

Berkala NeuroSains

DAFTAR ISI

Aspek genetik dan manifestasi klinis varian <i>young onset Parkinson disease</i> Putu Gede Sudira, Subagya, Sri Sutarni	119 - 124
Hubungan tingkat kantuk terhadap derajat kelelahan dokter residen di RSUP Dr. Sardjito Putu Gede Sudira, Indarwati Setyaningsih, Astuti	125 - 132
Korelasi antara ansietas, depresi, dan gangguan kognitif terhadap kualitas hidup penderita penyakit Parkinson Andre Lukas, Subagya, Ismail Setyopranoto.....	133 - 141
<i>Nocturnal frontal lobe epilepsy</i> atau parasomnia? Tis'a Callosum, Imam Rusdi, Paryono	142 - 151
Sindrom neuroleptik maligna aspek diagnosis dan penatalaksanaan Indera, Damodoro Nuradyo, Subagya	152 - 161
Terapi sindrom Lennox-Gastaut Novita, Imam Rusdi, Cempaka Thursina.....	162 - 168
Peranan EEG <i>biofeedback</i> sebagai terapi anak dengan <i>attention deficit /hyperactivity disorder</i> Ahmad Asmedi, Sri Sutarni, Milasari Dwi Sutadi	169 - 177
Phenylpropanolamine sebagai faktor risiko stroke perdarahan Paryono, Rusdi Lamsudin, Pernodjo Dahlan.....	178 - 186

Aspek genetik dan manifestasi klinis varian *young onset Parkinson disease*

Genetic aspects and clinical manifestations in variants of young onset Parkinson disease

Putu Gede Sudira*, Subagya*, Sri Sutarni*

*Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:

young onset Parkinson's disease, criteria for diagnosis, genetic mutations, clinical manifestation, typical symptoms, atypical symptoms

Etiology of Parkinson disease is multifactorial and determined by interaction of genetic and environmental factors. Young onset parkinson disease (YOPD), occurs at young age (21-40 years old) with specific clinical manifestation and strong genetic correlations.

Clinical manifestation of YOPD are various and caused by more than just one genetic mutation. Mutation of SNCA gene is inherited in autosomal dominant pattern, and gives whether atypical or typical clinical manifestations, depend on the type of genetic mutation. Mutation of Parkin, PINK1, and DJ-1 gene can cause typical clinical manifestation of Parkinson with autosomal recessive inheritance pattern. ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 gene mutation cause atypical Parkinson symptoms that are inherited through autosomal recessive pattern.

This article summarizes the etiology of genetic mutations and their clinical manifestations in various cases of YOPD. Clinicians can use this information to make a clinical assesment of patients with YOPD, and decide the next step to manage them.

ABSTRAK

Kata kunci:

young onset parkinson disease, mutasi genetik, manifestasi klinis, gejala tipikal, gejala atipikal

Etiologi penyakit Parkinson bersifat multifaktorial dan ditentukan oleh interaksi antara faktor gen dan lingkungan. Young onset parkinson disease (YOPD) terjadi pada kisaran usia yang lebih muda (21-40 tahun) dengan manifestasi klinis yang spesifik dan memiliki korelasi genetik yang kuat.

Varian klinis YOPD beragam dan diakibatkan oleh lebih dari satu jenis mutasi genetik. Mutasi gen SNCA diwariskan secara autosomal dominan dan dapat memberikan gejala klinis YOPD yang tipikal maupun atipikal tergantung tipe mutasi genetik yang terjadi. Mutasi gen Parkin, PINK1, dan DJ-1 menyebabkan gejala klinis penyakit Parkinson yang tipikal dengan pola pewarisan autosomal resesif. Mutasi gen ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 menyebabkan gejala klinis penyakit Parkinson yang atipikal dan diwariskan secara autosomal resesif.

Artikel ini memberikan ringkasan pengetahuan tentang etiologi mutasi genetik beserta manifestasi klinis pada varian kasus YOPD. Klinisi dapat menggunakannya untuk penilaian klinis pasien dengan varian kasus YOPD guna proses manajemen medis selanjutnya.

Correspondence:

Putu Gede Sudira, email: sudira.putugede@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson pada usia muda (*young onset parkinson disease*/YOPD) merupakan subtype penyakit Parkinson yang terjadi pada usia 21-40 tahun, dengan prevalensi 3-6% dari total populasi pasien Parkinson. *Young onset parkinson disease* terjadi pada kisaran usia yang lebih muda dengan manifestasi klinis yang spesifik dan memiliki korelasi genetik yang lebih kuat dibandingkan penyakit Parkinson yang terjadi pada usia yang lebih tua (*late onset parkinson disease*/LOPD).^{1,2}

Etiologi penyakit Parkinson bersifat multifaktorial dan ditentukan oleh interaksi antara faktor gen dan lingkungan. Penelitian serta publikasi ilmiah dalam 19 tahun terakhir mengidentifikasi kelainan monogenik

dan peran faktor risiko genetik terhadap timbulnya penyakit Parkinson. Identifikasi 11 mutasi gen dari 18 regio kromosom mempertegas keterlibatan genetik baik pada kasus familial yang diwariskan secara autosomal dominan, autosomal resesif, maupun sporadik seperti terlihat pada tabel 1.^{3,4}

Varian klinis YOPD beragam dan diakibatkan oleh lebih dari satu jenis mutasi genetik.^{3,4} Artikel ini memberikan sinopsis pengetahuan tentang etiologi mutasi genetik beserta manifestasi klinis pada varian kasus YOPD. Klinisi dapat menggunakannya untuk penilaian klinis pasien dengan varian kasus YOPD guna proses manajemen medis selanjutnya.

Tabel 1. Lokus genetik dan gen terlibat pada penyakit Parkinson⁴

Lokus	Kromosom	Gen	Pola Pewarisan	Status Konfirmasi
PARK 1/4	4q21-q3	SNCA	<i>Autosomal dominant</i>	Konfirmasi
PARK 2	6q25-q27	Parkin	<i>Autosomal recessive</i>	Konfirmasi
PARK 3	2p13	<i>Unknown</i>	<i>Autosomal dominant</i>	Belum
PARK 5	4p14	UCHL-1	<i>Autosomal dominant</i>	Belum
PARK 6	1p35-p36	PINK1	<i>Autosomal recessive</i>	Konfirmasi
PARK 7	1p36	DJ1	<i>Autosomal recessive</i>	Konfirmasi
PARK 8	12q12-q13.1	LRRK2	<i>Autosomal dominant</i>	Konfirmasi
PARK 9	1p36	ATP13A2	<i>Autosomal recessive</i>	Konfirmasi
PARK 10	1p32	<i>Unknown</i>	<i>Susceptibility locus</i>	Konfirmasi
PARK 11	2q36-37	GIGYF2	<i>Autosomal dominant</i>	Belum
PARK 12	Xq21-25	<i>Unknown</i>	<i>X-linked</i>	Konfirmasi
PARK 13	2p13.1	HTRA2/ Omi	<i>Autosomal dominant</i>	Belum
PARK 14	22q13.1	PLA2G6	<i>Autosomal recessive</i>	Konfirmasi
PARK 15	22q11.2-q13	FBXO7	<i>Autosomal recessive</i>	Konfirmasi
PARK 16	1q32	<i>Unknown</i>	<i>Susceptibility locus</i>	Konfirmasi
PARK 17	4p16	GAK	<i>Susceptibility locus</i>	Konfirmasi
PARK 18	6p21.6-p21.3.3	HLA-DRA	<i>Susceptibility locus</i>	Belum
-	3q27	EIF4GI	<i>Autosomal dominant</i>	-
-	1q21	GBA	<i>Risk</i>	-
-	17q21	MAPT	<i>Risk</i>	-
-	4p15	BSTI	<i>Risk</i>	-

DISKUSI

Onset usia timbulnya gejala menjadi hal yang penting untuk mengelompokkan pasien dengan penyakit Parkinson. Terdapat kesulitan untuk menelaah artikel ilmiah yang terkumpul disebabkan inkonsistensi klasifikasi usia *onset* gejala penyakit Parkinson dalam publikasi-publikasi ilmiah tersebut. Artikel ilmiah ini mengambil batasan usia 21-40 tahun dan menggolongkannya sebagai YOPD.⁵

Mutasi genetik pada kasus YOPD melibatkan gen *α-synuclein* (SNCA), Parkin, *Phosphatase and tensin homolog (PTEN) induced putative kinase 1* (PINK1), *Daisuke-Junko-1* (DJ1), *ATPase type 13A2* (ATP13A2), *phospholipase A2 group VI* (PLA2G6), dan *F-box only protein 7* (FBXO7). Mutasi genetik dapat terjadi pada kasus sporadik maupun herediter. Manifestasi klinis YOPD yang muncul pada setiap generasi menunjukkan pola pewarisan penyakit yang terjadi secara autosomal dominan, sedangkan manifestasi yang muncul pada generasi kedua (*skipping generation*) menunjukkan pola pewarisan terjadi secara autosomal resesif.⁶

Pewarisan autosomal dominan pada YOPD PARK 1 atau PARK 4 (*α-synuclein*)

Gen *α-synuclein* (SNCA) terletak di lengan panjang kromosom 4q21. Fungsi gen SNCA masih belum diketahui, diperkirakan berperan dalam plastisitas otak dan berikatan pada vesikel *synaps*. Gen SNCA memiliki 6 bagian gen yang membentuk asam amino (*exon*)

yang mengatur produksi protein *α-synuclein*. Protein ini merupakan protein sitosolik yang terdiri atas 140 asam amino dan memiliki 3 domain, yaitu regio amino terminal (asam amino 7-87), domain hidrofobik sentral (asam amino 61-95), dan asam sebagai domain karboksil terminal (asam amino 96-140).³

Mutasi pada gen SNCA merupakan mutasi gen yang pertama kali berhasil diidentifikasi sebagai penyebab penyakit Parkinson. Mutasi gen SNCA sangat jarang terjadi, hingga kini pola mutasi yang tercatat hanya 3 jenis mutasi *missense* (mutasi titik pada A53T, A30P, dan E46K) dan *gene dosage mutations* (duplikasi dan triplikasi seluruh gen). Mutasi dengan pola *exonic rearrangements* berupa delesi, duplikasi, dan triplikasi gen SNCA. Duplikasi gen SNCA menyebabkan peningkatan 1,5 kali lipat ekspresi protein, sedangkan triplikasi menyebabkan peningkatan 2 kali lipat ekspresi protein. Peningkatan abnormal ekspresi SNCA menunjukkan efek toksik pada neuron. Pola mutasi *missense* dan *gene dosage mutations* gen SNCA tidak ditemukan pada kasus yang terjadi sporadik.⁶

Gambaran klinis pasien dengan mutasi pada SNCA bervariasi, dari yang serupa penyakit Parkinson idiopatik dengan gejala klinis yang tipikal hingga penyakit Parkinson dengan demensia *lewy body* dengan gejala klinis yang atipikal. *Onset* penyakit ini di kisaran umur 35-45 tahun. Gejala awal mutasi gen SNCA menunjukkan gejala yang tipikal, meliputi tremor saat istirahat, bradikinesia, gangguan cara berjalan (*gait disturbance*), dan berespons baik dengan

terapi levodopa. Gejala atipikal berupa demensia yang dominan, mioklonus sentral akibat hipoventilasi, gangguan psikiatrik dan otonom.^{6,7}

Mutasi *missense* pada gen SNCA A53T dan E46K memiliki fenotip usia awitan yang dini, progresivitas yang cepat, prevalensi demensia yang tinggi, gejala psikiatri, dan gejala otonom. Tremor saat istirahat sangat jarang ditemukan pada pasien dengan mutasi *missense* di A53T. Mutasi *missense* di A30P cenderung memiliki fenotip yang ringan dan awitan usia yang lebih tua. Duplikasi gen SNCA menyebabkan fenotip YOPD tanpa disertai klinis demensia, dengan fenotip dengan progresivitas yang lambat dan tanpa gambaran atipikal. Multiplikasi gen SNCA memiliki fenotip penyakit Parkinson klasik, *parkinson disease with dementia* (PDD), dan *demensia lewy body* (DLB). Penetrasi mutasi *missense* diperkirakan sebesar 85% pada genotip mutasi pA53T. Penetrasi *carriers* dengan duplikasi gen SNCA diperkirakan 40%. Multiplikasi gen SNCA memiliki penetrasi sebesar 60% dengan fenotip *carrier* yang bervariasi.⁸

PARK4 dipublikasikan sebagai lokus kromosom baru penyebab penyakit Parkinson namun kemudian diketahui ternyata identik dengan PARK1 yang sudah ditemukan sebelumnya.³

Pewarisan autosomal resesif pada YOPD PARK 2 (Parkin)

Gen Parkin terletak di kromosom 6q25.2-27 yang terdiri dari 12 *exon* dan 465 asam amino. Domain *carboxy-terminal* protein Parkin tersusun atas 3 domain *really interesting new gene* (RING) dan 1 domain *in-between-ring* (IBR). Parkin diekspresikan di berbagai jaringan (terutama di sitosol, vesikel, kompleks Golgi, retikulum endoplasma, dan membran luar mitokondria) dan memiliki peran krusial terhadap daya tahan sel neuron substansia nigra.^{3,9,10}

Mutasi gen Parkin adalah penyebab monogenik YOPD yang paling sering (40-50%) dan menyebabkan 10-20% kasus yang idiopatik. Jenis mutasi yang diidentifikasi hingga saat ini, meliputi *missense*, *nonsense*, *indels*, delesi *exon*, duplikasi, dan triplikasi. Hilangnya sebagian fungsi Parkin akibat mutasi *missense* bermanifestasi sebagai sindrom klinis Parkinson dengan terbentuknya *lewy body*, sedangkan kehilangan total akibat delesi alel akan mengakibatkan proses kematian sel tanpa disertai pembentukan *lewy body*.¹⁰

Mutasi *missense* menyebabkan penyakit Parkinson dengan awitan usia lebih dini, progresivitas lebih cepat, dan disabilitas lebih berat dibandingkan mutasi *truncating*. Dua model mutasi *missense* gen Parkin terbaru yang diidentifikasi pada Gly4330Asp (1390G

→A) dan Cys441Arg (1422T→C), serta satu delesi pada *exon* 10-12 yang berpengaruh pada motif protein RING 2. Tiga mutasi pada Arg256Cys (867C→T), Val258Met (873G→A), dan Gln311His (1034G→T), serta dua delesi pada *exon* 7 dan *exon* 8 akan mengubah lipatan protein RING1. Delesi pada gen Parkin, khususnya 4 *exon* pertama gen Parkin menyebabkan pelekatan protein secara abnormal. Delesi juga mengakibatkan hilangnya produk gen fungsional. Laporan 2 kasus *early onset parkinson disease* (EOPD) dengan mutasi 679G→T (Ser193Ile) dan 735 T → G (Cys212Gly) hanya menunjukkan perubahan morfologi protein Parkin saja.¹¹

Fenotip pasien dengan mutasi gen Parkin bervariasi dan memiliki awitan usia yang lebih dini dibandingkan pasien yang tanpa mutasi gen Parkin (32±11 vs 42±11 tahun). Rerata pasien mengalami gejala klinis saat berumur 30 tahun, namun kisaran usia bervariasi dari 7-58 tahun. Pasien dengan mutasi Parkin memberikan klinis YOPD dengan 50% awitan terjadi pada usia di bawah 25 tahun, dan hanya 3-7% yang terjadi pada kisaran 30-45 tahun.¹⁰ Pasien dengan mutasi gen Parkin memiliki progresivitas gejala klinis yang lambat. Pasien akan mengalami fluktuasi motorik, diskinesia, dan distonia pada ekstremitas bawah yang terjadi pada tahap awal penyakit. Gejala awal yang dominan pada pasien dengan mutasi gen Parkin adalah tremor (65%) dan bradikinesia (63%). Distonia lebih sering terjadi dan dimulai dari tungkai bawah. Beberapa pasien menunjukkan fluktuasi diurnal dengan semakin memburuknya gejala yang diderita saat sore dan malam hari. Manifestasi klinis tahap lanjut pada pasien dengan mutasi gen Parkin meliputi intaknya fungsi olfaktori, distonia pada ekstremitas bawah, gejala psikiatri, berespons baik dengan terapi dopamin, komplikasi terhadap terapi levodopa berupa fluktuasi motorik dan gejala psikiatri. Laporan kasus terbaru menunjukkan gejala berupa distonia servikalis, disfungsi otonom, neuropati perifer, dan distonia yang diinduksi gerakan. Gejala klinis psikiatri berupa gangguan perilaku, anoreksia nervosa, perilaku menyakiti diri sendiri hingga percobaan bunuh diri mempengaruhi 25-50% pasien dengan mutasi gen Parkin. Demensia tidak lazim ditemukan pada pasien dengan mutasi gen Parkin.^{9,10}

Latar belakang etnis memiliki pengaruh yang signifikan terhadap manifestasi klinis pasien YOPD. Proporsi pasien YOPD dengan mutasi gen Parkin di Jepang sebesar 66%, sebaliknya pasien YOPD dengan mutasi gen Parkin di Amerika Serikat dan Serbia kurang dari 4%. Insidensi mutasi *missense* gen Parkin secara umum sebesar 40%, sedangkan etnis Jepang memiliki insidensi yang lebih jarang. Individu yang dilaporkan sebagai pasien Parkinson dengan mutasi

gen pertama kali di Jepang memiliki manifestasi klinis berupa awitan penyakit dini, awitan gejala distonia, hiperefleksia, komplikasi terapi yang lebih awal, dan progresivitas yang lambat. Sebagai pembanding, pasien di Eropa dan Afrika Utara dengan mutasi gen Parkin memiliki manifestasi klinis yang serupa dengan penyakit Parkinson idiopatik dengan awitan usia hingga 58 tahun. Perbedaan yang nyata adalah progresivitas klinis yang lebih lambat, serta membutuhkan dosis levodopa yang lebih rendah untuk mengontrol gejala klinis pasien dengan mutasi gen Parkin.¹⁰

PARK 6 *Phosphatase and tensin homolog* (PTEN) induced putative kinase 1 (PINK-1)

Lokus gen PINK1 terletak pada kromosom 12,5-cM regio 1p36 dan mengkode protein penyusun membran mitokondria. Protein PINK1 merupakan ekspresi 581 asam amino *ubiquitously* protein kinase yang tersusun atas sebuah amino terminal 34 asam amino mitokondria, sebuah domain *serine-threonine kinase* (asam amino 156-509, *exon* 2-8), dan sebuah domain autoregulasi *carboxy-terminal*. Sinergi antara protein PINK1 dan protein Parkin berperan dalam ketahanan (*survival*) mitokondria menghadapi paparan stres oksidatif. Interaksi antara protein Parkin dan PINK1 menjaga neuron sehingga terhindar dari disfungsi mitokondria dan proses apoptosis yang diinduksi proteasom.^{3,12}

Mutasi gen PINK1 merupakan penyebab 3-15% kasus YOPD hereditas dan 5% kasus sporadik. Faktor etnis mempengaruhi frekuensi kasus YOPD. Prevalensi kasus YOPD akibat mutasi gen PINK1 pada populasi Kaukasia sebesar 2-4%, sedangkan pada populasi Asia sebesar 4-9%. Jenis mutasi genetik yang berhasil diidentifikasi sejauh ini adalah mutasi *missense*, *nonsense*, *frameshift*, dan delesi mayor pada multipel *exon*. Pola mutasi tersering adalah *missense* diikuti delesi seluruh *exon*.¹²

Fenotip mutasi gen PINK1 sulit dibedakan dengan fenotip pasien dengan mutasi gen Parkin. Manifestasi klinis yang serupa seperti awitan usia penyakit berkisar 24-47 tahun, progresivitas gejala klinis yang lambat, dan respons yang baik terhadap terapi levodopa.⁶ Perbedaan klinis pasien dengan mutasi gen PINK1 terletak pada awitan usia yang lebih tua (38±6 vs 32±11 tahun), gejala klinis yang cenderung lebih simetris, distonia yang muncul tidak berkaitan dengan terapi levodopa yang diberikan, serta peningkatan gejala klinis psikiatri berupa kecemasan maupun depresi.^{7,13}

PARK 7 (*Daisuke-Junko-1*)

Gen yang mengkode protein *Daisuke-Junko-1* (DJ1) terletak di kromosom 1p36. Protein DJ1 berperan dalam neuroproteksi dengan cara sebagai sensor yang responsif

terhadap munculnya H₂O₂ sekaligus sebagai penanda adanya stres oksidatif. Bersama dengan protein Parkin dan PINK1, DJ1 menyusun kompleks E3 ubiquitin-protein ligase. Protein DJ1 diekspresikan di semua jaringan otak dengan dominasi di astrosit otak, yang menunjukkan pentingnya interaksi sel glia dan neuron terhadap patomekanisme penyakit Parkinson.^{3,12,14}

Mutasi pada DJ1 sangat jarang terjadi, meskipun hanya tercatat menyebabkan 1-2% dari keseluruhan YOPD, namun penetrasi homozigot dan *carrier* heterozigot mencapai 100%.⁶ Jenis mutasi pada individu dengan homozigot maupun heterozigot bervariasi, mulai dari *missense*, delesi *exon*, dan delesi *splice-site*.¹⁴

Fenotip YOPD memiliki progresivitas gejala yang lambat dan berespons baik terhadap pemberian levodopa. Variasi gejala dapat terjadi dengan ditemukannya gejala penyerta berupa demensia, *amyotrophic lateral sclerosis*, gejala psikiatrik, tubuh yang pendek serta brakidaktili. Serupa pasien dengan mutasi PINK1, pemeriksaan *Positron Emission Tomography* (PET) *scan* pasien dengan mutasi gen DJ1 menunjukkan pola disfungsi stratal dopaminergik yang lebih beragam dibandingkan pasien Parkinson idiopatik. Disfungsi dopaminergik yang terjadi lebih berat bila dibandingkan dengan derajat keparahan gejala yang muncul. *Carrier* asimtomatik menunjukkan disfungsi yang lebih ringan.¹⁴

PARK 9 (*ATPase type 13A2*)

Gen *ATPase type 13A2* (ATP13A2) mengkode pembentukan protein transmembran berukuran besar yang terdiri dari 1.180 asam amino dan 29 *exon*. Protein tersebut termasuk dalam kategori ATPase tipe-P grup 5 dan sebagai domain utama pembentuk membran lisosom. Protein ATP13A2 memiliki 10 domain transmembran dan sebuah domain ATPase. Ekspresi protein tersebar di otak, dan paling banyak ditemukan di substansia nigra. Fungsi dan komposisi spesifik protein tersebut belum banyak diketahui. Lokus gen ATP13A2 berada pada kromosom 1p36.⁶

Tipe mutasi genetik pada gen ATP13A2 yang berhasil diidentifikasi pada individu dengan homozigot maupun *compound heterozygous* adalah mutasi *missense*, *splice-site*, delesi, dan insersi. Mayoritas mutasi mengganggu domain transmembran dan menyebabkan protein produk mutasi bersifat tidak stabil, tersisa dalam retikulum endoplasma, dan mudah didegradasi oleh proteasom. Hingga saat ini belum pernah ditemukan mutasi genetik tipe delesi *exon* ataupun multiplikasi gen.³

Fenotip pasien Parkinson dengan mutasi ATP13A2 homozigot bersifat atipikal yang ditunjukkan dengan keterlibatan sistem piramidalis dan kognitif. Pasien dengan mutasi *missense* menunjukkan manifestasi klinis

yang ringan dan tipikal berupa bradikinesia yang terjadi unilateral, rigiditas, dan disfungsi kognitif. Manifestasi lanjutan berupa *young onset levodopa responsive parkinsonism*, gangguan sistem piramidalis yang menyebabkan kelemahan, spastisitas, munculnya refleks babinski, *supranuclear gaze palsy*, dan *facial-faucial-finger mini-myoclonus* (FFF). Pemeriksaan pencitraan otak menunjukkan atrofi serebri difus yang moderat.⁶

Manifestasi klinis yang berat dengan progresivitas gejala klinis yang progresif berupa sindrom Kufor-Rakeb ditunjukkan oleh pasien dengan tipe mutasi *truncating*. Gejala klinis bersifat atipikal dengan gejala dominan berupa rerata *onset* saat berusia 11-16 tahun dan YOPD, gangguan piramidal, *supranuclear gaze palsy*, dan gangguan fungsi kognitif yang berat. Gejala klinis lain berupa adanya halusinasi visual, *dystonic oculogyric spasm*, *facial-faucial-finger mini-myoclonus*, serta berespons dengan baik terhadap pemberian levodopa. Pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) T2 tidak menunjukkan akumulasi besi dalam jaringan otak pasien dengan mutasi PARK 9.⁶

PARK 14 (*phospholipase A2 group VI*)

Gen *phospholipase A2 group VI* (PLA2G6) mengkode pembentukan enzim *calcium-independent group VI phospholipase A2* yang bekerja sebagai katalisator hidrolisis *glycerophospholipids* dengan cara meningkatkan kadar *free fatty acids lysophospholipid*. Enzim fosfolipase berperan penting dalam proses remodeling fosfolipid, pelepasan asam arakidonat, sintesis prostaglandin dan leukotrien, serta apoptosis seluler yang berperan menjaga keseimbangan homeostasis membran sel. Mutasi pada gen PLA2G6 menyebabkan penurunan kadar enzim hingga 70%. Mekanisme molekuler pasti yang menyebabkan disfungsi neuronal terkait mutasi gen PLA2G6 masih belum jelas.⁴

Mutasi pada gen PLA2G6 menyebabkan variasi klinis yang luas, mulai dari *infantile neuroaxonal dystrophy* (INAD), *neurodegeneration with brain iron accumulation* (NBIA/Sindrom Karak), sindrom distonia Parkinson yang berespons dengan terapi levodopa, dan YOPD. Variasi fenotip pasien dengan mutasi PLA2G6 menunjukkan ada banyak faktor yang berperan, tidak hanya genetik, namun juga epigenetik serta non genetik. Fenotip YOPD yang dilaporkan bervariasi, bahkan terkesan bertolak belakang antara laporan satu dengan laporan lainnya. Penelitian kohort di Cina yang mengamati pasien YOPD dengan mutasi PLA2G6 menunjukkan tidak adanya gejala distonia, gejala piramidal, ataupun demensia. Rerata *onset* penyakit pada usia 37 tahun, serta memberikan respons terhadap terapi levodopa dengan sangat baik.⁴ Penelitian lanjutan

di Tokyo pada tahun 2010 sebaliknya menunjukkan bahwa pasien Parkinson dengan mutasi gen PLA2G6 disertai dengan gejala piramidal, gangguan kognitif, dan diskinesia terkait levodopa.¹⁵ Distonia tidak terjadi pada semua pasien. Pasien Parkinson dengan mutasi ini tidak menunjukkan gejala serebelar.⁴

PARK 15 (*F-box only protein 7*)

Gen *F-box only protein 7* (FBXO7) termasuk ke dalam keluarga *F-box-containing protein* (FBP) dengan karakteristik tersusun atas *40-amino acids domain* (*the F-box*). Lokus genetiknya terletak pada kromosom 22q1. *F-box-containing protein* terlibat dalam pengaturan siklus sel, pembentukan sinaps, respons terhadap hormon dan irama sirkadian tubuh, serta memegang peran penting dalam jalur degradasi protein ubiquitin-proteasome. Protein FBXO7 memiliki 2 isoform dan diekspresikan terutama di korteks serebri, globus pallidum, substantia nigra. Ekspresi proteinnya juga diidentifikasi dalam jumlah yang kecil pada *hippocampus* dan serebelum.^{16,17}

Penyakit Parkinson dengan mutasi pada FBXO7 p.Arg378Gly pertama kali dilaporkan terjadi pada keluarga di Iran.¹⁷ Frekuensi mutasi pada gen ini sangatlah rendah. Pola mutasi yang terjadi berupa mutasi *missense* dan mutasi tipe *splice-site*. Penelitian terbaru pada keluarga di Belanda dan Italia menunjukkan jenis mutasi genetik dapat berupa heterozigot (c90711G → T dan p.Thr22Met) maupun homozigot (p.Arg498X).¹⁶

Fenotip pasien yang mengalami mutasi genetik pada gen FBXO7 memiliki *onset* penyakit yang lebih dini (17±4,5 tahun), yang dapat berupa penyakit Parkinson tipe juvenil atau YOPD yang disertai dengan munculnya sindrom piramidal (*pallido-pyramidal syndrome*). Gejala piramidal yang muncul berupa kelemahan spastik dengan tanda Babinski yang positif. Gejala rigiditas dan bradikinesia muncul hampir di semua pasien, sebaliknya frekuensi tremor saat istirahat bukanlah yang dominan. Gejala distonia dapat muncul saat usia kanak-kanak, sedangkan gejala piramidal pada tungkai bawah muncul pada usia yang lebih dewasa. Gejala lain yang dapat menyertai berupa gangguan fungsi kognitif, apraksia kelopak mata, gangguan saat melirik (*supranuclear gaze palsy* dan munculnya gerakan sakadik bola mata yang lambat), gaya berjalan yang tidak stabil (*gait unsteadiness*), dan tidak seimbang postur tubuh. Terapi dengan levodopa memberikan respons yang baik, namun derajat keparahan diskinesia yang dicetuskan terapi levodopa sangatlah berat.^{6,16}

RINGKASAN

Etiologi penyakit Parkinson bersifat multifaktorial dan ditentukan oleh interaksi antara faktor gen dan

lingkungan. *Young onset parkinson disease* terjadi pada kisaran usia yang lebih muda dengan manifestasi klinis yang spesifik dan memiliki korelasi genetik yang kuat.

Varian klinis YOPD beragam dan diakibatkan oleh lebih dari satu pola mutasi genetik maupun gen yang terlibat. Mutasi gen SNCA diwariskan secara autosomal dominan dan dapat memberikan gejala klinis YOPD yang tipikal maupun atipikal tergantung tipe mutasi genetik yang terjadi. Mutasi gen Parkin, PINK1, dan DJ-1 menyebabkan gejala klinis penyakit Parkinson yang tipikal dengan pola pewarisan autosomal resesif. Mutasi gen ATP13A2, PLA2G6, FBXO7 menyebabkan gejala klinis penyakit Parkinson yang atipikal dan diwariskan secara autosomal resesif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rana AQ, Siddiqui I, Yousuf MS. Challenges in diagnosis of young onset parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2012;323:113-116.
2. Klepac N, Habek M, Adamec I, Barušić AK, Bach I, Margetić E, et al. An update on the management of young-onset Parkinson's disease. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*. 2013;3:53-62.
3. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(2):a008888.
4. Lai HJ, Lin CH, Wu RM. Early-Onset Autosomal-Recessive Parkinsonian-Pyramidal Syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2012;21:99-107.
5. Rissling I, Strauch K, Höft C, Oertel WH, Möller JC. Haplotype analysis of the engrailed-2 gene in young-onset Parkinson's disease. *Neurodegenerative Dis*. 2009;6(3):102-105.
6. Schulte C, Gasser T. Genetic basis of Parkinson's disease: inheritance, penetrance, and expression. *The application of clinical genetics*. 2011;4:67-80.
7. Berg D, Niwar M, Maass S, Zimprich A, Möller JC, Wuellner U, et al. Alpha-synuclein and Parkinson's disease: implications from the screening of more than 1,900 patients. *Mov Disord*. 2005;9:1191-1194.
8. Ahn TB, Kim SY, Kim JY, Park SS, Lee DS, Min HJ, et al. Alpha-synuclein gene duplication is present in sporadic Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(1):43-49.
9. Gasser T. Mendelian forms of parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1792:587-596.
10. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *French Parkinson's Disease Genetics Study Group. N Engl J Med*. 2000;342:1560-1567.
11. Shyu WC, Lina SZ, Chiangb MF, Panga CY, Chena SY, Hsina YL, et al. Early-onset Parkinson's disease in a Chinese population: 99m Tc-TRODAT-1 SPECT, Parkin gene analysis and clinical study. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2005;11:173-180.
12. Li Y, Tomiyama H, Sato K, Hatano Y, Yoshino H, Atsumi M, et al. Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Neurology*. 2005;64(11):1955-1957.
13. Bentivoglio AR, Cortelli P, Valente EM, Ialongo T, Ferraris A, Elia A, et al. Phenotypic characterisation of autosomal recessive PARK6-linked parkinsonism in three unrelated italian families. *Movement Disorder*. 2001;16(6):999-1006.
14. Bandopadhyay R, Kingsbury AE, Cookson MR, Reid AR, Evans IM, Hope AD, et al. The expression of DJ-1 (PARK7) in normal human CNS and idiopathic Parkinson's disease. *Brain*. 2004;127(Pt 2): 420-430.
15. Yoshino H, Tomiyama H, Tachibana N, Ogaki K, Li Y, Funayama M, et al. Phenotypic spectrum of patients with PLA2G6 mutation and PARK14-linked parkinsonism. *Neurology*. 2010;75(15):1356-1361.
16. Di-Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, Baruzzi A, Yonova EH, Correia-Guedes L, et al. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology*. 2009;72:240-245.
17. Shojaee S, Sina F, Banihosseini SS, Kazemi MH, Kalhor R, Shahidi GA, et al. Genomewide linkage analysis of a Parkinsonian-pyramidal syndrome pedigree by 500 K SNP arrays. *Am J Hum Genet*. 2008;82:1375-1384.

Hubungan tingkat kantuk terhadap derajat kelelahan dokter residen di RSUP Dr. Sardjito

Correlation of sleepiness level on fatigue severity among resident doctors in Dr. Sardjito General Hospital

Putu Gede Sudira*, Indarwati Setyaningsih *, Astuti*

* Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:

resident doctors,
sleep deprivation,
sleepiness level,
fatigue severity,
sociodemographic
factors.

Resident doctors are susceptible to sleep deprivation during their education period. This condition may occur acutely that causing excessive sleepiness, or chronically which leads to fatigue. The impact is not only detrimental to the resident doctors themselves, but also to the environment, and especially to the patients' safety. This study aimed to determine the effect of sleepiness on the fatigue severity among resident doctors at Dr. Sardjito General Hospital in 2014.

Cross sectional study by using self-administered questionnaires were completed by the resident doctors at basic stage (second semester) and advanced stage (chief) from each Department in Dr. Sardjito General Hospital. The severity level of sleepiness was assessed using Epworth Sleepiness Scale instrument, while the degree of fatigue was assessed by Fatigue Severity Scale which have been modified into Indonesian language.

Data from 84 resident doctors, consist of 49 basic level residents (58.3%) and 35 advanced level residents (41.7%) were analysed in this study. The mean of sleepiness level was 12.17 ± 4.98 and the fatigue level was 36.79 ± 11.15 , which were classified as abnormal. The degree of sleepiness had correlation with degree of fatigue in bivariate analysis, but did not shown in multivariate analysis. The variables that find to have more influence on the high level of fatigue among the residents are sociodemographic variables, namely the status of living with a family during the residency and weight gain in the last 6 months.

ABSTRAK

Kata kunci:

dokter residen,
kekurangan durasi waktu
tidur,
tingkat kantuk,
tingkat kelelahan, faktor
sosiodemografi.

Dokter residen dalam tahapan pendidikan klinisnya rentan mengalami kondisi kekurangan durasi waktu tidur. Kondisi ini dapat berlangsung secara akut yang menyebabkan timbulnya tingkat kantuk berlebihan, maupun terjadi secara kronis menyebabkan timbulnya kelelahan. Dampaknya tidak saja merugikan dokter residen sendiri, namun juga merugikan lingkungan, dan terutama keselamatan pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi tingkat kantuk terhadap derajat kelelahan dokter residen di RSUP Dr. Sardjito pada dokter residen yang bertugas di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2014.

Metode penelitian potong lintang berupa pengisian kuesioner yang dilakukan secara mandiri oleh dokter residen tahap dasar (semester II) dan tahap mandiri (chief) di setiap Bagian di RSUP Dr. Sardjito. Derajat keparahan tingkat kantuk dinilai menggunakan instrumen The Epworth Sleepiness Scale, sedangkan derajat tingkat kelelahan dengan fatigue severity scale yang telah dimodifikasi ke dalam bahasa Indonesia.

Hasil penelitian menunjukkan 84 dokter residen yang terdiri dari 49 residen tahap dasar (58,3%) dan 35 residen tahap mandiri (41,7%) memiliki rerata tingkat kantuk $12,17 \pm 4,98$ dan tingkat kelelahan $36,79 \pm 11,15$, yang tergolong abnormal. Derajat tingkat kantuk memiliki korelasi terhadap derajat tingkat kelelahan dokter residen pada analisis bivariat, namun hubungan itu tidak terbukti pengaruhnya pada analisis multivariat. Variabel yang memiliki pengaruh terhadap tingginya tingkat kelelahan dokter residen adalah variabel sosiodemografis, yaitu status tinggal bersama keluarga selama masa residensi dan peningkatan berat badan dalam 6 bulan terakhir.

Correspondence:

Putu Gede Sudira, email: sudira.putugede@gmail.com

PENDAHULUAN

Era pelayanan kesehatan yang bertumpu pada keamanan dan keselamatan pasien (*patient safety*) menuntut tenaga medis untuk memberikan layanan optimal dengan kualitas terbaik. Tingginya risiko kesalahan dan kecelakaan kerja merupakan akibat yang ditimbulkan dari gangguan dan hutang tidur, juga kombinasi faktor alamiah (irama sirkadian tubuh), lingkungan, dan sosial.¹ Penelitian terbaru menunjukkan peningkatan drastis angka kematian pasien di rumah sakit terkait kesalahan medis yang dapat dicegah, menjadikannya sebagai penyebab kematian nomor tiga di Amerika Serikat setelah penyakit jantung dan kanker.²

Pekerja di bidang medis memiliki risiko tinggi mengalami kekurangan tidur dan kelelahan.³ Dokter yang sedang menjalani program pendidikan spesialis (residen) sebagai pelayanan terdepan di rumah sakit pendidikan dan rumah sakit jejaring dituntut untuk selalu berada dalam kondisi prima, meskipun publik dan pendidikan kedokteran mengetahui bahwa durasi waktu kerja yang panjang memiliki efek yang negatif terhadap kondisi fisik dan psikis individu. Kondisi ini sulit dibenahi karena sebagian kalangan medis meyakini bahwa durasi kerja yang panjang penting untuk menciptakan standar masuk pendidikan residensi yang tinggi dan kompetitif. Kondisi ini juga digunakan untuk menekan pembiayaan fasilitas kesehatan.⁴

Tingkat kantuk dan kelelahan dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk durasi jam tugas dokter residen.⁴ Belum ada publikasi tentang jumlah jam kerja dokter residen perminggunya di Rumah Sakit Pendidikan dan Jejaring di Indonesia. Jam tugas resmi dokter residen di RSUP Dr. Sardjito rata-rata 9-10 jam/hari, dan terpanjang selama 34-36 jam berurutan apabila mendapat tugas jaga. Durasi waktu tugas ini akan bervariasi untuk setiap bagian/spesialisasi. Variasi juga terjadi untuk tiap tahapan atau tingkatan dalam residensi sesuai dengan beban tugas dan tanggung jawab klinis yang dimilikinya.⁴

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan derajat keparahan tingkat kantuk terhadap tingkat kelelahan dokter residen di RSUP Dr. Sardjito.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode penelitian deskriptif analitik dengan studi potong lintang. Penelitian ini diadakan dari bulan September hingga bulan Oktober 2014 di setiap bagian yang memiliki program pendidikan spesialis di RSUP Dr. Sardjito. Pengisian data pada kuesioner dilakukan secara mandiri (*self administered*), dan bila subjek membutuhkan bantuan dalam pengisian kuesioner dapat menghubungi asisten peneliti atau peneliti utama yang kontakannya tertera dalam kuesioner.

Subjek penelitian adalah residen yang terdaftar di RSUP Dr. Sardjito antara bulan Agustus-Desember 2014. Kriteria inklusi adalah residen tingkat mandiri (*chief residen*) dan tingkat dasar (semester II) yang bertugas di RSUP Dr. Sardjito setidaknya selama enam bulan terakhir, bertugas jaga malam setidaknya satu kali dalam satu bulan terakhir, serta bersedia mengisi *informed consent*. Kriteria eksklusi berupa riwayat memiliki gangguan tidur sebelumnya (kecurigaan insomnia, parasomnia, mengorok dan gangguan pernapasan saat tidur/*sleep apnea*, *rapid eye movement behavioral disorder*, *restless leg syndrome*) dan kondisi yang menyebabkan kelelahan kronis (penyakit sistemik/metabolik).

Variabel bebas pada penelitian ini adalah tingkat kantuk dokter residen yang diukur dengan alat ukur modifikasi The Epworth Sleepiness Scale (ESS) versi bahasa Indonesia yang telah diuji validitas dan reliabilitasnya.⁵ Variabel tergantung pada penelitian ini adalah tingkat kelelahan yang dialami dokter residen yang diukur dengan modifikasi *fatigue severity scale* (FSS) versi bahasa Indonesia yang telah diuji validitas dan reliabilitasnya.⁶ Variabel perancu yang akan dikendalikan adalah faktor sosiodemografis, termasuk di dalamnya jenis kelamin, umur, indeks massa tubuh, status perkawinan, memiliki anak, status tinggal, bagian dan tingkat residensi, tempat bertugas, pola aktivitas, pola konsumsi, perubahan berat badan dalam 6 bulan terakhir, frekuensi jaga sebulan, durasi kerja residen sesuai rekomendasi The Institute of Medicine (IOM), jeda sebelum bertugas, durasi tidur, frekuensi fragmentasi tidur saat jaga, serta durasi terjaga.^{7,9}

Karakteristik dasar subjek penelitian diperoleh melalui analisis deskriptif terhadap variabel sosiodemografis responden. Normalitas data diuji dengan tes normalitas Kolmogorov-Smirnov, dengan nilai signifikansi *p* sebesar 0,05. Analisis bivariat menggunakan salah satu uji statistik, yaitu *independent t-test*, *Mann-Whitney test*, *analysis of variance* (ANOVA), atau *Kruskal-Wallis test* sesuai dengan jenis data yang dihasilkan. Langkah analisis terakhir adalah analisis multivariat menggunakan metode regresi linier untuk mengidentifikasi variabel yang paling berpengaruh terhadap *outcome*.¹⁰

Penelitian ini mendapatkan rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Setiap responden yang terlibat sebagai subjek penelitian diberikan penjelasan mengenai tujuan dan tata cara penelitian yang akan dilakukan secara rinci serta menandatangani *informed consent*. Penelitian ini tidak memiliki *conflict of interest* dengan pihak sponsor manapun.

HASIL

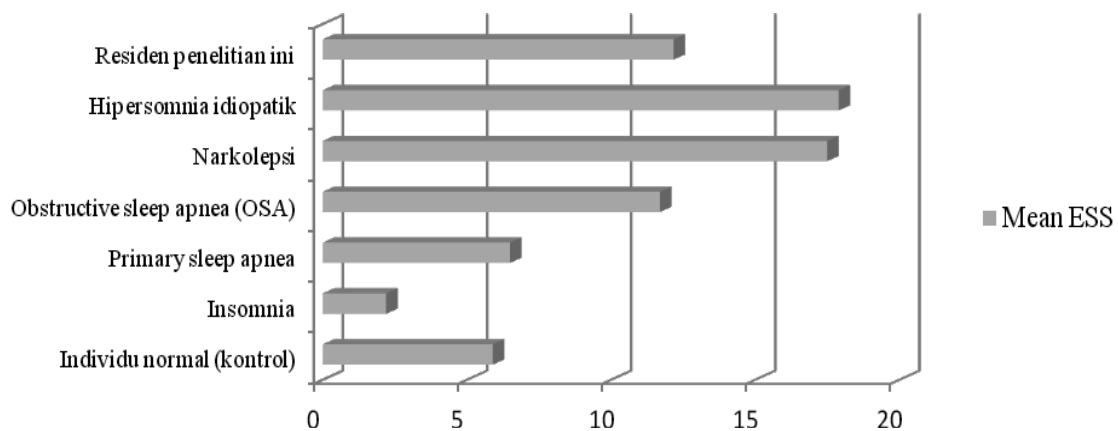
Kuesioner disebarakan kepada seluruh residen yang sesuai dengan kriteria inklusi. Kuesioner yang kembali sejumlah 136 buah, yang lengkap terisi dan siap dianalisis berjumlah 124 buah. *Response rate* penelitian ini sebesar 91,2%. Residen yang masuk dalam kriteria eksklusi berdasarkan jawaban yang dicantumkan di dalam kuesioner berjumlah 40 orang (32,3%). Kondisi yang dicurigai mempengaruhi gangguan tidur dieksklusi dari penelitian. Residen yang memiliki kecenderungan mengidap insomnia berjumlah 17 orang (13,7%), kecurigaan mengidap *obstructive sleep apneu* (OSA) 29 orang (23,4%), kecurigaan mengidap *restless leg syndrome* (RLS) 20 orang (16,1%), dan kecurigaan parasomnia 10 orang (8,1%). Jumlah responden yang selanjutnya dianalisis sebanyak 84 orang.

