

EEG sebagai alat bantu diagnosis pada ensefalopati sepsis

EEG as a diagnostic tool in sepsis-associated encephalopathy

Luhur Budi Adhiapto*, Indarwati Setyaningsih**, Ahmad Asmedi**

*SMF Saraf RSA RSUD Kardinah, Kota Tegal, Jawa Tengah

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta/ RSUP Dr Sardjito

ABSTRACT

Keywords:
EEG, sepsis-associated encephalopathy, diagnosis

Sepsis-associated encephalopathy is a diffuse cerebral dysfunction resulting from a systemic inflammatory response to sepsis. Diagnosing sepsis-associated encephalopathy remains challenging because existing examination methods, such as clinical profiles, laboratory biomarkers, and head computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), have debatable sensitivity and specificity. Several EEG patterns in sepsis-associated encephalopathy include background rhythm slowing (theta and delta), burst suppression, triphasic waves, and periodic epileptiform discharges (PEDs). Electroencephalogram (EEG) has proven to have high sensitivity in detecting sepsis-associated encephalopathy from an early stage, even when neurological examination does not show significant abnormalities. EEG examination is a non-invasive method that is easy, inexpensive, and more widely available than other methods. Nevertheless, EEG cannot be used as a single diagnostic tool and needs to be combined with clinical parameters, laboratory biomarkers, and brain imaging to obtain accurate diagnosis.

ABSTRAK

Kata kunci:
EEG, ensefalopati sepsis, diagnosis

Ensefalopati sepsis merupakan disfungsi serebral difus akibat respons inflamasi sistemik terhadap kondisi sepsis. Diagnosis ensefalopati sepsis masih menjadi tantangan karena metode pemeriksaan yang ada, seperti profil klinis, biomarker laboratorium, serta pencitraan computed tomography-scan (CT-scan) atau magnetic resonance imaging (MRI) kepala, memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang masih diperdebatkan. Beberapa pola electroencephalogram (EEG) pada ensefalopati sepsis meliputi perlambatan irama dasar (theta dan delta), burst suppression, gelombang trifasik, serta periodic epileptiform discharges (PEDs). EEG terbukti memiliki sensitivitas tinggi dalam mendeteksi ensefalopati sepsis sejak tahap awal, bahkan ketika pemeriksaan neurologis belum menunjukkan abnormalitas signifikan. Pemeriksaan EEG merupakan metode noninvasif yang mudah, murah, serta lebih banyak tersedia dibandingkan metode lainnya. Meskipun demikian, EEG tidak dapat digunakan sebagai alat diagnostik tunggal dan perlu dikombinasikan dengan parameter klinis, biomarker laboratorium, serta pencitraan otak untuk mendapatkan diagnosis yang lebih akurat.

Correspondence:
adhi.apto@gmail.com

PENDAHULUAN

Ensefalopati digambarkan sebagai perubahan dalam perhatian, kognisi, atau kesadaran secara umum, yang mencakup berbagai tingkat keparahan. Salah satu ensefalopati yang paling banyak ditemui pada pasien intensif adalah ensefalopati sepsis yaitu sebesar 70% pasien pada penelitian yang dilakukan di Cina.¹ Pada penelitian lain, ensefalopati sepsis di Asia Pasifik berkisar antara 120–1.600 per 100.000, dengan angka kematian terkait ensefalopati sepsis mencapai 35%, lebih tinggi daripada negara barat.² Pada literatur lain dikatakan, angka kejadian ensefalopati sepsis 30,29% dengan angka kematian 11,56–49% bahkan prevalensi terjadinya ensefalopati sepsis lebih tinggi mencapai 9–71% pasien dengan sepsis berat.^{3,4}

Ensefalopati sepsis adalah disfungsi serebral difus yang disebabkan oleh respons inflamasi sistemik terhadap sepsis dan dapat terjadi pada setiap tahap sepsis, dan diawali dengan gejala penurunan status mental.¹ Ensefalopati sepsis merupakan sindrom klinis yang memiliki banyak penyebab potensial, mencakup perubahan status mental akibat gangguan otak global.³

