

Diagnosis and Management of Post Traumatic Epilepsy

Ali Ramzi^{1*} & Ilsa Hunaifi²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : September 08th, 2024

Revised : September 19th, 2024

Accepted : October 03th, 2024

*Corresponding Author:

Ali Ramzi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia; Email:; Email:aliramzi8765@gmail.com

Abstract: Traumatic brain injury (TBI) is a leading cause of disability and death, particularly among children and young adults, and can result in serious complications such as post-traumatic epilepsy (PTE). PTE develops after TBI and is characterized by recurrent seizures without external triggers, with the risk influenced by the location and severity of the injury. Therefore, the authors raise this topic to help improve diagnostic acuity and highlight the importance of laboratory modalities in diagnosing PTE. The literature search was conducted using Google Scholar with the keywords "Post-Traumatic Epilepsy, Biomarkers, Management, Diagnosis." Based on the inclusion and exclusion criteria, 17 publications were identified as suitable for our literature review. Diagnostic tools such as CT scans, MRIs, and EEGs are essential for assessing risk. Although antiepileptic drugs (AEDs) can reduce early seizures, they are not effective for the long-term prevention of PTE. Long-term approaches, including lamotrigine, carbamazepine, and vagus nerve stimulation (VNS), may be beneficial, but further research is needed to optimize treatment.

Keywords: Biomarkers, diagnosis, management, post traumatic epilepsy.

Pendahuluan

Trauma kepala menjadi penyebab utama kecacatan dan kematian, terutama berdampak pada individu muda, sehat, dan produktif. Kelompok usia yang paling sering mengalami trauma kepala adalah anak-anak usia 0–4 tahun, remaja dan dewasa muda usia 15–24 tahun, serta lanjut usia di atas 65 tahun. Dua penyebab utama trauma kepala adalah jatuh dan kecelakaan (Karlanderet *et al.*, 2021). Salah satu komplikasi berat trauma kepala adalah epilepsi yang dapat menyebabkan beban medis bagi penderita ataupun keluarganya. Epilepsi pasca-trauma kepala merupakan dua atau lebih bangkitan epileptik tanpa provokasi yang terjadi setelah 7 hari sampai bertahun-tahun pasca-trauma kepala. Risiko epilepsi pasca-trauma kepala bervariasi tergantung lokasi benturan dan tingkat keparahan cedera (Foerschner *et al.*, 2020).

Epilepsi merupakan suatu kelainan pada otak yang ditandai dengan kecenderungan yang terus - menerus untuk menimbulkan kejang epilepsi. Kejang epilepsi merupakan suatu kejadian sementara dari tanda dan/atau gejala karena aktivitas neuron yang berlebihan atau sinkron secara abnormal di otak. Epilepsi pascatrauma (PTE) merupakan gangguan kejang berulang yang disebabkan oleh cedera otak traumatis (TBI) (Beghi, 2020). Epilepsi Pasca-Trauma (PTE) disebabkan oleh cedera otak traumatis (TBI) dan ditandai dengan kejang berulang tanpa pemicu eksternal. TBI adalah penyebab utama epilepsi yang didapat, dengan cedera otak yang lebih parah, seperti penetrasi dan fraktur tengkorak, meningkatkan risiko PTE. Meskipun demikian, faktor risiko lain dan biomarker untuk menilai risiko PTE belum sepenuhnya dipahami (Tubi *et al.* 2019).

Upaya penurunan angka morbiditas serta meningkatkan kualitas perawatan dengan

beberapa modalitas, anamnesis dan pemeriksaan fisik serta pemeriksaan penunjang perlu untuk dilakukan pada situasi saat ini. Oleh karena itu, penulis mengangkat topik ini untuk membantu meningkatkan ketajaman diagnosis dan pentingnya peran modalitas penunjang seperti imaging, biomarker elektrofisiologi dan biomarker molecular dalam penegakan diagnosis post traumatic epilepsy di Indonesia.

Bahan dan Metode

Studi literatur ini menggunakan jurnal ilmiah yang relevan dari berbagai referensi dengan fokus pembahasan post traumatic epilepsy. Pencarian literatur dilakukan melalui portal online publikasi jurnal, diantaranya National Center of Biotechnology Information/NCBI, ScienceDirect, ProQuest, Frontiers in Physiology dengan kata kunci "Post Traumatic Epilepsy, Biomarkers, Management, Diagnosis". Artikel yang dipilih sebanyak artikel membahas topik kata kunci dalam bahasa Indonesia maupun bahasa Inggris..

Hasil dan Pembahasan

Definisi

Epilepsi adalah gangguan otak yang menyebabkan kejang berulang dan berdampak pada fungsi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial. TBI sering menyebabkan kejang sebagai komplikasi, yang dapat memperburuk kondisi fungsional pasien. PTE adalah bentuk epilepsi yang muncul sebagai komplikasi jangka panjang dari TBI, di mana kejang yang tidak diprovokasi terjadi setidaknya seminggu setelah cedera. PTE dan kejang pascatrauma (PTS) keduanya telah digunakan untuk menggambarkan kejang yang terjadi setelah trauma kepala yang diyakini secara kausal terkait dengan trauma itu sendiri. (Verellen and Cavazos, 2010). Cedera otak traumatis (TBI) telah menjadi perhatian signifikan baru-baru ini karena jumlah kasus yang meningkat, yang menyebabkan kecacatan jangka panjang dan berdampak pada sistem kesehatan. TBI dapat mengakibatkan berbagai efek negatif, mulai dari kejang sederhana hingga epilepsi kronis yang melemahkan (Anwer *et al.*, 2021). Dengan TBI sebagai masalah kesehatan global yang signifikan, kemunculan PTE sebagai

komplikasi terlambat menimbulkan tantangan besar dalam hal diagnosis, manajemen, dan prognosis (Anwer *et al.* 2021; Kazis *et al.* 2024).

