



# Ensefalopati dan Ensefalitis Virus Influenza A

Paulus Sugianto, Djohan Ardiansyah

Departemen Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
RSUD dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

## PENDAHULUAN

Virus influenza A adalah salah satu patogen infeksius pada manusia yang menyebabkan angka kesakitan dan kematian tinggi pada anak-anak dan orang tua.<sup>1</sup> Selama abad ke-20, telah terjadi pandemi subtype virus ini yang memakan banyak korban jiwa; pada tahun 1918, disebabkan oleh virus H1N1, tipe H2N2 pada tahun 1957, dan H3N2 pada tahun 1968.<sup>2</sup> Saat ini, terdapat subtype H5N1 yang merupakan virus avian yang diprediksi akan menyebabkan pandemi di masa akan datang.<sup>3</sup>

Virus menginfeksi dan memperbanyak diri pada sel-sel epitel saluran pernafasan; selama perjalanan penyakitnya dapat berkomplikasi ke sistem saraf pusat terutama pada anak-anak.<sup>1-4</sup> Keterlibatan sistem saraf pusat akibat infeksi virus ini berupa ensefalopati dan ensefalitis. Gejala neurologis yang umum biasanya timbul dalam beberapa hari sampai seminggu setelah gejala awal infeksi, meliputi demam, penurunan kesadaran, dan kejang; bisa juga terjadi gejala neurologis fokal, seperti kelemahan, afasia, kelemahan saraf kranial, dan koreoatetosis.<sup>4</sup>

Ensefalopati dan ensefalitis akibat virus ini sudah banyak dilaporkan terjadi, terutama pada anak-anak di Jepang, Eropa, dan Amerika Serikat, paling banyak disebabkan oleh subtype H3N2. Di Jepang, NESID (*National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases*) melaporkan kejadian penyakit ini meningkat simultan pada Januari dan Februari 1998 dengan 74 kasus, 43 kasus (58%) pada anak umur 1-3 tahun dan sisanya umur 5 tahun dan lebih tua; 11 orang meninggal dan diprediksikan terdapat 100-200 kasus fatal akibat penyakit ini.<sup>5</sup>

## VIRUS INFLUENZA A

Virus influenza tipe A termasuk golongan *Orthomyxovirus*, merupakan salah satu dari tiga tipe virus influenza (tipe A, B, dan C). Virus ini

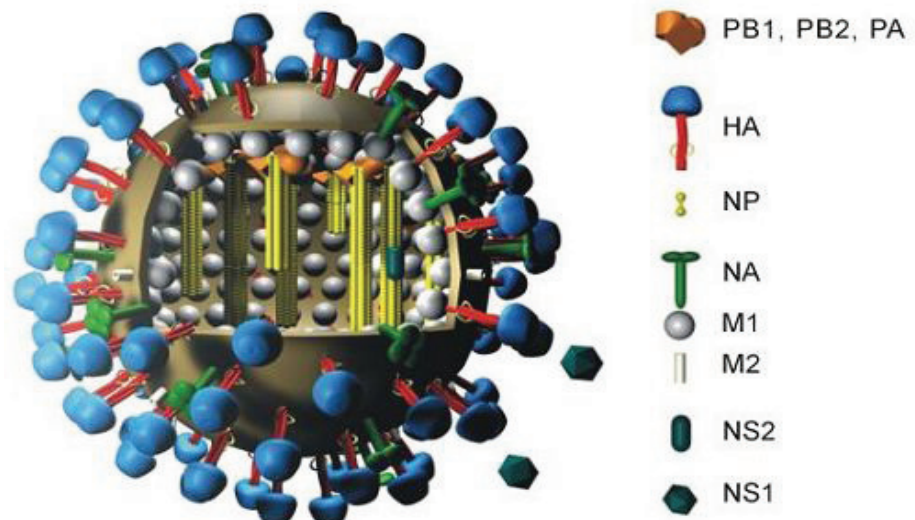
berbentuk sferis atau longitudinal, berukuran 80-120 nm, dengan partikel virus yang terdiri dari genom untai-tunggal RNA kutub negatif yang terbagi menjadi delapan segmen. Delapan segmen partikel virus influenza A ini menyandi sepuluh polipeptida protein yang sama seperti yang disandi oleh tipe B dan C; bersama-sama membuat ribonukleoprotein. Kesepuluh polipeptida protein itu adalah polimerase protein B2 (PB2), polimerase protein B1 (PB1), dan polimerase protein A (PA) yang bertanggung jawab untuk replikasi dan transkripsi, hemagglutinin (HA atau H), neuraminidase (NA atau N, yakni penonjolan pada virus dan faktor antigenik virus), protein nukleokapsid (NP) yang berperan pada maturasi virus, protein matriks (M1 berperan membangun matriks virus, M2 sebagai pompa saluran ion), dan protein nonstruktural (NS1 untuk menghambat mRNA pada pejamu, NS2 berfungsi untuk pengeluaran ribonukleoprotein dari virus).<sup>6</sup> (Gambar 1)

