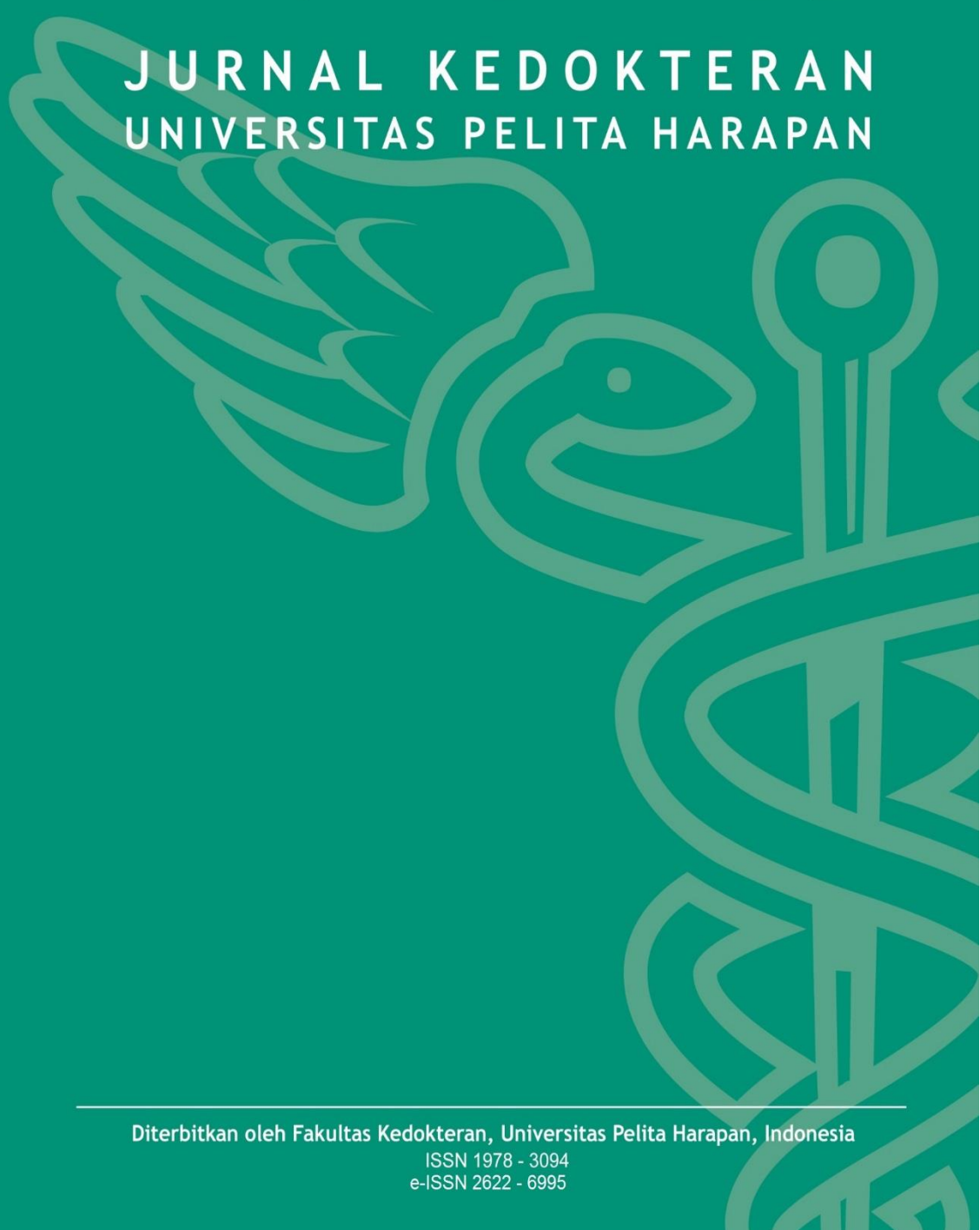


Vol. 7 No. 2 Februari 2018 - Mei 2018

MEDICINUS

JURNAL KEDOKTERAN
UNIVERSITAS PELITA HARAPAN



Diterbitkan oleh Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan, Indonesia

ISSN 1978 - 3094
e-ISSN 2622 - 6995

DAFTAR ISI

Vol. 7 No. 2 Februari 2018 - Mei 2018
ISSN 1978-3094
e-ISSN 26622-6995

Artikel Penelitian

Randomized Trial Comparing Adjuvant Intravitreal Triamcinolone Acetonide 2mg and Bevacizumab 12,5mg for Diabetic Macular Edema
Maria Larasati, Arini Setiawati, Ari Djatikusumo.....35

Comparison Of Progesterone-Induced Blocking Factor Serum Levels In Preterm Labor And Preterm Pregnancy
Patrick Bayu, Johaness C. Mose, Muhammad Alamsyah.....42

Laporan Kasus

Pseudokista Pankreas pada Pasien Pediatrik yang Diterapi dengan Drainase Eksternal
Freda S. Halim.....47

Tinjauan Pustaka

Trigeminal Neuralgia
Etiologi, Patofisiologi, dan Tatalaksana
Pricilla Yani Gunawan, Annisa Dina.....53

Epilepsi Dalam Kehamilan
Fidelia, Julita D. L. Nainggolan.....61

Petunjuk Penulisan Naskah.....70

Diterbitkan: Agustus 2019

SUSUNAN REDAKSI

Pimpinan Redaksi

Dr. dr. Cucunawangsih, Sp.MK

Anggota Pelaksana

dr. Nata Pratama Hardjo Lugito, SpPD
dr. Andree Kurniawan, SpPD
dr. Pricilla Yani Gunawan, SpS
dr. Neneng Suryadinata, M.Psi.T
dr. Dwi Safitri Rivami, MSc, Ph.D
dr. Rhendy Wijayanto, M.Med.Ed

Mitra Bestari

Prof. Wahyuni Lukita Atmodjo, dr., Ph.D
Dr. dr. Nicolaski Lumbuun, SpFK
Dr. dr. Allen Widysanto, SpP, CTTS
Dr. dr. Vivien Puspitasari, SpS
Veli Sungono, SKM., MSc
Dr. dr. Julius July, SpBS, M.Kes
dr. Dyana Safitri Velies SpOG(K), M.Kes
dr. Sunanto Ng, SpJP, PhD, FIHA
Dr. dr. Hori Horiyanto, SpAn-KIC

Sekretariat

Marta Oktaviani Souhuwat, S.Sos

Sirkulasi dan Distribusi

Asih
Hadiyanto

ALAMAT REDAKSI

Gedung FK-UPH Lt.2 Jl. Boulevard Jendral Sudirman (Samping RS. Siloam)
Lippo Karawaci, Tangerang
Telp. (021) 54210130-54210131
Faks. (021) 54210133
e-mail:
medicinus.fk@uph.edu

TERBIT 3X/Tahun
February – Juni – Oktober

Randomized Trial Comparing Adjuvant Intravitreal Triamcinolone Acetonide 2mg and Bevacizumab 12,5mg for Diabetic Macular Edema

Maria Larasati¹, Arini Setiawati², Ari Djatikusumo²

¹Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan, Tangerang

²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Universitas Indonesia, Jakarta

Abstract

Objectives

To evaluate the efficacy and safety of Intravitreal Triamcinolone Acetonide (IVTA) 2 mg and Bevacizumab (IVB) 12,5 mg for adjuvant therapy of Diabetic Macular Edema (DME)

Design

This was a prospective, randomized clinical trial. Each participants with DME was randomized to received single intravitreal injection of IVTA or IVB and then being followed until fourth week after injection. The efficacy parameters were the improvement in Best Corrected Visual Acuity (BCVA) in logMAR and Standardized Central Macular Thickness (SCMT) by Optical Coherence Tomography. The safety parameters were the Intra Ocular Pressure (IOP) and Posterior Capsular cataract progression using LOCSIII criteria.

Results

Twenty five eyes of 20 participants were randomly assigned to receive IVTA 2 mg (n=12) and IVB (n=13). At 4 weeks, mean BCVA was better in IVTA group than in IVB group -0,39 logMAR (p<0,05). CMT reduction were significant in all visits of both groups. The SCMT showed 78,37% at final follow-up for IVTA group. There were no statistic significant difference in the mean IOP and posterior capsular cataract changes among two groups. (p>0,05)

Conclusion

Adjuvant IVTA injections were more effective than IVB injections in patients with DME. However, it was associated with higher increment in IOP, despite not reaching statistical significance.

Keywords: Adjuvant, Intravitreal, Triamcinolone Acetonide 2 mg, Bevacizumab, DME

pISSN: 1978-3094 . Medicinus. 2018; 7 (2) : 35 - 41

INTRODUCTION

Diabetic macular edema (DME) remains the main cause of visual loss in people with diabetes. The prevalence of DME is increasing, it is in line with the increased prevalence of diabetes of more than 50% from the year 2000 to 2030 worldwide. It is estimated that at 2025 there will be 300 million diabetic cases.¹ In Jakarta, the capital city of Indonesia, the prevalence of diabetic retinopathy were 24.5% while diabetic macular edema were 10.5% in 2011.² The pathogenesis of DME is complex and multifactorial.

It is related with angiogenesis and vascular permeability induced by hypoxic stimuli and chronic hyperglycemia.^{3,4}

Laser photocoagulation remains the standard treatment for DME. However, laser treatment is an intrinsically destructive procedure that can lead to vision loss through progressive enlargement of laser scars.⁵ Recent research has shown advantages of several treatments prior to laser. Intravitreal steroids and anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy showed beneficial effect on DME. Corticosteroids work by increasing tight junction proteins and local vasoconstrictors, as well as their angiostatic properties by inhibiting VEGD and hence diminishing vascular leakage in DME.⁶⁻⁸ On the other hand, the mechanism of anti-VEGF is by affecting endothelial tight

Maria Larasati (✉)

Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan
Jl. Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;
Email: maria.susyono@uph.edu

junction proteins and decreasing vascular permeability in DME.⁹⁻¹⁰

Reduction in central retinal thickness would reduce the need of laser power and optimize the effect of laser photocoagulation. The presence of pharmacological agents in the vitreous could reduce laser-induced inflammation and hypoxia in the retina. The short-term effects of Triamcinolone acetonide and Bevacizumab have increased the interest of clinician in its use as an adjuvant treatment of DME to improve visual acuity and decrease retinal thickness.

Materials and Methods

Twenty five eyes of twenty diabetic individuals were diagnosed with clinically significant macular edema according to ETDRS criteria. Eyes were included if they had central macular thickness (CMT) $\geq 250 \mu\text{m}$, with best corrected visual acuity (BCVA) $\geq 0,48$ logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR). Subjects who had previous grid-laser treatment during previous 3 months, intravitreal injection or intraocular surgery, history of epiretinal and vitreomacular traction syndrome, history of ocular hypertension or glaucoma, significant ocular opacity of more than LOCSIII criteria, and uncontrolled hyperglycemia were excluded.

Treatment Assignment

Eligible eyes were randomized into 2 groups, Intravitreal Triamcinolone Acetonide (IVTA) and Intravitreal Bevacizumab (IVB), using computer-generated randomization list with block design. The randomization list was concealed from the investigators until the time of intervention. Patients were evaluated in day 1, 14 and 28 after injection for determination BCVA, CMT, SCMT (Standardized Change of Macular Thickness), Intra Ocular Pressure (IOP) and Posterior Capsular Opacification (PC).

Data Collection and Masking

Measurement of best-corrected logMAR visual acuity, the main outcome, was performed with ETDRS charts using standardized procedure by masked research officers. Objective measurement of CMT was performed using

optical coherence tomography (OCT) (Stratus, Carl Zeiss, Meditec Inc).

The average thickness of central macula (1-mm diameter) was measured using Fast Macular scan.

Result were resulted in absolute values and used standardized changes in macular thickness (SCMT), calculated according to Chan and Duker¹¹ as follows: $\text{SCMT} = (\text{initial thickness} - \text{final thickness}) / (\text{initial thickness} - 182 \mu\text{m})$. IOP was measured using Goldman applanation tonometry with masked research officers. A masked clinical observer graded the PC using LOCSIII photographic standards.

Treatment

Eyes assigned to IVTA were given an intravitreal injection of 0,05 (2mg) Kenacort 40 (40mg/ml triamcinolone acetonid; Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals). IVB group were given an intravitreal injection 0,05 ml (1,25mg) of bevacizumab (Avastin; Genentech, Inc., South San Francisco). Injections were performed under restricted sterile condition, using anesthetic eye drop, and insertion of a lid speculum. Injections were performed intravitreally with a 27-gauge needle through the supratemporal quadrant. After injection, subjectss were instructed to administer topical antibiotics for 7 days.

Statistical Methods

Statistical analysis were performed using Statistical Package for the Social Sciences software (version 11; SPSS, Inc.). For descriptive purposes, qualitative variables were stated using percentage, and quantitative variables were stated using mean (standard deviation). Statistical differences between pre- and post injection were assessed using the paired t-test or Wilcoxon signed-rank test, and differences between IVTA and IVB group were assessed using the t-test or the Mann-Whitney U test. A p value of less than 0,05 was considered to be statistically significant.

Results

Twenty five eyes of 20 patients (10 males, 10 females) with DME were studied. All patients had type 2 diabetes. 2/25 (8%) patients had

cataract surgery with intraocular lens implantation. There were no differences in baseline characteristics. The mean HbA1C was 7,9 (1,5)% and mean total cholesterol was

211(62,4) mg/dl. There was no significant difference in BCVA and CMT level between two groups. Table 1

Table 1. Baseline Characteristics

Baseline Characteristics	IVTA (n=12)	IVB (n= 13)
Age [mean (SD)] (years)	58,25 (3,58)	56,62 (4,53)
Sex		
Male	7/12	5/13
Female	5/12	8/13
Diabetes duration [rerata (SD)](tahun)	11,08 (3,71)	9,92 (5,75)
Blood Pressure		
Sistolic [mean (SD)] (mmHg)	140 (130-200)	140 (120-200)
Diastolic [rerata (SD)] (mmHg)	85,83 (7,93)	84,62 (9,67)
HbA1C [median (min-max)] (%)	7,3 (6,1-10,0)	8,0 (5,5-10,9)
LDL cholesterol [mean (SD)] (mg/dL)	166,9 (62,2)	122,1 (40,3)
NPDR		
Moderate (%)	4 (33,3)	7 (53,8)
Severe (%)	8 (66,7)	6 (46,2)
Lense		
Pseudofakia (%)	1 (8,3)	1 (7,7)
Fakia (%)	11 (91,7)	12 (92,3)
Best Corrected VA (BCVA) [median (min-max)] (logMAR)	0,76 (0,50-2,0)	0,50 (0,50-1,60)
Central Macular Thickness (CMT) [Mean (SD)](µm)	520,25(179,67)	453,62 (95,18)
Intra Ocular Pressure (IOP) [Mean (SD)] (mmHg)	13,42 (2,68)	13,23 (2,35)

Visual Acuity

Changes of visual acuity are presented in Table 2. Visual acuity improvements were found in both groups. Among IVB group, significant VA improvements from baseline were found since the 1st day of follow up ($p = 0.027$), while among IVTA group the VA improvements were found after 14th day of follow up ($p = 0.003$).

Macular Thickness

Among the IVB group there were increments of CMT at 1st day follow up, with SCMT -21.87%. Among IVTA group, the subjects had a progressive increments of SCMT until 28th day of follow up, in which at that time of follow up the mean of SCMT were statistically different from IVB group (78.37% vs 30.73%; $p=0.002$), Table 3.

Table 2. BCVA changes in follow-up

BCVA*	IVTA (n = 12)	IVB (n = 13)	#p**
Baseline	0,76 (0,50-2,00)	0,50 (0,50-1,60)	
0-1 day	-0,09 [(-0,9)- (+0,3)] *p=0,092	-0,11 [(-0,4)- (0,0)] *p=0,027	p=0,894
0-14 days	-0,36 [(-0,9)- (+1,0)] *p=0,003	-0,20 [(-0,4)- (0,0)] *p=0,005	p=0,060
0-28 days	-0,39 [(-1,5)- (0,0)] *p=0,005	-0,24 [(-0,4)- (0,0)] *p=0,003	p=0,046

*[median(min-max)](logMAR) **Between-group Difference

Table 3. CMT changes and SCMT in follow-up

	IVTA (n = 12)	IVB (n = 13)	#p**
Baseline			
CMT[Mean (SD)](µm)	520,25(179,67)	453,62(95,18)	
1 day			
SCMT(%)	32,74	-21,87	p=0,004
CMT[Mean (SD)](µm)	-95,00 (126,67) *p=0,006	27,46(96,30) *p=0,324	p=0,003
14 days			
SCMT(%)	67,64	30,63	p=0,001
CMT[Mean (SD)](µm)	-217,58 (116,71) *p<0,001	-87,92(82,74) *p=0,002	p=0,004
28 days			
SCMT(%)	78,37	30,63	p=0,002
CMT[Mean (SD)](µm)	-246,83 (130,23) *p<0,001	-107,54 (72,75) *p<0,001	p=0,003

**Between-group Difference

Adverse events

Mean changes comparison of IOP between groups are presented in Table 4. IOP changes between groups were not statistically different on every visit. Among IVTA group, there were changes IOP from baseline, which were 2.0 (SD 3.1; Min-max 10-20) and 3,00 (SD 3,3; Min-max 11-20) on the 1st-day and 28th-day respectively. We found no significant changes of IOP among IVB group.

During follow up, we found no opacity changes of posterior capsule. We also found no intravitreal injection-associated endophthalmitis, vitreous haemor-rhage or tractional ablation. IVTA group had a maximum increase of IOP on the 14th day of follow up, with the highest value were 24 mmHg on two subjects. Afterwards there were decrements of IOP until reaching 16.2 (SD

2.91) mmHg on the 28th day of follow up. Two subjects with the highest IOP on 14th day of follow up had a decrement of IOP reaching 17 and 18 mmHg. Among IVB group the mean of IOP during follow up was approximately 13mmHg.

