

Berkala NeuroSains

DAFTAR ISI

Nyeri pada individu lanjut usia: perubahan fisiologis serta pilihan analgesik yang rasional

Whisnu Nalendra Tama, Abdullah Syafiq Edyanto, Yudiyanta

53-59

Clinical and EEG features of patients with ictal EEG pattern

Ria Damayanti, Machlulis Husna, Akhmad Syahrir

60-62

Hubungan rasio neutrofil limfosit dengan keparahan *taxane induced peripheral neuropathy* pada pasien kanker payudara

Hanandyasto Angganindya Pratama, Samekto Wibowo, Sekar Satiti, Kartika Widayati

63-68

Perbandingan efektivitas parasetamol dengan kombinasi parasetamol-vitamin B untuk menurunkan intensitas nyeri akut nonneuropatik

Roy Ariady, Yudiyanta, Paryono

69-75

Tingkat keparahan stroke iskemik sebagai faktor risiko *late-onset seizure*

Diyana Anita Sari, Indarwati Setyaningsih, Abdul Gofir

76-82

Pengaruh durasi pemberian fenitoin terhadap gangguan fungsi eksekutif pada pasien epilepsi tonik klonik

Kinanti Sekarsari, Astuti, Ismail Setyopranoto

83-90

Efikasi *repetitive transcranial magnetic stimulation* sebagai terapi epilepsi refrakter

Baruno Adi Christianoro, Harsono, Cempaka Thursina

91-98

Patofisiologi neuralgia pascaherpetika (tinjauan biologi molekuler)

Aditya Putra Priyahita, Sekar Satiti, Yudiyanta

97-102

Nyeri pada individu lanjut usia: perubahan fisiologis serta pilihan analgesik yang rasional

Pain in older adults: physiological changes and rational use of analgesic

Whisnu Nalendra Tama*, Abdullah Syafiq Edyanto*, Yudiyanta*

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

ABSTRACT

Keywords:
pain management,
elderly,
analgesics

The etiology of pain in the elderly includes degenerative changes, metabolic disorders, and malignancy. In general, the elderly pain threshold increases, but pain tolerance threshold decreases. Pain assessment plays an important role in satisfactory pain management. However, the elderly is often uncooperative and have cognitive impairment. The Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate (PACSLAC) and DOLOPLUS 2 methods can be used to assess pain in the elderly.

The aging process can cause pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Delayed gastric emptying, decreased liver function, decreased plasma protein binding, as well as decreased muscle mass and fat affect pharmacokinetic changes in the elderly. Pharmacodynamic changes in the elderly include a decrease in the number of neurons in the pain modulation system and changes in the number and function of receptors. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly need to be considered to prevent side effects occurrence.

The combination of pharmacological and non-pharmacological therapies can be used in the elderly pain management. Various types of pharmacological therapies can be used, including non-opioid analgesics—including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and paracetamol—, opioids, and adjuvant drugs such as antiepileptics and antidepressants. This literature review aims to discuss various changes in the elderly that can affect pain management as well as an overview of appropriate analgesic selection for older adults.

ABSTRAK

Kata kunci:
manajemen nyeri,
orang lanjut usia,
analgesik

Etiologi nyeri pada lansia meliputi perubahan degeneratif, gangguan metabolik, dan keganasan. Secara umum pada lansia ambang batas deteksi nyeri meningkat, tetapi ambang toleransi menurun. Penilaian nyeri memegang peranan penting dalam keberhasilan manajemen. Namun demikian, lansia sering tidak kooperatif dan terjadi gangguan kognitif. Metode Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate (PACSLAC) dan DOLOPLUS 2 dapat digunakan untuk penilaian nyeri pada lansia.

Proses penuaan dapat menyebabkan perubahan farmakokinetik maupun farmakodinamik pada lansia. Perlambatan pengosongan lambung, penurunan fungsi hepar, penurunan afinitas terhadap protein pengikat di plasma, serta penurunan massa otot dan lemak mempengaruhi perubahan farmakokinetik pada lansia. Perubahan farmakodinamik pada lansia meliputi penurunan jumlah neuron pada sistem modulasi nyeri serta perubahan jumlah dan fungsi reseptor. Perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik pada lansia perlu menjadi pertimbangan untuk mencegah risiko efek samping.

Kombinasi terapi farmakologi dan nonfarmakologi dapat digunakan sebagai manajemen nyeri. Berbagai jenis terapi farmakologis dapat digunakan, antara lain analgesik nonopioid—termasuk non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) dan parasetamol—, opioid, serta obat ajuvan seperti antiepilepsi dan antidepresi. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas berbagai perubahan dalam individu lanjut usia yang dapat mempengaruhi manajemen nyeri serta gambaran umum pemilihan obat analgesik yang tepat bagi kelompok tersebut.

Correspondence:
whisnunalendra@ugm.ac.id

PENDAHULUAN

Peningkatan pembangunan berbagai bidang termasuk kesehatan meningkatkan angka harapan hidup masyarakat. Pada tahun 2013, sebanyak 8,9% penduduk Indonesia berusia 60 tahun ke atas. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat hingga 21,4% pada tahun 2050.¹ Di tingkat global, pada tahun 2010 diperkirakan sebesar 8% dari populasi dunia berusia 65 tahun ke atas dan diperkirakan akan menjadi 16% pada tahun 2050.²

Banyaknya jumlah penduduk lanjut usia menjadi tantangan tersendiri karena meningkatnya permasalahan kesehatan pada kelompok tersebut. Nyeri merupakan salah satu keluhan yang cukup sering dijumpai pada individu lanjut usia (lansia). Diperkirakan hampir 60% dari kelompok usia tersebut memiliki keluhan nyeri.³ Hal ini dapat bersifat akut maupun kronis dan dapat bersumber dari berbagai proses patologi terutama penyakit degeneratif. Risiko terjadinya nyeri kronis juga meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Penilaian nyeri yang tidak memadai, adanya kondisi komorbid, perubahan fisiologis dan metabolisme pada lansia, serta perubahan ambang batas dan sensitivitas terhadap nyeri dapat menyebabkan penanganan nyeri tidak optimal.^{3,4} Berbagai hal tersebut perlu menjadi pertimbangan dalam menangani nyeri pada lansia agar dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas berbagai perubahan pada lansia yang mempengaruhi manajemen nyeri serta gambaran umum pemilihan analgesik yang tepat bagi lansia.

DISKUSI

Etiologi nyeri pada individu lanjut usia

Perubahan degeneratif pada sistem muskuloskeletal seperti osteoarthritis atau osteoporosis menjadi penyebab nyeri tersering pada lansia. Nyeri muskuloskeletal serta nyeri *myofascial* ikut berkontribusi meningkatkan kejadian nyeri.⁴ Sebagai contoh, kejadian nyeri punggung kronis pada usia >65 tahun jauh lebih tinggi dibanding usia 16-24 tahun.⁵

Pada lansia penyakit metabolik degeneratif serta gangguan nutrisi cukup banyak ditemukan. Kedua kondisi tersebut dapat berkontribusi menjadi penyebab nyeri pada lansia seperti neuropati diabetik ataupun nutrisi. Lansia juga sering mengalami gangguan keseimbangan sehingga rentan mengalami trauma dan fraktur yang juga akan menimbulkan nyeri. Beberapa kondisi nonkanker lain yang cukup sering menyebabkan nyeri pada lansia antara lain neuralgia pascaherpes, neuralgia trigeminal, serta nyeri pascastroke.⁵

Kondisi keganasan yang juga cukup sering didapatkan pada usia lanjut menyebabkan banyaknya nyeri kanker pada kelompok usia ini. Diperkirakan lebih dari 80% penderita kanker mengalami rasa nyeri

dan lebih dari setengahnya adalah orang berusia 70-91 tahun. Golongan ini secara fungsional mengalami ketergantungan dan sebagian mengalami depresi, yang mungkin dapat disebabkan kanker itu sendiri atau rasa nyeri akibat kanker.⁶

Perubahan persepsi nyeri

Pada lansia diperkirakan terdapat perubahan dalam ambang batas deteksi maupun toleransi terhadap nyeri, meskipun hasil dari berbagai studi masih belum dapat menghasilkan kesimpulan yang seragam. Ambang batas deteksi nyeri, yaitu nilai stimulus terkecil yang diperlukan untuk seseorang menyatakan bahwa suatu stimulus menyebabkan nyeri, diperkirakan mengalami perubahan seiring dengan bertambahnya usia. Suatu literatur menyatakan bahwa ambang batas deteksi nyeri suhu (*thermal pain*) tidak berhubungan dengan pertambahan usia sedangkan ambang batas untuk nyeri tekan (*pressure pain*) bisa naik maupun turun.⁷ Literatur lain yang menyimpulkan hasil dari beberapa studi eksperimental dan menyatakan bahwa secara umum ambang batas deteksi nyeri suhu dan nyeri tekan meningkat seiring bertambahnya usia, sedangkan untuk stimulasi elektrik tidak menunjukkan perubahan.⁸ Perbedaan ambang batas antara stimulus suhu dan tekan dengan stimulus elektrik ini diperkirakan berhubungan dengan perbedaan dalam proses penghantaran impuls. Stimulus elektrik dapat secara langsung mengaktifkan serabut aferen primer tanpa melewati suatu reseptor, sedangkan pada dua jenis stimulus sebelumnya memerlukan aktivasi reseptor. Pada lansia terdapat perubahan morfologi maupun fungsi dari reseptor nosiseptif di kulit, termasuk reseptor nyeri suhu dan tekan. Hal ini dapat mempengaruhi perbedaan ambang batas stimulus suhu dan tekan dibandingkan elektrik.⁹ Ambang batas terhadap stimulus nyeri iskemik eksperimental secara umum menunjukkan penurunan, sehingga terjadi peningkatan sensitivitas.^{4,8} Perubahan persepsi nyeri juga diperkirakan terjadi untuk stimulus nyeri yang berasal dari organ viseral. Pada lansia terdapat pengurangan sensitivitas terhadap nyeri viseral seperti pada angina pektoris atau nyeri abdomen karena infeksi abdominal.⁹

Pada lansia terjadi perubahan ambang batas toleransi nyeri, yaitu stimulus terendah yang diperlukan untuk membuat seseorang tidak dapat menahan nyeri atau meminta stimulus dihentikan. Sebagian besar lansia mengalami penurunan ambang batas toleransi nyeri. Berbagai faktor selain pertambahan usia diperkirakan berkontribusi terhadap perubahan ini, antara lain faktor sosial, hubungan interpersonal, serta kondisi psikiatri-psikologi sehingga dalam manajemen nyeri pada lansia juga perlu mempertimbangkan hal-hal tersebut.^{4,8-10}

Perubahan sistem somatosensoris

Pada lansia terjadi beberapa perubahan dalam sistem somatosensori yang menghantarkan stimulus nyeri, baik di tingkat perifer maupun sentral. Pada tingkat perifer dapat terjadi perubahan pada aspek struktural, biokimiawi, dan fungsional dari sistem aferen primer. Secara struktural terjadi perubahan pada kondisi kulit serta nosiseptor, baik yang berada di kulit maupun di lokasi lainnya. Serabut saraf sensoris bermielin maupun tanpa mielin mengalami proses degenerasi seiring dengan bertambahnya usia. Hal ini dapat menyebabkan penurunan densitas serabut saraf tepi serta perlambatan kecepatan hantar saraf tepi pada lansia.^{7,11} Secara biokimiawi terdapat perubahan jumlah beberapa neurotransmitter yang berperan dalam proses nyeri. Berdasarkan studi pada manusia ditemukan bahwa substansi P mengalami penurunan di beberapa tempat seperti kulit, epitelium nasal, serta ganglion radiks dorsal segmen lumbal dan torakal. Neurotransmitter *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) juga mengalami penurunan di mesenterium berdasarkan studi pada hewan coba. Kedua komponen biokimiawi tersebut merupakan neurotransmitter utama dalam transmisi nosiseptif.¹¹ Perubahan secara fungsional juga pernah dilaporkan oleh beberapa penulis. Dalam penghantaran nyeri, serabut C menjadi serabut utama pada lansia, sedangkan pada orang dewasa muda terdapat tambahan input dari serabut A-delta. Terdapat kemungkinan perubahan selektif serabut A-delta pada lansia sehingga fungsi peringatan dini dari serabut tersebut menurun.^{7,11,12} Pada lansia terjadi peningkatan sitokin proinflamasi (*tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-8 (IL-8)) setelah pemberian stimulus nyeri baik dingin maupun panas. Selain itu, puncak peningkatan sitokin antiinflamasi (IL-4, IL-5, dan IL-10) terjadi lebih lambat pada lansia dibandingkan dengan dewasa muda.¹³

Perubahan juga ditemukan pada jaras nyeri di sentral seiring dengan pertambahan usia. Efektivitas mekanisme kontrol nyeri endogen diperkirakan menurun pada lansia.^{4,8} Telah banyak diketahui bahwa di daerah batang otak terdapat area *periaqueductal grey matter* (PAG) yang mengatur nyeri. Banyak opioid dan reseptornya yang ditemukan pada area ini. Selain itu, area ini juga memberikan serabut inhibitorik ke kornu dorsalis medula spinalis yang dimediasi oleh beberapa neurotransmitter seperti serotonin dari *nucleus raphe magnus*, *norepinefrin* dari *locus coeruleus*, dan asetilkolin. Pada lansia terjadi kematian neuron disertai gliosis yang menyebabkan penurunan jumlah neuron dan pada akhirnya mengakibatkan gangguan fungsi *descending inhibition* ini.^{7,8}

Perubahan juga terjadi pada sistem limbik. Pada korteks prefrontal dan *cinguli anterior* terdapat penurunan jumlah reseptor GABA, opioid, serotonin, dan beberapa katekolamin sehingga menurunkan efektivitas *descending*

inhibition. Perubahan pada GABA dan glutamat di korteks prefrontal diperkirakan mempengaruhi sumasi stimulus nyeri sehingga mempengaruhi persepsi nyeri. Berbagai perubahan yang telah dibahas menunjukkan bahwa berbagai aspek biokimiawi pada modulasi nyeri mengalami penurunan.^{7,11}

Penilaian nyeri pada lanjut usia

Anamnesis, pemeriksaan intensitas nyeri, dan pemeriksaan fisik yang sesuai dengan etiologi nyeri perlu dilakukan dengan baik untuk memahami perjalanan alamiah nyeri serta merencanakan manajemen dan edukasi pada pasien. Berbagai metode penilaian intensitas nyeri secara umum dapat digunakan pada lansia yang masih kooperatif. Metode yang cukup efektif dan dapat diselesaikan dengan baik oleh sebagian besar lansia antara lain *Verbal Descriptor Scale* (VDS), *Numeric Rating Scale* (NRS), *Facial Pictorial Scale*, dan *Wong-Baker Faces Pain Scale*. Metode *McGill Pain Questionnaire* (MPQ) juga menilai komponen lain yang terlibat dalam nyeri seperti sensori dan afektif. Komponen MPQ cukup panjang dan memakan waktu yang relatif lama sehingga tidak dapat ditoleransi oleh sebagian lansia. Sebagai alternatif, MPQ versi pendek (MPQ-*short form* atau MPQ-SF) dapat digunakan.^{3,8} Hal lain yang perlu diingat adalah bahwa pada sebagian besar lansia terdapat penurunan fungsi pendengaran dan penglihatan sehingga metode pemeriksaan di atas sebaiknya disesuaikan dengan kondisi pasien seperti memperbesar cetakan huruf, mengeraskan suara pemeriksa, dan memastikan pemahaman pasien terhadap instruksi.⁴ Selain itu, pada lansia juga dapat terjadi gangguan fungsi kognitif, termasuk pada kemampuan berpikir abstrak, menyebabkan pemeriksaan di atas menjadi tidak valid dan sulit diselesaikan.¹⁴ Hal ini mengakibatkan kurang optimalnya pemeriksaan nyeri dan kegagalan manajemen nyeri.³

Klinisi yang melakukan observasi ekspresi wajah untuk menilai adanya rasa nyeri dapat memperoleh hasil pemeriksaan yang sesuai pada sekitar 80-90% dari uji coba.¹⁵ Untuk mendapatkan hasil yang lebih objektif pada pasien demensia dapat digunakan pemeriksaan dengan skala terstandar. Pada *Pain Assessment in Advanced Dementia* (PAINAD) *scale* terdapat pemeriksaan terhadap ekspresi wajah dan gerak tubuh untuk menilai nyeri. Pada instrumen DOLOPLUS 2 dilakukan penilaian terhadap tiga dimensi nyeri yaitu somatik, psikomotor, dan psikososial. Pemeriksaan lain yaitu *Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate* (PACSLAC) menilai ekspresi wajah terhadap nyeri, fungsi fisiologi, faktor sosial dan aktivitas harian pasien. Secara umum PACSLAC dan DOLOPLUS 2 nampaknya merupakan pemeriksaan yang lebih sesuai untuk lansia.¹⁴

Perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik pada lanjut usia

Perubahan fisiologis pada lansia mempengaruhi proses farmakokinetik dan farmakodinamik. Perubahan farmakokinetik seperti perlambatan pengosongan lambung dapat mempengaruhi kecepatan absorpsi obat serta meningkatkan risiko iritasi lambung. Penurunan fungsi hepar dan ginjal dapat berpotensi memperlambat waktu paruh obat di dalam darah. Hal ini terjadi karena metabolisme obat serta pembuangan komponen obat dari darah mengalami penurunan sehingga kadar obat dalam darah menjadi lebih lama. Penurunan afinitas obat terhadap protein pengikat di plasma juga berpotensi meningkatkan sirkulasi obat bebas dalam darah. Penurunan massa otot dan peningkatan lemak tubuh dapat menyebabkan akumulasi obat larut lemak, seperti diazepam, sehingga risiko efek sampingnya meningkat.⁴

Tabel 1. Perubahan farmakokinetik pada lansia

Proses Farmakokinetik	Perubahan fisiologi	Efek
Absorpsi	Perlambatan pengosongan lambung	Mempengaruhi kecepatan absorpsi ↑risiko iritasi lambung
Distribusi	↓afinitas obat terhadap protein pengikat ↑lemak tubuh	↑kadar obat bebas plasma akumulasi obat-obatan larut lemak
Metabolisme	↓fungsi hepar	↑waktu paruh
Ekskresi	↓fungsi ginjal	↑waktu paruh

Pada lansia terjadi beberapa perubahan pada sistem somatosensori seperti penurunan jumlah neuron serta perubahan jumlah dan fungsi reseptor pada sistem modulasi nyeri di sistem saraf pusat (SSP). Hal ini perlu dipertimbangkan karena beberapa obat yang digunakan dalam manajemen nyeri beraksi pada tingkat reseptor seperti reseptor opioid, serotonin, dan norepinefrin. Perubahan signifikan dalam proses farmakokinetik maupun farmakodinamik pada lansia perlu dipertimbangkan untuk mencegah risiko efek samping dari obat yang diberikan.^{7,11,16} Ringkasan perubahan farmakokinetik pada lansia dapat dilihat di tabel 1.

Pilihan pengobatan nyeri pada lanjut usia

Terapi farmakologis merupakan salah satu andalan dalam manajemen pasien nyeri kronis, termasuk pasien lansia. Terdapat berbagai jenis pengobatan yang dapat digunakan, antara lain analgesik nonopioid—termasuk *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) dan parasetamol—, opioid, serta obat ajuvan seperti antiepilepsi dan antidepresi.⁴ Panduan terapi farmakologi dari World Health Organization (WHO) berupa *analgesic step ladder* secara umum digunakan untuk manajemen nyeri terkait kanker. Namun demikian, prinsip dasar manajemen nyeri ini dapat diaplikasikan juga pada nyeri kronis nonkanker.⁵

Parasetamol sebagai obat analgesik nonopioid menjadi salah satu pilihan pertama dalam penanganan nyeri ringan hingga sedang pada lansia karena keamanannya.¹⁷ Obat ini banyak tersedia dengan harga yang relatif murah serta cukup efektif untuk beberapa kondisi nyeri seperti nyeri muskuloskeletal. Parasetamol dapat dikombinasikan dengan obat lain seperti opioid untuk menangani nyeri sedang hingga berat. Kombinasi ini diperkirakan cukup efektif dalam mengurangi intensitas nyeri serta bermanfaat dalam mengurangi jumlah opioid yang digunakan pasien sehingga meminimalkan risiko efek samping opioid.⁵

Absorpsi dan metabolisme parasetamol cukup baik sehingga meminimalkan interaksi dengan obat lain. Pada lansia tidak diperlukan penurunan dosis sehingga dosis awal 500 mg per 6-8 jam masih dapat ditoleransi. Dosis terapi maksimal sebesar 4 gram per hari, tetapi diperkirakan dosis di atas 2,6 gram per hari tidak memberikan manfaat analgesik tambahan. Dosis maksimal menjadi lebih rendah pada pasien dengan riwayat penyakit hepar, penurunan berat badan, atau rutin mengonsumsi alkohol. Risiko toksisitas pada ginjal meningkat pada penggunaan jangka panjang terutama jika dikombinasikan dengan NSAID (tabel 2).⁶

Obat nonopioid yang cukup sering digunakan selain parasetamol adalah golongan NSAID. Penggunaan jenis obat ini pada lansia harus disertai dengan pertimbangan yang matang karena dapat menimbulkan efek samping terhadap sistem gastrointestinal maupun renal.⁴ Diperkirakan sekitar 25% dari kejadian perdarahan

Tabel 2. Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian analgesik nonopioid

Analgesik	Kelebihan	Kekurangan	Keterangan
Parasetamol	Murah, aman, efektif	- Penggunaan jangka panjang+NSAID meningkatkan risiko toksisitas ginjal	- Dosis maksimal perlu diturunkan pada pasien dengan riwayat penyakit hepar, penurunan berat badan, atau rutin mengonsumsi alkohol
NSAID	Dapat diberikan secara topikal	- Meningkatkan risiko perdarahan saluran gastrointestinal - Meningkatkan risiko gagal ginjal	- Etodolak, ibuprofen, meloksikam lebih aman untuk lansia - Direkomendasikan diberikan bersama gastroprotektan - Menurunkan efektivitas aspirin

Keterangan: NSAID: *non-steroidal anti-inflammatory drugs*

lambung disebabkan oleh penggunaan NSAID.⁵ Penggunaan NSAID pada usia di atas 60 tahun meningkatkan risiko perdarahan lambung hingga 3-4% dan mencapai 9% pada pasien dengan riwayat perdarahan lambung. Beberapa NSAID menimbulkan efek samping gastrointestinal yang relatif lebih sedikit, antara lain etodolak, ibuprofen, dan meloksikam. Penggunaan rutin indometasin, ketorolak, piroksikam, dan asam mefenamat pada lansia sebaiknya dihindari. Efek samping NSAID terhadap lambung terutama disebabkan oleh inhibisi *cyclooxygenase-1* (COX-1) sehingga terjadi penurunan sintesis prostaglandin yang bersifat protektif terhadap lambung. Gastroprotektan seperti misoprostol (prostaglandin sintetis) dan omeprazole (*proton-pump inhibitor* (PPI)) dapat diberikan untuk mengurangi efek samping gastrointestinal.^{5,6} Obat NSAID meningkatkan risiko gangguan fungsi ginjal. Gangguan ini dapat berupa insufisiensi renal yang reversibel, retensi air dan natrium, hiperkalemia, nefritis interstisial, serta gagal ginjal akut. Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko gangguan fungsi renal akibat NSAID antara lain usia tua >75 tahun, perempuan, penyakit jantung kongestif, hipertensi, penggunaan diuretik, dehidrasi, riwayat ulkus lambung, dan riwayat penyakit ginjal.⁶ Inhibisi COX-1 oleh NSAID menurunkan sintesis prostaglandin yang berfungsi sebagai vasodilator di pembuluh darah ginjal. Hal ini menurunkan aliran darah ginjal sehingga terjadi penurunan filtrasi glomerulus, retensi air, dan gangguan fungsi ginjal.^{6,18}

Pasien yang memiliki riwayat kejadian kardiovaskular juga perlu menjadi perhatian klinisi dalam merencanakan pengobatan nyeri. Penggunaan NSAID bersamaan dengan aspirin dapat menurunkan efektivitas aspirin dalam proteksi sistem kardiovaskular. Obat NSAID dapat berkompetisi dengan aspirin untuk berikatan dengan COX-1 sehingga menyebabkan peningkatan tromboksan A₂ yang bersifat pro-agregasi. Penggunaan NSAID yang selektif terhadap *cyclooxygenase-2* (COX-2) memang secara teori memiliki risiko yang lebih rendah. Namun demikian, studi literatur menunjukkan bahwa secara klinis penggunaan NSAID selektif COX-2 tetap meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular baik pada penggunaan jangka panjang maupun pendek.¹⁸ Penggunaan NSAID secara topikal pada area yang mengalami nyeri mulai banyak digunakan dengan tujuan untuk meminimalkan efek samping. Suatu meta-analisis menunjukkan bahwa diklofenak topikal memiliki efektivitas yang relatif sama dengan sediaan oral pada osteoarthritis lutut dan tangan. Kejadian efek samping sistemik terutama pada sistem gastrointestinal lebih rendah pada pemberian topikal sehingga bermanfaat pada pasien lansia yang rentan mengalami efek samping serius.¹⁹

Beberapa panduan baik di Eropa maupun Amerika menunjukkan bahwa NSAID sebagai terapi nyeri pada lansia sebaiknya jarang diresepkan. Penggunaannya

harus disertai kewaspadaan tinggi terhadap berbagai efek samping. Jika memerlukan NSAID, disarankan menggunakan obat dengan durasi kerja pendek serta dosis serendah mungkin. Durasi pemberian juga sebaiknya jangka pendek atau diberikan jika diperlukan saja.^{6,18} American Geriatric Society (AGS) menyarankan penggunaan parasetamol sebagai pilihan utama dibandingkan NSAID terutama untuk terapi jangka panjang. Panduan terapi osteoarthritis dari European League Against Rheumatism (EULAR) dan National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) merekomendasikan pemberian parasetamol dan NSAID topikal sebagai pilihan sebelum memberikan NSAID oral. Berdasarkan panduan NICE, jika tetap memerlukan NSAID yang bersifat selektif terhadap COX-2, direkomendasikan untuk tetap diberikan gastroprotektan seperti PPI. Panduan dari American Heart Association (AHA) merekomendasikan untuk lebih memilih parasetamol, aspirin, tramadol, atau opioid kerja pendek daripada NSAID bagi pasien dengan riwayat atau risiko kardiovaskular.¹⁸

Penanganan nyeri intensitas sedang hingga berat yang tidak berespon dengan pemberian nonopioid secara umum hampir sama dengan orang dewasa muda. Pada kondisi ini secara teori opioid dapat digunakan. Potensi analgesik opioid secara umum bergantung pada afinitas terhadap reseptor serta jumlah reseptor yang diperlukan untuk menimbulkan efek analgesik.⁶ Perubahan fisiologi dan kondisi komorbid pada lansia harus menjadi perhatian dalam penggunaan opioid untuk mencegah efek samping yang tidak diharapkan.

