

## LAPORAN KASUS: ENSEFALITIS ANTI RESEPTOR N-METHYL-D-ASPARTATE

### CASE REPORT: ENCEPHALITIS ANTI N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTORS

Shila Suryani<sup>1\*</sup>, Calcarina RF Wisudarti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Jendral Soedirman*

<sup>2</sup>*Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada*

#### ABSTRAK

**Latar belakang:** Ensefalitis anti reseptor N-Metil-D-Aspartat merupakan suatu penyakit autoimun dimana insidensinya masih jarang yang ditandai dengan sindrom neuropsikiatrik kompleks. Pada stadium berat dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas sehingga membutuhkan manajemen terapi intensif yang adekuat.

**Kasus:** 1) Laki-laki, 23 tahun terdiagnosa dengan ensefalitis NMDAR pada stadium lanjut di hari 10 masa rawatan. Pasien diberikan terapi *plasma exchange* tiga kali dan steroid, namun tidak respon kemudian diberikan rituximab, tapi tidak memberikan respon sesuai yang diharapkan. 2) Laki-laki 19 tahun terdiagnosa dengan ensefalitis NMDAR pada stadium lanjut dihari 7 masa rawatan. Pasien diberikan terapi *plasma exchange* sebanyak 7 kali dan steroid. Pasien menunjukkan respon perbaikan pada terapi plasma exchange ke tiga, pasien dapat disapih dari ventilator kemudian dipindahkan dari ICU.

**Kesimpulan:** Ensefalitis NMDAR pada stadium lanjut memerlukan perawatan intensif yang lama. Imunoterapi merupakan terapi lini pertama pada ensefalitis NMDAR. Pilihan imunoterapi pada kasus berat dapat diberikan *plasma exchange* dikombinasi dengan steroid. Diagnosa yang cepat serta inisiasi terapi dini dapat memberikan luaran yang lebih baik, mengurangi komplikasi infeksi nosokomial dan menurunkan lama rawatan di ICU.

**Kata Kunci :** Ensefalitis NMDAR, Imunoterapi, *Plasma Exchange*

#### ABSTRACT

**Background:** Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis is an autoimmune disease where the incidence is still rare which is characterized by complex neuropsychiatric syndrome. In severe stages, it can cause morbidity and mortality so it requires adequate intensive therapeutic management.

**Cases:** 1) Male, 23 years old diagnosed with NMDAR encephalitis at an advanced stage in 10 days of treatment. Patient was given plasma exchange therapy three times and steroids did not respond then given rituximab, did not respond as expected. 2) A 19-year-old male diagnosed with NMDAR encephalitis at an advanced stage on the 7th day of hospitalization. Patient was given plasma exchange therapy 7 times and steroids. The

patient showed an improved response to the third plasma exchange therapy, the patient could weaned from the ventilator and then transferred from the ICU.

**Conclusion:** NMDAR encephalitis at an advanced stage requires long intensive care. Immunotherapy is the first-line therapy for NMDAR encephalitis. Immunotherapy options in severe cases can be given plasma exchange in combination with steroids. Rapid diagnosis and early initiation of therapy can provide better outcomes, reduce complications of nosocomial infections and reduce length of stay in the ICU.

**Keyword:** Ensefalitis NMDAR, Imunoterapi, Plasma Exchange

---

Penulis Korespondensi :

Shila Suryani

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unsoed

Jl. Medika Purwokerto

Shila.suryani@unsoed.ac.id

## PENDAHULUAN

Ensepalitis anti reseptor N-Metil-D-Aspartat atau Ensefalitis NMDAR (*N-Methyl-D-Aspartate Receptor*) adalah suatu penyakit autoimun dimana antibodi IgG menyerang sub unit Glu N1/NR1 dari reseptor NMDA yang ditandai dengan sindrom neuropsikiatrik kompleks (Wang *et al.*, 2020). Penyakit ini merupakan suatu penyakit yang jarang dengan insidensi 1,5 per juta populasi pertahun dan baru ditemukan sekitar 12 tahun yang lalu. Manifestasi klinis yang timbul bervariasi tergantung dari derajat keparahan penyakit. Pada stadium berat pasien dapat terjadi koma, kejang yang terus menerus, instabilitas otonom dan hipoventilasi yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas. Ensefalitis NMDAR diicetuskan oleh tumor (tersering tumor ovarium) dan virus herpes simpleks (Dalmau *et al.*, 2019), (Barry *et al.*, 2015).