Discussion

Severe macular edema will increase complications that may occur in laser treatment. Adjuvant intravitreal injection is expected to have synergistic effects in terms of reducing macular thickness. Laser can be done at lower energy, to obtain safer results. Photocoagulation laser action can also prevent reinjection among DME subjects. This is the first study comparing a single injection of adjuvant IVTA and IVB. At the end of the evaluation all subjects will undergo laser photo-coagulation as standard treatment of DME.

Table 4. IOP changes in follow-up

IOP	IVTA	IVB	#p**
Preinjeksi [Mean (SD)](mmHg)	13,42(2,54)	13,23 (2,35)	
0-1 day [Mean (SD)](mmHg)	2,00 (3,1)	0,53 (4,0)	p=0,324
Range (mmHg)	(10-20) *p=0,049	(9-22) *p=0,637	
0-14 days [Mean (SD)](mmHg)	3,17(5,1)	0,46(2,8)	p=0,129
Range (mmHg)	(10-24) *p=0,056	(10-17) *p=0,627	
0-28 days [Mean (SD)](mmHg)	3,00(3,3)	0,61(2,87)	p=0,088
Range (mmHg)	(11-20) *p=0,014	(10-17) *p=0,455	

Both groups had visual improvement, nevertheless at 28th day follow up, IVTA group had better visual improvement. Shimura¹² studied effects differences at 12 weeks of adjuvant IVTA 4mg and IVB 12.5mg in subjects with DME. He founded that TA had superior effect on BCVA changes. In addition, among IVB group, BVCA changes were stagnant from 4 weeks follow up and then returned to baseline at 12 weeks follow up. Goyal et al also stated that IVB had a short term effect (12 weeks) in visual acuity improvement and CMT reduction.¹³ Other studies concluded that the duration of effectiveness in IVB were 3-6 weeks after injection.¹⁴⁻¹⁶

On the first day of evaluation, the reduction of SCMT in IVTA group were 30%. In contrast, among IVB group there were -21.87% increment of SCMT. During each follow up visit, the mean changes in CMT and SCMT were better in IVTA group. These findings might be explained by, not only because of the anti-inflammatory effects of steroids, but also by the effects on vascular permeability. The mechanism of steroids on altering vascular permeability is through down regulating of VEGF and its receptors, and the expression of matrix metalloprotease and ICAM-1.¹⁷

Previous studies on adjuvant IVTA therapy had conflicting results. Kang et al,¹⁸ examined the adjuvant IVTA with grid laser for 6 months. Kang concluded that both groups had differences from baseline starting from 3 weeks of follow up, but after 6 months of follow up, the IVTA group had better outcome. Lam et al,¹⁹ studied for 6 months, three groups of subjects, which were laser only, IVTA only, and IVTA with laser. Lam reported that CMT thickening recurrences occurred in the 6th month of follow up. Gillies et al, studied adjuvant IVTA with laser for 2 years.²⁰ Previously, Gillies had reported the effectiveness of adjuvant IVTA within 6 months. Within 6 months there was no synergistic effect on adjuvant IVTA to CMT.²¹ After 2-years of follow up, Gillies concluded that the adjuvant IVTA provide a significant difference in improvement of 10 logMAR letters as much as 36%.²⁰

Aside from the effectiveness of adjuvant IVTA on visual acuity and central retinal thickness, we have to pay attention on adverse events associated with steroids. Our study founded that there were increment of IOP in both groups at each evaluation time. Nevertheless, IVTA groups had significantly higher increment of IOP evaluation starts from the first day. While the IVB group did not experience a significant increase in IOP from the initial evaluation. Surprisingly we did not found statistically difference on the IOP increment between two groups. These findings might be caused by the small sample size.

Hauser reported that among 2mg IVTA treatment group, there was 1 out of 17 subjects who had IOP increment more than 10 mmHg on 24 weeks of follow up.²² Meanwhile Audren²³ a higher incidence, which were 5 out of 16 subjects. Our study founded that the highest increment of IOP were on 2 weeks of follow up, in which 2 out of 12 subjects had IOP of 24 mmHg. Nevertheless, the moderate IOP increment in our study were easily controlled with topical anti-glaucoma drugs. There were no needs to do glaucoma surgery. In addition, Gillies et al had also reported the long term safety during 5-years of follow up of IVTA on DME.⁹

We founded no change in posterior capsule opacity. There might be caused by the shorter time of evaluation. The complication of steroid-induced cataract is usually happen during 1 until 2 years after IVTA injection.⁴¹ Martidis reported a shorter duration of the onset of steroid-induced cataract, which were 6 months.³⁹ Diabetes itself is a risk factor of cataracts, so within a period of 2 years each subject in both study groups might have the risk of vision reduction due to cataracts.⁴

Our study is the first single blinded randomized clinical trial comparing IVTA 2mg and IVB 1.25mg on DME. Although we had only small sample size and shorter duration of follow up, we founded that IVTA is more effective than IVB. Nevertheless, we founded no significant differences on safety issues.

References

1. Chen E, Looman M, Laouri M, Meghan G, Nuuys KV, Lakdawalla D, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Research & Opin.* 2010;26(7):1587-97.
2. Nursyabaniah U, Andriyono G, Djatikusumo A. Prevalence and risk factors of retinopathy diabetic according to fundus photograph screening in Cipto Mangunkusumo Hospital. November 2010-October 2011. Unpublished data.
3. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanism of cystoid macular edema. *Ophthalmic Res.* 2004;36:241-9.

4. Pendergast S. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Curr Opin Ophthalmol*. 1998;9(3):71-5.
5. Meyer CH. Current treatment approaches in diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2007;221:118-31.
6. Ciulla T, Walker J, Fong D, Criswell M. Corticosteroids in posterior segment disease: an update on new delivery systems and new indications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15:211-20.
7. Larsson J, Kifley A, Zhu M, Wang J, Mitchell P, Sutter F, et al. Rapid reduction of hard exudates in eyes with diabetic retinopathy after intravitreal triamcinolone: data from a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Acta Ophthalmol* 2009;87:275-80.
8. Wilson C, Berkowitz B, Sato Y, Ando N, Handa J. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(1155-9).
9. Nguyen Q, Shah S, Anden EV, Sung J, Vitale S, Camposhiero P. Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(2):617-24.
10. DRCR N. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:1860-7.
11. Chan A, Duker JS. A standardized method for reporting changes in macular thickening using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005;123:939-43.
12. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono T, Iida T, Sakamoto T, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:854-61.
13. Goyal S, Valley ML, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:15-27.
14. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006;26:999-1005.
15. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116:1142-50.
16. Fang X, Sakaguchi H, Gomi F, Oshima Y, Sawa M, Tsujikawa M. Efficacy and safety of one intravitreal injection of bevacizumab in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:800-5.
17. Funatsu H, Noma H, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:73-9.
18. Kang SW, Sa HS, Cho HY, Kim JI. Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:653-8.
19. Lam D, Chan C, Zhu M, Wang J, Mitchell P, Sutter F, et al. Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular oedema: 6-month outcomes. *Ophthalmology*. 2007;114:2162-7.
20. Gillies MC, Simpson JM, Gaston C, et al. Five year results of a randomized trial with open-label extension of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116:182-7.
21. Gillies MC, Sutter FKP, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. Two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533-8.
22. Hauser D, Bukelman A, Pokroy R, Katz H, Len A, Thein R, et al. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema, comparison of 1, 2, and 4 mg. *Retina* 2008;28:825-30.

23. Audren F, Leicleire-Collet A, Erginay A, Haouchine B, Benosman R, Bergmann J-F, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:7

Comparison Of Progesterone-Induced Blocking Factor Serum Levels In Preterm Labor And Preterm Pregnancy

Patrick Bayu¹, Johanes C. Mose², Muhammad Alamsyah²

¹Departemen Obstetri Dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UPH / Siloam Hospitals Karawaci

²Departemen Obstetri Dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran / RS Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Persalinan kurang bulan merupakan fenomena multifaktor yang melibatkan proses inflamasi yang akan mempengaruhi keseimbangan imunologis rasio Th1 terhadap Th2 yaitu meningkatkan dominansi sitokin proinflamasi Th1 dan juga memicu terjadinya *functional progesterone withdrawal*.

Progesteron berguna dalam mempertahankan uterus selama kehamilan dalam keadaan relaksasi dan proses persalinan dipicu oleh *progesterone withdrawal*. Selain itu, progesteron mempunyai efek antiinflamasi dan imunomodulator. Meskipun telah diduga bahwa efek progesteron pada tatalaksana persalinan kurang bulan dihubungkan dengan efek antiinflamasinya, namun mekanisme kerja yang spesifik belum diketahui secara pasti.

Efek biologis progesteron diperantarai oleh protein berukuran 34 kDa yang dikenal sebagai *progesterone-induced blocking factor* (PIBF) yang disintesis oleh limfosit wanita hamil yang sehat di bawah pengaruh progesteron. PIBF akan menghambat produksi asam arakidonat, mengurangi aktivitas sel NK, dan memodulasi keseimbangan sitokin.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik komparatif dengan desain potong silang yang membandingkan kadar PIBF serum antara persalinan kurang bulan dengan kehamilan kurang bulan. Setiap kelompok terdiri atas 16 orang yang memenuhi kriteria inklusi yang berobat ke RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung serta rumah sakit jejaring, berlangsung dari bulan Juli-November 2013. Kadar PIBF serum diukur dengan menggunakan teknik *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

Terdapat perbedaan bermakna antara kadar PIBF serum persalinan kurang bulan ($1021,162 \pm 391,4051$ ng/mL) dengan kehamilan kurang bulan ($1297,675 \pm 174,2165$ ng/mL) dengan nilai $p = 0,029$. Disimpulkan bahwa kadar PIBF serum persalinan kurang bulan lebih rendah dibandingkan pada kehamilan kurang bulan.

Kata kunci : PIBF, persalinan kurang bulan, progesteron

Abstrak

Preterm labor is a multifactorial phenomenon involving inflammatory processes that will affect the balance of Th1 to Th2 by increasing dominance of pro-inflammatory Th1 cytokines and also lead to functional progesterone withdrawal.

Progesterone maintains pregnancy mainly by promoting myometrial quiescence and labor is initiated by progesterone withdrawal. Progesterone also has antiinflammatory properties and as an immunomodulator. While it has been postulated that the effect of progesterone on preterm birth is related to its anti-inflammatory properties, the specific mechanism of action remains unclear.

The biological effects of progesterone are mediated by a 34-kDa protein named the progesterone-induced blocking factor (PIBF). PIBF is synthesized by lymphocytes of healthy pregnant women in the presence of progesterone. PIBF inhibits arachidonic acid production, reduced NK cell activity, and modifies the cytokine balance.

The objective of this study was to compare serum concentrations of PIBF of women with preterm labor with those women with normal pregnancy. A comparative analytical study with cross-sectional design was conducted. This study consisted of 16 women in each group. All the subjects met the inclusion criteria and were admitted to the Dr. Hasan Sadikin hospital and it's district hospital. This study conducted from July until November 2013. Serum PIBF concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Mean PIBF concentrations in serum of patients with preterm labor were significantly lower (391.4051 ± 1021.162 ng/mL) than in those of normal pregnancy (174.2165 ± 1297.675 ng/mL) with $p = 0.029$. It was concluded that the levels of serum PIBF preterm labor is lower than in normal pregnancy.

Keywords : PIBF, preterm labor, progesterone

INTRODUCTION

Preterm delivery is multifactorial phenomenon. Lockwood suggests several factors contribute to preterm delivery, infection and inflammation, activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal feto-maternal axis, decidual bleeding, and pathological uterine distention.¹⁻⁴ These factors involve cytokines mediated inflammatory reactions.⁵ Labor is an inflammation process. There is high levels of proinflammatory cytokines in preterm labor compared to term labor.⁶ Infections, stress, and obesity can lead to inflammation.

Inflammation is one of the important mechanisms in the preterm and term labor. In term labor there is infiltration of inflammatory cells into the myometrium, cervix, membranes, and amniotic fluid as well as increased production of proinflammatory cytokines and chemokines.^{7,8} Inflammation activates immunological mechanisms, such as Th1 and Th2 balance. Pregnancy will be maintained if Th2 dominates. Several studies of preterm labor found elevated levels of proinflammatory Th1 cytokines (IFN and IL-2), while healthy pregnant women have higher levels of anti-inflammatory Th2 cytokines (IL-4, IL-5, and IL-10).^{9,10}

In preterm and term labor, there is evidence of increased inflammatory markers such as TNF α , IL-1, IL-6 and decreased of anti-inflammatory marker IL-10.^{9,10} Inflammatory cytokines such as IL-1 and TNF α will increase the prostaglandins production, whereas IL-10 and progesterone will inhibit prostaglandin production.¹¹ Thus, progesterone may have an anti-inflammatory effect and therefore suspected a link between inflammatory processes, impaired progesterone receptor expression with the initiation of preterm labor. Progesterone role in threatened preterm labor appeared to be associated with antiinflammatory effects, but its mechanism of action is unclear.

Progesterone appears to be important in maintaining uterine quiescence and labor is triggered by functional progesterone withdrawal.¹² Many physiological and pathological state such as inflammation, infection, uterine distention, maternal or fetal stress, and fetal development can lead to functional progesterone withdrawal.¹³

In the presence of progesterone, lymphocytes of pregnant women produce a protein, progesterone-induced blocking factor (PIBF).

This protein inhibits the natural killer cells (NK) activity directly or through inhibition of arachidonic acid metabolism, increasing the production of Th2 cytokines by shifting the balance toward Th2 dominance, and enhancing the formation of asymmetric antibodies.¹⁰ In addition, progesterone suppresses IL-1 β and IL-8 expression induced by NF- κ B. Thus, progesterone is an immunosuppressant through suppression of NF- κ B.^{12,14}

PIBF concentration increased from 7th to 37th weeks' gestation in normal pregnancy. After 41 weeks gestation, PIBF concentration decreases dramatically. If PIBF concentration remains low, the risk of premature pregnancy termination will increase.¹⁴ Women with threatened miscarriage or history of recurrent miscarriage have lower PIBF concentrations compared with normal pregnant women.^{15,16} In addition, serum and urine levels of PIBF on threatened preterm labor also lower than in normal pregnant women.^{15,18}

Raghupathy et al found that PIBF produced by lymphocytes of pregnant women increased the production of Th2 cytokines. PIBF has no effect of cytokine production by lymphocytes in non-pregnant women. It appears that PIBF is an important immunoregulator for the successful of pregnancy.⁹

METHODS

This was a cross-sectional study. Subjects were women experienced preterm labor at 20 to less than 37 weeks of gestational age hospitalized at Hasan Sadikin hospital and hospital network. The control group was obtained by matching the gestational age and parity with the subject.

Preterm labor is defined as regular uterine contractions ($\geq 3 \times 10$ minutes) with ≥ 4 cm cervical dilation and cervical effacement. Inclusion criteria were nulliparity, singleton, lived baby without abnormalities of fetal lie, intact membranes, no signs of infection (fever, leukocytes $>25,000/\text{mm}^3$, normal urinalysis result), no fluor albus, hypertension, heart disease, lung disease, diabetes mellitus, nor other chronic diseases, do not smoke, no obstetric complications, and there were no congenital abnormalities.

PIBF serum levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Data analyzed using SPSS for Windows.

Patrick Bayu (✉)

Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan
Jl. Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;
Email: patrick.bayu@uph.edu

Student's T-test was used to compare mean value. If data were expressed as median, Mann-Whitney U-test was used.

There were 32 subject included in this study. Sixteen subjects with preterm labor and 16 control group. Characteristics of subject with preterm labor and control group with preterm pregnancy can be found at table 1.

RESULT

Table 1. Characteristic of study groups

	Preterm Labor n = 16	Control n = 16
Maternal age (years)		
Mean $\pm$ SD	23,81 $\pm$ 5,480	27,88 $\pm$ 8,586
Median	21,50	28,50
Range	18 – 33	15 – 40
Parity		
0	12 (75 %)	12 (75 %)
1	4 (25 %)	4 (25 %)
Gestational age (weeks)		
Mean $\pm$ SD	32,81 $\pm$ 2,373	32,81 $\pm$ 2,373
Range	28 – 36	28 – 36

From table 2 found that median PIBF serum on preterm labor group were 1158,200 ng/mL

significantly lower than control group 1285,450 ng/mL ($p = 0,029$).

PIBF serum levels (ng/mL)	Preterm Labor n = 16	Control n = 16	Statistical Result
Mean	1021,162	1297,675	$Z = -2,186$
SD	391,4051	174,2165	$p = 0,029^*$
Median	1158,200	1285,450	

Table 2. Comparison of PIBF serum levels between preterm labor and preterm pregnancy

Note : $z = \text{Mann-Whitney } U \text{ test}$

* = $p < 0,05$ (significant)

DISCUSSION

In this study, control group were matched to the subject group to reduce confounding factors. Matching the parity and gestational age were done between the two study groups. Polgar found PIBF concentration would increase up to 37 weeks of gestation and then decreases dramatically after 41 weeks gestation in normal pregnancy and was higher compared with patologic pregnancy.¹⁴ Thus, matching method was expected to reduce bias due to differences in gestational age.

This study showed that mean PIBF serum levels in preterm labor were significantly lower than in preterm pregnancies (1021.163 ± 391.4051 vs. 1297.675 ± 174.2165 , $p = 0.029$).

Hudic, et al showed that PIBF serum levels in threatened preterm labor were lower than in normal pregnancy (171.12 ± 162.06 ng/mL vs. 272.85 ± 114.87 ng/mL, $p < 0.05$).¹⁷ Polgar, et al also found that PIBF levels in urine on threatened preterm labor group were lower than in normal pregnancy.¹⁴

PIBF is a 34 kD protein produced by lymphocytes of pregnant women under the influence of progesterone. In animal studies (guinea pig and armadillo), it was known that decreased systemic progesterone levels played an important role in the initiation of labor. While on human, progesterone concentration remains elevated until the placenta is delivered. In 1960, Csapo proposed an idea of functional progesterone withdrawal accompanied by increased ratio of 17β estradiol to progesterone in preterm labor.¹⁸ Functional progesterone withdrawal will lead to changes in progesterone receptor expression in immune cells. Lymphocytes of pregnant women with threatened preterm labor had low expression of progesterone receptor therefore PIBF was lower than in healthy pregnant women.¹⁹

Research Raghupathy et al showed that PIBF worked on lymphocytes of pregnant women to increase the production of Th2 cytokines which are cytoprotective.⁹ In addition, PIBF also induced asymmetric antibodies as well as inhibited NK cell degranulation.^{20,21} PIBF appears to be an important immunoregulator for successful of pregnancy.

