

Penggunaan Obat Anti Epilepsi untuk Terapi Profilaksis Bangkitan pada Cedera Otak Traumatik

Rovina Ruslami^{*}, Tatang Bisri^{**}

^{*}Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran – RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, ^{**}Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran – RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Cedera otak traumatik (COT) merupakan salah satu penyebab bangkitan dan epilepsi. Bangkitan pasca COT (*post traumatic seizure*/PTS) didefinisikan sebagai bangkitan dini (*early* PTS) jika terjadi dalam 7 hari pasca COT, atau sebagai bangkitan lanjut (*late* PTS) bila terjadi sesudah 7 hari pasca COT. Sampai saat ini tidak cukup data yang mendukung rekomendasi level I untuk terapi profilaksis PTS. Kejadian *early* PTS tidak berhubungan dengan luaran terapi yang lebih buruk. Namun karena insidensinya cukup tinggi, terapi profilaksis dapat menurunkan insidensi *early* PTS, dan sebagian epilepsi berhubungan dengan cedera kepala sebelumnya, maka terapi profilaksis dapat dipertimbangkan. Terapi profilaksis diindikasikan hanya untuk mencegah *early* PTS pada kasus COT berat (GCS <8). Terapi profilaksis tidak direkomendasikan untuk mencegah *late* PTS karena belum ada bukti yang mendukung. Fenitoin (*phenytoin*=PHT) merupakan obat yang paling banyak diteliti dan digunakan untuk mencegah *early* PTS, diberikan segera selama 1 minggu. PHT memiliki profil farmakokinetik yang rumit, berbagai efek samping yang memerlukan pemantauan klinis yang ketat dan pemeriksaan kadar obat dalam darah. Obat anti epilepsi (OAE) lain seperti valproat, karbamazepin, dan fenobarbital masih sangat terbatas datanya, memiliki isu keamanan dan farmakokinetik, sehingga saat ini tidak direkomendasikan untuk terapi profilaksis bangkitan pada COT. *Levetiracetam* (LEV) merupakan OAE yang lebih baru dengan profil farmakokinetik yang lebih “bersahabat”, namun data terkait efikasi dan keamanan masih terbatas. Diperlukan studi lebih lanjut untuk memperlihatkan jika LEV dapat menggantikan PHT dalam terapi profilaksis bangkitan pasca COT.

Kata kunci: bangkitan, cedera otak traumatik, epilepsi, fenitoin, levetiracetam

JNI 2016;5(1): 77–85

The Use of Antiepileptic Drugs for Posttraumatic Seizure Prophylaxis after Traumatic Brain Injury

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) is one of the cause of seizure and epilepsy. Post traumatic seizure (PTS) is classified as early PTS if occurs within 7 days after injury, and as late PTS if occurs after 7 days following injury. The incidence of PTS is rather high, and seizure prophylaxis could decrease the incidence of early PTS. Furthermore, part of epilepsy are thought to be the result of previous head trauma. Therefore, prophylaxis therapy can be considered. Currently, there are insufficient data to support a Level I recommendation for seizure prophylaxis after TBI. Early PTS is not associated with worse outcome. It is only indicated for preventing early PST in severe TBI (GCS <8), and not recommended for preventing late PTS due to lack of evidence to support it. Phenytoin (PHT) has been extensively studied and used for prophylaxis of PTS; it is administered during the first seven days after TBI. PHT has numerous side effects and drug interactions, has complex non-linear pharmacokinetics that require therapeutic drug monitoring. Data from other AEDs like valproate, carbamazepine, and phenobarbital are very limited. They also have several safety and pharmacokinetics issues. Therefore they are not recommended for preventing PTS. Levetiracetam (LEV) is a newer AED with a more friendly characteristics. However the data regarding the efficacy and safety is limited. Further investigations is needed to evaluate if LEV is a reasonable alternative to PHT for preventing PTS in patients with TBI.

Key words: epilepsy, levetiracetam, phenytoin, post traumatic seizure, traumatic brain injury

JNI 2016;5(1): 77–85

I. Pendahuluan

Cedera otak traumatik (selanjutnya disingkat dengan COT) dapat mengakibatkan berbagai problem dan komplikasi, salah satunya adalah bangkitan, atau dalam jangka panjang dapat menjadi epilepsi. Pada 6% penderita epilepsi, bangkitan diduga berkaitan dengan trauma kepala sebelumnya, dan umumnya susah dikendalikan dengan obat anti epilepsi (OAE) standar.¹ Hal ini sangat berpengaruh kepada berbagai aspek termasuk kualitas hidup, dan psikososial pasien.

Bangkitan dini (*early posttraumatic seizure/early/PTS*) didefinisikan sebagai bangkitan yang muncul dalam 7 hari pasca COT, sedangkan bangkitan lanjut (*late posttraumatic seizure/late-PTS*) yang dapat menjadi epilepsi adalah jika muncul sesudah 7 hari pasca COT.^{2,3} Konsep pencegahan bangkitan dan epilepsi pasca COT sudah establis, yaitu dengan memberikan OAE begitu pasien mengalami COT. Jika tidak muncul bangkitan dalam 7 hari sesudah terjadi trauma, OAE dapat distop pelan-pelan, dengan harapan tidak terjadi bangkitan di kemudian hari.²

Tabel 1. Faktor Risiko Terjadinya Bangkitan Kejang Dini dan Lanjut Pasca COT³

Faktor risiko untuk terjadinya bangkitan kejang dini	Faktor risiko untuk terjadinya bangkitan kejang lanjut
GCS <10	Adanya bangkitan kejang dini
Kontusio kortikal	Hematom intraserebral akut
Fraktur tulang tengkorak linier	Kontusio kortikal
Depressed fraktur tulang tengkorak	Amnesia pasca trauma >24 jam
Trauma tembus kepala	Penurunan kesadaran
Usia <65 tahun	Usia >65 tahun
Alkoholisme kronik	
Amnesia pasca trauma >30 menit	
Hematom subdural, epidural atau intraserebral	

Fenitoin merupakan obat yang biasa digunakan, namun akhir-akhir ini levetiracetam juga mulai banyak dipakai. Fenitoin lebih *cost-effective* dibandingkan levetiracetam dalam pencegahan bangkitan pasca COT, akan tetapi dalam jangka panjang agaknya perbedaan ini menjadi hilang mengingat kelebihan dan kekurangan masing-masing OAE ini. Pada telaah literatur ini akan dibahas mengenai aspek klinis pencegahan bangkitan pasca COT, farmakologi klinis OAE yang digunakan, perbandingan keduanya, bukti-bukti terkait serta rekomendasi dari panduan yang ada.

