatkan metabolisme anaerobik dan meningkatkan kadar laktat intraserebral sehingga menurunkan pH dan menyebabkan kerusakan otak sekunder. Hiperglikemia berhubungan dengan *outcome* buruk pada cedera kepala berat.²⁷

Pengaruh hiponatremia pada penelitian ini sama dengan hasil penelitian Nurhidayati *et al.* yang mengatakan bahwa hiponatremia tidak bermakna secara statistik sebagai prediktor kematian cedera kepala berat dengan $p=0,063$, RR 0,416 (95%CI 0,163-1,064).¹³ Hiponatremia dapat menyebabkan edema serebri, kematian sel otak dan dapat meningkatkan tekanan intrakranial sehingga menyebabkan terjadinya herniasi dan kematian.²⁸ Pada penelitian ini pasien dengan hiponatremia hanya sebesar 19,7%, karena sesuai penelitian Costa *et al.* hiponatremia biasanya banyak terjadi pada seminggu setelah cedera kepala.²⁹

Adanya lesi SAH merupakan faktor prognostik *outcome* buruk pada cedera kepala.¹⁴ Pada penelitian ini didapatkan lesi SAH merupakan prediktor *outcome* kematian cedera kepala berat yang bermakna secara statistik. Kejadian SAH traumatik sangat berkaitan dengan terjadinya vasospasme dan dapat menyebabkan iskemia otak sekunder. *Subarachnoid hemorrhage* merupakan prediktor *outcome* buruk pada cedera kepala.³⁰ Hasil ini sesuai dengan penelitian Nurhidayati *et al.* yang menyebutkan bahwa lesi SAH merupakan prediktor *outcome* kematian cedera kepala berat dengan ($p=0,001$), dengan RR 2,744 (95%CI 1,793-4,197).¹³

Menurut Venti *et al.* adanya SAH berkaitan dengan tingginya mortalitas, karena SAH dapat menimbulkan komplikasi antara lain *rebleeding*, perdarahan yang bisa sampai ke sistem ventrikuler kemudian akan mengganggu aliran cairan serebrospinal dan menyebabkan hidrosefalus akut.³¹

Menurut Atzema *et al.* adanya lesi IVH merupakan prognostik *outcome* buruk pada cedera kepala.³²

Pada penelitian ini didapatkan lesi IVH merupakan prediktor *outcome* kematian cedera kepala berat yang bermakna secara statistik. Penelitian yang dilakukan oleh Hallevi *et al.* menyebutkan bahwa IVH yang berukuran mulai dari 6 ml berkaitan dengan *outcome* yang buruk, IVH yang relatif kecil sekalipun dapat menimbulkan disfungsi ventrikuler, peningkatan tekanan intrakranial, penurunan perfusi serebral dan cedera kepala sekunder.³³

Operasi evakuasi hematoma pada penelitian ini bukan merupakan prediktor kematian cedera kepala berat, hal ini sesuai dengan hasil penelitian Nurhidayati *et al.* yang mengatakan bahwa tindakan operasi tidak bermakna secara statistik sebagai prediktor kematian cedera kepala berat dengan $p < 0,001$, RR 0,167 (95%CI 0,068-0,408). Nilai RR < 1 maka justru tindakan operasi menjadi faktor protektif *outcome*.¹³

Pada analisis multivariat hipalbumin dan GCS merupakan faktor independen prediktor kematian cedera kepala berat sesuai dengan penelitian Nurhidayati *et al.*, hipalbumin memiliki RR 3,364 (95% CI 1,324-8,546) dengan $p = 0,011$, GCS memiliki RR 5,796 (95%CI 1,097-12,003) dengan $p < 0,001$.¹³ Penelitian Bernard *et al.* menyebutkan bahwa kadar albumin serum yang kurang dari normal dan GCS merupakan prediktor independen dengan *outcome* cedera kepala yang lebih buruk.²⁴

Hasil analisis multivariat pada penelitian ini sesuai dengan penelitian MacLeod *et al.* yang menyebutkan bahwa angka trombosit merupakan faktor prediktor kematian pasien trauma yang signifikan secara statistik ($p < 0,001$) pada analisis bivariat, dengan OR 4,84 (95%CI 3,85-6,08), tetapi pada analisis multivariat angka trombosit bukan merupakan faktor independen prediktor kematian ($p > 0,05$) dengan OR 1,24 (95%CI 0,83-1,86).⁹

Analisis *survival* menunjukkan perbedaan waktu mortalitas antara kedua kelompok subjek penelitian, kelompok subjek penelitian dengan trombositopenia lebih cepat mengalami kematian dibandingkan subjek penelitian dengan normotrombosit. *Median survival* kelompok trombositopenia di mana 50% subjek mengalami kematian terdapat pada hari ke 8 *onset* cedera kepala, sedangkan *median survival* kelompok normotrombosit tidak tercapai sampai dengan hari ke 14 *onset* cedera kepala. Dengan demikian sampai akhir perawatan, lebih dari 50% subjek penelitian dengan normotrombosit masih *survive*.

Keterbatasan penelitian ini adalah data penelitian merupakan data sekunder yang telah ada di catatan medik sehingga peneliti tidak dapat mengontrol kondisi pasien. Sedangkan kekuatan penelitian ini adalah

pemilihan sampel yang cukup ketat dengan kriteria eksklusi yang cukup banyak untuk meminimalkan terjadinya bias.

SIMPULAN

Trombositopenia merupakan prediktor kematian non independen pada pasien cedera kepala berat. Hipoalbuminemia, GCS ≤ 8 , dan adanya lesi SAH merupakan prediktor kematian independen pada pasien cedera kepala berat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Werner C & Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *British Journal of Anaesthesia*. 2007;99(1):4-9.
2. Jagoda A & Bruns Jr J. Prehospital Management of Traumatic Brain Injury. *Theories and Practices*. New York: Taylor & Francis; 2006:p.1-16.
3. Coronado VG, Xu L, Basavaraju SV, McGuire LC, Wald MM, Faul MD, Guzman BR, Hemphill JD. Surveillance for Traumatic Brain Injury-Related Deaths-United States, 1997-2007. *MMWR*. 2011;60(5):1-36.
4. Goldwasser P & Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):693-703.
5. Tang X, You C, Peng H, Zhang T, Tang W, Qi J, Luo R, Wang Y, Feng L, Gou Z, Duan J, Li S. Changes in platelet parameters and secondary brain injury in acute craniocerebral trauma. *Neural Regen Res*. 2011;6(20):1543-1547.
6. Smyth SS, Mcever RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, French PA, Dauerman HL, Becker RC. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1759-1766.
7. Carrick MM, Tyroch AH, Youens CA, Handley T. Subsequent Development of Thrombocytopenia and Coagulopathy in Moderate and Severe head Injury: Support for Serial Laboratory Examination. *J Trauma* 2005;58(4):725-730.
8. Salehpour F, Bazzazi AM, Porhomayon J, Nader ND. Correlation between coagulopathy and outcome in severe head trauma in neurointensive care and trauma units. *J Critical Care*. 2011;1-5.
9. MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early Coagulopathy Predicts Mortality in Trauma. *J Trauma*. 2003;55(1):39-44.
10. Sastroasmoro S & Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis, edisi 11. Jakarta: Sagung Seto; 2011.
11. Nijboer JMM, Oestern H, ten Duis H, Nijsten MWN. The Platelet Count Early After Blunt Trauma is Associated with Outcome Independent of Blood Loss. *J Trauma*. 2009;6:72-81.
12. Andriani R, Wibowo S, Rusdi I. Lekositosis sebagai prediktor *outcome* pada penderita cedera kepala. [Tesis] Yogyakarta: Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2009.
13. Nurhidayati E, Setyaningsih I, Was'an M. Hipoalbuminemia sebagai prediktor kematian cedera kepala berat. [Tesis] Yogyakarta: Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2012.
14. Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyerberg EW, Murray GD, Maas AS. Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. *Lancet Neurol*. 2010;9:728-741.

15. Tjahjadi M, Arifin MZ, Gill AS, Faried A. Early mortality predictor of severe traumatic brain injury: A single center study of prognostic variables based on admission characteristics. *Indian J Neurotrauma*. 2013;10:3-8.
16. Matis G & Birbilis T. The Glasgow Coma Scale - a brief review Past, present, future. *Acta Neurol Belg*. 2008;108:75-89.
17. Sellman T, Miersch D, Kienbaum P, Flohe S, Schneppendahl J, Lefering R. The Impact of Arterial Hypertension on Polytrauma and Traumatic Brain Injury. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(49):849-856.
18. Lim HB & Smith M. Systemic complications after head injury: a clinical review. *Anaesthesia*. 2007;62:474-482.
19. Sekhon MS, McLean N, Henderson WR, Chittock DR, Griesdale DE. Association of hemoglobin concentration and mortality in critically ill patient with severe traumatic brain injury. *Crit Care*. 2012;16:R128.
20. Rovlias A & Kotsou S. Classification and regression tree for prediction of outcome after severe head injury using simple clinical and laboratory variables. *J Neurotrauma*. 2004;21(7):886-893.
21. Gurkanlar D, Lakadamyali H, Ergun T, Yilmaz C, Yucel E, Altinors N. Predictive Value of Leucocytosis in Head Trauma. *Turk Neurosurg*. 2009;19(3):211-215.
22. Czigner A, Minaly A, Farkas O, Buki A, Kristin-Peva B, Dobo E, Barzo P. Kinetics of the cellular immune response following closed head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(3):281-289.
23. Dhandapani SS, Manju D, Vivekanandhan S, Sharma BS, Mahapatra AK. Prognostic value of admission serum albumin levels in patients with head injury. *Pan Arab Journal of Neurosurgery*. 2009;13(1):60-65.
24. Bernard F, Al-Tamimi YZ, Chatfield D, Lynch AG, Matta BF, Menon, DK. Serum albumin level as predictor outcome in traumatic brain injury: potential for treatment. *J Trauma*. 2008;64(4):872-875.
25. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma*. 2005;58(1):47-50.
26. Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, Brown C, Inaba K, Chan LS, Marquies D. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome. *Am Surg*. 2009;75(1):25-29.
27. Walia S & Sutcliffe AJ. The relationship between blood glucose, mean arterial pressure and outcome after severe head injury: an observational study. *Injury*. 2002;33(4):312-319.
28. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel Recommendations. *Am J Med*. 2007;120(11 Suppl 1):S1-21.
29. Costa KN, Nakamura HM, Cruz LR, Miranda LSVF, Santos-Neto RC, Cosme SL, Casulari LA. Hyponatremia and Brain Injury. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(4):1037-1044.
30. Aminmansour B, Ghorbani A, Sharifi D, Shemshaki H, Ahmadi A. Cerebral vasospasm following traumatic subarachnoid hemorrhage. *JRMS* 2008;14(6):343-348.
31. Venti M, Acciarresi M, Agnelli G. Subarachnoid Hemorrhage: A Neurological Emergency. *The Open Critical Care Medicine Journal*. 2011;4:56-60.
32. Atzema C, Mower WR, Homes JF, Killian AJ, Wolfson AB. Prevalence and prognosis of traumatic intraventricular hemorrhage in patients with blunt head trauma. *J Trauma*. 2006;60(5):1010-1017.
33. Halleivi H, Dar NS, Barreto AD, Morales MM, Martin-Schild S, Abraham AT, Walker KC, Gonzales NR, Illoh K, Grotta JC, Savitz S. The IVH Score: A novel tool for estimating intraventricular hemorrhage volume: Clinical and research implications. *Crit Care Med*. 2009;37(3):969-974.

Hubungan refleks Achilles dengan hasil pemeriksaan elektrodiagnostik pada pasien neuropati diabetik

The relationship between Achilles reflex and electrodiagnostic examination result in diabetic neuropathy patient

Milasari Dwi Sutadi*, Imam Rusdi**, Ahmad Asmedi**

*SMF Saraf RSUD Saras Husada Purworejo Jawa Tengah

**Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
Achilles reflex
Electrodiagnostic
Diabetic neuropathy

Severity of diabetic neuropathy (ND) affects the quality of life of people with diabetes mellitus. Diabetic neuropathy severity can be assessed with electrodiagnostic examination, but electrodiagnostic devices and the expert are not always available in every health service, therefore clinical examination to assess the severity of ND is needed. Achilles reflex is an important clinical examination in the detection of ND, but the Achilles reflex relation with electrodiagnostic examination to assess the severity of ND is not yet known. The purpose of this study is to compare the degree of abnormality of the Achilles reflex with electrodiagnostic examination result in diabetic neuropathy patient. The design of this study is a cross sectional study to patients with diabetes mellitus in electromedic polyclinic Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta. Samples examined NSS, NDS, Achilles reflex examination and electrodiagnostic examination, then performed statistical analysis. Results that obtained 48 samples were divided into three groups: a group with a normal Achilles reflex, decreased Achilles reflex and absent Achilles reflex. On examination of motor conduction N. Tibialis, found no significant difference in distal latency ($p=0.912$), found significant differences in the amplitude of the distal ($p=0.002$) and proximal amplitude ($p=0.003$) and nerve conductivity velocity ($p=0.020$). In N. Suralis sensory conduction studies, found no significant difference in distal latency ($p=0.300$), found significant differences in the amplitude of the distal ($p=0.010$). On examination of the soleus H reflex found significant differences in H latency ($p=0.018$) and the maximum amplitude H ($p<0.001$). As conclusion there is a relationship between the degree of abnormality of the Achilles reflex with electrodiagnostic examination result.

ABSTRAK

Kata kunci:
Refleks Achilles
Elektrodiagnostik
Neuropati diabetik

Keparahan neuropati diabetik (ND) mempengaruhi kualitas hidup penderita diabetes melitus. Keparahan ND dapat dinilai dengan pemeriksaan elektrodiagnostik, tetapi alat elektrodiagnostik dan tenaga ahli di bidang tersebut tidak selalu tersedia di pelayanan kesehatan, maka diperlukan pemeriksaan klinis pengganti untuk menilai keparahan ND. Refleks Achilles merupakan pemeriksaan klinis penting dalam pendeteksian ND, tetapi hubungan refleks Achilles dengan hasil pemeriksaan elektrodiagnostik untuk menilai keparahan ND belum diketahui. Penelitian ini bertujuan membandingkan derajat abnormalitas refleks Achilles dengan hasil pemeriksaan elektrodiagnostik pada pasien neuropati diabetik. Penelitian ini menggunakan desain cross sectional terhadap pasien DM yang datang ke poliklinik elektromedik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Sampel diperiksa NSS, NDS, pemeriksaan refleks Achilles serta pemeriksaan elektrodiagnostik, kemudian dilakukan analisis statistik. Hasil penelitian ini memperoleh 48 sampel yang terbagi dalam tiga kelompok yaitu kelompok dengan refleks Achilles normal, menurun dan menghilang. Pada pemeriksaan konduksi motorik saraf Tibialis, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada latensi distal ($p=0,912$), didapatkan perbedaan bermakna pada amplitudo distal ($p=0,002$) dan amplitudo proksimal ($p=0,003$) serta kecepatan hantar saraf ($p=0,020$). Pada pemeriksaan konduksi sensorik N. Suralis, tidak didapatkan perbedaan bermakna pada latensi distal ($p=0,300$), didapatkan perbedaan bermakna pada amplitudo distal ($p=0,010$). Pada pemeriksaan H refleks soleus didapatkan perbedaan bermakna pada

latensi H ($p=0,018$) dan amplitudo maksimal H ($p<0,001$). Sebagai kesimpulan penelitian ini terdapat hubungan antara derajat abnormalitas refleksi Achilles dengan hasil pemeriksaan elektrodiagnostik

Koresponden:

Ahmad Asmedi, aasmedi@yahoo.com, ahmad.asmedi@ugm.ac.id

PENDAHULUAN

Pemeriksaan refleksi Achilles adalah pemeriksaan klinis rutin dan merupakan bagian dari *Neuropathy Disability Score* (NDS) dan *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE). Hilangnya atau berkurangnya refleksi Achilles dapat dilihat pada kompresi akar saraf S1 dan neuropati perifer sekunder dengan berbagai penyebab yang mendasari. Abnormalitas refleksi Achilles dapat disebabkan oleh gangguan pada komponen-komponen: 1) kecepatan peregangan tendon oleh ketukan tendon (waktu penyebaran gelombang ketegangan otot spindel) dan waktu aktivasi spindel otot, 2) waktu konduksi serat sensorik Ia dari spindel otot ke medula spinalis, 3) keterlambatan *synaps* pada medula spinalis, 4) waktu konduksi serat motorik dari *cornu anterior* ke *neuromuscular junction*, 5) perlambatan *synaps* di *neuromuscular junction*.¹

Hilangnya refleksi Achilles juga dapat dilihat pada pasien diabetes dengan neuropati perifer. Kelainan ini telah dikaitkan dengan banyak perubahan dalam baik serabut saraf dengan mielin dan tanpa mielin pada neuropati DM.² Dari beberapa penelitian didapatkan bahwa refleksi Achilles mempunyai angka sensitivitas yang tinggi dan dapat digunakan untuk mendeteksi ND pada pasien DM.^{3,4,5} Terdapat hubungan antara pemeriksaan klinis dan pemeriksaan elektrodiagnostik dengan keparahan ND.⁶ Penilaian refleksi Achilles diperlukan ketika pengukuran konduksi saraf sulit untuk dilaksanakan, latensi dari tendon refleksi merupakan variabel yang paling sesuai untuk kuantifikasi pengukuran konduksi saraf.¹

Nerve conduction study (NCS) sering digunakan untuk menilai adanya dan beratnya keterlibatan saraf perifer pada pasien diabetes. Tes ini sensitif, spesifik, dapat direproduksi, dan mudah distandardisasi. Pemeriksaan dilakukan pada ekstremitas atas dan bawah untuk saraf motorik dan sensoris. Hasil dari NCS menunjukkan amplitudo, *distal latency of compound muscle action and sensory potential* dan kecepatan konduksi dari serabut konduksi tercepat.⁷ Kecepatan konduksi saraf terbukti dapat menilai progresivitas ND dan mengukur keparahannya bahkan kualitas hidup penderita ND yang terkait keterlibatan saraf tepi.⁸

Hasil NCS berkorelasi dengan *endpoint* klinis: *nerve action potential amplitude* yang mencerminkan

hilangnya serabut saraf.⁹ NCS dapat menunjukkan bagaimana neuropati perifer sensorimotor diabetik berkembang. Dilihat dari penurunan amplitudo saraf distal motorik dan sensorik pada ekstremitas bawah kemudian berlanjut terjadi perubahan pada saraf yang lebih proksimal dan di ekstremitas atas.¹⁰ Berdasarkan bukti tersebut NCV dan *sensory neuron action potential* (SNAP) maupun *compound muscle action potential* (CMAP) menunjukkan hubungan yang bermakna, bahkan dapat digunakan untuk mengukur keparahan ND dan kualitas hidup penderita ND yang terkait dengan disfungsi saraf tepi.⁸

Elektrodiagnosis sebagai standar baku diagnosis juga dapat menilai progresivitas dan keparahan neuropati diabetik, akan tetapi tidak semua pelayanan kesehatan ditunjang dengan alat elektrodiagnostik beserta tenaga ahli di bidang tersebut.

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan derajat abnormalitas refleksi Achilles dengan hasil pemeriksaan elektrodiagnostik (meliputi pemeriksaan NCS dan H refleksi) pada pasien ND.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional*. Penelitian dilakukan dalam satu waktu. Subjek penelitian adalah pasien DM yang datang ke poliklinik elektromedik terpadu RSUP Dr. Sardjito. Subjek yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah yang memenuhi kriteria terpakai, dan dikeluarkan dari penelitian ini, bila subjek memenuhi kriteria tidak terpakai. Kriteria terpakai adalah: 1) pasien neuropati DM berdasarkan skor *Neuropathy Symptom Score* (NSS) dan/atau *Neuropathy Disability Score* (NDS), 2) usia 20-60 tahun, dan 3) bersedia ikut dalam penelitian ini dengan menandatangani surat persetujuan. Kriteria eksklusi adalah sebagai berikut: 1) kelainan anatomi tungkai bawah, 2) memiliki riwayat gangguan ginjal, 3) memiliki riwayat operasi lumbosakral, 4) riwayat penggunaan kemoterapi, 5) riwayat konsumsi alkohol, 6) riwayat penyakit neurologi spesifik seperti Guillan Barre Syndrome dan stroke, 7) edema tungkai bawah.

Subjek yang memenuhi kriteria di atas kemudian dipilih sampai mencapai besar sampel yang diinginkan. Setelah mengisi kuesioner, subjek kemudian menjalani pemeriksaan tekanan darah, tinggi badan dan berat badan.

Setelah itu subjek penelitian menjalani pemeriksaan refleks Achilles dan pemeriksaan elektrodagnostik di poliklinik Elektromedik Terpadu RSUP Dr. Sardjito.

Pemeriksaan refleks Achilles dilakukan dengan mengetuk tendo Achilles dengan palu refleks pada kondisi normal akan didapatkan *plantar flexi* akibat kontraksi dari muskulus (m) gastrocnemius. Skor 0 =refleks Achilles normal =jika terjadi *plantar flexi* dengan respons refleks yang normal; skor 1 =refleks Achilles menurun =jika terjadi *plantar flexi* dengan respons refleks yang hipoaktif atau lambat; skor 2 =refleks Achilles menghilang =jika tidak terjadi *plantar flexi* atau tidak didapatkan respons refleks sama sekali.

Pemeriksaan elektrodagnosis konduksi motorik yang meliputi latensi distal, amplitudo distal dan kecepatan hantar saraf tibialis. Pemeriksaan konduksi saraf motoris saraf tibialis dilakukan dengan meletakkan elektrode aktif pada m. abductor hallucis, elektrode referens pada tendon m. abductor hallucis sedangkan elektroda *ground* terletak pada dorsum pedis. Stimulasi supramaksimal pertama pada pertengahan antara maleolus medial dan tendon Achilles dan stimulasi kedua pada fosa poplitea.