Ensefalopati sepsis mempunyai manifestasi klinis beragam dengan gejala perubahan akut pada status mental (misalnya, kurang perhatian, disorientasi, agitasi, mengantuk, pingsan, koma) merupakan manifestasi pertama.⁴ Penelitian Mizuguchi *et al.* menjelaskan bahwa pemeriksaan *neuron specific enolase* (NSE) dan $S100\beta$ bersama dengan profil klinis menjadi dasar untuk diagnosis awal ensefalopati sepsis, akan tetapi pemeriksaan ini dinilai mahal dan spesifitasnya masih menjadi kontroversi.^{5,6}

Penelitian Piva *et al.* mendapatkan hasil bahwa pola *electroencephalogram* (EEG) pada awal ensefalopati sepsis ditemukan gelombang dasar yang melambat.⁷ Hal tersebut sesuai dengan pernyataan Young⁸ yang menyatakan bahwa gambaran pola EEG abnormal dapat menjadi panduan klinisi untuk mendiagnosis ensefalopati sepsis. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji lebih dalam mengenai gambaran EEG abnormal pada ensefalopati sepsis.

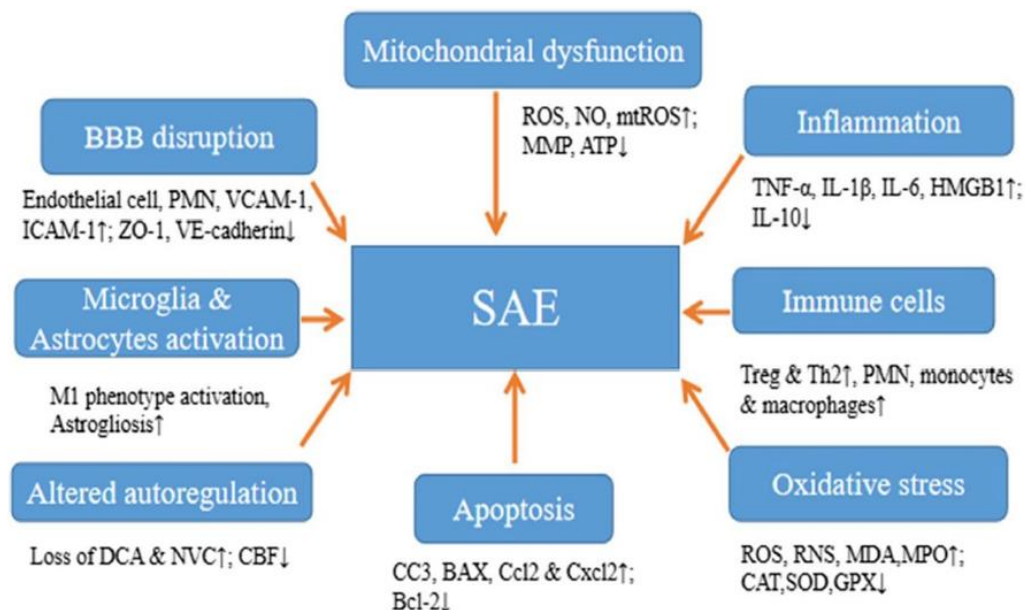
PEMBAHASAN

Patofisiologi ensefalopati sepsis

Ensefalopati sepsis merupakan respons inflamasi terhadap infeksi sistemik yang diinduksi sepsis. Selama kaskade inflamasi, fibrinolisis yang terganggu mengaktifkan jalur prokoagulan, sehingga mengakibatkan pengendapan fibrin yang berlebihan. Hal ini mengurangi aktivitas protein C yang teraktivasi, antitrombin, dan penghambat faktor jaringan, yang menyebabkan trombosis mikrosirkulasi melalui gangguan jalur antikoagulan dan hipoperfusi jaringan.

Hipotensi arteri, penurunan deformabilitas eritrosit, dan kerusakan mitokondria yang diinduksi stres oksidatif juga berkontribusi terhadap gangguan oksigenasi jaringan.⁹ Neuroinflamasi dan stres oksidatif menyebabkan hipoperfusi jaringan melalui hilangnya integritas penghalang endotel serebral, yang mengakibatkan kematian terprogram sel dan kerusakan organ akhir.^{10,11} Faktor-faktor yang terlibat dalam patofisiologi ensefalopati sepsis disajikan pada

Gambar 1.



