

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Seiring dengan memberatnya penyakit hati, risiko terjadinya ensefalopati hepatic semakin besar. Hal ini memicu pesatnya perkembangan pengetahuan terkait masalah ensefalopati hepatic serta kemajuan dalam diagnosis dan tatalaksananya. Beragam studi terkait diagnosis, tatalaksana, serta pencegahan ensefalopati hepatic menjadi dasar penatalaksanaan ensefalopati hepatic di seluruh dunia, termasuk di Indonesia.¹

Ensefalopati hepatic merupakan sindrom neuropsikiatri yang dapat terjadi pada penyakit hati akut dan kronik berat dengan berbagai macam manifestasi, mulai dari ringan hingga berat, mencakup perubahan perilaku, gangguan intelektual, serta penurunan kesadaran tanpa adanya kelainan pada otak yang mendasarinya.^{1,2}

Ensefalopati hepatic minimal (EHM) merupakan variasi klinik ensefalopati hepatic (EH) yang insidennya terjadi pada 60 – 70 % pasien dengan sirosis hati. Kondisi ini terdiri dari penurunan kognitif yang diamati pada pasien dengan sirosis hati yang tidak memiliki klinis nyata ensefalopati. Ensefalopati hepatic minimal terkait dengan peningkatan insiden kecelakaan lalu lintas, yang tentu sangat membahayakan pasien dan pengguna jalan lainnya. Ensefalopati

hepatik minimal akan menyebabkan berkurangnya kualitas hidup dan mempengaruhi kemampuan dari pasien untuk melakukan tugas sehari-hari.^{1,2,3}

Ortiz *et al* (2005) menyatakan bahwa EHM dapat meningkatkan risiko kecelakaan lalu lintas. EHM secara langsung mempengaruhi perhatian, fungsi psikomotor dan memori kerja, yang mana semua faktor tersebut merupakan hal yang penting untuk berkendara yang aman. Bajaj *et al* (2008) melakukan penelitian di Amerika Serikat tentang kemampuan mengemudi menggunakan tes mengemudi *on-road* menunjukkan bahwa pasien sirosis hati dengan EHM memiliki kekurangan yang signifikan dalam waktu reaksi, sehingga pasien tersebut dikategorikan sebagai *unsafe driver*.⁴ Selain itu, telah terbukti juga terjadi peningkatan risiko menjadi EH yang nyata dan berbanding terbalik dengan kelangsungan hidup pasiennya.^{1,2,3}

Ensefalopati hepatik merupakan salah satu komplikasi sirosis hati yang membawa dampak morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Angka kejadian EH pada sirosis hati bervariasi, misalnya sekitar 30-45 % (USA) dan sekitar 50-70% (UK), di mana sebagian besar diantaranya adalah ensefalopati hepatik minimal.^{1,3,4} Data kejadian di Asia juga bervariasi, misalnya di India didapatkan kejadian EH sebesar 62,4 %. Di Indonesia, prevalensi EHM tidak diketahui dengan pasti karena sulitnya penegakan diagnosis, namun diperkirakan terjadi pada sekitar 30-84 % pasien sirosis hepatitis. Penelitian yang dilakukan di Poliklinik RSCM dan RSUD Koja juga menunjukkan angka kejadian EHM masing-masing sebesar 63,2% dan 94,4 % pada tahun 2009.^{3,4,5}

Ensefalopati hepatic terjadi akibat peningkatan neurotoksin / toksisitas amonia. Peningkatan kadar neurotoksin mengakibatkan terganggunya fungsi neuron, sitotoksitas, pembengkakan sel dan pengurangan glutamat.^{5,6,7}

Neurotoksin yang meningkat antara lain amonia, mercaptan, *endogenous benzodiazepine*, GABA, *phenol*, *short chain fatty acid*, di mana toksin bekerja sinergis dengan hasil metabolisme bakteri usus pada urea dan protein disertai ketidakmampuan pembersihan oleh hati yang sudah rusak, yang mengakibatkan konsentrasi amonia yang meningkat (5-10 kali lebih tinggi pada sistem portal dari hepar). Toksin mercaptan yang merupakan hasil pemecahan methionine oleh bakteri mengakibatkan fetor hepaticum/*fruity sweet smell*, di mana akan menyebabkan inhibisi Na/K ATPase, potensiasi amonia, demikian juga mekanisme kerja toksin *short chain fatty acide*.^{7,8}

