



Patofisiologi Ensefalitis pada Rabies

Safat Wahyudi^{1,2}, Raditya Rachman Landapa^{3*}

¹ Neurology Department, Faculty of Medicine and Health Science, University of Mataram, Mataram, Indonesia

² Department of Neurology, dr. R. Soedjono Selong General Hospital, East Lombok, Indonesia

³ Neurology Resident, Faculty of Medicine and Health Science, University of Mataram, Mataram, Indonesia

DOI: <https://doi.org/10.29303/lmj.v3i2.4527>

Article Info

Received : May 17, 2024

Revised : May 20, 2024

Accepted : May 21, 2024

Abstract: Rabies, disebabkan oleh *Rabies Lyssavirus*, virus neurotropik yang menargetkan neuron dan menyebar sepanjang sel saraf, menghasilkan disfungsi neuronal. Virus ini menunjukkan neurotropisme dan neuro-invasivitas yang kuat, menyebabkan manifestasi neurologis yang parah. Penularan penyakit ini biasanya melalui gigitan hewan yang terinfeksi, memungkinkan virus masuk ke dalam tubuh dan bereplikasi sebelum mencapai otak atau medula spinalis. Rabies muncul dalam dua bentuk yang berbeda, yaitu ensefalitik dan paralitik, dengan rabies ensefalitik lebih umum dan ditandai dengan gejala klasik seperti hidrofobia dan aerofobia. Tanda-tanda awal dapat mencakup kesemutan pada anggota tubuh tanpa gangguan kognitif. Pemahaman terhadap patofisiologi serta interaksi antara virus Rabies dan *host*, antara lain mekanisme masuknya virus, replikasi, dan penyebaran dalam sistem saraf sangat penting untuk menjelaskan tentang proses perjalanan penyakit, termasuk perubahan perilaku yang terjadi. Pencegahan rabies melibatkan vaksinasi yang tepat waktu setelah paparan, sementara pengobatan pasca-infeksi yang adekuat hingga saat ini masih menjadi tantangan.

Keywords: Ensefalitis, Rabies

Pendahuluan

Penyakit Rabies adalah sebuah penyakit yang sangat menular, disebabkan oleh *Rabies Lyssavirus*, bagian dari famili *Rhabdoviridae* dan ordo *Mononegavirales*. Istilah rabies sendiri berasal dari antara istilah Sanskrit *rabhas* (yang berarti melakukan kekerasan), atau kata Latin *rabere* (berarti mengamuk) (Guedri et al., 2024; Gulzar et al., 2024; Sadia Hassaan et al., 2023).

Virus rabies adalah sebuah virus RNA single stranded yang bersifat neurotropik, *negative-strand orientation*, dan tidak bersegmen (Samad et al., 2024). Virus ini memiliki kecenderungan pada sel neuron (*strong neurotropism*), bersifat neuro-invasif, menginfeksi neuron dan menyebar secara sentripetal sepanjang sel saraf, yang pada akhirnya menimbulkan disfungsi neuronal. Penyakit ini memiliki sejarah yang penting, dan bahkan sudah diketahui sejak awal dari adanya

peradaban manusia (Lian et al., 2022; Lippi & Cervellin, 2021).

Rabies paling sering ditularkan melalui gigitan oleh hewan penular rabies (HPR), terutama anjing, kucing dan kera (Sudewi & Susilawathi, 2019). Saat terjadi perlukaan, air liur yang sudah berisi virus akan masuk ke dalam jaringan untuk bereplikasi dan menyebar ke sistem saraf (Lippi & Cervellin, 2021; Song et al., 2022). Saat sudah memasuki tubuh, gejala muncul biasanya setelah virus mencapai otak atau medulla spinalis, antara lain demam, nyeri kepala, rasa lemas, gelisah, kebingungan, halusinasi, dan hidrofobia. Pada 20% kasus, tanda awal rabies dapat muncul sebagai rasa kesemutan di lengan atau tungkai, tanpa adanya gangguan kognitif atau gejala lainnya (Guedri et al., 2024).

Rabies muncul dalam 2 bentuk yang berbeda, yang pertama disebut sebagai bentuk ensefalitik atau tipe klasik (*furious*), dan yang kedua disebut paralitik.

