

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHI BANGKITAN EPILEPTIK PADA INFEKSI INTRAKRANIAL

THE INFLUENCING FACTORS OF EPILEPTIC SEIZURES IN INTRACRANIAL INFECTIONS

Astryanovita*, Suryani Gunadharna*, Yusuf Wibisono*

ABSTRACT

Introduction: One of the common complications of intracranial infections is epileptic seizure, which increases the mortality rate by 15-30%.

Aims: To identify the influencing factors that cause epileptic seizures in patients with intracranial infections at Hasan Sadikin hospital, Bandung.

Methods: This was an analytic observational case control study. Data was obtained from medical records of 609 adult patients diagnosed with intracranial infections who were admitted in Hasan Sadikin Hospital Bandung from January 2010 to December 2013. Analysis using Kendall Tau method and logistic regression analysis was done to investigate the factors causing epileptic seizures in intracranial infections.

Results: From 609 subjects with intracranial infections, 25.3% subjects experienced epileptic seizures. Seizures were found significantly ($p=0.000$) in subjects with viral infection (85.37%), increased intracranial pressure (34.25%), and decreased level of consciousness (28.64%).

Discussion: Viral infection, increased intracranial pressure, and decreased level of consciousness were the most influential factors in the occurrence of epileptic seizures in intracranial infections.

Keywords: Consciousness, epileptic seizure, intracranial infections, intracranial pressure.

ABSTRAK

Pendahuluan: Salah satu penyulit yang sering terjadi pada infeksi intrakranial adalah bangkitan epileptik, karena akan meningkatkan mortalitas hingga 15-30%.

Tujuan: Mengidentifikasi faktor-faktor yang paling berperan dalam kejadian bangkitan epileptik pada pasien infeksi intrakranial dewasa di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Metode: Penelitian observasional analitik secara kasus kontrol berdasarkan data rekam medis pasien infeksi intrakranial dewasa yang dirawat di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung sejak Januari 2010-Desember 2013. Dilakukan pengelompokan penyebab infeksi intrakranial berdasarkan klinis, imaging, dan/atau lumbal pungsi; sedangkan bangkitan epilepsi berdasarkan klinis dan gambaran EEG. Dilakukan analisis dengan uji korelasi menurut Kendall Tau, dilanjutkan uji regresi logistik untuk melihat faktor-faktor yang paling berperan dalam kejadian bangkitan epileptik pada kasus infeksi intrakranial.

Hasil: Dari 609 kasus infeksi intrakranial, didapatkan 25,3% dengan bangkitan epileptik. Bangkitan terutama didapatkan bermakna ($p=0,000$) pada subjek dengan infeksi virus (85,37%), peningkatan tekanan intrakranial (34,25%), serta penurunan kesadaran (28,64%).

Diskusi: Infeksi intrakranial akibat virus, peningkatan tekanan intrakranial, dan penurunan kesadaran merupakan faktor-faktor yang paling berperan dalam kejadian bangkitan epileptik.

Kata Kunci: Bangkitan epileptik, infeksi intrakranial, kesadaran, tekanan intrakranial.

*Departemen Neurologi FK Universitas Padjadjaran, Bandung. **Korespondensi:** astryanovita@yahoo.com

PENDAHULUAN

Infeksi intrakranial merupakan masalah kesehatan dunia yang penting, karena tingginya angka morbiditas dan mortalitas.^{1,2} Infeksi intrakranial dapat disebabkan oleh bakteri, virus, jamur, parasit, dan prion. Lebih dari 100 patogen dikenali sebagai

penyebab infeksi intrakranial terutama pada seseorang dengan daya tahan tubuh yang rendah (*immunocompromised*).³ Salah satu penyulit yang sering terjadi pada penyakit infeksi intrakranial adalah bangkitan epileptik.^{4,5} Bangkitan epileptik akan meningkatkan angka mortalitas sampai 15-30% pada kasus infeksi intrakranial.^{1,5,6,7}

