



*MANFAAT PENAMBAHAN
ASAM AMINO RANTAI CABANG
DALAM PENGOBATAN ENSEFALOPATI HEPATIKUM*

MICHAEL AGUNG PRAMUDJITO

TESIS

*Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam
Program Pendidikan Dokter Spesialis - 1*

*BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT DOKTER KARJADI
SEMARANG*

2002

UPT-PUSTAK-UNDIP

HALAMAN PENGESAHAN (DENGAN PERBAIKAN)

1. **JUDUL PENELITIAN** : Manfaat penambahan Asam Amino Rantai Cabang dalam pengobatan Ensefalopati Hepatikum
2. **RUANG LINGKUP** : Gastro Entero Hepatologi – Ilmu Penyakit Dalam
3. **PELAKSANA PENELITIAN**
- a. **Nama lengkap** : Michael Agung Pramudjito
- b. **NIP** : 140 245 865
- c. **Pangkat / golongan** : Pembina Muda / III D
- d. **Jabatan** : Peserta PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /
Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang
4. **PEMBIMBING PENELITIAN** : Dr. F. Soemanto Padmomartono, SpPD-KGEH, MSc
5. **KONSULTAN STATISTIK** : - Dr. Hardian
- Dr. Suhartono, M Kes
6. **TANGGAL PENYAJIAN** : 6 Nopember 2001

Semarang, Agustus 2002

Pembimbing



Dr. F. Soemanto Padmomartono, SpPD-KGEH, MSc

Peneliti



M. Agung Pramudjito

Koordinator Penelitian

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang



Dr. F. Soemanto Padmomartono, SpPD-KGEH, MSc

HALAMAN PENGESAHAN (DENGAN PERBAIKAN)

Penelitian ini dilakukan

Di Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang,

Rumah Sakit St. Elisabeth, Rumah Sakit Telogorejo dan Rumah Sakit Kota Semarang

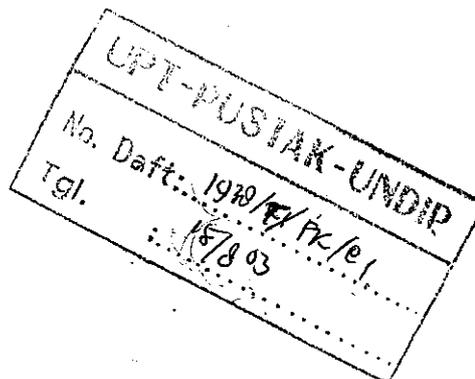
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh

Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam

di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /

Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi

Semarang



**Ketua Bagian / SMF
Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi**

(DR. Dr. Darmono, SpPD- KE)

**Ketua Program Studi
PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNDIP**

(Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH)

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas berkat dan rahmat-Nya akhirnya terselesaikan penyusunan laporan penelitian ini, sebagai karya tulis akhir dalam rangka Program Pendidikan Dokter Spesialis – 1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

Terwujudnya laporan penelitian ini adalah berkat adanya bantuan, bimbingan serta dorongan dari berbagai pihak mulai dari penyusunan proposal, pelaksanaan, analisis hingga pembuatan laporan. Oleh karena itu, perkenankanlah saya menghaturkan banyak terima kasih kepada :

1. Dr. F. Soemanto Padmomartono, SpPD-KGEH, MSc selaku pembimbing penelitian ini yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah banyak meluangkan waktunya dalam memberikan petunjuk, bimbingan dan koreksi mulai dari awal proposal hingga selesainya laporan penelitian ini.
2. Dr. Hardian selaku konsultan statistik dari Unit Epidemiologi Klinik dan Biostatistika FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas segala bantuan dan bimbingannya dalam pengolahan data penelitian hingga selesainya laporan penelitian ini.
3. Dr. Suhartono, M Kes selaku konsultan statistik dari Bagian Kesehatan Lingkungan Fakultas Kesehatan Masyarakat UNDIP, atas koreksi dan perbaikan data penelitian.
4. Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, atas segala petunjuk, bimbingan dan nasehat yang sangat berguna selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.
5. DR. Dr. Darmono, SpPD-KE selaku Ketua Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam, atas segala petunjuk, bimbingan dan nasehat yang sangat berguna selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.
6. Dekan FK UNDIP Semarang, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.
7. Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya selama mengikuti pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.

8. Seluruh Guru Besar dan Kepala Sub Bagian pada Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang atas segala kesabarannya dalam membimbing dan mendidik saya selama mengikuti pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.
9. Segenap staf pengajar di bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/ RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah membimbing dan membantu saya untuk menyelesaikan pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.
10. Seluruh teman sejawat residen di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah membantu dan bekerjasama dengan baik selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.
11. Seluruh staf keperawatan, administrasi dan karyawan/karyawati di bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah banyak membantu dan bekerjasama selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.
12. Direktur Rumah Sakit St Elisabeth, Rumah Sakit Telogorejo dan Rumah Sakit Kota Semarang atas pemberian ijin pelaksanaan penelitian.
13. Seluruh penderita dan keluarganya yang telah memberikan ijin untuk dijadikan bahan penelitian, dengan harapan semoga memberikan manfaat kepada penderita yang lain.
14. PT Otsuka Indonesia atas pemberian obat infus dan peroral *Aminoleban*[®] yang dipergunakan selama penelitian ini.
15. Seluruh keluarga khususnya bagi yang tercinta, istri saya, Dr. Celerina Krisantari beserta anak-anak kami, Asti, Tesa dan Priyo, atas segala doa, pengorbanan, pengertian dan dorongan semangat yang telah diberikan setiap saat, terutama selama menempuh pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam.

Akhirnya saya menyadari bahwa karya ilmiah ini masih banyak kekurangannya, untuk itu saya mengharapkan sumbang saran dari para guru serta pembaca lainnya, serta tidak lupa saya mohon maaf sebesar-besarnya bila selama menempuh pendidikan maupun pergaulan sehari-hari ada hal yang kurang berkenan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua.

Semarang, Nopember 2001

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
UCAPAN TERIMA KASIH	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR, TABEL DAN DIAGRAM	viii
DAFTAR LAMPIRAN	x
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
I. PENDAHULUAN	
A. Latar belakang penelitian	1
B. Rumusan masalah	3
C. Tujuan penelitian	3
D. Manfaat penelitian	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Sirosis hati	5
B. Ensefalopati hepatikum	7
C. Patogenesis	9
D. Manifestasi klinik	20
E. Penatalaksanaan dan pencegahan	22
F. Kerangka teori	28
G. Kerangka konsep	29
III. HIPOTESIS	30
IV. METODOLOGI PENELITIAN	
A. Rancangan penelitian	31
B. Populasi dan sampel	31

C. Tempat dan waktu	31
D. Kriteria sampel	31
E. Perkiraan besar sampel	32
F. Cara kerja	32
G. Variabel penelitian	33
H. Bahan dan alat	33
I. Definisi operasional	34
J. Cara pengumpulan data	38
K. Analisis data	39
L. Personalia penelitian	39
M. Biaya penelitian	39
N. Alur penelitian	40
V. HASIL PENELITIAN	
A. Jumlah penderita	42
B. Data dasar klinis dan laboratorium	43
C. Respon klinik terhadap terapi	49
VI. PEMBAHASAN	
A. Jumlah penderita, umur dan jenis kelamin	65
B. Data dasar klinis dan laboratorium	66
C. Respon klinik terhadap terapi	67
D. Keterbatasan penelitian	71
VII. KESIMPULAN DAN SARAN	73
VIII. RINGKASAN	75
DAFTAR PUSTAKA	78
LAMPIRAN - LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR, TABEL DAN DIAGRAM

		Halaman
GAMBAR 1	Gejala klinis Sirosis hati	6
GAMBAR 2	Beberapa faktor kemungkinan terjadinya Ensefalopati hepatikum .	8
GAMBAR 3	Patogenesis Ensefalopati hepatikum	10
GAMBAR 4	Kemungkinan peranan neurotransmitter simpatis palsu dalam gangguan metabolisme otak pada penyakit hati	14
GAMBAR 5	Mekanisme amonia dalam patogenesis EH	17
GAMBAR 6	Test hubungan angka Reitan (NCT) dan flapping tremor	21
GAMBAR 7	Bagan pengelolaan Ensefalopati Hepatikum	27
TABEL 1	Toksin yang diduga sebagai penyebab EH dan dugaan mekanisme kerjanya	12
TABEL 2	Faktor pencetus EH, mekanisme kerjanya dan implikasi terapi	19
TABEL 3	Stadium Ensefalopati hepatikum	20
TABEL 4	Kriteria Child Pugh	34
TABEL 5	Indeks Performans Karnofsky	36
TABEL 6	Pemeriksaan subyektif pada kelompok AARC dan kelompok standar	44
TABEL 7	Karakteristik gizi pada kelompok AARC dan kelompok standar	45
TABEL 8	Pemeriksaan fisik pada kelompok AARC dan kelompok standar	46
TABEL 9	Karakteristik klinis derajat kesadaran, stadium EH dan skor Child Pugh pasien pada kelompok AARC dan kelompok standar ...	47
TABEL 10	Karakteristik dasar laboratorium pada kelompok AARC dan kelompok standar	48

TABEL 11	Pengamatan kematian pada kelompok AARC dan kelompok standar ..	49
TABEL 12	Pengamatan perubahan stadium kesadaran	50
TABEL 13	Pengamatan perubahan gejala flapping tremor	54
TABEL 14	Pengamatan perubahan status penampilan klinis menurut Karnofsky ..	57
TABEL 15	Pengamatan perubahan penyelesaian tes hubungan angka (NCT) ...	60
TABEL 12	Perubahan kadar albumin darah	63
DIAGRAM 1	Kesintasan Kaplan Meier timbulnya kematian pasien hari ke-5 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar	51
DIAGRAM 2	Kesintasan Kaplan Meier timbulnya kematian pasien hari ke-26 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar	52
DIAGRAM 3	Kesintasan Kaplan Meier perubahan kesadaran pasien hari ke-5 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar	53
DIAGRAM 4	Kesintasan Kaplan Meier perubahan kesadaran pasien hari ke-26 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar	53
DIAGRAM 5	Kesintasan Kaplan Meier perubahan flapping tremor pasien hari ke-5 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar	56
DIAGRAM 6	Kesintasan Kaplan Meier perubahan flapping tremor pasien hari ke-26 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar	56
DIAGRAM 7	Kesintasan Kaplan Meier perubahan penampilan klinis pasien hari ke-5 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar	58
DIAGRAM 8	Kesintasan Kaplan Meier perubahan penampilan klinis pasien hari ke-26 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar	58
DIAGRAM 9	Kesintasan Kaplan Meier perubahan tes hubungan angka pasien hari ke-5 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar	61
DIAGRAM 10	Kesintasan Kaplan Meier perubahan tes hubungan angka pasien hari ke-26 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar	61

DAFTAR LAMPIRAN

1. Kuesioner penelitian
2. Data lengkap hasil penelitian
3. Analisis statistik

ABSTRAK

Latar Belakang

Manfaat penambahan Asam Amino Rantai Cabang (AARC) dalam pengobatan standar Ensefalopati Hepatikum (EH) sampai saat ini masih kontroversial. Penelitian dengan uji acak terkontrol yang membandingkan efektivitas AARC dalam pengobatan EH masih diperlukan untuk memecahkan persoalan ini.

Bahan dan cara penelitian

Penelitian klinik komparatif acak terkontrol dengan randomisasi blok ini membandingkan hasil penambahan AARC dalam pengobatan standar EH dengan hanya terapi standar pada pasien sirosis hati. Populasi studi adalah pasien EH yang memerlukan rawat inap yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di RSUP Dr Kariadi dan RS St Elisabeth Semarang, periode 1 Juli 2000 s/d 31 Juli 2001. Pada kelompok terapi diberikan terapi standar EH dengan penambahan infus AARC 1000 cc selama 5 hari dilanjutkan dengan AARC peroral 3 sachet / 150 gam per hari selama 21 hari. Pada kelompok kontrol hanya diberikan terapi standar sesuai program terapi EH selama ini.

Hasil penelitian dinilai setiap hari selama 5 hari (hari ke-1,2,3,4,5) dan dilanjutkan tiap 7 hari selama 21 hari (hari ke-12, 19, 26). Evaluasi meliputi kematian/kelangsungan hidup, perbaikan tingkat kesadaran, perbaikan gejala flapping tremor, perbaikan penampilan klinis, perbaikan test hubungan angka (NCT) dan perubahan kadar albumin darah. Analisis statistik dengan menggunakan student t test, uji mutlak Fischer dan analisis kesintasan dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil

Didapatkan 16 pasien dengan 8 pasien untuk masing-masing kelompok penelitian yang memenuhi kriteria penelitian. Perbandingan data dasar antara dua kelompok dalam hal karakteristik klinik dan skor Child Pugh secara statistik tidak dijumpai perbedaan yang bermakna. Penambahan infus AARC pada terapi standar dibandingkan dengan hanya terapi standar secara bermakna memberikan hasil yang lebih baik dalam hal perbaikan pemulihan kesadaran ($p=0,0094$), perbaikan gejala flapping tremor ($p=0,0030$), perbaikan penampilan klinis ($p=0,0030$) sedangkan hasil yang tidak bermakna dalam hal kelangsungan hidup pasien ($p=0,1435$) dan perbaikan penyelesaian tes hubungan angka/NCT ($p=0,0882$). Penambahan AARC peroral sebagai terapi lanjutan dibandingkan dengan terapi standar secara bermakna memberikan hasil yang lebih baik dalam hal memperpanjang kelangsungan hidup ($p=0,0023$), pemulihan kesadaran ($p=0,0025$), perbaikan gejala flapping tremor ($p=0,0031$), perbaikan penampilan klinis ($p=0,0031$) dan perbaikan tes hubungan angka/ NCT ($p=0,0186$) sedangkan perubahan kadar albumin darah memberikan hasil yang tidak bermakna ($p=0,054$).

