



Ensefalopati Hepatik

Ridhowan Manik^{1*}, Herlina²

¹Mahasiswa Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh
Aceh Utara, 24355, Indonesia

²Departemen Neurologi, RSU Cut Meutia, Aceh Utara, 2441, Indonesia

*Corresponding Author : ridhodamanik08@gmail.com

Abstrak

Ensefalopati merupakan gangguan pada struktur dan fungsi otak dengan ciri utama berupa perubahan status mental. Pasien dengan ensefalopati dapat mengalami kemunduran dalam fungsi kognitif, prestasi akademis dan fungsi neuropsikologis. Ensefalopati dapat muncul disegala usia, angka kejadian ensefalopati pada negara maju adalah kejadian hypoxic ensefalopati dengan persentase 30% sedangkan pada negara berkembang yaitu hepatic ensefalopati sekitar 60%. Diagnosis Ensefalopati merupakan keputusan klinis bedside dengan modalitas seperti pemeriksaan amonia darah pemeriksaan lokomotor, evaluasi psikometrik, pemeriksaan neurofisiologis (EEG), MRI dan Positron Emission Tomography (PET).

Kata Kunci : Ensefalopati hepatic, EEG, amonia darah

Abstract

Encephalopathy is a disorder of the structure and function of the brain with the main characteristic being changes in mental status. Patients with encephalopathy may experience deterioration in cognitive function, academic performance and neuropsychological function. Encephalopathy can appear at any age, the incidence of encephalopathy in developed countries is hypoxic encephalopathy with a percentage of 30%, while in developing countries the incidence of hepatic encephalopathy is around 60%. Encephalopathy diagnosis is a bedside clinical decision with modalities such as blood ammonia examination, locomotor examination, psychometric evaluation, neurophysiological examination (EEG), MRI and Positron Emission Tomography (PET).

Keywords : Hepatic encephalopathy, EEG, blood ammonia

PENDAHULUAN

Ensefalopati adalah gangguan pada struktur dan fungsi otak dengan ciri utama berupa perubahan status mental. Pasien dengan encephalopathy dapat mengalami kemunduran dalam fungsi kognitif umum, prestasi akademis, fungsi neuropskologis, dan kebiasaan. Ensefalopati dapat muncul di segala usia angka kejadian ensefalopati secara umum belum banyak diteliti. penelitian lebih ditujukan pada masing - masing penyakityang mendasari ensefalopati pada negara maju kejadian hypoxic encephalopathy memiliki persentase sebesar 30% sedangkan pada negara berkembang sekitar 60% Di Indonesia prevalensi hepatic encephalopathy minimal (grade 0) tidak diketahui dengan pasti karena sulitnya



penegakan diagnosis, namun diperkirakan terjadi pada 30-84% pasien sirosis hepatis. Data dari Rumah Sakit cipto Mangunkusumo mendapatkan prevalensi hepatic encephalopathy minimal sebesar 63,2% pada tahun 2009. Ensefalopati merupakan komplikasi dari beberapa keadaan yang mendasarinya seperti iskemik, Metabolik, toksik atau sepsis. Keadaan yang bisa timbul jika terjadi ensefalopati adalah gangguan perkembangan bahkan hingga kematian. Oleh karena itu, penting bagi dokter umum untuk mengetahui kondisi ensefalopati mulai dari diagnosis dan pada beberapa kasus seperti metabolic encephalopathy dibutuhkan tatalaksana awal sebelum merujuk. Pada referat ini akan dibahas mengenai ensefalopati secara umum.

PEMBAHASAN

A. Defenisi

Ensefalopati adalah gangguan fungsi otak menyeluruh yang dapat terjadi secara akut atau kronik. Ensefalopati merupakan suatu kondisi yang diikuti dengan perubahan tingkat kesadaran. Menurut *the National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS), ensefalopati adalah gangguan pada struktur dan fungsi otak dengan ciri utama berupa perubahan status mental. Ensefalopati dapat bersifat reversibel, persisten, atau progresif bergantung pada etiologi yang mendasarinya. Ensefalopati adalah komplikasi penyakit sistemik atau cedera langsung pada otak yang umum ditemukan.

Gejala ensefalopati dapat bermanifestasi sebagai gejala yang dimulai dengan perubahan kognitif yang bisa berakhir pada koma hingga kematian. Istilah ensefalopati biasanya diikuti oleh kata lain yang menunjukkan penyebab dari kelainan otak tersebut. Beberapa jenis ensefalopati berdasarkan penyebabnya : (1) **Ensefalopati Hepatik**, yaitu ensefalopati akibat kelainan fungsi hati; (2) **Ensefalopati Uremik**, yaitu ensefalopati akibat gangguan fungsi ginjal; (3) **Ensefalopati Hipoksia**, yaitu ensefalopati akibat kekurangan oksigen pada otak; (4) **Ensefalopati Wernicke**, yaitu ensefalopati akibat kekurangan zat tiamin (vitamin B1), biasanya pada orang yang keracunan alkohol; (5) **Ensefalopati Hipertensi**, yaitu ensefalopati akibat penyakit tekanan darah tinggi yang kronis; (6) **Ensefalopati Salmonela**, yaitu ensefalopati yang diakibatkan bakteri Salmonella penyebab sakit tipus.

B. Epidemiologi

Angka kejadian ensefalopati secara umum belum banyak diteliti, penelitian dilakukan pada masing-masing jenis ensefalopati. Penelitian yang dilakukan di London, menunjukkan bahwa angka kejadian ensefalopati hipoksik iskemik mencapai 150 per 57 ribu kelahiran hidup atau berkisar 2,64%. Sedangkan penelitian yang dilakukan di Australia Timur menunjukkan angka yang lebih tinggi 164 per 43 ribu kelahiran hidup atau berkisar 3,8%. Diperkirakan berkisar 30% kasus ensefalopati hipoksik pada negara maju dan naik menjadi 60% pada negara berkembang berkaitan dengan kejadian hipoksik iskemik intrapartum. Di Indonesia, prevalensi hepatic encephalopathy minimal (grade 0) tidak diketahui dengan pasti karena sulitnya penegakan diagnosis, namun diperkirakan terjadi pada 30-84% pasien sirosis hepatis. Data pada tahun 1999 mencatat prevalensi hepatic encephalopathy stadium 2-4 sebesar 14,9%. Angka kesintasan 1 tahun dan 3 tahun berkisar 42% dan 23% pada pasien yang tidak menjalani transplantasi hati. Ensefalopati terkait sepsis terjadi berkisar 9% hingga 71% pada pasien yang menderita sepsis. Angka kejadian ensefalopati akibat timbal juga sulit di temukan, angka yang tersedia adalah kadar timbal dalam serum yang lebih dari 10mcg/dL berkisar 88% pada 3 tahun terakhir dan kadar yang lebih dari 10mcg/dL pada darah dapat menyebabkan ensefalopati.