Email: radityarachman29@gmail.com

Ensefalitis rabies sendiri adalah salah satu bentuk dari ensefalitis viral yang dianggap menimbulkan permasalahan kesehatan masyarakat. Kejadian tipe encefalitik dikatakan lebih sering yaitu sekitar 80% dari total kasus rabies, dimana 50-80% diantaranya muncul dengan gejala klasik khas rabies, dimana pasien akan menjadi lebih peka terhadap stimulus yang ditandai dengan munculnya hidrofobia, aerofobia dan fotofobia (Sudewi & Susilawathi, 2019). Rabies ensefalitik biasanya akan berkembang menjadi kelemahan flaksid, koma dan kematian akibat kegagalan organ multipel. Berbeda dengan tipe paralitik yang memang ditandai dengan kelemahan otot sejak awal terjadinya gejala (Kumar, 2020; Scott & Nel, 2021).

Kejadian Rabies terdapat di seluruh belahan dunia kecuali Antartika, dan masih menjadi kasus yang kadang belum tertangani dengan maksimal, dengan *case-fatality rate* mendekati 100% (Sudewi & Susilawathi, 2019). Dikatakan hampir 59.000 orang meninggal karena rabies tiap tahunnya, sebagian besar dari Asia yaitu 59,6% dan Afrika sebesar 36,4% (Song et al., 2022). Kebanyakan kasus tidak mendapatkan penanganan yang adekuat, dimana semakin berat penyakit, dapat menimbulkan kondisi koma bahkan kematian, biasanya karena sumbatan jalan napas, kejang, atau paralisis (Lacy et al., 2024; Samad et al., 2024).

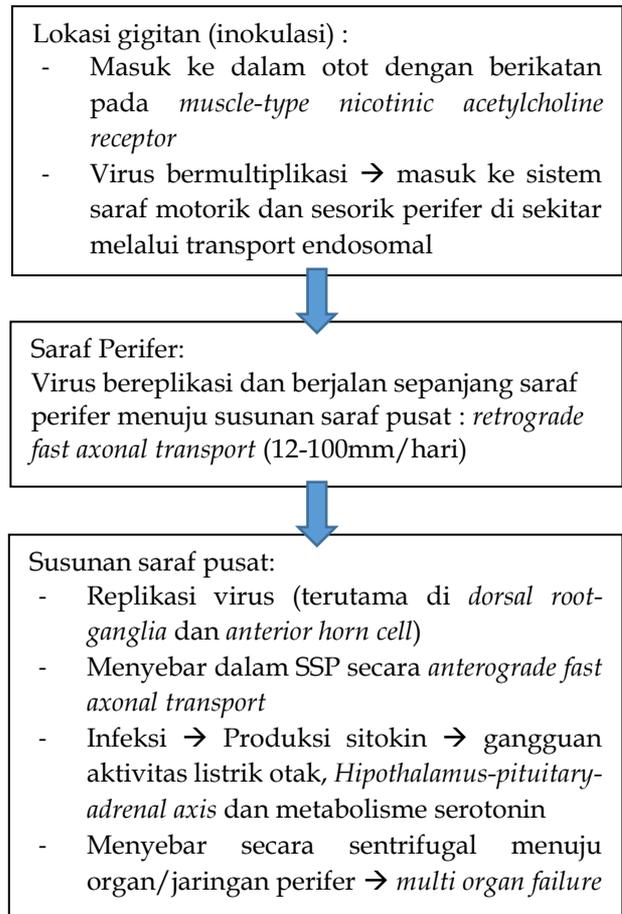
Transmisi

Proses tersering dari penularan/penyebaran virus rabies pada manusia adalah melalui gigitan dari hewan yang terinfeksi, dimana setelah terjadi gigitan dan timbul luka, maka air liur dari hewan yang sudah mengandung virus rabies akan masuk ke dalam jaringan di bawah luka (Lippi & Cervellin, 2021). Resiko terjadinya penyebaran virus rabies lewat gigitan ini sangat bervariasi di kisaran 5-80%, tergantung pada beberapa hal, misalnya keparahan luka, lokasi gigitan, jenis binatang yang menggigit, konsentrasi virus, imunitas *host*, ukuran luka, dan peningkatan virulensi dari strain virus atau seberapa banyak air liur yang mengenai luka memegang peranan penting dalam terjadinya gejala/penyakit. Paparan di area kepala dan leher, memiliki kemungkinan lebih besar untuk munculnya infeksi yang lebih bergejala dibanding paparan pada area distal dari tubuh (Lippi & Cervellin, 2021; Sadia Hassaan et al., 2023).