Amonia diproduksi oleh banyak 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 juga dihasilkan oleh usus halus dan usus besar melalui glutaminase usus yang memetabolisme glutamin (sumber energi usus) menjadi glutamat dan amonia. Pada individu sehat, amonia juga diproduksi oleh otot dan ginjal. Secara fisiologis, amonia akan dimetabolisme oleh hati menjadi urea dan glutamin. Otot dan ginjal juga akan mendetoksifikasi amonia jika terjadi gagal hati di mana otot rangka memegang peranan penting dalam metabolisme amonia melalui pemecahan amonia menjadi glutamin melalui jalur glutamin sintetase. Ginjal berperan dalam produksi dan ekskresi 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 amonium (NH_4^+) dan urea, ataupun diserap kembali ke dalam tubuh yang dipengaruhi oleh pH tubuh. Dalam kondisi asidosis, ginjal akan mengeluarkan amonium dan urea melalui urin, sedangkan dalam kondisi alkalosis, penurunan laju filtrasi glomerulus dan penurunan perfusi perifer ginjal akan menahan ion amonium dalam tubuh sehingga menyebabkan hiperamonemia.^{9,10}

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-Hensleit* dan sel hati yang terletak dekat vena sentral, di mana urea akan digabungkan kembali menjadi glutamin. Pada keadaan sirosis, penurunan massa hepatosit fungsional dapat menyebabkan menurunnya detoksifikasi amonia oleh hati ditambah adanya *shunting* portosistemik yang membawa darah yang mengandung amonia masuk ke aliran sistemik tanpa melalui hati.^{9,10,11}

Peningkatan kadar amonia dalam darah menaikkan 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, di mana glutamin merupakan molekul osmotik sehingga menyebabkan pembengkakan astrosit. Amonia secara langsung juga merangsang pembentukan stres oksidatif dan nitrosatif pada astrosit melalui peningkatan kalsium intraselular yang

menyebabkan disfungsi mitokondria dan kegagalan produksi energi seluler melalui pembukaan pori-pori transisi mitokondria. Amonia juga menginduksi oksidasi RNA dan aktivitas protein kinase untuk mitogenesis yang bertanggung jawab pada peningkatan aktivitas sitokin dan respon inflamasi sehingga mengganggu aktivitas pensinyalan intraseluler.^{11,12,13}

Pengobatan untuk EHM dapat meningkatkan kinerja dan berhubungan dengan kualitas hidup penderitanya. Oleh karena itu, secara klinis, sangatlah penting mendiagnosis EHM secara dini sehingga penderitanya dapat terhindar dari kejadian yang tidak diinginkan. Diagnostik yang cepat, akurat, objektif, hemat biaya dan valid masih menjadi kebutuhan yang sangat penting namun belum bisa terpenuhi sampai saat ini, dan tentunya akan lebih memudahkan dalam algoritma penatalaksanaan awal EH.^{13,14}

Pemeriksaan untuk EHM tidak rutin dilakukan, bahkan pada poliklinik yang khusus melayani dan menangani pasien sirosis hati. Sebuah survei yang dilakukan oleh *American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)* menunjukkan bahwa 72 % pasien yang diuji, setengahnya terdiagnosis sebagai ensefalopati hepatic minimal.¹⁵

Ensefalopati hepatic minimal sulit untuk didiagnosis karena tes psikometrik tidak mudah untuk dilakukan, di mana hasilnya dapat dipengaruhi oleh usia dan tingkat pendidikan, serta dapat menghabiskan banyak waktu. Saat ini, terdapat beberapa tes diagnostik untuk ensefalopati hepatic minimal, tetapi belum didapatkan *gold standard* yang dapat diterima secara universal. Ahli hepatologi pada tahun 1998 menyarankan pemakaian *Psychometric Hepatic*