Kesimpulan

Penambahan AARC dalam pengobatan standar EH secara statistik memberikan hasil yang lebih baik dan lebih cepat dalam hal pemulihan kesadaran, gejala flapping tremor dan penampilan klinis dibandingkan dengan hanya menggunakan terapi standar saja. Penambahan AARC oral dalam terapi diet lanjutan mampu mencegah terulangnya kejadian EH, yang hasilnya juga lebih baik dibandingkan dengan hanya menggunakan terapi standar.

Kata kunci : Ensefalopati Hepatikum – Asam Amino Rantai Cabang per infus – Asam Amino Rantai Cabang per oral

ABSTRACT

Background

The benefit of an addition of Branched Chain Amino Acid (BCAA) in the standard treatment of hepatic encephalopathy (HE) has so far been considered controversial. More randomized controlled trial (RCT) to compare the efficacy of BCAA in the treatment of HE is still needed to solve this problem.

Material & Method

The study design was randomized control trial (RCT), using permuted block randomisation to compare the result of standard treatment plus BCAA with standard treatment only in the management of HE in Hepatic Cirrhosis patients. Population of study were HE patient who fulfilled the inclusion and exclusion criteria were hospitalized at Dr. Kariadi and St. Elisabeth hospitals in Semarang during the period 1 July 2000 up to 31 July 2001. The treatment group patients were received standard therapy plus BCAA infusion 1000 cc for 5 days, then followed by 3 sachet peroral of BCAA/150 gram per day for 21 days. The control group patients were received standard therapy only for the same trial and period.

The outcome of study were evaluated every day for the 5 days (day 1,2,3,4,5) and then continued with 7 days for 21 days (day 12, 19, 26). The evaluation were consist of survival, level of conscious improvement, flapping tremor symptom, clinical performance, Number Correction Test (NCT) and change in serum albumin concentration. Fischer exact Test, student t-test and survival analysis were used for statistical analysis and level of significant $p < 0.05$ was considered.

Result

Sixteen patients consist of 8 patients for each study group, were the study criteria and followed the study protocol. Baseline data comparison between two groups were statistically compared regarding all clinical characteristics and Child Pugh score. In comparison of study results, the addition of BCAA infusion to standard therapy showed a significantly better results interms of the improvement of consciousness recovery ($p=0.0094$), recovery improvement of the flapping tremor symptom ($p=0.0030$), improvement of the performance status ($p=0.0030$); while the survival period ($p=0.1435$) and completion improvement of NCT ($p=0.0882$) were not statistically significant. In the followed up until 21 days, the addition of oral BCAA compared to standard diet showed a significantly better results interms of lengthen the survival period ($p=0.0023$), the improvement of consciousness recovery ($p=0.0025$), improvement of the flapping tremor symptom ($p=0.0031$), improvement of the performance status ($p=0.0031$) and completion improvement of NCT ($p=0.0186$); while change in serum albumin concentration was not significant ($p=0.054$).

Conclusion

The additon of BCAA in the standard therapy of HE were statistically significant produced faster and better improvement of consciousness, performance status and flapping tremor recovery, compared to standard therapy alone. An addition of oral BCAA on follow up dietetic therapy to prevent refractory HE, also showed a better result than the standard oral therapy alone.

Key words : Hepatic Encephalopathy – Branched Chain Amino Acid infusion – Branched Chain Amino Acid oral.

BAB. I.

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG PENELITIAN

Ensefalopati hepatikum (selanjutnya ditulis *EH*) atau dikenal juga dengan Ensefalopati portositemik adalah suatu sindroma gangguan neuropsikiatri yang bersifat reversibel sebagai akibat gangguan faal hati. Kelainan ini merupakan salah satu komplikasi sirosis hati (selanjutnya ditulis *SH*) yang serius dan sering dijumpai dalam perawatan penderita di rumah sakit.^{1,2,3} Keadaan ini timbul sebagai akibat bahan toksik yang tidak dapat dimetabolisme di hati, akan langsung mencapai dan tertimbun di dalam otak, sehingga menyebabkan gangguan mental, perilaku, kesadaran dan neurologik.^{1,3,4,5} Manifestasi klinik ini bisa juga terjadi pada ensefalopati pada gagal hati akut fulminan selain ensefalopati pada sirosis akut.^{1,2,4,6}

Data kepustakaan atau penelitian tentang EH di Indonesia tidak terlalu banyak, hal ini mungkin diakibatkan hanya sekitar 30% penderita SH yang datang berobat oleh karena keluhannya, 30% lainnya ditemukan secara kebetulan ketika berobat untuk penyakit lain dan sisanya ditemukan saat otopsi serta tidak ditemukan sama sekali sewaktu penderita masih hidup.⁷

Prognosis EH masih sangat buruk, terutama pada kasus berat dan akibat koma yang ireversibel.⁶ Kematian EH cukup tinggi sekitar \pm 60% dari seluruh kasus SH⁷, yang sangat bergantung pada perawatan, pengamatan yang teliti serta kecepatan menghilangkan faktor pencetus.⁵ Di Surabaya dilaporkan bahwa EH menjadi penyebab kematian SH secara tunggal sebesar 23,08 % dan bersamaan dengan sepsis/syok septik sebesar 17,94% dan bersamaan dengan syok hipovolemik sebesar 7,69%.⁸ Sedangkan di Semarang, data tahun 1995 menunjukkan 15,6 % penderita EH meninggal selama perawatan di rumah sakit dan angka ini mungkin lebih tinggi oleh karena beberapa penderita pulang paksa setelah koma

yang berlangsung lama.⁹ Hadi S melaporkan bahwa EH menjadi sebab kematian sebesar 42,4% dari seluruh kasus sirosis hati.⁴

Salah satu terapi EH yang masih menjadi kontroversi adalah pemakaian Asam Amino Rantai Cabang (selanjutnya ditulis *AARC*).^{1,2,9} Keberatan pemakaian terapi ini selain harganya mahal, efektivitasnya belum memuaskan karena keseimbangan asam amino akan kembali memburuk setelah terapi dihentikan tetapi tidak timbul lagi EH^{2,3,6}, juga tampaknya pemberian *AARC* hanya berefek pada penderita dengan gangguan toleransi protein yang berat pada diet dengan per oral tetapi tak bermanfaat pada penderita yang tidak mempunyai gangguan toleransi protein.³ Berbagai penelitian yang memberikan hasil yang bertentangan ini mungkin diakibatkan adanya perbedaan dalam hal sifat larutan asam amino yang dipakai, cara pemberian dan keadaan penderita yang diteliti.¹ Namun demikian beberapa penulis tetap menyarankan pemberian *AARC* untuk pengobatan maupun pencegahan koma pada EH^{2,4,5,9}, karena mudah dimetabolisme dan tidak aminogenik.² Penulis lain tidak menyantumkan terapi *AARC* meskipun percaya bahwa hipotesis neurotransmitter palsu oleh asam amino aromatik bisa menyebabkan EH.¹⁰ Penelitian di Semarang menunjukkan hasil yang bermanfaat pada penderita dengan gangguan faal hati sedang dan tidak bermanfaat untuk gangguan faal hati berat.¹¹

Usaha pencegahan EH yang paling baik adalah menentukan diagnosis seawal mungkin pada penderita SH. Apabila telah terjadi EH maka pengobatan yang tepat dan segera harus dilakukan agar kematian dapat ditekan dan komplikasi lebih lanjut dapat dicegah.^{9,10} Upaya terapi dengan pemberian *AARC* tetap menjadi salah satu pilihan dari berbagai upaya pengobatan yang dilakukan untuk memulihkan kesadaran penderita EH, meskipun saat ini masih menjadi kontroversi.^{4,5,9}

B. PERUMUSAN MASALAH

1. Apakah penambahan Asam Amino Rantai Cabang (*AARC*) per infus dalam pengobatan standar penderita Ensefalopati Hepatikum (*EH*) akan lebih baik hasilnya dibandingkan dengan tanpa menggunakan *AARC* per infus ?
2. Apakah pemberian *AARC* peroral dapat mencegah terulangnya *EH* setelah penderita sembuh dari *EH* dan hasilnya akan lebih baik dibandingkan dengan tanpa menggunakan *AARC* peroral ?

C. TUJUAN PENELITIAN

TUJUAN UMUM

1. Menilai tercapainya perbaikan klinik *EH* pada penderita dengan penambahan *AARC* per infus dibandingkan dengan penderita yang mendapatkan terapi standar.
2. Menilai hasil perbandingan pemberian *AARC* peroral dalam mencegah terulangnya *EH* dibandingkan dengan terapi standar tanpa penambahan *AARC* peroral.

TUJUAN KHUSUS

1. Penambahan *AARC* perinfus
 1. Menilai hasil perbaikan derajat kesadaran / stadium *EH* pada penderita dengan penambahan *AARC* perinfus dibandingkan dengan penderita yang mendapatkan terapi standar.
 2. Menilai hasil perbaikan/penghilangan tanda *flapping tremor* pada penderita dengan penambahan *AARC* perinfus dibandingkan dengan penderita yang mendapatkan terapi standar.

3. Menilai hasil perbaikan penampilan klinis penderita berdasarkan Skala Karnofsky pada penderita dengan penambahan AARC perinfus dibandingkan dengan penderita yang mendapatkan terapi standar.
 4. Menilai hasil perbaikan tes hubungan angka (*Number Connection Test*) pada penderita dengan penambahan AARC perinfus dibandingkan dengan penderita yang mendapatkan terapi standar.
2. Penambahan AARC peroral
1. Menilai hasil derajat kesadaran/stadium EH pada penderita dengan penambahan AARC peroral dibandingkan dengan penderita yang mendapatkan terapi standar.
 2. Menilai hasil tanda *flapping tremor* pada penderita dengan penambahan AARC peroral dibandingkan dengan penderita yang mendapatkan terapi standar.
 3. Menilai hasil penampilan klinis berdasarkan Skala Karnofsky pada penderita dengan penambahan AARC peroral dibandingkan dengan penderita yang mendapatkan terapi standar.
 4. Menilai hasil tes hubungan angka (*Number Connection Test*) pada penderita dengan penambahan AARC peroral dibandingkan dengan penderita yang mendapatkan terapi standar.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat penelitian ini di dalam bidang akademik atau ilmiah adalah diharapkan dapat memberikan tambahan data sebagai masukan untuk standar pengobatan EH.
2. Dalam bidang pelayanan masyarakat maka diharapkan dapat membantu meningkatkan pengobatan penderita EH dengan pemakaian AARC di rumah sakit dan di rumah.
3. Dalam bidang pengembangan penelitian diharapkan dapat dipergunakan sebagai dasar untuk dikembangkannya penelitian lebih lanjut untuk penyempurnaan terapi EH.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. SIROSIS HATI