Antigen utama yang membedakan virus influenza A dan B adalah hemagglutinin (H

atau HA) dan neuraminidase (N atau NA) transmembran glikoprotein. Berdasarkan *antigenicity* glikoprotein, virus influenza A sekarang ini dikelompokkan menjadi subtype 16 H (H1-H16) dan 9 N (N1-N9). Pengelompokan ini menurut analisis filogenetis nukleotida dan urutan asam amino gen-gen HA dan NA.<sup>7</sup>

Burung-burung air liar, khususnya golongan *Anseriformes* (bebek dan unggas) dan *Charadriiformes* (burung camar dan burung pantai), merupakan karier dan habitat alami dari berbagai macam subtype virus influenza tipe A.<sup>7,8</sup>

Virus influenza A manusia adalah subtype H1N1, H1N2, dan H3N2; tipe lain yaitu *avian influenza* yang menginfeksi hewan-hewan ternak, seperti ayam dan bebek, terdiri dari LPAI (*Low Pathogenic Avian Influenza*) yang berkaitan dengan penyakit ringan hewan ternak, serta HPAI (*High Pathogenic Avian Influenza*) yang merupakan hasil mutasi LPAI dari beberapa kali infeksi pada hewan ternak.<sup>9</sup>



Gambar 1 Struktur virus influenza tipe A<sup>6</sup>



Virus influenza A bersifat dinamis dan terus berkembang melalui dua cara berbeda, yaitu *antigenic drift* dan *antigenic shift*. *Antigenic drift* merupakan perubahan kecil bertahap yang terjadi lewat mutasi titik pada dua gen yang mengandung materi genetik dan menghasilkan protein permukaan baru, hemagglutinin, dan neuramidase, sedangkan *antigenic shift* merupakan perubahan besar mendadak untuk menghasilkan subtype virus influenza A baru pada manusia yang belum terjadi sebelumnya. *Antigenic shift* ini menghasilkan subtype virus influenza A manusia yang baru.<sup>9</sup>

Siklus replikasi virus ini meliputi beberapa tahap:

**1. Absorpsi virus**

Virus influenza terikat pada permukaan sel hospes yang rentan jika terdapat tempat reseptor virus hemagglutinin (HA) untuk mengikat galaktosa yang terikat asam sialat,

**2. Masuknya virus**

Setelah menempel, virus diambil oleh sel lewat sebuah reseptor berlapiskan *clathrin* diperantarai oleh proses endositosis. Selanjutnya, molekul *clathrin* ini dilepaskan dan vesikel yang membawa keseluruhan virus ini menyatu dengan endosom-endosom,

**3. Pelepasan lapisan virus**

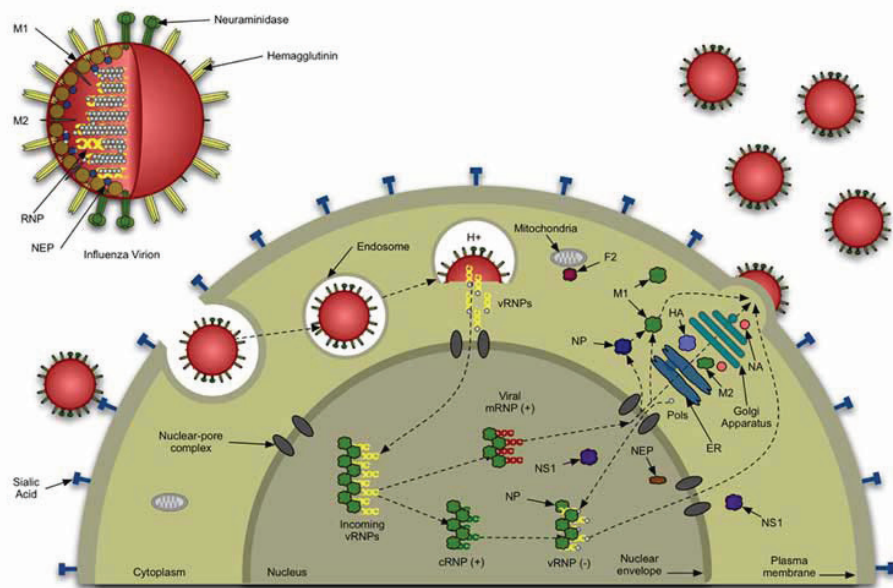
Bila mencapai tingkat tertentu, penurunan pH dihentikan oleh protein M2 yang menimbulkan pelepasan sebagian penggabungan peptida HA, sehingga HA bergabung dengan vesikel dan melepaskan ribonukleoprotein (RNP) ke dalam sitoplasma,

**4. Sintesis RNA virus dan protein virus**

RNP dipindahkan ke nukleus tempat kompleks polimerase berikatan dengan RNA virus, pembelahan RNA virus karena aktivitas endonuklease, dan menimbulkan pemanjangan. Produksi RNA virus dibatasi nukleokapsid (NP) untuk diganti oleh mRNA,

**5. Pelepasan virus**

Sekurang-kurangnya sejak awal infeksi virus dapat ditemukan pada darah dan cairan tubuh lainnya.<sup>6</sup> (Gambar 2)



