

BAHAN AJAR

ENSEFALOPATI

Nama Mata Kuliah/Bobot SKS	: Sistem Neuropsikiatri / 8 SKS
Standar Kompetensi	: area kompetensi 5: landasan ilmiah kedokteran
Kompetensi Dasar	: menerapkan ilmu kedokteran klinik pada sistem neuropsikiatri
Indikator	:menegakkan diagnosis dan melakukan penatalaksanaan awal sebelum dirujuk sebagai kasus emergensi
Level Kompetensi	:3B
Alokasi Waktu	: 2 x 50 menit

1. Tujuan Instruksional Umum (TIU) :

Mampu mengenali dan mendiagnosis penyakit-penyakit terkait penurunan kesadaran serta melakukan penanganan sesuai dengan tingkat kompetensi yang ditentukan, dan melakukan rujukan bila perlu.

2. Tujuan Instruksional Khusus (TIK) :

- a. Mampu menyebutkan patogenesis terjadinya *ensefalopati*
- b. Mampu melakukan penapisan / penegakan diagnosis *ensefalopati*
- c. Mampu melakukan promosi kesehatan dan pencegahan *ensefalopati*
- d. Mampu melakukan manajemen / terapi awal pada kondisi ensepalopati

Isi Materi:

BAB I

PENDAHULUAN

Sel-sel otak yang saling berhubungan dengan neuron, yang disebut akson dan dendrite, yang tercakup dalam selubung myelin. Impuls listrik bekerja sama dengan reseptor kimia untuk memungkinkan aktivitas otak untuk menerjemahkan ke dalam pikiran dan tindakan. Lokasi yang berbeda di otak yang berhubungan dengan fungsi khusus, misalnya fungsi penglihatan terletak di lobus oksipital, produksi ujaran di daerah Broca di bagian bawah lobus frontal, pengenalan suara terletak di daerah Wernicke dari lobus temporal.⁽¹⁾

1.1 Anatomi Sistem Saraf

Sistem saraf tersusun menjadi susunan saraf pusat (SSP), yang terdiri dari otak dan medulla spinalis dan susunan saraf tepi (SST), yang terdiri dari serat-serat saraf yang membawa informasi antara SSP dan bagian tubuh lain (perifer). System saraf tepi dibagi lagi menjadi divisi aferen dan eferen. Divisi aferen membawa informasi ke SSP, member tahu tentang lingkungan eksternal dan aktivitas internal yang sedang diatur oleh susunan saraf. Instruksi dari SSP disalurkan melalui divisi eferen ke organ efektor-otot dan kelenjar yang melaksanakan perintah agar dihasilkan efek yang sesuai.⁽²⁾

Sistem saraf terdiri dari jaringan saraf, yang selnya padat dan ketat dan saling terkait. Meskipun sangat kompleks, jaringan saraf hanya terdiri dari dua jenis sel utama, yaitu neuron (sel-sel saraf) dan neuroglia (sel pendukung/insulator/pelindung sel saraf).⁽²⁾

1) *Neuron*

Neuron adalah sel-sel yang sangat kompleks. Meskipun sangat beragam strukturnya, semua sel saraf mempunyai badan sel (*cell body*) yang fungsinya sangat penting dalam kerja sistem saraf.⁽²⁾

Neuron terdiri dari beberapa bagian, yaitu:

a. *Badan Sel (The Cell Body)*

Badan sel disebut juga soma (badan). Walaupun sangat beragam ukuran diameternya yaitu dari 5 sampai 140 μm , namun semua sel saraf hanya memiliki

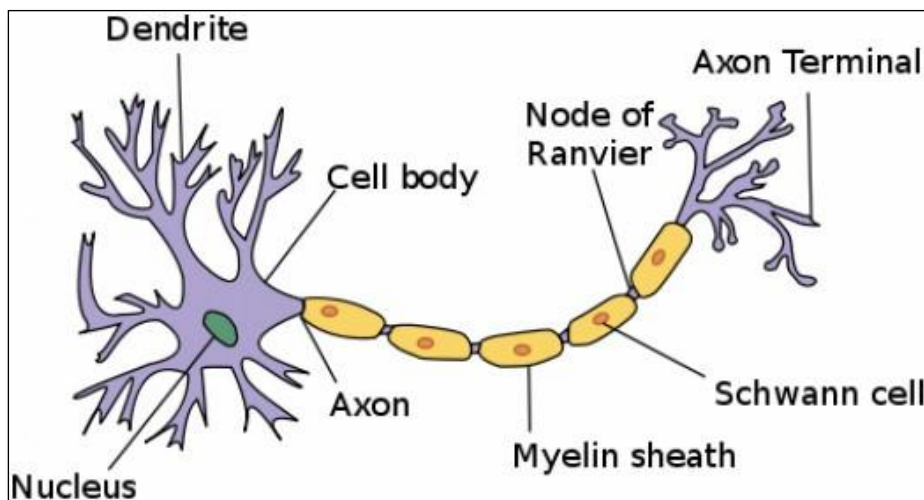
satu inti sel yang dikelilingi oleh sitoplasma. Kandungan sitoplasma pada sel saraf tidak berbeda dengan sel-sel lain pada umumnya. Badan sel merupakan tempat proses dari impuls yang diterima oleh ujung-ujung saraf. Badan sel banyak terletak di Sistem Saraf Pusat. Namun badan sel yang disebut ganglia (tunggal:ganglion) terletak disepanjang sistem saraf tepi. ⁽²⁾

b. Dendrit

Kebanyakan dari sel saraf memiliki banyak dendrit yang merupakan perpanjangan atau percabangan dari badan sel. Dendrit seperti halnya ranting pada pohon yang merupakan percabangan dari dahan pohon. Organel-organel yang terdapat pada badan sel juga terdapat di dalam dendrit. Dendrit berfungsi sebagai penerima rangsang, memperluas area untuk menerima sinyal dari sel saraf lain. Dendrit juga berfungsi untuk menghantarkan sinyal ke badan sel. ⁽²⁾

c. Akson

Setiap sel saraf hanya memiliki satu akson yang memanjang dari daerah berbentuk kerucut pada badan sel. Akson diselubungi oleh selubung myelin. Akson berfungsi untuk mengantarkan rangsang dari atau ke badan sel. ⁽²⁾



Gambar 1. Neuron

Ada tiga jenis neuron berdasarkan fungsinya, yaitu:

- Neuron Sensorik (Aferen). Neuron ini berfungsi untuk menghantarkan impuls listrik dari reseptor pada kulit, organ, indera, atau saraf organ internal ke SSP.

- Neuron Motorik (Eferen). Neuron ini berfungsi untuk menyampaikan impuls dari SSP ke efektor.
- Interneuron. Neuron ini berfungsi menghubungkan neuron sensorik dan motorik.