Pemeriksaan konduksi sensorik meliputi latensi distal dan amplitudo saraf suralis. Pemeriksaan dilakukan dengan meletakkan elektrode aktif diletakkan pada bagian posterior bawah maleolus lateralis fibula dan elektroda referens pada 3-4 cm distal dari elektroda aktif sepanjang batas lateral kaki, sedangkan elektroda *ground* terletak antara elektroda aktif. Stimulasi antidromik dilakukan pada saraf suralis.

Pemeriksaan H-refleks soleus meliputi latensi H dan amplitudo H maksimal. Pemeriksaan dilakukan dengan meletakkan elektrode aktif pada lateral m. soleus, elektroda referens pada tendon Achilles sedangkan elektroda *ground* terletak di antara elektroda aktif dan elektroda stimulasi. Stimulasi pada fosa poplitea. Intensitas stimulasi dinaikan secara bertahap mulai dari nol sampai didapatkan potensial H-refleks yang makin lama makin meningkat. Intensitas stimulasi semakin ditingkatkan.

Analisis data bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antar variabel dengan menggunakan uji ANOVA untuk data yang terdistribusi normal dan uji Kruskal-Wallis untuk data yang tidak terdistribusi normal. Variabel yang diteliti adalah skor refleks Achilles dan hasil pemeriksaan elektrodagnostik yang meliputi latensi distal saraf tibialis, amplitudo distal dan proksimal saraf tibialis, latensi distal dan amplitudo proksimal saraf suralis, latensi H dan

amplitudo H maksimal H refleks soleus. Analisis *post hoc* dilakukan untuk mengetahui pada kelompok mana terdapat perbedaan yang bermakna.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

HASIL

Penelitian ini diikuti oleh 48 subjek penelitian. Nilai koefisien kesepakatan Kappa untuk pemeriksaan refleks Achilles sebesar 0,701, sehingga reliabilitas pemeriksaan refleks Achilles mempunyai reliabilitas baik. Karakteristik dasar 48 subjek adalah sebagai berikut: 16 (33,3%) laki-laki dan 32 (66,7%) perempuan, dengan rerata umur 54,10±6,11 tahun. Subjek penelitian memiliki rerata *body mass index* (BMI) 24,55±4,13 kg/m², tekanan darah sistolik (TDS) 125±15,39 mmHg, dan tekanan darah diastolik (TDD) sebesar 79,79±10,51 mmHg. Rerata durasi DM 73,08±52 bulan, rerata kadar gula darah puasa 116,88±33,08 mg/dL, kadar gula darah 2 jam sesudah makan 185,44±90,40 mg/dL. Berdasarkan NSS derajat berat, sedang, ringan, dan tanpa neuropati berturut-turut 13 (27,08%), 19 (39,58%), 10 (20,83%), 6 (12,5%) dan berdasarkan NDS derajat berat, sedang, ringan, dan tanpa neuropati berturut-turut 12 (25,00%), 17 (35,41%), 14 (29,16%), dan 5 (10,41%) (Tabel 1).

Karakteristik hasil pemeriksaan konduksi motoris saraf tibialis, didapatkan abnormalitas latensi pada kelompok refleks Achilles normal,

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	Rerata±SD
Jenis kelamin	
Laki-laki, n (%)	16 (33,3)
Perempuan, n (%)	32 (66,7)
Umur, tahun	54,10±6,11
BMI (kg/m ²)	25,55±4,13
Tekanan darah sistolik (mmHg)	125±15,39
Tekanan darah diastolik (mmHg)	79,79±10,51
Kadar gula darah puasa (mg/dl)	116,88±33,08
Kadar gula darah 2 jam <i>post prandial</i> (mg/dl)	185,44±90,40
Durasi (bulan)	73,08±52,00
Derajat neuropati berdasarkan NSS	
Berat, n (%)	13 (27,08)
Sedang, n (%)	19 (39,58)
Ringan, n (%)	10 (20,83)
Tanpa neuropati, n (%)	6 (12,5)
Derajat neuropati berdasarkan NDS	
Berat, n (%)	12 (25,00)
Sedang, n (%)	17 (35,41)
Ringan, n (%)	14 (29,16)
Tanpa neuropati, n (%)	5 (10,41)

Tabel 2. Karakteristik hasil pemeriksaan elektrodiagnostik

Pemeriksaan elektrodiagnostik	Refleks Achilles		
	normal	menurun	menghilang
Latensi distal saraf tibialis abnormal (n%)	20 (62,5)	23 (71,8)	21 (65,6)
Amplitudo distal saraf tibialis abnormal (n%)	5 (15,6)	10 (31,3)	18 (56,2)
Amplitudo proks saraf tibialis abnormal (n%)	8 (25)	14 (43,8)	22 (68,8)
KHS saraf tibialis abnormal (n%)	19 (59,4)	27 (84,4)	25 (78,1)
Latensi distal saraf suralis abnormal (n%)	5 (15,6)	10 (31,3)	17 (53,2)
Amplitudo distal saraf suralis abnormal (n%)	6 (18,7)	9 (28,1)	17 (53,1)
Latensi H refleks soleus abnormal (n%)	5 (15,6)	10 (31,3)	21 (65,6)
Amplitudo H refleks soleus abnormal (n%)	17 (53,1)	27 (84,4)	32 (100)

menurun, menghilang berturut-turut 20 (62,5%), 23 (71,8%), 21 (65,6%), abnormalitas amplitudo distal berturut-turut 5 (15,6%), 10 (31,3%), 18 (56,2%), abnormalitas amplitudo proksimal berturut-turut 8 (25%), 14 (43,8%), 22 (68,8%), abnormalitas KHS berturut-turut 19 (59,4%), 27 (84,4%), 25 (78,1%). Hasil pemeriksaan konduksi sensoris saraf suralis, didapatkan abnormalitas latensi distal pada kelompok refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 5 (15,6%), 10 (31,3%), 17 (53,2%) dan abnormalitas amplitudo distal berturut-turut 6 (18,7%), 9 (28,1%), 17 (53,1%). Hasil pemeriksaan H refleks soleus, abnormalitas latensi H pada kelompok refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 5 (15,5%), 10 (31,3%), 21 (65,6%) dan abnormalitas amplitudo H maksimal berturut-turut 17 (53,1%), 27 (84,4%), 32 (100%) (Tabel 2).

Penelitian ini mendapatkan rerata latensi distal saraf tibialis pada subjek penelitian dengan refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 5,42±0,90 ms, 5,36±0,71 ms dan 5,45±0,90 ms. Setelah dilakukan uji *one way* ANOVA pada latensi distal saraf tibialis tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kelompok refleks Achilles normal, menurun dan menghilang ($p=0,912$) (Tabel 3).

Subjek penelitian memiliki rerata amplitudo distal saraf tibialis pada refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 6,96±3,58 mV, 5,70±2,60 mV dan 4,19±2,61 mV, ini menandakan bahwa semakin buruk derajat abnormalitas refleks Achilles semakin rendah amplitudo. Setelah dilakukan uji *one way* ANOVA pada amplitudo distal saraf tibialis didapatkan perbedaan yang bermakna paling tidak pada dua kelompok refleks Achilles ($p=0,002$) (Tabel 3).

Amplitudo proksimal saraf tibialis pada subjek penelitian mempunyai rerata berturut-turut 4,04±2,06 mV, 3,31±1,60 mV dan 2,51±1,50 mV pada refleks Achilles normal, menurun dan menghilang, hal ini menunjukkan bahwa semakin buruk derajat abnormalitas refleks Achilles semakin rendah amplitudo proksimal saraf tibialis. Setelah dilakukan uji *one way*

ANOVA pada amplitudo proksimal saraf tibialis didapatkan perbedaan yang bermakna paling tidak pada dua kelompok refleks Achilles ($p=0,003$) (Tabel 3).

Rerata KHS saraf tibialis pada subjek penelitian dengan refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 44,32±9,20 m/s, 39,59±4,65 m/s dan 38,30±7,37 m/s, hal tersebut memperlihatkan bahwa semakin buruk derajat abnormalitas refleks Achilles semakin lambat KHS. Setelah dilakukan uji Kruskal-Wallis pada KHS saraf tibialis didapatkan perbedaan yang bermakna paling tidak pada dua kelompok refleks Achilles ($p=0,020$) (Tabel 3).

Pada penelitian ini mendapatkan rerata latensi distal saraf suralis pada refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 3,54±1,10 ms, 3,97±1,40 ms dan 4,01±1,28 m/s, walaupun terlihat bahwa semakin buruk refleks Achilles semakin panjang latensi sensoris saraf suralis tetapi setelah dilakukan uji *One-way* ANOVA pada latensi distal saraf suralis tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kelompok-kelompok refleks Achilles ($p=0,300$) (Tabel 3).

Rerata amplitudo saraf suralis pada subjek penelitian dengan refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 44,32±9,20 mV, 39,59±4,65 mV dan 38,30±7,37 mV, yang menandakan bahwa semakin buruk derajat abnormalitas refleks Achilles semakin rendah amplitudo. Setelah dilakukan uji Kruskal-Wallis pada amplitudo saraf suralis didapatkan perbedaan yang bermakna paling tidak pada dua kelompok refleks Achilles ($p=0,010$) (Tabel 3).

Subjek penelitian mempunyai rerata latensi H refleks soleus pada refleks Achilles normal, menurun dan menghilang berturut-turut 31,98±2,55 ms, 39,59±34,68 ms dan 33,60±3,69 ms, semakin buruk refleks Achilles semakin memanjang latensi H refleks.. Setelah dilakukan uji Kruskal-Wallis pada latensi H refleks soleus didapatkan perbedaan yang bermakna paling tidak pada dua kelompok refleks Achilles ($p=0,018$) (Tabel 3).

Rerata amplitudo H refleks soleus pada subjek penelitian dengan refleks Achilles normal, menurun dan

Tabel 3. Analisis *One Way* ANOVA/Kruskal-Wallis

Pemeriksaan elektrodagnostik	Kelompok refleks Achilles	rerata±SD hasil elektrodagnostik	<i>p</i>
Latensi distal saraf tibialis	Normal	5,42±0,90	0,912
	Menurun	5,36±0,71	
	Menghilang	5,45±0,90	
Amplitudo distal saraf tibialis	Normal	6,96±3,58	0,002*
	Menurun	5,70±2,60	
	Menghilang	4,19±2,61	
Amplitudo proksimal saraf tibialis	Normal	3,96±1,80	0,003*
	Menurun	3,31±1,60	
	Menghilang	2,51±1,50	
KHS saraf tibialis	Normal	44,32±9,20	0,020*
	Menurun	39,59±4,65	
	Menghilang	38,30±7,37	
Latensi distal saraf suralis	Normal	3,54±1,50	0,300
	Menurun	3,97±1,40	
	Menghilang	4,01±1,20	
Amplitudo distal saraf suralis	Normal	15,42±12,48	0,010*
	Menurun	8,85±6,09	
	Menghilang	7,13±7,01	
Laten H refleks soleus	Normal	31,98±2,55	0,018*
	Menurun	34,68±5,36	
	Menghilang	36,60±3,69	
Amplitudo H refleks soleus	Normal	1,15±0,71	0,000*
	Menurun	0,6±0,51	
	Menghilang	0,2±0,39	

menghilang berturut-turut 1,15±0,71 mV, 0,55±0,40 mV dan 0,20±0,15 mV, semakin buruk refleks Achilles semakin rendah amplitudo H refleks. Setelah dilakukan uji Kruskal-Wallis pada amplitudo H refleks soleus didapatkan perbedaan yang bermakna paling tidak pada dua kelompok refleks Achilles ($p < 0,001$) (Tabel 3).

Analisis *post-hoc* LSD pada hasil pemeriksaan amplitudo distal N Tibialis terdapat perbedaan amplitudo yang bermakna pada kelompok refleks Achilles normal dengan menghilang ($p = 0,000$) dan kelompok refleks Achilles menurun dan menghilang (Tabel 4). Analisis *post-hoc* hasil pemeriksaan amplitudo proksimal saraf tibialis terdapat perbedaan amplitudo yang bermakna didapatkan pada kelompok refleks Achilles normal dan menghilang ($p = 0,001$) (Tabel 4).

Analisis *post-hoc* Mann-Whitney pada hasil pemeriksaan KHS saraf tibialis didapatkan perbedaan KHS yang bermakna pada kelompok refleks Achilles normal dengan menurun ($p = 0,03$) dan normal dengan menghilang ($p = 0,01$) (Tabel 4). Demikian juga analisis *post-hoc* Mann-Whitney hasil pemeriksaan amplitudo distal saraf suralis didapatkan perbedaan amplitudo yang bermakna pada kelompok refleks Achilles normal dengan menurun ($p = 0,046$) dan normal dengan menghilang ($p = 0,005$) (Tabel 4).

Analisis *post-hoc* Mann-Whitney pada hasil pemeriksaan H refleks soleus, terdapat perbedaan

Tabel 4. Analisis *post-hoc* LSD atau Mann-Whitney

Pemeriksaan elektrodagnostik	Kelompok refleks Achilles	<i>p</i>
Amplitudo distal saraf tibialis	Normal vs menurun	0,103
	Normal vs menghilang	0,000*
	Menurun vs menghilang	0,040*
Amplitudo proksimal saraf tibialis	Normal vs menurun	0,122
	Normal vs menghilang	0,001*
KHS saraf tibialis	Menurun vs menghilang	0,059
	Normal vs menurun	0,029*
Amplitudo distal saraf suralis	Normal vs menghilang	0,010*
	Menurun vs menghilang	0,564
	Normal vs menurun	0,046*
Latensi H refleks soleus	Normal vs menghilang	0,005*
	Menurun vs menghilang	0,168
	Normal vs menurun	0,006*
Amplitudo H refleks soleus	Normal vs menghilang	0,071
	Menurun vs menghilang	0,836
	Normal vs menurun	0,000*
	Normal vs menghilang	0,000*
	Menurun vs menghilang	0,000*

latensi yang bermakna pada kelompok refleks Achilles normal dengan menurun ($p = 0,006$) dan normal dengan menghilang dan didapatkan perbedaan amplitudo maksimal yang bermakna pada kelompok refleks Achilles normal dengan menurun ($p < 0,001$), normal dengan menghilang ($p < 0,001$), menurun dengan menghilang ($p < 0,001$) (Tabel 4).

DISKUSI

Neuropati diabetik (ND) adalah suatu penyakit baik klinis maupun subklinis, yang terjadi pada seorang pengidap DM tanpa disertai penyebab neuropati perifer yang lain, bermanifestasi pada sistem somatik dan atau sistem otonom. Berkembangnya ilmu kedokteran dalam penatalaksanaan penderita DM serta meningkatnya kesadaran masyarakat akan kesehatan mengakibatkan angka kesakitan dan kematian akibat komplikasi akut diabetes berangsur bergeser menuju komplikasi kronik.⁸

Berbagai keluhan yang ditimbulkan akibat komplikasi yang sangat mengganggu tersebut berdampak pada aktivitas keseharian serta kualitas hidup, hal ini bergantung pada persepsi individual penerimaan pasien terhadap kondisi yang dialami. Beberapa aspek yang terlibat meliputi morbiditas psikososial seperti depresi, kecemasan, marah, dan kehilangan percaya diri. Hal ini akan berdampak pada sosial berupa keterasingan dan problema rumah tangga.¹¹

Karakteristik ND adalah terjadi hilangnya serabut saraf secara progresif. Progresivitas ND yang menggambarkan keparahan dan mempengaruhi kualitas hidup dapat dinilai dengan konduksi saraf.¹ Skrining dan diagnosis dini serta terapi ND adalah hal penting untuk mencegah komplikasi sekunder dan dapat meningkatkan kualitas hidup.¹²

ND pada umumnya mengenai serabut saraf terpanjang lebih dulu, sehingga tipe neuropati ini seringkali disebut *length-dependent diabetic polyneuropathy* (LDDP).¹³ ND akan terjadi perubahan saraf yang dimulai pada ekstremitas bawah kemudian berlanjut terjadi perubahan pada saraf yang lebih proksimal dan di ekstremitas atas.¹⁴

Patogenesis ND mempunyai multifaktorial yang meliputi faktor metabolik dan vaskular. Kondisi hiperglikemia jelas memegang peranan kunci dalam pembentukan dan progresivitas neuropati diabetik, seperti halnya komplikasi mikrovaskular diabetik.¹⁵ Serabut saraf dengan neuropati akan tampak pada gambaran patologi anatomi berupa degenerasi aksonal, demielinisasi akibat kelainan sel Schwann, atrofi sel Schwann dan penebalan lamina basal pada kapiler endoneural yang nyata.¹⁶ Keadaan hiperglikemia pada diabetes dapat memicu kerusakan jaringan sel-sel endotel kapiler retina, sel mesangial di glomerulus ginjal dan neuron dan sel Schwann di saraf tepi. Sel-sel tersebut mudah rusak akibat tidak efisiennya sel-sel dalam mengurangi transportasi glukosa di dalam sel ketika terpapar hiperglikemia, hal ini menyebabkan kadar glukosa dalam sel tinggi.¹⁷

Subjek pada penelitian ini didominasi oleh perempuan dibandingkan laki-laki. Kondisi ini serupa dengan subjek yang diperoleh pada penelitian tentang perubahan NCV saraf tepi pada neuropati diabetik simtomatik, diperoleh rasio laki-laki dibanding perempuan (1:1,6). Selain itu, data WHO tahun 2000 menunjukkan bahwa prevalensi global penderita DM pada laki-laki sebanding dengan perempuan akan tetapi distribusi usia kurang dari 60 tahun lebih banyak laki-laki sedangkan usia lebih dari 60 tahun lebih banyak perempuan dan pada kenyataannya para lansia lebih banyak wanita dibanding pria.¹⁸

Rata-rata usia subjek pada penelitian ini sesuai dengan usia peningkatan risiko terjadinya DM. Di mana usia dan jenis kelamin secara global mengidentifikasi faktor risiko untuk diabetes melitus. Sekitar 60-70% di antaranya mengalami berbagai tipe kerusakan sistem saraf dan sekitar 30% di antaranya mengalami neuropati diabetik pada usia di atas 40 tahun.¹⁹

Risiko DM tipe 2 akan meningkat seiring bertambahnya usia, terutama setelah usia 45 tahun. Hal itu karena DM merupakan penyakit yang terjadi akibat penurunan fungsi organ tubuh (degeneratif) terutama gangguan organ pankreas dalam menghasilkan hormon insulin, sehingga DM akan meningkat kasusnya sejalan dengan pertambahan usia.²⁰ Timbulnya resistensi insulin pada usia tua juga dapat disebabkan oleh 4 faktor yaitu perubahan komposisi tubuh, massa otot lebih sedikit dan jaringan lemak lebih banyak, menurunnya aktivitas fisik sehingga terjadi penurunan jumlah reseptor insulin yang siap berikatan dengan insulin, perubahan pola makan lebih banyak makan karbohidrat akibat berkurangnya jumlah gigi sehingga, perubahan neurohormonal (terutama *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) dan dehidroepiandosteron (DHEAS) dalam plasma sehingga terjadi penurunan ambilan glukosa akibat menurunnya sensitivitas reseptor insulin dan aksi insulin.²¹

Rerata BMI pada subjek penelitian ini termasuk berat badan lebih, dan umumnya berhubungan dengan lemak tubuh. *Body mass index* yang lebih tinggi biasanya menandakan lemak tubuh yang lebih tinggi. BMI 25-30 kg/m² atau >30 kg/m² meningkatkan risiko peningkatan tekanan darah, penyakit jantung, stroke, diabetes. Penurunan berat badan dapat menurunkan tekanan darah dan kadar kolesterol LDL, meningkatkan kadar kolesterol HDL, memperbaiki kadar gula darah, dan mengurangi jumlah lemak abdomen.²²

Rerata tekanan darah sistolik (TDS) menunjukkan subjek penelitian memiliki tekanan darah diastolik yang direkomendasikan. Hal ini hampir sesuai dengan penelitian Dutta *et al.*²³ yang mendapatkan TDS

pada subjek penelitian yang mengalami neuropati $123,57 \pm 13,09$ mmHg dan sesuai dengan penelitian Tesfaye *et al.*²⁴ yang mendapatkan rerata subjek penelitian memiliki TDD 74,0 mmHg. Penelitian Schrier *et al.*²⁵ mendapatkan kontrol tekanan darah yang intensif (rerata tekanan darah 128/75 mmHg) menurunkan progresivitas komplikasi nefropati ($p=0,028$), retinopati ($p=0,019$) dan stroke ($p=0,03$), dibandingkan dengan kontrol yang kurang intensif (137/81 mmHg). Setelah diikuti selama 5 tahun, 40% pasien dengan terapi intensif mengalami progresivitas neuropati setelah 5 tahun ($p=0,079$).²⁶

Penelitian ini mendapatkan rerata durasi DM sudah lebih dari 5 tahun. Hasil ini sesuai dengan penelitian Malacara *et al.*²⁷ yang menemukan komplikasi DM setelah durasi DM 5,14 tahun dan penelitian Prasetyo²⁸ yang mendapatkan peningkatan risiko terjadinya nyeri neuropati diabetik sebesar 4,3 kali terjadi pada penderita DM dengan durasi DM lebih dari 5 tahun. Thomas²⁹ membuktikan semakin lama pasien menderita DM, akan semakin tinggi kemungkinan menderita neuropati DM. Insidensi terjadinya neuropati DM saat terdiagnosis DM pada penelitian tersebut sebesar <5 tahun sebesar 20,8%, 10 tahun sebesar 41,9% dan di atas 25 tahun sebesar 50%.