II. Epidemiologi Bangkitan Kejang Dini dan Lanjut (Epilepsi) Pasca COT

COT merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Penyebab yang paling sering adalah jatuh, kecelakaan motor dan penembakan. Sekitar 75% dari COT bersifat ringan.³ Cedera kepala diklasifikasikan berdasarkan tingkat kesadaran pasien yang dinilai dengan *glasgow coma scale* (GCS) pada saat masuk ke rumah sakit. Cedera kepala dikatakan cedera kepala ringan jika GCS 14–15; cedera kepala sedang jika GCS 9–13, dan cedera kepala berat jika GCS <8.

COT yang berat biasanya ditandai oleh adanya penurunan kesadaran atau amnesia 12–24 jam, adanya fraktur depresi tulang otak, adanya memar otak atau hematoma intrakranial.⁴ Insidensi bangkitan dini pasca COT berkisar antara 2,6%–16,3% tergantung disain penelitian.² Kenapa terjadi *early*- dan *late*- PST pasca cedera kepala? Patofisiologinya belum begitu dimengerti dan banyak sekali faktor yang berperan, termasuk adanya kerusakan sawar otak, perdarahan, dan adanya *injury-related excitotoxicity*.² Tabel 1 memperlihatkan faktor risiko terjadinya bangkitan dini dan lanjut pasca COT.

Insidensi epilepsi pasca COT bervariasi sesuai dengan disain penelitian. Suatu kohort memperlihatkan bahwa insidensi epilepsi pasca COT berat adalah 7,1% pada 1 tahun pertama, dan 11,5% pada 5 tahun pasca trauma. Sedangkan pada kasus COT sedang insidensinya adalah

0,7% pada tahun pertama dan 1,6% pada 5 tahun pasca trauma. Risiko epilepsi pasca COT tidak meningkat pada kasus COT ringan (tidak adanya fraktur kranium dan tidak adanya penurunan kesadaran atau amnesia postrauma kurang dari 30 menit). Lebih berat suatu COT, lebih besar kemungkinan mengalami epilepsi, dan 80% epilepsi akan muncul dalam 2 tahun pertama pasca COT.²

III. Pencegahan Bangkitan Dini dan Lanjut (epilepsi) Pasca COT

Terapi profilaksis direkomendasikan hanya dalam 7 hari pasca COT, terutama jika terdapat faktor risiko untuk terjadinya *early* PTS. Tidak ada bukti yang mendukung pemberian terapi profilaksis lebih dari 7 hari, walaupun pada pasien yang memiliki faktor risiko. Ide pemberian OAE segera setelah terjadi COT didasari oleh adanya keinginan untuk mencegah munculnya epilepsi di kemudian hari. Di samping bangkitan dan epilepsi, COT seringkali diikuti oleh berbagai defisit neurologi segera maupun jangka panjang.

Tabel 2. Klasifikasi OAE yang mendapat approval dari FDA dari waktu ke waktu⁷

Sebelum 1993	1993 - 2005	2009 - 2011
Asam Valproat	Felbamat	Ezogabin
Diazepam	Gabapentin	Klobazam
Etosuksimid	Lamotrigin	Lakosamid
Fenobarbital	Levetiracetam	Rufinamid
Fenitoin	Oxcarbazepin	Vigabatrin
Karbamazepin	Pregabalin	
Klonazepam	Topiramat	
Lorazepam	Zonisamid	

Termasuk di dalamnya adalah defisit neurologi fokal, gangguan kognitif, perubahan mood (seperti depresi), gangguan gerakan, gangguan tidur, dan problem tingkah laku. Sebagian dapat membaik namun sebagian malah menetap bahkan dapat memburuk. Apakah penggunaan OAE pada fase akut dapat berperan dalam jangka panjang? masih perlu data lebih lanjut.²

IV. OAE yang Digunakan dalam Terapi Profilaksis Bangkitan Pasca COT

Berbagai OAE sudah diteliti potensinya dalam pencegahan bangkitan dan epilepsi pasca COT. Berikut akan dibahas properti OAE secara umum dan kemudian akan dibahas lebih khusus mengenai OAE yang sering digunakan dalam terapi profilaksis bangkitan pasca COT.

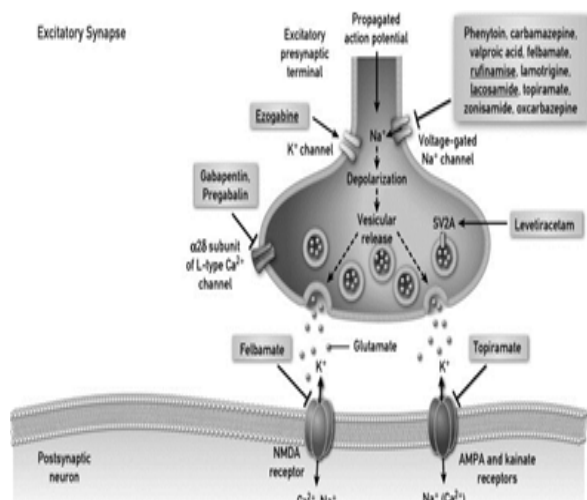
Klasifikasi OAE

OAE diklasifikasikan menjadi generasi pertama (yang lebih awal ditemukan) dan generasi kedua (yang lebih baru). Generasi pertama antara lain adalah fenitoin, asam valproat, karbamazepin, fenobarbital dan etoksusimid; sementara generasi kedua antara lain gabapentin–pregabalin, levetiracetam, lamotigrin, topiramat, dan lain-lain.⁵ Secara umum obat-obatan generasi pertama dan generasi kedua memiliki efektivitas yang sama dalam penanganan epilepsi onset baru, akan tetapi obat generasi kedua cenderung memiliki efek samping yang lebih sedikit.⁶ American FDA membedakan klasifikasi OAE berdasarkan periode ditemukannya obat-obatan tersebut. Tabel 2 memperlihatkan klasifikasi OAE yang dibuat oleh FDA berdasarkan waktu approval-nya sebagai OAE.⁷

