Stimulasi saraf vagus transkutan pada epilepsi resisten obat: tinjauan sistematis dan meta-analisis

Transcutaneous vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis

Mishbakhul Luthfi*, Hisyam Hartaman Putra*, Rahmadina Djumain*, Tasya Delfina Andreza*, Naravitto Ad-Dimasyqi*, Fery Luvita Sari**
*Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia
**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

Keywords:
Drug-resistant epilepsy, transcutaneous vagus nerve stimulation, responder rate, quality of life

Abstract

Background: *Drug-resistant epilepsy (DRE) affects about one-third of people with epilepsy and is associated with increased morbidity, mortality, and reduced quality of life. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) is a noninvasive neuromodulation approach proposed as a safer alternative to invasive techniques, but its clinical effectiveness remains uncertain.*
Objective: *To evaluate the efficacy, safety, and real-world effectiveness of tVNS as an adjunctive therapy in patients with DRE.*
Method: *This systematic review and meta-analysis followed PRISMA guideline. Systematic search is conducted in December 2025 for clinical trials and prospective interventional studies evaluating tVNS in DRE. Primary outcomes were responder rate (≥50% seizure reduction) and adverse events. Secondary outcomes included quality of life, mood, cognitive effects, and real-world effectiveness. Random-effects meta-analyses were conducted for primary outcomes.*
Results: *Seven studies were included. Four RCTs contributed to quantitative synthesis, with three studies reporting responder rates and three reporting adverse events. tVNS significantly increased responder rates compared with control (RR=1.69; 95%CI 1.05–2.72; τ^2=0,06; I^2=32%), while no significant difference was observed in adverse events. Descriptive findings suggested favorable effects on seizure frequency and quality of life.*
Conclusion: *tVNS may improve responder rates in patients with drug-resistant epilepsy without a statistically significant increase in adverse events.*

Kata kunci:
Epilepsi resisten obat, stimulasi saraf vagus transkutan, angka responden, kualitas hidup

Abstrak

Latar Belakang: *Epilepsi resisten obat (ERO) dialami oleh sekitar sepertiga orang dengan epilepsi dan berdampak pada peningkatan morbiditas, mortalitas, serta penurunan kualitas hidup. Stimulasi saraf vagus transkutan (SSVT) merupakan teknik neuromodulasi noninvasif yang berpotensi menjadi alternatif lebih aman dibandingkan metode invasif, namun efektivitas klinisnya masih perlu dievaluasi.*
Tujuan: *Menilai efikasi, keamanan, dan efektivitas praktik klinis SSVT sebagai terapi adjuvan pada pasien ERO.*
Metode: *Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini mengikuti pedoman PRISMA. Pencarian dilakukan pada Desember 2025 untuk uji klinis dan studi prospektif yang mengevaluasi SSVT pada pasien ERO. Luaran primer adalah angka responden (penurunan kejang ≥50%) dan kejadian efek samping. Luaran sekunder meliputi kualitas hidup, suasana hati, fungsi kognitif, dan efektivitas praktik klinis. Meta-analisis model efek acak dilakukan untuk luaran primer.*
Hasil: *Tujuh studi disertakan. Empat RCT berkontribusi dalam sintesis kuantitatif, dengan tiga studi melaporkan angka responden dan tiga studi melaporkan kejadian tidak diinginkan. SSVT secara signifikan meningkatkan angka responden dibandingkan kontrol (RR=1,69; 95%CI 1,05–2,72; τ^2=0,06; I^2=32%), sedangkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada kejadian tidak diinginkan. Temuan deskriptif menunjukkan efek yang secara umum menguntungkan terhadap frekuensi kejang dan kualitas hidup.*
Kesimpulan: *SSVT berpotensi meningkatkan angka responden pada pasien dengan ERO, tanpa menunjukkan perbedaan bermakna dalam kejadian efek samping.*

Correspondence:
24712138@students.uii.ac.id

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan gangguan neurologis kronis yang umum dijumpai di seluruh dunia, dengan sekitar sepertiga pasien berkembang menjadi epilepsi resisten obat (ERO).[1] Menurut International League Against Epilepsy (ILAE), epilepsi resisten obat didefinisikan sebagai kegagalan dua regimen obat antikejang yang dipilih secara tepat dan ditoleransi dengan baik untuk mencapai bebas kejang yang berkelanjutan.[2] Data epidemiologis dari berbagai studi internasional secara konsisten menunjukkan bahwa ERO terjadi pada sekitar 30–40% orang dengan epilepsi dengan insidensi kumulatif diperkirakan sebesar 25% pada populasi pediatrik dan 14,6% pada populasi dewasa atau kelompok usia campuran.[3] ERO secara signifikan meningkatkan beban penyakit, yang tercermin dari tingginya morbiditas dan mortalitas dini, penurunan kualitas hidup pasien, serta tingginya biaya ekonomi. Selain itu, penggunaan obat antiepilepsi (OAE) jangka panjang juga berpotensi menimbulkan berbagai efek samping kronik.

Mekanisme yang mendasari terjadinya ERO bersifat multifaktorial, meliputi predisposisi genetik, neuroinflamasi, disfungsi sawar darah otak, reorganisasi jaringan saraf, serta perubahan target atau mekanisme pengangkutan obat.[2,4] Meskipun tersedia OAE generasi baru dengan tolerabilitas yang lebih baik, prevalensi ERO relatif tidak banyak berubah. Reseksi atau ablasi bedah dapat memberikan kontrol kejang pada pasien yang memenuhi kriteria, tetapi penggunaannya terbatas pada kondisi tertentu serta memiliki risiko pembedahan serta dampak neurokognitif. Keterbatasan tersebut mendorong penggunaan neuromodulasi sebagai alternatif terapi penting untuk menurunkan frekuensi dan derajat keparahan kejang.