Gambar 2 Siklus replikasi virus influenza type A<sup>10</sup>

Spesifisitas pejamu, tropisme jaringan, dan virulensi berhubungan erat dengan kombinasi spesifisitas reseptor HA virus dan aktivitas pembelahan NA (sialidase). *Receptor binding site* (RBS) dekat dengan ujung distal membran masing-masing subunit HA, mengikat asam sialat (*sialic acid*, SA) ke galaktosa. Virus influenza mengenali dua spesies SA, yaitu *N-acetylneuramic acid* (NeuAc) dan *N-glycolylneuramic acid* (NeuGc) yang melekat ke galaktosa dalam ikatan SAa-2,3Gal dan SAa-2,6Gal.<sup>8</sup> Virus *avian influenza* dapat menginfeksi sel pada unggas yang mempunyai reseptor NeuAca2,3 (disingkat a2,3), sedangkan pada manusia, butuh reseptor a2,6. Dengan demikian, secara teoretis *avian influenza* tidak bisa menginfeksi manusia karena perbedaan reseptor spesifiknya.

Perubahan satu asam amino saja pada konfigurasi reseptor tersebut dapat menyebabkan reseptor manusia dikenali oleh virus *avian influenza*, yaitu HPAI-H5N1. Mekanisme lain yaitu dengan *reassortment* genetik lewat babi sebagai hewan perantara; babi mempunyai dua jenis reseptor di atas sehingga merupakan wahana pencampuran VAI dengan virus influenza manusia.<sup>11</sup>

**GAMBARAN KLINIS INFLUENZA**

Spektrum klinis influenza dapat berupa infeksi asimtomatik atau ringan sampai infeksi saluran napas berat dan penyakit sistemik dengan onset demam mendadak.<sup>4</sup> Komplikasi serius

sistem saraf pusat biasanya lebih banyak terjadi pada anak-anak.<sup>12</sup> Komplikasi ini dapat berupa ensefalopati akut dan ensefalitis pasca-infeksi.<sup>13</sup>

Ensefalopati akut ditandai dengan tidak adanya inflamasi di otak. Beberapa subtype ensefalopati yang sudah dikenal adalah *acute necrotizing encephalopathy* (ANE), sindrom Reye, serta *haemorrhagic shock and encephalopathy syndrome* (HSES).<sup>13</sup>

ANE ditandai dengan onset gejala neurologis dini yang mengikuti gejala prodromal infeksi virus, yaitu demam tinggi (40 °C), batuk, nyeri kepala, dan muntah. Gambaran cairan otak biasanya normal. Gambaran laboratoriumnya juga normal, biasanya hanya didapatkan peningkatan kadar serum transaminase. Gambaran *CT-Scan* berupa lesi bilateral thalamus berdensitas rendah atau normal pada awalnya, yang dapat menjadi suatu perdarahan thalamus bilateral dengan area hipodens di sekelilingnya.<sup>13</sup>

Sindrom Reye adalah suatu ensefalopati non-inflamasi onset cepat yang cirinya berupa penurunan kesadaran, muntah, kejang, perubahan status mental, dan edema otak, serta ditandai dengan degenerasi akut hati. Sindrom ini didiagnosis dengan peningkatan amonia plasma, atau aspartat serum, atau aminotransferase serum lebih dari tiga kali normal dengan ada atau tanpa gambaran pa-

tologi hati, serta pemanjangan *prothrombin time*. Gambaran cairan otak normal, gambaran *CT-Scan* menunjukkan edema otak difus, biasanya tidak terdapat lesi fokal<sup>4</sup>.

*Haemorrhage shock and encephalopathy syndrome* (HSES) adalah suatu sindrom yang jarang, tetapi berat, biasanya terjadi pada bayi. Sindrom ini ditandai dengan onset mendadak berupa hiperpireksia, syok, ensefalopati, diare (dominan), DIC (*disseminated intravascular coagulation*), kegagalan hati dan ginjal; biasanya temuan organisme penyebab negatif.<sup>14</sup>

Manifestasi neurologis pada ensefalitis pasca-influenza terjadi setelah penyembuhan dari penyakit influenza akut, biasanya terjadi pada individu dengan daya tahan tubuh rendah dan mengalami proses infeksi yang berkepanjangan. Gambaran CT/MRI kepalanya berupa lesi dengan distribusi asimetris. Analisis cairan otak menunjukkan pleositosis.<sup>15</sup>

**IMUNOPATOGENESIS**

Infeksi virus influenza A pertama kali mengenai saluran pernapasan manusia; sel-sel epitel torak saluran pernapasan rentan bila ada reseptor virus yang berfungsi; diikuti inflamasi akut dan difus di saluran bronkoalveolar. Tempat ikatan reseptor virus hemaglutinin (HA) diperlukan untuk ikatan ke galaktosa mengikat asam sialat pada permukaan sel pejamu. Selanjutnya, terjadi pembelahan tempat ikatan yang merupakan tugas fungsional neuramidase virus dengan bantuan protease-protease seluler untuk kemudian membentuk partikel-partikel virus yang matang.<sup>2</sup>