C. Klasifikasi

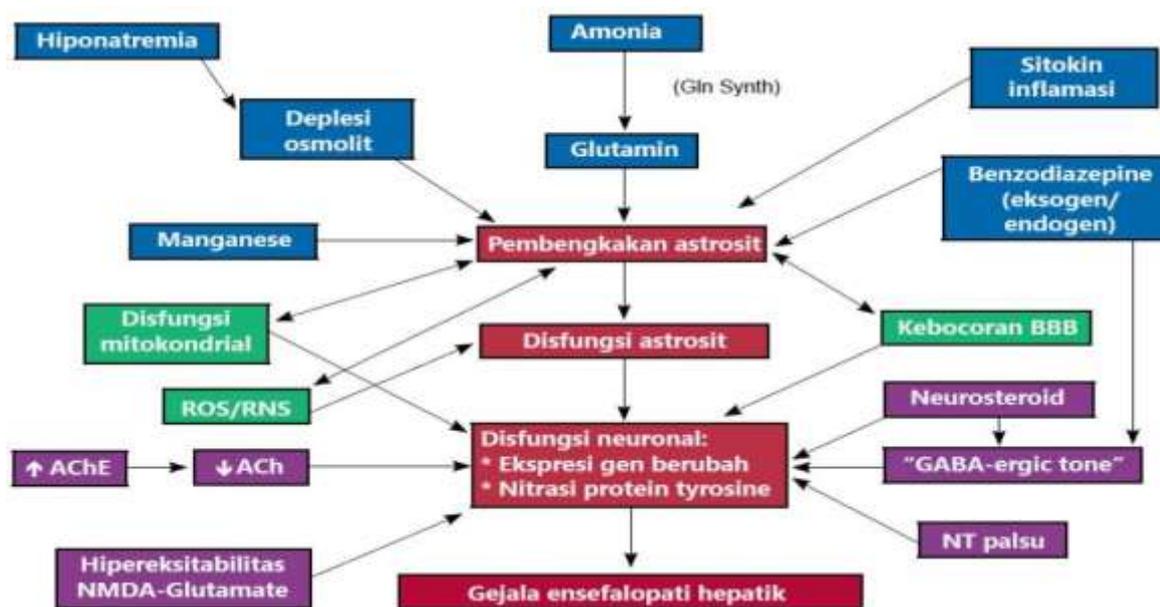
1) Ensefalopati Hepatik

Defenisi Ensefalopati Hepatik (EH) yaitu sindrom disfungsi neuropsikiatri yang disebabkan oleh portosystemic venous shunting, dengan atau tanpa penyakit intrinsic hepar. **Gejala EH** ini biasanya meliputi kebingungan, perubahan kepribadian, disorientasi, dan tingkat kesadaran yang menurun. Tahap paling awal sering ditandai dengan pola tidur-bangun terbalik di mana pasien tidur di siang hari dan terjaga sepanjang malam. Ensefalopati Hepatik (EH) merupakan disfungsi otak yang disebabkan oleh insufisiensi hati dan/atau pirau portosistemik; bermanifestasi pada spektrum kelainan klinis neurologi dan psikiatri yang luas, mulai dari subklinis hingga koma. **Subtipe EH** terdiri dari EH minimal, yang terkait dengan abnormalitas motorik dan kognitif yang dapat diketahui melalui pemeriksaan psikometrik atau neurofisiologik, dan EH *overt*, yang dapat didiagnosis dengan tanda dan gejala klinis, disertai adanya penyakit hati akut atau kronis dan setelah menyingkirkan penyebab lain abnormalitas status mental. **Epidemiologi EH** ini berasal dari data akurat mengenai

Ensefalopati Hepatik
(Ridhowan Manik, Herlina)

GALENICAL Volume 3 Nomor 5. Bulan Oktober, Tahun 2024. Hal : 37-52

insidensi dan prevalensi EH sangat terbatas. Sebagian besar pasien dengan sirosis hati akan mengalami EH. Diperkirakan bahwa EH minimal terjadi pada 30% - 84 % penderita sirosis hati sedangkan EH *overt* terjadi hingga 45% penderita sirosis hati dan 50% pada pasien dengan pirau transjugular intra hepatic portosistemik. Data di Indonesia EH minimal (grade 0) tidak diketahui secara pasti karena sulitnya penegakan diagnosis. Data yang diperoleh dari Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo mendapatkan prevalensi EH minimal sebesar 63,2% pada tahun 2009, dan dari data pada tahun 1999 mencatat prevalensi EH stadium 2- 4 sebesar 14,9%. Penderita sirosis hati dengan EH minimal memiliki kecenderungan yang lebih tinggi mengalami EH *overt* bila dibandingkan dengan penderita sirosis hati tanpa gejala EH. EH *overt* berkaitan dengan prognosa yang buruk. Suatu penelitian telah menunjukkan bahwa penderita dengan EH *overt* akan berisiko 3.9 kali mengalami kematian. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa probabilitas kelangsungan hidup penderita sirosis hati setelah mengalami episode pertama EH *overt* adalah 42% pada tahun pertama dan 23% pada tiga tahun selanjutnya. **Patofisiologi EH**, sampai saat ini belum diketahui secara pasti, hal ini disebabkan karena masih terdapatnya perbedaan mengenai dasar neurokimia/neurofisiologis, heterogenitas otak baik secara fungsional ataupun biokimia yang berbeda dalam jaringan otak, serta ketidakpastian apakah perubahan-perubahan mental dan penemuan biokimia saling berkaitan satu dengan lainnya. EH terjadi didasari pada akumulasi berbagai toksin dalam peredaran darah yang melewati sawar darah otak (21). Beberapa hipotesa penyebab EH seperti pada gambar 1 berikut :



Gambar 1. Hipotesis Multifaktorial Ensefalopati Hepatik (21)

**Ensefalopati Hepatik
(Ridhowan Manik, Herlina)**

GALENICAL Volume 3 Nomor 5. Bulan Oktober, Tahun 2024. Hal : 37-52

Gambar 1 : Berbagai neurotoksin dan neurotransmitter bekerja secara independen atau secara sinergis menyebabkan pembengkakan dan disfungsi astrosit. Peningkatan ‘GABA-ergic tone” dan depleksi asetilkolin berkontribusi pada disfungsi neurologis. Lingkaran ini terus berlangsung menyebabkan EH, sebagaimana ROS memicu pembengkakan astrosit yang selanjutnya akan menyebabkan produksi ROS dan RNS yang semakin banyak serta menyebabkan kegagalan energi mitokondria selanjutnya. Singkatan: Ach=acetylcholine; AChE=acetylcholinesterase; BBB=blood brain barrier; GABA=gamma aminobutyric acid; Gln Synth=glutamine synthetase; NMDA=N-metyl-D-aspartic acid; NT=neurotransmitter; RNS=reactive nitrogen species; ROS=reactive oxygen species.