Tabel 3. Efek samping opioid dan manajemennya

Efek samping	Manajemen
Konstipasi	Laksatif
Mual	Antiemetik, penurunan dosis
Sedasi, penurunan fungsi kognitif	Penurunan dosis
Mioklonus	<i>Opioid rotation</i>
Agitasi	Antipsikotik (haloperidol)
Depresi napas	Nalokson

Rekomendasi penggunaan opioid pada lansia secara umum mirip dengan NSAID yaitu dengan dosis kecil serta waktu paruh yang pendek. Morfin memiliki waktu paruh pendek sehingga dapat digunakan untuk menangani nyeri pada lansia. Dosis awal morfin pada lansia adalah 5 mg setiap 4-6 jam, tetapi dapat diturunkan jika diperkirakan memiliki risiko efek samping. Efek samping yang perlu diwaspadai pada lansia antara lain konstipasi, mual, sedasi, perburukan fungsi kognitif, mioklonus, delirium, serta depresi pernapasan (tabel 3). Penggunaan laksatif biasanya diperlukan bersamaan dengan penggunaan opioid untuk mencegah efek konstipasi. Pada efek samping mual biasanya tidak

dilakukan profilaksis. Namun, apabila terjadi efek samping, pemberian antiemetik atau penurunan dosis opioid dapat dipertimbangkan. Sedasi dan penurunan fungsi kognitif sesaat biasanya terjadi dalam 3-4 hari. Secara umum kondisi ini tidak memerlukan penanganan khusus atau jika diperlukan ditangani dengan penurunan dosis. Efek samping mioklonus biasanya terlewat dari pengamatan klinis. Eliminasi obat penyerta lainnya seperti *phenothiazine* atau *tricyclic antidepressant* biasanya dapat membantu. Jika kondisi masih berlanjut, maka diperlukan perubahan jenis opioid atau diberikan tambahan clonazepam, asam valproat, atau gabapentin. Pada pasien yang mengalami delirium diperlukan penurunan dosis jika nyeri mulai terkontrol, serta penghentian beberapa obat lain yang menyertai seperti benzodiazepine atau NSAID. Pada pasien dengan agitasi kadang diperlukan agen antipsikotik seperti haloperidol. Risiko depresi napas secara umum cukup rendah jika dosis awal rendah dan titrasinya bertahap. Depresi napas dapat terjadi pada gagal ginjal atau peningkatan dosis yang terlalu cepat sehingga opioid terakumulasi. Pada kondisi depresi napas diperlukan pemberian nalokson.^{4,6}

Obat antiepileptik seperti karbamazepin, gabapentin, dan pregabalin sering digunakan pada manajemen nyeri neuropatik. Pada lansia dengan gangguan ginjal, diperlukan penyesuaian dosis terhadap gabapentin dan pregabalin. Karbamazepin merupakan terapi lini pertama untuk trigeminal neuralgia. Gabapentin dan pregabalin direkomendasikan diberikan dalam jangka pendek (dua hingga empat bulan) untuk beberapa jenis nyeri neuropatik, seperti neuropati diabetik, nyeri neuropatik sentral setelah *spinal cord injury*, *post-herpetic neuralgia*, dan fibromialgia. Dosis gabapentin harus dititrasikan secara hati-hati dimulai dari 100-300mg per hari hingga maksimum 3600mg. Penggunaan benzodiazepin untuk lansia sangat terbatas karena dapat meningkatkan tendensi untuk jatuh dan penurunan kognitif. Biasanya penggunaan benzodiazepin hanya terbatas pada kondisi spasme otot, gelisah, dan nyeri yang bersamaan.²⁰

Terapi nonfarmakologi nyeri pada lanjut usia

Terapi nonfarmakologi harus selalu dipikirkan setiap menangani nyeri kronis. Kombinasi yang tepat dengan terapi nonfarmakologi diharapkan dapat meningkatkan efektivitas manajemen nyeri pada lansia serta mengurangi jumlah penggunaan obat sehingga risiko efek samping terapi farmakologi dapat dikurangi.⁴

Langkah pertama dalam terapi nonfarmakologi adalah edukasi kepada pasien. Edukasi harus meliputi kondisi penyakit, tujuan terapi, manfaat kombinasi terapi fisik, prognosis, serta penjelasan sederhana mengenai mekanisme penyakit. Walaupun tidak secara langsung mengurangi nyeri, pemberian pengetahuan yang cukup

dapat membantu pasien memahami manajemen serta menyesuaikan diri dengan kondisi yang dialami.²¹ Pendekatan seperti relaksasi, meditasi, *biofeedback*, terapi musik, atau *cognitive behavioral therapy* (CBT) dapat bermanfaat terutama pada nyeri kronis. Berbagai terapi tersebut membutuhkan pemahaman yang cukup oleh pasien sehingga sulit dilakukan pada pasien dengan gangguan kognitif.^{6,17,21}

Terapi fisik dan okupasi merupakan salah satu metode nonfarmakologi yang cukup sering digunakan terutama pada kasus nyeri di sistem muskuloskeletal. Terapi ini sering dilakukan bersama-sama dan dipandu oleh terapis sehingga dapat menimbulkan rasa senang dan nyaman secara sosial terutama pada lansia. Latihan fisik dapat mencegah atrofi otot dan tulang, memobilisasi sendi, serta mengurangi kontraksi otot yang menyebabkan nyeri. Terapi okupasi misalnya dengan alat bantu jalan (*walking aid*) atau alat lainnya dapat meningkatkan mobilitas serta memperbaiki aktivitas harian pasien. Secara umum kombinasi intervensi ini selain mengurangi rasa nyeri juga meningkatkan performa sosial dan kemandirian pasien.^{4,17} Walaupun menunjukkan manfaat, terapi fisik memiliki beberapa kekurangan yang berpotensi menyebabkan inefisiensi manajemen nyeri. Kekurangan terapi fisik antara lain manfaat terapi terbatas pada waktu latihan dan beberapa saat sesudahnya, pasien harus diantarkan ke tempat latihan fisik, serta adanya kondisi komorbid dapat membatasi dilakukannya terapi fisik.⁶

Terapi *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS) memanfaatkan stimulasi elektrik dengan prinsip *gate control theory* untuk mengurangi nyeri. Risiko efek samping terapi ini relatif kecil. Terapi TENS dengan intensitas memadai yang dikombinasikan dengan berbagai modalitas lain dapat mengurangi nyeri pada berbagai kondisi seperti neuropati diabetes, osteoarthritis, pascaoperasi, dan beberapa kondisi nyeri akut. Pemberian TENS dengan frekuensi dan intensitas yang sama setiap hari dapat mengakibatkan toleransi dan menurunkan efektivitas sehingga diperlukan pengaturan terhadap parameter tersebut.^{5,22}

Kondisi medis yang kompleks pada lansia sering menyebabkan terjadinya polifarmasi dan *medication mismanagement*. Dokter pelayanan primer, spesialis geriatri, dan spesialis nyeri harus bekerja sama untuk mengoptimalkan *quality of life* pasien dan juga meminimalisasi efek samping obat. Oleh karena pasien lansia biasanya tidak mengatur sendiri obat mereka, dokter harus berkoordinasi dengan *caretaker* pasien. Secara umum, manajemen nyeri pada lansia harus mengimplementasikan pendekatan multidisipliner yang melibatkan rehabilitasi fisik, terapi okupasi, dan manajemen depresi serta kecemasan melalui intervensi psikologis.²³

RINGKASAN

Peningkatan populasi penduduk lansia memberikan tantangan tersendiri bagi klinisi karena meningkatnya berbagai kondisi degeneratif termasuk kondisi nyeri. Nyeri pada lansia dapat disebabkan oleh berbagai etiologi baik kanker maupun nonkanker. Secara umum pada lansia ambang batas deteksi nyeri meningkat, tetapi ambang toleransi menurun. Penilaian dan pemeriksaan nyeri pada lansia memerlukan pendekatan yang holistik dan komprehensif serta memperhatikan berbagai keterbatasan seperti gangguan kognitif. Perubahan farmakokinetik maupun farmakodinamik pada lansia perlu menjadi perhatian dalam pemberian terapi farmakologi untuk menghindari efek samping. Pada akhirnya, kombinasi terapi farmakologi dan nonfarmakologi perlu menjadi pertimbangan untuk mencapai keberhasilan dalam manajemen nyeri sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien secara keseluruhan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Lanjut Usia (Lansia) di Indonesia. Jakarta Selatan: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; 2016.
2. National Institutes of Health, World Health Organization. Global Health and Ageing. USA: World Health Organization; 2011.
3. Herr KA, Garand L. Assessment and measurement of pain in older adults. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2001;17(3):457–478.
4. Marchand S. Pain and Age. Dalam: *The Phenomenon of Pain*. Seattle, USA: IASP Press; 2012. p. 237–270.
5. Mitchell C. Assessment and management of chronic pain in elderly people. *British Journal of Nursing*. 2001;10(5):296–304.
6. Davis MP, Srivastava M. Demographics, assessment and management of pain in the elderly. *Drugs Aging*. 2003;20(1):23–57.
7. Karp JF, Shega JW, Morone NE, Weiner DK. Advances in understanding the mechanisms and management of persistent pain in older adults. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;101(1):111–120.
8. Gagliese L, Melzack R. Pain In the Elderly. Dalam: McMahon SB, Koltzenburg M, editor. *Wall And Melzack's Textbook of Pain*. Edisi kelima. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006.
9. Gibson SJ, Helme RD. Age-related differences in pain perception and report. *Clinical In Geriatric Medicine*. 2001;17(3):433–456.
10. Larivie M, Goffaux P, Marchand S, Julien N. Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *The Clinical Journal of Pain*. 2007;23(6):506–510.
11. Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2004;20(4):220–239.
12. Chakour MC, Gibson SJ, Bradbeer M, Helme RD. The effect of age on A-delta and C-fibre thermal pain perception. *Pain*. 1996;64(1):143–152.
13. Cruz-Almeida Y, Aguirre M, Sorenson HL, Tighe P, Wallet SM, Riley JL. Age differences in cytokine expression under conditions of health using experimental pain models. *Experimental Gerontology*. 2015;72:150–156.
14. Zwakhalen SMG, Hamers JPH, Abu-saad HH, Berger MPF. Pain in elderly people with severe dementia: A systematic review of behavioural pain assessment tools. *BMC Geriatrics*. 2006;6(1):3.
15. Manfredi PL, Breuer B, Meier DE, Lisbow L. Pain assessment in elderly patients with severe dementia. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2003;25(1):48–52.
16. Edwards RR, Fillingim RB. Age-associated differences in responses to noxious stimuli. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001;56(3):M180–185.
17. Gloth FM. Pain management in older adults: prevention and treatment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(2):188–199.
18. Barkin RL, Beckerman M, Blum SL, Clark FM, Koh E, Wu DS. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? *Drugs & Aging*. 2010;27(10):775–789.
19. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(4).
20. Ali A, Arif AW, Bhan C, Kumar D, Malik MB, Sayyed Z, *et al*. Managing chronic pain in the elderly: an overview of the recent therapeutic advancements. *Cureus*. 2018;10(9):e3293.
21. Fitzcharles M, Lussier D, Shir Y. Management of chronic arthritis pain in the elderly. *Drugs Aging*. 2010;27(6):471–490.
22. Vance CGT, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Management*. 2014;4(3):197–209.
23. Schwan J, Sclafani J, Tawfik VL. Chronic pain management in the elderly. *Anesthesiology Clinics*. 2019;37(3):547–560.

Clinical and EEG features of patients with ictal EEG pattern

Karakteristik klinis dan EEG pada pasien dengan gambaran EEG iktal

Ria Damayanti*, Machlusil Husna*, Akhmad Syahrir**

*Division of Epilepsy, Neurology Department of the Faculty of Medicine Brawijaya University, Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia

**Neurology resident, Neurology Department, Faculty of Medicine Brawijaya University, Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia

ABSTRACT

Keywords:
electroencephalographic seizure,
clinical seizure,
ictal EEG pattern

Electroencephalography (EEG) provides important information about the diagnosis and management of epilepsy patients. Unfortunately, analysis of EEG pattern for patient with clinical seizure in EEG laboratory remains inadequate. This study aimed to characterize the clinical and EEG features of patient with ictal EEG pattern.

We characterized 1,793 patients with ictal EEG pattern in Saiful Anwar General Hospital during 2013-2015. The EEG records were analyzed by an electroencephalographer. Demographic and clinical data were also collected.

The prevalence of patients with ictal EEG pattern was 1% (19/1793). The means of age were $20,54 \pm 15,93$ years (male) and $14,25 \pm 10,82$ years (female). The onset of seizure was most common during the first decade of life. Eighteen patients (95%) had poor seizure control. We found 16 ictal EEG patterns with focal onset (84%) and 3 ictal EEG patterns with generalized onset (16%). From clinical findings, we found 11 patients with focal seizure (58%) and 8 patients with generalized seizure (42%). From patient with clinical generalized seizure, we found 5 EEG patterns with focal onset (62%) and 3 EEG patterns with generalized onset (38%). All of the focal onset in this study were focal to bilateral onset (100%), consist of 9 patients with focal to bilateral seizure (82%), 1 patient with focal aware seizure (9%) and 1 patient with focal impaired awareness seizure (9%).

This study revealed the variability of clinical and electrophysiologic features in patient with ictal EEG pattern. The ictal EEG pattern could be different from the clinical seizure during recording.

ABSTRAK

Kata kunci:
kejang
elektroensefalografik,
kejang klinis,
pola EEG iktal

Elektroensefalografi (EEG) memberikan informasi penting mengenai diagnosis dan manajemen pasien epilepsi. Akan tetapi, analisis pola EEG pada pasien dengan kejang klinis di laboratorium EEG masih belum memadai. Penelitian ini bertujuan untuk memperlihatkan karakter klinis dan EEG pasien dengan pola EEG iktal.

Kami menemukan 1.793 pasien dengan pola EEG iktal di Rumah Sakit Umum Saiful Anwar selama 2013-2015. Rekaman EEG dianalisis oleh seorang elektroensefalografer. Data demografi dan klinis juga dikumpulkan.

Prevalensi pasien dengan pola EEG iktal adalah 1% (19/1793). Rerata umur $20,54 \pm 15,93$ tahun (laki-laki) dan $14,25 \pm 10,82$ tahun (perempuan). Serangan kejang paling umum terjadi selama dekade pertama kehidupan. Delapan belas pasien (95%) memiliki kontrol kejang yang buruk. Kami menemukan 16 pola EEG iktal dengan awitan fokal (84%) dan 3 pola EEG iktal dengan awitan umum (16%). Berdasarkan temuan klinis, kami menemukan 11 pasien dengan kejang fokal (58%) dan 8 pasien dengan kejang umum (42%). Dari pasien dengan kejang umum klinis, kami menemukan 5 pola EEG dengan onset fokal (62%) dan 3 pola EEG dengan onset umum (38%). Semua awitan fokal dalam penelitian ini adalah awitan fokal yang berkembang menjadi bilateral (100%), terdiri dari 9 pasien dengan kejang fokal yang berkembang menjadi bilateral (82%), 1 pasien dengan kejang sadar fokal (9%), dan 1 pasien kejang fokal dengan gangguan kesadaran (9%).

Hasil penelitian menunjukkan adanya keragaman gambaran klinis dan elektrofisiologi pada pasien dengan pola EEG iktal. Pola EEG iktal bisa berbeda dari kejang klinis selama perekaman.

Correspondence:
dr.riadamayanti@gmail.com

INTRODUCTION

Epilepsy, as one of the most common neurological disorders, affects more than approximately 1% of the world's population.¹ Epilepsy is caused by occasional excessive and abnormal discharging of neurons, and it appears clinically as the occurrence of seizures.² The electroencephalogram (EEG) is the most important clinical technique to diagnose and characterize epilepsy because it can directly measure the aberrant electrical activity in the brain associated with this disease in a convenient, safe, and inexpensive way.³

Features of electroencephalography have been reported as factors associated with seizure including epileptiform and periodic discharges.⁴ The International League Against Epilepsy (ILAE) has pondered the question of whether a single seizure may be considered to be epilepsy and concluded that it may if there is a greater than 60% chance of another seizure; a risk conferred by the presence of EEG spikes or a major structural etiology.⁵

Most neurologists believe that the ictal electroencephalography is necessary for definitive localization of epileptogenic focus. Localization of the epileptogenic focus is the goal of preoperative examination of epilepsy surgery.⁶ Understanding the EEG pattern is essential to identify the epileptic seizure and syndromes.

Ictal EEG modifications are now considered to be more important than interictal EEG abnormalities in localizing the epileptic zone.⁷ Abnormal interictal EEG manifestations may include non-epileptiform abnormalities and interictal epileptiform discharges.⁸ However, ictal EEG patterns have not been extensively investigated. Additional analysis of the ictal discharge is the notion of the early or rapid propagation area which may be a marker of associated epileptogenicity.⁹

Epilepsy with variety type of seizure possess unique clinical and EEG characteristics. Generalized seizures are not truly generalized and may involve selective cortical regions.¹⁰ The aim of this study was to identify and characterize the clinical and EEG features of patient with ictal EEG pattern.

METHODS

All patients with history of seizure during three years between January 2013 and December 2015 were identified from EEG records in EEG laboratory, Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia. Patients who had no clinical seizure during recording were excluded. The history and clinical characteristics of seizure from the database was included for the analysis. We also included demographic data, age at first seizure attack, antiepileptic drugs, and seizure control in the

study. All the seizures were registered and EEG pattern were analyzed.

All the EEG records were done for at least 30 minutes, with a 32 channels Nihon-Kohden machine and electrodes with the international 10-20 system were used. They were analyzed by an electroencephalographer who were trained in epilepsy and electroencephalography.

The EEGs showing ictal pattern when there was evolution frequency, amplitude, distribution, waveform morphology accompanying the clinical seizure. The clinical characteristics of seizure was based on the ILAE's 2017 classification.¹¹

Based on the distribution of ictal discharge, the EEGs were classified as either focal, regional, multiregional, generalized, or non-lateralized. Focal ictal discharge which were confined to one or two invasive electrodes, usually generated at least 6cm² of synchronized cortex. Regional defined as EEG abnormalities limited to one lobe or a part of one lobe, which appear at three or more electrodes and limited to a restricted anatomical. Multiregional was used if there were three or more regional foci. Generalized used if the EEG abnormalities had a bilateral and relatively diffuse distribution. Non-lateralized used when the onset of a seizure pattern did not show lateralization but at the same time there was no clear EEG or clinical indication that the seizure was generalized.¹²

RESULTS

From 1793 EEG records, 19 (1%) satisfied the above criteria. In these 19 patients, eleven (58%) were male and eight (42%) were female, with the mean age of patients were 20,54±15,93 years and 14,25±10,82 years, respectively. The onset of first seizure occurred before the patient reached 10 years old in 12 patients (63%), between 11 and 20 years old in another 2 (11%) and after 20 years old in 5 patients (26%). Of these 19 patients, the clinical seizure were focal seizure in 11 patients (58%), and generalized seizure in 8 patient (16%). All of these patients in use of antiepileptic drugs, but eighteen (95%) had poor seizure (table 1).

The ictal onset was focal in 16 EEGs (84%) and generalized in 3 EEGs (16%). All of the focal onset in this study was focal to bilateral onset. In this onset, there were 9 patients (47%) suitable with clinical focal to bilateral seizure and the other were 1 patient with focal aware seizure (5%) and 1 patient with focal impaired awareness seizure (5%). All of the generalized onset in ictal EEG were suitable with clinical generalized seizure (table 2).

There were 5 patients with clinical general seizure (26%) that had focal onset with ictal EEG pattern and three with generalized onset (16%). However, all patients with clinical focal seizure only had EEG pattern of focal seizure (100%) (table 2).

Table 1. Baseline characteristics

	n (%)	mean±SD
Sex		
Male	11 (58)	
Female	8 (42)	
Age		
Male		20,54±15,93
Female		14,25±10,82
First seizure onset		
≤10 years old	12(63)	
11-20 years old	2(11)	
>20 years old	5(26)	
Clinical seizure		
Focal	11(58)	
Generalized	8(16)	
Use of antiepileptic drugs		
Yes	19 (100)	
No	0 (0)	

DISCUSSION

The frequency of patients with ictal electroencephalography pattern were different depending on the denominator population. Gosavi¹³ had studied ictal EEG pattern that observed in 55 patients with nonconvulsive and subtle convulsive status epilepticus. Compared to that, our study was lower in frequency because our subjects were mostly patient with clinical seizure not status epilepticus. Our study had no patient with comatose ICU case and suspicion of non-compulsive status epilepticus (NCSE).

Table 2. Clinical seizure based on ictal EEG pattern

Ictal EEG	Clinical seizure	n	%
Generalized onset	Generalized seizure	3	16
	Generalized seizure	5	26
	Focal impaired awareness seizure	1	5
Focal onset	Focal aware seizure	1	5
	Focal to bilateral seizure	9	47
Total		19	100

The subjects in this study were all relatively stable patient. Most of the patient have focal ictal onset (84%). The previous study has similar findings. Gosavi noted that 67% of patients had predominantly regional onset.¹³

Compared with the previous study, this study included clinical-electrographic classification of the seizure based on the ILAE's 2017 classification. In clinical seizure, focal to bilateral seizure were the most common seizure that compatible with the focal onset ictal EEG pattern. Patient with clinical generalized seizure had focal ictal EEG pattern in 5 patients (62%).

This findings may have an implication that would be interesting to be further investigated. Such a study with a larger number of patients would certainly needed.

CONCLUSION

This study revealed the variability of clinical and electrophysiologic features in patient with ictal EEG pattern. The ictal EEG pattern could be different from the clinical seizure during recording. Patient with clinical generalized seizure may have an ictal EEG pattern with focal onset.

REFERENCES

- Litt B, Echaz J. Prediction of epileptic seizures. *The Lancet Neurology*. 2002;1(1):22-30.
- Aarabi A, Fazel-Rezai R, Aghakhani Y. EEG seizure prediction: measures and challenges. In: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2009;pp.1864-1867.
- Smith SJ. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(suppl 2):ii2-7.
- Shafi MM, Westover MB, Cole AJ, Kilbride RD, Hoch DB, Cash SS. Absence of early epileptiform abnormalities predicts lack of seizures on continuous EEG. *Neurology*. 2012;79(17):1796-1801.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, *et al*. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
- Mine S, Iwasa H, Kasagi Y, Yamaura A. Ictal dipole source analysis based on a realistic scalp-skull-brain head model in localizing the epileptogenic zone. *Neuroscience Research*. 2005;51(4):453-461.
- Jan MM, Sadler M, Rahey SR. Electroencephalographic features of temporal lobe epilepsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2010;37(4):439-448.
- Britton JW, Frey LC, Hopp JL, Korb P, Koubeissi MZ, Lievens *et al*. *Electroencephalography (EEG): an introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children, and infants*. Chicago: American Epilepsy Society; 2016.
- Kahane P, Landré E, Minotti L, Francione S, Ryvlin P. The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis. *Epileptic Disorders*. 2006;8(2):16-26.
- Schindler K, Leung H, Lehnertz K, Elger CE. How generalised are secondarily "generalised" tonic-clonic seizures?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(9):993-996.
- Lüders HO, Noachtar S. *Atlas and classification of electroencephalography*. Philadelphia: Saunders; 2000.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, *et al*. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530.
- Gosavi TD, See SJ, Lim SH. Ictal and interictal EEG patterns in patients with nonconvulsive and subtle convulsive status epilepticus. *Epilepsy & Behavior*. 2015;14:263-267.

Hubungan rasio neutrofil limfosit dengan keparahan *taxane induced peripheral neuropathy* pada pasien kanker payudara

Correlation of neutrophil lymphocyte ratio and taxane induced peripheral neuropathy severity on breast cancer patients

Hanandyasto Angganindya Pratama*, Samekto Wibowo**, Sekar Satiti**, Kartika Widayati***

*KSM Saraf, RSUD Cilacap, Cilacap, Jawa Tengah

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

***Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
CIPN,
neuropathy,
breast cancer,
chemotherapy,
taxane

Taxane induced peripheral neuropathy is very common in patients with breast cancer and can reach up to 80% of all patients receiving taxane therapy. The ratio of lymphocyte neutrophils (NLR) is a routine procedure performed to prove a systemic inflammatory response. This study aims to determine the correlation between the ratio of neutrophil lymphocytes to the severity of CIPN in breast cancer patients who received taxane chemotherapy. Retrospective cohort studies were performed by measuring the severity variable of neuropathy using National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version III neuropathy scale performed at the time of study, then for the neutrophil lymphocyte ratio derived from the patient's medical records prior to the first chemotherapy. Of the 72 candidate subjects, there were 69 subjects who could follow the study. The results of bivariate analysis of the ratio of neutrophil lymphocytes (NLR) to the severity of chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) found a significant correlation with sensory neuropathy ($p = 0.045$, $r = 0.242$) and motor neuropathy ($p = 0.022$, $r = 0.275$). In the analysis with ordinal logistic regression the NLR variable did not affect the severity of CIPN independently with $p = 0.748$ and $p = 0.422$ in sensory and motor neuropathy. The results of this study obtained a significant correlation between the ratio of neutrophil lymphocytes (NLR) to the severity of both sensory and motoric chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) in breast cancer patients receiving taxane chemotherapy, but with a relatively low correlation coefficient. In a multivariate analysis, NLR did not independently have a correlation with CIPN severity.

ABSTRAK

Kata Kunci:
CIPN,
neuropati,
kanker payudara,
kemoterapi,
taxane

Taxane induced peripheral neuropathy sangat sering ditemui pada pasien dengan kanker payudara dan dapat mencapai 80% dari keseluruhan pasien yang mendapat terapi taxane. Rasio neutrofil limfosit (RNL) adalah suatu prosedur yang rutin dilakukan untuk membuktikan suatu respons inflamasi sistemik. Untuk mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap tingkat keparahan CIPN pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi taxane, dilakukan penelitian kohort retrospektif dengan melakukan pengukuran tingkat keparahan neuropati menggunakan skala neuropati National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) versi 3 yang dicatat pada saat studi, sedangkan rasio neutrofil limfosit diambil dari catatan medis pasien sebelum dilakukan kemoterapi yang pertama. Dari 72 calon subjek, ada 69 subjek yang dapat mengikuti penelitian. Hasil analisis bivariat rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap tingkat keparahan chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) mendapatkan korelasi yang bermakna terhadap neuropati sensorik ($p = 0,045$, $r = 0,242$) dan neuropati motorik ($p = 0,022$, $r = 0,275$). Pada analisis dengan regresi logistik ordinal menunjukkan variabel RNL tidak mempengaruhi tingkat keparahan CIPN secara independen dengan $p = 0,748$ dan $p = 0,422$ pada neuropati sensorik dan motorik. Hasil dari penelitian ini mendapatkan korelasi yang bermakna antara rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap keparahan chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) baik sensorik dan motorik pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi taxane, namun dengan koefisien korelasi yang tidak terlalu tinggi. Pada analisis multivariat, RNL tidak secara independen memiliki hubungan dengan tingkat keparahan CIPN.