Teknik neuromodulasi invasif, termasuk stimulasi otak dalam (*deep brain stimulation*), neurostimulasi responsif (*responsive neurostimulation*), dan stimulasi saraf vagus invasif (SSVI), telah menunjukkan tingkat respons klinis yang mencapai hingga 60%.[5,6] Penggunaan teknik tersebut masih dibatasi oleh risiko pembedahan, komplikasi terkait alat, serta efek samping stimulasi akibat aktivasi serabut vagus yang tidak selektif. Keterbatasan ini menegaskan perlunya pendekatan neuromodulasi yang lebih aman dan kurang invasif dengan tetap mempertahankan efektivitas terapeutik.

Stimulasi saraf vagus transkutan (SSVT) merupakan teknik noninvasif yang secara selektif menstimulasi aferen vagus dan meniru efek neuromodulasi sentral dari SSVI.[7] Meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa SSVT dapat menurunkan frekuensi kejang secara bermakna, namun temuan terkait angka responden (*responder rate*), luaran kualitas hidup, serta efektivitas praktik klinis masih belum konsisten.[8,9] Kondisi tersebut menunjukkan perlunya tinjauan sistematis dan meta-analisis yang komprehensif untuk memperjelas efikasi, profil keamanan, dan relevansi klinis SSVT dalam tata laksana epilepsi resisten obat.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan sesuai dengan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) dan telah didaftarkan di PROSPERO (CRD420251265872) sebelum dilakukan penelusuran literatur awal.

Kriteria kelayakan

Kriteria kelayakan yang telah ditetapkan sebelumnya diterapkan untuk meminimalkan bias seleksi. Berdasarkan kerangka PICOS, populasi (P) mencakup pasien pediatrik maupun dewasa dengan diagnosis ERO, yang didefinisikan sebagai kegagalan sedikitnya dua obat antikejang yang dipilih secara tepat dan ditoleransi dengan baik, serta tidak memenuhi kriteria untuk menjalani pembedahan resektif epilepsi atau tidak bersedia menjalani prosedur tersebut. Intervensi (I) berupa SSVT, termasuk stimulasi saraf vagus aurikular transkutan, yang diberikan sebagai terapi adjuvan terhadap pengobatan antikejang standar. Kelompok pembanding (C) meliputi stimulasi palsu (*sham stimulation*), terapi medis konvensional saja, atau plasebo. Luaran primer (O) adalah angka responden, yang didefinisikan sebagai penurunan frekuensi kejang ≥50%, serta profil keamanan yang dinilai berdasarkan kejadian tidak diinginkan. Luaran sekunder meliputi kualitas hidup, suasana hati, luaran kognitif, dan efektivitas dalam praktik klinis. Desain penelitian (S) yang memenuhi kriteria inklusi meliputi uji acak terkontrol (*randomized controlled trial*; RCT) dan studi observasional intervensi, baik prospektif maupun retrospektif. Studi yang melibatkan SSVI, model hewan atau *in vitro*, serta publikasi yang tidak tersedia dalam teks lengkap berbahasa Inggris dikeluarkan dari analisis.

Strategi penelusuran

Penelusuran literatur terstruktur dilakukan menggunakan tiga basis data elektronik, yaitu PubMed, ScienceDirect, dan Cochrane Library. Proses penelusuran dilakukan secara independen oleh dua penelaah untuk memastikan kelengkapan dan meminimalkan bias. Penelusuran literatur dilakukan pada Desember 2025 tanpa pembatasan tahun publikasi. Strategi penelusuran menggunakan

kombinasi istilah terkait epilepsi dan SSVT yang diterapkan pada judul dan abstrak artikel yang terindeks pada masing-masing basis data. Istilah penelusuran Boolean yang digunakan adalah sebagai berikut: ("*epilepsy*" OR "*drug resistant epilepsy*" OR "*refractory epilepsy*") AND ("*transcutaneous vagus nerve stimulation*" OR "*transauricular vagus nerve stimulation*" OR "SSVT" OR "ta-VNS"). Daftar pustaka dari artikel yang disertakan juga ditelusuri secara manual untuk mengidentifikasi studi relevan tambahan yang tidak terjaring melalui penelusuran basis data.

Ekstraksi data dan analisis

Studi yang telah diunggah ke dalam *website* Rayyan dan duplikasi dihapus. Data yang relevan diekstraksi secara independen oleh dua penelaah (HHP dan ML) menggunakan lembar ekstraksi data terstandar, yang mencakup informasi mengenai penulis, tahun publikasi, desain penelitian, ukuran sampel, karakteristik partisipan, durasi intervensi SSVT, serta luaran yang dilaporkan. Perbedaan pendapat antara penelaah diselesaikan melalui diskusi atau dengan melibatkan penelaah ketiga (RD). Data yang diekstraksi kemudian disintesis dalam bentuk tabel ringkasan untuk mengelompokkan temuan berdasarkan domain luaran.

Luaran yang dinilai

Luaran primer dalam tinjauan ini adalah angka responden, yang didefinisikan sebagai penurunan frekuensi kejang ≥50%, serta profil keamanan yang dinilai berdasarkan insidensi efek samping. Luaran sekunder meliputi kualitas hidup yang diukur menggunakan kuesioner *Quality of Life in Epilepsy Inventory*-31 (QOLIE-31), serta luaran suasana hati dan fungsi kognitif yang dinilai dengan instrumen penilaian baku. Tinjauan ini juga menilai efektivitas praktik klinis berdasarkan studi prospektif, yang disintesis secara naratif. Meta-analisis hanya dilakukan untuk luaran primer, sedangkan luaran sekunder disintesis secara naratif karena adanya heterogenitas yang substansial antarstudi.