Beberapa faktor memengaruhi kejadian bangkitan epileptik pada kasus infeksi intrakranial. Faktor pertama adalah jenis infeksi. Belezza (2012) melaporkan ensefalitis berisiko menimbulkan bangkitan epileptik simptomatis akut 14 kali lebih besar dibandingkan meningitis.⁵ Faktor kedua adalah tekanan tinggi intrakranial (TTIK). Edema otak akan meningkatkan kemungkinan terjadinya bangkitan epileptik.^{8,9} Faktor ketiga adalah beratnya stadium ataupun kelemahan motorik. Beberapa peneliti berpendapat stadium penyakit yang ditandai dengan penurunan kesadaran dan kelemahan motorik akan meningkatkan kejadian bangkitan epileptik pada infeksi intrakranial.^{1,2,3,4,10} Faktor keempat adalah lokasi infeksi. Kemungkinan terjadinya bangkitan epileptik akan lebih besar pada lesi di korteks, karena terdapat badan sel, dendrit, terminal akson, dan sinaps. Lesi kortikal akan meningkatkan eksitasi sel saraf sehingga akan menimbulkan bangkitan epileptik.¹¹

Faktor kelima adalah komplikasi yang terjadi akibat infeksi intrakranial. Beberapa komplikasi yang timbul pada infeksi intrakranial seperti infark, hidrosefalus, lesi desak ruang seperti tuberkuloma dapat menimbulkan bangkitan epileptik.¹² Faktor keenam adalah gangguan keseimbangan elektrolit, antara lain hiponatremia, hipomagnesia, hipokalsemia, dan hiperkalsemia.¹³⁻¹⁷ Faktor ketujuh adalah kenaikan suhu tubuh. Marimoto dkk menyatakan bahwa kenaikan suhu tubuh akan meningkatkan pelepasan glutamat di korteks otak. Pelepasan glutamat akan mengeksitasi sel saraf sehingga menimbulkan bangkitan epileptik.¹⁸

Dari uraian diatas terlihat bahwa terdapat banyak faktor yang berperan dalam kejadian bangkitan epileptik pada kasus infeksi intrakranial yang akan meningkatkan mortalitas. Oleh karena itu, perlu diteliti faktor-faktor mana yang paling berperan dalam kejadian bangkitan epileptik tersebut, sehingga dapat dijadikan prediktor, ditangani lebih baik, dan dapat menurunkan angka mortalitas.

TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang paling berperan dalam kejadian bangkitan epileptik pada infeksi intrakranial.

METODE

Penelitian ini merupakan studi retrospektif kasus kontrol menggunakan data rekam medis pasien infeksi intrakranial yang dirawat di RS Dr. Hasan Sadikin (RSHS), Bandung selama periode Januari 2010-Desember 2013.

Diagnosis infeksi intrakranial ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, CT *scan* kepala dengan kontras, dan/atau pemeriksaan cairan serebrospinal (CSS). Kelompok kasus adalah subjek yang disertai bangkitan epileptik akibat infeksi tersebut, sedangkan kelompok kontrol adalah subjek dengan infeksi intrakranial tanpa bangkitan epileptik.

Infeksi intrakranial dapat berupa ensefalitis (ditegakkan berdasarkan gejala penurunan kesadaran, demam, kejang, dan pemeriksaan CSS) dan meningitis (ditegakkan berdasarkan nyeri kepala, demam dengan atau tanpa kaku kuduk, serta pemeriksaan CSS ataupun pencitraan otak yang menunjang).^{9,11} Bangkitan epileptik ditegakkan berdasarkan anamnesis, ataupun gambaran EEG berupa gelombang paku atau tajam, dengan atau tanpa disertai perlambatan. Kriteria eksklusi adalah adanya riwayat bangkitan epileptik sebelumnya. Semua subjek dilakukan pemeriksaan CT *scan* kepala dengan kontras untuk penilaian lesi di kortikal.