Correspondence:
hanandyasto@gmail.com

PENDAHULUAN

Neuropati perifer yang disebabkan oleh agen kemoterapi, atau yang dikenal sebagai *chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN), merupakan kondisi yang terus meningkat jumlahnya.¹ *Chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN) merupakan kondisi yang didapat dari dosis kumulatif obat-obatan antikanker.² Gejala dapat muncul pada waktu tertentu selama penggunaan kemoterapi, atau pada pasien yang sudah selesai menggunakan agen kemoterapi. Hal ini menunjukkan bahwa masih terdapat kerusakan neuron bahkan setelah penghentian agen kemoterapi.³

Taxane merupakan salah satu obat yang penting pada penatalaksanaan pasien dengan kanker payudara.⁴ *Taxane induced peripheral neuropathy* sangat sering ditemui pada pasien dengan kanker payudara dan dapat mencapai 80% dari keseluruhan pasien yang mendapat terapi *taxane*.⁴

Dalam beberapa waktu terakhir, rasio neutrofil limfosit telah digunakan untuk memprediksi prognosis pada pasien dengan kanker. Di mana angka rasio neutrofil limfosit (RNL) yang tinggi sebagai penanda prognosis yang jelek pada beberapa malignansi.⁵ Rasio neutrofil limfosit (RNL) adalah suatu prosedur yang rutin dilakukan untuk membuktikan suatu respons inflamasi sistemik, yang nilainya didapat dari pembagian nilai neutrofil absolut dan limfosit absolut pada pemeriksaan darah lengkap.⁶ Belum pernah dilakukan penelitian tentang hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap tingkat keparahan CIPN pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi *taxane* di Indonesia. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap tingkat keparahan CIPN pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi *taxane*.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni 2017 sampai dengan September 2017 dengan lokasi di ICC (Instalasi Tulip) RSUP Dr. Sardjito. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai jumlah sampel yang sesuai dengan yang telah ditentukan. Rancangan penelitian ini menggunakan studi kohort retrospektif untuk melihat hubungan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan tingkat keparahan CIPN pada pasien penderita kanker payudara yang mendapat kemoterapi *taxane*. Populasi dari penelitian ini adalah penderita kanker payudara yang telah menjalani kemoterapi dengan *taxane* di poli Tulip RSUP Dr. Sardjito, kemudian dilakukan pemeriksaan CIPN menggunakan skala neuropati *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) versi 3. Kriteria inklusi penelitian ini adalah: 1) penderita kanker payudara yang telah selesai menjalani kemoterapi

ketiga dengan menggunakan *taxane*, 2) umur penderita ≥ 18 tahun, 3) bersedia mengikuti penelitian ini dengan menandatangani surat persetujuan untuk ikut dalam penelitian, dan 4) memiliki catatan medis yang lengkap, memuat semua data dari variabel yang akan diteliti pada penelitian ini. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah: 1) pasien yang sudah terdiagnosis neuropati perifer dengan sebab yang lain pada pemeriksaan sebelumnya, 2) pasien dengan tanda infeksi, gangguan hati dan ginjal berat, serta mengalami penyakit saraf tertentu seperti stroke dan *guillain barre syndrome*, 3) alkoholisme, dan 4) mengalami penyakit arteri perifer.

Variabel tergantung dari penelitian ini adalah CIPN. Variabel bebas utama dalam penelitian ini adalah rasio neutrofil limfosit (RNL). Variabel bebas lain yang juga diteliti pada penelitian ini antara lain kadar kreatinin serum, fungsi hati, umur, indeks massa tubuh, riwayat diabetes melitus, jenis kemoterapi *taxane*, agen kemoterapi lain, dosis kumulatif paclitaxel dan docetaxel, dan status reseptor tumor. Pengolahan data diawali dengan pengambilan dan pengumpulan data. Data dicatat pada kuesioner yang telah dipersiapkan. Peneliti menggunakan skala neuropati NCI-CTC versi 3 untuk menilai tingkat keparahan CIPN pada saat pasien menjalani kemoterapi, minimal pada kemoterapi yang ketiga. Data laboratorium sebelum kemoterapi didapatkan dari rekam medis pasien. Data yang diperoleh digunakan dalam perhitungan statistik. Analisis data dan perhitungan statistik dilakukan secara komputerisasi.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Setiap pasien dan keluarga yang terlibat sebagai subjek penelitian diberikan penjelasan dan dimintakan persetujuannya dengan menandatangani *informed consent*.

HASIL

Didapatkan 72 calon subjek, 2 subjek tidak menyetujui *informed consent*, 1 subjek dieksklusi karena telah didiagnosis dengan kelainan saraf sebelum mendapatkan kemoterapi. Jumlah subjek yang terpilih mengikuti penelitian ini berjumlah 69 orang.

Pada penelitian ini didapatkan rerata usia subjek pada penelitian ini adalah $50,91 \pm 9,33$. Usia minimal adalah 29 tahun dan usia maksimal adalah 80 tahun. Pada penelitian ini skor NCI-CTC versi 3 didapatkan neuropati sensorik dengan skor normal 0 sebanyak 26 subjek (37,7%), neuropati tingkat 1 sebanyak 30 subjek (43,5%), neuropati tingkat 2 sebanyak 11 subjek (15,9%), dan neuropati tingkat 3 sebanyak 2 subjek (2,9%). Pada penilaian neuropati motorik didapatkan skor normal 0 pada 66 subjek (95,7%), neuropati tingkat 2 pada 2 orang subjek (2,9%), dan neuropati tingkat 3 pada 1 subjek (1,4%). Tidak didapatkan neuropati tingkat

4 pada kedua kelompok. Kadar hemoglobin serum dengan rerata 12,00±1,61 g/dL. Median angka leukosit sebelum kemoterapi pertama pada subjek adalah 7,90 x 10³ sel/μL, dengan nilai minimal adalah 4,50 x 10³ sel/μL dan nilai maksimal adalah 14,93 x 10³ sel/μL. Nilai median dari angka neutrofil absolut serum 4,72 x 10³ sel/μL, dengan nilai minimal 2,34 x 10³ sel/μL dan nilai maksimal 11,67 x 10³ sel/μL. Nilai limfosit absolut dengan rerata 2,14±0,74 x 10³ sel/μL. Nilai rasio neutrofil limfosit pada penelitian ini menunjukkan hasil dengan nilai median 2,34, dengan nilai minimal 0,90 dan maksimal 10,82.

Pada penelitian ini didapatkan pasien yang mendapatkan kemoterapi paclitaxel sebanyak 38 subjek (55,1%) dan yang mendapatkan docetaxel sebanyak 31 subjek (44,9%). Median dosis kumulatif pada penggunaan paclitaxel adalah 1045mg, dengan nilai minimal dosis kumulatif sebesar 450mg dan nilai maksimal 2141mg. Median dosis kumulatif docetaxel yang didapatkan pada penelitian ini adalah 600mg, dengan nilai minimal 240mg dan nilai maksimal 1080mg. Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Hasil analisis bivariat pada angka leukosit terhadap tingkat keparahan *chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN) mendapatkan korelasi yang tidak bermakna antara leukosit terhadap neuropati sensorik dengan nilai $p = 0,531$, namun didapatkan korelasi yang bermakna pada neuropati motorik dengan nilai $p = 0,044$ dan $r = 0,243$. Analisis bivariat angka neutrofil absolut terhadap tingkat keparahan CIPN didapatkan korelasi yang tidak bermakna pada neuropati sensorik dengan nilai $p = 0,209$, namun didapatkan korelasi yang bermakna pada neuropati motorik dengan nilai $p = 0,022$ dan $r = 0,275$. Analisis bivariat angka limfosit absolut terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan korelasi yang tidak bermakna pada neuropati sensorik dan motorik dengan masing-masing nilai $p = 0,157$ dan $p = 0,523$.

Hasil analisis bivariat rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan korelasi yang bermakna terhadap neuropati sensorik ($p = 0,045$, $r = 0,242$) dan neuropati motorik ($p = 0,022$, $r = 0,275$).

Analisis bivariat jenis agen *taxane* terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan perbedaan yang bermakna terhadap neuropati sensorik dengan nilai $p = 0,031$. Hasilnya didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada neuropati motorik dengan nilai $p = 0,432$. Analisis bivariat dosis kumulatif terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan korelasi yang tidak bermakna dengan neuropati sensorik ($p = 0,786$) dan neuropati motorik ($p = 0,472$). Korelasi yang tidak bermakna juga didapatkan pada dosis docetaxel terhadap

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Rerata±SD	Median (Min-Maks)	n (%)
Umur (Tahun)	50,91±9,33		
Stadium Kanker			
1			2 (2,9)
2			11 (15,9)
3			36 (52,2)
4			13 (18,8)
Neuropati Sensorik			
0			26 (37,7)
1			30 (43,5)
2			11 (15,9)
3			2 (2,9)
Neuropati Motorik			
0			66 (95,7)
2			2 (2,9)
3			1 (1,4)
RNL			
< 3,5			53 (76,8)
≥ 3,5			16 (23,2)
ER			
positif			22 (31,9)
negatif			19 (27,5)
PR			
positif			15 (21,7)
negatif			26 (37,7)
HER2			
positif			19 (27,5)
negatif			22 (31,9)
Paclitaxel			38 (55,1)
Docetaxel			31 (44,9)
Kombinasi platinum			48 (69,6)
Kombinasi antrasiklin			46 (66,7)
Kombinasi agen lain			22 (31,9)
Riwayat DM			2 (2,9)
Hemoglobin	12,00±1,61		
Leukosit		7,90 (4,50-14,93)	
Neutrofil		4,72 (2,34-11,67)	
Limfosit	2,14±0,74		
RNL		2,34 (0,90-10,82)	
Albumin		4,47 (2,69-5,18)	
Kreatinin		0,76 (0,42-1,30)	
Bersihan Kreatinin		77,83 (32,30-143,92)	
Indeks Massa Tubuh	23,14±3,99		
Dosis Paclitaxel		1045 (450-2141)	
Dosis Docetaxel		600 (240-1080)	

Keterangan: RNL: Rasio Neutrofil Limfosit, ER: *estrogen receptor*, PR: *progesterone receptor*, HER2: *human epidermal growth factor receptor 2*, DM: diabetes mellitus.

neuropati sensorik ($p=0,149$) dan neuropati motorik ($p=0,293$). Analisis bivariat antara kelompok kombinasi dengan agen kemoterapi lain terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada neuropati sensorik dengan nilai $p=0,331$ dan pada neuropati motorik dengan nilai $p=0,229$.

Analisis multivariat dilakukan pada variabel-variabel yang pada analisis bivariat memiliki nilai $p < 0,25$. Pada kelompok neuropati sensorik yaitu: jenis *taxane*, kombinasi agen antrasiklin, angka neutrofil absolut, dan rasio neutrofil limfosit. Pada kelompok

neuropati motorik yaitu: kombinasi agen platinum, kombinasi agen antrasiklin, kombinasi agen lain, kadar hemoglobin, angka neutrofil absolut, rasio neutrofil limfosit, dan kadar kreatinin.

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa hanya jenis *taxane* yang berhubungan secara independen terhadap keparahan neuropati sensorik pada populasi CIPN yang diakibatkan oleh kemoterapi *taxane* pada penelitian ini dengan $p=0,037$. Hal ini menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan kemoterapi paclitaxel memiliki kemungkinan yang lebih besar mengalami

Tabel 2. Analisis bivariat variabel bebas terhadap tingkat keparahan neuropati sensorik

Variabel	Tingkat keparahan neuropati sensorik				Nilai p
	0	1	2	3	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
RNL [¶]					
<3,5	22 (41,5%)	23 (43,4%)	8 (15,1%)	0 (0%)	0,099
≥3,5	4 (25%)	7 (43,8%)	3 (18,8%)	2 (12,5%)	
Jenis Taxane [¶]					
paclitaxel	9 (23,7%)	21 (55,3%)	7 (18,4%)	1 (2,6%)	0,031*
docetaxel	17 (54,8%)	9 (29%)	4 (12,9%)	1 (3,2%)	
Platinum [¶]					
Ya	19 (39,6%)	21 (43,8%)	7 (14,6%)	1 (2,1%)	0,486
Tidak	7 (33,3%)	9 (42,9%)	4 (19%)	1 (4,8%)	
Antrasiklin [¶]					
Ya	19 (41,3%)	22 (47,8%)	5 (10,9%)	0 (0%)	0,073
Tidak	7 (30,4%)	8 (34,8%)	6 (26,1%)	2 (8,7%)	
Agen lain [¶]					
Ya	7 (31,8%)	9 (40,9%)	6 (27,3%)	0 (0%)	0,331
Tidak	19 (40,4)	21 (44,7%)	5 (10,6%)	2 (4,3%)	

Keterangan: ¶: uji *Mann-Whitney*, *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 3. Analisis bivariat variabel bebas terhadap tingkat keparahan neuropati motorik

Variabel	Tingkat keparahan neuropati motorik			Nilai p
	0	2	3	
	n (%)	n (%)	n (%)	
RNL [¶]				
<3,5	53 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,001*
≥3,5	13 (81,3%)	2 (12,5%)	1 (6,3%)	
Jenis Taxane [¶]				
paclitaxel	37 (97,4%)	1 (2,6%)	0 (0%)	0,432
docetaxel	29 (93,5%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)	
Platinum [¶]				
Ya	45 (93,8%)	2 (4,2%)	1 (2,1%)	0,245
Tidak	21 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
Antrasiklin [¶]				
Ya	45 (97,8%)	1 (2,2%)	0 (0%)	0,207
Tidak	21 (91,3%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)	
Agen lain [¶]				
Ya	22 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,229
Tidak	44 (93,6%)	2 (4,3%)	1 (2,1%)	

Keterangan: ¶: uji *Mann-Whitney*, *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 4. Analisis korelatif variabel bebas terhadap tingkat keparahan neuropati sensorik

Variabel	Koefisien korelasi (r)	Nilai p
Stadium kanker	-0,054	0,679
Usia	0,048	0,697
Kadar Hb	0,077	0,529
Leukosit	0,077	0,531
Neutrofil	0,153	0,209
Limfosit	-0,172	0,157
Rasio Neutrofil Limfosit	0,242	0,045*
Albumin	-0,108	0,590
Kreatinin	-0,014	0,906
Bersihan kreatinin	0,004	0,975
Indeks massa tubuh	-0,046	0,708
Dosis paclitaxel	0,045	0,786
Dosis docetaxel	0,265	0,149

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 5. Analisis korelatif variabel bebas terhadap tingkat keparahan neuropati motorik

Variabel	Koefisien korelasi (r)	Nilai p
Stadium kanker	-0,109	0,398
Usia	-0,078	0,523
Kadar Hb	0,178	0,143
Leukosit	0,243	0,044*
Neutrofil	0,275	0,022*
Limfosit	-0,078	0,523
Rasio Neutrofil Limfosit	0,275	0,022*
Albumin	-	-
Kreatinin	-0,172	0,157
Bersihan kreatinin	0,107	0,383
Indeks massa tubuh	0,025	0,839
Dosis paclitaxel	-0,120	0,472
Dosis docetaxel	0,195	0,293

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 6. Analisis multivariat regresi logistik ordinal neuropati sensorik

Variabel	Nilai p	95%CI
Neutrofil	0,525	-0,273 – 0,536
Limfosit	0,808	-1,183 – 0,922
RNL	0,748	-0,514 – 0,716
Jenis <i>taxane</i>	0,037*	0,062 – 2,001
Kombinasi antrasiklin	0,144	-1,801 – 0,262

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

CIPN, terutama jenis neuropati sensorik. Pada analisis multivariat menunjukkan bahwa RNL tidak berhubungan secara independen terhadap keparahan CIPN.

DISKUSI

Hasil analisis bivariat rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap tingkat keparahan *chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN) mendapatkan korelasi yang bermakna terhadap neuropati sensorik dan neuropati

Tabel 7. Analisis multivariat regresi logistik ordinal neuropati motorik

Variabel	Nilai p	95%CI
Kombinasi platinum	0,211	-52,818 – 239,087
Kombinasi antrasiklin	0,193	-258,336 – 52,208
Kombinasi agen lain	0,253	-51,039 – 193,982
Hemoglobin	0,204	-17,483 – 81,899
Neutrofil	0,199	-15,109 – 72,574
RNL	0,422	-54,832 – 22,977
Kreatinin	0,826	-319,485 – 54,918

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

motorik. Penelitian sebelumnya mendapatkan hasil perbedaan tidak bermakna pada tingkat keparahan CIPN antar kelompok RNL < 5 dan kelompok RNL ≥ 5 , baik pada kelompok neuropati sensorik ($p = 0,900$) maupun kelompok neuropati motorik ($p = 0,945$).⁷ Penelitian lain juga mendapatkan perbedaan tidak bermakna pada RNL terhadap tingkat keparahan disfungsi otonom, antar kelompok RNL < 5 dan kelompok RNL ≥ 5 .⁸ Perbedaan tidak bermakna didapatkan pada toksisitas *taxane* baik secara umum maupun dalam bentuk CIPN pada pasien kanker paru dengan kemoterapi paclitaxel–cisplatin antara kelompok RNL < 5 dan kelompok RNL ≥ 5 , dengan masing-masing $p = 0,2$ dan $p = 0,8$. Rasio neutrofil limfosit merupakan parameter adanya respons inflamasi sistemik yang berhubungan dengan peningkatan toksisitas kemoterapi, namun tidak terbukti dapat digunakan sebagai penanda toksisitas kemoterapi. Pemeriksaan RNL sering digunakan dalam menentukan prognosis pasien onkologi karena peningkatan neutrofil absolut berhubungan dengan perkembangan metastasis.⁹ Pemeriksaan RNL dapat dianggap sebagai keseimbangan antara status inflamasi protumor dan status imunitas antitumor. Pasien dengan peningkatan RNL memiliki limfositopenia relatif dan leukositosis neutrofilia, menunjukkan bahwa keseimbangan yang mendukung respons inflamasi protumor dan berhubungan dengan hasil keluaran pasien yang buruk.¹⁰ Peningkatan RNL pada perkembangan dan pertumbuhan tumor sebagai akibat dari interaksi antara tumor, jaringan stroma pada pasien, pembuluh darah, dan sel imun/inflamatorik pada pasien. Inflamasi kronis memiliki peran dalam perkembangan dan progresivitas tumor.¹¹ Inflamasi juga dapat mengganggu metabolisme obat, di mana terapi antikanker memodulasi inflamasi dengan berbagai cara.¹² Pasien kanker dengan kakeksia umumnya mengalami penurunan respons terhadap kemoterapi, antara lain karena adanya respons inflamasi sistemik. Faktor inflamasi dapat mempengaruhi metabolisme pembersihan agen kemoterapi. Selain itu, pasien kanker yang menerima kemoterapi sering memiliki peningkatan risiko komplikasi dan toksisitas akibat kemoterapi.¹³

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa hanya jenis *taxane* yang berhubungan secara independen

terhadap keparahan neuropati sensorik pada populasi CIPN yang diakibatkan oleh kemoterapi *taxane*. Kekurangan penelitian ini antara lain; penelitian hanya dilakukan pada satu pusat pelayanan sehingga kurang dapat menggambarkan keadaan populasi umum, untuk menyingkirkan keadaan infeksi sebelum kemoterapi hanya dilakukan berdasarkan ada tidaknya riwayat infeksi dan demam, dan pada kriteria inklusi penelitian, subjek yang diikutsertakan pada penelitian minimal mendapat kemoterapi ketiga, namun tidak ada batasan maksimal berapa kali kemoterapi.

SIMPULAN

Hasil dari penelitian ini mendapatkan korelasi yang bermakna antara rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap keparahan *chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN) baik sensorik dan motorik pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi *taxane*, namun dengan koefisien korelasi yang tidak terlalu tinggi. Pada analisis multivariat, RNL tidak secara independen memiliki hubungan dengan tingkat keparahan CIPN.

DAFTAR PUSTAKA

1. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: Diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-Oncology*. 2012;14(SUPPL.4):iv45–iv54.
2. Piccolo J, Kolesar JM. Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2014;71(1):19–25.
3. Park HJ. Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain www.ekja.org. *Korean Journal Anesthesiology*. 2014;67(1):4–7.
4. De Iuliis F, Taglieri L, Salerno G, Lanza R, Scarpa S. Taxane induced neuropathy in patients affected by breast cancer: Literature review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2015;96(1):34–45.
5. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, *et al*. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014.
6. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;88(1):218–230.
7. Setiawati NC, Wibowo S, Yudiyanta. Pengaruh Kadar Albumin Terhadap Tingkat Keparahannya Taxanes Induced Peripheral Neuropathy pada Kanker Payudara [thesis]. Universitas Gadjah Mada; 2016.
8. Hakiem RM, Yudiyanta, Asmedi A, Hutajulu SH. Hubungan Kadar Hemoglobin Sebelum Kemoterapi dengan Tingkat Keparahannya Gejala Ortostatik Pasien Kanker Payudara yang Mendapat Kemoterapi Taxane [thesis]. Universitas Gadjah Mada; 2017.
9. Arrieta O, Ortega RMM, Villanueva-rod ríguez G, Serna-thom  MG, Flores-estrada D, Diaz-romero C, *et al*. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy : a prospective study. *BMC Cancer*. 2010, 10:50.
10. Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *Journal of Breast Cancer*. 2013;16(1):55–59.
11. Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2011;104(8):1288–1295.
12. Laird BJ, McMillan DC, Fayers P, Fearon K, Kaasa S, Fallon MT, *et al*. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *The Oncologist*. 2013;18(9):1050–1055.
13. Bussink M. The role of nutrition on effectiveness of chemotherapy [thesis]. Utrecht Univesity; 2012.

Perbandingan efektivitas parasetamol dengan kombinasi parasetamol-vitamin B untuk menurunkan intensitas nyeri akut nonneuropatik

Comparison of paracetamol effectiveness with combination paracetamol-vitamin B to reduce acute non-neuropathic pain intensity

Roy Ariady*, Yudiyanta**, Paryono**

*KSM Saraf, RSUD Kartini, Jepara, Jawa Tengah

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

ABSTRACT

Keywords:
acute non-neuropathic pain,
paracetamol,
vitamin B

Nociceptive pain is a pain induced by a stimulus to the nociceptor. Pain that occurs in less than 30 days is acute pain. Morbidity of nociceptive pain, such as headache, back pain, arthralgia and myalgia, is still quite high. Although these cases have low mortality rate, but it may interfere with daily activities, lowering productivity, and high number of visits requiring large medical expenses. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is currently quite high and growing, with increasing side effects. The use of paracetamol and vitamin B (vitamin B1, B6 and B12) can reduce the intensity of non-neuropathic acute pain better than paracetamol alone. Non-selective COX inhibitory mechanism of paracetamol has minimal side effects compared to NSAIDs. Vitamin B itself has an analgesic effect and can maintain blood analgesic levels. This study was conducted to determine the effectiveness of a combination of paracetamol and vitamin B to overcome acute non-neuropathic pain. The form of the study was an experimental study with randomized, double blind controlled trials. A total of 114 subjects became the sample of this study. Assessment of pain using Visual Analog Scale (VAS). From the result of bivariate analysis showed that the combination of paracetamol and vitamin B ($p=0.028$) had a relationship with VAS with multivariate analysis result showed the dominant variable to the decrease of pain with regression coefficient 10.84 and $p=0.031$ ($p<0.05$). This shows a non-neuropathic acute decrease with a combination of paracetamol and vitamin B 10.84 higher than with paracetamol alone.

ABSTRAK

Kata Kunci:
nyeri akut nonneuropatik,
parasetamol,
vitamin B

Nyeri nosiseptif merupakan suatu nyeri yang ditimbulkan oleh suatu rangsangan pada nosiseptor. Nyeri yang terjadi dalam waktu kurang dari 30 hari masuk dalam nyeri akut. Morbiditas nyeri nosiseptif masih cukup tinggi seperti nyeri kepala, nyeri punggung, arthralgia, dan mialgia. Walaupun kasus tersebut memiliki nilai mortalitas yang rendah, tetapi kondisi tersebut dapat mengganggu aktivitas sehari-hari, menurunkan produktivitas, dan angka kunjungannya yang tinggi membutuhkan biaya pengobatan besar. Penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) saat ini cukup tinggi dan semakin bertambah setiap tahunnya, dengan efek samping yang semakin banyak. Penggunaan analgesik parasetamol dan vitamin B dalam hal ini vitamin B1, B6, dan B12 dikatakan dapat menurunkan intensitas nyeri akut nonneuropatik yang lebih baik dari pada pemberian parasetamol saja. Parasetamol memiliki mekanisme penghambatan COX nonselektif yang memiliki efek samping yang minimal dibandingkan OAINS. Vitamin B sendiri memiliki efek analgesik dan mampu mempertahankan kadar analgesik di dalam darah. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas kombinasi parasetamol dan vitamin B untuk menurunkan intensitas nyeri akut nonneuropatik. Bentuk penelitian adalah studi eksperimental dengan randomized controlled trial, double blind. Sebanyak 114 subjek menjadi sampel penelitian ini. Penilaian nyeri menggunakan visual analog scale (VAS). Dari hasil analisis bivariat menunjukkan variabel pemberian obat kombinasi parasetamol dan vitamin B ($p=0,028$) memiliki hubungan bermakna terhadap penurunan nilai VAS dengan hasil analisis multivariat menunjukkan variabel yang dominan mempengaruhi terhadap penurunan nyeri adalah obat dengan koefisien regresi 10,84 dan $p=0,031$ ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan penurunan nyeri akut nonneuropatik dengan kombinasi parasetamol dan vitamin B 10,84 lebih tinggi dibandingkan dibandingkan parasetamol saja.