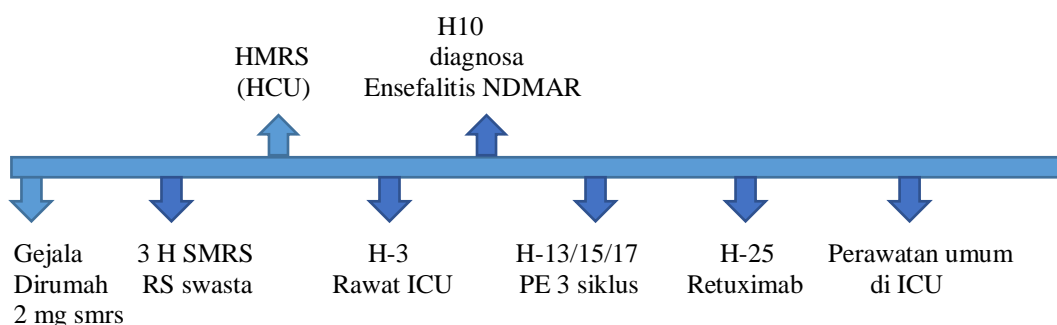
Ensefalitis NMDAR sering terdiagnosa pada stadium yang sudah lanjut sehingga 75% pasien ini membutuhkan manajemen perawatan intensif karena bersifat letal. Perawatan intensif yang lama juga memiliki risiko pasien mendapatkan infeksi nosokomial dan peningkatan biaya perawatan, oleh karena itu menjadi suatu tantangan bagi para intensivis dalam memberikan terapi dan perawatan pasien dengan penyakit ini terutama jika pasien dengan stadium berat dimana terjadi kejang terus menerus, instabilitas otonom yang dapat menyebabkan kematian (Zhang *et al.*, 2019), (Maneta and Garcia, 2014).

## Kasus 1

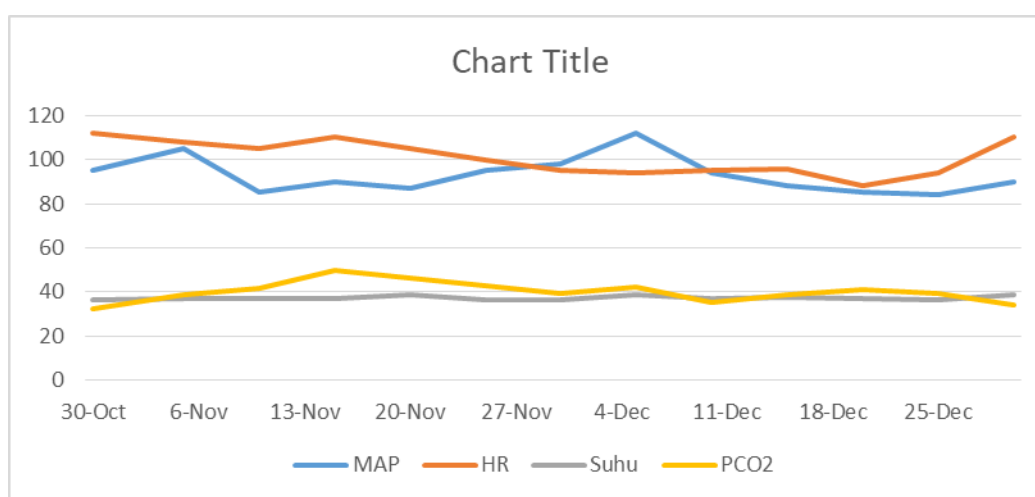
Laki-laki 22 tahun datang ke RS swasta dengan keluhan nyeri kepala sejak 2 minggu SMRS dan semakin memberat. Menurut keluarga, pasien juga mengalami emosi yang tidak stabil dan sering berbicara sendiri. Pasien pernah didiagnosa COVID-19 ringan 5 bulan sebelumnya. Pasien dilakukan pemeriksaan *head CtScan* dengan hasil tidak ada kelainan. Diketahui masa rawatan pasien mengalami kejang, timbul gerakan involunter,

dan tidak dapat berkomunikasi, kemudian dirujuk ke RSUP. Pada saat datang pasien tidak kejang, namun dijumpai diskinesia wajah dan ekstremitas, pasien kemudian dirawat di HCU. Selama di HCU pasien kejang intermiten selama 5-10 menit, kejang, diskinesia area wajah dan ekstremitas atas, berkurang dengan pemberian phenytoin 100 mg/8 jam, midazolam 0,01 mg/kgbb/jam dan diazepam 5 mg tiap kejang. Dilakukan pemeriksaan Head CTScan ulang, MRI dan laboratorium lengkap. Hasil Ct Scan didapatkan edema serebri, hasil laboratorium didapatkan IgG anti rubella dan IgG anti CMV +. Pasien mendapatkan terapi acyclovir 800 mg/6jam, cefepime 1 gr/12 jam, methyl prednisolone 250 mg/6 jam, mannitol 125 cc/6 jam. Tiga hari perawatan di HCU kejang semakin sering dan tidak dapat dihentikan dan alih rawat ke ICU.