Rerata kadar gula darah puasa dan kadar gula darah 2 jam PP masih dalam kisaran normal. Nilai tersebut berbeda dengan penelitian Dutta *et al.*²³ yang mendapatkan kadar gula darah puasa pada subjek neuropati lebih tinggi perbedaan tersebut kemungkinan karena sebagian besar subjek pada penelitian ini mendapatkan terapi DM yang adekuat.

Berbagai analisis komponen *nerve conduction study* pada penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara derajat abnormalitas refleks Achilles dengan dengan hasil pemeriksaan elektrodagnostik. Ditunjukkan pada pemeriksaan konduksi motorik didapatkan semakin buruk derajat abnormalitas refleks Achilles semakin rendah amplitudo dan semakin lambat kecepatan hantar saraf saraf tibialis. Pemeriksaan konduksi sensorik didapatkan semakin buruk derajat abnormalitas refleks Achilles semakin rendah amplitudo saraf suralis. Pemeriksaan H refleks soleus didapatkan semakin buruk derajat abnormalitas refleks Achilles semakin memanjang latensi H dan semakin rendah amplitudo H maksimal.

Polineuropati sensorik simetrikal distal mengikuti pola tergantung panjang. Awalnya melibatkan kaki, kemudian progresif naik. Diduga adanya keterlibatan serabut panjang lebih dahulu, baru kemudian keterlibatan serabut yang lebih pendek.

Semua tipe serabut dapat terlibat pada neuropati sensorik simetrikal distal, tetapi terutama mempengaruhi serabut saraf kecil bermielin dan tidak bermielin. Subtipe polineuropati sensorik simetrikal distal yang paling sering adalah tipe campuran, yang melibatkan saraf besar dan kecil.³⁰ *Distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy* adalah merupakan bentuk yang paling sering muncul pada ND. Lebih dari 80% pengidap DM yang positif mengalami neuropati, bermanifestasi sebagai gangguan distal simetris (*distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy*).⁸

Pemeriksaan elektrodagnostik walaupun tidak dapat mendeteksi serabut saraf berukuran kecil, tetapi pada neuropati diabetik hampir tidak ada yang hanya mengenai saraf yang berserabut kecil saja, hal ini dapat dilihat pada hasil pemeriksaan elektrofisiologi saraf tepi yaitu berupa penurunan hantar serabut sensorik dan motorik, perubahan gelombang F, abnormalitas H refleks, perubahan amplitudo potensial aksi otot serta peningkatan latensi distal.⁸

Besar kecilnya amplitudo CMAP menunjukkan keadaan akson sepanjang perjalanan dari motor neuron/kornu anterior sampai saraf motorik. Penurunan amplitudo CMAP dapat dijumpai pada lesi motor neuron, lesi radiks, lesi pleksus dan lesi saraf perifer.⁹ Penurunan amplitudo CMAP simetris pada *length-dependent peripheral neuropathies* diakibatkan oleh neuropati bukan karena lumbosakral pleksopati.³¹

Polineuropati sensorik *distal symmetrical length dependent* awalnya melibatkan kaki, kemudian progresif naik.³⁰ Progresivitas neuropati diabetik tipe *distal-proximal length dependent* dipengaruhi oleh kondisi akson. Akson sangat rentan terhadap ketidakseimbangan metabolik dan vaskular. Pengaruh hiperglikemia terhadap akson serta tidak hanya karena akses langsung terhadap suplai darah saraf, tetapi juga karena populasi yang besar dari mitokondria. Mitokondria menjadi disfungsi, dan mengalami kegagalan energi yang pada akhirnya terjadi degenerasi aksonal.³²

NCS memperlihatkan bagaimana progresivitas *sensorimotor peripheral diabetic neuropathy*. Awalnya amplitudo sensorik dan motorik saraf tibialis menurun atau hilang, lantas perubahan terjadi pada saraf proksimal lain dan pada anggota gerak atas. Dilihat dari penurunan amplitudo saraf distal motorik dan sensorik pada ekstremitas bawah kemudian berlanjut terjadi perubahan pada saraf yang lebih proksimal dan di ekstremitas atas.¹⁰

Kriteria diagnosis neuropati aksonal adalah penurunan amplitudo CMAP atau *sensory nerve action*

potential (SNAP) di bawah 50% dari nilai normal terendah dengan kecepatan konduksi dan latensi distal normal atau mendekati normal. Hiperglikemia merupakan penyebab penting terjadinya abnormalitas elektrofisiologi yang progresif, yang ditandai dengan adanya neuropati aksonal terutama pada ekstremitas bawah. Neuropati aksonal banyak ditemukan terutama pada ekstremitas bawah ditandai dengan penurunan atau hilangnya SNAP suralis, penurunan atau hilangnya CMAP tibial dengan atau tanpa perlambatan KHS motorik atau KHS sensorik.³³

Faktor utama yang mempengaruhi kecepatan hantar saraf (KHS) adalah integritas dan derajat kepadatan mielin pada *large fiber*; diameter penampang lintang akson yang diperiksa, jarak internodal dari segmen saraf yang diperiksa dan *micro-environment* pada nodus, termasuk distribusi kanal ion.⁸

Untuk mengetahui status fungsional saraf perifer pada pasien neuropati DM, dinilai kecepatan konduksi saraf motorik, distal latensi, *compound muscle action potential* (CMAP).³⁴ Potensial aksi serabut saraf disebarkan dengan peranan lapisan mielin. Semakin besar serabut saraf, semakin tebal lapisan mielin yang membungkusnya, dan semakin cepat pula penghantaran potensialnya. Abnormalitas kecepatan konduksi saraf merefleksikan abnormalitas metabolik spesifik atau demielinisasi segmental, tapi indikator buruk untuk degenerasi aksonal.^{10,33} Neuropati DM pada pemeriksaan elektrodiagnosis menunjukkan berkurangnya kecepatan konduksi saraf motorik dan sensorik karena hilangnya mielin.³⁵

Pada kondisi polineuropati, penurunan KHS dapat menggambarkan adanya proses demielinisasi, di samping peningkatan latensi distal dan pemanjangan latensi F wave. Namun beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa kecepatan hantar saraf tidak hanya menunjukkan suatu gambaran proses demielinisasi, namun dapat diakibatkan lesi pada akson.³⁶ Pasien neuropati diabetik dengan durasi DM yang lama akan terjadi penurunan kecepatan hantar saraf motorik saraf tibialis. Level HbA1c yang tinggi akan mengakibatkan penurunan kecepatan hantar saraf motorik saraf tibialis.³⁵

Hubungan antara ND dengan KHS secara ringkas dapat disimpulkan yang pertama bahwa KHS akan menurun sebesar 0,5 m/detik pertahun pada tahun pertama dan meningkat menjadi sampai 3,9 m/detik pada evaluasi 10 tahun berikutnya untuk saraf sensoris dan 3,0 m/detik untuk saraf motoris. Berdasarkan bukti tersebut KHS dan *sensory neuron action potential* (SNAP) maupun *compound muscle action potential* (CMAP) menunjukkan hubungan yang bermakna, bahkan dapat digunakan untuk mengukur keparahan.⁸

Meskipun karakteristik umum polineuropati diabetika berupa neuropati aksonal distal yang bersifat *length dependent*, kecepatan hantar saraf pada *distal symmetrical polineuropathy* (DSP) menurun pada tingkat yang jauh lebih rendah dari yang diharapkan. Hal ini menunjukkan adanya faktor lain yang berperan pada kejadian neuropati diabetik. Konsep sebelumnya mengenai *diabetic distal symmetrical polineuropathy* berupa neuropati aksonal berdasarkan teori kerusakan aksonal yang bersifat *length dependent*, mengakibatkan iskemia dan berbagai mekanisme metabolisme. Namun saat ini dimungkinkan adanya faktor inflamasi dan imun turut berperan pada DSP diabetik. Berbagai patomekanisme akut maupun kronis pada DSP diabetik menyebabkan hasil pemeriksaan NCS menjadi tidak khas. Karena itu gambaran penurunan kecepatan hantar saraf pada DSP diabetik tampaknya merupakan campuran antara neuropati aksonal dan demielinisasi.³⁷

Kriteria diagnosis neuropati aksonal adalah penurunan amplitudo CMAP atau *sensory nerve action potential* (SNAP) di bawah 50% dari nilai normal terendah dengan kecepatan konduksi dan latensi distal normal atau mendekati normal.³³ Neuropati aksonal ditunjukkan dengan penurunan atau absen dari SNAP saraf suralis atau saraf peroneus atau perlambatan dari *sensory conduction velocity* (SCV) atau *motoric conduction velocity* (MCV) saraf tibialis.³⁸ Penelitian Ali *et al.*³⁹ mendapatkan potensial aksi saraf sensorik saraf suralis mempunyai amplitudo yang sedikit lebih rendah (13,31±7,03 vs 14,24±4,714 mv, $p<0,3$) pada 30 pasien DM dengan dan tanpa gejala neuropati. Gibbons *et al.*⁴⁰ yang membandingkan orang normal, pasien diabetes tanpa neuropati dan pasien diabetes dengan neuropati didapatkan berturut-turut 10,7±8,0 mV, 7,5±6,5 mV dan 3,4±4,1 mV, pada pasien DM dengan neuropati mempunyai amplitudo yang jauh lebih rendah dari orang normal.

Saraf yang paling awal mengalami neuropati adalah saraf sensorik terutama yang lebih distal, sehingga abnormalitas pada saraf suralis dapat dijadikan indikator pada neuropati yang awal.^{10,39} Neuropati aksonal ditunjukkan dengan penurunan atau absen dari SNAP saraf suralis atau saraf peroneus atau perlambatan dari *sensory conduction velocity* (SCV) atau *motoric conduction velocity* (MCV) saraf tibialis.³⁸

SNAP menggambarkan fungsi integritas ganglion dorsalis (neuron sensoris) beserta seluruh akson sensoris. SNAP akan menurun atau hilang amplitudonya pada lesi yang mengenai ganglion dorsalis dan akson saraf sensoris. Lesi yang letaknya proksimal dari ganglion dorsalis akan memberikan

gambaran SNAP yang normal. SNAP normal pada radikulopati dan abnormal (amplitudo rendah atau menghilang) pada ganglionopati, pleksopati atau neuropati aksonal.^{9,10}

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan pada hasil pemeriksaan latensi distal saraf tibialis dan latensi distal saraf suralis. Dimungkinkan bahwa abnormalitas refleks Achilles lebih menggambarkan kelainan aksonal dibandingkan demielinisasi. Derajat demielinisasi bervariasi, pada neuropati ringan hanya akan terjadi sedikit perubahan pada latensi distal, latensi F-wave dan NCV atau dalam batas normal.⁴¹ Bahou³⁸ dalam penelitiannya mendapatkan 54,5% pasien ND mengalami pemanjangan latensi saraf suralis dan normal pada 1,8% pada pasien neuropati diabetik. Hernandez *et al.*⁴² mendapatkan pemanjangan latensi distal saraf suralis pada 26 % pasien diabetes.

H refleks merupakan komponen elektrodiagnosis yang menilai refleks monosinaptik yang dapat diperoleh dengan menstimulasi spindel otot aferen pada tungkai.¹⁰ H refleks seperti halnya F-wave dipergunakan untuk mengetahui adanya lesi proksimal dengan menstimulasi serabut aferent Ia yang dapat menyebabkan penjaluran impuls sesuai jalur refleks tendon, yaitu melalui serabut sensoris–kornu posterior medula spinalis–kornu anterior medula spinalis–serabut motoris–otot.⁴³

H refleks adalah pemeriksaan neurofisiologis yang mampu membantu penilaian integritas fungsional saraf tepi dan radiks spinalis. Apabila terjadi radikulopati pada radiks S1, maka abnormalitas H refleks merupakan diagnostik yang sangat membantu. Suatu peningkatan latensi H refleks saraf soleus merupakan satu kriteria diagnostik untuk menetapkan kelainan serabut sensorik pada level radiks S1. Perubahan latensi berkaitan dengan integritas mielin di cabang saraf, sementara perubahan dalam amplitudo dan area *compound action potential* terkait dengan jumlah serabut saraf atau fungsi saraf dan otot fibers.⁴²

Sachs & Logigian⁴⁴ dalam penelitiannya mengemukakan bahwa kegagalan serabut Ia aferen untuk merespons peregangan tendon, mungkin akibatkan degenerasi distal, sementara konduksi impuls di serat tersebut dapat diteruskan ketika dilakukan dirangsang lebih proksimal untuk mengetahui degenerasi yang lebih proksimal. Pengukuran H refleks dapat digunakan untuk menilai respons sistem saraf dalam berbagai kondisi neurologis seperti trauma muskulo-skeletal, aplikasi terapi, nyeri, *exercise training* dan penilaian kemampuan motorik.⁴⁵

Penelitian Hernandez *et al.*⁴² yang mendapatkan rerata latensi H refleks pada orang normal, pasien

neuropati dengan normoglikemi dan pasien neuropati dengan hiperglikemi berturut-turut 27,0±8,8 ms, 26,0±12 ms dan 30,1±0,8 ms ($p=0,05$) yang menunjukkan bahwa pada pasien neuropati dengan hiperglikemi latensi H akan semakin memanjang. Penelitian Wager & Buerger⁴⁶ mendapatkan latensi H refleks antara 40–90 ms pada pasien neuropati diabetik dan 43–60 ms pada pasien tanpa neuropati diabetik.

Penelitian Hernandez *et al.*⁴² yang mendapatkan rerata amplitudo H refleks pada orang normal, pasien neuropati dengan normoglikemi dan pasien neuropati dengan hiperglikemi berturut-turut 4,0±2,9 mV, 1,7±1,6 mV, 1,8±1,4 mV ($p=0,001$). Hal ini menunjukkan bahwa amplitudo akan semakin rendah pada pasien neuropati dengan hiperglikemi.

Gambaran H refleks pada neuropati perifer menunjukkan *abnormality late response* hal ini yang mendasari adanya patologi pada akson dan atau mielin.⁴⁷ H refleks soleus yang dicetuskan oleh stimulasi saraf tibialis distal di fossa poplitea sering tidak ditemukan pada kondisi aksonopati-polineuropati distal dan kelainan radiks medulla spinalis. *Inexcitability* akson sensorik merupakan penyebab utama kelainan H refleks pada pasien dengan aksonopati proksimal.⁴⁴

Neuropati diabetik tipe DPN, memiliki defisit sensorik yang sering tumpang tindih dengan defisit motorik dan muncul pertama kali pada bagian distal ekstremitas dan berkembang ke arah proksimal sesuai peningkatan durasi atau keparahan diabetes.¹⁴ Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna pada hasil pemeriksaan H refleks soleus terutama pada amplitudo H maksimal pada semua kelompok refleks Achilles, hal ini dapat menunjukkan abnormalitas refleks Achilles menggambarkan progresivitas ND ke arah proksimal.

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat hubungan antara derajat abnormalitas refleks Achilles dengan beberapa komponen hasil pemeriksaan elektrodiagnostik yaitu pada amplitudo distal dan proksimal saraf tibialis, amplitudo distal saraf suralis, latensi dan amplitudo maksimal H refleks soleus.

Hasil tersebut di atas dapat menunjukkan adanya hubungan antara refleks Achilles dengan keparahan ND berdasar hasil pemeriksaan elektrodiagnostik. Berdasarkan hal tersebut maka disarankan untuk menggunakan pemeriksaan refleks Achilles untuk menilai keparahan dan progresivitas neuropati diabetik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ogawa Y, Hirata M, Okayama A, et al. Latency of the Achilles tendon reflex for detection of reduced function of the peripheral nervous system in workers exposed to lead. *British Journal of industrial medicine*. 1993;50:229-233.
2. Andrew JM, Boulton MD, Rayaz MA. Diabetic neuropathy. *Med Clin North Am*. 1998;82:909-929.
3. Shehab DK, Al Jarallah KF, Abraham M, et al. Back to basics: Ankle reflex in evaluation of peripheral neuropathy in type 2 Diabetes Mellitus *Q J Med*. 2012;105:315-320.
4. Taksande B, Ansari S, Jaikishan A, et al. The Diagnostic Sensitivity, Specificity and Reproducibility of the Clinical Physical Examination Sign in Patient of Diabetes Mellitus for Making Diagnosis of Peripheral Neuropathy. *Journal Metab*. 2010;1(1):21-26.
5. Jayaprakash P, Bhansali A, Bhansali S, et al. Validation of bedside methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *Indian J Med Res*. 2011;133:645-649.
6. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM. Risk Factors for Severity of Diabetic Polyneuropathy Intensive Longitudinal Assessment of The Rochester Diabetic Neuropathy Study Cohort. *Diabetes Care*. 1999;22:1479-1486.
7. American Diabetes Association. Standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1996;19:72S-92S.
8. Boulton AJ, Rayaz AM, Joseph CA, Jay MS. Diabetic somatic neuropathy. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1458-1486.
9. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001;24(2):250-256.
10. Stalberg E, Erdem H, 2000. Nerve Conduction Studies. *Journal of Neurological Sciences*. 2000;17(2):18.
11. Trippe B. Diabetic Peripheral Neuropathy: The Forgotten Complication And New Therapeutic Approaches. Supplement To Review Of Endocrinology. 2009;1-12.
12. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assesment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17:1281-1289.
13. Said G. Diabetic Neuropathy-A review. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(6):331-340.
14. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. Review. *Postgrad Med J*. 2006;82:95-100.
15. Simmons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2002;5:595-603.
16. Dobretsov M, Romanovsky D, Stimers JR. Early diabetic neuropathy: Triggers and mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2007;13(2):175-191.
17. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes*. 2005;54:1615-1625.
18. Wild S, Roglic G, Green J, et al. Global prevalence of diabetes-estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27:1047-1053
19. Ziegler D. Painful Diabetic Neuropathy Advantage of novel drugs over old drugs. *Diabetes Care*. 2009;32(2):414-419.
20. Park PJ, Griffin SJ, Sargeant L, et al. the performance of a risk score in predicting undiagnosed Hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2002;25:984-988.
21. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, et al. Diabetes Mellitus pada usia lanjut. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam 4th ed*. Jakarta: Pusat Penerbit IPD FKUI; 2007:1915-1918.
22. Hiza HA, Pratt C, Mardis AL, et al. Body Mass Index and Health. *Nutrition Insight*. USA: United States Department of Agriculture; 2000
23. Dutta A, Naorem S, Singh TP, et al. Prevalence of Peripheral Neuropathy in Newly Diagnosed Type 2 diabetics. *Int J Diab Dev Countries*. 2005;25.
24. Tesfaye S, Cathurvedi N., Eaton SM, et al. Vascular Risk Factor and Diabetic Neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341-350.
25. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effect of agresivve blood pressure control in normotensiv type 2 diabetic patient on albuminemia, retinopathy, and stroke. *Kidney International*. 2002;61:1086-1097
26. Estacio RO, Jeffer BW, Gifford N, et al. Effect of Blood Pressure Control on Diabetic Microvascular Complication in patient with Hypertension and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:54-64.
27. Malacara J, Davalos ML, Cervantes F, et al. Risk Factors of Complication of Diabetes mellitus, *Rev Invest Clin*. 1991;43(1):3-9.
28. Prasetyo GA, Setyaningsih I, Setyopranoto. Lama menderit Diabetes mellitus sebagai factor risiko Nyeri Neuropati Diabetik (Tesis). Yogyakarta: Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UGM; 2011.
29. Thomas FP. The Spectrum of Diabetic Neuropathy. 2010. Available from: www.Neuropathy.org/site/DocServer/Diabetic_Neuropathies.
30. Said G. Diabetic Neuropathy. *Advanced Studies in medicine*. 2001;1(11):457-459.
31. Laughlin RS, Dyck JB. Electrodiagnostic Testing in Lumbosacral Plexopathies. *Phys med Rehabil Clin N Am*. 2013;24:93-105.
32. Moscu B, Peraanu M. Pathophysiological Features in Diabetic Neuropathy. *Acta Medica Transil Vanica*. 2010;2(1):268-271.
33. Kiziltan ME, Gundus A, Kiziltan G, et al. Peripheral Neuropathy in Patient with Diabetic Foot Ulcers: Clinical and Nerve Conduction Study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;258:75-79.
34. Sultana MS, Begum N, Ali L, et al.. Electrophysiological changes of Motor Nerves in Patient with type 2 Diabetes Mellitus. *JAFMC Bangladesh*. 2009;5(2):14-17.
35. Kovač B, Kovač MS, Svalina S. Clinical and Electrophysiological Sign of Diabetic Polyneuropathy—Effect of Glicemia and Duration of Diabetes mellitus. *Acta Clin Croat*. 2011;50:149-157.
36. Wang AK, Rutkove S.B. Electrophysiology of polineuropathy. *The Clinical Neurophysiology Primer*. New Jersey: Humana Press; 2007:275-285.
37. Bae JS, Park S, Kim M, et al. Conduction slowing in painful versus pain less diabetic neuropathy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2007;14:95-100.
38. Bahou YG. A clinical and electrodiagnostic study of diabetic neuropathy at Jordan University Hospital. *Neurosciences*. 2007;12(3):215-220.
39. Ali Z, Hakim M, Islam M. Role of electro-diagnostic test in early detection of diabetic neuropathy. *Bangladesh Journal of Neuroscience*. 2008;24(1):34-44.
40. Gibbons CH, Freeman R, Veves A. Diabetic neuropathy, A cross-sectional study of the relationship among test of neurophysiology. *Diabetes Care*. 2006;33(12):2629-2634.

