

NYERI KEPALA PADA EPILEPSI

by Nany Hairunisa FK

Submission date: 18-Aug-2024 02:27PM (UTC+0700)

Submission ID: 2433631468

File name: TEMPLATE_JURNAL_MEDIKA_MALAHAYATI.docx (65.44K)

Word count: 2630

Character count: 17097

NYERI KEPALA PADA EPILEPSI

Andini Aswar¹, Nany Hairunisa², Rima Anindita Primandari¹, Andira Larasari¹

¹Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

²Departemen Ilmu Kedokteran Kerja Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

[email korespondensi: andini@trisakti.ac.id]

Abstract: Headache in epilepsy. Epilepsy is a neurological disorder with a prevalence of 8% worldwide. This disorder can be accompanied by various comorbidities including headache. Headache can be found in 8-15% of epileptic population, where this disorder can occur before, during, or after an episode of seizures, and may also not related to seizures. Headache in epilepsy are a symptom that is often under diagnosed and under treated because both clinicians dan patients will more focus on the epilepsy itself rather than the headache. Epilepsy is a disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures and by the neurobiologic, cognitive, psychological, and social consequences of this condition. Pre-ictal headache occurs < 24 hours before seizure and last until the onset of seizure. Ictal headache occurs accompanied by abnormal images on EEG recordings. Post-ictal headache occurs within 3 hours after the onset of seizure and disappears spontaneously 72 hours after the onset of seizure. Interictal headache is headache that is not related to an epileptic seizure usually occurs >24 hours before and > 72 hours after an epileptic seizure. Migrain is often found in epilepsy patients. Both migraine and epilepsy have similar pathophysiology so it is necessary to considered OAE that are also effective for migraine.

Keywords : Epilepsy, Headache, Migraine

Abstrak: Nyeri kepala pada epilepsi. Epilepsi merupakan salah satu gangguan neurologi dengan rata-rata prevalensi 8% diseluruh dunia. Kelainan ini dapat disertai dengan berbagai komorbid salah satunya adalah nyeri kepala. Nyeri kepala dapat ditemukan pada 8-15% populasi epilepsi, dimana kelainan ini bisa terjadi sebelum, saat, atau setelah suatu episode bangkitan, dan bisa juga tidak berkaitan dengan bangkitan. Nyeri kepala pada epilepsi merupakan gejala yang sering sekali tidak terdiagnosis dan tidak diobati karena baik dokter dan pasien akan lebih fokus pada penyakit epilepsi sendiri dibanding nyeri kepalanya. Epilepsi adalah kelainan otak yang ditandai oleh kecenderungan terjadinya bangkitan epileptik dengan konsekuensi neurobiologi, kognitif, psikologi dan sosial. Nyeri kepala pre iktal adalah nyeri kepala yang terjadi < 24 jam sebelum terjadinya bangkitan dan berlangsung sampai terjadinya bangkitan. Nyeri kepala iktal adalah nyeri kepala yang terjadi disertai dengan gambaran abnormal pada perekaman EEG. Nyeri kepala pasca iktal adalah nyeri kepala yang terjadi dalam waktu 3 jam setelah terjadinya bangkitan dan hilang spontan 72 jam setelah onset bangkitan. Nyeri kepala interiktal yaitu nyeri kepala yang tidak berkaitan dengan terjadinya bangkitan biasanya terjadi > 24 jam sebelum dan > 72 jam setelah bangkitan epilepsi. Migrain merupakan nyeri kepala yang banyak ditemukan pada pasien epilepsi. Baik migrain dan epilepsi memiliki patofisiologi yang hampir sama sehingga apabila kelainan ini ditemukan pada epilepsi maka perlu dipertimbangkan pemberian OAE yang juga efektif untuk migrain.