Pasien diberikan berbagai regimen terapi anti kejang seperti midazolam, fentanyl, propofol titrasi, dexmedetomidine, hingga rocuronium. kontrol jalan nafas ventilasi dengan pipa endotrakhea dan ventilasi mekanik. Kejang berkurang namun pasien masih diskinesia pada wajah, oral, mata, dan tangan sesekali opistotonus. Terapi lain dilanjutkan. Pasien dilakukan Analisa *Liquor Cerebro Spinal* (LCS) dan ditemukan antibodi reseptor NMDA. Pasien dilakukan terapi plasma *exchange* (TPE), setelah 3 kali dievaluasi tidak respon dan setelah itu diberikan rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>. Pasien tidak respon terhadap TPE dan Rituximab, terapi lain dilanjutkan dan terapi terhadap komplikasi lain yang timbul karena perawatan lama. Gambar dibawah ini adalah perjalanan penyakit pasien selama dirawat.



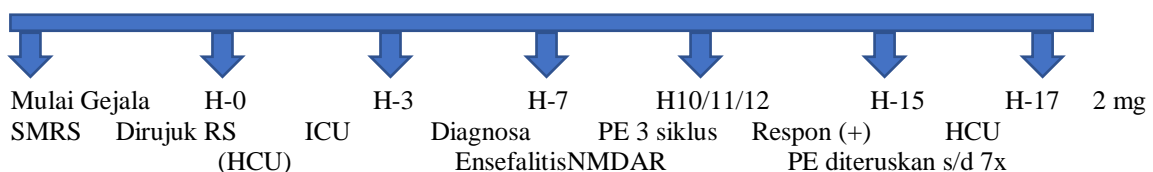
**Gambar 1.** Lini masa perawatan penyakit kasus 1



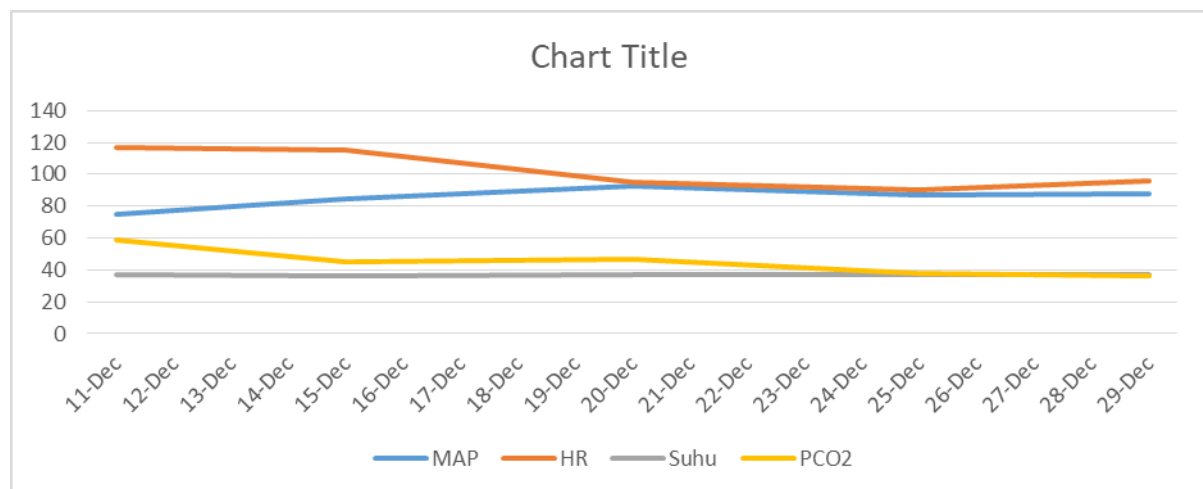
**Gambar 2.** Hemodinamik, suhu dan PCO<sub>2</sub> pasien 1