Patofisiologi

Segera setelah terjadi paparan pada luka gigitan, virus rabies mulai bermultiplikasi pada lokasi inokulasi, dimana kecepatan multiplikasi pada tahapan ini dikatakan berlangsung lambat, bahkan bisa hingga hitungan minggu hingga satu tahun karena adanya

peran dari *muscle specific microRNA 133* pada host yang mengganggu proses transkripsi dan translasi virus. Virus ini disebutkan dapat 'bersembunyi' dari sistem imun, dan virus rabies sendiri diketahui memiliki kemampuan untuk mengubah regulasi respon imun tubuh, salah satunya gen immunosupresif seperti FAS ligand dan *cell death ligand 1* (PDL1), sehingga membatasi kemampuan sistem imun untuk mengenali patogen dan mengganggu responnya terhadap virus rabies (Hemachudha & Hemachudha, 2021; Soler-Rangel et al., 2020).



Bagan 1. Patofisiologi infeksi rabies

Setelah bermultiplikasi, virus akan memasuki saraf motorik dan sensorik sekitar melalui jalur transport endosomal dan menyebar ke susunan saraf pusat (SSP) secara sentripetal (*retrograde fast axonal transport*), berjalan sepanjang saraf perifer melalui sistem transportasi aksonal yang cepat. Virus kemudian akan menyebar dengan kecepatan 12-100mm/hari (Hanan Fariyah et al., 2022; Soler-Rangel et al., 2020; Sudewi & Susilawathi, 2019). Kecepatan dari penyebaran ini dan lokasi dari gigitan, akan menjadi dasar untuk memperkirakan berapa lama waktu inkubasi dari penyakit rabies ini, dimana pada kejadian gigitan yang

lebih distal, misalnya lengan atau kaki, virus akan membutuhkan waktu lebih lama untuk bisa mencapai SSP, dibandingkan dengan kejadian gigitan di area leher atau kepala (Kumar, 2020; Lippi & Cervellin, 2021; Sadia Hassaan et al., 2023).

Glikoprotein pada virus rabies memiliki peran penting dalam patogenesis dari penyakit ini yaitu mengatur replikasi dan tingkat absorpsi virus. Glikoprotein ini akan berikatan *muscle-type nicotinic acetylcholine receptor* (nAChR), molekul adesi sel neural (NCAM) dan/atau *metabotropic glutamate receptor subtype 2* (mGluR2) pada *neuromuscular junction* dari sel otot (Sadia Hassaan et al., 2023). Virus kemudian masuk ke dalam sel saraf. Setelah partikel virus mencapai CNS yang ditandai dengan adanya inklusi cytoplasmic patognomonik yaitu '*Negri bodies*', maka replikasi virus akan dimulai dengan transkripsi genom viral oleh P-L polymerase untuk kemudian terbentuk virus baru, terutama di *dorsal-root ganglia* dan *anterior-horn cells*. Setelah itu virus akan menyebar dalam SSP dengan sangat cepat secara *anterograde fast axonal transport*, dengan beberapa lokasi tersering adalah sel-sel sistem limbik, hipotalamus, batang otak, thalamus, basal ganglia, dan medulla spinalis (Lippi & Cervellin, 2021; Sudewi & Susilawathi, 2019).