Beberapa kasus, kejang yang tidak diprovokasi yang terjadi satu minggu setelah trauma, yang secara tradisional disebut sebagai "PTE," mungkin terjadi. PTE berbeda dari episode akut (kurang dari 1 minggu), yang umumnya dipicu. PTE dapat berdampak buruk pada kualitas hidup pasien (Lucke-Wold *et al.* 2015). Kejang adalah komplikasi utama yang dapat terjadi setelah cedera otak traumatis (TBI), dan perkembangan epilepsi adalah kekhawatiran serius bagi pasien neurotrauma. Setelah TBI, kejadian kejang dikategorikan sebagai kejang segera (<24 jam), awal (1-7 hari), atau terlambat (>1 minggu). Menurut National Institute of Neurological Disorders and Stroke, epilepsi memerlukan dua atau lebih kejang spontan. International League Against Epilepsy memperluas definisi untuk mencakup satu kejang spontan dengan risiko kejang di masa depan. TBI yang terkait dengan setidaknya dua kejang tidak terprovokasi dengan onset terlambat merupakan diagnosis PTE; sebaliknya, diagnosisnya adalah PTS. Definisi tambahan terkait PTE berputar pada derajat trauma kepala. Banyak peneliti saat ini menggunakan definisi berikut: (1) TBI ringan (kehilangan kesadaran kurang dari 30 menit dan tidak ada fraktur tengkorak); (2) TBI sedang (kehilangan kesadaran lebih dari 30 menit dan kurang dari 24 jam, dengan atau tanpa fraktur tengkorak); dan (3) TBI berat (kehilangan kesadaran lebih dari 24 jam, dengan kontusi, hematoma, atau fraktur tengkorak) (Lucke-Wold *et al.*, 2015).

Berdasarkan kerangka waktu terjadinya, PTS diklasifikasikan sebagai "kejang pasca-trauma dini" (Early Post-Traumatic Seizure - EPTS) jika terjadi dalam 7 hari setelah kejadian, dan "kejang pasca-trauma terlambat" (Late Post-Traumatic Seizure - LPTS) atau PTE jika terjadi lebih dari 7 hari setelah kejadian. Batas waktu ini mencerminkan perbedaan dalam mekanisme penyebab dan risiko kejang selanjutnya. EPTS, juga dikenal sebagai kejang simtomatik akut, terkait dengan mekanisme cedera primer yang sementara menurunkan ambang kejang. Sebaliknya, LPTS atau PTE ditandai oleh perubahan neurobiologis yang berkelanjutan yang diakibatkan oleh cedera sekunder dengan rangkaian biokimia dari mekanisme

epileptogenik yang mempengaruhi risiko kejang selanjutnya (Pingue *et al.*, 2021). Risiko mengembangkan epilepsi pasca-trauma (PTE) bervariasi tergantung pada lokasi dampak dan tingkat keparahan cedera. Risiko PTE adalah 4,4% pada TBI ringan, 7,6% pada TBI sedang, dan 13,6% setelah cedera otak berat. Risiko lebih tinggi pada pasien dengan cedera berat, usia lebih tua, dan mereka yang mengalami kejang dini. Selain itu, risiko juga lebih tinggi pada individu yang tidak menerima pengobatan antiepilepsi (Anwer *et al.*, 2021).

Epidemiologi

Perkiraan bahwa TBI menyebabkan sekitar 20% kasus epilepsi simptomatik di populasi umum. Dalam sekitar 50% kasus PTE, kejang terjadi pada tahun pertama setelah cedera, dan 80% dalam dua tahun pertama. Studi menunjukkan 86% pasien yang mengalami satu kejang setelah TBI akan mengalami kejang kedua dalam dua tahun, dengan insiden kumulatif PTE sebesar 9,1 per 100 orang dalam tiga tahun pertama (Verellen and Cavazos, 2010). Amerika Serikat, terdapat sekitar setengah juta kasus TBI setiap tahun dengan 5-7% pasien mengalami kejang pascatrauma, yang meningkat menjadi 35-50% pada kasus TBI penetrasi. TBI menyumbang 20% dari kasus epilepsi simptomatik di populasi umum dan menjadi penyebab utama epilepsi pada orang dewasa muda.

Insiden kejang terlambat setelah TBI non-penetrasi adalah 4-7% pada pasien rumah sakit, namun bisa mencapai 17% di unit rehabilitasi (Teasell *et al.*, 2007). Sekitar 80% pasien dengan epilepsi pasca-trauma (PTE) mengalami kejang pertama mereka dalam 12 bulan pertama setelah cedera, dan lebih dari 90% dalam dua tahun. Kejang terlambat setelah TBI bervariasi, dengan 52% pasien mengalami kejang generalisasi, 33% kejang fokal, dan 15% kejang fokal dengan generalisasi sekunder. Sebagian besar pasien PTE mengalami epilepsi lobus temporal (57%), lobus frontal (35%), dengan 44% dari mereka memiliki sklerosis temporal mesial (Lucke-Wold *et al.*, 2015).