## Kasus 2

Laki-laki 19 tahun dirujuk dari rumah sakit swasta ke RSUP dengan suspek meningo ensefalitis dd GMO (Gangguan Mental Organik). Dua minggu sebelum masuk rumah sakit swasta pasien mengalami gangguan komunikasi, bingung, dan gangguan emosi. Pasien dirawat selama 2 hari di RS swasta, sudah tidak kejang, namun masih mengalami gangguan komunikasi. Satu minggu sebelum masuk RSUP keluhan memberat, kejang, pasien dibawa kembali ke RS swasta. Di lakukan *Head CTScan* dengan hasil pembengkakan otak. HMRS pasien dirujuk ke RSUP dengan kondisi delirium, tidak dapat diajak berkomunikasi, terdapat gerakan involunter pada ekstremitas atas terutama kiri. Riwayat penyakit sebelumnya disangkal. Dirawat di HCU selama 3 hari, Dilakukan MRI dengan hasil tidak tampak kelainan. Pasien mendapat terapi methylprednisolone 250 mg/6 jam, acyclovir 5x800 mg, haloperidol 5 mg/12 jam. Diskinesia memberat terjadi desaturasi, pasien alih rawat ke ICU, terapi ditambahkan phenytoin 100 mg/8 jam, midazolam titrasi dan propofol titrasi. Pada hari keempat rawatan ICU propofol diganti dexmedetomidine. Pasien terdiagnosa ensefalitis NMDAR pada H-7 kemudian direncanakan TPE sebanyak 7x dengan volume *exchange* 1600-1800 ml. Pasien menunjukkan perbaikan pada evaluasi TPE ke 3, TPE dilanjutkan hingga TPE ke tujuh. Pasien dilakukan PDT pada H-10, sedasi diturunkan, dilakukan penyapihan ventilator. Pasien dapat dipindahkan ke ruang HCU LOC 1 pada H-25.



**Gambar 3.** Lini masa perawatan kasus 2



**Gambar 4.** Hemodinamik, suhu, dan PCO2 pasien 2

## PEMBAHASAN

NMDA-R merupakan suatu reseptor glutamate ionotropik yang bekerja di presinaptik dan post sianptik yang berfungsi untuk regulasi transmisi sinaptik, maturasi neuronal, dan *brain plasticity* (Maneta and Garcia, 2014). Patogenesis disfungsi dari NMDAR dan sistem glutaminergik diduga sebelumnya menyerupai patogenesis pada skizoprenia dimana *phencyclidine* dan ketamine bertindak sebagai antagonis dari NMDAR (Wang *et al.*, 2020). Sementara itu, teori yang diungkapkan Dalmau dkk. menyebutkan bahwa ensefalitis NMDAR merupakan suatu penyakit neuro inflamatori dikarenakan adanya autoantibodi (IgG) yang menyerang sub unit glutamat nira (GluN1) dari reseptor NMDA. Inflamasi terjadi dalam dua stadium. Stadium pertama berlangsung kurang lebih tiga bulan, pada stadium ini terjadi infiltrasi sel B, sel plasma, CD4, sel T, dan sel CD8T di otak disertai aktivasi dari microglial, deposit IgG tanpa atau sedikit terjadi kehilangan neuronal. Stadium kedua berlangsung selama 6 bulan atau lebih, pada stadium ini terjadi pemulihan, dimana sebagian gejala menghilang, namun perubahan perilaku, gangguan kognitif, memori menetap (Dalmau *et al.*, 2019).

Antagonis NMDAR akan memblok reseptor di presinaptik GABAergik interneuron di thalamus dan korteks frontal menyebabkan penurunan pelepasan GABA sehingga terjadi disinhibisi dari transmisi glutamatergik di postsinaptik dan pelepasan glutamate yang berlebih di korteks prefrontal (Iizuka *et al.*, 2008). Hipofungsi dari NMDAR memicu terjadi disregulasi dari dopaminergik dan aktivitas berlebih dari glutamate sehingga menyebabkan katatonia. Pada ensefalitis NMDAR juga terjadi hipoventilasi yang disebabkan oleh adanya disrupsi dari subunit NR1 dari reseptor NMDA (Wang *et al.*, 2020), (Maneta and Garcia, 2014).