Produksi sitokin akibat infeksi tersebut menimbulkan efek yang berat pada hippocampus dan fungsi sistem limbik lain yang menyebabkan gangguan dari aktivitas listrik otak, *Hypothalamus-pituitary-adrenal axis*, dan metabolisme serotonin. Cedera pada sistem limbik adalah faktor utama dari terjadinya perubahan perilaku (emosi dan motivasi) yang biasa muncul pada awal penyakit (Hanan Fariyah et al., 2022; Hemachudha & Hemachudha, 2021; Villamar et al., 2020). Gangguan terhadap *neurotransmitter* serotonin juga memegang peranan dalam patogenesis rabies. Serotonin tersebar secara luas di otak dan berperan dalam ingatan, persepsi nyeri, inhibisi jaras nyeri di medulla spinalis, dan di sistem saraf yang lebih tinggi membantu regulasi volisi dan perilaku, serta berpengaruh dalam mengontrol *wake-sleep cycle* (Hanan Fariyah et al., 2022).

Seiring berjalannya penyakit, virus akan menyebar secara sentrifugal ke banyak organ dan jaringan perifer antara lain saluran pernafasan, kornea, *scalp* and leher, jaringan adiposa, *adrenal medulla*, dan parenkim ginjal (Hanan Fariyah et al., 2022). Walaupun terjadi dengan lambat (bahkan dalam hitungan minggu), pada akhirnya virus akan tiba di organ extra neural, yang menjelaskan terjadinya multi organ failure dan gejala gangguan otonom pada pasien dengan rabies. Selain itu virus juga akan bermigrasi menuju kelenjar saliva dan lakrimal (Lippi & Cervellin, 2021; Soler-Rangel et al., 2020).

Gangguan sistem saraf yang ditimbulkan oleh infeksi virus rabies pada awalnya dicuga disebabkan oleh kematian sel saraf yang luas, tapi kemudian diketahui bahwa apoptosis sel neuron hanya terjadi pada infeksi strain virus dengan petogenesis yang rendah. Sehingga kemudian disebutkan bahwa gejala yang timbul, lebih mungkin disebabkan oleh disfungsi sel neuronal, yang dipicu oleh peningkatan produksi dari *Nitric Oxide* (NO) oleh *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada sel neuron dan makrofag. Peningkatan NO ini nantinya akan menyebabkan disfungsi mitokondria, yang berujung pada *axonal swelling*, sebuah kondisi patologis yang dikaitkan dengan gejala yang timbul dan menjelaskan proses munculnya gejala ensefalitis (Scott & Nel, 2021).

Manifestasi Klinis

Perjalanan penyakit Rabies terdiri dari 5 tahapan atau stadium, yaitu masa inkubasi, fase prodromal, fase neurologi akut, fase koma, dan kematian. Rabies memiliki masa inkubasi yang beragam, mulai hitungan hari hingga tahun, dimana pada 60% kasus terjadi dalam 1-3 bulan. Faktor yang mempengaruhi masa inkubasi diantaranya tingkat keparahan dan lokasi dari luka gigitan, jumlah dan jenis dari *strain* virus rabies, dan tingkat daya tahan tubuh penderita. Pada saat virus sudah memasuki SSP, akan timbul gejala awal seperti influenza, nyeri kepala, demam, muntah, diare, cepat marah dan sulit tidur yang berlangsung 2-10 hari. Sedangkan tanda prodromal yang spesifik adalah kesemutan, gatal, serta nyeri dan rasa panas seperti terbakar di tempat bekas gigitan, gejala ini muncul pada 30-70% pasien (Sudewi & Susilawathi, 2019).

Gejala klinis pada fase neurologi akut dibagi menjadi dua tipe, yaitu ensefalitik dan paralitik. Tipe ensefalitik adalah tipe yang tersering, yakni ditemukan pada sekitar 80% kasus, dimana pasien terlihat gelisah, marah-marah, mengamuk, dan agresif, yang biasanya diikuti dengan fase tenang. Tanda khas pada jenis ini adalah adanya hidrofobia, aerofobia, dan fotofobia. Sedangkan tipe paralitik terjadi pada 20% kasus rabies, dengan gejala awal yang menonjol adalah paralisis flaksid sejak awal gejala, selain itu bisa juga timbul fasikulasi pada otot, nyeri, dan gangguan sensoris. Pada fase lanjut akan timbul spasme, hidrofobia hingga kelemahan otot pernafasan. Koma dan kematian pada kasus rabies paling sering disebabkan oleh gangguan pusat pernafasan di batang otak, kelemahan otot pernafasan, dan aritmia jantung (Sudewi & Susilawathi, 2019).

