



## ENSEFALOPATI HEPATIKUM PADA PASIEN SIROSIS HEPATIS

Caropeboka MD<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

### Abstrak

**Latar Belakang.** Ensefalopati hepatikum (EH) merupakan komplikasi penting dalam perjalanan penyakit sirosis hepatitis dan merupakan prediktor mortalitas independen pada pasien dengan *acute on chronic liver failure*. Pada kasus yang berat, pasien dapat menjadi koma atau meninggal. Prevalensi EH pada pasien sirosis hepatitis sekitar 30-70%. Faktor predisposisi EH yang reversibel harus dicari dan ditangani, yang meliputi konstipasi, infeksi, dan perdarahan gastrointestinal. Antibiotik merupakan pilihan terbaik dalam terapi EH. **Kasus.** Tn.J, 55 tahun, dibawa ke rumah sakit dengan penurunan kesadaran, demam, dan konstipasi. Pasien memiliki riwayat menderita hepatitis B dan sirosis hepatitis. Saat tiba di rumah sakit, pasien dalam kondisi koma dan tampak sangat sakit. Temuan fisik: Nadi 96x/menit, respirasi 24x/menit, suhu 38,0°C, ikterik, fetor hepatikum, splenomegali, vena kolateral, *liver nails*, palmar eritema, dan edema *pitting*. Pemeriksaan darah didapatkan: *Serum Glutamic Piruvic Transaminase* (SGPT) 20 dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) 76 gr/dL, albumin 2,6 gr/dL, globulin 5,1 gr/dL, dan HBsAg positif. Pasien didiagnosa EH dan diobati dengan eritromisin, laktulosa, dan pencahar. **Simpulan.** Konstipasi pada pasien sirosis hepatitis dapat menyebabkan ensefalopati hepatikum. [Medula Unila.2013;1(4):108-116]

**Kata kunci:** ensefalopati hepatikum, konstipasi, sirosis hepatitis.

## HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENT WITH LIVER CIRRHOSIS

Caropeboka MD.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Medical Student Lampung University

### Abstract

**Background.** Hepatic encephalopathy (HE) is an important event in the natural history of cirrhosis and is an independent predictor of mortality in patients with acute on chronic liver failure. In severe cases, it can even lead to coma or death. The prevalence of HE among cirrhotic patients is 30-70%. Reversible factors in HE should be sought and managed, including constipation, infection, and gastrointestinal bleeding. Antibiotics are the best options in HE treatment. **Case.** Mr.J, 55 years old, was admitted to the hospital for loss of consciousness, fever, and constipation. Patient history was positive for hepatitis B and liver cirrhosis. On admission, he was coma and looked very ill. Physical findings: pulse 96/min, respiration rate 24/min, temperature 38.0°C, jaundice, fetor hepaticus, splenomegaly, spider angiomas, liver nails, palmar erythema, and pitting edema. Blood test showed: *Glutamic Piruvic Transaminase* (SGPT) 20 gr/dl and *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) 76 gr/dl, albumin 2.6 g/dL, globulin 5.1 g/dL, and HBsAg test was positive. Patient was diagnosed with hepatic encephalopathy and treated with erythromycin, lactulose, and laxative. **Conclusion.** Constipation in patient with liver cirrhosis can lead to hepatic encephalopathy. [Medula Unila.2013;1(4):108-116]

**Keywords:** constipation, hepatic encephalopathy, liver cirrhosis.



## Pendahuluan

Ensefalopati hepatic (EH) merupakan komplikasi yang sering ditemukan pada pasien sirosis hepar. EH tidak hanya menyebabkan penurunan kualitas hidup, namun juga memberikan prognosis buruk pada pasien dengan sirosis hepar. EH merupakan kejadian penting dalam perjalanan penyakit sirosis dan merupakan prediktor mortalitas independen pada pasien dengan *acute on chronic liver failure*. Pada kasus yang berat dapat menjadi koma atau meninggal. Mortalitas sangat tinggi pada EH dengan edema serebral. Mortalitas 1 tahun pada pasien dengan EH berat di ICU adalah 54%, dengan pemberian dukungan inotropik, dan *acute kidney injury* diidentifikasi sebagai prediktor independen pada kematian di ICU dan mortalitas 1 tahun. Terapeutik terbaru dan strategi terapi telah dikembangkan sejak *the American College of Gastroenterology* mengeluarkan *guidelines* mereka untuk manajemen EH (Fichet *et al.*, 2009).

