



## ***Nerve Stimulation*: Sebuah Inovasi Terbaru sebagai Alternatif Pengobatan Gangguan Pemusatan Perhatian dan Hiperaktivitas**

Sherlyn Sean<sup>1\*</sup>, Jennifer Rachel Siyulan<sup>1</sup>, Michella Chiara Heriyanto<sup>1</sup>, Surilena<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, DKI Jakarta

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kedokteran Jiwa & Perilaku, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, DKI Jakarta

\*Correspondence: [sherlyn.201906000054@student.atmajaya.ac.id](mailto:sherlyn.201906000054@student.atmajaya.ac.id)

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Gangguan pemusatan perhatian dan hiperaktivitas (GPPH) masih menjadi masalah kesehatan jiwa di dunia dan angka kejadian GPPH masih cukup tinggi di Indonesia. Hingga kini, standar regimen yang digunakan adalah farmakoterapi dengan obat golongan psikostimulan yang dinilai kurang baik karena memiliki berbagai efek samping. Sebagai alternatif, terdapat inovasi terbaru, yaitu *nerve stimulation*, yang merupakan sebuah prosedur non-invasif dan dapat ditoleransi dengan baik. *Nerve stimulation* dapat dilakukan melalui rangsangan elektrik pada saraf trigeminal (*Trigeminal Nerve Stimulation*) dan saraf vagus (*Vagus Nerve Stimulation*). **Tujuan:** Mencari terapi alternatif dengan efektivitas tinggi dan efek samping minimal dalam tatalaksana GPPH. **Metode:** Pada *literature review* ini, dilakukan penelusuran kata kunci “*nerve stimulation*”, “*transcutaneous vagus nerve stimulation*”, “*trigeminal nerve stimulation*”, dan “GPPH” melalui beberapa *search engine*. Setelah itu, dilanjutkan dengan skrining dimana diperoleh 6 jurnal yang selanjutnya ditinjau secara seksama. **Pembahasan:** Pasien dengan GPPH mengalami gangguan regulasi neurotransmitter dimana terdapat penurunan dopamin, GABA dan norepinefrin. Penggunaan *nerve stimulation* dipercaya dapat menjadi terapi efektif untuk pasien GPPH. Uji klinis terhadap *nerve stimulation* pada saraf trigeminal telah menunjukkan penurunan nilai ADHD-IV *Rating Scale* dan *Conners Global Index*. Stimulasi saraf vagus juga menunjukkan peningkatan produksi neurotransmitter GABA dan norepinefrin dengan cara merangsang beberapa regio di otak terutama *nucleus tractus solitarius* dan *locus coeruleus*. **Kesimpulan:** Salah satu terapi mutakhir yang dapat digunakan dalam pengobatan GPPH adalah dengan menggunakan alat *nerve stimulator*. Secara keseluruhan, *nerve stimulation* memberikan efek yang baik pada pengobatan GPPH. Terapi *nerve stimulation* relatif aman dengan efek samping minimal yang dapat ditoleransi pada mayoritas individu.

**Kata Kunci:** Gangguan Pemusatan Perhatian dan Hiperaktivitas, *Nerve Stimulation*, Terapi, *Trigeminal Nerve Stimulation*, *Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation*

### ABSTRACT

**Background:** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a global mental health problem, and the incidence of ADHD is still quite high in Indonesia. Until now, the standard regimen is pharmacotherapy with psychostimulant drugs, which are considered unfavorable because they have various side effects. As an alternative, there is an innovation, namely *nerve stimulation*, which is a non-invasive and well-tolerated procedure. *Nerve stimulation* can be done through electrical stimulation of the trigeminal nerve (*Trigeminal Nerve Stimulation*) and the vagus nerve (*Vagus Nerve Stimulation*). **Objectives:** Present alternative therapies with high effectiveness and minimal side effects in the management of ADHD. **Methods:** In this literature review, the keywords “*nerve stimulation*,” “*transcutaneous vagus nerve stimulation*,” “*trigeminal nerve stimulation*,” and “GPPH” were searched through several search engines. Screening was done where 6 journals were

Copyright © 2022 by the Authors. This article is open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>).

obtained which were then carefully reviewed in this literature. **Discussion:** Patients with ADHD have impaired neurotransmitter regulation in which there is a decrease in dopamine, GABA, and norepinephrine. The use of nerve stimulation is believed to be an effective therapy for patients with ADHD. Clinical trials of trigeminal nerve stimulation have shown a decrease in the ADHD-IV Rating Scale and Conners Global Index. Stimulation of the vagus nerve also indicates an increase in the neurotransmitter GABA and norepinephrine production by stimulating several regions of the brain, especially the nucleus tractus solitarius and locus coeruleus. **Conclusion:** Nerve stimulation is one of the latest therapies that can be used in treating ADHD. Overall, the use of nerve stimulation shows significant improvement in ADHD patients. Nerve stimulation therapy is relatively safe with minimal side effects that can be tolerated in the majority of individuals.