2.) *Neuroglia*

Jaringan penunjang saraf terdiri atas neuroglia. Neuroglia adalah sel-sel penyokong untuk neuron-neuron SSP, merupakan 40% dari volume otak dan medulla spinalis. Ada empat jenis sel neuroglia yaitu: mikroglia, ependima, astrogalia, dan oligodendroglia

a. Mikroglia

Mempunyai sifat fagositosis, bila jaringan saraf rusak maka sel-sel ini bertugas untuk mencerna atau menghancurkan sisa-sisa jaringan yang rusak. Jenis ini ditemukan diseluruh susunan saraf pusat dan di anggap berperan penting dalam proses melawan infeksi. Sel-sel ini mempunyai sifat yang mirip dengan sel histiosit yang ditemukan dalam jaringan penyambung perifer dan dianggap sebagai sel-sel yang termasuk dalam sistem retikulo endotelial sel.

b. Ependima

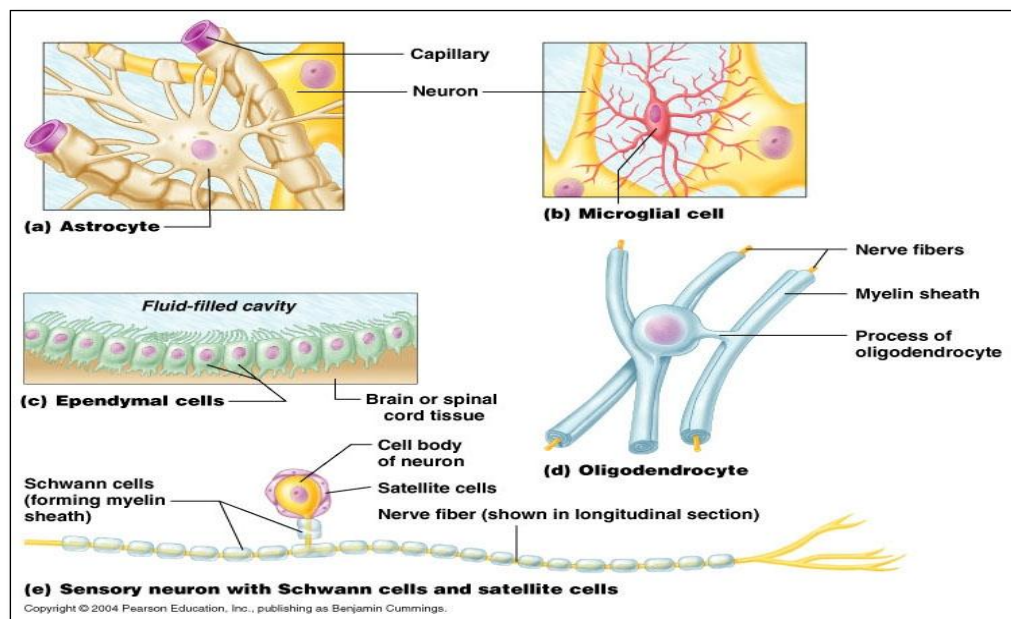
Berperan dalam produksi cairan cerebrospinal. Merupakan neuroglia yang membatasi sistem ventrikel susunan saraf pusat. Sel ini merupakan epitel dari pleksus choroideus ventrikel otak.

c. Astroglia

Berfungsi sebagai penyedia nutrisi esensial yang diperlukan oleh neuron dan membantu neuron mempertahankan potensial bioelektris yang sesuai untuk konduksi dan transmisi sinaptik. Astroglia mempunyai bentuk seperti bintang dengan banyak tonjolan. Astrosit berakhir pada pembuluh darah sebagai kaki I perivaskuler dan menghubungkannya dalam sistem transpot cepat metabolik. Kalau ada neuron-neuron yang mati akibat cedera, maka astrosit akan berproliferasi dan mengisi ruang yang sebelumnya dihuni oleh badan sel saraf dan tonjolan-tonjolannya. Kalau jaringan SSP mengalami kerusakan yang berat maka akan terbentuk suatu rongga yang dibatasi oleh astrosit.

d. Oligodendroglia

Merupakan sel yang bertanggungjawab menghasilkan myelin dalam SSP. Setiap oligodendroglia mengelilingi beberapa neuron, membran plasmanya membungkus tonjolan neuron sehingga terbentuk lapisan myelin. Myelin merupakan suatu kompleks putih lipoprotein yang merupakan insulasi sepanjang tonjolan saraf. Myelin menghalangi aliran ion kalium dan natrium melintasi membran neuronal .



Gambar 2. Neuroglia

3) *Sistem Saraf Pusat*

Sistem saraf pusat terdiri atas otak dan medula spinalis. SSP dibungkus oleh selaput meningen yang berfungsi untuk melindungi otak dan medula spinalis dari benturan atau trauma. Meningen terdiri atas tiga lapisan yaitu durameter, arachnoid dan piamater.

a. Rongga Epidural

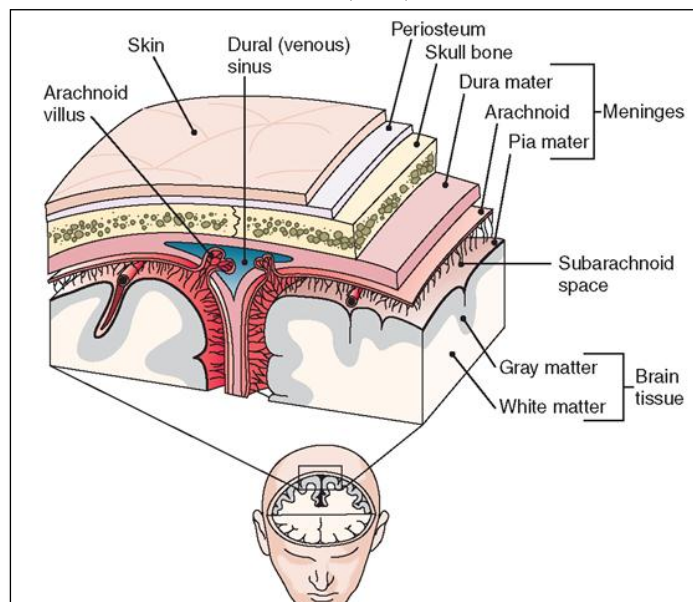
Berada diantara tulang tengkorak dan durameter. Rongga ini berisi pembuluh darah dan jaringan lemak yang berfungsi sebagai bantalan. Bila cedera mencapai lokasi ini akan menyebabkan perdarahan yang hebat oleh karena pada lokasi ini banyak pembuluh darah sehingga mengakibatkan perdarahan epidural.

b. Rongga Subdural

Berada diantara durameter dan arachnoid, rongga ini berisi berisi cairan serosa.

c. Rongga Sub Arachnoid

Terdapat diantara arachnoid dan piameter. Berisi cairan cerebrospinalis yang salah satu fungsinya adalah menyerap guncangan atau shock absorber. Cedera yang berat disertai perdarahan dan memasuki ruang sub arachnoid yang akan menambah volume CSF sehingga dapat menyebabkan kematian sebagai akibat peningkatan tekanan intra kranial (TIK).