Sebagai konsep umum dikemukakan bahwa EH terjadi akibat akumulasi dari sejumlah zat neuroaktif dan kemampuan komagenik dari zat-zat tersebut dalam sirkulasi sistemik. Beberapa hipotesis yang telah dikemukakan pada patogenesis ensefalopati hepatic, diantaranya adalah :

- **Hipotesis Amonia**

Amonia diproduksi oleh berbagai organ. Amonia merupakan hasil produksi koloni bakteri usus dengan aktivitas enzim urease, terutama bakteri gram negatif anaerob, *Enterobacteriaceae*, *Proteus* dan *Clostridium*. Enzim urease bakteri akan memecah urea menjadi amonia dan karbondioksida. Amonia dihasilkan oleh usus halus dan usus besar melalui glutaminase usus yang memetabolisme glutamin (sumber energi usus) menjadi glutamat dan amonia.

Disamping bakteri usus yang merupakan sumber amonia, muncul bukti dari model hewan EH yang menunjukkan bahwa bakteri tidak diperlukan untuk pembentukan hiperamonemia. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat sumber-sumber alternatif yang berperan dalam produksi amonia. Pada individu sehat, amonia juga diproduksi oleh otot dan ginjal. Secara fisiologis, amonia akan dimetabolisme menjadi urea dan glutamin di hati. Otot dan ginjal juga akan mendetoksifikasi amonia jika terjadi gagal hati dimana otot rangka memegang peranan utama dalam metabolisme amonia melalui pemecahan amonia menjadi glutamin via glutamin sintetase.

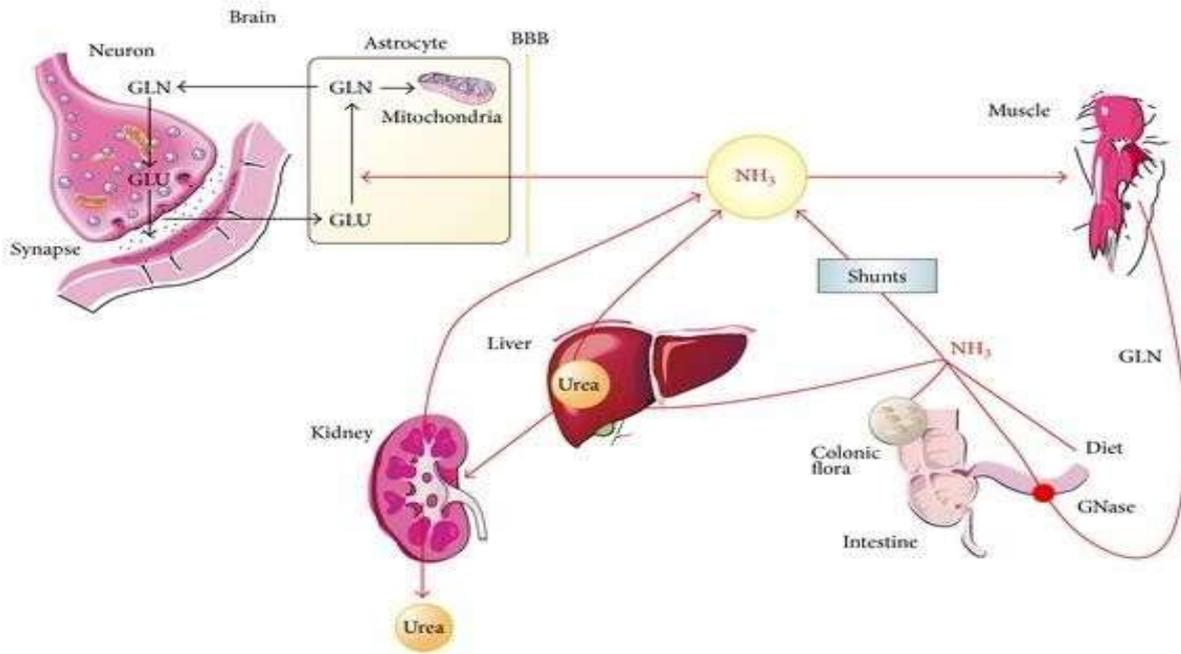
Ginjal berperan dalam produksi dan eksresi amonia, terutama dipengaruhi oleh keseimbangan asam-basa tubuh. Ginjal memproduksi amonia melalui enzim glutaminase yang merubah glutamin menjadi glutamat, bikarbonat dan amonia. Amonia yang berasal dari ginjal dikeluarkan melalui urin dalam bentuk ion amonium (NH₄⁺) dan urea ataupun diserap kembali ke dalam tubuh yang dipengaruhi oleh pH tubuh.

Ginjal akan mengeluarkan ion dalam kondisi asidosis, amonium dan urea melalui urin, sedangkan dalam kondisi alkalosis, penurunan laju filtrasi glomerulus dan

Ensefalopati Hepatik
(Ridhowan Manik, Herlina)

GALENICAL Volume 3 Nomor 5. Bulan Oktober, Tahun 2024. Hal : 37-52

penurunan perfusi perifer ginjal akan menahan ion amonium dalam tubuh sehingga menyebabkan hiperamonia. Amonia akan masuk ke dalam hati melalui vena porta untuk proses detoksifikasi. Metabolisme oleh hati dilakukan di dua tempat, yaitu sel hati periportal yang memetabolisme amonia menjadi urea melalui siklus *Krebs-Henseleit* dan sel hati yang terletak dekat vena sentral dimana urea akan digabungkan kembali menjadi glutamin (23). Patofisiologi EH yang diperankan oleh amonia diterangkan dalam gambar 2 berikut :