Karakteristik dasar subjek penelitian ditunjukkan oleh tabel 1. Dokter residen tahap dasar lebih banyak daripada tahap mandiri (58,3%). Data umur dan indeks massa tubuh tersebar dengan tidak normal sehingga tabel menampilkan nilai mediannya.

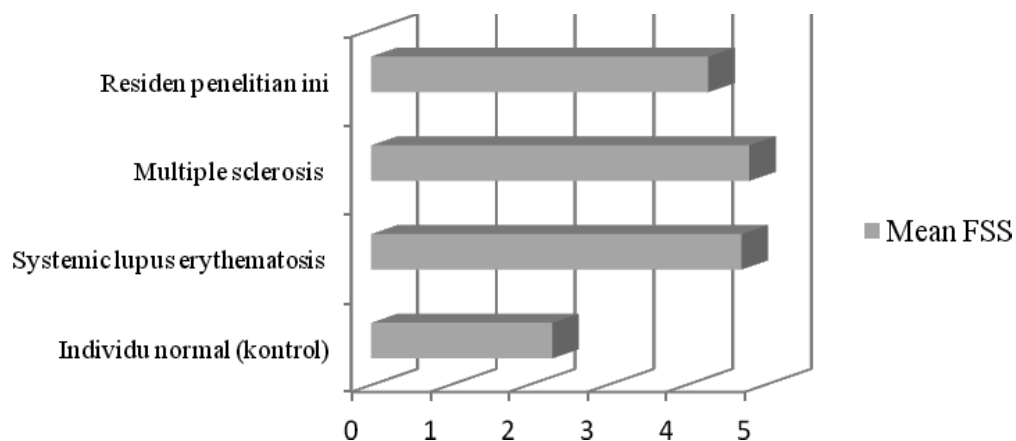
Gambar 1 dan 2 menunjukkan rerata tingkat kantuk dan kelelahan responden penelitian ini. Tingkat kantuk dan tingkat kelelahan dokter residen pada penelitian ini

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel		N	%
Jenis kelamin	Laki-laki	38	45,2
	Perempuan	46	54,8
Umur (tahun)	Median 30 (24-42)		
	24-30	45	53,6
	31-36	33	39,3
	37-42	6	7,1
Indeks Massa Tubuh	Median 23 (16-35)		
	<i>Underweight</i>	7	8,3
	<i>Normoweight</i>	50	59,5
	<i>Overweight</i>	21	25
	<i>Obese</i>	6	7,1
Status perkawinan	Belum menikah	27	32,1
	Sudah menikah	57	67,9
Memiliki anak	Sudah memiliki anak	50	59,5
	Belum memiliki anak	34	40,5
Status tinggal bersama keluarga	Tinggal sendiri	39	46,4
	Bersama keluarga	45	53,6
Kelompok bagian	Dengan tindakan operasi	33	39,3
	Tanpa tindakan operasi	51	60,7
Tahapan residensi	Dasar (semester II)	49	58,3
	Mandiri (<i>chief</i>)	35	41,7
Tempat bertugas	Bangsral	48	57,1
	Poliklinik	15	17,9
	Unit gawat darurat	5	6
	Ruang operasi	13	15,5
	Lainnya	3	3,6



Gambar 1. Nilai rerata *epworth sleepiness scale* pada berbagai kelompok individu¹¹



Gambar 2. Nilai rerata *fatigue severity scale* pada berbagai kelompok individu¹²

tergolong abnormal. Rerata skor ESS responden sebesar 12,17±4,98, dan rerata skor FSS adalah 36,79±11,15. Jumlah responden dengan tingkat kantuk yang normal hanya 30 orang (35,7%), sedangkan jumlah responden dengan tingkat kelelahan yang normal hanya 37 orang (44%).

Analisis deskriptif terhadap pola konsumsi dan aktivitas dalam 6 bulan terakhir menunjukkan sebagian besar responden tidak mengkonsumsi kopi atau minuman berkafein lainnya secara rutin (60,7%), dengan definisi rutin setidaknya 3 cangkir dalam seminggu. Hanya 2 responden dari total 84 orang yang mengonsumsi rokok secara rutin, setidaknya 3 batang dalam sehari. Pola aktivitas berupa rutin berolahraga setidaknya 3 kali dalam seminggu dengan durasi di atas 30 menit hanya dilakukan oleh sepertiga responden. Perubahan berat badan responden dalam 6 bulan terakhir menunjukkan penurunan yang lebih dominan dari peningkatan. Tidak satupun responden yang berat badannya tetap dalam kurun waktu tersebut.

Tabel 2 menunjukkan rerata durasi waktu kerja dokter residen di RSUP Dr. Sardjito dalam sebulan terakhir. Mayoritas durasi waktu kerja harian dan akumulasi mingguan dokter residen telah sesuai dengan durasi kerja yang direkomendasikan IOM tahun 2008. Sebagian kecil responden memiliki durasi waktu kerja yang sangat melelahkan berupa durasi waktu kerja harian di atas 16 jam (4,8%), lebih dari 80 jam dalam seminggu (20,2%), dan frekuensi tugas jaga hingga 15 kali dalam sebulan.

Tabel 2. Durasi kerja subjek penelitian

Variabel	N	%
Durasi kerja seminggu	Median 64 (46-126) jam	
	Sesuai IOM 2008	67 79,8
	Tidak sesuai IOM 2008	17 20,2
Durasi kerja di hari normal	Median 10 (7-18) jam	
	Sesuai IOM 2008	80 95,2
	Tidak sesuai IOM 2008	4 4,8
Frekuensi tugas jaga sebulan	Median 5 (1-15) kali/bulan	
Durasi kerja di hari jaga	Median 17 (12-36) jam	
	Sesuai IOM 2008	72 85,7
	Tidak sesuai IOM 2008	12 14,3
Jeda sebelum tugas jaga	Ya	5 6
	Tidak	79 94
Jeda setelah tugas jaga di hari normal	Ya	0 0
	Tidak	84 100

Keterangan: IOM = *The Institute of Medicine*

Tabel 3 menunjukkan durasi tidur dan terjaga dokter residen. Residen dikelompokkan sesuai durasi tidur harian, yaitu waktu tidur kurang (di bawah 6 jam), waktu

tidur cukup (6-8 jam), dan waktu tidur lebih (lebih dari 8 jam sehari). *Blood alcohol concentration* (BAC) adalah korelasi dari analogi jumlah kadar alkohol dalam darah pada individu dengan waktu terjaga yang panjang. Semakin lama seseorang terjaga, maka efeknya serupa dengan semakin tingginya kadar alkohol dalam darah, yang mengakibatkan gangguan fungsi kognitif orang tersebut. Fragmentasi tidur saat tugas jaga adalah jumlah terbangun saat tidur di malam hari saat sedang bertugas jaga dibandingkan malam hari saat tidak bertugas. Frekuensinya lebih banyak dibandingkan saat sedang tidak bertugas jaga.

Tabel 3. Durasi tidur dan terjaga subjek penelitian

Variabel	Kategori	n	%
Durasi tidur di hari normal	Rerata 5,94±1,26 jam		
	Waktu tidur kurang	42	50
	Waktu tidur cukup	38	45,2
	Waktu tidur lebih	4	4,8
Durasi tidur di hari jaga	Median 3 (1-8) jam		
	Waktu tidur kurang	75	89,3
	Waktu tidur cukup	9	10,7
Durasi tidur di hari libur	Median 8 (4-13) jam		
	Waktu tidur kurang	6	7,1
	Waktu tidur cukup	46	54,8
	Waktu tidur lebih	31	38,1
Durasi terjaga di hari normal	Median 16 (5-20) jam		
	Normal	45	53,6
	Setara BAC 0,05%	39	46,4
Durasi terjaga di hari jaga	Median 20 (4-34) jam		
	Normal	24	28,6
	Setara BAC 0,05%	52	61,9
	Setara BAC 0,1%	8	9,5
Fragmentasi tidur saat tugas jaga	2-3 kali	38	45,2
	4-6 kali	29	34,5
	Lebih dari 7 kali	17	20,2

Keterangan: BAC = *blood alcohol concentration*

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat perbedaan derajat tingkat kelelahan terhadap derajat tingkat kantuk dan faktor sosiodemografis lainnya, seperti pola aktivitas, pola konsumsi, durasi waktu kerja, durasi tidur, durasi terjaga. Tingkat kelelahan ditunjukkan dengan nilai *fatigue severity scale*. Tabel 4 menunjukkan uji bivariat pola aktivitas dan konsumsi terhadap tingkat kelelahan. Hubungan yang bermakna ($p < 0,05$) terhadap tingkat kelelahan responden ditunjukkan oleh variabel indeks massa tubuh, perubahan berat badan dalam 6 bulan terakhir, dan status tinggal bersama keluarga selama residensi.

Analisis bivariat durasi kerja residen, tingkat kantuk, dan jumlah fragmentasi tidur saat jaga malam terhadap tingkat kelelahan dokter residen ditunjukkan oleh tabel 5. Hasil yang bermakna ($p < 0,05$) ditunjukkan oleh hubungan antara tingkat kantuk dan jumlah fragmentasi tidur saat jaga malam terhadap tingkat kelelahan dokter residen.

Tabel 4. Analisis bivariat pola aktivitas dan konsumsi terhadap tingkat kelelahan

Variabel		N	Rerata±SD	Perbedaan rerata (IK 95%)	Median (min-maks)	p
Konsumsi kopi	Ya	33	37,18±11,35	0,65 (4,33-5,64)		0,795
	Tidak	51	36,53±11,13			
Konsumsi rokok	Ya	2			35 (33-37)	0,820
	Tidak	84			38 (9-62)	
Rutin berolahraga	Ya	27	35,11±13,09	2,49 (2,72-7,65)		0,346
	Tidak	57	37,58±10,13			
Indeks Massa Tubuh	<i>Underweight</i>	7	43,71±5,09			0,024*
	<i>Normoweight</i>	50	33,98±10,79			
	<i>Overweight</i>	21	41,24±12,43			
	<i>Obese</i>	6	36,50±6,71			
Perubahan berat badan dalam 6 bulan terakhir	Meningkat	34	39,68±10,53	4,86 (0,01-9,7)		0,049*
	Menurun	50	34,82±11,23			
Status tinggal	Sendiri	39	33,82±9,07	5,54(0,81-10,26)		0,022*
	Bersama keluarga	45	39,36±12,20			

* bermakna secara statistik

Tabel 5. Analisis bivariat durasi waktu kerja dan tingkat kantuk terhadap tingkat kelelahan

Variabel		N	Rerata±SD	Perbedaan rerata (IK 95%)	Median (min-maks)	p
Durasi kerja Mingguan	Sesuai IOM 2008	67	36,21±10,97	2,8 (3,18-8,88)		0,350
	Tidak sesuai IOM 2008	17	39,06±11,89			
Durasi kerja harian	Sesuai IOM 2008	80			38 (9-59)	0,424
	Tidak sesuai IOM 2008	4			45 (19-62)	
Durasi tugas jaga	Sesuai IOM 2008	72	36,90±11,30	0,82 (6,14-7,77)		0,815
	Tidak sesuai IOM 2008	12	36,08±10,61			
Tingkat kantuk	Normal	30	32,27±10,99			0,045*
	Ringan	26	38,54±11,13			
	Sedang	21	40,10±9,89			
	Berat	7	39,71±11,37			
Fragmentasi tidur dalam semalam	2-3 kali	38	33,21±10,75			0,022*
	4-6 kali	29	40,48±10,19			
	Lebih dari 7 kali	17	38,47±11,73			

Keterangan: IOM = *The Institute of Medicine*

* bermakna secara statistik

Tabel 6. Hasil analisis multivariat regresi linier terhadap tingkat kelelahan

Variabel	β	p
Tingkat kantuk	0,207	0,051
Tinggal bersama keluarga	0,261	0,014*
Perubahan berat badan 6 bulan terakhir	-0,220	0,040*

* bermakna secara statistik

Analisis multivariat regresi linier dengan metode *stepwise* terhadap variabel-variabel yang menunjukkan hasil bermakna pada uji bivariat sebelumnya dilakukan untuk melihat variabel yang berpengaruh terhadap tingkat kelelahan dokter residen. Analisis bivariat terhadap variabel yang memberikan hasil signifikan terhadap perbedaan tingkat kelelahan dokter residen adalah variabel indeks massa tubuh, status tinggal bersama keluarga selama residensi, perubahan berat

badan dalam 6 bulan terakhir, jumlah fragmentasi tidur saat bertugas jaga malam, dan tingkat kantuk residen. Hasil uji analisis multivariat menunjukkan variabel status tinggal selama residensi dan perubahan berat badan dalam 6 bulan terakhir.

PEMBAHASAN

Nilai rujukan kategori normal pada *epworth sleepiness scale* adalah kurang dari 11. Nilai rata-rata tingkat kantuk dokter residen pada penelitian ini tergolong abnormal, bahkan nilainya dua kali lipat individu normal.¹¹ Hanya 35,7% dokter residen yang memiliki tingkat kantuk normal. Hasil ini lebih baik dibandingkan hasil penelitian sebelumnya terhadap dokter residen di 5 institusi kesehatan Amerika Serikat yang memiliki tingkat kantuk normal hanya pada 16%

respondennya saja.¹³ Gambar 1 merupakan modifikasi data hasil penelitian ini yang dikombinasikan dengan hasil publikasi penelitian sebelumnya.¹¹

Intepretasi tingkat kelelahan yang abnormal selain dinyatakan oleh nilai total *fatigue severity scale* seperti pada gambar 2, juga dinyatakan dengan nilai reratanya, yaitu $4,28 \pm 1,33$. Perbandingan nilai rerata *fatigue severity scale* pada populasi dewasa sehat hanya separuhnya, yaitu $2,3 \pm 0,7$. Perbandingan serupa pada kelompok pasien dengan *systemic lupus erythematosus* sebesar $4,7 \pm 1,5$; dan kelompok *multiple sclerosis* sebesar $4,8 \pm 1,3$.^{14,15} Penelitian di Amerika Serikat yang membandingkan tingkat kelelahan antara mahasiswa kedokteran, dokter residen, dokter yang baru saja menyelesaikan studinya terhadap populasi umum menunjukkan kelompok di bidang kedokteran lebih mudah untuk mengalami kelelahan. Mahasiswa kedokteran dan residen lebih mudah mengalami depresi dibandingkan populasi umum, namun memiliki kecenderungan bunuh diri yang kecil.¹⁴ Gambar 2 merupakan kombinasi hasil penelitian ini dengan hasil publikasi penelitian sebelumnya.¹²

Uji statistik multivariat menunjukkan tingkat kantuk tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap tingkat kelelahan secara statistik ($p > 0,05$). Nilai kemaknaan (p) yang diperoleh nyaris menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik. Kekuatan dan arah hubungan (nilai β) yang diperoleh juga sebanding dengan 2 variabel lain yang signifikan. Kecenderungan arah hubungan kedua variabel adalah setara, yaitu semakin tinggi tingkat kantuk, maka akan semakin tinggi pula tingkat kelelahan yang dialami.

Penelitian ini tidak berhasil membuktikan pengaruh tingkat kantuk terhadap tingkat kelelahan yang dialami dokter residen. Seluruh responden dokter residen yang diteliti telah terpapar dan memiliki durasi waktu tidur maupun terjaga dengan pola yang tidak sehat selama 6 bulan terakhir. Tubuh telah beradaptasi dengan pola dan kondisi ini yang mengakibatkan responden mengalami tingkat kantuk dan akumulasi tingkat kelelahan tinggi yang dirasakan saat ini.¹⁶

Literatur menunjukkan hubungan yang kuat antara tingkat kantuk dan tingkat kelelahan seseorang. Tingkat kantuk yang tinggi saat siang hari sebagai manifestasi tingginya hutang tidur dalam jangka waktu yang panjang dapat menimbulkan kondisi kelelahan yang dapat berlangsung kronis. Kelelahan sendiri selanjutnya mengakibatkan makin buruknya tingkat kantuk yang dialami individu tersebut.¹⁶

Tinggal bersama keluarga memiliki pengaruh yang signifikan terhadap timbulnya kelelahan. Hingga saat ini belum ada penelitian khusus yang mengamati pengaruh hidup bersama dengan keluarga terhadap kelelahan yang

terjadi. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan publikasi hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan individu yang tinggal sendiri cenderung mengalami kelelahan yang mengharuskan dia berkunjung ke dokter.¹⁵ Penelitian di Denmark terhadap 1.608 orang berusia 20–77 tahun menunjukkan kelelahan yang terjadi kaitannya dengan status dan domisili tinggal ternyata dipengaruhi oleh jenis kelamin. Laki-laki yang tinggal sendirian memiliki tingkat kelelahan yang lebih tinggi dibandingkan perempuan yang tinggal sendiri.¹⁷

Perubahan berat badan dalam 6 bulan terakhir memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kelelahan yang dialami dokter residen. Dokter residen berisiko mengalami kondisi kesehatan yang buruk karena rendahnya upaya mereka untuk dapat menjaga kesehatannya. Rekomendasi untuk menjaga kesehatannya sulit dicapai oleh individu yang memiliki durasi waktu kerja mingguan lebih dari 65 jam. Pendidikan residensi dikaitkan dengan kurangnya durasi waktu tidur yang berlangsung kronis, yang menyebabkan penurunan *working memory*, peningkatan kesalahan medis, dan kepuasan pribadi dan pekerjaan yang menurun.^{7,15,18} Peningkatan berat badan dialami residen seiring dengan makin tingginya tingkat pendidikan. Rerata IMT kelompok residen tahun pertama lebih rendah dibandingkan IMT kelompok residen tahun-tahun berikutnya. Jumlah residen yang mengalami *overweight* bertambah semakin tingginya tingkat residensi. Hal ini dikarenakan kombinasi pola makan yang tidak sehat dengan dominasi *intake* gula yang tinggi, kurangnya waktu untuk berolahraga secara rutin, dan kesalahan dalam mempersepsikan kondisi ideal berat dan tinggi badan sebenarnya.¹⁸ Seluruh residen yang diteliti pada penelitian ini minimal telah menjalani masa residensinya selama 6 bulan, sehingga paparan pola perilaku tidak sehatnya sudah berlangsung kronis.

Penelitian ini juga tidak dapat membuktikan kaitan durasi waktu kerja terhadap tingkat kantuk maupun kelelahan. Hal ini lebih diakibatkan karena proses bias dalam seleksi. Proporsi kedua kelompok tidak sebanding antara kelompok dokter residen memiliki durasi waktu kerja yang telah sesuai rekomendasi IOM terhadap kelompok dokter residen yang belum sesuai rekomendasi IOM.

Sistem residensi di Indonesia berbeda dengan sistem residensi di luar negeri yang menjadi acuan rekomendasi The Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME) dan The Institute of Medicine (IOM).⁷ Sistem residensi di Indonesia adalah *university based*. Terdapat kesulitan menelaah waktu kerjanya karena terintegrasinya antara proses pendidikan dan pelayanan pasien. Sistem residensi di luar negeri adalah *hospital based*. Dokter residen memiliki jadwal

kerja yang jelas di setiap *shift*, yang digunakan untuk proses pelayanan medis pada pasien. Waktu dan sesi ilmiah untuk pendidikan residen dialokasikan di luar jam tersebut. Hal ini sebagai pertimbangan durasi jam kerja dokter residen di RSUP Dr. Sardjito tidak digunakan sebagai variabel utama penelitian ini.

Sistem pendidikan residensi di Indonesia belum menerapkan aturan yang baku tentang durasi jam kerja dokter residen di rumah sakit. The Accreditation Council for Graduate Medical Education tahun 2003 memberikan rekomendasi terhadap waktu kerja dokter residen di Amerika. Rekomendasi ini mengatur durasi maksimal waktu kerja dokter residen selama 80 jam/minggu, durasi *shift* kerja berurutan maksimal selama 30 jam (pelayanan 24 jam ditambah 6 jam pendidikan), dan pemberian jeda selama 10 jam di antara tiap *shift* kerja.⁴ The Institute of Medicine pada Desember 2008 merevisi rekomendasi ACGME sebelumnya. Durasi waktu kerja dokter residen tidak lebih dari 16 jam untuk setiap *shift* bagi residen tahun pertama. Rekomendasi IOM untuk beristirahat sejenak (*strategic napping*) selama pukul 22.00-08.00 untuk *shift* kerja dengan durasi waktu 30 jam bagi residen tahun kedua dan di atasnya. Rekomendasi juga diberikan untuk memberikan periode lepas jaga di antara periode *shift*, durasi lepas jaga disesuaikan berdasarkan durasi *shift* sebelumnya. Periode lepas jaga ini dialokasikan guna memberikan dokter residen kesempatan mengembalikan hutang waktu tidurnya.^{7,19}

Panjangnya durasi tetap dalam kondisi terjaga memiliki analogi dengan tingginya kadar alkohol dalam darah. Nilai *blood alcohol concentration* (BAC) 0,05% merupakan batasan legal seseorang untuk mengendarai kendaraan bermotor di jalan raya Amerika Serikat. Durasi seseorang tetap terjaga hingga 16 jam adalah normal, sedangkan durasi antara 17–23 jam setara dengan kadar BAC 0,05%, dan terjaga selama lebih dari 24 jam setara dengan kadar BAC 0,1%.²⁰ Semakin tinggi nilainya akan menyebabkan gangguan fungsi kognitif secara akut. Kondisi ini bila berulang dalam jangka waktu yang panjang akan menyebabkan gangguan fungsi fisiologis tubuh dan kognitif yang permanen. Mayoritas dokter residen saat bertugas di hari jaga memiliki waktu terjaga yang sangat panjang, setara dengan BAC 0,05% (61,9%) dan BAC 0,1% (9,5%). Hal ini tentu sangat membahayakan saat diperlukan melakukan penilaian (*judgement*) medis yang tepat.^{14,20}

Kelebihan penelitian ini adalah belum adanya publikasi dan/atau penelitian dengan tema dan subjek serupa di Indonesia. Penelitian lanjutan dengan desain *case control* atau kohort diperlukan untuk meyakinkan kekuatan hubungan antara variabel yang diteliti. Penelitian lanjutan terhadap subjek penelitian yang

sama dibutuhkan untuk mengevaluasi variabel hasil penelitian ini.

Saran yang dapat diberikan berdasarkan hasil penelitian ini berupa rekomendasi terhadap institusi yang masih belum mengadopsi rekomendasi IOM tahun 2008 diharapkan mulai melakukan pembenahan pada sistem residensinya. Edukasi untuk mengenali tanda dan gejala kantuk maupun kelelahan harus diberikan kepada residen maupun penyelenggara kegiatan residensi, serta mendorong terciptanya kebijakan strategis untuk mencegah dan mengatasi efek yang berpotensi negatif maupun merugikan proses pelayanan terhadap pasien.

RINGKASAN

Penelitian ini menunjukkan derajat tingkat kantuk memiliki korelasi terhadap derajat tingkat kelelahan dokter residen pada analisis bivariat, namun hubungan itu tidak menunjukkan pengaruhnya pada analisis multivariat. Variabel yang memiliki pengaruh terhadap tingginya tingkat kelelahan responden adalah variabel sosiodemografis, yaitu status tinggal bersama keluarga selama masa residensi dan peningkatan berat badan dalam 6 bulan terakhir.

DAFTAR PUSTAKA

1. Buxton S. Shift Work: an occupational safety and health hazard. Australia: Murdoch University; 2003.
2. James JT. A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. *Journal of patient safety*. 2013;9(3):122-128.
3. Luckhaupt SE, Tak S, Calvert, GM. The Prevalence of Short Sleep Duration by Industry and Occupation. *The National Health Interview Survey*. 2010;33:149-159.
4. Philibert I, Friedmann P, Williams WT. ACGME Work group on resident duty hours. Accreditation council for graduate medical education. New requirements for resident duty hours. *JAMA*. 2002;288(9):1112-1114.
5. Akerstedt T, Wright Jr KP. Sleep loss and fatigue in shift work and shift work disorder. *Sleep Med Clin*. 2009;4(2):257-271.
6. Butarbutar DT, Sudira PG, Astuti, Setyaningsih I. Uji reliabilitas dan validitas kuesioner Fatigue Severity Scale versi bahasa indonesia pada dokter residen rumah sakit umum pusat Dr. Sardjito. Unpublished poster presentation/conference paper at: Pertemuan Ilmiah Regional XXVI Dokter Spesialis Saraf Joglosemarmas - Yogyakarta; 25 - 27 September 2014.
7. Landrigan CP, Barger LK, Cade BE, Ayas NT, Czeisler CA. Interns' compliance with accreditation council for graduate medical education work hour limits. *JAMA*. 2006;296:1063-1070.
8. McBeth BD, McNamara RM, Ankel FK. Modafinil and zolpidem use by emergency medicine residents. *Acad Emerg Med*. 2009;16(12):1311-1317.
9. Olasky J, Chellali A, Sankaranarayan G, Zhang L, Miller A, De S, et al. Effects of sleep hours and fatigue on performance in laparoscopic surgery simulators. *Surg Endosc*. 2014;28(9):2564-2568.

10. Pallant J. SPSS survival manual: a step by step guide to data analysis using the SPSS program 4th edition. Crows Nest NSW: Allen & Unwin; 2011.
11. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46:1121-1123.
12. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test (MWT) and the Epworth sleepiness scale (ESS): failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res.* 2000;9:5-11.
13. Papp KK, Stoller EP, Sage P, Aikens JE, Owens J, Avidan A, et al. The Effects of Sleep Loss and Fatigue on Resident-Physicians: A Multi-Institutional, Mixed-Method Study. *Acad Med.* 2004;79(5):394-406.
14. Dyrbye LN, West CP, Satele D, Boone S, Tan L, Sloan J, et al. Burnout among U.S. medical students, residents, and early career physicians relative to the general U.S. population. *Acad Med.* 2014;89(3):443-451.
15. Andrea H, Kant IJ, Beurskens AJHM, Metsemakers JFM, van Schayck CP. Associations between fatigue attributions and fatigue, health, and psychosocial work characteristics: a study among employees visiting a physician with fatigue. *Occup Environ Med.* 2003;60(Suppl 1):i99-104.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Unhealthy sleep-related behaviors—12 states, 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2011;60:8.
17. Watt T, Groenvold M, Bjorner JB, Noerholm V, Rasmussen NA, Bech P. Fatigue in the Danish general population. Influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Community Health.* 2000;54:827-833.
18. Leventer-Roberts M, Zonfrillo MR, Yu S, Dziura JD, Spiro DM. Overweight Physicians During Residency: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. *J Grad Med Educ.* 2013;5(3):405-411.
19. Kozakowski S, Abercrombie S, Carek P, Carr S, Dickson G, Gravel-Jr J, et al. Perceived Impact of Proposed Institute of Medicine Duty Hours on Family Medicine Residency Programs. *Ann Fam Med.* 2009;7(3):276-277.
20. Williamson AM and Feyer AM. Moderate Sleep Deprivation Produces Impairments in Cognitive and Motor Performance Equivalent to Legally Prescribed Levels of Alcohol Intoxication. *J Occup Environ Med.* 2000;57:649-655.

Korelasi antara ansietas, depresi, dan gangguan kognitif terhadap kualitas hidup penderita penyakit Parkinson

Correlation among anxiety, depression, and cognitive impairment to quality of life in patient with parkinson disease

Andre Lukas*, Subagya**, Ismail Setyopranoto**

*Rumah Sakit Awal Bros Panam, Pekanbaru, Riau

** Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
Parkinson,
anxiety,
depression,
cognitive impairment,
quality of life

Parkinson disease is a common neurodegenerative disorder characterized by progressive degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra resulting in invalidating motor dysfunction. Correlation between depression and quality of life of Parkinson patient is proven in previous studies. Dementia and anxiety are significantly correlated with poorer quality of life in Parkinson disease.

This study aims to understand the correlation among anxiety, depression, and cognitive impairment to quality of life in Parkinson patient in Yogyakarta and the surrounding areas and can be used to increase the health service quality of Parkinson patient.

The method of this study is cross sectional study. The subject of this study comprised the patients with Parkinson disease in neurology outpatient clinic of RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, RSUP Soeradji Tirtonegoro Klaten, RSUD Sleman, RSUD Saras Husada Purworejo, and RSUD Banyumas during the period of November 2014 to Februari 2015. Data was analyzed using Spearman and Pearson correlation test. Multivariate analysis was performed by linear regression. Thirty two subjects met the inclusion criteria in this study. Bivariate analysis revealed there is a significant correlation among anxiety, depression, and cognitive impairment to quality of life in Parkinson disease patient ($r = 0.700$; $p < 0.001$, $r = 0.825$; $p < 0.001$, $r = -0.668$; $p < 0.001$). Multivariate analysis showed that anxiety and depression are independently correlated to quality of life in Parkinson. ($r = 0.201$; $r = 0.636$). This study concluded anxiety and depression are independently correlated with poorer quality of life in Parkinson disease patient.

ABSTRAK

Kata Kunci:
Parkinson,
ansietas,
depresi,
gangguan kognitif,
kualitas hidup

Penyakit Parkinson adalah salah satu penyakit neurodegeneratif yang progresif dan prevalensinya terus meningkat. Penyakit ini merupakan penyakit neurodegeneratif tersering kedua setelah demensia Alzheimer. Korelasi antara depresi dan kualitas hidup pasien Parkinson pernah dibuktikan oleh beberapa penelitian bahwa depresi dapat memicu gangguan hingga 60% dari aspek yang dinilai dalam PDQ-39. Demensia/gangguan kognitif dan ansietas secara signifikan juga berpengaruh terhadap penurunan kualitas hidup pasien Parkinson.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara ansietas, depresi, dan gangguan kognitif terhadap kualitas hidup pasien Parkinson di Indonesia, khususnya populasi di Yogyakarta dan sekitarnya, yang pada akhirnya diharapkan dapat digunakan sebagai bahan pemikiran peningkatan pelayanan kesehatan bagi pasien penyakit Parkinson.

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian cross-sectional. Subjek penelitian adalah penderita penyakit Parkinson di Poliklinik Saraf RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, Poliklinik Saraf RSUP Soeradji Tirtonegoro Klaten, RSUD Sleman, RSUD Saras Husada Purworejo, dan RSUD Banyumas selama bulan November 2014 sampai Februari 2015 yang memenuhi kriteria inklusi. Analisis data menggunakan uji korelasi Spearman dan Pearson lalu dilanjutkan analisis multivariat dengan regresi linear.

Jumlah subjek yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 32 subjek. Pada analisis bivariat didapatkan hubungan yang bermakna antara ansietas, depresi, dan gangguan kognitif terhadap kualitas hidup penderita Parkinson ($r = 0,700$; $p < 0,001$; $r = 0,825$; $p < 0,001$; $r = -0,668$; $p < 0,001$). Analisis multivariat menunjukkan ansietas dan depresi berkorelasi secara independen

terhadap kualitas hidup penderita Parkinson ($r = 0,201$; $r = 0,636$). Ringkasan pada penelitian ini adalah ansietas dan depresi secara independen berkorelasi positif terhadap penurunan kualitas hidup penderita penyakit Parkinson.

Correspondence:

Andre Lukas, email : drandre Lukas@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson adalah salah satu penyakit neurodegeneratif yang progresif dan prevalensinya terus meningkat. Penyakit ini merupakan penyakit neurodegeneratif tersering kedua setelah demensia Alzheimer.¹ Secara patofisiologi, penyakit Parkinson disebabkan oleh proses degeneratif spesifik yang mengenai neuron dopaminergik ganglia basalis terutama yang berada di substansia nigra pars kompakta.² Penyakit Parkinson lebih sering ditemui pada umur lanjut dan jarang ditemukan pada individu yang berumur kurang dari 30 tahun. Sebagian besar penyakit Parkinson ditemukan pada umur 40-70 tahun, dengan rata-rata pada umur 58-62 tahun dan hanya sekitar 5% yang terjadi pada umur di bawah 40 tahun.³ Insidensi penyakit Parkinson lebih tinggi pada laki-laki, ras kulit putih dan individu yang berada di daerah industri tertentu, insidensi yang lebih rendah ditemukan pada populasi Asia dan kulit hitam Afrika. Faktor lingkungan juga terbukti memiliki peranan penting dalam terjadinya penyakit ini.⁴

Penyakit Parkinson memiliki manifestasi motorik yakni tremor saat istirahat, rigiditas, bradikinesia dan instabilitas postural.⁵ Selain itu ditemukan juga gejala non motorik seperti gejala psikiatri berupa depresi, cemas, halusinasi, psikosis, delusi/waham dan gangguan tidur yang dapat disebabkan oleh pengobatan anti-parkinson itu sendiri ataupun merupakan bagian dari perjalanan alamiah penyakitnya. Juga ditemukan gejala penurunan fungsi kognitif, gangguan sensorik, akatisia dan sindrom *restless leg*, gangguan penciuman, penurunan kemampuan memfokuskan penglihatan serta gangguan otonom.¹

Walaupun gejala motorik yang digunakan untuk menegakkan diagnosis penyakit Parkinson, namun gejala non motorik juga lazim dan penting sebagai penentu kualitas hidup pasien penyakit Parkinson. Prevalensi gejala non motorik pada pasien penyakit Parkinson sulit untuk digambarkan dengan tepat. Diperkirakan sekitar 16-70% dari pasien mengalami masalah neuropsikiatri, seperti depresi, apatis, gangguan cemas dan psikosis. Defisit kognitif terjadi setidaknya 20-40% dari pasien penyakit Parkinson. Gangguan tidur terjadi lebih dari sepertiga pasien penyakit Parkinson. Gangguan otonom seperti konstipasi, hipotensi ortostatik, disfungsi saluran kemih dan disfungsi seksual dilaporkan dialami oleh lebih dari separuh pasien penyakit Parkinson yang berpengaruh besar terhadap kualitas hidup.³

Gejala non motorik tidak jarang bahkan menjadi gejala utama yang membawa pasien memeriksakan diri ke dokter. Pada penelitian yang dilakukan, didapatkan bahwa 91/433 (21%) pasien penyakit Parkinson mengeluhkan gejala non motorik, dengan gejala yang paling sering dikeluhkan adalah nyeri (53%), gangguan berkemih (16,5%), kecemasan dan depresi (12%).⁶

Depresi merupakan salah satu gejala non motorik yang cukup sering ditemukan dengan prevalensi berkisar antara 16%-40%.⁷ Depresi dapat terjadi mendahului munculnya gejala motorik pada penyakit Parkinson dan berlanjut progresif seiring perjalanan penyakit Parkinson. Hilangnya motivasi, apatis, abulia merupakan gejala depresi yang sering dijumpai pada penderita penyakit Parkinson. Abulia merupakan sebuah sindrom klinis yang diakibatkan oleh disfungsi nukleus kaudatus dan prefrontal di mana disfungsi pada area ini dapat terjadi sebagai bagian dari perjalanan penyakit Parkinson.⁶ Hal ini diperkirakan terjadi akibat adanya interaksi yang sangat kompleks antara sistem norepinefrin, serotonin, dan dopamin di mana terjadi gangguan pada ketiga sistem tersebut. Beberapa penelitian yang pernah dilakukan menemukan adanya penurunan kadar 5-HT di cairan serebrospinal dan penurunan *cortical* 5-HT1A *receptor binding* pada penyakit Parkinson.⁸ Penelitian yang lain mengemukakan adanya peran variasi alelik pada *serotonin transporter gene*.⁹

Ansietas/kecemasan dan serangan panik juga sering ditemukan pada pasien penyakit Parkinson, walaupun sering tidak terdiagnosis.¹⁰ Serangan panik sebagai bagian dari spektrum ansietas sering terjadi pada pasien Parkinson yang sedang mengalami fluktuasi motorik atau sedang dalam *off periods*, dan biasanya membaik ketika pasien sedang berada dalam *on state*. Penelitian lain justru menunjukkan bahwa *on state dyskinesia* sendiri juga dapat memicu munculnya ansietas atau serangan panik pada pasien Parkinson. Mekanisme langsung terjadinya ansietas pada penyakit Parkinson belum diketahui secara pasti.¹¹ Beberapa hipotesis yang ada untuk menjelaskan terjadinya ansietas pada penderita penyakit Parkinson adalah bahwa ansietas dapat dikategorikan dalam spektrum gejala *behavioural off period* yang terjadi akibat insufisiensi tonus dopaminergik di area sistem limbik yang meliputi nukleus accumbens, amigdala, dan korteks singuli. Seperti yang terjadi pada *motoric off period*, gejala ini juga menunjukkan respons yang baik terhadap pengobatan dopaminergik.⁶

Abnormalitas kognitif dapat dideteksi saat diagnosis penyakit Parkinson ditegakkan. Prevalensi *mild cognitive impairment* (MCI) pada Parkinson berkisar antara 20-40% di mana 13% di antaranya mengalami gangguan memori, 11% mengalami disfungsi visuospasial dan sekitar 10% mengalami gangguan fungsi eksekutif.¹²

Profil gangguan kognitif pada penyakit Parkinson dapat dilihat dari berbagai area kognitif berikut ini, yaitu atensi dan fungsi eksekutif. Atensi merupakan proses penyaringan informasi yang berhubungan dengan stimulus eksternal dan internal. Fungsi eksekutif adalah fungsi yang berhubungan dengan realisasi tujuan, perilaku adaptif, yang merupakan respons terhadap lingkungan baru atau lingkungan. Gangguan kognitif yang menonjol pada pasien penyakit Parkinson adalah defisit fungsi eksekutif. Memori dapat dibagi menjadi memori emosional, memori implisit, dan memori eksplisit. Evaluasi fungsi memori pada penyakit Parkinson difokuskan pada memori eksplisit dan memori implisit. Defisit memori pada penyakit Parkinson tidak seberat pada penyakit Alzheimer dan kualitas gangguan memorinya juga berbeda. Gangguan memori yang juga ditemukan pada penyakit Parkinson adalah gangguan pada memori deklaratif konseptual verbal di mana pengenalan kata-kata juga terganggu. Ketrampilan visuospasial mencakup sejumlah kemampuan kognitif yang terkait dengan pemrosesan informasi visual yang meliputi pengenalan pola, kemampuan konstruksi, pengenalan warna, dan analisis. Dilaporkan juga adanya gangguan pada penilaian orientasi garis, pengenalan wajah, diskriminasi bentuk, penalaran, blok konstruksi dan *figure copy*. Fungsi bahasa juga menjadi perhatian utama walaupun dianggap tidak dominan sebagai gangguan kognitif pada penyakit Parkinson. Tidak seperti penyakit Alzheimer, gangguan instrumental seperti afasia, apraksia, atau agnosia jarang sekali ditemukan pada demensia penyakit Parkinson, walaupun ditemukan halusinasi persisten dan delusi.³

Patofisiologi terjadinya gangguan fungsi kognitif pada penyakit Parkinson adalah akibat kerusakan, pemutusan/disrupsi yang terjadi tidak hanya pada *primary motor circuit* namun juga pada *interconnected pathway* antara ganglia basalis dan korteks. Deplesi dopamin di regio orbitofrontal lateral dan *dorsolateral prefrontal circuits*. Kehilangan neuron kolinergik pada nukleus basalis juga ditemukan pada penyakit Parkinson. Hal ini dapat memicu terganggunya *dopamine-acetylcholine dependent alterations* dalam plastisitas *synaps* yang diperkirakan juga berkontribusi dalam munculnya demensia pada penyakit Parkinson.¹³

Keadaan ini tentu saja akan mempengaruhi kualitas hidup pasien penyakit Parkinson sehingga peningkatan kualitas hidup adalah penting sebagai

tujuan pengobatan.¹⁴ Kualitas hidup pada pasien penyakit Parkinson dapat dinilai dengan menggunakan kuesioner standar yang sudah digunakan secara internasional yakni *parkinson disease questionnaire* (PDQ-39), yang berisi 39 pertanyaan yang akan menilai aspek-aspek yang penting dalam kehidupan sehari-hari pasien Parkinson.¹⁵

Dilaporkan bahwa prediktor yang paling berpengaruh terhadap kualitas hidup pasien Parkinson adalah depresi yang diukur dengan *Beck depression inventory score*.¹⁶ Karlsen *et al.*¹⁷ juga membuktikan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara depresi, disabilitas dan kualitas hidup pasien Parkinson. Leroi *et al.*¹⁸ melaporkan bahwa demensia/gangguan kognitif secara signifikan menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien Parkinson. Penelitian lain juga menemukan bahwa selain depresi dan gangguan kognitif, faktor ansietas/kecemasan juga berpengaruh terhadap penurunan kualitas hidup pasien Parkinson. Ansietas sendiri memang tidak berhubungan secara langsung dengan *severity* atau durasi penyakit, namun memiliki dampak langsung terhadap kualitas hidup pasien sehingga asesmen psikopatologik merupakan suatu hal yang penting untuk dilakukan.¹⁹

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara ansietas, depresi, dan gangguan kognitif terhadap kualitas hidup pasien Parkinson di Indonesia, khususnya populasi di Yogyakarta dan sekitarnya.

METODE

Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah rancangan potong lintang. Subjek pada penelitian ini adalah pasien Parkinson yang berobat di Instalasi Rawat Jalan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten, RSUD Sleman, RSUD Saras Husada Purworejo, dan RSUD Banyumas yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien Parkinson laki-laki maupun perempuan dengan usia lebih atau sama dengan 40 tahun. Kriteria eksklusi pada penelitian ini antara lain penderita yang tidak komunikatif dalam pemeriksaan (didapatkan adanya afasia, tuna rungu, tuna wicara, retardasi mental yang ditentukan oleh pemeriksa, pasien Parkinson stadium lanjut yakni stadium V berdasarkan Hoehn & Yahr Staging).