**Keywords:** Attention deficit hyperactivity disorder, Nerve Stimulation, Treatment, Trigeminal Nerve Stimulation, Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation

Received [1 Mar 2022] | Revised [28 July 2022] | Accepted [26 Aug 2022]

## PENDAHULUAN

Gangguan Pemusatan Perhatian dan Hiperaktivitas (GPPH) merupakan suatu gangguan psikiatrik yang paling banyak dijumpai pada anak-anak dan remaja. Penyakit GPPH dilatar belakangi oleh adanya gangguan pada neuroanatomi, neurofisiologi, serta regulasi neurotransmitter, seperti dopamin dan norepinefrin (NE). Kondisi ini membuat anak sulit memusatkan perhatian, berperilaku impulsif, atau hiperaktif.<sup>[1]</sup> Prevalensi anak yang menderita GPPH di dunia sekitar 7.2% dari total populasi, sekitar 129 juta anak dengan GPPH pada tahun 2015.<sup>[2]</sup> Angka kejadian GPPH di Indonesia masih cukup tinggi dengan angka prevalensi 8,3 juta anak pada tahun 2007, dimana mayoritas terjadi pada laki-laki.<sup>[3]</sup> Penyakit GPPH umumnya pertama kali ditemukan pada anak usia sekolah, namun dapat berdampak lanjut hingga remaja atau dewasa.<sup>[1]</sup>

Tingkat keparahan gejala GPPH dapat berbeda antar-individu yang dibagi atas ringan, sedang atau berat berdasarkan *Diagnostic and Statistical Manual, Fifth Edition* (DSM-V). Derajat keparahan dikelompokkan berdasarkan gangguan dalam kehidupan sehari-harinya, baik dari kehidupan sosial, sekolah atau bahkan

pekerjaan. Anak-anak dengan GPPH sering mengalami keterlambatan fungsi independen dan berperilaku impulsif dan labil dibandingkan teman sebayanya. Selain itu, umumnya dapat mengalami keterlambatan ringan dalam berbahasa, keterampilan motorik atau perkembangan sosial, ditambah lagi dengan kesulitan mengatur emosi serta seringnya mengalami *mood swing*. Inilah yang menyebabkan anak dengan GPPH berisiko mengalami keterlambatan atau kegagalan akademik, kesulitan untuk bersosialisasi dengan teman sebayanya, bahkan berisiko terlibat dalam penyalahgunaan zat pada masa remajanya.<sup>[4]</sup> Dengan demikian, deteksi dan diagnosis dini sangat diperlukan agar mendapatkan pengobatan yang tepat sehingga mencapai kualitas hidup yang optimal.

Hingga saat ini, pengobatan lini pertama dari GPPH masih berupa farmakoterapi dimana obat-obatan yang digunakan berasal dari golongan stimulan seperti metilfenidat dan amfetamin. Obat golongan stimulan bekerja dengan meningkatkan neurotransmitter dopamin pasca sinaps. Meskipun obat ini memiliki efektivitas yang baik dalam pengobatan GPPH, namun obat golongan stimulan memiliki beberapa efek samping seperti

membuat nafsu makan yang menurun, gangguan pencernaan, insomnia, dan sakit kepala. Selain golongan stimulan, terdapat golongan nonstimulan seperti atomoksetin yang merupakan obat lini kedua dari pengobatan GPPH dan umumnya digunakan jika pengobatan lini pertama tidak cukup efektif. Golongan nonstimulan juga memiliki efek samping seperti penurunan nafsu makan, somnolen, pusing, peningkatan laju jantung dan tekanan darah.<sup>[5,6]</sup> Oleh karena itu, dibutuhkan terapi baru yang efektif dengan efek samping yang minimal.

Dengan berkembangnya teknologi, *nerve stimulation* dapat menjadi solusi atas berbagai permasalahan pada pengobatan GPPH. *Nerve stimulation* merupakan suatu inovasi terbaru dalam pengobatan GPPH yang menggunakan gelombang elektrik untuk mengubah eksitabilitas dan aktivitas neurokimia di otak.<sup>[7]</sup> Beberapa studi terbaru membuktikan bahwa penggunaan *trigeminal nerve stimulation* (TNS) dan *transcutaneous vagus nerve stimulation* (tVNS) dapat mengurangi gejala GPPH. Stimulasi saraf bersifat noninvasif dan memiliki risiko kecil serta efek samping yang minimal.<sup>[8,9]</sup> Berdasarkan pemaparan fakta di atas, *nerve stimulation* dapat menjadi pengobatan yang mutakhir untuk pasien GPPH. Tujuan penulisan *literature review* ini adalah untuk meninjau keberhasilan dari *nerve stimulation* sehingga manfaatnya dapat menjadi suatu upaya solusi permasalahan dari pengobatan GPPH.

## METODE

Penulisan laporan ini meninjau keberhasilan dan keamanan penggunaan *nerve stimulation* dengan membandingkan data berdasarkan model *Population, Intervention, Comparison, dan Outcome* (PICO). PICO dari laporan *literature review* ini secara berturut-turut adalah

pasien yang terdiagnosis GPPH; penggunaan *nerve stimulation*; standar regimen terapi yang telah tersedia; peninjauan efektivitas dan efek samping penggunaan *nerve stimulation*.

Sumber data ditelusuri melalui beberapa *search engine*, diantaranya adalah *PubMed, EBSCO, ProQuest, Science Direct, SpringerLink* serta *Google Scholar*. Penelusuran artikel dilakukan untuk mengidentifikasi studi dan penelitian yang diterbitkan dalam jurnal kedokteran selama 10 tahun terakhir dari Januari 2011 hingga Desember 2021 yang berfokus pada penelitian mengenai *nerve stimulation* sebagai pengobatan GPPH. Kata kunci disusun berdasarkan PICO dengan memanfaatkan *boolean searching* dan *truncation* untuk memperluas pencarian. Kata kunci yang digunakan terdiri dari "*nerve stimulation*", "*transcutaneous vagus nerve stimulation*", "*trigeminal nerve stimulation*", "GPPH" dan beberapa sinonim pencarian lainnya. Batas pencarian yang diterapkan pada penelusuran melalui *search engine* adalah tipe artikel, periode pencarian, dan tahun penerbitan artikel.

Kriteria inklusi *literature review* ini adalah 1) Studi berbahasa Indonesia dan Inggris; dan 2) studi diterbitkan dalam 10 tahun terakhir. Sementara itu, kriteria eksklusi berupa *Systematic Review* dan *Meta analysis*.

