

Clinical and EEG features of patients with ictal EEG pattern

Karakteristik klinis dan EEG pada pasien dengan gambaran EEG iktal

Ria Damayanti*, Machlusil Husna*, Akhmad Syahrir**

*Division of Epilepsy, Neurology Department of the Faculty of Medicine Brawijaya University, Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia

**Neurology resident, Neurology Department, Faculty of Medicine Brawijaya University, Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia

ABSTRACT

Keywords:
electroencephalographic seizure,
clinical seizure,
ictal EEG pattern

Electroencephalography (EEG) provides important information about the diagnosis and management of epilepsy patients. Unfortunately, analysis of EEG pattern for patient with clinical seizure in EEG laboratory remains inadequate. This study aimed to characterize the clinical and EEG features of patient with ictal EEG pattern.

We characterized 1,793 patients with ictal EEG pattern in Saiful Anwar General Hospital during 2013-2015. The EEG records were analyzed by an electroencephalographer. Demographic and clinical data were also collected.

The prevalence of patients with ictal EEG pattern was 1% (19/1793). The means of age were $20,54 \pm 15,93$ years (male) and $14,25 \pm 10,82$ years (female). The onset of seizure was most common during the first decade of life. Eighteen patients (95%) had poor seizure control. We found 16 ictal EEG patterns with focal onset (84%) and 3 ictal EEG patterns with generalized onset (16%). From clinical findings, we found 11 patients with focal seizure (58%) and 8 patients with generalized seizure (42%). From patient with clinical generalized seizure, we found 5 EEG patterns with focal onset (62%) and 3 EEG patterns with generalized onset (38%). All of the focal onset in this study were focal to bilateral onset (100%), consist of 9 patients with focal to bilateral seizure (82%), 1 patient with focal aware seizure (9%) and 1 patient with focal impaired awareness seizure (9%).

This study revealed the variability of clinical and electrophysiologic features in patient with ictal EEG pattern. The ictal EEG pattern could be different from the clinical seizure during recording.

ABSTRAK

Kata kunci:
kejang
elektroensefalografik,
kejang klinis,
pola EEG iktal

Elektroensefalografi (EEG) memberikan informasi penting mengenai diagnosis dan manajemen pasien epilepsi. Akan tetapi, analisis pola EEG pada pasien dengan kejang klinis di laboratorium EEG masih belum memadai. Penelitian ini bertujuan untuk memperlihatkan karakter klinis dan EEG pasien dengan pola EEG iktal.

Kami menemukan 1.793 pasien dengan pola EEG iktal di Rumah Sakit Umum Saiful Anwar selama 2013-2015. Rekaman EEG dianalisis oleh seorang elektroensefalografer. Data demografi dan klinis juga dikumpulkan.

Prevalensi pasien dengan pola EEG iktal adalah 1% (19/1793). Rerata umur $20,54 \pm 15,93$ tahun (laki-laki) dan $14,25 \pm 10,82$ tahun (perempuan). Serangan kejang paling umum terjadi selama dekade pertama kehidupan. Delapan belas pasien (95%) memiliki kontrol kejang yang buruk. Kami menemukan 16 pola EEG iktal dengan awitan fokal (84%) dan 3 pola EEG iktal dengan awitan umum (16%). Berdasarkan temuan klinis, kami menemukan 11 pasien dengan kejang fokal (58%) dan 8 pasien dengan kejang umum (42%). Dari pasien dengan kejang umum klinis, kami menemukan 5 pola EEG dengan onset fokal (62%) dan 3 pola EEG dengan onset umum (38%). Semua awitan fokal dalam penelitian ini adalah awitan fokal yang berkembang menjadi bilateral (100%), terdiri dari 9 pasien dengan kejang fokal yang berkembang menjadi bilateral (82%), 1 pasien dengan kejang sadar fokal (9%), dan 1 pasien kejang fokal dengan gangguan kesadaran (9%).

Hasil penelitian menunjukkan adanya keragaman gambaran klinis dan elektrofisiologi pada pasien dengan pola EEG iktal. Pola EEG iktal bisa berbeda dari kejang klinis selama perekaman.

Correspondence:
dr.riadamayanti@gmail.com

INTRODUCTION

Epilepsy, as one of the most common neurological disorders, affects more than approximately 1% of the world's population.¹ Epilepsy is caused by occasional excessive and abnormal discharging of neurons, and it appears clinically as the occurrence of seizures.² The electroencephalogram (EEG) is the most important clinical technique to diagnose and characterize epilepsy because it can directly measure the aberrant electrical activity in the brain associated with this disease in a convenient, safe, and inexpensive way.³

Features of electroencephalography have been reported as factors associated with seizure including epileptiform and periodic discharges.⁴ The International League Against Epilepsy (ILAE) has pondered the question of whether a single seizure may be considered to be epilepsy and concluded that it may if there is a greater than 60% chance of another seizure; a risk conferred by the presence of EEG spikes or a major structural etiology.⁵

Most neurologists believe that the ictal electroencephalography is necessary for definitive localization of epileptogenic focus. Localization of the epileptogenic focus is the goal of preoperative examination of epilepsy surgery.⁶ Understanding the EEG pattern is essential to identify the epileptic seizure and syndromes.