EH adalah sebuah gangguan pada sistem saraf pusat sebagai akibat insufisiensi hepar, setelah menyingkirkan penyebab lain, seperti metabolik, infeksi, vaskular intrakranial, atau *space-occupying lesions*. EH merupakan suatu sindrom atau spektrum abnormalitas neuropsikiatri pada pasien dengan disfungsi hepar, setelah menyingkirkan penyakit otak lainnya. EH ditandai dengan perubahan personalitas, gangguan intelektual, dan penurunan tingkat kesadaran. EH juga terjadi pada pasien tanpa sirosis dengan *shunt* portosistemik spontan atau dibuat dengan bedah (Poh *et al.*, 2012).

EH yang mendampingi onset akut dari disfungsi sintetik hepatic berat, merupakan ciri khas *fulminant hepatic failure* (FHF). Gejala ensefalopati pada FHF dibagi derajatnya memakai skala yang sama dengan penilaian gejala ensefalopati pada sirosis. Ensefalopati sirosis dan FHF memiliki banyak kesamaan mekanisme patogenik. Akan tetapi, edema otak lebih berperan pada ensefalopati FHF daripada ensefalopati sirosis. Edema otak pada FHF merupakan akibat dari peningkatan permeabilitas *blood-brain barrier* (BBB), gangguan osmoregulasi otak, dan peningkatan *cerebral blood flow* (CBF). Sebaliknya, edema otak jarang dilaporkan pada pasien dengan sirosis (Detry *et al.*, 2006).



### **Kasus**

Tn. J, usia 55 tahun, dibawa oleh keluarganya karena tidak sadarkan diri sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Sejak lebih kurang 4 hari SMRS anak pasien mengatakan terdapat perubahan perilaku pada pasien, yaitu tampak seperti orang linglung, sering mengantuk, malas beraktivitas dan lebih sering tidur. Sejak lebih kurang 7 hari SMRS pasien belum buang air besar (BAB) dan tubuhnya terasa panas. Sekitar lebih kurang 14 hari SMRS pasien sempat dirawat di RS Urip Sumohardjo selama 10 hari dengan keluhan perut membesar yang semakin lama semakin membesar disertai badan terasa lemas, nafsu makan berkurang, perut lekas kenyang, disertai bengkak pada kedua kaki. Keluhan perut membesar tidak disertai jantung berdebar, sesak nafas saat melakukan aktivitas, ataupun sering terbangun pada malam hari karena sesak. Saat di RS Urip Sumohardjo pasien mendapat pengobatan dan dilakukan pungsi cairan di perut serta dilakukan pemeriksaan endoskopi dan didapatkan hasil varises esofagus dan lambung. Pasien memang telah menderita sirosis hepatis sejak 2 tahun SMRS, berdasarkan diagnosa oleh dokter spesialis penyakit dalam di RS Urip Sumohardjo dan pasien rutin kontrol ke RS tersebut. Setelah merasa kondisi membaik, pasien dipulangkan dan dianjurkan untuk rawat jalan. Pasien memiliki riwayat sakit kuning sekitar 5 tahun lalu. Riwayat transfusi darah dan mengalami pembedahan tidak ada. Riwayat mengkonsumsi alkohol tidak diketahui keluarga pasien. Riwayat BAB hitam atau muntah darah disangkal anak pasien.

Pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum tampak sakit berat, kesadaran koma dengan *Glasgow Coma Scale* (GCS) 4, frekuensi nadi 96 kali/menit dan regular, frekuensi pernapasan 24 kali/menit, suhu 38,0 °C, serta ditemukan sklera ikterik dan fetor hepaticum. Pada pemeriksaan thoraks didapatkan adanya retraksi intercostal, pada abdomen ditemukan limpa teraba *Schuffner* II, konsistensi kenyal dan terdapat vena kolateral. Pada ekstremitas superior dan inferior ditemukan *liver nail*, hipotonus, gerakan pasif, palmar eritema pada ekstremitas superior dan *pitting* edema pada ekstremitas inferior, namun kekuatan otot tidak dapat dinilai. Pada pemeriksaan neurologis dari nervus I- XII tidak ada kelainan, refleks fisiologis tidak meningkat ataupun menurun,



refleks patologis tidak ada, rangsang selaput otak juga tidak ditemukan kelainan. Pemeriksaan penunjang didapatkan SGOT/SGPT : 20/76 gr/dl, Albumin : 2,6 gr/dl, Globulin : 5,1 gr/dl, HbsAg : positif. Didapatkan kesan hepatitis B.