Mekanisme imun berperan menimbulkan efek lokal dan sistemik. Sebagian besar dimulai dengan respons alami, termasuk pelepasan sitokin IFN, diikuti masuknya neutrofil granulosit atau *natural killer cells*, lalu aktivasi sel yang bertanggung jawab atas onset akut gejala klinis. Infeksi influenza menimbulkan antibodi sistemik dan lokal (imunitas humoral), juga respons sel T sitotoksik (imunitas seluler); masing-masing penting dalam penyembuhan dari infeksi akut dan ketahanan terhadap infeksi ulang.<sup>2</sup>

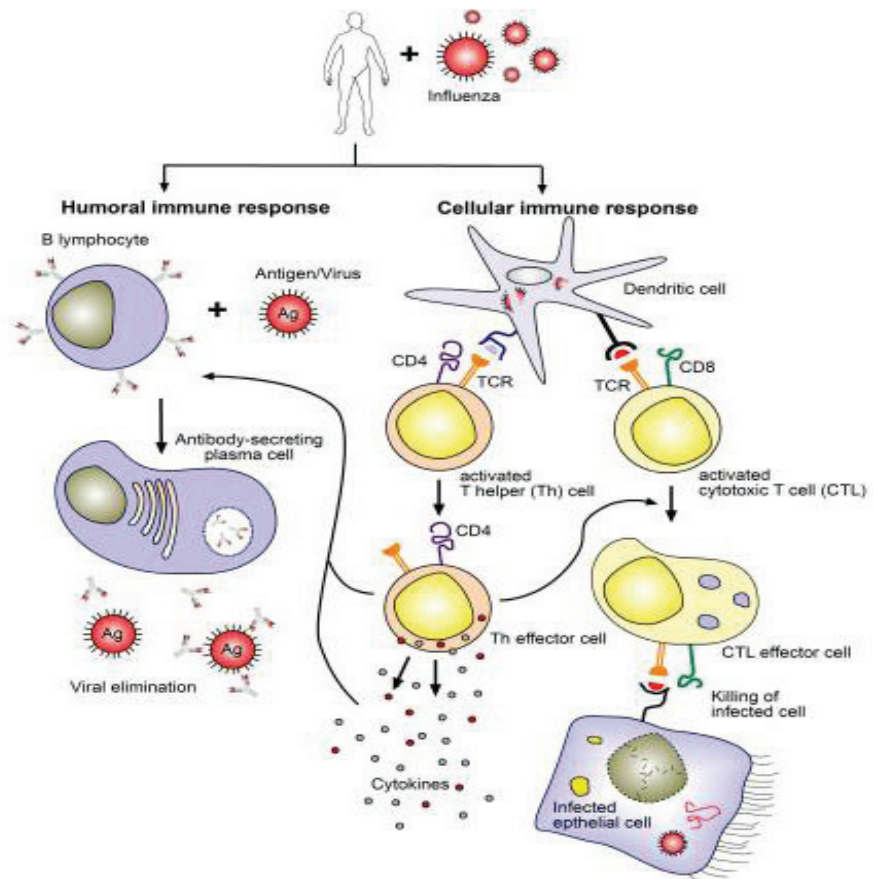
Antibodi, misalnya IgG dan IgA, diproduksi oleh sel-sel plasma yang merupakan tahap akhir perkembangan sel B; sel B mengenali antigen serta distimulasi oleh sel-sel T CD4 dan sitokin-sitokin derivat sel T. Tidak seperti sel T,

sel B dapat mengenali antigen dalam bentuk alaminya. Dalam nodus limfe, sel-sel B alami mengenali antigen yang sama asalnya melalui antibodi-antibodi permukaannya, menjadi aktif, mengubah produksi IgM ke IgG, meningkatkan afinitas dan spesifisitas imunoglobulin, serta membedakan sel-sel plasma atau sel-sel memori B untuk selanjutnya dibagi berdasarkan adanya sitokin-sitokin.<sup>2</sup>

Sel-sel dendritik berperan utama dalam memulai dan menggerakkan respons limfosit T. Paradigma dasar adalah sel-sel dendritik paru memperoleh antigen dari serbuan patogen, menjadi aktif, kemudian beredar ke saluran limfe lokal. Sampel antigenik diproses dan dilekatkan pada permukaan sel dendritik sebagai peptida-peptida yang dipresentasikan oleh molekul-molekul *major histocompatibility complex* (MHC). Antigen-antigen endogen dari sel-sel dendritik yang terinfeksi virus diproses dan dipresentasikan lewat molekul-molekul MHC I ke limfosit-limfosit T CD8. Antigen-antigen eksogen dipresentasikan lewat molekul-molekul MHC II ke limfosit TCD4.

Pada infeksi influenza, limfosit T CD4 membantu limfosit B untuk menimbulkan antibodi anti-HA dan anti-NA. Sel-sel T *helper* (Th) dapat menyebabkan perkembangan limfosit-limfosit T sitotoksik CD8 yang spesifik virus. Sel-sel Th kemudian dapat dibagi menjadi sel Th1 dan sel Th2, berdasarkan tipe sitokin yang diproduksi. Pada infeksi influenza, limfosit T sitotoksik CD8 (CTL) mengenali epitope-epitope HA atau protein-protein internal M, NP, atau PB2 yang disajikan pada molekul-molekul MHC kelas I. Berdasarkan spesifisitas antigennya, CTL merupakan subtype spesifik atau memang mereka mengenali antigen-antigen internal, yang secara luas bereaksi silang dengan virus influenza A2 (Gambar 3).