Correspondence:

Roy Ariady, email address: royariady@gmail.com

PENDAHULUAN

Nyeri nonneuropatik akut merupakan suatu pengalaman sensorik dan emosional tidak menyenangkan¹ yang ditimbulkan oleh rangsangan pada nosiseptor dan berlangsung dalam waktu kurang dari 30 hari.²

Prevalensi kasus nyeri akut nonneuropatik masih banyak kita jumpai pada praktik klinis seperti nyeri kepala, nyeri punggung, artralgia, dan mialgia.³ Walaupun kasus tersebut memiliki nilai mortalitas yang rendah, tetapi kondisi tersebut dapat mengganggu aktivitas sehari-hari dan menurunkan produktivitas.⁴ Perlunya penanganan yang tepat dan efisien pada kasus nyeri memerlukan pemahaman yang lebih baik mengenai jenis nyeri tersebut. Penggunaan analgesik yang kurang tepat dan pemakaian kombinasi analgesik akan meningkatkan efek samping merugikan pada pasien.⁵ Hal ini perlu menjadi pertimbangan dalam memberikan terapi analgesik pada kasus nyeri. Di era BPJS seperti saat ini pemilihan terapi yang efektif dan efisien sangat perlu dilakukan karena dokter dituntut untuk dapat memberikan terapi yang sesuai dengan formularium nasional dan *cost-effective*.⁶

Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) merupakan obat yang paling sering diresepkan di Amerika untuk gangguan muskuloskeletal seperti osteoarthritis.⁷ Hasil survei National Health Interview Survey (NHIS) pada tahun 2010 menemukan bahwa 12,8% populasi di Amerika Serikat mengonsumsi OAINS paling tidak tiga kali dalam seminggu selama tiga bulan. Jumlah ini meningkat lebih dari 40% dibandingkan survei tahun 2005.⁸ Penelitian lain menunjukkan peresepan OAINS mencapai 111 juta resep pada tahun 2001 dengan biaya peresepan mencapai 4,8 triliun dolar Amerika.⁹ Penggunaan OAINS dikaitkan dengan peningkatan komplikasi pada kardiovaskular, seperti infark miokard,¹⁰ gangguan ginjal,¹¹ baik gangguan fungsi ginjal akut maupun kronis.¹² Komplikasi lain yang muncul termasuk perdarahan lambung, ulkus duodenal serta obstruksi, dan perforasi saluran cerna.¹³

Parasetamol direkomendasikan sebagai oral analgesik pilihan pertama yang dapat digunakan dalam jangka waktu lama seperti pada kasus terapi simptomatis nyeri ringan hingga sedang pada osteoarthritis dan nyeri pada otot maupun tendon. Selain itu, parasetamol juga merupakan terapi pilihan pada pasien dengan kontraindikasi OAINS seperti pada kasus ulkus lambung, hipersensitif terhadap aspirin, gangguan koagulasi darah, pada wanita hamil, pascamelahirkan, dan demam pada anak.¹⁴

Pada penelitian terdahulu telah banyak menunjukkan bahwa terapi kombinasi diklofenak dengan vitamin B memberikan efek analgesik yang lebih baik dibandingkan tanpa pemberian vitamin B.¹⁵ Pemberian vitamin B *loading dose* dengan diklofenak dapat menurunkan dosis

harian diklofenak tanpa mengurangi efek analgesiknya.¹⁶ Pada penelitian ini vitamin B yang digunakan adalah kombinasi vitamin B1, B6, dan B12.

Diklofenak adalah analgesik golongan OAINS yang bekerja dengan menghambat COX secara nonselektif.¹⁷ Belum banyak dilakukan studi yang meneliti efektivitas terapi kombinasi parasetamol dengan vitamin B. Berangkat dari pemahaman bahwa parasetamol dan diklofenak memiliki mekanisme kerja yang serupa dalam mekanisme penghambatan nonselektif COX untuk mengatasi nyeri, maka dilakukan penelitian ini untuk mengetahui efektivitas terapi kombinasi parasetamol dan vitamin B dibandingkan parasetamol saja dalam menurunkan intensitas nyeri nosiseptif akut.¹⁸

METODE

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November 2017 sampai dengan April 2018 di Puskesmas Danurejan 2 Kotamadya Yogyakarta. Rancangan penelitian ini menggunakan studi eksperimental, *double blind randomised controlled trial* untuk melihat efektivitas pemberian kombinasi parasetamol dan vitamin B dibandingkan dengan pemberian parasetamol saja pada nyeri akut nonneuropatik. Sampel penelitian adalah pasien nyeri akut nonneuropatik seperti nyeri kepala, nyeri punggung, artralgia, dan mialgia.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah: 1) pasien dengan keluhan nyeri akut nonneuropatik, 2) umur penderita 18–60 tahun, 3) nilai *visual analog scale* sebelum terapi 20mm-60mm, 4) bersedia ikut dalam penelitian ini dengan menandatangani surat persetujuan untuk ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah: 1) konsumsi analgesik lain, 2) melakukan pengobatan alternatif lainnya seperti kompres, pijat, kerik, dan sebagainya, 3) riwayat alergi terhadap parasetamol atau vitamin B, 4) gangguan hati dan ginjal berat, 5) diabetes melitus, 6) alkoholisme, 7) riwayat keganasan.

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah nilai derajat nyeri yang diukur dengan *visual analog scale* (VAS). Variabel bebas dalam penelitian ini adalah nyeri akut nonneuropatik. Variabel tergantung adalah penurunan intensitas nyeri. Variabel bebas lain yang juga diteliti antara lain usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, dan diagnosis. Pasien diminta mengisi kuesioner untuk evaluasi skala nyeri yang dirasakan selama tiga hari pengobatan. Skala nyeri berupa penilaian VAS yang dinilai oleh pasien. Penilaian skala nyeri dilakukan sebelum minum obat dan setiap dua jam pascaminum obat di pagi, siang, dan malam selama tiga hari.

Sampel dalam penelitian ini dilakukan randomisasi dengan cara pertama membuat daftar randomisasi blok dari sealed envelop.ltd 2016 sehingga terbentuk 2

kelompok A dan B. Dengan panduan daftar tersebut maka semua pasien yang memenuhi kriteria akan mendapatkan nomor urut berupa nomor dan tiga digit huruf. Pasien yang menjadi sampel akan mendapatkan nomor sesuai daftar randomisasi. Nomor tersebut kemudian akan ditukarkan dengan obat yang sesuai dengan nomor randomisasi.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Setiap pasien yang terlibat sebagai subjek penelitian diberikan penjelasan dan dimintakan persetujuannya dengan menandatangani *informed consent*.

HASIL

Sebanyak 117 pasien nyeri akut nonneuropatik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi terlibat dalam penelitian ini. Sebanyak 3 pasien dieksklusi dikarenakan dua pasien menggunakan analgesik lain selama penelitian dan satu pasien mengalami reaksi alergi berupa urtikaria, sehingga subjek yang dianalisis sebanyak 114 pasien. Enam puluh satu subjek mendapatkan terapi parasetamol 500mg dengan dosis 3 kali sehari dan kombinasi vitamin B (vitamin B1 100mg; B6 100mg; B12 5000mcg) dengan dosis sekali sehari selanjutnya disebut dengan kelompok B, sedangkan 53 subjek mendapatkan terapi parasetamol 500mg dengan dosis 3 kali sehari dan plasebo dengan dosis sekali sehari selanjutnya disebut dengan kelompok A.

Pada penelitian ini didapatkan subjek penelitian memiliki rata-rata usia 44,0 tahun dan 45,8 tahun. Pada penelitian ini didapatkan nilai rata-rata usia pasien pada kelompok A adalah 44 tahun (SD =12,7) dan kelompok B adalah 45,6 tahun (SD =11,7). Dengan usia subjek termuda adalah 16 tahun dan usia subjek tertua adalah 68 tahun.

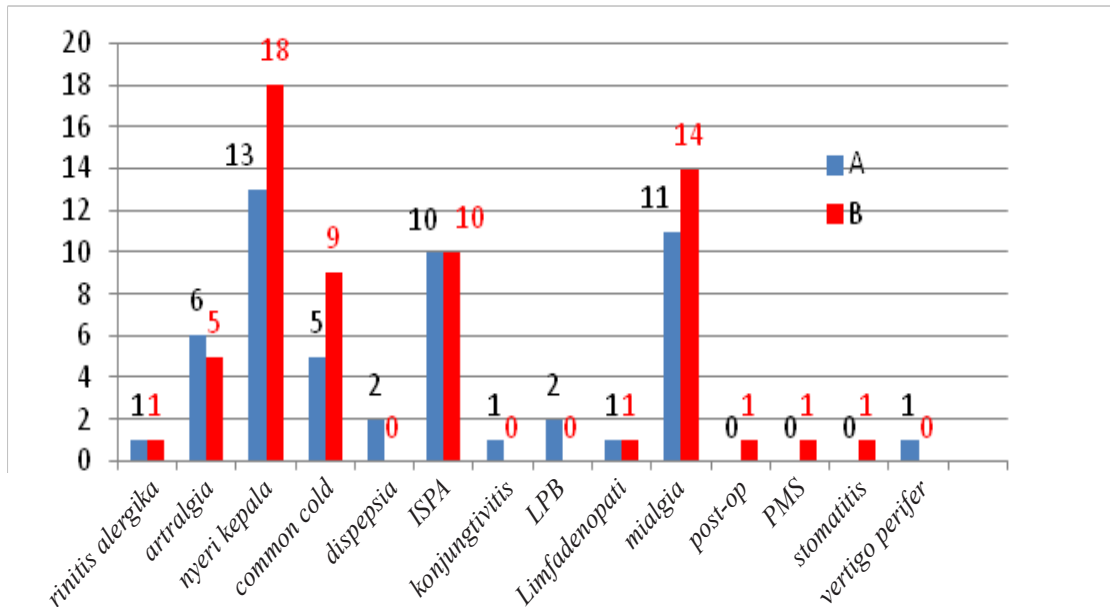
Kelompok usia subjek terbanyak dalam penelitian ini berada pada kelompok usia 51-60 tahun, diikuti kelompok usia 41-50 tahun dan 31-40 tahun. Sebagian besar pasien adalah perempuan baik kelompok A (71,7%) maupun kelompok B (68,9%) didapatkan komposisi perbandingan subjek perempuan sekitar dua kali subjek laki-laki. Subjek laki-laki sebanyak 15 orang (28,3%) pada kelompok A dan 19 orang (31,1%) pada kelompok B. Subjek perempuan sebanyak 38 orang (71,7%) pada kelompok A dan sebanyak 42 orang (68,9%) pada kelompok B.

Pada penelitian ini diketahui indeks massa tubuh (IMT) subjek paling banyak pada kelompok *overweight* 49 subjek (42,98%) diikuti kelompok normal 40 subjek (35,08%), kelompok *obese* 18 subjek (15,78%), dan kelompok *underweight* 7 subjek (6,14%). Untuk kelompok A indeks massa tubuh terbanyak adalah pada kategori *overweight* 26 subjek (49,1%) dan pada kelompok B adalah kategori normal 25 subjek (41%).

Pada penelitian ini menunjukkan dari 114 subjek yang dianalisis diketahui bahwa kasus terbanyak adalah nyeri kepala sebesar 31 kasus (27,19%) diikuti

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

		Obat		p
		A (n=53)	B (n=61)	
		Rerata ± SD; n (%)	Rerata ± SD; n (%)	
Usia (tahun)		44,0 ± 17,2	45,8 ± 11,7	0,436
Jenis kelamin	Laki-laki	15	28,3%	0,740
	Perempuan	38	71,7%	
Kriteria IMT	<i>Underweight</i>	4	7,5%	0,475
	Normal	15	28,3%	
	<i>Overweight</i>	26	49,1%	
	<i>Obese</i>	8	15,1%	
Diagnosis	Rinitis alergika	1	1,9%	0,620
	Artralgia	6	11,3%	
	Nyeri kepala	13	24,5%	
	Influenza	5	9,4%	
	Dispepsia	2	3,8%	
	ISPA	10	18,9%	
	Konjungtivitis	1	1,9%	
	Nyeri punggung bawah	2	3,8%	
	Limfadenopati	1	1,9%	
	Mialgia	11	20,8%	
	Pascaoperasi	0	0,0%	
	Sindrom premenstruasi	0	0,0%	
	Stomatitis	0	0,0%	
	Vertigo Perifer	1	1,9%	



Grafik 1. Jumlah kasus berdasarkan diagnosis
 ISPA: infeksi saluran pernafasan atas, LPB: nyeri punggung bawah, PMS: *premenstrual syndrome*.

mialgia 25 kasus (21,9%), dan ISPA sebanyak 20 kasus (17,54%). Nilai analisis statistik antara kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) atau dapat dikatakan karakteristik subjek pada kedua kelompok homogen.

Rerata nyeri akut nonneuropatik sebelum pengobatan pada kelompok A sebesar 48,8 dan kelompok B 52,1. Perbedaan tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna $p = 0,396$ yang berarti nyeri akut nonneuropatik sebelum pengobatan antara kedua kelompok homogen.

Tabel 2. Perbedaan nilai VAS kedua kelompok sebelum pengobatan

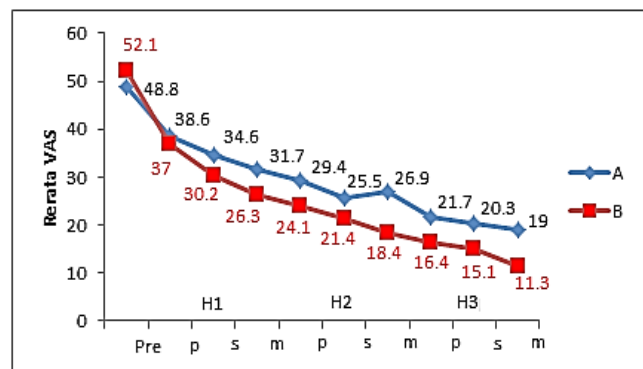
Kelompok	Nilai VAS	Selisih rerata	<i>p</i>	95%CI
Obat A	48,8 ± 21,9			
Obat B	52,1 ± 20,2	-3,36	0,396	-11,2 – 4,46

Independent T-test

Berdasarkan grafik diketahui bahwa nyeri akut nonneuropatik kedua kelompok dari waktu ke waktu mengalami penurunan. Kedua kelompok dapat memberikan perbaikan nilai nyeri yang baik, di mana kita lihat pada hari kedua penggunaan obat tampak nilai nyeri yang diberikan telah menurun sebesar 50% dari nilai nyeri awal.

Rerata nyeri akut nonneuropatik pada kelompok B pada tiap pengamatan lebih rendah dibandingkan kelompok A. Hasil di atas menunjukkan bahwa penurunan rata-rata nilai VAS pada pemberian kombinasi parasetamol dan vitamin B memberikan hasil yang lebih baik dengan nilai VAS yang lebih rendah.

Pada pengamatan nilai rerata VAS harian menunjukkan adanya nilai rerata kelompok B yang



Grafik 2. Nyeri akut nonneuropatik setiap pengamatan
 Pre: sebelum minum obat, p: pagi, s: siang, m: malam

lebih rendah dibandingkan kelompok A baik pada rerata 24 jam, 48 jam, dan 72 jam. Hal ini menunjukkan adanya rerata nilai VAS kelompok B yang lebih kecil dikarenakan nilai VAS yang semakin rendah dari waktu ke waktu pengamatan. Rendahnya nilai rerata VAS dapat menunjukkan penurunan nilai VAS yang lebih baik pada kelompok B. Perbedaan rerata nilai VAS harian kelompok A dan B dapat dilihat pada tabel 3.

Dari tabel rerata nilai VAS kelompok obat A dan B dapat diketahui perbedaan rerata nilai VAS harian kelompok obat B lebih rendah dari kelompok obat A. Dari hasil uji statistika didapatkan nilai $p < 0,05$ untuk rerata 72 jam yang menunjukkan hasil signifikan pada rerata penurunan nilai VAS yang lebih besar pada kelompok obat B.

Dari tabel penurunan nilai VAS harian kelompok obat A dan B diketahui nilai delta penurunan nilai VAS menunjukkan nilai $p < 0,05$ sejak hari pertama, kedua,

Tabel 3. Rerata nilai VAS harian

	Obat				p
	A		B		
	rerata	s.d	rerata	s.d	
rerata_24jam	34,95	20,52	31,17	19,54	0,316
rerata_48jam	27,28	19,76	21,28	17,45	0,088
rerata_72jam	21,53	20,99	14,30	16,07	0,044

Ket: Uji t tidak berpasangan; p < 0,05 signifikan

Tabel 4. Penurunan nilai VAS harian

	Obat				p
	A		B		
	rerata	s.d	rerata	s.d	
delta_24jam	13,81	22,35	21,86	18,50	0,038
delta_48jam	21,48	19,47	31,74	20,37	0,007
delta_72jam	27,24	28,67	38,73	23,58	0,021

Ket: Uji t tidak berpasangan; p < 0,05 signifikan

Tabel 5. Analisis bivariat subjek penelitian

Variabel	Penurunan VAS		p	
	Mean	Standard Deviation		
Obat	A	29,81	26,56	0,028
	B	40,80	26,04	
Jenis kelamin	Laki-laki	40,17	27,11	0,245
	Perempuan	33,79	26,52	
Kriteria IMT	<i>Underweight</i>	49,21	17,31	0,454
	Normal	36,34	26,23	
	<i>Overweight</i>	35,33	27,81	
	<i>Obese</i>	29,97	27,83	
Diagnosis	Rinitis alergika	9,25	17,32	0,158
	Artralgia	38,82	23,33	
	Nyeri kepala	38,60	29,83	
	<i>Common Cold</i>	27,52	15,89	
	Dispepsia	4,25	2,47	
	ISPA	48,00	27,19	
	Konjungtivitis	-2,00	.	
	LBP	45,75	14,50	
	Limfadenopati	29,50	6,36	
	mialgia	31,10	27,47	
	pascaoperasi	23,00	.	
	<i>premenopausal syndrome</i>	33,00	.	
	stomatitis	80,00	.	
	Vertigo Perifer	11,00	.	

dan ketiga. Hal ini menunjukkan hasil signifikan untuk kelompok obat B yang memberikan penurunan nilai VAS yang lebih besar sejak hari pertama hingga hari ketiga.

Penurunan nyeri akut nonneuropatik pada pemberian kombinasi parasetamol dan vitamin B sebesar 40,80 lebih tinggi dibandingkan dengan parasetamol saja yaitu 29,81. Perbedaan ini bermakna yang ditunjukkan oleh nilai $p = 0,028$ ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi parasetamol dan vitamin

Tabel 6. Analisis multivariat

Variabel	Koefisien regresi	p	95%CI
Obat	10,84	0,031	1,02 – 20,66
Jenis kelamin	-5,87	0,282	-16,64 – 4,88
Diagnosis	-0,19	0,801	-1,75 – 1,35

Ket: Regresi linier berganda

Tabel 7. Perbedaan efek samping antara kedua obat

Efek samping	Kelompok A		Kelompok B		p
	n	%	n	%	
anemia hemolitik	0	0	0	0	-
berdebar-debar	0	0	0	0	-
demam	0	0	0	0	-
diare	0	0	0	0	-
disorientasi	0	0	0	0	-
dizziness	0	0	0	0	-
gatal gatal	0	0	0	0	-
kemerahan pada kulit	0	0	0	0	-
kesemutan	0	0	0	0	-
kram otot	0	0	0	0	-
lemas	0	0	0	0	-
mengantuk	0	0	0	0	-
methemoglobinemia	0	0	0	0	-
mual	0	0	0	0	-
muntah	0	0	0	0	-
nafsu makan turun	0	0	0	0	-
nefritis interstitial	0	0	0	0	-
nekrosis papilar	0	0	0	0	-
nyeri dada	0	0	0	0	-
nyeri perut	0	0	0	0	-
peningkatan enzim liver	0	0	0	0	-
sesak nafas	0	0	0	0	-
urtikaria	1	3,84	0	0	0,264
insufisiensi renal	0	0	0	0	-
perdarahan lambung	0	0	0	0	-
euforia	0	0	0	0	-
akut renal tubular nekrosis	0	0	0	0	-

B memiliki hubungan bermakna terhadap penurunan VAS pada penelitian ini. Sedangkan pada variabel jenis kelamin, IMT dan diagnosis tidak terdapat hubungan bermakna ($p > 0,05$).

Untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi penurunan nyeri akut nonneuropatik dilanjutkan analisis multivariat dengan regresi linier berganda. Variabel yang dapat dilanjutkan dalam analisis multivariat adalah variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ pada uji bivariat yaitu pemberian obat, jenis kelamin, dan diagnosis.

Hasil uji multivariat menunjukkan bahwa variabel yang dominan mempengaruhi penurunan nyeri adalah obat dengan koefisien regresi 10,84 dan $p = 0,031$.

Dari setiap subjek penelitian kami konfirmasi apakah terjadi reaksi alergi selama penggunaan obat. Dari seluruh sampel yang kami teliti hanya satu subjek yang melaporkan mengalami reaksi alergi berupa urtikaria

yang muncul pada hari pertama setelah penggunaan obat yang ketiga. Reaksi muncul berupa urtikaria pada tubuh di area tangan badan dan wajah sekitar 2 jam pascaminum obat dan setelah obat dihentikan keluhan membaik dan menghilang.

Berdasarkan tabel diketahui bahwa dari semua pasien hanya terjadi efek samping urtikaria (3,84%) pada obat. Namun, tidak terdapat perbedaan kejadian efek samping dari kedua kelompok obat dengan hasil analisis menunjukkan nilai tidak bermakna ($p > 0,05$).

DISKUSI

Hasil analisis bivariat menunjukkan penurunan nyeri akut nonneuropatik pada pemberian kombinasi parasetamol dan vitamin B sebesar 40,80 lebih tinggi dibandingkan dengan parasetamol saja, yaitu 29,81. Perbedaan ini bermakna yang ditunjukkan oleh nilai $p = 0,028$. Hal ini berarti bahwa pemberian kombinasi parasetamol dan vitamin B lebih efektif dibandingkan parasetamol saja dalam meredakan nyeri akut nonneuropatik.

Perbedaan penurunan nyeri akut nonneuropatik berdasarkan jenis kelamin, indeks masa tubuh, dan diagnosis tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Hal ini berarti bahwa tidak terdapat hubungan jenis kelamin, indeks massa tubuh, dan diagnosis terhadap penurunan nyeri akut nonneuropatik.

Hasil uji multivariat menunjukkan bahwa variabel yang dominan mempengaruhi terhadap penurunan nyeri adalah obat dengan koefisien regresi 10,84 dan $p = 0,031$. Hal ini menunjukkan penurunan nyeri akut nonneuropatik dengan kombinasi parasetamol dan vitamin B 10,84 lebih tinggi dibandingkan parasetamol saja. Di sisi lain, jenis kelamin dan diagnosis tidak berpengaruh signifikan terhadap penurunan nyeri akut nonneuropatik.

Pemberian vitamin B dapat meningkatkan kadar analgesik yang dikonsumsi bersamanya, dalam penelitian sebelumnya digunakan analgesik inhibitor COX nonselektif, yaitu diklofenak yang memiliki mekanisme serupa dengan parasetamol pada penelitian ini. Dikatakan bahwa tiamin dapat mengganggu ikatan oksigen pada proses katalitik enzim sitokrom P450 yang menyebabkan proses katalitik obat menjadi lebih panjang. Hal ini mengakibatkan kadar obat di dalam darah menjadi lebih tinggi dan konsentrasi obat bertahan lebih lama. Keuntungan yang diperoleh pada kondisi ini adalah efek analgesik akan bertahan lebih lama sehingga efek yang diharapkan juga menjadi lebih baik pada pemberian kombinasi dengan vitamin B.¹⁸

Parasetamol dapat menjadi pilihan untuk nyeri akut nonneuropatik dengan efisiensi dibandingkan diklofenak karena memiliki harga yang lebih rendah. Selain itu, efek

samping yang diakibatkan parasetamol lebih minimal daripada diklofenak.

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian kombinasi parasetamol dan vitamin B memberikan penurunan intensitas nyeri akut nonneuropatik yang lebih baik dibandingkan pemberian parasetamol saja. Manfaat dari hasil penelitian ini adalah kombinasi parasetamol dan vitamin B dapat direkomendasikan untuk nyeri akut nonneuropatik dengan intensitas nyeri ringan-sedang.

DAFTAR PUSTAKA

1. IASP. IASP Terminology [Internet]. 2008 [accessed 2018 Aug]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>.
2. Cole BE. Pain Management: Classifying, Understanding, and Treating Pain. *Hospital Physician*. 2002;38:23-30.
3. Meliala L, Suryamiharja A, Purba JS, Sadeli HA. Nyeri Punggung Bawah. Jakarta: Kelompok Studi Nyeri Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI); 2003.
4. Schofield H. The Impact of Pain Reduction on Productivity and Cognitive Function [Internet]. Leonard Davis Institute of Health Economics. 2016 [accessed 2018 Mar 3]. Available from: <https://ldi.upenn.edu/impact-pain-reduction-productivity-and-cognitive-function>.
5. Ortiz MI, Molina MAR, Arai Y-CP, Romanò CL. Analgesic Drugs Combinations in the Treatment of Different Types of pain. *Pain Research and Treatment*. 2012;2012:1-2.
6. Info BPJS Kesehatan. Perubahan tarif INA-CBGs membuat biaya kesehatan lebih efektif. 2014;8. Available from: <https://bpjs-kesehatan.go.id/bpjs/dmdocuments/2b67b6556b028d910d2ee8df4245e886.pdf>.
7. Roth S. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs*. 2012;72(7):873-879.
8. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2014;23(1):43-50.
9. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001;120(3):594-606.
10. Capone ML, Tacconelli S, Rodriguez LG, Patrignani P. NSAIDs and cardiovascular disease: transducing human pharmacology results into clinical read-outs in the general population. *Pharmacological Reports*. 2010;62(3):530-535.
11. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2013;16(5):821-847.
12. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2006;2(2):80-91.
13. Schellack N. An overview of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: evidence-based pharmacy practice. *SA Pharmaceutical Journal*. 2012;79(4):12-18.
14. Leung L. From ladder to platform: a new concept for pain management. *Journal of Primary Health Care*. 2012;4(3):254-258.
15. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, Goldberg SG, Cohen MT, Nunes CP, et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Current Medical Research and Opinion*. 2009;25(11):2589-2599.

16. Shumyantseva VV, Shich EV, Machova AA, Bulko TV, Kukes VG, Sizova OS, *et al.* The influence of B-group vitamins on monooxygenase activity of cytochrome P450 3A4: Pharmacokinetics and electro analysis of the catalytic properties. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2012;6(1):87-93.
17. Katzung BG, Master SB, Trevor AJ. *Basic and clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical. 2012.
18. Galván-Montaña A, Reyes-García G, Suarez-Roa MdeLR AB. Analgesic efficacy between acetaminophen+ B vitamins vs. acetaminophen in pediatric ambulatory surgery. *Cirugia y Cirujanos*. 2010;78:400-409.

Tingkat keparahan stroke iskemik sebagai faktor risiko *late-onset seizure*

Ischemic stroke severity as a risk factor for late-onset seizure

Diyan Anita Sari*, Indarwati Setyaningsih**, Abdul Gofir**

*KSM Saraf, RSAU dr. Efram Harsana Lanud Iswahjudi Magetan, Magetan, Jawa Timur

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

ABSTRACT

Keywords:
ischemic stroke,
late-onset seizure,
seizure,
stroke severity,
NIHSS

Cerebrovascular disease is the most frequent etiology of acute symptomatic seizure and secondary epilepsy among adult population and elderly. Late-onset seizure (LS) prevalence is 3-67% of post stroke individuals. One study which involved young adult post ischemic stroke patients has reported that 55% out of LS grup would subsequently develop recurrent seizure. Several researches reported different conclusions concerning stroke severity relating to LS, and used various methods. Therefore, we aim to investigate whether stroke severity is a risk factor for LS among ischemic stroke patients. This is a single center retrospective study, conducted in Dr Sardjito Hospital from 2007 to 2017. Variables measured in this study were stroke severity measured by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission, Barthel index, age, sex, hypertension, diabetes mellitus, cardiac disease, smoking habit, and lesion site (cortical involvement). This study enrolled 68 subjects, consisting 29 patients in LS group and 39 patients in control group, 64.7% were male, while 35.3% were female. Age median of all subjects was 57 year old. Bivariat analysis suggested NIHSS, Barthel index, age, and cortical involment significantly influence LS occurrence in post ischemic stroke subjects, with p values 0.021; 0.013; <0.001; <0.001 respectively. Multivariate analysis found that older age and cortical involvement were the independent risk factors for LS in ischemic stroke patients. In the mean time, stroke severity on admission (NIHSS) was not found to be related significantly to LS among post ischemic stroke population.