Penilaian risiko bias

Penilaian risiko bias dilakukan pada seluruh studi yang disertakan menggunakan *Cochrane Risk of Bias 2* (RoB 2) untuk RCT dan *Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I) untuk penelitian intervensi yang tidak dilakukan secara randomisasi. Proses penilaian dilakukan oleh ML dan diawasi oleh penulis lain untuk menilai risiko bias. RoB 2 menilai risiko bias melalui lima domain, yaitu bias yang timbul dari proses randomisasi, penyimpangan dari intervensi yang dimaksudkan, data luaran yang hilang, pengukuran luaran, serta pemilihan hasil yang dilaporkan. Penilaian keseluruhan menggunakan RoB 2 dikategorikan sebagai *low risk of bias*, *some concerns*, atau *high risk of bias*. Sementara itu, ROBINS-I menilai risiko bias melalui tujuh domain, yaitu bias akibat *confounding*, seleksi partisipan ke dalam penelitian, klasifikasi intervensi, penyimpangan dari intervensi yang dimaksudkan, data yang hilang, pengukuran luaran, serta seleksi hasil yang dilaporkan. Penilaian keseluruhan menggunakan ROBINS-I dikategorikan sebagai *low*, *moderate*, *serious*, atau *critical risk of bias*, sesuai dengan pedoman instrumen.

Analisis statistik

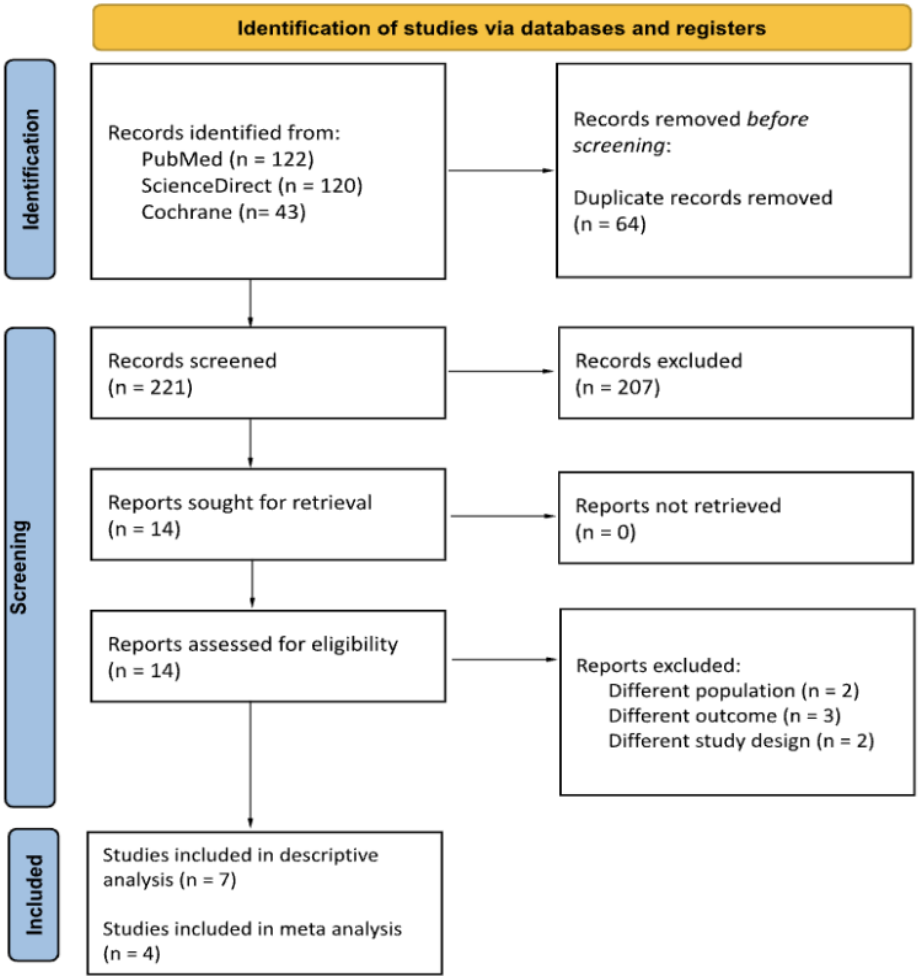
Data dari uji klinis yang disertakan dianalisis menggunakan RevMan versi 5.4. Luaran biner digabungkan dengan metode Mantel–Haenszel dan luaran kontinu dengan pendekatan *inverse-variance*, keduanya menggunakan model efek acak untuk menghitung besar efek keseluruhan. Signifikansi statistik ditetapkan pada nilai p dua sisi <0,05 dengan *confidence interval* (CI) 95%. Heterogenitas statistik dinilai menggunakan statistik I^2. Apabila ditemukan heterogenitas substansial (I^2 >50%), dilakukan analisis sensitivitas dengan mengeluarkan studi satu per satu secara berurutan, dan perubahan maksimum pada estimasi efek dilaporkan.

HASIL PENELITIAN

Seleksi dan identifikasi studi

Proses seleksi studi disajikan secara sistematis dalam diagram alur PRISMA pada **Gambar 1**. Sebanyak 285 literatur berhasil diidentifikasi melalui penelusuran basis data elektronik, terdiri atas PubMed (n=122), ScienceDirect (n=120), dan Cochrane Library (n=43). Setelah dilakukan penghapusan duplikasi (n=64), diperoleh 221 artikel yang selanjutnya diseleksi berdasarkan judul dan abstrak. Pada tahap ini, sebanyak 207 artikel dieksklusi karena tidak memenuhi kriteria inklusi.

Sebanyak 14 artikel dengan teks lengkap diperoleh untuk penilaian kelayakan lebih lanjut. Seluruh artikel tersebut dapat diakses dan dievaluasi secara komprehensif. Dari jumlah tersebut, tujuh studi dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi, dengan alasan perbedaan karakteristik populasi (n=2), luaran yang diteliti (n=3), serta desain penelitian yang tidak sesuai (n=2). Sebanyak tujuh studi memenuhi seluruh kriteria inklusi dan dimasukkan dalam sintesis kualitatif (analisis deskriptif), dengan empat di antaranya memenuhi syarat untuk dilakukan sintesis kuantitatif melalui meta-analisis.