Gambar 3. Lapisan menings

4) *Otak*

Otak, terdiri dari otak besar yang disebut cerebrum, otak kecil disebut cerebellum dan batang otak disebut brainstem. Beberapa karakteristik khas Otak orang dewasa yaitu mempunyai berat lebih kurang 2% dari berat badan dan mendapat sirkulasi darah sebanyak 20% dari *cardiac out put* serta membutuhkan kalori sebesar 400 Kkal setiap hari. Otak merupakan jaringan yang paling banyak menggunakan energi yang didukung oleh metabolisme oksidasi glukosa. Kebutuhan oksigen dan glukosa otak relatif konstan, hal ini disebabkan oleh metabolisme otak yang merupakan proses yang terus menerus tanpa periode istirahat yang berarti. Bila kadar oksigen dan glukosa kurang dalam jaringan otak

maka metabolisme menjadi terganggu dan jaringan saraf akan mengalami kerusakan. Secara struktural, cerebrum terbagi menjadi bagian korteks yang disebut korteks cerebri dan sub korteks yang disebut struktur subkortikal. Korteks cerebri terdiri atas korteks sensorik yang berfungsi untuk mengenal, interpretasi impuls sensorik yang diterima sehingga individu merasakan, menyadari adanya suatu sensasi rasa/indra tertentu. Korteks sensorik juga menyimpan sangat banyak data memori sebagai hasil rangsang sensorik selama manusia hidup. Korteks motorik berfungsi untuk memberi jawaban atas rangsangan yang diterimanya.

Struktur sub kortikal :

- a. Basal ganglia; melaksanakan fungsi motorik dengan merinci dan mengkoordinasi gerakan dasar, gerakan halus atau gerakan trampil dan sikap tubuh.
- b. Talamus; merupakan pusat rangsang nyeri
- c. Hipotalamus; pusat tertinggi integrasi dan koordinasi sistem saraf otonom dan terlibat dalam pengolahan perilaku insting seperti makan, minum, seks dan motivasi
- d. Hipofise; bersama dengan hipotalamus mengatur kegiatan sebagian besar kelenjar endokrin dalam sintesa dan pelepasan hormon.

- *Cerebrum*

Terdiri dari dua belahan yang disebut hemispherium cerebri dan keduanya dipisahkan oleh fisura longitudinalis. Hemisferium cerebri terbagi menjadi hemisfer kanan dan kiri. Hemisfer kanan dan kiri ini dihubungkan oleh bangunan yang disebut corpus callosum. Hemisfer cerebri dibagi menjadi lobus-lobus yang diberi nama sesuai dengan tulang di atasnya, yaitu:

1. Lobus frontalis, bagian cerebrum yang berada dibawah tulang frontalis
2. Lobus parietalis, bagian cerebrum yang berada dibawah tulang parietalis
3. Lobus occipitalis, bagian cerebrum yang berada dibawah tulang occipitalis
4. Lobus temporalis, bagian cerebrum yang berada dibawah tulang temporalis

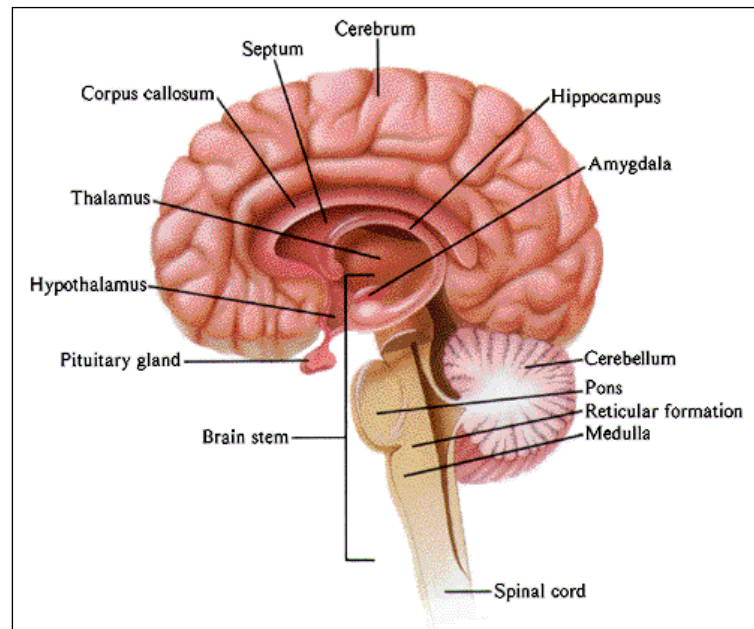
- *Cerebellum (Otak Kecil)*

Terletak di bagian belakang kranium menempati fosa cerebri posterior di bawah lapisan durameter Tentorium Cerebelli. Di bagian depannya terdapat

batang otak. Berat cerebellum sekitar 150 gr atau 8-8% dari berat batang otak seluruhnya. Cerebellum dapat dibagi menjadi hemisfer cerebelli kanan dan kiri yang dipisahkan oleh vermis. Fungsi cerebellum pada umumnya adalah mengkoordinasikan gerakan-gerakan otot sehingga gerakan dapat terlaksana dengan sempurna.

- *Batang Otak atau Brainsteam*

Terdiri atas diencephalon, mid brain, pons dan medula oblongata. Merupakan tempat berbagai macam pusat vital seperti pusat pernafasan, pusat vasomotor, pusat pengatur kegiatan jantung dan pusat muntah, bersin dan batuk



Gambar 4. Cerebrum, cerebrum, dan *brainsteam*.

- *Medula spinalis*

Medula spinalis merupakan perpanjangan medula oblongata ke arah kaudal di dalam kanalis vertebralis mulai setinggi cornu vertebralis cervicalis I memanjang hingga setinggi cornu vertebralis lumbalis I - II. Terdiri dari 31 segmen yang setiap segmennya terdiri dari satu pasang saraf spinal. Dari medula spinalis bagian cervical keluar 7 pasang , dari bagian thorakal 12 pasang, dari bagian lumbal 5 pasang dan dari bagian sakral 5 pasang serta dari coxigeus keluar 4 pasang saraf spinalis. Seperti halnya otak, medula spinalispun terbungkus oleh

selaput meninges yang berfungsi melindungi saraf spinal dari benturan atau cedera.