ABSTRAK

Kata Kunci:
stroke iskemik,
late-onset seizure,
bangkitan,
tingkat keparahan,
NIHSS

Penyakit serebrovaskular merupakan penyebab tersering bangkitan akut simtomatik serta epilepsi sekunder pada orang dewasa, serta merupakan faktor risiko utama bangkitan pada populasi lanjut usia. Kejadian late-onset seizure (LS) pascastroke adalah 3-67%. Sebuah penelitian yang melibatkan pasien stroke iskemik dewasa muda melaporkan bahwa 55% pasien dengan LS akan mengalami bangkitan ulang. Sejumlah penelitian terdahulu melaporkan hasil yang berbeda mengenai hubungan tingkat keparahan stroke dengan LS, serta menggunakan alat ukur yang berbeda. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah tingkat keparahan stroke iskemik merupakan faktor risiko terjadinya late-onset seizure. Penelitian ini merupakan observasi analitik dengan desain kasus kontrol pada pasien stroke iskemik dengan LS di RSUP Dr Sardjito tahun 2007-2017. Alat ukur yang digunakan ada National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) saat pasien masuk unit stroke/bangsas. Variabel lain yang dinilai adalah usia, jenis kelamin, hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, riwayat merokok, lokasi lesi, indeks Barthel. Jumlah total subjek adalah 68. Kelompok kasus sebanyak 29 subjek, sedangkan kelompok kontrol sebanyak 39, di mana 64,7% terdiri atas laki-laki, sementara 35,3% adalah perempuan. Median usia pasien 57 tahun. Dari analisis bivariat, variabel bebas yang menunjukkan hubungan bermakna dengan kejadian LS pada stroke iskemik adalah NIHSS awal ($p=0,021$), indeks Barthel ($p=0,013$), usia ($p<0,001$), dan lokasi infark di korteks ($p<0,001$). Setelah dilakukan analisis multivariat, yang ditemukan sebagai faktor risiko independen adalah lokasi infark di korteks ($p=0,001$) dan usia tua ($p=0,008$). Dari penelitian ini ditemukan bahwa tingkat keparahan stroke iskemik yang diukur dengan NIHSS saat admisi tidak berhubungan bermakna secara statistik dengan kejadian LS. Sementara itu, lokasi infark di korteks dan usia tua terbukti sebagai faktor risiko LS pascastroke iskemik.

Correspondence:
anitasari.diyan@yahoo.com

PENDAHULUAN

Penyakit serebrovaskular merupakan penyebab tersering bangkitan akut simtomatik serta epilepsi sekunder pada orang dewasa, dengan frekuensi 11% dari keseluruhan diagnosis epilepsi,¹ serta merupakan faktor risiko utama bangkitan pada populasi lanjut usia, berkisar 39-45% dari keseluruhan bangkitan.² Bangkitan dan epilepsi yang timbul pascastroke merupakan fenomena klinis yang telah lama diketahui. Namun, masih terdapat pertanyaan dalam hal epidemiologi serta efeknya terhadap keluaran dan terapi. Beberapa studi epidemiologi telah dipublikasikan terkait bangkitan pascastroke, tetapi dengan jumlah pasien, kriteria inklusi, durasi *follow-up*, serta metode diagnosis yang berbeda.²

Bangkitan pascastroke dikategorikan sebagai *early-onset seizure* (ES) atau *late-onset seizure* (LS). Berbagai penelitian memakai *time window* yang berbeda, dengan rentang yang bervariasi dari tujuh hingga 30 hari.¹ Kejadian bangkitan pascastroke 2-33% untuk ES, 3-67% untuk LS, dan 2-4% untuk epilepsi pascastroke.^{3,4} *Early-onset seizure* sering dikaitkan dengan gangguan nonserebral, seperti ketidakseimbangan elektrolit, gangguan asam basa, dan sebagainya, sedangkan LS dianggap sebagai bangkitan epileptik pascastroke yang sesungguhnya.⁵ Lamy *et al.*⁶ menemukan bahwa 55% pasien dengan LS akan mengalami bangkitan ulang dalam penelitiannya yang melibatkan pasien stroke iskemik dewasa muda.

Insidensi bangkitan pada populasi meningkat sejalan dengan bertambahnya usia, yaitu 11,9 per 100.000 penduduk pada kelompok usia 40-60 tahun, menjadi 82 per 100.000 penduduk pada kelompok usia di atas 60 tahun. Mayoritas bangkitan pada kelompok usia ini disebabkan oleh infark dan sebagian kecil akibat tumor. Riwayat stroke iskemik sejauh ini merupakan penyebab tersering status epileptikus pada lanjut usia, tetapi trauma kepala juga merupakan penyebab yang cukup sering.⁷

Dalam jangka panjang, LS dan epilepsi tidak hanya menurunkan kualitas hidup dan menimbulkan morbiditas yang serius, tetapi juga secara negatif berdampak pada keluarga pasien serta komunitas yang lebih luas. Mengidentifikasi faktor risiko bangkitan pascastroke krusial bagi penanganan yang tepat pada pasien stroke akut. Sejumlah prediktor bangkitan telah diteliti, meliputi subtipe stroke, ukuran, lokasi, dan derajat beratnya stroke. Namun, hasil penelitian-penelitian terdahulu tidak konsisten dan terkadang bertentangan. Perbedaan ini pada umumnya akibat perbedaan kriteria inklusi dan eksklusi, misalnya tipe stroke, durasi *follow-up*, penggunaan obat antiepilepsi yang tidak terkontrol serta definisi operasional bangkitan awitan awal dan lambat yang berbeda.¹

Sejumlah penelitian melaporkan hubungan antara tingkat keparahan stroke dan LS, tetapi menggunakan

alat ukur yang berbeda, yaitu *Scandinavian Stroke Scale* (SSS), *Glasgow Coma Scale* (GCS), *Barthel Index*, dan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS).^{2,8-11}

Sebagian besar penelitian sebelumnya melibatkan pasien stroke iskemik dan perdarahan atau tidak membagi jenis bangkitan pascastroke. Belum banyak studi yang meneliti hubungan tingkat keparahan stroke iskemik dengan LS. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara tingkat keparahan stroke iskemik, yang dinilai dengan NIHSS, dengan terjadinya LS.

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional retrospektif yang menggunakan data sekunder dari instalasi catatan medik RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta tahun 2007-2017.

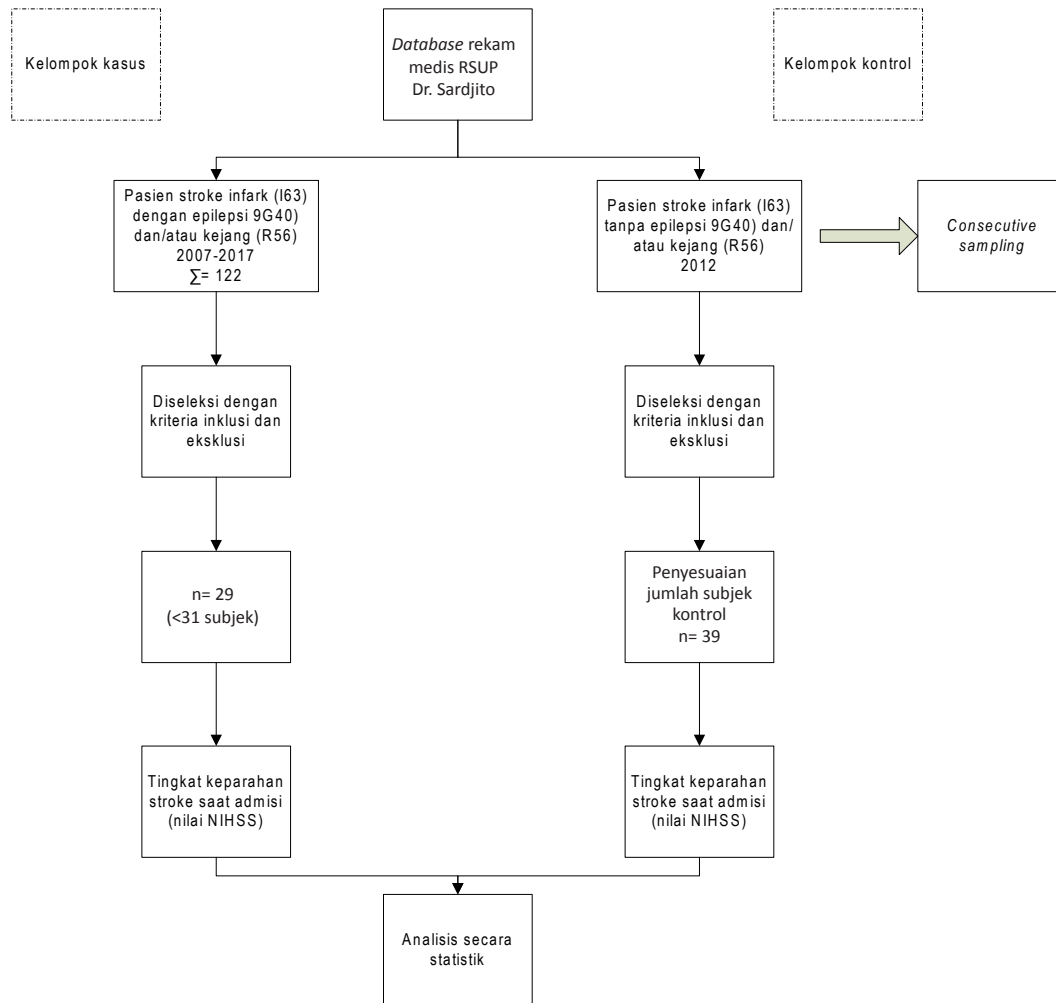
Untuk memperoleh kelompok kasus, dilakukan penelusuran rekam medis pasien dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2007-2017) dengan diagnosis stroke iskemik dengan diagnosis tambahan epilepsi dan/atau bangkitan berdasarkan *International Classification of diseases* (ICD-10), dengan kode diagnosis I63 (*cerebral infarction*), R56 (*convulsion*), G40 (*epilepsy and recurrent seizure*).

Kriteria inklusi: 1) pasien stroke iskemik yang mengalami LS, 2) usia ≥ 18 tahun, sedangkan kriteria eksklusi: 1) menderita epilepsi sebelum stroke, 2) koinsidensi dengan tumor intrakranial, 3) infark serebri dengan transformasi hemoragik, 4) stroke iskemik koinsidensi dengan stroke hemoragik, 5) riwayat keluarga epilepsi, 6) kelainan metabolik (uremia, gangguan elektrolit, hipoglikemia).

Untuk memperoleh subjek kelompok kontrol, diambil rekam medis pasien rawat inap dengan diagnosis stroke iskemik, dengan kode I63, tanpa disertai diagnosis tambahan epilepsi (G40) maupun kejang (R56). Dipilih pasien yang tetap kontrol ke poli saraf RSUP Dr Sardjito hingga minimal 1 tahun setelah terdiagnosis stroke iskemik.

Variabel bebas yang diteliti yaitu tingkat keparahan stroke, usia, jenis kelamin, riwayat diabetes melitus, riwayat hipertensi, riwayat kebiasaan merokok, riwayat penyakit jantung, riwayat stroke iskemik rekuren, lokasi lesi, sedangkan variabel tergantung yang diteliti adalah kejadian *late-onset seizure*.

Berdasarkan *International League Against Epilepsy* (ILAE), bangkitan pascastroke dikatakan *late onset* bila lebih dari tujuh hari setelah stroke. Diagnosis ditegakkan oleh spesialis saraf di RSUP Dr. Sardjito melalui gambaran klinis. Tingkat keparahan stroke iskemik dinilai dengan NIHSS saat admisi, dalam skala numerik. Juga dicatat nilai indeks Barthel saat admisi, dalam skala numerik.



Gambar 1. Alur pengambilan sampel

Analisis data bivariat pada penelitian ini menggunakan uji *Chi-square* atau uji *Fisher's exact* untuk uji hipotesis komparatif kategorik tidak berpasangan, sedangkan untuk uji hipotesis komparatif numerik, akan digunakan uji *t* apabila distribusi normal atau uji *Mann-Whitney* apabila distribusi tidak normal. Analisis multivariat dengan regresi logistik. Nilai untuk ukuran risiko (*odds ratio/OR*) dihitung dengan tingkat kepercayaan 95%.

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

HASIL

Jumlah total subjek adalah 68. Kelompok kasus sebanyak 29 subjek, sedangkan kelompok kontrol sebanyak 39. Sebanyak 64,7% subjek adalah laki-laki, sementara 35,3% adalah perempuan. Median usia pasien 57 tahun dengan rentang 24-84 tahun. Sebagian besar pasien melaporkan riwayat hipertensi, yaitu 65 pasien (95,6%). Dua puluh tiga pasien menderita DM (33,8%). Penyakit jantung didapatkan pada 22 (32,4%) subjek penelitian, 5 orang di antaranya menderita fibrilasi

atrium (AF) (22,7%) sementara 17 orang menderita penyakit jantung non-AF (77,3%) (tabel 1).

Sebanyak 29,4% subjek dilaporkan memiliki riwayat stroke iskemik berulang. Kebiasaan merokok ditemukan pada sebanyak 19,1% pasien. Dari 68 pasien, 1 pasien tidak menjalani CT *scan* kepala, sedangkan pada 6 pasien tidak ditemukan lesi infark. Lesi infark ditemukan pada CT *scan* 61 pasien, sebanyak 48,5% lesi pada korteks, 41,2% pada subkorteks. Median awitan stroke iskemik ketika pasien tiba di instalasi gawat darurat (IGD) RS pada kelompok LS adalah 2 hari (1-8), sedangkan pada kelompok kontrol 1 hari (1-16) (tabel 1).

Dari kelompok kasus, median awitan bangkitan adalah 12 bulan (0,5-108). Tipe bangkitan yang timbul pada subjek penelitian ini meliputi 51,7% fokal, dan bangkitan umum sebanyak 31%. Bangkitan fokal yang menjadi umum dilaporkan oleh 17,2% pasien. Di antara 29 subjek yang mengalami bangkitan pascastroke awitan lambat, hanya 31% pasien yang menjalani pemeriksaan EEG, di mana 24,1% menunjukkan gambaran gelombang epileptiform, 3,4% abnormalitas nonepileptiform, 3,4% hasil perekaman EEG normal (tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	n(%) total =68	Median
Usia (tahun)		57,0 (24,0-84,0)
Jenis kelamin		
perempuan	24 (35,3%)	
laki-laki	44 (64,7%)	
Hipertensi		
Ya	65 (95,6%)	
tidak	3 (4,4%)	
DM		
Ya	23 (33,8%)	
Tidak	45 (66,2%)	
Merokok		
Ya	13 (19,1%)	
Tidak	55 (80,9%)	
Penyakit jantung		
Ya	22 (32,4%)	
Tidak	46 (67,6%)	
AF	5 (22,7%)	
Non-AF	17 (77,3%)	
Riwayat stroke iskemik rekuren		
Ya	20 (29,4%)	
Tidak	48 (70,6%)	
NIHSS awal		5,0 (1,0-17,0)
Indeks Barthel awal		15 (5-85)
lokasi infark (CT scan)		
Korteks	33 (48,5%)	
Subkorteks	28 (41,2%)	

Tabel 2. Profil bangkitan dan EEG kelompok kasus

Variabel	N (%)	Median
Bentuk bangkitan		
fokal	15 (51,7%)	
fokal menjadi umum	5 (17,2%)	
umum	9 (31,0%)	
Awitan bangkitan (bulan)		12 (0,50-108)
Gambaran EEG		
abnormal epileptiform	7 (24,1%)	
abnormal nonepileptiform	1 (3,4%)	
normal	1 (3,4%)	
tidak dilakukan EEG	20 (69%)	

Median NIHSS kelompok LS adalah 6,0 (1,0-17,0), sedangkan pada kelompok kontrol 5,0 (1,0-15,0). Setelah dilakukan analisis bivariat diperoleh nilai $p = 0,021$, di mana didapatkan hubungan yang bermakna antara NIHSS awal pasien stroke iskemik dengan kejadian LS di kemudian hari. Indeks Barthel saat admisi pada kelompok LS memiliki median 15 (5-85), sedangkan pada kelompok kontrol 25 (5-70). Setelah dilakukan analisis bivariat terhadap kejadian LS, diperoleh nilai $p = 0,013$, dengan demikian menunjukkan hubungan yang bermakna.

Dari data yang kami kumpulkan, usia kelompok LS memiliki median 60 tahun dengan rentang 38-84 tahun,

sementara kelompok kontrol median usia 53 tahun dengan rentang 24-62 tahun. Setelah dilakukan analisis bivariat variabel usia terhadap kejadian LS, didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik dengan nilai $p < 0,001$, di mana usia kelompok LS lebih tua secara bermakna dibanding kontrol.

Dari data yang kami peroleh, pada kelompok kasus sebanyak 93,1% pasien menderita hipertensi, sementara pada kelompok kontrol 97,4% menderita hipertensi. Setelah dilakukan analisis bivariat, tidak didapatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian LS pascastroke iskemik, dengan nilai $p = 0,389$; OR = 0,36; 95%CI: 0,03-4,12. Demikian pula dengan variabel jenis kelamin, DM, riwayat merokok, penyakit jantung, dan riwayat stroke iskemik berulang tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan kejadian LS dari analisis bivariat.

Pada kelompok kasus, sebanyak 65,5% berjenis kelamin laki-laki, 34,5% perempuan. Pada kelompok kontrol tidak jauh berbeda, yaitu 64,1% laki-laki dan 35,9% perempuan. Dari data yang kami peroleh, setelah dilakukan analisis bivariat jenis kelamin terhadap kejadian LS, tidak didapatkan hubungan yang bermakna dengan nilai $p = 1,000$; OR = 0,94; 95%CI = 0,34-2,57.

Sebanyak 20,7% pasien dengan LS menderita DM, sedangkan pada kelompok kontrol 43,6% pasien menderita DM. Setelah dilakukan analisis bivariat, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara DM dengan kejadian LS dengan nilai $p = 0,086$; OR = 0,34; 95% CI 0,11-1,01. Enam pasien dari kelompok LS (20,7%) memiliki riwayat merokok, sedangkan pada kelompok kontrol sebanyak 7 orang (17,9%). Dari analisis statistik didapatkan nilai $p = 1,00$; OR = 1,19; 95%CI = 0,35-4,02, sehingga riwayat merokok tidak terbukti secara bermakna mempengaruhi kejadian LS pada stroke iskemik.

Riwayat penyakit jantung didapatkan pada 37,9% (11/29) kelompok kasus, di mana 5 di antaranya merupakan fibrilasi atrium (45,5%) atau sekitar 17,2% dari pasien kelompok LS. Penyakit jantung didapatkan pada 28,2% (11/39) kelompok kontrol, di mana tidak satupun di antaranya yang menderita fibrilasi atrium. Dengan kata lain, proporsi kejadian AF lebih besar pada kelompok kasus dibandingkan kelompok kontrol. Setelah dilakukan analisis bivariat variabel penyakit jantung terhadap kejadian LS pascastroke iskemik, tidak didapatkan hubungan bermakna, dengan nilai $p = 0,558$; OR = 1,56; 95%CI: 0,56-4,33.

Riwayat stroke iskemik berulang ditemukan pada 11 pasien dari 29 pasien kelompok LS, atau sekitar 37,9%, sedangkan pada kelompok kontrol sebanyak 23,1%. Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa riwayat stroke iskemik berulang tidak mempengaruhi kejadian LS secara bermakna.

Tabel 3. Hasil analisis bivariat

Variabel	LS		Kontrol		Nilai <i>p</i>	OR	95%CI
	n(%)	median	n(%)	median			
Jenis kelamin							
Perempuan	10(34,5)		14(35,9)		1,000	0,94	0,34-2,57
Laki-laki	19(65,5)		25(64,1)				
Usia		60 (38-84)		53 (24-62)	<0,001		
Hipertensi							
Ya	27(93,1)		38(97,4)		0,39	0,36	0,03-4,12
Tidak	2(6,9)		1(2,6)				
DM					0,086	0,34	0,11-1,01
Ya	6(20,7)		17(43,6)				
Tidak	23(79,3)		22(56,4)				
Merokok							
Ya	6(20,7)		7(17,9)		1,000	1,19	0,35-4,02
Tidak	23(79,3)		32(82,1)				
Penyakit jantung							
Ya	11(37,9)		11(28,2)		0,558	1,56	0,56-4,33
Tidak	18(62,1)		28(71,8)				
Riwayat stroke iskemik rekuren							
Ya	11(37,9)		9(23,1)				
Tidak	18(62,1)		30(76,9)		0,289	2,04	0,71-5,86
Lokasi infark							
Korteks	23(85,2)		10(29,4)		<0,001	13,80	3,79-50,28
Subkorteks	4(14,8)		24(70,6)				
NIHSS saat masuk		6,0(1,0-17,0)		5,0(1,0-15,0)	0,021		
Indeks Barthel		15(5-85)		25 (5-70)	0,013		

Tabel 4. Hasil analisis multivariat regresi logistik terhadap kejadian LS

Variabel bebas	Nilai <i>p</i>	OR	95%CI
Usia	0,008	1,12	1,03-1,21
DM	0,181	0,35	0,08-1,62
NIHSS	0,433	0,90	0,70-1,16
Indeks Barthel	0,682	0,99	0,95-1,03
Lokasi infark di korteks	0,001	10,49	2,54-43,26

Ket: DM =Diabetes Melitus, NIHSS =National Institutes of Health Stroke Scale

Pada kelompok kontrol, lesi yang melibatkan korteks serebri ditemukan pada 29,4% (10/39) pasien, sedangkan lesi subkorteks sebanyak 70,6%. Setelah dilakukan analisis bivariat, diperoleh nilai $p < 0,001$; OR =13,80; 95%CI: 3,79-50,28 yang menunjukkan adanya hubungan bermakna antara lokasi infark di korteks dengan kejadian LS pascastroke iskemik.

Analisis multivariat dilakukan dengan regresi logistik pada variabel-variabel yang dalam analisis bivariat memiliki nilai $p < 0,25$, yaitu variabel usia, DM, nilai NIHSS, indeks Barthel, serta lesi infark di korteks serebri. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa faktor risiko independen terjadinya LS pada populasi stroke iskemik adalah lokasi lesi infark pada korteks serebri, dengan nilai $p = 0,001$; OR =10,49; 95%CI: 2,54-43,26 dan usia, dengan nilai $p = 0,008$; OR =1,12; 95%CI: 1,03-1,21. Dari hasil tersebut tampak bahwa

kekuatan hubungan lesi infark di korteks dengan kejadian LS lebih kuat dibanding hubungan usia dengan kejadian LS. Nilai NIHSS saat admisi dalam analisis multivariat tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan kejadian LS pascastroke iskemik (lihat tabel 4).

DISKUSI

Berdasarkan analisis multivariat, nilai NIHSS tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan kejadian LS. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa tingkat keparahan stroke tidak berhubungan bermakna dengan bangkitan pascastroke.^{10,12} Conrad *et al.*² melalui analisis multivariat pada subtype stroke menemukan bahwa NIHSS berhubungan bermakna dengan bangkitan pascastroke, tetapi ketika hanya melibatkan pasien stroke iskemik, NIHSS tidak berhubungan bermakna dengan bangkitan.²

Stroke dengan klinis yang berat dianggap menandakan keterlibatan korteks yang lebih luas.¹³ Sebuah penelitian menemukan bahwa ukuran lesi infark pada pemeriksaan *diffusion-weighted imaging* (DWI) dan *perfusion-weighted imaging* (PWI) dalam 6,5 jam awitan berkorelasi dengan tingkat keparahan defisit neurologis 24 jam pertama yang diukur dengan NIHSS. Dengan kata lain, makin tinggi nilai NIHSS, maka makin luas lesi infark.¹⁴

Penilaian NIHSS meliputi tingkat kesadaran, respons terhadap pertanyaan dan perintah sederhana, lapang

pandang, kelemahan otot wajah, kekuatan lengan dan tungkai, ataksia anggota gerak, gangguan sensori, bahasa, disartria, serta adanya *neglect*. Namun, NIHSS tidak secara tepat menggambarkan koordinasi pasien, gangguan gait, fungsi sensoris kortikal, fungsi motorik distal, memori, dan kognisi. Kelemahan dalam hal akurasi ini secara sengaja didesain untuk memungkinkan *reproducibility*. Selain itu, skor NIHSS untuk stroke hemisfer kiri lebih tinggi 4 poin dibanding hemisfer kanan.¹⁵ Selain itu, fungsi berbahasa yang merupakan salah satu poin penilaian dalam NIHSS tidak secara khusus menunjukkan keterlibatan korteks serebri oleh karena afasia dapat terjadi pada lesi subkorteks. Afasia subkorteks merupakan kelainan berbahasa yang terjadi bukan akibat kerusakan area bahasa *perisylvii*, melainkan lesi pada talamus, nukleus kaudatus, putamen, atau kapsula interna hemisfer dominan. Sehingga dapat dikatakan bahwa nilai NIHSS yang tinggi tidak selalu menandakan lesi kortikal yang luas.

Lokasi infark di korteks serebri merupakan faktor risiko independen LS dalam penelitian ini. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya.^{6,16,17} Timbulnya bangkitan membutuhkan 3 kondisi, yaitu 1) sekelompok neuron yang bereksitasi secara patologis, 2) peningkatan aktivitas eksitasi, terutama glutaminergik, melalui koneksi rekuren untuk menghantarkan *discharge*, dan 3) berkurangnya aktivitas proyeksi inhibitori GABA-ergik. Alasan mengapa neuron yang berada di dalam atau di dekat lesi korteks menghasilkan cetusan secara spontan dan sinkron belum sepenuhnya dipahami.