Diagnosis

Rabies perlu dijadikan diagnosis banding pada setiap pasien dengan *acute progressive encephalitis*, tanpa memperhatikan ada atau tidaknya riwayat gigitan binatang. Penegakan diagnosis rabies membutuhkan pengambilan riwayat penyakit yang detail dengan kecurigaan yang tinggi, untuk setelah itu memulai proses penegakan diagnosis. Diagnosis rabies sendiri dapat ditegakkan antemortem dan postmortem (Sadia Hassaan et al., 2023).

Diagnosa definitif ante-mortem membutuhkan konfirmasi *direct* dan *indirect* keberadaan virus di air liur, serum, CSF, dan biopsi folikel rambut di tengkuk. *Direct fluorescent antibody* (DFA) dianggap sebagai *gold standard* dari diagnosis rabies, sedangkan alternatif pemeriksaan lain yang lebih *cost-effective* adalah *Direct rapid immunohistochemical test* (dRIT) dianggap memberikan hasil yang bisa diandalkan dengan spesifisitas dan sensitifitas mendekati DFA. Selain itu pemeriksaan *polymerase chain reaction* (RT-PCR) untuk RNA virus rabies dapat digunakan pada sampel air liur, folikel rambut, CSF dan urin (Riccardi et al., 2021; Sadia Hassaan et al., 2023; Sudewi & Susilawathi, 2019).

Diagnosa post-mortem ditegakkan setelah dideteksi virus rabies pada spesimen otak, baik dengan mikroskop elektron atau penemuan tanda patognomonik yaitu *Negri bodies* pada histologi. Lokasi tersering penemuan *Negri bodies* adalah sel piramidal hipokampus (*Ammon's horn*), ganglia basalis, sel purkinje serebelar, dan nucleus nervus kranialis di batang otak, walaupun sebenarnya bisa ditemukan pada hampir seluruh bagian otak (Riccardi et al., 2021; Sudewi & Susilawathi, 2019).

Pemeriksaan *neuroimaging* khususnya MRI dan EEG dapat membantu membedakan ensefalitis pada rabies dengan penyebab lain, dan evaluasi perluasan kerusakan pada serebral serta ada atau tidaknya lesi perdarahan atau odem (Riccardi et al., 2021).

Tatalaksana

Terapi farmakologis definitif untuk rabies hingga saat ini masih belum tersedia, jadi tatalaksana yang diberikan lebih kepada *post exposure prophylaxis* (PEP), dan jika gejala sudah muncul, dilakukan pemberian terapi suportif paliatif yang sesuai. Saat gigitan/exposure terjadi, terutama oleh hewan dengan kecurigaan terinfeksi rabies, penting untuk segera dilakukan PEP yang terdiri dari penanganan luka gigitan, pemberian vaksin anti rabies (VAR), dan pemberian serum anti rabies (SAR) (Sudewi & Susilawathi, 2019). Pembersihan luka segera dengan sabun dan air mengalir, deterjen, povidon iodine selama 15 menit dikatakan dapat mengurangi resiko perkembangan rabies. Tidak disarankan dilakukan

pelebaran luka karena dapat mempercepat penyebaran sentripetal dari virus. Pemberian antibiotik pada kecurigaan superinfeksi bakterial, dan pemberian anti tetanus juga disarankan (Riccardi et al., 2021).

Penerapan *Milwaukee protocol*, yaitu induksi *therapeutical coma* dan terapi antiviral juga tidak memberikan hasil yang diharapkan. Beberapa percobaan terapi dengan antivirus pernah dilakukan, tapi tantangan utama adalah kesulitan/kegagalan dari antivirus untuk mencapai level *in vivo* yang cukup dalam SSP untuk bisa aktif melawan virus rabies. Terapi kortikosteroid dan agen immunosupresif tidak disarankan karena dapat mengganggu *viral clearance* dan mempercepat perburukan gejala dan kematian (Lacy et al., 2024).