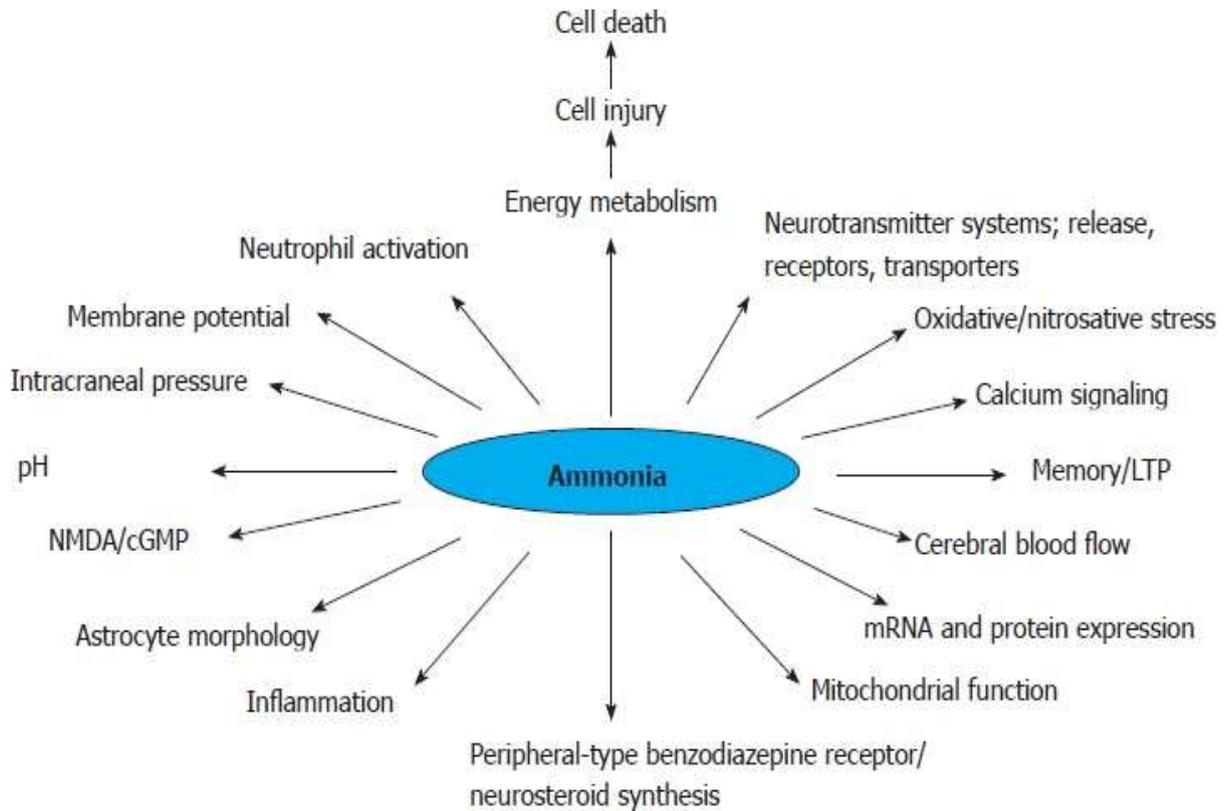
Gambar 2. Hipotesa Amonia dalam Menimbulkan Ensefalopati Hepatik (25)

Gambar 2 : Singkatan; GLN: glutamine; GLU: glutamate; GNase: glutamine synthetase; BBB : blood brain barrier.

Amonia merupakan molekul toksik terhadap sel yang diyakini berperan penting dalam terjadinya EH karena kadarnya meningkat pada pasien sirosis hati (21,22). Pada keadaan sirosis hati, penurunan massa hepatosit fungsional menyebabkan menurunnya detoksifikasi amonia oleh hati ditambah adanya *shunting* portosistemik yang membawa darah yang mengandung amonia masuk ke aliran sistemik tanpa melalui hati (26). Peningkatan kadar amonia dalam darah meningkatkan risiko toksisitas amonia. Meningkatnya permeabilitas sawar darah otak untuk amonia pada pasien sirosis menyebabkan toksisitas amonia terhadap astrosit otak yang berfungsi melakukan metabolisme amonia melalui kerja enzim sintetase glutamin.

Disfungsi neurologis yang ditimbulkan pada EH terjadi akibat edema serebri, dimana glutamin merupakan molekul osmotik sehingga menyebabkan pembengkakan

astrosit. Amonia secara langsung juga merangsang stres oksidatif dan nitrosatif pada astrosit melalui peningkatan kalsium intraselular yang menyebabkan disfungsi mitokondria dan kegagalan produksi energi selular melalui pembukaan pori-pori transisi mitokondria. Amonia juga menginduksi oksidasi RNA dan aktivasi protein kinase untuk mitogenesis yang bertanggung jawab pada peningkatan aktivitas sitokin dan respon inflamasi sehingga mengganggu aktivitas pensinyalan intraselular (27).



Gambar 3. Perubahan yang di Induksi oleh Hiperamonia

D. Faktor-Faktor Pencetus EH

Beberapa kondisi berpengaruh terhadap timbulnya EH pada pasien gangguan hati akut maupun kronik, seperti keseimbangan nitrogen positif dalam tubuh (asupan protein yang tinggi, gangguan ginjal, perdarahan varises esofagus dan konstipasi), gangguan elektrolit dan asam basa (hiponatremia, hipokalemia, asidosis dan alkalosis), penggunaan obat-obatan (sedasi dan narkotika), infeksi (pneumonia, infeksi saluran kemih atau infeksi lain) dan lain-lain, seperti pembedahan dan alkohol. Faktor tersering yang mencetuskan EH pada sirosis hati adalah infeksi, dehidrasi dan perdarahan gastrointestinal berupa pecahnya varises esofagus. Faktor-faktor pencetus EH dirangkum dalam tabel 1 berikut :

**Ensefalopati Hepatik
(Ridhowan Manik, Herlina)**

GALENICAL Volume 3 Nomor 5. Bulan Oktober, Tahun 2024. Hal : 37-52

Hiponatremia	Obat-obat sedatif (including narcotics, sleep aids, antihistaminics)
Perdarahan gastrointestinal	
Infeksi	Alkalosis
Pembedahan	Azotemia
Dehidrasi	Hypokalemia
Restriksi cairan	Diet tinggi protein
Diuretik	Konstipasi
Parasintesis masif	
Muntah	
Diare	

Tabel 1. Faktor – Faktor Pencetus Ensefalopati Hepatik (39)

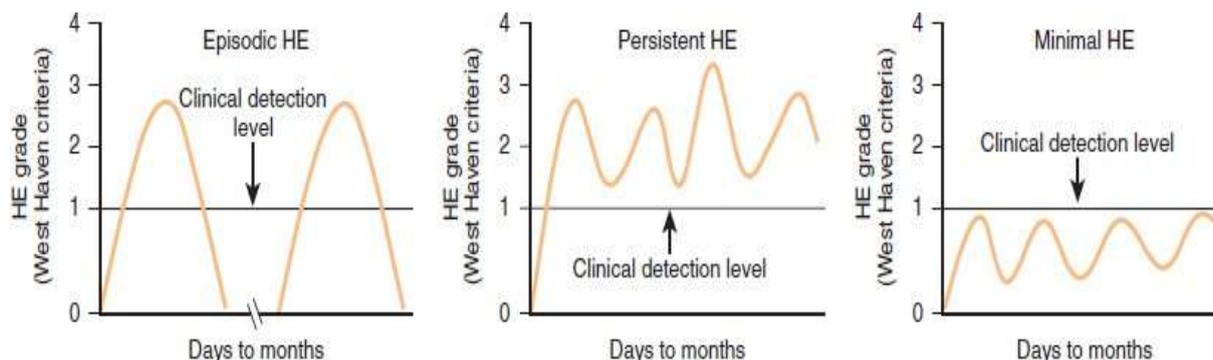
E. Diagnosis dan Klasifikasi EH

Dalam prakteknya diagnosis EH merupakan keputusan klinis bedside yang tidak banyak berubah sejak ditemukannya peran serum ammonia (5). Modalitas diagnosis seperti pemeriksaan lokomotor, evaluasi psikometrik dengan metode terkomputerisasi dan tertulis (*pen-and-paper*), Pemeriksaan Neurofisiologi (EEG dan evoked potentials), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), *Magnetic Resonance Spectroscopy* (MRS) dan *Positron Emission Tomography* (PET) memiliki peran dalam klasifikasi EH.