Setelah studi literatur, langkah selanjutnya adalah melakukan skrining dimana diperoleh 6 jurnal utama. Semua jurnal yang diperoleh kemudian ditinjau secara kritis dalam hal validitas, kepentingan, dan penerapannya.

## PEMBAHASAN

### Gangguan Pemusatan Perhatian dan Hiperaktivitas

Berdasarkan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* (DSM-V), gangguan pemusatan perhatian dan hiperaktivitas (GPPH) umumnya didiagnosis berdasarkan identifikasi dari tiga gejala utamanya, yaitu inatensi, hiperaktivitas dan perilaku impulsif, yang berlangsung selama minimal enam bulan. Gangguan ini juga dapat diklasifikasikan menjadi tiga tipe, yaitu tipe predominan inatensi, tipe predominan hiperaktif - impulsif, dan tipe kombinasi.<sup>[10]</sup> Berbagai alat telah dikembangkan untuk skrining, seperti *ADHD IV Rating Scale* dan *Conners Rating Scale*.<sup>[11,12]</sup>

Mekanisme terjadinya GPPH masih belum diketahui secara pasti, namun berbagai penelitian telah banyak dilakukan dari aspek neuroanatomi, neurofisiologi hingga neurokimia. Perubahan volume otak yang signifikan dapat terlihat pada volume keseluruhan otak, volume kanan otak dan pada beberapa bagian spesifik seperti *posterior inferior cerebellar vermis*, *splenium corpus callosum*, dan sisi kanan *nucleus caudatus*.<sup>[13]</sup> Selain itu juga didapatkan penurunan volume substansia grisea otak secara keseluruhan serta perubahan *structural connectivity* pada substansia nigra di beberapa bagian otak dalam pemeriksaan *diffusion tensor imaging* (DTI).<sup>[14,15]</sup> Perubahan anatomi tersebut dibuktikan dengan pemeriksaan *functional magnetic resonance imaging* (fMRI) dengan adanya penurunan aktivitas yang signifikan pada bagian frontal, bagian parietal, sebagian dari ganglia basalis, dan talamus.<sup>[16,17]</sup>

Bagian otak yang penting dan telah banyak dibahas pada studi GPPH adalah keterlibatan *prefrontal cortex* (PFC) dalam membantu regulasi atensi dan perilaku.<sup>[18,19]</sup> Bagian otak ini sensitif terhadap perubahan neurokimia, khususnya pada neurotransmitter katekolamin, seperti NE dan dopamin.<sup>[18,20]</sup> Hubungan fungsi PFC terhadap aktivitas katekolamin banyak

dijelaskan dengan grafik *inverted U*, dimana terlalu sedikit atau terlalu banyak katekolamin akan menyebabkan efek merugikan pada fungsi PFC dan kinerja kognitif.<sup>[21]</sup>

Kejadian GPPH diketahui berhubungan dengan gangguan regulasi beberapa neurotransmitter, seperti dopamin, NE dan lainnya. Adanya penurunan jumlah dopamin ekstraseluler akibat peningkatan pengambilan kembali dopamin dipercaya menyebabkan penurunan atensi, kegelisahan dan gangguan proses belajar. Hal ini dibuktikan dengan pengobatan GPPH yang menggunakan metilfenidat dengan cara menghambat pengambilan kembali dopamin.<sup>[20-22]</sup> Dopamin merupakan bahan baku dari NE sehingga penurunan dopamin juga mempengaruhi kadar norepinefrin. Neurotransmitter NE utamanya disintesis pada *locus coeruleus* dan berfungsi untuk *high-level cognitive function* seperti *working memory* dan kontrol respon inhibisi.<sup>[23-25]</sup>

Hubungan *gamma-Aminobutyric acid* (GABA) dengan kognisi juga telah diusulkan dimana GABA pada korteks frontal berperan dalam kinerja memori otak dan pendidikan matematika selama masa remaja.<sup>[26-28]</sup> Pada anak-anak dengan GPPH, konsentrasi GABA berkurang di somatosensorik primer, korteks motorik dan striatum.<sup>[29,30]</sup> Konsentrasi GABA yang lebih rendah dianggap berkontribusi pada ketidakseimbangan rangsang dan inhibisi saraf yang tidak hanya mempengaruhi perilaku, tetapi juga perkembangan otak pada pasien GPPH.<sup>[9,31]</sup>

Selain perubahan neuroanatomi dan neurokimia, genetik juga diketahui berperan dalam patofisiologi GPPH. Beberapa gen yang ditemukan berpengaruh pada GPPH adalah polimorfisme *dopamine transporter 1*

(DAT1)<sup>[17,20,32,33]</sup>, polimorfisme *norepinephrine transporter* (NET)<sup>20</sup>, metilasi *serotonin transporter gene* (SLC6A4)<sup>[34]</sup>, dan banyak gen lainnya yang masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.