Penelitian ini menggunakan perhitungan rumus besar sampel untuk studi *cross sectional* didapatkan sampel minimal sebesar 30 sampel.²⁰ Alat penelitian ini menggunakan formulir pernyataan kesediaan menjadi responden (*informed consent*) dan kuesioner wawancara terstruktur mengenai semua data yang diperlukan. Variabel bebas pada penelitian ini adalah ansietas, depresi, dan gangguan kognitif, sedangkan yang

menjadi variabel tergantung adalah kualitas hidup pasien Parkinson. Terdapat pula variabel yang dapat menjadi perancu yaitu meliputi antara lain: umur pasien, jenis kelamin, lamanya menderita Parkinson, pendidikan, derajat keparahan penyakit/*severity* dan disabilitas Parkinson, dan juga jenis pengobatan Parkinson yang digunakan. Alat ukur yang digunakan pada penelitian ini adalah Hamilton rating scale of anxiety (HRSA) untuk variabel ansietas, Hamilton depression rating scale (HDRS) untuk variabel depresi, Moca-Ina untuk variabel fungsi kognitif, dan Skor PDQ-39 untuk variabel kualitas hidup penderita Parkinson. Pada penelitian ini semua pasien Parkinson dipilih secara berurutan (*consecutive sampling*). Subjek yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan mengenai cara atau alur penelitian dan manfaat penelitian, kemudian diminta persetujuannya untuk ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Anamnesis yang diperlukan pada penelitian ini baik variabel bebas maupun variabel tergantung dilengkapi dan dikonfirmasi dengan rekam medik, kemudian dilakukan pemeriksaan ansietas, depresi dan gangguan kognitif. Pemeriksaan kualitas hidup pasien Parkinson dilakukan pada saat pasien kontrol di rumah sakit. Seluruh data dilengkapi dengan menggunakan kuesioner terstruktur. Analisis data dilakukan dalam dua tahap yaitu tahap statistik deskriptif dan tahap statistik inferensial. Analisis deskriptif merupakan tahap yang penting untuk memeriksa distribusi masing-masing variabel dan melihat struktur dasar data. Analisis inferensial untuk melihat hubungan antara variabel bebas dan variabel pengganggu dengan variabel tergantung. Uji distribusi data dilakukan dengan menggunakan uji normalitas Kolmogorov Smirnov. Skala pengukuran ansietas, depresi, dan fungsi kognitif terhadap kualitas hidup pasien penyakit Parkinson merupakan skala numerik, maka untuk menilai korelasi antara ansietas, depresi, dan gangguan kognitif dengan kualitas hidup pasien Parkinson dilakukan uji korelasi Spearman's *test* bila sebaran data tidak normal dan uji korelasi Pearson bila sebaran data normal.²¹ Interpretasi hasil uji korelasi berdasarkan kekuatan korelasi adalah $r = 0,00-0,199$ menunjukkan kekuatan korelasi sangat lemah; $r = 0,20-0,399$ menunjukkan kekuatan korelasi lemah; $r = 0,40-0,599$ menunjukkan kekuatan korelasi sedang; $r = 0,60-0,799$ menunjukkan kekuatan korelasi kuat dan $r = 0,800-1,0$ menunjukkan kekuatan korelasi sangat kuat.²¹ Penelitian ini mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan telah mendapatkan izin penelitian.

HASIL

Penelitian ini dilaksanakan dari bulan November 2014 sampai Februari 2015 dengan cara melakukan

pemeriksaan ansietas, depresi, fungsi kognitif, dan kualitas hidup pasien Parkinson di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, RSUD Sleman, RSUD Saras Husada Purworejo, RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten, dan RSUD Banyumas. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* sampai tercapai jumlah sampel sesuai besar sampel yang telah ditentukan. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 32 subjek, yang terdiri dari 25 (78,1%) subjek laki-laki dan 7 (21,9%) perempuan.

Berdasarkan sampel populasi pada penelitian ini, penderita Parkinson berusia antara 45-80 tahun dengan proporsi ansietas pada penderita Parkinson adalah 21,875% di mana dari yang mengalami ansietas, 71,42% adalah ansietas ringan dan 28,58% adalah ansietas sedang; proporsi depresi adalah 25%. Dari yang mengalami depresi, 87,5% adalah depresi ringan dan 12,5% adalah depresi sedang; dan proporsi gangguan kognitif adalah 87,5% dengan skor Moca-Ina kurang dari 26.

Dari karakteristik di atas tampak bahwa subjek penelitian rata-rata berumur $62,63 \pm 8,62$ tahun dengan perbandingan status jenis kelamin antara laki-laki dan perempuan berkisar 3:1. Hasil tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang menyatakan bahwa gejala Parkinson mulai timbul di atas umur 55 tahun atau 65 tahun.²² Hal ini didukung oleh hasil penelitian sebelumnya bahwa rata-rata timbulnya gejala Parkinson adalah pada umur di atas 60 tahun.²³ Data dapat dilihat pada tabel 1.

Seluruh data penelitian yang telah direkapitulasi dilakukan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov (tabel 2), dan disimpulkan bahwa variabel yang memiliki distribusi normal adalah umur dan skor MOCA-Ina dengan nilai lebih dari 0,05.

Analisis bivariat variabel ansietas terhadap kualitas hidup pasien Parkinson menunjukkan bahwa didapatkan korelasi positif antara skor ansietas dengan skor PDQ-39 di mana semakin tinggi skor ansietas pada subjek, semakin tinggi pula skor PDQ-39 yang menunjukkan bahwa semakin tinggi tingkat ansietas pada pasien Parkinson, semakin rendah pula kualitas hidup pasiennya. Secara statistik, hasil ini bermakna dengan nilai $r = 0,700$ dan nilai $p = < 0,001$.

Analisis bivariat variabel depresi terhadap kualitas hidup pasien Parkinson menunjukkan bahwa didapatkan korelasi positif antara skor depresi dengan skor PDQ-39 di mana semakin tinggi skor depresi pada subjek, semakin tinggi pula skor PDQ-39 yang menunjukkan bahwa semakin tinggi tingkat depresi pada pasien Parkinson, semakin rendah pula kualitas hidup pasiennya. Secara statistik, hasil ini bermakna dengan nilai $r = 0,825$ dan nilai $p = < 0,001$.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Rerata (s.b)	Median (Min-Maks)	Jumlah	(%)
Umur	62,63 (8,62)			
Jenis Kelamin				
Laki-Laki			25	78,1
Perempuan			7	21,9
Pendidikan				
SD			5	15,6
SLTP			5	15,6
SLTA			10	31,3
D3			1	3,1
S1			9	28,1
S2			2	6,3
Lama menderita PD		4,0 (1,0–32,0)		
Jumlah Obat yang diminum				
1			3	9,4
2			14	43,8
3			15	46,9
Severity (Hoehn & Yahr)				
1			11	34,4
2			3	21,9
3			11	34,4
4			7	9,4
Skor MoCA-Ina	18,03 (6,65)			
Skor Ansietas		5,0 (0,0–27,0)		
Skor Depresi		4,0 (0,0–20,0)		
Skor PDQ-39		23,5 (2–98)		

Tabel 2. Uji normalitas Kolmogorov-Smirnov

Variabel	Kolmogorov-Smirnov
Umur	0,200
Lama menderita PD	0,001
Skor Ansietas	0,001
Skor Depresi	0,001
Skor MoCA-Ina	0,183
Skor PDQ-39	0,014

Analisis bivariat variabel fungsi kognitif terhadap kualitas hidup pasien Parkinson menunjukkan bahwa didapatkan korelasi negatif antara fungsi kognitif yang dinilai dengan MoCA-Ina dengan skor PDQ-39 di mana semakin rendah fungsi kognitif pada subjek, semakin tinggi pula skor PDQ-39 yang menunjukkan bahwa semakin berat penurunan fungsi kognitif pada pasien Parkinson, semakin rendah pula kualitas hidupnya. Secara statistik, hasil ini terbukti bermakna dengan nilai $r = -0,668$ dan nilai $p < 0,001$.

Analisis bivariat variabel derajat keparahan/*severity* penyakit terhadap kualitas hidup pasien Parkinson menunjukkan bahwa didapatkan korelasi positif antara derajat keparahan/*severity* dengan skor PDQ-39 di mana semakin berat derajat keparahan penyakit pada subjek, semakin tinggi pula skor PDQ-39 yang menunjukkan bahwa semakin berat derajat keparahan/*severity* penyakit pada pasien Parkinson, semakin rendah pula kualitas hidup pasiennya. Secara statistik, hasil ini bermakna dengan nilai $r = 0,660$ dan nilai $p < 0,001$.

Analisis bivariat variabel umur terhadap kualitas hidup pasien Parkinson menunjukkan bahwa didapatkan korelasi negatif antara umur dengan skor PDQ-39 di mana semakin muda umur, semakin tinggi skor PDQ-39. Secara statistik, hasil ini tidak bermakna dengan nilai $r = -0,136$ dan nilai $p < 0,459$.

Analisis bivariat variabel jenis kelamin terhadap kualitas hidup pasien Parkinson menunjukkan bahwa didapatkan korelasi positif antara jenis kelamin dengan skor PDQ-39. Secara statistik, hasil ini tidak bermakna dengan nilai $r = 0,094$ dan nilai $p < 0,593$.

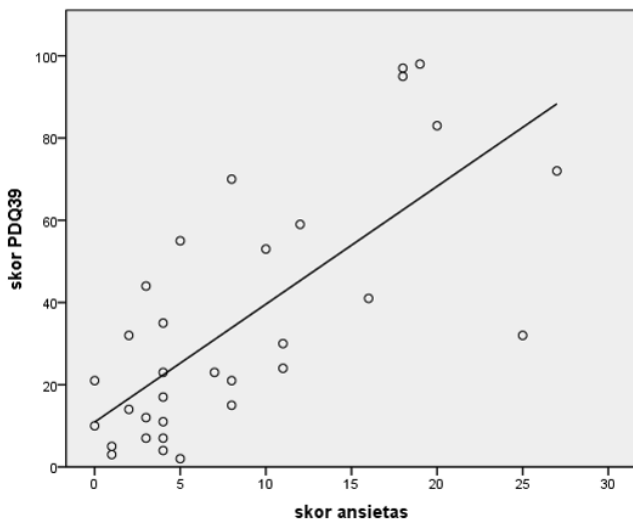
Analisis bivariat variabel pendidikan terhadap kualitas hidup pasien Parkinson menunjukkan bahwa didapatkan korelasi negatif antara pendidikan dengan skor PDQ-39 di mana semakin rendah tingkat pendidikan, semakin tinggi skor PDQ-39. Secara statistik, hasil ini bermakna dengan nilai $r = -0,472$ dan nilai $p < 0,006$.

Analisis bivariat variabel jumlah obat terhadap kualitas hidup pasien Parkinson menunjukkan bahwa didapatkan korelasi negatif antara umur dengan skor PDQ-39. Secara statistik, hasil ini tidak bermakna dengan nilai $r = -0,279$ dan nilai $p < 0,121$.

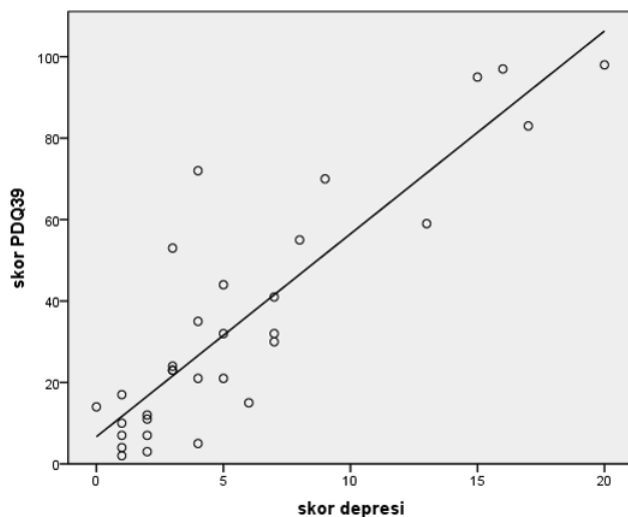
Analisis bivariat variabel lama menderita Parkinson terhadap kualitas hidup pasien Parkinson menunjukkan bahwa didapatkan korelasi negatif antara lama menderita Parkinson dengan skor PDQ-39. Secara statistik, hasil ini bermakna dengan nilai $r = -0,515$ dan nilai $p < 0,003$. Data hasil penelitian dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Analisis bivariat antara variabel bebas terhadap skor PDQ-39

Variabel bebas	Nilai koefisien korelasi (r)	p
Skor Ansietas	0,700	<0,001*
Skor Depresi	0,825	< 0,001*
Skor Moca-Ina	-0,668	<0,001*
Skor Hoehn & Yahr	0,660	<0,001*
Umur	- 0,136	0,459
Jenis kelamin	0,094	0,593
Pendidikan	- 0,472	< 0,006*
Jumlah Obat	- 0,279	< 0,121
Lama menderita parkinson	- 0,515	< 0,003*

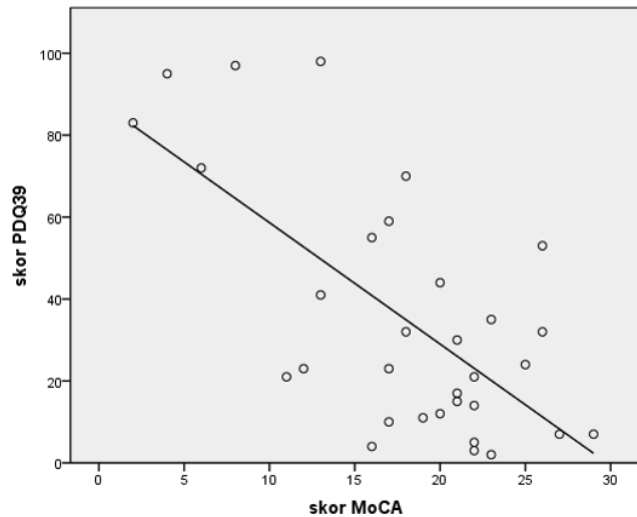


Gambar 1. Scattered plot analisis bivariat skor ansietas terhadap skor PDQ-39



Gambar 2. Scattered plot analisis bivariat skor ansietas terhadap skor PDQ-39

Analisis multivariat dilakukan pada variabel-variabel yang pada analisis bivariat memiliki nilai $p < 0,25$; yaitu ansietas, depresi, skor MoCA-Ina, derajat



Gambar 3. Scattered plot analisis bivariat skor ansietas terhadap skor PDQ-39

keparahan/severity (skala Hoehn & Yahr), pendidikan, dan lama menderita penyakit Parkinson.

Setelah melakukan analisis bivariat, semua variabel (pendidikan, lama menderita PD, jumlah obat, skor ansietas, skor depresi, skor MoCA-Ina dan skala Hoehn & Yahr) memenuhi kriteria untuk masuk ke dalam analisis multivariat. Semua asumsi regresi linear (yaitu linearity, normalitas, residu nol, residu konstan, independen, dan tidak ada *collinearity*) terpenuhi. Berdasarkan analisis multivariat yang dilakukan, didapatkan variabel yang secara independen berkorelasi dengan kualitas hidup penderita Parkinson adalah pendidikan dengan koefisien korelasi negatif lemah ($r = -0,213$), ansietas dengan koefisien korelasi positif lemah ($r = 0,201$), depresi dengan koefisien korelasi positif kuat ($r = 0,636$).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini ditemukan jenis kelamin laki-laki paling banyak, yaitu 25 subjek (78,1%), sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa rasio penyakit Parkinson lebih banyak diderita laki-laki dibandingkan perempuan.^{24,25} Hal ini dapat disebabkan karena pekerjaan laki-laki dan mobilitasnya yang lebih sering terpapar dengan toksin, infeksi, maupun trauma kepala. Perbedaan jenis kelamin ini juga berhubungan dengan hormonal, karena estrogen telah terbukti merupakan faktor protektif terhadap penyakit Parkinson.²²

Ansietas terbukti bermakna berkorelasi positif terhadap penurunan kualitas hidup penderita Parkinson pada penelitian ini. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya yang menunjukkan bahwa tingginya skor ansietas berhubungan dengan penurunan kualitas hidup pasien Parkinson.²⁶ Yamanishi *et al.*²⁷ menunjukkan bahwa tingginya ansietas berhubungan

dengan rendahnya kualitas hidup pasien Parkinson dengan nilai $r = 0,362$ dan nilai $p < 0,001$. Hanna & Golomb²⁸ melaporkan bahwa peningkatan skor ansietas yang diukur dengan menggunakan BAI (*Beck Anxiety Inventory*) berkorelasi positif dengan skor PDQ-39 dengan nilai $r = 0,54$ dan nilai $p < 0,01$. Analisis multivariat pada penelitian yang dilakukan oleh Quelhas & Costa¹⁹ menyatakan bahwa ansietas adalah prediktor terkuat pada kualitas hidup pasien Parkinson sehingga evaluasi dan penanganan yang tepat sangat dibutuhkan untuk mengoptimalkan kualitas hidup pasien Parkinson.

Depresi juga secara statistik terbukti bermakna berhubungan dengan penurunan kualitas hidup penderita Parkinson. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Bali yang menunjukkan adanya korelasi positif antara depresi dengan rendahnya kualitas hidup pasien Parkinson dengan kekuatan korelasi sedang ($r = 0,455$) dengan $p < 0,05$.²⁴ Hal ini juga sesuai dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa tingginya skor depresi berhubungan dengan penurunan kualitas hidup pasien Parkinson.²⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Silitonga¹⁴ melaporkan terdapat hubungan antara depresi dengan skor PDQ-39 dengan nilai $p = 0,0001$. Hal ini juga selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Schrag,¹⁶ dengan nilai $r = 0,68$ dan $p < 0,001$ dan dengan penelitian Yamanishi *et al.*,²⁷ dengan nilai $r = 0,564$ dan $p < 0,001$. Penelitian lain melaporkan bahwa depresi merupakan prediktor terkuat terhadap penurunan kualitas hidup pasien Parkinson.²⁹ Penelitian korelasi antara depresi dengan kualitas hidup pasien Parkinson juga dilakukan oleh Gallagher *et al.*,³⁰ dan dilaporkan bahwa depresi berpengaruh hingga 50% terhadap perburukan skor PDQ, sehingga hasil penelitian ini mendukung pernyataan bahwa depresi merupakan kontributor utama terhadap penurunan kualitas hidup, perburukan motorik dan fungsi kognitif serta meningkatkan beban pada *caregiver* pasien Parkinson.³¹

Gangguan kognitif secara bermakna berhubungan dengan penurunan kualitas hidup penderita Parkinson. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Schrag¹⁶ yang melaporkan bahwa gangguan kognitif memiliki pengaruh yang signifikan terhadap penurunan kualitas hidup pasien Parkinson dengan nilai *standardized regression coefficient* $= -0,17$ dan $p < 0,037$. Selanjutnya Leroi *et al.*¹⁸ yang meneliti korelasi antara fungsi kognitif yang diukur dengan *mini mental state examination* (MMSE) dengan kualitas hidup pasien Parkinson yang diukur dengan PDQ-8 menunjukkan bahwa fungsi kognitif berkorelasi negatif terhadap skor PDQ-8 dengan $r = 0,23$ dan $p = 0,01$. Penelitian oleh Silitonga¹⁴ menunjukkan hasil yang sedikit berbeda di mana analisis bivariat antara gangguan kognitif dengan skor PDQ-39 tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,053$) walaupun terdapat kecenderungan rerata skor pada pasien dengan gangguan

kognitif lebih besar dibanding rerata skor pada pasien tanpa gangguan kognitif.

Derajat keparahan penyakit terbukti bermakna berhubungan dengan penurunan kualitas hidup penderita Parkinson. Penelitian oleh Scalzo³² melaporkan bahwa derajat keparahan/*severity* penyakit Parkinson berhubungan dengan penurunan kualitas hidup pasien Parkinson. Disabilitas yang berat akan membatasi mobilitas pasien yang akhirnya akan menyebabkan penurunan kualitas hidup.^{33,34,35} Hal ini juga sesuai dengan penelitian oleh Silitonga¹⁴ di mana analisis korelasi antara gradasi penyakit dengan kualitas hidup menunjukkan ada perbedaan bermakna ($p = 0,015$) rerata skor PDQ antara stadium I-II dengan stadium III-IV. Hendrik²⁴ menunjukkan hasil yang berbeda di mana analisis korelasi antara stadium penyakit dengan kualitas hidup yang diuji dengan menggunakan uji *Lambda* menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna dengan nilai $p > 0,05$.

Umur pada penelitian ini tidak bermakna berhubungan dengan kualitas hidup. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Silitonga¹⁴ yang menunjukkan bahwa pada analisis hubungan antara umur pasien dengan skor PDQ-39, hasil uji regresi menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna dengan nilai $p = 0,701$ dan $r = 0,072$.

Jenis kelamin tidak memiliki hubungan bermakna dengan kualitas hidup penderita Parkinson. Penelitian oleh Hendrik²⁴ menggunakan uji korelasi *Lambda* dan didapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) antara pasien laki-laki dengan pasien perempuan dengan kualitas hidup. Penelitian lain oleh Silitonga¹⁴ dilaporkan bahwa hasil uji-*t* tidak berpasangan membuktikan tidak ada perbedaan bermakna rerata skor PDQ antara pasien laki-laki dengan pasien perempuan ($p = 0,066$). Hal ini juga sesuai dengan penelitian kualitas hidup pasien Parkinson yang dilakukan dengan metode *cross sectional* terhadap 202 pasien yang menyatakan tidak ditemukan perbedaan bermakna.¹⁶

Pada penelitian ini, pendidikan terbukti bermakna berkorelasi negatif dengan skor PDQ-39. Pada pasien Parkinson, tingginya tingkat pendidikan pasien diasosiasikan dengan risiko demensia yang lebih rendah dan performa kognitif yang lebih baik.^{36,37} Walaupun terdapat hubungan yang jelas antara tingkat pendidikan dengan performa kognitif dan hubungan antara performa kognitif dan kualitas hidup, hubungan antara tingkat pendidikan terhadap kualitas hidup pasien Parkinson belum terbukti secara jelas. Dua penelitian sebelumnya tidak terbukti adanya hubungan yang signifikan antara tingkat pendidikan dengan kualitas hidup pasien Parkinson.^{16,38}

Tidak ditemukan adanya hubungan yang bermakna antara jumlah obat dengan kualitas hidup penderita

Parkinson. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan hasil uji analisis hubungan antara jenis dan jumlah pengobatan dengan skor PDQ-39 didapatkan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna ($p = 0,641$).¹⁴ Hal ini dapat disebabkan karena pada sampel penelitian cenderung menggunakan terapi kombinasi pada pasien stadium awal penyakit Parkinson sehingga pola pengobatan yang diberikan pada stadium ringan dan stadium berat relatif serupa. Analisis uji *Lambda* yang dilakukan pada jenis pengobatan juga tidak mendapatkan adanya perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$).²⁴

Pada penelitian ini, lama menderita tidak berhubungan bermakna dengan kualitas hidup. Penelitian oleh Hendrik²⁴ yang melakukan uji korelasi *Lambda* antara lamanya menderita penyakit Parkinson dengan kualitas hidup menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Lama menderita penyakit Parkinson awalnya diduga dapat memperburuk kualitas hidup pasien, namun berdasarkan penelitian lain tidak ditemukan adanya hubungan antara lamanya sakit dengan disabilitas yang berhubungan langsung dengan kualitas hidup.³⁹ Selanjutnya Ray,³⁴ menyatakan bahwa lamanya menderita Parkinson berhubungan dengan kualitas hidup pasien bila dikaitkan dengan fluktuasi motorik atau efek samping L-Dopa. Sementara pada penelitian ini, sebagian besar subjek belum mengalami fluktuasi motorik atau efek samping L-Dopa dan subjek sudah mendapat terapi rutin sejak awal *onset* penyakitnya sehingga dengan terkontrolnya progresivitas penyakit, kualitas hidup bisa tetap baik walaupun sudah menderita Parkinson cukup lama.

Analisis multivariat regresi linier hanya mendapatkan bahwa ansietas dan depresi yang berkorelasi secara independen terhadap penurunan kualitas hidup penderita Parkinson. Skor Moca-Ina yang dapat menunjukkan fungsi kognitif tidak berkorelasi secara independen terhadap kualitas hidup penderita Parkinson. Hal ini dapat disebabkan karena fungsi kognitif sangat dipengaruhi oleh berbagai macam faktor antara lain seperti faktor sosio-demografis, usia, tingkat pendidikan, dan aktivitas sehari-hari.³⁷

RINGKASAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ansietas dan depresi secara independen berkorelasi positif terhadap penurunan kualitas hidup penderita Parkinson. Menindaklanjuti penelitian ini, perlu dilakukan penelitian dengan desain kohort prospektif untuk meneliti hubungan sebab akibat dari variabel-variabel tersebut, dan pemeriksaan ansietas dan depresi perlu dilakukan secara berkala sebagai bagian dari gejala non motorik penting, sekaligus untuk memprediksi kualitas hidup penderita Parkinson.

DAFTAR PUSTAKA

1. PERDOSSI. Modul Gangguan Gerak Penyakit Parkinson. Jakarta: PERDOSSI; 2008.
2. Rowland LP. Merrit's Neurology. 11th. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
3. Kelompok Studi Movement Disorder PERDOSSI. Buku Panduan Tatalaksana PP dan Gangguan Gerak Lainnya. Jakarta: PERDOSSI; 2013.
4. Sharma N. Parkinson's Disease. London: Greenwood Press Westport; 2008.
5. Fahn S. Medical Treatment of Parkinson's Disease and its Complications in Neurological Therapeutics Principles and Practice vol 2 part 2. United Kingdom: Martin Dunitz; 2003.
6. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and practice of Movement Disorders. Amsterdam: Elsevier Saunders; 2011.
7. Hantz P, Caradoc-Davies G, Caradoc-Davies T, Weatherall M, Dixon G. Depression in Parkinson's Disease. Am J Psychiatry. 1994;151:1010-1014.
8. Doder M, Rabiner EA, Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Brain Serotonin 5HT1A Receptors in Parkinson's Disease with and without depression measured by positron emission tomography with 11C-WAY 10635. Mov Disord. 2000;15:213.
9. Mossner R, Henneberg A, Schmitt A, Syagailo YV, Grassle M, Hennig T, et al. Allelic variation of serotonin transporter expression is associated with depression in Parkinson's Disease. Mol Psychiatry. 2001;6:350-352.
10. Menza MA, Robertson-Hoffman DE, Bonapace AS. Parkinson's Disease and Anxiety: Comorbidity with Depression. Biol Psychiatry. 1993;34:465-470.
11. Menza M, Marin H, Kaufman K, Mark M, Lauritano M. Citalopram treatment of depression in Parkinson's Disease: the impact on anxiety, disability, and cognition. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2004;16:315-319.
12. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease: a Multicentre Pooled Analysis. Neurology. 2010;75:1062-1069.
13. Calabresi P, Picconi B, Parnetti L, Di Filippo M. A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's Disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. Lancet Neurol. 2006;5:974-983.
14. Silitonga R. Faktor-faktor yang berhubungan dengan Kualitas Hidup Pasien PP di Poliklinik Saraf RS Dr Kariadi. Semarang: Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Saraf Universitas Diponegoro; 2007.
15. Slezakova V, Zavodna V, Vcelarikova A. Quality of Life In Patients with Parkinson's Disease. Act Nerv Super Rediviva. 2013;55(1-2):1-3.
16. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patient with Parkinson's disease?. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69:308-312.
17. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Maeland JG. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;66:431-435.
18. Leroi I, McDonald K, Pantula H, Harbissettar V. Cognitive impairment in Parkinson Disease : Impact on Quality of Life, Disability, and Caregiver Burden. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2012;25:208.

19. Quelhas R, Costa M. Anxiety, Depression, and Quality of Life in Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2009;21:4.
20. Lemeshow S, David WH Jr. *Besar Sampel dalam Penelitian Kesehatan (terjemahan)*. Yogyakarta: Gadjahmada University Press; 1997.
21. Dahlan MS. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta: Salemba Medika; 2008.
22. Karin Windefeldt Hans OL, Philip C, Dimitrios, Jack M. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology.* 2011;p(26):1-58.
23. Lees AJ, Hardy J, Ravest T. Parkinson's Disease. *Lancet.* 2009;373:2055-2066.
24. Hendrik LN. *Depresi berkorelasi dengan rendahnya kualitas hidup pasien Parkinson*. Denpasar: Program Pascasarjana Universitas Udayana; 2013.
25. Okubadejo NU, Ojo OO, Oshinaike OO. Clinical profile of parkinsonism and Parkinson's disease in Lagos, Southwestern Nigeria. *BMC Neurology.* (cited 2011 Jun. 5). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/10/1>; 2010.
26. Dubayova T, Krokavcova M, Nagyova I, Rosenberger J, Gdovinova Z, Middel B, et al. Type D, anxiety and depression in association with quality of life in patients with Parkinson's disease and patients with multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 2012.
27. Yamanishi T, Tachibana H, Oguru M, Matsui K, Toda K, Okuda B, Oka N. Anxiety and depression in patients with Parkinson's Disease. *Intern Med* 2013;52:539-545.
28. Hanna K, Golomb AC. *Impact of Anxiety on Quality of Life in Parkinson Disease*. Kairo: Hindawi Publishing Corporation; 2012.
29. Jiang T, Yin F, Yao J, Brinton RD, Cadenas E. Lipoic acid restores age-associated impairment of brain energy metabolism through the modulation of Akt/JNK signaling and PGC1alpha transcriptional pathway. *Aging Cell.* 2013.
30. Gallagher DA, Lees AJ, Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord.* 2010;25:2493-2500.
31. Silberman CD, Laks J, Capitaio CF, Rodrigues CS, Moreira I, Engelhardt E. Recognizing depression in patients with Parkinson's disease: accuracy and specificity of two depression rating scale. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64:407-411.
32. Scalzo P, Arthur K, Francisco C, Antonio LT. Depressive Symptoms and perception of quality of life in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009; 67(2-A):203-208.
33. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Arslan D. Health related quality of life in Parkinson's Disease: a prospective longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:584-589.
34. Ray J, Gangopadhyay PK, Roy T. Quality of Life in Parkinson's Disease Indian Scenario. *JAPI.* 2006;54:17-21.
35. Kleiner-Fisman Matthew BS, David NF. Health-Related Quality of Life in Parkinson disease: Correlation between Health Utilities Index III and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) in U.S. male veterans. *Health and Quality of life out comes.* 2010;8-91.
36. Glatt SL, Hubble JP, Lyons K, Paolo A, Troster AI, Hassanein RE, Koller WC. Risk factors for dementia in Parkinson's disease: effect of education. *Neuroepidemiology.* 1996;15:20-25.
37. Cohen OS, Vakil E, Tanne D, Nitsan Z, Schwatz R, Hassin-Baer S. Educational level as a modulator of cognitive performance and neuropsychiatric features in Parkinson's disease. *Cogn Behav Neurol.* 2007; 20:68-72.
38. Carod-Artal JF, Ziolkowski S, Mesquita HM. Anxiety and depression: main determinants of health-related quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:102-108.
39. Lou JS, Kearns G, Benice T, Oken B, Sexton G, Nutt J. Levodopa improves physical fatigue in Parkinson's disease : A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Movement Disorders.* 2003;18:p1108-1114.

Nocturnal frontal lobe epilepsy atau parasomnia?

Nocturnal frontal lobe epilepsy or parasomnia?

Tis'a Callosum*, Imam Rusdi**, Paryono**

*SMF Neurologi, RSUD Wates, Kulon Progo

**Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
nocturnal frontal lobe
epilepsy,
diagnosis,
FLEP scale,
polysomnography,
parasomnia

Nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE) is a kind of epilepsy characterized by seizures solely or frequently occurring during sleep. Etiologically, it derives from frontal lobes. Nocturnal frontal lobe epilepsy is frequently (approximately 80%) misdiagnosed a sleep disturbance of parasomnia due to the shared signs and symptoms commonly occurring nocturnally.

Seizures of NFLE are characterized by a wide spectrum of clinical features: assumption of posture, rhythmic and repetitive movements of arms and legs, rapid uncoordinated movements, with dystonic and dysknetic components, complex motor activities (deambulation, wandering, pelvic thrusting), sudden elevation of the trunk and head associated with expression of fear and vocalization.

Nocturnal frontal lobe epilepsy can be distinguished from parasomnia by clinical characteristics, electroencephalography (EEG), polysomnography (PSG) and frontal lobe epilepsy and parasomnia (FLEP) scale.

Electroencephalography is the examination commonly used to support the diagnosis of epilepsy. In NFLE, EEG examination will be difficult when the focus of epileptiform lies inside the brain or in frontal mesial region and the attack occurs solely during non rapid eye movement (NREM) phase sleep. Polysomnography is the recording of sleep activities, physiological and pathological events during sleep. Polysomnography is the gold standard for NFLE diagnosis. Unfortunately, this examination is expensive and only few health centers have PSG.

Frontal lobe epilepsy and parasomnia (FLEP) scale is employed to distinguish NFLE from parasomnia. Frontal lobe epilepsy and parasomnia scale is a good and easy diagnostic tool with high sensitivity and specificity to differentiate NFLE from parasomnia. Accurate diagnosis of NFLE is therefore important because NFLE and parasomnia have different management and prognosis.

ABSTRAK

Kata kunci:
nocturnal frontal lobe
epilepsy,
diagnosis,
skala FLEP,
polysomnography,
parasomnia

Nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE) adalah salah satu jenis epilepsi yang dicirikan dengan adanya bangkitan yang hanya atau seringnya terjadi pada saat tidur, penyebabnya berasal dari lobus frontal. Nocturnal frontal lobe epilepsy sering dikelirukan diagnosisnya dengan salah satu jenis gangguan tidur yang disebut parasomnia, sampai sekitar 80%, karena memiliki tanda dan gejala serupa, berlangsung terutama pada malam hari.

Bangkitan NFLE dicirikan dengan gambaran klinis yang bervariasi dari: postur, gerakan lengan dan tungkai yang ritmis dan berulang, gerakan cepat yang tidak terkoordinasi, dengan komponen distonik dan diskinetik, aktivitas motorik kompleks (deambulation, keluyuran, pelvic thrusting), tiba-tiba mengangkat kepala dan badan dengan ekspresi ketakutan dan bersuara.

Cara membedakan NFLE dengan parasomnia adalah dengan karakteristik klinis, electroencephalography (EEG), polysomnography (PSG) dan skala frontal lobe epilepsy and parasomnia (FLEP).

Electroencephalography merupakan pemeriksaan yang umum digunakan untuk penegakan diagnosis epilepsi, tetapi pada NFLE pemeriksaan EEG tidak akan mudah apabila fokus epileptiform berada di bagian dalam otak atau di regio frontal mesial dan serangan terbatas hanya pada tidur fase non rapid eye movement (NREM). Polysomnography adalah perekaman aktivitas tidur dan kejadian fisiologis maupun patologis yang mungkin terjadi pada saat tidur. Polysomnography adalah baku emas untuk diagnosis NFLE, tetapi pemeriksaan ini mahal dan tidak semua sarana kesehatan memiliki alat PSG.

Skala FLEP merupakan skala yang digunakan untuk membedakan NFLE dengan parasomnia. Skala FLEP merupakan alat diagnostik yang baik, mudah dan murah dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi untuk membedakan NFLE dengan parasomnia. Diagnosis NFLE yang tepat adalah sangat penting, karena penatalaksanaan dan prognosis NFLE dengan parasomnia sangat berbeda.

Correspondence:

Tis'a Callosum, email: callosum_9@yahoo.com

PENDAHULUAN

Nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE) merupakan salah satu jenis *frontal lobe epilepsy* (FLE) yang ditandai oleh perilaku motorik yang aneh dan aktivasi otonom, muncul selama fase tidur, sehingga sering disangka sebagai gangguan tidur. Menurut Provini *et al.* NFLE sebenarnya bukan merupakan varian epilepsi yang langka, karena NFLE ditemukan pada sekitar 13% dari penderita epilepsi, hanya saja pasien NFLE sering keliru didiagnosis sebagai parasomnia.¹

Nocturnal frontal lobe epilepsy sering dikelirukan diagnosis dengan parasomnia sampai sekitar 80%, karena memiliki tanda dan gejala yang serupa.² Bahkan menurut Ito *et al.* tidak ada satupun keluarga pasien NFLE yang menyadari bahwa pasien mengalami suatu bangkitan pada awalnya, karena menganggap bahwa kejadian bangkitan tersebut adalah suatu mimpi buruk.³

Kriteria diagnosis NFLE dari literatur termasuk kurang, dan bahkan pemeriksaan EEG iktal kulit kepala bisa gagal untuk mengungkapkan kelainan paroksismal, meskipun demikian gambaran yang utama untuk mencirikan *nocturnal frontal seizure* adalah *onset* terjadi pada usia berapa saat kejadian, berapa serangan per malam hari, pada saat apa serangan terjadi selama malam, durasi yang singkat, dan pola motorik yang stereotipik.⁴

Kesalahan diagnosis pada epilepsi sering terjadi. Kesalahan diagnosis ditemukan sekitar 20-30% dari diagnosis pasien epilepsi yang dilaporkan oleh pusat epilepsi.⁵ Oldani *et al.* menyebutkan bahwa hanya sekitar 18,8% pasiennya yang didiagnosis epilepsi dengan tepat.² Menurut Freeman kesalahan diagnosis menyebabkan pemeriksaan menjadi mahal dan terapi yang diberikan kurang tepat.⁶

Penatalaksanaan epilepsi memerlukan ketepatan diagnosis sehingga bangkitan bisa diatasi, diagnosis epilepsi sebagian besar masih didasarkan autoanamnesis atau heteroanamnesis dari orang yang menyaksikan bangkitannya, dengan demikian data-data yang diperoleh sering kurang tepat. Ketepatan diagnosis epilepsi akan lebih pasti bila dokter menyaksikan sendiri bangkitannya disertai dengan rekaman EEG secara simultan, hal ini penting karena mempunyai dampak terapeutik dan sosial yang nyata.⁷

Ketepatan diagnosis NFLE sangat penting karena prognosis NFLE dan parasomnia sangat berbeda.

Perjalanan klinis NFLE jika tidak mendapat penanganan yang tepat akan cenderung persisten atau lebih parah ditandai dengan peningkatan frekuensi bangkitan, sedangkan perjalanan klinis parasomnia biasanya mengalami remisi atau bahkan menghilang.^{1,8} Penulisan ini bertujuan untuk memaparkan cara membedakan *nocturnal frontal lobe epilepsy* (NFLE) dengan parasomnia.

DISKUSI

Nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE) adalah salah satu jenis epilepsi yang dicirikan dengan adanya bangkitan yang hanya atau seringnya terjadi pada saat tidur, penyebabnya berasal dari lobus frontal. Lebih spesifik lagi, adanya keterlibatan regio orbitofrontal dan mesial.⁹

Onset NFLE biasanya terjadi pada masa anak-anak akhir sekitar usia 7-12 tahun (rata-rata 11 tahun), walaupun *onset* berkisar dari bayi (2 bulan) sampai dewasa (56 tahun). Sekitar 90% pasien mengalami serangan pertama sebelum usia 20 tahun.¹⁰ Menurut Oldani *et al.* kejadian NFLE lebih banyak pada laki-laki dengan kisaran umur yang bervariasi, tetapi lebih sering pada usia bayi dan remaja. Prevalensi NFLE sekitar 7,5% dan bisa sampai dengan 45% pada populasi penderita epilepsi.¹¹

Bangkitan pada NFLE dapat berupa gambaran klinis yang aneh/*bizarre*, dengan bersuara/berbicara, automatisme kompleks dan ambulasi, pemeriksaan EEG dan *magnetic resonance imaging* (MRI) biasanya tidak abnormal?¹² Bangkitan NFLE dicirikan dengan gambaran klinis yang bervariasi dari: postur, gerakan lengan dan tungkai yang ritmis dan berulang, gerakan cepat yang tidak terkoordinasi, dengan komponen distonik dan diskinetik, aktivitas motorik kompleks (*deambulation*, keluyuran, *pelvic thrusting*), tiba-tiba mengangkat kepala dan badan dengan ekspresi ketakutan dan bersuara.⁸

Nocturnal frontal lobe epilepsy memperlihatkan salah satu atau bisa semua bentuk bangkitan seperti: 1) *paroxysmal arousal/PA* (*motor paroxysmal behavior* yang rekuren, singkat dan mendadak), 2) *hyperkinetic seizures/HS* (serangan motorik dengan gambaran diskinetik kompleks), 3) *asymmetric bilateral tonic seizure /ATS* (serangan motorik dengan gambaran

distonik), 4) *epileptic nocturnal wanderings/ENW* (stereotipik, *prolonged ambulatory behavior*).¹³

Menurut Oldani *et al.* berdasarkan intensitas spesifik, durasi dan gambaran pola motorik, terdapat 4 kelompok: 1) *minimal motor events* (MMEs) yang memiliki episode paling singkat (2-4 detik) gerakan stereotipik meliputi anggota gerak, otot-otot aksial dan atau kepala, 2) *minor event* (ME) cirinya disertai *arousal* dan gerakan stereotipik (biasanya selama 5-10 detik) di mana pasien tiba-tiba membuka mata, memegang kepala, atau duduk di dipan dengan postur anggota gerak distonik, menatap sekitar dengan ekspresi terkejut atau ketakutan dan kadang-kadang sambil bersuara atau menjerit sebelum kembali tidur, 3) *major motor attack* (MMA) yang berlangsung selama 20-30 detik, menunjukkan karakteristik perilaku yang kompleks yaitu bervariasi, kadang berbahaya, kadang-kadang berupa gerakan balistik dengan postur distonik dari kepala, badan dan anggota gerak (seperti memutar kepala, memutar badan, gerakan khoreoatetosis dari lengan dan tungkai disertai bersuara), 4) *prolonged attacks* yang berlangsung selama lebih dari 30 detik.¹¹

Provini *et al.* menjelaskan perbedaan klinis manifestasi motorik NFLE ke dalam tiga sub grup yaitu: 1) *paroxysmal arousal* cirinya durasi singkat (<20 detik), ditandai dengan buka mata tiba-tiba, menegakkan kepala atau duduk di dipan, biasanya disertai ekspresi ketakutan dan kadang-kadang bersuara, 2) *nocturnal paroxysmal dystonia* cirinya durasi sedang (20 detik sampai 2 menit), gerakan lebih bervariasi, biasanya gerakan balistik, postur distonik atau gerakan khoreoatetosis dari kepala, badan, anggota gerak dan juga bersuara,

3) *episodic nocturnal wandering* cirinya durasi lama (1-3 menit) dengan stereotipi, *paroxysmal ambulation*, disertai dengan menjerit dan perilaku aneh, gerakan distonik. Ketiga tipe di atas sering muncul pada pasien yang sama.¹

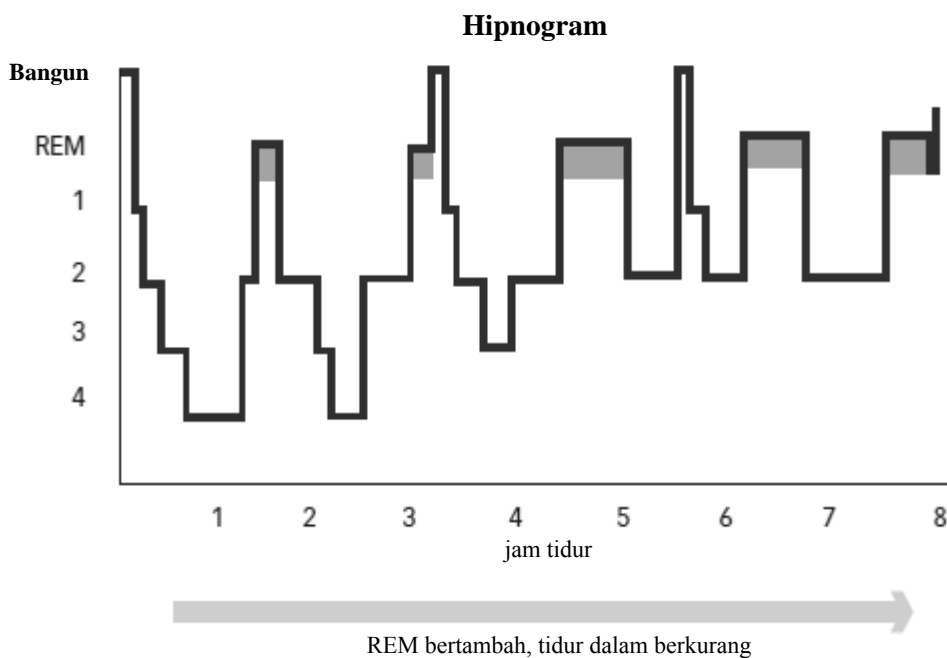
Terdapat variasi *severity* bangkitan antar individu penyandang NFLE. Variasi terjadi selama individu hidup, *severity* juga berbeda pada tiap umur. NFLE biasanya berlangsung lama dan bersifat frekuen pada anak-anak dan remaja, kompleksitas dan frekuensi bisa saja menurun seiring umur tetapi jarang yang mengalami remisi.⁸

PARASOMNIA

Parasomnia merupakan salah satu jenis gangguan tidur yang utama, secara luas dapat diartikan sebagai perilaku yang tidak diinginkan atau fenomena yang terjadi selama tidur, atau dalam transisi ke tidur dan dari tidur.¹⁴ Parasomnia didefinisikan sebagai perilaku yang tidak menyenangkan dan tidak diinginkan atau pengalaman fenomenal yang muncul umumnya selama siklus tidur.¹⁵

Siklus tidur secara garis besar dapat dibagi menjadi dua yaitu *rapid eye movement* (REM) dan *non-rapid eye movement* (NREM). Siklus tidur ini berlangsung selama 90 menit dan berulang. NREM dapat dibagi menjadi fase tidur ringan/*light* (I/II) dan fase tidur dalam/*deep* (III/IV). Secara progresif, semakin pagi fase tidur dalam menjadi lebih singkat dan kebalikannya fase REM akan memanjang.¹⁶

Menurut American Academy of Sleep Medicine (AASM) *Manual for the Scoring of Sleep and Associated*



Gambar 1. Hipnogram yang menggambarkan skema fase tidur normal¹⁶

Events menjelaskan skoring tidur dibagi menjadi W (wakefulness)/bangun, fase N (non-REM sleep) yang dibagi lagi menjadi N1, N2 dan N3 (slow-wave sleep) dan fase R (rapid eye movement sleep).¹⁷

Parasomnia yang sering dikelirukan dengan NFLE adalah parasomnia yang terjadi pada fase NREM, sehingga parasomnia yang dimaksud pada pembahasan ini adalah NREM parasomnia. Menurut Mahowald *et al.* NREM parasomnia biasanya muncul pada fase tidur dalam/N3. NREM parasomnia meliputi *confusional arousal*, *sleep terrors (pavor nocturnus)* dan *sleep walking (somnambulism)*.¹⁸ Keadaan ini dapat terjadi apabila batas antara fase bangun yang normal dengan fase NREM menjadi kacau dan elemen pada fase bangun masuk ke dalam fase NREM.¹⁴

Confusional arousal dapat muncul sepanjang malam tetapi biasanya muncul pada setengah malam yang pertama di mana densitas NREM paling tinggi. Diperkirakan *confusional arousal* terdapat pada sekitar 4% orang dewasa. Karakteristik *confusional arousal* adalah terbangun tiba-tiba dengan tampak bingung, berkurang kewaspadaan, disorientasi dan kadang-kadang tampak kasar atau berperilaku yang tidak semestinya. Pada anak-anak manifestasinya berupa tangisan yang susah untuk dihentikan.¹⁹

Karakteristik *sleep terror* adalah terbangun tiba-tiba yang disertai jeritan keras, tangisan, tampak panik dan agitasi. Dapat pula berperilaku kasar dan biasanya susah untuk dihentikan. *Sleep terror* diyakini merupakan reaksi terhadap gambaran yang menakutkan akibat *agitated arousal* dan aktivasi sistem simpatis.²⁰

Sleep walking lebih banyak terjadi pada anak-anak dengan perkiraan prevalensi sekitar hampir 40% di kelompok umurnya, sedangkan prevalensi pada dewasa

hanya sekitar 4%.²⁴ Menurut Pressman *sleep walking* dapat diawali dengan *confusional arousal* atau *sleep terrors*.²⁰ Selama episode *sleep walking*, pasien tampak agitasi atau bisa juga tampak kalem, dan perilakunya dapat berupa gerakan simpel dengan “tatapan kaca” sampai dengan aktivitas kompleks seperti mengemudi.²¹

Pada sebagian besar kasus parasomnia, perkembangan klinisnya baik. Biasanya kejadian parasomnia dapat berkurang dengan berjalannya waktu, dan cenderung untuk dapat mengalami remisi spontan.¹⁴

Berdasarkan karakteristik klinis NFLE maupun parasomnia, Provini *et al.* dan juga Ferini-Strambi & Oldani menyusun suatu tabel komparasi klinis untuk membedakan NFLE dengan parasomnia seperti pada tabel 1 dan 2.^{1,8}

Cara lain selain dari memperhatikan karakteristik klinis gejala, untuk membedakan NFLE dengan parasomnia dapat dengan menggunakan alat pemeriksaan penunjang yaitu *electroencephalography (EEG)*, *polysomnography (PSG)* maupun dengan skala *frontal lobe epilepsy and parasomnia (FLEP)*.