Gambaran penampang medula spinalis memperlihatkan bagian-bagian substansia grisea dan substansia alba. Substansia grisea ini mengelilingi canalis centralis sehingga membentuk columna dorsalis, columna lateralis dan columna ventralis. Massa grisea dikelilingi oleh substansia alba atau badan putih yang mengandung serabut-serabut saraf yang diselubungi oleh myelin. Substansi alba berisi berkas-berkas saraf yang membawa impuls sensorik dari SST menuju SSP dan impuls motorik dari SSP menuju SST. Substansia grisea berfungsi sebagai pusat koordinasi refleks yang berpusat di medula spinalis. Disepanjang medulla spinalis terdapat jaras saraf yang berjalan dari medula spinalis menuju otak yang disebut sebagai jaras *ascendens* dan dari otak menuju medula spinalis yang disebut sebagai jaras *desendens*. Substansia alba berisi berkas-berkas saraf yang berfungsi membawa impuls sensorik dari sistem tepi saraf tepi ke otak dan impuls motorik dari otak ke saraf tepi. Substansia grisea berfungsi sebagai pusat koordinasi refleks yang berpusat di medula spinalis.

Refleks-refleks yang berpusat di sistem saraf pusat yang bukan medula spinalis, pusat koordinasinya tidak di substansia grisea medula spinalis. Pada umumnya penghantaran impuls sensorik di substansia alba medula spinalis berjalan menyilang garis tengah. Impuls sensorik dari tubuh sisi kiri akan dihantarkan ke otak sisi kanan dan sebaliknya. Demikian juga dengan impuls motorik. Seluruh impuls motorik dari otak yang dihantarkan ke saraf tepi melalui medula spinalis akan menyilang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Definisi Ensefalopati

Ensefalopati adalah istilah yang digunakan untuk menjelaskan kelainan fungsi otak menyeluruh yang dapat akut atau kronik, progresif atau statis. Ensefalopati adalah disfungsi kortikal umum yang memiliki karakteristik perjalanan akut hingga sub akut (jam hingga beberapa hari), secara nyata terdapat fluktuasi dari tingkat kesadaran, atensi minimal, halusinasi dan delusi yang sering dan perubahan tingkat aktifitas psikomotor (secara umum meingkat, akan tetapi dapat menurun). Penggunaan istilah ensefalopati menggambarkan perubahan umum pada fungsi otak, yang bermanifestasi pada gangguan atensi baik berupa agitasi hiperalert hingga koma.⁽²⁾

Istilah ensefalopati biasanya diikuti oleh kata lain yang menunjukkan penyebab dari kelainan otak tersebut. Beberapa jenis ensefalopati berdasarkan penyebabnya:⁽²⁾

- a) Ensefalopati hepatic, yaitu ensefalopati akibat kelainan fungsi hati.
- b) Ensefalopati uremik, yaitu ensefalopati akibat gangguan fungsi ginjal.
- c) Ensefalopati hipoksia, yaitu ensefalopati akibat kekurangan oksigen pada otak.
- d) Ensefalopati wernicke, yaitu ensefalopati akibat kekurangan zat tiamin (vitamin B1), biasanya pada orang yang keracunan alcohol.
- e) Ensefalopati hipertensi, yaitu ensefalopati akibat penyakit tekanan darah tinggi yang kronis.
- f) Ensefalopati salmonela, yaitu ensefalopati yang diakibatkan bakteri Salmonella penyebab sakit tipus.

II.2 EPIDEMIOLOGI

Angka kejadian ensefalopati secara umum belum banyak diteliti, penelitian dilakukan pada masing masing jenis ensefalopati. Penelitian yang dilakukan di London, menunjukkan bahwa angka kejadian ensefalopati hipoksik iskemik mencapai 150 per 57 ribu kelahiran hidup atau berkisar 2,64%.⁽¹⁾ Sedangkan penelitian yang dilakukan di Australia Timur menunjukkan

angka yang lebih tinggi 164 per 43 ribu kelahiran hidup atau berkisar 3,8%. Diperkirakan berkisar 30% kasus ensefalopati hipoksis pada negara maju dan naik menjadi 60% pada negara berkembang berkaitan dengan kejadian hipoksik iskemik intrapartum.⁽³⁾

II.3 ETIOLOGI

Penyebab ensefalopati keduanya banyak dan beragam. Beberapa contoh penyebab ensefalopati meliputi :⁽²⁾

- a) menular (bakteri, virus, parasit, atau prion).
- b) anoxic (kekurangan oksigen ke otak, termasuk penyebab traumatis),
- c) beralkohol (toksisitas alkohol).
- d) hepatic (misalnya, gagal hati atau kanker hati).
- e) uremik (ginjal atau gagal ginjal).
- f) Penyakit metabolik (hiper atau hipokalsemia, hipo- atau hipernatremia, atau hipo- atau hiperglikemia).
- g) tumor otak.
- h) banyak jenis bahan kimia beracun (merkuri, timbal, atau amonia).
- i) perubahan tekanan dalam otak (sering dari perdarahan, tumor, atau abses).
- j) gizi buruk (vitamin yang tidak memadai asupan B1 atau penarikan alkohol).

II.3 GEJALA

Meskipun penyebabnya banyak dan beragam, setidaknya satu gejala hadir dalam semua kasus adalah kondisi mental yang berubah. Kondisi mental berubah mungkin kecil dan berkembang secara perlahan selama bertahun-tahun (misalnya, pada hepatitis mengalami penurunan kemampuan menggambar desain sederhana, disebut apraxia) atau mendalam dan berkembang pesat (misalnya, anoksia otak menyebabkan koma atau kematian dalam beberapa menit). Seringkali, gejala perubahan status mental dapat hadir seperti tidak dapat memberikan perhatian, penilaian buruk atau buruknya koordinasi gerakan. Gejala serius lainnya yang mungkin terjadi antara lain :⁽²⁾

- a) Letargi.
- b) Demensia.
- c) Kejang.

- d) Tremor.
- e) Otot berkedut dan mialgia,
- f) Respirasi Cheyne-Stokes (pola pernapasan diubah terlihat dengan kerusakan otak dan koma).
- g) Koma.

Seringkali keparahan dan jenis gejala berhubungan dengan penyebab kerusakan. Misalnya, kerusakan hati akibat alkohol (sirosis alkoholik) dapat mengakibatkan tremor tangan involunter (asteriksis), sedangkan anoksia berat (kekurangan oksigen) dapat menyebabkan koma. Gejala lain mungkin tidak parah dan akan lebih terlokalisasi seperti kelumpuhan saraf kranial (kerusakan salah satu dari 12 saraf kranial yang keluar otak). Beberapa gejala mungkin sangat minimal dan hasil dari cedera berulang ke jaringan otak. Sebagai contoh, ensefalopati kronis traumatik (CTE), karena cedera seperti gegar otak berulang kali ditopang oleh pemain sepak bola dan lain-lain yang bermain olahraga dapat menyebabkan perubahan lambat dari waktu ke waktu yang tidak mudah di diagnosis. Kecelakaan tersebut dapat mengakibatkan depresi kronis atau perubahan kepribadian lain yang dapat mengakibatkan hal yang lebih serius.^(4,5,6)

II.4 KLASIFIKASI

1. Ensefalopati akibat infeksi

a. Definisi

Infeksi sistem saraf pusat termasuk didalamnya meningitis, meningoensefalitis, ensefalitis, empiema subdural atau epidural dan abses otak. Virus dan bakteri menyebabkan meningitis, infeksi jamur dapat terjadi pada pasien yang menjalani transplantasi dan pada pasien yang mengalami immunosupresi.⁽⁶⁾ Ensefalitis dan ensefalopati harus dapat dibedakan, dimana pada ensefalopati terjadi kerusakan fungsi otak tanpa adanya proses inflamasi langsung di dalam parenkim otak. Pasien dapat menunjukkan gejala ensefalopati global seperti koma atau status epileptikus. Diagnosis dan pengobatan awal dengan antibiotik atau antiviral yang sesuai menjadi penting.⁽⁷⁾

b. Patogenesis.