Penatalaksanaan pada kasus ini adalah perawatan intensif dengan cara membebaskan jalan nafas, pemberian oksigen 5 L/menit, memasang kateter dan *Naso Gastic Tube* serta pemantauan kesadaran dan pemberian kalori lebih kurang 2000 kal/hari : IVFD D10% 20 gtt/menit. Untuk perawatan lebih lanjut dilakukan tindakan khusus yaitu diet tanpa protein, laktulosa sirup 45 mL/jam sampai terjadi defekasi, pemberian dulcolax melalui anus 1x10 mg/hari serta antibiotik eritromisin 4x250 mg per oral/hari.

### **Pembahasan**

Berdasarkan hasil anamnesa, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang pada laporan kasus ini didiagnosa ensefalopati hepatikum (EH). Menurut pernyataan konsensus *the Hepatic Encephalopathy Working Group*, diagnosa EH hanya ditegakkan setelah dieksklusi penyebab gangguan otak yang lain. Diagnosa EH harus dipikirkan pada pasien yang menunjukkan gangguan fungsi motorik dengan tidak ada gangguan metabolik atau pengaruh obat, dan sistem neurologis normal. Kecurigaan yang kuat harus dipikirkan pada pasien dengan penyakit sirosis yang mendasarinya dan dengan adanya kejadian presipitan (pencetus) akut. Selain itu dari *alloanamnesa* (anak pasien) didapatkan keterangan bahwa pasien sudah menderita sirosis hepatis sejak 2 tahun SMRS, berdasarkan diagnosa oleh dokter spesialis penyakit dalam di RS Urip Sumohardjo (Garg *et al.*, 2012).

Pasien juga memiliki riwayat sakit kuning sekitar 5 tahun lalu. Sejak lebih kurang 7 hari SMRS pasien belum BAB dan tubuhnya terasa panas. Konstipasi diduga sebagai faktor pencetus terjadinya EH pada pasien ini. Hal ini dikarenakan konstipasi/obstipasi meningkatkan produksi dan absorpsi amonia di usus. Obstipasi meningkatkan produksi dan absorpsi NH<sub>3</sub> akibat kontak yang lama antara bakteri usus dan substrat protein (Duseja *et al.*, 2003).

Sejak lebih kurang 4 hari SMRS anak pasien mengatakan terdapat perubahan perilaku pada pasien, yaitu tampak seperti orang linglung, sering



mengantuk, malas beraktivitas dan lebih sering tidur. Kemungkinan pada saat itu pasien mengalami stadium prodromal pada EH. Lalu pasien mengalami penurunan kesadaran sejak 1 hari SMRS. Riwayat kencing manis disangkal; Riwayat trauma/terjatuh disangkal; Riwayat kejang-kejang tidak ada; sehingga dipikirkan kemungkinan penyebab penurunan kesadaran pasien ini adalah akibat sirosis hepatitisnya. Namun hal ini masih perlu diperkuat dengan pemeriksaan penunjang (Duseja *et al.*, 2003).

Pada pemeriksaan fisik didapatkan hasil yang mendukung koma akibat sirosis hepatitis, yaitu kesadaran koma dengan *Glasgow Coma Scale* 4, frekuensi nadi 96 kali/menit dan regular, frekuensi pernapasan 24 x/menit, suhu 38,0 °C, serta ditemukan sklera ikterik dan fetor hepaticum. Pada pemeriksaan thoraks didapatkan adanya retraksi intercostal, pada abdomen ditemukan limpa teraba *Schuffner* II, konsistensi kenyal dan terdapat vena kolateral. Pada ekstremitas superior dan inferior ditemukan *liver nail*, hipotonus, gerakan pasif, palmar eritema pada ekstremitas superior dan *pitting* edema pada ekstremitas inferior, namun kekuatan otot tidak dapat dinilai. Pemeriksaan neurologis dalam batas normal. Dari pemeriksaan penunjang didapatkan: SGOT/SGPT : 20/76 gr/dl, Albumin : 2,6 gr/dl, Globulin : 5,1 gr/dl, HbsAg : positif. Pada sirosis hepar, SGOT/SGPT dapat meningkat tapi tidak terlalu tinggi. Albumin menurun sesuai dengan derajat perburukan sirosis karena sintesis albumin terjadi di hati. Globulin meningkat pada sirosis akibat sekunder dari pintasan antigen bakteri dari sistem porta ke jaringan limfoid yang akan menginduksi produksi immunoglobulin (Arguedas *et al.*, 2003).

