



Tinjauan Klinis *Hypoxic-Ischemic Encephalopathy*

Alfonso Anggriawan

Dokter PTT Puskesmas Seba, Kabupaten Sabu Raijua,
Nusa Tenggara Timur, Indonesia

ABSTRAK

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) merupakan salah satu penyebab utama disabilitas dan kematian bayi baru lahir di seluruh dunia. Dengan etiologi asfiksia pada periode intrauterin ataupun postnatal, HIE memiliki manifestasi klinis antara lain nilai APGAR rendah saat persalinan, asidosis metabolik darah umbilikal, kejang, serta menyebabkan defisit neurologis jangka panjang yang buruk. Prinsip manajemen bayi baru lahir dengan HIE adalah identifikasi awal, perawatan suportif intensif, dan intervensi untuk menghentikan proses cedera otak. Intervensi terapi neuroprotektif berupa terapi farmakologi dan non-farmakologi. Pilihan utama intervensi non-farmakologi saat ini berupa terapi hipotermia. Terapi sel punca dan intervensi farmakologi lain merupakan penunjang dan masih membutuhkan penelitian lebih lanjut. Prognosis HIE berkisar antara kesembuhan total hingga kematian; berkorelasi dengan saat cedera, derajat keparahan cedera, dan manajemen terapi.

Kata kunci: Asfiksia, *cerebral palsy*, *hypoxic-ischemic encephalopathy*, terapi hipotermia

ABSTRACT

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is one of the major causes of disabilities and deaths in newborn baby worldwide. With intrauterine or postnatal asphyxia as the etiology, HIE manifests as low APGAR score at birth, metabolic acidosis in umbilical blood, seizure, and also creates a devastating long-term neurological deficit. The principal management is early identification, intensive supportive care, and intervention to halt the ongoing brain injury. The neuroprotective intervention is divided into the pharmacologic and non-pharmacologic therapy. Currently, the main therapy is hypothermia therapy as the non-pharmacologic intervention, while stem cell therapy and other pharmacologic therapy are adjunctive and need further study. The prognosis correlates with the timing, severity of the insult and management, ranges from complete recovery to death. **Alfonso Anggriawan. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Clinical Review.**

Keywords: Asphyxia, *cerebral palsy*, hypothermia therapy, *hypoxic-ischemic encephalopathy*.

PENDAHULUAN

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) merupakan salah satu penyebab utama disabilitas dan kematian pada bayi baru lahir di seluruh dunia.¹ Neonatal HIE adalah sindrom klinis dengan gangguan fungsi neurologis pada awal kehidupan neonatus yang lahir pada atau lebih dari 35 minggu gestasi, dengan manifestasi penurunan kesadaran atau kejang, sering disertai gangguan untuk memulai dan menjaga pernapasan, dan depresi tonus otot dan refleks.² HIE juga merupakan penyebab penting kerusakan otak pada bayi baru lahir dengan konsekuensi jangka panjang yang buruk.³

Asfiksia perinatal yang berakibat HIE terjadi setiap 1-3 per 1000 kelahiran di Amerika Serikat. Secara global, 10-60% bayi akan meninggal pada periode postnatal; dari yang selamat paling tidak 25% akan mendapat sekuele neuropsikologis berat dan permanen,

berupa retardasi mental, gangguan visuo-motor atau visuo-perseptif, hiperaktivitas, *cerebral palsy*, dan epilepsi.^{2,4}

ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI

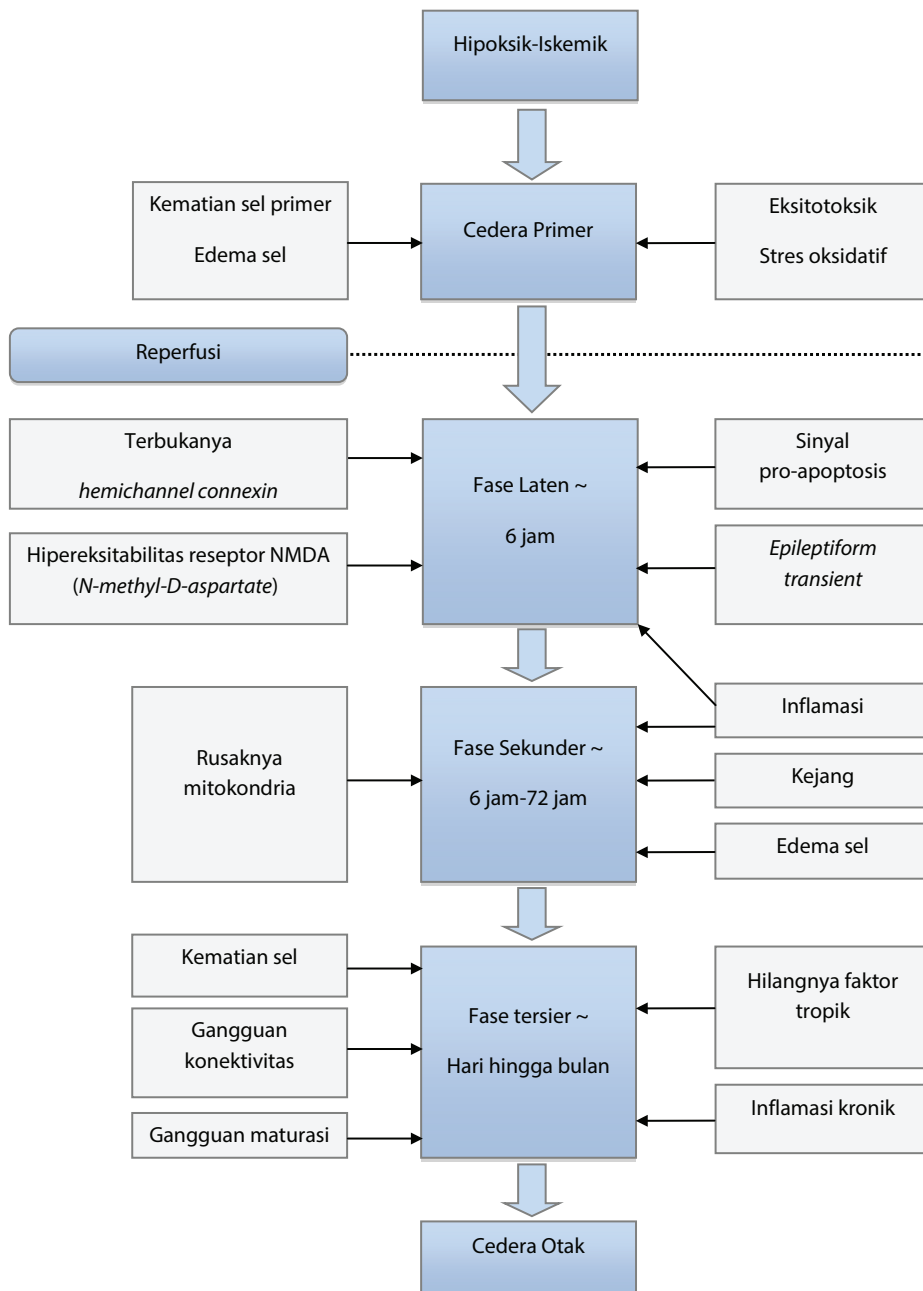
Patofisiologi cedera otak karena cedera hipoksik-iskemik dapat disederhanakan menjadi dua fase patologis berupa cedera otak dalam beberapa minggu disebut fase kegagalan energi primer dan fase kegagalan energi sekunder, yaitu gangguan perkembangan saraf dalam beberapa bulan atau tahun, serta periode laten di antara dua fase tersebut.⁵