*Power spectral analysis* untuk menganalisa gelombang EEG pada anak dengan GPPH menunjukkan gelombang otak dengan kisaran antara 3.5 Hz dan 28.0 Hz dan ditemukan dominansi pada gelombang 3.5 Hz-8.0 Hz (gelombang teta). Selain itu pada sebagian besar pasien dengan GPPH ditemukan peningkatan rasio kekuatan teta/beta pada bagian frontal dan bagian *central midline cortical*. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat gangguan perkembangan yang disebabkan oleh penurunan stimulasi *cortical*.<sup>[17,35,36]</sup>

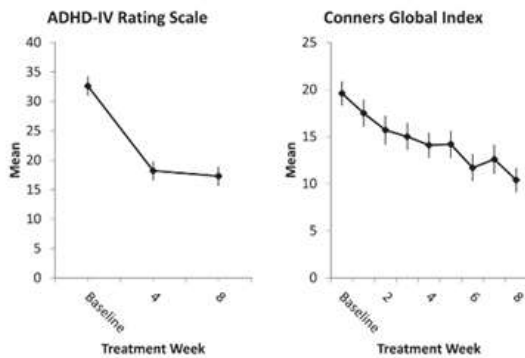
### Trigeminal Nerve Stimulation

*Trigeminal Nerve Stimulation* (TNS), suatu *neuromodulation* yang bersifat non-invasif dan memiliki risiko yang minimal, digunakan dalam pengobatan epilepsi, depresi, gangguan nyeri dan migrain.<sup>[37-39]</sup> Pada beberapa penelitian ditemukan korelasi antara saraf trigeminus dan berbagai bagian otak yang bertanggung jawab atas fungsi kognitif dan eksekutif sehingga diperkirakan bahwa TNS dapat digunakan sebagai salah satu pengobatan yang dapat mengurangi gejala-gejala GPPH.<sup>[8,40]</sup>

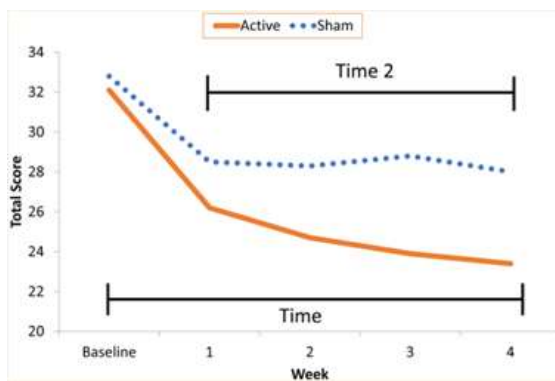
*Trigeminal nerve stimulator* merupakan suatu perangkat pengobatan GPPH pertama untuk anak usia 7 – 12 tahun yang diakui oleh FDA.<sup>[41,42]</sup> *Trigeminal nerve stimulation* menggunakan stimulator seukuran telepon genggam yang tersambung dengan kabel tipis dimana ujungnya akan ditempelkan pada bagian atas dari alis menggunakan plester sekali pakai.<sup>[8,41]</sup> *Trigeminal nerve stimulation* digunakan selama tidur (7 – 9

jam) dengan pengawasan. Selama pemakaian, pasien akan merasa sensasi geli di bagian kulit akibat gelombang listrik berkekuatan rendah.<sup>[41-43]</sup>

*Trigeminal nerve stimulation* akan menstimulasi saraf oftalmikus, cabang V1 dari saraf trigeminus, yang akan mengaktifkan berbagai bagian otak seperti *anterior cingulate cortex, inferior and middle frontal gyri, parietotemporal cortex, locus coeruleus, reticular activating system*, dan nukleus traktus solitarius (NTS). Bagian otak tersebut bertanggung jawab atas fungsi kognitif dan eksekutif seperti pemusatan perhatian.<sup>[8,44]</sup> Pada penelitian oleh McGough et al. (2015), terdapat penurunan nilai *ADHD-IV Rating Scale* dan *Conners Global Index* yang menandakan adanya perbaikan gejala GPPH (**Gambar 1**).<sup>[8]</sup> Beberapa tahun kemudian, McGough et al. melakukan studi yang serupa dengan skala yang lebih besar dan bersifat *double-blinding*. Hasil studi McGough et al. (2019) sejalan dengan penelitian sebelumnya, dimana terdapat penurunan nilai ADHD-RS pada subjek yang memakai *active TNS* dibandingkan *sham*. Mekanisme kerjanya belum diketahui secara pasti, tetapi terdapat peningkatan kekuatan desibel pada pemeriksaan EEG bagian otak frontal kanan pada pemakaian *active TNS* dibandingkan *sham* yang menunjukkan penurunan desibel (**Gambar 2**).<sup>[45]</sup> Ditambah lagi, hasil penelitian Loo et al. menunjukkan penderita GPPH dengan disfungsi eksekutif cenderung memberikan respon positif terhadap pengobatan TNS seperti modulasi aktivitas bagian otak frontal kanan, peningkatan fungsi eksekutif, dan menekan gejala GPPH.<sup>[46]</sup>



**Gambar 1.** Nilai ADHD-IV Rating Scale dan Conners Global Index.<sup>[8]</sup>



**Gambar 2.** Perbandingan Nilai ADHD-IV Rating Scale antara Active dan Sham Trigeminal Nerve Stimulation.<sup>[45]</sup>

Selain meningkatkan fungsi eksekutif dan kognitif, peningkatan nilai *Children's Depression Inventory* (CDI) merefleksikan perbaikan *mood* pada subjek dalam penelitian McGough et al. (2015). *Trigeminal nerve stimulation* juga dapat mengatasi kecemasan terkait gangguan tidur dan meningkatkan jumlah waktu tidur, yang direfleksikan pada nilai *The Children's Sleep Habits Questionnaire* (CSHQ) dimana gangguan tidur kronis cukup umum ditemukan pada pasien GPPH.<sup>[8]</sup>

*Trigeminal nerve stimulation* memiliki efek samping yang minimal seperti mata berkedut, sakit kepala, pusing, peningkatan nafsu makan, menggertakan gigi, dan kelelahan.<sup>[8,41,42]</sup> Kedutan mata dirasakan

subjek penelitian saat memakai alat TNS dan dapat diatasi dengan mengubah lokasi penempatan elektroda sedangkan sakit kepala terasa langsung setelah pemakaian dan akan teratasi dengan sendirinya. Untuk efek samping lainnya dialami subjek penelitian pada suatu waktu dalam kurun waktu 4 minggu selama penelitian berlangsung.<sup>[8]</sup> Pada penelitian terbaru McGough et al. (2019), ditemukan efek samping lainnya berupa pemutihan warna kulit akibat melepas plester berulang kali dan hilangnya lapisan kulit superfisial secara bertahap. Namun warna kulit akan kembali dengan paparan matahari dan waktu. Terdapat perbandingan frekuensi berbagai efek samping dari penggunaan *active TNS* dan *sham TNS* berdasarkan *Side Effect Rating Scale* (**Tabel 1**).<sup>45</sup>