Mekanisme Kerja OAE

Bangkitan yang merupakan simptom utama epilepsi merupakan gangguan paroksismal aliran listrik dari jaringan neuron korteks. Kebanyakan OAE bekerja melalui mekanisme spesifik yang menghilangkan eksitabilitas neuron (melalui modulasi kanal sodium dan kalsium) atau dengan meningkatkan inhibisi neuronal melalui interaksi pada berbagai bagian reseptor γ -aminibutyric acid (GABA).^{5,7}

Diagram berikut memperlihatkan lokasi di mana berbagai OAE bekerja dan memberikan efek terapeutik (gambar 1).⁷ OAE bekerja terhadap *excitatory synapse* atau *inhibitory synapse*. OAE yang mempengaruhi *excitatory synapse* dapat bekerja pada *pre-synapse* maupun *post synapse* dengan tujuan mengurangi depolarisasi yang diinduksi oleh influx Ca^{+} dan pelepasan neurotransmitter (glutamat) vesikular. Umumnya OAE bekerja di *excitatory synapse* ini, termasuk



Gambar 1a. Diagram mekanisme kerja berbagai OAE di excitatory synapse

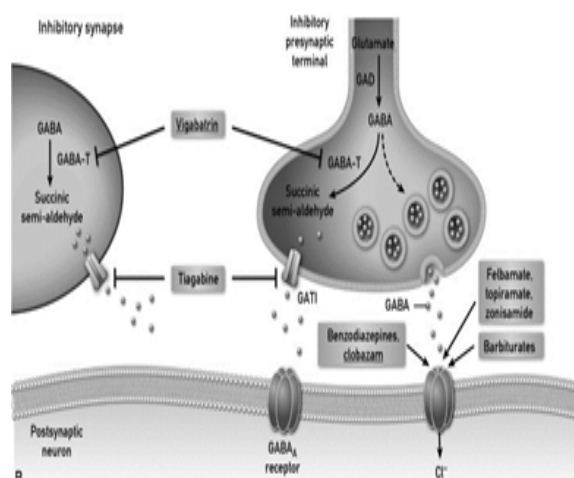
Dikutip dari Sirven, 2012⁷

fenitoin dan levetiracetam.^{5,7} Sebaliknya OAE yang bekerja terhadap *inhibitory synapse* bekerja dengan memperbanyak pelepasan GABA atau meningkatkan ikatan GABA dengan reseptornya. Sebagai contoh, vigabatrin menghambat GABA transaminase sehingga menghambat metabolisme GABA yang menyebabkan jumlah GABA meningkat.^{5,7}

Profil Farmakokinetik OAE

Karakteristik suatu OAE yang ideal dan yang diinginkan adalah mempunyai oral availabilitas yang tinggi, mencapai keadaan *steady-state* dengan cepat, kinetiknya bersifat linear (konsentrasi dalam darah yang berkaitan dengan efek dapat diprediksi dari dosis yang diberikan), ikatan dengan protein rendah, waktu paruh yang memungkinkan obat diberikan 1–2 kali per hari, tidak dimetabolisme, dan tidak ada potensi interaksi obat.⁸ OAE generasi pertama umumnya mempunyai karakteristik berupa absorpsi oral yang cukup baik, mempunyai kinetik *non-linear*, ikatan dengan protein tidak kuat (kecuali fenitoin dan asam valproat), dimetabolisme di hati dan diekskresi melalui sistim bilier, mempunyai waktu paruh yang panjang, dan berpotensi menimbulkan interaksi obat.

Sedangkan beberapa OAE generasi kedua mempunyai profil farmakokinetik lebih baik, ikatan dengan protein minimal, memiliki kinetik



Gambar 1b. Diagram mekanisme kerja berbagai OAE di inhibitory synapse

Dikutip dari Sirven, 2012⁷

yang linear, sehingga titrasi dosis mudah dilakukan.^{5,8} Berikut ini akan diuraikan profil OAE yang biasa digunakan sebagai terapi profilaksis bangkitan kejang dan epilepsi pada pasien dengan COT.

i. Fenitoin

Fenitoin (phenytoin, selanjutnya disingkat dengan PHT) merupakan OAE generasi pertama, dan sudah di approve oleh FDA untuk terapi profilaksis bangkitan kejang selama dan sesudah tindakan bedah syaraf.⁵ Mekanisme kerja: PHT bekerja melalui inhibisi *excitatory synapse* dengan cara menghambat *voltage-gated* Na⁺ channel sehingga menghambat terjadinya depolarisasi dan akhirnya menghambat pelepasan neurotransmitter glutamat vesikular.^{5,7} Profil Farmakokinetik: Absorpsi PHT sangat tergantung kepada formulasi obat, ukuran partikel serta zat pembawa dalam sediaan obat tersebut. Absorpsi lewat pemberian oral biasanya komplis walau waktunya sangat bervariasi (3–12 jam). Dalam sirkulasi 90% PHT akan terikat dengan protein plasma. PHT memiliki kinetik yang non-linear, kadar steady-state dalam darah belum tercapai dalam 7 hari karena waktu paruh yang panjang. PHT tersedia dalam bentuk sediaan oral dan injeksi (dalam bentuk fosfenitoin, yang merupakan prodrug, dan lebih mudah larut). Untuk profilaksis bangkitan kejang PHT diberikan dalam 24 jam pertama pasca COT

dengan loading dose 20 mg/kgBB, diikuti dengan pemberian secara i.v, i.m atau per oral untuk mencapai kadar terapeutik 10–20 ug/mL.⁵

