

Stimulasi Nervus Vagus sebagai Terapi Adjuvan pada Anak Epilepsi Resisten Obat: Literature Review

Jonathan Rivaldo Gultom^{1*}, Roro Rukmi Windi Perdani², Septia Eva Lusina³, Intanri Kurniati⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Indonesia

³Bagian Forensik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

⁴Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

Alamat: Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung 35145

*Korespondensi penulis: jonathangultom55@gmail.com

Abstract. Drug resistant epilepsy is the failure to administer two or more antiepileptic drugs to an epileptic child which becomes a challenge in its management. Failure of this therapy can result in a decrease in the child's quality of life, such as decreased cognitive function, personality disorders and sleep quality. This can also have a negative impact on the parents who care for them. Vagus nerve stimulation is a device attached to the child's left chest and neck that can stimulate the vagus nerve. This literature review provides a comprehensive overview of vagus nerve stimulation in the treatment of drug resistant epilepsy, including a discussion of indications, techniques for use, and scientific evidence for the efficacy of vagus nerve stimulation. We reviewed and analyzed the current scientific evidence to assess the effectiveness of vagus nerve stimulation in the treatment of drug resistant epilepsy.

Keywords: Drug resistant epilepsy, Quality of life, Vagus nerve stimulator.

Abstrak. Epilepsi resisten obat adalah kegagalan pemberian dua atau lebih obat antiepilepsi pada anak epilepsi yang menjadi tantangan dalam penanganannya. Kegagalan terapi ini dapat mengakibatkan penurunan kualitas hidup pada anak, seperti penurunan fungsi kognisi, gangguan kepribadian, dan kualitas tidur. Hal ini juga dapat berdampak buruk bagi orang tua yang mengasuhnya. Stimulasi nervus vagus adalah sebuah perangkat yang ditempel pada dada dan leher kiri anak yang dapat merangsang nervus vagus. Tinjauan literatur ini memberikan tinjauan komprehensif tentang stimulasi nervus vagus dalam penanganan epilepsi resisten obat, meliputi pembahasan mengenai indikasi, teknik penggunaan, dan bukti-bukti ilmiah kemanjuran stimulasi nervus vagus. Kami meninjau dan menganalisis bukti-bukti ilmiah terkini untuk menilai efektivitas stimulasi nervus vagus dalam penanganan epilepsi resisten obat.

Kata Kunci: Epilepsi resisten obat, Kualitas hidup, Stimulasi nervus vagus.

1. LATAR BELAKANG

Epilepsi merupakan salah satu gangguan neurologis paling umum yang dapat menyebabkan kerusakan saraf yang parah pada anak-anak sehingga memengaruhi proses pertumbuhan dan perkembangan mereka. Penggunaan obat antiepilepsi mampu mengendalikan gangguan neurologis berupa kejang pada anak dengan epilepsi. Satu per tiga dari anak epilepsi tetap mengalami kejang setelah pemberian dua atau lebih obat antiepilepsi. Situasi tersebut disebut epilepsi resisten obat. Insidensi epilepsi resisten obat pada anak sekitar 25% dibandingkan orang dewasa sekitar 14,6% (Sultana et al., 2021).

Kualitas hidup pada anak-anak penderita epilepsi resisten obat sangat dipengaruhi oleh kejang yang tidak terkontrol. Anak akan mengalami penurunan fungsi kognisi dan gangguan kepribadian, seperti penurunan IQ (*Intelligence Quotient*) hingga 40-54 dibandingkan anak epilepsi dan sehat serta gangguan adaptabilitas, aksesibilitas, dan hiperaktif (Lu et al., 2022). Penurunan kualitas tidur juga dapat berpengaruh diantaranya waktu tidur yang lebih singkat, waktu tidur yang tertunda, parasomnia, dan gangguan pernafasan saat tidur (Oz et al., 2022). Kualitas hidup yang menurun ini tidak hanya memengaruhi anak tetapi juga memengaruhi orang tua dan keluarga mereka. Orang tua akan memiliki tingkat stress dan depresi yang tinggi (Jain et al., 2018). Tingkat stress dan depresi yang tinggi dapat ditunjukkan dengan nilai PSI (*Parenting Stress Index*) yang tinggi pada orang tua yang mengasuh anak epilepsi resisten obat. Hal ini akan mengganggu kehidupan sehari-hari orang tua (Lu et al., 2022).