Low PIBF levels in preterm labor leads to increased production of pro-inflammatory cytokines therefore shifts the balance of Th1 to Th2 into Th1 dominance. Th1 proinflammatory cytokines would increase the expression of genes that regulate labor, oxytocin receptors, and prostaglandins production that cause uterine contractions and cervical effacement.^{15,22}

PIBF modulates arachidonic acid metabolism by lowering prostaglandin and leukotriene synthesis. Low PIBF levels will increase prostaglandin production that plays role in the uterine contraction and cervical effacement and dilation. Low PIBF also increases leukotriene production that enhanced NK cell activity and inflammatory reaction.¹⁵

Various studies revealed significant benefits of progesterone administration for threatened preterm labor but its mechanism of action is unclear.²³⁻²⁵ In this study, it was found that PIBF serum levels were lower in preterm labor. This suggested that if PIBF production can be increased, it was expected can prevent the occurrence of preterm labor.

REFERENCES

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75-84.
2. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet*. 2002;360:1489-97.
3. Vogel I, Thorsen P, Curry A, Sandager P, Uldbjerg N. Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(6):516-25.
4. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006;113 Suppl 3:17-42.
5. Rey G, Pereyra S, Velazquez T, Grasso D, Alonso J, Bertoni B, et al. The effect of inflammation on preterm birth. Dalam: Morrison JC. *Preterm Birth - Mother and Child*. Croatia: InTech; 2011. h. 183-200.
6. Keelan JA. Pharmacological inhibition of inflammatory pathways for the prevention of preterm birth. *J Reprod Immunol*. 2011;88(2):176-84.
7. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(5):317-26.
8. Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, Robertson SA, Mitchell BF, Olson DM. Inflammatory processes in preterm and term parturition. *J Reprod Immunol*. 2008;79(1):50-7.
9. Raghupathy R, Al-Mutawa E, Al-Azemi M, Makhseed M, Azizieh F, Szekeres-Bartho J. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. *J Reprod Immunol*. 2009;80(1):91-9.
10. Vrachnis N, Malamas FM, Sifakis S, Tsikouras P, Iliodromiti Z. Immune aspects and myometrial actions of progesterone and CRH in labor. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:1-10.

11. Challis JR, Sloboda DM, Alfaidy N, Lye SJ, Gibb W, Patel FA, et al. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduction*. 2002;124(1):1-17.
12. Brown AG, Leite RS, Strauss JF, 3rd. Mechanisms underlying "functional" progesterone withdrawal at parturition. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1034:36-49.
13. Strauss JF, Barbieri RL. *Yen and Jaffe's reproductive endocrinology : physiology, pathophysiology, and clinical management*. Edisi ke-6. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009.
14. Polgar B, Nagy E, Miko E, Varga P, Szekeres-Bartho J. Urinary progesterone-induced blocking factor concentration is related to pregnancy outcome. *Biol Reprod*. 2004;71(5):1699-705.
15. Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Par G, Polgar B, Palkovics T, Szereday L. Progesterone as an immunomodulatory molecule. *International Immunopharmacology*. 2001;1(6):1037-48.
16. Hudic I, Fatusic Z. Progesterone - induced blocking factor (PIBF) and Th(1)/Th(2) cytokine in women with threatened spontaneous abortion. *J Perinat Med*. 2009;37(4):338-42.
17. Hudic I, Fatusic Z, Szekeres-Bartho J, Balic D, Polgar B, Ljuca D, et al. Progesterone-induced blocking factor and cytokine profile in women with threatened pre-term delivery. *Am J Reprod Immunol*. 2009;61(5):330-7.
18. Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19(12):763-72.
19. Oleszczuk J, Darmochwal-Kolarz D, Leszczynska-Gorzela B, Rolinski J. Alterations in the immune system of patients with imminent preterm labour. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;49(2):110-3.
20. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(5):389-96.
21. Formosa M. The paradox of pregnancy: an update on the immunology of early pregnancy. *Malta Medical Journal*. 2008;20(2):10-4.
22. Sykes L, MacIntyre DA, Yap XJ, Teoh TG, Bennett PR. The Th1:th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:1-12.
23. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):419-24.
24. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2379-85.
25. Spong CY, Meis PJ, Thom EA, Sibai B, Dombrowski MP, Moawad AH, et al. Progesterone for prevention of recurrent preterm birth: impact of gestational age at previous delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3):1127-31.

Pseudokista Pankreas pada Pasien Pediatrik yang Diterapi dengan Drainase Eksternal

Freda S. Halim¹

¹Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Pelita Harapan
Rumah Sakit Umum Siloam, Banten, Indonesia

Abstrak

Latar Belakang : Pseudokista pancreas pada anak-anak adalah suatu kasus yang langka. Terapinya biasanya konservatif, menunggu dinding dari pseudokista menjadi matur dan dilakukan operasi drainase interna antara pseudokista dan jejunum bila diperlukan. Kontroversi muncul pada kasus ini dimana operator melakukan drainase eksterna pada pasien karena feeding yang sulit dengan penurunan berat badan yang signifikan setelah trauma. Tujuan dari pelaporan kasus ini adalah memberikan gambaran bahwa eksternal drainase dapat dipertimbangkan pada pasien pediatrik dengan pseudokista pancreas, terutama bila laparoskopi memungkinkan dan permasalahan pemberian makan menjadi masalah utama.

Kasus : Seorang anak laki-laki 4 tahun datang ke IGD dengan keluhan utama nyeri uluhati setelah mengalami trauma tumpul abdomen 12 jam sebelumnya, disertai mual dan muntah 1 kali. Pada survei primer didapati normal, hemodinamik stabil. Abdomen sedikit distensi dengan nyeri tekan dan nyeri lepas positif namun tanpa defans muscular. Pada USG abdomen ditemukan cairan bebas tanpa ada kerusakan organ baik organ solid maupun organ berongga. Pada CT Scan abdomen ditemukan hal yang sama, tidak terlihat adanya perdarahan aktif dari struktur vascular dan tidak terlihat cedera organ. Setelah dirawat selama 1 minggu, pemberian makan sulit dilakukan karena abdomen makin bertambah distensi dan sulit anak sulit menoleransi makanan cair sekalipun.

Metode/Terapi : eksplorasi melalui laparoskopi tidak dapat dilakukan karena ketidaktersediaan alat laparoskopi, karena itu eksplorasi melalui laparotomi menjadi pilihan.

Pseudokista pancreas ditemukan pada pasien, dengan ukuran 5x4 cm dengan hematoma pada tail pancreas juga ditemukan. Drainase eksternal dilakukan pada pasien. Setelah operasi, pasien secara dramatis langsung mengalami perbaikan, toleransi pada makanan cair maupun padat baik dan dapat pulang dari rumah sakit 4 hari setelah operasi. 3 Bulan setelah operasi pertama, drainase interna dilakukan pada pasien ini.

Kesimpulan : drainase eksterna dapat dipertimbangkan pada pasien pseudokista pancreas terutama anak-anak, jika permasalahan pemberian makan menjadi masalah dan alat laparoskopi (minimal invasive) tersedia.

Kata Kunci : Pseudokista, Pediatrik, Drainase

Abstract

Background : Pseudocyst of pancreas in pediatric patient is a rare case. Therapy usually conservative, while we wait the wall of the pseudocyst become thick and mature, then followed by internal drainage of jejunum and the pseudocyst. The controversy arise in this case where the external drainage is performed due to feeding trouble with significant decrease of the patient's body weight after trauma. The purpose of this case report is to give insight that external drainage is possible and should be considered in pediatric patient with pseudocyst of pancreas, primarily where the exploratory by laparoscopy is possible and feeding problem becomes the main problem. Case : A 4 year old boy come to ER with chief complain pain at the gastric region after blunt abdominal trauma 12 hours before admission. Primary survey was normal with stabile hemodynamic. At first admission, the physician found abdominal distention with tenderness and rebound tenderness without muscular rigidity. In bed-site abdominal USG free fluid was found without abnormality at the solid nor hollow organs. Abdominal CT showed no active bleeding nor abnormality. After 1 week of inpatient care, feeding (even fluid by oral feeding) becomes a constant problem and abdominal distention is increasing.

Therapy : Exploratory by laparoscopic of the abdomen cannot be conducted due to inadequate instruments, then exploratory laparotomy was chosen. Pseudocyst of pancreas was found, 5x4 cm in size with hematoma at the tail of pancreas. External drainage was performed. After the operation the patient dramatically improved, he could tolerate both fluid and solid diet. The patient discharged 4 days after the operation. 3 months after the 1st operation, the patient come with good condition and minimal fluid come from the drain, so the drain was pulled out. Internal drainage was not needed in this case.

Conclusion : External drainage could be considered in pediatric patient with pseudocyst of the pancreas if the feeding problem becomes prominent and the laparoscopic instrument is available.

Keywords : Pseudocyst, Pediatric, Drainage

pISSN: 1978-3094 . Medicinus. 2018; 7 (2) : 47 - 52

Ilustrasi kasus

Anak laki-laki 4 tahun datang ke IGD dengan keluhan utama nyeri perut terutama ulu hati setelah tertimpa lemari 12 jam sebelum masuk RS. Anak ini kemudian tidak dapat makan maupun minum karena kembung, mual dan mengalami muntah 1 kali, berisi cairan lambung warna putih, tidak ada darah. Nyeri tidak menyebar ke seluruh perut. Tidak ada penurunan kesadaran. Pasien kemudian dibawa ke IGD karena sulit diberi makan maupun minum dan terlihat lemas. Pada pemeriksaan fisik, didapatkan survei primer normal, hemodinamik stabil, tidak ada tanda-tanda dehidrasi. Abdomen sedikit cembung terutama perut atas tapi tidak ada jejas. Ada nyeri tekan dan nyeri lepas pada ulu hati tapi tidak ada defans muskuler. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan Hb sedikit menurun (10.4gr/dL) dengan leukositosis (14.600/mm³). Ureum kreatinin maupun SGOT dan SGPT normal. Amilase Lipase tidak diperiksa saat awal pasien masuk. Pada hari keenam pasca trauma, diulang kembali laboratorium dengan hasil Hb menurun tapi tidak signifikan (9.4 gr/dL) dan masih ada leukositosis (13.850/mm³).

Temuan Radiologi

USG abdomen diikuti CT Scan dengan kontras dilakukan masing-masing pada hari pertama dan kedua pasca trauma. Foto USG menunjukkan adanya koleksi cairan bebas intraabdomen, tanpa tanda-tanda udara bebas maupun cedera organ spesifik. Organ solid dalam batas normal. Interpretasi dari USG ini adalah adanya cedera intraabdominal yang menyebabkan kumpulan cairan bebas (dugaan darah) dengan organ yang terkena belum diketahui dari mana. Kemudian dilakukan CT Scan abdomen dengan kontras pada pasien ini, dengan hasil adanya koleksi cairan bebas (dugaan darah) tanpa perdarahan aktif dari organ solid maupun organ berongga.

Freda S. Halim ()

Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan Jl.
Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;
Email: freda.halim@uph.edu

Juga tidak ada kejelasan organ yang terkena secara spesifik namun didapati lesi kistik dibawah lien (abdomen kiri atas) yang tidak spesifik.

Kesimpulan dari CT Scan abdomen dengan kontras ini adalah adanya perdarahan intraabdomen karena trauma tumpul abdomen, namun saat ini tidak ada perdarahan aktif maupun cedera organ yang dapat menyebabkan kegawatdaruratan.

Evaluasi Bedah dan Temuan Spesifik

Setelah hasil CT scan didapat, diputuskan untuk dilakukan terapi konservatif karena hemodinamik pasien selalu stabil dan hasil CT Scan tidak spesifik untuk cedera organ manapun. Saat itu dianggap cedera organ terlalu kecil dan sudah tidak ada perdarahan aktif sehingga cedera tidak terlihat pada saat pemeriksaan CT Scan abdomen dengan kontras. Pada follow up harian ditemukan pasien tidak pernah dapat menoleransi makanan cair (susu) selama 6 hari perawatan. Sehingga pada hari ketujuh pasca trauma diputuskan untuk dilakukan laparotomi eksplorasi, dengan diagnosis preoperatif suspek Ileus paralitik karena iritasi darah pasca trauma tumpul abdomen. Pada pasien pediatrik dengan gambaran kasus demikian memiliki keuntungan bila dilakukan operasi minimal invasive (eksplorasi via laparoskopi) karena selain lapang pandang yang cukup baik dan pasca operasi pemulihan pasien juga jauh lebih cepat karena nyeri pasca operasi yang minimal. Namun karena keterbatasan sarana pada pasien ini hanya dilakukan laparotomi eksplorasi (*open surgery*).

Pada laparotomi eksplorasi ditemukan adanya cairan peritoneum bercampur darah kira-kira 100 cc, organ solid dan organ berongga normal (sesuai hasil CT Scan abdomen). Ditemukan pseudokista pancreas di area tail pancreas, berukuran 3x5x4cm, berisi cairan bening kira-kira 50 cc dengan dinding kista yang masih tipis (belum matur). Setelah dekompresi pseudokista, diputuskan untuk dilakukan drainase eksternal karena dinding pseudokista belum matur, dipasang drain nomor 14 dari pseudokista ke dinding abdomen kiri atas.

Follow-Up Pasca Operasi

Pada hari pertama dan kedua pasca operasi pasien langsung dapat menerima diit cair, pada hari ketiga dan keempat pasien dapat makan bubur saring dan bubur nasi.

Pada hari keempat pasien diperbolehkan pulang karena nyeri pasca operasi dapat ditoleransi baik dan tidak ada infeksi luka operasi, obat-obatan pun sudah diganti per oral. Pada bulan ketiga, pasien dilakukan operasi drainase internal (cystjejunostomy) untuk mengurangi kemungkinan rekurensi pseudokista di kemudian hari.

Diskusi

Pseudokista pancreas merupakan struktur berisi cairan yang terbentuk pada pancreas dikelilingi oleh jaringan fibrosa sebagai reaksi terhadap terjadinya pankreatitis. Pseudokista pancreas berbeda dengan *true cyst* dimana tidak ada epitel yang melapisi dan membungkus pseudokista ini. Pada populasi anak-anak dimana biasanya karena trauma tumpul abdomen, terutama *handlebar injury* (terbentur stang sepeda saat bermain) pada perut atas.¹

Insidensi pada pasien dewasa sejumlah 1.6%-4.5%, atau 0.5-1 per 100 000 individu dewasa per tahunnya.² Pseudokista pancreas pada pasien pediatric jauh lebih jarang ditemukan dibandingkan pasien dewasa, dengan salah satu jurnal menyebutkan selama 22 tahun hanya ditemukan 15 pasien.¹

Adanya peradangan pada pankreatitis akibat trauma dan kumpulan cairan yang terbentuk ini mengakibatkan nyeri, demam, adanya massa pada abdomen dan intoleransi pemberian makan pada pasien.³ Pada pasien diatas, dialami nyeri perut dan distensi, juga intoleransi pemberian makan.

Diagnosis biasanya kemudian dibantu dengan pemeriksaan serum Amilase Lipase, yaitu masing-masing diatas 1100U/L pasca trauma yang dapat membantu klinisi untuk mengikuti perjalanan pasien selanjutnya adakah terbentuk pseudokista pankreas pada *follow-up* harian selanjutnya (normal serum amilase 23-85 U/mL, lipase adalah 0-140 U/mL).⁴ Pada pasien ini serum Amilase Lipase tidak diperiksa karena saat itu keluhan penderita tidak spesifik.

Juga CT Scan abdomen dengan kontras adalah alat penunjang diagnostik utama pada pasien dengan pseudokista pancreas anak-anak dan dapat membantu perencanaan terapi selanjutnya. CT Scan abdomen dengan kontras juga dapat lebih membantu diagnostik karena

seringkali anak-anak kurang kooperatif pada pemeriksaan USG abdomen sehingga menyulitkan proses pencitraan pada USG abdomen walaupun USG abdomen memiliki keuntungan tidak adanya paparan radiasi pada pasien.^{5,6}

Pada USG abdomen pseudokista pankreas biasanya terlihat sebagai massa anekoik atau hipoeoik dengan dinding yang jelas, kadang terdapat multilocular ataupun internal septasi. USG abdomen pada pasien ini tidak didapati kelainan pada pankreas (dilakukan pada hari pertama).^{5,6} Diduga pada saat itu baru terdapat pankreatitis karena benturan, tapi belum ada terbentuk pseudokista pankreas.

Pada CT Scan kapsul dari pseudokista pankreas biasanya terlihat jelas ukuran dan posisi dari pseudokista pankreas. Pseudokista pankreas sendiri biasanya terlihat dengan gambaran lesi kistik dengan isi cairan dengan densitas air pada CT abdominal dengan kontras. Hematoma atau jejas/tipe *injury* pada pankreas biasanya juga dapat terlihat.^{5,6} Pada pasien ini hanya terlihat lesi kistik kecil ukuran kira-kira diameter 3 cm dibawah lien/spleen yang tidak menyangat kontras namun tidak dijabarkan bahwa lesi ini berada di pankreas. Daerah retroperitoneal juga tidak terlihat jejas, juga pada daerah ini tidak terlihat hematoma/perdarahan pada CT Scan abdomen dengan kontras. Sehingga dapat disimpulkan pada pasien ini temuan CT Scan abdomen pada waktu itu mungkin sudah ada pseudokista pankreas namun saat itu karena tidak ada kecurigaan pada pseudokista pankreas maka lesi kistik ini diabaikan.