Etiologi dan faktor risiko

Peningkatan keparahan cedera otak traumatis (TBI) berkaitan dengan peningkatan risiko epilepsi pasca-trauma (PTE), terutama pada pasien dengan perdarahan intraserebral,

yang dapat meningkatkan risiko hingga 30%. Faktor risiko utama PTE adalah terjadinya kejang pasca-trauma dini (PTS), yaitu kejang dalam 1 minggu setelah cedera kepala, serta adanya hematoma subdural dan kontusio otak. Serta durasi koma dan amnesia pascatrauma yang lama. Meskipun risiko kejang paling tinggi dalam beberapa bulan setelah cedera, individu dengan cedera sedang hingga berat tetap berisiko hingga lima tahun. Personel militer dengan cedera penetrasi berat dapat menunjukkan risiko kejang yang lebih tinggi selama lebih dari 15 tahun. TBI berat meningkatkan angka keseluruhan PTE, dengan keparahan PTE sering berkorelasi dengan frekuensi kejang yang lebih tinggi dan epilepsi yang sulit diobati. Data dari Studi Cedera Kepala Vietnam menunjukkan risiko PTE yang signifikan bahkan beberapa dekade setelah cedera kepala penetrasi. Faktor prediktor PTE mencakup lokasi, ukuran, dan jenis lesi yang dialami pasien (Verellen and Cavazos, 2010).

Faktor-faktor yang meningkatkan risiko perkembangan kejang pascatrauma (PTS) meliputi usia yang lebih tua, penyalahgunaan alkohol sebelumnya, dan riwayat keluarga dengan PTS. Cedera penetrasi dan fraktur tengkorak depresi juga meningkatkan risiko kejang. Kejang yang terjadi segera setelah cedera secara signifikan meningkatkan kemungkinan kejang terlambat. Selain itu, semakin parah cedera otak, semakin lama periode risiko pengembangan PTS bagi penyintas (Teasell *et al.*, 2007). Faktor risiko lain amnesia lebih dari satu hari. Pendarahan dan fraktur tengkorak sering terlihat pada TBI yang lebih parah dan meningkatkan peradangan serta eksitabilitas neuronal, yang pada gilirannya menurunkan ambang batas untuk kejang. Peradangan saraf tetap tinggi jauh setelah 8 hari pada TBI berat, yang mungkin berkontribusi pada perkembangan kejang onset terlambat (Lucke-Wold *et al.*, 2015).

Kejang awal dapat meningkatkan risiko pengembangan epilepsi pasca-trauma (PTE) terlambat, dengan anak-anak lebih cenderung mengalami kejang awal dan remaja serta orang dewasa lebih cenderung mengalami kejang terlambat. Usia lanjut juga dapat meningkatkan risiko PTE, sementara jenis kelamin umumnya tidak mempengaruhi risiko, meskipun perempuan mungkin memiliki risiko lebih tinggi setelah cedera ringan dibandingkan pria. Prajurit perang menunjukkan kerentanan lebih tinggi terhadap

PTE. Selain itu, bukti terbaru menunjukkan bahwa varian genetik tertentu dapat meningkatkan risiko PTE (Lucke-Wold *et al.*, 2015). TBI adalah penyebab utama epilepsi yang didapat, dengan keparahan cedera otak sebagai faktor risiko utama untuk PTE. Cedera berat, seperti penetrasi, lesi hemoragik, fraktur tengkorak, dan cedera dural, serta perawatan bedah dan gangguan kesadaran yang lama, meningkatkan risiko kejang. Namun, faktor risiko lain untuk PTE belum ditetapkan dengan jelas, dan belum ada biomarker yang mapan untuk menilai risiko PTE setelah TBI (Tubi *et al.*, 2019).

Patogenesis Kejang Pasca-Trauma

Beberapa mekanisme telah dijelaskan dalam patogenesis kejang pasca-trauma (PTE) yang mengakibatkan perubahan aktivitas otak dan memicu kejang, termasuk peningkatan penanda inflamasi, perubahan pada penghalang darah-otak (BBB), perubahan pada astrosit, dan disregulasi metabolisme glukosa (Jackson *et al.*, 2016). Peran Protein Purina, seperti urat dan adenosin, berperan dalam patogenesis PTE dengan mempengaruhi ambang batas terjadinya kejang di otak. Peningkatan urat dan penurunan adenosin dapat menurunkan ambang batas kejang, menjadikan otak lebih rentan terhadap PTE. Perubahan pada jalur 2',3' cyclic adenosine monophosphate (cAMP) juga berkontribusi dengan menurunkan ambang batas kejang. Cedera otak berulang dapat mengganggu fungsi astrosit dan menyebabkan pembentukan jaringan parut, yang mengurangi ekspresi protein penting untuk keseimbangan otak (Jackson *et al.*, 2016).

Kontroversi Peran Astrosit Astrosit adalah sel penunjang penting di otak yang terlibat dalam berbagai fungsi, termasuk menjaga keseimbangan ion dan mendukung neuron. Namun, peran astrosit dalam PTE masih menjadi topik kontroversial. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa astrosit dapat melindungi otak yang sehat dengan membentuk jaringan parut dan memisahkan area yang rusak. Namun, ada juga pendapat bahwa jaringan parut ini dapat menjadi lokasi awal terjadinya kejang, karena fibrosis yang terbentuk dapat menjadi fokus untuk aktivitas epileptik (Koenig and Dulla, 2018).