41. Brownell AA, Bromberg MB. Electrodiagnostic Assessment of Peripheral Neuropathies. *Semin Neurol.* 2010;30:416-424.
42. Hernandez BT, Huerta M, Trujillo X, et al. F wave and H reflex alteration in recently diagnosed diabetic patient. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2006;12(7):763-766.
43. Poernomo H. Dasar Pemeriksaan Konduksi Saraf. Petunjuk Praktis Elektrodiagnostik. Surabaya: Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga SMF RSU DR. Sutomo; 2003.
44. Sachs GM, Logigian EL. Proximally evoked soleus H reflex in the evaluation of axonal neuropathy. *Journal of Neurological Science.* 1996;138:88-92
45. Cornblath DR. Diabetic neuropathy: diagnostic methods. *Adv Stud Med.* 2004;4(8A):S650-S661.
46. Wager EW, Buerger AA. A linear relationship between H-reflex latency and sensory conduction velocity in Diabetic neuropathy. *Neurology.* 1974;24:711-714.
47. Lachman T, Shahani BT, Young R. Late Responses as Aids to Diagnosis in Pheripheral Neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1980;43:156-162.

Korelasi antara durasi terapi obat antiepilepsi generasi pertama dengan kadar profil lipid epilepsi idiopatik

Correlation between therapy duration of the first generation of anti-epileptic drugs with the level of lipid profile in idiopathic epilepsy patients

Kristina Dwi Wahyuni*, Mohammad Was'an**, Imam Rusdi**

*SMF Saraf RS. Penajam, Penajam Paser Utara, Kalimantan Timur

**Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Keyword:

Idiopathic epilepsy
Antiepileptic drugs
Therapy duration
Lipid profile

Idiopathic epilepsy is the most common pattern, accounted for approximately 40% of all epilepsy. More than 30% of the patients with idiopathic epilepsy do not achieve complete remission despite proper antiepileptic drugs (AED) medication. As a result, a long term therapy is needed. Long term therapy with first generations of AED, which consists of phenitoin (PHT), carbamazepin (CBZ), and valproic acid (VPA), gives side effects on CYP450 enzyme involved in the cholesterol synthesis. This research was performed to measure the correlation between duration of the first generation of anti-epileptic medication with the level of lipid profile in patients with idiopathic epilepsy. Cross sectional design was used. The subjects were patients with idiopathic epilepsy in neurology clinic of RSUP Dr. Sarjito and RSUD Wates. The bivariate analysis utilized was the Pearson/Spearman Correlation Test and the multivariate analysis used was linear regression. Fifty two patients were enrolled, 28 males (53.8%) and 24 females (46.2%). The average duration of AED therapy was 36 months. The duration of AED therapy correlated significantly with the total level of cholesterol ($r=0,334$, $p=0,016$) and triglyceride ($r=0.307$, $p=0.027$). The multivariate analysis showed that the duration of AED therapy correlated significantly with the total cholesterol level ($\beta=0,410$, $p=0,003$) and triglyceride level ($\beta=0.300$, $p=0.031$). It was concluded that the longer the duration of the first generation AED therapy (PHT, CBZ, VPA), the higher levels of total cholesterol and triglycerides in patients with idiopathic epilepsy

ABSTRAK

Kata kunci:

Epilepsi idiopatik
Obat antiepilepsi
Durasi terapi
Profil lipid.

Epilepsi idiopatik merupakan jenis epilepsi yang paling sering terjadi, mencakup sekitar 20-40% dari seluruh epilepsi. Lebih dari 30% pasien tidak pernah mengalami remisi meski diberi obat antiepilepsi (OAE) yang tepat sehingga membutuhkan terapi jangka panjang. Terapi OAE jangka panjang memberikan efek samping gangguan metabolik. OAE generasi pertama yaitu fenitoin (FT), karbamazepin (KZ), dan asam valproat (AV), memberikan efek pada sistem enzim CYP450 yang terlibat dalam sintesis kolesterol. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur korelasi antara durasi terapi OAE generasi pertama dengan kadar profil lipid pasien epilepsi idiopatik. Desain yang digunakan adalah potong lintang dengan subjek penyandang epilepsi idiopatik di poliklinik Saraf RSUP Dr. Sardjito dan RSUD Wates. Analisis bivariat menggunakan uji korelasi Pearson/ Spearman dengan analisis multivariat regresi linier. Sebanyak 52 pasien dimasukkan dalam sampel penelitian, dengan laki-laki berjumlah 28 orang (53,8%) dan perempuan 24 orang (46,2%). Rerata durasi terapi OAE adalah 36 bulan. Durasi terapi OAE berkorelasi bermakna dengan kadar kolesterol total ($r=0,334$, $p=0,016$) dan kadar trigliserida ($r=0,307$, $p=0,027$). Hasil analisis multivariat menunjukkan durasi terapi OAE berkorelasi bermakna dengan kadar kolesterol total ($\beta=0,410$, $p=0,003$) dan kadar trigliserida ($\beta=0,300$, $p=0,031$). Disimpulkan bahwa semakin lama durasi terapi OAE generasi pertama (FT, KZ, AV) maka semakin tinggi kadar kolesterol total dan trigliserida pada pasien epilepsi idiopatik.

Correspondence

Kristina Dwi Wahyuni, email: kristinawahyuni79@gmail.com

PENDAHULUAN

Epilepsi umum idiopatik merupakan pola epilepsi yang paling sering terjadi, mencakup sekitar 20-40% dari seluruh epilepsi. Epilepsi idiopatik umumnya dimulai dari masa kanak-kanak sampai remaja, meskipun dapat tidak terdiagnosis sampai dewasa.¹ Sebagian besar penyandang epilepsi memiliki prognosis yang baik. Namun demikian lebih dari 30% pasien tidak pernah mengalami remisi meskipun telah diberi obat antiepilepsi (OAE) yang tepat. Terapi dengan OAE yang lama bahkan seumur hidup biasanya dibutuhkan oleh penyandang epilepsi tersebut.²

Umumnya sepertiga sampai dua pertiga penyandang epilepsi akan mengalami bangkitan berulang dalam 5 tahun dari bangkitan pertama. Angka kekambuhan yang sama terjadi di seluruh wilayah Asia. Pada anak, *follow up* setelah penurunan dosis obat antiepilepsi (rerata durasi 43,5 bulan) menunjukkan risiko kambuh kumulatif pada bulan ke-12 adalah sebesar 10% dan pada bulan ke-36 adalah sebesar 12%. Penelitian lainnya di India mencatat angka kekambuhan bangkitan sebesar 31% pada penyandang epilepsi di semua tingkatan umur pada *follow up* selama 18 bulan. Semakin lama durasi epilepsi aktif dan semakin banyak jumlah bangkitan sebelum terkontrol meningkatkan risiko kekambuhan. Status bebas kejang sebelum dimulai penurunan dosis OAE (2 tahun vs 4 tahun) tidak bermakna mempengaruhi risiko untuk kambuh.³

Terapi OAE jangka panjang seringkali dihubungkan dengan berbagai efek samping yang bersifat kronis, termasuk di antaranya adalah gangguan metabolik.⁴ Penelitian-penelitian terbaru membuktikan bahwa OAE generasi pertama seperti fenitoin (FT), karbamazepin (KZ), dan asam valproat (AV), memberikan efek pada sistem enzim hepatic dan dapat memperburuk jalur metabolik yang dihubungkan dengan peningkatan risiko vaskular.^{5,6} Fenitoin (FT), karbamazepin (KZ), dan asam valproat (AV), memberikan efek pada sistem enzim hepatic yaitu pada enzim CYP450 yang terlibat dalam sintesis kolesterol.⁷

Hubungan antara epilepsi dengan penyakit vaskular ditunjukkan oleh beberapa penelitian epidemiologi yang telah dilakukan sebelumnya. Penyandang epilepsi mempunyai risiko mengalami kematian akibat penyakit jantung iskemik, dengan *standardized mortality ratios* (SMRs) antara 1,2 sampai dengan 2,5 pada beberapa penelitian yang dilakukan di negara-negara berkembang.^{8,9} Hubungan yang lebih kuat ditunjukkan antara epilepsi dengan penyakit serebrovaskular, dengan rasio mortalitas 3,7 sampai dengan 5,3 dan morbiditas sekitar 7.¹⁰

Penelitian ini bertujuan untuk mengukur seberapa kuat korelasi antara durasi terapi OAE generasi pertama dengan kadar profil lipid pada penyandang epilepsi idiopatik.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang mengobservasi kadar profil lipid (variabel tergantung) sebagai akibat penggunaan jangka panjang obat antiepilepsi (OAE) generasi pertama (variabel bebas). Subjek penelitian adalah semua penyandang epilepsi idiopatik yang berobat ke poliklinik Bagian Saraf RSUP Dr. Sardjito dan RS Jejangring Pendidikan di Yogyakarta (RSUD Wates) yang dipilih secara berurutan (*consecutive sampling*) dan memenuhi kriteria inklusi serta kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi adalah semua penyandang epilepsi idiopatik: 1) usia 18 sampai dengan 45 tahun, 2) mendapatkan OAE generasi pertama monoterapi (fenitoin/ karbamazepin/ asam valproat) yang telah berpuasa selama 8 sampai 10 jam sebelumnya, dan 3) bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah semua penyandang epilepsi idiopatik dengan: 1) stroke, 2) penyakit jantung iskemik, (3) hipertensi, 4) diabetes melitus, 5) merokok, 6) mendapatkan obat-obatan yang dapat meningkatkan atau menurunkan profil lipid, 7) gangguan hepar, serta 8) alkoholisme.

Besar sampel yang dibutuhkan untuk membuktikan hipotesis adanya korelasi antara durasi terapi OAE generasi pertama dengan kadar profil lipid pada penyandang epilepsi idiopatik dihitung menggunakan rumus besar sampel untuk uji korelasi penelitian analitis numerik.¹¹ Apabila kesalahan tipe I (α) ditetapkan sebesar 5% dan kesalahan tipe II (β) 10%, maka nilai $Z\alpha=1,64$ dan $Z\beta=1,28$. Besar koefisien korelasi diperkirakan adalah 0,4 (derajat sedang), maka perhitungan besar sampel adalah 51 pasien.

Subjek penelitian yang telah setuju ikut dalam penelitian ini kemudian menjalani pemeriksaan kadar profil lipid serum darah pada saat kunjungan di poliklinik Bagian Saraf RSUP Dr. Sardjito dan RS Jejangring Pendidikan di Yogyakarta (RSUD Wates) dimana penyandang epilepsi diwajibkan berpuasa minimal selama 8 sampai 10 jam sebelum dilakukan pemeriksaan kadar profil lipid tersebut.

Penelitian ini menggunakan data primer dan data sekunder. Data primer yang dikumpulkan mencakup kadar profil lipid serum darah pasien, isian kuesioner yang berisi pertanyaan-pertanyaan mengenai penyakit epilepsi serta terapi yang telah dijalani. Data sekunder merupakan data subjek penelitian yang didapatkan dari

catatan medis. Seluruh data dikumpulkan dalam bentuk formulir terpadu untuk setiap subjek penelitian dan selanjutnya dilakukan *entry* data untuk analisis.

Analisis statistik bivariat bertujuan untuk mengetahui hubungan atau korelasi antara dua variabel. Sebelum dilakukan uji korelasi, dilakukan uji normalitas data dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui sebaran data setiap variabel. Sebaran data normal jika $p \geq 0,05$. Pada sebaran data yang normal digunakan uji korelasi *Pearson* untuk menilai kekuatan korelasi antara masing-masing variabel bebas dan perancu (data numerik) dengan kadar profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida) sebagai variabel tergantung (data numerik). Digunakan uji korelasi *Spearman* jika sebaran data tidak normal. Analisis multivariat dilakukan berdasarkan analisis bivariat untuk variabel-variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$. Variabel tergantung penelitian ini berupa variabel numerik, maka regresi yang digunakan adalah analisis regresi linier.¹²

HASIL

Penelitian ini dilaksanakan sejak bulan Maret sampai September 2013 di poliklinik Saraf RSUP Dr. Sardjito dan RSUD Wates Yogyakarta. Analisis deskriptif dilakukan pada 52 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta telah dilakukan pemeriksaan profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida) di laboratorium RSUP Dr. Sardjito dan Primadia Yogyakarta. Hasil analisis ditampilkan sebagai karakteristik dasar subjek penelitian (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

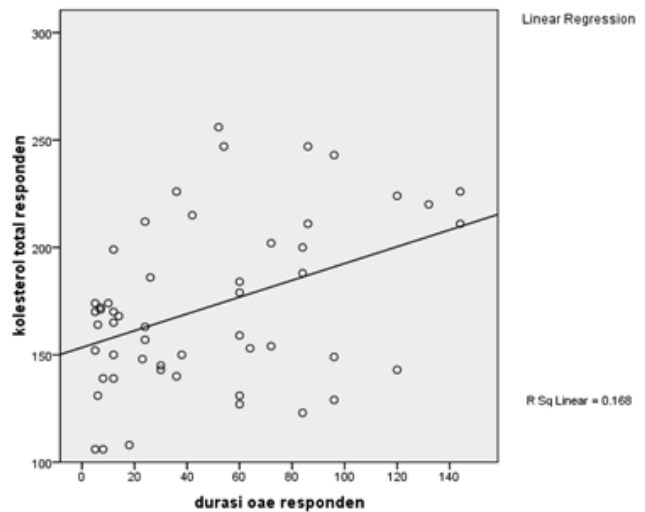
Variabel	Rerata±SD*/Rerata (min-maks)**
Jenis Kelamin (n)	
Laki-laki	28 (53,8%)
Perempuan	24 (46,2%)
Umur, tahun	30,35±7,99*
IMT, kg/m ²	20,5 (16,9-26,7)**
Durasi OAE, bulan	36 (5-144)**
Kadar kolesterol total, mg/dL	172,1±38,5*
Kadar HDL, mg/dL	51,4±11,6*
Kadar LDL, mg/dL	83,5 (41-197)**
Kadar trigliserida, mg/dL	91,5 (50-169)**

*distribusi normal, **distribusi tidak normal

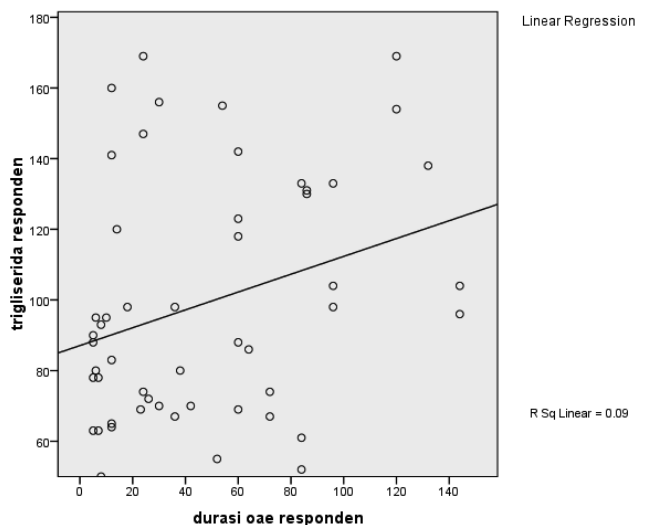
Semua sampel penelitian mendapatkan monoterapi yaitu fenitoin pada 32 orang (61,5%), karbamazepin pada 8 orang (15,4%) dan asam valproat pada 12 orang (23,1%). Dosis OAE sesuai dengan dosis terapi rumatan yaitu untuk fenitoin sebesar 200–400 mg/hari, karbamazepin 400–1600 mg/hari, dan asam valproat 500–2500 mg/hari.¹³

Pada sebaran data yang normal digunakan uji korelasi *Pearson* untuk menilai kekuatan korelasi antara masing-masing variabel bebas dan perancu dengan kadar profil lipid sebagai variabel tergantung. Uji korelasi *Spearman* dilakukan jika sebaran data tidak normal.¹¹

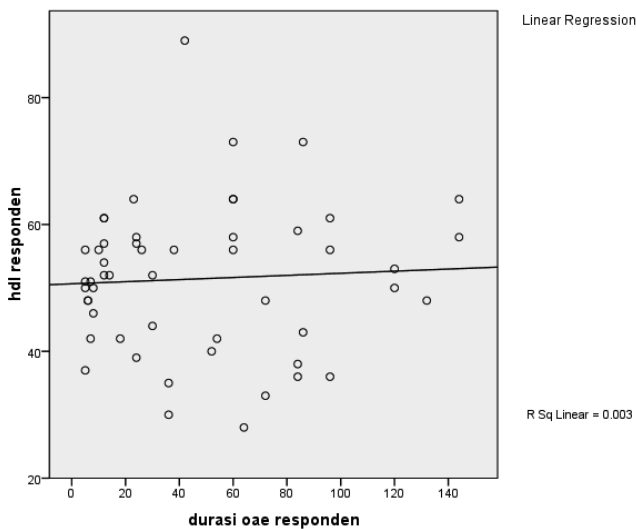
Hasil analisis bivariat antara masing-masing variabel bebas dan perancu dengan kadar profil lipid menunjukkan bahwa durasi terapi OAE pada penyandang epilepsi idiopatik berkorelasi bermakna secara statistik dengan kadar kolesterol total ($r=0,334, p<0,05$) (Gambar 1) dan trigliserida ($r=0,307, p<0,05$) (Gambar 2) tetapi tidak berkorelasi bermakna dengan kadar HDL ($r=0,090, p=0,527$) (Gambar 3) dan LDL ($r=0,192, p=0,173$) (Gambar 4).



Gambar 1. Grafik *scatter plot* korelasi antara durasi OAE dengan kadar kolesterol total



Gambar 2. Grafik *scatter plot* korelasi antara durasi OAE dengan kadar trigliserida

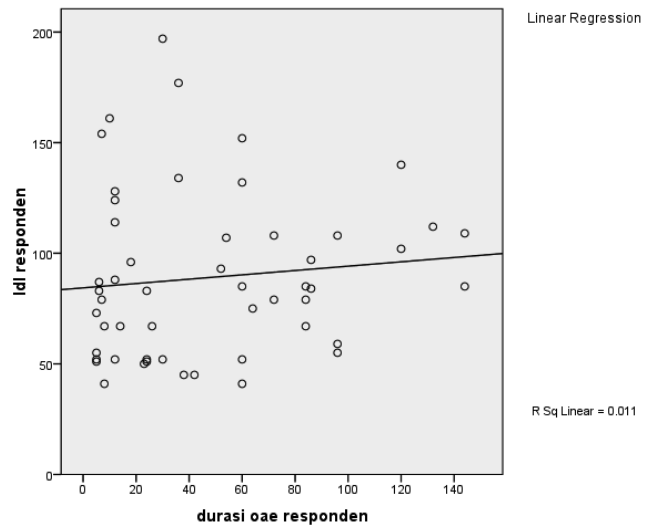


Gambar 3. Grafik *scatter plot* korelasi antara durasi terapi OAE dengan kadar HDL

Korelasi positif bermakna dengan kekuatan yang lemah antara durasi OAE dengan kadar kolesterol total pada penyandang epilepsi idiopatik tampak pada grafik *scatter plot* gambar 1. Korelasi positif bermakna dengan kekuatan yang lemah ditunjukkan pada grafik *scatter plot* gambar 2. Hasil data kadar trigliserida tersebar menjauhi garis linier *scatter plot* sehingga memberikan gambaran korelasi yang lemah.

Korelasi antara durasi OAE penyandang epilepsi idiopatik dengan kadar HDL dapat dilihat pada grafik *scatter plot* gambar 3. Gambar *scatter plot* tersebut menunjukkan adanya korelasi searah tetapi tidak berkorelasi bermakna. Korelasi positif tidak bermakna antara durasi OAE penyandang epilepsi idiopatik dengan kadar LDL tampak pada grafik *scatter plot* gambar 4. Pada grafik *scatter plot* tersebut tampak arah korelasi positif tetapi hasil kadar LDL tersebar jauh dari garis linier sehingga tidak didapatkan korelasi yang bermakna secara statistik.

Variabel perancu pada penelitian ini yaitu umur, jenis kelamin, dosis OAE, dan indeks massa tubuh



Gambar 4. Grafik *scatter plot* korelasi antara durasi terapi OAE dengan kadar LDL

(IMT) tidak berkorelasi bermakna dengan kadar profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida) yang tinggi. Hasil analisis bivariat dari variabel bebas dan semua variabel perancu dengan kadar profil lipid dapat dilihat pada tabel 2.