Untuk pemeriksaan anjuran pada pasien ini ada beberapa pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis ensefalopati hepaticum antara lain pemeriksaan elektroensefalografi (EEG) untuk menentukan derajat EH. Dengan pemeriksaan EEG terlihat peninggian amplitudo dan penurunan jumlah siklus gelombang per detik. Terjadi penurunan frekuensi gelombang normal alfa (8-12 Hz). Pemeriksaan *Computed Tomography Scan* (CT-Scan) dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan lesi intrakranial. Pemeriksaan pungsi lumbal dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan infeksi sistem saraf pusat (SSP).



Pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS) dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan gangguan metabolik, seperti hipoglikemia dan hiperglikemia. Pemeriksaan kadar elektrolit serum dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan adanya ketidakseimbangan elektrolit. Pemeriksaan kadar ammonia darah (serum) dilakukan untuk melihat derajat keparahan EH dan menilai apakah terdapat hiperamonemia berat. Biasanya terjadi pemanjangan waktu protrombin pada pasien sirosis hepar (Garg *et al.*, 2012).

Salah satu target terapi adalah menurunkan produksi dan absorpsi ammonia. Untuk itu, restriksi diet protein merupakan manajemen utama EH akut sejak 1950-an. *The European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* mengeluarkan konsensus *guidelines* yang menyatakan bahwa kebutuhan protein perhari pada pasien dengan penyakit hepar adalah sekitar 1,0-1,5 g/kg, tergantung derajat dekompensasi hepar. Namun pada EH, pemberian protein dihentikan sementara (Poordad *et al.*, 2007).

Katartik, seperti laktulosa (*beta-galactoside fructose*) dan lactitol (*beta-galactoside sorbitol*), merupakan disakarida yang tidak dapat diabsorpsi yang sejak lama telah dipakai sebagai terapi standar untuk EH. Dosis laktulosa 60 – 120 ml per hari (30 – 50 cc per jam) hingga terjadi diare ringan. *The American College of Gastroenterology* mengeluarkan *guidelines* yang merekomendasikan pemberian laktulosa 45 ml/jam sampai terjadi defekasi. Penggunaan stimulan atau laksatif osmotik seperti bisakodil dan enema sodium fosfat biasanya dipakai untuk menambah efek laktulosa. Pada pasien ini laksatif yang diberikan adalah Dulcolax supp (bisakodil) (Romeiro *et al.*, 2013).

Laktulosa dihidrolisa bakteri usus menjadi asam laktat dan asetat. Lingkungan asam ini mengionisasi amonia menjadi ion amonium, sehingga tidak berdifusi melalui membran colon dan akan diekskresikan bersama faeses. Laktulosa juga menghambat pembentukan amonia oleh bakteri usus. Kelebihan laktulosa lainnya adalah sifat katarsis yang dimilikinya. Laktulosa akan menarik cairan sehingga melunakkan faeses dan merangsang peristaltik usus. Peningkatan peristaltik usus akan memendekkan *transit time* faeses dalam colon, sehingga amonia yang terserap semakin sedikit (Li *et al.*, 2004).



Secara umum dikatakan laktulosa menghambat produksi dan penyerapan amonia di dalam usus, dan meningkatkan eliminasinya melalui feses. Efikasi dan keamanan laktulosa dalam pencegahan ensefalopati ini telah dibuktikan berbagai penelitian (Schomerus *et al.*, 2001).

Sementara beberapa studi kecil telah memvalidasi efikasi laktulosa, sebuah meta-analisis terbaru oleh Nielsen *et al.* memberikan hasil yang kontradiksi, yaitu laktulosa tidak lebih efektif dibandingkan plasebo dalam memperbaiki simptom EH dan sebenarnya lebih inferior dibandingkan terapi antibiotik. Meta-analisis ini kemudian menyebabkan pemilihan ulang penggunaan antibiotik dalam manajemen EH sehingga pada pasien ini selain diberikan laktulosa juga dikombinasikan dengan antibiotik yaitu Rifaximin 2x550 mg/hari (Tan *et al.*, 2009).

Walaupun neomisin telah dipakai sebagai terapi standar untuk EH, suatu studi *randomised placebo-controlled* menemukan tidak ada manfaat dari neomisin, dan kombinasi neomisin dengan laktulosa tidak superior dibandingkan plasebo (Wu *et al.*, 2013). Obat yang baru-baru ini disahkan oleh FDA, Rifaximin, telah menunjukkan efek yang lebih menjanjikan. Rifaximin merupakan antibiotik bakterisidal non-aminoglikosid yang minimal diabsorpsi dengan aktivitas *in vivo* dan *in vitro* spektrum luas melawan bakteri gram positif dan gram negatif aerob, serta bakteri anaerob enterik (Wu *et al.*, 2013).