Electroencephalography (EEG) adalah perekaman aktivitas listrik otak, dengan menggunakan elektroda-elektroda/sadapan. Sadapan tersebut biasanya dipasang di permukaan kulit kepala untuk merekam aktivitas listrik yang terjadi pada lapisan superfisial korteks otak. *Electroencephalography* merupakan alat yang murah dan mudah untuk menunjukkan manifestasi fisiologis dari eksitabilitas kortikal abnormal yang mendasari adanya bangkitan epilepsi.²²

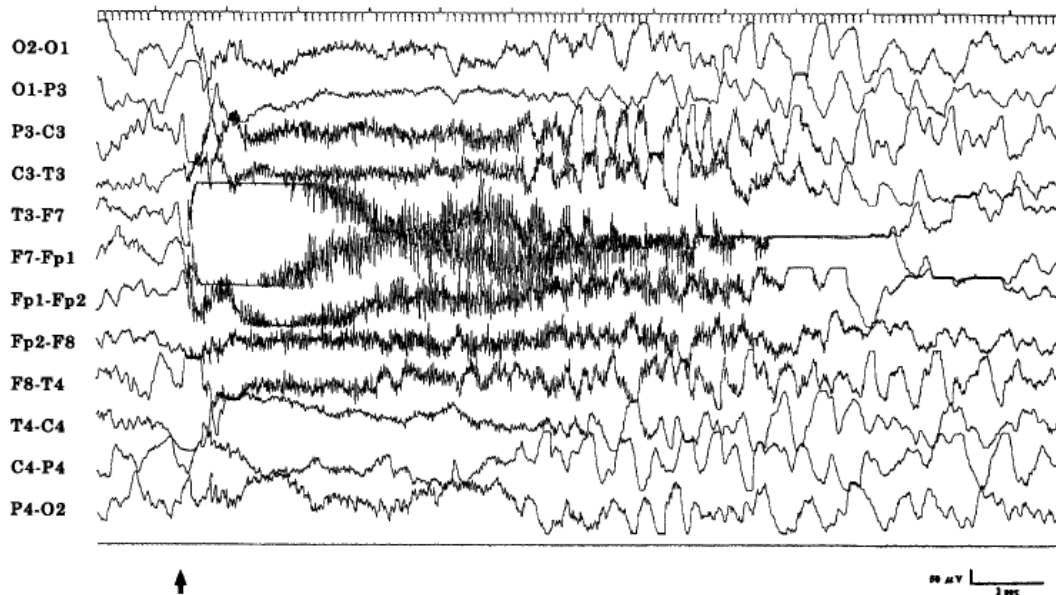
Electroencephalography permukaan selama serangan NFLE dan interiktal biasanya normal, tidak informatif dan tidak dapat diinterpretasikan karena adanya artefak gerakan otot.²³ Hanya perekaman

Tabel 1. Komparasi klinis parasomnia dan NFLE¹

	Parasomnia (<i>sleep walking/sleep terrors</i>)	NFLE
Umur saat <i>onset</i> (rerata ± SD)	Biasanya <10 tahun	14±10
Riwayat keluarga dengan parasomnia	62-96%	39%
Frekuensi episode perbulan (rerata ± SD)	Dari <1 sampai 4	20±11
Frekuensi episode permalam (rerata ± SD)	1	3±3
Perjalanan klinis dalam tahun	Cenderung menghilang	Frekuensi meningkat
Durasi penyakit	7 tahun	20±12 tahun
Durasi episode	Dari 15 detik sampai 30 menit	Dari 2 detik sampai 3 menit
Bentuk gerakan	Komplek, nonstereotipik	Kasar, stereotipik
Faktor pencetus	Ya: privasi tidur, demam, stress, alkohol	78% tidak ada
EEG iktal	Gelombang lambat amplitudo tinggi	44% normal, 8% ditemukan aktivitas epileptiform
Aktivasi autonomik	Ada	Ada
<i>Onset</i> episode pada saat tidur	Sepertiga malam yang pertama	Setiap saat
Fase tidur saat muncul episode	Fase NREM 3-4	60% fase NREM 2

Tabel 2. Perbedaan NFLE dan parasomnia⁸

	NFLE	Parasomnia
Umur saat <i>onset</i> dalam tahun (rerata ± SD)	11,8±6,3	biasanya <10
Jumlah serangan perbulan (rerata ± SD)	36±12	<1 sampai 4
Perjalanan klinis	memberat atau stabil	berkurang atau menghilang
Bentuk gerakan	stereotipik	polimorfik
<i>Onset</i> serangan	setiap waktu saat malam hari	sepertiga malam yang pertama <i>slow-wave sleep</i>
Distribusi serangan	fase 2 NREM (65%)	

Gambar 2. EEG ictal pasien NFLE³

elektroda dalam (intrakranial, sphenoidal) yang dapat mengidentifikasi *discharge* ictal dan atau interiktal.²⁴ Variasi EEG ictal yang mungkin muncul adalah latar belakang yg mendatar/*background flattening*, aktivitas gelombang teta/delta yang ritmis, gelombang *sharp* di regio frontal.⁸

Sleep deprivation atau pengurangan tidur sebelum perekaman EEG dapat memfasilitasi baik abnormalitas gelombang epileptiform maupun timbulnya bangkitan.²⁵ Fokus epilepsi juga dapat ditentukan dengan *sleep deprivation* video-EEG pada sekitar 65% pasien.²⁶

Penelitian yang dilakukan Okda *et al.*²⁶ mendapatkan hasil bahwa pemeriksaan rutin EEG pada keadaan bangun memiliki sensitivitas yang rendah untuk mendiagnosis epilepsi nokturnal, sedangkan *sleep deprivation* video-EEG dan PSG sangat efektif dalam mendiagnosis epilepsi nokturnal. Pemeriksaan EEG rutin relatif memiliki sensitivitas yang rendah pada epilepsi, hanya sekitar 25-56%. Spesifisitas pemeriksaan EEG lebih baik, tetapi bervariasi juga antara 78-98%.²²

Gambar 2 adalah gambaran EEG ictal pasien NFLE pada penelitian Ito *et al.* yang menunjukkan adanya

gelombang paku dengan voltase rendah yang muncul dari regio frontal, amplitudo naik secara gradual dan diikuti gelombang lambat voltase tinggi.³

Sebagai perbandingan, gambar 3 menunjukkan contoh gambaran EEG pada parasomnia di mana terdapat pola disosiatif, gelombang ritme alfa yang tampak pada sadapan posterior, konsisten dengan ritme posterior dominan pada pasien, dengan aktivitas gelombang teta di anterior dan garis tengah dan aktivitas gelombang runcing di verteks (*vertex sharp*) yang konsisten dengan fase tidur ringan (*light NREM sleep*). Gambaran tersebut dapat membedakan dengan NFLE karena dalam penelitian Derry *et al.* gelombang tersebut tidak pernah ditemukan pada NFLE.²⁷

Nocturnal frontal lobe epilepsy biasanya dikelirukan diagnosis dengan parasomnia, karena untuk mendiagnosisnya tidak selalu mudah. Menurut Vignatelli *et al.* ada empat masalah dalam membedakan bangkitan NFLE dan kejadian yang berkaitan dengan tidur yang bukan epilepsi. Pertama, terdapat banyak persamaan bentuk gejala antara NREM arousal parasomnia dengan NFLE. Kedua, deskripsi yang jelas tentang kejadian



Gambar 3. EEG (montase transversal) selama parasomnia yang lama²⁷

motorik saat tidur biasanya sulit didapatkan dari pasangan tidur pasien. Ketiga, alat diagnostik yang tersedia dan kriteria standar masih sedikit. Keempat, pemeriksaan EEG pada saat bangun biasanya normal.²⁸

Membedakan epilepsi dari parasomnia hanya dengan perekaman EEG saja tidak akan mudah apabila fokus epileptiform berada di bagian dalam otak atau di regio frontal mesial dan serangan terbatas hanya pada tidur fase NREM.¹

Polysomnography (PSG) adalah perekaman aktivitas tidur dan kejadian fisiologis maupun patologis yang mungkin terjadi pada saat tidur. Alat PSG memiliki banyak komponen pemeriksaan yaitu EEG, *electro-oculography* (EOG), *electromyography* (EMG), *electrocardiography* (ECG), *plethysmography* untuk merekam gerakan dada dan perut, elektroda pada keempat ekstremitas untuk menilai gerakan, pengukuran tekanan aliran udara, saturasi oksigen dan dilengkapi video.⁴

Perekaman video-PSG dapat memperlihatkan fenomena motorik pada NFLE dan merupakan satu-satunya alat yang dapat digunakan untuk membedakan kasus yang membingungkan antara NFLE dengan gangguan motorik non-epileptik saat tidur.¹³

Berdasarkan video-PSG, bangkitan pada NFLE memiliki pola motorik stereotipik yang bervariasi kompleksitasnya, Ferini-Strambi & Oldani

menyimpulkan kemungkinan bentuk serangan motorik yaitu: 1) minimal, cirinya gerakan motorik sederhana dari sentuhan badan (seperti menggaruk atau mengusap hidung atau kepala), fleksi anggota gerak, mengunyah, meringis, bersuara, mengerang atau gerakan badan sederhana, durasi 3-10 detik, 2) minor, cirinya gerakan motorik dengan keterlibatan lebih banyak bagian tubuh, yang bertujuan atau sedikit bertujuan, seperti menggerakkan seluruh badan, merubah posisi tubuh dan atau gerakan ritmis, durasi 10-30 detik, 3) mayor, cirinya gerakan seluruh atau sebagian tubuh yang tiba-tiba dan kasar seperti mengangkat kepala dan badan, hiperekstensi lengan dan badan disertai gerakan distonik atau klonik, dengan ekspresi ketakutan atau panik, durasi 5-30 detik, 4) *prolonged*, cirinya gerakan motorik kompleks dengan postur tonik-distonik, terjadi aktivitas pada kedua tangan dan kaki, gerakan aksial tubuh, berteriak, tertawa dan bernafas dalam, durasi lebih dari 1 menit.⁸

Penelitian yang dilakukan Okda *et al.* menunjukkan bahwa pasien dengan NFLE mengalami pemanjangan latensi tidur dan penurunan efisiensi tidur yang sangat signifikan jika dibandingkan dengan orang sehat. Selain itu pada pasien NFLE terjadi pula pemanjangan fase 1 NREM dan pemendekan fase 3 dan 4 NREM (fase tidur dalam) yang sangat signifikan dibandingkan dengan kontrol yaitu orang sehat.²⁶

Video-PSG selama ini dianggap sebagai baku emas untuk menentukan diagnosis pasti, tetapi video-PSG adalah prosedur yang mahal dan tidak tersedia secara universal.²⁹ Zucconi juga menyampaikan hal yang senada bahwa walaupun pemeriksaan video PSG mahal dan tidak selalu tersedia di sarana kesehatan, tetapi tetap menjadi standar baku emas untuk diagnosis NFLE.³⁰

Video-PSG memiliki peran penting dalam diagnosis NFLE sehingga sangat perlu dilakukan uji *interobserver reliability* (IR), derajat kesamaan pembacaan dari *observer* yang berbeda. Vignatelli *et al.* telah melakukan uji IR dengan hasil κ (kappa) sebesar 0,5 (sedang) sampai 0,72 (tinggi). Penelitian tersebut membandingkan kesamaan pembacaan PSG pasien NFLE antara ahli epilepsi, ahli gangguan tidur dan dokter yang sedang mengikuti pendidikan *sleep medicine*.¹³

Berdasarkan perbedaan intensitas, durasi dan gambaran motorik selama perekaman PSG, bangkitan pada NFLE dapat diklasifikasikan menjadi tiga kelompok menurut Montagna, yaitu *paroxysmal arousal* (PA), *nocturnal paroxysmal dystonia* (NPD) dan *episodic nocturnal wandering* (ENW).³¹

Paroxysmal arousal (PA) berlangsung singkat (<20 detik) di mana pasien tiba-tiba membuka mata, mengangkat kepala atau duduk di dipan dengan postur anggota gerak yang aneh, menatap terbelalak ke sekeliling dengan ekspresi ketakutan atau kaget dan kadang-kadang berteriak, kemudian kembali tidur.³¹

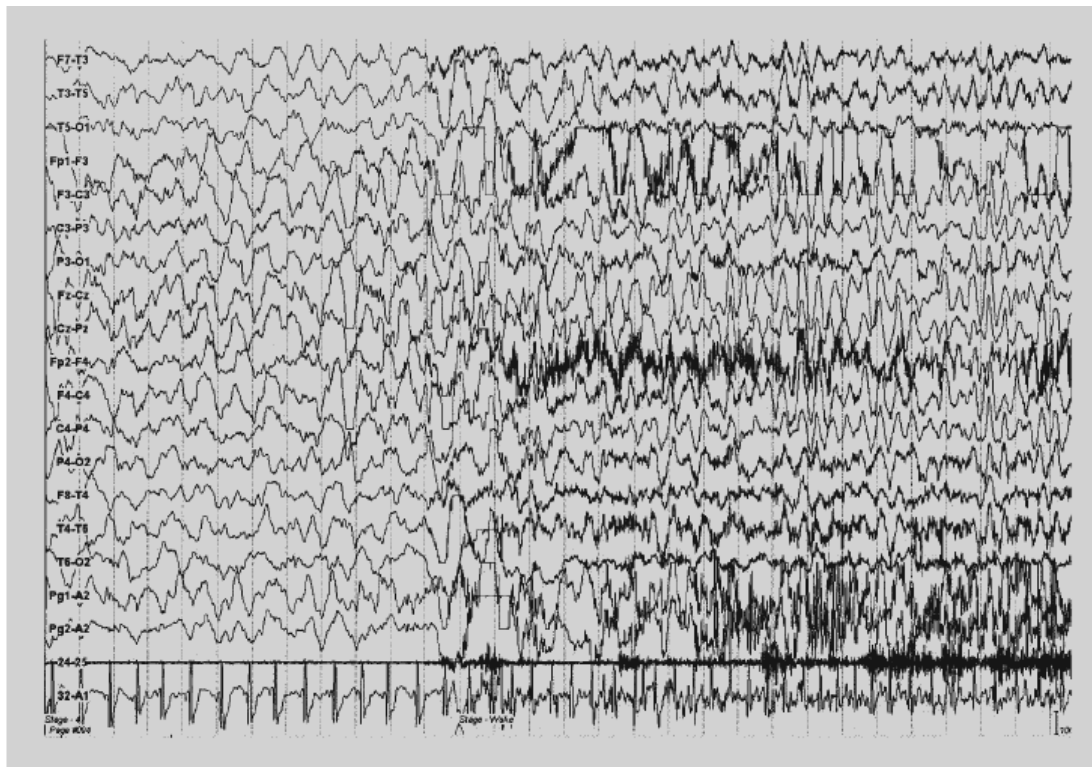
Nocturnal paroxysmal dystonia (NPD) memiliki durasi yang lebih panjang (20 detik sampai 2 menit) dan perilaku lebih kompleks, karakteristik bervariasi, biasanya kasar, kadang-kadang gerakan balistik dengan postur distonik dari kepala, badan dan anggota gerak. Contohnya gerakan rotasi kepala, memutar badan, gerakan koreoatetosis tangan dan kaki disertai bersuara/berbicara.³¹

Episodic nocturnal wandering (ENW) adalah episode yang terpanjang (1 sampai 3 menit) bangkitan NFLE dengan karakteristik ambulasi stereotipik paroksismal selama tidur, biasanya tampak agitasi dan disertai menjerit dan aneh serta gerakan distonik.³¹

Gambar 4 menunjukkan awal dari bangkitan mayor NFLE yang muncul dari gelombang delta saat tidur. Tidak tampak gambaran gelombang epileptiform abnormal yang nyata.

Selain dengan menggunakan alat pemeriksaan penunjang, NFLE dapat dibedakan dengan parasomnia menggunakan skala yang dinamakan skala *frontal lobe epilepsy and parasomnia* (FLEP). Skala FLEP merupakan skala baru yang diperkenalkan oleh Derry *et al.* yang digunakan untuk membedakan NFLE dengan parasomnia.¹² Skala FLEP ini sudah diterima dan dikritisi oleh Tinuper *et al.*³²

Menurut Derry *et al.* nilai skala FLEP 0 atau kurang mengindikasikan suatu parasomnia, nilai skala berkisar antara 0 sampai +3 mengindikasikan suatu episode



Gambar 4. Awal dari bangkitan NFLE⁸

Tabel 3. Skala *frontal lobe epilepsy and parasomnia* (FLEP)⁸

Gejala Klinis		Nilai
Umur saat onset		
Berapa umur pasien saat pertama kali muncul gejala?	< 55 tahun	0
	≥ 55 tahun	-1
Durasi		
Berapa durasi gejala yang muncul?	< 2 menit	+1
	2-10 menit	0
	> 10 menit	-2
Jumlah kejadian		
Berapa kali kejadian dalam satu malam?	1 atau 2	0
	3-5	+1
	> 5	+2
Waktu kejadian		
Kapan kejadian biasanya terjadi?	Dalam 30 menit setelah onset tidur	+1
	Waktu lain (termasuk jika waktu kejadian tidak jelas / tidak teratur)	0
Gejala		
Apakah kejadian disertai aura?	Ya	+2
	Tidak	0
Apakah pasien sampai keluar kamar saat kejadian?	Ya	-2
	Tidak (atau tertentu)	0
Apakah pasien melakukan gerakan kompleks yang bertujuan (seperti mengambil benda, memakai baju) saat kejadian?	Ya	-2
	Tidak (atau tidak tentu)	0
Apakah ada riwayat postur distonik yang jelas, ekstensi tonik anggota gerak, atau kram saat kejadian?	Ya	+1
	Tidak (atau tidak tentu)	0
Stereotipi		
Apakah gerakan saat kejadian bersifat stereotipi atau bervariasi?	Sangat stereotipi	+1
	Sebagian bervariasi / tidak tentu	0
	Sangat bervariasi	-1
Mengingat kembali (recall)		
Apakah pasien dapat mengingat kembali kejadian?	Ya, mengingat dengan jelas	+1
	Tidak atau hanya mengingat sebagian	0
Berbicara / bersuara (vocalization)		
Apakah pasien berbicara / bersuara saat kejadian? Jika ya, apakah pasien bisa mengingatnya?	Tidak	0
	Ya, hanya suara atau satu kata	0
	Ya, kalimat koheren dan dapat mengingat hanya sebagian atau tidak dapat mengingat sama sekali	-2
	Ya, kalimat koheren dan dapat mengingat	+2
Nilai total :		

serangan yang mengarah pada bangkitan epilepsi tetapi masih memerlukan investigasi lebih lanjut sebelum ditentukan diagnosis pastinya, sedangkan nilai skala lebih dari +3 mengindikasikan suatu epilepsi (NFLE).¹² Skala ini dibuat karena selama ini belum ada cara diagnostik yang valid dan reliabel (kecuali *nocturnal video-PSG*) atau algoritma diagnostik yang dipakai untuk membedakan NFLE dan parasomnia.²⁹

Non rapid eye movement (NREM) parasomnia biasanya muncul pada umur yang lebih muda dibandingkan epilepsi lobus frontal, walaupun demikian keduanya biasanya pertama kali muncul pada populasi anak-anak, dan terdapat variasi umur saat onset pada keduanya. Sedangkan pada kasus parasomnia, contohnya adalah REM *sleep behavior disorder*, biasanya muncul

pada laki-laki usia di atas 50 tahun, di mana NFLE sangat jarang muncul pada usia tersebut.¹²

Parasomnia bisa terjadi dalam waktu singkat atau memanjang tetapi biasanya selesai dalam beberapa menit atau lebih. Bangkitan pada NFLE biasanya lebih singkat, kurang dari satu menit, jarang yang lebih dari 2 menit.¹ Ada kejadian di mana bangkitan NFLE berlangsung lama, tetapi sangat jarang terjadi.³³

Bangkitan pada NFLE biasanya berkelompok, beberapa kali pada setiap malam tertentu, biasanya 20 kali atau lebih. Sebaliknya, parasomnia jarang muncul lebih dari satu atau dua kali dalam satu malam.¹ Karakteristik bangkitan NFLE muncul pada saat tidur fase 2.^{1,34} Bisa muncul pada kapan saja di malam hari, tetapi pada beberapa pasien biasanya muncul sesaat

setelah masuk tidur. Di lain pihak, parasomnia biasanya muncul pada tidur dalam/fase REM (*slow wave sleep*), seringnya muncul pada setengah malam awal tetapi biasanya 1 atau 2 jam setelah masuk tidur.³⁵

Satu-satunya gejala khas yang bisa membedakan NFLE dari parasomnia adalah adanya distonik atau postur tonik.¹ Walaupun Plazzi *et al.* pernah melaporkan pasien NFLE dengan gejala keluyuran dan menunjukkan aktivitas kompleks bertujuan, namun menurut Provini *et al.* gejala semacam itu relatif jarang terjadi, apabila ditemukan hanya sekitar 3% dari semua pasien NFLE, dan merupakan tipe bangkitan yang membingungkan.^{33,36}

Sebagian besar bangkitan lobus frontal disertai dengan ambulasi, yaitu berupa gerakan berlari atau melompat yang agitatif, singkat, cepat dan menghentak, sebaliknya pada *sleep walking* gerakannya berupa berjalan berputar-putar, bisa sampai keluar rumah dan kadang bisa melakukan kegiatan yang kompleks seperti memakai baju atau bahkan mengendarai mobil.²¹

Banyak pasien dengan NFLE tidak menyadari sebagian besar atau semua bangkitan yang terjadi, tetapi sejumlah besar pasien menyadari paling tidak sebagian gejala yang terjadi. Sebagai contoh, pasien biasanya mengeluhkan aura yang berbeda, biasanya yang khas berupa sensasi somatik atau perasaan “nafas terperangkap di leher”.³⁷ Sedangkan pada parasomnia, ketakutan yang samar atau perasaan yang tidak menyenangkan mungkin bisa diingat kembali setelah kejadian, tetapi tidak pernah diingat jelas dan tidak ditemukan adanya aura.¹²

Provini *et al.* menjelaskan bahwa dari berdasarkan rekaman video-PSG, NFLE memiliki stereotipi yang sangat tinggi, serangan durasi singkat, multipel dan identik gerakannya. Di sisi lain parasomnia biasanya sangat bervariasi dari satu serangan dengan serangan yang lainnya, sehingga sangat penting menanyakan gejala secara detail. Stereotipi dapat secara signifikan digunakan untuk membedakan antara NFLE dan parasomnia.¹

Pasien NFLE ada yang dapat mengingat kembali dengan jelas sebagian kejadian, walaupun hal ini tidak selalu muncul. Sedangkan pasien parasomnia hanya dapat mengingat samar-samar sebagian kejadian, dan apabila pasien bangun menjelang akhir, pasien tidak dapat mengingat dengan jelas.¹²

Berbicara/bersuara bisa muncul baik pada parasomnia maupun NFLE. Jika hanya terbatas teriakan, erangan, satu kata seperti “mama” atau “tolong” tidak memiliki nilai penting. Perkataan yang jelas lebih berarti secara signifikan. Pada NFLE, biasanya berupa kata-kata yang merefleksikan kesadaran yang tertahan, dan biasanya dapat diingat. Sangat berbeda dengan parasomnia, di

mana kata-katanya kompleks, muncul ketika kesadaran tidak penuh dan tidak dapat diingat kembali keesokan harinya.¹²

Skala FLEP (Tabel 3) disusun oleh sebuah tim ahli dengan didasarkan pada *review* literatur. Skala FLEP terdiri dari serangkaian pertanyaan spesifik yang didasarkan pada gambaran klinis NFLE dan parasomnia.¹² Perhatian khusus diberikan kepada NREM parasomnia, contohnya seperti *sleep walking* dan *night terror*, karena kondisi ini paling sering membingungkan dengan NFLE.^{1,23} Walaupun demikian skala ini dirancang untuk parasomnia secara umum.¹²

Penelitian Manni *et al.* tentang skala FLEP sebagai alat uji diagnostik mendapatkan hasil sensitivitas sebesar 71,4% dan spesifisitas sebesar 100%, nilai *positive predictive value* sebesar 100% dan nilai *negative predictive value* sebesar 91,1%. Sedangkan penelitian sebelumnya oleh Derry *et al.* mendapatkan hasil sensitivitas sebesar 1,0 (95% *confidence interval* (CI) 0,85-1,00) dan spesifisitas sebesar 0,9 (95%CI 0,73-0,97), nilai *positive predictive value* sebesar 0,91 (95%CI 0,75-0,97) dan nilai *negative predictive value* sebesar 1,00 (95%CI 0,85-1,00).^{12,29}

Sensitivitas sebesar 1 dan spesifisitas sebesar 0,9 adalah sangat baik untuk uji alat diagnostik, dan untuk uji Cohen κ (kappa) pada skala FLEP ini sebesar 0,97 yang berarti reliabilitas *inter-rater* hampir mendekati sempurna. Sehingga pemeriksa atau pewawancara uji skala FLEP ini tidak harus orang yang ahli di bidang epilepsi atau gangguan tidur tetapi bisa juga orang yang tidak mempunyai latar belakang pendidikan kesehatan.¹²

RINGKASAN

Nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE) adalah salah satu jenis epilepsi yang dicirikan dengan adanya bangkitan yang hanya atau seringnya terjadi pada saat tidur, penyebabnya berasal dari lobus frontal. NFLE sering dikelirukan diagnosisnya dengan parasomnia sampai sekitar 80%, karena memiliki tanda dan gejala yang serupa.

Cara membedakan NFLE dengan parasomnia adalah dengan EEG, PSG dan skala FLEP. *Polysomnography* adalah baku emas untuk diagnosis NFLE, tetapi pemeriksaan ini mahal dan tidak semua sarana kesehatan memiliki alat PSG. Skala FLEP merupakan skala diagnostik yang baik dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi untuk membedakan NFLE dengan parasomnia.

Diagnosis yang tepat sangat penting, karena penatalaksanaan dan prognosis NFLE dengan parasomnia sangat berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

1. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*. 1999;122:1017-1031.
2. Oldani A, Zucconi M, Asselta R, Modugno M, Bonati MT, Dalpra L, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*. 1998;121:205-223.
3. Ito M, Kobayashi K, Fujii T, Okuno T, Hirose S, Iwata H, et al. Electroclinical Picture of Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy in a Japanese Family. *Epilepsia*. 2000;41(1):52-58.
4. Miano S & Peraita-Adrados R. Nocturnal frontal lobe epilepsy is often misdiagnosed as sleep disorders in children: a case series. *Rev Neurol*. 2013;56(5):257-267.
5. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: A critical review. *Epilepsy & Behavior*. 2009;15:15-21.
6. Freeman R. Cardiovascular manifestations of autonomic epilepsy. Autonomic and peripheral nerve laboratory. *Clin Auton Res*. 2006;16:12-17.
7. Shorvon S. Epidemiology, Classification, Natural History, and Genetics of Epilepsy. *Lancet*. 1990;336:93-96.
8. Ferini-Strambi L, Oldani A. Nocturnal frontal lobe epilepsy. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 2003;154(7):391-399.
9. Ryvlin P, Rheims S, Risse G. Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* (Suppl. 2). 2006;47:83-86.
10. Panayiotopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. 2nd edition. London: Springer; 2010.
11. Oldani A, Zucconi M, Ferrini-Strambi L, Bizzozero D, Smirne S. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy : electroclinical picture. *Epilepsia*. 1996;37(10):964-976.
12. Derry CP, Davey M, Johns M, Kron K, Glencross D, Marini C, et al. Distinguishing Sleep Disorders From Seizures. Diagnosing Bumps in the Night. *Arch Neurol*. 2006;63:705-709.
13. Vignatelli L, Bisulli F, Provini F, Naldi I, Pittau F, Zaniboni A, et al. Interobserver Reliability of Video Recording in the Diagnosis of Nocturnal Frontal Lobe Seizures. *Epilepsia*. 2007;48(8):1506-1511.
14. Matwyloff G, Lee-Chiong T. Parasomnias: an overview. *Indian J Med Res*. 2010;131:333-337.
15. Mahowald MW, Bornemann MC. NREM Sleep-Arousal Parasomnias. In : Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2005.
16. Walker MC, Eriksson SH. Epilepsy and Sleep Disorders. *European Neurological Review*. 2011;6(1):60-63.
17. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. Westchester: American Association of Sleep Medicine; 2007.
18. Mahowald MW, Bornemann MC, Schenck CH. Parasomnias. *Semin Neurol*. 2004;24:283-292.
19. Ohayon M, Guilleminault C, Preist RG. Night terrors, sleep walking, and confusional arousal in the general population: Their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:268-276.
20. Pressman MR. Disorders of arousal from sleep and violent behavior: The role of physical contact and proximity. *Sleep*. 2007;30:1039-1047.
21. Schenck CH, Mahowald MW. A polysomnographically documented case of adult somnambulism with long-distance automobile driving and frequent nocturnal violence: parasomnia with continuing danger as a nonsane automatism? *Sleep*. 1995;18:765-772.
22. Smith SJM. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (Suppl II). 2005;76:ii2-ii7.
23. Zucconi M, Ferini-Strambi L. NREM parasomnias: arousal disorder and differentiation from nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* (Suppl 2). 2000;129-135.
24. Tinuper P, Cerullo A, Cirignota F. Nocturnal Paroxysmal Dystonia with short-lasting attack: three cases with evidence for an epileptic frontal lobe origin of seizure. *Epilepsia*. 1990;31:549-556.
25. Mendez M, Radke RA. Interactions between sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2001;18:106-127.
26. Okda M, El-Hamrawy L, El-Sheikh W, El-Sherief A, Mahmoud G. Nocturnal Epilepsy: Diagnosis and Effect on Sleep. *Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg*. 2010;47(4):541-548.
27. Derry CP, Harvey AS, Walker MC, Duncan JS, Berkovic SF. NREM Arousal Parasomnias and Their Distinction from Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy: A Video EEG Analysis. *Sleep*. 2009;32(12):1637-1644.
28. Vignatelli L, Bisulli F, Zaniboni A, Naldi I, Fares JE, Provini F, et al. Interobserver Reliability of ICSD-R minimal diagnostic criteria for the parasomnias. *Journal of Neurology*. 2005;252:712-717.
29. Manni R, Terzaghi M, Repetto A. The FLEP scale in diagnosing nocturnal frontal lobe epilepsy, NREM and REM parasomnias: Data from a tertiary sleep and epilepsy unit. *Epilepsia*. 2008;49(9):1581-1585.
30. Zucconi M. Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy - An Update on Differential Diagnosis with Non-Rapid Eye Movement Parasomnia. *Euro Neurol Dis*. 2007;62-64.
31. Montagna P. Nocturnal paroxysmal dystonia and nocturnal wandering. *Neurology*. 1992;42:61-67.
32. Tinuper P, Bisulli F, Provini F, Vignatelli L, Montagna P, Lugaresi E. Parasomnias versus epilepsy: common grounds and need to change the approach to the problem. *Epilepsia*. 2007;48(5):1033-1034.
33. Provini F, Plazzi G, Lugaresi E. From nocturnal paroxysmal dystonia to nocturnal frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*(Suppl.2). 2000;111:S2-8.
34. Peled R, Lavie P. Paroxysmal awakenings from sleep associated with excessive daytime somnolence: a from of nocturnal epilepsy. *Neurology* 1986;36:95-98.
35. Kavey NB, Whyte J, Resor SR Jr., Gidro-Frank S. Somnambulism in adults. *Neurology*. 1990;40:749-752.
36. Plazzi G, Tinuper P, Montagna P, Provini F, Lugaresi E. Epileptic nocturnal wanderings. *Sleep*. 1995;18:749-756.
37. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann F, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: a distinctive clinical disorder. *Brain*. 1995;118(1):61-73.

Sindrom neuroleptik maligna aspek diagnosis dan penatalaksanaan

Neuroleptic malignant syndrome, aspect of diagnosis and management

Indera*, Damodoro Nuradyo**, Subagya

*Rumah Sakit Elisabeth Batam Kota, Kepulauan Riau

**Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
neuroleptic malignant syndrome, diagnosis, management

Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a potentially life-threatening neurologic emergency condition associated by neuroleptic medication, dopamine antagonist or withdrawn dopamine agonist. NMS is thought to be secondary to dopamin activity decreasing in CNS either from blockade of dopamine receptors and decreased availability of dopamine.

Diagnosis of NMS is often difficult because it presents with a cluster of symptoms that imitate numerous metabolic, drug-induced, and infectious disorders. Clinical key features for identifying NMS include muscle rigidity, hyperthermia, autonomic nervous dysfunction and altered level of consciousness. An international consensus study using the Delphi technique is used as the first consensus-based diagnostic criteria for NMS.

Management of NMS consists of early clinical recognition, immediate discontinuation of trigger drugs, followed by supportive care and specific pharmacologic therapies. Supportive care should focus on airway protection, supporting systemic perfusion, preventing systemic organ failure, reducing hyperthermia and muscular rigidity, fluid and electrolyte imbalance management. Specific pharmacotherapy given to restore central dopaminergic balance by administration benzodiazepine, dopamin agonist (amantadine and bromocriptine), also dantrolene.

Early diagnosis and prompt treatment, in addition to better critical care therapeutic modalities shown significance decline in morbidity and mortality of NMS.

ABSTRAK

Kata kunci:
sindrom neuroleptik maligna, diagnosis, penatalaksanaan

Sindrom neuroleptik maligna (SNM) adalah kegawatan neurologis yang berpotensi mengancam nyawa akibat penggunaan obat neuroleptik, antagonis dopamin atau penghentian mendadak agonis dopamin. Sindrom neuroleptik maligna diketahui terjadi akibat penurunan aktivitas dopamin di sistem saraf pusat, baik akibat blokade reseptor dopamin atau penurunan kadar dopamin.

Diagnosis SNM sulit dilakukan karena manifestasi klinis yang menyerupai kelainan metabolik, induksi obat maupun infeksi. Tanda dan gejala kardinal SNM terdiri atas rigiditas muskuler, hipertermia, disfungsi saraf otonom, dan perubahan tingkat kesadaran. Konsensus internasional SNM dengan teknik Delphi telah digunakan sebagai konsensus pertama kriteria diagnosis SNM yang disepakati bersama.

Penatalaksanaan SNM meliputi pengenalan awal, penghentian segera obat pencetus, diikuti perawatan suportif dan terapi farmakologis spesifik. Perawatan suportif berfokus pada proteksi jalan napas, suportif perfusi sistemik, pencegahan gagal organ sistemik, penanganan hipertermia dan rigiditas muskuler serta manajemen keseimbangan cairan dan elektrolit. Farmakoterapi spesifik diberikan untuk restorasi keseimbangan dopaminergik sentral melalui pemberian benzodiazepine, agonis dopamin (amantadine dan bromocriptine) serta dantrolene.

Diagnosis awal SNM dan penanganan yang tepat, disertai modalitas terapeutik dan perawatan kritis yang tepat memberikan penurunan morbiditas dan mortalitas yang signifikan.

Correspondence:

Indera, email address: dr.inderalee@gmail.com

PENDAHULUAN

Sindrom neuroleptik maligna (SNM) adalah kegawatan neurologis gangguan gerak (*movement disorder*) yang berpotensi mengancam nyawa akibat komplikasi penggunaan obat-obatan neuroleptik.¹

Sindrom neuroleptik maligna merupakan kasus emergensi karena *onset* akut dan tingkat *severity* berat.²

Sindrom neuroleptik maligna dalam perkembangannya diketahui bukan hanya disebabkan oleh obat neuroleptik, tetapi juga terkait dengan

penggunaan obat penghambat dopamin atau deplesi dopamin dan penghentian mendadak obat agonis dopamin.³

Kejadian SNM meskipun jarang tetapi memiliki angka mortalitas yang tinggi. Tenaga medis masih banyak yang belum memiliki pengetahuan memadai untuk mendiagnosis SNM secara akurat dan memberikan terapi yang sesuai. Sindrom neuroleptik maligna saat ini menjadi permasalahan terkait banyak kasus SNM yang masih tidak dikenali (*underrecognized*) dan tidak terdiagnosis (*underdiagnosed*) oleh praktisi medis.⁴

Penulisan referat ini bertujuan untuk memberikan pengetahuan mengenai cara mengenali dan menegakkan diagnosis serta penanganan SNM secara tepat berdasarkan bukti klinis (*evidence-based*).

DISKUSI

Sindrom neuroleptik maligna berasal dari istilah "*syndrome malin des neuroleptiques*". Istilah tersebut pertama kali dipakai oleh Delay dan Deniker pada tahun 1968 untuk mendeskripsikan suatu kondisi *neurovegetative state* berupa hipertermia, abnormalitas status mental dan psikomotor akibat komplikasi penggunaan obat neuroleptik.⁵

National Institute of Neurological Disorders and Stroke mendefinisikan SNM sebagai kelainan neurologis yang membahayakan nyawa sebagai efek samping terhadap penggunaan neuroleptik atau obat antipsikotik.⁶

Frekuensi kejadian SNM akibat penggunaan obat neuroleptik berimbang antara laki-laki dan perempuan.^{7,8} Kejadian SNM secara luas tidak berhubungan dengan faktor ras, umur, jenis kelamin dan wilayah geografis.⁵ Sindrom neuroleptik maligna dilaporkan terjadi pada pasien rentang umur 3-80 tahun dengan angka kejadian tertinggi terjadi pada kelompok usia pertengahan muda.^{2,9}

Insidensi kejadian SNM dilaporkan cenderung meningkat seiring dengan bertambahnya populasi psikotik dan penggunaan obat neuroleptik. Angka insidensi SNM dilaporkan berkisar antara 0,5-3,0% pada penggunaan obat neuroleptik. Angka mortalitas SNM dilaporkan berkisar antara 4-30%.^{2,7,8,10}

Faktor risiko SNM berupa defisiensi nutrisi, gangguan elektrolit, *organic brain syndrome*, dan dehidrasi.¹¹ Individu kelainan psikiatri terutama gangguan *mood*, katatonik dan skizofrenia memiliki risiko tinggi.⁸ Faktor sistemik dan metabolik termasuk agitasi dan kelelahan fisik dapat meningkatkan risiko kejadian SNM.¹²⁻¹⁴ Riwayat kejadian SNM juga merupakan faktor risiko terhadap kejadian berulang SNM.^{15,16}

Kejadian SNM dapat dicetuskan akibat penggunaan awal terapi obat neuroleptik dosis tinggi, peningkatan titrasi dosis obat yang cepat, penggantian obat neuroleptik dengan potensi kekuatan obat yang lebih tinggi, atau penggunaan obat *long-acting* neuroleptik.¹⁷

Obat yang dapat mencetuskan kejadian SNM adalah obat neuroleptik (tipikal dan atipikal), antagonis dopamin, antidepresan trisiklik, monoamin oksidase inhibitor, benzodiazepin, antikonvulsan serta obat dopaminergik yang dihentikan mendadak pada pasien Parkinson.^{18,19}

Tabel 1. Obat pencetus SNM^{19,20,21,22}

A. Obat neuroleptik
1. Neuroleptik tipikal
2. Neuroleptik atipikal
B. Antagonis dopamin
C. Obat Non-neuroleptik
1. Antidepresan Trisiklik
2. Monoamine Oksidase Inhibitor
3. Benzodiazepine
4. Antikonvulsan
5. Obat Dopaminergik <i>withdrawn</i> pada individu Parkinson

Teori yang menjelaskan patogenesis SNM antara lain sebagai berikut: a) hipoaktivitas dopaminergik sentral (*central dopamine hypoactivity*). Mekanisme terjadinya blokade dopaminergik dalam kejadian SNM sebagai berikut: 1) pengurangan sinyal dopamin sebagai akibat penghentian mendadak (*withdrawal*) agen dopaminergik, dan 2) inisiasi (*initiation*) agen yang menimbulkan blokade sinyal dopamin.⁴ Patogenesis blokade dopamin tingkat seluler dapat terjadi pada: 1) tingkat *pre-synaps*, berupa proses depletor dopamin dan pengurangan prekursor dopamin, 2) tingkat *synaps*, berupa proses perubahan metabolisme dopamin, dan 3) tingkat *post-synaps*, berupa proses blokade reseptor dopamin dan pengurangan stimulasi,⁴ b) ketidakseimbangan relatif norepinefrin terhadap dopamin dalam sistem saraf pusat, c) ketidakseimbangan serotonergik, d) sekresi eksefis katekolamin, e) perubahan metabolisme kalsium dan besi, f) disregulasi norepinefrin dalam sistem saraf pusat.