Gambar 1. Diagram alur PRISMA proses seleksi studi.

Risiko bias studi

Penilaian risiko bias dilakukan terhadap tujuh studi yang memenuhi kriteria inklusi, terdiri atas lima RCT dan dua studi prospektif. Pada kelompok RCT (Aihua, *et al*.; Bauer, *et al*.; Pan, *et al*.; Rong, *et al*.; dan Yang, *et al*.),[10–14] sebagian besar studi menunjukkan risiko bias rendah hingga tidak jelas pada domain *random sequence generation* dan *blinding of participants and personnel*, meskipun *allocation concealment* dan *blinding of outcome assessment* sering kali tidak dilaporkan secara memadai sehingga dinilai sebagai risiko bias tidak jelas. Bias akibat data luaran tidak lengkap umumnya rendah, dengan tingkat kehilangan data yang minimal atau pelaporan yang adekuat. Namun, hampir seluruh RCT menunjukkan risiko bias tidak jelas pada domain *selective reporting* dan *other bias* karena keterbatasan informasi protokol atau pendaftaran studi.

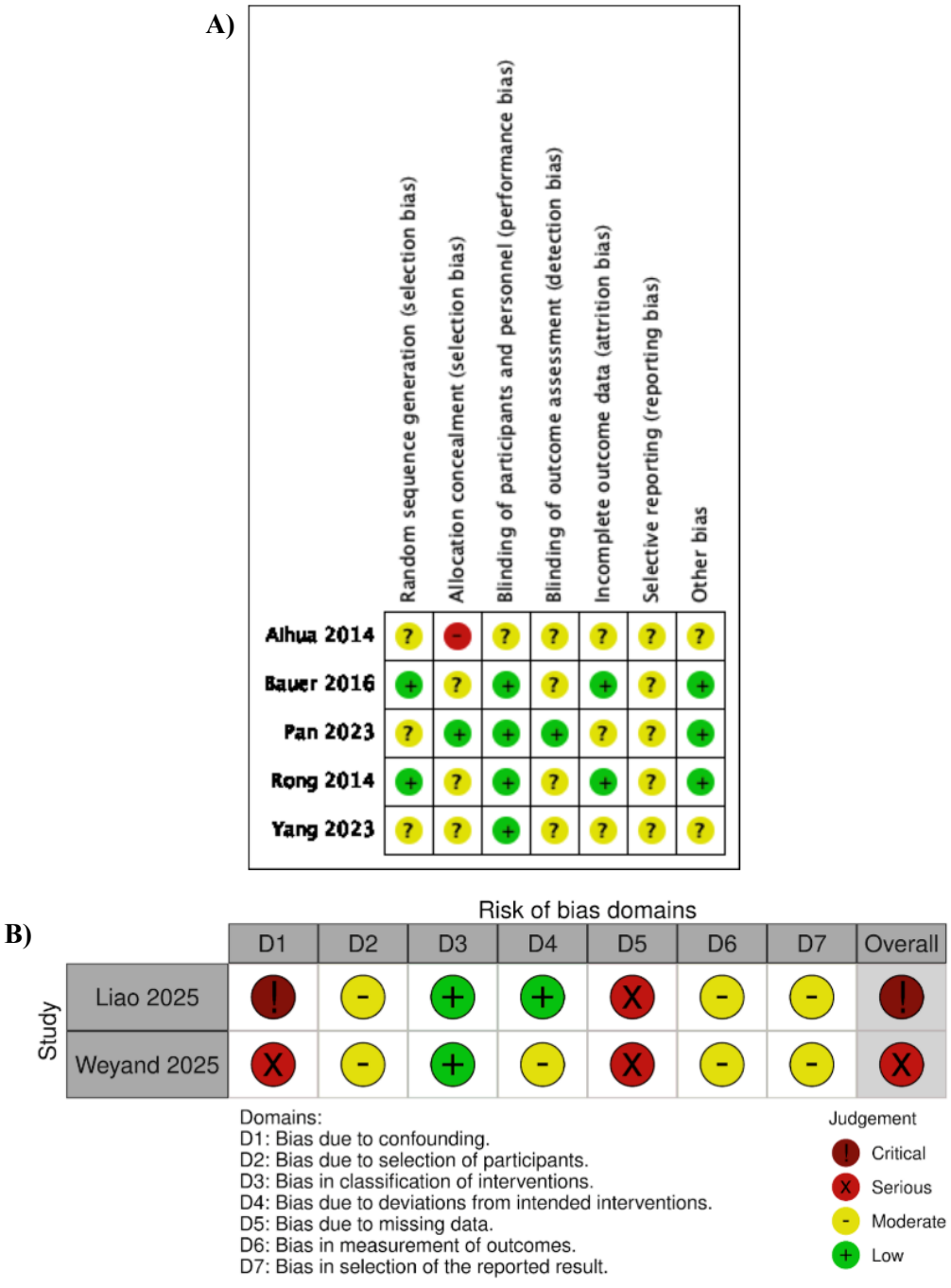
Untuk dua studi nonacak yang dinilai menggunakan ROBINS-I (Liao, *et al*. dan Weyand, *et al*.), keduanya menunjukkan risiko bias keseluruhan serius hingga kritis. Risiko bias terutama berasal dari bias akibat faktor perancu (*confounding*) dan bias akibat data hilang, yang dinilai serius hingga kritis pada kedua studi. Sebaliknya, risiko bias pada domain *classification of interventions* dan *selection of the reported result* relatif rendah. Secara keseluruhan, kualitas metodologis RCT dinilai lebih baik dibandingkan studi nonacak, namun keterbatasan pelaporan dan potensi bias tetap perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasil meta-analisis. Hasil penilaian kualitas studi dirangkum pada **Gambar 2**.