Suatu meta-analisis yang membandingkan rifaximin dosis 1200 mg/hari dengan disakarida *non-absorbable* (laktulosa, lactitol) untuk terapi EH menyatakan bahwa rifaximin sama efektifnya dengan disakarida *non-absorbable* namun dengan keamanan yang lebih baik (efek samping diare dan nyeri abdomen lebih rendah). Namun karena pasien menggunakan Jamkesda, maka dipilih antibiotik yang tersedia, yaitu eritromisin 4x250 mg per oral per hari. Suatu *randomized double-blind study* yang dilakukan oleh Romeiro terhadap 30 pasien dewasa dengan EH dan sirosis hepatitis yang dirawat di RS, dengan memberikan eritromisin 250 mg atau neomisin 1 gr per oral 4 kali sehari (masing-masing obat diberikan ke 15 pasien). Semua subjek penelitian ini dievaluasi setiap hari melalui neuropsikometrik, evaluasi hepar dan ginjal. Hasilnya adalah eritromisin



memberikan reduksi lama rawat di RS yang signifikan dan reduksi kadar alanine aminotransferase dibandingkan neomisin (Romeiro *et al.*, 2013).

Probiotik merupakan pilihan terapeutik dalam strategi terapi EH yang masih diperdebatkan. Ada beberapa mekanisme efek probiotik dalam EH adalah menurunkan amonia total dalam darah portal melalui: penurunan aktivitas urease bakteri, penurunan absorpsi amonia dengan menurunkan pH, penurunan permeabilitas intestinal, dan peningkatan status nutrisi dari epitel usus. Selain itu dapat menurunkan inflamasi dan stres oksidatif di hepatosit sehingga menyebabkan peningkatan klirens hepatic terhadap amonia dan toksin serta menurunkan *uptake* toksin (Bajaj *et al.*, 2012):

Simpulan, telah ditegakkan diagnosa ensefalopati hepaticum pada pasien Tn.J berumur 55 tahun atas dasar anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang. Pasien telah diberikan penatalaksanaan dengan eritromisin, laktulosa, dan pencahar. Kemungkinan penyebab ensefalopati hepaticum pada pasien ini adalah konstipasi.

### Daftar Pustaka

- Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. 2003. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*. 48(8):1622–1626.
- Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. 2012. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 55(4):1164–1171.
- Detry O, De Roover A, Honoré P, Meurisse M. 2006. Brain edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure: pathophysiology and management. *World Journal of Gastroenterology*. 12(46):7405–7412.
- Duseja A, Dhiman RK, Saraswat VA, Chawla Y. 2003. Minimal hepatic encephalopathy: natural history, impact on daily functioning, and role of treatment. *Indian Journal of Gastroenterology*. 22(supplement 2):S42–S44.
- Fichet J, Mercier E, Genée O. 2009. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy. *Journal of Critical Care*. 24(3):364–370.





- Garg H, Kumar A, Garg V, Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. 2012. Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure. *Digestive and Liver Disease*. 44(2):166–171.
- Li YY, Nie YQ, Sha WH. 2004. Prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients in China. *World Journal of Gastroenterology*. 10(16):2397–2401.
- Poh Z and Chang PEJ. 2012. A current review of the diagnostic and treatment strategies of hepatic encephalopathy. *International Journal of Hepatology*. 44(2):150–157.
- Poordad FF. 2007. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 25(supplement 1):3–9.
- Romeiro FG, Fabio DSY, Madileine FA. 2013. Erythromycin versus neomycin in the treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis: A randomized double blind study. *BMC Gastroenterology*. 13:13.
- Schomerus H and Hamster W. 2001. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*. 16(1-2):37–41.
- Tan HH, Lee GH, Thia KTJ, Ng HS, Chow WC, Lui HF. 2009. Minimal hepatic encephalopathy runs a fluctuating course: results from a three-year prospective cohort follow-up study. *Singapore Medical Journal*. 50(3):255–260.
- Wu D, Shu-Mei W, Jie L. 2013. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides for the treatment of hepatic encephalopathy : A meta-analysis. *Gastroenterology Research and Practice*. 24(2):261–267.