Farmakologi klinik: Yang menjadi isu penting dalam penggunaan PHT adalah perlunya monitor ketat kondisi pasien dan kadar obat dalam darah terkait rumitnya profil farmakokinetik PHT. Seperti sudah diuraikan di atas, 90% PHT terikat dengan protein plasma, memiliki kinetik nonlinear terkait metabolisme yang mengalami saturasi, serta interaksi dengan sistim isoenzim cytochrom 450 (CYP-450) yang juga terlibat dalam metabolisme banyak obat lain. Pasien dengan COT sangat mungkin mengalami gangguan berbagai fungsi organ sehingga dapat mempengaruhi kadar obat dalam darah.^{2,3,5}

Di sisi lain, batas aman (*margin of safety*) PHT sempit, sehingga bisa saja konsentrasi PHT dalam darah dengan dosis yang dianjurkan akan berada di atas atau di bawah konsentrasi yang diharapkan (*therapeutic level*). Target konsentrasi PHT dalam darah untuk pencegahan bangkitan kejang adalah 10–20 ug/mL. Waktu paruh yang lama menyebabkan dalam 7 hari belum dapat dicapai keadaan *steady state* (5 kali waktu paruh), sementara terapi profilaksis bangkitan kejang pasca COT adalah 7 hari, sehingga sangat mungkin belum dicapai konsentrasi terapeutik yang diinginkan. Beberapa penelitian memperlihatkan hanya 48–75% pasien yang mencapai kadar terapeutik >10 ug/mL.³

Isu keamanan: Toksisitas PHT bersifat *dose-dependent*; efek samping yang paling sering muncul adalah nistagmus, diplopia dan ataxia. Penggunaan yang lama dapat menimbulkan hiperplasia gusi, neuropati perifer, dan defisiensi vitamin D.⁵ PHT juga dapat menyebabkan hipotensi dan reaksi hipersensitivitas, namun kejadiannya tidak berbeda dengan plasebo.³

ii. Levetiracetam

Levetiracetam (selanjutnya disingkat dengan LEV) merupakan OAE generasi lebih baru, memiliki struktur yang berbeda dengan OAE lainnya. Levetiracetam merupakan derivat pyrrolidine analog piracetam. Karakteristik obat ini berwarna

putih, tidak berbau dan larut dalam air dengan rasa pahit.^{5,8} Mekanisme kerja: LEV berkerja dengan berikatan secara selektif terhadap protein vesikular sinaptik SV2A. Ikatan tersebut bersifat *reversible*, *saturable*, dan *streoselective*. Fungsi protein ini sendiri belum sepenuhnya dipahami namun tampaknya LEV mengubah pelepasan sinaptik glutamat dan GABA melalui kerja pada fungsi vesikular.^{5,8} Profil farmakokinetik: LEV mempunyai profil farmakokinetik yang lebih “bersahabat” dibanding PHT; absorpsi pada pemberian per oral sangat baik (bioavailabilitas mendekati 100%) dan tidak dipengaruhi oleh adanya makanan. Waktu mencapai kadar puncak adalah 1,3 jam. LEV mempunyai kinetik yang linear sehingga titrasi dosis lebih mudah, dan sangat sedikit terikat pada protein plasma (kurang dari 10%). LEV memiliki waktu paruh 6–8 jam sehingga waktu untuk mencapai kondisi *steady-state* (5 kali waktu paruh) lebih singkat, yaitu kurang dari 48 jam. LEV tidak dimetabolisme di hati dan diekskresi di ginjal.^{5,8} Untuk profilaksis bangkitan kejang LEV diberikan dalam 24 jam pertama pasca COT dengan loading dose 20 mg/kgBB diikuti dengan 1000 mg i.v tiap 12 jam untuk mencapai kadar terapeutik 10–20 ug/mL. Farmakologi klinis: Profil farmakokinetik LEV menyebabkan obat ini mudah dalam pemberian. Kinetik yang linear menyebabkan mudahnya titrasi dosis mencapai dosis yang efektif, dan efek samping dan potensi interaksi obat lebih sedikit.^{5,8} Isu keamanan: LEV tidak dimetabolisme di hati, sampai saat ini belum diketahui adanya interaksi obat yang signifikan.⁸

iii. OAE lain

Beberapa OAE generasi pertama telah dievaluasi peranannya dalam terapi profilaksis bangkitan pasca COT, seperti valproat, karbamazepin, dan fenobarbital. Valproat dan karbamazepin bekerja di tempat yang sama, yaitu di excitatory synapse, menghambat voltage-gated Na⁺ channel (gambar 1a) sehingga menghambat terjadinya depolarisasi dan memblok *sustained high-frequency repetitive firing* suatu neuron.^{5,7} Berbeda dengan PHT, valproat menghambat metabolisme obat-obat lain termasuk metabolisme PHT, fenobarbital dan karbamazepin, sehingga berdampak kepada kadar obat tersebut dalam darah dan sekaligus kepada

toksisitasnya. Valproat menurunkan bersihan lamotrigine. Valproat memiliki banyak efek samping seperti gangguan saluran cerna sampai ke reaksi idiosinkratik seperti hepatotoksisitas dan trombositopenia, dan mempunyai efek teratogenik.⁵ Karbamazepin merupakan senyawa trisiklik yang juga efektif mengatasi depresi, neuralgia trigeminal, yang kemudian diketahui juga memiliki efek sebagai anti epilepsi. Mekanisme kerjanya serupa dengan mekanisme kerja PHT dan valproat yaitu dengan memblok kanal natrium. Karbamazepin meningkatkan metabolisme obat lain yang dimetabolisme di hati sehingga juga berpotensi menimbulkan interaksi obat dan mempengaruhi kemanan. Efek samping karbamazepin antara lain adalah diskrasia darah termasuk anemia aplastik dan agranulositosis dan adanya ruam di kulit.⁵

Fenobarbital (golongan hipnotik-sedative barbiturat) merupakan OAE yang paling tua, bekerja dengan cara meningkatkan proses inhibisi dan menurunkan transmisi eksitasi neuron. Meskipun dapat dipertimbangkan kalau fenobarbital merupakan OAE yang paling aman, namun adanya efek sedasi dan depresi susunan saraf pusat menyebabkan obat ini tidak merupakan obat yang terpilih.⁵ Saat ini berbagai OAE sudah tersedia di Indonesia, namun yang tersedia di BPJS hanya fenitoin, fenobarbital dan asam valproat. Diantara OAE tersebut, yang tersedia secara intravena adalah PHT, fenobarbital, dan diazepam.