Ictal EEG modifications are now considered to be more important than interictal EEG abnormalities in localizing the epileptic zone.⁷ Abnormal interictal EEG manifestations may include non-epileptiform abnormalities and interictal epileptiform discharges.⁸ However, ictal EEG patterns have not been extensively investigated. Additional analysis of the ictal discharge is the notion of the early or rapid propagation area which may be a marker of associated epileptogenicity.⁹

Epilepsy with variety type of seizure possess unique clinical and EEG characteristics. Generalized seizures are not truly generalized and may involve selective cortical regions.¹⁰ The aim of this study was to identify and characterize the clinical and EEG features of patient with ictal EEG pattern.

METHODS

All patients with history of seizure during three years between January 2013 and December 2015 were identified from EEG records in EEG laboratory, Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia. Patients who had no clinical seizure during recording were excluded. The history and clinical characteristics of seizure from the database was included for the analysis. We also included demographic data, age at first seizure attack, antiepileptic drugs, and seizure control in the

study. All the seizures were registered and EEG pattern were analyzed.

All the EEG records were done for at least 30 minutes, with a 32 channels Nihon-Kohden machine and electrodes with the international 10-20 system were used. They were analyzed by an electroencephalographer who were trained in epilepsy and electroencephalography.

The EEGs showing ictal pattern when there was evolution frequency, amplitude, distribution, waveform morphology accompanying the clinical seizure. The clinical characteristics of seizure was based on the ILAE's 2017 classification.¹¹

Based on the distribution of ictal discharge, the EEGs were classified as either focal, regional, multiregional, generalized, or non-lateralized. Focal ictal discharge which were confined to one or two invasive electrodes, usually generated at least 6cm² of synchronized cortex. Regional defined as EEG abnormalities limited to one lobe or a part of one lobe, which appear at three or more electrodes and limited to a restricted anatomical. Multiregional was used if there were three or more regional foci. Generalized used if the EEG abnormalities had a bilateral and relatively diffuse distribution. Non-lateralized used when the onset of a seizure pattern did not show lateralization but at the same time there was no clear EEG or clinical indication that the seizure was generalized.¹²

RESULTS

From 1793 EEG records, 19 (1%) satisfied the above criteria. In these 19 patients, eleven (58%) were male and eight (42%) were female, with the mean age of patients were 20,54±15,93 years and 14,25±10,82 years, respectively. The onset of first seizure occurred before the patient reached 10 years old in 12 patients (63%), between 11 and 20 years old in another 2 (11%) and after 20 years old in 5 patients (26%). Of these 19 patients, the clinical seizure were focal seizure in 11 patients (58%), and generalized seizure in 8 patient (16%). All of these patients in use of antiepileptic drugs, but eighteen (95%) had poor seizure (table 1).

The ictal onset was focal in 16 EEGs (84%) and generalized in 3 EEGs (16%). All of the focal onset in this study was focal to bilateral onset. In this onset, there were 9 patients (47%) suitable with clinical focal to bilateral seizure and the other were 1 patient with focal aware seizure (5%) and 1 patient with focal impaired awareness seizure (5%). All of the generalized onset in ictal EEG were suitable with clinical generalized seizure (table 2).

There were 5 patients with clinical general seizure (26%) that had focal onset with ictal EEG pattern and three with generalized onset (16%). However, all patients with clinical focal seizure only had EEG pattern of focal seizure (100%) (table 2).

Table 1. Baseline characteristics

	n (%)	mean±SD
Sex		
Male	11 (58)	
Female	8 (42)	
Age		
Male		20,54±15,93
Female		14,25±10,82
First seizure onset		
≤10 years old	12(63)	
11-20 years old	2(11)	
>20 years old	5(26)	
Clinical seizure		
Focal	11(58)	
Generalized	8(16)	
Use of antiepileptic drugs		
Yes	19 (100)	
No	0 (0)	

DISCUSSION

The frequency of patients with ictal electroencephalography pattern were different depending on the denominator population. Gosavi¹³ had studied ictal EEG pattern that observed in 55 patients with nonconvulsive and subtle convulsive status epilepticus. Compared to that, our study was lower in frequency because our subjects were mostly patient with clinical seizure not status epilepticus. Our study had no patient with comatose ICU case and suspicion of non-compulsive status epilepticus (NCSE).