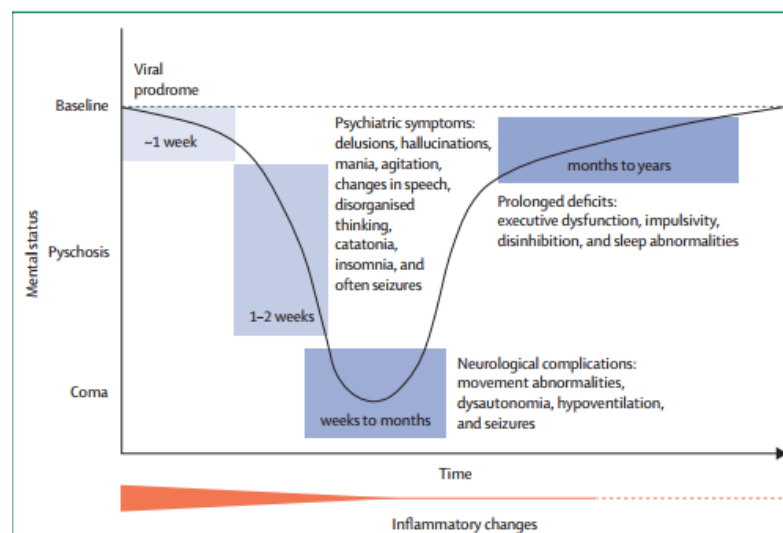
Reseptor NMDA banyak terdapat di area frontotemporal, sehingga menyebabkan atrofi pada area tersebut yang bersifat reversibel. Manifestasi klinis dari hal tersebut adalah adanya gangguan perilaku, kesulitan mengingat dan belajar. Tingginya titer antibodi dalam tubuh berkorelasi dengan berat ringanya manifestasi yang timbul (Wang *et al.*, 2020) (Iizuka *et al.*, 2008).

Secara umum penyakit ini banyak terjadi pada perempuan dengan rentang usia < 1thn – 85 tahun dengan median 21 tahun. Presentasi klinis yang muncul dibagi menjadi tiga stadium, yaitu awal, pertengahan, dan lanjut. Gejala klinis pada stadium awal adalah gejala infeksi virus pada umumnya *flu-like symptoms* (sakit kepala, demam, mual), dapat juga terjadi kejang, namun tidak terus menerus. Kemudian berlanjut ke stadium pertengahan, pasien mengalami gejala psikiatri seperti perubahan perilaku, psikosis, gangguan memori, insomnia, cemas, delusi, halusinasi visual dan auditori, serta gangguan berbicara. Pada stadium lanjut terjadi pergerakan abnormal (katatonia, rigiditi, distonia, diskinesia), kejang yang terus menerus, instabilitas otonom, penurunan kesadaran hingga koma (Dalmau *et al.*, 2019), (Maneta and Garcia, 2014). Dalam suatu studi kohort gejala yang paling sering pada pasien dewasa dibandingkan anak-anak adalah gangguan kognisi dan perilaku, dan pergerakan abnormal (diskinesia orofasial, khoreoatetosis) (Titulaer *et al.*, 2013).

*Facial dyskinesias* (mulut, lidah, wajah), khorea, atetosis, distonia, myoritmia, opistotonus, balismus, bleparospasme, krisis okulogirik, dan gambaran kejang lain pada ekstremitas dan tubuh akibat diskinesia atau kejang yang terjadi terus menerus dapat mengakibatkan gangguan respirasi, cedera pada lidah, gigi, dan bibir. Hal ini terjadi pada kasus pertama dibanding kasus kedua dan meningkatkan risiko terjadinya disinkroni yang

dapat meningkatkan PCO<sub>2</sub>, Karena itu diperlukan kombinasi berbagai terapi sedatif/anti konvulsi.

Selain karena disinkroni, peningkatan PCO<sub>2</sub> pada stadium lanjut disebabkan oleh sindrom hipoventilasi. Retensi CO<sub>2</sub> dapat mengakibatkan gangguan asam basa dan penurunan kesadaran (Barry *et al.*, 2015). Hal ini terjadi pada kasus dua dimana derajat diskinesia dan kejang tidak dominan, namun pasien mengalami penurunan kesadaran, hipoventilasi dan retensi CO<sub>2</sub>, sehingga membutuhkan manajemen ventilasi yang berbeda disbanding kasus satu. Dikatakan juga 5% pasien ensefalitis NMDAR terjadi gangguan demyelinating seperti gangguan neuromyelitis spektrum optik (Dalmau *et al.*, 2019). Gambaran klinis menurut perjalanan waktu dapat dilihat pada gambar 5 dibawah ini.