Salah satu pengobatan nonfarmakologi resistensi obat adalah reseksi bedah untuk mengangkat atau memutus zona epileptogenik dari otak normal dengan lebih baik yang diharapkan dapat mengontrol kejang. Hal ini tidak efektif dilakukan bagi beberapa anak karena fokus epileptogenik terletak di korteks *eloquent*, epilepsi multifokal, atau zona epilepsi yang tidak terlokalisasi (Rincon et al., 2021). Terapi neuromodulasi merupakan pilihan nonfarmakologis paliatif untuk pasien yang bukan kandidat untuk reseksi bedah. Salah satu terapi neuromodulasi yang dapat digunakan adalah stimulasi nervus vagus. Stimulasi nervus vagus adalah operasi paliatif di mana elektroda bipolar dililitkan di sekitar saraf vagus servikal kiri yang dihubungkan ke generator denyut yang ditanamkan di bawah kulit dada. Perangkat ini diusulkan untuk mengendalikan resistensi. Generator denyut diprogram secara eksternal untuk memberikan arus kuadrat listrik serta denyut magnetik dengan arus, lebar denyut, dan frekuensi yang ditentukan (Ekmekci & Kaptan, 2019). Stimulasi frekuensi tinggi dari saraf vagus melalui otak ini pada akhirnya menghambat pelepasan epileptiform interiktal. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa tingkat respons dapat bervariasi di antara pasien dari 45 hingga 65% (Toffa et al., 2020) dengan tingkat respons rata-rata 53,53% (Wang et al., 2019).

Maka dari itu, stimulasi nervus vagus menawarkan potensi yang lebih besar dalam mengelola epilepsi resisten obat pada anak-anak dengan hasil yang lebih baik. Terapi ini dapat dianggap sebagai pilihan yang lebih efektif dan lebih aman bagi anak-anak yang menderita epilepsi yang sulit diobati dengan obat-obatan. Hal ini diharapkan dapat menurunkan frekuensi kejang serta meningkatkan kualitas hidup anak dan orang tua.

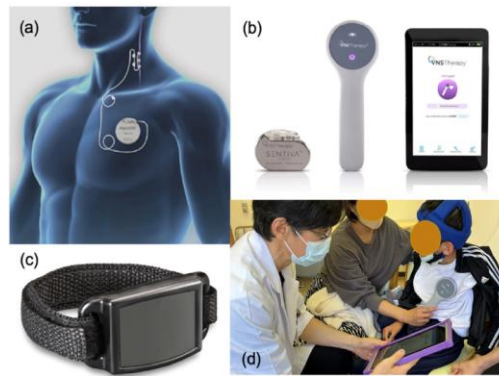
2. METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini berupa literature review. Pencarian dilakukan dengan PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci ((*Vagus Nerve Stimulation*) OR (VNS)) AND ((*Drug Resistant Epilepsy*) OR (*Refractory Epilepsy*)) AND ((*Children*) OR (*Pediatric*)). Kriteria inklusi adalah jurnal ilmiah memiliki akses terbuka, artikel dapat diakses *full text*, jurnal berbahasa inggris, dan tahun publikasi jurnal ilmiah dalam rentang 2015-2025.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

ILAE (*International League Against Epilepsy*) mendefinisikan epilepsi resisten obat sebagai kegagalan penggunaan dua atau lebih obat antiepilepsi (monoterapi atau kombinasi) untuk mencapai keadaan bebas kejang (Kwan et al., 2010). Bebas bangkitan atau responsif obat adalah bebas dari semua bentuk kejang termasuk aura selama minimal 12 bulan atau selama 3 kali interval antar bangkitan terpanjang sebelum pengobatan. Jika terjadi bangkitan berulang setelah diberikan pengobatan yang adekuat maka terjadi kegagalan pengobatan (Kwan et al., 2010). Beberapa faktor risiko terjadinya epilepsi resisten obat adalah usia saat onset, epilepsi simptomatik, pencitraan abnormal, elektroensefalografi abnormal, riwayat retardasi mental, gangguan neuropsikiatri, kejang demam, dan status epileptikus (Kalilani et al., 2018).