**Tabel 1.** Perbandingan Persentase Efek Samping yang Diderita Subjek pada Suatu Waktu: *Active vs Sham Trigeminal Nerve Stimulation*.<sup>[45]</sup>

Efek Samping (% Pelaporan)	Active (N=32)	Sham (N=30)
Sulit tidur	19	17
Mimpi buruk	6	0
Mengantuk	22	13
Hiperaktif	41	63
Kelelahan	13	3
Perasan aneh	0	7
Kesemutan	3	0
Sakit kepala	13	0
Hidung tersumbat	16	20
Kram otot	3	3
Kedutan otot	0	7
Tremor	0	3
Bicara tidak jelas	0	3
Detak jantung cepat	3	0
Sesak napas	3	3

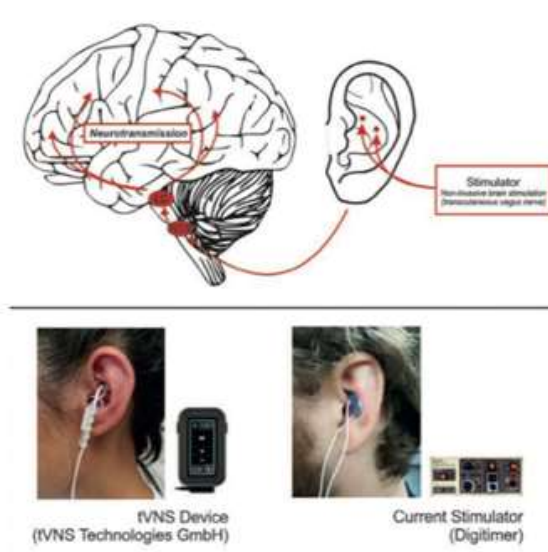
Mual	3	0
Sakit perut	6	3
Konstipasi	9	7
Sering buang air kecil	6	0
Sering berkeringat	3	3
Penurunan nafsu makan	3	3
Peningkatan nafsu makan	19	7
Ruam kulit	6	0
Kesulitan mencari kata	0	7
Apatis	6	7
Menggertakkan gigi	13	7

*Neurosigma*, suatu perusahaan yang mengedarkan produk *Monarch external Trigeminal Nerve Stimulation* (eTNS), menyatakan bahwa eTNS diindikasikan sebagai monoterapi pasien GPPH usia 7-12 tahun yang tidak mengonsumsi farmakoterapi. *External Trigeminal Nerve Stimulation* tidak dapat digunakan pada pasien dengan implan kardiak dan/atau sistem neurostimulasi, serta implan logam atau perangkat elektronik di bagian kepala. *External Trigeminal Nerve Stimulation* tidak diperuntukkan anak-anak dibawah 7 tahun dan pasien dengan perangkat pada tubuh seperti pompa insulin. Selain itu, pemakaian eTNS tidak boleh digunakan saat berada di dekat *magnetic resonance imaging* (MRI), *computed tomography* (CT), *microwave*, *radiofrequency Identification* (RFID) tags, detektor logam, sistem pengawasan elektrik, diatermi, telepon genggam, saluran transmisi TV, dan alat dengan frekuensi tinggi seperti alat las. Perlu diperhatikan bahwa *electrical patches* tidak dapat ditempelkan pada bagian selain dahi dan pada tengkorak yang cacat (contohnya setelah operasi otak).<sup>[47]</sup>

### Vagus Nerve Stimulation

*Vagus nerve stimulation* (VNS) merupakan suatu perangkat pengobatan

yang melibatkan pengiriman impuls listrik ke saraf vagus. Stimulasi saraf vagus dapat dilakukan melalui *invasive vagus nerve stimulation* (iVNS) dan *transcutaneous vagus nerve stimulation* (tVNS).<sup>[7,9]</sup> *Transcutaneous vagus nerve stimulation* merupakan metode neuromodulasi non-invasif yang relatif baru. Hal ini didasarkan pada stimulasi listrik dari vagus aferen yang didistribusikan secara kutaneus di daun telinga (cabang aurikularis dari saraf vagus), atau leher (cabang servikal dari saraf vagus). *Transcutaneous vagus nerve stimulation* merupakan perkembangan dari iVNS yang telah digunakan lebih dari tiga dekade dalam praktik klinis untuk berbagai gangguan klinis. *Invasive vagus nerve stimulation* telah mendapatkan persetujuan FDA untuk tambahan pengobatan epilepsi yang resisten terhadap obat pada akhir 1990-an dan sebagai tambahan pengobatan depresi pada tahun 2019.<sup>[9]</sup> Berbeda dengan tVNS, iVNS didasarkan pada implantasi elektroda di sekitar saraf vagus di bagian servikal kiri. Pemasangan iVNS menimbulkan beberapa efek samping yang khas dari intervensi invasif termasuk hematoma peri-insisional, infeksi lokal, dan efek samping lainnya seperti disfonia sementara, paresthesia dan rasa sakit. Dikarenakan efek samping yang cukup serius dari iVNS, dikembangkanlah tVNS yang secara klinis memiliki efektivitas dan efek fisiologis yang serupa dengan lebih sedikit efek samping dan tolerabilitas yang lebih baik dibandingkan iVNS.<sup>[48]</sup>