Gambaran klinis SNM dikenal dengan "*clinical tetrad* SNM" yang meliputi: 1) perubahan status mental, 2) rigiditas muskuler, 3) hipertermia, dan 4) instabilitas otonom. Perubahan status mental merupakan gejala awal yang sering ditemukan sebesar 82% pada kejadian SNM. Perubahan status mental yang ditemukan dapat berupa delirium (bingung), tanda katatonik, mutisme dan evolusi klinis menjadi ensefalopati atau bahkan koma.²³

Gejala motorik yang sering ditemukan berupa rigiditas muskuler dengan gambaran "*lead-pipe rigidity*" yang kadang disertai "*superimposed*" tremor, akinesia,

bradikinesia, distonia, *chorea*, kejang, disartria atau disfagi.^{22,23} Kejadian rigiditas muskuler sebesar 97% pada kasus SNM.^{10,15}

Penurunan kadar dopamin dan aktivasi norepinefrin serta epinefrin pada SNM menyebabkan gangguan sistem saraf simpatis dan jalur nigrostriatal.²⁴ Ketidakseimbangan tersebut akan menimbulkan efluks ion kalsium intraseluler sehingga terjadi kontraksi otot skeletal yang memberikan gambaran rigiditas “*lead-pipe*” atau kataton. Blokade dopamin menyebabkan kontraksi dan rigiditas otot yang menghasilkan panas sehingga terjadi hipertermia.²

Hipertermia pada SNM memberikan gambaran demam tinggi biasanya lebih dari 38°C dan terkadang dapat mencapai di atas 42°C.²⁵ Kejadian hipertermia dilaporkan sebesar 95% pada kasus SNM.^{10,15} Hipertermia timbul akibat mekanisme sistem saraf simpatis pada hipotalamus posterior berupa disregulasi reseptor dingin dan panas, serta katekolamin yang berlebihan.²⁴

Gambaran klinis instabilitas otonom dapat berupa takikardia, tekanan darah yang tidak stabil, takipnea, inkontinensia, diaforesis atau sialorrhea.²³ Tanda dan gejala otonom pada SNM seperti tekanan darah yang tidak stabil, takikardia dan diaforesis terkait dengan disfungsi otonom akibat stimulasi sistem saraf simpatis, dan bukan akibat kelebihan katekolamin dalam sirkulasi.²⁴

Dua pertiga kasus SNM terjadi dalam minggu pertama paparan dengan antipsikotik.²³ Sindrom neuroleptik maligna dapat terjadi dalam 24 jam setelah penggunaan dosis pertama antipsikotik. *Onset* rerata kejadian SNM berkisar antara 48-72 jam setelah paparan.⁸

Tes laboratorium yang sangat berperan dalam kasus SNM adalah kreatin kinase (CK). Kreatin kinase akan meningkat akibat rhabdomyolisis dari kontraksi otot skelet yang berlangsung lama. Kadar CK dapat mencapai 100.000 IU/L (1.000-2.000 kali lipat nilai normal) pada kejadian SNM.⁷ Elevasi CK dilaporkan terjadi pada 95% kasus SNM.^{10,15}

Rhabdomyolisis atau mionekrosis dapat terjadi akibat kontraksi otot yang berlebihan dan menyebabkan peningkatan mioglobinuria pada SNM.²⁶ Kejadian mioglobinuria dilaporkan terjadi pada 67% kasus SNM. Kadar asam laktat, transaminase dan aldolase dapat meningkat sebagai akibat mioglobinuria. Hal tersebut dapat menyebabkan kondisi asidosis metabolik dan terjadi pada 75% kasus SNM.¹⁵

Lekositosis ringan sampai sedang (hitung lekosit berkisar 15-30x10³/mm³) dapat muncul akibat respons sekunder terhadap stress atau kerusakan jaringan.⁷ Lekositosis dilaporkan terjadi pada sekitar 98% kasus SNM.¹⁵

Asidosis metabolik pada analisis gas darah ditemukan pada 75% kasus SNM.²⁷ Temuan *disseminated intravascular coagulation* (DIC) seperti peningkatan *prothrombin time* (PTT) dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT), peningkatan *fibrin degradation products* (FDP) serta penurunan platelet telah dilaporkan.²⁸

Gangguan elektrolit pada kejadian SNM berupa hipokalemia, hiponatremia, hipokalsemia dan hipomagnesemia akibat diaforesis, dehidrasi serta gagal ginjal.⁸ Kadar besi serum yang rendah telah diamati pada SNM dan dapat sebagai marker terkait kondisi pada SNM.²⁹⁻³¹

Hasil pemeriksaan penunjang seperti elektrokardiografi (EKG), elektroensefalografi (EEG), foto rontgen dada, CT *Scan* kepala dan analisis cairan serebrospinal dapat menunjukkan hasil normal pada SNM tanpa komplikasi.² Pemeriksaan EEG dapat menunjukkan abnormalitas dalam 50% kasus SNM. Hasil EEG dapat menunjukkan perlambatan gelombang otak non-spesifik *generalized* yang sesuai dengan kondisi ensefalopati.⁵

Hasil CT *scan* kepala yang normal didapatkan pada 95% kasus SNM. Abnormalitas CT *scan* kepala biasanya menunjukkan bukti patologi yang sudah muncul sebelumnya (atrofi atau trauma). Pemeriksaan analisis cairan LCS juga menunjukkan hasil normal pada 95% kasus SNM.⁵

Pope *et al.*³² merekomendasikan kriteria diagnosis SNM berdasarkan gambaran klinis hipertermia, gejala ekstrapiramidal berat dan disfungsi otonom. Perubahan

Tabel 2. Kriteria diagnosis SNM³²

Kriteria Mayor	
1. Hipertermia (> 37.5°C)	
2. Gejala ekstrapiramidal berat (2 atau lebih)	
• Rigiditas <i>lead-pipe</i>	• Trismus
• <i>Cogwheeling</i>	• Disfagia
• Sialorrhea	• <i>Choreiform movements</i>
• Krisis <i>oculogyric</i>	• <i>Dyskinetic movements</i>
• Retrocollis	• <i>Festinating gait</i>
• Opisthotonus	• <i>Flexor-extensor posturing</i>
3. Disfungsi otonom (2 atau lebih)	
• Hipertensi (peningkatan tekanan darah diastolik ≥ 20 mmHg)	
• Takipnea (laju napas ≥ 25 kali per menit)	
• Diaforesis	
• inkontinensia	
Kriteria Retrospektif	
1. Kesadaran berkabut (<i>clouded consciousness</i>)	
2. Lekositosis (angka lekosit > 15.000 / uL)	
3. CPK > 300 U/L	
Kriteria Diagnosis SNM	
• 3 kriteria mayor ; dan	
• Minimal 2 dari 3 kriteria retrospektif	

status mental, leukositosis dan peningkatan CPK dapat digunakan secara retrospektif untuk mendukung diagnosis SNM (Tabel 2).

Adityanjee *et al.*³³ memperkenalkan kriteria diagnosis SNM yang terdiri atas kriteria mayor berupa perubahan sensorium, rigiditas otot, hipertermia dan disfungsi otonom disertai kriteria suportif berupa peningkatan kadar CPK dan leukositosis dalam menegakkan diagnosis SNM (Tabel 3).

Tabel 3. Kriteria diagnosis SNM³³

Kriteria Mayor	
1.	Perubahan sensorium (kecuali agitasi) diamati oleh 2 observer yang berbeda
2.	Rigiditas otot
3.	Hipertermia (> 39°C per oral)
3.	Disfungsi otonom (2 atau lebih) <ul style="list-style-type: none"> • Takikardi (laju nadi > 90 kali per menit) • Takipnea (laju napas > 25 kali per menit) • Fluktuasi tekanan darah (minimal 30 mmHg sistolik atau 15 mmHg diastolik) <ul style="list-style-type: none"> • Diaforesis • Inkontinensia
Kriteria Suportif	
1.	Peningkatan kadar CPK
2.	Lekositosis
Kriteria Diagnosis SNM	
•	4 kriteria mayor ; dan
•	2 kriteria suportif

Levenson²² memaparkan bahwa adanya 3 kriteria mayor (demam, rigiditas dan peningkatan kadar CPK) atau 2 kriteria mayor dan 4 dari 6 kriteria minor (takikardi, abnormalitas tekanan darah, takipnea, perubahan tingkat kesadaran, diaforesis dan leukositosis) mengindikasikan probabilitas yang tinggi untuk kejadian SNM (Tabel 4).

Tabel 4. Kriteria diagnosis SNM²²

Kriteria Mayor	Demam
	Rigiditas
	Peningkatan kadar CPK
Kriteria Minor	Takikardi
	Abnormalitas tekanan darah
	Takipnea
	Perubahan tingkat kesadaran
	Diaforesis
	Lekositosis
Kriteria Diagnosis SNM	
•	3 kriteria mayor atau
•	2 kriteria mayor dan 4 kriteria minor

Caroff *et al.*³⁴ mendeskripsikan riwayat pengobatan obat neuroleptik dalam *onset* 7 hari, hipertermia (temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$), rigiditas otot dan eksklusi kelainan

lain mutlak diperlukan untuk membuat suatu diagnosis SNM (Tabel 5).

Tabel 5. Kriteria diagnosis SNM³⁴

A.	Pengobatan obat neuroleptik dalam <i>onset</i> 7 hari sebelumnya
B.	Hipertermia ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
C.	Rigiditas otot
D.	Lima dari kriteria berikut: <ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan status mental 2. Takikardi 3. Hipertensi atau hipotensi 4. Takipnea atau hipoksia 5. Diaforesis atau <i>sialorrhea</i> 6. Tremor 7. Inkontinensia 8. Peningkatan kadar <i>creatine phosphokinase</i> (CPK) atau mioglobinuria 9. Lekositosis 10. Asidosis metabolik
E.	Eksklusi kelainan akibat induksi obat lain, sistemik atau neuropsikiatri

American Psychiatric Association³⁵ memberikan rekomendasi kriteria diagnosis SNM dalam Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, edisi ke 4 (DSM-IV). Kriteria diagnosis SNM berdasarkan DSM-IV merekomendasikan adanya rigiditas otot, hipertermia dan gejala klinis lainnya terkait penggunaan obat neuroleptik dan bukan akibat kondisi medis atau psikiatri lainnya dalam menegakkan diagnosis SNM (Tabel 6).

Tabel 6. Kriteria diagnosis SNM berdasarkan DSM-IV³⁵

A.	Perkembangan manifestasi berat berupa rigiditas otot dan peningkatan temperatur terkait dengan penggunaan obat neuroleptik
B.	Dua (atau lebih) dari manifestasi di bawah ini: <ol style="list-style-type: none"> 1. Diaforesis 2. Disfagia 3. Tremor 4. Inkontinensia 5. Perubahan derajat kesadaran bertahap sampai koma 6. Mutisme 7. Takikardi 8. Peningkatan atau tekanan darah yang labil 9. Lekositosis 10. Bukti laboratorium kerusakan sel otot (misal. peningkatan kadar CPK)
C.	Manifestasi klinis dalam kriteria A dan B tidak disebabkan oleh substansi lain (misal. phencyclidine) atau kondisi medis neurologis atau kondisi medis umum lainnya (misal. ensefalitis viral)
D.	Manifestasi klinis dalam kriteria A dan B tidak disebabkan oleh kelainan psikiatri (misal. kelainan mood dengan gejala kataton)

Diagnosis kriteria SNM yang masih belum terstandarisasi dan belum diterima secara umum

mendorong dilakukannya suatu studi penelitian untuk mengembangkan kriteria diagnosis SNM yang merefleksikan konsensus SNM secara global di antara pakar klinisi.³⁶

Konsensus internasional berdasarkan metode teknik Delphi tersebut mengindikasikan adanya paparan obat antagonis dopamin atau penghentian mendadak dalam 72 jam, hipertermia, rigiditas, perubahan status mental, peningkatan kadar CPK, instabilitas saraf simpatis, takikardi, takipnea dan eksklusi terhadap penyebab lainnya dalam penegakan diagnosis SNM (Tabel 7).

Tabel 7. Kriteria diagnosis SNM berdasarkan Konsensus Internasional³⁶

Çamsari²³ memperkenalkan *mnemonic* untuk mempermudah mengingat gambaran klinis SNM. *Mnemonic* tersebut adalah **FEVER** yaitu singkatan dari gambaran klinis: (F) *fever*, (E) *encephalopathy*, (V) *vitals unstable*, (E) *elevated enzym (elevated CPK)*, dan (R) *rigidity of muscles*. *Mnemonic* tersebut kemudian direvisi menjadi **FALTER** yang merupakan singkatan dari gambaran klinis: (F) *fever*, (A) *autonomic instability*, (L) *leukocytosis*, (T) *tremor*, (E) *elevated enzym (elevated CPK)*, dan (R) *rigidity of muscles*.

Faktor yang terlibat dalam hubungan antara paparan obat dengan *onset* kejadian SNM muncul secara kompleks. Caroff & Mann²⁷ memaparkan bahwa 16% pasien mengalami tanda dan gejala SNM dalam 24 jam setelah inisiasi pemberian neuroleptik, 66% pasien dalam 1 minggu, dan 96% dalam 30 hari setelah pemberian obat neuroleptik.

Sindrom neuroleptik maligna tanpa komplikasi dapat mengalami penyembuhan sendiri (*self-limited*) setelah obat neuroleptik dihentikan. Keterlibatan obat neuroleptik tanpa pengobatan agonis dopamin atau obat relaksasi otot dapat mengalami masa penyembuhan rerata dalam 9,6±9,1 hari.²⁷ Kasus SNM sekitar 23% akan sembuh dalam 48 jam, 63% sembuh pada akhir minggu pertama, dan 97% sembuh pada akhir bulan

pertama.³⁷⁻³⁹ Pasien yang mendapatkan obat neuroleptik masa kerja panjang dapat mengalami episode SNM hampir 2 kali lipat lebih lama.^{28,37,40} Tidak didapatkan korelasi antara dosis atau durasi paparan obat neuroleptik terhadap perburukan atau keluaran klinis SNM.⁴¹

Kematian pada kasus SNM terjadi akibat henti jantung atau henti napas yang muncul mendadak atau mengikuti kondisi gagal jantung, infark atau aritmia jantung, pneumonia aspirasi, emboli pulmonum, gagal ginjal myoglobinurik atau DIC (*disseminated intracascular coagulation*).⁵

Gagal ginjal terkait mioglobinuria akibat rhabdomyolisis adalah salah satu komplikasi SNM yang sering terjadi dan serius, biasanya muncul pada 16-25% kasus SNM.^{22,42} Dialisis dibutuhkan jika insufisien ginjal persisten, tetapi dialisis tidak dapat memisahkan agen neuroleptik dari serum karena agen neuroleptik terikat kuat pada protein.⁵

Distres pernapasan adalah komplikasi lain yang sering terjadi pada SNM. Bantuan ventilator diperlukan pada 18,9% kejadian SNM.²² Gagal napas pada SNM dapat disebabkan aspirasi terkait gangguan menelan, infeksi, syok, emboli pulmonum, asidosis, penurunan *compliance* dinding dada akibat induksi neuroleptik, dan nekrosis otot pernapasan akibat rhabdomyolisis.⁴³

Abnormalitas neuromuskuler persisten telah dilaporkan pada beberapa pasien SNM. Rigiditas yang muncul dapat memberat sehingga menyebabkan subluksasi sendi, avulsi otot dan kontraktur ekstremitas.⁴⁴

Tabel 8. Komplikasi terkait SNM²³

Langkah dasar penanganan SNM adalah mengurangi faktor risiko dan faktor pencetus SNM, pengenalan awal SNM yang cepat, penghentian segera obat neuroleptik dan perawatan suportif yang berfokus pada pemberian cairan pengganti, penurunan temperatur, suportif fungsi jantung, paru-paru dan ginjal serta pemberian farmakoterapi spesifik.^{2,4,5,26}

Strategi penanganan awal SNM adalah penghentian obat pencetus segera mungkin.^{2,5,7,9} Perawatan suportif medis berfokus pada proteksi jalan napas, mencegah

hipoksia, mempertahankan perfusi sistemik, mencegah kegagalan organ dan mengembalikan keseimbangan dopaminergik CNS.⁸

Diskontinuitas obat neuroleptik secara signifikan berkorelasi dengan kesembuhan SNM.⁴⁵ Observasi tanda vital dan elektrokardiografi penting untuk mengamati aritmia dan perubahan iskemia pada jantung. Pemasangan jalur arteri diperlukan untuk mengamati kebutuhan cairan intravena, keseimbangan elektrolit dan abnormalitas koagulasi. Pasien dengan episode akut SNM harus dirujuk ke ruang perawatan intensif (ICU) untuk pengawasan dan penanganan lebih lanjut.⁸

Hipertermia ekstrem menyebabkan kondisi kegawatan medis dan harus ditangani segera karena morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Temperatur tinggi dan hipoksia yang terjadi adalah faktor risiko tinggi kerusakan otak.⁴⁶ Hipertermia dapat ditangani dengan pemberian selimut pendingin (*cooling blanket*), *gastric* atau *colonic lavage*, dan *alcohol baths*.⁸

Abnormalitas asam-basa harus diamati dan dikoreksi jika terjadi. Gagal napas dapat terjadi dan membutuhkan intubasi dan ventilator suportif. Hal ini terjadi karena peningkatan kebutuhan oksigen dan rigiditas otot dinding dada akibat kontraksi berlebihan. Aspirasi pneumonia harus diperhatikan karena merupakan komplikasi yang sering terjadi.⁴⁶ Intubasi dapat memberikan proteksi jalan napas terhadap blokade neuromuskuler otot dada karena rigiditas otot.⁸

Hipermetabolisme dan rigiditas otot yang timbul bersamaan dengan peningkatan temperatur badan, hipovolemia dan iskemia dapat menyebabkan nekrosis otot dan rhabdomyolisis yang dapat diukur melalui peningkatan kadar serum enzim otot dan mioglobinuria. Peningkatan kadar CPK yang tinggi dapat menyebabkan gagal ginjal mioglobinurik dan membutuhkan dialisis.⁴⁶ Keluaran urin (*urine output*) dapat berbeda-beda tergantung gagal ginjal dan instabilitas otonom sehingga perlu diawasi ketat melalui pemasangan kateter urin.⁸

Rigiditas dan nekrosis otot, hipertermia dan iskemia dapat mencetuskan fenomena tromboemboli yang menyebabkan trombosis vena, *disseminated intravascular coagulation* (DIC) dan emboli pulmonum.⁴⁶ Risiko *deep vein thrombosis* (DVT) dapat dicegah dengan reposisi yang frekuen, *antiembolism stocking* dan alat kompresi lainnya.⁸ Fisioterapi dada, latihan ruang gerak sendi (*range of motion*), alih baring dan reposisi dapat membantu mencegah imobilitas dan rigiditas.²⁶

Beberapa ahli menyarankan penggunaan benzodiazepin sebagai obat lini pertama SNM.⁴⁶⁻⁴⁹ Rigiditas dan hipertermia dapat membaik dalam 24-48 jam, sedangkan gambaran klinis sekunder lain membaik dalam 64 jam tanpa efek samping pada penggunaan benzodiazepin.⁴⁸

Modulasi reseptor γ -aminobutyric acid oleh benzodiazepin dapat menyebabkan peningkatan aktivitas dopamin indirek sehingga mengurangi rigiditas otot terkait SNM.⁷ Benzodiazepin memberikan efek relaksasi otot sentral dan bekerja secara sinergis dengan agonis dopamin untuk mengurangi proses pembentukan panas oleh rigiditas pada SNM.²

Pemberian lorazepam 1-2 mg intramuskuler atau intravena dapat diberikan pada kasus SNM, dengan pengamatan pada status respiratorius. Pasien SNM yang memberikan respons, pergantian dosis oral lorazepam dapat mempertahankan efek terapeutik.⁵

Agen dopamin agonis menurunkan rigiditas muskuler dan hipertermia melalui mekanisme perbaikan keseimbangan dopaminergik.²⁶ Efektivitas amantadine dalam penanganan SNM telah dibuktikan secara jelas. Lebih dari 50% klinisi melaporkan amantadine bermanfaat dalam kesembuhan SNM dan sekitar 63% melaporkan perbaikan SNM ketika amantadine digunakan sebagai monoterapi.⁵⁰

Amantadine disebut sebagai agen agonis dopamin karena bekerja sebagai antagonis reseptor N-methyl-D-aspartate yang menyebabkan pelepasan dopamin endogen.⁵ Amantadine bekerja melalui mekanisme pre-sinaptik dan menghambat inhibisi dopaminergik oleh agen neuroleptik.² Dosis amantadine yang digunakan adalah 200-400 mg/hari diberikan per oral dalam dosis terbagi.⁵

Bromokriptin digunakan sebagai monoterapi pada setengah jumlah pasien dalam laporan tersebut. Klinisi melaporkan efek menguntungkan pada 88% pasien ketika menggunakan bromokriptin sebagai terapi kombinasi dan 94% pasien ketika bromokriptin digunakan sendiri sebagai monoterapi. Mortalitas berkurang sebesar 50% pada penggunaan monoterapi ($p=0,04$) dan kombinasi terapi ($p=0,02$) dibandingkan perawatan suportif sendiri.⁵⁰

Bromokriptin bekerja melalui aktivasi reseptor *post*-sinaptik secara langsung dan menurunkan inhibisi dopamin sentral.^{18,51} Bromokriptin juga menstimulasi kelenjar hipofisis untuk membalikkan respons hipertermia akibat blokade dopamin.²

Bromokriptin memberikan bukti efektivitas klinis dalam penanganan SNM. Dosis inisial bromokriptin adalah 5 mg dilanjutkan 2,5-10 mg diberikan secara oral 3-4 kali sehari. Dosis bromokriptin dapat dinaikkan sampai 45-60 mg/hari jika diperlukan.⁵ Penurunan mortalitas SNM pada pemberian bromokriptin sebesar 21% menjadi 8% dan pemberian amantadine sebesar 21% menjadi 6%.⁵⁰

Levodopa digunakan dalam beberapa kasus SNM dan dilaporkan efektif pada hampir setengah jumlah kasus

SNM.⁵⁰ Perbaikan SNM dapat terjadi pada penggunaan levodopa bahkan setelah kegagalan terapi dengan dantrolene.⁵² Obat dopaminergik untuk terapi parkinson seperti tolcapone, pramipexole, ropinirole dan pergolide perlu diteliti lebih lanjut untuk mengetahui efektivitas terhadap SNM. Obat tersebut dapat bermanfaat dalam penanganan SNM tetapi sebaliknya, penghentian mendadak dapat menyebabkan perkembangan sindrom seperti SNM.⁵

Penggunaan antikolinergik dalam perkembangannya tidak direkomendasi. Pasien SNM dengan temperatur badan yang tinggi akan mengalami perspirasi sebagai mekanisme tubuh untuk menurunkan temperatur. Proses tersebut dapat dihambat oleh antikolinergik sehingga menyebabkan gangguan termoregulasi.^{2,5}

Penggunaan antipiretik seperti paracetamol dalam kejadian SNM masih kontroversi. Penggunaan antipiretik tidak diindikasikan dalam penanganan hipertermia akibat SNM.^{7,8} Mekanisme produksi panas dalam SNM disebabkan rigiditas muskuler akibat hipodopaminergik dan tidak berespons terhadap intervensi antipiretik.⁷

Penggunaan obat antipiretik seperti parasetamol masih kontroversi karena hipertemia pada SNM tidak dimediasi oleh sintesis prostaglandin. Hipertermia yang tidak berespons pada SNM perlu diberikan relaksasi otot non-depolarisasi untuk menghilangkan produksi panas akibat kontraksi otot.⁸

Peningkatan temperatur pada SNM terjadi akibat mekanisme gangguan pelepasan panas sentral oleh induksi antipsikotik bersamaan dengan produksi panas berlebihan akibat hipermetabolisme perifer dan rigiditas otot skeletal. Agen relaksasi otot dapat membantu dalam mengurangi produksi panas oleh otot.⁵

Dantrolene sebagai inhibitor kontraksi dan produksi panas oleh otot telah digunakan untuk penanganan kondisi hipertermia dan kelainan hipermetabolik lainnya. Mekanisme kerja dantrolene belum diketahui secara jelas, tetapi secara efektif mengurangi pembentukan panas endogen dengan berbagai etiologi. Pasien SNM dengan temperatur di atas 40°C disertai rigiditas dan rhandomiolisis adalah kandidat terbaik untuk pemberian dantrolene.⁵

Dantrolene telah digunakan dalam lebih dari 100 kasus SNM dan merupakan satu-satunya obat yang digunakan dalam 50% kasus tersebut. Klinisi melaporkan bahwa 81% kasus SNM sembuh dengan pemberian dantrolene.⁵⁰ Perbaikan klinis dan relaksasi otot mulai terjadi dalam hitungan menit sejak pemberian dantrolene dan respons nyata terjadi dalam beberapa jam. Dantrolene mengurangi mortalitas hampir dari setengah jumlah kasus secara signifikan dibandingkan perawatan suportif, baik digunakan sendiri atau kombinasi.⁵³

Dantrolene diberikan dengan dosis inisial sebesar 1,0-2,5 mg/kg secara intravena. Kondisi asidosis, rigiditas dan temperatur apabila sudah membaik, dapat dilanjutkan 1,0 mg/kg setiap 6 jam selama 48 jam. Apabila pasien tidak mengalami asidosis dan tampak lemah, dantrolene dapat diberikan 1,0 mg/kg setiap 12 jam.⁵ Standar pemberian dantrolene pada SNM adalah 1 mg/kg/hari diberikan selama 8 hari secara intravena. Dantrolene dapat diberikan secara oral selama 1 minggu atau lebih mengikuti respons terhadap terapi intravena.⁵⁴

Dantrolene diberikan secara intravena (2-3 mg/kg) atau secara oral (100-400 mg/hari) dalam dosis terbagi untuk membantu mengurangi rigiditas otot sehingga temperatur badan dan konsumsi oksigen dapat kembali normal dalam 48 jam. Klinisi harus memperhatikan kelemahan otot berlebihan, efusi pleura, pneumonitis, pericarditis, hepatitis, mual dan penurunan tekanan darah selama pemberian dantrolene.⁸

Tabel 9. Pedoman penanganan SNM^{2,26}

Penghentian obat neuroleptik
Manajemen jalan napas
Intubasi awal untuk melindungi jalan napas, oksigenasi adekuat, ventilasi dan <i>continuous pulse oxymetry</i>
Manajemen sirkulasi
Observasi cardiac berkelanjutan, resusitasi cairan dan pengawasan hemodinamik
Manajemen suhu tubuh
Penggunaan <i>cooling blankets, ice packs</i>
Skrining infeksi
Head CT <i>scan</i> , rontgen dada, analisis LCS, kultur darah dan urin
Skrining toksikologi
Perawatan unit intensif (ICU)
Pemberian agen farmakologis :
Amantadine : 100 mg 2x/hari secara oral
Bromocriptine : 5 mg dosis inisial kemudian 2.5-10 mg 3x/hari secara oral
Dantrolene : 2-3 mg/kg intravena tiap 6 jam (maksimal 10 mg/kg/24jam)
Benzodiazepin : lorazepam 1-2 mg intramuskuler atau intravena
Hindari agen antikolinergik

Respons klinis yang tertunda dan tidak tercapai dalam beberapa hari setelah pemberian farmakoterapi dapat dipertimbangkan untuk pemberian tindakan *electroconvulsive therapy* (ECT).⁵ Mekanisme kerja ECT pada SNM melalui peningkatan sintesis dan pelepasan dopamin.⁵⁵ Efektivitas ECT terutama dalam penanganan fase akut SNM dan komplikasi katatonik dan parkinsonim yang menyertai SNM.^{56,57}

Rerata waktu respons klinis setelah tindakan ECT adalah 1,46±2,38 hari pada episode SNM, sebagian besar pasien menunjukkan respons dalam 72 jam.⁵⁸ Rerata waktu kesembuhan sekitar 6 hari pada pasien SNM disertai gejala psikotik yang mendapatkan

tindakan ECT.⁵⁹ Pemberian tindakan ECT menunjukkan kesembuhan total pada 63% pasien dan kesembuhan parsial pada 28% pasien.⁶⁰

Electroconvulsive therapy dapat dipertimbangkan pada pasien SNM yang tidak responsif terhadap terapi farmakologis dan perawatan suportif. Perbaikan klinis dan penurunan mortalitas terjadi pada pasien SNM yang mendapat tindakan ECT.⁸ Mekanisme kerja ECT diketahui melalui peningkatan pelepasan dopamin pada sistem saraf pusat.⁷

Tindakan ECT dapat memperbaiki tanda dan gejala SNM seperti hipertermia, diaforesis dan tingkat kesadaran melalui fasilitasi aktivitas dopamin otak.⁶¹ Indikasi tindakan ECT adalah SNM berat dan refrakter terhadap terapi medis >48 jam.⁶²

Pasien tetap membutuhkan terapi obat neuroleptik untuk penanganan kelainan psikotik setelah sembuh dari SNM.¹⁵ Rekurensi SNM dilaporkan sebesar 50% pada pasien yang diterapi kembali dengan obat neuroleptik. Obat dengan dosis rendah diperlukan untuk memulai pemberian obat neuroleptik.⁴²

Rekurensi gejala SNM akan meningkat 2 kali lipat bila diberikan kembali dalam 5 hari setelah kesembuhan SNM.⁶³ Pemberian kembali obat neuroleptik sebelum 2 minggu kesembuhan SNM meningkatkan risiko rekurensi.⁶⁴

Modifikasi terapi untuk mengurangi risiko rekurensi SNM diperlukan apabila penanganan kelainan psikotik tersebut masih memerlukan penggunaan obat neuroleptik.⁵¹ Periode *wash out* minimal 2 minggu diperlukan dari waktu kesembuhan total SNM sampai pemberian kembali antagonis dopamin.^{51,65} Faktor risiko SNM harus dikurangi sebelum terapi obat neuroleptik diberikan kembali. Kelainan medis yang menyertai harus ditangani secara optimal dan dehidrasi harus dikoreksi terlebih dahulu. Gejala agitasi sebaiknya dikontrol dengan dosis rendah benzodiazepin. Pemberian agen injeksi neuroleptik parenteral sebaiknya dihindari. Hidrasi adekuat, nutrisi yang cukup dan olah raga rutin direkomendasikan untuk prevensi rekurensi SNM.⁶⁶ Pemberian kembali terapi neuroleptik harus disertai *informed consent* dan pengawasan klinis ketat dengan agen dosis rendah dan potensiasi rendah diikuti titrasi perlahan-lahan sampai mencapai efektivitas penuh.⁶⁵ Target terapi adalah mendapatkan dosis obat neuroleptik terendah yang dapat mengontrol gejala psikotik.⁶⁷

Individu pasca SNM yang mendapat kembali terapi obat neuroleptik harus diawasi secara ketat terhadap tanda dan gejala awal SNM. Terapi SNM yang cepat dan tepat harus dimulai kembali diikuti penghentian terapi neuroleptik apabila didapatkan tanda dan gejala awal SNM.²

Tabel 10. Pedoman remedikasi obat neuroleptik⁴

-
- Tunggu sekurang-kurangnya 2 minggu sebelum memulai terapi
 - Gunakan obat potensiasi rendah dibandingkan obat potensiasi tinggi
 - Mulai dengan dosis rendah dan titrasi naik secara perlahan
 - Hindari penggunaan bersama lithium
 - Hindari dehidrasi
 - Awasi tanda dan gejala SNM
-

Sebagian besar episode SNM akan membaik dalam waktu 2 minggu dan rerata waktu kesembuhan sekitar 7-11 hari.^{67,68} Sebagian besar pasien sembuh tanpa *sequele* neurologis kecuali didapatkan hipoksia berat atau hipertermia lama selama episode SNM. Severitas penyakit dan komplikasi medis yang muncul adalah prediktor kuat terhadap kejadian mortalitas.⁴

RINGKASAN

Sindrom neuroleptik maligna adalah kegawatan neurologis gangguan gerak yang terjadi akibat komplikasi penggunaan obat neuroleptik, obat penghambat dopamin atau deplesi dopamin dan penghentian mendadak obat agonis dopamin.

Pengenalan dan diagnosis awal adalah kunci keberhasilan penanganan SNM. *Onset* awal SNM ditandai rigiditas otot, hipertermia, disfungsi otonom, gejala ekstrapiramidal dan perubahan status mental. Kriteria diagnosis SNM berdasarkan konsensus Internasional telah disepakati bersama sebagai standar diagnosis SNM.

Penanganan SNM terdiri atas pengenalan awal, penghentian segera obat pencetus, manajemen keseimbangan cairan, penurunan hipertermia, manajemen farmakoterapi dan observasi komplikasi yang timbul. Manajemen farmakoterapi SNM meliputi pemberian benzodiazepin, agonis dopamin, dan dantrolene. Terapi spesifik harus dipilih berdasarkan karakteristik, *severity* serta durasi tanda dan gejala SNM.

Pengenalan awal mengenai tanda dan gejala SNM serta penanganan awal yang cepat dan tepat oleh klinisi serta perawatan fase kritis yang lebih baik dari sebelumnya telah menurunkan angka morbiditas dan mortalitas SNM secara signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tsukada K, Azuhata H, Yonekura H, Haraguchi M, Katoh H, Kimura H, et al. Neuroleptic malignant syndrome associated with colon-cancer. *Clinical Medicine Oncology*. 2007;1:7-9.
2. Bottoni TN. Neuroleptic malignant syndrome: a brief review. *Hospital Physician*. 2002;3:58-63.
3. Weiner WJ, Shulman LM. *Emergent and Urgent Neurology*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.

4. Bhandari G. Neuroleptic Malignant Syndrome in Medicine Update 2013. India: The Association of Physicians of India; 2013.
5. Mann SC, Caroff SN, Keck PE, Lazarus A. Neuroleptic Malignant Syndrome and Related Conditions. 2nd Edition. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2003.
6. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Neuroleptic Malignant Syndrome. 2007. Available from: http://www.ninds.nih.gov/disorders/neuroleptic_syndrome/neuroleptic_syndrome.htm
7. Susman VL. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Quarterly*. 2001;72:325-336.
8. Waldorf S. Update for nurse anesthetists, Neuroleptic Malignant Syndrome. *AANA Journal*. 2003;71:389-394.
9. Addonizio G, Susman VL. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Clinical Approach. St. Louis, MO: Mosby; 1991.
10. Arnath J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic Malignant Syndrome and Atypical Antipsychotic Drugs. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2004;65(4):464-470.
11. Khan M, Farver D. Recognition, assessment, and management of neuroleptic malignant syndrome. *S D J Med*. 2000;53:395-400.
12. Berardi D, Amore M, Keck PE Jr. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome: a case-control study. *Biol Psychiatry*. 1998;44:748-754.
13. Sachdev P, Mason C, Hadzi-Pavlovic D. Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1156-1158.
14. Tsutsumi Y, Yamamoto K, Hata S. Incidence of "typical cases" and "incomplete cases" of neuroleptic malignant syndrome and their epidemiological study. *Japanese Journal of Psychiatry*. 1994;48:789-799.
15. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am*. 1993;77:185-202.
16. Yamawaki S, Yano E, Uchitomi Y. Analysis of 497 cases of neuroleptic malignant syndrome in Japan. *Hiroshima Journal of Anesthesia*. 1990;26:35-44.
17. Totten VY, Hirschenstein E, Hew P. Neuroleptic malignant syndrome presenting without initial fever: a case report. *J Emerg Med*. 1994;12:43-7.
18. Lev R, Clark RF. Neuroleptic malignant syndrome presenting without fever: case report and review of the literature. *J Emerg Med*. 1994;12:49-55.
19. Heyland D, Sauve M. Neuroleptic malignant syndrome without the use of neuroleptics. *CMAJ*. 1991;145:817-819.
20. Chan TC, Evans SD, Clark RF. Drug-induced hyperthermia. *Crit Care Clin*. 1997;13:785-808.
21. Koehler PJ, Mirandolle JF. Neuroleptic malignant-like syndrome and lithium. *Lancet*. 1988;2:1499-1500.
22. Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1985;142:1137-1145.
23. Çamsarı UM. Neuroleptic Malignant Syndrome. USA: Department of Psychiatry, University of Maryland; 2011.
24. Gurrera RJ. Sympathoadrenal hyperactivity and the etiology of neuroleptic malignant syndrome. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(2):169-180.
25. Koch M, Chandragiri S, Rizvi S. Catatonic signs in neuroleptic malignant syndrome. *Compr Psychiatry*. 2000;41(1):73-75.
26. Hammergren DJ. Neuroleptic malignant syndrome: an online resource for healthcare providers. Master Report. USA: College of Nursing, The University of Arizona; 2006.
27. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24:25-29.
28. Lazarus A, Mann SC, Caroff SN. The Neuroleptic Malignant Syndrome and Related Conditions. Washington DC: American Psychiatric Press; 1989.
29. Lee JWY. Serum iron in catatonia and neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*. 1998;44:499-507.
30. Rosebush PI, Mazurek MF. Serum iron and neuroleptic malignant syndrome. *Lancet*. 1991;338:149-151.
31. Rosebush PI, Stewart T. A prospective analysis of 24 episodes of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*. 1989;146:717-725.
32. Pope HG Jr, Keck PE Jr, McElroy SL. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry*. 1986;143:1227-1233.
33. Adityanjee, Singh S, Singh G. Spectrum concept of neuroleptic malignant syndrome. *Br J Psychiatry*. 1988;153:107-111.
34. Caroff SN, Mann SC, Lazarus A. Neuroleptic malignant syndrome: diagnostic issues. *Psychiatric Annals*. 1991;21:130-147.
35. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
36. Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, Carroll BT, DeRoss F, Francis A, et al. Neuroleptic malignant syndrome diagnosis: an international consensus study using the delphi technique. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(9):1222-1228.
37. Deng MZ, Chen GQ, Phillips MR. Neuroleptic malignant syndrome in 12 of 9, 792 Chinese inpatients exposed to neuroleptics: a prospective study. *Am J Psychiatry*. 1990;147:1149-1155.
38. Rosebush PI, Stewart T, Mazurek MF. The treatment of neuroleptic malignant syndrome: are dantrolene and bromocriptine useful adjuncts to supportive care? *Br J Psychiatry*. 1991;159:709-712.
39. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome: review of response to therapy. *Arch Intern Med*. 1989;149:1927-1931.
40. Caroff SN. The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1980;41:79-83.
41. Shalev A, Hermesh H, Munitz H. Mortality from neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1989;50:18-25.
42. Shalev A, Munitz H. The neuroleptic malignant syndrome; agent and host interaction. *Acta Psychiatr Scand*. 1986;73:337-347.
43. Martin ML, Lucid EJ, Walker RW. Neuroleptic malignant syndrome. *Ann Emerg Med*. 1985;14:354-358.
44. Mueller PS. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics*. 1985;26:654-662.
45. Addonizio G, Susman VL, Roth SD. Neuroleptic malignant syndrome: review and analysis of 115 cases. *Biol Psychiatry*. 1987;22:1004-1020.
46. Davis JM, Caroff SN, Mann SC. Treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals*. 2000;30:325-331.
47. Fink M. Neuroleptic malignant syndrome and catatonia: one entity or two? *Biol Psychiatry*. 1996;39:1-4.
48. Francis A, Chondragivi S, Rizvi S. Is lorazepam a treatment for neuroleptic malignant syndrome? *CNS Spectrums*. 2000;5:54-57.
49. Fricchione G, Bush G, Fozdar M. Recognition and treatment of the catatonic syndrome. *Journal of Intensive Care Medicine*. 1997;12:135-147.
50. Sakkas P, Davis JM, Hua J. Pharmacotherapy of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals*. 1991;21:157-164.
51. Persing JS. Neuroleptic malignant syndrome: an overview. *S D J Med*. 1994;47:51-55.

52. Nisijima K, Noguti M, Ishiguro T. Intravenous injection of levodopa is more effective than dantrolene as therapy for neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*. 1997;41:913-914.
53. Henderson A, Longdon P. Fulminant metoclopramide induced neuroleptic malignant syndrome rapidly responsive to dantrolene. *Aust N Z J Med*. 1993;21:742-743.
54. Tsutsumi Y, Yamamoto K, Matsunra S. The treatment of neuroleptic malignant syndrome using dantrolene sodium. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;52:433-438.
55. Kellner CH, Beale MD, Pritchett JT. Electroconvulsive therapy and Parkinson's disease: the case for further study. *Psychopharmacol Bull*. 1994;30:495-500.
56. Davis JM, Janicak PG, Sakkas P. Electroconvulsive therapy in the treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Convulsive Therapy*. 1991;7:111-120.
57. Mann SC, Caroff SN, Bleier HR. Electroconvulsive therapy of the lethal catatonia syndrome: case report and review. *Convulsive Therapy*. 1990;6:239-247.
58. Scheftner WA, Shulman RB. Treatment choice in neuroleptic malignant syndrome. *Convulsive Therapy*. 1992;8:267-279.
59. Nisijima K, Ishiguro T. Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: a report of five cases. *J ECT*. 1999;15:158-163.
60. Troller JN, Sachdev PS. Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999;33:650-659.
61. Hermesh H, Aizenberg D, Weizman A. A successful electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 1987;75(3):237-239.
62. Caroff SN, Mann SC, Keck PE. Specific treatment of the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry*. 1998;44(6):378-381.
63. Wells AJ, Sommi RW, Crismon ML. Neuroleptic rechallenge after neuroleptic malignant syndrome: case report and literature review. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 1988;22:475-480.
64. Susman VL, Addonizio G. 1988. Recurrence of neuroleptic malignant syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1988;176:234-241.
65. Heiman-Patterson TD. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. Important issue for the medical consultant. *Med Clin North Am*. 1993;77(2):477-492.
66. Velamoor VR. Neuroleptic Malignant Syndrome: Recognition, Prevention and Management. *Drug Safety*. 1998;19:73-82.
67. Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: care report and discussion. *CMAJ*. 2003;169(5):439-442.
68. Kogoj A, Velikonja I. Olanzapine induced neuroleptic malignant syndrome-a case review. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(4):301-309.

Terapi sindrom Lennox-Gastaut

Therapy of Lennox-Gastaut syndrome

Novita*, Imam Rusdi**, Cempaka Thursina**

*SMF Neurologi, RSUD Pandanarang, Boyolali, Jawa Tengah

**Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
Lennox-Gastaut syndrome, epilepsy, therapy

Epilepsy is one of the oldest neurological disease, found in all ages and can cause impairment and mortality. One of epilepsy syndromes is Lennox-Gastaut syndrome (LGS) which is classified as a rare form of epilepsy syndromes and forms of epilepsy intractable because it is difficult to overcome. Management SLG is not easy because the clinical picture SLG multiple forms of seizures and epilepsy syndrome is a type of encephalopathy are often resistant to antiepileptic drug therapy (OAE) and require long-term treatment. SLG patients often have seizures refractory to treatment despite polypharmacy OAE and require long-term antiepileptic drug in the management of multiple seizures. Therapy should SLG multi dimensional include pharmacologic therapy with a choice of first-line therapy farmaka with valproate acid and polypharmacy are often needed to control seizures, but increases the risk of drug side effects. Non-pharmacological therapy in the form of the ketogenic diet, vagal nerve stimulation (VNS) therapy and operative corpus callostomy proved effective and should be considered for controlling seizures in patients unresponsive to maximal pharmacological therapy.