Perubahan Fungsional pada Astrosit dan Epilepsi Penelitian oleh Steinhauser *et al.*,

menunjukkan perubahan fungsional pada astrosit di otak epileptik, termasuk penurunan arus kalium dan perubahan dalam penghubung gap junction, yang dianggap sebagai faktor kunci dalam perkembangan epilepsi. Aktivasi astrosit meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler, yang memicu pelepasan glutamat sebagai gliotransmitter. Pelepasan glutamat ini dapat meningkatkan eksitotoksitas neuron dan potensi terjadinya kejang, yang mungkin melibatkan perubahan terkait peradangan pada ekspresi reseptor dan gangguan dalam penghubung gap junction (Kazis *et al.*, 2024)

Penghalang Darah-Otak (BBB) BBB berfungsi sebagai pelindung bagi neuron dari racun dan molekul berbahaya dalam darah, serta memungkinkan molekul tertentu untuk melewati sambil mencegah yang lainnya. BBB terdiri dari sel endotel yang terhubung dengan sambungan ketat, serta kaki astrosit dan perisit. Gangguan pada BBB dapat mempengaruhi risiko PTE. Penelitian menunjukkan bahwa kebocoran BBB, atau gangguan pada integritas BBB, dapat berkontribusi pada perkembangan PTE. Pasien yang mengembangkan PTE umumnya memiliki area gangguan BBB yang lebih besar dibandingkan dengan pasien yang sembuh tanpa kejang (Jackson *et al.*, 2016).

Sitokin adalah molekul sinyal yang dikeluarkan oleh sel-sel sistem kekebalan tubuh dan memiliki peran penting dalam proses inflamasi. Dalam konteks PTE, beberapa sitokin seperti faktor nekrosis tumor- α (TNF- α) dan IL-6 dapat mengganggu BBB, memungkinkan leukosit (sel darah putih) masuk ke otak dan menyebabkan degenerasi neuron. Protein kotak tinggi mobilitas 1 (HMGB1) yang dilepaskan oleh sel-sel yang mati juga dapat memicu kejang. Makrofag yang memasuki otak setelah cedera mengeluarkan kemokin ligand 2, yang dapat meningkatkan kerusakan dengan merekrut lebih banyak makrofag dan memperparah kondisi otak (Anwer *et al.*, 2021).

Genetik dan Neuroplastisitas Neuroplastisitas merujuk pada kemampuan otak untuk beradaptasi dan berubah sebagai respons terhadap trauma. Pada PTE, terutama epilepsi lobus temporal, neuroplastisitas memainkan peran penting dalam patogenesis. Perubahan pada neuron sebagai respons terhadap trauma dapat mempengaruhi perkembangan PTE. Faktor genetik tertentu, seperti mutasi pada gen

transporter glutamat, juga dapat meningkatkan risiko PTE. Sekitar sepertiga kasus PTE mungkin tidak merespons pengobatan antiepilepsi, sehingga pemahaman yang mendalam tentang perubahan ini sangat penting untuk mengurangi frekuensi dan keparahan PTE (Sharma *et al.* 2019).

Diagnosis

Setelah cedera otak traumatis (TBI), alat diagnostik seperti CT scan, EEG, dan MRI digunakan untuk mengevaluasi risiko perkembangan epilepsi pasca-trauma (PTE). Penelitian menunjukkan bahwa PTE lebih mungkin terjadi jika ada kejang dini setelah TBI, lesi di area frontal atau temporal yang terlihat pada CT scan, abnormalitas pada EEG setelah satu bulan, atau area otak yang abnormal pada MRI, seperti adanya hemosiderin dari perdarahan. Risiko PTE juga lebih tinggi pada pasien yang menjalani operasi untuk hematoma subdural atau kontusio otak. Disarankan untuk melakukan neuroimaging dan EEG setelah kejang, tetapi prediktor pasti untuk PTE belum ada (Verellen and Cavazos, 2010).

Biomarker untuk PTE: Kemajuan dalam elektroensefalografi (EEG), neuroimaging, dan biologi molekuler telah membuka jalan untuk identifikasi biomarker potensial untuk PTE. Biomarker ini baik tanda radiologis yang menunjukkan perubahan struktural otak, EEG yang menunjukkan disregulasi jaringan saraf, atau penanda molekuler yang mencerminkan proses patofisiologis seperti inflamasi, kerusakan neuron, dan neuroplastisitas yang abnormal—memungkinkan deteksi non-invasif pola spesifik di otak, sehingga memperkaya pemahaman kita tentang patogenesis PTE dan meningkatkan diagnosis awal serta panduan terapi (Kazis *et al.*, 2024).

Neuroimaging Biomarkers

CT scan merupakan alat penting untuk mengevaluasi kerusakan otak setelah cedera. Temuan awal seperti fraktur tengkorak yang tertekan, penetrasi dura, dan berbagai jenis perdarahan dapat menunjukkan risiko lebih tinggi untuk mengembangkan PTE. Selain itu, lesi besar pada lobus temporal atau kontusi di area kortikal dan subkortikal juga dapat mengindikasikan kemungkinan PTE yang lebih tinggi. (Gupta *et al.* 2005) Dalam situasi darurat, CT scan efektif

untuk menilai kerusakan otak pada pasien dengan cedera otak traumatis (TBI) sedang hingga berat. Namun, CT scan kurang efektif untuk mendeteksi kerusakan pada kasus TBI ringan (Piccenna, *et al.* 2017). PET Imaging: PET dengan 18F-Fluorodeoxyglucose (FDG) digunakan untuk mengamati respons inflamasi dan perubahan metabolik setelah cedera otak traumatis (TBI). Pola hipometabolisme (penurunan aktivitas metabolik) dan hiper-glikolisis (peningkatan penggunaan glukosa) setelah TBI berhubungan dengan proliferasi sel-sel inflamasi di sekitar area yang terkena dampak (Piccenna, *et al.* 2017).