Adanya fokus epileptogenik di korteks serebri menunjukkan bahwa neuron-neuron tersebut terputus dari sinyal aferen. Neuron dalam kondisi tersebut akan mengalami hipereksitabilitas dan secara berkepanjangan berada pada keadaan depolarisasi parsial. Membran sitoplasma mengalami peningkatan permeabilitas ion sehingga lebih mudah teraktivasi dalam keadaan hipertermi, hipoksia, hipoglikemia, hipokalsemia, dan hiponatremia. Demikian juga dengan rangsang sensori berulang, seperti stimulasi fotik dan selama fase tidur di mana terjadi hipersinkronisasi neuron.⁷

Selain itu, variabel usia tua juga terbukti sebagai faktor risiko independen terjadinya LS pada stroke iskemik. Dua penelitian terdahulu melaporkan hasil yang berbeda.^{2,5,16} Proses yang mendasari hasil ini dapat berkaitan dengan meningkatnya kejadian stenosis karotis dengan bertambahnya usia, sementara penyakit arteri karotis diketahui merupakan salah satu faktor risiko terjadinya infark kortikal kecil yang terdeteksi melalui pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) DWI.¹⁸ Keterlibatan korteks serebri pada kasus stroke telah ditemukan sebagai faktor risiko bangkitan pada beberapa penelitian.

Stenosis karotis juga dikaitkan dengan hiperintensitas substansia alba melalui mekanisme penurunan perfusi

serebral secara global. Hiperintensitas tersebut terdeteksi dengan pemeriksaan MRI.¹⁹ Sebuah penelitian menemukan bahwa pasien dengan infark lakunar memiliki risiko mengalami bangkitan yang lebih tinggi apabila didapatkan gambaran leukoaraiosis pada CT scan. Studi dengan *positron emission tomography* (PET) scan terhadap pasien dengan leukoaraiosis dan bangkitan menunjukkan adanya penurunan aliran darah regional serta konsumsi oksigen pada area korteks dibanding pasien dengan leukoaraiosis tanpa bangkitan.²⁰

Fibrilasi atrium merupakan penyebab utama stroke kardioemboli. Beberapa penelitian melaporkan bahwa bangkitan lebih sering terjadi pada stroke kardioemboli dibanding tipe stroke iskemik lain. Misirli *et al.*¹⁶ menemukan bahwa infark emboli berhubungan dengan ES, tetapi tidak dengan LS. Namun, penelitian lain tidak menemukan hubungan antara bangkitan saat awitan stroke dengan adanya emboli jantung.⁴ Benbir *et al.*²¹ dan Chen *et al.*³ melaporkan bahwa AF bukan merupakan faktor risiko independen terjadinya epilepsi pascastroke. Kedua penelitian tersebut di atas melibatkan pasien dengan epilepsi pascastroke yang mensyaratkan terjadinya minimal 2 bangkitan.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu 1) penelitian menggunakan data sekunder rekam medis pasien sehingga sangat tergantung kelengkapan rekam medis, 2) sebagian besar pasien kelompok kasus tidak menjalani EEG sehingga penegakan diagnosis LS berdasarkan anamnesis, 3) kelainan elektrolit menjadi salah satu kriteria eksklusi, tetapi tidak semua pasien dengan bangkitan diperiksa kadar elektrolit serum oleh karena pasien tidak selalu datang ke unit gawat darurat ketika mengalami bangkitan tersebut, 4) dalam penelitian ini lokasi infark hanya dibagi menjadi 2 kategori, yaitu korteks dan subkorteks.

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tingkat keparahan stroke iskemik yang diukur dengan NIHSS saat masuk RS tidak terbukti berhubungan bermakna secara statistik dengan kejadian LS, demikian juga dengan riwayat hipertensi, riwayat DM, riwayat stroke iskemik berulang, riwayat penyakit jantung, riwayat kebiasaan merokok, dan indeks Barthel. Lesi infark pada korteks serebri serta usia tua merupakan faktor risiko independen terjadinya *late-onset seizure* pascastroke iskemik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhang C, Wang X, Wang Y, Zhang J guo, Hu W, Ge M, *et al.* Risk Factors for Post-stroke Seizures: A Systematic Review and Meta-analysis. *Epilepsy Research*. 2014;108(10):1806–1816.
2. Conrad J, Pawlowski M, Dogan M, Kovac S, Ritter MA, Evers S. Seizures After Cerebrovascular Events: Risk Factors and Clinical Features. *Seizure*. 2013;22:275–282.

3. Chen T-C, Chen Y-Y, Cheng P-Y, Lai C-H. The Incidence Rate of Post-Stroke Epilepsy: a 5-Year Follow-up Study in Taiwan. *Epilepsy research*. 2012;102(3):188–194.
4. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and Epilepsy after Ischemic Stroke. *Stroke*. 2004;35(7):1769–1775.
5. Raak LH Van, Lodder J, Kessels F. Late Seizures Following a First Symptomatic Infarct are Related to Large Infarcts Involving Posterior Area Around the Lateral Sulcus. *Seizure*. 1996;185–194.
6. Lamy C, Domigo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J, *et al*. Early and Late Seizures after Cryptogenic Ischemic Stroke in Young Adults. *Neurology*. 2003;60:400–404.
7. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. *Adams and Victor’s Principles of Neurology Tenth Edition*. McGraw-Hill education; 2014.
8. Jungehulsing GJ, Heuschmann PU, Holtkamp M, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL. Incidence and Predictors of Post-Stroke Epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2013;127:427–430.
9. Lossius MI, Rønning OM, Mowinckel P, Gjerstad L. Incidence and Predictors for Post-Stroke Epilepsy. A Prospective Controlled Trial. The Akershus Stroke Study. *European Journal of Neurology*. 2002;9:365–368.
10. Graham NSN, Crichton S, Koutroumanidis M, Wolfe CDA, Rudd AG. Incidence and Associations of Poststroke Epilepsy, The Prospective South London Stroke Register. *Stroke*. 2013;44:605–611.
11. Arntz R, Rutten-jacobs L, Maaijwee N, Schoonderwaldt H, Dorresteijn L, Dijk E Van, *et al*. Post-Stroke Epilepsy in Young Adults : A Long-Term Follow-Up Study. *Plos One*. 2013;8(2).
12. Kammersgaard LP, Olsen TS. Poststroke Epilepsy in the Copenhagen Stroke Study: Incidence and Predictors. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2005;14(5):210–214.
13. Tanaka T, Ihara M. Post Stroke Epilepsy. *Neurochemistry International*. 2017; 107: 219-228.
14. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O’Brien M, Marks MP, Moseley ME. Correlation of Perfusion- and Diffusion-Weighted MRI with NIHSS Score in Acute (<6.5 Hour) Ischemic Stroke. *Neurology*. 1998;50:864–870.
15. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke*. 2017;48:1–8.
16. Misirli H, Özge A, Somay G, Erdoğan N, Erkal H, Erenoğlu NY. Seizure Development after Stroke. *International Journal of Clinical Practice*. 2006;60(12):1536–1541.
17. Bladin CF, Alexandrov A V, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, *et al*. Seizures After Stroke. *Arch Neurol*. 2000;57:1617–1622.
18. Yano C, Iwata M, Uchiyama S. Risk Factors for Small Cortical Infarction on Diffusion- Weighted Magnetic Resonance Imaging in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2011;20(1):68–74.
19. Kandiah N, Goh O, Mak E, Marmin M, Ng A. Carotid Stenosis : A Risk Factor for Cerebral White-Matter Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(1):136–139.
20. Awada A, Omojola MF, Obeid T. Late Epileptic Seizures after Cerebral Infarction. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1999;99:265–268.
21. Benbir G, Ince B, Bozluolcay M. The Epidemiology of Post-Stroke Epilepsy According to Stroke Subtypes. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2006;114(1):8–12.

Pengaruh durasi pemberian fenitoin terhadap gangguan fungsi eksekutif pada pasien epilepsi tonik klonik

Effect of the duration of fenitoin treatment against executive functions disorders on tonic clonic epilepsy patients

Kinanti Sekarsari*, Astuti **, Ismail Setyopranoto**

*KSM Saraf, RS Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

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

ABSTRACT

Keywords:
phenytoin,
epilepsy,
impaired executive
function

One comorbid in epilepsy patients is impaired executive function caused by antiepileptic drugs. Phenytoin is a widely used antiepileptic drug especially for generalized tonic clonic epilepsy therapy which cause cognitive impairment if given in long-term duration. This study aims to determine the relationship between duration of phenytoin monotherapy use and the decrease of the specific domain of cognitive executive function of mental flexibility, planning, verbal fluency, and working memory in adult generalized tonic clonic epileptic patient. Retrospective cohort studies were performed by conducting executive function assessments with Trail Making Test B, Clock Drawing Test, Digit Span Test, and Animal Verbal Fluency Test at the time of study, then the duration of phenytoin use was taken from the patient's medical records during the first phenytoin therapy. Of the 102 subjects, bivariate analysis results showed a significant correlation between the duration of phenytoin therapy and executive function in mental flexibility domain ($p = 0.001$; $RR = 1.88$), verbal fluency domain ($p = 0.002$; $RR = 3.24$), planning domain ($p = 0.008$; $RR = 7.46$), and on domain working memory ($p = 0.000$; $RR = 6.16$). In a multivariate analysis logistic regression showed that the executive domain function of working memory disorder was an independent factor due to phenytoin > 1 year in patients with generalized tonic clonic epileptic seizures ($p = 0.005$).

ABSTRAK

Kata kunci:
fenitoin,
epilepsi,
gangguan fungsi
eksekutif

Salah satu komorbid pada pasien epilepsi adalah gangguan fungsi eksekutif yang disebabkan oleh pemakaian obat antiepilepsi. Fenitoin adalah obat antiepilepsi yang banyak digunakan terutama untuk terapi epilepsi dengan bangkitan umum tonik klonik yang memiliki efek menyebabkan gangguan kognitif jika diberikan dalam durasi jangka panjang. Penelitian ini bertujuan mengetahui adanya hubungan antara durasi penggunaan monoterapi fenitoin dengan penurunan domain kognitif spesifik fungsi eksekutif yaitu mental flexibility, planning, verbal fluency, dan working memory pada pasien epilepsi dewasa bangkitan umum tonik klonik. Penelitian kohort retrospektif dilakukan dengan melakukan asesmen fungsi eksekutif dengan tools Trail Making Test B, Clock Drawing Test, Digit Span Test, dan Animal Verbal Fluency Test pada saat studi, kemudian durasi pemakaian fenitoin diambil dari catatan medis pasien saat dilakukan terapi fenitoin yang pertama kali. Dari 102 subjek, hasil analisis bivariat terdapat korelasi yang bermakna durasi penggunaan terapi fenitoin dengan gangguan fungsi eksekutif pada domain mental flexibility ($p = 0,001$; $RR = 1,88$), pada domain planning ($p = 0,008$; $RR = 7,46$), domain verbal fluency ($p = 0,002$; $RR = 3,24$) dan pada domain working memory ($p = 0,000$; $RR = 6,16$). Pada analisis multivariat regresi logistik menunjukkan bahwa gangguan domain fungsi eksekutif working memory merupakan faktor independen akibat pemberian fenitoin > 1 tahun pada pasien epilepsi bangkitan umum tonik klonik ($p = 0,005$).

Correspondence:

ksearsari@hotmail.com

PENDAHULUAN

Penggunaan obat antiepilepsi dapat mengurangi iritabilitas neuron dan meningkatkan inhibisi pascasinaps atau mempengaruhi sinkronisasi jaringan neuron untuk menurunkan eksitasi neuron yang berlebihan sehingga dapat menurunkan bangkitan kejang dan dapat menurunkan aktivitas epilepsi di sekeliling jaringan otak yang normal. Aktivitas obat antiepilepsi tersebut apabila dirangsang secara terus menerus dapat mengakibatkan penurunan aktivitas motorik dan psikomotor, penurunan perhatian, dan gangguan memori. Penurunan daya ingat dapat bersifat reversibel dan kumulatif, sehingga semakin lama pasien mendapatkan terapi antiepilepsi maka gangguan memori akan semakin besar.¹ Efek obat antiepilepsi terhadap fungsi kognitif bergantung pada jenis substansi, jumlah obat, dosis, kecepatan titrasi, dan efektivitas dalam pengendalian bangkitan. Oleh karena itu, evaluasi neurokognitif sebaiknya dilakukan pada pasien yang sudah dalam keadaan *steady state*. Obat antiepilepsi (OAE) memiliki keuntungan dalam pengendalian kejang pada pasien dengan epilepsi, tetapi jenis dari OAE, penggunaan dosis, interaksi obat dan penggunaan politerapi dapat memperburuk performa kognitif pada pasien epilepsi itu sendiri.² Salah satu obat antiepilepsi yang paling mempengaruhi fungsi kognitif dan memori adalah fenitoin.³

Fenitoin termasuk obat antiepilepsi generasi lama yang efektif untuk epilepsi general. Efek antiepileptik terjadi dengan cara mereduksi eksitasi, yaitu menghalangi kanal ion natrium sehingga mencegah aktivitas elektrik paroksismal, menghalangi potensiasi pascakejang, dan mencegah menjalarnya kejang.³ Efek samping fenitoin adalah diplopia, nistagmus, ataksia, sukar bicara (*shurred speech*), dan sedasi sehingga mengakibatkan gangguan perhatian dan konsentrasi. Perhatian dan konsentrasi diperlukan untuk proses registrasi dan pengenalan informasi.⁴

Penggunaan fenitoin banyak dalam praktik klinik sebagai terapi bangkitan umum tonik klonik dan diketahui terlibat dalam penurunan fungsi konsentrasi, memori, dan visuomotor.⁴ Fenitoin merupakan obat antiepilepsi memiliki efek kognitif yang lebih besar dibanding karbamazepin dan asam valproat. Fenitoin selain berdampak pada memori, juga terhadap kecepatan berpikir dan psikomotor. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa penggunaan fenitoin dalam dosis terapeutik selama 21 hari yaitu rentang dosis 50-75 mg/kgBB secara signifikan mengganggu domain *learning* dan memori pada tikus, yang dikaitkan dengan penurunan aktivitas asetilkolinesterase (AChE) di striatum dan hipokampus.⁵ Penggunaan fenitoin dengan durasi >1 tahun juga dapat menurunkan performa kognitif pada anak dibandingkan dengan penggunaan asam valproat.⁶ Saat ini belum pernah dilaporkan penelitian tentang pengaruh durasi penggunaan fenitoin terhadap gangguan domain kognitif

spesifik fungsi eksekutif pada pasien epilepsi bangkitan umum tonik klonik di Indonesia. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh durasi penggunaan fenitoin terhadap gangguan fungsi eksekutif pada pasien epilepsi bangkitan umum tonik klonik.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2016-Mei 2017 di RSUD Tjitrowardojo Purworejo, RSUP Dr. Suradji Tirtonegoro Klaten, dan RSUD Banyumas. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai jumlah sampel yang sesuai dengan yang telah ditentukan. Penelitian ini adalah studi kohort retrospektif untuk melihat pengaruh durasi penggunaan fenitoin terhadap gangguan fungsi eksekutif pada pasien epilepsi bangkitan umum tonik klonik. Populasi dari penelitian ini adalah penderita epilepsi bangkitan umum tonik klonik dewasa muda yang mendapatkan monoterapi fenitoin lebih dari 1 tahun dan kurang dari 1 tahun, kemudian dilakukan pemeriksaan fungsi eksekutif dengan menggunakan *Trail Making Test B* (untuk pemeriksaan domain fungsi eksekutif *mental flexibility*), *Clock Drawing Test* (untuk pemeriksaan domain fungsi eksekutif *planning*), *Digit Span Test* (untuk pemeriksaan domain fungsi eksekutif *working memory*), dan *Animal Verbal Fluency Test* (untuk pemeriksaan domain fungsi eksekutif *verbal fluency*).

Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah: 1) pasien berusia 17-35 tahun, 2) menderita epilepsi dengan bangkitan umum tonik klonik, 3) mengkonsumsi obat monoterapi fenitoin, 4) mengerti huruf, angka dan dapat menulis, 4) nilai *Short Form of the Informant Questionnaire on Cognitive* (short IQCODE) $\geq 3,4$. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah: 1) menderita retardasi mental dan tidak kooperatif, 2) memiliki riwayat epilepsi sekunder, 3) mendapat terapi selain fenitoin atau OAE politerapi lainnya, 4) tidak bersedia mengikuti penelitian atau pasien tidak datang.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah monoterapi fenitoin, variabel tergantung adalah gangguan fungsi eksekutif dan variabel pengganggu adalah durasi kejang, frekuensi kejang, awitan saat kejang, lama menderita kejang, dan riwayat status epileptikus. Pengolahan data diawali dengan pengambilan dan pengumpulan data. Data dicatat pada kuesioner yang telah dipersiapkan. Peneliti menggunakan *tools Trail Making Test B* yang digunakan dalam melakukan penilaian fungsi eksekutif pada domain *mental flexibility*, *Animal Verbal Fluency Test* untuk melakukan penilaian fungsi eksekutif domain *verbal fluency*, *Digit Span Test* untuk melakukan penilaian fungsi eksekutif domain *working memory*, dan *Clock Drawing Test* untuk melakukan penilaian fungsi eksekutif domain *planning*. Data durasi

penggunaan monoterapi fenitoin didapatkan dari rekam medis pasien. Data yang diperoleh digunakan dalam perhitungan statistik. Analisis data dan perhitungan statistik dilakukan secara komputersasi.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Setiap pasien dan keluarga yang terlibat sebagai subjek penelitian diberikan penjelasan dan dimintakan persetujuannya dengan menandatangani *informed consent*.

HASIL

Selama periode pelaksanaan penelitian ini, didapatkan 102 subjek yang memenuhi kriteria penelitian. Sebelum dilakukan penelitian, dilakukan uji *Kappa* pemeriksa terhadap pasien dengan instrumen penilaian fungsi eksekutif dan didapatkan nilai *Kappa* sebesar 0,80.

Pasien epilepsi bangkitan umum tonik klonik yang mendapat terapi fenitoin >1 tahun, lebih banyak ditemukan pada 43 pasien laki-laki (55,8%), sedangkan perempuan pada 34 pasien (44,2%). Epilepsi bangkitan umum tonik klonik yang mendapat terapi fenitoin <1 tahun, lebih banyak ditemukan pada 16 pasien perempuan (64%), sedangkan laki-laki ditemukan pada 9 pasien (36%). Pendidikan pasien epilepsi dengan terapi fenitoin >1 tahun, paling banyak ditemukan pada pendidikan >12 tahun, yaitu 27 pasien (35,1%). Pasien epilepsi dengan terapi fenitoin <1 tahun paling banyak ditemukan pada pendidikan >12 tahun yaitu 14 pasien (56%).

Umur saat serangan pertama kali pada pasien epilepsi dengan terapi fenitoin >1 tahun paling banyak ditemukan pada remaja awal 38 pasien (49,4%), diikuti

remaja akhir 22 pasien (28,6%), kanak-kanak 13 pasien (16,9%), dan balita sejumlah 4 orang (5,2%). Umur saat serangan epilepsi pertama kali pada pasien epilepsi dengan terapi fenitoin <1 tahun paling banyak ditemukan pada remaja akhir 15 pasien (60%), diikuti remaja awal sejumlah 8 pasien (32%), kanak-kanak 1 pasien (4%), dan balita sejumlah 1 orang (4%).

Sebagian besar pasien dengan terapi fenitoin >1 tahun tidak mengalami riwayat status epileptikus sebelumnya, yaitu 76 pasien (98,7%), sedangkan durasi kejang bervariasi menurut kategori ringan, sedang, berat. Durasi kejang pada kategori ringan adalah yang paling banyak, yaitu 68 pasien (88,3%), kemudian diikuti oleh durasi sedang dan berat masing-masing 8 pasien (10,4%), dan 1 pasien (1,3%). Frekuensi kejang paling banyak ditemukan pada frekuensi ringan yaitu sebanyak 70 pasien (90,9%), diikuti frekuensi sedang sebanyak 7 pasien (9,1%). Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Pengaruh durasi monoterapi fenitoin terhadap domain fungsi eksekutif *mental flexibility*

Berdasarkan hasil analisis bivariat pada tabel 2 didapatkan bahwa pemberian fenitoin >1 tahun pada pasien epilepsi bangkitan umum tonik klonik untuk mengalami gangguan fungsi eksekutif domain *mental flexibility* mempunyai peluang 1,88 dibanding pemberian fenitoin <1 tahun. Pada monoterapi fenitoin >1 tahun, gangguan *mental flexibility* terjadi pada 58 pasien (75,3%). Secara statistik terdapat perbedaan proporsi durasi penggunaan terapi fenitoin dengan gangguan fungsi eksekutif pada domain *mental flexibility* (OR = 1,883; 95%CI: 1,146-3,06; $p = 0,001$). Pada gangguan fungsi eksekutif domain *mental flexibility*, sebagian

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

		Lama pemberian			
		>1 tahun		<1 tahun	
		n	%	n	%
Jenis Kelamin	Laki-laki	43	55,8	9	36,0
	Perempuan	34	44,2	16	64,0
Pendidikan	≤6 th	26	33,8	1	4,0
	9 th	24	31,2	10	40,0
	≥12 th	27	35,1	14	56,0
Umur saat awitan kejang	Balita	4	5,2	1	4,0
	Kanak-kanak	13	16,9	1	4,0
	Remaja awal	38	49,4	8	32,0
Frekuensi kejang	Remaja akhir	22	28,6	15	60,0
	Sedang (3-5x/bulan)	7	9,1	4	16,0
	Ringan (1-2x/bulan)	70	90,9	21	84,0
Durasi Kejang	>10 menit	1	1,3	0	0,0
	5-10 menit	8	10,4	6	24,0
	0-5 menit	68	88,3	19	76,0
Status Epileptikus	Pernah	1	1,3	0	0,0
	Tidak pernah	76	98,7	25	100,0

Tabel 2. Analisis bivariat durasi terapi fenitoin dengan domain fungsi eksekutif *mental flexibility*

		<i>Mental Flexibility</i>				<i>p</i>	RR	95%CI
		Terganggu		Normal				
		n	%	N	%			
Lama pemberian	>1 tahun	58	75,3	19	24,7	0,001*	1,88	1,146-3,09
	<1 tahun	10	40,0	15	60,0			
Umur saat awitan kejang	Balita	3	60,0	2	40,0	0,000*		
	Kanak-kanak	11	78,6	3	21,4			
	Remaja awal	39	84,8	7	15,2			
	Remaja akhir	15	40,5	22	59,5			
Frekuensi kejang	Sedang (3-5x/bulan)	8	72,7	3	27,3	0,748		
	Ringan (1-2x/bulan)	60	65,9	31	34,1			
Durasi Kejang	>10 menit	1	100,0	0	0,0	0,707		
	5-10 menit	10	71,4	4	28,6			
	0-5 menit	57	65,5	30	34,5			
Status Epileptikus	Pernah	1	100,0	0	0,0	1,000		
	Tidak pernah	67	66,3	34	33,7			

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$ Tabel 3. Analisis multivariat regresi logistik terhadap fungsi eksekutif domain *mental flexibility*

		<i>p</i>	OR	95%CI
Lama pemberian	>1 tahun	0,158	2,263	0,729-7,02
	<1 tahun			
Umur saat awitan kejang	Balita	0,909	0,867	0,07-9,83
	Kanak-kanak	0,100	3,768	0,77-18,27
	Remaja awal	0,001*	7,022	2,30-21,43
	Remaja akhir			

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$ Tabel 4. Analisis bivariat durasi terapi fenitoin dengan domain fungsi eksekutif *planning*

		<i>Planning</i>				<i>p</i>	RR	95%CI
		Terganggu		Normal				
		n	%	n	%			
Lama pemberian	>1 tahun	23	29,9	54	70,1	0,008*	7,468	1,06-52,52
	<1 tahun	1	4,0	24	96,0			
Umur saat awitan kejang	Balita	2	40,0	3	60,0	0,009*		
	Kanak-kanak	6	42,9	8	57,1			
	Remaja awal	14	30,4	32	69,6			
	Remaja akhir	2	5,4	35	94,6			
Frekuensi kejang	Sedang (3-5x/bulan)	1	9,1	10	90,9	0,451		
	Ringan (1-2x/bulan)	23	25,3	68	74,7			
Durasi kejang	>0 menit	0	0,0	1	100,0	0,771		
	5-10 menit	4	28,6	10	71,4			
	0-5 menit	20	23,0	67	77,0			
Status epileptikus	Pernah	0	0,0	1	100,0	1,000		
	Tidak pernah	24	23,8	77	76,2			

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

besar didapatkan pada pasien dengan pendidikan <6 tahun, yaitu sebanyak 25 pasien (92,5%) dan >12 tahun (92,6%). Umur saat awitan kejang pada saat remaja awal paling banyak menunjukkan gangguan fungsi eksekutif domain *mental flexibility*, yaitu terdapat pada 39 pasien (84,8%) dengan gangguan fungsi eksekutif domain *mental flexibility* dan 7 pasien (15,2%) tanpa

gangguan fungsi eksekutif domain *mental flexibility*. Terdapat perbedaan proporsi antara umur saat awitan dengan fungsi eksekutif domain *mental flexibility* ($p = 0,000$). Di sisi lain frekuensi kejang, durasi kejang, dan riwayat status epileptikus tidak memiliki perbedaan proporsi pada gangguan fungsi eksekutif domain *mental flexibility*.

Tabel 5. Analisis multivariat regresi logistik terhadap fungsi eksekutif domain *planning*

		<i>p</i>	OR	95%CI
Lama pemberian	>1 tahun	0,072	6,901	0,84-56,67
	<1 tahun			
Umur saat awitan kejang	Balita	0,056	9,960	0,93-105,64
	Kanak-kanak	0,066	9,260	1,52-56,33
	Remaja awal	0,075	6,094	1,25-29,64
Remaja akhir				

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 6. Analisis bivariat durasi terapi fenitoin dengan domain fungsi eksekutif *verbal fluency*

		<i>Verbal Fluency</i>				<i>p</i>	RR	95%CI
		Terganggu		Normal				
		n	%	n	%			
Lama pemberian	>1 tahun	40	51,9	37	48,1	0,002*	3,247	1,28-8,17
	<1 tahun	4	16,0	21	84,0			
Umur saat awitan kejang	Balita	4	80,0	1	20,0	0,008*		
	Kanak-kanak	5	35,7	9	64,3			
	Remaja awal	26	56,5	20	43,5			
Frekuensi kejang	Remaja akhir	9	24,3	28	75,7	1,000		
	Sedang (3-5x/bulan)	5	45,5	6	54,5			
Durasi kejang	Ringan (1-2x/bulan)	39	42,9	52	57,1	0,370		
	>10 menit	0	0,0	1	100,0			
Status epileptikus	5-10 menit	8	57,1	6	42,9	1,000		
	0-5 menit	36	41,4	51	58,6			
	Pernah	0	0,0	1	100,0			
	Tidak pernah	44	43,6	57	56,4			

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 7. Analisis multivariat regresi logistik terhadap fungsi eksekutif domain *verbal fluency*

		<i>p</i>	OR	95%CI
Lama pemberian	>1 tahun	0,068	5,249	1,52-18,02
	<1 tahun			
Umur saat awitan kejang	Balita	0,057	11,921	1,03-137,68
	Kanak-kanak	0,852	1,140	0,28-4,49
	Remaja awal	0,221	3,242	1,19-8,78
Remaja akhir				

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

Analisis multivariat menunjukkan hal berbeda bahwa durasi pemberian fenitoin tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan fungsi eksekutif domain *mental flexibility* (RR =2,26; 95%CI: 0,729-7,02; $p =0,158$) (tabel 3). Sedangkan umur saat awitan kejang pada saat remaja awal memiliki perbedaan bermakna dibandingkan dengan remaja akhir (RR =7,022; 95%CI: 2,30-21,43; $p =0,001$).