ABSTRAK

Kata kunci:
sindrom Lennox-Gastaut, epilepsi, terapi

Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologi tertua, ditemukan pada semua umur dan dapat menyebabkan hendaya serta mortalitas. Salah satu sindrom epilepsi adalah sindrom Lennox-Gastaut (SLG) yang dikelompokkan sebagai salah satu bentuk sindrom epilepsi yang jarang dan bentuk epilepsi intraktabel karena sukar diatasi. Tatalaksana SLG tidak mudah karena gambaran klinis SLG bentuk kejang yang multipel dan merupakan tipe sindrom epilepsi ensefalopati yang sering resisten dengan terapi obat antiepilepsi (OAE) dan memerlukan pengobatan jangka panjang. Pasien SLG sering mengalami kejang refrakter walaupun dengan pengobatan OAE dan membutuhkan polifarmasi obat antiepilepsi jangka lama dalam manajemen kejang yang multipel. Terapi SLG harus multi dimensional meliputi terapi farmakologis dengan pilihan terapi farmaka dengan lini pertama asam valproat dan sering diperlukan polifarmasi untuk mengontrol kejang, namun meningkatkan risiko efek samping obat. Terapi non farmakologi berupa diet ketogenik, vagal nerve stimulation (VNS) dan terapi operatif corpus callostomy terbukti efektif dan patut dipertimbangkan untuk mengontrol kejang pada pasien yang tidak responsif dengan terapi farmakologi maksimal.

Correspondence:

Novita, email address: novita165@gmail.com

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologi tertua, ditemukan pada semua umur dan dapat menyebabkan hendaya serta mortalitas. Diduga terdapat sekitar 50 juta orang dengan epilepsi di dunia. Epilepsi dapat terjadi pada laki-laki maupun wanita, tanpa memandang umur dan ras. Di Indonesia terdapat paling sedikit 700.000-1.400.000 kasus epilepsi dengan penambahan sebesar 70.000 kasus baru setiap tahun dan diperkirakan 40%-50% terjadi pada anak-anak.¹

Epilepsi yaitu suatu kelainan otak yang ditandai oleh adanya faktor predisposisi yang dapat mencetuskan bangkitan epileptik, perubahan neurobiologis, kognitif, psikologis dan adanya konsekuensi sosial yang diakibatkannya. Sindrom epilepsi adalah sekumpulan gejala dan tanda klinis epilepsi yang terjadi bersama-sama meliputi berbagai etiologi, usia *onset*, jenis serangan, faktor pencetus, dan kronisitas.²

Sindrom Lennox Gastaut merupakan salah satu sindrom epilepsi intraktabel yang sulit diterapi karena

tipe kejang yang multipel, kurangnya pedoman tatalaksana internasional, dengan terapi yang kompleks (satu OAE dapat mengekskorsiasi kejang yang lain), tidak ada terapi tunggal atau tidak ada bukti klinis yang menyatakan satu terapi lebih efektif dibanding terapi yang lain yang dalam mengontrol kejang pada pasien SLG. Pengobatan antiepilepsi yang agresif menggunakan polifarmasi perlu dipertimbangkan efek sampingnya. Pengobatan SLG membutuhkan multidisiplin bidang meliputi medis, psikoterapi, terapi okupasi, pekerja sosial, dan pendidik.³

Klinisi sering membutuhkan beberapa tahun untuk mendiagnosis SLG sesuai trias SLG. Dikarenakan baik tipe kejang/gambaran EEG yang khas menurut kriteria kadang tidak langsung muncul pada awal *onset*. Dari definisi SLG, klinisi dapat menentukan apakah pasien masuk dalam kriteria diagnosis SLG atau epilepsi ensefalopati non spesifik. Menghadapi masalah ini, strategi terapi digunakan sesuai bentuk kejang pasien, dan bukan diagnosis, yang sering kali digunakan untuk mengontrol kejang dan meningkatkan kualitas hidup pasien dan pengasuhnya.⁴

Tujuan penulisan sebagai tambahan pengetahuan kepada para klinisi dan tenaga kesehatan lainnya untuk memahami manajemen pasien dengan sindrom Lennox-Gastaut sehingga diharapkan penatalaksanaan pasien sindrom Lennox-Gastaut dapat maksimal.

DISKUSI

Salah satu sindrom epilepsi pada anak adalah sindrom Lennox-Gastaut (SLG). Prevalensi SLG berkisar antara 1-10% dari semua epilepsi anak dan kejadian sindrom ini 0,5/100.000 per tahun, kurang dari 50% kasus muncul sebelum usia 2 tahun.⁵ Pada SLG biasanya terjadi pada anak usia 2–8 tahun dan puncaknya pada *onset* 3-5 tahun, serta dapat muncul pada usia remaja atau dewasa namun jarang ditemukan kasusnya. Sekitar 80% kejang pada pasien SLG akan berlanjut sampai masa remaja dan pada masa dewasa. Sindrom Lennox-Gastaut dikelompokkan sebagai salah satu bentuk yang jarang dan merupakan bentuk epilepsi intraktabel karena sukar diatasi.⁶

Patofisiologi mekanisme SLG belum jelas dan definisinya yang bervariasi sepanjang waktu menyebabkan bisa terjadinya diagnosis yang berlebihan. Tatalaksana SLG tidak mudah karena gambaran klinis SLG bentuk kejang yang multipel dan merupakan tipe sindrom epilepsi ensefalopati dan intraktabel yang sering resisten dengan terapi obat antiepilepsi (OAE),⁷ dan sering memerlukan pengobatan jangka panjang. Pasien SLG sering mengalami kejang refrakter walaupun dengan pengobatan antiepilepsi dan membutuhkan

polifarmasi obat antiepilepsi jangka lama dalam manajemen kejang yang multipel. Hingga sekarang belum didapatkan obat antiepilepsi yang benar-benar efektif untuk mengatasi sindrom ini.⁸

Diagnosis SLG diklarifikasi oleh International League Against Epilepsy (ILAE) pada tahun 1989. Sindrom Lennox-Gastaut didefinisikan sebagai: 1) epilepsi dengan beberapa jenis bentuk kejang, terutama kejang tonik, absans atipikal dan kejang atonik, 2) gambaran EEG menunjukkan *slow spike and wave* (<2,5 Hz) dan atau *fast rhythms* pada 10–12 Hz sewaktu tidur, 3) ensefalopati statik dan keterbatasan dalam belajar, dan kebanyakan disertai dengan retardasi mental/ gangguan kognitif.⁴

Etiologi SLG dibagi menjadi dua yaitu simtomatik dan kriptogenik. Penyebab simtomatik sekitar 75%, akibat dari berbagai macam etiologi (pre atau perinatal, infeksi, tumor, malformasi serebral (termasuk displasia) atau lesi hipoksik iskemia), sedangkan penyebab kriptogenik, sekitar 25%, tidak ditemukan etiologi yang jelas dan gambaran neuroimaging normal.⁹ SLG dikatakan multipel etiologi, di antaranya genetik, struktural, metabolik atau tidak diketahui.⁹ Defek pada rantai mitokondrial diduga menjadi penyebab SLG.¹⁰ Mutasi pada gen SCN1A, koding untuk saluran *Sodium alpha subunit*, berhubungan dengan epilepsi ensefalopati. Ada bukti yang cukup untuk melibatkan hipereksitabilitas kortikal pada usia kritis perkembangan.¹¹ Frekuensi *copy number varian* yang abnormal ditemukan pada pasien SLG di mana kelainan fenotip SLG dengan kejang yang intraktabel dan terapi antiepilepsi masif, diduga mutasi yang berefek pada gen CHD2 (*Chromodomain helicase DNA-binding protein 2*) terlibat dalam gambaran SLG.¹² Tiga faktor yang terus menghambat dalam menemukan etiologi dan patofisiologi, yaitu kurangnya model hewan, kemajuan yang lambat dalam kontribusi genetik, dan multipel etiologi.¹³

Pemeriksaan penunjang *magnetic resonance imaging* (MRI) pada pasien SLG kasus kriptogenik (30% dari kasus SLG) tampak gambaran normal. Kadang tumor otak.¹⁴ atau displasia luas dapat terlihat di MRI dan operasi bisa ditawarkan sebagai penanganan kuratif.¹⁵

Tata laksana SLG menghabiskan biaya yang besar dalam penanganannya juga menjadi masalah tersendiri bagi keluarga dalam menghadapi kejang, trauma berulang karena kejang, keterlambatan perkembangan dan masalah perilaku pasien sehingga penting untuk memahami manajemen terapi SLG.⁵

Tujuan utama terapi farmakologi adalah bebas kejang, namun tujuan realistis adalah untuk mengurangi frekuensi dan keparahan kejang untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.¹⁶ Terapi pada SLG meliputi terapi farmakologi dan terapi non farmakologi.

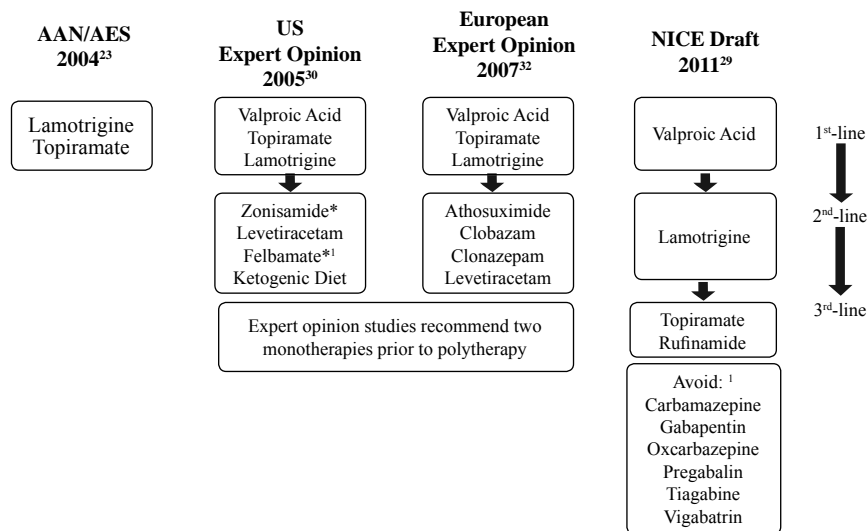
Terapi farmakologi pada SLG, bila diagnosis telah ditegakkan, maka klinisi harus melihat ulang terapi OAE yang pernah atau sedang dikonsumsi pasien, untuk menentukan OAE tersebut cocok untuk terapi SLG sudah digunakan atau ada indikasi mengeksaserbasi SLG.³ Cochrane *review* RCT mengenai terapi SLG menyebutkan di antaranya lamotrigin, topiramate, dan felbamate mungkin bermanfaat sebagai terapi pada SLG.⁷ Obat yang diakui *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai terapi SLG adalah: lamotrigin, felbamate, topiramate, rufinamide.¹⁷ Jenis OAE yang belum diakui FDA namun sering digunakan untuk terapi SLG adalah asam valproat, clonazepam, zonisamide. Asam valproat masih banyak dipakai sebagai pilihan terapi awal pasien SLG dalam *evidence* kelas IV (*uncontrolled studies, case reports, or expert opinion*) dengan pertimbangan efektivitas untuk kejang atonik dan tonik, cukup banyak dikenal dan ketersediaannya.⁷

Mekanisme aksi obat antiepilepsi (OAE) mempunyai berbagai macam efek yang secara garis besar dapat dibagi menjadi 2, yaitu: 1) efek langsung pada membran sel yang eksitabel (*sodium channel blocker, calcium current inhibitor*), dan 2) efek melalui perubahan neurotransmitter, dengan cara memblokir aksi glutamat atau mendorong aksi inhibisi GABA (agonis reseptor GABA, inhibitor reuptake GABA, inhibitor enzim transaminase GABA dan peningkatan sintesis GABA). Fenitoin, fosfenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin, zonisamid dan valproat diketahui bekerja dengan cara memblokir saluran Na, sedang obat-obat yang menghambat saluran Ca terutama tipe T adalah ethosuximide dan valproat. Saluran T diketahui berperan pada bangkitan absans. Selain itu valproat juga mempunyai mekanisme aksi lain meningkatkan sintesis GABA dengan menstimulasi enzim GAD (*glutamic acid decarboxylase*).¹⁸

Obat yang memblokir reseptor NMDA yaitu felbamate dan ketamine, sedangkan obat yang menghambat reseptor AMPA adalah topiramate. Obat-obatan antiepilepsi yang bekerja sebagai agonis reseptor GABA adalah lorazepam, diazepam, klonazepam, klobazam, fenobarbital, pirimidon dan substansi lain seperti pikrotoksin, bukukulin, dan neurosteroid. Tiagabin bekerja sebagai inhibitor *reuptake* GABA (inhibitor GABA-1/GAT-1) dan vigabatrin bekerja sebagai enzim transaminase GABA. Mekanisme aksi gabapentin dan pregabalin belum diketahui pasti. Gabapentin mempunyai efek ringan pada enzim GAD dan beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa gabapentin dan pregabalin berikatan dengan subunit $\alpha 2\delta$ saluran Ca tipe L (saluran Ca di neuron *presynaps*).¹⁸

Beberapa pilihan obat yang digunakan pada terapi farmakologis SLG sebagai berikut:

Felbamate merupakan OAE pertama yang diakui FDA sebagai terapi SLG tahun 1993. Felbamate merupakan dicarbamate yang menginhibisi reseptor glycine N-methyl-D-aspartate (NMDA) dan potensiasi γ -aminobutyric acid (GABA). Kedua aksi ini menyebabkan aksi eksitatori dan inhibisi yang berperan pada aktivitas *broad spectrum* pada model kejang preklinis.¹⁷ Dosis pada anak: dosis awal 15 mg/kg/hari (diberikan dalam 3-4 kali), dititrasikan setiap minggu selama 3 minggu sampai dosis maksimal 45 mg/kg/hari. Dosis pada dewasa: dosis awal 1200 mg/hari terbagi dalam 3-4 kali/hari, pada pasien yang belum terkontrol dititrasikan dosis 600mg setiap 2 minggu sampai 2400mg/hari sampai 3600mg/hari. Felbamate sebagai terapi tambahan: dosis awal 1200mg/hari terbagi 3-4 kali/hari bersamaan dengan penurunan OAE awal 20%, di mana efek felbamate meningkatkan level plasma valproate. Efek samping yang pernah dilaporkan berupa somnolen,



Gambar 1. Menurut Carmant⁴ disusun pilihan terapi berdasarkan *guideline* tata laksana dan opini ahli

anorexia, vomiting, paling berat timbul anemia aplastik, pankreatitis, gangguan hepar. Oleh karena efek samping serius penggunaan felbamate (anemia aplastik), maka penggunaan sebagai terapi lini pertama terbatas.⁴

Lamotrigin diakui FDA tahun 1998 sebagai terapi pada SLG usia >2 tahun. Lamotrigin merupakan inhibitor lemah *dihydrofolate reduktas*. Mekanismenya berefek pada saluran Na. Dosis dimulai dengan 5-50 mg/hari sesuai berat badan dan penggunaan valproate. Maksimal dosis 100-200 mg/hari pada pasien yang menggunakan valproate dan 300-400 mg/hari pada monoterapi. Dosis dititrasi selama 6 minggu.¹⁷

Topiramate diakui FDA sebagai terapi tambahan pada pasien SLG usia ≥ 2 tahun. Topiramate merupakan sulphamat substitusi monosaccharide yang bekerja pada kanal chloride, memodulasi saluran Na dan menurunkan *uptake* GABA, meningkatkan influks GABA *mediated*, antagonis reseptor glutamat (AMPA)/kainat, inhibisi enzim *carbonic anhydrase*.¹⁷ Dosis yang digunakan sebagai monoterapi pada pasien >10 tahun adalah 1 mg/kg/hari dititrasi 3 minggu atau 400mg/hari dibagi menjadi 2 dosis, dosis titrasi dengan target 6 mg/kg/hari dengan efek >50% penurunan frekuensi kejang atonik dan keparahan kejang. Penggunaan topiramate berhubungan dengan somnolen, anoreksia, kegugupan, masalah behavior, *fatigue*, *dizziness*.⁷

Rufinamide merupakan obat baru yang sudah diakui FDA untuk terapi tambahan pada pasien SLG di US, Eropa dan Kanada pada tahun 2005, diberikan pada pasien usia ≥ 4 tahun.¹⁹ Rufinamide merupakan derivat triazole obat anti kejang spektrum luas. Mekanisme kerjanya lewat prolong status inaktif saluran Na, sehingga membatasi kemampuan potensial aksi frekuensi tinggi. Rufinamide efektif untuk menurunkan frekuensi kejang absans, absans atipikal, kejang atonik. Target dosis rufinamide sekitar 45 mg/kg/hari.¹⁷ Dosis yang digunakan untuk pasien dengan berat <30kg dititrasi mulai dosis 200 mg/hari sampai 600mg/hari bila bersamaan dengan asam valproate dimulai dari dosis 200 mg/hari untuk berat badan <30 kg, dan 400 mg/hari untuk berat badan >30kg.⁴ Dititrasi 5 mg/kg/hari setiap 2 minggu setelah evaluasi efektivitasnya.¹⁷

Clobazam merupakan *1,5-benzodiazepin*, diakui FDA pada tahun 2011 sebagai terapi kejang pada SLG usia ≥ 2 tahun. Mekanisme clobazam berefek pada meningkatkan *c-aminobutyric acid* (GABA) efek inhibitor dengan mengikat $\alpha 1$ subunit reseptor GABA transporter dan meningkatkan *reuptake* glutamat. Dosis tinggi clobazam (1 mg/kg/hari) signifikan lebih efektif dalam menurunkan frekuensi kejang atonik dari pada dosis rendah (0,25 mg/kg/hari),²⁰ efek sampingnya berupa sedatif, somnolen, pireksia, letargi, *drooling*.⁷

Valproate merupakan obat antiepilepsi spektrum luas yang bekerja sebagai GABAergik, direkomendasikan

sebagai terapi lini pertama pada SLG. Efek samping yang perlu diobservasi pada pasien adalah kenaikan berat badan, toksisitas hepar namun jarang terjadi namun bisa menjadi efek samping yang serius.²¹

Pengobatan pada bentuk kejang yang multipel sering membutuhkan OAE spektrum luas dan atau polifarmasi. Dilaporkan OAE yang efektif untuk satu jenis kejang dapat memperburuk bentuk kejang yang lain, meningkatkan frekuensi atau keparahan kejang bahkan dapat memprovokasi status epileptikus (SE), memicu kejang tonik, di mana diberikan untuk mengontrol tipe kejang yang lain pada pasien SLG. Mekanisme obat yang memicu kejang belum sepenuhnya diketahui, kemungkinan berhubungan dengan kesalahan pemakaian OAE yang tidak sesuai jenis bangkitan, dosis obat atau dosis kombinasi yang berlebihan, atau berhubungan dengan efek spesifik pada beberapa kondisi, misalnya benzodiazepine dapat berefek *drowsiness* yang dapat mempresipitasi kejang pada SLG, carbamazepin dan fenitoin dapat menangani kejang general tonik klonik, namun dapat mengeksaserbasi kejang absans atipikal dan atonik. Obat lain yang dihindari menurut *guideline* NICE adalah: carbamazepine, gabapentin, oxcarbazepin, pregabalin, tiagabine, dan vigabatrin.¹⁹

Beberapa mekanisme yang diduga menjadi penyebab terjadinya OAE mengeksaserbasi kejang adalah: 1) manifestasi non-spesifik dari toksisitas obat, di mana terjadi sedasi atau gangguan tidur atau efek prokonvulsan pada tingkat toksisitas obat, 2) obat menginduksi ensefalopati, 3) pemilihan OAE yang tidak tepat, (4) efek farmakodinamik yang berkebalikan/paradoksial.

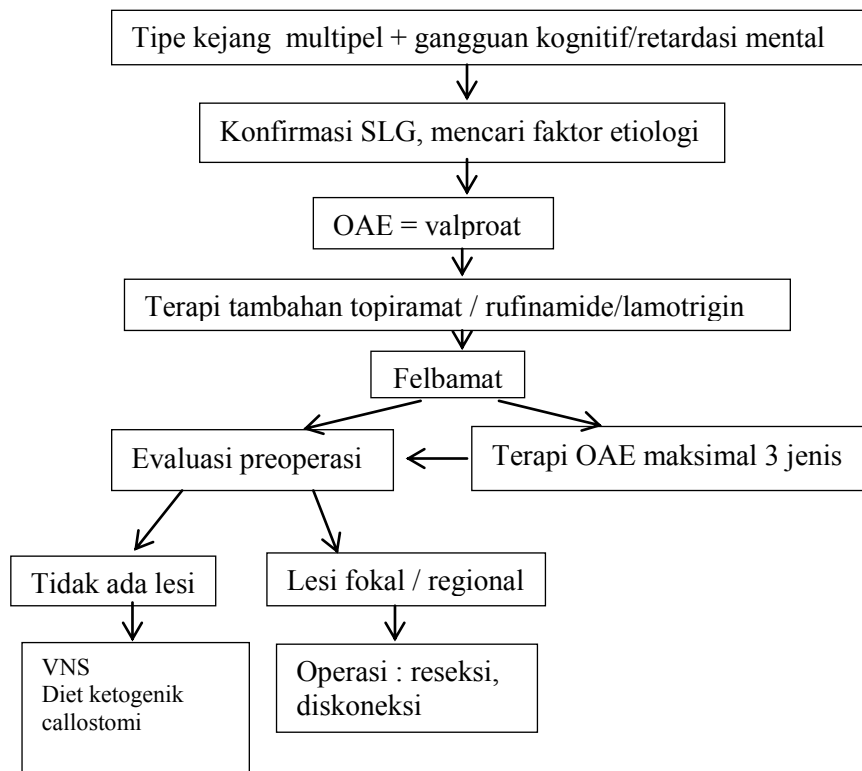
Terapi non farmakologi diberikan pada pasien SLG yang gagal respons dengan menggunakan terapi farmakologi. Pilihan yang digunakan adalah diet ketogenik, *vagal nerve stimulation* (VNS) dan terapi operatif.

Diet ketogenik, merupakan salah satu alternatif tata laksana epilepsi dan telah diperkenalkan sejak tahun 1921. Diet ketogenik tinggi lemak, rendah protein, rendah karbohidrat, terdiri atas lemak sebagai sumber kalori utama (75%) bisa didapatkan dari mentega, krim, minyak sayur, zaitun, kelapa, karbohidrat (5%) diperoleh dari sayur dan buah serta protein (20%) diperoleh dari daging, ayam, ikan, keju.²¹ Mekanismenya mencegah kejang belum jelas. Produk metabolik dari diet berupa benda keton berperan sebagai agen mencegah kejang. Produksi benda keton dan mekanisme potensial primer antikonvulsan: 1) neurotransmitter GABA (hiperpolarisasi neuronal dan saluran membran, 2) inaktivasi VGLUT dan inhibisi neurotransmitter glutamat, 3) modifikasi konsentrasi *monoamine biogenic*, 4) mekanisme antioksidan menurunkan *reactive oxygen spesies*. Efek samping potensial yang dapat terjadi meliputi batu ginjal, hiperurisemia, asidosis, mual, berkurangnya energi.⁴

Vagus nerve stimulation (VNS) diakui FDA pada juli 1997 sebagai terapi pada pasien dengan epilepsi refrakter, terbukti efektif sebagai terapi tambahan pada pasien epilepsi refrakter pada pasien usia >12 tahun.²² Studi klinis melaporkan penurunan rata-rata frekuensi kejang 52% selama 6 bulan terapi VNS dengan penggunaan 0,75 mA dengan siklus 30 detik “on time” dan 5 menit “off time”.¹⁹ Pemakaian VNS dilakukan dengan cara pemasangan elektroda yang dipasang pada saraf vagus kiri dan dihubungkan dengan *pulse generator neuro cybernetic prothesis* (NCP) yang mirip dengan alat *pacemaker* jantung yang dimasukkan pada subkutaneus regio dada, dihasilkan gelombang elektrik pada jalur aferen saraf vagus kiri pada leher.²² Mekanisme VNS dalam menurunkan kejang belum jelas. Diduga stimulus elektrik yang dibawa saraf vagus mempengaruhi eksitabilitas pada otak, meningkatkan ambang kejang, meningkatkan neurotransmitter GABA, serotonin, non-epinefrin, meningkatkan *cerebral blood flow*. Pemasangan VNS selama 3 bulan didapatkan peningkatan GABA dalam LCS, meningkatkan konsentrasi ethanolamine.²⁴ Efek samping yang pernah terjadi berupa iritasi laring, *drooling*, serak, disfagia, dipsnea, batuk, aspirasi. Efek tambahan VNS berupa peningkatan kognitif dan *mood*.²⁵

Terapi operatif dilakukan bila pada pasien yang resisten terhadap modalitas terapi SLG (dengan 2

atau 3 macam obat antiepilepsi kejang belum dapat mengontrol kejang), selanjutnya terapi operatif dapat menjadi pilihan. Ada dua tipe operatif yaitu operasi reseksi (lesinektomi, lobus dan multi lobus, hemisferik) dan operasi *corpus callostomy*. Pengambilan lesi kejang, lesinektomi atau reseksi lobus dapat dilakukan dengan berdasarkan evaluasi EEG intrakranial, analisis MRI, PET, SPECT.¹⁵ *Corpus callostomy* adalah prosedur bedah paliatif di mana pengambilan korpus kallosum yang menghubungkan dua hemisfer secara parsial atau komplit, efektif untuk menurunkan frekuensi *drop attack*/kejang atonik >80%.²⁶ namun kurang efektif untuk tipe kejang yang lain. Pasien yang dipertimbangkan tindakan *callosotomy* adalah terbatas pada pasien epilepsi yang resisten obat, intraktabel dan disabilitas intelektual moderat-berat. *Callosotomy* berguna pada pasien kejang atonik, tonik dan tonik klonik. Tujuannya membatasi penyebaran bilateral gelombang kejang dari hemisfer satu ke hemisfer yang lain dan merupakan prosedur invasif yang *irreversible* yang digunakan setelah kegagalan penggunaan medikasi yang multipel.²⁷ Parsial *corpus callostomy*/*anterior callostomy* sering dilakukan untuk menghindari komplikasi seperti sindrom diskoneksi meliputi hemiparesis, gangguan bicara, mutisme. Keluhan tersebut biasanya membaik dalam beberapa hari atau minggu. Sindrom diskoneksi posterior dapat terjadi akibat *callosotomy* yang meliputi



Gambar 2. Menurut Rijckevorsel,⁹ bagan strategi manajemen pasien dengan resistensi farmakologi

pemisahan regio posterior *corpus callosum* atau splenium, biasanya berupa defisit transfer interhemisferik taktil dan informasi visual. Parsial *corpus callostomy/ anterior callostomy* sering dilakukan untuk menghindari komplikasi seperti sindrom diskoneksi.¹⁰

Prognosis secara keseluruhan jelek meskipun menggunakan terapi terbaru. Sekitar 90% dari pasien menjadi cacat mental dengan penurunan IQ progresif dan lebih dari 80% terus mengalami kejang seumur hidup di mana kejang tonik cenderung menonjol, tonik-klonik atau kejang atonik, atau absan atipikal. Masalah psikiatrik dan behavior dengan masalah autisme. Mortalitas yang tinggi, sekitar 3-7%, sebagian besar terkait dengan kecelakaan 25% karena kondisi neurologis yang mendasarinya.²⁸

Faktor yang memprediksi luaran yang rendah pada pasien SLG adalah: riwayat sindrom West, gangguan kognitif sebelum *onset* SLG, SLG simptomatik, frekuensi tinggi status epileptikus, *onset* kejang pertama sebelum 3 tahun, didapatkan perlambatan difus sebagai latar belakang EEG kombinasi dengan pola *slow spike and wave* general. Kejang dan keterlambatan perkembangan tidak selamanya terjadi pada SLG. Pada beberapa kasus (neoplasma, displasia kortikal) dengan terapi operatif menunjukkan perbaikan klinis setelah dilakukan pengambilan lesi.²⁹ Sekitar 8% pasien SLG terkontrol, bebas kejang.³⁰

RINGKASAN

Sindrom Lennox-Gastaut (SLG) merupakan salah satu sindrom pada anak yang dapat berlangsung atau baru terdiagnosis saat dewasa. Diagnosis berdasarkan trias yaitu klinis dengan multipel tipe kejang, EEG dengan gambaran *slow spike wave* atau *fast activity* dan gangguan kognitif. Sindrom Lennox-Gastaut merupakan jenis epilepsi ensefalopati yang intraktabel sulit diterapi. Tujuan terapi diutamakan untuk menurunkan frekuensi dan keparahan kejang sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien di antaranya meliputi penurunan insidensi kecelakaan, perbaikan kognitif dan fungsi sosial pasien.

Manajemen SLG harus multi demensional meliputi terapi farmakologis dengan pilihan terapi farmaka dengan lini pertama asam valproate dan sering diperlukan polifarmasi untuk mengontrol kejang, namun meningkatkan risiko efek samping obat. Terapi non farmakologi berupa diet ketogenik, *vagal nerve stimulation* (VNS) dan terapi operatif *corpus callostomy* terbukti efektif dan patut dipertimbangkan untuk mengontrol kejang pada pasien yang tidak responsif dengan terapi farmakologi maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harsono, Kustiowati E, Gunadarma S. Pedoman tatalaksana epilepsi, edisi ke-3. Jakarta: Perdossi; 2006;1-43.
2. Kusumastuti K, Basuki M. Pedoman tatalaksana epilepsi. Jakarta: Perdossi; 2014.
3. Ferrie C, Patel A. Treatment of Lennox- Gastaut Syndrom. Elsevier European journal pediatric neurology. 2009;13:493-504.
4. Carmant, Sharon Whiting. Lennox-Gastaut Syndrome: An Update on treatment. Can J Neurol Sci. 2012;39:702-711.
5. Crumrine P. Management of Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome. Pediatric Drugs. 2011;13(2):107-118.
6. Vanstren, Ruis J, Tintinoli E. Lennox-Gastaut seizure and status epilepticus in adults. Elsevier Pediatric neurology. 2012;47:153-161.
7. Yagi, Kazuichi. The pathophysiology of Lennox-Gastaut syndrome – a review of clinico-electrophysiological studies. Journal of epileptologi. 2015;23:7-23.
8. Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes and treatment. Epilepsia. 2011;43(Suppl.3):27-32.
9. Hancock E, Helen J, Cross. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome Cochrane Epilepsy Group. Cochrane library. 2013;2-8.
10. Lee EH, Yum MS, Hong S, Lee J, You S, Sung T, *et al*. Staged total callosotomy for Lennox-Gastaut syndrome: A case report. J Epilepsy Res. 2011;1:71-73.
11. Harkin LA, McMahon JM, Iona X. The spectrum of SCNIA related infantile epileptic encephalopathies. Brain. 2007;3:843-852.
12. Lund C, Brodtkorb E, Marte A, Rosby O, Selmer KK. CHD2 mutations in Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsy&Behavior. 2014;33:18-21.
13. Blume WT. Pathogenesis of Lennox-Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. Epileptic Disorder. 2001;3:183-196.
14. Quarato PP, Gennaro GD, Manfredi M. Atypical Lennox-Gastaut syndrome successfully treated with removal of a parietal dysembryoplastic tumour. Seizure. 2002;11:325-329.
15. Douglass LM, Salpekar J. Surgical options for patients with Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia. 2014;55(Sup.4):21-28.
16. Carmant. Lennox-Gastaut Syndrome: An Update on treatment. Can J Neurol Sci. 2011;39:702-711.
17. Montouris G. Rational approach to treatment options for Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia. 2011;52(Suppl. 5):10-20.
18. Wibowo S, Gofir A. Obat antiepilepsi. Yogyakarta: Gama press; 2006.
19. Arzimanoglou A. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management and trial methodology. Lancet Neurol. 2009;8(1):82-93.
20. Conry, Joan A, Paolicchi J, Kernitsky L, Mitchel WG, Ritter FJ, *et al*. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia. 2009;50(5):1158-1166.
21. Michoulias A, Farrell K. Medical management of Lennox-Gastaut syndrome. CNS drugs. 2010;24(5):363-374.
22. Frost M, Gates J, Helmers S. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia. 2001;42(9):1148-1152.

23. Kosel M, Schlaepfer T. Mechanisms and state of the art of vagus nerve stimulation. *The Journal of ECT*. 2002;18(4):189-192.
24. Vonck, Kristl, Paul B. The mechanism of action of vagus nerve stimulation therapy. *Eroupean neurological review*. 2008;97-101.
25. Dodrill CB, Morris GL. Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2001;46-53.
26. Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR. Refractory generalized seizures: Response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia*. 2006;47:115-122.
27. Wheless J, Clarke D, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion. *J Child Neurol*. 2005;20:1-56.
28. Glauser TA. Following catastrophic epilepsy patients from childhood to adulthood. *Epilepsia*. 2004;45(Suppl. 5):23-26.
29. Archer J, Warren A, Jacksn G. Conceptualizing Lennox–Gastaut syndrome as a secondary network epilepsy. Colorado. *Frontiers in neurologi*. 2014;5:1-11.
30. Ferlazzo E, Nikaronova M, Italiano D. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: Clinical and EEG features. *Epilepsy Res*. 2010;89(2-3):271-277.

Peranan EEG biofeedback sebagai terapi anak dengan *attention deficit/hyperactivity disorder*

Role of electroencephalography biofeedback as treatment in children with attention deficit/hyperactivity disorder

Ahmad Asmedi*, Sri Sutarni*, Milasari Dwi Sutadi**

*Bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

**RSUD dr. Tjitrowardojo, Purworejo, Jawa Tengah

ABSTRAK

Kata kunci:
attention deficit/
hyperactivity disorder;
electroencephalography
biofeedback,
terapi

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) merupakan gangguan neurobehavioral yang ditandai adanya inatensi, hiperaktivitas dan impulsivitas. Penggunaan obat-obat seperti methylphenidate untuk mengurangi gejala ADHD, memiliki efek samping yang dapat menghalangi penggunaan dosis klinis yang efektif. Methylphenidate bekerja dengan durasi singkat, kadar dalam plasma berfluktuasi sepanjang hari, sehingga berpengaruh pada kepatuhan minum obat dan sekitar 25-35% dari pasien ADHD tidak merespons obat stimulan. EEG biofeedback sebagai terapi alternatif untuk ADHD berdasarkan temuan bahwa 80-90% individu dengan ADHD menunjukkan keadaan hypoarousal di daerah frontal, ditandai dengan kelebihan gelombang theta, kekurangan gelombang beta. Konsep EEG biofeedback adalah bahwa otak dapat dilatih untuk menormalkan gelombang otak dengan meningkatkan gelombang beta dan mengurangi gelombang theta dan tujuannya adalah mengurangi gejala ADHD. Review ini mendapatkan bahwa EEG biofeedback mempunyai efek yang sama dengan obat stimulan, dapat dimanfaatkan sebagai kombinasi dengan terapi farmakologis dan terbukti mempunyai efek jangka panjang sampai 6 bulan.

ABSTRACT

Keywords: *attention deficit/*
hyperactivity disorder;
electroencephalography
biofeedback,
treatment

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a neurobehavioral disorder characterized by inattention, hyperactivity and impulsivity. Methylphenidate for reducing ADHD symptoms, remain have side effects that may preclude the use of this drug clinically. Methylphenidate work with a short duration and the plasma levels fluctuate throughout the day. Increasing the non compliance event. EEG biofeedback as an alternative therapy for ADHD is based on the finding that 80-90% of individuals with ADHD showed hypoarousal state in the frontal region, signed by excess of theta waves, beta waves deficiency in EEG examination. The concept of EEG biofeedback is normalize brain waves by train the patients to reduce the symptoms of ADHD by increasing beta waves and decreasing theta waves. This review found that EEG biofeedback has the same effect as a stimulant drug and can be used in combination with pharmacologic therapy and proven to have long-term effects to 6 months.

Correspondence:

Ahmad Asmedi, email: ahmad.asmedi@ugm.ac.id

PENDAHULUAN

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) merupakan gangguan neurobehavior yang sering terjadi pada anak yang dapat mempengaruhi prestasi akademik, kesejahteraan dan interaksi sosial anak.^{1,2} ADHD merupakan gangguan kesehatan yang bersifat kronis yang sering mengenai anak usia sekolah yang ditandai adanya inatensi, hiperaktif dan impulsif.³ Berdasarkan gejala yang mendominasi, ADHD dibagi menjadi 3, yaitu subtype impulsif-hiperaktif, subtype gangguan pemusatan perhatian, dan subtype kombinasi.²

Dampak ADHD bagi masyarakat dan individu sangat besar meliputi biaya kesehatan, stres dalam keluarga, akademik dan terhadap harga diri individu.⁴ Dampak tersebut dapat terjadi karena anak dengan ADHD sering dihadapkan pada masalah gangguan belajar, masalah emosional, masalah fungsional, kronisitas gejala yang dapat sampai usia dewasa serta perkembangan gejala ADHD menjadi gangguan psikiatrik lain saat dewasa.⁵

Sejauh ini obat-obat seperti methylphenidate adalah pengobatan farmakologis yang paling efektif meskipun memiliki kelemahan dan keterbatasan,

seperti efek samping dan ketersediaan obat.^{6,7} Penelitian mengindikasikan bahwa anak pra sekolah tampaknya memiliki risiko lebih tinggi untuk efek samping jangka pendek, walau masih kurang bukti tentang efek jangka panjang pengobatan farmakologis pada perkembangan fisik dan neurologis anak pra-sekolah.⁸

Efek samping paling sering dari psikostimulan adalah termasuk supresi nafsu makan dan gangguan tidur. Pada saat tertentu tercatat peningkatan ringan tekanan darah dan nadi.⁹ Terdapat beberapa laporan tentang anak yang mendapat terapi methylphenidate menjadi terlalu fokus, menurunkan fungsi kognitif, *introvert* dan berperilaku mirip *zombie* pada dosis tinggi dan pemakaian jangka panjang.¹⁰ Methylphenidate dan amphetamine mempunyai efek pada kardiovaskular yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah dan denyut jantung.¹¹

Efek samping methylphenidate yang jarang terjadi tetapi mungkin memerlukan pengurangan dosis atau penarikan obat dan penggantian terapi alternatif adalah peningkatan hiperaktif, penyakit obsesif kompulsif, *trichotillomania*, halusinasi, kemerahan kulit di seluruh tubuh, efek kardiovaskular (berdebar-debar, nadi cepat, nyeri dada, peningkatan tekanan darah), dan kelainan sistem imun.¹²

Methylphenidate bekerja dengan durasi singkat sehingga harus diberikan 2-3 kali sehari. Kadar dalam plasma berfluktuasi sepanjang hari, sehingga berpengaruh pada masalah kepatuhan minum obat.³ Obat stimulan mempunyai efek klinis terhadap gejala ADHD, namun banyak bukti ilmiah bahwa sebagian pasien tidak merespons obat stimulan dan efek samping obat dapat menghalangi penggunaan dosis klinis yang efektif.¹³ Sebuah penelitian melaporkan bahwa 25% sampai 35% dari pasien dengan ADHD tidak menunjukkan penurunan yang signifikan dalam gejala hiperaktif dan impulsif setelah terapi stimulan.¹⁴

Kekhawatiran tentang efek samping obat, tidak adanya efek jangka panjang dan sebagian anak tidak berespons dengan obat tersebut maka terapi alternatif seperti modifikasi diet, suplemen, mineral, fitonutrien, asam amino, asam lemak esensial, fosfolipid dan probiotik mulai dipertimbangkan.¹⁵ Alternatif lain untuk terapi ADHD adalah *Electroencephalogram* (EEG) *biofeedback* dikenal juga sebagai *neurofeedback* yang dilaporkan telah digunakan oleh beberapa klinisi.^{13,16,17,18}

Konsep EEG *biofeedback* adalah bahwa otak dapat dilatih untuk meningkatkan gelombang beta dan mengurangi gelombang theta dan tujuannya adalah mengurangi gejala ADHD, meningkatkan fungsi kognitif dan fungsi kehidupan sehari-hari.^{13,18} Beberapa klinisi telah menggunakan EEG *biofeedback* sebagai terapi alternatif untuk anak ADHD tetapi penggunaan dan

efektivitas EEG *biofeedback* untuk terapi anak ADHD masih dipertanyakan.¹⁹

Penulisan ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas EEG *biofeedback* sebagai terapi pada anak ADHD.