Encephalopathy Score (PHES) sebagai *gold standard*. *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* adalah pemeriksaan gabungan dari lima tes psikometrik yang telah divalidasi dan dilakukan di Italia, Jerman, dan Spanyol. Namun, penggunaan metode ini menghabiskan banyak waktu dan rentan terhadap bias, seperti terjadinya gangguan pada saat pemeriksaan dilakukan, suasana perasaan hati, dan interaksi dengan pasien.^{15,16,17,18}

Tes dengan menggunakan komputer juga telah digunakan untuk diagnostik ensefalopati hepatic minimal, diantaranya dengan melakukan *Inhibitory Control Test* (ICT), *Cognitive Drug Research System* (CDRS), *Continous Reaction Time Test* (CRT) dan *Critical Flicker Frequency* (CFF). Belakangan ini, tes *Critical Flicker Frequency* telah dikembangkan untuk diagnosis ensefalopati hepatic minimal, di mana CFF ini memiliki keuntungan karena tidak tergantung pada bahasa, verbal, penghitungan atau numerik dan penggunaannya telah dilakukan di Amerika Serikat, Eropa, dan beberapa negara Asia.^{19,20,21}

Critical Flicker Frequency pada awalnya digunakan sebagai tes oftalmologi yang digunakan untuk mengukur ketajaman visual dan untuk menyaring lesi saraf optik. Prinsip tes ini didasarkan pada fakta bahwa sel-sel glial retina pada pasien dengan ensefalopati hepatic mengalami perubahan berupa pembengkakan dengan yang terlihat pada sel glial otak, yang disebut sebagai retinopati hepatic.

Tes ini mengukur frekuensi di mana pasien ensefalopati hepatic minimal akan merasakan cahaya tunggal menjadi cahaya yang berkelap-kelip. Perangkat ini akan mencatat perubahan penurunan frekuensi secara bertahap dari 60 Hz ke

25 Hz. Hal ini dilakukan beberapa kali (biasanya 8-10 kali) untuk memungkinkan perhitungan rata-rata dan standar deviasi. Hal ini juga dapat dilakukan secara terbalik, di mana pasien menentukan frekuensi di mana cahaya yang berkelap-kelip menjadi terus menerus atau menyatu. Tes ini memiliki keuntungan untuk bisa dilakukan oleh klinis karena menggunakan perangkat yang *portable* dengan biaya operasional yang tidak mahal.^{22,23,24,25}

Penelitian oleh Praveen *et al* (2013) menemukan EHM sebanyak 52 % dengan menggunakan CFF pada pasien sirosis hati tanpa gejala klinis. Praveen juga menemukan bahwa penggunaan *Critical Flicker Frequency* lebih disukai oleh pasien sebagai alat untuk penilaian EHM dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas masing-masing sebesar 77 % dan 75% untuk diagnosis EHM. Praveen juga menggunakan *Inhibitory Control Test* (ICT) untuk mendiagnosis EHM, di mana ICT memiliki sensitivitas 89 % dan spesifisitas 56 %, namun memiliki banyak bias dan tidak disukai oleh pasien karena rumit untuk dikerjakan.^{26,27}

Tes psikometri merupakan salah satu tes untuk mendiagnosis EHM karena mudah dilakukan dan tidak memerlukan instrumen yang canggih, namun dibutuhkan aktivitas motorik yang cukup besar dan data yang normatif. Pada penggunaan CFF, caranya cukup dengan menekan tombol saja sehingga lebih gampang dioperasikan dibanding tes yang lain.^{28,29,30}

Critical Flicker Frequency adalah alat yang handal dan sederhana untuk diagnosis EHM. Data yang didapat tidak dipengaruhi oleh tingkat pendidikan atau usia, dan dapat berguna dalam pengelolaan pasien dengan sirosis hati. Nilai dari *Critical Flicker Frequency* di bawah *cut-off* 39 Hz mendefinisikan risiko tinggi

untuk EH klinis selama satu tahun pertama pada pasien dengan EHM pada sirosis hati Child-Pugh kelas B atau C.³¹