Kata Kunci : Epilepsi, Nyeri Kepala, Migrain

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan salah satu gangguan neurologi dengan rata-rata prevalensi 8% di seluruh dunia.(Salma et al., 2019) Bangkitan epilepsi dapat terjadi karena adanya gangguan pada fungsi neuron normal berupa aktivitas neuron yang berlebihan dan sinkron.(Bauer et al., 2021) Kelainan ini dapat disertai oleh berbagai komorbid salah satunya adalah nyeri kepala.(Salma et al., 2019) Nyeri kepala pada epilepsi dapat terjadi sebelum (preiktal), saat (iktal), atau setelah suatu episode bangkitan (pasca iktal), dan bisa juga tidak berkaitan dengan bangkitan (interiktal).(Bauer et al., 2021)

Nyeri kepala merupakan penyakit yang secara umum sering ditemukan. Berdasarkan *International Classification of Headache Disorder (ICHD-3)* nyeri kepala dibagi menjadi dua yaitu nyeri kepala primer dan nyeri kepala sekunder. Nyeri kepala primer adalah nyeri kepala tanpa adanya penyakit yang mendasarinya terdiri dari migrain, *tension type headache (TTH)*, *trigeminal autonomic cephalgia (TAC)* dan neuralgia, sedangkan nyeri kepala sekunder adalah nyeri kepala yang disebabkan oleh kelainan lain seperti trauma leher, gangguan vascular, dan lain-lain.(Bauer et al., 2021; Schiller et al., 2023). Nyeri kepala dapat ditemukan pada 8-15% populasi dengan epilepsi dan berkaitan dengan durasi, intensitas, dan tipe bangkitan. Prevalensi nyeri kepala lebih tinggi pada kelompok politerapi dan epilepsi resisten obat.(Patlika et al., 2022)

Nyeri kepala interiktal merupakan nyeri kepala yang paling banyak ditemukan pada populasi epilepsi. Sebuah studi melaporkan nyeri kepala interiktal ditemukan pada 48.4% pasien dibandingkan peri iktal (23.7%). Migrain merupakan tipe nyeri

kepala yang paling banyak ditemukan pada pasien epilepsi diikuti oleh *tension type headache (TTH)*. Sebuah studi hubungan antara nyeri kepala primer dan epilepsi menyebutkan dari 1167 pasien epilepsi dengan rentang usia 18-81 tahun (sebagian besar merupakan epilepsi fokal) sebanyak 68.8 % mengalami migrain, diikuti TTH 27,9%. Pada penelitian mengenai nyeri kepala interiktal sebanyak 26.3% pasien mengalami migrain, 19 % TTH, dan 0.5% nyeri kepala cluster. Risiko migrain pada pasien epilepsi dua kali lebih tinggi dibanding tanpa epilepsi.(Osipova et al., 2023)

Epilepsi dan nyeri kepala merupakan kelainan neurologi dengan mekanisme patofisiologi yang serupa. Meskipun demikian tidak ada bukti konklusif yang dapat menjelaskan hubungan antara kedua kelainan ini. Pada pasien epilepsi nyeri kepala merupakan gejala yang sering sekali tidak terdiagnosis dan tidak diobati karena baik dokter dan pasien akan lebih fokus pada penyakit epilepsi itu sendiri dibanding dengan nyeri kepalanya .(Patlika et al., 2022; Whealy et al., 2019) Oleh sebab itu studi klinis dan laboratorium perlu dilakukan lebih lanjut untuk melihat kaitan antara nyeri kepala dan epilepsi.(Kim and Lee, 2017)

METODE

Kami melakukan tinjauan literatur berdasarkan relevansi topik ini. Semua database dicari di Google Scholar, PubMed, dan ResearchGate menggunakan kata kunci berikut: 'Nyeri kepala dan epilepsi'. Secara keseluruhan ditemukan beberapa tinjauan sistematis dan tinjauan literature.

PEMBAHASAN

Definisi

⁸ Bangkitan epileptik merupakan tanda dan atau gejala yang timbul sepiut akibat aktivitas neuron pada otak yang abnormal, ekseif dan sinkron. Epilepsi adalah kelainan otak yang ditandai oleh kecenderungan untuk menghasilkan bangkitan epileptik dengan konsekuensi neurobiologi, kognitif, psikologis dan sosial.(Fisher et al., 2014)

Untuk kepentingan klinis, ⁷ epilepsi didefinisikan sebagai kelainan otak yang ditandai oleh salah satu dari kondisi berikut:(Fisher et al., 2014)

1. Minimal 2 bangkitan tanpa provokasi atau bangkitan ¹⁰refleks dengan jarak antara bangkitan > 24 jam

2. Satu bangkitan tanpa provokasi atau bangkitan refleks dengan kemungkinan terjadinya bangkitan 10 tahun kedepan sama dengan bila terdapat 2 bangkitan tanpa provokasi.