V. Bukti Terkait

Terkait PHT, setidaknya terdapat 6 uji klinik yang dilakukan pada tahun 90-an memperlihatkan hasil yang bervariasi. Hasil penelitian pada tahun 1990⁹ dan penelitian yang dipublikasikan pada tahun 1999¹⁰ memperlihatkan bahwa pemberian PHT efektif mencegah *early* PTS pasca COT (3,6% vs. 14,2%, $p < 0,001$ pada studi Temkin dan 21% vs. 41%, $p = 0,03$ pada studi Haltiner), namun tidak terdapat perbedaan dalam mencegah *late* PTS pasca COT⁹ dan mortalitas¹⁰ dibanding plasebo. Review oleh Chang memperlihatkan bahwa PHT dapat mencegah *early* PTS jika dibandingkan dengan plasebo (risiko relatif

0,37), tidak dapat mencegah *late* PTS (risiko relatif 1,05).¹¹ Sementara penelitian lainnya tidak memperlihatkan efektivitas tersebut.³

PHT diduga dapat memperburuk fungsi kognitif; skor GCS yang dinilai setelah 1 bulan pasca COT berat pada kelompok yang mendapat PHT lebih rendah dibanding yang mendapat plasebo ($p < 0,05$).¹² Temuan yang sama juga didapatkan pada studi lebih baru, walau perlu dipertimbangkan beberapa keterbatasan dalam desain penelitian tersebut.¹³ Alternatif lain untuk terapi profilaksis bangkitan pasca COT adalah LEV. Mengingat obat ini merupakan obat yang lebih baru ditemukan (tahun 1999), masih sedikit studi yang mengevaluasi efek profilaksis bangkitan kejang pasca COT. Studi kohort retrospektif oleh Jones dkk pada tahun 2008 memperlihatkan bahwa efektivitas LEV setara dengan PHT dalam mencegah bangkitan dini pada penderita COT dan tidak terdapat perbedaan dalam perburukan neurologis pada 6 bulan pada kedua kelompok.¹⁴ Uji klinik single-blinded oleh Szaflarski dkk terhadap 52 pasien COT, memperlihatkan hal yang sama, namun penggunaan LEV memperlihatkan luaran neurologis yang lebih baik dibanding PHT ($p = 0,024$) dan gangguan saluran cerna ($p = 0,043$) dibandingkan kelompok yang mendapat LEV. Hal ini mengindikasikan bahwa LEV memiliki efikasi yang setara dengan PHT, namun lebih dapat diterima oleh pasien.¹⁵ Studi retrospektif baru-baru ini di Amerika Serikat memperlihatkan bahwa 98% pasien yang dirawat sebelum 2008 mendapatkan PHT, dan 64% pasien yang dirawat antara tahun 2008–2010 mendapatkan LEV.¹⁶

Terhadap OAE lainnya, bukti klinis masih sangat terbatas. Dua uji klinis memperlihatkan bahwa efikasi asam valproat sebanding dengan PHT, luaran neurologis juga sama, namun mortalitas cenderung lebih tinggi ($p = 0,07$) (Temkin 1999). Luaran neuropsikologis atau fungsi kognitif pengobatan dengan asam valproat juga sama dengan PHT.¹⁷ Walaupun efikasinya setara dengan PHT, namun karena data masih terbatas dan adanya kecenderungan kematian yang lebih tinggi, maka pemberian asam valproat tidak direkomendasikan.

Data mengenai karbamazepin lebih sedikit lagi;

sebuah publikasi tahun 1983 mengevaluasi penggunaan karbamazepin dalam profilaksis bangkitan pasca COT. Karbamazepin menurunkan kejadian *early* PTS sebanyak 61% ($p < 0,05$), dan *late* PTS sebesar 20% dibanding plasebo.¹⁸ Namun karena bukti ini hanya berasal dari satu penelitian, dan mengingat efek sampingnya, maka penggunaan karbamazepin untuk terapi profilaksis bangkitan pasca COT masih perlu dikaji ulang. Masih sangat terbatas bukti mengenai penggunaan fenobarbital; suatu uji klinis terhadap 126 pasien COT berat untuk melihat efeknya terhadap bangkitan lanjut. Fenobarbital diberikan 1 bulan sesudah terjadi COT selama 3 tahun dengan target tercapai konsentrasi 10–25 µg/mL, dan di *follow up* selama 5 tahun. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa fenobarbital tidak memberikan efek yang bermakna jika dibandingkan plasebo (16% vs. 10,5%, $p > 0,05$).¹⁹ Mengingat sangat terbatasnya bukti, banyaknya efek samping, dan sulitnya menjaga kadar terapeutik, fenobarbital saat ini tidak direkomendasikan untuk terapi profilaksis bangkitan pasca COT.

VI. Rekomendasi

OAE diindikasikan untuk menurunkan insidensi *early* PTS yang terjadi dalam 7 hari pertama pasca trauma. Namun adanya *early* PTS tidak berhubungan dengan luaran terapi yang lebih buruk. Rasionalisasi diberikannya terapi profilaksis dengan OAE untuk mencegah bangkitan pasca COT adalah mengingat insidensi bangkitan kejang cukup tinggi serta terdapatnya potensi manfaat pencegahan bangkitan pasca COT ini. Menurut panduan dari *The Brain Trauma Foundation* yang dikeluarkan pada tahun 2007 telah membuat rekomendasi level I, II dan III berdasarkan data/bukti kelas I, II atau III. Rekomendasi Level I dibuat berdasarkan data (*evidence*) yang paling kuat (data kelas I seperti RCT yang berkualitas) dan manfaat klinisnya jelas. Rekomendasi level II mengindikasikan manfaat klinis tingkat sedang, sedangkan rekomendasi level III, manfaat klinisnya belum jelas.²⁰