Patogenesis ensefalopati sepsis masih belum jelas. Beberapa kemungkinan diajukan sebagai penyebab adanya kerusakan otak selama sepsis berat yaitu efek endotoksin dan mediator inflamasi, disfungsi sawar darah otak dan kerusakan cairan serebrospinal, perubahan asam amino dan neurotransmitter, apoptosis, stress oksidatif dan eksitotoksisitas akan tetapi hipotesis yang paling dipercaya adalah multifaktorial.⁽⁷⁾

Endotoksin.

Toksin bakteri dan partikelnya, lipopolisakarida, merupakan salah satu penyebab disfungsi otak selama sepsis. Lipopolisakarida pada keadaan sepsis akan meningkat dan akan bereaksi langsung dengan otak dalam organ sirkumventrikular yang tidak dilindungi oleh sawar darah otak. Lipopolisakarida dapat berikatan dengan reseptor seperti reseptor menyerupai toll, menginduksi sintesis sitokin inflamasi, prostaglandin dan nitrit oksida dari mikroglia dan astrosit. Pada konsentrasi yang rendah, endotoksin dapat menginduksi sekresi sitokin inflamasi, IL-6 dari monosit/makrofag, yang akan bereaksi langsung dengan menginduksi ekspresi mediator inflamasi.⁽⁷⁾

Ketika infeksi terjadi, maka makrofag/monosit perifer akan mensekresi sitokin inflamasi termasuk didalamnya, IL-1, TNF α , dan IL-6 yang memegang peranan penting dalam memediasi respon serebral dalam infeksi. Ketiga mediator tersebut dapat menginduksi cyclooxygenase 2 (COX2) dari sel glia dan mensintesis prostaglandin E2 yang bertanggung jawab dalam aktivasi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal akan berlaku demam dan perubahan kebiasaan. Aktifasi dari kaskade komplemen, diantaranya anafilaktoksin C5a juga dikaitkan dengan disfungsi otak selama sepsis, kemungkinan dengan menginisiasi kerusakan sawar darah otak.⁽⁷⁾

Mereka akan menginduksi ekspresi dari molekul adhesi pada sel endotelial mikrovessel otak, mereka juga menginduksi sekresi sitokin proinflamasi dan nitrit oxide syntase (NOS). Aktifasi endotelial menghasilkan permeabilitas yang meningkat dan kerusakan sawar darah otak dengan konsekuensi selanjutnya akan terbentuk edema otak vasogenik. Kaki astrosit disekitar pembuluh darah

korteks akan mengalami pembengkakan dan akan terjadi ruptur membran dan melepaskan dinding pembuluh darah. Pembengkakan kaki astrosit merupakan konsekuensi langsung dari kerusakan sawar darah otak. Edema otak yang terjadi pada ensefalopati sepsis lebih berkaitan dengan hilangnya autoregulasi dibandingkan dengan kerusakan sawar darah otak meskipun jika edema vasogenik awal dapat menjadi edema sitotoksik. ⁽⁷⁾

c. Gejala Klinis

Ensefalopati sepsis pada umumnya terjadi sepsis berat dan menyebabkan kegagalan multiorgan. Keadaan klinis yang paling sering ditimbulkan adalah penurunan tingkat kesadaran dari mulai penurunan kewaspadaan ringan hingga tak berespon dan koma. Status konfusional fluktuatif, inatensi dan kebiasaan yang tidak sesuai juga terkadang timbul pada pasien ensefalopati ringan. Pada kasus yang lebih berat dapat menimbulkan delirium, agitasi dan deteriorasi kesadaran dan koma. Gejala motorik jarang terjadi pada ensefalopati sepsis, dan banyak terjadi pada ensefalopati metabolik, misalnya asteriksis, mioklonus dan tremor. Pada ensefalopati sepsis yang mungkin timbul adalah berupa rigiditas paratonik, merupakan resisten yang tergantung pada kecepatan menjadi gerakan pasif. Kejang juga dapat timbul pada ensefalopati septik, tetapi tidak umum, disfungsi saraf kranial dan lateralisasi jarang terjadi dan harus dapat menyingkirkan penyebab lain yang mungkin. ⁽⁷⁾

d. Diagnosis

Diagnosis ensefalopati sepsis secara klinis tergantung pada penyingkiran penyebab lain yang mungkin dari deteriorasi otak (metabolik atau struktural). EEG merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang sensitif dan dapat menunjukkan abnormalitas walaupun pemeriksaan neurologis normal. Pemeriksaan EEG pada ensefalopati septik ini tidak spesifik, karena juga dapat ditemukan pada pengaruh sedasi dan kerusakan metabolik. CT Scan kepala tidak ditemukan kelainan, akan tetapi dilakukan pemeriksaan untuk menyingkirkan adanya kerusakan otak yang disebabkan oleh hipoksik/iskemik. Perkembangannya adalah penggunaan biomarker untuk mendeteksi adanya ensefalopati septik, yaitu S100B dan NSE. S100B adalah protein yang terikat oleh kalsium yang dihasilkan

oleh sistem saraf pusat, terutama oleh sel astroglial. S100B akan meningkat pada serum dan cairan serebrospinal setelah terjadi cedera otak. NSE adalah enzim glikolitik intrasitoplasmik enolase yang dapat ditemukan pada sel saraf dan jaringan neuroendokrin dan meningkat pada sirkulasi darah setelah meningkatnya kematian sel saraf.⁽⁷⁾

e. Penatalaksanaan

Pengobatan ensefalopati septik secara khusus masih belum ada, penanganannya dilakukan dengan penanganan sepsis pada umumnya.⁽⁷⁾ Dibutuhkan terapi suportif seperti menjaga suhu lingkungan yang hangat, memberi pengobatan simptomatik seperti muntah, anemia dan demam. Kemudian dilakukan pemberian antibiotik untuk penanganan definitif selama kurang lebih 14 hari.⁽⁷⁾

2. Ensefalopati akibat toksis

Ensefalopati yang diinduksi obat.