Fase kegagalan energi primer ditandai dengan penurunan aliran darah otak yang menyebabkan penurunan transpor oksigen dan substrat lain ke jaringan otak.⁵ Kejadian ini menyebabkan metabolisme anaerob, peningkatan asam laktat, penurunan ATP, penurunan transpor transeluler, serta

peningkatan kadar natrium, air, dan kalsium intrasel.⁶ Proses tersebut berakhir pada kematian sel dan nekrosis. Setelah fase kegagalan energi primer, metabolisme serebral kembali pulih karena reperfusi dan reoksigenasi, namun berlanjut ke fase kegagalan energi sekunder yang berakibat apoptosis sel dan hasil akhir yang lebih buruk.⁵ Saat *onset* dan resolusi fase kegagalan energi primer pada bayi dengan HIE tidak selalu diketahui pasti.⁵

Fase laten yang berada di antara fase kegagalan energi primer dan fase kegagalan energi sekunder merupakan saat optimal untuk memulai terapi agar mengurangi cedera otak, karena terhindar dari fase kegagalan energi sekunder.⁵

Penyebab cedera hipoksik, yaitu asfiksia intrauterin atau postnatal. Asfiksia intrauterin terjadi jika pertukaran udara dan aliran darah



Gambar 1. Mekanisme cedera hipoksik-iskemik yang berkontribusi pada cedera otak jangka panjang dan disabilitas.⁹

plasenta terganggu. Gangguan tersebut disebabkan faktor janin, perfusi plasenta yang tidak adekuat, gangguan oksigenasi maternal, terputusnya sirkulasi umbilikal. Sedangkan asfiksia postnatal bisa disebabkan penyakit membran hialin, pneumonia, aspirasi mekonium, penyakit jantung kongenital.⁷ Hal ini menyebabkan depresi perinatal yang berlanjut pada berkurangnya pertukaran oksigen dan karbondioksida dan timbulnya asidosis laktat berat. Jika episode hipoksik-iskemik ini cukup parah untuk merusak otak, maka akan terjadi kondisi *hypoxic-ischemic*

encephalopathy dalam 12-36 jam.⁸

GEJALA KLINIS DAN DIAGNOSIS

Neonatus dengan ensefalopati dapat disertai nilai APGAR rendah saat persalinan dan asidosis metabolik darah umbilikal; dalam 24 jam kehidupan, dapat muncul gejala apnea dan kejang serta abnormalitas EEG (*electroencephalography*).⁷ Sekuele defisit neurologis dapat berupa gangguan belajar, retardasi mental, dan gangguan penglihatan dan pendengaran.⁴ Sarnat dan Sarnat membuat klasifikasi derajat HIE pada neonatus

dengan usia kehamilan >36 minggu (Tabel 1).^{10,11}

Tabel 1. Klasifikasi derajat *hypoxic-ischemic encephalopathy* (Sarnat dan Sarnat).¹²

Tanda Klinis	Stadium 1 (Ringan)	Stadium 2 (Sedang)	Stadium 3 (Berat)
Tingkat Kesadaran	Hyperalert	Letargi	Stupor, Koma
Tonus Otot	Normal	Hipotonus	Lemas
Postur	Normal	Fleksi	Deserebrasi
Refleks Tendon/ Klonus	Hiperaktif	Hiperaktif	Tidak ada
Mioklonus	Tampak	Tampak	Tidak tampak
Refleks Moro	Kuat	Lemah	Tidak ada
Pupil	Midriasis	Miosis	Tidak ada. Refleks cahaya lemah
Kejang	Tidak ada	Sering	Deserebrasi
EEG	Normal	Voltase rendah hingga bangkitan kejang	Burst suppression ke isoelektrik
Lamanya	<24 jam	24 jam – 14 hari	Beberapa hari hingga minggu
Hasil	Baik	Bervariasi	Meninggal atau cacat berat