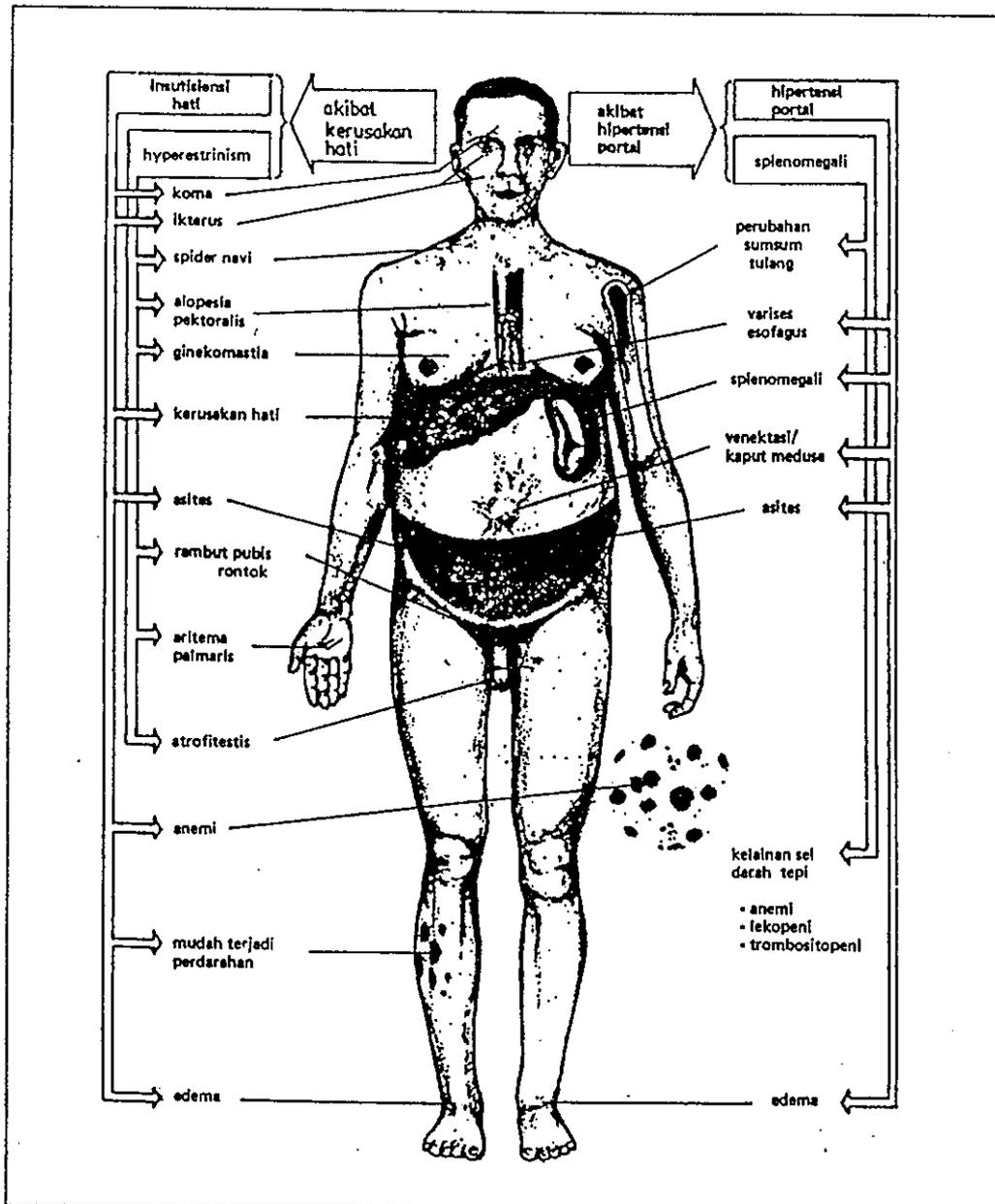
Sirosis hati (SH) adalah penyakit hati menahun yang difus ditandai adanya proses peradangan, nekrosis sel hati, pembentukan jaringan ikat difus serta nodul regenerasi.^{1,4,12,13,14} Apabila pembentukan jaringan ikat saja seperti pada payah jantung, obstruksi saluran empedu, juga pembentukan nodul saja seperti pada sindrom Fetty dan trans formasi noduler parsial bukanlah suatu sirosis hati.¹⁴ Biasanya kelainan ini dimulai dengan adanya proses peradangan, nekrosis sel hati yang luas, pembentukan jaringan ikat dan usaha regenerasi nodul. Distorsi arsitektur hati akan menimbulkan perubahan sirkulasi mikro dan makro menjadi tidak teratur akibat penambahan jaringan ikat dan nodul tersebut.^{1,12,14}

Angka kejadian sirosis hati dari hasil otopsi sekitar 2,4% (0,9%-5,9%) di Barat. Angka kejadian di Indonesia menunjukkan pria lebih banyak menderita sirosis dari wanita (2 - 4,5 : 1), terbanyak didapat pada dekade kelima.¹⁴ Angka pasti tidak dapat ditemukan hal ini dikarenakan kasus SH yang datang berobat karena keluhannya hanya sekitar 30%, kira-kira 30% lainnya ditemukan secara kebetulan ketika penderita berobat untuk penyakit lain dan sisanya ditemukan pada otopsi atau tidak ditemukan sama sekali sewaktu penderita masih hidup.⁷

Bila penyakit SH berlanjut progresif maka gambaran klinis, prognosis dan pengobatan tergantung pada dua kelompok besar komplikasi yaitu akibat kegagalan hati (hepatoselular) dan akibat hipertensi portal. Hipertensi portal akan menimbulkan keadaan hipersplenisme dan perdarahan akibat pecahnya varises esofagus. Kegagalan hati/ hepatoselular dapat timbul keluhan subyektif berupa lemah, berat badan menurun, kembung, mual dll. Secara obyektif dapat ditemukan adanya spider naevi/angiomata pada kulit tubuh bagian atas, muka dan lengan atas, eritema palmaris, asites, pertumbuhan rambut kurang, atrofi testis dan

ginekomastia, juga dapat timbul ikterus, ensefalopati hepaticum dan hipoalbuminemia. Akibat kedua komplikasi tersebut dapat pula timbul komplikasi lain yaitu peritonitis bakterialis spontan, sindroma hepatorenal dan transformasi ke arah keganasan hati primer (hepatoma) serta adanya gangguan koagulasi dan perdarahan saluran cerna.^{1,12,13,14}

Gambar 1 memperlihatkan gejala klinis Sirosis hati dengan akibat komplikasinya.⁴



Gambar 1. Gejala klinis Sirosis hati

Dikutip dari Hadi S. Gastroenterologi. Bandung : Penerbit Alumni , 1995 : 447 – 60, 620. ⁴

Diagnosis pasti SH ditegakkan dengan pemeriksaan histopatologis.^{13,14} Sayangnya biopsi hati seringkali tidak dapat dikerjakan karena adanya kontra indikasi, misalnya gangguan perdarahan, hemangioma, kista hidatid, sepsis lokal dan obstruksi ekstra hepatic total ataupun juga penderita yang tidak kooperatif dan menolak. Sehingga sebagai pemeriksaan penunjang diagnosis yang banyak digunakan sekaligus untuk membantu menegakkan diagnosis SH adalah ultrasonografi (USG), meskipun ada keterbatasan dalam hal subyektivitas pemeriksa dan kesulitan untuk diagnosis SH awal.^{2,11}

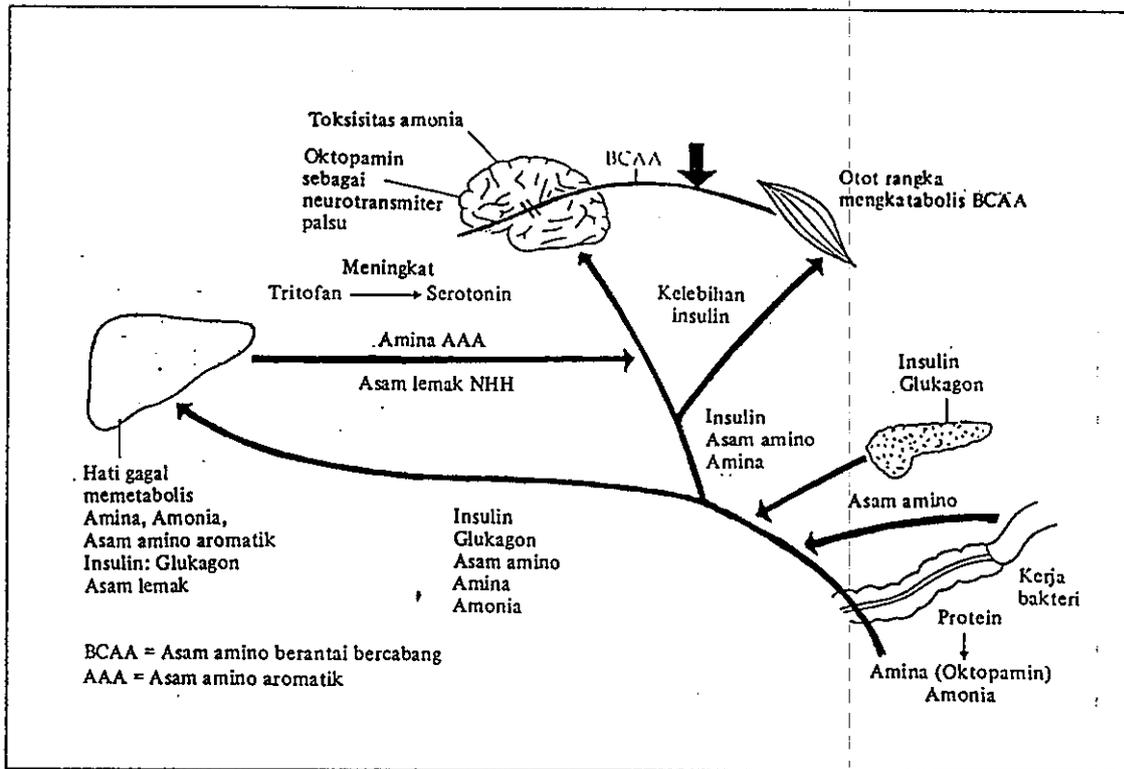
Suharjono-Soebandiri memformulasikan bahwa 5 dari 7 tanda berikut ini sudah dapat untuk menegakkan diagnosis SH yaitu : 1. Eritema palmaris ; 2. Spider naevi ; 3. Asites dengan atau tanpa edema ; 4. Splenomegali ; 5. Perdarahan varises atau hematemesis melena ; 6. Kolateral vena dinding abdomen atau varises esofagus ; 7. Rasio albumin dan globulin terbalik, albumin yang merendah.¹⁴

B. ENSEFALOPATI HEPATIKUM

Nama lainnya adalah koma hepaticum, portal systemik ensefalopati (PSE).^{1,2,4,9} EH mempunyai gejala karakteristik yaitu hilangnya kesadaran penderita dengan disertai gangguan neuromuskular yang abnormal, misalnya timbul flapping tremor, fetor hepaticum, kadar amoniak di dalam serum naik, yang disebabkan kerusakan hati yang berat.^{1,4,6,15} EH bisa timbul spontan atau akibat faktor pencetus, walaupun sebenarnya keadaan spontan tersebut juga sering akibat faktor pencetus.^{15,16,17} EH bisa juga terjadi pada gagal hati akut fulminan selain pada sirosis hati.^{1,2,4,6}

Pada penyakit hati yang menahun misalnya SH, kerusakan sel-sel bukanlah merupakan faktor satu-satunya, tetapi timbulnya sirkulasi kolateral baik intra maupun ekstra hepatic ('portal-systemic encephalopathy') dan berbagai faktor pencetus merupakan pula faktor-faktor yang penting untuk terjadinya EH.^{1,2,4,15,18}

Gambar 2 diperlihatkan beberapa faktor kemungkinan terjadinya EH pada SH.



Gambar 2. Beberapa Faktor kemungkinan terjadinya Ensefalopati Hepatikum.

1. Kegagalan fungsi hati dan sistem pintas portal-sistemik meningkatkan konsentrasi amonia, neurotransmitter palsu, GABA dan Benzodiazepin di otak
2. Kegagalan metabolisme insulin dan glukagon dari pankreas.
3. Ketakseimbangan asam amino : AAA > AARC.
4. Peningkatan perubahan triptofan ke serotonin di dalam otak.
5. Peningkatan neurotransmitter palsu dari kolon.

Dikutip dari Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 9 th Ed. Oxford : Blackwell Science Publications , 1993 : 94. ¹

Sedangkan EH yang terjadi akibat gagal hati yang fulminan ('*fulminant hepatic failure*'), timbul pada gagal hati akut, misalnya pada infeksi hepatitis virus, hepatitis toksik oleh karena obat-obatan dan perlemakan hati akut pada kehamilan. Faktor utama penyebab EH pada kelainan tersebut adalah kerusakan sel-sel parenkim hati (koma endogen).^{1,2,4,5}

Perbedaan antara kegagalan fungsi hati pada gagal hati fulminan dan penyakit hati menahun adalah pada koma karena gagal hati fulminan, tingkatan koma itu sangat cepat, sedangkan pada penyakit hati menahun berlangsung lambat dan dapat diikuti tingkat-tingkat gejalanya.⁵

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi EH pada pasien dengan penyakit hati kronis secara pasti tidak diketahui, diperkirakan berkisar antara 30 – 84 % penderita SH mengalami gangguan serebral ketika dilakukan pemeriksaan dengan elektroensefalografi (EEG) dan test psikometri.^{3,9,17,18} Perbedaan yang besar dari masing-masing data tersebut diakibatkan oleh perbedaan definisi, metode diagnosis dan penelitian terhadap penderita.³