Ringkasan studi

Sebanyak tujuh studi dimasukkan dalam tinjauan sistematis ini, yang terdiri atas lima RCT dan dua studi observasional praktik klinis. Studi-studi tersebut dipublikasikan dalam rentang tahun 2014 hingga 2025 dan sebagian besar dilakukan di Tiongkok, dengan kontribusi tambahan dari Jerman. Ukuran sampel bervariasi antara 18 hingga 144 partisipan, yang melibatkan pasien dengan ERO tipe fokal dan/atau generalisata, meskipun klasifikasi tipe kejang tidak dilaporkan secara konsisten di seluruh studi.

Rerata usia partisipan pada studi-studi yang

disertakan umumnya berkisar antara 24 hingga 41 tahun, dengan dominasi partisipan laki-laki. Frekuensi kejang sebelum intervensi dan durasi menderita epilepsi menunjukkan variasi yang luas, mencerminkan heterogenitas klinis yang substansial antarstudi. Protokol intervensi bervariasi dalam parameter stimulasi, termasuk frekuensi stimulasi antara 20 hingga 50 Hz serta durasi stimulasi harian 1–4 jam, yang diberikan selama periode 20 hingga 104 minggu.



Gambar 2. Penilaian risiko bias. A) RoB2, B) ROBINS-I.

Kualitas hidup pada *baseline*, yang paling sering dinilai menggunakan instrumen QOLIE-31, dilaporkan dalam beberapa uji klinis, namun tidak secara seragam pada seluruh studi. Karakteristik utama dari studi-studi yang disertakan dirangkum dalam **Tabel 1**.

Analisis angka responden

Meta-analisis ini menunjukkan bahwa SSVT berhubungan dengan angka responden yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol pada subjek dengan ERO. Analisis gabungan dengan model efek acak menunjukkan *risk ratio* (RR) sebesar 1,69

(95%CI 1,05–2,72), yang mengindikasikan bahwa peluang mencapai respons klinis (penurunan frekuensi kejang ≥50%) pada kelompok SSVT 69% lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Efek keseluruhan bermakna secara statistik (Z=2,16; p=0,03). Heterogenitas antarstudi tergolong rendah hingga sedang (τ^2=0,06; I^2=32%), dan tidak ditemukan heterogenitas bermakna secara statistik (χ^2=2,94; df=2; p=0,23). Temuan ini menunjukkan SSVT berpotensi memberikan manfaat klinis yang bermakna terhadap angka respons kejang pada pasien ERO dibandingkan intervensi kontrol, dengan konsistensi hasil yang dapat tergolong rendah antarstudi.

Analisis efek samping

Meta-analisis ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna dalam insidensi kejadian tidak diinginkan antara kelompok SSVT dan kontrol pada pasien ERO. Estimasi gabungan dengan model efek acak menunjukkan RR sebesar 0,94 (95%CI 0,48–1,83), yang menunjukkan tidak terdapat bukti adanya perbedaan bermakna dalam risiko kejadian tidak diinginkan antara SSVT dan kontrol. Efek keseluruhan tidak bermakna secara statistik (Z=0,19; p=0,85). Heterogenitas antarstudi berada pada tingkat sedang (τ^2=0,17; I^2 = 44%), namun tidak bermakna secara statistik (χ^2=3,58; df=2; p=0,17). Temuan ini menunjukkan bahwa SSVT tidak dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian tidak diinginkan dibandingkan kontrol. Kejadian tidak diinginkan yang dilaporkan umumnya bersifat ringan hingga sedang dan tidak dilaporkan kejadian tidak diinginkan serius atau mengancam jiwa pada studi yang diikutsertakan.

Selama periode intervensi, proporsi pasien yang mengalami kejadian tidak diinginkan serupa antara kelompok SSVT dan kontrol, tanpa perbedaan bermakna secara statistik. Efek samping yang dilaporkan meliputi sakit kepala, insomnia, kelelahan, gejala mirip influenza, mual, pusing, dan vertigo, serta reaksi lokal pada lokasi stimulasi seperti nyeri telinga, sensasi kesemutan atau parestesia, eritema, rasa tertekan, ruam, atau lesi kulit ringan. Sebagian besar reaksi lokal bersifat sementara dan umumnya menghilang tanpa intervensi khusus. Pada sebagian pasien, gejala terkait stimulasi membaik setelah penurunan amplitudo stimulasi.

Dibandingkan dengan stimulasi saraf vagus invasif, SSVT memiliki kecenderungan insidensi efek samping sistemik yang lebih rendah, meskipun beberapa studi melaporkan sakit kepala lebih sering pada kelompok SSVT. Secara keseluruhan, bukti yang tersedia menunjukkan bahwa kejadian tidak diinginkan terkait SSVT umumnya bersifat ringan, reversibel, dan dapat dikelola melalui penyesuaian parameter stimulasi. Hasil meta-analisis variabel angka responden dan kejadian tidak diinginkan disajikan dalam *forest plot* pada **Gambar 3**.

Tabel 1. Karakteristik studi.