Analisis multivariat dilakukan berdasarkan analisis bivariat untuk variabel-variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$. Variabel tergantung penelitian ini berupa variabel numerik, maka regresi yang digunakan adalah analisis regresi linier.¹²

Hasil analisis multivariat menunjukkan durasi terapi OAE memiliki korelasi yang bermakna secara statistik dengan kadar kolesterol total ($p=0,003$) dengan kekuatan korelasi sedang ($\beta=0,410$). Ini berarti semakin lama durasi terapi OAE akan menyebabkan semakin tinggi kadar kolesterol total. Persamaan regresi kadar kolesterol setelah dilakukan analisis regresi linier yaitu kadar kolesterol total adalah $153,419+0,391$ (Durasi OAE) dengan kemampuan durasi OAE untuk menjelaskan kadar kolesterol total sebesar 15,2% ($R^2=15,2\%$). Sedangkan untuk umur, dosis OAE dan IMT tidak berkorelasi bermakna

Tabel 2. Hasil analisis bivariat

	Kolesterol total		HDL		LDL		Trigliserida	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Durasi terapi OAE	0,334	0,016*	0,09	0,527	0,192	0,173	0,307	0,027*
Umur	0,174	0,217	0,162	0,251	0,018	0,897	0,12	0,395
Jenis kelamin	0,102	0,472	0,146	0,303	0,099	0,485	0,21	0,136
Dosis OAE :								
FT	0,166	0,24	0,170	0,290	0,048	0,773	0,026	0,857
KZ	0,175	0,213	0,003	0,981	0,047	0,742	0,028	0,844
AV	0,087	0,54	0,073	0,608	0,06	0,673	0,052	0,712
IMT	0,221	0,115	0,013	0,927	0,005	0,97	0,026	0,854

* Korelasi adalah signifikan pada level 0,05 ($p < 0,05$)

dengan kadar kolesterol pada penyandang epilepsi idiopatik (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil Analisis Multivariat Durasi OAE, Umur, Dosis OAE, IMT dengan Kadar Kolesterol Total

Variabel	Kolesterol Total	
	β	p
Durasi OAE	0,410	0,003*
Umur	0,159	0,217
Dosis		
FT	-0,309	0,775
KZ	-0,110	0,948
IMT	0,200	0,123

* Korelasi adalah signifikan pada level 0,05 ($p < 0,05$)

Analisis multivariat antara durasi terapi OAE generasi pertama dengan kadar trigliserida menunjukkan koefisien korelasi sebesar 0,300 ($\beta = 0,300$) yaitu kekuatan korelasi positif lemah yang bermakna secara statistik ($p = 0,031$). Persamaan regresi untuk memprediksi nilai kadar trigliserida berdasarkan durasi OAE pada penyandang epilepsi idiopatik yaitu $87,099 + 0,252$ (Durasi OAE) dimana kemampuan durasi OAE dalam memprediksi kadar trigliserida pada penyandang epilepsi idiopatik sebesar 7,2%. Hasil analisis multivariat menunjukkan jenis kelamin tidak berkorelasi bermakna dengan kadar trigliserida (Tabel 4).

Tabel 4. Hasil analisis multivariat durasi OAE dan jenis kelamin dengan kadar trigliserida

Variabel	Trigliserida	
	β	p
Durasi OAE	0,300	0,031*
Jenis Kelamin	0,162	0,245

* Koefisien korelasi adalah signifikan pada level 0,05 ($p < 0,05$)

DISKUSI

Hasil analisis bivariat dari semua variabel perancu pada penelitian ini yaitu umur, dosis OAE dan IMT tidak berkorelasi bermakna dengan semua komponen profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida). Umur sampel penelitian ini berdasarkan umur pasien yang berobat ke poliklinik dan bangsal Saraf RSUD Dr. Sardjito dan RSUD Wates. Karakteristik dasar umur pada penelitian ini menunjukkan umur minimal 18 tahun dan umur maksimal 43 tahun. Hasil penelitian ini sesuai dengan pernyataan dari *Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) of The National Cholesterol Education Program (NCEP)* tahun 2002, dimana faktor risiko independen kolesterol tinggi yaitu pada usia laki-laki ≥ 45 tahun dan perempuan ≥ 55 tahun.¹⁴

Dosis terapi OAE yang digunakan pada penelitian ini sesuai dengan dosis terapi rumatan OAE generasi pertama yaitu fenitoin 200–400 mg/hari, karbamazepin 400–1600 mg/hari, dan asam valproat 500–2500 mg/hari.¹³ Pemilihan dosis OAE sesuai dosis terapi rumatan dikarenakan pada penelitian ini bertujuan mengetahui efek kronis terapi OAE pada jalur metabolik yaitu berupa kenaikan profil lipid. Hasil penelitian ini menunjukkan dosis terapi OAE rumatan tidak berkorelasi bermakna dengan kenaikan kadar profil lipid.

Karakteristik dasar indeks massa tubuh (IMT) pada penelitian ini menunjukkan rerata 20,5 kg/m², yaitu termasuk berat badan normal. Berat badan dan sindrom metabolik menyebabkan kenaikan kadar profil lipid disebabkan oleh karena proses hiperinsulinemia dan resistensi insulin.^{15,16} Reaven¹⁷ menyatakan hanya sekitar 25% penderita obesitas mengalami resistensi insulin. Hubungan antara obesitas dan penyakit kronis yang berkaitan dengan obesitas adalah tinggi pada kelompok umur >60 tahun pada pria dan >70 tahun pada wanita.¹⁸ Hal-hal tersebut dapat menjelaskan hasil penelitian ini bahwa indeks massa tubuh tidak berkorelasi bermakna dengan kadar profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, trigliserida).

Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang ditampilkan pada penelitian sebelumnya oleh Fajrman *et al.*¹⁹ Pada penelitian tersebut umur, jenis kelamin, dosis OAE dan IMT tidak menyebabkan perbedaan dengan komponen profil lipid secara signifikan.

Pada penelitian ini didapatkan rerata durasi terapi OAE adalah 36 bulan, dengan durasi terpendek adalah 5 bulan dan durasi pemberian OAE terlama adalah 144 bulan (tabel 1). Hasil tersebut sesuai data yang ditulis oleh Mac *et al.*³ pada *follow up* epilepsi pada anak di Asia yang memberikan rerata durasi terapi OAE sebesar 43,5 bulan. Sepertiga sampai dua pertiga penyandang epilepsi akan mengalami bangkitan berulang dalam 5 tahun dari bangkitan pertama. Angka rekurensi yang sama terjadi di seluruh wilayah Asia. Pada anak, *follow up* setelah penurunan dosis OAE menunjukkan kumulatif risiko kambuh pada bulan ke-12 sebesar 10% dan pada bulan ke-36 sebesar 12%. Penelitian lainnya di India mencatat kambuhnya bangkitan pada sekitar 31% penyandang epilepsi di semua tingkatan umur pada *follow up* selama 18 bulan. Semakin lama durasi epilepsi aktif dan semakin banyak jumlah bangkitan sebelum terkontrol meningkatkan risiko kekambuhan. Status bebas kejang sebelum dimulai penurunan dosis OAE (2 tahun vs 4 tahun) tidak bermakna mempengaruhi risiko rekurensi.

Sekitar 60-70% penyandang epilepsi akan mengalami bebas kejang dalam 2 tahun. Pada kondisi ini dokter neurologi anak akan selalu memberikan rekomendasi penghentian obat. Namun pada pasien dewasa perlu diambil pendekatan yang lebih berhati-hati. Pada kelompok heterogen dari penyandang epilepsi dengan bebas kejang selama 2 tahun, penghentian obat mempunyai risiko ganda untuk mengalami bangkitan kembali setelah bebas kejang dalam 2 tahun terapi (40% vs 20%). Sebagian besar penyandang epilepsi yang hipereksitasi tetap bertahan dalam pengobatan.¹

Analisis bivariat antara variabel bebas yaitu durasi terapi OAE generasi pertama (FT, KZ, atau AV) berkorelasi bermakna dengan kadar kolesterol total dan trigliserida tetapi tidak bermakna dengan kadar HDL dan LDL. OAE generasi pertama merupakan *inducer*-CYP450, yaitu obat yang meningkatkan aktivitas di hati. Sistem enzim CYP450 terlibat dalam sintesis kolesterol dan berperan sebagai katalisator dalam mengkonversi lanosterol menjadi *oxysterol intermediate* sehingga OAE tersebut mempengaruhi kadar kolesterol dalam serum darah.^{20,21,22}

Data demografi kadar HDL penyandang epilepsi idiopatik menunjukkan adanya abnormalitas (≤ 60 mg/dL), tetapi setelah dilakukan analisis bivariat menunjukkan umur, jenis kelamin, dosis OAE, IMT dan durasi terapi OAE tidak berkorelasi bermakna secara statistik dengan kadar HDL. Penelitian oleh Nikolaos *et al.*²³ menunjukkan peningkatan kadar HDL tidak terlalu tinggi dibandingkan kenaikan fraksi lipid yang lain. Penelitian oleh Mintzer *et al.* pada populasi di Finlandia gagal menunjukkan OAE *inducer*-CYP450 menyebabkan peningkatan kadar kolesterol. Kondisi tersebut mencerminkan heterogenitas farmakogenetik akibat varian alel dari CYP450. Sebagian individu secara genetik akan mengalami efek samping toksik dari suatu obat, sedangkan sebagian individu lain akan mengalami perubahan profil lipid akibat rangsangan dari enzim CYP450.²⁴

Hasil analisis multivariat menunjukkan durasi terapi OAE memiliki korelasi yang bermakna secara statistik dengan kadar kolesterol total ($p=0,003$) dengan kekuatan korelasi sedang ($\beta=0,410$). Ini berarti semakin lama durasi terapi OAE akan menyebabkan semakin tinggi kadar kolesterol total. Persamaan regresi kadar kolesterol setelah dilakukan analisa regresi linier menunjukkan kadar kolesterol total adalah $153,419+0,391$ (Durasi OAE) dengan kemampuan durasi OAE untuk menjelaskan kadar kolesterol total sebesar 15,2% ($R^2=15,2\%$). Umur, dosis OAE dan IMT tidak berkorelasi bermakna dengan kadar kolesterol pada penyandang epilepsi idiopatik (Tabel 3).

Analisis multivariat antara durasi terapi OAE dengan kadar HDL secara statistik tidak bermakna dengan nilai $\beta=-0,053$. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa durasi terapi OAE tidak berkorelasi bermakna dengan kadar LDL ($\beta=0,106$, $p=0,453$).

Hasil analisis multivariat antara durasi terapi OAE generasi pertama dengan kadar trigliserida didapatkan koefisien korelasi sebesar 0,300 ($\beta=0,300$) yaitu kekuatan korelasi positif lemah dan secara statistik bermakna ($p=0,031$). Persamaan regresi untuk memprediksi nilai kadar trigliserida berdasarkan durasi OAE pada penyandang epilepsi idiopatik yaitu $87,099+0,252$ (Durasi OAE) dimana kemampuan durasi OAE dalam memprediksi kadar trigliserida pada penyandang epilepsi idiopatik sebesar 7,2%. Hasil analisis multivariat menunjukkan jenis kelamin tidak berkorelasi bermakna dengan kadar trigliserida (Tabel 4).

Persamaan regresi pada penelitian ini memprediksi kadar kolesterol total lebih tinggi dari normal (>200 mg/dL) jika penyandang epilepsi idiopatik mendapatkan OAE generasi pertama selama lebih dari 120 bulan (10 tahun). Kadar trigliserida diprediksi lebih tinggi dari normal (>150 mg/dL) jika penyandang epilepsi idiopatik mendapatkan terapi OAE lebih dari 250 bulan (± 21 tahun).

Berbagai variasi respons obat pada tiap individu dari berbagai etnis dapat disebabkan oleh variasi genetik pada enzim yang berperan dalam metabolisme obat, transportasi obat dan reseptor obat tersebut.²⁵ Adanya respons yang bervariasi dari tiap individu terhadap OAE disebabkan oleh *CYP450 enzyme polymorphism*. Hasil bervariasi dari tiap individu berkaitan dengan etnis. Sebagai contoh, satu dari lima orang Asia memiliki metabolisme obat yang buruk berkaitan dengan enzim CYP2C19, yang berperan dalam metabolisme fenitoin, fenobarbital, omeprazole, dan obat yang lainnya.²¹

Kemampuan penyandang epilepsi dalam memberikan reaksi terhadap pemberian OAE tergantung dari berbagai faktor, yaitu rata-rata peningkatan dosis, periode toleransi awal, level OAE serum, waktu pemberian, interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik OAE, dan farmakogenomik.²⁶

Hasil yang berbeda ditunjukkan oleh penelitian Naithani *et al.*²⁷ yaitu pemberian terapi OAE (FT dan KZ) tidak berkorelasi bermakna dengan peningkatan kadar trigliserida. Asam lemak yang terikat dengan gliserol sebagai trigliserida berfungsi untuk transportasi dan penyimpanan dalam tubuh manusia. Asam lemak yang heterogen dan diklasifikasikan berdasarkan panjang rantai mereka, jumlah ikatan rangkap, posisi pertama ikatan rangkap dari ujung metil, dan

konfigurasi trans di ikatan ganda. Heterogenitas tersebut merupakan penentu penting dari variasi yang signifikan dalam efek biologis dari asam lemak yang berbeda dan pada gilirannya mempengaruhi proses metabolisme.²⁸

Keterbatasan dari penelitian ini adalah peneliti tidak melakukan uji korelasi antara durasi masing-masing OAE generasi pertama (FT, KZ, AV) dengan kadar profil lipid tetapi menjadikan satu kelompok OAE generasi pertama. OAE generasi pertama yang beredar di Indonesia yaitu FT, KZ, dan AV memberikan efek pada sistem enzim hepatic yaitu CYP450 dan dapat memperburuk jalur metabolik yang dihubungkan dengan peningkatan risiko vaskular yaitu peningkatan kadar profil lipid. Belum ada penelitian yang menyatakan secara pasti kekuatan pengaruh masing-masing OAE tersebut terhadap enzim hepatic CYP450 dalam menyebabkan kenaikan kadar profil lipid, tetapi karena adanya perbedaan varian CYP450 yang terlibat dalam metabolisme masing-masing OAE tersebut maka kemungkinan ada perbedaan kekuatan pengaruh masing-masing OAE terhadap kenaikan kadar profil lipid.

Penurunan jumlah kunjungan penyandang epilepsi di RSUP Dr. Sardjito menyebabkan penelitian ini dilaksanakan juga di RSUD Wates. Karena kendala tersebut menyebabkan beberapa kelemahan yaitu: 1) diagnosis epilepsi yang merupakan data sekunder, dimana peneliti hanya melihat catatan medis pasien yang ada. Diagnosis epilepsi idiopatik pada penelitian ini didapatkan berdasarkan data sekunder dari rekam medis pasien di poliklinik Saraf RSUP Dr. Sardjito dan RS Jejaring Pendidikan di Yogyakarta (RSUD Wates) dengan berdasarkan gejala klinis dan gambaran EEG. Interpretasi EEG dilakukan oleh 3 spesialis neurologi di dua RS yang berbeda dengan alat yang berbeda. 2) pemeriksaan profil lipid dilakukan di dua laboratorium dengan 2 alat yang berbeda tetapi memiliki nilai rujukan yang sama.

Pembatasan kriteria pada variabel perancu penelitian ini yaitu pada umur dan dosis OAE sesuai dosis rumatan menyebabkan variabel umur dan dosis OAE tidak berkorelasi bermakna dengan kadar profil lipid, sedangkan rerata data karakteristik IMT yang didapat pada penelitian ini adalah normal sehingga menyebabkan IMT tidak berkorelasi bermakna dengan kadar profil lipid.

SIMPULAN

Simpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah: 1) durasi terapi OAE generasi pertama (FT, KZ, AV) pada penyandang epilepsi idiopatik berkorelasi bermakna dengan kenaikan kadar kolesterol total dan

trigliserida, tetapi tidak berkorelasi bermakna dengan kenaikan kadar LDL dan HDL, 2) kadar kolesterol total lebih tinggi dari normal jika penyandang epilepsi idiopatik mendapatkan terapi OAE generasi pertama lebih dari 120 bulan (10 tahun), 3) kadar trigliserida akan lebih tinggi dari normal jika penyandang epilepsi idiopatik mendapatkan terapi OAE generasi pertama lebih dari 250 bulan (21 tahun).

Berdasarkan hasil penelitian ini, disarankan: 1) pemeriksaan kadar profil lipid sebagai pemeriksaan rutin pada penyandang epilepsi idiopatik dengan pemakaian OAE generasi pertama kurang dari 10 tahun belum diperlukan, 2) dilakukan penelitian lebih lanjut yang mengukur seberapa besar korelasi masing-masing OAE generasi pertama (FT, KZ, atau AV) terhadap kenaikan kadar profil lipid pada penyandang epilepsi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perdossi. Modul dan Acuan Epilepsi. Kolegium Neurologi Indonesia. 2008.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory of epilepsy. *The New England Journal of Medicine*. 2000;342:314-319.
3. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6:533-543.
4. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(2):164-169.
5. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;74:183-192.
6. Lopinto-Khoury C, Mintzer S. Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. *Curr Treat Options Neurol*. 2010;12:300-308.
7. Nebert DW, Russel DW. Clinical importance of cytochromes P450. *Lancet*. 2002;360:1155-1162.
8. Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 1984;25:699-704.
9. Nilsson L, Tomson T, Farahmand BY, et al.. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38:1062-1068.
10. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander JW. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*. 2004;45:1613-1622.
11. Dahlan SM. Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan. 3rd edition. Jakarta: Penerbit Salemba Medika; 2008.
12. Dahlan SM. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. 5th edition. Jakarta: Penerbit Salemba Medika; 2011.
13. Harsono, Kustiowati E, Gunadharma S. Pedoman Tata Laksana Epilepsi. Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. Jakarta: Badan Penerbit FK UI; 2012.
14. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Population Strategies for Blood Cholesterol

- Reduction. NIH Publication No. 02-5215. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. 2002:5-19.
15. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*. 2007;48:1366-1370.
 16. Aronne LJ. Obesity as a disease: etiology, treatment, and management considerations for the obese patient. *Obesity Research*. 2002;10:S95-S96.
 17. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the linchpin between obesity and cardiovascular disease. *CMR Journal*. 2008;1:4-10.
 18. Na YM, Park HA, Kang HJ, Cho YG, Kim KW, Hur YI, Kim YN, Lee SH. Obesity, Obesity Related Disease, and Disability. *Korean J Fam Med*. 2011;32:412-422.
 19. Fajrman, Kustiowati E, Puruhita N. Pengaruh jenis obat, dosis, dan lama pemberian obat antiepilepsi terhadap profil lipid pasien epilepsi. Semarang: Universitas Diponegoro; 2011.
 20. Gibbons GF. The role of cytochrome P450 in the regulation of cholesterol biosynthesis. *Lipids*. 2002;37:1163-1170.
 21. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):391-396.
 22. Gidal BE. Assessing and preventing the metabolic side effects of antiepileptic drugs. *Adv Study Nurs*. 2004;2(5):191-198.
 23. Nikolaos T, Stylianos, G, Chryssoula, N, et al. The effect of long-term antiepileptic treatment on serum cholesterol (TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. *Medical Science Monitor*. 2004;10:MT50-MT52.
 24. Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, et al. Effect of Antiepileptic on Lipid, Homocysteine, and C-Reactive Protein. *Ann Neurol*. 2009;65:448-506.
 25. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med*. 2003;348(6):529-537.
 26. Cramer JA, Mintzer S, Wheless J, Mattson RH. Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. *Expert Rev. Neurother*. 2010;10(6):885-891.
 27. Naithani M, Chopra S, Somani BL, Singh RK. Studies on adverse metabolic effects of antiepileptics and their correlation with blood components. *Current Neurobiology*. 2010;1(2):117-120.
 28. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *Am. J. Nutr*. 2001;20(1):5-19.

Penatalaksanaan nyeri sentral pasca stroke

Management of central post stroke pain

Andrianto Selohandono*, Ismail Setyopranoto**, Imam Rusdi**

*Spesialis Saraf RS Queen Latifa Yogyakarta

**Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:

Central post stroke pain

Medication

Lamotrigine

Amitriptyline

Pregabalin

Central post-stroke pain (CPSP) has been associated with vascular lesion in the central nervous system. CPSP may result in discomfort and may prevent patient to participate in rehabilitation program, resulting in worse functional recovery. At this time, management of CPSP is still considered as a challenge by physicians, since CPSP usually resistant to analgesic therapy and can be very painful for patients. The objective of this critical appraisal is to discuss the most recent trial of medical treatment for CPSP. We searched through literature via internet for trial between 2000 and 2011 with these keywords; central post stroke pain – treatment – medication. Only three trials were found between this timeframe. One trial involving amitriptyline, one trial with lamotrigine, and another one with pregabalin. As a whole, results indicated a limited efficacy of these three drugs in the management of CPSP. Some authors support a gradual approach for CPSP treatment, though this is still not tested and there is no strong evidence to support this approach. The current drugs for CPSP treatment still exhibit limited efficacy.

ABSTRAK

Kata kunci:

Central post stroke pain

Obat

Lamotrigine

Amitriptyline

Pregabalin

Central post stroke pain (CPSP) telah dikaitkan dengan lesi vaskuler di dalam sistem saraf pusat. CPSP dapat menyebabkan ketidaknyamanan dan mungkin menghalangi pasien untuk ikut berpartisipasi dalam program rehabilitasi, menyebabkan kesembuhan fungsional yang lebih buruk. Manajemen CPSP hingga saat ini masih menjadi sebuah tantangan bagi para dokter, karena CPSP biasanya resisten terhadap terapi analgesik dan bisa terasa sangat menyakitkan bagi pasien. Tujuan dari telaah kritis ini adalah untuk membahas penelitian terbaru tentang terapi obat untuk CPSP. Penulis mencari diantara pustaka melalui internet untuk penelitian yang dilakukan antara tahun 2000 dan 2011 dengan kata-kata kunci berikut ini – central post stroke pain – treatment – medication. Hanya tiga penelitian yang ditemukan dalam rentang waktu ini. Satu penelitian melibatkan amitriptyline, satu penelitian dengan lamotrigine dan satu penelitian lainnya membahas pregabalin. Secara keseluruhan, hasil yang ada mengindikasikan keterbatasan efikasi ketiga obat ini untuk manajemen CPSP. Beberapa peneliti mendukung pendekatan bertingkat untuk terapi CPSP. Meski pendekatan ini masih belum diuji dan tidak ada bukti kuat yang mendukungnya. Obat yang ada saat ini untuk terapi CPSP masih menunjukkan efikasi yang terbatas.