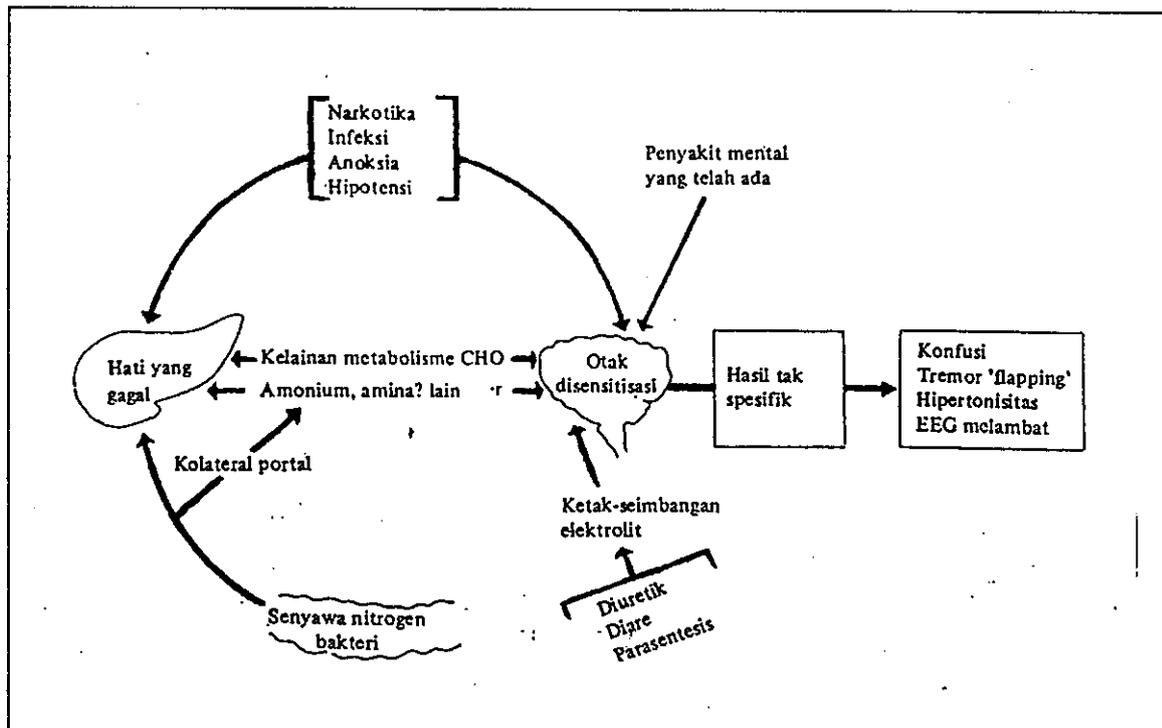
Di RSUP Dr. Kariadi Semarang kejadian EH (stadium III dan IV) didapatkan 13,3% dari seluruh penderita SH yang dirawat. 15,6% berakibat kematian selama perawatan dan beberapa penderita pulang paksa pada koma yang berlangsung lama.⁹ Sedangkan Karjono BJ melaporkan bahwa 72% penderita SH mengalami EH sub klinik.¹⁹ Keadaan terakhir ini (EH sub klinik) merupakan salah satu penyebab masalah yang cukup serius yang terjadi setelah penatalaksanaan varises esofagus dengan Percutaneous Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS).²⁰ Insiden EH setelah TIPS terjadi pada 39% pasien dibandingkan 20% pada pasien yang menerima skleroterapi endoskopi.²¹

Kematian EH pada SH berkisar antara 30 – 40 % sedangkan pada gagal hati akut lebih tinggi lagi yaitu mencapai 80%.²²

C. PATOGENESIS

Patogenesis EH belum diketahui secara menyeluruh namun berdasarkan hasil-hasil penelitian pada binatang percobaan maupun pada pasien-pasien EH sendiri, muncul beberapa konsep patogenesis.^{2,6,15,16,17} Ada dua hal penting sebagai dasar terjadinya EH

yaitu akibat kerusakan sel hati dan adanya pintasan porto-sistemik. Kerusakan sel hati menyebabkan perubahan keseimbangan berbagai zat metabolik dan tertimbunnya zat toksik dalam darah. Dan pintasan portosistemik baik intra dan ekstra hepatic akan memudahkan bahan-bahan tersebut mempengaruhi metabolisme dan fungsi otak.^{2,10,22,23} Penelitian untuk menentukan patogenesis EH masih sangat sulit. Hampir tidak mungkin melakukan penelitian pada pasien EH dengan pendekatan neurofisiologi dan neurokimial. Metode yang digunakan biasanya adalah menghubungkan perubahan-perubahan kadar kimia darah atau cairan otak dengan kejadian EH atau menggunakan model hewan percobaan. Kelemahan penelitian seperti ini terutama terletak pada generalisasinya.²



Gambar 3. Patogenesis Ensefalopati hepatikum.

Banyak faktor yang mengenai fungsi hati atau otak, atau keduanya yang dapat menyebabkan gambaran pre koma hepatikum pada penderita penyakit hati. Otak pada penderita demikian dapat sangat sensitif terhadap beberapa faktor tersebut.

Dikutip dari Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 9 th Ed. Oxford : Blackwell Science Publications , 1993 : 95.¹³

Secara teoritis, penurunan kesadaran dapat disebabkan oleh beberapa faktor secara sendiri-sendiri maupun bersama-sama^{2,10}, yang meliputi beberapa hal sebagai berikut :

1. Terjadi kerusakan atau gangguan fungsi sawar darah otak oleh 'toksin' hasil perubahan-perubahan metabolisme akibat penurunan fungsi hati.
2. Substansi 'nerotoksik' menumpuk dalam sirkulasi darah dan mempengaruhi fungsi otak.
3. Terjadi perubahan-perubahan sintesis dan katabolisme neurotransmitter di otak
4. Terjadi gangguan metabolisme yang mengganggu kecukupan energi bagi otak.²

Gambar 3 memperlihatkan multifaktor patogenesis EH.

Gangguan sawar darah otak

2 kemungkinan gangguan fungsi sawar darah otak yaitu : peningkatan sawar darah otak yang tidak spesifik dan gangguan sistem transport spesifik.²

Peningkatan sawar darah otak yang tidak spesifik dapat berakibat masuknya 'nerotoksin' dari sirkulasi darah ke cairan otak dan edema otak. Kerusakan sawar darah otak yang akan menimbulkan edema otak sering dijumpai pada EH karena gagal hati akut fulminan. Gangguan sistem transport spesifik yang dibuktikan dengan ditandainya dengan adanya peningkatan transport asam amino netral sedangkan transport untuk glukosa, benda keton dan asam amino basis menurun. Peningkatan transport asam amino ke otak berhubungan dengan hiperamonemia. Hiperamonemia akan menyebabkan transport glutamin keluar dari otak mengalami peningkatan. Keadaan ini akan diimbangi dengan peningkatan transport asam amino ke otak. Kontroversi masih berlangsung seputar keadaan ini.^{2,3}

Neurotoksin

Beberapa neurotoksin yang diduga menjadi penyebab EH pada SH, yaitu amonia, merkaptan dan senyawa fenol. Bahan neurotoksin tersebut sering dijumpai dalam serum

darah penderita EH dengan kadar yang tinggi. Secara sinergis zat-zat tersebut mengganggu metabolisme otak dan kerja reseptor post sinaps di otak.⁹ Walaupun demikian tidak dapat dibuktikan hubungan kausal antara bahan neurotoksin dan penurunan kesadaran pada EH.² Selanjutnya dapat dilihat beberapa toksin yang menyebabkan EH dan dugaan mekanisme kerjanya seperti terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Toksin yang diduga sebagai penyebab EH dan dugaan mekanisme kerjanya.

	Toksin	Mekanisme kerja
1.	Amonia	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Berpengaruh langsung terhadap fungsi membran sel neuron, menurunkan spike potensial dan mengubah permeabilitas membran untuk air dan elektrolit ❖ Perubahan rasio NADH/NAD sitoplasma/mitokondria dan reaksi ulang alik malat-aspartat. ❖ Menurunkan kadar neurotransmitter yang merangsang (glutamat-aspartat) ❖ Mengganggu metabolisme energi otak dengan mengikat ATP dan meningkatkan produksi asam laktat
2.	Merkaptan	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Mengacaukan kegiatan membran sel-sel neuron dengan mempengaruhi kegiatan Na⁺ K⁺ ATP ase ❖ Merusak detoksikasi amonia
3.	Asam-asam lemak	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Merusak detoksikasi amonia melalui hambatan sintesis urea dan pembentukan glutamat ❖ Pengaruh-pengaruh langsung terhadap membran neuron/sinaptik dengan mengganggu influks ion-ion dan penyebaran impuls
4.	Berbagai asam-asam amino	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Mengacaukan keseimbangan neurotransmitter di otak yang mempunyai efek merangsang dan efek menghambat transmitter rangsangan ❖ Sumber pembentukan amonia dan merkaptan
5.	Substansi-substansi lain - Benzodiazepin like substance	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Mengubah mempengaruhi reseptor GABA sehingga meningkatkan sensitivitas serebral pada penderita.

Dikutip dari : Akil HAM. Koma hepatic. Dalam : Noor HMS, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid I. Edisi ketiga. Jakarta : Balai Penerbit FKUI, 1996 : 302. ¹⁵

Gangguan fungsi neurotransmitter

Pada dasarnya terdapat 2 macam gangguan neurotransmitter yaitu penghambat dan pemacu. Neurotransmitter penghambat yang banyak diteliti adalah GABA (gamma aminobutyric acid) dan asam amino aromatik (selanjutnya ditulis AAA).^{2,24}

GABA merupakan penghambat neurotransmitter yang amat penting pada otak mamalia. Menurut hipotesis GABA, penurunan kesadaran terjadi karena peningkatan aktivitas GABA-ergic di otak pasien EH. Jumlah reseptor GABA pasca sinap meningkat, terjadi peningkatan aliran GABA dari serum darah ke otak dan peningkatan konsentrasi 'GABA like activity' di serum. Diduga peningkatan GABA berasal dari lambung, kemudian menumpuk dalam darah dan menembus sawar darah otak, selanjutnya bereaksi dengan reseptor GABA pasca sinap yang sudah sangat sensitif sehingga terjadi penurunan kesadaran. Reseptor GABA pasca sinap mempunyai ikatan yang sangat dekat dengan 2 reseptor penting lain yaitu untuk benzodiazepin dan pikrotoksin. Kedua reseptor tersebut mengatur 'chloride-inophore'. Ketiga macam reseptor yang sangat erat hubungannya ini sering disebut sebagai kompleks reseptor 'GABA- benzodiazepine-inophore. Dengan pemacuan terhadap reseptor tersebut akan memacu ketiganya.^{2,25} Pasien SH diketahui sangat sensitif terhadap benzodiazepin, sehingga keadaan di atas mampu menimbulkan EH.²⁵

Pada keadaan normal, rasio molar AARC / AAA dikenal dengan Ratio Fischer yaitu 3 hingga 3,5. Dalam kondisi tersebut AAA (yaitu fenilalanin dan tirosin) dan Asam Amino Normal (AAN, yaitu tryptopan dan methionin) tidak masuk ke jaringan otak. Pada EH terdapat gangguan keseimbangan asam amino (ratio Fischer), ditandai dengan peningkatan AAA dan AAN, sedangkan asam amino rantai cabang (AARC yaitu valin, leusin dan isoleusin) menurun sehingga rasio itu menjadi kurang dari 1.⁹ Fenilalanin akan masuk ke otak dan akan menghambat hidroksilasi tirosin menjadi L-dopa. Hal ini berakibat penurunan sintesis neurotransmitter normal yaitu dopamin dan nor adrenalin. Fenilalanin dan tirosin

menyebabkan penurunan kesadaran. Selain menyebabkan penurunan kesadaran peningkatan AAA juga dianggap bertanggung jawab terhadap perubahan hemodinamik penderita SH lanjut, karena berfungsi sebagai neurotransmitter palsu pada sistem dopaminergik. Kontroversi muncul ketika beberapa fakta membuktikan bahwa tidak semua pasien dengan ratio AARC terhadap AAA kurang dari 1 mengalami EH. Juga beberapa pasien EH yang telah membaik dengan pemberian AARC tetapi setelah AARC dihentikan ternyata rasio AARC terhadap AAA akan kembali seperti semula saat sebelum pengobatan tetapi tanpa disertai penurunan kesadaran.^{1,2}

Pada kondisi pre EH terdapat penurunan kadar AARC dalam serum, tetapi dalam jaringan otak kadarnya masih normal. Sebaliknya kadar AAN di dalam otak meningkat sebagai akibat penurunan persaingan di dalam plasma dan juga sebagai akibat penurunan kadar serum albumin. Demikian pula kadar AAA di dalam otak ikut meningkat.²⁶

Efek lain dari peninggian kadar insulin, timbul hipoglikemia yang akan merangsang pengeluaran glukagon, dengan akibat terjadinya glukoneogenesis dari asam amino rantai cabang di otot-otot dan selanjutnya terjadi penurunan kadar AARC dalam darah dan diikuti dengan peningkatan kadar amoniak darah.²⁶

Pada penderita penyakit hati kronis yang mengalami parasintesis, katabolisme meningkat dan keadaan sepsis akan terjadi peningkatan AAA dan AAN, sedang kadar AARC dalam serum menurun. Demikian pula penderita dengan perdarahan saluran cerna bagian atas akibat pecahnya varises esofagus akan terjadi peningkatan konsentrasi AAA dan AAN dalam serum. Juga pada penderita dengan diuresis berlebihan, akan mengalami penurunan kadar AARC dalam darah. Semua perubahan pola asam amino akan memacu timbulnya EH.²⁶

Neurotransmitter bersifat memacu yang paling penting pada mamalia adalah glutamatergik. Glutamat yang berada pada daerah neronal merupakan substansi aktif secara

biologik sedangkan glutamat yang berada pada daerah glial merupakan metabolik antara (intermediat) yang amat penting. Glutamat akan menurun pada saat terjadi hiperamonemia, paling tidak pada bentuk metabolit antara, sehingga glutamatergik menurun aktivitasnya dan terjadi penurunan kesadaran.²