Gambar 1. Patofisiologi ensefalopati sepsis.¹¹

Diagnosis ensefalopati sepsis

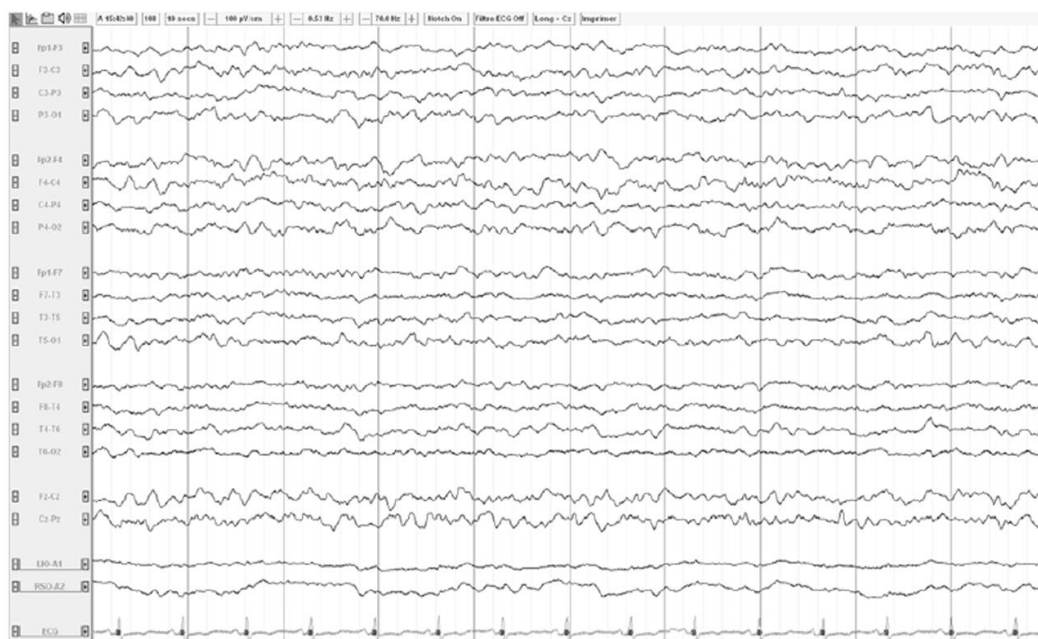
Diagnosis ensefalopati sepsis memerlukan identifikasi disfungsi otak, yang terutama bergantung pada pemeriksaan indikator elektrofisiologi dan biokimia klinis. Dalam praktik klinis, skor *Glasgow coma scale* (GCS), *confusion assessment method for the intensive care unit* (CAM-ICU), *Sequential Organ Failure Assesment* (SOFA), *Quick SOFA* (qSOFA), serta perubahan status mental sering digunakan untuk menentukan kecenderungan ensefalopati sepsis.¹² Selain itu, *computed tomography-scan* (CT-scan) kranial, *magnetic resonance imaging* (MRI), dan EEG sering digunakan sebagai alat bantu untuk diagnosis ensefalopati sepsis.¹³ Meskipun CT-scan dan MRI kurang spesifik, keduanya dapat menyingkirkan disfungsi otak yang disebabkan oleh hal lain. Baru-baru ini, bukti dari studi MRI menunjukkan pola kerusakan otak heterogen pada pasien dengan ensefalopati sepsis akut termasuk lesi iskemik, hiperintensitas *white matter*, edema, atrofi otak, perdarahan fokal, dan perubahan volume otak.¹⁴ Dibandingkan dengan CT-scan dan MRI, EEG dapat digunakan sebagai alat yang sensitif untuk diagnosis ensefalopati sepsis, terutama pada tahap awal.⁸ EEG pasien dengan ensefalopati sepsis menunjukkan retardasi progresif tentang tingkat kesadaran melalui gelombang theta, delta, atau gelombang trifasik, *burst suppression*, dan *periodic epileptiform discharges* (PEDs).¹⁵