Konsensus internasional mengklasifikasikan EH menjadi; tipe A (berhubungan dengan gagal hati akut); tipe B (berhubungan dengan pira portosistemik tanpa penyakit hepatoselular); tipe C (berhubungan dengan sirosis hati dan hipertensi portal atau pira portosistemik). Tipe C kemudian diklasifikasikan kedalam subkategori episodik, persisten, dan minimal. Klasifikasi EH dapat dilihat dalam tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi Ensefalopati Hepatik

Tipe Ensefalopati Hepatik	Nomenklatur	Subkategori	Subdivisi
Tipe A	Berkaitan dengan gagal hati akut		
Tipe B	Berkaitan dengan pintas portosistemik tanpa penyakit hepatoselular		
Tipe C	Berkaitan dengan sirosis dan hipertensi portal/pirau portosistemik	Episodik	Dicetuskan (Precipitated) Spontan Rekuren
		Persisten	Ringan Berat Tergantung pengobatan
		EH Minimal	



Gambar 5. Subkategori Ensefalopati Hepatik pada Penderita Sirosis

Kriteria *West Haven* membagi EH berdasarkan derajat gejalanya (Tabel 3). Stadium EH dibagi menjadi grade 0 hingga 4, dengan derajat 0 dan 1 masuk dalam EH *covert* serta derajat 2-4 masuk dalam EH *overt*.

Tabel 3. Derajat Ensefalopati Hepatik sesuai Kriteria West Haven

Derajat	Kognitif dan Perilaku	Fungsi Neuromuskular
0 (subklinis/minimal)	Asimtomatik	Tidak ada
1	Gangguan tidur, penurunan konsentrasi, depresi, ansietas, dan iritabilitas	Suara monoton, tremor, penurunan kemampuan menulis, apraksia
2	Letargi, disorientasi, penurunan daya ingat	Ataksia, disartria, asteriksis
3	Somnolen, kebingungan, amnesia, gangguan emosi	Nistagmus, kekakuan otot, hiper atau hiporeflek
4	Koma	Pupil dilatasi, dijumpai reflek patologis

• **Penegakan Diagnosis**

Diagnosis EH ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan dibantu dengan beberapa pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang antara lain adalah :

a. Elektroensefalografi (EEG)

Dengan pemeriksaan EEG terlihat peninggian amplitudo dan menurunnya jumlah siklus gelombang perdetik. Terjadi penurunan frekuensi dari gelombang normal alfa (8-12 Hz) (2).

b. Tes Psikometri

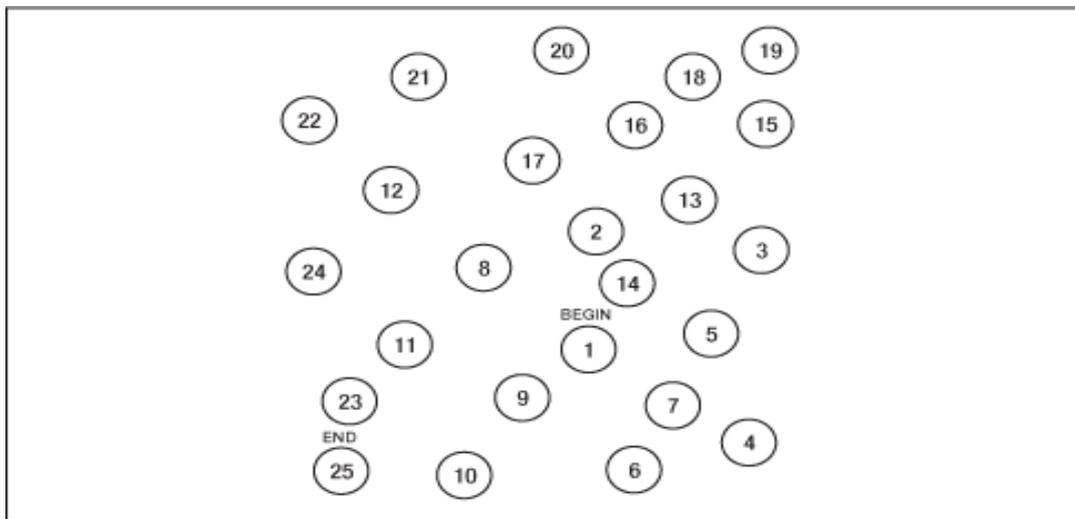
Cara ini dapat membantu menilai tingkat kemampuan intelektual pasien yang mengalami EH minimal/subklinis. Standar baku emas evaluasi psikometrik pasien EH adalah dengan

Ensefalopati Hepatik
(Ridhowan Manik, Herlina)

GALENICAL Volume 3 Nomor 5. Bulan Oktober, Tahun 2024. Hal : 37-52

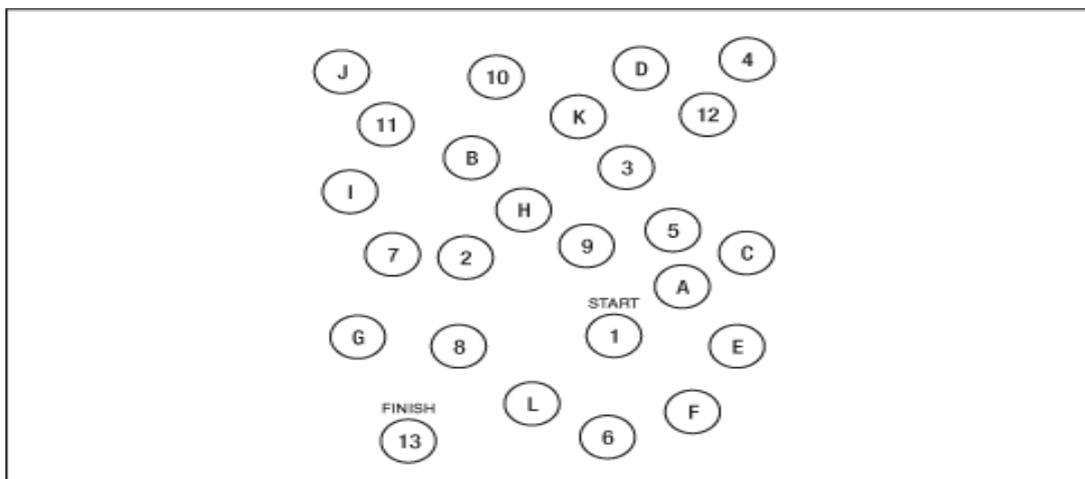
menggunakan *Psychometric-Hepatic Encephalopathy Score* (PHES). PHES terdiri dari lima test psikometrik yang menguji kecepatan psikomotor, ketepatan, persepsi visual, orientasi visuo- spatial, konstruksi visual, konsentrasi, atensi, dan memori. PHES cukup mudah dilakukan, membutuhkan waktu sekitar 20 menit untuk menyelesaikannya, dan memiliki sensitivitas 96% dan spesifisitas 100% (43). Lima tes yang termasuk didalam PHES adalah :

- 1) **Uji Hubung Angka A** : Pasien diminta untuk menghubungkan angka mulai dari angka 1 sampai dengan angka 25. Waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan uji ini kemudian dicatat dalam satuan detik (Gambar 6).