Cara penyebaran virus influenza A ke otak masih belum jelas dan masih dalam perdebatan.<sup>16</sup> Penyebaran bisa lewat darah (hematogen), lewat jalur neuronal yang ditunjukkan oleh model binatang melalui sistem saraf olfaktorius dan trigeminus, serta pelepasan sitokin dari sel glial yang terstimulasi virus.<sup>4</sup> Jalur neuronal lewat saraf olfaktorius dan saraf



Gambar 3 Respons imun humoral dan seluler pada infeksi virus influenza



trigeminus ini baru dalam tahap pembuktian *in vitro*, yang mungkin diperantarai oleh akhiran saraf bebas di dekat sel-sel epitel yang terinfeksi influenza pada saluran napas atas.<sup>4</sup> Tanaka H et al (2002) berpendapat bahwa virus ini menyebar ke SSP melalui jalur akson, misalnya saraf vagus, seperti jalur yang dilalui oleh virus rabies. Jalur penyebaran ini sekarang dikenal dengan istilah invasi transneuronal.<sup>17</sup>

Mekanisme lain yaitu respons sitokin; baik respons sitokin sistemik maupun sel glial. Di dalam saluran pernapasan, terdapat mekanisme proteksi terhadap infeksi ini, yaitu mekanisme imun yang mengawali inflamasi mukosa dan masuknya sel-sel polimorfonuklear, limfosit, dan makrofag pada mukosa saluran pernapasan. Sitokin-sitokin proinflamasi (seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$ ) terinduksi, kemudian dilepaskan oleh sel-sel ini dalam saluran pernapasan.<sup>18</sup> TNF- $\alpha$  merupakan sitokin proinflamasi yang menyebabkan proses apoptosis dan inhibitor poten proses respirasi mitokondria. Peningkatan konsentrasi TNF- $\alpha$  yang mendadak setelah infeksi virus pada sirkulasi sistemik menginduksi *mitochondrial permeability transition* (MPT) sistemik pada berbagai organ, dan MPT pada sel-sel kapiler otak menyebabkan edema otak pada ensefalopati dan ensefalitis virus influenza A. Selain TNF- $\alpha$ , sitokin-sitokin yang juga berperan pada proses inflamasi ini adalah IL-1, IL-6,<sup>1</sup> dan IL-8.<sup>19</sup>

Pada ensefalopati dan ensefalitis virus influenza A, terjadi peningkatan konsentrasi beberapa sitokin proinflamasi di plasma, serum, dan cairan otak. Sitokin proinflamasi dapat dihasilkan di saluran pernapasan, tetapi lebih mungkin diproduksi oleh sel-sel yang teraktivasi secara sistemik. Karena itu, terdapat suatu hipotesis bahwa ensefalopati dan ensefalitis influenza A merupakan konsekuensi imunopatogenik sistemik, dengan derajat abnormalitas-tinggi makrofag atau sel imun lain.<sup>18</sup>

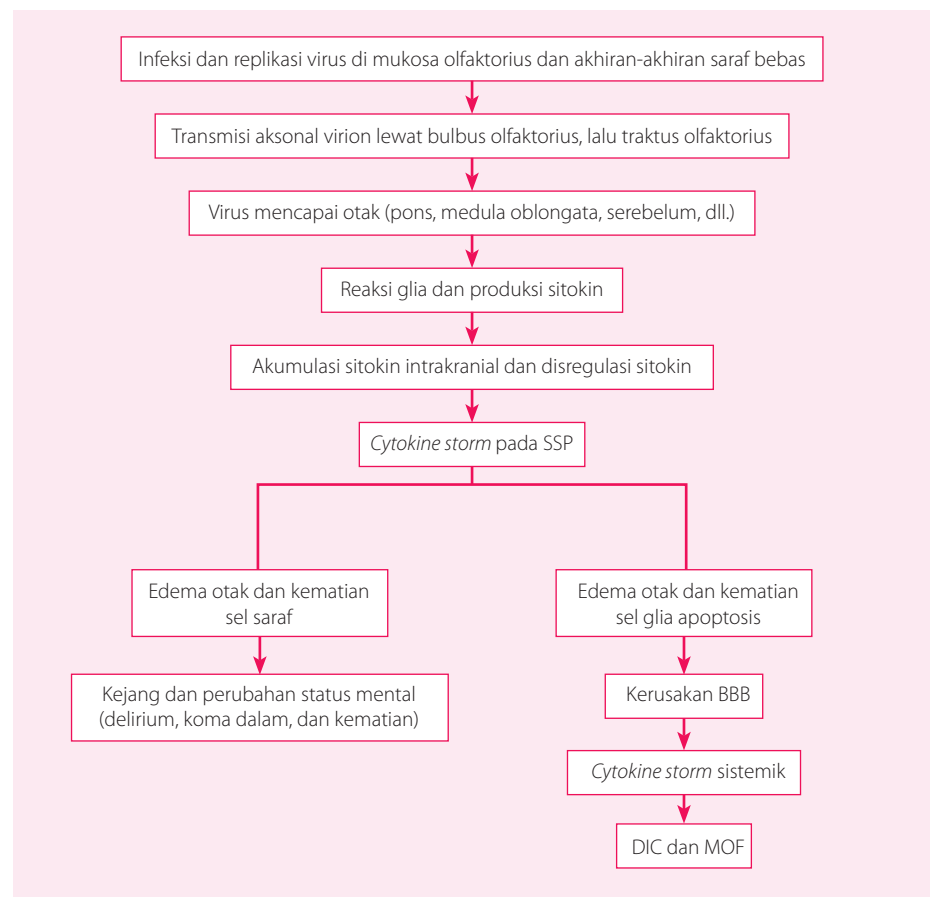
Sitokin proinflamasi penting untuk memulai suatu respons inflamasi yang efektif terhadap infeksi. Namun, produksi yang berlebihan dapat menyebabkan disfungsi sistem organ multipel seperti pada SIRS. Respons inflamasi akan diikuti oleh reaksi antiinflamasi untuk mencegah destruksi jaringan karena inflamasi yang tidak terkontrol. Reaksi antiinflamasi mungkin menjadi dominan sehingga terjadi status *immunological anergy*, menyebabkan peningkatan infeksi sekunder. IL-10 merupa-