Gambaran EEG perlambatan irama dasar pada ensefalopati sepsis

Pada kasus ensefalopati sepsis, perlambatan

frekuensi latar belakang merupakan temuan EEG yang umum dan dikaitkan dengan penampakan klinis berupa gangguan perhatian hingga kesadaran. Perubahan awal pada ensefalopati ringan umumnya mencakup perlambatan ritme dominan posterior dan penurunan aktivitas beta di daerah frontal. Kecuali dalam kasus yang terkait dengan benzodiazepin atau barbiturat, aktivitas beta yang cepat melimpah. Ketika ensefalopati bertambah berat, terjadi peningkatan aktivitas theta dan delta yang mengidentifikasi adanya disfungsi serebral global. Hal ini dapat terjadi secara intermiten dan kemudian berkembang menjadi lebih berkelanjutan seiring dengan meningkatnya tingkat keparahan.¹⁶

Pada pasien koma, aktivitas delta mendominasi serta menjadi lebih kontinu dan lambat saat koma semakin dalam. Prevalensi gelombang delta 30–60% dan gelombang theta 10–50% pada pasien dengan ensefalopati.⁸ Gelombang yang muncul biasanya *general* simetris dengan penurunan amplitudo yang kemunculannya dikaitkan dengan proses disfungsi kortikal sampai disfungsi subkortikal akibat kerusakan neuronal karena aktivasi mikroglia dan astrosit yang memicu disregulasi neurotransmiter.¹¹ Perubahan lainnya yaitu hilangnya reaktivitas. Ketika koma semakin dalam, latar belakang EEG menjadi terputus-putus dan menghasilkan pola penekanan-*burst*. Interval antar-*burst* meningkat dalam durasi seiring dengan semakin parahnya koma sebelum akhirnya menjadi datar. Tahap ini dikenal sebagai inaktivitas elektroserebral atau keheningan.¹⁷ Gambaran EEG perlambatan irama dasar ada pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Perlambatan sedang, campuran gelombang delta dan theta pada ensefalopati sepsis.¹

Gambaran EEG gelombang trifasik pada ensefalopati sepsis

Gelombang trifasik hanya akan terekam pada pasien dengan tingkat kesadaran yang berubah. Gelombang ini terjadi karena kelainan struktural atau metabolik yang mempengaruhi jaras thalamocortical.¹⁸ Bentuk gelombang ini memiliki 3 fase dengan durasi total 300–600 milidetik dengan amplitudo tinggi, gelombang berkontur tajam, dan durasi setiap fase lebih panjang daripada fase berikutnya. Fase pertama selalu negatif, gelombang kedua positif, menampilkan amplitudo tertinggi ($>70 \mu\text{V}$), dengan defleksi negatif ketiga yang lambat. Gelombang trifasik biasanya berulang secara berkala pada laju 0,5–2 Hz. Bentuk gelombang ini terlihat secara difus dengan dominasi bifrontal dan sentral yang sinkron dan menampilkan jeda waktu frontooccipital.¹⁹

Pada saat gelombang trifasik muncul pada individu dengan sepsis ensefalopati awal, Prevalensi mencapai 6–20%.²⁰ Gelombang epileptiform yang muncul berupa morfologi trifasik yang *general*, periodik dan simetris.¹ Gelombang trifasik diyakini sebagai disfungsi neuron *relay* thalamocortical dan edema serebri, hal ini sering kali menunjukkan adanya gangguan yang lebih serius dan dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian. Jika seorang pasien dengan ensefalopati berat menunjukkan *generalized periodic discharge* (GPD), pemantauan EEG jangka panjang perlu dipertimbangkan untuk mendeteksi kemungkinan kejang. Gelombang trifasik yang khas tidak memerlukan pengobatan langsung, tetapi terapi harus difokuskan pada pengobatan etiologinya.^{19,21} Gambaran EEG gelombang trifasik dapat dilihat pada **Gambar 3**.