**Gambar 3.** Device Transcutaneous Nerve Stimulation Cabang Aurikularis dari Saraf Vagus<sup>[9]</sup>

VNS memiliki mekanisme kerja dengan cara memodulasi fungsi kognitif terutama fungsi eksekutif dengan meningkatkan neurotransmitter NE dan GABA yang merupakan neurotransmitter penting pada orang dengan GPPH.<sup>[49]</sup> Pada tVNS yang didistribusikan secara kutaneus di telinga, akan dipasangkan elektroda pada bagian *cymba conchae* dari aurikula yang akan merangsang cabang aurikular saraf vagus. tVNS akan mengaktifkan serat A $\beta$  yang akan memberikan impuls dari perifer ke inti batang otak dan selanjutnya menuju korteks. Badan sel dari serabut saraf aferen terletak di ganglion vagus inferior dan menonjol ke pusat batang otak di mana mereka akan berakhir terutama pada NTS. NTS memiliki proyeksi yang luas ke berbagai sisi di *forebrain*, sistem limbik dan batang otak, termasuk daerah parabrachial, *raphe dorsal*, *periaqueductal gray*, thalamus, amigdala, insula, nukleus accumbens, hipotalamus, dan yang penting yaitu menuju *locus coeruleus* (LC) yang merupakan sumber utama NE di otak manusia. Aktivasi dari sistem *locus coeruleus* – *norepinephrine* (LC-NE) telah

diusulkan sebagai mekanisme utama dari iVNS dan tVNS.<sup>[9,49]</sup>

Efek *vagus nerve stimulation* (VNS) pada aktivitas LC-NE telah ditetapkan dengan baik pada hewan, tetapi pengukuran langsung pelepasan NE pada manusia merupakan suatu tantangan sehingga sebagian besar bukti didasarkan pada tindakan fisiologis yang secara tidak langsung terkait dengan NE. Bukti dari fungsi tVNS pada pasien dilihat melalui studi *neuroimaging* yang menunjukkan aktivitas yang diinduksi tVNS di daerah batang otak. Studi-studi telah menunjukkan bahwa tVNS menyebabkan aktivasi proyeksi vagus sentral termasuk NTS, *raphe dorsal*, area *parabrachial*, amigdala, *nucleus accumbens* dan LC. Selain itu, penanda elektrofisiologis juga dapat digunakan sebagai indikator untuk modulasi NE. Komponen P300 yang merupakan suatu gelombang komponen potensial terkait peristiwa dapat menjadi penanda tidak langsung dari aktivitas sistem LC-NE pada manusia dimana amplitudo P300 meningkat selama distimulasi oleh VNS.<sup>[50]</sup> Selain itu, pengukuran ukuran dan reaktivitas pupil dengan pupilometer juga dapat digunakan sebagai penanda tidak langsung non-invasif lainnya dari aktivitas LC-NE. Penggunaan iVNS akan meningkatkan ukuran pupil pada pasien. Namun, sejauh ini efek tVNS pada efek pupil masih jarang ditemukan. Penggunaan analisis *saliva alpha-amilase* (sAA) juga telah diusulkan sebagai penanda tidak langsung dari aktivitas sistem NE pusat, dan pada penggunaan tVNS ditemukan peningkatan kadar dari sAA.<sup>[7,9]</sup>

Selain melalui peningkatan neurotransmitter NE, penggunaan VNS juga dapat meningkatkan transmisi GABA di otak yang dimediasi melalui aktivasi dari NTS. GABA merupakan neurotransmitter penghambat utama pada manusia. GABA memiliki peran penting



dalam mengatur aktivitas otak dan membentuk respon saraf terhadap input sensorik.<sup>[51]</sup> Pada penelitian yang dilakukan pada hewan dan manusia, terdapat kaitan antara stimulasi serabut saraf aferen vagus dengan transmisi GABA. Percobaan pada hewan menunjukkan bahwa iVNS dapat melindungi neuron GABAergik setelah cedera otak traumatis dan menunjukkan peningkatan transmisi GABA di NTS. Secara analog, iVNS dan tVNS akan meningkatkan kadar GABA bebas dan total yang akan memodulasi neurofisiologis dan perilaku terkait GABA. Pada studi yang dilakukan pada manusia, penggunaan tVNS berkorelasi dengan konsentrasi GABA pada korteks motorik yang diukur dengan spektroskopi resonansi magnetik. Oleh karena itu, peningkatan transmisi GABA dapat diasumsikan sebagai mekanisme kerja sekunder dari VNS. Dengan demikian, dengan meningkatkan neurotransmisi NE dan GABA, tVNS memiliki mekanisme yang sejalan dengan terapi farmakologis GPPH saat ini. Oleh karena itu, penggunaan tVNS memberikan alternatif yang dapat digunakan untuk memperbaiki gejala pada GPPH.<sup>[9]</sup>

Keuntungan dari penggunaan tVNS adalah non-invasif, aman, hemat biaya dan teknologinya mudah tersedia. tVNS merupakan perangkat stimulasi portabel bertenaga baterai yang berukuran seperti ponsel sehingga cocok digunakan pada perawatan rumahan dan mudah digunakan. tVNS dapat lebih mudah diterapkan dalam pengaturan berbasis rumah yang memungkinkan frekuensi perawatan yang jauh lebih tinggi dengan biaya waktu yang lebih rendah pada saat yang sama. Penggunaan tVNS juga dapat memiliki dampak positif pada kepatuhan individu dan pada akhirnya keberhasilan intervensi secara keseluruhan. Meskipun penggunaan tVNS memiliki banyak keuntungan, tetapi

terdapat efek samping yang dapat ditimbulkan. Beberapa efek samping dari tVNS adalah iritasi kulit lokal atau sensasi kulit seperti kesemutan atau sedikit rasa terbakar di area daerah yang distimulasi (18.2%), sakit kepala (3.6%), dan nasofaringitis (1.7%). Se jauh ini, tidak ada pedoman atau rekomendasi umum tentang pengaturan parameter stimulasi untuk tVNS (intensitas, durasi, dll.) untuk memaksimalkan efisiensi serta efektivitas jangka panjang, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan tVNS pada pasien GPPH.<sup>[7,9]</sup>