Di Indonesia sendiri, telah dilakukan juga penelitian untuk menilai ketepatan tes *Critical Flicker Frequency*. Penelitian yang dilakukan terhadap pasien sirosis hati di RSCM dan RS Koja mendapatkan bahwa tes ini mempunyai ketepatan yang baik. Berdasarkan hasil uji validasi *Critical Flicker Frequency* yang dilakukan di Spanyol dan India didapatkan hasil yang lebih baik, serta uji ketepatan *Critical Flicker Frequency* di Indonesia juga didapatkan hasil yang baik, maka tes *Critical Flicker Frequency* dapat dilakukan sebagai alat diagnostik EHM di Indonesia.^{2,32,33}

Critical Flicker Frequency telah digunakan oleh klinisi pada beberapa penelitian, tetapi sayangnya akurasi diagnostik belum pernah dilakukan secara kuantitatif. Oleh karena itu, saat ini banyak dilakukan penelitian yang membuat *review* sistematis dan meta analisis dari *Critical Flicker Frequency* untuk menilai akurasi diagnostik dalam mendeteksi EHM dan diharapkan berguna untuk mendiagnosis EHM di masa depan.³⁴ Pengukuran kadar amonia darah sebagai modalitas diagnostik ensefalopati hepatic dapat dilakukan untuk mengkonfirmasi diagnosis pada pasien dengan penyakit hati kronik. *Critical Flicker Frequency* dan korelasinya dengan kadar amonia darah diharapkan dapat memberikan jawaban dan penegasan diagnosis ensefalopati hepaticum. Berdasarkan latar belakang demikian, kami berkeinginan untuk meneliti korelasi antara nilai *Critical Flicker Frequency* dengan kadar amonia darah pada keadaan ensefalopati hepatic minimal.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara nilai *Critical Flicker Frequency* dengan kadar amonia darah pada ensefalopati hepatic minimal?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum : Mengetahui nilai *Critical Flicker Frequency* dan kadar amonia darah serta korelasinya pada ensefalopati hepatic minimal

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui nilai rerata *Critical Flicker Frequency* pada pasien sirosis hati dengan EHM.
2. Mengetahui kadar rerata amonia darah pada pasien sirosis hati dengan EHM.
3. Mengetahui korelasi nilai *Critical Flicker Frequency* dan kadar amonia darah pada pasien sirosis hati dengan EHM.