Table 2. Clinical seizure based on ictal EEG pattern

Ictal EEG	Clinical seizure	n	%
Generalized onset	Generalized seizure	3	16
	Generalized seizure	5	26
	Focal impaired awareness seizure	1	5
Focal onset	Focal aware seizure	1	5
	Focal to bilateral seizure	9	47
Total		19	100

The subjects in this study were all relatively stable patient. Most of the patient have focal ictal onset (84%). The previous study has similar findings. Gosavi noted that 67% of patients had predominantly regional onset.¹³

Compared with the previous study, this study included clinical-electrographic classification of the seizure based on the ILAE's 2017 classification. In clinical seizure, focal to bilateral seizure were the most common seizure that compatible with the focal onset ictal EEG pattern. Patient with clinical generalized seizure had focal ictal EEG pattern in 5 patients (62%).

This findings may have an implication that would be interesting to be further investigated. Such a study with a larger number of patients would certainly needed.

CONCLUSION

This study revealed the variability of clinical and electrophysiologic features in patient with ictal EEG pattern. The ictal EEG pattern could be different from the clinical seizure during recording. Patient with clinical generalized seizure may have an ictal EEG pattern with focal onset.

REFERENCES

- Litt B, Echaz J. Prediction of epileptic seizures. *The Lancet Neurology*. 2002;1(1):22-30.
- Aarabi A, Fazel-Rezai R, Aghakhani Y. EEG seizure prediction: measures and challenges. In: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2009;pp.1864-1867.
- Smith SJ. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(suppl 2):ii2-7.
- Shafi MM, Westover MB, Cole AJ, Kilbride RD, Hoch DB, Cash SS. Absence of early epileptiform abnormalities predicts lack of seizures on continuous EEG. *Neurology*. 2012;79(17):1796-1801.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, *et al*. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
- Mine S, Iwasa H, Kasagi Y, Yamaura A. Ictal dipole source analysis based on a realistic scalp-skull-brain head model in localizing the epileptogenic zone. *Neuroscience Research*. 2005;51(4):453-461.
- Jan MM, Sadler M, Rahey SR. Electroencephalographic features of temporal lobe epilepsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2010;37(4):439-448.
- Britton JW, Frey LC, Hopp JL, Korb P, Koubeissi MZ, Lievens *et al*. *Electroencephalography (EEG): an introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children, and infants*. Chicago: American Epilepsy Society; 2016.
- Kahane P, Landré E, Minotti L, Francione S, Ryvlin P. The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis. *Epileptic Disorders*. 2006;8(2):16-26.
- Schindler K, Leung H, Lehnertz K, Elger CE. How generalised are secondarily "generalised" tonic-clonic seizures?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(9):993-996.
- Lüders HO, Noachtar S. *Atlas and classification of electroencephalography*. Philadelphia: Saunders; 2000.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, *et al*. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530.
- Gosavi TD, See SJ, Lim SH. Ictal and interictal EEG patterns in patients with nonconvulsive and subtle convulsive status epilepticus. *Epilepsy & Behavior*. 2015;14:263-267.

Hubungan rasio neutrofil limfosit dengan keparahan *taxane induced peripheral neuropathy* pada pasien kanker payudara

Correlation of neutrophil lymphocyte ratio and taxane induced peripheral neuropathy severity on breast cancer patients

Hanandyasto Angganindya Pratama*, Samekto Wibowo**, Sekar Satiti**, Kartika Widayati***

*KSM Saraf, RSUD Cilacap, Cilacap, Jawa Tengah

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

***Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
CIPN,
neuropathy,
breast cancer,
chemotherapy,
taxane

Taxane induced peripheral neuropathy is very common in patients with breast cancer and can reach up to 80% of all patients receiving taxane therapy. The ratio of lymphocyte neutrophils (NLR) is a routine procedure performed to prove a systemic inflammatory response. This study aims to determine the correlation between the ratio of neutrophil lymphocytes to the severity of CIPN in breast cancer patients who received taxane chemotherapy. Retrospective cohort studies were performed by measuring the severity variable of neuropathy using National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version III neuropathy scale performed at the time of study, then for the neutrophil lymphocyte ratio derived from the patient's medical records prior to the first chemotherapy. Of the 72 candidate subjects, there were 69 subjects who could follow the study. The results of bivariate analysis of the ratio of neutrophil lymphocytes (NLR) to the severity of chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) found a significant correlation with sensory neuropathy ($p = 0.045$, $r = 0.242$) and motor neuropathy ($p = 0.022$, $r = 0.275$). In the analysis with ordinal logistic regression the NLR variable did not affect the severity of CIPN independently with $p = 0.748$ and $p = 0.422$ in sensory and motor neuropathy. The results of this study obtained a significant correlation between the ratio of neutrophil lymphocytes (NLR) to the severity of both sensory and motoric chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) in breast cancer patients receiving taxane chemotherapy, but with a relatively low correlation coefficient. In a multivariate analysis, NLR did not independently have a correlation with CIPN severity.