Manajemen terhadap pseudokista pancreas bervariasi dan banyak kontroversi karena belum ada studi pasti yang dapat menyimpulkan terapi terbaik karena kelangkaan kasus ini. Pada umumnya terapi dapat dibagi menjadi 2 bagian besar yaitu non-operatif dan operatif.⁷

Terapi non-operatif dapat dilakukan pada pasien dengan pseudokista pancreas yang kecil tanpa adanya kesulitan pemberian makan dan keadaan umum penderita yang baik. Diharapkan pada pasien seperti ini pseudokista pancreas akan mengalami resolusi dalam waktu 3 bulan sehingga tidak diperlukan adanya operasi untuk mendrainase isi pseudokista pancreas. Pada periode ini pasien dipuasakan total, abdomen didekompresi dengan NGT, lalu diberikan makanan bertahap dari cair sampai padat, ditunjang dengan pemberian nutrisi parenteral. Beberapa literature menyarankan diberi ocreotide asetat untuk menstimulasi pankreas.^{8,9} pada pasien ini tidak diberikan karena tidak ada sangkaan pada trauma pankreas preoperatif.

Terapi operatif dapat dibagi lagi menjadi dua bagian besar yaitu drainase eksterna dan drainase interna. Drainase eksterna dengan menggunakan jarum sudah dilaporkan oleh Windle et al sejak tahun 1983.¹⁰ Drainase eksterna sudah mulai ditinggalkan, karena angka rekurensinya tinggi (22-24% muncul kembali pseudokista setelah drain dicabut) dengan kemungkinan komplikasi yang lebih banyak yaitu iritasi kulit dan obstruksi pada drain.¹ Saat ini drainase eksterna kembali populer dan dipertimbangkan pada pasien dengan kondisi umum yang buruk dan tidak dapat menjalani operasi besar seperti eksplorasi via laparotomy (open surgery) atau laparoscopy sehingga dapat dilakukan drainase eksterna dengan panduan USG. USG membantu melokalisasi pseudokista pankreas lalu operator memasukkan drain dari kulit masuk kedalam pseudokista pankreas dan kemudian difiksasi.⁷

Drainase interna saat ini lebih banyak dipilih, namun terapi ini harus menunggu dinding pseudokista menjadi matur yaitu 3 bulan pasca trauma. Pada drainase interna ini dilakukan penyambungan antara dinding pseudokista dengan gaster (*cystgastrostomy*) atau pseudokista dengan duodenum (*cystjejunostomy*) sehingga membutuhkan dinding kista yang tebal untuk mencegah kebocoran anastomosis, yang dapat berakibat keluarnya isi cairan lambung/ cairan jejunum ke intraabdominal yang dapat menyebabkan komplikasi berkepanjangan (peritonitis, sepsis, dan kematian).¹¹

Saat ini lebih dipilih drainase interna (baik ke gaster maupun ke jejunum) via laparoskopi karena pemulihan pasien yang jauh lebih cepat.^{11,12,13}

Pada saat ini dengan operasi minimal invasive dengan laparoskopi dan endoskopi, pasien dengan keluhan seperti diatas diagnosis belum jelas dan dimana tidak memungkinkan menunggu sampai 3 bulan dengan pemberian makan yang sulit maka drainase eksternal via laparoskopi dapat menjadi pilihan. Keluhan seperti nyeri pasca operasi akan lebih minimal, dan pemulihan penderita juga akan lebih cepat. Bila diagnosis sudah jelas adanya pseudokista pankreas dan tidak memungkinkan untuk menunggu 3 bulan maka endoskopi juga dapat dilakukan yaitu drainase eksternal melalui endoskopi perkutan dibantu dengan USG seperti sudah dijelaskan diatas.^{7,11,15}

Simpulan

Trauma pankreas harus dipertimbangkan pada kasus trauma tumpul abdomen pada anak terutama daerah epigastrium dan perut kiri atas, sehingga diagnosis pankreatitis dan pseudokista pankreas tidak terlambat disimpulkan. Penanganan drainase eksterna dapat dipertimbangkan pada pasien dengan keadaan umum yang buruk dan pemberian makanan yang intolerable, sementara menunggu dinding kista matur, kemudian dilakukan drainase interna pada pasien.

Referensi

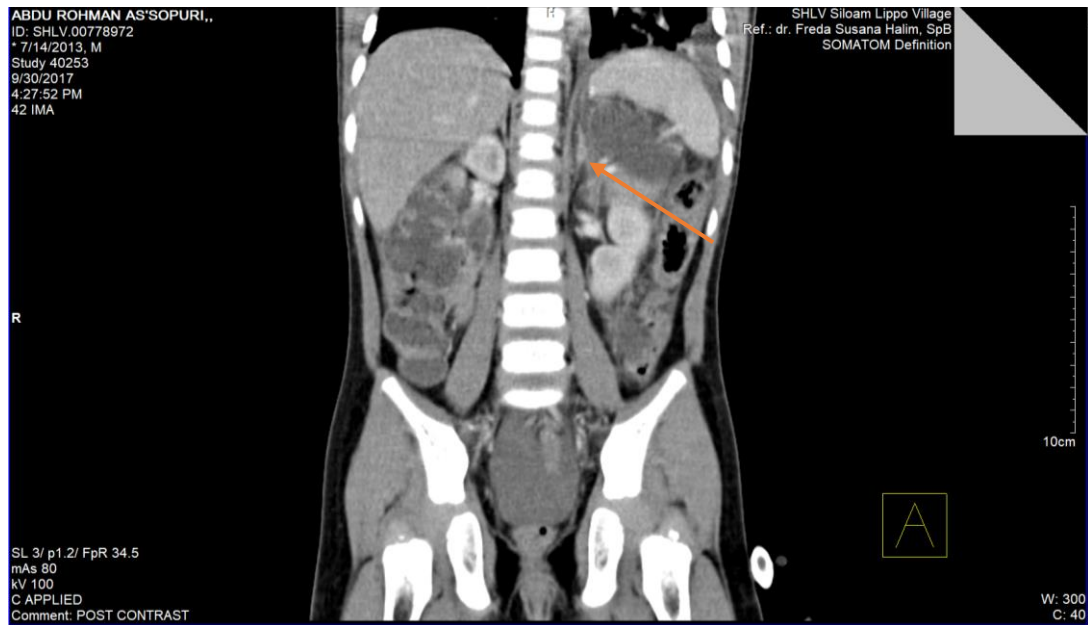
1. D R Cooney and J L Crosfeld. Operative management of pancreatic pseudocysts in infants and children: a review of 75 cases. *Ann Surg*. 1975 Nov; 182(5): 590–596
2. O S Chaurasiya and S Gupta Pancreatic pseudocyst in a child: A case report. *Curr Pediatr Res* 2015; 19 (1 & 2): 55-57
3. Ahearne, Paul M. Pancreatic Pseudocysts. In: Sabiston Jr., David C; Lyerly, H Kim. *Sabiston Essentials of Surgery* (2nd Edition, 419-422). Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company.
4. Herman, Richard; Guire, Ken E; Burd, Randall S; Mooney, David P; Ehlich, Peter F. Utility of amylase and lipase as predictors of grade of injury or outcomes in pediatric patients with pancreatic trauma. *Journal of Pediatric Surgery* 2011;46:923-926.
5. Nijs, Els; Callahan, Michael J; Taylor, George A. Disorders of the pediatric pancreas: imaging features. *Pediatric Radiology* 2005;35:358-373.
6. Ros, PR; Hamrick-Turner, JE; Chiechi, MV; Ros, LH; Gallego, P; Burton, SS. Cystic Masses of the Pancreas. *Radiographics* 1992;12:673-686.
7. Society Of Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Minimally Invasive Approach to Pediatric Pancreatic Pseudocysts [Internet] Walsh, Danielle. Los Angeles : SAGES; 2017 [cited 2017 Dec 30] <https://www.sages.org/wiki/minimally-invasive-approach-to-pediatric-pancreatic-pseudocysts>

8. de Blaauw, I; Winkelhorst, JT; Rieu, PN; van der Staak, FH; Wijnen, MH; Severijnen, RSVM; van Vugt, AB; Wijnen, RMH. Pancreatic injury in children: good outcome of nonoperative treatment. *Journal of Pediatric Surgery* 2008;43:1640-1643.
9. Paul, Michael D; Mooney, David P. The management of pancreatic injuries in children: operate or observe. *Journal of Pediatric Surgery* 2011;46:1140-1143.
10. Windle, R; Finlay, D; Neoptolemos, JP. Needle aspiration in the treatment of pancreatic pseudocyst in childhood. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1983;65:331.
11. Saad, Daniel F; Gow, Kenneth W; Cabbabe, Samer; Heiss, Kurt F; Wulkan, Mark L. Laparoscopic cystogastrostomy for the treatment of pancreatic pseudocysts in children. *Journal of Pediatric Surgery* 2005;40:E13-E17.
12. Seitz, Guido; Warmann, Steven W; Kirschner, Hans-Joachim; Haber, Hans P; Schaefer, Juergen W; Fuchs, Joerg. Laparoscopic cystojejunostomy as a treatment option for pancreatic pseudocysts in children – a care report. *Journal of Pediatric Surgery* 2006;41:E33-E35.
13. Yoder, Suzanne M; Rothenberg, Steven; Tsao, Kuojen; Wulkan, Mark L; Ponsky, Todd A; St. Peter, Shawn D; Ostlie, Daniel J; Kane, Timothy D. Laparoscopic Treatment of Pancreatic Pseudocysts in Children. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*. 2009;19(Supplement1):S37-S40.
14. Makris, Konstantinos I; St. Peter, Shawn D; Tsao, Kuo-Jen; Ostlie, Daniel J. Laparoscopic Intragastic Stapled Cystgastrostomy of pancreatic Pseudocyst in a Child. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques* 2008;18(5):771-773.
15. Kimble, Roy M; Cohen, Ralph; Williams, Stephen. Successful Endoscopic Drainage of a Posttraumatic Pancreatic Pseudocyst in a Child. *Journal of Pediatric Surgery* 1999;34(10):1518-1520.

Media



Gambar 1. Lesi kistik dibawah hepar lobus kiri dan lien pada CT Scan Abdomen dengan kontras potongan transversal (ditunjuk dengan anak panah)



Gambar 2. Lesi kistik dibawah lien pada CT Scan abdomen dengan kontras potongan koronal (ditunjuk dengan anak panah)



Gambar 3. Tampak Pseudokista pankreas dibuka (dinding kista yang masih tipis dan belum matur dipegang dengan pinset) dan tampak hematoma pada dinding pankreas didalamnya (ditunjuk dengan anak panah)

Trigeminal Neuralgia Etiologi, Patofisiologi, dan Tatalaksana

Pricilla Yani Gunawan¹, Annisa Dina¹

¹Departemen Neurologi, Universitas Pelita Harapan, Siloam Hospitals Lippo Village

Abstrak

Neuralgia trigeminal merupakan suatu sindroma nyeri wajah yang terjadi secara berulang dan kronik pada satu sisi wajah mengikuti distribusi cabang syaraf trigeminus dan merupakan sindroma wajah yang sering ditemukan di pelayanan kesehatan. Hal ini dibuktikan dengan prevalensi kasus neuralgia trigeminal yang mencapai 4,3 per 100.000 kasus di seluruh dunia. Sebagai sindroma nyeri wajah, neuralgia trigeminal merupakan sindroma nyeri yang dapat menurunkan kualitas hidup bagi penderitanya, sehingga penyebab neuralgia trigeminal, patofisiologi, dan tatalaksananya penting untuk diketahui dalam pelayanan kesehatan sehari-hari.

Kata kunci: *neuralgia trigeminal, etiologi, patofisiologi, tatalaksana*

Abstract

Neuralgia trigeminal is unilateral, chronic and recurring facial pain syndromes, in which pain is distributed following trigeminal nerve branches and is commonly found in healthcare practice. The prevalence of trigeminal neuralgia is 4,3 / 100.000 case worldwide. As a facial pain syndrome, trigeminal neuralgia is well-known for reducing quality of life of its sufferers, hence the etiology, pathophysiology, and the management of trigeminal neuralgia are important to be recognized in daily clinical practice.

Keywords: *trigeminal neuralgia, etiology, pathophysiology, treatment*

pISSN: 1978-3094 . Medicinus. 2018; 7 (2) : 53 - 60

Definisi

Neuralgia trigeminal atau *Tic Douloureux* merupakan sindrom nyeri wajah yang dapat terjadi secara berulang dan bersifat kronik dimana nyeri umumnya bersifat unilateral mengikuti distribusi sensorik dari nervus kranialis V (nervus trigeminus) dan sering diikuti oleh spasme wajah atau fenomena tic (kontraksi spasmodik berulang dari otot) pada wajah.¹

Epidemiologi

Prevalensi kasus neuralgia trigeminal adalah 4,3 per 100.000 populasi dengan jumlah penderita perempuan : laki-laki adalah 1,74:1. 90% kasus neuralgia trigeminal terjadi pada usia di atas 40 tahun dengan puncak insiden pada usia 60-70 tahun. Kejadian neuralgia trigeminal yang lebih tinggi pada umur 60 – 70 tahun kemungkinan disebabkan oleh perubahan

aterosklerotik pada pembuluh darah orang usia lanjut, sehingga pembuluh darah mengalami elongasi dan berkelok, sehingga dapat mengompresi syaraf sekitar.³

Neuralgia trigeminal lebih sering terjadi di wajah bagian kanan dibandingkan di wajah bagian kiri (rasio 1,5:1) yang kemungkinan disebabkan oleh diameter Foramen Rotundum kanan dan Foramen Ovale kanan yang lebih sempit dibandingkan Foramen Rotundum dan Foramen Ovale kiri.⁴ Cabang maxilla dan mandibulla yang paling sering terlibat sementara cabang optalmikus paling jarang terlibat (<5% dari seluruh kasus). Belum ditemukan alasan mengapa cabang maxilla dan mandibulla merupakan cabang yang sering terlibat.⁵

Etiologi

Penyebab neuralgia trigeminal bersifat multifaktorial. Kebanyakan kasus bersifat idiopatik, namun kompresi radiks Trigeminal oleh tumor dan kelainan vaskular juga dapat menyebabkan Neuralgia trigeminal. *The International Headache Society (IHS)* mengklasifikasikan Neuralgia trigeminal ke dalam dua kategori etiologi⁷:

Pricilla Y. Gunawan 

Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan
Jl. Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;
Email: pricilla.gunawan@uph.edu

Neuralgia trigeminal klasik

Neuralgia trigeminal klasik dianggap memiliki etiologi idiopatik karena tidak ada penyebab gejala yang dapat diidentifikasi (hampir 80% kasus) atau hanya terdapat gambaran kompresi syaraf oleh jaringan vaskular yang umumnya terjadi di sekitar area masuk syaraf trigeminus ke pons. Kompresi nervus trigeminus paling sering disebabkan oleh arteri (64% kasus), dengan arteri superior cerebellar yang paling sering mengompresi syaraf trigeminus (81%), sementara 36% sisanya merupakan kompresi dari vena.

Neuralgia trigeminal simtomatik

Neuralgia trigeminal simtomatik memiliki kriteria klinis yang sama dengan neuralgia trigeminal klasik, tapi ada penyebab lain yang menyebabkan terjadinya gejala, misalnya tumor, vaskular, dan inflamasi. Tumor dapat menyebabkan kompresi pada nervus trigeminus, terutama tumor yang berda di daerah cerebello-pontin, seperti vestibular schwannoma (acoustic neurinoma), glioma pontin, glioblastoma, epidermoid, meningioma, dan tumor lainnya. Penyebab vaskular yang dapat menyebabkan neuralgia trigeminal simtomatik adalah infark pons atau adanya malformasi arteriovena, atau aneurisma di pembuluh darah sekitar nervus trigeminus.

Inflamasi juga dapat mencetuskan neuralgia trigeminal, seperti multiple sclerosis, sarcoidosis, meningitis kronik, atau neuropati akibat penyakit Lyme atau diabetes mellitus. Diabetes mellitus dapat menjadi faktor risiko untuk serangan neuralgia trigeminal melalui proses inflamasi syaraf.⁸ Banyak kasus neuralgia trigeminal dikaitkan dengan proses pencabutan gigi, namun beberapa literatur kedokteran gigi menyebutkan bahwa proses pencabutan gigi tidak menyebabkan neuralgia trigeminal, melainkan neuropati trigeminal akibat rusaknya nervus inferior alveolar saat proses pencabutan gigi, terutama gigi molar bawah yang mengalami impaksi.⁹ Untuk perbedaan antara neuralgia trigeminal dan

neuropati trigeminal akan dijelaskan di kriteria di bagian klasifikasi.

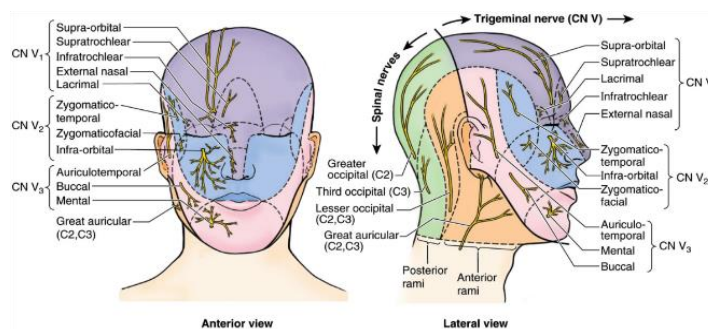
Anatomi

Nervus trigeminus keluar dari lateral mid-pons berupa akar syaraf motoris dan sensoris. Akar syaraf sensoris lebih besar (*portio major nervi trigemini*) dibandingkan akar syaraf motorik (*portio minor nervi trigemini*). Akar syaraf motorik dari nervus Trigeminus akan bercabang mempersyarafi M. Maseter, Temporalis, Pterigoideus Internus et Eksternus, Tensor Timpani, Omohyoideus, dan bagian anterior M. Digastricus, Akar syaraf sensoris menghantarkan impuls nyeri, suhu, raba, dan proprioseptif, yang akan berlanjut menjadi Ganglion Gasseri yang akan melepaskan 3 cabang, yaitu nervus ophthalmicus, nervus maxillaris, dan nervus mandibularis.