Saat terjadinya asfiksia berhubungan dengan lokasi cedera otak dan tipe disabilitas yang terjadi; dapat dibagi menjadi akut dan berlanjut. Cedera otak akut (misal karena ruptur uteri) biasanya disertai bradikardia janin, umumnya akan menyebabkan cedera otak di bagian sentral, sedangkan cedera otak berlanjut dan parsial (misal karena insufisiensi plasenta) biasanya disertai deselerasi intermiten denyut jantung janin umumnya akan menyebabkan cedera otak di zona watershed. Perpanjangan kedua tipe asfiksia tersebut berakibat kerusakan yang lebih luas.¹³

Beberapa pemeriksaan penunjang diagnosis HIE:

1. EEG
Dapat memprediksi keadaan klinis termasuk kemungkinan untuk hidup dan sekuele neurologis jangka panjang, seperti kuadriplegia spastik atau diplegia.⁷
2. USG
Penggunaan USG (*ultrasonography*) menguntungkan karena nyaman, tidak invasif, murah, dan tanpa paparan radiasi pada neonatus yang hemodinamis tidak stabil. Selain itu, USG Doppler kranial dapat menilai resistive index (RI), yang memberikan informasi perfusi otak. Peningkatan nilai RI menunjukkan prognosis buruk.⁷



3. CT-Scan

CT-scan merupakan modalitas yang paling kurang sensitif untuk menilai HIE karena tingginya kandungan air pada otak neonatus dan tingginya kandungan protein cairan serebrospinal mengakibatkan buruknya resolusi kontras parenkim. Selain itu, paparan radiasinya tinggi. Namun, CT-scan dapat *screen* perdarahan pada neonatus sakit tanpa sedasi.⁷

4. MRI

Merupakan pencitraan yang paling sensitif dan spesifik untuk bayi yang diduga cedera otak hipoksik-iskemik.⁷ Lokasi, distribusi, dan derajat keparahan lesi hipoksik-iskemik dapat dideteksi oleh MRI (*magnetic resonance imaging*) dan berhubungan dengan hasil akhir.¹⁰

MRI pada hari-hari pertama kehidupan juga dapat berguna untuk prognosis dan membantu pengambilan keputusan seperti terminasi kehidupan.¹⁰ MRI juga dapat menyingkirkan penyebab ensefalopati lain, seperti perdarahan, infark serebral, neoplasma, dan malformasi kongenital.⁷

TATALAKSANA

Prinsip manajemen bayi baru lahir yang mengalami cedera hipoksik-iskemik dan berisiko cedera sekunder adalah:¹⁴

1. Identifikasi awal bayi dengan risiko tinggi Tanda yang mungkin didapat adalah denyut jantung janin abnormal, bayi depresi berat (skor APGAR rendah dan berkepanjangan), perlu resusitasi (intubasi, kompresi dada, pemberian epinefrin), asidosis berat (pH umbilikal <7,0 dengan atau *base deficit* ≥16 mEq/L), diikuti hasil pemeriksaan neurologis awal abnormal atau hasil EEG abnormal.¹⁴

2. Perawatan suportif intensif

Untuk memfasilitasi perfusi dan nutrisi otak yang adekuat, dibutuhkan perawatan suportif seperti koreksi gangguan hemodinamis (hipotensi, asidosis metabolik), ventilasi

adekuat, koreksi gangguan metabolik seperti kadar glukosa, kalsium, magnesium, dan elektrolit lainnya, penanganan kejang, serta *monitor* kegagalan fungsi organ-organ lain.^{3,14} Salah satu faktor utama perawatan intensif adalah menjaga ventilasi dan perfusi adekuat. Kekurangan oksigen akan menyebabkan gangguan autoregulasi serebrovaskuler dengan konsekuensi bertambahnya cedera sel-sel otak. Sedangkan hiperoksia berat pada awal masa kehidupan akan menyebabkan peningkatan stres oksidatif yang pada akhirnya memperburuk status neurologis jangka panjang.^{3,15}