Gangguan kecukupan energi otak

Sumber energi terpenting bagi otak adalah glukosa. Dalam jumlah yang jauh lebih kecil otak juga menggunakan keton. Diduga kecukupan glukosa untuk energi di otak menurun karena hipoglikemia yang sering dijumpai pada pasien SH.^{2,3}

Toksisitas Amonia

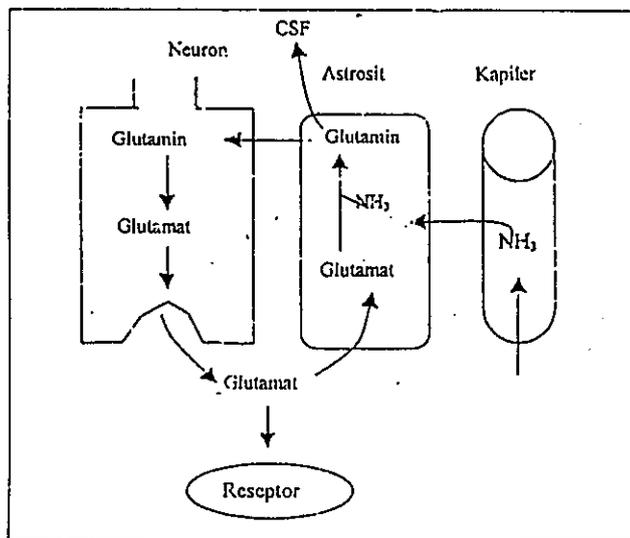
Amonia berasal dari metabolisme protein, perdarahan saluran cerna dan pemecahan urea dari kolon. Pada keadaan normal amonia hanya berasal dari kolon, tetapi pada penderita EH bisa juga dari usus halus. Amonia yang terbentuk pada usus dibawa ke hati melalui aliran portal, dibersihkan, diubah menjadi urea dan dikeluarkan melalui ginjal. Pada SH amonia kurang dapat dibersihkan dan dengan tersedianya pintasan intra dan ekstra hepatic, amonia melalui aliran sistemik masuk ke otak.^{2,4,27}

Dalam keadaan normal, otak bertindak sebagai alat tubuh yang selalu menangkap amonia, walaupun dalam jumlah kecil bila dibandingkan dengan jumlah total produksinya. Amonia akan diikutsertakan dalam berbagai proses metabolisme.² Amonia yang masuk ke otak dibersihkan melalui pengambilan amonia masuk ke astrosit diubah menjadi glutamin, suatu protein tidak esensial yang tidak toksik. Reaksi sintesis glutamin memerlukan glutamat dalam jumlah molar yang sama dengan amonia dan dibantu oleh enzim glutamin sintetase. Selanjutnya dengan ikatan bersama glutamat, glutamin masuk ke neuron, diikat kembali menjadi glutamat, disimpan dalam vesikel sinapsis dan sebagian keluar melalui mekanisme

kalsium dependen ke reseptor dan sebagian masuk kembali ke astrosit untuk mengikat amonia darah.^{1,2,16,27} Apabila terjadi hiperamonemia, rekasi sintesis glutamin meningkat sebaliknya glutamat akan menurun terutama pada korteks serebri. Penurunan glutamat tidak dapat segera dikompensasi oleh glutamat dari sirkulasi darah, karena glutamat relatif lebih sukar menembus sawar darah otak. Glutamat adalah neurotransmitter pemacu yang sangat penting sehingga bila kadarnya menurun dapat menyebabkan penurunan kesadaran.^{2,27}

Dengan demikian amonia sebagai pencetus EH melalui 2 mekanisme secara direk toksik terhadap neuron dan post sinap dan secara indirek melalui mekanisme glutamat – glutamin dalam astrosit dan neuron.^{5,6,16}

Gambar 5 memperlihatkan mekanisme amonia dalam patogenesis EH.



Gambar 5 Mekanisme amonia dalam patogenesis EH.

Dikutip dari Tarigan P. Encefalopati hepatic patofisiologi dan penatalaksanaan. Dcxa Medica 1999 ; 12 : 8. ¹⁶

Secara keseluruhan sumber peningkatan kadar amonia darah adalah kurangnya metabolisme otot, kurangnya pembersihan di hati, hasil bakteri usus, kerusakan astrosit, peningkatan blood brain barrier, penurunan glutamat-glutamin, mekanisme excitatory inhibition. Sampai saat ini amonia belum dapat dibuktikan sebagai neurotoksin tunggal dari keadaan koma, karena konsentrasi tidak berhubungan erat dengan keparahan koma tetapi dianggap merupakan faktor terpenting dalam patogenesis EH.^{4,10} Sekitar 10% penderita EH dengan kadar amonia dalam batas normal.¹⁶ Dejong dkk telah menunjukkan bahwa hubungan hiperamonemia dengan peningkatan glutamin jaringan, pelepasan glutamin ke sirkulasi dengan penurunan glutamat korteks terjadi pada hiperamonemia berat, misalnya pada pasien SH dengan shunting portosistemik yang diikuti dengan iskemia hati. Sedangkan pada hiperamonemia ringan, misalnya pada pasien portosistemik tanpa iskemia hati, penurunan glutamat dipengaruhi oleh diet tinggi protein.²⁷

Hiperamonemia juga dapat menyebabkan peningkatan kadar GABA. Peningkatan kadar GABA di korteks mungkin terkait dengan peningkatan glutamin. GABA adalah neurotransmitter penghambat sehingga peningkatan GABA dapat menurunkan kesadaran. Gangguan keseimbangan neurotransmitter penghambat dan pemacu merupakan faktor patogenesis terjadinya penurunan kesadaran pada EH.²

Faktor pencetus

Faktor pencetus EH pada dasarnya adalah faktor-faktor yang menyebabkan pasien SH mengalami hiperamonemia dan atau pacuan terhadap kompleks reseptor GABA-benzodiazepin-inofor. Faktor-faktor itu antara lain : infeksi, perdarahan gastrointestinal, gangguan elektrolit, konstipasi, diet protein berlebihan, obat analgetika, azotemia.¹⁵

Selanjutnya dapat dilihat pada tabel. 2.

Tabel 2. Faktor pencetus EH, mekanisme kerjanya dan implikasi terapi

	SEBAB	MEKANISME	IMPLIKASI TERAPI
1.	Azotemia (spontan atau karena diuretik)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Peningkatan sirkulasi enterohepatik urea nitrogen dengan meningkatkan pembentukan amonia ❖ Efek sedasi langsung uremia ❖ Diuretik alkalosis hipokalemik, peningkatan output amonia vena renalis, meningkatkan transfer amonia melalui sawar otak. ❖ Diuresis yang berlebihan menyebabkan hipovolemia, azotemia pre renal, menurunnya perfusi organ-organ ❖ Peran terpisah hipokalemia terhadap fungsi serebral 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hindari diuresis yang berlebihan ➤ Hindari bahan-bahan nefrotoksik yang potensial (seperti aminoglikosida)
2.	Sedativa, transkuiser, analgetik	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Efek menekan langsung fungsi otak ❖ Hipoksia akibat tekanan pada pusat pernapasan 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hati-hati memakai obat-obat ini ➤ Jika tidak bisa dihindari, pantau ketat dan sesuaikan dosis ➤ Pilih obat-obatan yang dimetabolisme secara normal walaupun ada penyakit hati, half life yang pendek, metabolik yg inaktif tidak meningkatkan efek pada tempat kerjanya (sensitifitas serebral)
3.	Perdarahan gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Substrat untuk meningkatkan pembentukan amonia dan toksin nitrogen lainnya (1 dL darah = 15 – 20 g protein) ❖ Hipovolemia, renjatan dan hipoksia memperburuk fungsi hati, otak, ginjal yang terakhir meningkatkan aktifitas siklus nitrogen ❖ Darah yang lama dalam usus menambah amonia 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pencegahan dg menggunakan laktulosa, bersihkan darah dalam sal cerna, hindari obat-obatan yang mengiritasi gastrointestinal (alkohol, NSAID), upaya mengobati batuk untuk meminimalkan perdarahan varises dari tekanan portal yg meningkat selama batuk/ mengejan ➤ Darah yang lama dalam usus menambah amonia
4.	Alkalosis metabolik	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Difusi amonia yang tak terionisasi ❖ Melewati sawar darah otak 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Penggantian K⁺, pada kasus berat ➤ Tak responsif pemberian infus HCl encer (1,5 dL HCl/1 L H₂O) 0,5–2,0 L/24 jam
5.	Protein yang berlebihan	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Substrat untuk pembentukan amonia dan toksin nitrogen lainnya 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Turunkan dan hentikan masukan protein beberapa waktu, khususnya yang mengandung asam amino aromatik dan sulfated serta yang potensial menghasilkan amonia banyak
6.	Infeksi	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Meningkatkan katabolisme jaringan menyebabkan peningkatan nitrogen endogen dan meningkatkan produksi amonia ❖ Dehidrasi dan azotemia prerenal ❖ Hipoksia dan atau hipertermia menambah toksisitas amonia 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Perhatikan infeksi dan pengobatan tepat guna sedini mungkin
7.	Obstipasi	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Meningkatkan produksi dan absorpsi amonia dan toksin nitrogen lainnya sebagai akibat kontak yang lama dengan bakteri dan bahan nitrogen ❖ Mengejan pada waktu defekasi akan meningkatkan tekanan portal dengan konsekuensi terjadi perdarahan varises 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Penggunaan secara profilaksis obat laksatif dan pelernbek feses.

Dikutip dari : Akil HAM. Koma hepatic. Dalam : Noor HMS, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid I. Edisi ketiga. Jakarta : Balai Penerbit FKYI, 1996 : 302-3. ¹⁵

D. MANIFESTASI KLINIK

Manifestasi klinik EH dijumpai adanya gangguan kesadaran, gangguan personalitas, gangguan intelektual dan gangguan bicara.² Gejala tersebut bervariasi tergantung dari berat ringannya EH, penyakit penyebab dan faktor pencetus.⁹

Manifestasi EH dapat dibagi dalam 4 tingkatan/stadium seperti terlihat pada tabel 3.

Tabel 3. Stadium Ensefalopati Hepatikum

STADIUM	GANGGUAN KESADARAN DAN KELAINAN NEUROLOGIK YANG DITEMUKAN	EEG
I PRODRIMAL	Perubahan kesadaran dan perilaku samar, kadang euforia, depresi, sedikit bingung, agak acuh, sulit tidur/ pola tidur berubah, tremor halus, uji psikometrik positif	Normal
II KOMA YANG MENGANCAM	Gejala I semakin jelas, perilaku berubah, bingung, gelisah, apati, mengantuk, disorientasi waktu dan tempat, bicara tak jelas, feleks menurun, 'flapping tremor' jelas	Abnormal
III STUPOR	Somnolen, makin bingung, bicara makin sulit/ tak jelas, refleks meningkat, clonus, nistagmus, flapping tremor kadang masih ada.	Abnormal
IV KOMA	Koma, tidak bereaksi lagi terhadap rangsangan, pupil dilatasi, flapping tremor menghilang	Abnormal

Dikutip dari Padmomartono FS, Karyono BJ, Nugroho H. Ensefalopati hepatic di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dalam : Hirlan, Padmomartono FS, Awizar S, eds. Simposium peranan nutrisi dalam penatalaksanaan sirosis hati. Semarang : Badan Penerbit UNDIP, 1996 : 16.⁹