## KESIMPULAN

Gangguan pemusatan perhatian dan hiperaktivitas merupakan penyakit *neurodevelopmental* dengan perubahan atau masalah neuroanatomi, neurofisiologi hingga neurokimia. Hingga kini, terapi yang digunakan saat ini merupakan obat-obatan terutama methylphenidat. Terapi *trigeminal nerve stimulation* dan *vagus nerve stimulation* dapat digunakan sebagai terapi yang dapat memperbaiki gejala-gejala GPPH sehingga memperbaiki kualitas hidup pasien dengan GPPH. Terapi *trigeminal nerve stimulation* dan *vagus nerve stimulation* diindikasikan sebagai monoterapi GPPH sehingga penggunaan psikostimulan tidak lagi diperlukan. Secara keseluruhan, *nerve stimulation* merupakan sebuah prosedur non-invasif yang dapat menurunkan gejala-gejala GPPH dengan efek samping minimal yang dapat ditoleransi dengan baik.

## SARAN

Uji klinis lebih lanjut dibutuhkan mengenai efektivitas, efisiensi, standarisasi, dan efek jangka panjang penggunaan alat *nerve stimulation* sebagai terapi pada pasien GPPH. Untuk

mewujudkannya dibutuhkan kerja sama lintas sektor untuk mendukung terselenggaranya penelitian tersebut.

### DAFTAR PUSTAKA

- [1] CDC. What is ADHD? [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [cited 2021 Dec 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/facts.html>
- [2] General Prevalence of ADHD - CHADD [Internet]. [cited 2021 Dec 11]. Available from: <https://chadd.org/about-adhd/general-prevalence/>
- [3] Cheifia Krissanti Sasono N. Hubungan Antara Temperamen Anak dengan Faktor Risiko Attention Deficit/Hyperactivity Disorder pada Anak Sekolah Dasar [Internet] [skripsi]. Universitas Airlangga; 2018 [cited 2021 Dec 11]. Available from: <http://lib.unair.ac.id>
- [4] About ADHD - Symptoms, Causes and Treatment [Internet]. CHADD. [cited 2021 Dec 11]. Available from: <https://chadd.org/about-adhd/overview/>
- [5] Shier AC, Reichenbacher T, Ghuman HS, Ghuman JK. Pharmacological Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: Clinical Strategies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2012 Dec 20;5:1–17.
- [6] Pharmacotherapy of ADHD in Adults [Internet]. [cited 2021 Dec 11]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/751028>
- [7] Wong HC, Zaman R. Neurostimulation in Treating ADHD. *Psychiatr Danub*. 2019 Sep;31(Suppl 3):265–75.
- [8] McGough JJ, Loo SK, Sturm A, Cowen J, Leuchter AF, Cook IA. An Eight-week, Open-trial, Pilot Feasibility Study of Trigeminal Nerve Stimulation in Youth With Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *Brain Stimulation*. 2015 Mar 1;8(2):299–304.
- [9] Zaehle T, Krauel K. Transcutaneous vagus nerve stimulation in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: A viable option? *Prog Brain Res*. 2021;264:171–90.
- [10] American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editors. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
- [11] Impulsiveness Scale - PyscNET [Internet]. [cited 2021 Dec 11]. Available from: <https://doi.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2Ft61859-000>
- [12] Chang L-Y, Wang M-Y, Tsai P-S. Diagnostic Accuracy of Rating Scales for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016 Mar;137(3):e20152749.
- [13] Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007 Jun 15;61(12):1361–9.
- [14] Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, Weddle C, Malek M, Sharp W, et al. Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention

- deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 2011 Feb;168(2):143–51.
- [15] Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*. 2010 Jun;31(6):904–16.
- [16] Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 Oct;47(10):1051–62.
- [17] Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Sep;16(5):422–33.
- [18] Arnsten AFT, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: Relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2011 Aug 1;99(2):211–6.
- [19] Kesner RP, Churchwell JC. An analysis of rat prefrontal cortex in mediating executive function. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2011 Oct 1;96(3):417–31.
- [20] Mehta TR, Monegro A, Nene Y, Fayyaz M, Bollu PC. Neurobiology of ADHD: A Review. *Curr Dev Disord Rep*. 2019 Dec 1;6(4):235–40.
- [21] Meyer JS. *Psychopharmacology: drugs, the brain, and behavior*. Third edition. Sunderland, MA, U.S.A.: New York, NY, United States of America: Sinauer Associates; Oxford University Press; 2019. 1 p.
- [22] Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Ding Y-S. Imaging the Effects of Methylphenidate on Brain Dopamine: New Model on Its Therapeutic Actions for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. 2005 Jun 1;57(11):1410–5.
- [23] Chamberlain SR, Robbins TW, Winder-Rhodes S, Müller U, Sahakian BJ, Blackwell AD, et al. Translational approaches to frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder using a computerized neuropsychological battery. *Biol Psychiatry*. 2011 Jun 15;69(12):1192–203.
- [24] Robbins TW, Arnsten AFT. The Neuropsychopharmacology of Fronto-Executive Function: Monoaminergic Modulation. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:267–87.
- [25] Del Campo N, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2011 Jun 15;69(12):e145-157.
- [26] Duncan NW, Wiebking C, Northoff G. Associations of regional GABA and glutamate with intrinsic and extrinsic neural activity in humans—A review of multimodal imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014 Nov 1;47:36–52.
- [27] Yoon JH, Grandelis A, Maddock RJ. Dorsolateral Prefrontal Cortex GABA Concentration in Humans Predicts Working Memory Load Processing Capacity. *J Neurosci*. 2016 Nov 16;36(46):11788–94.