3. Sudah ditegakkan diagnosis sindrome epilepsi

Nyeri kepala merupakan nyeri pada setiap regio kepala. Pada ICHD-3 hubungan antara epilepsi dan nyeri kepala dapat dilihat pada bagian 1.4 komplikasi migrain (⁵status migrainosus, aura persisten tanpa infark, *migrainous infarction*, dan *migrain aura-triggered seizure*) dan 7.6 nyeri kepala terkait *epileptic seizure* (nyeri kepala iktal, dan nyeri kepala pasca iktal). *Migrain aura-triggered seizure* merupakan salah satu komplikasi migrain dimana bangkitan terjadi selama atau dalam waktu 1 jam setelah serangan migrain dengan aura. Sebuah studi di Italia menyebutkan banyak pasien dengan serangan migrain mengalami bangkitan epileptik dalam waktu 1 jam. Tidak ditemukannya perubahan pada gambaran EEG sebelum

bangkitan menandakan bahwa epilepsi merupakan kejadian sekunder setelah migrain(Osipova et al., 2023)

Epidemiologi

Pada studi meta analisis berbasis populasi, prevalensi migrain 52% lebih besar pada orang dengan epilepsi dibanding tanpa epilepsi. Prevalensi epilepsi juga ditemukan 79% lebih besar pada pasien dengan migrain dibanding tanpa migrain. Perempuan dengan epilepsi lebih banyak mengalami serangan migrain dibandingkan laki-laki. Tidak terdapat hubungan yang jelas antara tipe nyeri kepala dengan fokus epileptik, tipe bangkitan, frekuensi bangkitan atau penggunaan obat antiepilepsi (OAE). (Bauer et al., 2021). Sebuah studi pada 500 pasien epilepsi dewasa dengan jenis kelamin berpasangan (250 perempuan) didapatkan 163 pasien (32.6%) mengalami nyeri kepala minimal 1x perbulan. Migrain merupakan keluhan yang paling banyak ditemukan (33,1%) dimana migrain tanpa aura lebih banyak daripada migrain dengan aura, diikuti dengan TTH dan TAC. Pada studi ini pasien perempuan lebih banyak mengalami sakit kepala dibanding laki-laki, dan lebih banyak ditemukan pada tipe bangkitan fokal. Nyeri kepala ditemukan lebih banyak pada pasien yang belum bebas bangkitan(Schiller et al., 2023).

Klasifikasi

1. Nyeri kepala pre iktal adalah nyeri kepala yang terjadi < 24 jam sebelum terjadinya bangkitan dan berlangsung sampai terjadinya bangkitan. Nyeri kepala preiktal tidak boleh disertai adanya cetusan gelombang epileptiform pada perekaman EEG. Oleh sebab itu pemeriksaan EEG wajib dilakukan untuk mendiagnosis kelainan ini.(Bauer et al., 2021). Sebuah

studi melaporkan nyeri kepala pre iktal dapat ditemukan pada 6.7% kasus dimana yang terbanyak adalah migrain. Sebanyak 4.9% pasien dengan nyeri kepala preiktal juga mengalami nyeri kepala migrain interiktal(Mainieri et al., 2015)

5

2. Nyeri kepala iktal adalah nyeri kepala yang terjadi disertai dengan gambaran abnormal pada perekaman EEG. Nyeri kepala ini dapat merupakan satu-satunya gejala atau dapat terjadi bersamaan dengan bangkitan epilepsi lainnya berupa gejala motorik, sensorik, maupun otonom, ipsilateral dengan cetusan iktal dan keparahannya berkurang segera setelah bangkitan berhenti. Nyeri kepala terasa kencang dengan intensitas sedang hingga berat (Bauer et al., 2021; Osipova et al., 2023).(Mainieri et al., 2015)