a. Definisi

Ensefalopati nonsirosis hiperamonia merupakan salah satu komplikasi dari pemberian asam valproat, tanpa disertai adanya penyakit hepar primer sebelumnya.⁽⁸⁾

b. Gejala Klinis

Biasanya kasus asimtomatik dan disertai adanya peningkatan ringan enzim serum hepar. Secara klinis pasien dapat menunjukkan keadaan dimana terjadi disfungsi kognitif dalam beberapa derajat. Gejala dapat dimulai pada 2 minggu awal setelah terapi dimulai hingga berkisar 3-5 tahun berikutnya.⁽⁸⁾

c. Etiologi

Anti konvulsan lainnya yang dapat berefek seperti asam valproat adalah fenobarbital dan phenitoin. Fenobarbital dan phenitoin meningkatkan kadar ammonia pada pasien yang mengkonsumsi asam valproat secara bersamaan. Pada salah satu penelitian, penambahan toporimate inhibitor siklus urea lainnya, pada penggunaan asam valproat mempercepat terjadinya ensefalopati pada pasien asimtomatis. Beberapa obat lainnya yang dapat menyebabkan keadaan hiperamonia, yang mungkin dapat merusak siklus urea atau meningkatkan

produksi ammonia renal ke dalam sirkulasi. Obat tersebut antara lain glysin yang digunakan selama reseksi prostat transuretra, yang menstimulasi produksi ammonia, selain itu carbamazepin, dan salisilat dosis tinggi juga memberikan kesan yang sama.⁽⁸⁾

d. Patogenesis

Asam valproat dapat juga menginduksi hepatotoksisitas dengan mekanisme yang menyerupai hiperamonia hepatic dengan adanya gejala neurologis. Pada beberapa kasus hal ini berkaitan dengan defisiensi enzim siklus urea, ornithine transcarbamilase, dengan outcome yang jelek. Intake asam valproat, yang merupakan asam lemak, dapat menginduksi hiperamonia dengan cara metabolismenya dalam hati, yang menghasilkan metabolit toksik yang dapat menghambat carbamoyl-phosphate-synthetase, yang merupakan reaksi enzimatik pertama pada siklus urea, yang dapat mencegah ekskresi ammonia.⁽¹¹⁾

e. Penatalaksanaan

Pengobatan utama pada ensefalopati yang diinduksi oleh penggunaan asam valproat adalah dengan menghindari konsumsi asam valproat, yang dapat memberikan perbaikan utuh dalam waktu beberapa hari. Suplementasi carnitine juga menunjukkan penurunan gejala toksisitas yang diinduksi asam valproat.⁽⁸⁾

3. Ensefalopati akibat metabolik

a. Definisi dan Klasifikasi

Ensefalopati dengan masalah metabolik sebagai dasarnya merupakan masalah baik bagi neonatus maupun anak, dengan *outcome* fungsional bergantung pada waktu dan intervensi yang hati-hati. Ensefalopati metabolik adalah pengertian umum keadaan klinis yang ditandai dengan:

- 1) Penurunan kesadaran sedang sampai berat.
- 2) Gangguan neuropsikoatrik kejang, lateralisasi.
- 3) Kelainan fungsi neurotransmitter otak.
- 4) Tanpa di sertai tanda tanda infeksi bakteri yang jelas.

Gangguan metabolik yang biasa terjadi adalah disfungsi hepar, disfungsi renal dan gangguan metabolik. Gangguan yang paling sering terjadi adalah disfungsi hepar, sehingga yang dibahas dalam referat kali ini adalah ensefalopati hepatic. Kerusakan genetik dari metabolisme dapat menimbulkan bayi dengan ensefalopati yang berat dari hanya hiperammonemia saja. Ketika kerusakan metabolik terjadi setelah beberapa bulan hingga tahun kemudian, derajat insufisiensi hepar dapat mempersulit kerusakan metabolik tersebut. Pada hepatitis akut maupun fulminan karena beberapa etiologi (misalnya infeksi, obat, toksik) peningkatan ammonia serum mungkin hanya sedang tapi faktor lain yang berkontribusi terjadinya ensefalopati yang dapat terjadi dalam beberapa hari. Varian ketiga, ensefalopati berat dihasilkan oleh ketoasidosis diabetik. Edema serebral yang sangat berkaitan dengan ketoasidosis diabetik.

b. Patofisiologi

- Teori Amonia

Amonia sejak lama dikenal sebagai neurotoksin yang bertanggung jawab dalam patogenesis ensefalopati hepatic. Amonia dihasilkan dari beberapa jaringan termasuk ginjal dan otot meskipun konsentrasi tertingginya berada pada vena porta yang berasal dari bakteri pada kolon dan metabolisme glutamine pada usus kecil. Pada orang normal, berkisar 80-90% ammonia diekskresikan melalui metabolisme pertama. Ekskresi berkurang baik pada keadaan hepatitis kronik maupun akut. Mekanisme hiperammonaemia menyebabkan ensefalopati masih belum terlalu jelas, penelitian menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar ammonia pada sel hepatosit yang mengakibatkan perubahan pada neurotransmitter terutama agonis GABA, sehingga menyebabkan kegagalan penyediaan energi untuk otak. Detoksifikasi ammonia pada astrosit menyebabkan akumulasi glutamine, yang merupakan penyebab utama terjadinya pembengkakan astrosit. Pada hepatitis akut, pembengkakan glial juga ditemukan ketika adanya pembengkakan otak. Pasien dengan ensefalopati hepatic memiliki kadar serum ammonia lebih dari 90%, dan menurunnya kadar serum ammonia berhubungan dengan perbaikan tingkat ensefalopati hepatic. Penelitian eksperimental menyatakan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara kadar

glutamine pada cairan serebro spinal dengan derajat ensefalopati hepatic, tetapi kerusakan fungsi kognitif seperti memori episodik, perhatian berkesinambungan yang terjadi pada ensefalopati hepatic menunjukkan hubungan dengan kadar ammonia serum ketika diperiksa dengan tes psikometrik komputer⁽¹³⁾

- Teori kesalahan neurotransmitter

Neurotransmitter serebral diregulasi oleh konsentrasi asam amino dan prekursor pada sistem saraf pusat. Pada pasien dengan disfungsi hepar berat, konsentrasi sirkulasi plasma dari asam amino aromatik (AAA) yaitu triptopan, tyrosin dan phenilalanin meningkat sedangkan konsentrasi asam amino rantai ganda (leucine, isoleucine dan valine) menurun, akibatnya terjadi produksi neurotransmitter yang salah (octopamide dan phenylethanolamide) yang kemudian berkembang menjadi ensefalopati hepatic.

c. *Gejala Klinis*

Derajat gangguan status mental pada ensefalopati diklasifikasikan berdasarkan kriteria. West Haven berkisar dari gangguan pola tidur hingga perubahan fungsi kognitif dan koma dalam.

d. *Penatalaksanaan*

Pengobatan yang banyak dilakukan pada pasien dengan ensefalopati hepatic adalah perawatan suportif, identifikasi dan pengobatan terhadap faktor yang mempercepat, mereduksi produk nitrogen oleh usus dan identifikasi pasien yang membutuhkan terapi jangka panjang. Identifikasi dan menghilangkan faktor presipitasi yaitu infeksi. Kultur cairan tubuh dapat menjadi penanda infeksi. Pasien dengan asites sebaiknya dilakukan parasentesis diagnostik.