- [28] Zacharopoulos G, Sella F, Kadosh RC. The impact of a lack of mathematical education on brain development and future attainment. 2021 Jun 7 [cited 2021 Dec 11]; Available from: [https://repository.lboro.ac.uk/articles/journal\\_contribution/The\\_impact\\_of\\_a\\_lack\\_of\\_mathematical\\_education\\_on\\_brain\\_development\\_and\\_future\\_attainment/13295897/1](https://repository.lboro.ac.uk/articles/journal_contribution/The_impact_of_a_lack_of_mathematical_education_on_brain_development_and_future_attainment/13295897/1)
- [29] Edden RAE, Crocetti D, Zhu H, Gilbert DL, Mostofsky SH. Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jul;69(7):750–3.
- [30] Puts NA, Ryan M, Oeltzschner G, Horska A, Edden RAE, Mahone EM. Reduced striatal GABA in unmedicated children with ADHD at 7T. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2020 Jul 30;301:111082.
- [31] Mamiya PC, Arnett AB, Stein MA. Precision Medicine Care in ADHD: The Case for Neural Excitation and Inhibition. *Brain Sciences*. 2021 Jan;11(1):91.
- [32] Krause J. SPECT and PET of the dopamine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*. 2008 Apr;8(4):611–25.
- [33] Bowton E, Saunders C, Erreger K, Sakrikar D, Matthies HJ, Sen N, et al. Dysregulation of dopamine transporters via dopamine D2 autoreceptors triggers anomalous dopamine efflux associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Neurosci*. 2010 Apr 28;30(17):6048–57.
- [34] Park S, Lee J-M, Kim J-W, Cho D-Y, Yun HJ, Han DH, et al. Associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) methylation and clinical characteristics and cortical thickness in children with ADHD. *Psychological Medicine*. 2015 Oct;45(14):3009–17.
- [35] Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Oct;23(5):440–55.
- [36] Monastra VJ. Quantitative electroencephalography and attention-deficit/hyperactivity disorder: implications for clinical practice. *Curr Psychiatry Rep*. 2008 Oct;10(5):432–8.
- [37] DeGiorgio CM, Fanselow EE, Schrader LM, Cook IA. Trigeminal nerve stimulation: seminal animal and human studies for epilepsy and depression. *Neurosurg Clin N Am*. 2011 Oct;22(4):449–56, v.
- [38] Shiozawa P, Cordeiro Q, Cho HJ, Trevizol AP, Brietzke E. A critical review of trials of transcranial direct current stimulation and trigeminal nerve stimulation for depression: the issue of treatment-emergent mania. *Trends Psychiatry Psychother*. 2017 Mar;39:48–53.
- [39] Shiozawa P, Silva ME da, Carvalho TC de, Cordeiro Q, Brunoni AR, Fregni F. Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2014 Jul;72:542–7.
- [40] Petersen SE, Posner MI. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annu Rev Neurosci*. 2012 Jul 21;35:73–89.
- [41] Voelker R. Trigeminal Nerve Stimulator for ADHD. *JAMA*. 2019 Jun 4;321(21):2066.

- [42] Commissioner O of the. FDA permits marketing of first medical device for treatment of ADHD [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-first-medical-device-treatment-adhd>
- [43] Çöpür M, Çöpür S. Trigeminal nerve stimulation: a recently approved treatment approach in attention deficit hyperactivity disorder. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2021 Jul 26;57(1):101.
- [44] Cook IA, Espinoza R, Leuchter AF. Neuromodulation for depression: invasive and noninvasive (deep brain stimulation, transcranial magnetic stimulation, trigeminal nerve stimulation). *Neurosurg Clin N Am*. 2014 Jan;25(1):103–16.
- [45] McGough JJ, Sturm A, Cowen J, Tung K, Salgari GC, Leuchter AF, et al. Double-Blind, Sham-Controlled, Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation for ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Apr;58(4):403-411.e3.
- [46] Loo SK, Salgari GC, Ellis A, Cowen J, Dillon A, McGough JJ. Trigeminal Nerve Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Cognitive and Electroencephalographic Predictors of Treatment Response. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2021 Jul 1;60(7):856-864.e1.
- [47] Safety Information | Monarch eTNS® System for Pediatric ADHD [Internet]. [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.monarch-etns.com/safety/>
- [48] Farmer AD, Strzelczyk A, Finisguerra A, Gourine AV, Gharabaghi A, Hasan A, et al. International Consensus Based Review and Recommendations for Minimum Reporting Standards in Research on Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (Version 2020). *Frontiers in Human Neuroscience*. 2021;14:409.
- [49] Van Leusden JWR, Sellaro R, Colzato LS. Transcutaneous Vagal Nerve Stimulation (tVNS): a new neuromodulation tool in healthy humans? *Frontiers in Psychology*. 2015;6:102.
- [50] Chmielewski WX, Mückschel M, Ziemssen T, Beste C. The norepinephrine system affects specific neurophysiological subprocesses in the modulation of inhibitory control by working memory demands. *Hum Brain Mapp*. 2016 Aug 13;38(1):68–81.
- [51] Porges EC, Woods AJ, Edden RAE, Puts NAJ, Harris AD, Chen H, et al. Frontal Gamma-Aminobutyric Acid Concentrations Are Associated With Cognitive Performance in Older Adults. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017 Jan;2(1):38–44.