Nervus ophthalmicus akan keluar melalui fissura orbitalis superior lalu terbagi menjadi 3 cabang, yaitu nervus frontalis, nervus lakrimalis, dan nervus nasosiliaris. Bersifat sensorik untuk mempersyarafi bagian depan kelopak mata atas, selaput lendir kelopak mata, dan bola mata, juga kulit bagian frontal.

Nervus maxillaris akan berjalan ke depan bawah sinus kavernosus lalu terbagi dalam beberapa cabang; sebagian menjadi rami meningeal media dan sisanya memasuki foramen rotundum. Dari foramen rotundum, nervus ini menyebrangi fossa pterigopalatina dan terbagi atas cabang N. Zygomaticus Temporalis dan N. Zygomaticus Fascialis. Keseluruhan Nervus Maxillaris mempersyarafi gigi atas, bibir atas, rongga hidung dan sinus maxillaris.

Nervus mandibularis bersifat motoris dan sensoris yang awalnya terpisah namun bersatu setelah memasuki foramen ovale. Nervus Mandibularis akan mempersyarafi otot pengunyah, dan mempersyarafi gigi bawah, gusi bawah, dan bibir bawah, juga kulit daerah temporal dan dagu.⁶

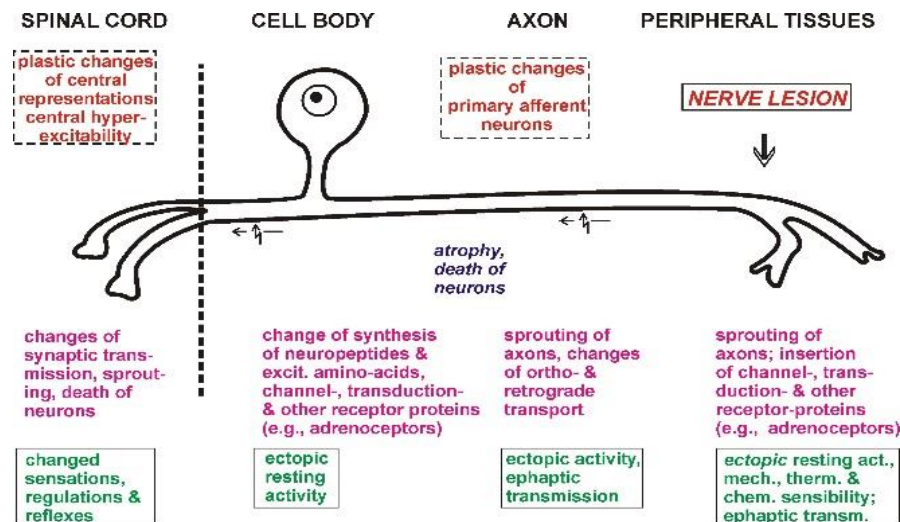


Gambar 1. Distribusi nervus trigeminus

Patofisiologi

Patofisiologi neuralgia trigeminal masih kontroversial. Umumnya, pada sebagian besar kasus (85%) tidak ada kelainan struktural pada neuralgia trigeminal, namun pada sebagian kasus ditemukan adanya kompresi nervus trigeminal oleh arteri atau vena di tempat masuk nervus menuju pons. Kompresi menyebabkan rusaknya myelin (demyelinasi).

Demyelinasi menyebabkan hilangnya *barrier* antar serat syaraf sehingga terjadi kegagalan inhibisi pada nukleus inti syaraf yang mengakibatkan aksi ektopik dan terjadinya mekanisme re-entry yang menyebabkan amplifikasi dari input sensoris sehingga sentuhan ringan seperti bercukur dapat menyebabkan rasa nyeri paroksismal pada neuralgia trigeminal (Gambar 2).⁶



Gambar 2. Gambaran skematik sel saraf dan lokasi kerusakannya

Manifestasi Klinis

Gejala yang sering dikeluhkan adalah nyeri wajah unilateral yang bersifat episodik, spontan, menusuk, dan seperti tersengat listrik pada daerah yang dipersyarafi oleh cabang nervus trigeminus. Nyeri bersifat progresif dalam beberapa detik sehingga menimbulkan ekspresi kesakitan pada pasien, lalu menghilang. Nyeri tidak pernah menjalar dari satu sisi ke sisi lain tapi dapat dirasakan bilateral dan banyak ditemukan pada kasus *multiple sclerosis*.⁷ Pada kasus neuralgia trigeminal, area pencetus dan faktor pencetus sangat penting untuk digali. Neuralgia trigeminal dapat dicetuskan oleh menyentuh wajah seperti mencuci muka, berbicara, tersenyum, mengunyah, menyikat gigi, dan bercukur. Pada 60% kasus trigeminal neuralgia terdapat area pencetus yang dapat berada di sekitar hidung dan mulut dan selalu berada di sana sehingga pasien dapat menunjuk area tersebut dan akan menghindari area tersebut. Walaupun tidak semua neuralgia trigeminal memiliki area pencetus, namun adanya area pencetus merupakan suatu patognomonik untuk trigeminal neuralgia.

Pemeriksaan fisik umumnya tidak menunjukkan penemuan apapun, kecuali dilakukan setelah nyeri muncul. Setelah nyeri muncul dapat terjadi penurunan fungsi sensorik pada daerah nyeri. Pemeriksaan fisik yang dilakukan harus mencakup pemeriksaan telinga, mulut, gigi, dan *temporomandibular joint* untuk menyingkirkan penyebab nyeri wajah lainnya. Jika neuralgia trigeminal merupakan sekunder dari penyakit lain, misal *multiple sclerosis*, dapat ditemukan defisit neurologis dari pemeriksaan fisik, seperti penurunan tajam penglihatan, ataxia, dan lainnya.

Pada pemeriksaan penunjang dapat dilakukan ronsen pada sendi temporomandibular atau modalitas imaging lainnya seperti CT Scan atau MRI, terutama jika pada pasien terdapat abnormalitas dari pemeriksaan fisik telinga, hidung, tenggorokan, mulut, atau didapatkan defisit neurologis. CT Scan atau MRI sangat dianjurkan untuk kasus neuralgia trigeminal di bawah 40 tahun untuk menyingkirkan penyebab sekunder, seperti *multiple sclerosis* atau dapat dilakukan juga tes elektrofisiologi pada nervus trigeminal.

Klasifikasi

1. Berdasarkan etiologi
The International Headache Society (IHS) mengklasifikasikan neuralgia trigeminal ke dalam dua kategori:

Neuralgia trigeminal klasik
Tidak ada penyebab gejala yang dapat diidentifikasi selain dari kompresi vaskular.

Neuralgia trigeminal simptomatis
Gejala Neuralgia trigeminal yang disebabkan oleh penyebab lain.

2. Berdasarkan gejala

Tipikal
Nyeri wajah unilateral dengan kualitas tajam, menusuk, dan sensasi tertinggal (*lingering aftersensation*) yang berlangsung beberapa detik, dengan periode refrakter dan nyeri tidak berkelanjutan.

Atipikal
Nyeri wajah unilateral dengan kualitas tajam, menusuk, dengan sensasi tertinggal (*lingering aftersensation*), terbakar, atau tersengat, dimana nyeri berlangsung beberapa detik (sedikit lebih lama dari nyeri tipikal) dengan periode refrakter dan nyeri yang terus menerus tapi tidak parah.

Kriteria Diagnosis

Kriteria neuralgia trigeminal berdasarkan *International Headache Society (IHS)*⁶:

1.a Kriteria Neuralgia Trigeminal Klasik:

- A. Serangan nyeri paroksismal beberapa detik sampai 2 menit melibatkan 1 atau lebih cabang nervus trigeminus dan memenuhi kriteria B dan C.
- B. Nyeri paling tidak memiliki salah satu dari karakteristik berikut:
Kuat, tajam, superfisial, atau rasa menikam.
Dicetuskan dari area pencetus atau dengan faktor pencetus.

C. Jenis serangan stereotipik pada tiap individu.

D. Tidak ada defisit neurologis.

E. Tidak berkaitan dengan gangguan lain.

1.b Kriteria Neuralgia Trigeminal Simtomatik:

- A. Serangan nyeri paroksismal beberapa detik sampai 2 menit dengan atau tanpa adanya nyeri di antara paroksisme, melibatkan 1 atau lebih cabang nervus trigeminus dan memenuhi kriteria B dan C.
- B. Nyeri paling tidak memiliki salah satu dari karakteristik berikut:
 - Kuat, tajam, superfisial, atau rasa menikam.
 - Dicetuskan dari area pencetus atau dengan faktor pencetus.
 - Jenis serangan stereotipik pada tiap individu.
 - Ada lesi kausatif selain kompresi vaskular yang diperlihatkan oleh pemeriksaan khusus dan/atau eksplorasi fossa posterior.

Klasifikasi Liverpool

Tipikal

Nyeri wajah unilateral dengan kualitas tajam, menusuk, dan sensasi tertinggal (*lingering aftersensation*) yang berlangsung beberapa detik, dengan periode refrakter dan nyeri tidak berkelanjutan

Atipikal

Nyeri wajah unilateral dengan kualitas tajam, menusuk, dengan sensasi tertinggal (*lingering aftersensation*), terbakar, atau tersengat, dimana nyeri berlangsung beberapa detik (sedikit lebih lama dari nyeri tipikal) dengan periode refrakter dan nyeri yang terus menerus tapi tidak parah. Perbandingan antara neuralgia trigeminal berdasarkan kriteria IHS dan Liverpool dan trigeminal neuropati Liverpool.¹

Tabel 1. Perbandingan karakteristik Neuralgia Trigeminal berdasatrkan beberapa kriteria diagnosis

	Neuralgia Trigeminal IHS	Tipikal (Liverpool)	Atipikal (Liverpool)	Trigeminal Neuropati (Liverpool)
Tempat	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral atau bilateral
Kualitas nyeri	Tajam, menusuk, terbakar, superfisial	Tajam, menusuk, <i>lingering aftersensation</i>	Tajam, menusuk, <i>lingering aftersensation</i> , terbakar, atau tersetrum.	Tumpul atau tajam, tersetrum, nyeri yang bertahan dengan rasa menusuk (shooting sensations superimposed).
Durasi nyeri	Brief	A few seconds	Several seconds	Any duration, usually hours.
Durasi paroxsimal	Dalam beberapa detik hingga 2 menit	Beberapa detik hingga beberapa menit	Beberapa detik hingga beberapa menit	Terus menerus
Periode refrakter	Ya	Ya	Ya	No
Alodinia	Di area pemicu terbatas	Di area pemicu yang kecil	Di area pemicu yang kecil	Area alodinia yang besar
Nyeri berkelanjutan	Tidak	Tidak	Tidak	Fitur dominan
Fitur lain	Sedikit merah	Vasodilatasi, bengkak terlihat jika nyeri parah.	Vasodilatasi, bengkak terlihat jika nyeri parah.	Vasodilatasi dan bengkak bervariasi, bisa hadir terus menerus.
Radiasi	Tidak ada selain divisi yang terkena	Tidak ada selain divisi yang terkena	Tidak ada selain divisi yang terkena	Bisa ekstensi ke divisi selain trigeminal.
Faktor pemicu	Makan, berbicara, mencuci muka, menggosok gigi, merokok.	Menyentuh, berbicara, makan, minum, dingin (bukannya panas), dan pergerakan	Menyentuh, berbicara, makan, minum, dingin, terkadang panas juga memicu, pergerakan	Seperti atipikal neuralgia trigeminal.
Variabilitas nyeri	<i>Stereotyped</i>	<i>Some variation</i>	<i>Some variation</i>	<i>Definite variation</i>
Kehilangan sensori	Tidak ada	Tidak terdeteksi bedside, tapi tes QST mungkin abnormal.	Tidak terdeteksi bedside, tapi tes QST mungkin abnormal.	Prominen, dapat dengan mudah terdeteksi bedside.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding Neuralgia trigeminal dirangkum dalam tabel 2.

Tabel 2. Diagnosis Banding Neuralgia Trigeminal beserta gejala klinis yang membedakan

Cluster headache	Durasi nyeri lebih lama (15-180 menit) Orbita atau supraorbital Disertai gejala otonom
Migraine	Durasi nyeri lebih lama (6-72 jam) dengan fotofobia atau fonofobia, dan riwayat keluarga.
Nyeri dental	Terlokalisir, diperburuk dengan menggigit atau suhu, terdapat abnormalitas dari pemeriksaan fisik.
Giant cell arteritis	Nyeri persisten di daerah temporal, bilateral, dan terdapat <i>jaw claudication</i> .
Glossopharyngeal neuralgia	Nyeri pada lidah, mulut, atau tenggorokan, dipicu oleh berbicara, menelan, atau mengunyah.
Postherpetic neuralgia	Nyeri terus menerus, tingling, riwayat herpes zoster, sering menyerang N. Ophthalmicus.
Otitis Media	Nyeri telinga dan ditemukan abnormalitas pada pemeriksaan fisik.
Temporomandibular joint syndrome	Nyeri persisten dan terlokalisir, abnormalitas rahang.

Prognosis

Neuralgia trigeminal tidak menyebabkan kematian, namun dapat memengaruhi kualitas hidup secara signifikan jika tidak terkontrol dan dapat menyebabkan depresi karena membuat penderita harus membatasi banyak kegiatan pemicu. Setelah serangan pertama, penderita neuralgia trigeminal mungkin akan mengalami remisi berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun, namun akan terjadi eksaserbasi yang lebih sering, pemicu yang lebih mudah, dan peningkatan nyeri eksaserbasi jika tidak terkontrol.⁷

Prediktor dari neuralgia trigeminal adalah melalui pengukuran ada tidaknya defisit sensori, unilateral atau bilateral, umur, respon terhadap pengobatan, dan distribusi nyeri. Respon minim terhadap pengobatan dan distribusi nyeri di N. Ophthalmicus merupakan prediktor prognosis yang lebih buruk.

Tatalaksana

1. Non-medikamentosa

- Edukasi

Edukasi pasien untuk menghindari maneuver yang memicu rasa nyeri dan edukasi mengenai perjalanan penyakit, bahwa dapat terjadi remisi dalam beberapa bulan dan kemungkinan untuk terjadi rekurensi yang lebih sering dan kemungkinan penambahan obat. Edukasi juga mengenai efek samping obat terutama antikonvulsan yang dapat menyebabkan ataksia, sedasi, dan memengaruhi fungsi hati, serta edukasi pasien untuk mengetahui gejala-gejala dari efek samping obat.

- Prosedur perkutan (misal: *Percutaneous Retrogasserian Glycerol Rhizotomy*)

Terdapat beberapa metode perkutan untuk pengobatan neuralgia trigeminal, di antaranya adalah Trigeminal Gangliolysis (PRTG), Percutaneous Retrogasserian Glycerol Rhizotomy (PRGR) dan Percutaneous Balloon Microcompression (PBM). Pada PRTG, dilakukan pemanasan ganglion dengan panas sehingga syaraf menjadi kebas. Prosedur ini diterima di seluruh dunia, karena pasien sadar saat prosedur dilakukan, pulih dengan cepat, dan prosedur hanya memakan waktu sehari, namun angka kekambuhan mencapai 25% dan terkadang terdapat komplikasi seperti kelemahan rahang atau anestesia kornea.

Pada PRGR, jarum spinal menembus muka ke sisterna trigeminal, dimana pada jarum terdapat sisternogram yang diisi material kontras larut air. Kontras larut air kemudian dikeluarkan dan dimasukkan pula anhydrous glycerol, kemudian pasien diminta untuk duduk selama 2 jam untuk ablasi syaraf yang lebih sempurna. PRGR memiliki tingkat keberhasilan tinggi dan tingkat rekurensi yang lebih rendah.

Pada PBM, operator memasukan kateter balon melalui foramen ovale ke daerah ganglion dan balon dikembangkan selama 1-10 menit. Tingkat rekurensi sesudah prosedur lebih rendah dibandingkan PRTG. Pada Prosedur ini diutamakan bagi pasien usia lanjut yang tidak mendapatkan hasil yang baik dengan farmakoterapi.

- Bedah (misal: *microvascular decompression*)

Terdapat beberapa metode bedah, seperti microvascular decompression dan rhizotomy, tapi microvascular decompression merupakan metode yang sering digunakan.

Microvascular decompression biasa dilakukan pada pasien yang usianya lebih muda dan lebih sehat, terutama pasien dengan nyeri yang terisolasi di cabang optalmik atau di ketiga cabang nervus trigeminus, atau pasien dengan neuralgia trigeminal sekunder. Prosedur ini membutuhkan anestesi total. *Microvascular decompression* dilakukan dengan membuka lubang di area mastoid dan membebaskan nervus trigeminus dari kompresi atau lilitan pembuluh darah dan memasang Teflon di antara nervus dengan pembuluh darah / sumber kompresi. Tingkat kesembuhan mencapai 80% dan tingkat rekurensi termasuk yang paling rendah di antara semua prosedur invasif untuk intervensi nyeri (tingkat rekurensi 20% dalam 1 tahun, 25% dalam 5 tahun).

- Radiasi (misal: *gamma-knife surgery*)

2. Medikamentosa

- Farmakoterapi

Farmakoterapi harus dimulai paling dulu sebelum terapi invasif lainnya. Karbamazepine adalah obat pilihan dalam mengatasi neuralgia trigeminal, sementara lamotigrine dan baclofen merupakan obat lini kedua. Penggunaan obat tunggal dapat memberikan remisi, namun jika terjadi rekurensi, penggunaan 2-3 obat dapat dipertimbangkan.

Berikut agen dan dosis yang dapat digunakan dalam mengobati neuralgia trigeminal:

a. Karbamazepin 100 – 600 mg/hari

Karbamazepin merupakan pilihan utama dalam mengobati neuralgia trigeminal. Karbamazepin berfungsi untuk menurunkan *recovery rate* dari *voltage-gated sodium channel* dan mengaktivasi sistem penghambat impuls. Efek samping karbamazepin cukup banyak, mulai dari supresi sistem hematologi yang paling sering bermanifestasi sebagai leukopenia, ketidakseimbangan elektrolit berupa hiponatremia, *dizziness*, gangguan memori, dan gangguan fungsi hati. Karbamazepin memiliki interaksi dengan warfarin, sehingga tidak disarankan untuk digunakan bersamaan. Karbamazepin memiliki banyak efek samping sehingga jika tidak dapat ditoleransi, karbamazepin bisa digantikan oleh okskarbazepin.

b. Okskarbazepin 300 – 2400 mg/hari.