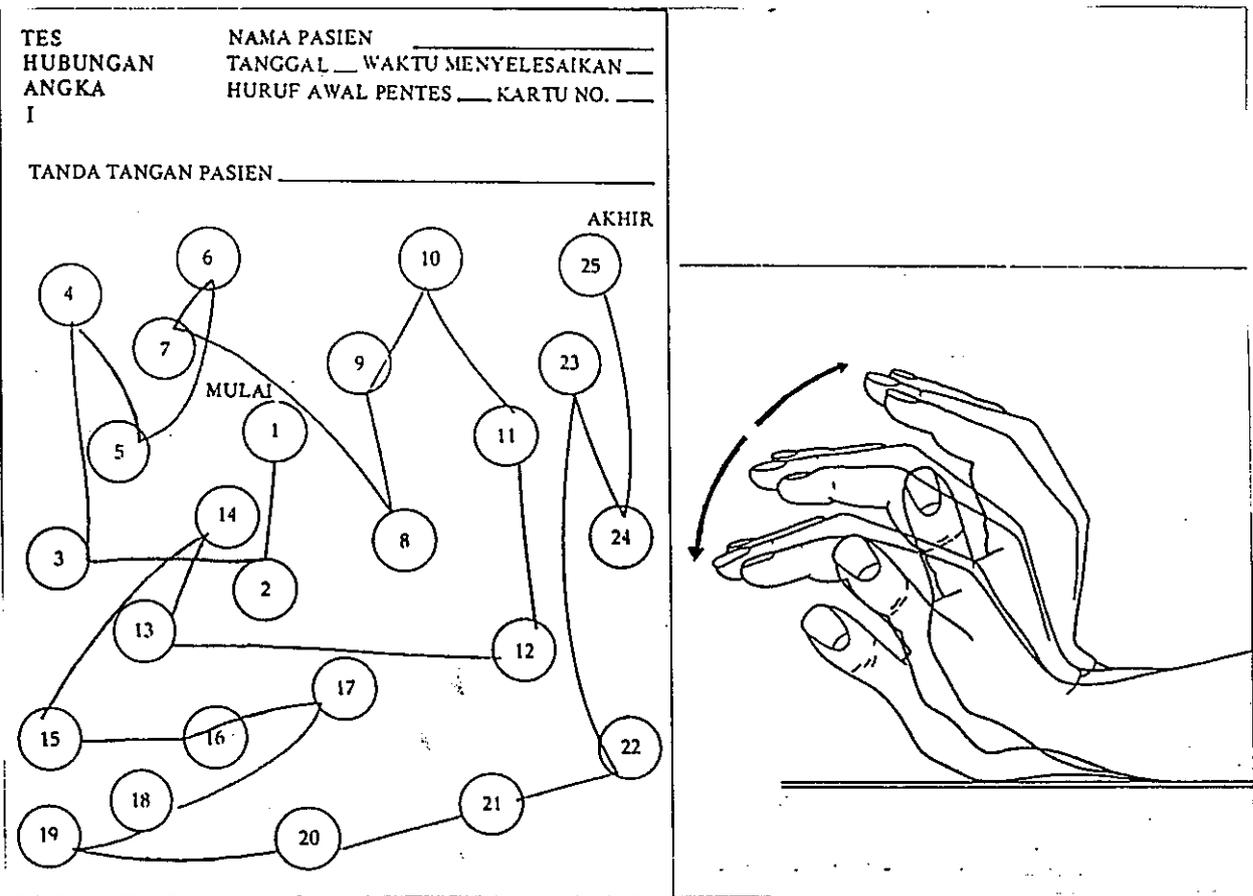
Pada penderita SH terutama yang lanjut sering dijumpai bentuk ensefalopati hepatic latent/sub klinik ('latent sub clinical portosistemic encephalopati'). Pada keadaan ini gejala EH tidak jelas atau hanya minimal. Pada pemeriksaan yang teliti akan dijumpai adanya

gejala/tanda gangguan fungsi otak (intelegensia dan konsentrasi menurun, uji psikometrik positif dan perubahan EEG).^{3,9}

DIAGNOSIS :

Sesuai dengan manifestasi klinik yang diperlihatkan, maka diagnosis EH dapat ditegakkan atas dasar :

1. Kelainan neuropsikiatrik berupa perubahan kesadaran dan intelektual dalam berbagai tingkat dengan 'Number Connection Test', adanya 'flapping tremor' dan kelainan EEG setelah menyingkirkan kemungkinan penyebab lain kelainan-kelainan ini.



Gambar 6. Tes hubungan angka Reitan (*Number connection test*) dan *Flapping tremor*
Dikutip dari : Sherlock S, Dooley J. *Disease of the liver and biliary system*. 9 th Ed. Oxford : Blackwell Science Publications , 1993 : 100. ¹

2. Adanya tanda-tanda atau kelainan gagal hati fulminan maupun gagal hati kronik.
3. Gejala-gejala yang berhubungan dengan faktor-faktor pencetus misalnya adanya perdarahan saluran cerna.
4. Amonia yang meningkat khususnya dalam darah arterial dan pemeriksaan laboratorium lainnya.
5. Terapi percobaan dapat membantu membuat diagnosis koma, 80% dapat normal kembali, khususnya koma portosistemik.¹⁵

DIAGNOSIS BANDING :

1. Koma oleh sebab gangguan metabolisme lainnya seperti uremia, koma hiper/hipoglikemia, asidosis dan gangguan keseimbangan elektrolit.
2. Koma oleh akibat intoksikasi obat-obatan dan alkohol.
3. Trauma kepala seperti komosis serebri, kontusio serebri, perdarahan sub dural dan epidural.
4. Lesi intrakranial, misalnya pada perdarahan, infark, Tumor otak dan abses.
5. Epilepsi.¹⁵
6. Infeksi, meningitis, ensefalitis, sepsis
7. Gangguan neuropsikiatrik primer.²⁰

E. PENATALAKSANAAN DAN PENCEGAHAN

Penatalaksanaan EH meliputi upaya-upaya tindakan umum dan khusus.

Upaya tindakan umum meliputi upaya suportif dengan menjaga kecukupan masukan kalori dan mengobati komplikasi kegagalan hati seperti hipoglikemia, perdarahan saluran cerna, keseimbangan elektrolit.¹⁵

Upaya tindakan khusus meliputi :

1. Mengobati penyakit dasar hati jika mungkin.
2. Mengidentifikasi dan menghilangkan faktor-faktor pencetus.
3. Mencegah pembentukan toksin dan influks ke dalam otak

Tindakan umum

Perawatan suportif intensif, terutama pada stadium III-IV, di antaranya memperbaiki dan mempertahankan fungsi hemodinamik dan respirasi, pemberian oksigen, pengisapan lendir, posisi berbaring dan kateterisasi.

Pemberian kalori dan vitamin yang cukup, memperbaiki dan menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit. Pemberian nutrisi secara parenteral dan enteral.

Pada umumnya kebutuhan kalori penderita SH lebih tinggi (sampai 1,5 kali) dari kebutuhan basal, minimal 1300 kalori/hari.² Lemak diberikan dalam jumlah kalori yang sama dengan karbohidrat (emulsi lemak pada saat nutrisi parenteral) dan protein disesuaikan dengan keadaan penderita.²⁷ Pada saat koma diberikan diet tanpa protein, kemudian dinaikkan bertahap, pelan-pelan sesuai dengan tingkat kesadaran penderita.² Dalam hal ini pemberian protein nabati lebih baik daripada protein hewani.⁶

Mencari, mengobati dan menghindari faktor pencetus EH

Pada setiap penderita EH kita harus berusaha mencari dan mengobati faktor pencetus EH yang ada, serta menghindari kemungkinan terjadinya faktor pencetus lain yang akan memperberat EH. Tindakan terhadap faktor-faktor pencetus antara lain :

1. Penanganan segera dan tepat perdarahan saluran cerna
2. Mengatasi infeksi dengan antibiotika yang tepat dan dosis adekuat
3. Segera koreksi gangguan keseimbangan cairan, elektrolit, asam dan basa.
4. Menghentikan obat-obatan pencetus EH (sedatif, penenang, transquilizer hepatotoksik, diuretika).⁹

Tindakan khusus

Dengan tujuan mengurangi produksi amonia dan zat toksik endogen lainnya, dengan cara

: - mengurangi pemberian protein

EH stadium I dan II : diet rendah protein

EH stadium III dan IV : diet pantang protein

- mengurangi beban protein kolon dan populasi bakteri kolon pemecah urea :

membersihkan saluran cerna dengan cara lavemen/enema

laktulosa peroral sebagai laksansia ringan dan pengasaman kolon sehingga absorpsi amonia menurun

pemberian antibiotika untuk mengurangi bakteri kolon , dapat digunakan neomisin, kanamisin, ampisilin atau metronidazol.

Pemberian obat-obatan khusus

Dikenal beberapa macam obat-obatan khusus yang dapat digunakan sebagai terapi tambahan dalam pengobatan EH. Alasan pemberian obat-obatan tersebut berdasarkan teori patogenesis yang telah diketahui antara lain :

- Asam amino rantai cabang (AARC / BCAA)

Penderita yang jatuh dalam keadaan koma dengan sendirinya tidak dapat makan atau minum peroral. Oleh karena itu perlu intervensi nutrisi baik enteral maupun parenteral. Sebagai langkah pertama perlu diberi Dekstrosa 10% atau Maltosa 10%. Perlu pemantauan kadar elektrolit dalam darah. Penderita dengan retensi natrium, edema, asites dan hiponatremia, perlu diberikan 3% larutan NaCl. Demikian pula bila timbul hipokalemia maka dapat diberikan 40mEq KCl per 24 jam.²⁶

Kebutuhan protein penderita SH harus diperhitungkan sebagai asam amino, hal ini akibat gangguan klirens nitrogen secara keseluruhan. Pada SH yang berat , dekompensata dan

disertai varises esofagus yang luas kebutuhan nutrisi protein seharusnya diturunkan dan diganti dengan asam amino. Masih menjadi perdebatan apakah protein yang terutama mengandung asam amino rantai cabang dapat memperbaiki kelainan akibat gangguan hati terutama pada EH. Walaupun demikian formula tersebut tetap masih dibutuhkan pada saat dilakukan nutrisi parenteral sebagai tambahan protein pada penderita SH.^{28,29,30}

Pemberian AARC sudah harus dimulai untuk mencegah masuknya AAA ke dalam jaringan otak (melalui penghalang darah otak, blood brain barrier) sehingga dapat memperbaiki rasio Fischer dan pengaruhnya pada neurotransmitter. Selain daripada itu pemberian AARC akan membantu menurunkan katabolisme protein dan mengurangi konsentrasi amoniak darah.^{4,5,26,31}

Dengan demikian tujuan pemakaian AARC pada EH adalah :

1. untuk mendapatkan energi, yang dibutuhkan untuk penyembuhan tanpa memberatkan fungsi hati.
2. Mengurangi AAA dalam plasma karena mengurangi proteolisis dan meningkatkan sintesis protein, meningkatkan produksi noradrenalin dalam beberapa bagian otak.
3. Memperbaiki sintesis katekolamin di jaringan perifer.
4. Pemberian AARC dengan dekstrose hipertonik akan mengurangi hiperaminoasidemia sehingga memperbaiki keseimbangan nitrogen dan normalisasi plasma asam amino.⁵

AARC terutama leusin mempunyai potensi sebagai stimulator insulin. Respon insulin yang didapat dari campuran glukosa dan asam amino dapat meningkatkan regenerasi jaringan hati.

Nutrisi parenteral yang diberikan kepada penderita EH harus mengandung AARC, yang dapat menekan AAA. Oleh karena itu harus memenuhi persyaratan sebagai berikut :

1. AARC dapat meningkatkan sintesis protein di otot-otot.
2. umumnya dapat meningkatkan tenaga di perifer sampai 5-7 kali.
3. AARC bertindak sebagai regulator refluks asam amino dari sel otot

4. dengan meningkatkan konsentrasi AARC pada penghalang darah otak akan menyebabkan konsentrasi AAA di otak menurun.
5. dengan pemberian AARC dari luar akan menyebabkan glukoneogenesis dan produksi amoniak menurun.
6. Di samping itu pemberian AARC akan meningkatkan sintesis protein di hati, sehingga dapat diharapkan akan memperbaiki fungsi hati.²⁶

Dari hasil pengamatan Naylor mendapatkan perubahan status mental pada penderita-penderita EH (grade III-IV) yang mendapat nutrisi parenteral dengan konsentrasi AARC 35% setelah pemberian 5-14 hari, sedangkan Romberu memberikan nutrisi parenteral yang mengandung 36% AARC.²⁶ Penulis lain menganjurkan pemberian AARC parenteral pada EH diteruskan sampai 5 hari setelah tanda-tanda EH hilang, meskipun kesadaran penderita telah membaik.³² Pemberian AARC enteral sebagai terapi jangka panjang dianjurkan pada penderita SH dengan EH latent / sub klinik, yang dimaksudkan untuk memperbaiki rasio Fischer, albumin dan penurunan amonia.^{22,33}

Dikenal 2 sediaan parenteral (infusion) dan enteral (bubuk/susu). Di Indonesia larutan AARC yang beredar di pasaran adalah Comafussin hepar dan Aminoleban.⁴

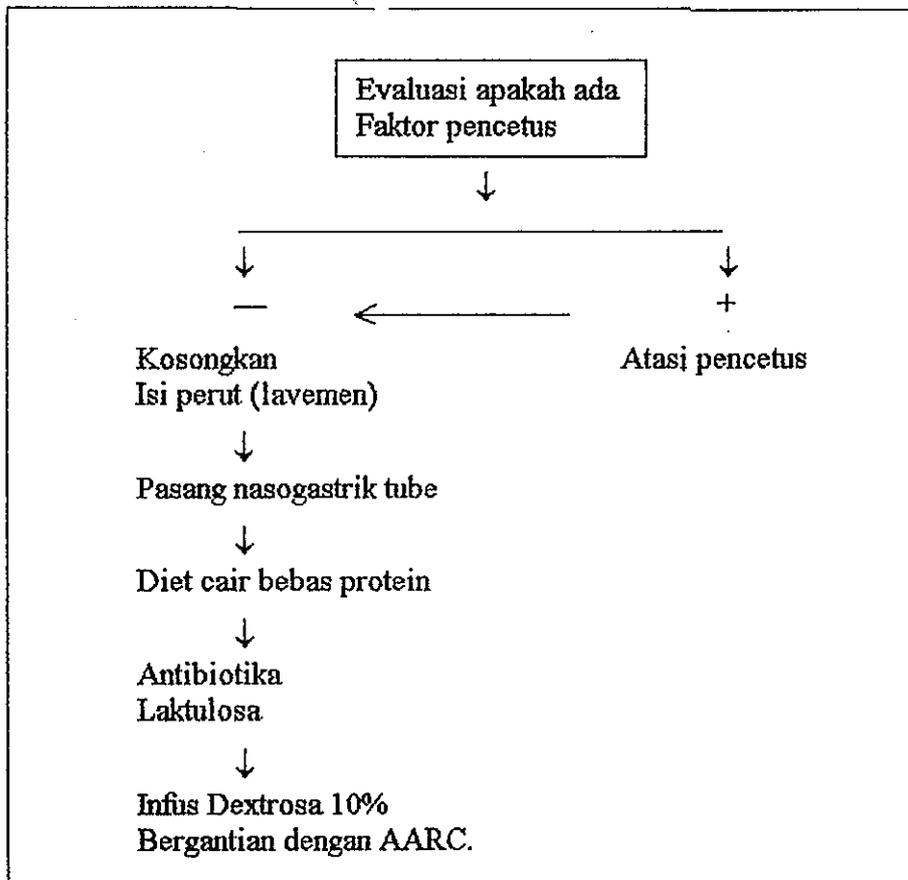
Sedangkan sediaan peroral/enteral yang ada adalah Aminoleban dan Falkamin.³⁴

- Bromokriptin, l dopa dan flumazenil.