MRI:

FLAIR dan T2-weighted MRI: Teknik ini efektif untuk mengidentifikasi gliosis (kerusakan jaringan saraf) dan inflamasi setelah TBI. Aktivasi sel-sel astrosit dan mikroglia, yang dipicu oleh rangkaian proses inflamasi, terkait dengan faktor-faktor yang dapat menyebabkan kejang, seperti eksitotoksitas (kerusakan neuron akibat stimulasi berlebihan) dan disfungsi mitokondria (gangguan pada bagian sel yang menghasilkan energi (Piccenna, *et al.* 2017). Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS): Teknik ini memberikan informasi kuantitatif tentang perubahan metabolik yang terjadi setelah TBI, termasuk perubahan pada neurotransmiter (zat kimia yang memfasilitasi komunikasi antar sel saraf) dan indikator metabolik lainnya. Ini membantu dalam memahami bagaimana inflamasi dan hiperexcitability (keberlebihan respons neuron) memengaruhi kondisi otak setelah cedera (Piccenna, *et al.* 2017).

Magnetic Resonance Imaging (MRI) memiliki sensitivitas tertinggi untuk mendeteksi perubahan struktural otak dan merupakan modality imaging pilihan untuk orang dengan PTE. MRI juga digunakan dalam konteks penelitian untuk menyelidiki efektivitas pengobatan dan hasil pada orang dengan PTE (Piccenna *et al.*, 2017). Diffusion MRI dan Hippocampal Changes: Penelitian pada tikus menunjukkan perubahan kecil namun signifikan di area hippocampus yang berkaitan dengan kejadian epilepsi pasca-trauma (PTE). Skor sprouting fiber mossy dalam pencitraan MRI difusi menunjukkan potensi untuk memprediksi peningkatan risiko kejang setelah cedera otak traumatis TBI (Piccenna *et al.*, 2017).

Functional MRI (fMRI): Teknik ini digunakan untuk mempelajari konektivitas otak,

plastisitas, dan perombakan setelah cedera. Meskipun penelitian tentang perubahan fungsional yang berkaitan dengan epileptogenesis dan PTE masih terbatas, perubahan konektivitas otak telah dikaitkan dengan gangguan perilaku, kognitif, dan kontrol motoric (Piccenna *et al.*, 2017). Dynamic Contrast-Enhanced MRI: Fungsi: Teknik FLAIR dan dynamic contrast-enhanced MRI digunakan untuk memvisualisasikan disfungsi Blood-Brain Barrier (BBB). Gangguan fungsi BBB lebih sering terjadi pada pasien dengan kejang pasca-trauma (PTS) dibandingkan mereka yang tidak mengalami epilepsi setelah TBI (Kazis *et al.*, 2024).

Biomarker Elektrofisiologi:

Biomarker elektrofisiologi dapat memberikan indikasi awal tentang risiko epileptogenesis dan kejang setelah cedera otak traumatis (TBI). High-frequency oscillations (HFOs), seperti ripples dan fast ripples, mungkin menandakan foci epileptik, meskipun sulit membedakan HFO fisiologis dari patologis hanya berdasarkan frekuensi spektral. Gangguan pada sleep spindles, yang terhubung dengan tidur REM, juga berpotensi berkontribusi pada epileptogenesis setelah TBI. Interictal spiking, yaitu fluktuasi gelombang otak abnormal sebelum onset kejang, serta stimulasi yang memicu hyperexcitability di hippocampus dan neokortikal, menunjukkan potensi sebagai indikator risiko kejang. Walaupun hasil ini menjanjikan, masih diperlukan lebih banyak studi dan pendekatan pembelajaran mesin untuk mengidentifikasi biomarker elektrofisiologi yang andal untuk PTE (Kazis *et al.*, 2024).

Biomarker Molekuler

Biomarker molekuler penting dalam mengevaluasi keparahan TBI, memantau perkembangan penyakit, dan memprediksi hasil klinis. Cytokines seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α menunjukkan adanya inflamasi pasca-TBI dan berhubungan dengan risiko PTE. Protein seperti claudin-5, VEGF, occludin, dan aquaporin-4, yang terdeteksi dalam serum atau cairan serebrospinal, mengindikasikan kerusakan Blood-Brain Barrier (BBB) dan cedera vaskular. Akumulasi zat besi akibat perdarahan dapat meningkatkan risiko PTE melalui efek sitotoksik dan stres oksidatif. MiRNAs seperti miR-21-5p, miR-27b-3p, dan miR-93 menunjukkan potensi

sebagai biomarker untuk epileptogenesis, namun penerapannya masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk validasi klinis (Kazis *et al.*, 2024).

Tatalaksana

Beberapa studi menunjukkan bahwa obat antiepilepsi (AED) seperti fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, dan asam valproat efektif untuk mencegah kejang pascatrauma PTS, tetapi kurang efektif untuk PTS lambat atau epilepsi pasca-trauma (PTE). Tinjauan meta-analisis dengan metode Cochrane mengonfirmasi bahwa fenitoin dan karbamazepin dapat mengurangi risiko PTS dini, namun tidak berpengaruh pada PTE. Untuk pasien dengan PTE yang sulit diobati, berbagai antikonvulsan, stimulasi saraf vagus, dan kadang-kadang operasi reseksi digunakan. Pasien yang menerima antikonvulsan sebagai profilaksis atau yang hanya mengalami PTS dini biasanya mengalami penurunan dosis secara bertahap selama beberapa minggu (Verellen and Cavazos, 2010).

Uji klinis acak (RCT) pada 404 pasien dengan cedera otak traumatis (ABI), di mana mereka secara acak diberikan fenitoin atau plasebo dalam waktu 24 jam setelah cedera dan melanjutkan pengobatan selama satu tahun. Hasilnya menunjukkan bahwa pada minggu pertama pengobatan, kelompok yang menerima fenitoin mengalami pengurangan signifikan dalam jumlah kejang dibandingkan dengan kelompok plasebo. Glotzner *et al.* melaporkan bahwa pengobatan dengan karbamazepin atau fenitoin juga menghasilkan pengurangan signifikan dalam kejadian kejang awal dibandingkan dengan plasebo (Teasell *et al.* 2007).