Salah satu terapi nonfarmakologi epilepsi resisten obat adalah stimulasi nervus vagus. Perangkat stimulasi nervus vagus terdiri dari empat perangkat, yaitu generator denyut yang dapat ditanamkan, elektroda yang ditanamkan secara spiral, perangkat yang memprogram kondisi stimulasi generator yang ditanamkan secara subkutan dari luar tubuh, dan magnet eksternal yang dapat memulai stimulasi sementara menggunakan metode penyesuaian diri (Gambar 1a–d). Prosedur penanaman memerlukan dua sayatan di dada kiri untuk generator dan di leher kiri untuk kabel. Bagian distal kabel dipasang ke saraf vagus melalui pengikat spiral dan sisi lainnya dimasukkan secara subkutan ke dada bagian atas menggunakan alat penyalur untuk menghubungkan ke generator (Fukuda et al., 2024). Secara anatomi dan fisiologis, saraf vagus kanan terutama mengirimkan impuls ke bawah dari pusat ke nodus sinoatrial jantung yang akan memengaruhi jantung. Sebaliknya, saraf vagus kiri terutama menyalurkan impuls ke atas dari organ dalam ke pusat daripada ke kanan (Capilupi et al., 2020). Oleh karena itu, elektroda spiral ditempatkan untuk merangsang saraf vagus di sisi kiri leher yang tidak mungkin memengaruhi jantung. Stimulasi bersifat intermiten dan parameternya dapat diprogram. Pengaturan parameter difasilitasi menggunakan tongkat pemrograman yang terhubung ke komputer genggam menggunakan frekuensi radio (Fukuda et al., 2024).



Gambar 1. Perangkat Stimulasi Saraf Vagus

Gambar 1. Perangkat stimulasi saraf vagus : (a) Alat yang ditanamkan terdiri dari generator denyut (AspireSR Model 106) dan lilitan elektroda spiral di sekitar saraf vagus kiri, (b) Alat terdiri dari generator denyut (SenTiva Model 1000), tongkat pemrograman, dan notepad, (c) Magnet digunakan sebagai magnet eksternal yang dapat memulai stimulasi sementara menggunakan metode penyesuaian diri, (d) Pengaturan parameter difasilitasi menggunakan tongkat pemrograman yang terhubung ke komputer genggam menggunakan frekuensi radio.

Mekanisme stimulasi nervus vagus belum sepenuhnya diketahui. Beberapa hipotesis diantaranya adalah desinkronisasi elektroensefalografi (EEG) melalui traktus solitarius dan jalur formasio retikularis meduler serta penurunan neurotransmisi eksitatorik atau peningkatan neurotransmisi inhibitorik. Saraf vagus aferen memproyeksikan ke nukleus traktus solitarius (NTS) ipsilateral dan bagian kaudal dari NTS kontralateral. NTS menyampaikan informasi ke formasio retikularis di medula, struktur limbik otak depan, dan otak depan melalui nukleus batang otak (*locus coeruleus* dan nukleus *raphe*), amigdala, dan hipotalamus (Abdennadher et al., 2024). Informasi yang sampai ke *locus coeruleus* (LC) dan nukleus *raphe* akan memodulasi aktivitas kortikal melalui perubahan proyeksi noradrenergik dan serotonergik. Peningkatan aktivitas *locus coeruleus* setelah stimulasi listrik saraf vagus dapat memicu pelepasan noradrenalin di sirkuit limbik dan aktivasi nukleus *raphe* dorsal yang mengirimkan proyeksi serotonergik difus ke diensefalon dan telensefalon (De Oliveira et al., 2017). Stimulasi nervus vagus juga bekerja dengan menghambat sitokin proinflamasi yang menyebabkan keseimbangan kembali sistem imun, mengurangi neurotoksin, meningkatkan metabolit *kynurenine* yang bersifat neuroprotektif, dan menormalkan kadar kortisol (Fukuda et al., 2024)

Stimulasi nervus vagus yang dipasang pada 45 anak menunjukkan 25 anak mengalami penurunan frekuensi kejang sebesar >50% dan 6 anak mengalami bebas kejang. Stimulasi

nervus vagus dapat meningkatkan kognisi, emosional, sosial dan fungsi fisik setelah 6 bulan pemakaian. Studi metaanalisis dari 101 studi mengevaluasi efek tersebut pada tingkat respons (proporsi pasien dengan >50% pengurangan frekuensi kejang pada tindak lanjut terakhir yang dilaporkan) dan bebas kejang pada pasien yang berusia di bawah 18 tahun (Jain dan Arya, 2021). Berdasarkan metaanalisis tersebut, tingkat respons dan tingkat bebas kejang pada tindak lanjut terakhir (rata-rata 2,5 tahun) diperkirakan masing-masing sebesar 56,4% dan 11,6%. Penelitian lain melaporkan bahwa 57,9% pasien yang menjalani stimulasi nervus vagus menunjukkan tingkat respons 50% dalam frekuensi kejang. Frekuensi kejang rata-rata menurun dari $1044,3 \pm 1526,7$ sebelum operasi stimulasi nervus vagus menjadi $220,7 \pm 421,6$ setelah 6 bulan tindak lanjut. Hal ini menunjukkan stimulasi nervus vagus memiliki efek signifikan dalam menurunkan frekuensi kejang pada anak epilepsi resisten obat (Zali et al., 2024).