3. Pertimbangan intervensi untuk memperbaiki proses cedera otak yang sedang terjadi.¹⁴ Intervensi terapi neuroprotektif dapat dipilah menjadi intervensi farmakologi dan non-farmakologi. Meskipun banyak terapi neuroprotektif telah diteliti, hingga saat ini tidak ada agen neuroprotektif yang aman dan efektif mengobati sekuele neurologis setelah kejadian HIE pada neonatus.¹ Tujuan terapi neuroprotektif adalah untuk mengurangi kerusakan serebral dengan cara mengurangi pembentukan radikal bebas yang toksik, menghambat masuknya kalsium berlebihan ke dalam neuron, dan mengurangi edema serebral.¹

Beberapa terapi farmakologi dan non-farmakologi mempunyai saat terapi optimal yang berbeda setelah kejadian HIE (Tabel 3).

Tabel 3. Terapi neuroprotektif dan saat pemberian yang optimal¹

KEGAGALAN ENERGI PRIMER		KEGAGALAN ENERGI SEKUNDER
MENIT		JAM
Melatonin	Kanabis	Hipotermia
Allopurinol	N-asetilsistein	Magnesium Sulfat
Statin	Iminobiotin	Xenon
	Melatonin	Argon
	Eritropoietin	Deferoxamine
	Stem cell	Kanabis

Tabel 2. Hubungan antara saat kejadian asfiksia dengan area cedera otak dan tipe disabilitas.¹³

KEJADIAN		AREA CEDERA OTAK	DISABILITAS
Akut, asfiksia hampir total	Sedang	Ganglia basalis, thalamus	Atetoid atau CP distonik, gangguan kognitif ringan
	Berat	Korteks serebri, basal ganglia, thalamus	Disabilitas berat, kuadriplegia spastik, gangguan visual kortikal, mikrosefali, gangguan kognitif
Berlanjut, asfiksia parsial	Sedang	Area watershed	Disabilitas sedang, kuadriplegia spastik, gangguan kognitif
	Berat	Kortikal ekstensif	Kuadriplegia spastik, gangguan kognitif berat, gangguan visual kortikal, mikrosefali

Intervensi Non-farmakologi

1. Terapi Hipotermia

Saat ini terapi hipotermia merupakan terapi utama HIE dan terbukti sangat efektif mengurangi risiko kematian dan disabilitas bayi baru lahir usia gestasi ≥36 minggu dengan klasifikasi HIE derajat sedang dan berat.¹ Namun, defisit neurologis menetap pada 40-50% pasien setelah terapi hipotermia.⁴

Tujuan utama terapi hipotermi adalah menurunkan metabolisme otak, menyimpan energi, dan mencegah kegagalan energi sekunder dan kematian sel, sehingga tidak terjadi fase cedera sekunder.¹⁶ Penurunan temperatur hingga suhu 34,5±0,5°C untuk *selective head cooling* dan 33,5±0,5°C untuk *whole-body cooling* telah menjadi standar penanganan bayi dengan cedera otak.⁹ Untuk setiap penurunan 1°core temperature, laju metabolik serebral turun sebesar 6-7%.¹

Dua metode terapi hipotermia, yaitu *whole-body cooling* dan *selective head cooling*; belum ada metode yang dianggap lebih superior.¹ Mortalitas kedua metode tersebut tidak terlalu berbeda, namun morbiditasnya berbeda; pada *whole-body cooling* terdapat peningkatan frekuensi kejadian trombotopenia, koagulopati, dan/atau kolestasis. Sedangkan kejadian kejang dan penggunaan obat antikonvulsan lebih tinggi pada metode *selective head cooling*.¹⁷

Terapi hipotermi dilakukan berdasarkan beberapa faktor berikut:¹⁶

- Berat lahir ≥1800 gram
- Hasil analisis gas darah
- Riwayat kejadian perinatal akut
- Skor APGAR
- Kebutuhan untuk resusitasi
- Pemeriksaan fisik (kejang, tingkat kesadaran, aktivitas spontan, postur, tonus, refleks primitif, dan parameter sistem saraf otonom)