ABSTRAK

Kata Kunci:
CIPN,
neuropati,
kanker payudara,
kemoterapi,
taxane

Taxane induced peripheral neuropathy sangat sering ditemui pada pasien dengan kanker payudara dan dapat mencapai 80% dari keseluruhan pasien yang mendapat terapi taxane. Rasio neutrofil limfosit (RNL) adalah suatu prosedur yang rutin dilakukan untuk membuktikan suatu respons inflamasi sistemik. Untuk mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap tingkat keparahan CIPN pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi taxane, dilakukan penelitian kohort retrospektif dengan melakukan pengukuran tingkat keparahan neuropati menggunakan skala neuropati National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) versi 3 yang dicatat pada saat studi, sedangkan rasio neutrofil limfosit diambil dari catatan medis pasien sebelum dilakukan kemoterapi yang pertama. Dari 72 calon subjek, ada 69 subjek yang dapat mengikuti penelitian. Hasil analisis bivariat rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap tingkat keparahan chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) mendapatkan korelasi yang bermakna terhadap neuropati sensorik ($p = 0,045$, $r = 0,242$) dan neuropati motorik ($p = 0,022$, $r = 0,275$). Pada analisis dengan regresi logistik ordinal menunjukkan variabel RNL tidak mempengaruhi tingkat keparahan CIPN secara independen dengan $p = 0,748$ dan $p = 0,422$ pada neuropati sensorik dan motorik. Hasil dari penelitian ini mendapatkan korelasi yang bermakna antara rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap keparahan chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) baik sensorik dan motorik pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi taxane, namun dengan koefisien korelasi yang tidak terlalu tinggi. Pada analisis multivariat, RNL tidak secara independen memiliki hubungan dengan tingkat keparahan CIPN.

Correspondence:
hanandyasto@gmail.com

PENDAHULUAN

Neuropati perifer yang disebabkan oleh agen kemoterapi, atau yang dikenal sebagai *chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN), merupakan kondisi yang terus meningkat jumlahnya.¹ *Chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN) merupakan kondisi yang didapat dari dosis kumulatif obat-obatan antikanker.² Gejala dapat muncul pada waktu tertentu selama penggunaan kemoterapi, atau pada pasien yang sudah selesai menggunakan agen kemoterapi. Hal ini menunjukkan bahwa masih terdapat kerusakan neuron bahkan setelah penghentian agen kemoterapi.³

Taxane merupakan salah satu obat yang penting pada penatalaksanaan pasien dengan kanker payudara.⁴ *Taxane induced peripheral neuropathy* sangat sering ditemui pada pasien dengan kanker payudara dan dapat mencapai 80% dari keseluruhan pasien yang mendapat terapi *taxane*.⁴

Dalam beberapa waktu terakhir, rasio neutrofil limfosit telah digunakan untuk memprediksi prognosis pada pasien dengan kanker. Di mana angka rasio neutrofil limfosit (RNL) yang tinggi sebagai penanda prognosis yang jelek pada beberapa malignansi.⁵ Rasio neutrofil limfosit (RNL) adalah suatu prosedur yang rutin dilakukan untuk membuktikan suatu respons inflamasi sistemik, yang nilainya didapat dari pembagian nilai neutrofil absolut dan limfosit absolut pada pemeriksaan darah lengkap.⁶ Belum pernah dilakukan penelitian tentang hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap tingkat keparahan CIPN pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi *taxane* di Indonesia. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit terhadap tingkat keparahan CIPN pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi *taxane*.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni 2017 sampai dengan September 2017 dengan lokasi di ICC (Instalasi Tulip) RSUP Dr. Sardjito. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai jumlah sampel yang sesuai dengan yang telah ditentukan. Rancangan penelitian ini menggunakan studi kohort retrospektif untuk melihat hubungan antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan tingkat keparahan CIPN pada pasien penderita kanker payudara yang mendapat kemoterapi *taxane*. Populasi dari penelitian ini adalah penderita kanker payudara yang telah menjalani kemoterapi dengan *taxane* di poli Tulip RSUP Dr. Sardjito, kemudian dilakukan pemeriksaan CIPN menggunakan skala neuropati *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) versi 3. Kriteria inklusi penelitian ini adalah: 1) penderita kanker payudara yang telah selesai menjalani kemoterapi

ketiga dengan menggunakan *taxane*, 2) umur penderita ≥ 18 tahun, 3) bersedia mengikuti penelitian ini dengan menandatangani surat persetujuan untuk ikut dalam penelitian, dan 4) memiliki catatan medis yang lengkap, memuat semua data dari variabel yang akan diteliti pada penelitian ini. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah: 1) pasien yang sudah terdiagnosis neuropati perifer dengan sebab yang lain pada pemeriksaan sebelumnya, 2) pasien dengan tanda infeksi, gangguan hati dan ginjal berat, serta mengalami penyakit saraf tertentu seperti stroke dan *guillain barre syndrome*, 3) alkoholisme, dan 4) mengalami penyakit arteri perifer.