Dari penelitian yang ada (umumnya termasuk data

kelas III), terapi profilaksis dapat menurunkan insidensi *early* PTS, sehingga tidak cukup data/*evidence* yang mendukung rekomendasi level I untuk terapi profilaksis bangkitan pasca COT. Terapi profilaksis dengan OAE tidak menurunkan insidensi *late* PTS. Walaupun demikian, *early* PTS tidak berhubungan dengan luaran terapi yang lebih buruk. Lebih lanjut, dinyatakan bahwa terapi profilaksis menggunakan fenitoin atau asam valproat tidak direkomendasikan untuk mencegah *late* PTS (rekomendasi level II).²⁰

Panduan dari *American Academy of Neurology* (AAN) memberikan rekomendasi level A dalam penggunaan PHT untuk pencegahan *early* PTS untuk pasien dengan COT berat (GCS < 8). PHT diberikan secara intravena waktu memberikan *loading dose* yang diberikan sesegera mungkin setelah terjadi trauma.^{2,3,11} Sampai saat ini belum ada bukti kelas I (RCT *double-blind* yang berkualitas) yang memperlihatkan bahwa LEV setara atau bahkan lebih baik dibanding PHT, namun LEV memperlihatkan bahwa penggunaan LEV dapat dipertimbangkan. Mengingat sangat terbatasnya data mengenai LEV sebagai terapi profilaksis *early* PTS yang tersedia pada saat panduan ini dikeluarkan, maka rekomendasi untuk jenis OAE ini tidak termasuk.^{2,3}

VII. Simpulan

Literatur yang ada saat ini mendukung penggunaan OAE dalam satu minggu pertama pasca COT berat (GCS < 8) untuk mencegah *early* PTS. Terapi profilaksis diberikan dalam 1 minggu pertama pasca COT, dan akan bermanfaat terutama bagi pasien yang memiliki faktor risiko terjadinya bangkitan. Kejadian *early* PTS tidak berhubungan dengan luaran terapi yang lebih buruk. Namun karena insidensinya cukup tinggi, terapi profilaksis menurunkan insidensi *early* PTS, dan sekitar 6% dari epilepsi berhubungan dengan cedera kepala sebelumnya, maka terapi profilaksis ini dapat dipertimbangkan. Belum ada bukti bahwa terapi profilaksis dapat bermanfaat mencegah terjadinya *late* PTS, walaupun pada pasien dengan faktor risiko. PHT dan valproat tidak direkomendasikan untuk mencegah *late* PST. Diantara OAE yang tersedia, PHT merupakan obat yang paling banyak

diteliti untuk tujuan ini, dan direkomendasikan oleh AAN dan *Brain Trauma Foundation* untuk profilaksis *early* PTS. Sementara OAE lain seperti asam valproat, karbamazepin dan fenobarbital masih sangat terbatas datanya. Mengingat isu keamanan dan karakteristik farmakodinamik yang tidak menguntungkan, obat-obat ini tidak lebih bermanfaat dibanding PHT dan tidak direkomendasikan untuk terapi profilaksis bangkitan pada COT. LEV merupakan OAE generasi lebih baru memperlihatkan efikasi yang setara dengan PHT, dan berhubungan dengan efek samping yang lebih sedikit dan profil farmakokinetik yang lebih “bersahabat”. LEV merupakan alternatif pengganti PHT yang menjanjikan. Namun belum banyak bukti terkait efikasi dan keamanan. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mendukung penggunaan LEV dalam pencegahan bangkitan pasca COT.

Daftar Pustaka

1. Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia*. 2009;50(Suppl 2):10–13.
2. Szaflarski JP, Nazzari Y, Dreier LE. Post-traumatic epilepsy: current and emerging treatment options. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2014;10:1469–77.
3. Torbic H, Forni AA, Anger KE, Degradó JR, Greenwood BC. Use of antiepileptics for seizure prophylaxis after traumatic brain injury. *Am J Health-Syst Pharm*. 2013;70:759–66.
4. Kraus J, McArthur D. Epidemiology of brain injury. Dalam: Cooper P, Golfinos J, eds. *Head injury*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000:1–26.
5. Porter RJ and Meldrum BS. Antiseizure Drugs. Dalam: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology*. 11th ed., San Fransisco; McGraw Hill-Lange, 2009,399–422.
6. Ben-Menachem E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: treatment of new onset epilepsy. *Epilepsy Currents*. 2005;5(1):30–32.
7. Sirven JI, Noe K, Hoerth M, Drazkowski J. Antiepileptic Drugs 2012: Recent Advance and Trends. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(9):879–89.
8. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43:707–24.
9. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med*. 1990;323(8):497–502.
10. Haltiner AM, Newell DW, Temkin NR, Dikmen SS, Winn HR. Author information. Side effects and mortality associated with use of phenytoin for early posttraumatic seizure prophylaxis. *J Neurosurg*. 1999; 91:588–92.
11. Chang BS, Lowenstein DH; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003;60(1):10–16.
12. Dikmen SS, Temkin NR, Miller B, Machamer J, Winn HR. Neurobehavioural effects of phenytoin prophylaxis of posttraumatic seizures. *JAMA*. 1991; 265:1271–7.
13. Bhullar IS, Johnson D, Paul JP, Kerwin AJ, Tepas JJ 3rd, Frykberg ER. More harm than good: antiseizure prophylaxis after traumatic brain injury does not decrease seizure rates but may inhibit functional recovery. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(1):54–60; discussion 60–61.
14. Jones KE, Puccio AM, Harshman KJ, Falcione B, Benedict N, Jankowitz BT, et al. Levetiracetam versus phenytoin for seizure

- prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2008; 25:E3.
15. Szaflarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ, Shutter LA. Prospective, randomized, single-blind comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurocrit Care*. 2010; 12:165–72.
 16. Kruer RM, Harris LH, Goodwin H, Kornbluth J, Thomas KP, Slater LA, Haut ER. Changing trends in the use of seizure prophylaxis after traumatic brain injury: A shift from phenytoin to levetiracetam. *J Crit Care*. 2013;28:883.e9–883.e13.
 17. Dikmen SS, Machamer JE, Winn HR, Anderson GD, Temkin NR. Neuropsychological effects of valproate in traumatic brain injury: a randomized trial. *Neurology*. 2000;54(4):895–902.
 18. Glötzner FL, Haubitz I, Miltner F, Kapp G, Pflughaupt KW. Seizure prevention using carbamazepine following severe brain injuries. *Neurochirurgia*. 1983;26:66–79.
 19. Manaka S. Cooperative prospective study on posttraumatic epilepsy: risk factors and the effect of prophylactic anticonvulsant. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1992; 46:311–5.
 20. Bratton S, Bullock MR, Carney N, Chestnut RM, Coplin W, Ghajar J, et al. Brain trauma foundation, american association of neurological surgeons, congress of neurological surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007;24(suppl 10):S83–86.