Saat tepat untuk memulai terapi hipotermi yang efektif dan optimal adalah sesegera mungkin dalam usia kehidupan enam jam, serta dijaga hingga 48-72 jam.^{1,15} Selama terapi, beberapa parameter harus dipantau, antara lain laju dan fungsi jantung, tekanan darah, elektrolit, gas darah, gula darah, faktor koagulasi.¹⁵ Setelah terapi selesai, proses penghangatan harus dilakukan bertahap dan perlahan menggunakan selimut penghangat atau udara hangat.¹⁵



Efek samping jangka pendek terapi hipotermi adalah peningkatan sinus bradikardi dan peningkatan signifikan trombositopenia. Namun, keuntungan terapi hipotermi jauh lebih signifikan dibandingkan kejadian efek samping jangka pendek.¹⁸

2. Terapi Sel Punca/ *Stem Cell Therapy*

Pada cedera hipoksik-iskemik, terjadi kerusakan sel yang berakibat nekrosis dan apoptosis. Terapi sel punca bertujuan untuk mengganti sel-sel rusak serta efek pelepasan faktor tropik dan faktor anti-apoptosis yang memiliki efek antiinflamasi.⁶ Akan tetapi, jenis dan sumber sel terbaik masih belum diketahui, kebanyakan peneliti menggunakan sel punca neural atau sel punca mesenkimal.⁶ Beberapa penelitian menggunakan darah tali pusat sebagai sumber sel punca karena diketahui kaya akan sel punca; keuntungannya mudah didapat, kaya sel punca primitif, tidak membutuhkan immunosupresan untuk transplantasi autologus, dan dapat disimpan hingga ≥ 30 tahun. Sedangkan kerugiannya adalah jumlah sel terbatas, berpotensi menularkan infeksi dan penyakit genetik.^{19,20}

Pertanyaan lain adalah mengenai penggunaan agen immunosupresif, jumlah sel yang ditransplan, saat terapi, dan efek terapi apabila dikombinasi dengan terapi hipotermi. Jalur pemberian terapi melalui jalur intrakardiak (melalui arteri umbilikal),

intravena, dan intranasal memberikan hasil baik dan komplikasi minimal.⁶

Intervensi Farmakologi

Secara umum, efek farmakologi yang diharapkan adalah efek antioksidan, antiinflamasi, dan antiapoptosis. Efek antioksidan diharapkan dapat mengurangi radikal bebas yang toksik dan menghambat masuknya kalsium yang berlebih ke dalam sel saraf.¹

Allopurinol memiliki efek antioksidan dan diketahui dapat mengurangi pembentukan radikal bebas yang merusak jaringan dan dapat menjaga sawar darah otak. Penelitian pada manusia menggunakan 500 mg allopurinol intravena sesaat sebelum persalinan pada bayi yang dicurigai asfiksia janin. Dalam beberapa tahun terakhir, *cannabinoid* diketahui memiliki fungsi neuroprotektor karena dapat memodulasi respons neuronal dan glial. Selain itu, *cannabinoid* juga memiliki fungsi sel endotelial, antioksidan, antiinflamasi, efek vasodilator, dan mengatur homeostasis kalsium.¹

Makin banyak bukti klinis dan eksperimental bahwa *recombinant human erythropoietin* (rhEPO) memiliki efek neuroprotektif dengan mengikat reseptor EPO di neuron dan glia. Dosis rendah rhEPO (300 atau 500 U/kg) berhubungan dengan penurunan risiko

kematian dan disabilitas pada bayi HIE ringan cukup bulan, sedangkan dosis tinggi rhEPO (2500 U/kg) diberikan dalam 48 jam pertama kehidupan meningkatkan perbaikan perkembangan neurologis, menurunkan aktivitas kejang, perbaikan abnormalitas EEG dalam 2 minggu, dan mengurangi abnormalitas neurologis dalam 6 bulan pada bayi cukup bulan dengan HIE ringan atau sedang.⁹