Setelah dilakukan resusitasi, maka yang perlu dilakukan selanjutnya adalah keseimbangan cairan. Tujuan penting yang ingin dicapai adalah normovolumik, karena adanya hidrasi yang kurang 16 maupun lebih akan mengganggu. Pemberian cairan yang sering dilakukan pertama kali adalah pemberian cairan kira kira 70% dari *maintenance*. Status hidrasi sebaiknya dimonitor dengan menggunakan tekanan vena sentral, dengan target 6-8cm H₂O. Monitoring urin juga diperlukan untuk memonitoring hidrasi, dan indikator fungsi renal. Pemberian

cairan secara intra vena sebagai media pemberian elektrolit dan glukosa dimana pada keadaan ensefalopati terganggu.⁽¹⁰⁾

e. Pencegahan

Untuk mencegah terjadinya ensefalopati metabolik adalah terutama dengan memberi pengobatan sesegera mungkin jika ditemui adanya gangguan di hati. Selain itu bila memiliki penyakit hati sebelumnya, sebaiknya memeriksakan rutin untuk mencegah terjadinya enefalopati.⁽¹⁰⁾

f. Prognosis

Ensefalopati hepatic merupakan penyakit hati stadium terminal dengan tanda prognostik yang jelek dan mengindikasikan tingkat survival yang pendek. Pada penelitian yang telah dilakukan menunjukkan 42% dapat bertahan hidup dalam waktu satu tahun, sedangkan 23% yang dapat bertahan hingga tiga tahun.⁽³⁾

4. Ensefalopati akibat iskemik

a. Definisi

Hipoksia merujuk pada kadar oksigen arteria yang kurang dari normal dan iskemia. Merujuk pada aliran darah ke sel atau organ tidak mencukupi untuk mempertahankan fungsi normalnya. Penyebab terjadinya keadaan hipoksia dapat dibagi menjadi dua yaitu saat di dalam kandungan dan setelah dilahirkan.

b. Patofisiologi

Ensefalopati hipoksik iskemik merupakan penyebab cedera permanen yang penting pada sel sistem saraf pusat yang mengakibatkan kematian neonatus atau nantinya, jejas dapat bermanifestasi sebagai pals serebral atau defisiensi mental⁽⁶⁾. Penyebab saat di dalam kandungan terdiri dari:⁽⁶⁾

- 1) Oksigenasi darah ibu yang tidak mencukupi akibat hipoventilasi selama anestesi, penyakit jantung sianosis, gagal pernapasan, atau keracunan karbon monoksida.
- 2) Tekanan darah ibu yang rendah akibat hipotensi yang dapat merupakan komplikasi anestesi spinal atau akibat kompresi vena kava dan aorta pada uterus gravid.

- 3) Relaksasi uterus tidak cukup memberikan pengisian plasenta akibat adanya tetani uterus yang disebabkan oleh pemberian oksitosin berlebihan.
- 4) Pemisahan plasenta premature.
- 5) Sirkulasi darah melalui tali pusat terhalang akibat adanya kompresi atau pembentukan simpul pada tali pusat.
- 6) Vasokonstriksi pembuluh darah uterus oleh kokain.
- 7) Insufisiensi plasenta karena berbagai sebab, termasuk toksemia dan pasca maturitas.

Hipoksia yang terjadi sesudah lahir, dapat merupakan akibat dari⁽⁶⁾:

- 1) Anemia cukup berat, yang sampai menurunkan kandungan oksigen darah ke tingkat kritis, akibat perdarahan berat atau penyakit hemolitik.
- 2) Syok cukup berat, yang sampai mengganggu pengangkutan oksigen ke sel-sel vital, akibat perdarahan adrenal, perdarahan intraventrikular, infeksi yang berlebihan atau kehilangan darah yang masif.
- 3) Kurangnya saturasi oksigen arteria disebabkan gagal terjadinya pernapasan yang adekuat pada pasca lahir, akibat cacat, nekrosis atau jejas pada otak.
- 4) Kegagalan oksigenasi sejumlah darah yang adekuat akibat adanya bentuk penyakit jantung kongenital sianosis atau defisiensi fungsi paru yang berat. Janin yang mengalami hipoksik iskemik kronis dapat mengalami retardasi pertumbuhan intrauteri tanpa tanda-tanda tradisional gawat janin (misalnya bradikardi). Velosimetri bentuk gelombang umbilikalis melalui Doppler (memperlihatkan kenaikan tekanan vascular janin) dan kordosintesis (memperlihatkan hipoksia janin) dapat mengidentifikasi bayi hipoksik kronis. Selanjutnya kontraksi uterus mengurangi oksigen umbilikalis, menekan kardiovaskular janin dan system saraf pusat, menghasilkan skor APGAR rendah dan hipoksia pasca lahir dalam kamarbersalin.⁽⁶⁾

c. Gejala Klinis

Secara khas, ensefalopati hipoksia iskemik pada neonates memiliki karakteristik edema serebral, nekrosis kortikal, dan keterlibatan ganglia basalis.

Kedua lesi dapat menyebabkan atrofi kortikal, retardasi mental dan kuadriplegi atau diplegispastika. Sesudah lahir, kombinasi hipoksia janin kronis dan jejas hipoksik iskemik mengakibatkan neuropatologi spesifik sesuai umur kehamilan. Bayi cukup bulan memperlihatkan nekrosis neuron korteks (nantinya atrofi korteks) dan jejas iskemia parasagital. Bayi preterm memperagakan LPV (nantinya diplegia spastik), status marmoratus ganglia basalis dan PIV. Bayi cukup bulan, lebih sering dari pada bayi preter, memperlihatkan infark korteks setempat atau multifokal yang menghasilkan kejang kejang setempat (fokal) dan hemiplegia. Perangsangan asam amino dapat memainkan peranan penting dalam patogenesis asfiksia jejas otak.⁽⁶⁾

d. Penatalaksanaan

Pencegahan dan pengobatan nantinya diarahkan pada keadaan dasar yang menyebabkannya, kematian dan kecacatan kadang-kadang dapat dicegah melalui pengobatan terhadap gejala yang timbul dengan memberikan oksigen atau pernafasan buatan dan koreksi disfungsi multiorgan terkait. Edema otak dapat timbul pada 24 jam berikutnya dan mengakibatkan depresi batang otak yang berat. Selama waktu ini dapat terjadi aktivitas kejang yang mungkin berat dan kejang ini refrakter terhadap dosis biasa antikonvulsi. Lorazepam (0,05-0,1 mg/kgBB/iv) dapat digunakan selama kejang akut, sedangkan untuk mensupresi kejang secara terus menerus mungkin memerlukan dosis pembebanan i.v. 20-25mg/kgBB fenobarbital atau 20mg/kgBB fenitoin. Walaupun sebagian besar kejang sering merupakan akibat dari ensefalopati hipoksik iskemik, kejang pada bayi baru lahir yang mengalami asfiksia dapat juga disebabkan oleh hipokalsemi atau hipoglikemia.⁽⁶⁾ Pada keadaan hipoksik iskemik terjadi turunnya suhu berkisar 20C. Terapi hipotermia lebih bermaksud pada resusitasi dibandingkan dengan neuroprotektor. Pada bayi dengan respon minimal pada resusitasi konvensional, ditempatkan pada tempat berisi air dingin berkisar 23-30C dan didiamkan hingga ia menangis.