3. Nyeri kepala pasca iktal adalah nyeri kepala yang terjadi dalam waktu 3 jam setelah terjadi bangkitan dan hilang spontan 72 jam setelah onset bangkitan. Pada nyeri kepala ini pasien harus baru saja mengalami bangkitan baik fokal atau umum.(Shin, 2023) Nyeri kepala pasca iktal merupakan nyeri kepala peri iktal yang paling banyak ditemukan (45%) dimana 50% diantaranya adalah migrain. Pada pasien dengan epilepsi fokal nyeri kepala pasca iktal lebih banyak ditemukan pada epilepsi lobus oksipital dibandingkan epilepsi lobus frontal dan temporal serta lebih banyak pada bangkitan konvulsi dibandingkan non konvulsi. Beberapa studi menyebutkan nyeri kepala post iktal dapat diikuti oleh gejala migrain seperti mual dan muntah, dan seperti halnya migrain gejala ini respon terhadap sumatriptan(Bauer et al., 2021; Osipova et al., 2023)

4. Nyeri kepala interiktal yaitu apabila nyeri kepala tidak berkaitan dengan terjadinya bangkitan biasanya terjadi > 24

jam sebelum dan >72 jam setelah bangkitan epilepsi (Bauer et al., 2021)

Patofisiologi nyeri kepala pada epilepsi

Epilepsi ditandai oleh adanya gangguan sementara fungsi neurologis, disebabkan oleh bangkitan, yang menyebar melintasi jaringan saraf dalam beberapa detik dan biasanya berhubungan dengan aktivitas hipersinkron pada perekaman EEG. Sinkronisasi ini diduga disebabkan oleh hipereksitabilitas neuron yang kemungkinan akibat berbagai faktor seperti gangguan perinatal, gangguan mitokondria, dan mutasi gen. Tidak seperti epilepsi nyeri kepala tidak disebabkan oleh aktivitas hipersinkron neuron. Nyeri kepala dapat terjadi akibat aktivasi sistem trigeminovaskular. (Bauer et al., 2021)

Epilepsi dan migrain merupakan suatu kondisi paroksismal dengan banyak kesamaan klinis dan patogenesis. Ketidakseimbangan antara mediator eksitasi dan inhibisi menyebabkan hipereksitabilitas serebral dan keterlibatan mekanisme channelopathy berperan dalam patofisiologi kedua penyakit ini. Pada epilepsi dan migrain terjadi perubahan pada glutamatergic, serotonergic, dan sistem dopaminergic otak maupun kanal natrium, kalium dan klorida. Ketidakseimbangan juga terjadi pada transmisi GABA.(Osipova et al., 2023)

Peradangan pada parenkim otak terbukti dapat menginisiasi kejang pada hewan pengerat. Pada migrain, aktivasi sistem trigeminovaskular melalui penyebaran depolarisasi kortikal dapat mengaktifkan kaskade inflamasi. Hipereksitabilitas jaringan kortikal apabila dipertahankan dibawah ambang batas yang dapat

menimbulkan cetusan epileptiform dan manifestasi sensorimotor, bisa menyebabkan aktivasi sistem trigeminovaskular. Pada tingkat subkortikal hipereksitabilitas preiktal dapat mempengaruhi sirkuit otonom pusat termasuk hipotalamus, area batang otak, serta limbik. Hipereksitabilitas preiktal pada daerah ini diduga menyebabkan sakit kepala sebelum aktivitas bangkitan yang meluas. (Bauer et al., 2021)

Nyeri kepala iktal dapat disebabkan oleh berbagai mekanisme termasuk perubahan pada sistem trigeminovaskular dan daerah otak yang menyebabkan rasa sakit. Seperti pada nyeri kepala preiktal, respon inflamasi yang terjadi akibat perubahan eksitasi jaringan selama terjadi bangkitan diduga juga merupakan mekanisme yang mendasari terjadinya nyeri kepala iktal. Akan tetapi pada nyeri kepala iktal waktu kejadian yang memicu sistem trigeminovaskular terjadi berbarengan dengan gejala klinis bangkitan epilepsi dan cetusan gelombang epileptiform pada EEG. Peningkatan aliran darah otak selama periode nyeri kepala iktal dan postiktal diduga juga memicu sistem trigeminovaskular menyebabkan nyeri kepala pada saat bangkitan. (Bauer et al., 2021)