Okskarbazepin dapat digunakan sebagai pengganti apabila karbamazepin tidak bisa ditoleransi, karena efek samping yang lebih sedikit. Okskarbazepin bekerja dengan

memblokir *voltage-gated sodium channel* dan memodulasi *voltage-gated calcium channel*. Efek samping yang mungkin terjadi adalah *dizziness* dan gangguan memori.

c. Baklofen 60 – 80 mg/hari

Baklofen merupakan obat pilihan lini kedua dalam mengobati neuralgia trigeminal yang berkerja dengan memfasilitasi inhibisi segmental pada kompleks trigeminal. Efek samping baklofen berupa sulit konsentrasi, *dizziness*, tremor, dan juga ataxia.

d. Lamotrigin 100 – 400 mg/hari

Lamotrigin merupakan obat pilihan lini kedua, bersama dengan baclofen, dalam mengobati neuralgia trigeminal yang berkerja menghambat *voltage-gated sodium channel* yang akan menstabilisasi membrane neural. Efek samping lamotrigin adalah ataxia, muntah, konstipasi, dan ruam.

e. Pregabalin 150 – 300 mg/hari

f. Gabapentin 1200 – 3600 mg/hari

g. Fenitoin 200 – 400 mg/hari

h. Topiramamat 150 – 300 mg/hari

Referensi

1. Srivastava, Rahul et al. Diagnostic criteria and management of trigeminal neuralgia: A review. *Asian Pac. J. Health Sci.*, 2015; 2(1): 108-118
2. Cruccu, Giorgio et al. "Trigeminal Neuralgia: New Classification and Diagnostic Grading for Practice and Research." *Neurology* 87.2 (2016): 220–228. *PMC*. Web. 16 May 2017.
3. Childs A, Meaney J, Ferrie C. Neurovascular compression of the trigeminal and glossopharyngeal nerve: three case reports. *Arch Dis Child* 2000;82:311-315.
4. Neto H, Camilli J, Marques M. Trigeminal neuralgia is caused by maxillary and mandibular nerve entrapment: Greater incidence of right-sided facial symptoms is due to the foramen rotundum and foramen ovale being narrower on the right side of the cranium. *Medical Hypotheses*. 2005;65(6):1179-1182.
5. Bangash TH. Trigeminal Neuralgia: Frequency of Occurrence in Different Nerve Branches. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2011;1(2):70-72. doi:10.5812/kowsar.22287523.2164.
6. Netter, Frank H., John T. Hansen, and David R. Lambert. *Netter's Clinical Anatomy*. Carlstadt, N.J.: Icon Learning Systems, 2005.
7. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ* 2015;350:h1238.

8. Xu Z, Zhang P, Long L. Diabetes mellitus in classical trigeminal neuralgia: A predisposing factor for its development. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;Dec(151):70-72.
9. Peñarrocha M, Peñarrocha D, Bagán JV, Peñarrocha M. Post-traumatic trigeminal neuropathy. A study of 63 cases. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal.* 2012;17(2):e297-e300. doi:10.4317/medoral.17401.
10. Janig, W., Kirillova I. Chronic nerve injury models. In: Handwerker, H.O., Arendt-Nielsen, L., (eds.) *Models for Translation Pain Research.* IASP Press Seattle, pp. 81-97. (2013)

Epilepsi Dalam Kehamilan

Fidelia¹, Julita D. L. Nainggolan²

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan

² Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan

Abstrak

Epilepsi merupakan salah satu kondisi neurologis yang paling sering ditemukan pada ibu hamil, dengan prevalensi 0,5-1%. Telah dilaporkan bahwa sebanyak 12 dari 14 kasus kematian ibu yang terjadi sejak tahun 2009 hingga 2012, diklasifikasikan sebagai *sudden unexpected death in epilepsy* atau SUDEP dengan kondisi kejang yang tidak terkontrol dengan baik yang merupakan faktor penyebab utama. Perubahan fisiologis selama kehamilan dapat berpengaruh terhadap farmakokinetik dari obat antiepileptik sehingga dapat menimbulkan bangkitan kejang pada wanita dengan epilepsi yang sedang hamil. Angka kejadian fetal loss akibat pengaruh epilepsi atau obat antiepileptik cenderung rendah. Pengaruh obat antiepileptik terhadap kehamilan dapat berakibat pada malformasi kongenital mayor, perkembangan neurokognitif yang terganggu, risiko obstetrik, dan komplikasi perinatal.

Kata kunci: epilepsi, kehamilan

Abstract

Epilepsy is one of the most common neurological conditions in pregnant women, with a prevalence of 0.5-1%. It has been reported that as many as 12 out of 14 cases of maternal deaths occurring from 2009 to 2012, it was classified as *sudden unexpected death in epilepsy* or SUDEP with a condition that was not well controlled which was a major contributing factor. Physiological changes during pregnancy can affect the pharmacokinetics of antiepileptic drugs so that they can cause seizures in women with epilepsy who are pregnant. The incidence of fetal loss due to the influence of epilepsy or antiepileptic drugs tends to be low. The effect of antiepileptic drugs on pregnancy can result in major congenital malformations, impaired neurocognitive development, obstetric risk, and perinatal complications.

Keywords: epilepsy, pregnancy

pISSN: 1978-3094 . Medicinus. 2018; 7 (2) : 61 - 69

Pendahuluan

Epilepsi merupakan salah satu kondisi neurologis yang paling sering ditemukan pada ibu hamil, dengan prevalensi 0,5-1%.¹ Di Amerika Serikat, sebanyak 3-5 kasus dari 1000 kelahiran merupakan kelompok wanita dengan epilepsi.² Sedangkan dari semua wanita hamil didapatkan antara 0,3%-0,5% penyandang epilepsi.³ Risiko kematian dari kehamilan wanita dengan riwayat epilepsi adalah sepuluh kali lipat lebih tinggi dari wanita tanpa riwayat epilepsi. Telah dilaporkan bahwa sebanyak 12 dari 14 kasus kematian ibu yang terjadi sejak tahun 2009 hingga 2012, diklasifikasikan sebagai *sudden unexpected death in epilepsy* atau SUDEP dengan kondisi kejang yang tidak terkontrol dengan baik yang merupakan faktor penyebab utama.¹

Epilepsi

Definisi epilepsi secara konseptual adalah gangguan di otak yang ditandai dengan faktor predisposisi menetap untuk mengalami kejang selanjutnya dan terdapat konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial dari kondisi ini.⁴ Definisi praktikal dari epilepsi adalah:

1. Terdapat dua atau lebih kejadian kejang tanpa provokasi yang terpisah lebih dari 24 jam.
 2. Terdapat satu kejadian kejang tanpa provokasi namun risiko kejang selanjutnya sama dengan risiko rekurensi umum (mencapai 60%) setelah dua kejang tanpa provokasi dalam 10 tahun mendatang.
- diagnosis dari sindrom epilepsi berdasarkan pemeriksaan EEG.

Etiologi Epilepsi

Menurut *International League Against Epilepsy* atau ILAE, etiologi epilepsi dapat dibagi menjadi 3 kategori yaitu idiopatik, simtomatik, dan kriptogenik.

Julita D. L. Nainggolan (✉)

Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan
Jl. Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;
Email: julita.nainggolan@uph.edu

Pada epilepsi idiopatik, epilepsi disebabkan oleh faktor genetik yang dominan, tidak terdapat abnormalitas pada neuroanatomi atau neuropatologi.

Pada epilepsi simtomatik, epilepsi pada kategori ini merupakan epilepsi yang dapat bersifat genetik atau yang didapat (*acquired*), dimana terdapat hubungan dengan abnormalitas anatomi atau patologi, dan atau manifestasi klinis yang indikatif terhadap penyakit atau kondisi yang melatarbelakangi. Pada kategori ini, gangguan perkembangan dan kongenital yang berhubungan dengan perubahan patologi serebral. Epilepsi kriptogenik termasuk dalam epilepsi simtomatik, namun penyebabnya tidak dapat diketahui.⁶

Mekanisme Epileptogenesis

Aktivitas kejang fokal dapat terjadi di daerah korteks dan kemudian menyebar ke daerah lain. Dalam hal ini terdapat dua fase yaitu inisiasi kejang dan propagasi kejang. Fase inisiasi melibatkan adanya *action potential burst* dengan frekuensi tinggi dan hipersinkronisasi. Rekrutmen dari beberapa neuron akan menimbulkan propagasi dari aktivitas kejang melalui koneksi kortikal yang lokal dan bisa menyebar ke area lain melalui *corpus calosum*.

Epileptogenesis adalah transformasi dari jaringan saraf yang normal menjadi hipereksitasi. Hal itu akan menginisiasi proses yang menurunkan ambang batas kejang atau *seizure threshold* di regio tersebut hingga akhirnya terjadi kejang spontan. Hipereksitasi lokal akan menyebabkan perubahan struktur yang terjadi seiring waktu berjalan hingga

terbentuk lesi fokal yang menyebabkan kejang.⁷

Status Epileptikus

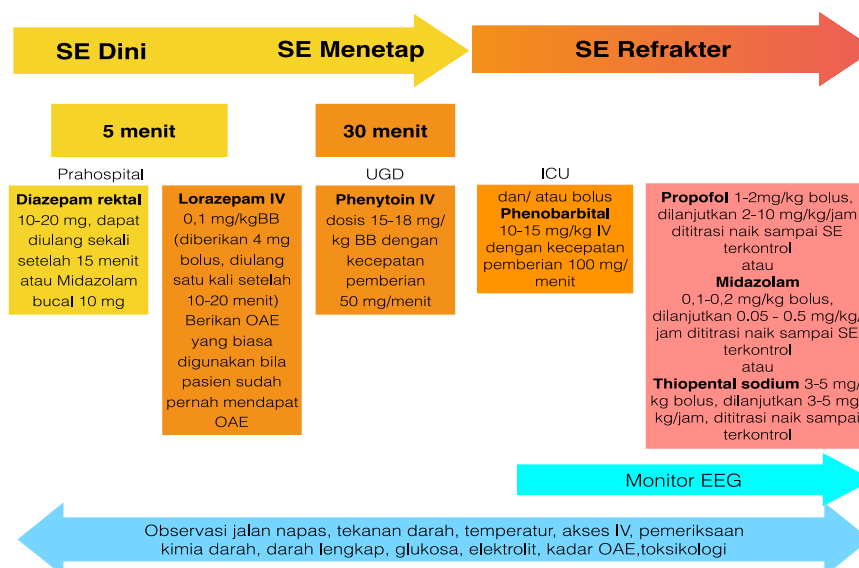
Menurut *International League Against Epilepsy* atau ILAE, status epileptikus adalah kondisi yang berlangsung akibat gagalnya mekanisme terminasi dari kejang atau dari mekanisme inisiasi kejang yang menyebabkan bangkitan kejang dengan durasi yang panjang. Status epileptikus (SE) merupakan:

1. aktivitas bangkitan konvulsif yang berlangsung selama 5 -10 menit, atau
2. dua bangkitan atau lebih dan diantara bangkitan-bangkitan tadi tidak terdapat pemulihan kesadaran.

Penanganan bangkitan konvulsif harus dimulai bila bangkitan konvulsif sudah berlangsung lebih dari 5-10 menit. SE merupakan keadaan kegawatdaruratan yang memerlukan penanganan dan terapi segera guna menghentikan bangkitan (dalam waktu 30 menit).⁸ Alur tatalaksana pada status epileptikus dapat dilihat pada Gambar 1.

Pengaruh Kehamilan Terhadap Epilepsi

Kehamilan berhubungan dengan perubahan fisiologis, endokrin, dan psikologikal yang dapat berkontribusi terhadap menurunnya ambang batas kejang atau *seizure threshold*.^{9,10} Pada Tabel 1. dapat dilihat mengenai beberapa kemungkinan penyebab peningkatan frekuensi kejang pada kehamilan. Faktor yang dapat memprediksi frekuensi kejang selama kehamilan adalah frekuensi kejang yang terjadi selama 1 tahun sebelum kehamilan.



Gambar 1. Alur Tatalaksana Status Epileptikus Konvulsif (Dikutip dari Gunadharma et al, Kelompok Studi Epilepsi PERDOSSI, 2014)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Battino et al. (2013), sebanyak 66.6% (n= 2521) wanita dengan riwayat epilepsi bebas kejang selama periode kehamilan. Sedangkan sebanyak 33.4% (n= 1263) mengalami kejang dimana 15,2% mengalami kejang tonik klonik dan 18,2% mengalami kejang non konvulsif. Pada kohort, 70,5% mengalami frekuensi kejang tidak berubah, 12% terjadi frekuensi kejang yang berkurang, dan 15,8% terjadi peningkatan frekuensi kejang. Pada kelompok yang mengalami peningkatan frekuensi kejang, 32% (n=189) mengalami pada trimester ke-2, 39% (n= 229) mengalami peningkatan frekuensi kejang pada trimester ke-3, dan 29% (n= 171) mengalami peningkatan frekuensi kejang di trimester kedua dan ketiga.¹¹

Konsentrasi obat antiepileptik dalam plasma

bisa mengalami fluktuasi akibat perubahan fisiologis dalam proses absorpsi, peningkatan *renal clearance*, *hepatic clearance*, peningkatan pada distribusi volume plasma dan induksi enzim di liver. Pada kehamilan, absorpsi obat dapat terganggu karena berkurangnya tonus dan motilitas gaster. Perubahan pada aktivitas enzim di liver yang berperan dalam metabolisme obat, aliran darah, dan transporter obat dapat mempengaruhi *hepatic clearance* dari obat antiepileptik. Hal ini menjadi sangat penting karena beberapa obat antiepileptik dimetabolisme oleh *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) sitokrom P450 reduktase, *uridine diphosphatase glucose* (UDP) glukoronosiltransferase, dan kemudian diekskresikan lewat ginjal.

Tabel 1. Mekanisme Penyebab Peningkatan Frekuensi Kejang pada Kehamilan. (Dikutip dari Thomas SV. *J Postgrad Med*, 2006)¹⁰

Mechanism	Examples
Hormonal	Change in levels of estrogens and progesterone
Metabolic	Increased water and sodium retention
Psychological	Stress, anxiety related to pregnancy, or other causes
Pharmakokinetics	Decrease in serum levels of AED owing to non compliance, delusional effect, or altered drug clearance
Physiological	Sleep deprivation and physical strain

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Reiseinger et al. (2013), penurunan dari *antiepileptic drug level* >35% dari level baseline saat sebelum kehamilan dapat meningkatkan risiko kejang pada beberapa pasien.¹²

Pengaruh Epilepsi Terhadap Kehamilan

Kejang tonik klonik yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko terbesar untuk kejadian SUDEP, yang menjadi penyebab utama dari kematian wanita dengan riwayat epilepsi. *Sudden unexpected death in epilepsy* atau SUDEP merupakan kematian yang tiba-tiba, tidak terduga, non trauma, pada pasien dengan epilepsi dengan atau tanpa bukti terjadinya kejang dan tidak berhubungan dengan status epileptikus.¹³

Menurut penelitian, belum ada yang dapat menunjukkan kejadian kejang parsial sederhana, parsial kompleks, absans, atau mioklonik berbahaya bagi janin. Selain itu, studi prospektif lain juga belum dapat menunjukkan hubungan antara kejang tonik klonik dan malformasi.⁴

Kejang umum pada saat persalinan akan menyebabkan asfiksia transien pada janin. Pada kejang *grand mal*, 15 menit setelah kejang, terjadi bradikardia pada janin, variabilitas berkurang, dan deselerasi. Angka kejadian *fetal loss* akibat pengaruh epilepsi atau obat antiepileptik cenderung rendah.⁴ Pada tabel berikut akan diperlihatkan presentasi klinis dari beberapa jenis kejang dan efeknya terhadap ibu dan janin:

Tabel 2. Manifestasi klinis dari tipe kejang dan efek terhadap ibu dan janin. (Dikutip dari Royal College of Obstetrician and Gynecologists, NICE 2016).¹

Common types of epilepsy/seizures	Clinical presentation	Effects on mother and baby
Tonic-clonic seizures (previously known as grand mal)	Dramatic events with stiffening, then bilateral jerking and a post-seizure state of confusion and sleepiness.	Sudden loss of consciousness with an uncontrolled fall without warning. Associated with a variable period of fetal hypoxia. This seizure type is associated with the highest risk of SUDEP.
Absence seizure	Generalized seizures that consist of brief blank spells associated with unresponsiveness, which are followed by rapid recovery.	Effects mediated through brief loss of awareness although physiological effects are modest. Worsening absence seizures place that woman at high risk of tonic-clonic seizures.
Juvenile myoclonic epilepsy	Myoclonic jerks are the key feature of this form of epilepsy and often precede a tonic-clonic convulsion. These jerks present as sudden and unpredictable movements and represent a generalized seizure.	Occurs more frequently after sleep deprivation and in the period soon after waking or when tired. The sudden jerks may lead to falls or to dropping of objects, including the baby.
Focal seizures (previously defined as "complex partial" if seizures impair consciousness and "simple partial" if consciousness not impaired)	Symptoms are variable depending on the regions and networks of the brain affected. Within an individual, the attacks are recognizable and stereotypical. Seizures may impair consciousness. Primary focal seizures can undergo secondary generalization. An aura is a primary focal seizure.	Impairment of consciousness increases risk of injury such as long bone fracture, dental or head injury, electrocution or burns compared with if consciousness is retained (an epileptic aura only). They can be associated with a variable period of hypoxia and risk of SUDEP.

Pengaruh Obat Antiepileptik Terhadap Kehamilan Malformasi kongenital mayor

Malformasi kongenital mayor merupakan abnormalitas atau kelainan struktural dari aspek surgikal, medikal, fungsional, atau kosmetika, yang terjadi selama masa organogenesis pada trimester pertama.