Penggunaan stimulasi nervus vagus tidak hanya dapat menurunkan frekuensi kejang tetapi dapat memperbaiki kualitas hidup anak. Stimulasi nervus vagus dapat memperbaiki kewaspadaan, perubahan mood, pencapaian di sekolah, dan memori setelah pemasangan selama 1 tahun (Englot et al., 2017). Studi lain menunjukkan pemasangan setelah 1 tahun dapat meningkatkan skor *Quality of Life in Epilepsy* (QoLiE-31-P). Skor sebelum pemasangan berkisar antara 14–59 dan skor rata-rata adalah 37,14. Skor setelah pemasangan berkisar antara 31–72 dan skor rata-rata adalah 52,86 (Ekmekci & Kaptan, 2019). Studi lain menunjukkan stimulasi nervus vagus pada epilepsi resisten obat multifokal mampu meningkatkan skor QoL (*Quality of Life*) dan *mood* (Zakar et al., 2024). Penelitian tersebut juga membuktikan terdapat penurunan jumlah anak yang dirawat di rumah sakit. Sejumlah 42 dari 49 anak berhasil bebas dari perawatan di rumah sakit. Studi metanalisis menunjukkan penggunaan stimulasi nervus vagus tidak menyebabkan kematian (Lim et al., 2022). Penelitian menunjukkan tidak ada pasien yang mengalami efek samping jangka panjang, efek samping bersifat sementara pada sebagian besar pasien (Su et al., 2024). Beberapa komplikasi yang dapat diakibatkan diantaranya nyeri, suara serak, batuk, mual, kongesti subkutan, dan infeksi lokal. Prosedur ini cukup aman dengan tingkat komplikasi 11,1% dari 606 operasi yang 3 diantaranya merupakan komplikasi permanen. Komplikasi yang paling sering terjadi adalah suara serak dan infeksi di lokasi operasi (Van Schooten et al., 2024). Penelitian lain menunjukkan 15 dari 19 anak mengalami efek samping pasca stimulasi nervus vagus. Efek samping yang dialami berupa susah menelan, batuk, sakit perut, konstipasi, suara serak, mual muntah, dan sakit tenggorokan. Secara keseluruhan, data ini menunjukkan bahwa stimulasi nervus vagus memiliki kemanjuran yang signifikan tanpa efek samping yang serius dan mengancam jiwa untuk penanganan epilepsi resisten obat pada anak.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Epilepsi resisten obat adalah kegagalan pemberian dua atau lebih obat antiepilepsi. Penanganan dengan bedah dapat menjadi tatalaksana nonfarmakologi anak epilepsi resisten obat. Hal ini tidak efektif dilakukan bagi beberapa anak karena fokus epileptogenik terletak di korteks *eloquent*, epilepsi multifokal, atau zona epilepsi yang tidak terlokalisasi. Stimulasi nervus vagus dapat menjadi pilihan terapi. Terapi ini terbukti meningkatkan kualitas hidup anak dan orang tua yang mengasuh, mengurangi frekuensi kejang, dan menimbulkan efek samping yang minim. Stimulasi nervus vagus dapat menjadi terapi menjanjikan bagi anak epilepsi resisten obat.

DAFTAR REFERENSI

- Abdennadher, M., Rohatgi, P., & Saxena, A. (2024). Vagus nerve stimulation therapy in epilepsy: An overview of technical and surgical method, patient selection, and treatment outcomes. *Brain Sciences*. 14(7): 675-687. <https://doi.org/10.3390/brainsci14070675>
- Capilupi, M. J., Kerath, S. M., & Becker, L. B. (2020). Vagus nerve stimulation and the cardiovascular system. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 10(2). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034173>
- De Oliveira, T. V. H. F., Francisco, A. N., Demartini Junior, Z., & Stebel, S. L. (2017). The role of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: Clinical outcomes and impact on quality of life. *Neurologia*. 75(9): 657–666. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170113>
- Ekmekci, H., & Kaptan, H. (2019). Vagal nerve stimulation has robust effects on neuropsychiatric assessment in resistant epilepsy: A clinical series with clinical experiences. *Turkish Neurosurgery*. 29(2): 213–221. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.23065-18.4>
- Englot, D. J., Hassnain, K. H., Rolston, J. D., Harward, S. C., Sinha, S. R., & Haglund, M. M. (2017). Quality-of-life metrics with vagus nerve stimulation for epilepsy from provider survey data. *Epilepsy and Behavior*. 66:4–9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.10.005>
- Fukuda, M., Matsuo, T., Fujimoto, S., Kashii, H., Hoshino, A., Ishiyama, A., & Kumada, S. (2024). Vagus nerve stimulation therapy for drug-resistant epilepsy in children-A Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*. 13(3): 780-790. <https://doi.org/10.3390/jcm13030780>
- Jain, P., & Arya, R. (2021). Vagus nerve stimulation and Seizure outcomes in Pediatric Refractory Epilepsy: Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 96(22). 1041–1051. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012030>
- Jain, P., Subendran, J., Smith, M. Lou, Widjaja, E., Carter Snead, O., Go, C., Connolly, M., Ramachandranair, R., Carmant, L., Speechley, K., Andrade, A., Ferro, M., Bello-Espinosa, L., Xu, Q., Leung, E., Almubarak, S., & Brna, P. (2018). Care-related quality