Pada nyeri kepala pasca iktal aktivitas jaringan saraf yang berlebihan selama terjadi bangkitan dapat mengaktifkan sistem trigeminovaskular melalui mekanisme seperti penumpukan ion K⁺, asidosis, dan pelepasan *calcitonine gene related peptide* (CGRP) oleh neuron selama atau segera setelah kejang. Aktivasi serat nosiseptif meningens oleh senyawa tersebut dapat menyebabkan persepsi sakit kepala. Perubahan inflamasi selama terjadi

bangkitan mengaktifkan sistem trigeminovaskular pasca iktal. Kejang dapat menghasilkan hipoperfusi pasca iktal. Hipoksia yang diakibatkan oleh mekanisme ini dapat memicu sakit kepala seperti hipoksia pada serangan migrain. (Bauer et al., 2021)

Selain itu faktor genetik dan lingkungan juga berperan pada kejadian nyeri kepala pada epilepsi. Faktor genetik dan lingkungan dapat menurunkan ambang eksitasi korteks yang dapat menyebabkan kejang dan migrain. Perubahan pada gen CACNA1A, ATP1A2, dan SCN1A diketahui berperan dalam kejadian familial hemiplegia migrain dan epilepsi umum. (Osipova et al., 2023)

Selain migrain berdasarkan studi epidemiologi dan laporan kasus, TTH merupakan tipe nyeri kepala kedua terbanyak pada pasien epilepsi. Nyeri kepala ini lebih jarang ditemukan pada pasien epilepsi dibanding populasi normal (19% dan 70%). Meskipun patofisiologi antara keduanya belum diketahui pasti, namun diduga pasien dengan epilepsi mengalami TTH pada periode interiktal. Hal ini karena terjadinya stress emosional karena memiliki penyakit kronik, komorbid gangguan psikiatri dan stigma. (Osipova et al., 2023)

Tatalaksana

Pengobatan pasien dengan epilepsi harus memperhatikan ada tidaknya nyeri kepala, baik nyeri kepala preiktal, iktal, maupun pasca iktal. Perekaman EEG pada saat terjadinya nyeri kepala diperlukan untuk memastikan apakah nyeri kepala memiliki fokus epileptik atau tidak. Pada nyeri kepala dan peri iktal apabila diagnosis sudah ditegakkan maka harus diberikan

analgetik. Apabila migrain didiagnosis bersamaan dengan epilepsi, maka harus diberikan OAE yang juga efektif untuk migrain. Asam valproate dan topiramate merupakan OAE yang terbukti efektif untuk migrain. Meskipun demikian kedua obat ini bersifat teratogenik sehingga penggunaannya pada wanita hamil harus hati-hati. Asam valproate merupakan antagonis *voltage dependent sodium channels* yang menekan cetusan neuron yang repetitif. Obat ini juga menekan transmisi eksitasi dengan meningkatkan konsentrasi GABA. Topiramate bekerja dengan menghambat kanal natrium dan kalsium. Obat ini meningkatkan konsentrasi GABA dan mencegah penyebaran cetusan kortikal pada hewan coba. Selain itu topiramate juga menghambat reseptor glutamat dan karbonik anhidrase. (Kim and Lee, 2017) (Bauer et al., 2021)

Nyeri kepala juga dapat terjadi akibat efek samping obat-obat antiepilepsi antara lain karbamazepin, fenitoin, lamotrigine dan levetiracetam. Ketika mengevaluasi nyeri kepala pada epilepsi harus dipertimbangkan kemungkinan efek samping obat-obatan. (Bauer et al., 2021)

KESIMPULAN

Nyeri kepala merupakan salah satu komorbid yang banyak ditemukan pada epilepsi. Nyeri kepala dapat terjadi sebelum, saat, atau setelah suatu episode bangkitan dan bisa juga tidak berkaitan dengan bangkitan