Pengaruh durasi monoterapi fenitoin terhadap domain fungsi eksekutif *planning*

Pada tabel 4, setelah pemberian terapi fenitoin selama >1 tahun didapatkan hasil 23 pasien (29,9%) terganggu pada domain fungsi eksekutif *planning*, sedangkan 54 pasien (70,1%) tidak terganggu. Pada pemberian fenitoin selama

<1 tahun, didapatkan hasil 1 pasien (4,0%) terganggu pada domain fungsi eksekutif *planning*, sedangkan 24 pasien (96,0%) tidak terganggu. Secara statistik terdapat perbedaan bermakna proporsi durasi penggunaan terapi fenitoin dengan gangguan fungsi eksekutif domain *planning* (RR =7,46; 95%CI: 1,060-52,52; $p =0,008$). Terdapat perbedaan proporsi antara umur saat awitan kejang dengan fungsi eksekutif domain *planning* ($p =0,009$). Di sisi lain, frekuensi kejang, durasi kejang, dan riwayat status epileptikus tidak memiliki perbedaan proporsi pada gangguan fungsi eksekutif domain *planning*.

Analisis multivariat menunjukkan bahwa durasi pemberian fenitoin tidak memiliki hubungan bermakna dengan fungsi eksekutif domain *planning* (RR =6,901; 95%CI: 0,84-56,67; $p =0,072$) yang ditunjukkan pada tabel 5. Sedangkan umur saat awitan kejang juga tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan fungsi eksekutif domain *planning*.

Pengaruh durasi monoterapi fenitoin terhadap domain fungsi eksekutif *verbal fluency*

Setelah pemberian terapi fenitoin selama >1 tahun, didapatkan hasil 40 pasien (51,9%) terganggu pada domain fungsi eksekutif *verbal fluency*, sedangkan 37 pasien (48,1%) tidak terganggu. Pada pemberian fenitoin

Tabel 8. Analisis bivariat durasi terapi fenitoin dengan domain fungsi eksekutif *working memory*

		<i>working memory</i>				<i>p</i>	RR	95%CI
		Terganggu		Normal				
		n	%	n	%			
Lama pemberian	>1 tahun	38	49,4	39	50,6	0,000*	6,16	1,60-23,76
	<1 tahun	2	8,0	23	92,0			
Umur saat awitan kejang	Balita	3	60,0	2	40,0	0,050		
	Kanak-kanak	7	50,0	7	50,0			
	Remaja awal	22	47,8	24	52,2			
	Remaja akhir	8	21,6	29	78,4			
Frekuensi kejang	Sedang (3-5x/bulan)	3	27,3	8	72,7	0,521		
	Ringan (1-2x/bulan)	37	40,7	54	59,3			
Durasi kejang	>10 menit	0	0,0	1	100,0	0,253		
	5-10 menit	8	57,1	6	42,9			
	0-5 menit	32	36,8	55	63,2			
Status epileptikus	Pernah	1	100,0	0	0,0	0,392		
	Tidak pernah	39	38,6	62	61,4			

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 9. Analisis multivariat regresi logistik terhadap fungsi eksekutif domain *working memory*

		<i>p</i>	RR	95%CI
Lama pemberian	>1 tahun	0,005*	9,325	1,99-43,64
	<1 tahun			
Umur saat awitan kejang	Balita	0,152	4,747	0,56-39,91
	Kanak-kanak	0,233	2,296	0,58-8,99
	Remaja awal	0,079	2,530	0,89-7,12
	Remaja akhir			

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

selama <1 tahun, didapatkan hasil 4 pasien (16,0%) terganggu pada domain fungsi eksekutif *verbal fluency*, sedangkan 21 pasien (84,0%) tidak terganggu. Pada tabel 6, secara statistik terdapat perbedaan bermakna proporsi durasi penggunaan terapi fenitoin dengan gangguan fungsi eksekutif domain *verbal fluency* (RR =3,24; 95%CI: 1,28-8,17; $p = 0,002$). Umur saat awitan kejang pada remaja awal paling banyak menunjukkan gangguan fungsi eksekutif domain *verbal fluency* yang ditemukan pada 26 pasien (56,5%). Terdapat perbedaan proporsi antara umur saat awitan dengan fungsi eksekutif domain *verbal fluency* ($p = 0,008$). Di sisi lain, frekuensi kejang, durasi kejang, dan riwayat status epileptikus tidak memiliki perbedaan proporsi pada gangguan fungsi eksekutif domain *verbal fluency*.

Pada tabel 7, hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa durasi pemberian fenitoin tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan fungsi eksekutif domain *verbal fluency* (RR =5,249; 95%CI: 1,52-18,02; $p = 0,068$).

Pengaruh durasi monoterapi fenitoin terhadap domain fungsi eksekutif *working memory*

Pada tabel 8, setelah pemberian terapi fenitoin selama >1 tahun, didapatkan hasil 38 pasien (49,4%)

terganggu pada domain fungsi eksekutif *working memory*, sedangkan 37 pasien (50,6%) tidak terganggu. Sedangkan pemberian fenitoin selama <1 tahun, didapatkan hasil 2 pasien (8,0%) terganggu pada domain fungsi eksekutif *working memory* dan 23 pasien (92,0%) tidak terganggu. Secara statistik terdapat perbedaan proporsi durasi penggunaan terapi fenitoin dengan gangguan fungsi eksekutif domain *working memory* yang menunjukkan perbedaan bermakna (RR =6,16; 95%CI: 1,60-23,76; $p = 0,000$). Sedangkan umur saat awitan kejang, frekuensi kejang, durasi kejang, dan riwayat status epileptikus tidak memiliki perbedaan proporsi pada gangguan fungsi eksekutif domain *working memory*.

Hasil analisis multivariat pada tabel 9 menunjukkan bahwa durasi pemberian fenitoin memiliki hubungan yang bermakna dengan fungsi eksekutif domain *working memory* (RR =9,325; 95%CI: 1,99-43,64; $p = 0,005$). Sedangkan umur saat awitan kejang juga tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan fungsi eksekutif domain *working memory*.

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa domain fungsi eksekutif *working memory* berhubungan secara independen terhadap durasi penggunaan monoterapi fenitoin. Selain itu, umur saat awitan kejang pada remaja awal dibanding remaja akhir cenderung memiliki gangguan fungsi eksekutif lebih besar pada pasien epilepsi dengan bangkitan umum tonik klonik.

DISKUSI

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa durasi penggunaan monoterapi fenitoin memiliki hubungan yang bermakna dengan keempat domain fungsi eksekutif yaitu *mental flexibility*, *planning*, *verbal fluency*, dan *working memory*. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya

yang menyatakan bahwa pemberian fenitoin akan memberikan performa fungsi eksekutif yang lebih buruk dibandingkan dengan asam valproat.⁷ Selain itu, penelitian lain menyatakan bahwa pemberian fenitoin >1 tahun akan menyebabkan gangguan kognitif yang lebih buruk dibandingkan pemberian asam valproat.⁸ Domain utama yang seringkali terkena dampak negatif dari penggunaan obat antiepilepsi adalah atensi dan fungsi eksekutif, tetapi domain memori dan bahasa juga dapat terlibat dalam beberapa studi yang pernah dilaporkan.⁹ Obat antiepileptik menurunkan eksitabilitas neuronal yang akan mempengaruhi fungsi kognitif. Obat antiepileptik bertujuan untuk mencegah potensial aksi dengan cara mengblok aliran natrium pada membran sel dengan mengaugmentasi *deficient GABAergic inhibitory processes* atau dengan mereduksi aktivitas eksitatorik dari glutamat.¹⁰

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa domain fungsi eksekutif *working memory* berhubungan secara independen dengan durasi penggunaan monoterapi fenitoin pada pasien dengan bangkitan umum tonik klonik. Penggunaan fenitoin >1 tahun memiliki kecenderungan gangguan fungsi eksekutif *working memory* lebih besar dibandingkan dengan penggunaan fenitoin <1 tahun.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa fenitoin dapat menurunkan memori, konsentrasi, dan fungsi visuomotor.⁵ Penelitian lain menunjukkan bahwa fenitoin dapat mengganggu memori pada rentang dosis terapeutik 50 mg/kgBB dan 75 mg/kgBB, sedangkan dosis fenitoin di bawah rentang terapeutik plasma tidak menunjukkan adanya gangguan memori yang signifikan. Gangguan fungsi memori akibat fenitoin dikaitkan dengan adanya penurunan AChE di hipokampus. Pada dosis 75 mg/kgBB terdapat pengurangan aktivitas AChE di striatum selain di hipokampus. Diperkirakan bahwa adanya perubahan neurokimia yang ditimbulkan oleh fenitoin pada tingkat plasma terapeutik dapat menyebabkan gangguan memori secara signifikan.¹¹ Saat ini mekanisme yang mendasari fenitoin menyebabkan gangguan fungsi memori masih belum jelas, tetapi penggunaan jangka panjang fenitoin dapat menyebabkan penurunan kadar folat serum yang cukup signifikan. Hipotesis lain menyatakan bahwa fenitoin akan meningkatkan pH usus kecil yang dapat menghambat aktivitas konjugase usus. Hal ini menyebabkan persaingan langsung antara folat dan fenitoin untuk siklus penyerapan serta peningkatan katabolisme folat oleh fenitoin.¹² Penurunan kadar folat serum ini akan menyebabkan peningkatan homosistein. Peningkatan homosistein ini akan menyebabkan pembentukan beta amiloid, menyebabkan serebral amiloid angiopati, serta menyebabkan disfungsi NO pada endotel vaskular serebral. Hal-hal ini yang dapat diperkirakan menjadi mekanisme mendasari gangguan kognitif akibat pemakaian fenitoin.

Kerusakan DNA dan peningkatan aktivitas apoptosis neuron serebral juga dapat menjadi penyebab penggunaan fenitoin. Fenitoin dibioaktivasi oleh enzim peroksidase menjadi radikal bebas yang dapat menjadi awal proses pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Hal ini dapat menyebabkan oksidasi dari lipid, protein, dan DNA. Karena DNA adalah satu-satunya gudang informasi genetik, maka DNA adalah target molekuler dari toksisitas yang dimulai oleh ROS. Jika tidak diperbaiki maka akan mengganggu transkripsi, translasi, dan replikasi, serta akan menimbulkan mutasi sampai terjadi kematian sel neuron yang dapat menyebabkan gangguan kognitif.¹³

Fenitoin adalah obat antiepilepsi generasi pertama yang paling umum digunakan, tetapi reaksi dan efek samping obat ini dapat menjadi permasalahan dalam penatalaksanaan epilepsi itu sendiri. Sindrom hipersensitivitas dan efek samping pada sistem saraf pusat, khususnya gangguan kognitif adalah reaksi yang umum dijumpai pada pasien dengan terapi fenitoin. Tingkat keparahan efek samping ini tergantung dari lamanya pengobatan.¹⁴ Gangguan kognitif secara signifikan mempengaruhi kualitas hidup pada pasien epilepsi dengan terapi fenitoin.¹⁵ Gangguan kognitif juga dianggap sebagai konsekuensi yang dihindari dari terapi fenitoin.¹⁶ Belum jelas apakah kerusakan kognitif disebabkan oleh kejang, mekanisme neuropatologi yang mendasari, atau terapi akibat fenitoin. Namun, penelitian mendukung gagasan bahwa monoterapi fenitoin mempengaruhi status kognitif pasien dengan epilepsi.¹⁷ Mekanisme yang mendasari gangguan kognitif pada pasien yang menerima monoterapi fenitoin masih belum jelas. Studi sebelumnya mendukung peran homosistein plasma dan apolipoprotein E (APO E) alel $\epsilon 4$ pada pasien dengan gangguan kognitif.¹⁸ Namun, hal ini masih diperdebatkan karena beberapa penelitian tidak mendukung pendapat tersebut.¹⁹ Apolipoprotein E (APO E) alel $\epsilon 4$ berhubungan dengan kerentanan neuronal, sementara kadar homosistein plasma yang lebih tinggi dikaitkan dengan kematian neuronal yang lebih besar.²⁰

Hubungan antara peningkatan kadar homosistein dan epilepsi masih menjadi hal yang kontroversial. Namun, laporan menunjukkan terjadi hiperhomosisteinemia pada pasien yang menggunakan obat antiepilepsi. Penelitian sebelumnya menunjukkan tidak terdapat perbedaan dalam tingkat homosistein antara pasien yang bebas kejang dan pasien yang mengalami setidaknya satu kejang selama satu tahun atau tiga bulan terakhir.²¹ Homosistein adalah asam amino yang mengandung sulfur dan merupakan faktor risiko independen yang diketahui untuk gangguan kognitif dan risiko kardiovaskular.²² Demikian pula hiperhomosisteinemia adalah faktor risiko yang diketahui menyebabkan penurunan fungsi kognitif dan penyebab demensia

Alzheimer.²³ Monoterapi fenitoin berhubungan dengan tingginya kadar homosistein plasma dan rendahnya tingkat asam folat. Oleh karena itu, suplementasi asam folat dianjurkan untuk menurunkan kadar homosistein yang meningkat.²¹

Apolipoprotein E (APO E) ϵ 4 memainkan peran utama dalam metabolit lipoprotein dan transportasi lipid.²⁴ Dalam satu penelitian telah dilaporkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara alel APO E dan tingkat serum berbagai lipid.²⁵ Penelitian lain mengungkapkan peningkatan kadar kolesterol dan aterosklerosis pada tikus dengan alel APO E ϵ 4.²⁶ Apolipoprotein E (APO E) ϵ 4 *carrier* dilaporkan memiliki hubungan dengan gangguan memori berat pada sebuah penelitian yang dilakukan pada pasien Alzheimer ringan-sedang, sedangkan profil lipid merupakan faktor lain yang mempengaruhi APOE atau tingkat homosistein plasma. Oleh karena itu, peran APO E ϵ 4, kadar homosistein plasma dan profil lipid diperkirakan mempengaruhi performa kognitif pasien yang menerima monoterapi fenitoin.²⁷

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa durasi penggunaan fenitoin >1 tahun memiliki risiko lebih besar mengalami gangguan fungsi eksekutif domain *working memory* pada pasien epilepsi bangkitan umum tonik klonik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shehata GA, Bateh AEM, Hamed SA. Neuropsychological effects of antiepileptic drugs (carbamazepine versus valproate) in adult males with epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2009;5:527-533.
2. Baker GA, Hothersal AJ, Mallow JE. *Memory*. *Epilepsy Action*. 2008;10:1-6.
3. Desai JD. Epilepsy and cognition. *Journal of Pediatric Neurosciences*. 2008;3(1):16-27.
4. Bender HA, Auciello D, Morrison CE, MacAllister WS, Zaroff CM. Comparing the convergent validity and clinical utility of the Behavior Assessment System for Children-Parent Rating Scales and Child Behavior Checklist in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2008;13(1):237-242.
5. Faria C de A, Alves HVD, Charchat-Fichman H. The most frequently used tests for assessing executive functions in aging. *Dementia & Neuropsychologia*. 2015;9(2):149-155.
6. Manford M. *Practical guide to epilepsy*. Burlington, MA: Butterworth-Heinemann; 2003.
7. Ames BN, Shigenaga MK, Gold LS. DNA lesions, inducible DNA repair, and cell division: three key factors in mutagenesis and carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives*. 1993;101(suppl 5):35-44.
8. Sherman EM, Slick DJ, Eyrl KL. Executive dysfunction is a significant predictor of poor quality of life in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(11):1936-1942.
9. Aldenkamp AP, Krom MD, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*. 2003;44:21-29.
10. Kim EH, Ko TS. Cognitive impairment in childhood onset epilepsy: up-to-date information about its causes. *Korean Journal of Pediatrics*. 2016;59(4):155.
11. Loring DW, Meador KJ. Cognitive and behavioural effects of epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2001;42:24-32.
12. Sudha S, Lakshmana MK, Pradhan N. Chronic phenytoin induced impairment of learning and memory with associated changes in brain acetylcholine esterase activity and monoamine levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1995;52(1):119-124.
13. McQueen CA, Reilly C, editors. *Respiratory toxicology*. Amsterdam Boston Heidelberg London New York Oxford Paris San Diego San Francisco Singapore Sydney Tokyo: Elsevier; 2018.
14. Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia*. 1998;39:S3-S7.
15. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology*. 2002;58:S9-S20.
16. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures—effects on intelligence and on seizure recurrence. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(6):364-369.
17. Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*. 2004;5:60-65.
18. Apeland T, Mansoor MA, Pentieva K, McNulty H, Seljeflot I, Strandjord RE. The effect of B-vitamins on hyperhomocysteinemia in patients on antiepileptic drugs. *Epilepsy research*. 2002;51(3):237-247.
19. Tassinio M, Campos TF, Guerra RO. Homocysteine (Hcy) and cognitive performance in a population sample of elderly Brazilians. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2009;48(2):142-145.
20. Sullivan PM, Han B, Liu F, Mace BE, Ervin JF, Wu S, Koger D, Paul S, Bales KR. Reduced levels of human apoE4 protein in an animal model of cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*. 2011;32(5):791-801.
21. Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, Ozdamar O, Coker I, Topbas M. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. *Seizure*. 2006;15(2):79-85.
22. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Research*. 2001;47(1-2):27-35.
23. Lehmann M, Gottfries CG, Regland B. Identification of cognitive impairment in the elderly: homocysteine is an early marker. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 1999;10(1):12-20.
24. Lin SK, Kao JT, Tsai SM, Tsai LY, Lin MN, Lai CJ, *et al*. Association of apolipoprotein E genotypes with serum lipid profiles in a healthy population of Taiwan. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2004;34(4):443-448.
25. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, *et al*. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2000;346(7):476-483.
26. Altenburg MK, Malloy SI, Knouff C, Parks JS, Maeda N. ApoE4 trapping by the low density lipoprotein receptor. *International Congress Series*. 2004;1262:388-391.
27. Eggers C, Herholz K, Kalbe E, Heiss WD. Cortical acetylcholine esterase activity and ApoE4-genotype in Alzheimer disease. *Neuroscience Letters*. 2006;408(1):46-50.

Efikasi *repetitive transcranial magnetic stimulation* sebagai terapi epilepsi refrakter

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

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

*KSM Saraf, RS Panti Rapih, Yogyakarta

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

ABSTRACT

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

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

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

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

ABSTRAK

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

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

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

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

Correspondence :
barunoadich@yahoo.com

PENDAHULUAN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Epilepsi refrakter

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

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

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

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

rTMS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

lebih kuat terindikasi lebih efektif dalam mengurangi bangkitan.³⁴

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RINGKASAN

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

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

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

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

DAFTAR PUSTAKA

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

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

Patofisiologi neuralgia pascaherpetika (tinjauan biologi molekuler)

Pathophysiology of post-herpetic neuralgia (molecular biology review)

Aditya Putra Priyahita*, Sekar Satiti**, Yudiyanta**,

*KSM Saraf, RSU Wiradadi Husada, Banyumas, Jawa Tengah

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

ABSTRACT

Keywords:
pathophysiology,
neuropathy,
post-herpetic neuralgia

Post-herpetic neuralgia (PHN) is a neuropathic pain syndrome with the character of persistent pain in months to years after the healing of the rash of herpes zoster infection (HZ). PHN is one of the persistent chronic pain problems that can have a severe intensity which greatly disrupts the function and quality of the physical, psychological, and social aspects of the patient and ultimately decreases the quality of life.

PHN has very high symptom variability. This indicates that there are many mechanisms that occur in the pathogenesis of PHN. Based on the variation of the symptoms it causes, there are three main mechanisms that explain the occurrence of PHN: peripheral sensitization, central sensitization, and differentiation.

Peripheral and central sensitization is said to be the main mechanism for the clinical symptoms of hyperalgesia and allodynia experienced by the majority of patients with PHN. While the clinical symptoms of hypesthesia or anesthesia, with or without allodynia based on deafferentation mechanisms are only found in a small proportion of PHN sufferers. A deeper understanding of the mechanism of the occurrence of PHN is needed as a consideration for therapeutic options to improve the quality of life of patients with PHN.

The purpose of writing this literature review is to review the literature on the molecular pathophysiology of the occurrence of PHN.

ABSTRAK

Kata kunci:
patofisiologi,
neuropati,
neuralgia pasca
herpetika

Neuralgia pascaherpetika (NPH) adalah sindrom nyeri neuropatik dengan karakter berupa nyeri yang menetap dalam hitungan bulan sampai tahun setelah penyembuhan ruam infeksi herpes zoster (HZ). NPH merupakan salah satu masalah nyeri kronis persisten yang dapat memiliki intensitas berat sehingga sangat mengganggu fungsi dan kualitas fisik, psikologis serta aspek sosial pasien dan akhirnya menurunkan kualitas hidupnya.

NPH memiliki variabilitas gejala yang sangat tinggi. Hal tersebut mengindikasikan adanya banyak mekanisme yang terjadi pada proses patogenesis NPH. Secara garis besar, berdasarkan variasi gejala yang ditimbulkannya, terdapat tiga mekanisme utama yang menjelaskan terjadinya NPH, yaitu: sensitisasi perifer, sensitisasi sentral, dan deafferensiasi.

Sensitisasi perifer dan sentral disebutkan menjadi dasar mekanisme utama pada gejala klinis hiperalgesia dan alodinia yang dialami mayoritas pasien dengan NPH. Sementara gejala klinis berupa hipestesia atau anestesia, dengan atau tanpa alodinia yang didasari mekanisme deafferensiasi hanya didapatkan pada sebagian kecil penderita NPH. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme terjadinya NPH sangat diperlukan sebagai pertimbangan pilihan terapi untuk memperbaiki kualitas hidup pasien dengan NPH.

Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk mengkaji literatur tentang patofisiologi molekuler terjadinya NPH.

Correspondence:
adityapriyahita@gmail.com

PENDAHULUAN

Neuralgia pascaherpetika (NPH) adalah sindrom nyeri neuropatik dengan karakter berupa nyeri yang menetap dalam hitungan bulan sampai tahun setelah penyembuhan ruam infeksi herpes zoster (HZ).¹ Sekitar

5%–20% dari pasien yang mengalami infeksi HZ akan berkembang menjadi NPH.²

NPH merupakan salah satu masalah nyeri kronis yang persisten yang umumnya dialami oleh pasien lanjut usia.³ Nyeri yang terjadi pada NPH dapat memiliki intensitas yang berat sehingga sangat mengganggu fungsi

dan kualitas fisik, psikologis serta aspek sosial pasien dan akhirnya menurunkan kualitas hidupnya.⁴ Sampai saat ini belum ditemukan terapi yang dapat sepenuhnya mencegah maupun mengobati nyeri pada NPH.⁵ Terapi yang ada saat ini baru mampu memperpendek durasi nyeri atau menurunkan intensitas nyeri pada NPH.⁶

Kesulitan dalam manajemen NPH tersebut salah satunya dipengaruhi oleh tingginya variabilitas gejala NPH. Satu pasien dengan pasien lainnya bisa mengalami gejala yang sangat berbeda. Hal tersebut mengindikasikan adanya banyak mekanisme molekuler yang terjadi pada proses patogenesis NPH.⁷ Pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme molekuler terjadinya NPH sangat diperlukan sebagai pertimbangan pilihan terapi untuk memperbaiki kualitas hidup pasien dengan NPH.