Correspondence

Andrianto Selohandono, email: selohandono@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

*Central post stroke pain (CPSP) adalah sebuah sindrom nyeri neuropatik yang mungkin terjadi setelah serangan stroke. Sindrom nyeri ini ditandai dengan sensasi nyeri dan abnormalitas sensorik pada bagian tubuh yang sesuai dengan wilayah otak yang mengalami kerusakan karena lesi serebrovaskular. Kemunculan *sensory loss* dan tanda hipersensitivitas dalam area yang terasa nyeri pada pasien dengan*

CPSP mungkin mengindikasikan adanya kombinasi deafferensiasi dan hipereksitabilitas neuronal.¹

Central post-stroke pain adalah nyeri yang berhubungan dengan lesi vaskuler pada sistem saraf pusat. CPSP dapat menyebabkan ketidaknyamanan dan sangat mengganggu partisipasi pasien dalam program rehabilitasi, dengan demikian dapat mengganggu kesembuhan fungsional.² CPSP terjadi pada sekitar 2 dan 6% dari pasien stroke, insidensi di Inggris adalah

antara 2000 dan 6000 kasus. Sebagian besar pasien dengan CPSP justru tampak lebih muda daripada populasi stroke umum, dan biasanya memiliki gangguan motorik yang lebih ringan, sehingga mereka bisa hidup bertahun-tahun, sehingga memunculkan angka prevalensi yang mencapai 20.000.³

Central post-stroke pain dapat menyebabkan kondisi tertekan dan dapat mengganggu program rehabilitasi sehingga memperlambat perbaikan fungsional setelah stroke. Mengenali kondisi ini, dan membedakannya dari penyebab nyeri lain pada pasien stroke, adalah sesuatu yang penting bagi para klinisi yang menangani pasien dengan keluhan seperti ini selama periode pasca stroke. Penanganan medis dan rehabilitatif yang tepat dapat meminimalkan gejala dan dampak kondisi pada pasien CPSP.⁴

Penatalaksanaan CPSP hingga kini masih menjadi tantangan, oleh karena CPSP biasanya resisten terhadap terapi analgesik dan terasa sangat menyakitkan. Sifat sindrom nyeri ini adalah *intractable* terhadap berbagai strategi manajemen dan telah dicoba dengan tingkat keberhasilan yang bervariasi. Sebagian besar terapi yang telah dilaporkan untuk CPSP didasarkan pada laporan kasus individual dan serial kasus dengan jumlah pasien sedikit. Lebih dari satu terapi yang didasarkan pengalaman bervariasi para klinisi sering kali diperlukan untuk memaksimalkan hasil terapi pada setiap pasien secara individual. Respons terhadap terapi ditunjukkan dengan penurunan intensitas nyeri, atau memendeknya durasi nyeri berintensitas tinggi dengan pasien yang memiliki intensitas nyeri yang fluktuatif. Pada beberapa kasus, perbaikan mungkin ditunjukkan dengan penurunan dalam hal berkurangnya ukuran area yang terasa nyeri.⁵

Profil waktu pada nyeri sentral menunjukkan bahwa ada sebuah keadaan dengan perkembangan lambat yang bertanggung jawab atas *onset* kondisi ini, dengan demikian, ada kemungkinan untuk merancang strategi terapi berdasarkan indikasi bahwa pasien memiliki predisposisi terhadap nyeri sentral berdasarkan simptomatologi dan/atau sifat lesi sentral. Terapi untuk nyeri sentral dimungkinkan setelah mekanisme patologi dipahami.⁶ Sejumlah terapi telah dikembangkan untuk penatalaksanaan CPSP, tetapi hingga kini masih belum jelas terapi jenis apa yang dianggap sebagai pendekatan terbaik untuk pasien CPSP.

Tujuan penulisan telaah kritis ini adalah untuk membahas penelitian-penelitian yang telah dilakukan mengenai penatalaksanaan *central post stroke pain*.

DISKUSI

Dilakukan pencarian dengan menggunakan *electronic library* terhadap literatur antara tahun 2000 sampai tahun 2011 dengan kata kunci: *central post stroke pain, treatment, medication* melalui *Pubmed*. Dari hasil pencarian berupa abstrak, peneliti kemudian mencari pelacakan makalah lengkap dari sumber jurnal yang asli.

Analisis kritis dilakukan pada artikel penelitian dengan karakteristik sebagai berikut: (1). semua penelitian yang meneliti tentang terapi farmakologis pada penderita *central post stroke pain*; (2) naskah dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia dan (3) dipublikasikan antara tahun 2000-2011.

Penilaian terhadap kualitas artikel yang telah diperoleh dilakukan dengan menggunakan *Rating scale for article on therapy*. Setiap artikel dengan rancangan uji klinik randomisasi dilakukan analisis kritis menggunakan skala tersebut. Penilaian dilakukan dengan sistem skor. Setiap jawaban dari pertanyaan penilaian analisis kritis diberi skor 2 untuk jawaban bagus, nilai 1 untuk jawaban sukar atau tidak jelas, nilai 0 untuk jawaban jelek, selanjutnya dilakukan perhitungan, A untuk jumlah skor, B untuk jumlah pertanyaan yang terpakai dalam artikel dan C untuk skor maksimum, yaitu dua kali B, dan nilai skor keseluruhan dinyatakan dalam prosentase A dibagi C. Secara garis besar nilai kualitas jurnal tinggi apabila jumlah skor berkisar antara 71-83, cukup apabila skor 40-57, dan dikatakan rendah apabila skor 15-38.⁷

Setelah dilakukan penelusuran jurnal didapatkan 3 jurnal tentang terapi farmakologis pada penderita *central post stroke pain* yang dapat diakses penuh (*fulltext*) dalam rentang waktu antara tahun 2000-2011. Ketiga jurnal tersebut merupakan studi dengan rancangan uji klinik buta ganda yang dipublikasikan dalam berbagai majalah ilmiah. Ke 3 jurnal tersebut adalah:

1. Amitriptyline in the Prophylaxis of Central Poststroke Pain: Preliminary Results of 39 Patients in a Placebo-Controlled, Long-Term Study oleh Lampl *et al.*, 2002, yang dipublikasikan pada majalah *Stroke*. 2002;33:3030-3032.⁸
2. Lamotrigine for central poststroke pain: A randomized controlled trial, oleh Vestergaard *et al.*, 2001, yang dipublikasikan pada jurnal *Neurology*. 2001;56(2):184-90.⁹
3. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post stroke pain oleh Kim *et al.*, 2011, yang dipublikasikan pada majalah *Pain*. 2011;(152):1018-1023.¹⁰

Tabel 1. Hasil analisis kritis

No		lampl <i>et al.</i> (2007)	Vestergaard <i>et al.</i> (2001)	Kim <i>et al.</i> (2011)
Hasil				
1	apakah estimasi efek pengobatan diberikan?	0	1	1
2	apakah hasil merupakan kepentingan klinis?	2	2	2
3	apakah estimasi efek pengobatan cukup tepat?	0	1	1
Validitas				
4	apakah spektrum pasien ditentukan dengan baik?	2	2	2
5	apakah diagnosis penyakit ditentukan dengan baik?	2	2	2
6	apakah kriteria pasien yang betul digunakan?	2	2	2
7	apakah kriteria yang betul itu ketat?	1	2	2
Pengukuran				
8	apakah penentuan pengobatan dilakukan randomisasi?	2	2	2
9	jika ya, apakah metode randomisasi dijelaskan?	2	2	2
10	apakah semua pasien dihitung setelah randomisasi?	2	2	2
11	apakah kehilangan follow up < 10%?	2	2	2
12	apakah kelompok pengobatan sama?	2	2	2
13	apakah semua pasien dilakukan pengobatan?	0	2	0
14	apakah dilakukan blinding peneliti?	2	2	2
15	apakah penilaian outcome juga dilakukan blinding?	0	2	2
16	apakah efek samping dicatat?	2	2	2
17	jika ya, apakah dicatat frekuensi dan keparahan?	2	1	1
Analisis statistik				
18	apakah analisis statistik pada intention to treat?	0	2	0
19	jika ya, apakah analisis sensitivitas dikerjakan?	0	0	0
20	apakah tambahan faktor klinis diikutsertakan?	0	0	0
21	apakah metode statistik yang memadai digunakan?	0	1	1
22	apakah metode yang tidak biasa digunakan?	0	0	0
23	jika analisis sub-group dikerjakan, apakah dijelaskan?	0	0	0
Manfaat				
24	apakah hasil penelitian membantu untuk memilih pengobatan?	1	2	2

Semua penelitian tersebut di atas membahas dan meneliti mengenai terapi farmakologis pada penderita CPSP. Kriteria inklusi dan eksklusi penelitian 1 dan 2 mempunyai kemiripan, dimana kriteria inklusi yaitu: pasien menderita *central post stroke pain*. sedangkan kriteria eksklusi adalah: pasien mengalami nyeri yang mirip dengan *central post stroke pain*.

Pencarian literatur menemukan 3 penelitian uji klinis yang membahas tentang *treatment* pengobatan pada pasien dengan *central post stroke pain*. Satu penelitian menggunakan amitriptyline, satu penelitian menggunakan lamotrigine dan satu penelitian menggunakan pregabalin. Secara keseluruhan, hasil menunjukkan manfaat yang terbatas dari ketiga obat ini dalam penatalaksanaan CPSP.

Lampl *et al.*,⁸ melakukan penelitian *double blind* terkontrol plasebo yang menyelidiki efektivitas amitriptilin sebagai profilaksis *central post stroke pain* pada pasien dengan stroke talamus. Pasien di dalam penelitian ini mendapatkan amitriptilin secara titrasi dari 10 hingga 75 mg dalam bentuk *extended release*

atau plasebo selama periode terapi 1 tahun. Tiga puluh sembilan pasien dimasukkan ke dalam penelitian, 20 pasien masuk dalam kelompok plasebo dan 19 pasien dalam kelompok amitriptilin. Satu pasien dalam setiap kelompok dieksklusi karena pelanggaran protokol. Semua pasien menunjukkan lesi pada regio talamus ventroposterior. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 4 pasien kelompok plasebo dan 3 pasien dalam kelompok amitriptilin mengalami nyeri talamus selama periode penelitian. Hasil analisis terhadap grafik *Kaplan Meier* dengan *log rank test* memberikan nilai probabilitas 0,74 yang tidak mencapai signifikansi statistik. Pemeriksaan klinis terhadap sensibilitas somatis menunjukkan bahwa hipoestesia terhadap stimulus panas ditemukan pada 7 pasien, sedangkan hipoestesia terhadap dingin ditemukan pada 3 pasien. *Allodynia* terjadi pada 5 pasien, 3 diantaranya memiliki *allodynia* hanya terhadap stimulus mekanis, 1 pasien terhadap stimulus panas, dan 1 pasien terhadap stimulus panas dan mekanis. Median nilai nyeri menggunakan *visual analogue scale* dalam kelompok plasebo adalah sebesar 5,2 dan dalam kelompok amitriptilin 5,0. Tidak ada

perbedaan yang signifikan dalam penilaian nyeri. Efek samping yang paling sering terjadi adalah mulut kering dan *fatigue* yang dilaporkan pada awal terapi. Dari 37 pasien, 21 pasien melaporkan efek samping ringan yang tidak memerlukan perubahan dosis dan hanya 2 pasien yang menunjukkan efek samping moderat. Secara umum, pengobatan bisa ditolerir dengan baik oleh pasien. Penelitian ini menyimpulkan bahwa amitriptylin tidak efektif sebagai terapi profilaksis CPSP meskipun memang mungkin efektif untuk treatment CPSP yang telah muncul.

Penelitian Lampl *et al.*,⁸ menyelidiki amitriptyline sebagai profilaksis CPSP. Penelitian ini menyimpulkan bahwa amitriptyline tidak lebih baik daripada plasebo dalam mencegah kemunculan CPSP setelah stroke. Kelemahan penting dari penelitian ini adalah jumlah sampel yang kecil sehingga mungkin tidak memberikan gambaran yang sebenarnya.

Vestergaard *et al.*,⁹ melakukan penelitian *randomized, double blind, cross-over* terkontrol plasebo yang menyelidiki lamotrigine pada nyeri pasca stroke. Obat penelitian diberikan sebagai lamotrigine *soluble* atau tablet plasebo yang mirip dengan dosis 25 mg dan 100 mg. Periode *treatment* dilakukan selama 8 minggu setelah 1 minggu periode *baseline*. Setelah berakhirnya periode *treatment*, dilakukan periode *wash out* selama 2 minggu yang kemudian setelah itu dilakukan *cross-over*. Penelitian memasukkan 30 pasien dengan riwayat stroke klinis dengan setidaknya satu lesi mengganggu pada jalur spino-talamo-kortikal. Median skor nyeri *baseline* adalah 6. Dua puluh enam pasien berhasil menyelesaikan periode *treatment* pertama. 27 pasien masuk ke dalam periode *treatment* kedua, semuanya berhasil menyelesaikan periode *treatment* ini. Selama masa pemberian lamotrigine, median skor nyeri berkurang hingga angka '5' pada minggu terakhir dengan lamotrigine 200 mg/hari, sedangkan selama pemberian plasebo skor tetap tidak berubah pada '7'. Dua belas pasien menunjukkan respons klinis terhadap lamotrigine, diindikasikan dengan skor nyeri lamotrigine dua poin atau lebih rendah daripada nilai plasebo. Sebelas pasien tidak menunjukkan perbedaan dalam skor nyeri diantara kedua periode *treatment*; dan 3 pasien menunjukkan skor plasebo dua poin atau lebih di bawah skor lamotrigine. Hasil pemeriksaan intensitas nyeri bangkitan menunjukkan kecenderungan menuju penurunan dengan pemberian lamotrigine. Efek samping antara lamotrigine dan plasebo tidak berbeda. Tiga pasien menarik diri dari penelitian (semuanya selama pemberian lamotrigine). Alasan penarikan diri adalah ruam kulit ringan, nyeri kepala berat, dan nyeri berat. Lima pasien menunjukkan efek samping kulit

selama pemberian lamotrigine. Efek samping moderat hingga berat terjadi pada 6 pasien selama pemberian lamotrigine, dan 3 pasien selama pemberian plasebo (perbedaan tidak signifikan).

Penelitian menunjukkan bahwa lamotrigine 200 mg/hari menurunkan median skor nyeri dibandingkan dengan selama pemberian plasebo. Tidak ada efek signifikan yang ditemukan pada dosis yang lebih rendah. Penelitian ini tidak menemukan perbedaan antara lamotrigine dan plasebo dalam nyeri bangkitan yang dihasilkan dengan *brushing* dan *pinprick*, yang mungkin menunjukkan tidak memadainya dosis lamotrigine dalam penelitian ini. Peneliti menyimpulkan bahwa lamotrigine oral 200 mg per hari bisa ditolerir dengan baik dan merupakan *treatment* yang cukup efektif untuk CPSP.⁹

Keunggulan penelitian ini terletak pada rancangan penelitian yang menggunakan metode *cross over trial*. Penelitian *cross over* memiliki keuntungan dimana pengaruh variabel *confounder* menjadi berkurang karena pasien selain menjadi kasus juga berperan sebagai kontrol. Tetapi, penelitian *cross over* memiliki kelemahan dalam hal kemunculan efek 'carry over'. Masalah ini bisa diminimalisir dengan membuat sebuah periode *wash out* diantara kedua periode *treatment* untuk menghilangkan efek dari *treatment* sebelumnya. Kelemahan dari penelitian ini adalah jumlah pasien yang kemungkinan sedikit dan penilaian efektivitas yang didasarkan pada laporan dari subjek sendiri.

Kim *et al.*¹⁰ melakukan mengevaluasi efektivitas dan keamanan pregabalin dibandingkan plasebo pada pasien dengan CPSP dalam sebuah penelitian acak, *double blind, multicenter* terkontrol plasebo selama 13 minggu. Periode penelitian terdiri dari 4 fase yaitu 2 minggu *screening* dan *wash out*, 4 minggu fase penyesuaian dosis, 8 minggu fase *maintenance*, dan 1 minggu fase *taper* dengan pregabalin 150 mg/hari atau plasebo. 10 kunjungan terjadwal dilakukan, 2 pada fase *screening* dan *washout*, 4 pada fase penyesuaian, 2 pada fase *maintenance* dosis, 1 untuk fase *tapering* dan 1 pada akhir *treatment*. Pada awal fase penyesuaian, pasien mendapatkan treatment dengan pregabalin 75 mg dua kali sehari (150 mg/hari) atau plasebo selama 7 hari. Setelah 1 minggu, pasien diinstruksikan untuk menggunakan pregabalin 150 mg dua kali sehari selama 7 hari. Selama 2 minggu selanjutnya, pasien diperiksa setiap minggu untuk menentukan apakah tetap pada dosis 150 mg dua kali sehari atau ditingkatkan hingga maksimal dosis 300 mg dua kali sehari berdasarkan respons klinis dan toleransi. Pada fase *tapering*, pasien diinstruksikan untuk menggunakan pregabalin 75 mg dua kali sehari atau plasebo yang sesuai selama 7 hari.

Dari 283 pasien yang menjalani *screening*, 219 memenuhi kriteria. 110 pasien masuk dalam kelompok pregabalin dan 109 dalam kelompok plasebo. Rerata dosis pregabalin yang diterima pasien adalah 356,8 mg/hari. 9 pasien dalam kelompok pregabalin menghentikan *treatment* karena efek samping. Analisis menunjukkan perbedaan rerata dalam rerata skor nyeri mingguan antar kelompok sebesar -0,2 yang mendukung penggunaan pregabalin, tetapi perbedaan ini tidak signifikan ($p=0,578$). Pada minggu 3, 5, 6, dan 8 kelompok pregabalin menunjukkan nyeri yang secara signifikan lebih ringan, tetapi kebanyakan pasien yang mendapatkan pregabalin tidak mencapai penurunan 30 atau 50% dalam rerata skor nyeri saat *endpoint* dibandingkan *baseline*.¹⁰

Tujuh puluh persen pasien dalam kelompok pregabalin dan 60 pasien (55%) dalam kelompok plasebo mengalami efek samping. Efek samping yang paling sering adalah *dizziness*, somnolen, edema perifer, dan peningkatan berat badan. Dosis pregabalin harus dikurangi atau dihentikan sementara pada 20 pasien karena efek samping, 17 diantaranya menunjukkan efek samping yang terkait *treatment*. Efek samping serius ditemukan pada 6 pasien pregabalin dibandingkan 2 pasien dalam kelompok plasebo.¹⁰

Penelitian oleh Kim *et al.*,¹⁰ menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan dalam penurunan nyeri antara kelompok pregabalin dan plasebo, tetapi penelitian juga menemukan perbaikan dalam tidur, kecemasan dan skor *Clinical Global Impressions of Change* (CGIC) yang menunjukkan kemungkinan manfaat pregabalin dalam manajemen CPSP. Keunggulan penelitian ini adalah rancangan yang *multicenter*, jumlah sampel yang cukup banyak.

Penatalaksanaan CPSP hingga kini masih menjadi tantangan, oleh karena CPSP biasanya resisten terhadap terapi analgesik dan terasa sangat menyakitkan. Sifat sindrom nyeri ini adalah *intractable* terhadap berbagai strategi manajemen dan telah dicoba dengan tingkat keberhasilan yang bervariasi. Sebagian besar terapi yang telah dilaporkan untuk CPSP didasarkan pada laporan kasus individual dan serial kasus dengan jumlah pasien sedikit. Lebih dari satu terapi yang didasarkan pengalaman bervariasi para klinisi sering kali diperlukan untuk memaksimalkan hasil terapi pada setiap pasien secara individual. Respons terhadap terapi ditunjukkan dengan penurunan intensitas nyeri, atau memendeknya durasi nyeri berintensitas tinggi dengan pasien yang memiliki intensitas nyeri yang fluktuatif. Pada beberapa kasus, perbaikan mungkin ditunjukkan dengan penurunan dalam hal berkurangnya ukuran area yang terasa nyeri.¹¹

Hasil dari sejumlah penelitian dalam literatur menunjukkan bahwa pemilihan terapi pengobatan untuk penatalaksanaan CPSP masih terbatas. *Western Australian Therapeutic Advisory Group*¹² merekomendasikan antidepresan trisiklik sebagai pengobatan lini pertama dan lamotrigine sebagai obat lini kedua dalam terapi CPSP. Amitriptilin dan lamotrigine telah direkomendasikan sebagai obat lini pertama dan mexiletine, fluvoxamine, dan gabapentin sebagai obat lini kedua. Untuk penurunan gejala nyeri jangka pendek pada pasien CPSP yang nonresponsif terhadap pengobatan, lidocaine dan propofol telah direkomendasikan.¹³

RINGKASAN

Pemilihan terapi pengobatan untuk CPSP masih terbatas. Amitriptyline masih direkomendasikan sebagai terapi CPSP tetapi dengan efikasi yang terbatas dan tidak ada manfaat untuk pencegahan kemunculan CPSP. Pemberian lamotrigine dalam dosis rendah tidak dapat menurunkan nyeri. Pregabalin tidak efektif untuk menurunkan nyeri tetapi mungkin bisa bermanfaat dalam aspek kualitas kehidupan pasien yang lain. Pilihan terapi farmakologis mencakup antidepresan, antiepileptik, opioid, NMDA reseptor antagonis, antiaritmia, dan terapi lainnya. Beberapa peneliti mendukung pendekatan bertingkat untuk terapi pasien CPSP tetapi ini masih belum diuji dan belum ada bukti kuat dan obat yang digunakan penatalaksanaan CPSP selama ini masih menunjukkan efikasi yang terbatas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen, TS. Central Poststroke Pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* 2009;8:757-768.
2. Milani F. Central Post-Stroke Pain. In: Stein J, Harvey RL, Macko RF, Winstein CJ, eds. *Stroke Recovery and Rehabilitation*. New York: Demos Medical Publishing; 2009.
3. Bowsher D. The management of central post stroke pain. *Postgrad Med.* 1995;3:598-604.
4. Jönsson AC, Lindgren I, Hallström B, Norrving B, Lindgren A. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2006;77(5):590-595.
5. Kumar G, Soni CR. Central Poststroke Pain: Current evidence. *Journal of the neurological science.* 2009;284:10-17.
6. Burchiel K. *Surgical management of pain*. London: Thieme Medical Pub; 2002.
7. Dixon RA, Munro JF, Silcocks PB. *The Evidence-Based Medicine Workbook: Critical Appraisal for Clinical Problem Solving*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1997.
8. Lampl C, Yazdi K, Roper C. Amitriptyline in the Prophylaxis of central post stroke pain: Preliminary results of 39 patients in

- a placebo-controlled long-term study. *Stroke*. 2002;33:3030-3032
9. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2001;56(2):184-90.
 10. Kim JS, Bashford G, Murphy TK, Martin A, Dror V, Cheung R. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain*. 2001;52(5):1018-1023.
 11. Kumar B, Kalita J, Kumar C, Misra UK. Central Poststroke Pain: A Review of Pathophysiology and Treatment. 2009;116:1645-1657.
 12. Western Australian Therapeutic Advisory Group. Guidelines for the treatment of neuropathic pain. 2007. Available from: <http://www.watag.org.au/publications.cfm#guidelines>.
 13. Frese A, Husstedt IW, Ringelstein EB, Evers S. Pharmacologic treatment of central post-stroke pain. *Clin J Pain*. 2006;22:252-60.