Kecurigaan penyebab infeksi ditentukan dari gambaran klinis dan hasil pemeriksaan CSS, dikelompokkan menjadi infeksi virus, bakteri, jamur, dan tuberkulosis

(TB). Toksoplasma serebri pada pasien HIV ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, nilai CD4 serum <100sel/dL, IgG serum (+), ataupun dari pemeriksaan pencitraan otak yang menunjang gambaran toksoplasma serebri. Rabies ditegakkan berdasarkan adanya riwayat digigit binatang, pemeriksaan fisik neurologi, pemeriksaan pencitraan otak ataupun pemeriksaan serologi yang menunjang kearah rabies. Malaria otak ditegakkan berdasarkan adanya riwayat berasal dari daerah endemi malaria, pemeriksaan hapusan darah tepi, ataupun pemeriksaan pencitraan otak yang sesuai dengan gambaran malaria serebral.

Data yang terkumpul kemudian dilakukan analisis korelasi dengan uji korelasi Kendall Tau dan uji regresi logistik terhadap faktor-faktor yang berkorelasi positif dalam kejadian bangkitan epileptik.

HASIL

Selama periode empat tahun didapatkan 656 pasien dengan infeksi intrakranial dari 28.475 pasien yang dirawat di Departemen Neurologi RSHS. Sebanyak 47 pasien di eksklusi hingga didapat 609 subjek (2,14%) dengan infeksi intrakranial dewasa. Dari keseluruhan subjek, sebanyak 92 tidak dilakukan lumbal pungsi (LP) oleh karena kondisi yang tidak memungkinkan atau pasien menolak. Mayoritas subjek adalah laki-laki (57,5%) dan 25,3% mengalami bangkitan epileptik (Tabel 1). Jenis penyebab infeksi intrakranial terbanyak pada keseluruhan infeksi intrakranial adalah bakteri, namun yang menyebabkan bangkitan epileptik terbanyak disebabkan oleh virus (85,37%).

Tabel 1. Karakteristik Kejadian Bangkitan Epileptik pada Infeksi Intrakranial (n=609)

Karakteristik	Bangkitan (+) n (%)	Bangkitan (-) n (%)	n (%)	P	RO
Penyebab:					
• Golongan Virus:	70 (85,37)	12 (14,63)	82 (100)	0,000	5,65
• Golongan bukan Virus	84 (15,94)	443 (86,04)	527 (100)		
• Golongan Bakteri:	49 (11,83)	365 (88,17)	414 (100)	0,000	0,11
• Golongan bukan bakteri	88 (61,97)	54 (38,03)	142 (100)		
• Golongan Jamur:	3 (37,50)	5 (62,50)	8 (100)	0,201	0,58
• Golongan bukan Jamur	151 (25,12)	450 (74,88)	601(100)		
Infeksi tuberkulosis (n=414)					
• M.TBC Stadium I (+)	0	33 (100)	33 (100)	2,42x106	0
• M.TBC Stadium I (-)	49 (12,86)	340 (87,14)	389 (100)		
• M.TBC Stadium II (+)	10 (3,23)	300 (96,77)	310 (100)	0	0,034
• M.TBC Stadium II (-)	39 (37,50)	65 (62,50)	104 (100)		
• M.TBC Stadium III (+)	39 (54,93)	32 (45,07)	71 (100)	0,000	5,375
• M.TBC Stadium III (-)	10 (2,92)	333 (97,08)	343 (100)		
• Golongan Parasit:	16 (31,37)	35 (68,63)	51 (100)	0,008	0
• Golongan bukan Parasit	138 (24,73)	420 (75,27)	558 (100)		
Peningkatan TIK					
• Ya	149 (34,25)	286 (65,75)	435 (100)	0,000	17,60
• Tidak	5 (2,87)	169 (97,13)	174 (100)		
Penurunan kesadaran					
• Ya	118 (28,64)	294 (71,36)	412 (100)	0,000	1,77
• Tidak	36 (18,27)	161 (81,73)	197 (100)		
Paresis ekstremitas					
• Ya	97 (23,95)	308 (76,05)	405 (100)	0,088	0,80
• Tidak	57 (27,94)	147 (72,06)	204 (100)		
Lesi di kortikal (n=96)					
• Ya	20 (39,22)	31 (60,78)	51 (100)	0,0003	2,041
• Tidak	8 (17,78)	37 (82,22)	45 (100)		
Demam*					