4

SARAN

Saran berisi tentang rekomendasi yang diutarakan oleh penulis berdasarkan hasil penelitian, ditulis dalam bentuk uraian singkat dan jelas.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti atas dukungan dalam pembuatan karya ilmiah ini

DAFTAR PUSTAKA

- Bauer, P.R., Tolner, E.A., Keezer, M.R., Ferrari, M.D., Sander, J.W., 2021. Headache in people with epilepsy. *Nat. Rev. Neurol.* 17, 529–544. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00516-6>
- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B.I., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S., 2014. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Kim, D.W., Lee, S.K., 2017. Headache and Epilepsy. *J. Epilepsy Res.* 7, 7–15. <https://doi.org/10.14581/jer.17002>
- Mainieri, G., Cevoli, S., Giannini, G., Zummo, L., Leta, C., Broli, M., Ferri, L., Santucci, M., Posar, A., Avoni, P., Cortelli, P., Tinuper, P., Bisulli, F., 2015. Headache in epilepsy: prevalence and clinical features. *J. Headache Pain* 16, 72. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0556-y>
- Osipova, V.V., Artemenko, A.R., Shmidt, D.A., Antipenko, E.A., 2023. Headache and epilepsy: prevalence and clinical variants. *Neurol. Neuropsychiatry Psychosom.* 15, 75–82. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-75-82>

Patlika, D., Suryawati, H., Widiastuti, M.I., Kustiowati, E., Muhartomo, H., Wati, A.P., 2022. Relationship Between Frequency Of Tension Type Headache (TTH) In Epilepsy With Cognitive Function. *J. Kedokt. Diponegoro Diponegoro Med. J.* 11, 79–85.
<https://doi.org/10.14710/dmj.v11i2.32620>

Salma, Z., Hanen, H.K., Salma, S., Olfa, H., Nouha, F., Mariem, D., Chokri, M., 2019. Headaches and their relationships to epileptic seizures. *Epilepsy Behav.* 90, 233–237.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.11.012>

Schiller, K., Rauchenzauner, M., Avidgor, T., Hannan, S., Lorenzen, C., Kaml, M., Walser, G., Unterberger, I., Filippi, V., Broessner, G., Luef, G., 2023. Primary

headache types in adult epilepsy patients. *Eur. J. Med. Res.* 28, 49.
<https://doi.org/10.1186/s40001-023-01023-8>

Shin, J.-W., 2023. Headache in patients with epilepsy: ictal epileptic headache and postictal headache. *Epilia Epilepsy Community* 5, 12–16.
<https://doi.org/10.35615/epilia.2023.00375>

Whealy, M.A., Myburgh, A., Bredesen, T.J., Britton, J.W., 2019. Headache in epilepsy: A prospective observational study. *Epilepsia Open* 4, 593–598.
<https://doi.org/10.1002/epi4.12363>

NYERI KEPALA PADA EPILEPSI

ORIGINALITY REPORT

11%

SIMILARITY INDEX

10%

INTERNET SOURCES

8%

PUBLICATIONS

5%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	media.neliti.com Internet Source	1%
2	discovery.ucl.ac.uk Internet Source	1%
3	onlinelibrary.wiley.com Internet Source	1%
4	core.ac.uk Internet Source	1%
5	idoc.pub Internet Source	1%
6	123dok.com Internet Source	1%
7	Submitted to Christian University of Maranatha Student Paper	1%
8	www.ejournal.warmadewa.ac.id Internet Source	1%
9	Fitriyani Fitriyani, Zehan Aura Nabigha. "DIAGNOSA DAN TATALAKSANA EPILEPSI	1%

SIMPTOMATIK ET CAUSA HIPEROSTOSIS
FRONTALIS: LAPORAN KASUS", Jurnal Ilmu
Kedokteran dan Kesehatan, 2023

Publication

10 repository.unhas.ac.id 1 %
Internet Source

11 Nany Hairunisa. "Occupational Health During
the Covid-19 Pandemic", Jurnal Biomedika
dan Kesehatan, 2022 <1 %
Publication

12 www.manadonews.co.id <1 %
Internet Source

13 www.nature.com <1 %
Internet Source

Exclude quotes Off

Exclude matches < 10 words

Exclude bibliography On