Neuropathy Symptom Score dan Neuropathy Deficit Score sebagai skor diagnostik neuropati diabetik

Neuropathy Symptom Score and Neuropathy Deficit Score as Diagnostic Score of Diabetic Neuropathy

Zamroni*, Ahmad Asmedi**, Damodoro Nuradyo**

*R.S. PKU Muhammadiyah Yogyakarta

**Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:

*Diabetic neuropathy
NSS
NDS
Elektrodiagnostik*

More than 50% of diabetic patients are suffering from diabetic neuropathy. The emerging problem is how to diagnose Diabetic Neuropathy (DN) quickly, cost effective, and can be implemented in all health care provider, mostly those that have limited diagnostic modality. The purpose of this study is to measure interrater reliability and validity of NSS and NDS as a clinical diagnostic score of DN. The design of this study is a cross sectional study. The population subject of this research are patients with impaired glucose metabolism (n=146) selected by the inclusion and exclusion criteria that has been started before. Detection of DN was conducted by using NSS, NDS and electrodiagnostic modality by recording NCS of median nerve, tibial nerve and surae nerve. Result that obtained by placing electrodiagnostic result as a gold standard consecutively revealed the reliability, sensitivity, specificity of NSS and NDS are 92%, 84.25%, 66.66% and 86%, 85.71%, 83.33%. As conclusion NSS showed his sensitivity value but less specific. To be used as a clinical diagnostic score of diabetic neuropathy in the other hand NDS showed both high value of sensitivity and specificity. Both of them showed excellent results in reliability test.

ABSTRAK

Keywords:

*Diabetic neuropathy
NSS
NDS
Elektrodiagnostik*

Lebih dari 50% pasien diabetes melitus mengalami neuropati diabetik. Masalah yang sangat penting adalah bagaimana mendiagnosis Neuropati Diabetik (ND) dengan cepat, murah dan dapat dikerjakan pada semua layanan kesehatan terutama yang memiliki keterbatasan alat diagnostik. Studi ini bertujuan menilai reliabilitas inter-rater dan validitas Neuropathy Symptom Score (NSS) dan Neuropathy Deficit Score (NDS) sebagai skor ND. Studi ini menggunakan desain potong lintang. Populasi subjek penelitian adalah pasien dengan gangguan toleransi glukosa dan diperoleh (n) 146 dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Diagnosis ND didapatkan dengan menggunakan NSS, NDS dan elektrodiagnostik dengan menilai NCS saraf medianus, tibialis dan suralis. Hasil secara berturut-turut diperoleh nilai reliabilitas, sensitivitas, spesifisitas NSS dan NDS dengan membandingkan dengan hasil NCS sebagai berikut 92%, 84,25%, 66,66% dan 86%, 85,71%, 83,33%. Sebagai kesimpulan penelitian ini mendapatkan hasil bahwa skor NSS dan NDS sebagai skor diagnostik klinik neuropati diabetik memiliki reliabilitas inter-rater yang excellent dan nilai sensitivitas yang tinggi, meskipun NSS memiliki nilai spesifisitas yang kurang.

Correspondence

Ahmad Asmedi.aasmedi@yahoo.com ahmad.asmedi@ugm.ac.id

PENDAHULUAN

Neuropati Diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi jangka panjang dari Diabetes Melitus (DM) dan lebih dari 50% penderita DM mengalami kondisi tersebut.¹ Sekitar 21 juta penderita DM di Amerika 60%-70% diantaranya mengalami berbagai

tipe kerusakan saraf dan sekitar 30% diantaranya mengalami neuropati diabetik pada usia di atas 40 tahun.^{2,3} Neuropati akan mengakibatkan hambatan transmisi pada saraf tepi yang diakibatkan kerusakan dari mielin maupun akson.⁴ Penelitian tentang elektrodiagnosis untuk mengetahui perubahan fungsi

saraf pada penderita neuropati banyak dilakukan diantaranya penelitian Boulton *et al.*⁵ menemukan gambaran demielinisasi dengan blok konduksi pada lesi yang ringan serta degenerasi aksonal pada keadaan lebih parah pada penilaian *Nerve Conduction Study* (NCS). Alasan ini yang menjadikan NCS sering digunakan untuk mendiagnosis neuropati diabetik, akan tetapi tidak semua pelayanan kesehatan ditunjang dengan alat elektrodiagnostik beserta tenaga ahli di bidang tersebut.

Kriteria diagnosis ND menurut Dick⁶ yaitu apabila ditemukan kelainan dua dari keadaan sebagai berikut: pemeriksaan klinis, pemeriksaan elektrodiagnostik, tes sensori spesifik dan pemeriksaan patologi jaringan. Selanjutnya berdasarkan Konsensus San Antonio tahun 1995,⁷ dikemukakan bahwa kriteria ND apabila ditemukan minimal satu kelainan yaitu dari gejala klinis, tanda klinis, pemeriksaan elektrodiagnosis, tes sensori kuantitatif (tes rasa suhu dan rasa getar) dan penilaian fungsi otonom, sedangkan diagnosis klinis memerlukan dua dari kelima kriteria tersebut di atas.

Para ahli diabetes pada tahun 1988 berusaha menyusun dan menetapkan perangkat diagnostik untuk neuropati diabetik yang dikenal dengan konsensus San Antonio, dimana pada saat itu telah banyak dikenalkan beberapa sistem skoring diantaranya *Neuropathy Symptom Score* (NSS), *Diabetic Neuropathy Symptom* (DNS), *Diabetic Neuropathy Examination* (DNE), *Michigan Score*, *Neuropathy Deficit Score* (DNS) dan lain sebagainya. Beberapa sistem skor ND sudah dilakukan uji diagnostik dengan menggunakan elektrodiagnosis sebagai standar uji diantaranya Daad⁸ yang melakukan uji diagnostik terhadap skor Michigan, DNI, dan DNS, sedangkan Asad *et al.*⁹ yang melakukan uji diagnostik terhadap DNS, DNE, NSS, dan NDS.

Penelitian ini mempunyai tujuan mengukur reliabilitas *inter-rater* serta validitas NSS dan NDS sebagai skor diagnostik klinik neuropati diabetik pada penderita gangguan metabolisme glukosa.

METODE

Rancangan penelitian ini adalah uji diagnostik dengan menggunakan desain *cross-sectional*. Penelitian ini menggunakan alat diagnostik baru yang diuji adalah *Neuropathy Symptom Score* (NSS) dan *Neuropathy Deficit Score* (NDS) dibandingkan dengan hasil elektrodiagnosis (NCS). Populasi subjek penelitian adalah pasien dengan gangguan metabolisme glukosa sesuai dengan kriteria *American Diabetes Association* 1997.¹⁰

Pasien yang diikutsertakan adalah subjek yang memenuhi kriteria inklusi atau yang tidak memiliki

kriteria eksklusi. Kriteria inklusi adalah: 1) pasien gangguan metabolisme glukosa yang berkunjung di poli endokrinologi atau poli elektromedik terpadu RSUP Dr. Sardjito, 2) usia 20-70 tahun, 3) menandatangani persetujuan sebagai subjek penelitian. Kriteria eksklusi adalah sebagai berikut: 1) kelainan anatomi tungkai bawah, 2) pasien memiliki riwayat operasi lumbosakral, 3) pasien sedang hamil, 4) pasien dengan kontra indikasi dilakukan elektrodiagnostik, 5) pasien dalam keadaan sakit berat dan tidak dimungkinkan mengikuti penelitian.

Sampel yang dipilih kemudian dilakukan penilaian skor NSS dan NDS oleh dua pemeriksa pada waktu dan tempat yang berbeda kemudian dilakukan perekaman elektrodiagnosis oleh seorang ahli elektrofisiologis. Data yang diperoleh dikategorikan menjadi positif neuropati diabetik dan negatif neuropati diabetik dengan kriteria diagnosis sebagai berikut NSS dan NDS dikategorikan positif neuropati jika skor >2 dan negatif neuropati jika skor <3, sedangkan elektrodiagnostik dinyatakan abnormal neuropati jika didapatkan parameter abnormal dua atau lebih hasil pengukuran NCS (latensi, amplitudo dan KHS) serabut saraf dengan elektrodiagnostik pada satu saraf atau satu parameter abnormal pada dua atau lebih saraf yang diukur.⁹ Analisis statistik untuk uji reliabilitas interrater dengan koefisien *Cohen's Kappa*, sedangkan validitas dengan tabel 2x2.

HASIL

Penelitian ini dilakukan di polielektromedik terpadu RSUP Dr. Sardjito dan diperoleh subjek penelitian (n) 146. Tahapan berikutnya kami membagi dua kelompok pemeriksa yaitu pemeriksa 1 dan pemeriksa 2 yang kemudian kami lakukan uji reliabilitas dengan menggunakan Koefisien *Cohen's Kappa*. Nilai reliabilitas didapatkan $\kappa=0,92$ untuk NSS dan $\kappa=0,86$ untuk NDS. Berdasarkan katagori tingkatan reliabilitas menurut Fleiss,¹¹ maka hasil reliabilitas NSS dan NDS pada penelitian ini termasuk *excellent*.

Reliabilitas alat ukur atau instrumen harus ditentukan terlebih dahulu sebelum instrumen tersebut dipakai sebagai alat pengukur dalam suatu penelitian, agar diperoleh hasil penelitian yang baik. Reliabilitas dapat diartikan sebagai dependibilitas, stabilitas atau prediktabilitas, dengan pengertian bahwa apabila seseorang mengukur suatu objek berkali-kali dengan instrumen yang sama, seharusnya akan diperoleh hasil yang sama (kita dapat menggantungkan pada alat tersebut, hasil pengukurannya stabil atau dapat diramalkan hasilnya). Jika reliabilitas diartikan sebagai akurasi, maka kita mempersoalkan apakah skor yang

kita peroleh dengan instrumen tersebut benar-benar (dengan akurat) merupakan skor yang sebenarnya dari atribut yang kita ukur. Di samping itu jika reliabilitas kita artikan sebagai presisi, maka di sini kita ingin mengetahui seberapa banyak kesesatan pengukuran (*error of measurement*) yang terdapat di dalam instrumen tersebut.¹²

Karakteristik dasar subjek diperoleh melalui analisis deskriptif subjek. Penelitian ini melibatkan 146 subjek pasien dengan gangguan metabolisme glukosa yang datang ke poli elektromedik terpadu RSUP Dr Sardjito. Didapatkan usia rata-rata subjek adalah 53,92±9,93 tahun (rentang 29–70 tahun), perbandingan laki-laki:perempuan 64:82, BMI 2,6±6,47, durasi DM 35,92±46,64, tekanan darah sistolik 127,95±18,17, dan tekanan darah diastolik 80,68±11,64 (tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Mean ± SD
Usia (tahun)	53,92 ± 9,93
Jenis kelamin (Laki laki : Perempuan)	64 : 82
BMI (kg /m ²)	26,34 ± 6,47
Durasi DM (bulan)	35,92 ± 46,64
Tekanan darah sistolik	127,95 ± 18,17
Tekanan darah diastolik	80,68 ± 11,64

Karakteristik dasar yang diperoleh pada penelitian ini (tabel 1) didapatkan rata-rata usia subjek adalah 53,92±9,93 tahun (rentang 29–70 tahun). Hasil penelitian ini hampir mirip dengan penelitian Jayaprakash *et al.*¹³ tentang validasi *Vibration Perception Threshold* (VPT) sebagai alat diagnostik neuropati diabetik didapatkan usia subjek 53,3 tahun dan penelitian Mejer *et al.*¹⁴ tentang uji diagnostik terhadap DNS dan DNE yang menggunakan jumlah sampel sebanyak 73 subjek dengan rata-rata usia 56,9 tahun.

Subjek pada penelitian ini didominasi oleh perempuan dibandingkan laki-laki. Kondisi ini serupa dengan subjek yang diperoleh pada penelitian tentang perubahan NCV saraf tepi pada neuropati diabetik simtomatik oleh Daad⁸ diperoleh rasio laki laki dibanding perempuan (1:1,6). Data WHO tahun 2000 menunjukkan bahwa prevalensi global penderita DM pada laki laki sebanding dengan perempuan akan tetapi distribusi usia kurang dari 60 tahun lebih banyak laki-laki sedangkan usia lebih dari 60 tahun lebih banyak perempuan dan pada kenyataannya para lansia lebih banyak wanita dibanding pria.¹⁵

Pengukuran BMI tidak semata dikaitkan dengan obesitas akan tetapi distribusi lemak mempunyai peranan penting terhadap terjadinya diabetes melitus berdasarkan penelitian sebelumnya telah menunjukkan

bahwa lemak intra-abdominal yang tinggi berhubungan dengan resistensi insulin.¹⁶ Alberti dan Zimmet,¹⁷ menjelaskan bahwa cadangan lemak intraabdominal yang tinggi mempengaruhi metabolisme insulin dalam hati sehingga terjadi resistensi insulin yang dapat mempengaruhi vaskular seperti pada sindrom metabolik yang akan mengakibatkan angiopati dan neuropati.

Pada studi ini rata-rata durasi DM pada sampel penelitian 35,92±46,64 bulan. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Cohan *et al.*¹⁸ memperoleh hasil bahwa durasi DM lebih dari 4 tahun mempunyai korelasi terhadap terjadinya komplikasi mikrovaskular.

Hsueh dan Anderson,¹⁹ berpendapat bahwa tekanan darah merupakan faktor utama yang memberikan kontribusi untuk pengembangan komplikasi vaskular diabetes melitus yang berupa aterosklerosis, nefropati, dan retinopati. Mereka juga mengatakan bahwa mekanisme patofisiologi hipertensi dan DM terletak pada tingkat dinding pembuluh darah yang melibatkan fungsi endotel vaskular yang disebut mikroangiopati.

DISKUSI

Studi ini melakukan uji diagnostik terhadap *Neuropathy Symptom Score* (NSS) dan *Neuropathy Deficit Score* (NDS) sebagai skor diagnostik neuropati diabetik dibandingkan dengan hasil NCS saraf medianus, saraf tibialis dan saraf suralis. Skor NSS adalah suatu penilaian gejala klinis sensorik maupun motorik dengan menggunakan kuesioner berupa daftar pertanyaan yang sudah terstandar dan dapat dilakukan dalam beberapa menit. Sistem skor ini memiliki nilai maksimum 10 poin. Selain itu dapat juga digunakan untuk menilai derajat keparahan neuropati diabetik yang selanjutnya dibagi menjadi tiga yaitu, skor (3-4) ringan, skor (5-6) sedang dan skor (7-10) berat (tabel 2). Metode penilaian NSS dengan mengamati gejala negatif neuropati berupa rasa terbakar, tebal, kesemutan, rasa lemah dan gejala positif berupa keluhan nyeri dan kram, juga menilai lokasi serta karakteristik keluhan. Gejala tersebut dapat dikelompokkan menjadi simtom akibat kerusakan *large fiber* diantaranya rasa seperti terbakar, kebas, kesemutan (*parestesia*) dan merasa lemah (*letih/lesu*), sedangkan simtom akibat kerusakan *small fiber* adalah rasa nyeri dan kram.¹⁴

Skor NDS adalah Pemeriksaan klinis sederhana yang menilai abnormalitas refleks dan penilaian sensorik (tabel NDS), skor ini dapat digunakan secara mudah di klinik dan hanya membutuhkan waktu singkat. Penilaian NDS mempunyai skor maksimum

10, yang mengindikasikan hilangnya secara total sensorik dari semua modalitas dan hilangnya refleks. Derajat keparahan neuropati dibagi menjadi tiga, skor (3-4) ringan, skor (5-6) sedang dan skor (7-10) berat (tabel 3).¹² Studi berbasis komunitas di Eropa, skor NDS ≥ 6 dihubungkan dengan peningkatan risiko ulkus pedis karena hilangnya sensasi.²⁰

Tabel 2. Kuesioner *Neuropathy Symptom Score* (NSS)

Simtomatologi: Kaki/Tungkai	Ya	Tidak	hasil
Rasa seperti terbakar	2	0	
Kebas	2	0	
Kesemutan	2	0	
Merasa lemah (letis, lesu)	1	0	
Kram	1	0	
Nyeri	1	0	
Lokasi			
Kaki		2	
Tungkai		1	
Di tempat lain		0	
Eksaserbasi (kumat) ketika			
Malam hari		2	
Siang dan malam hari		1	
Hanya di siang hari		0	
Pasien terjaga dari tidur karena gejala tersebut	1	0	
Gejala membaik ketika			
Berjalan		2	
Berdiri		1	
Duduk atau berbaring		0	
Total skor			

Pemilihan hasil perekaman NCS sebagai pembanding dikarenakan beberapa alasan yaitu NCS merupakan suatu perekaman gelombang yang digunakan untuk menilai adanya dan beratnya keterlibatan saraf perifer pada pasien neuropati. Tes ini sensitif, spesifik dan mudah distandarisasi. Pemeriksaan dilakukan pada ekstremitas atas dan bawah untuk saraf motorik dan sensoris.⁵ Hasil dari NCS menunjukkan amplitudo, *distal latency of compound muscle action and sensory potential*. Faktor utama yang mempengaruhi kecepatan hantar saraf adalah a) intergritas dan derajat kepadatan mielin pada *large fiber*, b) diameter penampang lintang akson yang diperiksa, c) jarak internodal dari segmen saraf yang diperiksa, d) *micro-environment* pada nodus, termasuk distribusi kanal ion.²¹

Potensial aksi serabut saraf disebarkan dengan peranan lapisan mielin. Semakin besar serabut saraf, semakin tebal lapisan mielin yang membungkusnya, dan semakin cepat pula penghantaran potensialnya. Mielin dibentuk oleh sel *Schwann* yang tersusun secara konsentrik, diantaranya terdapat nodus Ranvier. Potensial aksi dihantarkan dengan cara melompat

Tabel 3. Kuesioner *Neuropathy Deficit Score* (NDS)

Pemeriksaan	Nilai	Sisi	
		Kanan	kiri
Refleks Akiles	Normal	0	
	Menurun	1	
	Hilang	2	
Sensibilitas Getar			
Pengukuran pada sendi	Normal	0	
jempol pada punggung kaki	Menurun/ Hilang	1	
Sensasi Nyeri			
Penggukuran pada	Normal	0	
punggung kaki	Menurun/ Hilang	1	
Persepsi Suhu			
	Normal	0	
	Menurun/ Hilang	1	
Total skor			

(*saltatory*) dari satu nodus ke nodus yang lain. Secara makroskopis diketahui bahwa pompa $Na^+ - K^+$ banyak terdapat di nodus Ranvier, sehingga depolarisasi diperkirakan lebih banyak terjadi di sana. Serabut saraf yang memiliki lapisan mielin tebal akan menghantarkan potensial lebih cepat oleh karena serabut saraf yang lebih tebal akan memiliki jarak intermodal yang lebih panjang, sehingga mengurangi jumlah nodus yang terpolarisasi.²¹

Di antara berbagai macam serabut saraf, serabut A mempunyai lapisan mielin yang paling tebal, sehingga merupakan penghantar impuls terbaik. Serabut saraf A inilah yang selalu diperiksa pada pemeriksaan ENMG. Serabut C adalah serabut yang terkecil dan tidak memiliki lapisan mielin, serabut ini mempunyai fungsi penghantar rasa nyeri dan suhu. Serabut C oleh karena terlalu kecil tidak terekam pada pemeriksaan ENMG.²² Penderita polineuropati yang hanya mengenai serabut kecil (*small fiber*), walaupun dengan gejala klinis yang nyata, hasil pemeriksaan ENMGnya bisa normal.²³

Hubungan antara ND dengan NCV secara ringkas dapat disimpulkan yang pertama bahwa NCV akan menurun sebesar 0,5 m/detik pertahun pada tahun pertama dan meningkat menjadi sampai 3,9 m/detik pada evaluasi 10 tahun berikutnya untuk saraf sensoris dan 3,0 m/detik untuk saraf motoris. Berdasarkan bukti tersebut NCV dan amplitudo pada sensoris (SNAP) maupun motoris (CMAP) menunjukkan hubungan yang bermakna, bahkan dapat digunakan untuk mengukur severitas QoL penderita ND yang terkait dengan disfungsi saraf tepi.⁵

Pada ND yang melibatkan *small* maupun *large fiber* bisa terjadi aksonopati maupun demielinisasi

yang kemudian akan terjadi *remodeling* membran saraf aferen yang berakibat peningkatan eksitabilitas seluler. Hipereksitabilitas pada serabut saraf akan meningkatkan resonansi membran, *rhytmogenesis*, dan *ektopic spiking*. Hal tersebut terjadi karena penumpukan protein yang terkait kanal ion Na^+ , K^+ dan Ca^{2+} serta reseptor pada sisi membran saraf dan membran *cell body*, sehingga terbentuk *spontaneous ectopic afferent of sensory neurons* dan *crosstalk / ephaptic* antarsaraf.²⁴

Proses *ephaptic crosstalk* terjadi bila tersedia cukup daerah permukaan yang dekat dengan *membrane apposition* diantara saraf yang berdekatan yang tidak memiliki insulaglia lagi. Hal ini dapat terjadi pada neuroma, *regenerasi sprouts*, dan *patches of demyelination*.²⁵ Pasangan serabut yang mengalami *ephaptic proses* ini biasanya berbeda tipe, Raminsky²⁶ mendapati bahwa arah eksitasi adalah dari *small fiber* yang *unmyelinated* menuju *large fiber* yang *myelinated*.