Obat-obat ini masih tetap dalam tahap penelitian dan hasilnya masih kontroversial.⁶

Pemakaian Bromokriptin dan L-dopa bertujuan untuk memperbaiki kadar dopamin dalam otak. Sedangkan Flumazenil merupakan antagonis reseptor benzodiazepin, yang dimasukkan untuk mengatasi gangguan neurotransmitter GABA sehingga diharapkan dapat mengembalikan kesadaran penderita EH.^{2,6,13,21,23}

Secara ringkas pengelolaan EH menurut Hadi S seperti yang ditunjukkan pada Bagan Pengelolaan Ensefalopati Hepatikum di bawah ini.⁴



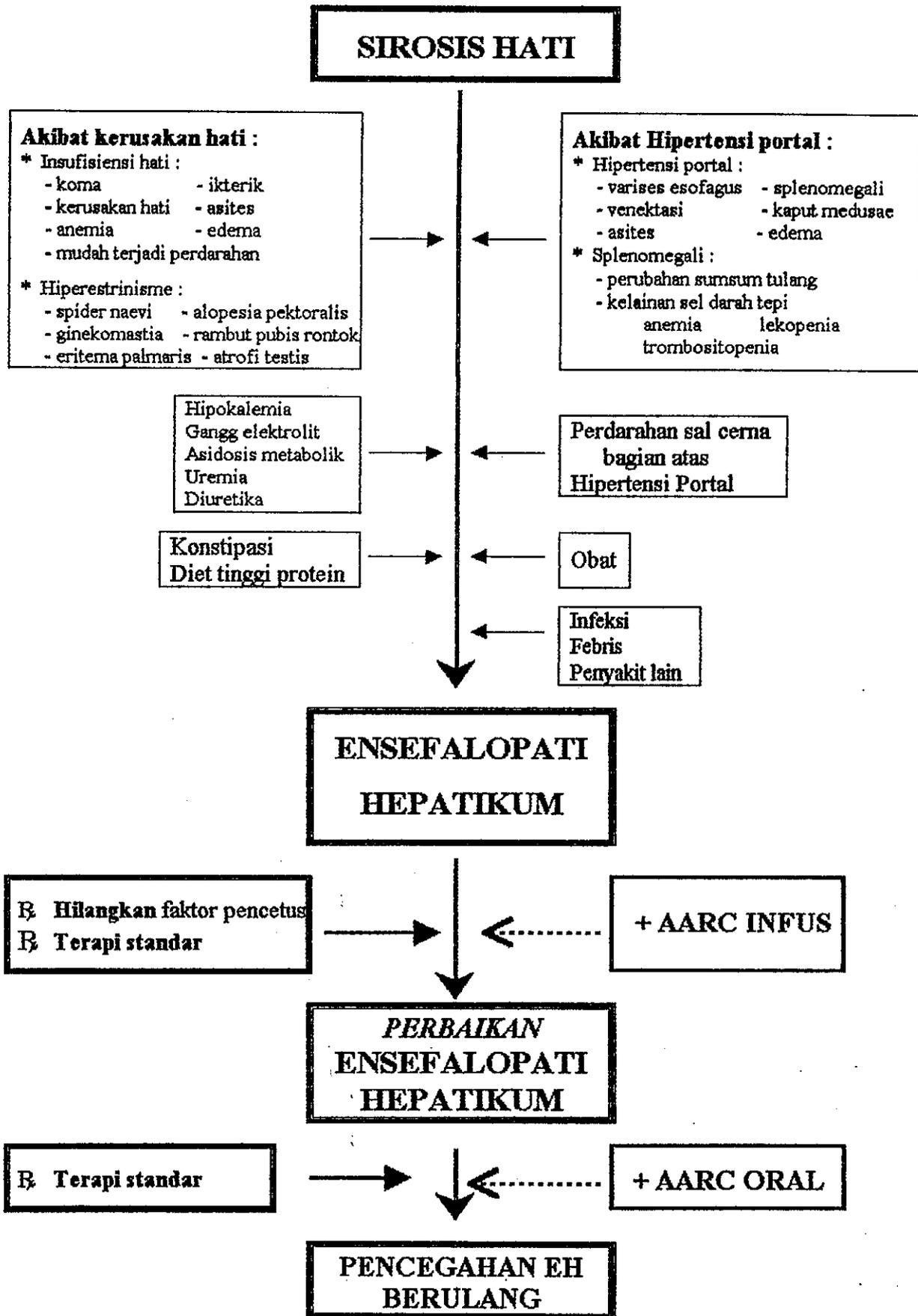
Gambar 7. Bagan pengelolaan Ensefalopati hepaticum

Dikutip dari Hadi S. Gastroenterologi. Bandung : Penerbit Alumni , 1995 : 458.⁴

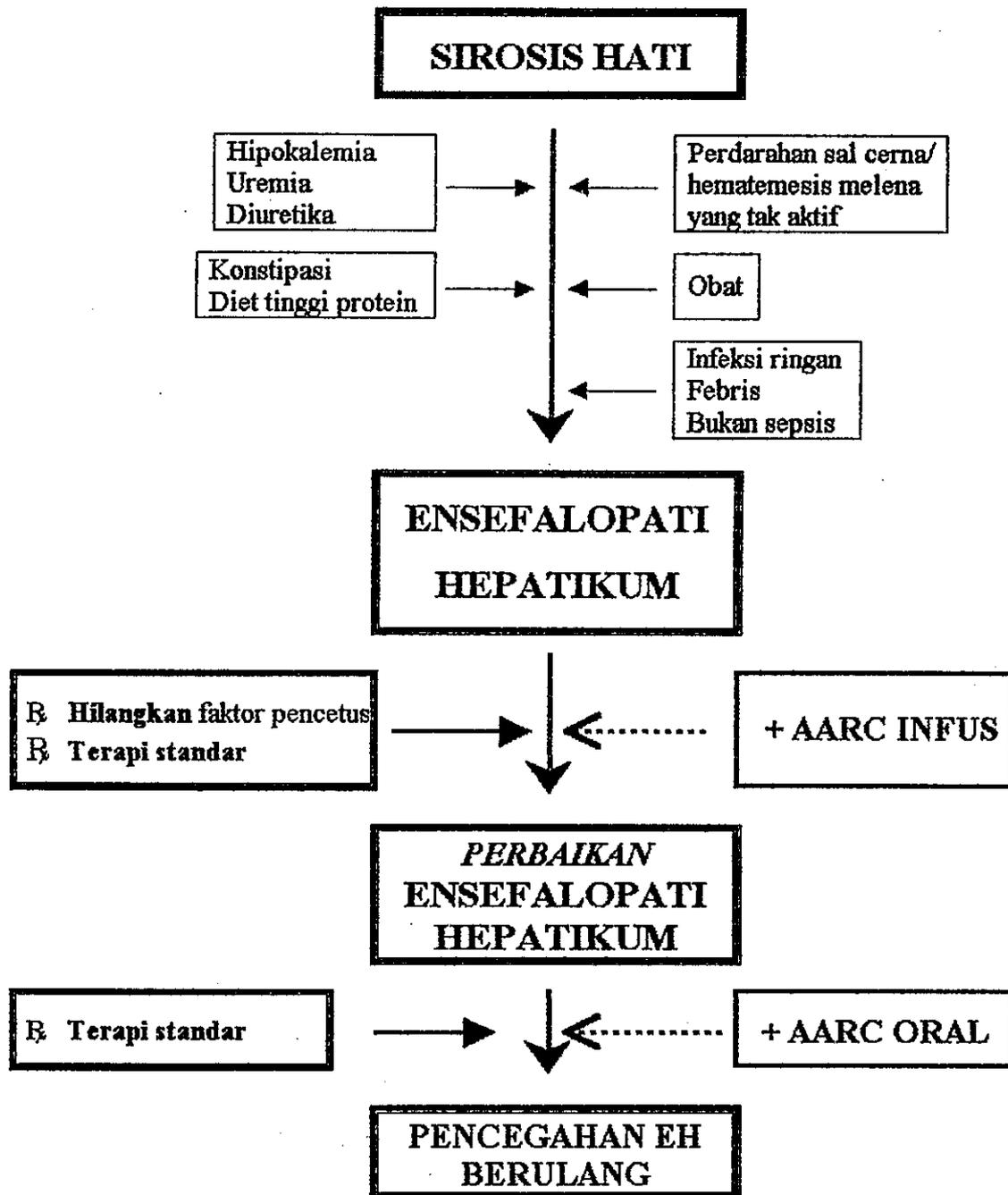
- Transplantasi hati

Bila semua upaya tersebut diatas tidak berhasil dalam penanganan EH, terutama untuk mengurangi gangguan mental secara permanen akibat fungsi hati yang jelek dan pintasan porto sistemik maka dianjurkan untuk transplantasi hati.^{3,10,16}

F. KERANGKA TEORI



F. KERANGKA KONSEP



B A B III

HIPOTESIS

Penambahan Asam Amino Rantai Cabang (AARC) lebih baik dibandingkan dengan pengobatan *standard* tanpa AARC, dalam hal :

1. Penambahan AARC perinfus akan mempercepat pemulihan kesadaran penderita EH/ mempercepat perbaikan stadium EH dibandingkan dengan pengobatan standar.
2. Penambahan AARC perinfus akan mempercepat perbaikan penampilan fisik penderita berdasarkan Skala Karnofsky dibandingkan dengan pengobatan standar.
3. Penambahan AARC perinfus akan mempercepat perbaikan/penghilangan gejala Flapping tremor dibandingkan dengan pengobatan standar.
4. Penambahan AARC perinfus akan mempercepat perbaikan test psikometrik dengan Test Hubungan Angka Reitan (Number Connection Test) dibandingkan dengan pengobatan standar.
5. Penambahan AARC peroral akan dapat mencegah terulangnya EH dibandingkan dengan pengobatan standar.

BAB. IV

METODOLOGI PENELITIAN

A. RANCANGAN PENELITIAN

Rancangan penelitian dengan menggunakan uji klinis acak terkontrol atau randomized control trial dengan disain paralel dengan menggunakan cara randomisasi blok.³⁵

B. POPULASI DAN SAMPEL

Populasi target adalah seluruh penderita EH yang perlu mendapat perawatan di rumah sakit. Sedangkan populasi terjangkau adalah penderita EH yang dirawat di rumah sakit di kota Semarang. Sampel yang dipilih adalah penderita EH yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Rumah Sakit Umum Kota Semarang, Rumah Sakit St. Elisabeth dan Rumah Sakit Telogorejo Semarang, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

C. TEMPAT DAN WAKTU

Penderita ensefalopati hepatikum yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi, Rumah Sakit Umum Kota Semarang, Rumah Sakit St. Elisabeth dan Rumah Sakit Telogorejo Semarang.

Waktu pelaksanaan 1 Juli 2000 sampai dengan 31 Juli 2001.

D. KRITERIA SAMPEL

Kriteria Inklusi :

- umur 30 – 65 tahun
- penderita sirosis hati dengan ensefalopati hepatikum yang memerlukan perawatan di rumah sakit
- kriteria child pugh A dan B
- bersedia ikut dalam penelitian

Kriteria Eksklusi :

- Koma / prekoma bukan akibat gangguan hepar
- Ensefalopati hepaticum yang diakibatkan dan/ atau disertai dengan
 - * perdarahan gastrointestinal/varises yang aktif
 - * Sepsis / syok septik
 - * hepatitis virus akut
 - * sindroma hepatorenal
 - * gangguan ginjal yang berat (klirens kreatinin <30 ml/mnt).

E. PERKIRAAN BESAR SAMPEL

Dihitung berdasarkan rumus : ³⁶

$$n = \left[\frac{(z_{\alpha} + z_{\beta}) \text{sd}}{d} \right]^2 = 32$$

z_{α} = tingkat kemaknaan = 1,960

z_{β} = power penelitian = 0,842

sd = perkiraan simpang baku dari selisih rerata = 10

d = selisih rerata kedua kelompok yang bermakna = 5

F. CARA KERJA

Penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibagi menjadi 2 (dua) kelompok secara acak sistematis sesuai dengan randomisasi blok. Kelompok A sebagai kelompok perlakuan dan kelompok B sebagai kelompok kontrol. Kelompok A yaitu kelompok yang

mendapat pengobatan standard ditambah dengan pemberian AARC infus dan peroral. Sedangkan kelompok B tanpa pemberian AARC.