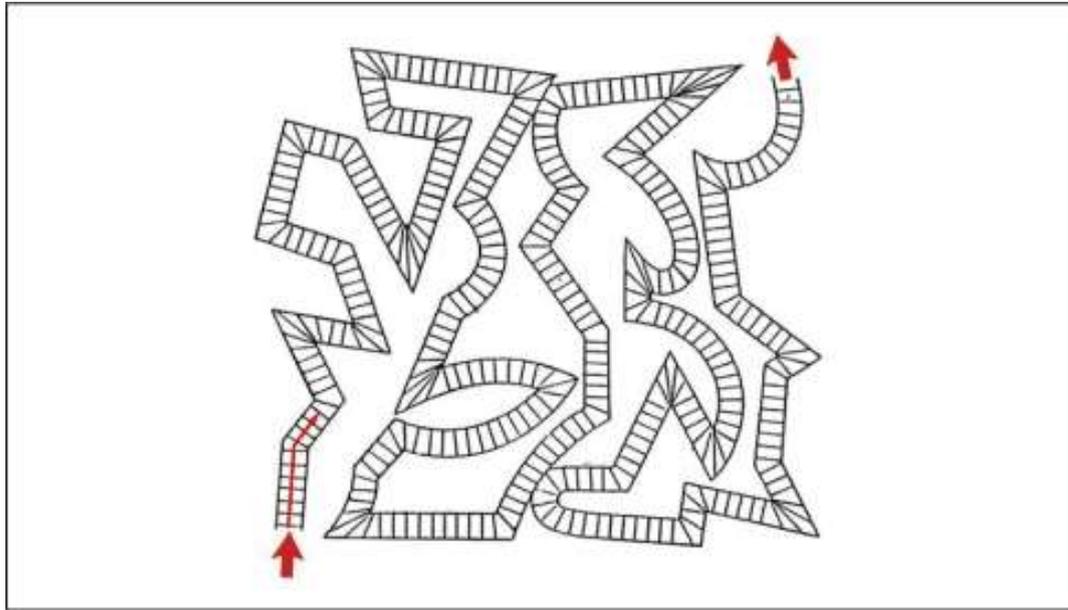
Gambar 6. Uji Hubung Angka A

- 2) **Uji Hubung Angka B** : Pasien diminta untuk menghubungkan angka dan huruf secara berurutan, contoh: 1A-2B-3C-4D dan seterusnya. Waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan uji ini kemudian dicatat dalam satuan detik (Gambar 7).



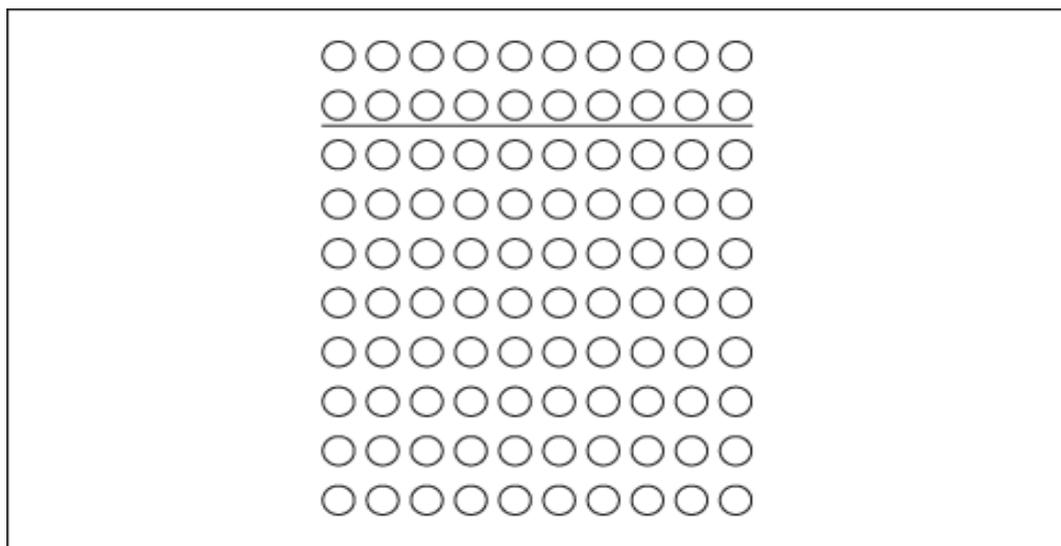
Gambar 7. Uji Hubung Angka B

- 3) **Uji Menggambar Baris** : Pasien diminta untuk menggambar baris dengan mengikuti jalur selebar 5mm secepat mungkin tanpa menyentuh batas baris. Waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan uji ini kemudian dicatat dalam satuan detik ditambah dengan jumlah kegagalannya (menyentuh batas baris) (Gambar 8).



Gambar 8. Uji Menggambar Baris

- 4) **Uji Titik Serial** : Pasien diminta untuk memberi titik ditengah lingkaran. Waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan uji ini kemudian dicatat dalam satuan detik. (Gambar 9)