kan sitokin antiinflamasi yang menghambat *in vitro* produksi serta pengeluaran TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6 oleh monosit. Pada ensefalopati influenza A, terjadi peningkatan konsentrasi IL-10 sehingga diduga juga bahwa IL-10 berhubungan dengan keparahan penyakit; hal ini masih perlu dibuktikan lebih lanjut.<sup>18</sup>

Saraf trigeminus dan olfaktorius diketahui penting sebagai salah satu rute invasif ke SSP untuk menimbulkan respons sel glia.<sup>12</sup> Virus influenza dapat mencapai sistem olfaktorius dengan rute langsung lewat saraf: penetrasi dan replikasi virus di mukosa olfaktorius dan akhiran saraf bebas, transpor virion lewat akson ke bulbus olfaktorius, lalu ke traktus olfaktorius, dan akhirnya ke dalam otak (Gambar 4).<sup>12</sup>

CT-scan dan MRI kepala, elektroensefalografi (EEG), serta analisis virologis cairan otak.

Gambaran CT-scan atau MRI kepala pada awal infeksi virus influenza A mungkin normal, perubahan patologis dapat berkembang beberapa hari setelah timbul gejala neurologis.<sup>4</sup> Gambarannya dilaporkan bermacam-macam.<sup>20</sup> Kimura S et al (1998) membagi gambaran MRI atau CT-scan kepala menjadi lima kategori berdasarkan gambaran lesi otak dari 10 pasien ensefalitis dan ensefalopati influenza A (8 pasien ensefalopati akut dan 2 pasien ensefalitis fokal pasca-infeksi). Kategori tersebut adalah: 1. Normal. 2. Keterlibatan difus korteks serebri pada MRI kepala empat hari setelah onset gejala neurologis (Gambar 5.1), 3. Edema otak difus berat yang terjadi

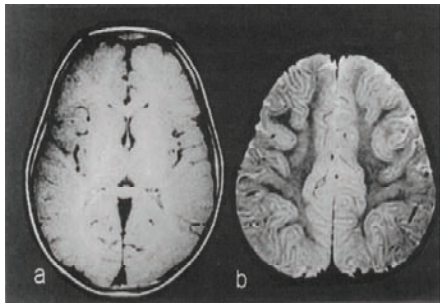


Gambar 4 Skema hipotesis ensefalitis dan ensefalopati akibat virus influenza<sup>12</sup>

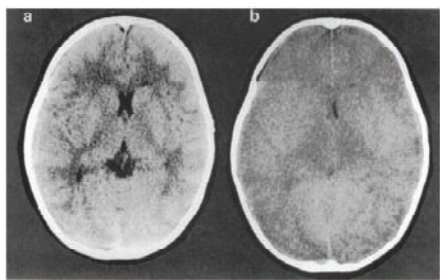
**DIAGNOSIS, TERAPI, DAN PROGNOSIS**

Kecurigaan adanya infeksi akibat virus influenza A yang mengenai susunan saraf pusat ditentukan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik atas gejala-gejala neurologik serta pemeriksaan tambahan yang menunjang diagnosis infeksi susunan saraf pusat, yaitu

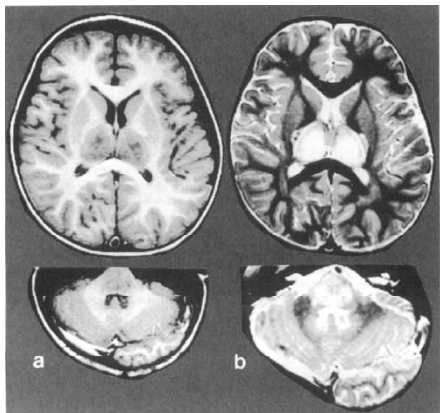
dalam 24 jam setelah onset gejala neurologis (Gambar 5.2), 4. Keterlibatan talamus bilateral selektif dan simetris serta lesi lain, termasuk lesi pada batang otak, ganglia basal, serebelum, atau substansia nigra dengan atau tanpa edema otak (Gambar 5.3), 5. Ensefalitis fokal pasca-infeksi (Gambar 5.4).