Profilaksis kejang umumnya digunakan setelah cedera untuk mencegah kejang pasca trauma akut (PTS), yang biasanya terjadi sekali, tetapi pengobatan ini memiliki keterbatasan dalam mencegah kejang kronis berulang yang mendefinisikan epilepsi pasca trauma (PTE). Meskipun ada pengobatan profilaksis, antara 4% hingga 53% pasien TBI masih mengalami kejang kronis. (Lucke-Wold *et al.* 2015). Profilaksis saat ini direkomendasikan untuk TBI berat oleh dewan penasihat utama (Brain Trauma Foundation dan American Academy of Neurology) selama 7 hari pertama. Meskipun ada bukti bahwa anticonvulsants profilaksis ini mengurangi kejang awal, tidak ada manfaat

terbukti untuk prognosis jangka panjang (Lucke-Wold *et al.* 2015)

Phenytoin

Phenytoin meningkatkan periode refraktori dan menghambat potensial aksi secara reversibel, dan pada TBI berat, dapat mengurangi insiden kejang awal dari 14,2% menjadi 3,6% jika digunakan dalam 48 jam pertama setelah trauma. Namun, penggunaannya setelah periode tersebut cenderung meningkatkan risiko kematian, dan penggunaan lebih dari satu minggu dapat menyebabkan efek samping seperti ruam dengan rasio risiko relatif (RR) 1,57. Profilaksis jangka panjang dengan phenytoin tidak terbukti memperbaiki morbiditas, mortalitas, atau perkembangan PTE, sehingga rekomendasi saat ini adalah untuk profilaksis awal dan perawatan akut setiap episode kejang (Lucke-Wold *et al.*, 2015).

Carbamazepine

Carbamazepine jarang digunakan untuk profilaksis, tetapi satu studi menunjukkan bahwa ia dapat mengurangi kejang pascatrauma (PTS) sebesar 61%. Meta-analisis mengungkapkan bahwa perawatan preventif awal dengan carbamazepine memiliki rasio risiko relatif (RR) 0,96 untuk pengurangan mortalitas dan kecacatan, tanpa dampak pada prognosis jangka panjang. Meskipun efektif, carbamazepine memiliki efek samping yang signifikan dan diberikan secara intravena, yang membatasi penggunaannya dan memerlukan pemantauan ketat (Lucke-Wold *et al.*, 2015).

Valproate

Valproate, yang meningkatkan kadar GABA di celah sinaptik dengan menghambat GABA transaminase, menunjukkan efektivitas serupa dengan phenytoin. Namun, obat ini dikaitkan dengan peningkatan mortalitas dan tidak dapat direkomendasikan untuk pasien dengan kejang pascatrauma (PTS). Obat ini tidak dapat direkomendasikan karena meningkatnya mortalitas pada pasien dengan PTS (Lucke-Wold *et al.*, 2015).

Phenobarbital

Phenobarbital digunakan untuk profilaksis dengan cara mengurangi pelepasan neurotransmitter eksitatori di terminal sinaptik.

Meskipun telah diuji dalam uji coba terkontrol acak dengan pemberian jangka panjang, profilaksis ini tidak menunjukkan pengurangan kejadian kejang yang signifikan secara statistik. Obat ini sering dihentikan karena efek samping yang signifikan dan harus dipertimbangkan dengan hati-hati setelah opsi terapeutik lain sebelum digunakan. (Lucke-Wold *et al.*, 2015). Secara keseluruhan, dengan regimen saat ini, profilaksis segera setelah cedera efektif untuk mengurangi kejang awal. Namun, penggunaan obat-obatan ini belum menunjukkan perbaikan pada prognosis jangka panjang. Selain itu, mereka memiliki jendela keamanan terapeutik yang sempit, bahkan pada pasien tanpa cedera otak, yang mungkin melebihi efek bermanfaat yang terbatas. (Lucke-Wold *et al.*, 2015)

Profilaksis kejang dini umumnya diterapkan setelah cedera otak traumatis (TBI) dengan hasil yang bervariasi, dan telah menjadi fokus penelitian selama beberapa dekade. Meskipun obat anti-kejang (ASM) efektif untuk mencegah kejang pascatrauma (EPTS), tidak ada manfaat terbukti untuk kejang jangka panjang dan epilepsi pascatrauma (PTE). Pedoman Brain Trauma Foundation merekomendasikan terapi profilaksis dalam 7 hari setelah TBI berat, dengan fenitoin sebagai pilihan utama meskipun komplikasinya membuat levetiracetam semakin populer, meskipun bukti di literatur masih belum jelas. (Pinguet *et al.*, 2021). Penggunaan obat anti-kejang (ASM) profilaksis efektif dalam mencegah kejang pascatrauma (EPTS), namun tidak mengurangi risiko kejang jangka panjang (LPTS) dan epilepsi pascatrauma (PTE), serta dapat berdampak negatif pada hasil fungsional jangka panjang. Levetiracetam mungkin berhubungan dengan waktu tinggal rumah sakit yang lebih pendek dibandingkan fenitoin. Profilaksis ASM sebaiknya dibatasi pada kondisi dengan risiko tinggi LPTS atau digunakan hanya selama beberapa hari setelah cedera kepala berat (Pearn *et al.* 2017)