**Gambar 5.** Gambaran Klinis berdasarkan waktu perjalanan Ensefalitis NMDAR (Dalmau *et al.*, 2019).

Diagnosis penyakit ini pada stadium awal dan pertengahan relatif sulit karena manifestasi yang muncul sangat umum seperti gangguan psikiatri lain, karena itu pasien lebih dulu didiagnosis dengan gangguan mental organik (GMO). Secara patologis dan imunologis, antibodi NMDAR disintesis secara sistemik dan masuk ke LCS dan mampu melewati *Blood Brain Barrier* (BBB) sehingga pada pemeriksaan MRI dapat terlihat tanda-tanda inflamasi atau dijumpai pleusitosis pada LCS (Dalmau *et al.*, 2019). Namun banyak kasus termasuk kedua kasus diatas memberikan gambaran CT-Scan dan MRI normal. Diagnosis pasti dari ensefalitis NMDAR adalah ditemukannya antibody (IgG) yang menyerang reseptor GluN1 pada analisa LCS (Graus *et al.*, 2016). Kriteria diagnostik ensefalitis NMDAR dapat dilihat pada tabel 1 dibawah ini.

**Tabel 1.** Kriteria Diagnosis Ensefalitis NMDAR (Dalmau *et al.*, 2019)

Probabel	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Onset Cepat (&lt;3bulan) dari sedikitnya 4 dari 6 gejala mayor dibawah ini : <ul style="list-style-type: none"> <li>● Perilaku abnormal/difungsi kognitif</li> <li>● Gangguan berbicara</li> <li>● Gerakan abnormal (diskinesia,rigidity,korea,katatonia)</li> <li>● Kejang</li> </ul> </li> </ul>
----------	---

---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penurunan kesadaran</li> <li>• Disfungsi otonom atau sentral hipoventilasi</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Minimal 1 dari hasil laboratorium sbb :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abnormal EEG (focal/diffuse slow disorganised activity/epileptic activity/extremedeltabrush)</li> <li>• Pleusitosis /oligoclonal bands pada LCS</li> </ul> </li> <li>○ 3 gejala klinis + teratoma</li> <li>○ Riwayat baru ensefalitis penyebab lain disingkirkan</li> </ul>
Definitif	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Satu/lebih gejala mayor +antibody IgG GluN1 pada LCS, jika pada serum (tes konfirmasi:live neuron/ tissue immune histochemistry, cell-based assay)</li> <li>○ Riwayat baruensefalitis penyebab lain disingkirkan.</li> </ul>

---

Kedua kasus diatas diagnosis ditegakkan secara definitif, dijumpai adanya antibodi IgG GluN1 pada LCS. Penegakkan diagnosis pada kasus satu lebih lama dibandingkan dengan kasus dua. Hal ini dikarenakan kasus ensefalitis NMDAR masih jarang terjadi, sehingga membutuhkan waktu untuk menyingkirkan penyebab lain. Jarak waktu terjadinya kasus satu dan dua singkat, sehingga langsung dilakukan pemeriksaan LCS.

Terapi lini pertama dari ensefalitis NMDAR adalah imunoterapi (steroid, IVIg, atau *plasma exchange*). Terapi lini kedua menggunakan rituximab atau siklofosfamid. Terapi lini kedua diberikan jika pasien tidak respon pada terapi lini pertama atau dapat juga sebagai kombinasi dengan terapi lini pertama. Pada pasien yang refrakter atau tidak respon pada terapi lini pertama dan kedua dapat diberikan terapi lini ketiga menggunakan bortezomib (proteasome inhibitor) atau tocilizumab (IL-6 reseptor antagonis ) (Dalmau *et al.*, 2019).

Imunoterapi yang diberikan pada kedua kasus ini adalah steroid kemudian dilanjutkan dengan TPE. Pilihan pertam dari ketiga imunoterapi ini masih kontroversial, guideline ASFA 2016 menyebutkan bahwa steroid merupakan pilihan pertama, jika setelah pemberian 1 g selama 5 hari gagal dilanjutkan dengan TPE atau IVIg(Jiang *et al.*, 2019). Hasil yang berbeda didapatkan oleh Zhang dkk, yang menyebutkan TPE lebih efektif pada pasien dengan gejala berat dibandingkan non TPE (IVIg dan steroid). Pada pasien refrakter dapat diberikan kombinasi TPE dengan IVIg (Zhang *et al.*, 2019). TPE merupakan suatu metoda terapi yang telah direkomendasikan oleh ASFA (*American Society of Apheresis*) untuk terapi penyakit yang disebabkan autoimun (kategori 1), salah satunya adalah ensefalitis NMDAR TPE diberikan sebanyak 5-6 kali dengan volue exchange 1-1,5 kali dari total plasma volume dengan rentang per sesi 24-48 jam (Jiang *et al.*, 2019) .