Variabel tergantung dari penelitian ini adalah CIPN. Variabel bebas utama dalam penelitian ini adalah rasio neutrofil limfosit (RNL). Variabel bebas lain yang juga diteliti pada penelitian ini antara lain kadar kreatinin serum, fungsi hati, umur, indeks massa tubuh, riwayat diabetes melitus, jenis kemoterapi *taxane*, agen kemoterapi lain, dosis kumulatif paclitaxel dan docetaxel, dan status reseptor tumor. Pengolahan data diawali dengan pengambilan dan pengumpulan data. Data dicatat pada kuesioner yang telah dipersiapkan. Peneliti menggunakan skala neuropati NCI-CTC versi 3 untuk menilai tingkat keparahan CIPN pada saat pasien menjalani kemoterapi, minimal pada kemoterapi yang ketiga. Data laboratorium sebelum kemoterapi didapatkan dari rekam medis pasien. Data yang diperoleh digunakan dalam perhitungan statistik. Analisis data dan perhitungan statistik dilakukan secara komputerisasi.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Setiap pasien dan keluarga yang terlibat sebagai subjek penelitian diberikan penjelasan dan dimintakan persetujuannya dengan menandatangani *informed consent*.

HASIL

Didapatkan 72 calon subjek, 2 subjek tidak menyetujui *informed consent*, 1 subjek dieksklusi karena telah didiagnosis dengan kelainan saraf sebelum mendapatkan kemoterapi. Jumlah subjek yang terpilih mengikuti penelitian ini berjumlah 69 orang.

Pada penelitian ini didapatkan rerata usia subjek pada penelitian ini adalah $50,91 \pm 9,33$. Usia minimal adalah 29 tahun dan usia maksimal adalah 80 tahun. Pada penelitian ini skor NCI-CTC versi 3 didapatkan neuropati sensorik dengan skor normal 0 sebanyak 26 subjek (37,7%), neuropati tingkat 1 sebanyak 30 subjek (43,5%), neuropati tingkat 2 sebanyak 11 subjek (15,9%), dan neuropati tingkat 3 sebanyak 2 subjek (2,9%). Pada penilaian neuropati motorik didapatkan skor normal 0 pada 66 subjek (95,7%), neuropati tingkat 2 pada 2 orang subjek (2,9%), dan neuropati tingkat 3 pada 1 subjek (1,4%). Tidak didapatkan neuropati tingkat

4 pada kedua kelompok. Kadar hemoglobin serum dengan rerata 12,00±1,61 g/dL. Median angka leukosit sebelum kemoterapi pertama pada subjek adalah 7,90 x 10³ sel/μL, dengan nilai minimal adalah 4,50 x 10³ sel/μL dan nilai maksimal adalah 14,93 x 10³ sel/μL. Nilai median dari angka neutrofil absolut serum 4,72 x 10³ sel/μL, dengan nilai minimal 2,34 x 10³ sel/μL dan nilai maksimal 11,67 x 10³ sel/μL. Nilai limfosit absolut dengan rerata 2,14±0,74 x 10³ sel/μL. Nilai rasio neutrofil limfosit pada penelitian ini menunjukkan hasil dengan nilai median 2,34, dengan nilai minimal 0,90 dan maksimal 10,82.

Pada penelitian ini didapatkan pasien yang mendapatkan kemoterapi paclitaxel sebanyak 38 subjek (55,1%) dan yang mendapatkan docetaxel sebanyak 31 subjek (44,9%). Median dosis kumulatif pada penggunaan paclitaxel adalah 1045mg, dengan nilai minimal dosis kumulatif sebesar 450mg dan nilai maksimal 2141mg. Median dosis kumulatif docetaxel yang didapatkan pada penelitian ini adalah 600mg, dengan nilai minimal 240mg dan nilai maksimal 1080mg. Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Hasil analisis bivariat pada angka leukosit terhadap tingkat keparahan *chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN) mendapatkan korelasi yang tidak bermakna antara leukosit terhadap neuropati sensorik dengan nilai *p* =0,531, namun didapatkan korelasi yang bermakna pada neuropati motorik dengan nilai *p* =0,044 dan *r* =0,243. Analisis bivariat angka neutrofil absolut terhadap tingkat keparahan CIPN didapatkan korelasi yang tidak bermakna pada neuropati sensorik dengan nilai *p* =0,209, namun didapatkan korelasi yang bermakna pada neuropati motorik dengan nilai *p* =0,022 dan *r* =0,275. Analisis bivariat angka limfosit absolut terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan korelasi yang tidak bermakna pada neuropati sensorik dan motorik dengan masing-masing nilai *p* =0,157 dan *p* =0,523.

Hasil analisis bivariat rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan korelasi yang bermakna terhadap neuropati sensorik (*p* =0,045, *r* =0,242) dan neuropati motorik (*p* =0,022, *r* =0,275).