Sekarang dinyatakan bahwa epilepsi yang tidak ditangani tidak berhubungan dengan meningkatnya angka malformasi kongenital. Monoterapi dihubungkan dengan rendahnya angka defek kongenital bila dibandingkan dengan politerapi.¹⁴ Beberapa efek teratogenik akibat oleh obat antiepileptik dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Efek Teratogenik pada Medikasi Antiepileptik (Dikutip dari Cunningham FG, et al. 2014)¹⁴

Drug (Brand name)	Abnormalities Described	Affected	Embryo-Fetal Risk ^a
Valproate (Depakote)	Neural-tube defects, clefts, cardiac anomalies; associated with developmental delay	10% with monotherapy; higher with polytherapy	Yes
Phenytoin (Dilantin)	Fetal hydantoin syndrome- craniofacial anomalies, fingernail hypoplasia, growth deficiency, developmental delay, cardiac anomalies, clefts	5-11%	Yes
Carbamazepine; oxcarbazepine (Tegretol; Trileptal)	Fetal hydantoin syndrome, as above; spina bifida	1-2%	Yes
Phenobarbital	Clefts, cardiac anomalies, urinary tract malformations	10-20%	Suggested
Lamotrigine (Lamictal)	Increased risk for clefts (Registry Data)	Up to 1% (4 to 10 fold higher than expected)	Suggested
Topiramate (Topamax)	Clefts	2-3% (15 to 20 fold higher than expected)	Suggested
Levetiracetam (Keppra)	Theoretical-skeletal abnormalities; impaired growth in animals	Preliminary observations	Suggested

^a Risk categories from Briggs, 2011; Holmes, 2008; Hunt, 2008; Meador, 2009; Morrow, 2006; US Food and Drug Administration (2011).

Data-data mengenai kejadian malformasi kongenital mayor juga diperoleh dari *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* (NAAPR), *UK Epilepsy and Pregnancy Register*, dan EURAP.⁹

Overall risk tertinggi dari malformasi kongenital mayor 12 minggu setelah lahir dengan pajanan terhadap obat antiepileptik di trimester pertama, yang merupakan data dari NAAPR adalah asam valproate dengan 9,3%.

Dosis asam valproate lebih dari 1500mg/hari akan memiliki risiko malformasi kongenital sebanyak lebih dari 24,2%.

Menurut data *UK Epilepsy and Pregnancy Register* yang melaporkan malformasi kongenital yang terdeteksi pada usia bayi 3 bulan. Dari laporan tersebut, diketahui bahwa lamotrigine dosis tinggi memiliki risiko lebih rendah terhadap kejadian malformasi kongenital bila dibandingkan dengan asam valproate dosis berapapun.

EURAP menunjukkan asam valproate memiliki risiko tertinggi untuk menyebabkan malformasi kongenital dan yang terendah adalah lamotrigine dengan dosis kurang dari 300 mg. Lamotrigine dan levetiracetam dalam monoterapi ataupun politerapi memiliki efek teratogenik yang lebih rendah dan menjadi pilihan untuk manajemen epilepsi selama kehamilan.⁹ Data-data tersebut dapat dilihat lebih lengkap pada Tabel 4.

Tabel 4. Data Registri Malformasi Kongenital Mayor pada Monoterapi Obat Antiepileptik (Dikutip dari Patel SI, Pennell PB. *Ther Adv Neurol Disord* 2016)

AED	NAAPR n = 4899 Hernandez-Diaz et al. (2012) MCM 3 months after birth % (95% CI) (n)	UK Epilepsy and Pregnancy Register n = 3607 Morrow et al. (2006) MCM 6 weeks after birth % (95% CI) (n)	EURAP n = 4540 Tomson et al. (2011) MCM 12 months after birth % (95% CI) (n)
Lamotrigine	2% (1.4-2.8) (31)	3.2% (2.1-4.9) (21)	2.0% (1.19-3.24) (17); <300 mg/day 4.5% (2.77-6.87) (20); ≥ 300 mg/day
Levetiracetam	2.4% (1.2-4.3) (11)	0% (0.0-14.9) (0)	-
Carbamazepine	3% (2.1-4.2) (31)	2.2% (1.4-3.4)	3.4% (1.11- 7.71) (5); <400mg/day 5.3% (4.07-6.89) (56); ≥400mg/day to <1000mg/day 8.7%(5.24-13.39) (18); ≥1000mg/day
Phenytoin	2.9%(1.5-5.0) (12)	3.7% (1.3-10.2) (3)	-
Valproic acid	9.3%(6.4-13.0) (30)	6.2% (4.6-8.2) (44)	5.6% (3.60-8.17) (24); <700mg/day 10.4% (7.83-13.50) (50); ≥700mg/day to <1500mg/day 24.2% (16.19-33.89) (24); ≥1500mg/day
Topiramate	4.2%(2.4-6.8) (15)	7.1%(2.0-22.6) (2)	-
Oxcarbazepine	2.2%(0.6-5.5) (4)	-	-
Gabapentin	0.7%(0.02-3.8) (1)	3.2%(0.6-16.2) (1)	-
Zonisamide	0% (0.0-3.3) (0)	-	-
Clonazepam	3.1%(0.4-10.8) (2)	-	-
Phenobarbital	5.5%(2.8-9.7) (11)	-	5.4% (2.51-10.04) (9); <150mg/day 13.7%(5.70-26.26) (7); ≥150mg/day
Unexposed	1.1%(0.37-2.6) (5)	3.5%(1.8-6.8) (8)	-

CI, confidence interval; EURAP, International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy; NAAPR, North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry

Perkembangan neurokognitif

Obat antiepileptik sampai sekarang masih diobservasi mengenai efek apoptosis neuronal. Efek dari apoptosis tergantung dari dosis yang diberikan dan dapat terjadi pada satu kali paparan dosis tunggal. Beberapa obat antiepileptik seperti carbamazepine, lamotrigine, atau topiramate tidak menginduksi apoptosis pada monoterapi.

Pada politerapi obat antiepileptik memiliki risiko apoptosis yang meningkat. Obat antiepileptik dapat mengganggu sistem neurotransmitter yang bisa berpengaruh terhadap proliferasi dan migrasi neuron.

Blockade dari reseptor NMDA atau peningkatan inhibisi GABA dapat mengganggu neurogenesis dan migrasi sel sehingga dapat menyebabkan dysplasia kortikal dan berkurangnya volume otak serta mengganggu synaptogenesis. Semua perubahan neurotransmitter dan perubahan seluler pada bayi dan anak yang terpapar obat antiepileptik selama dalam kandungan dapat menyebabkan gangguan kognitif. Sampai saat ini, menurut penelitian yang dilakukan oleh Manthey et al. (2005), satu satunya obat antiepileptik yang tidak menyebabkan apoptosis dalam monoterapi dan kombinasi dengan obat lain adalah levetiracetam.¹⁵

Komplikasi perinatal

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Pennell et al. (2012) diketahui bahwa angka kejadian *small gestational age* (SGA) tertinggi adalah pada neonatus yang terpapar dengan asam valproate (14,5%) dan carbamazepine (12,9%). Sementara untuk mikrosefali, angka tertingginya adalah pada neonatus yang terpapar dengan carbamazepine (24%) dan asam valproate (18%).¹⁶

Selain itu, dari penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Artama et al. (2013), ditemukan bahwa neonatus yang lahir dari ibu dengan epilepsi memiliki risiko lebih tinggi untuk skor APGAR yang rendah daripada neonatus dari ibu tanpa epilepsi (OR 1.19, 95% CI 1.04-1.36). Pada wanita dengan epilepsi yang menjalani politerapi obat antiepileptik memiliki risiko 2-3 kali lipat lebih tinggi terhadap komplikasi perinatal. Angka neonatus dengan berat badan lahir rendah banyak pada neonatus yang dengan ibu dalam terapi carbamazepine, levetiracetam, dan klonazepam.¹⁷

Risiko obstetrik

Menurut studi retrospektif yang dilakukan oleh Borthen et al (2011), wanita dengan epilepsi yang menggunakan obat antiepileptik memiliki risiko yang meningkat terhadap beberapa komplikasi obstetrik yaitu terhadap pre eklamsia (OR 5.0, 95% CI 1.3- 19.9), perdarahan pada trimester awal kehamilan (OR 6.4, 95% CI 2.7-15.2), induksi persalinan (OR 2.3, 95% CI 1.2-4.3) dan *sectio caesarea* (OR 2.5, 95% CI 1.4-4.7).¹⁸

Penanganan Kehamilan Dengan Epilepsi

Penanganan antenatal

Dalam penanganan antenatal, dilakukan pemeriksaan pada setiap trimester dan dokumentasi dari kejadian kejang, serta obat antiepileptik apa yang sekarang sedang dikonsumsi dan dosisnya. Pada trimester pertama, tawarkan kepada ibu untuk melakukan skrining terhadap kelainan kromosom seperti *aneuploidy*. Selain itu, dilakukan skrining terhadap alfa fetoprotein pada usia kehamilan 14 hingga 20 minggu. Dilakukan juga pengawasan terhadap level antikonvulsan dalam plasma setiap 1-2 bulan, dan bila terjadi gangguan dalam pengendalian kejang, maka dosisnya perlu disesuaikan. Wanita dengan epilepsi yang sedang hamil juga dianjurkan untuk tidur yang cukup dan patuh terhadap pengobatan epilepsi yang sedang dijalani,

terutama pada trimester akhir, dimana level dari obat antiepileptik berada pada titik terendah.¹⁹

Pada wanita dengan epilepsi juga dilakukan surveilans terhadap kelainan kongenital, dengan menggunakan pemeriksaan *ultrasound* pada usia kehamilan 11 hingga 13 minggu. Pada trimester pertama, diperiksa apakah janin *acrania* atau tidak dan apakah terjadi peningkatan *nuchal translucency*, adanya defek jantung atau tidak. Pada trimester kedua, dilakukan pemeriksaan *ultrasound* untuk skrining defek pada *neural tube*.³ Risiko malformasi kongenital mayor pada janin masih dapat mungkin dikurangi dengan pemberian suplemen asam folat, namun pada kasus wanita dengan epilepsi, masih belum diperoleh cukup data untuk menentukan efektivitasnya. Walaupun demikian, pemberian asam folat tetap direkomendasikan untuk semua wanita usia reproduktif dengan atau tanpa epilepsi sebelum konsepsi dan selama kehamilan dengan dosis 0,4 mg per hari.¹⁹

Odds ratio memiliki janin dengan *small gestational age* pada wanita dengan epilepsi meningkat bila dibandingkan dengan wanita tanpa epilepsi yaitu sebesar 1.26 dan 3,5 kali lipat lebih tinggi pada wanita dengan epilepsi yang terpapar dengan obat antiepileptik sehingga perlu dilakukan *growth scan* serial yang ditawarkan kepada ibu mulai dari usia kehamilan 28 minggu untuk mendeteksi *growth restriction*.¹

Jenis obat antiepileptik yang sedang digunakan jangan diganti bila tujuannya hanya untuk mengurangi risiko teratogenik. Kadar OAE diperiksa setiap awal trimester dan pada bulan terakhir kehamilan dan juga dipantau bila ada indikasi seperti bila terjadi kejang atau ragu terhadap kepatuhan minum obat. Dosis OAE dapat dinaikkan bila kadar OAE turun di bawah kadar OAE sebelum kehamilan. Pada penggunaan asam valproat atau OAE politerapi, dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan kadar alfa-fetoprotein serum (pada minggu 14-16 kehamilan), pemeriksaan ultrasonografi (pada minggu 16-20 kehamilan) dan amnionsentesis untuk pemeriksaan kadar alfa-fetoprotein dan antikolinesterase dalam cairan amnion).

Apabila terdapat abnormalitas pada pemeriksaan diatas, merupakan bahan pertimbangan untuk meneruskan kehamilan atau tidak.²⁰

Beberapa obat antiepileptik dapat memicu kerja enzim yang dapat meningkatkan aktivitas enzim hepatik pada janin, yang mengakibatkan defisiensi vitamin K. Obat tersebut meliputi carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbitone, fenitoin, primidone, dan topiramate.

Obat-obat tersebut dapat memicu degradasi vitamin K pada janin karena dapat menembus plasenta.⁵ Oleh karena itu, dianjurkan untuk memberikan profilaksis antenatal yaitu vitamin K 20mg/hari selama 4 minggu terakhir kehamilan, untuk mencegah risiko perdarahan neonatus. Bila vitamin K tidak diberikan pada periode antenatal, maka dapat diberikan vitamin K 10mg IV dalam waktu 5 menit pada saat partus atau partus prematurus.¹⁹

Penanganan intrapartum

Persalinan merupakan proses yang memiliki risiko tinggi untuk terjadinya rekurensi kejang. Beberapa alasannya adalah bioavailabilitas dan kepatuhan yang buruk terhadap penggunaan obat antiepileptik, kurangnya waktu tidur ibu, kecemasan, dan hiperventilasi saat persalinan. Menurut data EURAP, diketahui bahwa pada wanita dengan epilepsi yang sedang dalam persalinan, angka kejadian kejang adalah sebesar 3,5%. Adanya kejadian kejang pada saat kehamilan trimester awal berhubungan dengan kejadian kejang saat persalinan (OR=4.8 95% CI 2.3-10.0).¹

Pada wanita yang tidak mengonsumsi obat antikonvulsan selama lebih dari 12 jam, memerlukan dosis parenteral. Pada wanita yang memang mengonsumsi obat fenitoin per oral maka dapat dilanjutkan dengan dosis yang sama melalui intravena yang terbagi menjadi beberapa dosis. Untuk dosis awal fenitoin yang diberikan untuk wanita yang menggunakan antikonvulsan lain, diberikan 15-20mg/kg BB dengan dosis rumatan 8mg/kgBB/hari, sekitar 300 mg, dua kali sehari per intravena atau oral.²¹ Kejang yang berlangsung lebih dari 5 menit jarang terjadi dan berisiko untuk progresif menjadi status epileptikus, yang terjadi pada 1% kehamilan pada wanita dengan epilepsi.¹

Belum ada studi mengenai manajemen optimal dari kejang epileptik pada persalinan. Bila terdapat akses intravena, maka diberikan lorazepam 0,1 mg/kg atau diazepam 5-10mg secara intravena sebagai alternatif. Bila tidak ada akses intravena, maka diberikan diazepam 10-20mg per rektal yang dapat diulang 1x setelah 15 menit kemudian, bila ada risiko terjadinya status epileptikus, atau diberikan midazolam 10mg preparat buccal. Bila kejang belum terkendali, maka diberikan fenitoin atau fosfenitoin dengan *loading dose* 10-15mg/kg dengan infus intravena. Setelah ibu distabilisasi, dilakukan monitoring terhadap janin secara kontinu.

Bila denyut jantung janin tidak ditemukan dalam waktu 5 menit, atau kejang rekuren, maka harus terminasi segera.¹

Menurut Mirawati et al. (2014), terapi kejang saat persalinan dapat digunakan diazepam 10mg IV atau fenitoin 15-20mg/kgBB bolus IV diikuti dengan dosis 8mg/kg BB/hari diberikan 2x/hari secara intravena atau oral.²⁰

Dalam hal metode anestesi seperti regional anestesi yaitu epidural, spinal, termasuk metode aman untuk persalinan. Anestesi epidural dipertimbangkan karena dapat meminimalkan faktor presipitasi kejang ketika persalinan seperti *overbreathing*, *sleep deprivation* dan stres emosional. Diamorfin lebih dipilih dibandingkan dengan petidin karena petidin akan dimetabolisme menjadi norpetidin yang bersifat epileptogenik ketika diberikan dalam dosis tinggi pada pasien dengan fungsi ginjal normal.¹ Setelah bayi lahir, maka anjurkan kepada ibu agar bayi diberikan suntik vitamin K intramuskular segera setelah lahir dimana dosisnya adalah 1mg untuk bayi aterm dan 0,5mg untuk bayi dengan berat badan di bawah 1500 gram. Dilakukan observasi terhadap bayi mengenai tanda-tanda depresi nafas dan memeriksa dismorfologi pada bayi.²¹

Penanganan post partum

Periode menyusui

Level obat antiepileptik di dalam plasma ibu dapat mengalami fluktuasi hingga minggu ke-8 post partum dan harus tetap dimonitor. Pada periode menyusui, bila ibu menggunakan obat antiepileptik yang terdapat efek mengantuk, maka perlu dilakukan observasi terhadap bayi yaitu efek sedasi, tidak tertarik untuk minum ASI, peningkatan berat badan yang tidak adekuat.¹⁹ Metode optimal untuk memperkirakan pajanan terhadap obat tersebut adalah dengan mengukur konsentrasi obat pada air susu ibu dan mengalikannya dengan perkiraan *daily intake*. Bila hasilnya kurang dari atau sama dengan 10%, maka terapi obat dengan dosis tersebut termasuk aman. Dari penelitian yang dilakukan oleh Pennell et al. (2007), level estimasi dari carbamazepine, fenitoin, dan asam valproate adalah 3-5% dari dosis terapi dan termasuk aman. Sementara untuk lamotrigine dan levetiracetam sekitar 10% dan gabapentin sekitar 12%.³ Data preliminari mengatakan lamotrigine dan topiramate dapat diekskresikan di dalam air susu ibu (ASI) namun, tidak ditemukan laporan mengenai efek samping.²²

Tabel 5. Metode kontrasepsi yang direkomendasikan bagi wanita dengan epilepsi yang menggunakan OAE (Dikutip dari Royal College of Obstetrician and Gynecologists, 2016)

AED	Combined hormonal methods	Progestogen-only pill	Progestogen-only implant	Progestogen-only injectable	LNG-IUS	Copper IUD
Enzyme-inducing AEDs ^a	3 ^b	3 ^b	2 ^b	Depot medroxyprogesterone acetate-1 Norethisterone enanthate – 2 ^b	1	1
Non-Enzyme-inducing AEDs ^c	1	1	1	1	1	1
Non-Enzyme-inducing AEDs: Lamotrigine	3	1	1	1	1	1

Adapted from Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. *Antiepileptic Drugs and Contraception*. CEU Statement (January 2010).: FSRH;2010.

^a Carbamazepine, eslicarbazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, rufinamide, topiramate.