American Academy of Neurology telah mengeluarkan pedoman untuk manajemen epilepsi, termasuk untuk profilaksis kejang setelah cedera otak traumatis (TBI). Untuk pasien dewasa dengan TBI berat, pedoman merekomendasikan: Pengobatan profilaksis dengan fenitoin, dimulai dengan dosis muatan IV, harus dimulai sesegera mungkin setelah cedera untuk mengurangi risiko kejang pasca-trauma

dalam 7 hari pertama (Tingkat A). Pengobatan profilaksis dengan fenitoin, karbamazepin, atau valproat tidak seharusnya digunakan secara rutin setelah 7 hari pasca-cedera untuk mengurangi risiko kejang yang terjadi setelah periode tersebut (Tingkat B). Rekomendasi lain yang relevan dengan manajemen PTE pada dewasa termasuk:

Dewasa yang mengalami kejang pertama yang tidak diprovokasi harus diberitahu bahwa risiko kejang ulang paling tinggi dalam 2 tahun pertama setelah kejang pertama, yaitu antara 21% hingga 45% (Tingkat A). Klinisi harus menginformasikan bahwa faktor-faktor yang meningkatkan risiko kekambuhan kejang meliputi cedera otak sebelumnya seperti stroke atau trauma (Tingkat A), EEG dengan kelainan epileptiform (Tingkat A), abnormalitas pencitraan otak yang signifikan (Tingkat B), dan kejang nocturnal (Tingkat B). Meskipun terapi AED segera dapat mengurangi risiko kekambuhan kejang dalam 2 tahun setelah kejang pertama dibandingkan dengan penundaan pengobatan, terapi tersebut mungkin tidak meningkatkan kualitas hidup (Tingkat B, C). Dalam jangka panjang (3 tahun), pengobatan AED segera tidak terbukti meningkatkan prognosis untuk remisi kejang yang berkelanjutan (Tingkat B). Pasien juga harus diberitahu bahwa risiko efek samping AED berkisar antara 7% hingga 31%, sebagian besar bersifat ringan dan dapat dibalik (Tingkat B)..(Piccenna *et al.* 2017)

Pengobatan Pencegahan

1. Diet Ketogenik Diet ketogenik sering dibahas sebagai pendekatan terapeutik alternatif dengan efek anticonvulsant, karena badan keton dapat mengurangi jumlah kejang pada pasien epilepsi. Meskipun diet ini digunakan dalam studi pre-klinis, terutama setelah cedera fluid-percussion lateral, tidak ada efek signifikan pada kerentanan kejang ketika mempertimbangkan ambang kejang dan durasi (Lucke-Wold *et al.* 2015).

2. Hipotermia Hipotermia dikenal sebagai strategi neuroprotektif potensial dengan efek perlindungan perilaku dan biokimia. Studi menunjukkan bahwa hipotermia yang dimulai 30 menit setelah cedera selama 4 jam dapat mengurangi jumlah kejang yang diinduksi oleh PTZ dan penyebaran serat mossy, tetapi tidak mempengaruhi keparahan kejang (Lucke-Wold *et al.* 2015).

Pilihan Pengobatan Jangka Panjang:

Obat Pilihan: Untuk pengobatan jangka panjang, lamotrigine, carbamazepine, oxcarbazepine, dan lacosamide adalah pilihan utama. Lamotrigine dapat menyebabkan sakit kepala dan gangguan tidur, sedangkan carbamazepine dan oxcarbazepine mungkin memperburuk hiponatremia. Levetiracetam, meskipun dapat menimbulkan iritabilitas, masih digunakan dengan pemantauan, sedangkan brivaracetam bisa menjadi alternatif jika iritabilitas dari levetiracetam terjadi tetapi respons epilepsi tetap baik (Fordington and Manford, 2020).

Epilepsi Refrakter dan Bedah Epilepsi: Sekitar sepertiga pasien dengan epilepsi mungkin tidak merespons pengobatan, dan bedah epilepsi dapat dipertimbangkan jika cedera bersifat unifokal atau terdapat satu area epileptogenik yang jelas dan pasien dapat mengatasi konsekuensi neuropsikologis dari reseksi. Studi modern menunjukkan bahwa bedah epilepsi bisa berhasil pada pasien yang tepat, meskipun beberapa studi mungkin mencakup kasus non-traumatik seperti sklerosis temporal mesial (Fordington and Manford, 2020).

Stimulasi Saraf Vagalis (VNS): VNS telah terbukti lebih efektif dalam mengurangi kejang pada epilepsi pascatrauma (PTE), dengan penurunan kejang sebesar 73% dalam 24 bulan dibandingkan dengan 57% pada epilepsi yang tidak terkait dengan TBI (Fordington and Manford, 2020).

Kesimpulan

Epilepsi adalah gangguan otak yang ditandai dengan kejang berulang, dengan PTE muncul sebagai komplikasi jangka panjang dari cedera otak traumatis (TBI). TBI sering menyebabkan kejang yang dikategorikan sebagai kejang segera, awal, atau terlambat, dengan PTE ditandai oleh kejang yang terjadi lebih dari tujuh hari setelah cedera. Diagnosis PTE setelah TBI meliputi pentingnya neuroimaging dan biomarker untuk mengevaluasi risiko, dengan CT scan dan MRI menjadi alat utama dalam identifikasi lesi otak. Tatalaksana fokus pada penggunaan obat antiepilepsi untuk pencegahan kejang pascatrauma, meskipun efektivitasnya dalam mencegah kejang kronis masih terbatas, dan strategi tambahan seperti stimulasi saraf

vagus dapat dipertimbangkan untuk kasus yang lebih sulit.