• Ya	71 (63,39)	41 (36,61)	112 (100)	0,000	2,970
• Tidak	83 (33,85)	414 (66,15)	497 (100)		

*Demam jika suhu >38,5°C; TIK: tekanan intrakranial; TBC: *tuberculosis*; RO: rasio Odds

Pada penelitian ini didapatkan bangkitan epileptik banyak ditemukan pada subjek dengan penurunan kesadaran (28,64%) dan kasus meningitis tuberkulosis stadium III (54,93%). Mayoritas subjek yang mengalami bangkitan epileptik banyak ditemukan lesi di kortikal (39,2%) dan demam (suhu >38°C) sebanyak 63,39%.

Dari hasil uji regresi logistik menunjukkan peningkatan tekanan tinggi intrakranial dan penurunan kesadaran merupakan faktor-faktor yang paling berperan terhadap kejadian bangkitan epileptik yaitu p=0,000 (tabel tidak ditampilkan).

DISKUSI

Pada kasus infeksi intrakranial di RSHS ditemukan 25,3% yang terdapat bangkitan epileptik. Angka kejadian ini tidak jauh berbeda dari penelitian Belezza dkk dan Singhi dkk yang melaporkan bangkitan simtomatis akut terjadi sekitar 15-30% pada seluruh kasus infeksi intrakranial.^{4,6}

Bangkitan epileptik terbanyak ditemui pada 85,37% infeksi intrakranial yang disebabkan oleh virus (Tabel 1). Hal ini tidak jauh berbeda dengan Misra dkk di India yang melaporkan 63-76% kasus ensefalitis terdapat bangkitan epileptik.¹⁹

Terdapat 34,25% subjek penelitian ini dengan peningkatan tekanan intrakranial yang mengalami bangkitan epileptik, tidak jauh berbeda dari Salomon dkk di Vietnam, yaitu sekitar 27,77% pada subjek dengan peningkatan tekanan intrakranial.²⁰ Pada peningkatan intrakranial kaskade inflamasi yang terjadi semakin besar; kaskade inflamasi akan melepaskan mediator peradangan endogen sitokin. Sitokin yang terlepas akan mengaktifkan reseptor *N-Methyl-D-aspartate* (NMDA) dan glutamat yang akan menginduksi hipereksitabilitas neuron.⁵

Pada penelitian ini didapatkan bangkitan epileptik pada pasien dengan penurunan kesadaran adalah 28,64%, hampir sama dengan yang ditemukan penurunan kesadaran dengan bangkitan pada Avner lebih dari 30%.²¹ Bangkitan epileptik penelitian ini banyak ditemukan pada stadium III meningitis tuberkulosis sesuai dengan penelitian Gautam dkk di India bahwa 53% pasien meningitis tuberkulosis mengalami bangkitan epileptik pada stadium III.²² Semakin tinggi stadium, proses inflamasi semakin berat sehingga dapat memicu terjadinya bangkitan epileptik.⁵

Hasil penelitian ini mendapatkan lesi kortikal pada bangkitan epileptik sedikit lebih tinggi (39,2%) dari Belezza dan Singhi, bahwa bangkitan epileptik simtomatis akut banyak terdapat di daerah korteks yaitu 15-30%.^{4,6} Hal ini disebabkan karena di bagian korteks banyak terdiri dari badan sel, dendrit, dan bagian terminal akson saraf hingga seluruh sinaps terdapat di sini.²³

Kenaikan suhu tubuh pada penelitian ini (63,4%) lebih tinggi menyebabkan bangkitan epileptik dibandingkan dengan Jensen dkk yang melaporkan bangkitan epileptik pada kenaikan suhu tubuh sebesar 30-50%.²⁴ Kenaikan suhu tubuh akan terjadi pelepasan glutamat yang akan menyebabkan hipereksitabilitas neuron dan bangkitan epileptik paling banyak ditemukan pada suhu >38,5°C.²⁵