Referensi

- Guedri, K., Ramzan, Y., Awan, A. U., Fadhl, B. M., Ali, B., & Oreijah, M. (2024). Rabies-related brain disorders: transmission dynamics and epidemic management via educational campaigns and application of nanotechnology. *European Physical Journal Plus*, 139(1). <https://doi.org/10.1140/epjp/s13360-023-04796-3>
- Gulzar, M. W., Maqsood, R., Zain, M., Suleman, M., Rehman, T. U., Asif, S., Wadood, A., & Hussain, J. (2024). Beyond Fear: A Comprehensive Exploration of Rabies Virus and Its Implications. *Hosts and Viruses*, 11. <https://doi.org/10.17582/journal.hv/2024/11.9.19>
- Hanan Farihah, I., Dwi Juliardi NR, A., Ananda Audia Arsiaz, B., Nabila, C., & Anggrayani, P. (2022). Neuropathogenesis of Human Rabies. *KESANS: International Journal of Health and Science*, 1(4), 376-386. <https://doi.org/10.54543/kesans.v1i4.37>
- Hemachudha, P., & Hemachudha, T. (2021). Rabies: Presentation, case management and therapy. *Journal of the Neurological Sciences*, 424. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117413>
- Kumar, R. (2020). Understanding and managing acute encephalitis. In *F1000Research* (Vol. 9). F1000 Research Ltd. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20634.1>
- Lacy, M., Phasuk, N., & Scholand, S. J. (2024). Human Rabies Treatment—From Palliation to Promise. In *Viruses* (Vol. 16, Issue 1). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/v16010160>

- Lian, M., Hueffer, K., & Weltzin, M. M. (2022). Interactions between the rabies virus and nicotinic acetylcholine receptors: A potential role in rabies virus induced behavior modifications. In *Heliyon* (Vol. 8, Issue 9). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10434>
- Lippi, G., & Cervellin, G. (2021). Updates on rabies virus disease: Is evolution toward “zombie virus” a tangible threat? In *Acta Biomedica* (Vol. 92, Issue 1). Mattioli 1885. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i1.9153>
- Riccardi, N., Giacomelli, A., Antonello, R. M., Gobbi, F., & Angheben, A. (2021). Rabies in Europe: An epidemiological and clinical update. In *European Journal of Internal Medicine* (Vol. 88, pp. 15–20). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.04.010>
- Sadia Hassaan, Safiya Firoze, Adil Raza, Hiba Sami, & Siraj Ahmad. (2023). Rabies Encephalitis: A Disease Characterized By Complex Neuropathogenic Pathways and Diagnostic Difficulties. In *Viral and Fungal Infections of the Central Nervous System: A Microbiological Perspective* (pp. 185–203).
- Samad, A., Naveed, A., Nurul Alam, A., Atique, R., Muazzam, A., Anwar, B., Arshi Saeed, H., Zahra, M., Rana, T., & Hossain, Md. J. (2024). Brief Overview on Rabies: A Fatal and Preventable Virus. *Indonesian Health Journal*, 3(1), 162–170. <https://doi.org/10.58344/ihj.v3i1.383>
- Scott, T. P., & Nel, L. H. (2021). Lyssaviruses and the Fatal Encephalitic Disease Rabies. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.786953>
- Soler-Rangel, S., Jiménez-Restrepo, N., Nariño, D., & Rosselli, D. (2020). Rabies encephalitis and extra-neural manifestations in a patient bitten by a domestic cat. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 62. <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202062001>
- Song, Y., Wang, M., Jiang, H., Wang, Y., Zhu, L., Liu, N., Zhu, B., & Report, C. (2022). A Case of Atypical Rabies with Adams-Stokes Syndrome a case report. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2330205/v1>
- Sudewi, A. A. R., & Susilawathi, N. M. (2019). *Modul Neurinfeksi, Kelompok Studi Neuroinfeksi Perhimpunan Dokter Saraf Indonesia* (P. Sugianto, A. R. Ganiem, & B. Munir, Eds.). UB Press.
- Villamar, M. F., Smith, V. D., Smith, J. H., Wilson, D., & Nuovo, G. J. (2020). Rabies encephalitis presenting with new-onset refractory status epilepticus-Update. *Neurology: Clinical Practice*, 10(1), E1–E4. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000731>