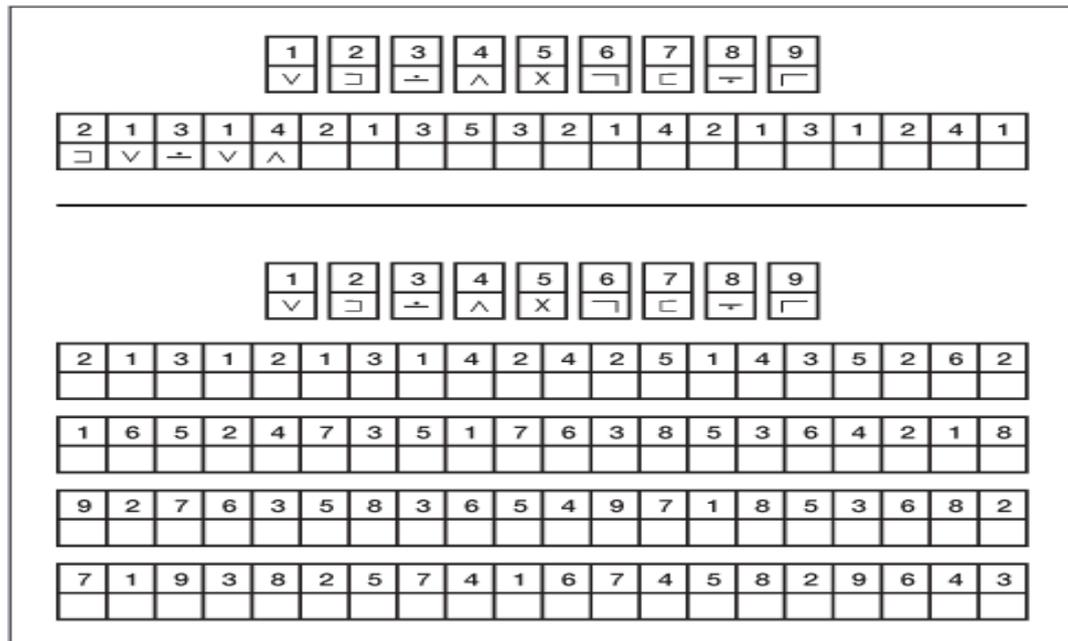
Gambar 9. Uji Titik Serial

- 5) **Uji Simbol Angka** : Pasien diminta mempelajari simbol yang mempresentasikan angka, kemudian tes dilakukan dengan menggambar simbol sesuai dengan

**Ensefalopati Hepatik
(Ridhowan Manik, Herlina)**

GALENICAL Volume 3 Nomor 5. Bulan Oktober, Tahun 2024. Hal : 37-52

angka yang telah dipelajari. Jumlah simbol angka yang benar kemudian dicatat (Gambar 10).



Gambar 10. Uji Simbol Angka

Interpretasi hasil pemeriksaan PHES diolah dengan aplikasi dalam situs <http://www.redeh.org/phesapp/datosE.html>, dikatakan menderita EH minimal jika skor < -4.

c. Pemeriksaan Amonia Darah

Amonia merupakan hasil dari metabolisme asam amino baik yang berasal dari dekarboksilasi protein maupun hasil deaminasi glutamin pada usus dari hasil katabolisme protein otot. Dalam keadaan normal amoniadi keluarkan oleh hati dengan pembentukan urea. Pada kerusakan sel hati seperti sirosis hati, terjadi peningkatan konsentrasi amonia darah karena gangguan fungsi hati dalam mendetoksifikasi amonia serta adanya pintas prtosistemik. Namun, dua alasan mengapa amonia tidak dapat digunakan sebagai alat diagnostik yang tepat untuk mendiagnosis EH adalah sebagai berikut Kadar serum amonia dapat normal pada 30 % penderita dengan EH overt. Kadar serum amonia dapat meningkat pada 69 % penderita tanpa tanda dan gejala EH (5). Disamping itu kadar amonia dipengaruhi oleh pengambilan sampel yang tidak sesuai standar, obat-obatan seperti asam valproat, konsumsi makanan tinggi protein, dan aktifitas fisik yang berat.

F. Tatalaksana

Penatalaksanaan EH harus memperhatikan apakah yang terjadi adalah EH primer atau sekunder. Pada EH primer terjadi tanpa adanya faktor pencetus, sedangkan pada EH sekunder dengan faktor pencetus. Upaya yang dilakukan pada penatalaksanaan EH diantaranya dengan :

- 1) Mengobati penyakit dasar hati.
- 2) Mengidentifikasi dan menghilangkan faktor pencetus EH,
- 3) Pengaturan keseimbangan nitrogen, mencegah atau mengurangi pembentukan influks toksin-toksin nitrogen ke jaringan otak, antarlain dengan cara: a) mengurangi asupan makanan yang mengandung protein, b) menggunakan laktulosa dan antibiotika, c) membersihkan saluran cerna bagian bawah
- 4) Upaya suportif dengan memberikan kalori yang cukup serta mengatasi komplikasi yang mungkin ditemui seperti hipoglikemia, perdarahan saluran cerna dan keseimbangan elektrolit serta pencegahan perburukan kondisi pasien, dan penilaian rekurensi ensefalopati hepatic.

Penatalaksanaan umum adalah dengan memperbaiki oksigenasi jaringan, pemberian vitamin terutama golongan vitamin B, memperbaiki keseimbangan eletrolit dan cairan, serta menjaga agar tidak terjadi dehidrasi. Penataksanaan khusus adalah dengan mengatasi faktor pencetus koma hepatic, misalnya asupan protein dikurangi atau dihentikan sementara, kemudian baru dinaikkan secara bertahap, misalnya dari 10 gram menjadi 20 gram sehari selama 3-5 hari disesuaikan dengan respon klinis, dan bila keadaan telah stabil dapat diberikan protein 40-60 gram sehari. Sumber protein yang diberikan pada ensefalopati hepatic terutama merupakan asam amino rantai cabang dengan harapan neurotransmitter asli dan palsu akan berimbang, dan dengan ini, metabolisme amonia di otot dapat bertambah. Pemberian asam amino rantai cabang bertujuan untuk mendapatkan energi yang dibutuhkan tanpa memperberat fungsi hati, mengurangi asam amino aromatik, memperbaiki sintesis katekolamin pada jaringan perifer, mengurangi aminosidemia.

Penurunan kadar amonia merupakan salah satu strategi yang diterapkan dalam tatalaksana EH. Beberapa cara dilakukan untuk menurunkan kadar amonia yaitu dengan penggunaan laktulosa, antibiotik, *L-Ornithine L-Aspartate*, probiotik, dan berbagai terapi potensial lainnya. *Non-absorbable Disaccharides* (Laktulosa) merupakan lini pertama dalam penatalaksanaan EH.²¹ Laktulosa memiliki sifat laksatif, menyebabkan penurunan sintesis

**Ensefalopati Hepatik
(Ridhowan Manik, Herlina)**

GALENICAL Volume 3 Nomor 5. Bulan Oktober, Tahun 2024. Hal : 37-52

dan uptake amonia dengan menurunkan pH kolon dan juga mengurangi *uptake* glutamin (22,42). Selain itu, laktulosa diubah menjadi monosakarida oleh flora normal yang digunakan sebagai sumber makanan sehingga pertumbuhan flora normal usus akan menekan bakteri lain yang menghasilkan urease. Proses ini menghasilkan asam laktat dan juga memberikan ion hidrogen pada amonia sehingga terjadi perubahan molekul dari amonia (NH₃) menjadi ion amonium (NH₄⁺). Adanya ionisasi ini menarik amonia dari darah menuju lumen. Dosis laktulosa yang diberikan adalah 60-120 ml perhari. Efek samping dari penggunaan laktulosa adalah menurunnya persepsi rasa dan kembung. Penggunaan laktulosa secara berlebihan akan memperparah episode EH, karena akan memunculkan faktor presipitasi lainnya, yaitu dehidrasi dan hiponatremia.