1.4 Hipotesis Penelitian

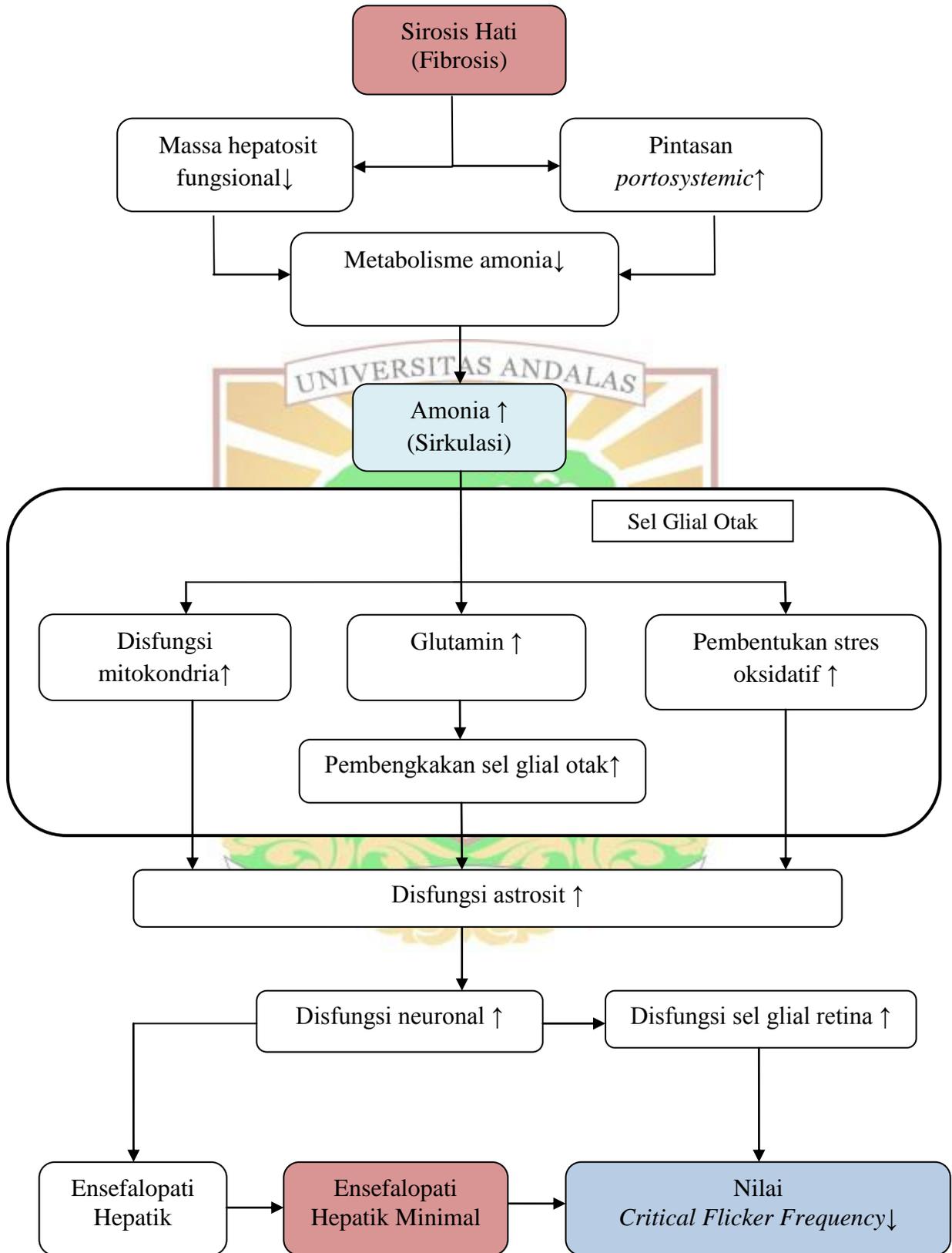
Penurunan nilai *Critical Flicker Frequency* berkorelasi dengan peningkatan kadar amonia darah pada ensefalopati hepatic minimal.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini dapat membantu menegakkan diagnosis ensefalopati hepatic minimal pada pasien sirosis hati dengan menggunakan *Critical Flicker Frequency*.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk deteksi dini ensefalopati hepatic minimal pada pasien sirosis hati dengan menggunakan teknik yang mudah, murah, dan *non-invasive*, sehingga kualitas hidup pasien sirosis hati dapat ditingkatkan.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lanjutan, strategi preventif, kuratif, *follow-up* dan menentukan prognosis pasien sirosis hati.



1.6 Kerangka Konseptual



Gambar 1.1. Kerangka Konseptual

Keterangan :

Pada sirosis hati, karena terjadinya fibrosis hati, terjadi penurunan massa hepatosit dan menimbulkan pintasan *portosystemic*. Dua keadaan ini akan mengakibatkan terjadinya penurunan metabolisme amonia, karena amonia dimetabolisme di hati (bila hati normal). Metabolisme amonia yang menurun karena sirosis hati akan mengakibatkan peningkatan kadar amonia pada sirkulasi sistemik. Keadaan hiperamonemia akan berpengaruh pada sel glial otak. Amonia akan meningkatkan glutamin pada sel glial, sehingga terjadi pembengkakan sel glial otak. Amonia yang meningkat pada sirkulasi juga dapat mengakibatkan disfungsi langsung pada mitokondria astrosit, dan atau meningkatkan pembentukan stres oksidatif astrosit. Keadaan-keadaan ini akan menyebabkan terjadinya disfungsi astrosit, dan seterusnya, disfungsi dari sel glial retina. Disfungsi astrosit pada akhirnya menyebabkan disfungsi neuronal. Disfungsi neuronal akan menyebabkan terjadinya ensefalopati hepatic, baik ensefalopati hepatic *overt* atau pun ensefalopati hepatic minimal. Keadaan ensefalopati hepatic minimal akan dapat dideteksi melalui metode *Critical Flicker Frequency*, melalui respon pasien terhadap kedipan cahaya pada saat pemeriksaan karena adanya disfungsi dari sel glial pada retina.