Pada kasus satu, setelah TPE ketiga dilakukan evaluasi dengan hasil tidak respon terhadap terapi, kemudian dilanjutkan dengan pemberian rituximab satu kali, namun tidak memberikan respon seperti yang diharapkan. Berbeda dengan kasus dua, pasien menunjukkan respon terapi berupa berkurangnya gejala diskinesia dan hipoventilasi sehingga TPE dilanjutkan hingga ketujuh. Perbedaan respon terapi ini kemungkinan dipengaruhi oleh waktu inisiasi terapi. Dari lini masa perjalanan penyakit pasien dapat dilihat waktu untuk mengakkan diagnosis dan inisiasi imunoterapi kasus satu lebih lama dibandingkan kasus 2.

Retuximab merupakan terapi lini kedua, dimana terapi ini diberikan jika pasien tidak respon atau terjadi refrakter setelah terapi lini pertama. Retuximab bekerja secara langsung antigen CD20 di permukaan dari limfosit B, mengurangi kematangan dari sel B

yang di sekresikan. Selain itu rituximab juga mengganggu memori antibodi memproduksi sel B (Hallowell *et al.*, 2017). Thaler dan kawan-kawan dalam penelitiannya mendapatkan pemberian terapi lini pertama yang dilanjutkan dengan rituximab memberikan luaran yang lebih baik pada pasien NMDAR ensefalitis (Thaler *et al.*, 2021). Hasil yang berbeda didapatkan pada penelitian Titulaer dkk yang menyebutkan bahwa pemberian terapi lini dua (rituximab) pada pasien yang tidak respon imunoterapi atau pasien refrakter secara statistik tidak ada perbedaan dimana luaran neurologis pasien akan buruk (Titulaer *et al.*, 2013).

Sesuai dengan rekomendasi ASFA, pilihan pertama imunoterapi adalah steroid. Walaupun beberapa studi menyebutkan efikasi pemberian steroid lebih rendah dibandingkan TPE, namun steroid dapat menjadi pilihan jika TPE dan IVIg belum tersedia pada kasus keterlambatan diagnosis atau tidak respon dengan TPE maupun IVIg (Türkdoğan *et al.*, 2014). Seperti pada kedua kasus diatas sebelum diberikan TPE pasien diberikan methyl prednisolone 1000 mg/hari. Steroid dapat juga diberikan kombinasi dengan TPE dan IVIg untuk meningkatkan luaran. Hal yang harus dimonitoring pada penggunaan steroid dosis tinggi adalah meningkatnya risiko terjadi infeksi pada pasien ensefalitis NMDAR, mengingat perawatan pasien ini membutuhkan masa rawatan yang lama. Infeksi yang biasa terjadi adalah pneumonia dan ISK (Wang *et al.*, 2021).

Menejemen lain yang juga penting pada pasien ini adalah pengaturan ventilasi mekanik agar tidak terjadi disinkroni dan retensi CO<sub>2</sub>, kontrol kejang/gerakan involunter, pencegahan infeksi sekunder, dan pemberian nutrisi yang adekuat. Pemberian sedatif/anti kejang pada pasien ini variatif tergantung dari respon pasien. Benzodiazepine merupakan pilihan terapi pada ensefalitis NMDAR, terutama untuk mengatasi katatonik. Pada pasien satu karena kejang dan diskinesia lebih berat, selain diberikan benzodiazepine (midazolam) juga menggunakan propofol, dexmedetomidine, hingga rocuronium, karena itu diperlukan pemantauan skor sedasi yang rutin. Pemberian sedasi yang terlalu dalam juga dapat memicu timbulnya eksaserbasi gejala motorik (Wang *et al.*, 2020). *Electro Convulsive Therapy* (ECT) dapat diberikan jika katatonik tidak respon terhadap terapi benzodiazepine. Menurut Watkins dkk ECT dapat meningkatkan sub unit NR2A dan NR2B pada hewan coba (Watkins *et al.*, 1998). namun terapi ini dapat menimbulkan komplikasi berupa bradikardi, hipotensi dan asistol (Dalmau *et al.*, 2019).

## SIMPULAN

Ensefalitis NMDAR merupakan suatu penyakit autoimun yang menyerang reseptor NMDA yang ditandai dengan sindroma neuropsikiatrik kompleks. Luarannya pasien dengan penyakit ini dipengaruhi oleh dua faktor, yaitu stadium keparahan penyakit dan kecepatan dalam mendiagnosis sehingga inisiasi pemberian imunoterapi dapat dilakukan sedini mungkin. Masa perjalanan penyakit lama menyebabkan pasien dirawat di rumah sakit dalam waktu yang lama, karena itu selain terapi kausatif diperlukan juga perawatan umum yang baik guna mengurangi risiko infeksi nosokomial yang dapat menyebabkan mortalitas dan morbiditas.