Gambar 3. Gelombang trifasik yang tersebar *general* pada ensefalopati sepsis.¹

Gambaran EEG *burst suppression* pada ensefalopati sepsis

Burst suppression dapat didefinisikan sebagai EEG dengan aktivitas amplitudo tinggi setidaknya empat fase dan durasi setidaknya 500 ms, yang dipisahkan oleh periode aktivitas rendah ($<10 \mu\text{V}$) atau tidak ada supresi selama lebih dari 50% dari total durasi.²² Prevalensi munculnya pola *burst suppression* sebesar 67% dan dikatakan distribusinya lebih *general*, merupakan diskontinuitas yang periodik dan ireguler dengan durasi $>3 \text{ s}$.^{1,8} Selain itu kemunculannya dikaitkan dengan adanya edema serebri dan disfungsi serebral difus berat dengan mekanisme yang beragam,

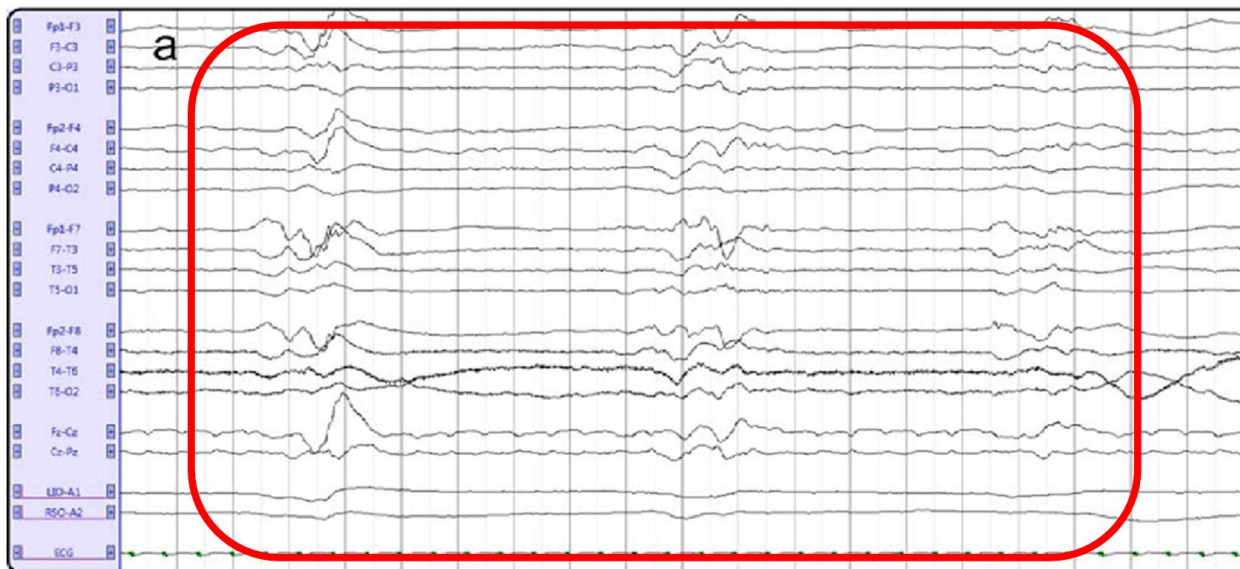
mulai dari perubahan reversibel dalam fungsi sinaptik dan homeostasis Ca^{2+} hingga kematian saraf yang selektif.^{23,24}

Burst suppression dapat diklasifikasikan ke dalam subkelompok berdasarkan perbedaan signifikansi klinis termasuk durasi supresi dan interval antar supresi, tegangan puncak ke puncak maksimum, luas di bawah kurva, rasio daya dalam frekuensi tinggi dibanding rendah, serta kombinasi dengan pola patologis lain seperti GPD.^{25,23}

Pola ini dapat teramati pada individu yang mengalami koma akibat berbagai etiologi, seperti sepsis ensefalopati dan ensefalopati anoksik yang

disebabkan oleh henti jantung. Seiring dengan memburuknya koma, interval antara *burst* meningkat, yang berkorelasi dengan tingkat keparahan kondisi

klinis.²⁷ Gambaran *burst suppression* dapat diamati pada **Gambar 4**.