- of life in caregivers of children with drug-resistant epilepsy. *Journal of Neurology*. 265(10): 2221–2230. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8979-4>
- Kalilani, L., Sun, X., Pelgrims, B., Noack-Rink, M., & Villanueva, V. (2018). The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 59(12): 2179–2193. <https://doi.org/10.1111/epi.14596>
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 51(6): 1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Lim, M., Fong, K., Zheng, Y., Chua, C., Miny, S., Lin, J., Nga, V., Ong, H., Rathakrishnan, R., & Yeo, T. (2022). Vagus nerve stimulation for treatment of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Review*. 45(3): 2361–2373. <https://doi.org/10.1007/s10143-022-01757-9>
- Lu, H. H., Tsai, C. Y., Chou, I. C., & Tsai, J. D. (2022). The impact of parenting stress on parents of school-age children with drug-resistant epilepsy. *Frontiers in Pediatrics*. 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.948286>
- Oz, B., Şahin, A., Türay, S., & Sungur, M. (2022). Evaluation of sleep habits, sleep chronotype, and quality of life in children with drug-resistant epilepsy in Turkey. *Epilepsy & Behavior*. 130. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108675>
- Rincon, N., Barr, D., & Velez-Ruiz, N. (2021). Neuromodulation in drug resistant epilepsy. *Aging and Disease*. 12(4): 1070–1080. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0211>
- Su, L., Chang, M., Li, Y., Ding, H., Zhao, X., Li, B., & Li, J. (2024). Analysis of factors influencing the efficacy of vagus nerve stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in children and prediction model for efficacy evaluation. *Frontiers in Neurology*. 15. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1321245>
- Sultana, B., Panzini, M.-A., Carpentier, A. V., Comtois, J., Rioux, B., Gore, G., Bauer, P. R., Kwon, C.-S., Jetté, N., Josephson, C. B., & Keezer, M. R. (2021). The incidence and prevalence of drug resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 96(17): 805–817. <https://doi.org/10.5061/dryad.6t1g1jwxd>
- Toffa, D. H., Touma, L., El Mesquine, T., Bouthillier, A., & Nguyen, D. K. (2020). Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 83:104–123. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.027>
- Van Schooten, J., Smeets, J., van Kuijk, S. M., Klinkenberg, S., Schijns, O. E. M. G., Nelissen, J., Wagner, L. G. L., Rouhl, R. P. W., Majoie, M. H. J. M., & Rijkers, K. (2024). Surgical complications of vagus nerve stimulation surgery: A 14-years single-center experience. *Brain and Spine*. 4. <https://doi.org/10.1016/j.bas.2023.102733>
- Wang, H. jiao, Tan, G., Zhu, L. na, Chen, D., Xu, D., Chu, S. shan, & Liu, L. (2019). Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy.

Seizure:European Journal of Epilepsy. 66: 53–60.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.02.010>

- Zakar, R., El Khoury, J.-V., Prince, G., Boutros, M., Yaghi, C., Matar, M., Abou Khaled, K., & Moussa, R. (2024). Quantifying vagus nerve stimulation outcomes in multifocal refractory epilepsy: A model across multiple surgeries. *Cureus*.16(9). <https://doi.org/10.7759/cureus.69284>
- Zali, A., Mahvelati, F., Biazar, B. H., Sodeifian, F., Akbari, S., & Akhlaghdoust, M. (2024). Efficacy of vagus nerve stimulation for children with drug-resistant epilepsy: Retrospective study. *Brain Disorders*. 13(1). <https://doi.org/10.1016/j.dscb.2024.100117>