^b The consistent use of condoms is recommended.

^c Benzodiazepine, ethosuximide, gabapentin, lacosamide, levetiracetam, sodium valproate, tigabine, vigabatrin, zonisamide

UK Medical Eligibility Criteria (UK MEC) Category 1: A condition for which there is no restriction for the use of contraceptive method with the condition or in that circumstance.

UK MEC Category 2: A condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks.

UK MEC Category 3: A condition where the theoretical or proven risks generally outweigh the advantages of using the method. The provision of a method requires expert clinical judgement and or referral to a specialist provider, since use of the method is not usually recommended unless other methods are not available or not acceptable.

UK MEC Category 4: A condition that represents unacceptable health risk if the method is used.

Perawatan bayi

Beberapa hal yang harus diedukasi kepada ibu mengenai perawatan bayi adalah ibu harus mengurangi kegiatan yang berat yang dapat menyebabkan kelelahan, ibu harus istirahat dan waktu tidur yang cukup, serta perlu pendampingan keluarga.²² Dalam periode post partum, penyedia layanan kesehatan harus waspada terhadap risiko kejang postpartum yang dapat diakibatkan oleh kurangnya waktu tidur dan kurangnya kepatuhan berobat. Peran dari penyedia layanan kesehatan sangat penting untuk mengedukasi ibu agar istirahat yang cukup dan patuh terhadap jadwal minum obat.²¹

Kontrasepsi

Penggunaan metode kontrasepsi implant progesterone atau pil progesteron pada wanita dengan epilepsi yang mengkonsumsi obat antikonvulsan yang sifatnya dapat memicu kerja enzim, termasuk tidak *reliable*, namun untuk wanita dengan obat yang lain selain lamotrigine dan yang disebutkan di atas, dapat

digunakan kontrasepsi tersebut. Pil kombinasi yang mengandung kurang dari 50 mikrogram estrogen dapat berhubungan dengan peningkatan insiden *breakthrough bleeding* dan atau kontrasepsi yang gagal dan harus dihindari.¹⁹ Pada Tabel 5. ditunjukkan metode kontrasepsi yang direkomendasikan sesuai jenis OAE.

Kesimpulan

Pengaruh kehamilan terhadap epilepsi adalah dapat meningkatkan frekuensi kejang. Salah satu faktor yang dapat memprediksi frekuensi kejang selama kehamilan adalah frekuensi kejang yang terjadi selama 1 tahun sebelum kehamilan. Beberapa obat antiepileptik, bersifat teratogenik, dan dapat berpengaruh terhadap kehamilan seperti malformasi kongenital, komplikasi perinatal, dan perkembangan neurokognitif, seperti asam valproat, fenitoin, dan carbamazepine. Penanganan epilepsi pada kehamilan yang meliputi penanganan antenatal, intrapartum, dan post partum.

Daftar Pustaka

1. Royal College of Obstetrician and Gynecologists. Epilepsy in Pregnancy: Green Top Guideline No. 68. NICE 2016; 68: p8-27.
2. Harden CL. Management Issues for Women with Epilepsy- Focus on Pregnancy: Obstetrical Complications and Change in Seizure Frequency. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1229-1336.

3. Yerby, M.S. Quality of Life, Epilepsy Advances, And The Evolving Role of Anticonvulsants In Women With Epilepsy. *Neurology* 2000; 55: S23–S31.
4. International League Against Epilepsy. Epilepsy 2015 From Channels to Commissioning: A Practical Guide to Epilepsy. East Sussex: ILAE UK and Epilepsy Society. 2015.
5. Shorvon SD. The Etiologic Classification of Epilepsy. *Epilepsia* 52(6): 1052-1057. 2011.
6. Fisher RS, Cross H, French JA, et al. Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy. Stanford. 2016.
7. Lowenstein DH. Seizure and Epilepsy: In Harrison's Neurology in Clinical Medicine. 3rd ed. McGrawHill. 2013. p 231-256.
8. Gunadharma S, Kustiowati E, Husna M. Terapi: In Kelompok Studi Epilepsi PERDOSSI. Pedoman Tatalaksana Epilepsi. 5th ed. Surabaya: Airlangga University Press. 2014.
9. Patel SI, Pennell PB. Management of Epilepsy During Pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016, Vol. 9(2) 118–129
10. Thomas SV. Management of Epilepsy and Pregnancy. *J Postgrad Med* 2006: 52(1):57-64.
11. Battino, D., Tomson, T., Bonizzoni, E., Craig, J., Lindhout, D., Sabers, A. *et al.* Seizure Control and Treatment Changes in Pregnancy: Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Epilepsia* 2013; 54: 1621–1627.
12. Reisinger, T., Newman, M., Loring, D., Pennell, P. and Meador, K. Antiepileptic Drug Clearance and Seizure Frequency During Pregnancy in Women with Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 29: 13–18.
13. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adams and Victor's Principles of Neurology. 10th ed. McGrawHill: 2014.p318-356.
14. Cunningham FG, Leveno KJ, Spong CY, et al. Williams Obstetrics. 24th ed. McGrawhill 2014: p1189-1191.
15. Manthey, D., Asimiadou, S., Stefovskia, V., Kaindl A.M., Fassbender J., Ikonomidou C. *et al.* Sulthiame but Not Levetiracetam Exerts Neurotoxic Effect in The Developing Rat Brain. *Exp Neurol* 2005; 193: 497–503.
16. Pennell, P., Peng, L., Newport, D., Ritchie, J., Koganti, A., Holley, D. *et al.* Lamotrigine in Pregnancy: Clearance, Therapeutic Drug Monitoring, And Seizure Frequency. *Neurology* 2008;70: 2130–2136.
17. Artama, M., Gissler, M., Malm, H., Ritvanen, A. and the Drug & Pregnancy Group. Effects of Maternal Epilepsy and Antiepileptic Drug Use During Pregnancy On Perinatal Health In Offspring: Nationwide, Retrospective Cohort Study In Finland. *Drug Saf* 2013; 36: 359–369.
18. Borthen, I., Eide, M., Veiby, G., Daltveit, A. and Gilhus, N. Complications During Pregnancy in Women with Epilepsy: Population-Based Cohort Study. *BJOG* 2009;116: 1736–1742.
19. SA Maternal and Neonatal Clinical Network. Policy Clinical Guideline Epilepsy and pregnancy management. Department for Health and Aging, Government of South Australia. 2014; p1-13.
20. Mirawati DK, Winifred K, Frida M. Epilepsi pada Perempuan: In Kelompok Studi Epilepsi PERDOSSI. Pedoman Tatalaksana Epilepsi. 5th ed. Surabaya: Airlangga University Press. 2014.
21. Walker SP, Permezel M, Berkovic SF. The Management of Epilepsy in Pregnancy. *BJOG* 2009; 116: 758-767.
22. Adab N, Chadwick DW. Review Management of Women with Epilepsy During Pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2006; 8:20–25.

PETUNJUK PENULISAN NASKAH

Medicinus, Jurnal Kedokteran Universitas Pelita Harapan, adalah publikasi bulanan yang menggunakan sistem *peer review* untuk seleksi artikel. Medicinus menerima artikel penelitian asli yang relevan dengan bidang kesehatan dan kedokteran, baik yang merupakan ilmu-ilmu dasar maupun terapan/klinik. Medicinus juga memuat tinjauan pustaka, laporan kasus, penyegar ilmu kedokteran, tinjauan buku baru, dan ceramah.

- **Artikel Penelitian**
Berisi artikel tentang hasil penelitian asli dalam ilmu kedokteran dasar atau terapan.
Format terdiri dari **pendahuluan, bahan dan cara kerja/metode, hasil, dan pembahasan.**
- **Tinjauan Pustaka**
Artikel ini merupakan kaji ulang mengenai masalah-masalah ilmu kedokteran dan kesehatan yang mutakhir.
Format terdiri dari **pendahuluan, isi, ringkasan, dan kesimpulan.**
- **Laporan Kasus**
Suatu artikel yang berisi tentang kasus-kasus klinik menarik sehingga baik untuk disebarluaskan kepada rekan-rekan sejawat.
Format terdiri dari **pendahuluan, laporan kasus, dan pembahasan**
- **Penyegar Ilmu Kedokteran**
Artikel ini memuat hal-hal lama tetapi masih up to date.
Format **sama dengan tinjauan pustaka.**
- **Ceramah**
Merupakan suatu tulisan dan laporan di bidang dunia kedokteran/kesehatan yang harus disebarluaskan.
Format **sesuai dengan naskah asli ceramah.**
- **Tinjauan buku baru**
Suatu tulisan mengenai buku baru di bidang kedokteran/kesehatan yang akan menjadi sumber informasi bagi pembaca.
Format terdiri dari **pendahuluan, isi buku dan kesimpulan.**

PETUNJUK UMUM

Naskah yang dikirim belum pernah dipublikasikan dalam majalah ilmiah manapun. Penulis utama harus telah memastikan bahwa seluruh penulis pembantu telah membaca dan menyetujui naskah yang dikirim.

Naskah ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris. Isi artikel tidak menjadi tanggung jawab redaksi. Semua naskah yang dikirimkan ke Medicinus akan dibahas oleh para pakar bidang keilmuan yang bersangkutan (*peer-review*) dan redaksi.

Naskah yang memerlukan perbaikan akan dikembalikan kepada penulis untuk diperbaiki. Semua artikel penelitian yang diterbitkan harus telah mendapatkan **persetujuan komite etik** dan melampirkan ***informed consent*** bila penelitian berkaitan dengan subyek manusia.

PENULISAN ARTIKEL

Naskah lengkap diketik pada kertas berukuran 21x30 cm (kertas A4) dengan dua spasi, jumlah halaman 10-15 lembar. Naskah yang dikirim ke redaksi adalah asli disertai dengan 2 kopi naskah termasuk foto, disket, atau CD. Tuliskan nama file dan program yang digunakan pada label disket atau CD. Artikel dan foto/disket/CD yang dikirim untuk Medicinus harus disertai dengan surat pengantar dan *checklist* yang telah diisi dan ditandatangani oleh seluruh penulis.

HALAMAN JUDUL

Halaman judul harus berisi judul artikel (tidak ada penyingkatan kata), nama lengkap dengan gelar akademik tertinggi, lembaga/institusi penulis, nama dan alamat penulis utama, sumber pendanaan bila dalam bentuk hibah. Judul singkat dengan jumlah maksimal 40 karakter termasuk huruf dan spasi.

ABSTRAK DAN KATA KUNCI

Abstrak untuk artikel penelitian, tinjauan pustaka dan laporan kasus dibuat dalam bahasa Indonesia dan Inggris dengan jumlah 150 – 250 kata. Abstrak hendaknya dibuat ringkas dan jelas sehingga pembaca memahami aspek penting tanpa harus membaca seluruh naskah.
Pilih 3 – 10 kata atau frase pendek yang dapat membantu penyusunan indeks artikel.

TEKS ARTIKEL

Teks artikel harus disusun menurut subjudul yang sesuai, yakni Pendahuluan, Metode, Hasil, dan Diskusi.
Ukuran satuan menggunakan *System International Units* (SI Units), dan jangan menggunakan singkatan yang tidak baku. Singkatan untuk ukuran dibuat sesuai dengan *Style Manual for Biological Sciences*, seperti mm, kcal dll.

TABEL DAN GAMBAR

Setiap tabel harus diberi judul, nomor dengan angka Arab dan diketik 2 spasi. Penjelasan tabel diletakkan pada catatan kaki. Jumlah tabel maksimal 6 buah.
Setiap gambar atau foto harus memiliki identitas nama penulis, nomor, tanda petunjuk bagian “atas” gambar. Tandai juga bagian “depan”. Bila gambar/illustrasi pernah di publikasi maka harus

disertai izin tertulis. Jumlah gambar maksimal 6 buah.

METODE STATISTIKA

Metode statistika yang digunakan diterangkan secara detail pada bagian “Metode” dan metode yang tidak lazim harus didukung dengan rujukannya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih dibatasi pada para profesional yang membantu penyusunan naskah, termasuk pemberi dukungan dana/teknis/dukungan dari institusi.

RUJUKAN

Cara penulisan rujukan mengikuti **kaidah Vancouver** dengan nomor urut sesuai dengan pemunculan dalam keseluruhan teks artikel, bukan menurut abjad. Penggunaan abstrak sebagai rujukan hendaknya dihindari. Apabila akan menggunakan naskah yang telah dikirim tetapi belum diterbitkan sebagai rujukan hendaknya disebut dengan pengamatan yang belum dipublikasikan (*unpublished observations*) dan seizin dengan sumber. Bila menggunakan naskah yang telah diterima tetapi belum terbit pakailah perkataan “*in press*”. Rujukan berupa komunikasi pribadi sebaiknya dihindari.

Contoh menuliskan rujukan :

Buku dan monograf lain

Catatan:

- Bila terdapat enam atau kurang dari enam penulis, anda harus menulis nama semua penulis.
- Bila terdapat tujuh atau lebih penulis, hanya enam penulis pertama yang ditulis dan tambahkan dengan “et al”
- Pada penulisan nama penulis menurut **kaidah Vancouver** harus menggunakan koma dan memberikan satu ruang diantara setiap nama. Setelah nama penulis terakhir pakailah tanda titik penutup.

1. Penulis perorangan

White SC, Pharoah MJ. Systemic Disease Manifested in the Jaws. Oral Radiology Principles and Interpretation. 5th Ed. Mosby Inc; 2004: 450.

2. Editor, sebagai penulis

Lewis SM, Koepke JA. Editors. Hematology Laboratory Management and Practice. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1995.

3. Organisasi, sebagai penulis dan penerbit

British Thoracic Society. Pulmonary Rehabilitation. Thorax 2001; 56: 834-842.

4. Bab dalam buku

Catatan: menurut **kaidah Vancouver** untuk halaman harus diberi tanda “p”

Philips Sj, Whisnant JP. Hypertension and Stroke. In: Laragh JH, Benner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p.465-478.

5. Prosiding konferensi

Sijaya S. the Efficiency of Implant Restoration Treatment. Proceeding of the 19th International Symposium of AOIA, 2003 December 12-13; Jakarta; 2003. p. 1-4.

6. Makalah dalam konferensi

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of Data Protection, Privacy and Security in Medical Information. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 465-478.

7. Disertasi

Kaplan SJ. Post-Hospital Home Care: The Elderly/Access and Utilization [dissertation]. St.Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

8. Artikel dalam Koran

Lee G. Hospitalizations tied to Ozone Pollution: Study Estimates 50,000 Admissions Annually. The Washington Post 1996 Jun 21; SectA:3(col.5).

Artikel dalam Journal

1. Artikel Standar

Andersson I, Lennernas M, Rossner S. Meal Pattern and Risk Factor Evaluation in One-Year Completers of a Weight Reduction Program for Obese Men—the Study. J Intern Med 2000; 247: 30-38.

Penulis lebih dari 6 orang

Kratzsch J, Lammert A, Bottner A, Seidel B, Mueller G, Thiery J, et al. Circulating Soluble Leptin Receptor and Free Leptin Index during Childhood, Puberty, and Adolescence. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4587-4594.

2. Organisasi sebagai penulis

The Cardiac Society of Australis and New Zealand. Clinical Exercise Stress Testing. Safety and Performance Guidelines. Med J Aust 1996; 164: 282-284.

3. Artikel tidak dalam Bahasa Inggris

Aulia D, Wirawan R, Suherli A. Pengaruh Lama Penyimpanan Darah dengan Antikoagulan Tripotassium Ethylene Diamine Tetraacetic Acid (K3EDTA) dalam Tabung Vacuette terhadap beberapa Parameter

Hematologi. Maj Kedok Indones, 2002; 52: 1: 11-19.

4. Volume dengan suplemen

Shen HM, Zhang QF. Risk Assessment of Nickel Carcinogenicity and Occupational Lung Cancer. Environ Health Perspect 1994; 102 suppl 1: 257-283.

5. Edisi dengan suplemen

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's Psychological Reaction to Breast Cancer. Semin Oncol 1996; 23(1 suppl 2): 89-97.

6. Volume dengan bagian

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and Urine Sialic Acid in Non-Insulin Dependent Diabetes Militus. Ann Clin Biochem 1995; 32(Pt3): 303-306.

7. Edisi tanpa volume

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic Ankle Arthrodesis in Rheumatoid Arthritis. Clin Orthop 1995; (320): 110-114.

Materi elektronik

Pinteric L, Manery JF, Chaundry IH, Madapallimattam G. The Effect of EDTA, Cations, and Various Buffers on the Morphology of Erythrocyte Membranes; An Electron Microscopic Study. Blood 1975; 45: 709-724. Browsed: <http://ncbi.nlm.nih.gov>. Accessed: June, 18th 2004. CDI, Clinical Dermatology Illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JTR, Mibach H. CMEA

Multimedia Group,producer. 2end ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

CARA PENGIRIMAN NASKAH

Setiap naskah yang diajukan untuk dimuat di Medicinus, dikirimkan ke alamat:

**Redaksi MEDICINUS, Jurnal Kedokteran
Universitas Pelita Harapan**

Gedung FK-UPH Lt.2 Jl. Boulevard Jendral
Sudirman (Samping RS. Siloam)
Lippo Karawaci, Tangerang
Telp. (021) 54210130-54210131
Faks. (021) 54210133
e-mail. medicinus.fk@uph.edu

Bagi penulis yang berminat dapat mengirimkan naskah saudara/i ke alamat Redaksi Medicinus, Jurnal Kedokteran Universitas Pelita Harapan , dengan menyertakan satu lembar surat permohonan pemuatan artikel, halaman judul (termasuk nama lengkap penulis beserta gelar), dan lampiran berupa 3 (tiga) set naskah, 1 (satu) buah disket/CD, 1 (satu) lembar surat pernyataan bahwa naskah telah diperiksa, dikoreksi, dan disetujui oleh penulis utama dan penulis pembantu untuk dikirim kepada Redaksi Medicinus, Jurnal Kedokteran Universitas Pelita Harapan.

Keputusan dimuat/tidaknya akan disampaikan dalam waktu maksimal 1 (satu) bulan setelah naskah diterima.