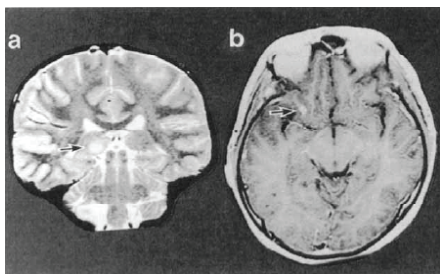
Gambar 5.1



Gambar 5.2



Gambar 5.3



Gambar 5.4

Gambar 5.1-5.4 Gambaran MRI pada ensefalitis influenza A

Analisis cairan otak masih menjadi baku emas untuk menentukan diagnosis dan mengetahui organisme penyebab. Pada ensefalopati akut akibat infeksi virus influenza tipe A ini, biasanya gambaran analisis cairan otaknya normal, sedangkan pada ensefalitis menunjukkan sedikit pleositosis sel mononuklear, gambaran protein dan glukosanya normal, mungkin ada peningkatan protein sangat ringan.<sup>4</sup>

Analisis virologi penting untuk diagnosis. Isolasi virus dari cairan otak tidak banyak dilakukan.<sup>4</sup> Isolasi virus selain dilakukan pada cairan otak juga dapat lewat aspirasi nasofaring, tenggorokan, atau bronkus sebagai diagnostik pelengkap; bernilai terutama jika pungsi lumbar dikontraindikasikan.<sup>4</sup> Analisis dengan *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) mendeteksi fragmen virus influenza A dan B pada cairan otak umum. Pemeriksaan lain adalah dengan *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yang dapat menghitung jumlah sitokin dan reseptor sitokin terlarut dalam cairan otak dan darah. Peningkatan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan IL-6 cairan otak mengindikasikan adanya ensefalitis/ensefalopati akut.<sup>21</sup>

Analisis serologi virus yang telah banyak dilaporkan yaitu menggunakan metode fiksasi komplemen untuk mendeteksi adanya antibodi spesifik terhadap virus influenza A; positif bila terjadi peningkatan empat kali lipat atau lebih dari pengukuran awal. Metode ini dapat dilakukan pada bahan cairan otak maupun serum.<sup>22</sup>

Terapi komplikasi SSP akibat virus influenza bersifat suportif di ruang perawatan intensif dengan perhatian penuh pada fungsi vital, termasuk mengontrol tekanan intrakranial, terapi antikejang untuk mengatasi kejang yang terjadi, dan terapi edema otak. Penggunaan obat antivirus masih perlu diteliti lebih lanjut.<sup>12</sup>

Terapi hipotermia adalah salah satu metode antisitokin yang mungkin dilakukan. Hipotermia terjadi untuk proteksi otak pada cedera intrakranial dan kerusakan sel-sel otak; telah diketahui efektif meredakan edema otak dan menghambat peningkatan tekanan intrakranial, menghambat pengeluaran neurotransmitter dan radikal-radikal bebas, serta memproteksi sel otak dari kematian. Efek samping berupa instabilitas kardiovaskuler, gangguan koagulasi, dan insidens translokasi bakteri bukan masalah berarti.<sup>12</sup>



Agen antisitokin yang dapat dipakai adalah steroid, yakni metilprednisolon dengan dosis awal 30 mg/kgBB setiap enam jam intravena selama satu atau dua hari, kemudian dosisnya diturunkan perlahan-lahan dalam beberapa hari. Agen lain ialah *ulinastatin*, suatu *urinary trypsin inhibitor*. *Ulinastatin* telah dilaporkan menurunkan formasi sitokin sistemik pada pasien kritis dan memperbaiki edema otak pada hewan coba. Obat ini juga dapat mengurangi kerusakan endotel yang berhubungan dengan influenza.<sup>23</sup>

Efektivitas penggunaan obat antivirus pada kasus infeksi influenza tanpa komplikasi (hanya mengenai saluran napas) sudah banyak dilaporkan. Namun, belum ada studi acak terkontrol yang meneliti pengaruh pengobatan antivirus pada infeksi influenza dengan komplikasi sistem saraf pusat. Kendati demikian, penggunaan obat-obatan ini sudah dilaporkan.<sup>16</sup>

Jika virus influenza terdapat pada cairan otak, amantadin mungkin efektif. Bioavailabilitas amantadin oral terbilang lengkap dan konsentrasi di cairan otak setengah konsentrasi di plasma. Selama terjadi epidemi influenza tipe A, pasien ensefalitis virus seharusnya diterapi dengan amantadin sebagai tambahan asiklovir, terutama bila hasil pemeriksaan antigen terhadap virus ini positif.

Ensefalopati akibat virus ini merupakan keadaan gawat karena menyebabkan kerusakan otak parah dan kematian dengan cepat.