Analisis bivariat jenis agen *taxane* terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan perbedaan yang bermakna terhadap neuropati sensorik dengan nilai *p* =0,031. Hasilnya didapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada neuropati motorik dengan nilai *p* =0,432. Analisis bivariat dosis kumulatif terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan korelasi yang tidak bermakna dengan neuropati sensorik (*p* =0,786) dan neuropati motorik (*p* =0,472). Korelasi yang tidak bermakna juga didapatkan pada dosis docetaxel terhadap

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Rerata±SD	Median (Min-Maks)	n (%)
Umur (Tahun)	50,91±9,33		
Stadium Kanker			
1			2 (2,9)
2			11 (15,9)
3			36 (52,2)
4			13 (18,8)
Neuropati Sensorik			
0			26 (37,7)
1			30 (43,5)
2			11 (15,9)
3			2 (2,9)
Neuropati Motorik			
0			66 (95,7)
2			2 (2,9)
3			1 (1,4)
RNL			
< 3,5			53 (76,8)
≥ 3,5			16 (23,2)
ER			
positif			22 (31,9)
negatif			19 (27,5)
PR			
positif			15 (21,7)
negatif			26 (37,7)
HER2			
positif			19 (27,5)
negatif			22 (31,9)
Paclitaxel			38 (55,1)
Docetaxel			31 (44,9)
Kombinasi platinum			48 (69,6)
Kombinasi antrasiklin			46 (66,7)
Kombinasi agen lain			22 (31,9)
Riwayat DM			2 (2,9)
Hemoglobin	12,00±1,61		
Leukosit		7,90 (4,50-14,93)	
Neutrofil		4,72 (2,34-11,67)	
Limfosit	2,14±0,74		
RNL		2,34 (0,90-10,82)	
Albumin		4,47 (2,69-5,18)	
Kreatinin		0,76 (0,42-1,30)	
Bersihan Kreatinin		77,83 (32,30-143,92)	
Indeks Massa Tubuh	23,14±3,99		
Dosis Paclitaxel		1045 (450-2141)	
Dosis Docetaxel		600 (240-1080)	

Keterangan: RNL: Rasio Neutrofil Limfosit, ER: *estrogen receptor*, PR: *progesterone receptor*, HER2: *human epidermal growth factor receptor 2*, DM: diabetes mellitus.

neuropati sensorik ($p=0,149$) dan neuropati motorik ($p=0,293$). Analisis bivariat antara kelompok kombinasi dengan agen kemoterapi lain terhadap tingkat keparahan CIPN mendapatkan perbedaan yang tidak bermakna pada neuropati sensorik dengan nilai $p=0,331$ dan pada neuropati motorik dengan nilai $p=0,229$.

Analisis multivariat dilakukan pada variabel-variabel yang pada analisis bivariat memiliki nilai $p < 0,25$. Pada kelompok neuropati sensorik yaitu: jenis *taxane*, kombinasi agen antrasiklin, angka neutrofil absolut, dan rasio neutrofil limfosit. Pada kelompok

neuropati motorik yaitu: kombinasi agen platinum, kombinasi agen antrasiklin, kombinasi agen lain, kadar hemoglobin, angka neutrofil absolut, rasio neutrofil limfosit, dan kadar kreatinin.

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa hanya jenis *taxane* yang berhubungan secara independen terhadap keparahan neuropati sensorik pada populasi CIPN yang diakibatkan oleh kemoterapi *taxane* pada penelitian ini dengan $p=0,037$. Hal ini menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan kemoterapi paclitaxel memiliki kemungkinan yang lebih besar mengalami

Tabel 2. Analisis bivariat variabel bebas terhadap tingkat keparahan neuropati sensorik

Variabel	Tingkat keparahan neuropati sensorik				Nilai p
	0	1	2	3	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
RNL [¶]					
<3,5	22 (41,5%)	23 (43,4%)	8 (15,1%)	0 (0%)	0,099
≥3,5	4 (25%)	7 (43,8%)	3 (18,8%)	2 (12,5%)	
Jenis Taxane [¶]					
paclitaxel	9 (23,7%)	21 (55,3%)	7 (18,4%)	1 (2,6%)	0,031*
docetaxel	17 (54,8%)	9 (29%)	4 (12,9%)	1 (3,2%)	
Platinum [¶]					
Ya	19 (39,6%)	21 (43,8%)	7 (14,6%)	1 (2,1%)	0,486
Tidak	7 (33,3%)	9 (42,9%)	4 (19%)	1 (4,8%)	
Antrasiklin [¶]					
Ya	19 (41,3%)	22 (47,8%)	5 (10,9%)	0 (0%)	0,073
Tidak	7 (30,4%)	8 (34,8%)	6 (26,1%)	2 (8,7%)	
Agen lain [¶]					
Ya	7 (31,8%)	9 (40,9%)	6 (27,3%)	0 (0%)	0,331
Tidak	19 (40,4)	21 (44,7%)	5 (10,6%)	2 (4,3%)	