Banyak agen farmakologi lain yang memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, atau antiapoptosis seperti statin, xenon, argon, fenobarbital, MgSO₄, melatonin, dan N-asetilsistein.¹ Masih diperlukan penelitian lebih lanjut terhadap manusia.¹

PROGNOSIS

Prognosis HIE berkisar antara kesembuhan total hingga kematian, berkorelasi dengan saat dan lamanya cedera, derajat keparahan cedera, dan manajemen terapi. Bayi dengan pH awal darah tali pusat $< 6,7$ memiliki 90% risiko kematian atau gangguan perkembangan neurologis berat di usia 18 bulan. Skor APGAR 0-3 pada 5 menit, defisit basa tinggi ($> 20-25$ mmol/L), postur deserebrasi, lesi basal ganglia-thalamus berat, HIE berat hingga usia 72 jam, dan kurangnya aktivitas spontan, meningkatkan risiko kecacatan dan kematian.¹²

DAFTAR PUSTAKA :

1. Cerio FG, Celador IL, Alvarez A, Hilario E. Neuroprotective therapies after perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Brain Sci.* 2013;3:191-214
2. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome. 2nd Ed. *Pediatrics* 2014;133(5):1483-8.
3. Lai MC, Yang SN. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2011; 2011:1-6.
4. Portillo GSG, Reyes S, Aguirre D, Pabon MM, Borongan CV. Stem cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Frontiers in Neurology* 2014;5(147):1-10.
5. Cotten CM, Shankaran S. Hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2010; 5(2):227-39.
6. Hobson A, Baines J, Weiss MD. Beyond hypothermia: Alternative therapies for hypoxic ischemic encephalopathy. *The Open Pharmacology Journal* 2013;7:26-40.
7. Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: Multimodality imaging findings. *RadioGraphics* 2006;26:159-72.
8. Fatemi A, Wilson MA, Johnston MV. Hypoxic ischemic encephalopathy in the term infant. *Clin Perinatol.* 2009;36(4):835-57.
9. Davidson JO, Wassink G, Heuji LG, Bennet L, Gunn AJ. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy – where to from here? *Frontiers in Neurology* 2015;6(198):1-10.
10. Agut T, Leon M, Rebollo M, Muchart J, Arca G, Alix AG. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: Accuracy of MRI performed in the first days of life. *BMC Pediatrics* 2014;14(177):1-7.
11. South Australian Perinatal Practice Guidelines. Hypoxic-ischaemic encephalopathy including neonatal hypothermic neuroprotection. SA Maternal & Neonatal Clinical Network 2013:1-15.
12. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
13. Robertson CMT, Perlman M. Follow-up of the term infant after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Paediatr Child Health* 2006;11(5):278-82.
14. Perlman JM. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2006;117(3):28-33.
15. Derganc M, Osredkar D. Hypoxic-ischemic brain injury in the neonatal period – current concepts, novel diagnostic approaches and neuroprotective strategies. *Zdrav Vestn* 2008;77:51-8.

TINJAUAN PUSTAKA



16. Douglas WP, Fernandes CJ. Infants with hypoxic-ischemic encephalopathy may need to be transported for therapeutic cooling. *AAP News* 2015;36(10):15.
17. Newell R, Clark RH, Ellsbery D, Ursprung R, Smith PB, Cotton CM, et al. Emerging use of therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *E-Journal of Neonatology Research* 2013;3(2):38-46.
18. Soll RF, Burlington. Cochrane review update. *Neonatology* 2013;104:260-2.
19. Liao Y, Cotten M, Tan S, Kurtzberg J, Cairo MS. Rescuing the neonatal brain from hypoxic injury with autologous cord blood. *Bone Marrow Transplantation* 2013;48:890-900.
20. Jiun L. Autologous umbilical cord blood cells for newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Cell And Organ Transplantation* 2013;1(1):27-8.



Up date event Anda

www.kalbemed.com/Events.aspx