Gambar 4. *Burst suppression* pada ensefalopati sepsis.¹

Gambaran EEG *periodic epileptiform discharges* (PEDs) pada ensefalopati sepsis

Insiden yang melaporkan tentang prevalensi munculnya PEDs adalah 5–20%.²⁰ Pola epileptiform yang jelas dengan kejang yang berkembang progresif jarang terjadi, sedangkan aktivitas ritmis lainnya seperti pelepasan periodik *general* atau aktivitas delta ritmis lebih umum terjadi.²⁸ Belum jelas apakah berbagai pola ini mencerminkan aktivitas epileptiform yang sebenarnya.⁸

Generalized PED (GPED) didefinisikan sebagai pengulangan pelepasan muatan listrik yang dominan di frontal atau occipital, sinkron, dan relatif simetris. GPED memiliki morfologi dan durasi yang relatif seragam dengan interval yang dapat ditentukan dan diukur antara bentuk gelombang yang berurutan, dengan pengulangan bentuk gelombang pada interval yang hampir teratur.²² Kondisi dalam perawatan intensif ada 3 pola PED yang paling sering ditemukan yaitu: (1) Pelepasan muatan epileptiform lateralisasi periodik (PLED), (2) Pelepasan muatan epileptiform lateralisasi periodik (BiPLED), dan (3) GPED.²² GPED merupakan pola yang paling sering ditemukan pada kasus ensefalopati sepsis.²³

Terdapat tiga aspek penting yang dapat dipertimbangkan, pertama adalah aktivitas epileptiform yang terkait dengan peningkatan permintaan energi.²⁹ Perubahan dalam permintaan energi pada pasien dengan GPED masih belum

diketahui, tetapi peningkatan metabolisme telah ditunjukkan dengan *single proton emission computed tomography* (SPECT) pada beberapa pasien sepsis. Kedua, kejang dapat menyebabkan kerusakan sekunder sel saraf, hal ini mungkin merupakan kematian langsung sel saraf, jika permintaan energi lebih besar dari suplai atau dengan dimediasi oleh modulasi transmisi sinaptik. Ketiga, dengan aktivitas epileptiform, arsitektur jaringan pada prinsipnya dapat dipertahankan untuk kembali ke sinkronisasi normal. Jika arsitektur jaringan mengalami kerusakan berat pada pasien dengan GPD yang disebabkan oleh kematian sel masif atau kerusakan sinaptik yang ireversibel, pemulihan mungkin tidak terjadi.²⁸

Gelombang epileptiform biasanya muncul dalam 24 jam. *American Clinical Neurophysiology Society* (ACNS) mendefinisikan serangan epilepsi yang jelas sebagai munculnya *discharges spike-and-wave* ritmik yang mengalami generalisasi dengan frekuensi ≥ 3 Hz atau *discharges* >4 Hz yang jelas berkembang dari jenis apapun. Istilah status epileptikus digunakan pada serangan yang berlangsung secara terus-menerus dan persisten. Pembaruan standar terminologi tahun 2021 dari ACNS menstandarisasi definisi status epileptikus elektrografik (ESE) sebagai serangan yang terlihat secara elektrografik yang berlangsung selama ≥ 10 menit atau dengan durasi total $\geq 20\%$ dalam rekaman 60 menit.³⁰ Gambaran EEG epileptiform *discharges* dapat dilihat pada **Gambar 5**.



Gambar 5. Gelombang epileptiform *discharges* yang tersebar *general* pada ensefalopati sepsis.²⁶

Penggunaan EEG sebagai alat diagnostik ensefalopati sepsis

Penggunaan EEG untuk mendeteksi disfungsi otak memiliki sensitivitas tinggi dalam mendiagnosis ensefalopati, akan tetapi tidak spesifik untuk menggambarkan sebab dari sebuah ensefalopati.^{31,32} Oleh karena itu, memahami situasi klinis pasien dan mempertimbangkan kemungkinan diagnosis lain sangat penting saat menginterpretasikan hasil EEG.²² Hasil perekaman sering kali terdapat artefak fisiologis maupun elektrik yang disebabkan oleh kecilnya potensial listrik otak dibandingkan dengan potensial listrik dari sumber selain otak seperti kedipan mata.³³