KESIMPULAN

Infeksi intrakranial yang disebabkan oleh virus, peningkatan tekanan tinggi intrakranial, dan penurunan kesadaran merupakan faktor-faktor yang paling berperan terhadap kejadian bangkitan epileptik pada kasus infeksi intrakranial.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singh G, Prabhakar S. The association between central nervous system (CNS) infection and epilepsy: epidemiological approaches and microbiological and epileptological perspectives. *ILAE*. 2008;1-7.
2. Chong H, Tan C. Epidemiology of central nervous system infections in Asia. *Recent Trends. Neurology Asia*. 2005;10:7-11.
3. Hsu CC. Epidemiological features of central nervous system (CNS) infection in Taiwan and molecular investigation of CNS infection of unknown cause [disertasi]. New York: Columbia University; 2012.
4. Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Development Med Child Neurol*. 2011;53(7):600-9.
5. Chong HT; Seizures and epilepsies secondary to central nervous system infection. *Neurology Asia*. 2004;9:20-23.
6. Beleza P. Acute symptomatic seizures: a clinically oriented review. *The Neurologist*. 2012;18(3):109-119.
7. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota 1935-1984. *Epilepsia*. 1995;36(4):327-333.
8. Ziai WC. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurol Clin*. 2008;26:427-68.
9. Pokorn M. Pathogenesis and classification of central nervous system infection. Slovenia. Departement of Infectious Diseases, University Medical Centre; 2003.
10. Pradhan S, Yadav R. Seizures and epilepsy in central nervous system infections. *Neurology Asia*. 2004;9:4-9.
11. Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM. Infections of the central nervous system. Edisi ke-3. Philadelphia: Lippincott William&Wilkins; 2004.
12. Labar DR, Harden C. Infection and inflammatory diseases. Dalam Engel J, Pedley TA, editor. *Epilepsy a comprehensive textbook*. Edisi ke-2. Philadelphia: Lippincott William&Wilkins; 2008.
13. Kim DK, Joo KW. Hyponatremia in patients with neurologic disorders. *Electrolytes Blood Press*. 2009;7:51-57.
14. Pabinstein A. Hyponatremia in critically III neurological patients. *The Neurologist*. 2003;9(6):290-300.
15. Roos KL. Acute bacterial meningitis. Infections of the central nervous system. Edisi ke-3. Philadelphia: Lippincott William&Wilkins; 2004.
16. Gobbi G, Bertani G, Pini A. Electrolyte, sporadic metabolic, and endocrine disorders. Dalam Engel J, Pedley TA, editor. *Epilepsy a comprehensive textbook*. Edisi ke-2. Philadelphia: Lippincott William&Wilkins; 2008.
17. Shorvon SD, Andermann F, Guerrini R. The causes of epilepsy: common and uncommon causes in adults and children. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
18. Morimoto T, Nagao H, Yoshimatsu M, Yoshida K, Matsuda H. Pathogenic role of glutamat in hyperthermia induced seizure. *Epilepsia*. 1993;34(3):447-52.
19. Misra UK. Seizure in encephalitis. *Neurology Asia*. 2008;13:1-13.
20. Salomon T. Seizure and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. *Brain*. 2002;125:1084-93.
21. Avner JR. Altered states of consciousness. *Pediatric in Review*. 2006;27(9):331-8.
22. Gautam DMB, Hameed B, Siddiqui A, Ahmad J. Management of hydrocephalus in tubular meningitis. *JK-Practitioner*. 2004;11(3):161-5.
23. Thiele E. Seizure types and syndromes: growing up with epilepsy. Massachusetts General Hospital [serial online]. 2006 [diunduh 4 Maret 2015]; Tersedia dari: http://www2.massgeneral.org/childhoodepilepsy/overview/seizure_types.htm.
24. Jensen FE. Developmental seizure induced by common early-life insult: short and long term effects on seizure susceptibility. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2000;6(4):253-7.
25. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, dkk. Recommendation for a definition on acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010;51(4):671-675.