Keterangan: ¶: uji *Mann-Whitney*, *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 3. Analisis bivariat variabel bebas terhadap tingkat keparahan neuropati motorik

Variabel	Tingkat keparahan neuropati motorik			Nilai p
	0	2	3	
	n (%)	n (%)	n (%)	
RNL [¶]				
<3,5	53 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,001*
≥3,5	13 (81,3%)	2 (12,5%)	1 (6,3%)	
Jenis Taxane [¶]				
paclitaxel	37 (97,4%)	1 (2,6%)	0 (0%)	0,432
docetaxel	29 (93,5%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)	
Platinum [¶]				
Ya	45 (93,8%)	2 (4,2%)	1 (2,1%)	0,245
Tidak	21 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	
Antrasiklin [¶]				
Ya	45 (97,8%)	1 (2,2%)	0 (0%)	0,207
Tidak	21 (91,3%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)	
Agen lain [¶]				
Ya	22 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,229
Tidak	44 (93,6%)	2 (4,3%)	1 (2,1%)	

Keterangan: ¶: uji *Mann-Whitney*, *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 4. Analisis korelatif variabel bebas terhadap tingkat keparahan neuropati sensorik

Variabel	Koefisien korelasi (r)	Nilai p
Stadium kanker	-0,054	0,679
Usia	0,048	0,697
Kadar Hb	0,077	0,529
Leukosit	0,077	0,531
Neutrofil	0,153	0,209
Limfosit	-0,172	0,157
Rasio Neutrofil Limfosit	0,242	0,045*
Albumin	-0,108	0,590
Kreatinin	-0,014	0,906
Bersihan kreatinin	0,004	0,975
Indeks massa tubuh	-0,046	0,708
Dosis paclitaxel	0,045	0,786
Dosis docetaxel	0,265	0,149

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 5. Analisis korelatif variabel bebas terhadap tingkat keparahan neuropati motorik

Variabel	Koefisien korelasi (r)	Nilai p
Stadium kanker	-0,109	0,398
Usia	-0,078	0,523
Kadar Hb	0,178	0,143
Leukosit	0,243	0,044*
Neutrofil	0,275	0,022*
Limfosit	-0,078	0,523
Rasio Neutrofil Limfosit	0,275	0,022*
Albumin	-	-
Kreatinin	-0,172	0,157
Bersihan kreatinin	0,107	0,383
Indeks massa tubuh	0,025	0,839
Dosis paclitaxel	-0,120	0,472
Dosis docetaxel	0,195	0,293

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

Tabel 6. Analisis multivariat regresi logistik ordinal neuropati sensorik

Variabel	Nilai p	95%CI
Neutrofil	0,525	-0,273 – 0,536
Limfosit	0,808	-1,183 – 0,922
RNL	0,748	-0,514 – 0,716
Jenis <i>taxane</i>	0,037*	0,062 – 2,001
Kombinasi antrasiklin	0,144	-1,801 – 0,262

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

CIPN, terutama jenis neuropati sensorik. Pada analisis multivariat menunjukkan bahwa RNL tidak berhubungan secara independen terhadap keparahan CIPN.

DISKUSI

Hasil analisis bivariat rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap tingkat keparahan *chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN) mendapatkan korelasi yang bermakna terhadap neuropati sensorik dan neuropati

Tabel 7. Analisis multivariat regresi logistik ordinal neuropati motorik

Variabel	Nilai p	95%CI
Kombinasi platinum	0,211	-52,818 – 239,087
Kombinasi antrasiklin	0,193	-258,336 – 52,208
Kombinasi agen lain	0,253	-51,039 – 193,982
Hemoglobin	0,204	-17,483 – 81,899
Neutrofil	0,199	-15,109 – 72,574
RNL	0,422	-54,832 – 22,977
Kreatinin	0,826	-319,485 – 54,918