Ucapan Terima Kasih

Kami ingin ucapkan atas kesempatan untuk melakukan observasi artikel ini. Kami percaya bahwa pemahaman yang lebih mendalam tentang peran diagnosis dan penatalaksanaan epilepsi pasca trauma adalah langkah penting dalam upaya pencegahan dan penanganan kondisi ini pada seluruh populasi. Semoga artikel ini memberikan wawasan yang berguna dan menjadi kontribusi yang berharga dalam penelitian dan praktik kedokteran yang lebih ilmiah. Terima kasih atas perhatian Anda terhadap isu penting ini, dan kami berharap untuk terus berkontribusi dalam pemahaman dan pengelolaan diagnosis dan manajemen epilepsi pasca trauma.

Referensi

- Anwer, Fatima, Federico Oliveri, Fotios Kakargias, Priyanka Panday, Ana P Arcia Franchini, Beshoy Iskander, and Pousette Hamid. (2021). "Post-Traumatic Seizures: A Deep-Dive Into Pathogenesis." *Cureus* 13 (4): 1–7. <https://doi.org/10.7759/cureus.14395>.
- Beghi, Ettore. (2020). "The Epidemiology of Epilepsy." *Neuroepidemiology* 54 (2): 185–91. <https://doi.org/10.1159/000503831>.
- Foerschner, L., K. G. Kanz, Peter Biberthaler, and Viktoria Bogner-Flatz. (2020). *Clinical Risk Factors of Traumatic Brain Injury. Biomarkers for Traumatic Brain Injury*. INC. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816346-7.00022-1>.
- Fordington, Surina, and Mark Manford. (2020). "A Review of Seizures and Epilepsy Following Traumatic Brain Injury." *Journal of Neurology* 267 (10): 3105–11. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09926-w>.
- Gupta, Rakesh K., Sona Saksena, Atul Agarwal, Khader M. Hasan, Mazhar Husain, Vikas Gupta, and Ponnada A. Narayana. (2005). "Diffusion Tensor Imaging in Late Posttraumatic Epilepsy." *Epilepsia* 46 (9): 1465–71. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.01205.x>.
- Jackson, Edwin K., Detlev Boison, Michael A. Schwarzschild, and Patrick M. Kochanek. (2016). "Purines: Forgotten Mediators in Traumatic Brain Injury." *Journal of Neurochemistry* 137 (2): 142–53. <https://doi.org/10.1111/jnc.13551>.
- Karlander, Markus, Johan Ljungqvist, and Johan Zelano. (2021). "Post-Traumatic Epilepsy in Adults: A Nationwide Register-Based Study." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 92 (6): 617–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325382>.
- Kazis, Dimitrios, Symela Chatzikonstantinou, Alin Ciobica, Fatima Zahra Kamal, Vasile Burlui, Gabriela Calin, and Ioannis Mavroudis. (2024). "Epidemiology, Risk Factors, and Biomarkers of Post-Traumatic Epilepsy: A Comprehensive Overview." *Biomedicines* 12 (2): 1–19. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020410>.
- Koenig, Jenny B., and Chris G. Dulla. (2018). "Dysregulated Glucose Metabolism as a Therapeutic Target to Reduce Post-Traumatic Epilepsy." *Frontiers in Cellular Neuroscience* 12 (October): 1–19. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00350>.
- Lucke-Wold, Brandon P., Linda Nguyen, Ryan C. Turner, Aric F. Logsdon, Yi Wen Chen, Kelly E. Smith, Jason D. Huber, et al. (2015). "Traumatic Brain Injury and Epilepsy: Underlying Mechanisms Leading to Seizure." *Seizure* 33: 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.10.002>.
- Pearn, Matthew L., Ingrid R. Niesman, Junji Egawa, Atsushi Sawada, Angels Almenar-Queralt, Sameer B. Shah, Josh L. Duckworth, and Brian P. Head. (2017). "Pathophysiology Associated with Traumatic Brain Injury: Current Treatments and Potential Novel Therapeutics." *Cellular and Molecular Neurobiology* 37 (4): 571–85. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0400-1>.
- Piccenna, Loretta, Graeme Shears, and Terence J. O'Brien. (2017). "Management of Post-Traumatic Epilepsy: An Evidence Review over the Last 5 Years and Future

- Directions.” *Epilepsia Open* 2 (2): 123–44. <https://doi.org/10.1002/epi4.12049>.
- Pingue, Valeria, Chiara Mele, and Antonio Nardone. (2021). “Post-Traumatic Seizures and Antiepileptic Therapy as Predictors of the Functional Outcome in Patients with Traumatic Brain Injury.” *Scientific Reports* 11 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84203-y>.
- Sharma, Rishabh, Wai Lam Leung, Akram Zamani, Terence J. O’Brien, Pablo M. Casillas Espinosa, and Bridgette D. Semple. (2019). “Neuroinflammation in Post-Traumatic Epilepsy: Pathophysiology and Tractable Therapeutic Targets.” *Brain Sciences* 9 (11). <https://doi.org/10.3390/brainsci9110318>.
- Teasell, Robert, Nestor Bayona, Corbin Lippert, James Villamere, and Chelsea Hellings. (2007). “Post-Traumatic Seizure Disorder Following Acquired Brain Injury.” *Brain Injury* 21 (2): 201–14. <https://doi.org/10.1080/02699050701201854>.
- Tubi, M. A., Lutkenhoff, E., Blanco, M. B., McArthur, D., Villablanca, P., Ellingson, B., ... & Vespa, P. M. (2019). Early seizures and temporal lobe trauma predict post-traumatic epilepsy: a longitudinal study. *Neurobiology of disease*, 123, 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.05.014>.
- Verellen, Rebecca M., and Jose E. Cavazos. (2010). “Post-Traumatic Epilepsy: An Overview.” *Therapy* 7 (5): 527–31. <https://doi.org/10.2217/thy.10.57>.