Oleh karena itu, penegakkan diagnosis ensefalopati sepsis tidak bisa hanya menggunakan perekaman EEG saja, tetapi memerlukan pendekatan multimodal dengan parameter klinis, laboratorium, dan CT-scan atau MRI kepala.¹⁶ Perekaman EEG sewaktu sebenarnya sudah dapat membantu diagnosis terkait ensefalopati sepsis, akan tetapi perekaman EEG kontinu akan mendapatkan gambaran atau perubahan gambaran yang lebih spesifik untuk membantu diagnosis dan memprediksi luaran pasien dengan ensefalopati. Akan tetapi, alat perekaman EEG kontinu masih jarang tersedia di banyak daerah.³⁴

KESIMPULAN

Penegakkan diagnosis ensefalopati sepsis sampai saat ini belum alat diagnostik yang pasti. Pemeriksaan profil klinis, laboratorium, dan pencitraan CT-scan atau MRI kepala mempunyai sensitivitas yang masih

kontroversial. Manifestasi klinis yang pertama muncul pada ensefalopati sepsis adalah perubahan akut pada status mental. Pada kondisi tersebut, pemeriksaan EEG memiliki sensitivitas yang untuk merekam pola EEG yang sering muncul di ensefalopati sepsis diantaranya perlambatan irama dasar (theta dan delta), *burst suppression*, gelombang trifasik, dan PEDs.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hosokawa K, Gaspard N, Su F, Oddo M, Vincent JL, Taccone FS. Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a systematic review. *Critical care*. 2014 Dec;18:1-2.
2. Dai W, Ai B, He W, Liu Z, Liu H. Metabolic Encephalopathy. In: Liu H, Zhang X, editor. *Pediatric Neuroimaging*. Singapore: Springer; c2022. pp. 139–179.
3. Erkinen MG, Berkowitz AL. A clinical approach to diagnosing encephalopathy. *The American Journal of Medicine*. 2019 Oct 1;132(10):1142-7.
4. Chaudhry N, Duggal AK. Sepsis associated encephalopathy. *Advances in medicine*. 2014;2014(1):762320.
5. Rivera MJ, Teruel MA, Mate A, Trujillo J. Diagnosis and prognosis of mental disorders by means of EEG and deep learning: a systematic mapping study. *Artificial Intelligence Review*. 2022 Feb 1;1:1-43.
6. Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain and Development*. 2021 Jan 1;43(1):2-31.
7. Piva S, McCreadie V, Latronico N. Neuroinflammation in sepsis: sepsis associated delirium. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*. 2015 Mar 1;15(1):10-8.