Attention Deficit/Hiperactivity Disorder (ADHD)

American Psychiatric Association dalam Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder edisi ke-4 Text Revision (DSM-IV TR) mendefinisikan ADHD sebagai gangguan neurobehavior dengan gangguan pemusatan perhatian, hiperaktif dan impulsif yang tidak sesuai dengan usia perkembangan serta ditunjukkan setidaknya pada dua lingkungan, misalnya lingkungan rumah dan sekolah, serta mengganggu fungsi akademik dan sosial penderita. ADHD dibagi menjadi tipe hiperaktif-impulsif, tipe gangguan pemusatan perhatian, dan tipe kombinasi.²

Diagnosis ADHD harus didukung dengan data yang digali dari tanya jawab (anamnesis), observasi, pemeriksaan fisik, pemeriksaan tumbuh kembang, laporan prestasi akademik, dan juga beberapa alat ukur penilaian yang diperoleh dari beberapa sumber, yaitu guru dan orang tua.³ Kriteria yang dibuat oleh American Psychiatric Association banyak dipakai klinisi untuk menegakkan diagnosis ADHD. American Psychiatric Association (2000) menyusun suatu kriteria untuk menegakkan diagnosis ADHD yang dipaparkan dalam Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorder edisi ke-4 *Text Revision* (DSM-IV-TR).²

Mekanisme terjadinya ADHD belum diketahui secara pasti. Beberapa teori ADHD saat ini meliputi faktor genetik, struktural fungsional otak, dan disregulasi neurotransmitter serta aspek interaksi lintasan atau tahapan perkembangan otak dengan pajanan lingkungan. Secara umum terdapat bukti fungsional dan struktural ADHD menunjukkan suatu disfungsi otak yaitu pada korteks prefrontal, nukleus kaudatus dan globus palidus.²⁰

Penatalaksanaan ADHD memfokuskan pada pengendalian gejala, proses pendidikan, hubungan interpersonal, dan transisi ke kehidupan dewasa. Terapi dipandu oleh luaran yang dapat diukur, seperti laporan dari guru dan orang tua, lama waktu yang dihabiskan untuk mengerjakan pekerjaan rumah (PR) atau partisipasi dalam aktivitas lainnya tanpa gangguan.²¹

Penatalaksanaan ADHD merupakan penatalaksanaan multidisiplin jangka panjang, yang memerlukan evaluasi berulang-ulang untuk menilai efektivitas dan ada komorbiditas. Rencana pengobatan harus dibuat secara individual, tergantung gejala dan efeknya terhadap kehidupan sehari-hari.²²

Kepatuhan yang baik terhadap terapi merupakan faktor yang penting untuk mendapatkan manfaat maksimal dari terapi tersebut. Ketidak patuhan merupakan masalah yang umum dialami dalam terapi farmakologis pada anak dengan ADHD. Faktor keengganan terhadap obat dipengaruhi oleh ketidaknyamanan terhadap dosis terbagi, pertimbangan terhadap keberhasilan obat, kekuatan terhadap efek yang tidak menyenangkan, stigma sosial, serta faktor demografi dan sosioekonomik.²³

Gambaran Electroencephalography

Gambaran *Electroencephalography* (EEG) pada anak ADHD berbeda dengan anak normal. Ditemukan pola gambaran yang hampir konsisten yang dapat membedakan anak penderita ADHD dan anak normal.²⁴ Penelitian awal tentang gambaran EEG menemukan bahwa anak dengan ADHD menunjukkan EEG yang abnormal berupa aktivitas gelombang lambat berlebihan serta aktivitas *epileptiform spike* dan *wave*.²⁵ Konsep disfungsi otak yang disebabkan karena adanya disfungsi minimal otak yang dapat dikonfirmasi dengan temuan kelainan gambaran EEG yang abnormal atau hampir abnormal.²⁶ Individu tanpa ADHD mempunyai lebih banyak gelombang beta (yang berhubungan dengan perhatian dan proses memori). Sementara individu dengan ADHD terdapat peningkatan gelombang theta, penurunan gelombang beta dan SMR.^{16,27}

Terdapat heterogenitas gambaran EEG pada penderita ADHD. Hal ini menunjukkan adanya profil yang berbeda dari anomali kortikal yang menunjukkan adanya disfungsi otak pada ADHD. Abnormalitas gambaran EEG pada ADHD dapat berupa peningkatan gelombang lambat yang menunjukkan adanya keterlambatan maturasi sistem saraf pusat pada ADHD yang ditandai dengan kurangnya kewaspadaan atau adanya aktivitas epileptiform.^{25,28}

Dengan sistem komputerisasi modern, para ahli dapat memetakan EEG secara kuantitatif, dengan menggunakan analisis spektral sistem analisis ini dikenal sebagai *Quantitative EEG* (QEEG). *Quantitative EEG* mengklasifikasikan gambaran EEG ke dalam empat kategori, yaitu *absolute power*, *relative power*, *power ratio*, simetri, dan koherensi.^{29,30} Analisis QEEG dari EEG pada anak-anak dengan ADHD menunjukkan peningkatan gelombang lambat (terutama theta) dan penurunan relatif power beta bila dibandingkan dengan EEG anak normal. Secara umum, kelainan tampaknya lebih menonjol pada anak-anak ADHD dengan tipe kombinasi daripada ADHD tipe *inattentive*.²⁸

Terdapat dua kelompok besar pola abnormalitas elektrofisiologik berdasarkan pemeriksaan QEEG pada

anak penderita ADHD. Kelompok pertama menunjukkan suatu gambaran *cortically hypoaroused*, dan kelompok kedua menunjukkan suatu gambaran *maturational lag*.²⁴ Gambaran *cortically hypoaroused* ditunjukkan dengan adanya peningkatan aktivitas gelombang theta dan penurunan aktivitas gelombang beta sehingga terlihat peningkatan rasio theta/beta tanpa disertai penurunan aktivitas gelombang alfa, pada anak ADHD dibanding anak normal dengan usia setara. Hal ini menunjukkan kegagalan pencapaian tingkat normal *arousal* pada penderita tersebut, sebab seharusnya terjadi penurunan aktivitas gelombang theta dan peningkatan aktivitas gelombang beta. Adanya peningkatan rasio theta/beta tanpa disertai peningkatan rasio theta/alfa selanjutnya digunakan sebagai penanda adanya *cortically hypoaroused*.³¹

Gambaran *maturational lag* ditunjukkan dengan adanya peningkatan aktivitas gelombang theta, disertai penurunan aktivitas gelombang alfa dan beta, sehingga terlihat peningkatan rasio theta/alfa dan rasio theta/beta, pada anak dengan ADHD dibandingkan anak normal usia setara. Gambaran tersebut sesuai dengan gambaran EEG pada anak normal dengan usia lebih muda. Hal ini menunjukkan adanya keterlambatan maturitas pada penderita ADHD dibandingkan anak seusianya, di mana dalam perkembangan maturitas seharusnya terjadi penurunan aktivitas gelombang delta dan peningkatan aktivitas gelombang alfa. Adanya peningkatan rasio theta/beta dengan disertai peningkatan rasio theta/alfa selanjutnya digunakan sebagai penanda adanya *maturational lag*.²⁴

Pasien dengan ADHD menunjukkan karakteristik EEG yang abnormal. Sebagian besar, 85-90% pasien ADHD menunjukkan tanda kortikal *hypoarousal*, yang secara kuantitatif ditunjukkan dengan peningkatan *relative power* theta, penurunan *relative power* beta serta peningkatan *power ratio* theta/beta. Pola ini biasanya diamati di daerah frontal dan bagian tengah otak. Sebagian kecil pasien dengan ADHD menunjukkan pola EEG *hyperarousal*, dengan aktivitas *relative power* beta yang lebih besar dan penurunan rasio power theta/beta. Kelompok *hyperarousal* cenderung merespons buruk obat stimulan.³²

Beberapa studi juga telah meneliti perbedaan gambaran aktivitas otak antara yang berespons dengan obat stimulan dan yang tidak berespons terhadap obat stimulan. Respons terapi methylphenidate lebih baik pada penderita yang memiliki gambaran QEEG *hypoarousal*.³⁰ Kebanyakan penelitian telah menunjukkan peningkatan theta dan atau rasio theta/beta yang terkait dengan keberhasilan pengobatan, dan tidak berhubungan dengan sub diagnosis DSM.^{17,31}

EEG Biofeedback

EEG *biofeedback* atau *neurofeedback* adalah pelatihan gelombang otak. Dasar EEG *biofeedback* adalah normalisasi gelombang otak akan menghasilkan manfaat terapeutik.^{24,33} Menurut International Society for Neurofeedback and Research (ISNR), EEG *biofeedback* atau *neurofeedback* adalah proses di mana sensor yang ditempatkan pada kulit kepala yang terhubung ke perangkat lunak komputer untuk deteksi, memperkuat dan merekam aktivitas otak. Informasi yang dihasilkan diumpankan kembali ke peserta dengan pemahaman bahwa aktivitas otak peserta pelatihan berada dalam kisaran yang diharapkan atau tidak. Berdasarkan umpan balik tersebut, dengan berbagai prinsip pembelajaran, dan bimbingan dari praktisi, akan terjadi perubahan pola otak dan berhubungan dengan perubahan positif secara fisik, emosi, dan kognitif.³³

EEG *biofeedback* mengajarkan individu untuk mempelajari bagaimana menormalkan frekuensi EEG yang abnormal dengan menampilkan secara visual di layar komputer. Dengan menunjukkan pada anak bagaimana saat konsentrasi dibandingkan dengan tidak konsentrasi, EEG *biofeedback* akan meningkatkan kesadaran mereka tentang bagaimana pola EEG yang normal.¹⁶

EEG *biofeedback* sebagai intervensi untuk ADHD, berdasarkan temuan banyak individu dengan ADHD menunjukkan rendahnya tingkat *arousal* di daerah frontal otak, dengan kelebihan gelombang theta dan defisit gelombang beta. Pendukung pengobatan ini menunjukkan bahwa otak dapat dilatih untuk meningkatkan tingkat *arousal* yang meningkatkan gelombang beta dan mengurangi gelombang theta dengan demikian mengurangi gejala ADHD.^{13,18}

Disebut juga *neurofeedback* karena aplikasi ini memiliki setidaknya tiga elektrode melekat pada kepala, yang merekam, menganalisis, dan memberikan umpan balik berdasarkan aktivitas listrik otak. Elektrode yang terpasang akan mengukur aktivitas gelombang otak di titik-titik tertentu dengan menggunakan EEG yang didesain khusus untuk keperluan ini. Sinyal yang ditangkap oleh elektrode selanjutnya diproses dengan komputer yang terhubung dengan *software* khusus yang memainkan musik, video, atau *game*.¹⁹ Umpan balik yang diberikan kepada pasien dapat berupa isyarat yang sederhana seperti *bip* audio.^{13,34}

Klien duduk mendengar musik atau menonton video atau memainkan *game*. Saat aktivitas otak tidak stabil atau tidak menghasilkan pola atau frekuensi seperti yang kita inginkan maka musik, video, atau *game* akan mengalami interupsi sehingga tidak bisa dinikmati. Melalui interupsi yang terjadi pada musik, video atau *game*, otak klien belajar untuk menghasilkan frekuensi atau pola stabil seperti yang diinginkan sehingga

interupsi berkurang dan berhenti total. Melalui pelatihan ini, akhirnya, aktivitas gelombang otak terbentuk menjadi seperti yang diinginkan, menjadi lebih teratur. Frekuensi yang menjadi target kita, dan lokasi spesifik, di mana kita mengukur gelombang otak, ditentukan oleh masalah yang ingin kita atasi dan bergantung pada kondisi masing-masing klien.¹⁹ Ketika pasien telah belajar bagaimana meningkatkan tingkat *arousal*, akan menghasilkan perbaikan dalam perhatian dan terjadi pengurangan dalam perilaku hiperaktif/impulsif.^{13,34}

Lubar dan Shouse adalah yang pertama untuk mempublikasikan penggunaan EEG *biofeedback* pada ADHD di tahun 1976. Dalam penelitian awal, mereka menguji gagasan bahwa pelatihan EEG *biofeedback* (pelatihan *Sensori-Motor Rhythm* [SMR] frekuensi 12-14 Hz), pada bagian sensorimotor dari otak, dapat digunakan untuk membantu anak-anak dengan hiperkinesia. Dalam studi kasus ini, anak diberi penghargaan untuk menghasilkan aktivitas SMR dan pada saat yang sama menghambat aktivitas theta (4-7 Hz). Selama pelatihan EEG *biofeedback*, anak meningkatkan SMR tiga kali jumlah rekaman awal, bersamaan dengan penurunan gangguan perilaku dan peningkatan perhatian. Setelah 35 sesi, anak telah berubah sepenuhnya pada ukuran normal EEG dan perbaikan prestasi di sekolah. Untuk memvalidasi prosedur awal, anak dilatih lagi dalam desain protokol asli dengan penguatan untuk SMR dan penurunan produksi theta. Setelah 28 sesi dari protokol ini, keberhasilan anak itu sebelumnya didapatkan kembali. Terakhir, obat dihentikan untuk melihat perhatian dan perbaikan yang dipertahankan. Tindak lanjut setelah beberapa tahun menunjukkan bahwa anak terus melakukannya dengan baik tanpa pemakaian obat.¹⁹

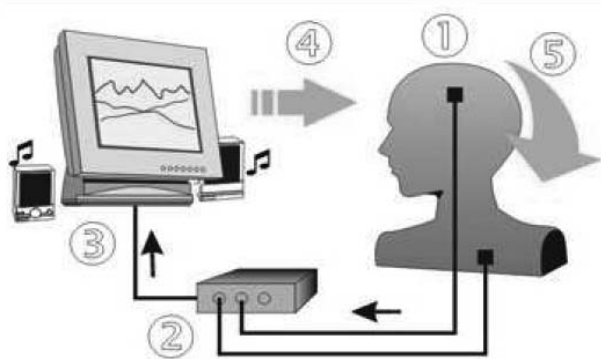
Penelitian yang sama dengan penelitian sebelumnya tahun 1976 dengan kelompok anak-anak hiperkinetik. Sama dengan penelitian sebelumnya dilakukan penarikan bertahap terapi Ritalin. Hasilnya anak-anak mampu mengatur EEG mereka dengan mengubah tingkat SMR mereka bersama dengan perbaikan perilaku. Dua studi awal ini mengilhami banyak penelitian selanjutnya, yang meneliti EEG *biofeedback* sebagai pengobatan ADHD.¹⁹

Protokol EEG biofeedback

Sebelum pelatihan EEG *biofeedback* mulai, dilakukan pengkajian dengan wawancara untuk mengetahui problem pasien, riwayat penyakit pasien, faktor yang mempengaruhi, obat yang digunakan, dan informasi lain yang relevan, gejala yang ada, tes berbasis komputer, dan dokumentasi data yang relevan dipakai sebagai komponen penilaian. Penilaian objektif QEEG pasien harus dilakukan sebelum dan sesudah pelatihan. QEEG secara objektif menilai fungsi otak dibandingkan dengan *database* normatif. Database QEEG dan peta

topografi otak digunakan untuk mengevaluasi lokasi dan jenis fitur EEG untuk target pelatihan dan protokol EEG *biofeedback*.³³

Pelaksanaan pelatihan EEG *biofeedback* dimulai dengan mendeteksi aktivitas neuroelektrikal melalui elektrode permukaan (langkah 1). Aktivitas ini kemudian diperkuat (langkah 2) dan diproses oleh program perangkat lunak (langkah 3) yang memberikan umpan balik pendengaran atau umpan balik visual untuk pasien pada monitor komputer (langkah 4), aktivitas otak dimonitor dan perubahan yang diinginkan diumpankan dalam bentuk *video game*. Pasien menyaksikan tampilan dinamis amplitudo dari gelombang otak di daerah di mana elektrode dipasang. Program komputer memberikan penghargaan setiap kali tingkat tujuan kekuatan gelombang otak tercapai. Pengolahan ini berlanjut selama sesi EEG *biofeedback* untuk jangka waktu 15 sampai 40 menit (langkah 5).³⁵



Gambar 1. Langkah-langkah EEG *Biofeedback*.¹²

Sistem EEG *biofeedback* terdiri dari satu set sensor EEG dan *transduser* sinyal/ *amplifier*, terhubung ke komputer dengan perangkat lunak yang mampu menganalisis sinyal EEG, melakukan beberapa transformasi, menampilkan sinyal yang sesuai dengan pasien dan memberikan penghargaan atau hambatan dalam bentuk umpan balik visual dan/atau audio. Pasien belajar untuk meningkatkan frekuensi yang diinginkan dan menekan frekuensi EEG yang tidak diinginkan pada lokasi yang dipilih dengan penghargaan (misalnya dengan kemajuan dalam *video game*).³²

Atas dasar temuan QEEG pada ADHD, seseorang dengan ADHD akan menunjukkan kelebihan aktivitas theta, tetapi aktivitas beta berkurang. Selama pelatihan EEG *biofeedback*, sebuah kemajuan *puzzle* dan nada suara setiap kali seorang anak dengan ADHD mempertahankan gelombang di kisaran 15-18 Hz (peningkatan beta) sekaligus menghambat gelombang kisaran 4-8 Hz (penurunan theta). Pasien membutuhkan 20–60 sesi latihan untuk mencapai tujuan mereka.

Pelatihan membutuhkan 1-3 kali masing-masing 1 jam latihan tiap minggu. Setelah tujuan awal dari terapi telah terpenuhi, pasien melanjutkan latihan 5–10 sesi tambahan untuk mencegah kekambuhan.³⁵

Protokol pelatihan ditentukan dengan melihat data yang dikumpulkan selama pengkajian. Hal-hal yang diperhatikan dalam penentuan protokol EEG *biofeedback* adalah sebagai berikut: 1) kekuatan dari frekuensi yang ditargetkan harus diubah, 2) area otak yang akan dilatih, untuk menentukan lokasi elektrode, 3) montase yang akan digunakan referensial atau bipolar, 4) tingkat ambang yang ditetapkan untuk masing-masing pasien.¹³

Terdapat tiga protokol EEG *biofeedback* yang diteliti Monastra¹³ dalam studi kelompok kontrol. Protokol pertama adalah peningkatan SMR/peningkatan theta, di mana pasien ADHD dengan gejala utama hiperaktif dan impulsif diinstruksikan untuk meningkatkan SMR mereka (12-15 Hz) salah satu dari dua situs (C3 atau C4) sekaligus menekan produksi aktivitas theta (4-7 Hz atau 4-8). Rekaman EEG diperoleh dari satu sisi aktif dengan *reference* telinga terkait. Umpan balik auditori dan visual yang ditetapkan berdasarkan atas keberhasilan pasien dalam pengendalian kekuatan dari theta di bawah dan SMR di atas ambang batas sebelum terapi. Protokol kedua adalah peningkatan SMR/penekanan theta di mana anak-anak dengan ADHD, jenis hiperaktif/impulsif, dilatih untuk meningkatkan SMR (12-15 Hz), sementara aktivitas beta2 ditekan (22-30 Hz). Rekaman yang diperoleh pada C4 dengan *reference* telinga. Dalam ADHD tipe kombinasi, protokol ini digunakan selama setengah dari masing-masing sesi. Setiap sesi pelatihan, peningkatan SMR/penekanan theta pada C3 digunakan. Protokol ketiga adalah penekanan theta/peningkatan beta1 di mana anak dengan ADHD diperkuat untuk meningkatkan produksi aktivitas beta1 (16-20 Hz), sementara menekan aktivitas theta (4-8 Hz). Rekaman yang diperoleh pada Cz dengan *reference* telinga terkait, di FCZ-PCz dengan *reference* telinga tunggal, atau di Cz-Pz dengan *reference* telinga.¹³

Friel³² dalam artikelnya memaparkan beberapa pilihan protokol EEG *biofeedback* di antaranya *quantitative electroencephalography analysis*. Protokol ini masih diperdebatkan apakah QEEG sebelum perlakuan diperlukan dan bermanfaat dalam memandu terapi EEG *biofeedback*. Dari 5 penelitian dengan kelompok kontrol, hanya satu yang menggunakan perbaikan QEEG sebagai tujuan akhir terapi. Satu penelitian lain mendapatkan tidak ada perubahan yang konsisten setelah terapi EEG *biofeedback* dan tiga penelitian lainnya tidak melaporkan data QEEG. Dari beberapa penelitian menemukan perbaikan yang signifikan pada ADHD dengan terapi EEG *biofeedback*, tidak tergantung dari penggunaan QEEG dan QEEG

relatif mahal, maka beberapa klinisi menghindari pemakaian QEEG dalam terapi EEG *biofeedback*. Di sisi lain beberapa ahli EEG *biofeedback* rutin menyajikan laporan QEEG sebagai hasil terapi yang memuaskan.³²

Protokol lainnya adalah *Interhemispheric EEG biofeedback*, yang menggunakan *single channel*. Pada penggunaan EEG *biofeedback single channel*, sebagian besar gangguan EEG ditemukan pada pasien adalah *hypoarousal* hemisfer kiri dan *hyperarousal* hemisfer kanan. Pada metode baru ini dikembangkan sebuah pemikiran baru di mana kondisi tidak stabil seperti *hypo* atau *hyperarousal* adalah sasarannya. *Interhemispheric EEG biofeedback* dapat digunakan secara bersamaan untuk mendorong peningkatan frekuensi hemisfer kiri dan penurunan frekuensi hemisfer kanan, sementara itu juga mendukung integrasi hemisfer kiri-kanan.³²

Low energy neurofeedback adalah protokol yang merupakan variasi dari EEG *biofeedback* yang menggunakan stimulasi elektromagnetik lemah di lokasi sensor dan umpan balik visual dan *auditory* umumnya yang digunakan pada model EEG *biofeedback* lainnya. Perkembangan baru dari protokol EEG *biofeedback* adalah *hemoencephalography* menggunakan sensor infra merah untuk memonitor aliran darah otak dan memandu umpan balik untuk pasien. Penempatan sensor pada bagian prefrontal telah digunakan dalam penelitian yang terbatas yang menggunakan *hemoencephalography* pada terapi ADHD. *Hemoencephalography* mempunyai dampak langsung pada aliran darah otak, yang merupakan kontra indikasi pada pasien dengan gangguan serebrovaskular.²⁷

Studi yang berhubungan dengan penggunaan EEG *biofeedback* pada ADHD

Terapi ADHD dengan EEG *biofeedback* telah memperoleh dukungan penelitian empiris dalam beberapa tahun terakhir. Studi dengan kelompok kontrol yang dipublikasikan pertama kali dilakukan oleh Linden *et al.*³⁶ menggunakan desain acak, membandingkan efek EEG *biofeedback* dengan kelompok kontrol. Dalam studi ini, subjek diminta untuk meningkatkan beta dan mengurangi theta. Hasil mencerminkan terjadi perbaikan pada gejala ADHD dan IQ.

Beberapa penelitian membandingkan terapi EEG *biofeedback* dengan obat stimulan di antaranya adalah Rositer.³⁷ Studi ini menggunakan variasi protokol rasio theta/beta di lokasi *fronto-central* dan menemukan bahwa teknik ini menunjukkan perubahan signifikan. Yang menarik, efek dari penelitian ini menunjukkan respons pengobatan yang sama antara obat stimulan dan EEG *biofeedback*.

Penelitian Monastra *et al.*³⁵ semua pasien memakai obat, namun, ketika obat itu dihentikan pada akhir terapi,

hanya peserta yang telah menyelesaikan pelatihan EEG *biofeedback* yang mampu mempertahankan perbaikan mereka. Pada akhir terapi pengukuran QEEG juga menunjukkan penurunan signifikan dalam perlambatan kortikal dari individu yang telah menyelesaikan EEG *biofeedback*. Subjek dipilih berdasarkan penyimpangan rasio theta/beta. Ini kemungkinan besar mengakibatkan terpilih anak-anak ADHD yang respons terhadap EEG *biofeedback* protokol theta/beta. Penelitian ini menyimpulkan bahwa EEG *biofeedback* memiliki potensi yang sebanding dengan obat-obatan.³⁴

Dalam sebuah studi klinis, EEG *biofeedback* dibanding methylphenidate mencapai hasil yang sama-sama efektif. Peserta adalah 39 anak, 13 anak-anak dengan ADHD dilatih untuk meningkatkan amplitudo aktivitas beta 1 dan mengurangi aktivitas theta, tiga belas di antaranya diobati dengan methylphenidate saja, dan 13 anak yang sehat tidak menerima intervensi. Penilaian perilaku, neuropsikologis dan pengujian eksperimental diberikan sebelum dan sesudah intervensi. Penilaian perilaku meningkat pada kedua jenis metode, methylphenidate secara signifikan lebih efektif daripada EEG *biofeedback*. Respons inhibisi (dinilai oleh Stroop) ditingkatkan hanya pada EEG *biofeedback*. Keduanya, EEG *biofeedback* dan methylphenidate dikaitkan dengan perbaikan tes perhatian dengan komputer. Kemampuan intelektual (diukur dengan versi lengkap dari WISC-III) meningkat juga pada kedua metode. Rata-rata ukuran efek methylphenidate tampaknya lebih besar daripada untuk EEG *biofeedback*, perbedaannya tidak signifikan. Dalam hubungannya dengan penelitian lain mereka menyimpulkan EEG *biofeedback* yang dapat secara signifikan meningkatkan fungsi kognitif dan perilaku beberapa anak-anak dengan ADHD dan mungkin menjadi alternatif pengobatan ADHD, terutama bagi mereka yang orang tuanya mendukung pengobatan non-farmakologi.³⁸

Gevensleben *et al.*¹⁸ melakukan *randomized control trial* meliputi 102 anak dengan ADHD. Dalam percobaan ini kelompok EEG *biofeedback* dibandingkan dengan kelompok kontrol yang menggunakan *attention skills training* dengan komputer. Hasil penelitian menunjukkan bahwa EEG *biofeedback* lebih unggul dibandingkan kelompok kontrol. *Follow-up* penilaian perilaku 6 bulan setelah selesai pelatihan EEG *biofeedback* atau *attention skills training* dan perbaikan pada kelompok EEG *biofeedback* lebih unggul daripada kelompok kontrol dan sebanding dengan efek pada akhir pelatihan. Mereka menyimpulkan bahwa meskipun efek pengobatan tampaknya terbatas, hasil penelitian mendukung bahwa EEG *biofeedback* mempunyai efektivitas klinis dalam pengobatan anak-anak dengan ADHD.¹⁸

Penelitian pada 91 anak dengan ADHD usia 8-18 tahun, 30 anak dengan EEG *biofeedback*, 31 anak dengan methylphenidate dan 30 anak mendapat methylphenidate

dan EEG *biofeedback*. EEG *biofeedback* menggunakan elektrode unipolar yang diletakkan pada daerah Cz dan dilatih untuk meningkatkan beta (16-20 Hz) dan menurunkan theta (4-7 Hz). Dilakukan evaluasi terhadap atensi dan hiperaktivitas berdasarkan laporan orang tua menggunakan Clinician's Manual for Assessment of Disruptive Behavior Disorder- Rating Scale for Parents, dari Russell A Barkley. Dari hasil laporan orang tua terdapat perubahan yang bermakna pada ketiga kelompok terapi, tetapi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada ketiga kelompok terapi. Penelitian ini menyimpulkan bahwa EEG *biofeedback* menghasilkan perbaikan yang signifikan pada gejala ADHD, yang setara dengan efek yang dihasilkan oleh methylphenidate, berdasarkan laporan orangtua. Hal ini mendukung penggunaan EEG *biofeedback* sebagai terapi alternatif bagi anak dan remaja dengan ADHD.³⁹

Pada tahun 2002, Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback dan International Society for Neurofeedback and Research menetapkan, berdasarkan kepustakaan dan pedoman APA untuk level efektivitas klinis, aplikasi EEG *biofeedback* mencapai level 3: *probably efficacious*.⁴⁰ Monastra *et al.*¹³ berdasarkan kepustakaan dan pedoman APA untuk level efektivitas klinis, menyimpulkan bahwa terapi EEG *biofeedback* untuk ADHD dapat dianggap sebagai level 3: *probably efficacious*.

Sejak tahun 2005, penelitian-penelitian baru telah mempublikasikan penelitian tentang efektivitas klinis EEG *biofeedback* untuk pengobatan ADHD. Sebuah meta-analisis EEG *biofeedback* pada ADHD oleh Arns *et al.*¹⁷ menyimpulkan bahwa EEG *biofeedback* untuk ADHD berada pada level 5: *efficacious and specific*. Meta-analisis memasukkan 15 penelitian dan 1.194 subjek dengan ADHD, dan dari enam penelitian dilakukan secara acak. Dua *randomized controlled trial* (RCT) dipublikasikan pada tahun 2009 oleh Gevensleben *et al.* dan Holtmann *et al.* adalah kunci penelitian dasar tentang level efektivitas EEG *biofeedback* bisa diangkat ke level 5.¹⁸

Beberapa studi menunjukkan bahwa perbaikan dalam perilaku dan perhatian ternyata stabil. Hasil pengujian atas perhatian dan beberapa peringkat orang tua dapat ditingkatkan secara signifikan. Berdasarkan penelitian, dapat disimpulkan bahwa efek klinis EEG *biofeedback* stabil dan bahkan mungkin dapat meningkatkan lagi dengan berjalannya waktu.^{34,41} Hal ini, berbeda dengan stimulan obat di mana diketahui bahwa ketika obat dihentikan sering keluhan awal akan kembali lagi dan bukti terbaru menunjukkan bahwa sementara pengobatan dengan obat stimulan tidak mungkin meningkatkan hasil jangka panjang.⁴²

Secara umum, telah dilakukan penelitian untuk mengevaluasi efek dari EEG *biofeedback* dan dilaporkan

terdapat peningkatan yang signifikan dalam perbaikan gejala ADHD. Beberapa kasus dilaporkan juga terdapat perbaikan kemampuan untuk menyelesaikan pekerjaan sekolah, hubungan dengan keluarga dan hubungan sosial terjadi pada pasien yang diterapi dengan EEG *biofeedback*.¹³ EEG *biofeedback* sebagai terapi untuk ADHD juga menghasilkan perbaikan yang signifikan dalam fungsi kognitif untuk 75-85% pasien. Ada kemungkinan bahwa hasil yang lebih cepat dan lebih baik dapat dicapai dengan menggabungkan terapi alternatif lain dengan EEG *biofeedback*.³² Beberapa penelitian melaporkan perbedaan QEEG pra- dan pasca terapi EEG *biofeedback*, karena EEG adalah dasar dari pengobatan EEG *biofeedback*.²⁵ Beberapa penelitian menemukan normalisasi neurofisiologis yang ditunjukkan dengan perubahan pola QEEG setelah terapi EEG *biofeedback*.¹⁸

Sebuah meta analisis yang membandingkan efektivitas EEG *biofeedback* atau *neurofeedback* (NF) dengan obat-obatan dan *effect size* (ES) sebagai ukuran standar yang diperoleh dari beberapa studi, didapatkan bahwa NF dan methylphenidate (MPH) memiliki kesamaan efek pada inatensi (ES NF =0,81; ES MPH =0,84) dan untuk impulsif/hiperaktif, obat memiliki ES lebih tinggi (ES NF =0,4/0,69; ES MPH =1,01). Dari meta analisis ini juga didapatkan bahwa EEG *biofeedback* mempunyai ES yang besar untuk inatensi dan impulsif dan ES yang sedang untuk hiperaktif. Maka dapat disimpulkan bahwa EEG *biofeedback* mempunyai hasil yang lebih baik jika gejala klinis yang utama adalah inatensi dan impulsif. Jika gejala klinis yang utama adalah hiperaktif, terapi pilihan yang lebih baik adalah obat stimulan.¹⁷

Efek jangka panjang EEG *biofeedback* pada ADHD

Beberapa studi telah meneliti efek jangka panjang dari EEG *biofeedback*. Lubar⁴³ pada penelitian dengan 52 kasus, yang diikuti selama 10 tahun setelah pelatihan EEG *biofeedback*. Data menggunakan wawancara telepon yang dilakukan oleh pewawancara, yang tidak mengetahui pengobatan, menggunakan skala *rating* Conner dari 16 kategori perilaku. Sebagian besar peserta dinilai sebagai "sangat jauh lebih baik atau banyak perubahan" Karena wawancara itu *blind*, dan dilakukan secara objektif serta memiliki keuntungan bahwa peserta dipilih secara acak dari lebih 1.000 kasus. Penelitian lain melakukan penilaian untuk gejala impulsif, inatensi, hiperaktif dan *follow-up* dalam 6 bulan yang menunjukkan perbaikan bahkan lebih baik dibandingkan saat akhir pengobatan.⁴³ Setelah dilakukan *follow-up* sebuah penelitian selama 2 tahun menunjukkan bahwa semua perbaikan perilaku dan perhatian ternyata stabil. Hasil pengujian perhatian dan beberapa dari *rating parents* menunjukkan hasil yang signifikan.⁴⁴

Gevensleben *et al.*¹⁸ mengungkapkan bahwa kemampuan mengatur sendiri EEG ternyata masih dipertahankan, dan menunjukkan bahwa anak-anak masih mampu mengatur aktivitas otak mereka, dalam *follow-up* selama 6-bulan. Perbaikan perilaku oleh pelatihan EEG *biofeedback* pada anak-anak dengan ADHD dapat dipertahankan selama 6 bulan.

Dari data yang tersedia, dapat disimpulkan bahwa efek klinis EEG *biofeedback* tetap stabil dan mungkin membaik dari waktu ke waktu. Hal ini berbeda untuk pengobatan saat ini seperti terapi dengan obat dan terapi perilaku seperti yang dijelaskan dalam penelitian MTA. Namun perlu penelitian kontrol dengan skala yang lebih besar, dan studi terkontrol dengan tindak lanjut jangka panjang untuk meneliti pernyataan ini lebih lanjut.⁴¹ Tujuan dari EEG *biofeedback* adalah mengurangi gejala utama ADHD. Termasuk meningkatkan perhatian, mengurangi impulsif, dan mengendalikan perilaku hiperaktif, selain itu EEG *biofeedback* juga menghasilkan efek jangka panjang.²⁷

Efek samping EEG *biofeedback*

Efek samping kadang-kadang dapat terjadi selama terapi EEG *biofeedback* dan praktisi harus menyadari bahwa kadang-kadang efek negatif dapat terjadi, jika pelatihan tidak diawasi oleh tenaga terlatih dan bersertifikat profesional.^{31,45} Efek samping yang telah dilaporkan oleh beberapa dokter termasuk peningkatan kecemasan dan agitasi, sakit kepala, kelelahan, gangguan tidur, marah dan mudah tersinggung, menangis dan emosional labil, *enuresis*, peningkatan depresi, peningkatan gejala somatik (termasuk *tics* dan berkedut), kejang, dan disorientasi sementara.³³

Namun, penyedia layanan EEG *biofeedback*, sebagai profesi yang berhubungan dengan kesehatan harus memantau mengenai efek samping atau reaksi merugikan yang mungkin muncul. Ketika efek samping atau efek negatif terjadi, penyedia harus mendokumentasikan, mendiskusikannya dengan klien, dan mengambil tindakan yang tepat untuk memulihkan efek negatif secepat mungkin. Tindakan tersebut dapat termasuk memodifikasi protokol EEG *biofeedback*, memverifikasi jumlah atau frekuensi perawatan, memanfaatkan terapi *adjunctif*.³³

Ada potensi untuk menjadi mudah marah, murung, dan hiperaktivitas pada saat obat stimulan dan EEG *biofeedback* digabungkan. Hal ini dapat terjadi bersamaan dengan peningkatan aktivasi kortikal, menunjukkan dosis stimulan mungkin perlu dikurangi atau dihilangkan. Kadang-kadang, pasien melaporkan sakit kepala, kelelahan, dan/atau *dizziness* setelah terapi.³²

Perlu diperhatikan bahwa pasien dengan riwayat epilepsi harus hanya menerima EEG *biofeedback* dari

praktisi yang berpengalaman dalam EEG *biofeedback* untuk gangguan kejang.^{32,35} EEG *biofeedback* memiliki potensi untuk mengurangi atau meningkatkan ambang kejang, tergantung pada frekuensi dan lokasi sensor yang digunakan.⁴⁶

RINGKASAN

EEG *biofeedback* adalah terapi yang bermanfaat untuk anak dengan ADHD, ditunjukkan dengan pencapaian level 5: *efficacious dan specific*. EEG *biofeedback* terbukti memperbaiki perilaku, perhatian, fungsi kognitif anak ADHD. Terjadi perbaikan pola QEEG pada anak ADHD setelah pelatihan EEG *biofeedback*.

EEG *biofeedback* mempunyai efek yang sama dengan obat stimulan untuk ADHD. Tidak ada perbedaan dalam keberhasilan terapi EEG *biofeedback* yang didapatkan antara anak dengan pengobatan dan anak yang tanpa pengobatan, maka EEG *biofeedback* dapat dimanfaatkan sebagai kombinasi dengan terapi farmakologis. EEG *biofeedback* juga terbukti mempunyai efek jangka panjang sampai 6 bulan.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. ADHD: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation and Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescent. *Pediatrics*. 2011;128:1-16.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition TR. Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical Practice Guideline Diagnosis and Evaluation of the Child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 2000;105(5):1158-1170.
4. Spencer T, Biederman J, Wilens T, et al. Adult with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controversial diagnosis. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:59-68.
5. Brown TR, Wendy SF, James MP, et al. Prevalence and assessment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Primary care setting. *Pediatrics*. 2000;107(3):44-49.
6. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2004;13:7-30.
7. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P, et al. Long-acting medications for the hyperkinetic disorders, A systematic review and European treatment guideline. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2006;XX no.X.
8. Daley D. Attention deficit hyperactivity disorder: a review of the essential facts. *Child: Care, Health & Development*. 2005;32(2):193-204.
9. Rains A, Scahill L. Psychopharmacology notes. New long acting Stimulant in children with ADHD. *JCAPN*. 2004;17(4).
10. Sunohara GA, Malone MA, Rovet J, et al. Effect of Methylphenidate on Attention in Children with Attention

- Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): ERP Evidence. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21(2):218-227.
11. Nissen SE. 2006. ADHD Drugs and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2006; 354:1445-1448.
 12. Gordon MJ. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder Handbook. Physician's guide to ADHD* 2nd ed. Illionis, USA: Springer; 2010.
 13. Monastra VJ. 2005. Electroencephalographic biofeedback (neurotherapy) as a treatment for attention deficit hyperactivity disorder: rationale and empirical foundation. *Child Adolesc Psychiatric Clinics of North America*. 2005;14:55-82.
 14. Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff H. Stimulant medications. *Journal Am Academi Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(5):503-512.
 15. Harding KL, Judah RD, Gant C. Out-come-based comparison of Ritalin versus food suplemen treated children with ADHD. *Altern Med Re*. 2003;1(8):319-330.
 16. Butnik SM. Neurofeedback in adolescent and adult with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Clinical Psychology*. 2005;61(5):621-625.
 17. Arns M, Ridder S, Strehl U, et al. Efficacy of Neurofeedback Treatment in ADHD: The Effects on Inattention, impulsivity and hyperactivity: A meta-analysis. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2009;40(3):180-189.
 18. Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, et al. Is neurofeedback an efficacious treatment for ADHD? A randomised controlled clinical trial. *J Child Psychol Psychiatry*. 2009; 50(7):780-789.
 19. Sherlin L, Arns M, Lubar J, et al. A Position Paper on Neurofeedback for the Treatment of ADHD. *Journal of Neurotherapy*. 2010;14:66-78.
 20. Barkley RA. The Executive function and selfregulation: An envoluntary Neuropsychological perspective. *Europsychologi review*. 2001;11:1-29.
 21. Rappley MD. Attention Deficit-hyperactivity disorder. *N Eng J Med*. 2005;352:165-173.
 22. American Academy of pediatrics. *Clinical Practice Guideline: Treatment of the School-aged Child with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Pediatrics. 2001; 108:1033-1044.
 23. Swanson J. Compliance with stimulants for attention-Deficit/Hiperactivity Disorder Issues and Approach for Improvement. *CNS Drugs*. 2003;17(2):117-131.
 24. Monastra VJ, Monastra DM, George S. The effects of stimulant therapy, EEG biofeedback, and parenting style on the primary symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2002;27: 231-249.
 25. Clarke RA, Robert JB, Rory MC, Mark S. EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology*. 2001;112:2098-2105.
 26. Fox DJ, Tharp DF, Fox LC. Neurofeedback: An Alternative and Efficacious Treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Applied Psychophysiology and biofeedback*. 2005;30:365-373.
 27. Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A Review of Electrophysiology in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Qualitative and quantitative Electroencephalography. *Clinical Neurophysiology*. 2003;114:171-183.
 28. El-Sayed EM. *Brain Maturation Cognitive Tasks, and Qantitative Electroencephalography: A Study in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)*. Stockholm: Karolinska Institutet. Department of Woman and Child Health. Child and Adolescent Psychiatric Unit; 2002.
 29. Loo SK, Barkley RA. Clinical utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder. *Applied Neuropsychology*. 2005;1:64-76.
 30. Hughes JR, John ER. Conventional and Quantitative electroencephalography in Psychiatri. *Jurnal Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(2):190-208
 31. Nazari MA. EEG Findings in ADHD and the Application of EEG Biofeedback in Treatment of ADHD. *Current Direction in ADHD and Its Treatment*. In Tech. 2012; p. 269-286.
 32. Pandhita G, Sutarni S, Nuradyo D. *Gambaran EEG Quantitative Electroencephalography (QEEG) sebagai prediktor respon terapi Methylphenidate dalam penatalaksanaan Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) pada anak (Tesis)*. Yogyakarta: Bagian Ilmu Saraf FK UGM; 2005.
 33. Clarke RA, Robert JB, Rory MC, et al. EEG difference between good and poor responden to methylphenidate and dexamphetamine in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Clinical Neurophysiology*. 2002;113:194-205.
 34. Hammond DC, Davis GB, Gluck, G, et al. Standarty of Practice for Neurofeedback and neurotherapy: a Position Paper of the International Society for Neurofeedback & research. *Journal of Neurotherapy*. 2011;15:54-65.
 35. Linden M, Habib T, Radojevic V. A controlled study of the effects of EEG biofeedback on cognition and behavior of children with attention deficit disorder and learning disabilities. *Biofeedback and Self Regulation*. 1996;21:35-49.
 36. Rossiter T. The effectiveness of neurofeedback and stimulant drugs in treating ADHD: Part I. Review of methodological issues. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2004;29,95-112.
 37. Nazari MA, Wallois F, Aarabi A, Berquin P. Dynamic Changes in Quantitative Electroencephalogram during Continuous performance test in Children with Attention-deficit/hyperactivity Disorder. *Int. J. Psychophysiol*. 2011;81(3):230-236.
 38. Duric NS, Assmus J, Gundersen, D, et al. Neurofeedback for the treatment of chilgren and adolescent with ADHD ; Randomized and controlled clinical trial using parental report. *BMC Psychiatry*. 2012;12:107.
 39. La vague TJ, Hammond DC, Trudeau D, et al. Template for developing guidelines for the evaluation of the clinical efficacy of psychophysiological intervention. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2002;27:273-281.
 40. Gevensleben H, Holl B, Albrecht, B, et al. Neurofeedback training in children with ADHD: 6-month followup of a randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(9):715-724.
 41. Molina BS, Hinshaw SP, Swanson JM, et al. Prospective follow-up of children treated for combined type ADHD in a multisite study. *J Am Child Adolesc Psych*. 2009;48(5):461-462.
 42. Leins U, Goth G, Hinterberger T, et al. Neurofeedback for children with ADHD: A comparison of SCP and theta/beta protocols. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2007;32:73-88.
 43. Gani C, Birbaumer N, Strehl U. Long term effects after feedback of slow cortical potentials and of theta-beta-amplitudes in children with attentiondeficit/hyperactivity disorder (ADHD). *International Journal of Bioelectromagnetics*. 2009;10:209-232.
 44. Hammond DC, Davis GB, Gluck G, et al. Standarty of Practice for Neurofeedback and neurotherapy: a Position Paper of the International Society for Neurofeedback & research. *Journal of neurotherapy*. 2011;15:54-65.
 45. Serman MB. Basic concepts and clinical findings in the treatment of seizure disorders with EEG operant conditioning. *Clin Electroencephalogr*. 2000;31:45-55.

Phenylpropanolamine sebagai faktor risiko stroke perdarahan

Phenylpropanolamine as a hemorrhagic stroke risk factor

Paryono*; Rusdi Lamsudin**; Pernodjo Dahlan***

*Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

**Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

***Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
phenylpropanolamine,
stroke hemorrhagic,
risk factor

Phenylpropanolamine (PPA) is widely used in common cold and appetite suppressant drugs. In a year, millions of phenylpropanolamine are consumed in United State and it is also the most commonly-used free drug. Since 1979, more than 30 cases of hemorrhagic stroke after the consumption of phenylpropanolamine had been reported. Walter et al. found that there is association between hemorrhagic stroke and the consumption of phenylpropanolamine as appetite suppressant drugs in women. However, so far there is no report in Indonesia yet. Objective this study was to understand if the using of phenylpropanolamine will increase the risk of hemorrhagic stroke. This is Case control study, All hemorrhagic stroke in men and women which were completed by Head CT Scan dan anamnesis data at neurological ward of Dr. Sardjito Hospital, Bethesda Hospital and PKU Muhammadiyah Hospital Yogyakarta. Each case and control group was 70 subjects. The history of PPA was taken by interview. The univariate analysis of hemorrhagic stroke risk factors had been measured by using Mantel-Haenszel in order to get OR with CI 95% and the significant level. The multivariate analysis had been measured by using Logistik Regression in order to confirm the bias factor. All analysis had been done by using Software SPSS versi 7.5. The univariate analysis showed that the significant risk factors of hemorrhagic stroke are : age group of 65-7 years OR 2.89 (95%CI 1.5-4.62) $p = 0.017$; three months of hypertension OR 2.159(95% CI 1.80-2.583) $p = 0.005$; six months OR 4.098 (95%CI 1,27-13.15) $p = 0.006$; 12 months OR 4.80 (95%CI 1.82-12.82) $p = 0.000$; >24 months OR 25.64 (1.65-200) $p = 0.000$; the increase of blood pressure during admission: moderate diastolic OR 3.37 (95%CI 1.03 - .12.04) $p = 0.001$; severe diastolic OR 45.45 (95%CI 14.7-1428.5) $p = 0.000$; moderate systolic OR 4.80 (95%CI 1.03-12.04) $p = 0.000$; severe systolic OR 100 (95%CI 12.82-1000) $p = 0.000$; the history of previous stroke OR 2.09 (95%CI 1.75-2.48) $p = 0.006$. The multivariate analysis of 24 months hypertension showed significance, $p = 0.002$, meanwhile the other risk factors showed no significant result, $p > 0.05$. The conclusion of the study is that PPA is not significant as a hemorrhagic stroke risk factor. Other risk factors such as history of hypertension >24 months and moderate to severe diastolic have strong association as the hemorrhagic stroke risk factors.