e. Prognosis

Pasien yang dapat hidup dengan ensefalopati hipoksik iskemik stadium 3 memiliki insidensi kejang yang tinggi dan mengalami kecacatan yang serius

terutama pada perkembangan sarafnya. Prognosis dari asfiksia berat juga tergantung pada cedera pada sistem organ lain.

II.5 DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis ensefalopati adalah masing masing jenis ensefalopati (iskemik, metabolik, toksik dan septik) selain itu ensefalopati juga harus dibedakan dengan:

1. Ensefalitis
2. Perdarahan intracranial
3. Edema serebri

II.6 PENGOBATAN

Pengobatan ensefalopati bervariasi dengan penyebab utama dari gejala. Akibatnya tidak semua kasus ensefalopati diperlakukan sama. Beberapa contoh yang berbeda "perawatan ensefalopati" untuk penyebab yang berbeda.⁽¹⁾

Kunci untuk pengobatan ensefalopati apapun adalah untuk memahami penyebab dasar dan dengan demikian merancang skema pengobatan untuk mengurangi atau menghilangkan penyebab. Ada satu jenis ensefalopati yang sulit atau tidak mungkin untuk mengobati itu adalah ensefalopati statis (negara atau kerusakan otak mental yang diubah yang permanen). Yang terbaik yang dapat dilakukan dengan ensefalopati statis, jika mungkin, untuk mencegah kerusakan lebih lanjut dan melaksanakan rehabilitasi untuk memungkinkan individu untuk tampil di tingkat fungsional tertinggi.⁽¹⁾

II.7 KOMPLIKASI

Komplikasi ensefalopati bervariasi dari tidak ada gangguan mental sehingga mengarah pada kematian. Komplikasi dapat sama dalam beberapa kasus. Komplikasi tergantung pada penyebab utama dari ensefalopati dan dapat diilustrasikan dengan mengutip beberapa contoh dari berbagai penyebab.⁽¹⁾

- a. Hepatik ensefalopati (pembengkakan otak dengan herniasi, koma, kematian)
- b. Metabolik ensefalopati (mudah marah, lesu, depresi, tremor, kadang-kadang, koma atau kematian)
- c. Anoxia-ensefalopati (berbagai komplikasi, dari tidak ada di anoksia jangka pendek untuk perubahan kepribadian, kerusakan otak parah sampai mati dalam acara anoxic jangka panjang)

- d. Uremik ensefalopati (letargi, halusinasi, pingsan, otot berkedut, kejang, kematian)
- e. Ensefalopati Hashimoto (kebingungan, intoleransi panas, demensia)
- f. Ensefalopati Wernicke (kebingungan mental, kehilangan memori, penurunan kemampuan untuk menggerakkan mata)
- g. Bovine spongiform ensefalopati (BSE) atau "penyakit sapi gila" (ataksia, demensia, dan mioklonus atau otot bergetar tanpa irama atau pola)
- h. Shigella ensefalopati (sakit kepala, leher kaku, delirium, kejang, koma)
- i. Penyebab Infeksi ensefalopati anak (lekas marah, susah makan, hypotonia, kejang, kematian)

II.8 PROGNOSIS

Prognosis untuk pasien dengan ensefalopati tergantung pada penyebab awal dan secara umum, tempoh waktu yang dibutuhkan untuk membalikkan, menghentikan, atau menghambat penyebabnya. Akibatnya, prognosis bervariasi dari pasien ke pasien dan berkisar di prognosis yang buruk yang sering menyebabkan kerusakan otak permanen atau kematian. Prognosis sangat bervariasi ini dicontohkan oleh pasien yang mendapatkan ensefalopati dari hipoglikemia. Jika pasien dengan hipoglikemia diberikan glukosa pada tanda-tanda pertama dari ensefalopati, sebagian besar pasien sembuh sepenuhnya. Penundaan dalam mengoreksi hipoglikemia (jam sampai hari) dapat menyebabkan kejang atau koma, yang dapat dihentikan oleh pengobatan dengan lengkap atau pemulihan dengan kerusakan otak permanen minimal. Penundaan atau beberapa keterlambatan dalam pengobatan dapat menyebabkan prognosis yang buruk dengan kerusakan otak, koma, atau kematian..⁽¹⁾

DAFTAR PUSAKA

1. Sherwood, L. Sistem Saraf Pusat. *Patofisiologi tubuh manusia*. Jakarta : EGC
2. Ensefalopati. [serial 101262]. 2013. [cited] 3 Desember 2014. Available from : Charles Patrick Davis <http://www.medicinenet.com.encephalopathy>,
3. Mark Mumenthaler, M.D., Heinrich Mattle, M.D. *Fundamental of Neurology*, 1st edition 2006
4. <http://emedicine.medscape.com>.
5. Chapter 21: Neurology, Mark Mumenthaler, M.D, Heinrich Mattle, M.
6. Clinical Neuropathology, Catherine Haberland, Rosalind Franklin University.
7. Di Carlo JV, Frankel LR. *Neurologic Stabilization*. In BehrmanRE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Text Book of Pediatrics. 17thed. Philadelphia:Saunders An Imprint of Elsevier Science.
8. Cotena S, Piazza O. Sepsis Associated Encephalopathy. *Traditional Medicine*. 2012;2 (3): 20-27.
9. Laish I, Ari ZB. Noncirrhotic hyperammonaemic encephalopathy. *Journal of The International Association for Study of The Liver*. 2011; 1259-1270.
10. Management of Hepatic Encephalopathy in the Hospital Michael D. Leise, MD; John J. Poterucha, MD; Patrick S. Kamath, MD; and W. Ray Kim, MD.

LATIHAN

1. Jelaskan yang dimaksud dengan ensefalopati
2. Jelaskan klasifikasi ensefalopati
3. Jelaskan manajemen awal yang dapat dilakukan pada kondisi ensefalopati infeksi.