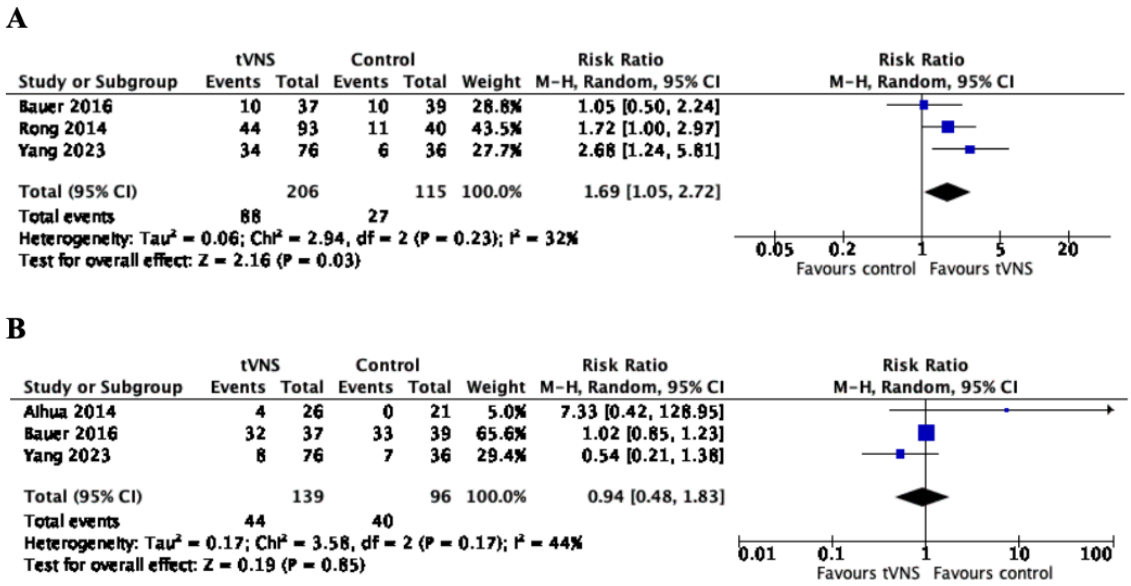
Penulis, tahun (negara)	Desain studi	Jumlah pasien	Durasi epilepsi (rerata±SD)	Durasi intervensi (minggu)	Frekuensi stimulasi	Durasi harian SSVT
Bauer, 2016 (Jerman)[11]	RCT	SSVT=37 Kontrol=39	SSVT=23,0±15,4 Kontrol=24,2±13,8	20	25 Hz, lebar pulsa tidak dilaporkan	4 jam/hari
Aihua, 2014 (Cina)[10]	RCT	SSVT=26 Kontrol=21	SSVT=19,7±11,1 Kontrol=17,6±9,6	52	20 Hz, lebar pulsa tidak dilaporkan	1 jam/hari (3 sesi × 20 menit)
Pan, 2024 (Cina)[12]	RCT	SSVT=19 Kontrol=9	SSVT=15,79±13,41 Kontrol=15,09±8,08	20	25 Hz, lebar pulsa 250 µs	3–5 kali/hari, masing-masing 30 menit
Rong, 2014 (Cina)[13]	RCT	SSVT=98 Kontrol=46	SSVT=12,81±9,05 Kontrol=11,36±11,05	24	20–30 Hz, lebar pulsa tidak dilaporkan	2 kali/hari, masing-masing 30 menit
Yang, 2023 (Cina)[15]	RCT	SSVT=76 Kontrol=36	SSVT=15,05±10,21 Kontrol=16,53±10,68	20	25 Hz, lebar pulsa 250 µs	2 jam/hari (4 sesi × 30 menit)
Liao, 2025 (Cina)[16]	Studi prospektif	65	10,92±7,95	52–104	30–50 Hz, lebar pulsa tidak dilaporkan	2 jam/hari (4 sesi × 30 menit)
Weyand, 2025 (Jerman)[17]	Studi retrospektif	18	17,9±12,5	NR	25 Hz, lebar pulsa tidak dilaporkan	4 jam/hari

Keterangan: SD: standar deviasi; SSVT: stimulasi saraf vagus transkutan; RCT: randomized controlled trial; NR: *not reported*.

Analisis deskriptif efektivitas praktik klinis nyata

Bukti yang berasal dari studi observasional dan berbasis data praktik klinis menunjukkan bahwa SSVT berpotensi memberikan manfaat klinis yang relevan dalam praktik klinis sehari-hari, meskipun respons terhadap terapi menunjukkan variasi yang cukup besar antarindividu. Pada kohort berukuran besar, penurunan frekuensi kejang yang substansial diamati pada proporsi pasien yang signifikan, dengan lebih dari separuh pasien mencapai penurunan frekuensi kejang ≥50%, serta sebagian kecil lainnya mencapai penurunan frekuensi kejang ≥90%, sementara sekitar sepertiga pasien tidak menunjukkan perubahan bermakna.[16] Meskipun beban kejang awal berbeda secara bermakna antarkategori frekuensi kejang, perbaikan klinis yang relevan tetap dilaporkan pada seluruh strata setelah pemberian SSVT.

Tindak lanjut jangka panjang dalam praktik klinis menunjukkan keberlanjutan manfaat pada pasien yang patuh terhadap terapi, dengan angka responden yang relatif stabil, tercapainya bebas kejang pada sebagian kecil pasien selama periode tindak lanjut yang panjang, serta adanya kecenderungan penurunan frekuensi kejang secara progresif dari waktu ke waktu meskipun tidak bermakna secara statistik.[17] Di luar kontrol kejang, beberapa studi juga melaporkan perbaikan kualitas hidup.[16] Secara keseluruhan, temuan praktik klinis ini mendukung potensi efektivitas SSVT dalam praktik klinis rutin, khususnya pada pasien dengan kepatuhan terapi yang baik, sekaligus menegaskan adanya variabilitas respons antarindividu dan pentingnya pemantauan luaran klinis jangka panjang secara sistematis.