Antibiotik dapat menurunkan produksi amonia dengan menekan pertumbuhan bakteri yang bertanggung jawab menghasilkan amonia, sebagai salah satu faktor presipitasi EH.22,42 Selain itu, antibiotik juga memiliki efek anti- inflamasi dan *downregulation* aktivitas glutaminase.22 Antibiotik yang menjadi pilihan saat ini adalah *rifaximin*, berspektrum luas dan diserap secara minimal. Dosis yang diberikan adalah 2 x 550 mg dengan lama pengobatan 3-6 bulan. *Rifaximin* dipilih menggantikan antibiotik yang telah digunakan pada pengobatan HE sebelumnya, yaitu *neomycin*, *metronidazole*, *paromomycin*, dan *vancomycin* oral karena *rifaximin* memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan antibiotik lainnya.

L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) merupakan garam stabil tersusun atas dua asam amino, bekerja sebagai substrat yang berperan dalam perubahan amonia menjadi urea dan *glutamine*. LOLA meningkatkan metabolisme amonia dihati dan otot, sehingga menurunkan amonia di dalam darah (21). Selain itu, LOLA juga mengurangi edema serebri pada pasien dengan EH. LOLA, yang merupakan substrat perantara pada siklus urea, menurunkan kadar amonia dengan merangsang ureagenesis. *L-ornithine* dan *L-aspartate* dapat ditransaminase dengan α -ketoglutarate menjadi *glutamat*, melalui *Ornithine Aminotransferase* (OAT) dan *aspartate aminotransferase* (AAT), berurutan. Molekul *glutamat* yang dihasilkan dapat digunakan untuk menstimulasi *glutamine synthetase*, sehingga membentuk *glutamin* dan mengeluarkan amonia. Meskipun demikian, *glutamin* dapat dimetabolisme dengan *Phosphate-Activated Glutaminase* (PAG), dan menghasilkan amonia kembali. Suatu RCT *double blind* menunjukkan pemberian LOLA selama 7 hari pada pasien sirosis dengan EH

menurunkan amonia dan memperbaiki status mental. Studi metaanalisis menunjukkan manfaat LOLA pada pasien EH *overt* dan EH minimal dalam perbaikan EH dengan menurunkan konsentrasi amonia serum.

Probiotik merupakan suplementasi diet mikrobiologis hidup yang bermanfaat untuk nutrisi pejamu. Strategi terapi EH dengan probiotik adalah dengan manipulasi flora usus, sehingga menurunkan produksi amonia oleh flora usus. menjadi salah satu strategi terapi EH. Mekanisme kerja probiotik yaitu dengan menekan substansi bakteri patogenik usus dan meningkatkan produk akhir fermentasi yang berguna untuk bakteri baik. Walaupun demikian, penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan dalam penggunaan probiotik pada tatalaksana dan pencegahan sekunder EH *overt*.

KESIMPULAN

Ensefalopati merupakan suatu kelainan fungsi otak menyeluruh yang dapat bersifat akut atau kronik, progresif atau statis. Ensefalopati memiliki banyak klasifikasi berdasarkan penyebabnya; infeksi, toksik, metabolik, hipoksik-iskemis, dll, dan semuanya memiliki karakteristik yang berbeda dengan terapi yang juga memiliki perbedaan. Penatalaksanaan utama pada kasus ensefalopati adalah mengetahui penyebab utama/dasar dari terjadinya ensefalopati, untuk kemudian memberikan substrat yang berkekurangan (misalnya oksigen), atau mengurangi substrat yang berlebihan. Kondisi ensefalopati harus cepat dikenali dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang untuk membantu menegakkan diagnosis, dengan didapatkan diagnosis yang tepat terutama tentang penyakit yang mendasari maka penatalaksanaan ensefalopati akan lebih tepat dan efisien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sherwood, L. Sistem Saraf Pusat. Patofisiologi tubuh manusia. Jakarta : EGC
2. Ensefalopati. [serial 101262]. 2013. [cited] 3 Desember 2014. Available from : Charles Patrick Davis <http://www.medicinenet.com/encephalopathy>,
3. Mark Mumenthaler, M.D., Heinrich Mattle, M.D. Fundamental of Neurology, 1st edition 2016
4. Di Carlo JV, Frankel LR. Neurologic Stabilization. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Text Book of Pediatrics. 17thed. Philadelphia:Saunders An

**Ensefalopati Hepatik
(Ridhowan Manik, Herlina)**

GALENICAL Volume 3 Nomor 5. Bulan Oktober, Tahun 2024. Hal : 37-52

- Imprint of Elsevier Science.
5. Handel MV, Swaab H, De Vries LS, Jongmans MJ. Long term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *European Journal Pediatric*. 2007;166: 645-654.
 6. Evans K, Rigby AS, Hamilton P, Titchner N, Hall DM. The relationship between neonatal encephalopathy and cerebral palsy: a cohort study. *J Obstet Gynaecol*. 2001;21: 114–20.
 7. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australia case–control study. *Br Med J* .2016;317: 1554–8.
 8. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic ischemic encephalopathy. *Early Human Development*. 2010;86: 329-338.
 9. Benedeto-Stojanov D, Stojanov D. Minimal Hepatik Encephalopathy. In: Editor Team Faculty of Medicine University of Nis Serbia. *Miscellanea on Encephalopathies—A Second Look*. Europe: InTech. 2010.
 10. Karii SK, Saper RB, Kales SN. Lead Encephalopathy Due to Traditional Medicines. *Curr Drug Saf*. 2008;3(1): 54-59.
 11. McCandless, D.W. *Metabolic Encephalopathy*. USA: Springer Science. 2007.
 12. Arya R, Gulati S, Deopujari S, Management of hepatic encephalopathy in children. *Postgraduation Medical Journal*. 2010;86: 34-41.
 13. Cash WJ, Mcconville P, Mcdermott E, McCormick PA, Callender ME, McDougal NI. Current concept in the assessment and treatment of Hepatic Encephalopathy. *Q JMed*. 2010;103: 9-16.
 14. Gowen CW. Assessment of the Mother, Fetus and Newborn. In: Kliegman RM, Marcandante KJ, Jenson HB, Behrman RE. (eds.) *Essential of Pediatrics*. 5th ed. Philadelphia: Saunders An Imprint of Elsevier Science. 2016.
 15. Laish I, Ari ZB. Noncirrhotic hyperammonaemic encephalopathy. *Journal of The International Association for Study of The Liver*. 2011; 1259-1270.
 16. Lewis SL. Encephalopathy dalam Emergency Neurology. USA: Springerlink; 2012. p283-294.