Indeks Penulis

B

Bambang J. Oetoro, 35, 41, 57

D

Dewi Yulianti Bisri, 35, 41, 57

I

Iwan Abdul Rachman, 1

P

I Putu Pramana Suarjaya, 13, 24, 44

R

Rebecca Sidhapramudita Mangastuti, 57

Riyadh Firdaus, 13, 44

Rovina Ruslami, 77

S

Sandhi Christanto, 24

Siti Chasnak Saleh, 35, 41, 57

Sri Rahardjo, 13, 24, 44

Suwarman, 68

T

Tatang Bisri, 1, 68, 77

W

Wahyu Sunaryo Basuki, 35

Indeks Subjek

A

Anak, 35
Anestesi, 44,57
Anelgesia, 68

B

Bangkitan, 77

C

Cedera otak traumatik, 77
Cerebellopontine angle tumor, 24
Clipping, 44

D

Disfungsi batang otak, 1
Dexmedetomidin,

E

Epidural hematoma, 35
Epilepsi, 77

F

Fossa posterior, 1
Fenitoin, 77

H

Hipertensi, 35

I

Intraoperatif neurologik monitoring, 24

L

Levetiracetam, 77

M

MVD (*microvascular decompression*), 13

N

Nyeri, 68

P

Pascakraniotomi, 68
Perdarahan intraserebral, 35
Pengelola perioperatif anestesi, 35

R

Ruptur aneurisma, 44, 54

S

Subarachnoid hemorrhage, 57
Stroke perdarahan, 35

V

VAE, 1
Vasopasme, 44

W

Wanita hamil, 57

Pedoman Bagi Penulis

1. Ketentuan Umum

Redaksi majalah Jurnal Neuroanestesia Indonesia menerima tulisan Neurosains dalam bentuk Laporan Penelitian, Laporan Kasus, Tinjauan Pustaka, serta surat ke editor. Naskah yang dipertimbangkan dapat dimuat adalah naskah lengkap yang belum dipublikasikan dalam majalah nasional lainnya. Naskah yang telah dimuat dalam *proceeding* pertemuan ilmiah masih dapat diterima asalkan mendapat izin tertulis dari panitia penyelenggara.

2. Judul

Bahasa Indonesia tidak melebihi 12 kata, judul bahasa Inggris tidak melebihi 10 kata.

3. Abstrak

Ditulis dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia serta tidak boleh lebih dari 250 kata.

Abstrak Penelitian:

Terdiri dari IMRAD (*Introduction, Method, Result, and Discussion*). Dalam introduction mengandung latar belakang dan tujuan penelitian. Dalam *Discussion* diakhiri oleh Simpulan.

Contoh Penulisan Abstrak Penelitian:

Latar Belakang dan Tujuan: Disfungsi kognitif pascaoperasi (DKPO) sering terjadi dan menjadi masalah serius karena dapat menurunkan kualitas hidup pasien yang menjalani pembedahan dan meningkatkan beban pembiayaan kesehatan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui angka kejadian DKPO pada pasien yang menjalani operasi elektif di GBPT RSUD dr. Sutomo dan menganalisa faktor-faktor yang dapat mempengaruhinya. **Subjek dan Metode:** Penelitian ini melibatkan 50 orang sampel berusia 40 tahun atau lebih yang menjalani pembedahan lebih dari dua jam. Dilakukan serangkaian pemeriksaan fungsi kognitif praoperasi dan tujuh hari pascaoperasi.

Domain kognitif yang diukur adalah atensi dan memori. Faktor yang diduga mempengaruhi kejadian DKPO dalam penelitian ini adalah usia, tingkat pendidikan dan durasi operasi. **Hasil:** Tujuh hari pascaoperasi 30% sampel mengalami gangguan atensi, 36% sampel mengalami gangguan memori dan 52% sampel mengalami disfungsi kognitif pascaoperasi. Pemeriksaan kognitif yang mengalami penurunan bermakna adalah digit repetition test, immediate recall, dan paired associate learning. Analisa logistik regresi variabel usia ($p=0,798$), tingkat pendidikan ($p=0,921$) dan durasi operasi ($p=0,811$) terhadap kejadian DKPO menunjukkan hubungan yang tidak bermakna. Namun bila dianalisa pada masing-masing kelompok usia tampak bahwa persentase pasien yang mengalami DKPO konsisten lebih tinggi pada usia ≥ 50 tahun, tingkat pendidikan ≤ 6 tahun dan durasi operasi ≥ 180 menit. **Simpulan:** Kejadian disfungsi kognitif pada pasien yang menjalani operasi elektif di GBPT RSUD dr. Sutomo cukup tinggi. Faktor usia, tingkat pendidikan dan durasi operasi tampaknya mempengaruhi kejadian DKPO meskipun secara statistik tidak signifikan.