Gambar 3. *Forest plo*t meta-analisis. A) *Responder rate*, dan B) Kejadian tidak diinginkan. Masing-masing analisis mencakup tiga RCT yang melaporkan data untuk luaran terkait.[25]

DISKUSI

Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini mengevaluasi efektivitas, keamanan, serta efektivitas praktik klinis (*real-world effectiveness*) dari SSVT pada ERO. Berdasarkan empat uji acak terkontrol yang melibatkan total 407 pasien, SSVT menunjukkan peningkatan yang signifikan secara statistik pada angka responden. Studi prospektif praktik klinis juga melaporkan adanya perbaikan kualitas hidup dengan kejadian tidak diinginkan umumnya bersifat ringan dan sementara, sehingga menunjukkan profil keamanan yang baik.[15]

Efek antikejang SSVT didukung oleh bukti praklinis dan klinis yang semakin berkembang, yang menunjukkan kemampuan stimulasi saraf vagus dalam memodulasi plastisitas saraf dan jaringan otak berskala luas.[18] Studi pada hewan menunjukkan bahwa SSVT aurikular mampu mereorganisasi konektivitas fungsional otak, khususnya meningkatkan komunikasi interhemisferik serta konektivitas *locus coeruleus*, yang konsisten dengan peran neuromodulatoriknya.[4] Studi klinis prospektif, baik pada populasi anak maupun dewasa, melaporkan penurunan frekuensi kejang yang bermakna secara klinis, dengan angka responden berkisar antara 30–45% dan pada sebagian kasus diperoleh bebas kejang yang berkelanjutan.[19] Studi longitudinal berskala kecil juga menunjukkan kecenderungan penurunan frekuensi kejang yang progresif seiring waktu, sejalan dengan pola peningkatan manfaat secara bertahap yang dilaporkan pada stimulasi saraf vagus invasif.[20] Heterogenitas antarstudi terkait parameter stimulasi, karakteristik

pasien, beban kejang awal, serta durasi tindak lanjut berkontribusi terhadap variasi angka responden dan membatasi perbandingan langsung antarpenelitian.

Secara mekanistik, SSVT memberikan stimulasi listrik transkutan pada cabang aurikular saraf vagus yang mengaktivasi serabut aferen bermielin tebal, yang memproyeksikan impuls ke nucleus tractus solitarius dan selanjutnya ke nukleus *parabrachialis*, *locus coeruleus*, nukleus *raphe*, serta berbagai area kortikal dan subkortikal.[21] Melalui jalur ini, SSVT memodulasi sistem noradrenergik dan serotonergik, mengubah aktivitas jaringan talamokortikal dan limbik, serta memengaruhi keseimbangan eksitatorik-inhibitorik yang dapat menurunkan kerentanan terhadap terjadinya kejang.[16] Studi neurofisiologis menunjukkan bahwa SSVT menginduksi pola aktivasi serebral yang serupa dengan stimulasi saraf vagus servikal, termasuk perubahan dinamika pupil dan osilasi alfa, yang mencerminkan keterlibatan sistem *locus coeruleus*-noradrenergik.[22] Mekanisme ini memberikan dasar biologis yang rasional bagi efek antikejang serta potensi perbaikan suasana hati dan fungsi kognitif yang dilaporkan dalam beberapa studi.

Di luar kontrol kejang, sejumlah penelitian menunjukkan bahwa SSVT berpotensi memberikan manfaat terhadap luaran nonkejang, khususnya suasana hati dan kualitas hidup.[15] Peningkatan skor QOLIE-31 dilaporkan pada beberapa uji klinis, meskipun hasil tersebut tidak konsisten di seluruh penelitian. Bukti awal mengenai potensi efek antidepresan dan ansiolitik SSVT didukung oleh data mekanistik serta studi prospektif terbaru yang menunjukkan penurunan gejala depresi dan kecemasan pada orang dengan epilepsi.[23] Efek ini memerlukan durasi terapi lebih panjang, yang dapat menjelaskan hasil yang tidak bermakna pada uji klinis dengan masa tindak lanjut singkat. Dibandingkan dengan tinjauan sistematis sebelumnya, termasuk oleh Muniyandi, *et al*.[18] dan Moro, *et al*.;[9] temuan penelitian ini secara umum konsisten dalam menunjukkan penurunan frekuensi kejang yang bermakna serta tolerabilitas yang baik, namun masih menyoroti ketidakpastian terkait angka responden, bebas kejang, dan efektivitas praktik klinis secara luas. Secara klinis, SSVT dapat dipertimbangkan sebagai salah satu terapi adjuvan pada pasien ERO yang tidak memenuhi kriteria untuk pembedahan atau neuromodulasi invasif.

Meskipun temuan ini menjanjikan, beberapa keterbatasan perlu diperhatikan. Studi yang disertakan menunjukkan variasi yang cukup besar dalam desain penelitian, durasi tindak lanjut, protokol stimulasi, serta pelaporan luaran, sehingga membatasi ketepatan estimasi gabungan. Ketergantungan pada buku harian kejang atau luaran yang dilaporkan sendiri pada beberapa uji klinis berpotensi menimbulkan bias pengukuran, sementara transformasi data dan pelaporan kejadian tidak diinginkan yang tidak seragam turut memengaruhi keterbandingan hasil. Selain itu, kualitas bukti secara keseluruhan dipengaruhi oleh adanya risiko bias dan *attrition* pada beberapa uji acak terkontrol. Kekuatan tinjauan ini terletak pada fokusnya terhadap studi acak dan prospektif serta integrasi luaran kejang dan nonkejang. Namun, penelitian uji acak terkontrol berskala besar dengan desain yang baik, parameter stimulasi yang terstandarisasi, pengukuran luaran yang objektif, durasi tindak lanjut yang lebih panjang, serta perbandingan langsung dengan stimulasi saraf vagus invasif masih diperlukan untuk memperjelas efektivitas jangka panjang, keamanan, dan peran klinis SSVT dalam tata laksana ERO.