8. Young GB. Encephalopathy of infection and systemic inflammation. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2013 Oct 1;30(5):454-61.
9. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *New England journal of medicine*. 2013 Aug 29;369(9):840-51.
10. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *The American journal of pathology*. 2007 May 1;170(5):1435-44.
11. Dumbuya JS, Li S, Liang L, Zeng Q. Paediatric sepsis-associated encephalopathy (SAE): a comprehensive review. *Molecular Medicine*. 2023 Feb 23;29(1):27.
12. Stubbs DJ, Yamamoto AK, Menon DK. Imaging in sepsis-associated encephalopathy—insights and opportunities. *Nature Reviews Neurology*. 2013 Oct;9(10):551-61.
13. Suchyta MR, Jephson A, Hopkins RO. Neurologic changes during critical illness: brain imaging findings and neurobehavioral outcomes. *Brain Imaging and Behavior*. 2010 Mar;4(1):22-34.
14. Orhun G, Esen F, Özcan PE, Sencer S, Bilgiç B, Ulusoy C, et al. Neuroimaging findings in sepsis-induced brain dysfunction: association with clinical and laboratory findings. *Neurocritical Care*. 2019 Feb 15;30:106-17.
15. Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Significance of triphasic waves in patients with acute encephalopathy: a nine-year cohort study. *Clinical Neurophysiology*. 2013 Oct 1;124(10):1952-8.
16. Rayi A, M.K., 2023. Encephalopathic EEG Patterns [WWW Document]. *StatPearls* [Internet]. Treasure Isl. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564371/>
17. Yildirim M, Konuskan B, Yalnizoglu D, Topaloglu H, Erol I, Anlar B. Electroencephalographic findings in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children: a series of 12 patients. *Epilepsy & Behavior*. 2018 Jan 1;78:118-23.
18. Palanca BJ, Wildes TS, Ju YS, Ching S, Avidan MS. Electroencephalography and delirium in the postoperative period. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2017 Aug 1;119(2):294-307.
19. Boulanger JM, Deacon C, Lécuyer D, Gosselin S, Reiher J. Triphasic waves versus nonconvulsive status epilepticus: EEG distinction. *Canadian journal of neurological sciences*. 2006 Jul;33(2):175-80.
20. Gilmore EJ, Gaspard N, Choi HA, Cohen E, Burkart KM, Chong DH, Claassen J, Hirsch LJ. Acute brain failure in severe sepsis: a prospective study in the medical intensive care unit utilizing continuous EEG monitoring. *Intensive care medicine*. 2015 Apr;41:686-94.
21. Emmady, P.D., Murr, N.I., 2023. EEG Triphasic Waves. *StatPearls*.
22. Hirsch LJ, Brenner RP, Drislane FW, So E, Kaplan PW, Jordan KG, et al. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. *Journal of clinical neurophysiology*. 2005 Apr 1;22(2):128-35.
23. Søholm H, Kjær TW, Kjaergaard J, Cronberg T, Bro-Jeppesen J, Lippert FK, et al. Prognostic value of electroencephalography (EEG) after out-of-hospital cardiac arrest in successfully resuscitated patients used in daily clinical practice. *Resuscitation*. 2014 Nov 1;85(11):1580-5.
24. Li Y, Hadden C, Cooper A, Ahmed A, Wu H, Lupashin VV, et al. RETRACTED ARTICLE: Sepsis-induced elevation in plasma serotonin facilitates endothelial hyperpermeability. *Scientific reports*. 2016 Mar 9;6(1):22747.
25. Ferlini L, Maenhout C, Crippa IA, Quispe-Cornejo AA, Creteur J, Taccone FS, et al. The association between the presence and burden of periodic discharges and outcome in septic patients: an observational prospective study. *Critical Care*. 2023 May 9;27(1):179.
26. Riker RR, Fugate JE, Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Clinical monitoring scales in acute brain injury: assessment of coma, pain, agitation, and delirium. *Neurocritical care*. 2014 Dec;21(Suppl 2):27-37.
27. Shanker A, Abel JH, Schamberg G, Brown EN. Etiology of burst suppression EEG patterns. *Frontiers in Psychology*. 2021 Jun 10;12:673529.
28. Milani P, Malissin I, Tran-Dinh YR, Deye N, Baud F, Levy BI, Kubis N. Prognostic EEG patterns in patients resuscitated from cardiac arrest with particular focus on Generalized Periodic Epileptiform Discharges (GPEDs). *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2014 Apr 1;44(2):153-64.
29. Kural MA, Fabricius M, Christensen J, Kaplan PW, Beniczky S. Triphasic waves are generated by widespread bilateral cortical networks. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2021 Sep 1;38(5):415-9.
30. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, Hoedemaekers CW, Kamps MJ, Oddo M, et al. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive care medicine*. 2020 Oct;46:1803-51.
31. Pantzaris ND, Platanaki C, Tsiotsios K, Koniari I, Velissaris D. The use of electroencephalography in patients with sepsis: a review of the literature. *Journal of translational internal medicine*. 2021 Jan 5;9(1):12-6.
32. Permana YN, Putranti AH, Setiawan H. Faktor-faktor yang Memengaruhi Gambaran Elektroensefalografi Interiktal Anak yang Menderita Epilepsi. *Sari Pediatri*. 2020 Jun 24;22(1):13-7.
33. Khakim Z, Kusrohmaniah S. Dasar-Dasar Electroencephalography (EEG) bagi Riset Psikologi. *Buletin Psikologi*. 2021 Jun;29(1):92-115.
34. Crippa IA, Subirà C, Vincent JL, Fernandez RF, Hernandez SC, Cavicchi FZ, Creteur J, Taccone FS. Impaired cerebral autoregulation is associated with brain dysfunction in patients with sepsis. *Critical Care*. 2018 Dec 4;22(1):327.