Kata kunci: anestesi umum, atensi, kognitif pascaoperasi, memori

Abstrak Laporan Kasus:

Terdiri dari Pendahuluan, Kasus, Pembahasan, simpulan

Contoh Penulisan Abstrak Laporan Kasus:

Abstrack

Meningoencephaloceles are very rare congenital malformations in the world that have a high incidence in the population of Southeast Asia, include in Indonesia. Children with anterior meningoencephaloceles should have surgical correction as early as possible because of the facial dysmorphia, impairment of binocular vision,

increasing size of the meningoencephalocele caused by increasing brain prolapse, and risk of infection of the central nervous system. In the report, we presented a case of a 9 months-old baby girl with naso-frontal encephalocele and hydrocephalus non communicant, posted for VP shunt (ventriculo-peritoneal shunt) and cele excision. Because of the mass, nasofrontal or frontoethmoidal and occipital meningoencephalocele leads the anaesthetist to problems since the anaesthesia during the operation until post operative care. Anaesthetic challenges in management of meningoencephalocele, which most of the patients are children, include securing the airway with intubation with the mass in nasofrontal or nasoethmoidal with its associated complications and accurate assessment of blood loss and prevention of hypothermia

Key words: Anaesthesia, difficult ventilation, difficult intubation, naso-frontal, meningoencephalocele, paediatrics

Abstrak Tinjauan Pustaka:

Terdiri dari Pendahuluan, Isi, dan Simpulan

Abstrak

Stroke hemoragik merupakan penyakit yang mengerikan dan hanya 30% pasien bertahan hidup dalam 6 bulan setelah kejadian. Penyebab umum dari perdarahan intrakranial adalah *subarachnoid haemorrhage* (SAH) dari aneurisma, perdarahan dari *arteriovenous malformation* (AVM), atau perdarahan intraserebral. Perdarahan intraserebral sering dihubungkan dengan hipertensi, terapi antikoagulan atau koagulopati lainnya, kecanduan obat dan alkohol, neoplasma, atau angiopati amyloid. Mortalitas dalam 30 hari sebesar 50%. *Outcome* untuk stroke hemoragik lebih buruk bila dibandingkan dengan stroke iskemik dimana mortalitas hanya sekitar 10-30%. Stroke hemoragik khas dengan nyeri sakit kepala, mual muntah, kejang dan defisit neurologik fokal yang lebih besar. Hematoma dapat menyebabkan letargi, stupor dan koma. Disfungsi neurologik dapat terjadi dari rentang sakit kepala sampai koma. Pengelolaan ini difokuskan pada: 1)

pengelolaan hemodinamik dan jantung, 2) jalan nafas dan ventilasi, 3) evaluasi fungsi neurologik dan kebutuhan pemantauan tekanan intrakranial atau drainase ventrikel atau keduanya.

Kata kunci: perdarahan intrakranial, stroke perdarahan

Diakhir abstrak dibuat kata kunci yang ditulis berurutan secara alfabet, 3–5 buah.

4. Cara Penulisan Makalah Penulisan Daftar Pustaka:

- Nomor Kepustakaan berdasarkan urutan datang” di dalam teks, Vancouver style.
- Jumlah kepustakaan minimal 8 dan maksimal 20 buah.

Contoh cara penulisannya:

Dari Jurnal:

1. Powers WJ. Intracerebral haemorrhage and head trauma. Common effect and common mechanism of injury. *Stroke* 2010;41(suppl 1):S107–S110.
2. Qureshi A, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral haemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344(19):1450–58.

Dari Buku:

1. Ryan S, Kopelnik A, Zaroff J. Intracranial hemorrhage: Intensive care management. Dalam: Gupta AK, Gelb AW, eds. *Essentials of Neuroanesthesia and Neurointensive Care*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008, 229–36.
2. Rost N, Rosand J. Intracerebral Hemorrhage. Dalam: Torbey MT, ed. *Neuro Critical Care*. New York: Cambridge University Press; 2010, 143–56.

Materi Elektronik

Artikel Jurnal dalam Format Elektronik Lipton B, Fosha D. Attachment as a transformative process in AEDP: operationalizing the intersection of

Penanggungjawab, pemimpin, dan segenap redaksi Jurnal Neuroanestesi Indonesia menyampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya serta ucapan terima kasih yang tulus kepada mitra bebestari:

Prof. Siti Chasnak Saleh, dr., SpAnKIC,KNA
(Universitas Airlangga – Surabaya)
Dr. Sri Rahardjo, dr., SpAnKNA, KAO
(Universitas Gadjah Mada – Yogyakarta)
Dr. M. Sofyan Harahap, dr., SpAnKNA
(Universitas Diponegoro – Semarang)
Dr. Bambang J. Oetoro, dr., SpAnKNA
(Universitas Atmajaya Khatolik– Jakarta)
Dr. Diana Lalenoh, dr., SpAnKNA, KAO, M.Kes
(Universitas Sam Ratulangi – Manado)
Dr. I Putu Pramana Suarjaya, dr., SpAnKMN, KNA
(Universitas Udayana – Denpasar)
Dr. M.M. Rudi Prihatno, dr., SpAnKNA, M.Si
Universitas Jenderal Soedirman – Purwokerto)

Atas kerjasama yang terjalin selama ini, dalam membantu kelancaran penerbitan Jurnal Neuroanestesi Indonesia, semoga kerjasama ini dapat berjalan lebih baik untuk masa yang akan datang

Redaksi

FORMULIR PESANAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama Lengkap :
Alamat Rumah :
.....
..... Kode pos.....
Telepon Faks
HP E-mail.....
Alamat Praktik :
Telepon Faks
Alamat Kantor :
..... Kode pos.....
Telepon Faks
Mulai berlangganan :s.d.....

Saya bermaksud untuk berlangganan JNI secara teratur dengan mengirimkan biaya berlangganan sebesar Rp. 250.000,00 per tahun**

Pembayaran melalui :

- ☐ Langsung ke Sekretariat Redaksi
Jl. Prof. Dr. Eijkman No. 38 – Bandung 40161
Mobile : 087722631615

JNI dikirimkan ke* :

- ☐ Alamat Rumah
☐ Alamat praktik
☐ Alamat Kantor

Bandung,

Hormat Saya

(_____)

* pilih salah satu

** foto kopi bukti transfer mohon segera dikirimkan/faks ke Sekretariat Redaksi

*** termasuk ongkos kirim untuk wilayah Jawa Barat, Jakarta, dan Banten