**REFERENSI**

- Barry, H., Byrne, S., Barrett, E., Murphy, K.C., Cotter, D.R., 2015. Anti- N -methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment . *BJPsych Bull* 39, 19–23. <https://doi.org/10.1192/pb.bp.113.045518>
- Dalmau, J., Armangué, T., Planagumà, J., Radosevic, M., Mannara, F., Leypoldt, F., Geis, C., Lancaster, E., Titulaer, M.J., Rosenfeld, M.R., Graus, F., 2019. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
- Graus, F., Titulaer, M.J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C.G., Cellucci, T., Cortese, I., Dale, R.C., Gelfand, J.M., Geschwind, M., Glaser, C.A., Honnorat, J., Höftberger, R., Iizuka, T., Irani, S.R., Lancaster, E., Leypoldt, F., Prüss, H., Rae-Grant, A., Reindl, M., Rosenfeld, M.R., Rostásy, K., Saiz, A., Venkatesan, A., Vincent, A., Wandinger, K.P., Waters, P., Dalmau, J., 2016. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
- Hallowell, S., Tebedge, E., Oates, M., Hand, E., 2017. Rituximab for Treatment of Refractory Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a Pediatric Patient. *J Pediatr Pharmacol Ther* 22, 118–123. <https://doi.org/10.583/1551-6776-22.2.118>
- Iizuka, T., Sakai, F., Ide, T., Monzen, T., Yoshii, S., Iigaya, M., Suzuki, K., Lynch, D.R., Suzuki, N., Hata, T., Dalmau, J., 2008. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 70, 504–511. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000278388.90370.c3>
- Jiang, Y., Tian, X., Gu, Y., Li, F., Wang, X., 2019. Application of plasma exchange in steroid-reponsive encephalopathy. *Front Immunol*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00324>
- Maneta, E., Garcia, G., 2014. Psychiatric Manifestations of Anti-NMDA Receptor Encephalitis: Neurobiological Underpinnings and Differential Diagnostic Implications, *Psychosomatics*.
- Thaler, F.S., Zimmermann, L., Kammermeier, S., Strippel, C., Ringelstein, M., Kraft, A., Sühs, K.W., Wickel, J., Geis, C., Markewitz, R., Urbanek, C., Sommer, C., Doppler, K., Penner, L., Lewerenz, J., Rößling, R., Finke, C., Prüss, H., Melzer, N., Wandinger, K.P., Leypoldt, F., Kämpfel, T., 2021. Rituximab Treatment and Long-term Outcome of Patients With Autoimmune Encephalitis: Real-world Evidence From the GENERATE Registry. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 8. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001088>
- Titulaer, M.J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., Honig, L.S., Benseler, S.M., Kawachi, I., Martinez-Hernandez, E., Aguilar, E., Gresa-Arribas, N., Ryan-Flanagan, N., Torrents, A., Saiz, A., Rosenfeld, M.R., Balice-Gordon, R., Graus, F., Dalmau, J., 2013. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study. *Lancet Neurol* 12, 157–165. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
- Türkdoğan, D., Oregul, A.C., Zaimoğlu, S., Ekinci, G., 2014. Anti-N-Methyl-d-Aspartate (Anti-NMDA) receptor encephalitis: Rapid and sustained clinical improvement with steroid therapy starting in the late phase. *J Child Neurol* 29, 684–687. <https://doi.org/10.1177/0883073813520497>

- 
- Wang, J., Lin, J., Wang, M., Meng, Z., Zhou, D., Li, J., 2021. High Dose Steroids as First-Line Treatment Increased the Risk of In-Hospital Infections in Patients With Anti-NMDAR Encephalitis. *Front Immunol* 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.774664>
- Wang, W., Zhang, L., Chi, X.S., He, L., Zhou, D., Li, J.M., 2020. Psychiatric Symptoms of Patients With Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Front Neurol* 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01330>
- Watkins, C.J., Pei, Q., Newberry, N.R., 1998. Differential effects of electroconvulsive shock on the glutamate receptor mRNAs for NR2A, NR2B and mGluR5b. *Molecular Brain Research* 61, 108–113. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(98\)00211-3](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(98)00211-3)
- Zhang, Y., Liu, G., Jiang, M., Chen, W., Su, Y., 2019. Efficacy of Therapeutic Plasma Exchange in Patients with Severe Refractory Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Neurotherapeutics* 16, 828–837. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00725-4>