Herpes zoster

Herpes Zoster (HZ) adalah sebuah kondisi klinis yang diakibatkan oleh aktivasi kembali virus varicella-zoster (VZV) yang sebelumnya telah menetap di ganglion sensoris spinal dan kranial setelah infeksi primer varicella (*chickenpox*), yang biasanya terjadi pada masa kanak-kanak.⁸

Penelitian epidemiologi yang dilakukan di Amerika Serikat menunjukkan bahwa hampir semua populasi orang dewasa memiliki VZV laten di tubuhnya dan karenanya menjadi berisiko mengalami herpes zoster.⁹

Terdapat beberapa dermatom yang menjadi predileksi terjadinya latensi VZV. Hal itu dipengaruhi oleh densitas dari lesi kulit pada varicella. Makin banyak dan padat lesi kulit di sebuah dermatom, maka akan makin banyak pula virus yang akan menuju ganglion radiks dorsal melalui saraf tepi yang menginervasinya. Latensi VZV paling banyak terdapat di cabang pertama dari ganglion trigeminalis dan ganglion di daerah thorakal.¹⁰

Antibodi yang spesifik terhadap VZV disebutkan dalam berbagai penelitian bahwa kadarnya relatif tidak mengalami penurunan bermakna seiring bertambahnya usia. Hal ini membuktikan bahwa yang berperan dalam imunitas terhadap terjadinya herpes zoster adalah imunitas yang dimediasi oleh sel.¹¹

Neuralgia pascaherpetika

Neuralgia pascaherpetika (NPH) adalah sindrom nyeri neuropatik kronis dengan karakter berupa nyeri yang menetap dalam tiga bulan atau lebih setelah terbentuknya ruam infeksi herpes zoster di kulit.^{1,12} NPH adalah komplikasi kronis yang paling sering dari herpes zoster dan merupakan jenis nyeri neuropatik paling sering yang disebabkan oleh infeksi.⁸ Diperkirakan 9%–34% dari penderita herpes zoster kemudian akan mengalami NPH. Frekuensi dan derajat keparahan NPH

meningkat seiring dengan peningkatan usia.⁶ Insidensi terjadinya NPH tereduksi menjadi 66,5% pada individu imunokompeten yang berusia 60 tahun atau lebih setelah mendapatkan vaksinasi VZV.¹³

Imunitas yang dimediasi oleh sel secara normal dapat mencegah reaktivasi VZV. Imunitas tersebut juga dapat ditingkatkan dengan pemberian imunisasi varicella pada anak-anak (*booster* eksogen) serta melalui paparan terhadap VZV setelah infeksi primer VZV berupa varicella (*booster* endogen). Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya NPH, antara lain usia tua, perempuan, keparahan ruam kulit, nyeri dermatomal prodromal, dan imunodefisiensi.^{14,15,16}

Patofisiologi terjadinya NPH melibatkan abnormalitas pada sistem saraf perifer dan sistem saraf pusat. Selama episode herpes zoster akut, VZV yang sebelumnya dorman mengalami proses reaktivasi, replikasi, dan propagasi sepanjang saraf yang terinfeksi sehingga memicu terjadinya respons inflamasi dari sistem imun tubuh yang kemudian akan dapat merusak sistem saraf perifer dan sentral. Kerusakan pada sistem saraf tersebut kemudian memicu terjadinya berbagai perubahan molekuler pada sistem saraf yang menjadi dasar mekanisme terjadinya NPH.¹⁷

NPH memiliki gambaran gejala yang sangat beragam pada masing-masing individu. Hal tersebut menunjukkan bahwa banyak patomekanisme yang terjadi pada kondisi NPH.^{10,14} Secara garis besar, berdasarkan variasi gejala yang ditimbulkannya, terdapat tiga mekanisme utama yang menjelaskan terjadinya NPH. Ketiga mekanisme tersebut adalah sensitisasi perifer, sensitisasi sentral, dan deafferensiasi. Sensitisasi perifer dan sentral disebutkan menjadi dasar mekanisme utama pada gejala klinis hiperalgesia dan alodinia yang dialami mayoritas pasien dengan NPH. Sementara gejala klinis berupa hipestesia atau anestesia, dengan atau tanpa alodinia yang didasari mekanisme deafferensiasi hanya didapatkan pada sebagian kecil penderita NPH.¹⁴

Sensitisasi perifer

Partikel VZV yang baru saja dibentuk setelah proses reaktivasi kemudian mengalami transpor aksonal menuju kulit melalui akson sentral dan distal pada semua tipe neuron sensoris. Hal ini menimbulkan terjadinya inflamasi pada jalur transpor virus tersebut yang pada akhirnya menyebabkan nekrosis dan kematian sel pada kulit, saraf perifer, radiks saraf, ganglion, dan bahkan sistem saraf pusat.¹² Proses inflamasi yang menyebabkan kerusakan sistem saraf tersebut kemudian akan menyebabkan berbagai macam perubahan molekuler di sistem saraf perifer maupun sentral. Berbagai perubahan molekuler tersebut pada akhirnya menimbulkan gejala kronik berupa nyeri neuropatik yang disebut NPH.¹⁸

Berbagai jenis perubahan tersebut kemudian menimbulkan sebuah kondisi yang disebut sensitisasi perifer di mana terjadi peningkatan eksitabilitas neuron aferen primer.¹⁹

Inflammatory soup

Sensitisasi perifer yang terjadi pada kasus NPH terjadi terutama karena terjadinya berbagai perubahan lingkungan kimia molekuler pada serabut saraf yang disebabkan oleh adanya proses inflamasi. Oleh karena itu, kerusakan saraf yang terjadi seringkali disertai akumulasi faktor endogen yang dilepaskan dari nosiseptor yang teraktivasi atau dari sel nonneuron yang berada atau menginfiltrasi ke dalam area kerusakan saraf, seperti sel mast, basofil, platelet, makrofag, neutrofil, sel endotel, keratinosit, dan fibroblas.²⁰

Terdapat beberapa molekul komponen utama penyusun *inflammatory soup* yang sering disebutkan memiliki peran penting dalam proses sensitisasi perifer pada patomekanisme terjadinya NPH. Beberapa molekul tersebut, antara lain:

- a. Faktor neurotropik. NGF merupakan faktor neurotropik yang paling sering dibahas diproduksi dalam kondisi inflamasi setelah terjadinya kerusakan jaringan saraf dan menjadi salah satu komponen penting dalam *inflammatory soup*.²¹ NGF bekerja secara langsung pada nosiseptor serabut C yang mengekspresikan reseptor dengan afinitas tinggi terhadap NGF seperti *tyrosine kinase* (TrkA) serta reseptor dengan afinitas rendah terhadap neurotropin seperti p75.²²
- b. Sitokin. Kerusakan saraf perifer yang terjadi pada NPH menyebabkan pelepasan dari berbagai sitokin, terutama interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, dan *tumor necrosis factor α* (TNF- α) yang menyebabkan potensiasi respons inflamasi dan peningkatan produksi proalgesia seperti prostaglandin, NGF, bradikinin, dan proton ekstraselular.²³
- c. Bradikinin. Bradikinin yang diproduksi pada kerusakan saraf perifer akan mengaktifkan jalur fosfolipase C dan protein kinase C serta meningkatkan produksi asam arakhidonat dan meningkatkan ekspresi *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1) pada sel saraf perifer.²⁴
- d. Proton. Level pH yang rendah yang ditemukan pada kerusakan saraf perifer yang mengalami inflamasi menunjukkan bahwa asidosis lokal berperan dalam proses terjadinya hiperalgesia. Proton (ion H⁺) akan mengaktifasi *dorsal root ganglion neuron-specific acid-sensing ion channel* (DRASIC atau ASIC-3) dan TRPV1 yang menyebabkan sensitisasi nosiseptor.²⁵

- e. Serotonin. Degranulasi sel mast yang terjadi pada kondisi inflamasi melepaskan *platelet-activating factor* (PAF) yang kemudian menyebabkan pelepasan serotonin dari platelet. Serotonin berperan dalam proses sensitisasi perifer dengan cara meningkatkan respon nosiseptor terhadap bradikinin.²⁴
- f. Histamin. Substansi P yang dilepaskan dari terminal nosiseptor dapat menyebabkan pelepasan histamin dari sel mast. Histamin dapat menyebabkan vasodilatasi dan edema serta meningkatkan respon nosiseptor terhadap bradikinin yang ikut berperan dalam proses sensitisasi perifer.²⁴
- g. Asam arakidonat. Prostaglandin, *thromboxane* dan *leukotriene* adalah famili dari metabolit asam arakinodat yang juga disebut eikosanoat. Eikosanoat tidak secara langsung mengaktifasi nosiseptor, tetapi meningkatkan sensitivitas nosiseptor di perifer terhadap stimulus endogen maupun eksogen. Prostaglandin disintesis oleh enzim Cox-1 dan Cox-2 yang terbentuk pada kondisi inflamasi.²²
- h. Adenosin dan adenosin fosfat. Selama kondisi inflamasi pada kerusakan saraf perifer, adenosin dan derivat mono atau polifosfatnya (AMP, ADP, ATP) dilepaskan ke ruangan ekstraseluler sehingga dapat mengaktifasi nosiseptor.²⁶
- i. Opioid. Selain bekerja pada sistem saraf sentral sebagai analgesik, morfin dan opioid lain juga memberikan efek analgesia pada sistem saraf perifer. Pada kondisi inflamasi, terdapat peningkatan konsentrasi opioid endogen yang dilepaskan oleh makrofag, monosit, dan limfosit serta peningkatan densitas reseptornya di perifer sebagai respon protektif dalam bentuk sistem antinosiseptif.²⁴

Inflammatory soup yang terjadi pada kerusakan saraf perifer terutama akan menimbulkan efek pada beberapa reseptor seperti TRPV1, *transient receptor potential ankyrin 1* (TRPA1), *acid-sensing ion channel* (ASIC).^{21, 22, 24, 27}

Peningkatan protein kinase

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa perubahan yang terjadi pada sistem transduksi sinyal dan efeknya terhadap sensitivitas dan eksitabilitas banyak reseptor atau kanal protein memiliki peran penting dalam terciptanya sensitisasi perifer. Protein kinase merupakan salah satunya, seperti protein kinase A (PKA), protein kinase C (PKC), *calcium/calmodulin-dependent kinase* (CaMK), *phospholipase C* (PLC) and *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K).²⁸

Perubahan ekspresi kanal ion. Pada proses sensitisasi perifer ini terdapat perubahan ekspresi dari beberapa

kanal ion yang terdapat di neuron aferen primer yang mengalami kerusakan. Kanal ion yang penting dalam proses terjadinya nyeri neuropatik pascakerusakan saraf perifer yaitu kanal ion natrium dan kanal ion kalsium. Kedua kanal tersebut yang menjadi target terapi dari berbagai obat analgetik pada nyeri neuropatik.²⁷

Peran neuron sehat. Pada proses sensitisasi perifer didapatkan adanya peran dari neuron normal di sekitar neuron yang mengalami kerusakan. Pada neuron berukuran kecil (serabut saraf C) di ganglion radiks dorsal yang normal, terjadi peningkatan pelepasan beberapa molekul pronosiseptif seperti substansi P, CGRP, dan BDNF serta potensiasi reseptor TRPV1.²⁹

Kadar *nerve growth factor* (NGF) juga akan meningkat pada neuron normal di sebelah neuron yang mengalami kerusakan.¹⁹ Hal ini kemudian menyebabkan peningkatan eksitabilitas neuron yang normal yang kemudian berperan dalam proses sensitisasi perifer.^{22,29}

Refleks akson. Aktivasi nosiseptif kutaneus serabut C yang terjadi setelah adanya kerusakan pada serabut saraf perifer menimbulkan impuls yang dihantarkan ke sentral untuk menginduksi sensasi nyeri. Namun, selain proyeksi ke sentral, terdapat proyeksi antidromik melalui percabangan akson yang akan mengeksitasi terminal perifer nosiseptor serabut C. Proses ini dikenal dengan istilah refleks akson. Hal tersebut akan menginduksi pelepasan substansi vasoaktif seperti CGRP dan substansi P yang kemudian menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah di kulit yang menyebabkan ruam kemerahan di sekitar lesi.³⁰

Aktivitas ektopik. Kerusakan yang terjadi pada terminal perifer neuron aferen primer dapat menyebabkan degenerasi Wallerian yang pada tahap selanjutnya akan menyebabkan proses regenerasi berupa pertumbuhan cabang saraf yang baru (*sprouting*) ke arah bagian saraf yang utuh untuk mengembalikan fungsi saraf normal. Proses pertumbuhan ini bahkan dapat membentuk sebuah neuroma disertai dengan peningkatan vaskularisasi dan invasi simpatis. Neuroma ini menunjukkan sensitivitas terhadap berbagai molekul yang disebut *sensitizing soup*.³¹

Peran aktivitas simpatis dan katekolamin. Pada kondisi normal, nosiseptor aferen primer tidak memiliki sensitivitas terhadap katekolamin dan aktivitasnya tidak dipengaruhi oleh aktivitas simpatis. Namun, dalam kondisi sensitisasi perifer setelah terjadinya kerusakan saraf perifer terjadi perubahan pada terminal perifer neuron aferen dan ganglion radiks dorsal yang membuatnya sensitif terhadap noradrenalin (NA) dengan mengekspresikan α_2 -adrenoceptor pada membran selnya.²⁷ Hal tersebut membuat noradrenalin dapat mensensitisasi terminal perifer neuron aferen dan ganglion radiks dorsal. Selain itu, setelah terjadinya

kerusakan saraf perifer, neuron simpatis *post* ganglionik juga mengalami *sprouting* di sekitar sel ganglion radiks dorsal.³⁰

Sensitisasi sentral

Adanya peningkatan eksitabilitas dan stimulus spontan pada neuron ordo pertama di ganglion radiks dorsal pada kerusakan saraf perifer berdampak pada eksitabilitas, ekspresi gen, dan perubahan molekuler pada neuron ordo kedua di sistem saraf pusat, seperti di kornu dorsalis medula spinalis dan nukleus kolumna dorsalis yang kemudian menyebabkan peningkatan responsivitas dan hipersensitivitas nyeri dinamakan proses sensitisasi sentral. Sensitisasi sentral disebut memiliki peran yang sangat penting dalam proses terjadinya NPH.¹⁹

Secara umum perubahan yang terjadi pada neuron ordo dua di kornu dorsalis medula spinalis antara lain peningkatan respons terhadap stimulasi noxious dari jaringan saraf normal yang berada di sekitar jaringan saraf yang mengalami inflamasi atau kerusakan, peningkatan respons terhadap stimulasi noxious dari jaringan saraf yang mengalami inflamasi atau kerusakan, penurunan nilai ambang batas stimulasi pada nosiseptor, perubahan nosiseptor menjadi *wide dynamic range neurons*, dan peningkatan area reseptif pada neuron ordo dua.²¹

Perubahan molekuler yang terjadi pada proses sensitisasi sentral ini sangat kompleks dan masih terus diteliti. Namun, dari beberapa penelitian disimpulkan bahwa terdapat tiga mekanisme utama yang terjadi pada proses sensitisasi sentral, yaitu sensitisasi yang dimediasi oleh neurotransmisi glutamatergik atau reseptor NMDA, hilangnya kontrol tonus inhibisi (disinhibisi), dan interaksi glial-neuronal.^{22,27}

Deafferensiasi

Pada NPH didapatkan adanya infeksi VZV dan proses inflamasi yang mengiringinya yang menimbulkan kerusakan sampai degenerasi serabut saraf nosiseptif C. Degenerasi yang terjadi pada serabut saraf tersebut menyebabkan hilangnya invasi saraf pada jaringan kulit yang mengalami lesi. Hilangnya invasi saraf tersebut membuat bagian kulit yang mengalami lesi menjadi tidak sensitif terhadap stimulus, baik stimulus kimia, mekanik, maupun suhu (hipoestesi sampai anestesi). Selain itu, kerusakan serabut saraf nosiseptif C tersebut juga membuat neuron ordo dua di medula spinalis kehilangan input stimulus dari perifer. Hal inilah yang dinamakan proses deafferensiasi.⁶

Terdapat dua jenis mekanisme yang terjadi pada proses deafferensiasi berdasarkan gejala yang dialami oleh pasien dengan NPH, yaitu deafferensiasi tanpa

alodinia dan deafferensiasi dengan alodinia. Pada deafferensiasi tanpa alodinia, selain nyeri neuropatik, gejala lain yang dirasakan adalah gejala negatif berupa hipoestesi sampai anestesi terhadap stimulus kimia, mekanik, maupun suhu dengan tanpa disertai adanya gejala alodinia. Hal ini disebabkan karena diskoneksi total serabut saraf perifer, baik dengan ujung perifer maupun ujung sentral. Hal tersebut juga mengakibatkan tidak adanya proses *sprouting* yang terjadi pada serabut saraf bermielin A- β di kornu dorsalis medula spinalis yang menjadi dasar terjadinya alodinia.¹⁴

Sementara pada deafferensiasi dengan alodinia, selain adanya gejala nyeri neuropatik dan gejala negatif berupa hipoestesia sampai anestesia yang terutama berada pada lokasi lesi, didapatkan pula gejala alodinia di sekitar lesi. Hal ini disebabkan karena degenerasi serabut saraf nosiseptif C membuat serabut saraf bermielin A- β yang masih bertahan mengalami *sprouting* dan melakukan koneksi dengan jalur penghantar impuls nyeri pada kornu dorsalis medula spinalis.^{14,30}

RINGKASAN

Neuralgia pascaherpetika (NPH) adalah sindrom nyeri neuropatik setelah penyembuhan ruam infeksi herpes zoster (HZ) yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Secara garis besar, berdasarkan variasi gejala yang ditimbulkannya, terdapat tiga mekanisme utama yang menjelaskan terjadinya NPH, yaitu: sensitisasi perifer, sensitisasi sentral, dan deafferensiasi. Sensitisasi perifer dan sentral disebutkan menjadi dasar mekanisme utama pada gejala klinis hiperalgesia dan alodinia yang dialami mayoritas pasien dengan NPH. Sementara gejala klinis berupa hipestesia atau anestesia, dengan atau tanpa alodinia yang didasari mekanisme deafferensiasi hanya didapatkan pada sebagian kecil penderita NPH. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme terjadinya NPH sangat diperlukan sebagai pertimbangan pilihan terapi untuk memperbaiki kualitas hidup pasien dengan NPH.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2016;9:447–454.
2. Gharibo C, Kim C. Neuropathic pain of postherpetic neuralgia. *Pain Medical News*. 2011;9:84–92.
3. Singh S, Gupta R, Kaur S, Kaur J. Post-herpetic neuralgia: A review of current management strategies. *Indian Journal of Pain*. 2013;27(1):12-21.
4. Drolet M, Brisson M, Schmader KE. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *Canadian Medical Association Journal*. 2010; 182(16):1731–1736.
5. Johnson RW, Rice AS. Postherpetic Neuralgia. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(16):1526–1533.
6. Jericho B. Postherpetic neuralgia: a review. *Internet Journal of Pain, Symptom Control and Palliative Care*. 2010;8(1).
7. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: A quantitative systematic review. *PLoS Med*. 2005;2(7): e164.
8. Jeon YH. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: practical consideration for prevention and treatment. *The Korean Journal of Pain*. 2015;28(3):177-184.
9. Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Expert Review Vaccines*. 2010; 9(sup3):21–26.
10. Straus SE, Schmader KE, Oxman MN. Varicella and herpes zoster. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*; 6th ed. New York: McGraw-Hill Book Company; 2003.
11. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: A long-term study and a new hypothesis. *Proceeding of The Royal Society of Medicine*. 2009;58(1):9-20.
12. Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, Jones MR, Argoff CE, Kaye RJ, *et al*. Post-herpetic neuralgia: a review. *Current Pain Headache*. 2016;20(3):17.
13. Fashner J, Bell AL. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *American Family Physician*. 2011;83(12):1432–1437.
14. Gupta R, Smith PF. Post-herpetic neuralgia. *Continuing Education in Anesthesia, Critical Care&Pain*. 2012;12(4): 181-185.
15. Nagasako EM, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Rash severity in herpes zoster: correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *Journal of American Academy of Dermatology*. 2002;46(6):834–839.
16. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, *et al*. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain*. 2016;157(1):30–54.
17. Argoff CE, Katz N, Backonja M. Treatment of postherpetic neuralgia: a review of therapeutic options. *Journal Pain Symptom Management*. 2004;28(4):396–411.
18. Nagel MA. Post-herpetic neuralgia: New Perspective on pathogenesis and treatment. *Pain Medicine News*. 2015;S1-S8.
19. Noguchi K. Chapter 20 Central sensitization following nerve injury: molecular mechanisms. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Philadelphia: Elsevier; 2006; 277–291.
20. McMahon SB, Bennett DLH, Bevan S. Inflammatory mediators and modulators of pain. In: *Wall and Melzack's Textbook of Pain*; 5th ed. Philadelphia: Elsevier. 2008; 49–72.
21. Schaible HG. Peripheral and central mechanisms of pain generation. In: Stein C, editor. *Analgesia*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006.
22. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-284.
23. Ritner HL, Machelska H, Stein C. Immune system pain and analgesia. *Science of Pain*. 2009;407–427.
24. Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN, Raja SN. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In: McMahon SB, editor. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*; 5th ed. Philadelphia: Elsevier. 2008.
25. Waldmann R. Proton-gated cation channels neuronal acid sensors in the central and peripheral nervous system. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2001;502:293-304.
26. Hilliges M, Weidner C, Schmelz M, Schmidt R, Ørstavik K, Torebjörk E, *et al*. ATP responses in human C nociceptors. *Pain*. 2002;98(1-2):59-68.
27. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. *Lancet Neurology*. 2010;9(8):807–819.

28. Ahlawat A. Comprehensive review on molecular mechanisms of neuropathic pain. *Journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Sciences*. 2017;4 (3):87-96.
29. Obata K, Yamanaka H, Dai Y, Tachibana T, Fukuoka T, Tokunaga A, *et al*. Differential activation of extracellular signal-regulated protein kinase in primary afferent neurons regulates brain-derived neurotrophic factor expression after peripheral inflammation and nerve injury. *Journal of Neuroscience*. 2003;23(10):4117-4126.
30. Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiology of Disease*. 1998;5(4):209–227.
31. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(11):3760-3772.

Catatan untuk Penulis

Berkala NeuroSains hanya memuat artikel asli, yang berhubungan dengan ilmu-ilmu penyakit saraf. Artikel belum pernah dipublikasikan dimanapun. Artikel dapat berupa laporan penelitian, laporan kasus dan tinjauan pustaka, dimana isinya merupakan hal yang baru atau kasus langka, edukatif, praktis dan inovatif. Karangan dapat ditulis menggunakan bahasa Inggris ataupun bahasa Indonesia dan penulis harus mengikuti pedoman penulisan yang sudah ditentukan.

Naskah yang sudah masuk menjadi milik penyunting, tidak diperkenankan diterbitkan di lain majalah tanpa seijin penyunting. Tim penyunting berhak merubah tata letak naskah dan pengaturan isi untuk disesuaikan dengan aturan majalah. Penyunting tidak bertanggung jawab atas isi naskah/data. *Ethical clearance* harus disertakan untuk artikel penelitian yang melibatkan subjek manusia dan hewan coba.

Pedoman artikel penelitian

Naskah artikel penelitian terdiri atas judul (bahasa Indonesia dan bahasa Inggris), nama lengkap para penulis, abstrak (bahasa Inggris dan bahasa Indonesia), institusi para penulis, korespondensi, pendahuluan, tujuan, metode, hasil, pembahasan, kesimpulan, daftar pustaka dan lampiran.

Pedoman laporan kasus

Naskah harus memuat beberapa bagian: judul, nama penulis, abstrak, pendahuluan, kasus, manajemen kasus, dilengkapi foto/ilustrasi, diskusi dan diakhiri simpulan, saran dan daftar pustaka.

Pedoman artikel review

Naskah *review* harus memuat beberapa bagian: judul, nama penulis, abstrak bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, pendahuluan, diskusi dan diakhiri simpulan, saran dan daftar pustaka.

Petunjuk umum

1. Penulisan artikel

Naskah makalah lengkap diserahkan bersama 1 CD dan 3 buah *hardcopy* dan ditulis menggunakan MS Word, spasi ganda. Jumlah halaman tidak melebihi 30 halaman kertas A4 dengan batas tepi 2,5 cm (atas, bawah, kanan, kiri) dan jenis huruf *Times New Roman* ukuran 12. Setiap halaman dicantumkan nomor pada bagian kanan bawah dimulai dari halaman judul hingga halaman terakhir.

2. Judul

Judul yang digunakan harus singkat, spesifik dan informatif. Judul tidak boleh melebihi 14 kata dalam bahasa Indonesia atau 10 kata dalam bahasa Inggris.

3. Nama penulis

Nama penulis disebutkan lengkap tanpa gelar beserta afiliasi penulis dan alamat korespondensi (memuat alamat pos, nomor telepon, fax, dan alamat surel). Nama penulis hendaknya konsisten dengan publikasi-publikasi sebelumnya.

4. Abstrak

Abstrak ditulis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris, meliputi latar belakang, tujuan, metode, hasil dan simpulan atau *introduction, methods, results, conclusion* (tidak melebihi 250 kata untuk masing-masing bahasa). Kata kunci atau *keywords* (3-5 kata) dituliskan di bawah abstrak.

5. Pendahuluan

Pendahuluan berisi latar belakang secara singkat, formulasi, tujuan dan keuntungan.

6. Hasil

Hasil disampaikan dalam *logical sequence* dengan tabel/ilustrasi seminimal mungkin, simbol matematik harus jelas, angka desimal ditulis terpisah menggunakan tanda koma (bahasa Indonesia) dan titik (bahasa Inggris).

7. Tabel

Tabel disajikan sesuai teks dan diletakkan pada halaman yang sama dengan penjelasannya, dan ditulis sesuai urutan angka. Judul singkat dituliskan di atas tabel. Di bagian bawah tabel dapat diberikan penjelasan dan keterangan tabel. Jumlah tabel dan foto/gambar maksimal 6 buah, tanpa ada garis vertikal maupun horizontal di bagian dalam tabel. Isi tabel sesuai dengan tujuan penelitian. Tabel dalam file harus dapat diedit, bukan dalam bentuk gambar.

8. Gambar

Semua bentuk grafik, foto, ataupun diagram akan dianggap sebagai gambar yang diserahkan sebagai file terpisah. File gambar diserahkan dalam format GIF, TIFF, EPS, atau JPEG dengan resolusi minimal 300 dpi. Gambar diberi nomor secara berurutan dengan angka Arab (1,2,3, dst). Jika gambar diambil dalam bahasa Inggris harus diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia. Foto orang yang mungkin dapat dikenali harus disertai izin tertulis. Gambar yang pernah dipublikasi harus diberi acuan dan diberi nomor urut sesuai dengan pemunculan dalam teks. Jumlah tabel dan foto/gambar maksimal 6 buah. Pada artikel berbahasa Indonesia, keterangan gambar harus menggunakan bahasa Indonesia.

9. Diskusi

Diskusi menjelaskan hasil, bagaimana menjawab pertanyaan penelitian, perbedaan atau persamaan dengan penelitian sebelumnya, dan pengembangan selanjutnya. Simpulan dan saran dituliskan di akhir diskusi.

10. Ucapan Terima Kasih

Bila diperlukan ucapan terima kasih dapat diberikan kepada kontributor penelitian tanpa menuliskan gelar.

11. Daftar Pustaka

Daftar Pustaka disusun dengan sistem Vancouver. Untuk kutipan referensi dengan enam atau kurang penulis, semua

penulis harus terdaftar. Ketika terdapat tujuh atau lebih penulis, hanya enam penulis yang harus terdaftar diikuti oleh *et al.*

Contoh:

Penulisan kepastakaan di dalam naskah:

. Menurut Tohgi *et al.*³ beberapa hal yang
.dalam pengertian kasus tersebut.⁴

Penulisan dalam daftar pustaka:

Artikel standar

Adab N. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov 1;75(11):1575–83.

Rujukan lebih dari 6 penulis

Bjork M, Riedel B, Spigset O, Veiby G, Kolstad E, Daltveit AK, *et al.* Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol*. 2018;75(2):160–8.

Suatu Organisasi sebagai Sumber

World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs. 2018.

Tanpa Nama Penulis

Guidelines for management of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2011;53(4):579–83.

Volume dengan Suplemen

Hickie IB, Scott EM, Cross SP, Iorfino F, Davenport TA, Guastella AJ, *et al.* Right care, first time: a highly personalised and measurement-based care model to manage youth mental health. *Med J Aust*. 2019;211(S9).

Buku dan Monograf Lain

Penulis Perorangan

Berkowitz A. Clinical neurology and neuroanatomy: a localization-based approach. New York: McGraw-Hill Education; 2017. 322 p.

Editor (Penyunting) sebagai Penulis

Kumar V, Abbas AK, Aster JC, penyunting. Robbins basic pathology. Edisi ke-16. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

Bab dalam Buku

Altobelli N. Airway management. Dalam: Kacmarek R, Stoller JK, Heuer AJ, penyunting. Egan’s fundamentals of respiratory care. Edisi ke-10. St. Louis: Saunders Mosby; c2013. p. 732-86.

Prosiding Konferensi

Verma AS. Assessment of autonomic function during ictal and interictal period of migraine. Proceeding of the 6th international conference on neurology and neuroscience; 2018 Juni 11-13; London, UK: Allied Academies; 2018.

Disertasi

Sasmita PK, Wibowo S, Setyopranoto I, Sadewa AH. Hubungan kadar matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) dan protein S100Beta dengan defisit neurologi pasien perdarahan intraserebral akut [disertasi]. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada; 2018.

Materi Elektronik

Artikel Jurnal dalam Format Elektronik

Aho M, Irshad B, Ackerman SJ, Lewis M, Leddy R, Pope T, *et al.* Correlation of sonographic features of invasive ductal mammary carcinoma with age, tumor grade, and hormone-receptor status. *J Clin Ultrasound [Internet]*. 2013 Jan [diunduh 2015 Apr 27];41(1):10-7. Tersedia dari: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcu.21990/full> DOI: 10.1002/jcu.21990