Keterangan: *bermakna pada $p < 0,05$

motorik. Penelitian sebelumnya mendapatkan hasil perbedaan tidak bermakna pada tingkat keparahan CIPN antar kelompok RNL < 5 dan kelompok RNL ≥ 5 , baik pada kelompok neuropati sensorik ($p = 0,900$) maupun kelompok neuropati motorik ($p = 0,945$).⁷ Penelitian lain juga mendapatkan perbedaan tidak bermakna pada RNL terhadap tingkat keparahan disfungsi otonom, antar kelompok RNL < 5 dan kelompok RNL ≥ 5 .⁸ Perbedaan tidak bermakna didapatkan pada toksisitas *taxane* baik secara umum maupun dalam bentuk CIPN pada pasien kanker paru dengan kemoterapi paclitaxel–cisplatin antara kelompok RNL < 5 dan kelompok RNL ≥ 5 , dengan masing-masing $p = 0,2$ dan $p = 0,8$. Rasio neutrofil limfosit merupakan parameter adanya respons inflamasi sistemik yang berhubungan dengan peningkatan toksisitas kemoterapi, namun tidak terbukti dapat digunakan sebagai penanda toksisitas kemoterapi. Pemeriksaan RNL sering digunakan dalam menentukan prognosis pasien onkologi karena peningkatan neutrofil absolut berhubungan dengan perkembangan metastasis.⁹ Pemeriksaan RNL dapat dianggap sebagai keseimbangan antara status inflamasi protumor dan status imunitas antitumor. Pasien dengan peningkatan RNL memiliki limfositopenia relatif dan leukositosis neutrofilia, menunjukkan bahwa keseimbangan yang mendukung respons inflamasi protumor dan berhubungan dengan hasil keluaran pasien yang buruk.¹⁰ Peningkatan RNL pada perkembangan dan pertumbuhan tumor sebagai akibat dari interaksi antara tumor, jaringan stroma pada pasien, pembuluh darah, dan sel imun/inflamatorik pada pasien. Inflamasi kronis memiliki peran dalam perkembangan dan progresivitas tumor.¹¹ Inflamasi juga dapat mengganggu metabolisme obat, di mana terapi antikanker memodulasi inflamasi dengan berbagai cara.¹² Pasien kanker dengan kakeksia umumnya mengalami penurunan respons terhadap kemoterapi, antara lain karena adanya respons inflamasi sistemik. Faktor inflamasi dapat mempengaruhi metabolisme pembersihan agen kemoterapi. Selain itu, pasien kanker yang menerima kemoterapi sering memiliki peningkatan risiko komplikasi dan toksisitas akibat kemoterapi.¹³

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa hanya jenis *taxane* yang berhubungan secara independen

terhadap keparahan neuropati sensorik pada populasi CIPN yang diakibatkan oleh kemoterapi *taxane*. Kekurangan penelitian ini antara lain; penelitian hanya dilakukan pada satu pusat pelayanan sehingga kurang dapat menggambarkan keadaan populasi umum, untuk menyingkirkan keadaan infeksi sebelum kemoterapi hanya dilakukan berdasarkan ada tidaknya riwayat infeksi dan demam, dan pada kriteria inklusi penelitian, subjek yang diikutsertakan pada penelitian minimal mendapat kemoterapi ketiga, namun tidak ada batasan maksimal berapa kali kemoterapi.

SIMPULAN

Hasil dari penelitian ini mendapatkan korelasi yang bermakna antara rasio neutrofil limfosit (RNL) terhadap keparahan *chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN) baik sensorik dan motorik pada pasien kanker payudara yang mendapat kemoterapi *taxane*, namun dengan koefisien korelasi yang tidak terlalu tinggi. Pada analisis multivariat, RNL tidak secara independen memiliki hubungan dengan tingkat keparahan CIPN.

DAFTAR PUSTAKA

1. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: Diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-Oncology*. 2012;14(SUPPL.4):iv45–iv54.
2. Piccolo J, Kolesar JM. Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2014;71(1):19–25.
3. Park HJ. Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain www.ekja.org. *Korean Journal Anesthesiology*. 2014;67(1):4–7.
4. De Iuliis F, Taglieri L, Salerno G, Lanza R, Scarpa S. Taxane induced neuropathy in patients affected by breast cancer: Literature review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2015;96(1):34–45.
5. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, *et al*. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014.
6. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;88(1):218–230.
7. Setiawati NC, Wibowo S, Yudiyanta. Pengaruh Kadar Albumin Terhadap Tingkat Keparahan Taxanes Induced Peripheral Neuropathy pada Kanker Payudara [thesis]. Universitas Gadjah Mada; 2016.
8. Hakiem RM, Yudiyanta, Asmedi A, Hutajulu SH. Hubungan Kadar Hemoglobin Sebelum Kemoterapi dengan Tingkat Keparahan Gejala Ortostatik Pasien Kanker Payudara yang Mendapat Kemoterapi Taxane [thesis]. Universitas Gadjah Mada; 2017.
9. Arrieta O, Ortega RMM, Villanueva-rod ríguez G, Serna-thom  MG, Flores-estrada D, Diaz-romero C, *et al*. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy : a prospective study. *BMC Cancer*. 2010, 10:50.
10. Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *Journal of Breast Cancer*. 2013;16(1):55–59.
11. Chua W, Charles KA, Baracos VE, Clarke SJ. Neutrophil/lymphocyte ratio predicts chemotherapy outcomes in patients with advanced colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2011;104(8):1288–1295.
12. Laird BJ, McMillan DC, Fayers P, Fearon K, Kaasa S, Fallon MT, *et al*. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *The Oncologist*. 2013;18(9):1050–1055.
13. Bussink M. The role of nutrition on effectiveness of chemotherapy [thesis]. Utrecht Univesity; 2012.