HBOT (*Hyperbaric Oxygen Therapy*) diberikan karena pasien biasanya mengalami kejang sehingga diduga kuat terjadi hipoksia otak. HBOT dilakukan selama enam seri; pada dua seri awal, pasien biasanya sudah menunjukkan perbaikan dengan adanya kontak mata dan berbicara satu-dua kata. Setelah dijalani lengkap, pada hari ke-30 umumnya pasien bisa keluar dari rumah sakit tanpa adanya gejala sisa yang serius.<sup>24</sup>

Ensefalopati virus influenza A sering menyebabkan gejala neurologis sisa yang berat; kira-kira 70% pasien akan meninggal.<sup>23</sup> Meskipun begitu, angka kematian keseluruhan penyakit ini menurun, dari 30% sebelum tahun 2000 menjadi 15% setelah tahun 2000.<sup>25</sup>



## CONTINUING MEDICAL EDUCATION

### DAFTAR PUSTAKA

1. Yao D, Kuwajima M, Kido H. Pathologic mechanisms of influenza encephalitis with an abnormal expression of inflammatory cytokines and accumulation of mini-plasmin. *J Med Invest* : JMI 2003;50(1-2):1-8.
2. Behrens G, Stoll M, editors. *Pathogenesis and Immunology*. Paris: Flying Publisher, 2006.
3. Nidom. *Aspek Mikrobiologi Virus Flu Burung dan Potensi Penularannya pada Manusia*. Surabaya: SIC, 2006.
4. Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. *J Clin Virol* 2003;28(3):225-32.
5. Okabe N, Yamashita K, Taniguchi K, Inouye S. Influenza surveillance system of Japan and acute encephalitis and encephalopathy in the influenza season. *Pediatr Internat* 2000;42(2):187-91.
6. Gurtler L. *Virology of Human Influenza*. Paris: Flying Publisher, 2006.
7. Baigent SJ, McCauley JW. Influenza type A in humans, mammals and birds: determinants of virus virulence, host-range and interspecies transmission. *BioEssays* 2003;25(7):657-71.
8. Kamps S, Teran G. *Influenza 2006*. Paris: Flying Publisher, 2006.
9. CDC. *Influenza Viruses*. Department of Health and Human Services 2005:1-3.
10. Krugs R, Lamb R. *Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication*. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2001.
11. Mahardika I. *Aspek Epidemiologi Virus Avian Influenza: Sifat Virus dan Peran Berbagai Spesies Hewan dalam Genesis Pandemi*. Disampaikan pada Seminar dan Lokakarya Strategi Pencegahan dan Penanggulangan Avian Influenza (H5N1) pada manusia di Bali. 2005:13.
12. Yokota S, Imagawa T, Miyamae T, Ito S, Nakajima S, Nezu A, et al. Hypothetical pathophysiology of acute encephalopathy and encephalitis related to influenza virus infection and hypothermia therapy. *Pediatrics Internat* 2000;42(2):197-203.
13. Voudris KA, Skaardoutsou A, Haronitis I, Vagiakou EA, Zeis PM. Brain MRI findings in influenza A-associated acute necrotizing encephalopathy of childhood. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN* 2001;5(5):199-202.
14. Frey B, Haller R, Eich G, Fanconi S. Haemorrhagic shock and encephalopathy syndrome: report of two cases with special reference to hypoglycaemia. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130(5):151-5.
15. Hayase Y, Tobita K. Influenza virus and neurological diseases. *Psychiatr and Clin Neurosci* 1997;51(4):181-4.
16. Marichich SM, Neul JL, Lotze TE, Cazacu AC, Uyeki TM, Demmler GJ, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics* 2004;114(5):e626-33.
17. Tanaka H, Park CH, Ninomiya A, Ozaki H, Takada A, Umemura T, et al. Neurotropism of the 1997 Hong Kong H5N1 influenza virus in mice. *Vet Microbiol* 2003;95(1-2):1-13.
18. Kawada J, Kimura H, Ito Y, Hara S, Iriyama M, Yoshikawa T, et al. Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *J Infect Dis* 2003;188(5):690-8.
19. Nunoi H, Mercado MR, Mizukami T, Okajima K, Morishima T, Sakata H, et al. Apoptosis under hypercytokinemia is a possible pathogenesis in influenza-associated encephalopathy. *Pediatrics international* 2005;47(2):175-9.
20. Mihara M, Utsugisawa K, Konno S, Tohgi H. Isolated lesions limited to the bilateral substantia nigra on MRI associated with influenza A infection. *European Neurol* 2001;45(4):290-1.
21. Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, Furukawa S. Levels of transforming growth factor beta 1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 6 in cerebrospinal fluid: association with clinical outcome for children with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;25(2):328-9.
22. Steininger C, Popow-Kraupp T, Laferl H, Seiser A, Godl I, Djamshidian S, et al. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clin Infect Dis* 2003;36(5):567-74.
23. Munakata M, Kato R, Yokoyama H, Haginoya K, Tanaka Y, Kayaba J, et al. Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy. *Brain & Development* 2000;22(6):373-7.
24. Dohgomori H, Arikawa K, Kanmura Y. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) in a child with suspected influenza-associated encephalopathy. *Canad. J Anaesthesia = J. Canadien d'anesthésie* 2003;50(2):204.
25. Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 2007;186:45-56.

**CME On Line**

Serap ilmunya, Raih SKP-nya  
[www.kalbemed.com/CME.aspx](http://www.kalbemed.com/CME.aspx)