ABSTRAK

Kata Kunci:
phenylpropanolamine,
stroke hemorrhagic,
risk factor

Phenylpropanolamine (PPA) umumnya terdapat dalam obat batuk pilek dan penghilang nafsu makan. Setiap tahun berjuta-juta dosis phenylpropanolamine dikonsumsi di Amerika Serikat dan merupakan salah satu obat bebas yang paling sering digunakan. Sejak tahun 1979 lebih dari 30 kasus telah dilaporkan terjadinya perdarahan intrakranial setelah mengkonsumsi phenylpropanolamine. Walter et al., telah melaporkan hubungan stroke perdarahan pada wanita dengan penggunaan phenylpropanolamine dalam obat penekan nafsu makan. Namun belum ada penelitian tersebut terhadap PPA yang beredar di Indonesia. Penelitian ini untuk mengetahui apakah penggunaan phenylpropanolamine meningkatkan risiko terjadinya stroke perdarahan. Rancangan penelitian ini menggunakan study kasus kontrol. Semua penderita stroke perdarahan baik laki-laki dan perempuan yang disertai hasil head-CT scan dan dilakukan anamnesis di Bangsal Saraf RSUP Dr. Sardjito, RS Bethesda, dan RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Dengan jumlah kasus dan kontrol masing-masing 73 orang. Riwayat penggunaan PPA dilakukan wawancara tentang penggunaan obat-obat yang mengandung PPA. Dilakukan analisis univariat masing-masing faktor risiko stroke perdarahan untuk mendapatkan OR, CI 95% dari OR dan tingkat signifikansi dengan test Mantel-Haenszel. Untuk menghitung faktor pengganggu digunakan analisis multivariat stepwise logistik regression dengan menggunakan

Software SPSS versi 7.5. Dari hasil analisis univariat didapatkan faktor risiko stroke perdarahan yang signifikan adalah kelompok umur 65-74 tahun OR 2,89 (95%CI 1,05-4,62) $p = 0,017$; riwayat hipertensi 3 bulan OR 2,159 (95%CI 1,80-2,583) $p = 0,005$; 6 bulan OR 4,098 (95%CI 1,27-13,15) $p = 0,006$; 12 bulan OR 4,80 (95%CI 1,82-12,82) $p = 0,000$; >24 bulan OR 25,64 (1,65-200) $p = 0,000$; peningkatan tekanan darah saat masuk RS diastolik sedang OR 3,37 (95%CI 1,03-12,04) $p = 0,001$; diastolik berat OR 45,45 (95%CI 14,7-1428,5) $p = 0,000$; tekanan sistolik sedang OR 4,80 (95%CI 1,03-12,04) $p = 0,000$; tekanan sistolik berat OR 100 (95%CI 12,82-1000) $p = 0,000$; riwayat stroke sebelumnya OR 2,09 (95%CI 1,75-2,48) $p = 0,006$. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa riwayat hipertensi 24 bulan OR 166,6, $p = 0,002$. Faktor risiko yang lain menunjukkan $p > 0,05$. Ringkasan penelitian ini adalah faktor risiko PPA tidak signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan, riwayat hipertensi >24 bulan, tekanan darah diastolik sedang berat mempunyai hubungan yang kuat sebagai faktor risiko perdarahan.

Correspondence:

Paryono, email: paryono63@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

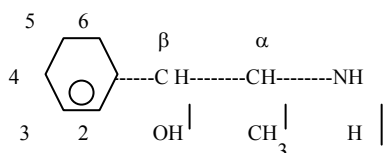
Menurut WHO MONICA Project (1995), stroke didefinisikan sebagai gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda klinis fokal atau global yang berlangsung lebih dari 24 jam (kecuali akibat dari pembedahan atau kematian), tanpa tanda-tanda penyebab non vaskular, termasuk di dalamnya tanda-tanda perdarahan subaraknoid, perdarahan intraserebral, iskemia atau infark serebri.¹

Gejala perdarahan intraserebral ditandai dengan adanya perdarahan spontan ke dalam jaringan otak.² Perdarahan intraserebral adalah perdarahan primer yang berasal dari pembuluh darah dalam parenkim otak dan bukan disebabkan oleh trauma.³

Faktor risiko yang paling banyak sebagai penyebab stroke perdarahan adalah hipertensi yaitu antara 24,6-68,5 persen.⁴ Faktor risiko lain adalah aneurisma, malformasi arteriovenosa, diskrasia darah, terapi antikoagulan, tumor otak yang tumbuh cepat, amiloidosis serebrovaskular, angitis granulomatosa dan vaskulitis lainnya, infark hemoragik, merokok, alkoholisme, obat-obat simpatomimetik (kokain, efedrin, pseudoefedrin dan phenylpropanolamin), ataupun idiopatik.^{5,6,7}

Phenylpropanolamine (PPA) dapat diklasifikasikan dalam agen sistem saraf otonom, simpatomimetik, dekongestan hidung, agen sistem saraf pusat dan anoreksia. Zat tersebut merupakan bahan yang digunakan dalam obat batuk pilek sebagai dekongestan hidung, penghilang nafsu makan dan membantu diet. Produk ini paling banyak dijual bebas. Struktur dasarnya adalah epinefrin.⁸

Phenylpropanolamin



Farmakodinamik phenylpropanolamine secara tidak langsung sebagai simpatomimetik dengan lebih dominan efek adrenergik perifer seperti pada epinefrin, tetapi aksinya lebih lama dan lebih sedikit stimulasi sistem saraf pusat. Aksi phenylpropanolamine adalah menstimuli reseptor alfa adrenergik (eksitatori) dari otot polos pembuluh darah yang menyebabkan vasokonstriksi dan memucatnya mukosa hidung serta menekan pusat nafsu makan di sistem saraf pusat.

Phenylpropanolamine adalah suatu vasokonstriktor sehingga dapat menyebabkan pembuluh darah kontriksi atau mengecil, akibatnya aliran darah dalam tubuh sedikit dan tekanan pembuluh darah lebih tinggi. Hal ini dapat mengakibatkan ruptur pembuluh darah dan perdarahan tidak terkontrol. Jika hal ini terjadi di otak akan mengakibatkan stroke perdarahan, yaitu perdarahan di dalam otak. Perdarahan intraserebral terjadi dalam beberapa menit sampai beberapa jam setelah penggunaan obat-obat simpatomimetik, sebagian besar lokasinya terdapat di subkortikal.⁹

Lima puluh persen dari kasus yang dilaporkan mengalami *transient hypertension*, spasme dan dilatasi arteri intrakranial yang multifokal pada pemeriksaan angiografi. Meskipun akhir-akhir ini sering didapatkan adanya vaskulitis atau arteritis, tetapi tidak ada bukti histologis dan gambaran angiografi yang menunjukkan pengaruh dari phenylpropanolamine tetapi mungkin karena spasme multifokal akibat sekunder dari phenylpropanolamine. Pendapat ini didukung oleh penemuan yang sama yaitu adanya gambaran abnormal pada angiografi pada penggunaan obat-obat simpatomimetik, seperti efedrin, pseudoefedrin dan phenylpropanolamine.^{9,10,11,12,13,14,15}

Penggunaan dosis phenylpropanolamine 75 mg akan meningkatkan tekanan darah sistolik 31,14 mmHg dan diastolik 20,5 mmHg dengan melalui peningkatan tahanan pembuluh darah dan volume curah jantung.¹⁶ Berdasarkan hasil penelitian secara *randomized*

controlled trial (RCT) disimpulkan bahwa penggunaan dosis phenylpropanolamine 150 mg (jumlah dari 2 kali makan) meningkatkan secara bermakna tekanan darah.¹⁷

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah penggunaan phenylpropanolamine pada obat-obat flu di Indonesia dapat menyebabkan stroke perdarahan.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian kasus kontrol (*case control study*), yaitu dengan membandingkan penderita stroke perdarahan dengan penderita bukan stroke. Pemilihan rancangan ini untuk membuktikan relevansi terjadinya suatu penyakit tertentu yang disebabkan karena adanya faktor tertentu dari individu tersebut.¹⁸ Pemilihan penelitian kontrol kasus mempunyai alasan yaitu peneliti memilih sampelnya dari kasus dan kontrolnya yang potensial, di mana hipotesisnya mengarah etiologi pada kedua kelompok, sedapat mungkin kasus dan kontrol mendekati sama, kecuali faktor risiko yang diteliti.¹⁹

Kasus diambil dari empat rumah sakit di Yogyakarta, yaitu RSUP Dr Sardjito Yogyakarta, RS PKU Muhammadiyah, dan RS Bethesda. Kasus diambil dari semua penderita yang didiagnosis sebagai stroke perdarahan intraserebral atau perdarahan subaraknoid dengan menggunakan CT scan kepala.

Kriteria terpakai adalah semua stroke perdarahan baik laki-laki maupun perempuan yang berumur lebih dari 34 tahun yang diagnosis ditegakkan dengan menggunakan CT scan kepala dan dirawat di tiga rumah sakit di Yogyakarta.

Kriteria tidak terpakai dalam penelitian ini adalah penderita stroke perdarahan yang tidak dapat dilakukan wawancara dalam 30 hari, trauma kepala, hematoma epidural dan subdural, tumor intrakranial, kelainan darah, peminum alkohol, terapi trombolitik, munculnya gejala stroke pertama setelah dirawat selama 30 hari dan penderita yang menolak.

Ijin penelitian untuk setiap kasus diminta dari dokter yang merawat dan jika diijinkan maka peneliti melakukan wawancara tentang data yang diperlukan.

Kelompok kontrol diambil dari penderita bukan stroke yang dirawat di Bangsal Saraf di tiga RS di Yogyakarta tersebut di atas, baik yang masuk melalui UGD maupun Poliklinik Penyakit Saraf pada periode yang sama, baik laki-laki maupun perempuan yang selesai wawancara dalam waktu 30 hari dari kasus stroke untuk memperkecil perbedaan waktu kemungkinan terpapar phenylpropanolamine, kecuali penderita menolak dan mengalami gangguan kesadaran. Kriteria tak terpakai kelompok kontrol sama dengan kelompok kasus.

Penderita yang masuk kriteria mengisi formulir persetujuan. Selama mengisi semua subjek (kasus dan kontrol) diberi tahu bahwa penelitian dilakukan untuk mencari sebab dari stroke pada pasien tanpa secara khusus menyebut phenylpropanolamine atau faktor risiko lain. Kemudian dilakukan wawancara dengan kuesioner. Subjek yang tidak bisa berbahasa Indonesia harus menggunakan penerjemah. Wawancara dilakukan di rumah sakit tetapi bisa juga dilakukan di rumah.

Tahap pertama wawancara adalah menetapkan *focal time* untuk setiap kasus. Satuan waktunya dengan hari kalender dan ditandai dari *onset* gejala yang mendukung diagnosis stroke perdarahan dan menyebabkan penderita mencari pengobatan. Penentuan *focal time* ini sangat penting, sebab paparan phenylpropanolamine dibatasi oleh hubungan waktu (hanya paparan yang terjadi sebelum *focal time* yang relevan dianalisis). Beberapa pasien dengan perdarahan subaraknoid dan intraserebral mengalami nyeri kepala saat beberapa jam atau hari sebelum *onset* gejala yang mendorong mencari pengobatan.^{20,21}

Sebab dari nyeri kepala yang tidak diketahui mungkin disebabkan perdarahan kecil.²¹ Sehubungan dengan hal tersebut, untuk pasien dengan nyeri kepala seperti itu dimodifikasi *focal time* sebagai waktu *onset* dari nyeri kepala hebat. *Focal time* untuk setiap kontrol di *match* dalam hari dalam minggu dan waktu dari hari yang berhubungan *focal time* kasus. Dilakukan wawancara kontrol subjek dalam tujuh hari setelah tanggal ini.

Penelitian ini menggunakan kuesioner yang berisi data klinis, dan informasi obat dari semua subjek. Subjek ditanyakan untuk mengingat, informasi obat yang digunakan selama dua minggu sebelum *focal time*, subjek ditanyakan juga apakah mereka menggunakan obat-obat khusus aspirin, antikoagulan dan pil diet. Juga ditanyakan tentang obat, nama dagang dan mencatat kandungan phenylpropanolamine yang terdapat dalam bungkus.

Pada penelitian ini digunakan formulasi *unmatch case control study* dengan rumus sebagai berikut: diasumsikan bahwa proporsi penggunaan phenylpropanolamine pada kelompok kontrol adalah 30 persen, jadi $p_0 = 0,30$, $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,10$ dan $OR = 3$ maka $n = 73$. Sehingga jumlah sampel kasus 73 orang dan jumlah kontrol 73 orang.

Variabel tergantung adalah stroke perdarahan, variabel bebas meliputi: riwayat stroke sebelumnya, hipertensi, usia, jenis kelamin, hipokolesterolemia, merokok, peminum alkohol, phenylpropanolamine. Batasan variabel meliputi stroke perdarahan didefinisikan menurut WHO (1995) dengan pemeriksaan *head-CT scan*, riwayat stroke sebelumnya berdasarkan anamnesis dan gejala sisa, hipertensi didefinisikan bila tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg, diastolik ≥ 90 mmHg.

Hipokolesterolemia: <140 mg/dl, merokok didefinisikan sebagai aktivitas menghisap rokok minimal 1 batang perhari, berhenti merokok apabila pada masa lampau pernah merokok dan sejak 1 bulan terakhir tidak merokok, dan termasuk tidak merokok apabila sebelum dan hingga saat ini tidak pernah merokok, riwayat minum alkohol: ringan bila <1 kali/hr, sedang 1-2 kali/hr, berat >2 kali/hr, sangat berat >5 kali/hr,^{22,23} definisi paparan PPA adalah penggunaan phenylpropanolamine sebelum *focal time*. Semua dilakukan analisis kecuahi pertama kali. Penggunaan PPA yang pertamakali dianalisis jika penggunaannya dalam 24 jam sebelum *focal time* dan tidak menggunakan produk lain serupa selama 2 minggu sebelumnya. Untuk menjaga konsistensi group yang tidak terpapar ditetapkan bahwa subjek tersebut tidak menggunakan produk yang berisi PPA dalam waktu 1 bulan sebelum *focal time*.

Penderita yang masuk penelitian diperiksa oleh peneliti kemudian diagnosis ditegakkan setelah ada hasil konfirmasi dari dokter ahli yang didukung hasil pemeriksaan CT *scanning* kepala. Kelompok kontrol diambil dari penderita baru yang didiagnosis bukan stroke yang dirawat di bangsal yang sama dengan kelompok kasus, usia lebih dari 30 tahun serta memenuhi kelompok kontrol. Pada kelompok kasus dan kontrol dilakukan wawancara untuk mencari adanya faktor risiko stroke perdarahan dan riwayat penggunaan phenylpropanolamine pemeriksaan tekanan darah, pemeriksaan fisik dan neurologis serta laboratorium. Wawancara dan pemeriksaan tekanan darah dilakukan oleh residen Ilmu Penyakit Saraf.

Dilakukan analisis statistik univariat masing masing faktor risiko stroke perdarahan untuk mendapatkan OR, CI 95% dari OR dan tingkat signifikansi dengan cara λ^2 (*chi squares*). Sedangkan untuk menghitung faktor pengganggu, secara simultan dan menyeluruh digunakan analisis *multivariate stepwise logistik regression*.¹⁸

HASIL

Kelompok kasus penderita stroke perdarahan yang masuk dalam penelitian ini sebanyak 73 orang, dan kelompok kontrol sebanyak 73 orang. Kedua kelompok dirawat di bangsal RSUP Dr. Sardjito, RS PKU Muhammadiyah, dan RS Bethesda Yogyakarta. Waktu penelitian dimulai dari bulan September 2001 hingga bulan Juni 2002 (10 bulan). Diagnosis stroke ditegakkan berdasarkan *head-CT scan*. Kelompok kontrol terdiri atas *low back pain* (LBP), tetraparesis, paraparesis, iskialgia, vertigo, epilepsi .

Anamnesis diperoleh dari pasien. Karakteristik kelompok kasus dan kelompok kontrol dapat dilihat pada tabel 1.

Pada kelompok kasus terbanyak pada kelompok umur 55–64 th (41,1%) dan paling sedikit pada kelompok umur 35–44 th (12,3%). Sedangkan pada kelompok kontrol terbanyak pada kelompok umur 45–55 th dan terkecil pada kelompok umur 65–74 th. Frekuensi jenis kelamin laki-laki lebih besar (69,9%), baik pada kelompok kasus (67,1%) dan kelompok kontrol (72,6%) (Tabel 1).

Untuk status perkawinan yang paling banyak adalah status menikah (92,5%). Janda (2,1%), duda (3,4%) dan tidak kawin (2,1%). Distribusi tempat pengambilan kasus dan kontrol paling banyak berasal dari RSUP Dr. Sardjito (67,1%), RS Bethesda (20,5%) dan RS PKU Muhammadiyah (12,3%).

Diagnosis untuk kelompok kontrol dari yang terbanyak adalah LBP (84,9%), *space occupying process*

Tabel 1. Karakteristik data kelompok kasus dan kontrol

Variabel	Kasus N = 73	%	Kontrol N = 73	%	Jumlah Total	%
Jenis kelamin						
1. laki	49	67,1	53	72,6	102	69,9
2. perempuan	24	32,9	20	27,4	44	30,1
Umur (th)						
1. 35 – 44	9	12,3	27	37	36	24,7
2. 45 – 54	19	26	16	21,9	35	24
3. 55 – 64	30	41,1	24	32,9	54	37
4. 65 - 74	15	20,5	6	8,2	21	14,4
Status perkawinan						
1. kawin	68	93,2	67	91,8	135	92,5
2. janda	2	2,7	1	1,4	3	2,1
3. duda	2	2,7	3	4,1	5	3,4
4. tidak kawin	1	1,4	2	2,7	3	2,1
Tempat sampel						
1. RSS	49	67,1	49	67,1	98	67,1
2. PKU	9	12,3	9	12,3	18	12,3
3. Bethesda	15	20,5	15	20,5	30	20,5
Diagnosis						
1. ICH	73	100			73	50
2. LBP			62	84,9	62	42,5
3. Iskialgia			2	2,7	2	1,4
4. Para paresis			1	1,4	1	0,7
5. Tetra paresis			3	4,1	3	2,1
6. SOP			3	4,1	3	2,1
7. Vertigo			1	1,4	1	0,7
8. Epilepsi			1	1,4	1	0,7
Kesadaran						
1. Sadar	73	100	73	100	146	100
2. tidak sadar						
Tekanan sistolik						
1. < 139	5	6,8	61	83,6	66	45,2
2. 140 – 159	5	6,8	3	4,1	8	5,5
3. 160 – 179	23	31,5	5	6,8	28	19,2
4. > 180	40	54,8	4	5,5	44	30,1
Tekanan diastolik						
1. < 89	1	1,4	58	79,5	58	40,4
2. 90 – 99	6	8,2	7	9,6	13	8,9
3. 100 – 109	13	17,8	4	5,5	17	11,6
4. >110	53	72,6	4	5,5	57	39

(SOP) (4,1%), tetraparesis (4,1%), iskialgia (2,7%), paraparesis, epilepsi dan vertigo masing masing (1,4%). Distribusi untuk tekanan darah sistolik saat masuk rumah sakit kelompok kasus dari yang paling banyak adalah hipertensi berat (56,2%), sedang (30,1%), ringan (8,2%), normal (5,5%) dan untuk tekanan darah diastolik adalah hipertensi berat (72,6%), sedang (17,8%), ringan (8,2%), normal (1,4%). Sedangkan untuk kelompok kontrol tekanan darah sistolik dari yang paling banyak adalah normal (89%), hipertensi sedang (8,2%), berat (1,4%), ringan (1,4%).

Riwayat mulai hipertensi kelompok kasus dari yang paling banyak adalah sejak 12 bulan (30,1%), 24 bulan atau lebih (26,9%), 6 bulan (19,2%), 3 bulan (12,9%) dan yang tidak ada riwayat hipertensi (12,3%). Sedangkan kelompok kontrol adalah tidak ada riwayat hipertensi (84,9%), 12 bulan (8,2%), 6 bulan (5,5%), 24 bulan atau lebih (1,4%). Riwayat minum alkohol pada kelompok kasus dari yang paling banyak adalah tidak ada riwayat minum alkohol (94,5%), sebanyak 1-2 btl/hr (2,7%), 1btl/hr (1,4%), lebih dari 2 btl/hr (1,4%). Sedangkan pada kelompok kontrol adalah tidak ada riwayat minum alkohol >2 btl (97,3%), 1 – 2 btl/hr (1,4%), < 1btl/hr (1,4 %)

Kadar kolesterol saat di rumah sakit untuk kelompok kasus dari yang terbanyak adalah normal (67,1%), hiperkolesterolemia (26%), hipokolesterolemia (6,8%). Pada kelompok kontrol adalah normal (73,3%), hiperkolesterolemia (23,3%), hipokolesterolemia (3,4%).

Riwayat merokok pada kelompok kasus dari yang paling banyak adalah tidak ada riwayat merokok (87,7%), >20 btg/hr (6,8%), 11–20 btg/hr (4,1%), 1–10 btg/hr (1,4%). Pada kelompok kontrol adalah tidak ada riwayat merokok (53,4%), >20 btg/hr (8,2%). Untuk riwayat minum obat yang mengandung PPA dalam 1 minggu sebelum sakit pada kelompok kasus adalah 15,1% dan kelompok kontrol adalah 11%.

Dosis yang dipakai pada kelompok kasus rata-rata 65,00 mg dan kelompok kontrol 46,42 mg (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil analisis *independent sample T test* jumlah dosis PPA & jendela waktu

Status	N	Rerata dosis/wkt	St Deviasi	St Error mean	p
PPA (+)					
1. Kasus	11	65,00	15,000	4,522	0,05
2. Kontrol	7	46,42	30,744	11,622	
Jendela waktu (jam)					
1. Kasus	11	11,636	17,608	5,309	0,41
2. Kontrol	7	16,428	16,551	6,255	

Dalam tabel 3 dapat dilihat analisis univariat untuk tiap–tiap faktor risiko stroke (Mantel Haenzel) dan

analisis multivariat antara faktor risiko yang signifikan dilakukan dengan *stepwise logistic regression* (Tabel 3). Interpretasi hasilnya adalah sebagai berikut:

Faktor risiko lamanya riwayat hipertensi signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan dengan estimasi untuk lamanya 3 bulan OR 2,02 (95%CI 1,80–2,58), 6 bulan OR 4,09 (95%CI 1,27–13,15), 12 bulan OR 4,807 (95%CI 1,82–12,82), >24 bulan OR 25,64 (95%CI 3,28–200) $p < 0,05$, dan setelah dilakukan analisis multivariat hanya yang mempunyai riwayat hipertensi lebih dari atau sama dengan 24 bulan dengan estimasi OR 17,331, $p = 0,03$.

Faktor risiko tekanan darah sistolik saat masuk rumah sakit derajat sedang dan derajat berat signifikan untuk analisis univariat dengan estimasi dan tidak signifikan setelah dilakukan analisis multivariat. Faktor risiko tekanan darah diastolik saat masuk rumah sakit signifikan untuk derajat sedang dan berat pada analisis univariat dan tetap signifikan setelah dilakukan analisis multivariat untuk estimasi tekanan diastolik derajat OR 24,93, $p = 0,013$ dan tekanan diastolik >110 OR 166,66, $p = 0,002$.

Faktor risiko riwayat stroke signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan pada analisis univariat dengan estimasi OR 2,09 (95%CI 1,758–2,489; $p = 0,006$) dan tidak bermakna pada analisis multivariat.

Faktor risiko kelompok umur 65–74 tahun signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan pada analisis univariat dengan estimasi OR 2,89 (95%CI 0,05–7,93, $p < 0,05$). Tetapi pada analisis multivariat tidak lagi signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan.

PEMBAHASAN

Metode yang penulis gunakan dalam penelitian ini adalah studi kontrol kasus untuk mengetahui peranan PPA dalam obat batuk pilek sebagai risiko stroke perdarahan. Dipilihnya metode ini karena tidak memerlukan waktu yang lama, biaya yang lebih murah dan lebih kecil terjadi *drop out* tetapi diperlukan persyaratan yang cukup ketat dalam pemilihan kontrol, kasus dan pengambilan data.²⁴ Untuk mendekati persamaan antara kasus dan kontrol dilakukan dengan cara: 1) dilakukan *matching* pada variabel, 2) diambil subjek kontrol dari bangsal yang sama, 3) dipilih subjek yang tidak mempunyai probabilitas terkena stroke, 4) dianalisis faktor risiko lain secara statistik, 5) pengambilan subjek diambil secara berurutan, dan 6) pada periode waktu yang sama.^{24,25} Pada penelitian ini tidak dilakukan randomisasi dan pada analisis univariat terdapat perbedaan pada 2 kelompok yang bermakna pada variabel kelompok umur 65–74 tahun, riwayat hipertensi, tekanan darah diastolik derajat sedang dan berat, tekanan darah sistolik derajat sedang

Tabel 3. Hasil analisis univariat untuk tiap-tiap faktor risiko stroke (Mantel Haenzel)

Faktor risiko	Kasus n=73	Kontrol n=73	OR	95 %CI	X2	p
Jenis kelamin						
1. laki-laki	49	53	1,29	0,66–2,67	0,520	0,285
2. perempuan	24	20				
Umur						
1. 35 – 44	9	27	1,57	0,774–3,19	1,574	0,105
2. 45 – 54	19	16	1,42	0,72 – 2,80	1,058	0,147
3. 55 – 64	30	24	2,89	1,05 – 7,93	4,505	0,017
4. 65 - 74	15	6				
Rw hipertensi						
1. Tidak ada	9	62	2,15	1,80 – 2,58	10,735	0,005
3. 3 bln	9	-	4,09	1,27 – 12,15	6,337	0,006
4. 6 bln	14	4	4,80	1,82 – 12,82	11,312	0,000
5. 12 bln	22	6	25,64	3,28 – 200	18,771	0,000
6. > 24 bln	19	1				
Kadar kolesterol						
1. Normal	50	57	4,16	0,45 – 38,46	1,864	0,086
2. Hipokolester	4	1	1,36	0,62 – 2,94	0,610	0,216
3. Hiperkoleste	19	15				
Rw. Stroke						
1. Ya	6	-	2,09	1,75– 2,48	6,257	0,006
2. Tidak	67	73				
Riwayat mekok						
1. ya	44	34	1,74	0,90 – 3,33	2,753	0,048
3. tidak	29	39				
Jenis rokok						
1. Sigaret	41	32	1,28	0,21 – 6,77	0,669	0,385
2. Tingwe	3	2				
Lama merokok (tahun)						
1. < 10	6					
2. 10 – 19	10	7	1,176	0,39 – 3,49	0,860	0,385
3. 20 – 29	22	21	1,113	0,64 – 3,83	0,978	0,166
4. >30	6	6	1	0,38 – 4,48	1,344	0,225
Jumlah rokok (batang)						
1. tidak	29	39				
2. 1 – 10	18	16	1,145	0,40 – 1,88	0,120	0,368
3. 10 –20	19	12	1,760	0,25 – 1,27	1,890	0,089
4. > 20	7	6	1,166	0,27 – 2,68	0,070	0,390
Tekanan sistolik						
1.< 139	5	60	1,726	0,13 – 2,53	q,529	0,238
2.140 – 159	5	3	6,250	0,61 - 16,32	14,317	0,000
3.160 – 179	23	6	20,833	6,89 - 62,50	42,160	0,000
4.> 180	40	4				
Tekanan diastolik						
1. < 89	1	63	3,174	0,61 – 16,39	2,116	0,078
2. 90 – 99	6	2	3,731	1,03 – 12,04	5,393	0,001
3. 100 – 109	13	4	45,454	14,70– 142,82	69,100	0,000
4. > 110	53	4				
Rw. Alkohol						
1. Tidak	69	71	1	0,06 – 16,29	0	0,05
2. < 1 btl/hr	1	1	2,028	0,84 – 5,56	0,340	0,280
3. 1 – 2 btl/hr	2	1	2,012	1,70 – 2,37	1,007	0,158
4. > 2 btl/hr	1	-				
Riwayat obat Flu						
1. ya	38	32	1,391	0,72 – 2,66	0,988	0,160
2. tidak	35	41				
Lama PPA						
1.1 bulan	3	5	1,135	0,41 – 3,08	0,620	0,402
3 bulan	12	11	1,194	0,25 – 2,73	0,870	0,385
4.6 bulan	8	6	1,926	0,58 – 6,66	1,079	0,188
5.12 bulan	10	7	1,464	0,15 – 3,10	0,246	0,310
6.>24 bulan	5	3				
Riwayat PPA 1minggu						
1.ya	11	7	1,673	0,61 – 4,58	1,014	0,157
2.tidak	62	66				

Tabel 4. Hasil analisis multivariat (*stepwis logistic regression*)

Faktor Risiko	β	SE	Exp(β)	df	<i>p</i>
Umur 65 – 74 th	1,288	0,881	3,636	1	0,143
Hipertensi sejak 3 bln	8,755	27,928	500	1	0,753
Hipertensi sejak 6 bln	1,342	0,978	3,831	1	0,170
Hipertensi sejak 12 bln	1,512	0,978	3,831	1	0,138
Hipertensi \geq 24 bulan	2,852	1,320	17,543	1	0,030
Riwayat Stroke	5,917	34,983	371,58	1	0,865
Tek sistolik 160 – 179	1,082	1,580	2,951	1	0,468
Tek. sistolik \geq 180	1,455	1,756	4,286	1	0,407
Tek diastolik 100 – 109	3,216	1,303	24,997	1	0,013
Tek. diastolik \geq 110.	5,016	1,626	166,666	1	0,002

dan berat pada pemeriksaan saat masuk RS, dan riwayat stroke sebelumnya ($p < 0,05$). Hal tersebut dapat sebagai faktor pengganggu sehingga harus dilakukan analisis multivariat.

Karena pada penelitian menggunakan daftar pertanyaan yang memerlukan kualitas daya ingat dan pemahaman setiap kata yang ada dalam daftar pertanyaan, maka daftar pertanyaan yang dipergunakan dilakukan *reability test* pada *strength of agreement*-nya (Kappa: 1) dan telah digunakan dalam penelitian sebelumnya.^{19,26}

Pada penelitian ini dalam memperoleh informasi penggunaan obat yang mengandung PPA penulis membatasi waktu dalam 2 minggu sebelum terjadi serangan stroke untuk kelompok kasus dan saat masuk rumah sakit untuk kelompok kontrol, hal tersebut dilakukan untuk menghindari *bias* informasi dan telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya.²⁶ Namun demikian penulis tetap menganalisis informasi penggunaan obat batuk pilek dan lamanya mengkonsumsi obat tersebut untuk meminimalkan faktor perancu dalam penelitian ini. Dari hasil analisis statistik didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada kedua kelompok sampel ($p > 0,05$). Pada penelitian ini dari hasil analisis univariat penggunaan PPA tidak berbeda bermakna sebagai faktor risiko stroke perdarahan, begitu juga tentang jumlah dosis PPA yang digunakan didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna antara kelompok kontrol dan kasus. Namun demikian mempunyai kecenderungan bahwa didapatkan jumlah dosis yang lebih besar pada kelompok kasus ($p = 0,056$).

Pada penelitian sebelumnya tentang penggunaan PPA sebagai faktor risiko stroke dengan studi kontrol kasus, dinyatakan bahwa pada penggunaan PPA sebagai penekan nafsu makan berbeda bermakna sebagai faktor risiko stroke perdarahan tetapi tidak berbeda bermakna pada penggunaan PPA sebagai obat batuk pilek.²⁶ Berbeda dengan beberapa laporan kasus sebelumnya yang mendapatkan kasus terjadinya stroke perdarahan setelah mengkonsumsi obat yang mengandung PPA,^{17,27} dan PPA dengan cafein.^{28,29,30,31,32}

Dari beberapa laporan kasus stroke perdarahan intraserebral terjadi setelah minum obat simpatomimetik,³³ PPA dengan efedrin.³⁴ Sampai saat ini belum ada penelitian tentang besarnya dosis yang didapat sebagai faktor risiko stroke perdarahan. Hal ini terjadi karena jumlah dosis yang dikonsumsi di bawah dosis yang dapat meningkatkan tekanan darah secara bermakna (rerata dosis yang dikonsumsi 65 mg pada kasus dan 46,42 mg pada kontrol dengan $p > 0,05$). Ada satu penelitian secara *randomized controlled trial* didapatkan hasil bahwa penggunaan dosis PPA 150 mg dalam 2 kali minum meningkatkan tekanan darah secara bermakna.¹⁷

Kelompok umur 65-74 tahun pada penelitian ini merupakan faktor risiko stroke pada analisis univariat, tetapi tidak bermakna pada analisis multivariat. Dilaporkan kasus stroke kelompok umur 65-74 tahun jumlah kasusnya terbanyak.³⁵ Analisis hubungan antara kejadian stroke dengan kelompok umur tertentu, hasilnya hanya kelompok 65-74 tahun saja yang bermakna dengan kejadian stroke.³⁶

Peningkatan tekanan darah saat masuk rumah sakit dan riwayat hipertensi pada analisis univariat bermakna sebagai faktor risiko stroke, sedangkan pada analisis multivariat hanya peningkatan tekanan darah diastolik berat dan riwayat hipertensi lebih dari 24 bulan yang bermakna sebagai faktor risiko stroke. Pada penelitian Lamsudin dijumpai riwayat hipertensi tetap bermakna pada analisis multivariat.¹⁹ Hasil yang sama dilakukan oleh Iribarren *et al.*⁴² dan berbeda dengan yang dilakukan oleh Leppala *et al.*³⁷

Riwayat merokok pada penelitian ini tidak bermakna pada analisis multivariat sebagai faktor risiko perdarahan intraserebral. Hasilnya sama yang dilakukan oleh Juvella *et al.*²² dan Thrift,³⁸ dengan $p > 0,05$. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Juvella *et al.* dan Longstreth *et al.*²³ riwayat merokok bermakna sebagai faktor risiko perdarahan subaraknoid.

Riwayat stroke sebelumnya bermakna sebagai faktor risiko stroke pada analisis univariat dan tidak bermakna pada analisis multivariat. Berbeda dengan hasil studi

kontrol kasus sebelumnya menunjukkan bahwa stroke sebelumnya secara bermakna sebagai faktor risiko stroke berikutnya.⁴⁰ menurut WHO (1989) kejadian stroke sebelumnya merupakan faktor risiko yang tinggi untuk terjadinya stroke ulang.

Kadar kolesterol baik yang hipokolesterolemia maupun yang hiperkolesterolemia tidak signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan. Pada penelitian sebelumnya tentang hipokolesterolemia sebagai faktor risiko stroke perdarahan intra serebral dengan studi kontrol kasus tidak signifikan.^{41,42} Penelitian lain oleh Iribaren, dengan studi kohort hipokolesterolemia merupakan faktor risiko stroke perdarahan intraserebral pada kelompok umur 65 tahun atau usia tua.³⁶ Sandoval *et al.* dengan studi retrospektif menyatakan bahwa hipokolesterolemia signifikan sebagai faktor risiko stroke perdarahan intraserebral pada kelompok umur <40 tahun.⁴³ Yano *et al.* menyatakan bahwa hipokolesterolemia signifikan berpengaruh pada terjadinya stroke perdarahan intraserebral di samping faktor usia, tekanan darah, asam urat, rokok dan alkohol.⁴⁴

RINGKASAN

Dari penelitian studi kontrol–kasus yang telah dilakukan di RSUP Dr. Sardjito, RS PKU Muhammadiyah dan RS Bethesda Yogyakarta dapat disimpulkan bahwa konsumsi PPA yang ada dalam obat batuk pilek tidak bermakna sebagai faktor risiko stroke perdarahan, sedangkan beberapa faktor risiko lainnya terbukti berpengaruh kuat kejadian stroke perdarahan, yaitu riwayat hipertensi sebelumnya ≥ 24 bulan dan peningkatan tekanan darah diastolik sedang dan berat.

Untuk mengetahui secara lebih mendekati kebenaran faktor risiko PPA pada stroke perdarahan sekaligus mengetahui besarnya dosis PPA, maka langkah yang paling baik adalah menggunakan metode studi *cohort* dan melakukan penyetaraan secara ketat, sehingga bias yang mungkin timbul bisa dihindari.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Recommendations on stroke Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Stroke*. 1989;20:1407-1431.
2. Gilroy J & Hollyday P L. Basic Neurology. New York: Mac Millan Publishing Co. Inc; 1982.
3. Aliyah A, Kuswara E F, Limoa R A & Wuysang G. Gangguan peredaran darah otak (Stroke). Harsono (ed): *Kapita Selekta Neurology*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 1993.
4. Widjaya D. *Perdarahan intraserebral primer (non traumatic), patofisiologi, diagnosis dan penatalaksanaan*. Surabaya: Lab/UPF Ilmu Penyakit Saraf FK Unair RSUD Dr. Soetomo; 1988.
5. Lindsay K W, Bone I, Callender R. Cerebrovascular disease. In: Lindsay: *Neurology and neurosurgery illustrated*. London: Churchill Livingstone; 1986.
6. Adams R D & Victor M.. Cerebrovascular Diseases. In: RD. Adams & M. Victor (es): *Principle of Neurology*. 5th edition. Singapore: Mc. Graw Hill Book Co; 1995.
7. Laurien, Taunisen, Gabriel JE, Rinkel, Ale Algra, van Gijn. Risk factor for subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 1996;27:544-549.
8. Brian B, Hoffinan RJ, Letkowits. Catecholamines sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. *The pharmacological Basis of Therapeutics* Edit IX Vol 1 . Joel G.Hardman, Lee E.Limbird., 1996
9. Kase CS, Foster T, Reed JE, Spatz EL, Girgism GN. Intracerebral hemorrhage and phenylpropanilamine use. *Neurology*. 1987;37:399-404.
10. Ryu SJ, Lin SK. Cerebral arteritis associated with oral use of phenylpropanolamine: report of a case. *J-Formos-Med-Assoc*. 1995;94(1-2):53-55.
11. Glick R, Hoying J, Cerullo L, Perlman S. Phenylpropanolamine an over-the-counter drug causing central nervous system vasculitis and intracerebral hemorrhage. Case report and review. *Neurosurgery*. 1987; 20:969-974.
12. Stoessl AJ, Young GB, Feasby TE. Intracerebral hemorrhage and angio-graphic beading following ingestion of catecholaminergics. *Stroke* 1985;16:734-736.
13. Fallis RJ & Fisher M. Cerebral vasculitis and hemorrhage associated with phenylpropanilamine. *Neurology*. 1985;35:405-407.
14. Forman HP, Levin S, Steward B, Patel M, Feinstein S. Cerebral vasculitis and hemorrhage in an adolescent taking diet pills containing phenyl-propanilamine: case report and review of literature. *Pediatrics*. 1998;83:737-741.
15. Brust JC. Clinical, radiological, and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with drug abuse. *Stroke*. 1993;24:1129-1135.
16. Pentel PR, Asinger RW, Benowitz NL. Propanolol antagonism of phenylpropanolamine-induced hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37(5):488-494.
17. Lake CR, Zaloga G, Bray J, Rosenberg D, Chertnow B. Transient hypertension after two phenylpropanolamine diet aids and the effects of caffeine: a placebo-controlled follow-up study. *Am J Med*. 1989;86(4):427-432.
18. Sclesemann JJ. *Case Control Studies. Design. Coduct, Analysis*. New York: Oxford University Press; 1982.
19. Lamsudin R. *Algoritma Stroke Gadjah Mada*. (Disertation) Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 1997.
20. Mayer PI, Awad IA, Todor R. Misdiagnosis of symptomatic cerebral aneurysme: prevalence and correlation without come at four institutions. *Stroke*. 1996;27:1558-1563.
21. Edlow JA & Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Eng J Med*. 2000;342:29-36.
22. Juvela S, Hilbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk Faktors for aneurismal subarachnoid Haemorrhage. *Stroke*. 1993; 24:639–646.
23. Longstreth JR, Nelson LM, Koepsell TD, Belle GV. Cigarette Smoking Alcohol Use, and Subarachnoid Haemorrhage. *Stroke*. 1992;23:1242–1249.
24. Lamsudin R. *Well controlled and less well controlled hypertension in stroke patients in Yogyakarta Indonesia*. A thesis Submitted for Master of Medical Scine degree in clinical Epidemiology. New Castle: University of New Castle; 1990.
25. Walter NK, Catherine MV, Lawrence MB, Joseph PB, Thomas B, Edward F. Phenylpropanolamin and the risk of hemorrhagic stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343:1826-1832.
26. Morgan JP. 1986. *Phenylpropanolamine. A critical analysis of reported adverse reaction* McDowell JR., Leblanc HJ..

- Phenylpropanilamine and cerebral hemorrhage. *The western Journal of Medicine* 1985;142:688-691
27. Kikta DG, Deveraux MW, Chandar K. Intracranial hemorrhages due to phenylpropanilamine. *Stroke*. 1985;16:510-512.
 28. Kokkinos J, Levin SR. Stroke. *Neurol Clin*. 1993;11:577-590.
 29. Johnson DA, Etter HS, Reeves DM. Stroke and phenylpropanolamine use. *Lancet*. 1983;970.
 30. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different Risk Faktor for Different Stroke subtype Association of Blood Pressure. Cholesterol and Antioxidants. *Stroke*. 1999;30:2535–2540.
 31. Leppala JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different Risk Faktor for Different Stroke subtype Association of Blood Pressure. Cholesterol and Antioxidants. *Stroke*. 1999;30:2535–2540.
 32. Kase CS. Intracerebral hemorrhage. In: WG Bradley & Caplan L (eds), *Neurology in clinical practice*. The neurological disorders. KOTA?: Butterwort- Heinemman; 1991.
 33. Gelma CR, Rumack BH, Hutchinson TA. DRUGDEX System. Englewood: MICROMEDEX, Inc.; 2000.
 34. Bernstein E & Diskant BM. Phenylpropanolamine: apotentially hazardous drug. *Annals of Emergency Medicine*. 1982;11:311-315.
 35. Chung YT, Hung DZ, Hsu CP, Yang DY, Wu TC. Intracerebral hemorrhage in a young woman with arteriovenous malformation after taking diet control pills containing phenylpropanilamine: a case report. *Chinese Medical Journal*. 1998;61: 432-435.
 36. Edlow JA & Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Eng J Med*. 2000;342:29-36.
 37. Humberstone PM. Hypertension and cold remedies. *British Medical Journal*. 1969;1:846
 38. Thrift AG, Mcneil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk Faktors for cerebral Haemorrhage in The era of Well controlled hypertension. *Stroke*. 1996;27:2020–2025.
 39. King J. Hypertension and cerebral haemorrhage after Trimolets ingestion. *Medical Journal of Australia*. 1979;2:258.
 40. Linn FHH, Wijdick EFM, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FAC, Bartelds AIM, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Lancet*. 1994;344:590-593.
 41. Oole JF. Intracerebral hemorrhage. In: JF Toole: *Cerebrovascular disorders*, 4th ed. St Louis:nama percetakannya? ; 1990
 42. Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M, Claxto AJ, Sidney S. Low total serum cholesterol and intracerebral Haemorrhage Stroke. Is The Association to elderly Men. *Stroke*. 1996;27:1993–1998.
 43. Juvela S, Hilbom M, Palomaki H. Risk faktor For spontaneous Intracerebral Haemorrhage. *Stroke*. Tahun?; 26:1558–1564
 44. Jick H, Aselton P, Hunter JR. Phenylpropanolamine and cerebral haemorrhage. *Lancet*. 1995;101.