Deteksi dini dan penilaian derajat neuropati diabetik merupakan salah satu bagian yang perlu diperhatikan oleh peneliti dan klinisi tidak hanya terbatas hanya mendiagnosis dan mengelola penyakit secara dini tetapi juga perlu pemahaman komprehensif terhadap penyakit ini. Pada umumnya pemeriksaan kecepatan hantar saraf telah diterima sebagai parameter untuk mendiagnosis neuropati diabetik.²⁷

Meijer *et al.*¹⁴ dalam penelitiannya memperoleh kesimpulan bahwa skor NSS, NDE, DNS, DNE merupakan *tools* yang meliputi gejala dan tanda neuropati DM yang sudah tervalidasi, cepat dan mudah dilakukan dalam praktek klinis serta memiliki nilai prediktif yang tinggi untuk skrining neuropati DM. Mereka berpendapat penilaian skor menggunakan simtom sering terjadi kesalahpahaman dibanding penilaian skor dengan menggunakan *signs* yang diperoleh dari pemeriksaan fisik. Walaupun begitu simtom sangat penting untuk dievaluasi karena menggambarkan keluhan yang dialami pasien dan mungkin bisa menjadi alat diagnostik dan prognostik.

Di antara berbagai klasifikasi neuropati akibat DM, *distal symmetrical sensori-motor polyneuropathy* adalah yang paling banyak dijumpai lebih dari 80%, dan ini melibatkan *small* dan *large fiber* yang biasanya mempunyai *insidious onset* dengan pola gejala dan tanda pada *distal symmetrical sensori-motor polyneuropathy* dimulai dari kaki kemudian menyebar ke arah proksimal tungkai bawah dapat sampai bagian distal tungkai atas.^{5,28} Secara garis besar ND memiliki gejala sensoris yang dapat dibagi dua yaitu gejala positif dan negatif, yang termasuk gejala sensori positif adalah nyeri spontan maupun disestesi yang merupakan manifestasi gangguan

C-unmyelinated fiber, serta parestesi sebagai akibat terganggunya $\text{A}\delta$ -fiber.²⁹ Adapun kehilangan rasa raba, rasa baal, gangguan ereksi, inkontinensia, instabilitas gait dan kecenderungan jatuh, adalah bagian dari gejala negatif.²⁹ Hal ini berbeda dengan gejala motorik yang lebih sering bermanifestasi sebagai gejala negatif berupa kelemahan otot.³⁰

Pada penelitian ini dilakukan perhitungan validitas NSS dan NDS terhadap neuropati di lengan dibandingkan dengan hasil NCS saraf medianus dan neuropati di tungkai dengan menggunakan hasil NCS saraf tibialis. Begitu pula NSS dan NDS dihitung validitasnya terhadap fungsi sensorik dan motorik. Didapatkan hasil berturut-turut sensitivitas, spesifisitas NSS dan NDS untuk neuropati di lengan atas 87,7%, 42,3% dan 88,1%, 55,0%, sedangkan untuk tungkai 86,6%, 42,3% dan 88,1%, 60,0% (tabel 4). Sedangkan hasil perhitungan validitas NSS dan NDS terhadap NCS sensorik maupun motorik adalah berturut-turut sensitivitas, spesifisitas NSS dan NDS untuk neuropati sensoris 89,5%, 43,8% dan 89,5%, 46,9%, dan untuk neuropati motorik 88,4%, 41,4% dan 86,8%, 44,0% (tabel 5).

Tabel 4. Perhitungan validitas NSS dan NDS di bagian lengan dan tungkai

		NCS saraf medianus	NCS saraf tibialis
NSS	Sensitivitas	87,7%	88,1%
	Spesifisitas	42,3%	55,0%
NDS	Sensitivitas	86,6%	88,1%
	Spesifisitas	42,3%	60,0%

Tabel 5. Perhitungan validitas NSS dan NDS terhadap NCS sensorik dan motorik

		NCS sensorik	NCS motorik
NSS	Sensitivitas	89,5%	88,4%
	Spesifisitas	43,8%	41,4%
NDS	Sensitivitas	89,5%	86,8%
	Spesifisitas	46,9%	44,0%

Kriteria diagnostik adanya neuropati berdasarkan hasil elektrodiagnosis yaitu jika didapatkan parameter abnormal dua atau lebih hasil pengukuran NCS (latensi, amplitudo dan KHS) serabut saraf dengan elektrodiagnostik pada satu saraf atau satu parameter abnormal pada dua atau lebih saraf yang diukur.⁹ Penelitian ini juga dilakukan uji diagnostik terhadap skor NSS dan NDS dengan hasil kesimpulan pemeriksaan elektrodiagnosis dan mendapatkan hasil berturut-turut sensitivitas, spesifisitas, prediksi positif, prediksi negatif, *likelihood ratio positif*, *likelihood ratio negative* NSS dan NDS yaitu 84,28%, 66,66%,

Tabel 6. Hasil uji diagnostik NSS & NDS dibandingkan dengan kesimpulan NCS

	Kalkulasi	NSS	NDS
Sensitivitas (%)	$a / (a+c) \times 100$	84,28	85,71
Spesifisitas (%)	$d / (b+d) \times 100$	66,66	83,33
Prediksi positif (%)	$a / (a + b)$	98,33	99,17
Prediksi negatif (%)	$d / (c + d)$	15,38	20,00
<i>Likelihood ratio positif</i>	Sensitivitas / (1- spesifisitas)	2,53	5,14
<i>Likelihood ratio negative</i>	(1- sensitivitas) / spesifisitas	0,23	0,17

98,33%, 15,38%, 2,53, 0,23 dan 85,71%, 83,33%, 99,17%, 20,00%, 5,14, 0,17 (tabel 6).

Studi ini melakukan uji diagnostik terhadap skor NSS dan NDS yang sudah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia oleh ahli bahasa. Pada penelitian ini diperoleh validitas NSS sebagai berikut sensitivitas sebesar 84,28% dan spesifisitas sebesar 66,66%, nilai prediktif positif 66,66%, nilai prediktif negatif 11,71%. Penelitian sebelumnya yang dilakukan Asad *et al.*⁹ didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas NSS berturut 82% dan 67% dengan nilai prediktif positif 82% dan nilai prediksi negatif 67%. Sedangkan validitas NDS pada penelitian ini diperoleh sebagai berikut sensitivitas sebesar 85,71% dan spesifisitas sebesar 83,33%, nilai prediktif positif 99,17%, nilai prediktif negatif 20,0%.

Hasil validitas NSS memberikan informasi bahwa alat ini mempunyai sensitivitas yang tinggi akan tetapi spesifisitas kurang, hal ini mempunyai arti bahwa NSS mempunyai kemampuan skrining yang baik akan tetapi kurang dalam diagnostik sedangkan NDS memperoleh hasil yang tinggi pada sensitivitas maupun spesifisitasnya, hal ini mempunyai arti bahwa NDS sebagai alat diagnostik mampu menskrining penderita ND juga mampu sebagai alat diagnostik yang spesifik.³¹

Pada uji diagnostik yang kami lakukan diperoleh nilai *Likelihood Ratio* (LR) positif 2,53 untuk NSS dan 5,14 untuk NDS serta nilai LR negatif 0,23 untuk NSS dan 0,17 untuk NDS. Berdasarkan nilai LR yang diperoleh maka NSS maupun NDS memiliki kekuatan diagnostik cukup baik dan NDS sebagai alat diagnostik ND lebih superior dibanding NSS.³¹

Sindrom neuropati perifer memiliki ciri *distal symmetrical neuropathy* sehingga gejala muncul dari kaki, ekstremitas bawah sampai ke arah tangan.³² Pada kondisi ini gangguan sensoris merupakan manifestasi yang paling nyata di tungkai bawah, meskipun pada kenyataan yang lebih parah tangan dan jari-jari dapat pula terkena.³³ Pada jenis ND tersebut terdapat kehilangan serabut saraf yang progresif yang dapat mengenai serabut sistem saraf sensorik maupun

motorik.³⁴ Kelainan pada sistem sensorik inilah yang bermanifestasi sebagai *painful diabetic neuropathy* yang muncul dengan berbagai tingkat keparahan.³⁵ Tanda klinis yang didapati tergantung dengan serabut mana yang mengalami kerusakan, misalnya *small fiber* mengakibatkan gangguan persepsi nyeri dan suhu, menyebabkan parestesia, disestesia dan atau nyeri neuropatik.³³ Gangguan propriocepsi, penurunan refleks fisiologis, kehilangan sensasi serta kelemahan distal pada kasus yang berat merupakan manifestasi dari kerusakan sistem saraf *large fiber*.³⁴

Skor NSS dan NDS adalah suatu alat diagnostik klinis yang mengeksplorasi tanda dan gejala di ekstremitas bawah. Pada uji diagnostik yang kami lakukan mencoba melihat validitas NSS dan NDS pada kemungkinan neuropati diabetik yang terjadi pada ekstremitas atas dan ekstremitas bawah (tabel 2). Uji diagnostik tersebut diperoleh hasil sensitivitas yang tinggi pada saraf medianus, walaupun skor NSS dan NDS hanya mengeksplorasi gejala dan tanda neuropati pada kaki dan ekstremitas bawah.

Beberapa alasan yang menjadi dasar bahwa sensitivitas NSS dan NDS terhadap NCS saraf tibialis lebih baik dibanding sensitivitas NSS dan NDS terhadap NCS saraf medianus yaitu dikarenakan variabel yang dieksplorasi pada kedua alat diagnostik tersebut adalah gejala dan tanda pada kaki dan mengenai serabut saraf terpanjang yang akan terkena lebih dulu, sehingga tipe neuropati ini seringkali disebut *Length-Dependent Diabetic Polyneuropathy* (LDDP).³⁶ Walles³⁷ menyatakan bahwa kemunculan LDDP pada *sensori-motor polyneuropathy* merupakan penanda adanya DM, sehingga dianjurkan agar pada kasus neuropati sensorimotor dilakukan pemeriksaan kadar gula darah, meskipun gejala biasanya muncul beberapa tahun setelah *onset* DM, berupa rasa tebal, terbakar, tertusuk dan nyeri menyengat serta keluhan lebih nyata pada malam hari dan memberat dengan sentuhan. Gejala neuropati yang berlangsung kronik, pada akhirnya semua modalitas gejala sensorik akan menghilang di bagian distal tungkai bawah sedangkan di bagian proksimal didominasi dengan gangguan pada sensasi persepsi nyeri dan suhu yang dimanifestasikan

sebagai rasa terbakar, tanpa nyeri, disertai ulkus kaki yang persisten dan *neuropathic osteoarthropathy*.³⁶

Diabetes melitus merupakan suatu kondisi yang bersifat sistemik sehingga semua bagian dari tubuh memiliki risiko untuk terjadi ND. Diantara berbagai jenis neuropati akibat DM, *distal symmetrical sensorimotor polyneuropathy* adalah yang mempunyai prevalensi paling tinggi yang melibatkan *small* dan *large fiber*.²⁸ Alasan tersebut menjadi alasan mengapa gangguan sensoris merupakan manifestasi paling nyata di tungkai bawah, meskipun pada kondisi yang lebih parah tangan dan jari dapat pula terkena.³³

Serabut saraf paling awal mengalami gangguan akibat DM tipe *distal symmetrical sensorimotor polyneuropati* adalah *small unmyelinated C fiber* demikian pula proses regenerasinya.³⁸ Pendapat serupa juga dikemukakan oleh Alistair *et al.*³⁹ dalam penelitiannya bahwa adanya gangguan fungsional pada *small fiber* pada penderita GTG mengindikasikan defek fungsional muncul mendahului lesi struktural pada ND. Pada uji diagnostik ini juga melakukan perhitungan validitas NSS dan NDS terhadap NCS sensorik dan NCS motorik dengan tujuan apakah kedua alat tersebut cukup baik untuk mendeteksi defek serabut saraf sensorik maupun motorik (lihat tabel 3). Berdasarkan hasil tersebut dapat diartikan bahwa kedua alat diagnostik tersebut memiliki sensitivitas yang baik namun kurang spesifik untuk neuropati sensorik maupun motorik.

Beberapa alasan NSS dan NDS memperoleh hasil yang kurang spesifik untuk mendiagnosis ND dibanding NCS adalah tidak semua gejala dan tanda yang diakibatkan oleh adanya disfungsi dari *large fiber* dieksplorasi dalam skor NSS maupun NDS. Gejala dan tanda yang dieksplorasi pada skor NSS dan NDS meliputi rasa seperti terbakar, kebas, parestesi, letih, penurunan refleksi akilles, dan penurunan sensibilitas getar, sedangkan gejala dan tanda yang tidak dieksplorasi oleh kedua skor tersebut meliputi ketidak kokohan dalam berjalan (ataksia), penurunan sensasi tekan dan raba, gangguan persepsi posisi sendi, dan rasa nyeri seperti tertusuk.⁴⁰

Alasan yang lain bahwa NCS merupakan alat yang cukup baik untuk menilai fungsi serabut saraf yang bermielin, namun tidak untuk serabut saraf yang tidak bermielin. Kimura²² menjelaskan bahwa saraf dengan serabut A mempunyai lapisan mielin yang paling tebal, sehingga merupakan penghantar impuls terbaik. Serabut saraf A inilah yang selalu diperiksa pada pemeriksaan ENMG, sedangkan serabut C adalah serabut yang terkecil dan tidak memiliki lapisan mielin, serabut ini mempunyai fungsi penghantar rasa nyeri dan suhu, oleh karena serabut C terlalu kecil, maka

tidak mampu terekam pada pemeriksaan ENMG. Beberapa studi menemukan bahwa sebagian besar penderita polineuropati tidak hanya mengenai *large fiber* saja namun sering juga mengenai *small fiber*.⁴⁰

Neuropati diabetik tipe motor adalah suatu keadaan terganggunya saraf motorik yang menyebabkan gangguan gerak seperti berjalan dan menggerakkan tangan yang disebabkan oleh DM yang terkadang muncul nyeri yang bersamaan sehingga akan menambah kondisi kelemahan otot, atrofi dan akhirnya terjadi deformitas.³⁴ Kondisi neuropati motorik disebabkan oleh proses multipel yang menyebabkan kerusakan *large myelinated* dan *small myelinated* dan *nonmyelinated fiber* baik oleh proses vaskular, mekanik maupun proses metabolik.³⁶ Hasil spesifisitas NSS dan NDS yang kurang terhadap NCS sensorik maupun motorik ini juga disebabkan karena tidak semua kerusakan saraf akan bermanifestasi klinis sehingga neuropati dapat berupa neuropati simtomatik maupun neuropati asimtomatik.^{22,40}

SIMPULAN

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa skor *Neuropathy Symptom Score* dan *Neuropathy Deficit Score* sebagai skor diagnostik klinik neuropati diabetik memiliki reliabilitas *inter-rater* yang *excellent* dan nilai sensitivitas yang tinggi, meskipun NSS memiliki nilai spesifisitas yang kurang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Show JE, Sicree RA, Zimet PZ. Global Estimates of Diabetes for 2010 and 2030. International Federation of Diabetes Research and Clinical Practice. 2010;87:4-14.
2. Ziegler D. Painful Diabetic Neuropathy Advantage of novel drugs over old drugs? Diabetes Care. 2009;32:20-23.
3. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathies: A statement by The American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28:4.
4. Gooch C & Tanya F. Peripheral Neuropathies in Current Diagnosis & Treatment in Neurology. New York: Mc Graw Hill; 2007.
5. Boulton AJM, Rayaz AM, Joseph CA, Jay MS. Diabetic somatic neuropathy. Diabetes Care. 2004;27(6):1458-1486.
6. Dyck PJ. Human diabetic endoneural sorbitol, fructose and myoinositol related to sural nerve morphometry. Ann Neurol. 1992;6:590-596
7. American Diabetes Association & American Academy of Neurology. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Diabetes Care. 1988;11(7):592-597.
8. Daad HA. Discordance Between Symptoms and Electrophysiological Testing in Saudi Diabetics. Bahrain Med Bull. 2002;24 (1):10-12

9. Asad A, Hameed MA, Khan UA, Ahmed N, Butt MA. Reliability of the neurological scores for assessment of sensorimotor neuropathy in type 2 diabetics. *J Pak Med Assoc.* 2010;60(3):166-170
10. Soegondo S. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus Terkini. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu. Pusat Studi Diabetes dan Lipid RSCM. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2004;98-112.
11. Fleiss J. Statistical methods for rates and proportions 2nd edition. New York: John Wiley; 1981;6-17.
12. Aswin S. Validitas dan Reliabilitas. Metodologi Penelitian Kedokteran. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2001.
13. Jayaprakash P, Bhansali A, Dutta P, Anantharaman A, Shanmugasundar G, & Ravikiran M. Validation of methods in evaluation of diabetic peripheral neuropathy. *Indian J Med.* 2011;3:645-649.
14. Meijer G *et al.* Clinical Diagnosis of Diabetic Polyneuropathy with the Diabetic Symptom and Diabetic Neuropathy Examination Scores. *Diabetic Care.* 2003;26:697-701.
15. World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Tech Rep Ser. 1985;727:1-113.
16. Kiziltan M, Benbir G, Akalin M. Is diabetic dermopathy a sign for severe neuropathy in patients with diabetes mellitus? Nerve conduction studies and symptom analysis. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:1862.
17. Alberti SG, Zimmet G. The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Diabetes UK.* 2006;605:23-40.
18. Cohen D, Neil H, Thorogood M, Mann J. A population-based study of the incidence of complication associated with type 2 diabetes in the elderly. *Diabetic Med.* 1991;8:928-933.
19. Hsueh W, Anderson P. The endothelial cell and the vascular complications of diabetes mellitus. *Hypertension.* 1992;(20):253-263.
20. Abbot CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffith J. The north-west diabetes foot care study: Incidence of and risk factors for new diabetic foot ulceration in a community based patient cohort. *DIAB Med.* 2002;19:377-384.
21. Preston DC, Shapiro BE. Electromyografi and Neuromuscular Disorder. Clinical Electrophysiologic Correlation. Boston: Butterworth-Heinemann; 1998.
22. Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases on Nerve and Muscle. Principles and Practice. 2nd edition. Philadelphia: FA Davis Company; 1989;83-104.
23. Basuki M. Anatomi dan Fisiologi. Petunjuk Praktis Elektordiagnostik. Surabaya: Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/SMF RSU DR. Sutomo; 2003.
24. Yikuan X. Mechanism for chronic pain generation. *Chinese Science Bulletin.* 2000;45(9):775-783
25. Devor M, and Wall PD. Cross-excitation in Dorsal Root Ganglia of Nerve Injury and Intact Rats. *AJP-JN Physiol* December. 1990;64(6):1733-1746
26. Raminsky M. Ephatic Transmission Between Single Nerve Fibres in The Spinal Nerve Roots of Dystrophic Mice. *Journal of Physiol.* 1980;305:171-169
27. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Brill V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in diabetes clinic. *Diabetes Care.* 2001;24(2): 250-256
28. Bhadada SK, Sahay RK, Jyotsna, VP, Agrawal JK. Diabetic neuropathy: Current concepts. *Indian Academy of Clinical Medicine.* 2001;2(4):305-318.
29. Trippe B. Diabetic Peripheral Neuropathy: The Forgotten Complication And New Therapeutic Approaches. Supplement To Review Of Endocrinology. 2009;(23):101-123.
30. Dobretsov M, Romanovsky D, Stimers JR. Early diabetic neuropathy: Triggers and mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2007;13(2):175-191.
31. Puspongoro HD, Wirya W, Pudjiadi AH, Zulkarnain SZ. Uji Diagnostik. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Jakarta: CV Sagung Seto; 2010.
32. Stenberg TL. Diabetic Peripheral Neuropathy: Current concept and treatment.(DCMS online). 2005. Available from: www.surechem.org.
33. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic Neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacology & Therapeutics.* 2008;120:1-34.
34. Haslbeck M, Luft D, Neundörfer B, Stracke H, Ziegler D. The Therapy and Follow-up of Sensorimotor Diabetic Neuropathy Diagnosis, Therapy and Follow-up of Diabetic Neuropathy. 2nd edition. Cologne: committee of the German Diabetes Association (DDG); 2004.
35. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA. *Mayo Clin Proc.* 2006;11(4):7-11.
36. Said G. Diabetic Neuropathy-A review. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(6):331-340.
37. Walles M. Neuronal mechanism for diabetic neuropathy. *Molecular Pain Journal.* 2003;3(5):101-124.
38. Quattrini C, Harris ND, Malik RA, Tesfaye S. Impaired skin reactivity in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2007;30(3):655-659.
39. Alistair QS, Khrisnan S, Finucance FM, Raiman G. Altered C-Fiber Fungsion as an indicator of Early Peripheral Neuropathy with glucose Tolerans. *Diabetes Care.* 2010;(33):174-176.
40. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J.* 2006;82:95-100.

Ucapan Terimakasih