KESIMPULAN

Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini menunjukkan bahwa SSVT dapat meningkatkan angka responden pada orang dengan epilepsi resisten obat tanpa menunjukkan peningkatan kejadian tidak diinginkan dibandingkan kontrol. Bukti dari studi praktik klinis dan analisis deskriptif juga mengindikasikan adanya potensi manfaat dalam pengendalian kejang dan kemungkinan peningkatan kualitas hidup, khususnya pada penggunaan jangka panjang. Namun, temuan ini perlu diinterpretasikan secara hati-hati mengingat jumlah RCT yang terbatas dan adanya potensi risiko bias serta keterbatasan pelaporan. Penelitian selanjutnya perlu memprioritaskan uji klinis acak berskala besar dengan desain metodologi yang kuat, protokol yang terstandarisasi, durasi tindak lanjut yang lebih panjang, pengukuran luaran yang objektif, serta perbandingan langsung dengan terapi invasif guna memperjelas efektivitas jangka panjang dan mengoptimalkan implementasinya dalam praktik klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Santana-Gomez CE, Engel J, Staba R. Drug-Resistant Epilepsy and the Hypothesis of Intrinsic Severity: What about the High-Frequency Oscillations? Epilepsia Open 2022;7(S1):S59–S67. doi:10.1002/epi4.12565
2. Perucca E, Perucca P, White HS, et al. Drug Resistance in Epilepsy. Lancet Neurol 2023;22(8):723–734; doi:10.1016/S1474-4422(23)00151-5
3. Mohammadzadeh P, Nazarbaghi S. The prevalence of drug-resistant-epilepsy and its associated factors in patients with epilepsy. Clin Neurol Neurosurg 2022;213. doi:10.1016/j.clineuro.2021.107086
4. Pérez-Pérez D, Frías-Soria CL, Rocha L. Drug-Resistant Epilepsy: From Multiple Hypotheses to an Integral Explanation Using Preclinical Resources. Epilepsy and Behavior 2021;121. doi:10.1016/j.yebeh.2019.07.031
5. Ioannou P, Foster DL, Sander JW, et al. The Burden of

Epilepsy and Unmet Need in People with Focal Seizures. Brain Behav 2022;12(9). doi:10.1002/brb3.2589
6. Shi J, Lu D, Wei P, et al. Comparative Efficacy of Neuromodulatory Strategies for Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg 2025;193:373–396. doi:10.1016/j.wneu.2024.09.084
7. Fonseca-Barriendos D, Frías-Soria CL, Pérez-Pérez D, et al. Drug-Resistant Epilepsy: Drug Target Hypothesis and beyond the Receptors. Epilepsia Open 2022;7(S1):S23–S33. doi:10.1002/epi4.12539
8. Makkawi S, Alsamiri GY, Halabi MH, et al. Efficacy of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (t-VNS) in Treating Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Epilepsy Res 2025;215. doi:10.1016/j.eplepsyres.2025.107583
9. Moro P, Rocha dos Santos MA, Balduino de Souza AL, et al. Can Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Be Considered a Viable Adjunctive Therapy in Drug-Resistant Epilepsy? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Epilepsy and Behavior 2025;167. doi:10.1016/j.yebeh.2025.110394
10. Aihua L, Lu S, Liping L, et al. A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy. Epilepsy and Behavior 2014;39:105–110. doi:10.1016/j.yebeh.2014.08.005
11. Bauer S, Baier H, Baumgartner C, et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). Brain Stimul 2016;9(3):356–363. doi:10.1016/j.brs.2015.11.003
12. Pan L, Wang J, Wu W, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation improves working memory in temporal lobe epilepsy: A randomized double-blind study. CNS Neurosci Ther 2024;30(2). doi:10.1111/cns.14395
13. Rong PJ, Liu AH, Zhang JG, et al. An alternative therapy for drug-resistant epilepsy: Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. Chin Med J (Engl) 2014;127(2):300–304. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2013151
14. Yang H, Shi W, Fan J, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (ta-VNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. Neurotherapeutics 2023;20(3):870–880. doi:10.1007/s13311-023-01353-9
15. Yang H, Shi W, Fan J, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (ta-VNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. Neurotherapeutics 2023;20(3):870–880. doi:10.1007/s13311-023-01353-9
16. Liao J, Zuo J, Dai Y, et al. Efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy: a single-center prospective real-world study. Ther Adv Neurol Disord 2025;18. doi:10.1177/17562864251396022
17. Weyand AM, Cordes N, Linka L, et al. Long-term effects of invasive and transcutaneous vagus nerve stimulation in patients with epilepsy: a retrospective cohort study. Clinical Epileptology 2026;39(2):145–153. doi:10.1007/s10309-025-00797-7
18. Muniyandi M, Chelvanayagam K, Salam SA, et al. Significant Reduction of Seizure Frequency in Patients with Drug-Resistant Epilepsy by Vagus Nerve Stimulation: Systematic Review and Meta-Analysis. Epilepsy Res 2025;210. doi:10.1016/j.eplepsyres.2025.107510
19. von Wrede R, Surges R. Transcutaneous vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy. Auton Neurosci 2021;235. doi:10.1016/j.autneu.2021.102840
20. Mesraoua B, Brigo F, Lattanzi S, et al. Drug-Resistant Epilepsy: Definition, Pathophysiology, and Management. J Neurol Sci 2023;452. doi:10.1016/j.jns.2023.120766
21. Das A, Dutta A. Functional seizure therapy via transauricular vagus nerve stimulation. Med Hypotheses 2024;191. doi:10.1016/j.mehy.2024.111462
22. Liu A, Rong P, Gong L, et al. Efficacy and safety of treatment with transcutaneous vagus nerve stimulation in 17 patients with refractory epilepsy evaluated by electroencephalogram, seizure frequency, and quality of life. Medical Science Monitor 2018;24:8439–8448. doi:10.12659/MSM.910689
23. Xu ZYR, Fang JJ, Fan XQ, et al. Effectiveness and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for depression in patients with epilepsy. Epilepsy and Behavior 2025;163. doi:10.1016/j.yebeh.2024.110226