Perbandingan pengaruh pemberian AARC dilakukan dengan cara evaluasi setiap hari selama 5 hari pemberian AARC per infus serta setiap 7 hari kemudian sampai dengan hari ke-21 pemberian AARC peroral.

Evaluasi meliputi :

- status mental/ kesadaran
- flapping tremor
- skala performans Karnofsky
- penyelesaian Number Connection Test

G. VARIABEL PENELITIAN

1. Variabel bebas adalah variabel perlakuan yaitu pemberian AARC Infus dan Oral.
2. Variabel tergantung adalah status mental/kesadaran, adanya flapping tremor, skala Performans Karnofsky, penyelesaian Number Connection Test dan kadar Albumin.

H. BAHAN DAN ALAT

1. catatan medik penderita, kwesener dan alat tulis, Formulir Number connection test
2. stop watch merk *Q & Q QUARTZ* tipe *4 D 06 J 001/ P XSH* (14 digits multi-function stop watch).
3. Alat pemeriksaaan fisik (stetoskop, tensimeter, termometer, meteran, timbangan badan, senter).
4. Perangkat pemeriksaan laboratorium (Darah rutin, Bilirubin, Albumin, Ureum, Kreatinin, SGOT, SGPT, elektrolit).
5. Asam Amino Rantai Cabang bentuk Infus dan Sachet untuk per oral.

I. DEFINISI OPERASIONAL

1. **Sirosis hati** adalah penyakit hati menahun difus ditandai dengan adanya pembentukan jaringan ikat disertai nodul. Secara klinis SH bisa ditegakkan bila telah terlihat tanda insufisiensi hati/kerusakan hati, yaitu : koma, ikterik, asites, edema, spider naevi, alopesia pektoralis, ginekomastia, rambut pubis rontok, eritema palmaris dan atrofi testis serta adanya hipertensi portal yaitu varises esofagus, splenomegali, venektasi abdomen/ kaput medusae, asites dan edema.

Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan rasio albumin dan globulin terbalik.

Dan atau dengan USG menunjukkan sirosis hati berupa gambaran pengecilan ukuran hati, hipertensi vena portal , splenomegali.

2. Klasifikasi Child

Keparahan klinis penderita SH ditentukan dengan memakai kriteria Child-Turcotte-Pugh dengan modifikasi pemberian nilai pada masing-masing gejala.³⁷ Kriteria ini biasanya menjadi pegangan sederhana untuk menilai prognosis SH.¹³

Tabel 4. Kriteria Child Pugh

Kriteria		Skor	
Bilirubin serum	A	< 2,0	1
	B	2,0 - 3,0	2
	C	>3,0	3
Albumin serum	A	> 3,5	1
	B	3,0 - 3,5	2
	C	< 3,0	3
Asites	A	Tidak ada	1
	B	Mudah dikontrol	2
	C	Sulit dikontrol	3
Kelainan neurologi	A	Tidak ada	1
	B	Minimal	2
	C	Berat, koma	3
Nutrisi	A	Sangat baik (RBW > 110%)	1
	B	Baik (RBW 90 - 110%)	2
	C	Jelek (RBW < 90%)	3

Child A Jumlah skor = 5 - 7
Child B = 8 - 11
Child C = 12 - 15

Dikutip dari Grace ND. Portal hipertensi. In : Bayles TM. Current therapy in Gastroenterology and Liver disease - 3. Toronto : BC Decker Inc, 1990 : 442.³⁷

3. **Ensefalopati hepatikum** adalah suatu sindroma neuropsikiatrik yang ditandai dengan adanya perubahan kesadaran, penurunan intelektual dan kelainan neurologis yang menyertai kelainan parenkim hati. EH ini ditegakkan dengan didaptkannya kelainan neuropsikiatrik berupa perubahan kesadaran dari euforia sampai koma, perubahan intelektual dalam berbagai tingkat yang diukur dengan pemeriksaan 'Number connection test' serta munculnya flapping tremor.

4. **Faktor pencetus** EH meliputi azotemia, pemakaian obat sedasi, penenang, analgetika, diuretika, perdarahan saluran cerna, keadaan syok hipovolemia, diet tinggi protein, konstipasi dan infeksi.

5. **Status mental EH**

Penilaian Status mental berdasarkan dari gejala klinis Stadium EH.

- I. **PRODROMAL** : Perubahan kesadaran dan perilaku samar, kadang euforia, depresi, sedikit bingung, agak acuh, sulit tidur/ pola tidur berubah, tremor halus, uji psikometrik positif
- II. **APATIS** : Gejala I semakin jelas, perilaku berubah, bingung, gelisah, apati, mengantuk, disorientasi waktu dan tempat, bicara tak jelas, feleks menurun, 'flapping tremor' jelas
- III. **STUPOR** : Somnolen, makin bingung, bicara makin sulit / tak jelas, refleks meningkat, clonus, nistagmus, flapping tremor kadang masih ada.
- IV. **KOMA** : Koma, tidak bereaksi lagi terhadap rangsangan, pupil dilatasi, flapping tremor menghilang

6. **Flapping tremor** adalah kelainan neurologi yang dikarenakan gangguan aliran masuk sendi dan informasi aferen lain ke formatio retikularis batang otak yang menyebabkan gangguan sikap. Keadaan ini diperlihatkan dengan lengan pasien terentang berlebihan dan jari tangan terpisah atau oleh hiperekstensi pergelangan tangan dengan lengan bawah terfiksasi. Gerakan fleksi ekstensi yang cepat pada artikulasio metacarpopalangeal dan pergelangan tangan sering disertai oleh gerakan lateral pada jari tangan. Kadang-kadang melibatkan lengan, leher, rahang, lidah yang dijulurkan, mulut retraksi dan kelopak mata

tertutup rapat serta gaya berjalan ataksia. Tak ada waktu istirahat, berkurang dengan gerakan bertujuan dan maksimum pada sikap yang dipertahankan, biasanya tremor bilateral, walaupun tidak sinkron secara bilateral dan satu sisi bisa lebih terkena daripada yang lain. Pada koma tremor hilang.¹³

Penilaian 0 : tidak ada tremor

1 : tremor terjadi beberapa saat setelah jari dan pergelangan tangan direntangkan

2 : tremor terjadi segera setelah jari dan pergelangan tangan direntangkan.

7. Skala Performans Karnofsky

Tampilan (Performance state) menunjukkan tingkat keadaan umum penderita. Selengkapnya skala performans indeks dari Karnofsky adalah sebagai berikut :

Tabel 5. Indeks Performans Karnofsky

Status performans	Kemampuan fungsional penderita
100 %	Normal, tanpa keluhan, klinik (-)
90 %	Mampu melakukan aktivitas normal, gejala penyakit ringan
80%	Dengan usaha mampu melakukan aktivitas normal, gejala penyakit didapatkan
70%	Mampu merawat diri sendiri, namun tidak mampu bekerja
60%	Kadang membutuhkan pertolongan
50%	Membutuhkan cukup banyak pertolongan serta perawatan medis
40%	Disabled, membutuhkan perawatan khusus
30%	Serverely disabled, harus masuk rumah sakit namun belum di ambang kematian
20%	Very sick, harus masuk rumahs akit
10%	Moribund
0	Meninggal

Dikutip dari : Longo DL. Approach to the patient with cancer. In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds. Harrison's principles of Internal Medicine. Vol 2. 14 th Ed. New York : Mc Graw-Hill companies, Inc. , 1998 : 495.³⁸

Untuk keperluan penelitian ini menggunakan penilaian sebagai berikut :

- Penilaian 1 : dapat melakukan aktivitas normal
2 : dapat melakukan aktivitas dengan usaha dan memperlihatkan gejala klinis
3 : tidak dapat melakukan aktivitas kerja , tetapi dapat merawat diri
4 : kadang-kadang membutuhkan bantuan orang lain.
5 : membutuhkan bantuan orang lain dan pengobatan

8. **Number connection test** adalah penilaian untuk keadaan intelektual; dengan cara menghubungkan beberapa angka secara berturut-turut (nomor 1 sampai dengan 25) selama jangka waktu tertentu. ^{1,39}

- Penilaian A : < 30 detik
B : 30 - < 50 detik
C : 50 - < 80 detik
D : 80 - 120 detik
E : > 120 detik
F : pasien tidak dapat menyelesaikan test.

9. **Terapi Standar yang dipergunakan selama penelitian ini adalah :**

1. O₂ 2-3 L/mnt.
2. Infus Kristaloid (Asering, NaCl) 1000 cc/hari
Ditambah Dextrose 10% 500 cc/hari
3. Diet oral minimal 1500 Kkal
Dinulai diet tanpa protein, selanjutnya secara bertahap protein dinaikkan sesuai pemulihan kesadaran penderita, sampai cukup protein.
4. a. Lavemen tinggi 2 x/hari
b. Laktulosa 2 x 30 cc per oral.

c. Antibiotika peroral untuk menekan flora usus

(Neomisin 4 x 1 gram selama 7 hari, bila tak ada gangguan fungsi ginjal, atau bisa digunakan Ampisilin 4 x500mg, Amoksisilin 4 x500 mg peroral)

5. Koreksi faktor pencetus.

Sedangkan koreksi faktor pencetus meliputi :

1. Gangguan elektrolit (Natrium, Kalium, Chlorida) dikoreksi dan dipertahankan sampai mencapai harga normal.

- Bila Kalium < 3,0 dikoreksi dengan KCl parenteral.
- Bila Kalium < 3,5 dikoreksi peroral dengan KCl peroral atau KSR.
- Bila Natrium < 125 dikoreksi parenteral dengan NaCl 3%
- Bila Natrium < 135 dikoreksi peroral dengan garam dapur

2. Alkalosis metabolik & asidosis metabolik – dikoreksi secara parenteral bila ada.

3. Infeksi ringan, *bukan sepsis* – koreksi dengan Antibiotika Parenteral sesuai kondisi penderita dan sumber infeksi.

4. Konstipasi – koreksi dengan lavemen dan laktulosa

5. Uremia – dikoreksi dengan *stop* penggunaan diuretika dan obat nefrotoksik

6. Perdarahan saluran cerna yang tak aktif – dengan obat vasoaktif, laktulosa

7. Diet tinggi protein – koreksi dengan *diet tanpa protein*

8. Obat sedatif, tranquiliser, analgetik – distop

10. **AARC infusion** yang dipakai adalah **Aminolehan** botol gelas 500 cc produksi PT Otsuka Indonesia terdaftar dengan nomor : DKL 8718701649 A1.

Dengan komposisi 7% AAA ; 35,5% AARC ; Rasio Fischer 37,05 ; Rasio E/N 1,09 ; total nitrogen 12,2 g/L ; Osmolaritas 765, 56 mOsm/L.

11. **AARC per oral** yang dipakai adalah **Aminolehan oral powder** 50 g / sachet produksi PT Otsuka Indonesia dengan nomor pendaftaran untuk rasa orange DEPKES RI MD 813413018005 sedangkan untuk tak berasa DEPKES RI MD 813413019005.

V. J. CARA PENGUMPULAN DATA

Penderita yang dirawat inap karena EH di rumah sakit (RSUP Dr. Kariadi, RSU Kota Semarang, RS St Elisabeth, RS Telogorejo) dengan gejala klinis SH dan USG dinyatakan SH diminta persetujuan sebagai peserta penelitian melalui salah seorang keluarga. Identitas dicatat, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang sesuai prosedur pelayanan penderita EH. Selanjutnya diukur tingkat kesadaran, flapping tremor, skala performans Karnofsky dan membuat NCT.

V. K. ANALISIS DATA

Seluruh data variabel dicatat, ditabulasi dan dihitung rerata dan simpang baku. Pengolahan data dilakukan dengan komputer program SPSS for window versi 10.55. Dilakukan uji statistik untuk mengetahui apakah kelompok kelola mempunyai validitas sebagai kelompok pembandingan, bila belum terpenuhi dilakukan standardisasi terlebih dahulu. Data kontinyu dengan distribusi normal dari kedua kelompok diujibedakan dengan 'tes student t'. Proporsi-proporsi dibedakan dengan tes chi-square. Data perbaikan kesadaran dan/kematian dipresentasikan dengan diagram kesintasan metode Kaplan Meier dan beda kurva kesintasan diuji dengan metode Log Rank. Data perubahan derajat flapping tremor, skor performan Karnofsky dan NCT diuji dengan metode Generalized Estimating Equation (GEE). Analisis interim dilakukan karena timbul keterbatasan biaya, waktu dan jumlah subyek.

L. PERSONALIA PENELITIAN :

Peneliti : M. Agung Pramudjito

Pembimbing : Dr. F. Soemanto Padmomartono, MSc, SpPD-KGEH

Konsultan statistika : Dr. Hardian

Dr. Suhartono, MKes

M. BIAYA PENELITIAN :

Biaya penelitian ditanggung oleh peneliti dan kerjasama dengan sponsor.

Sedangkan biaya rutin untuk pemeriksaan dan pengobatan penderita EH diluar penggunaan

Asam Amino Rantai Cabang menjadi tanggungan penderita.

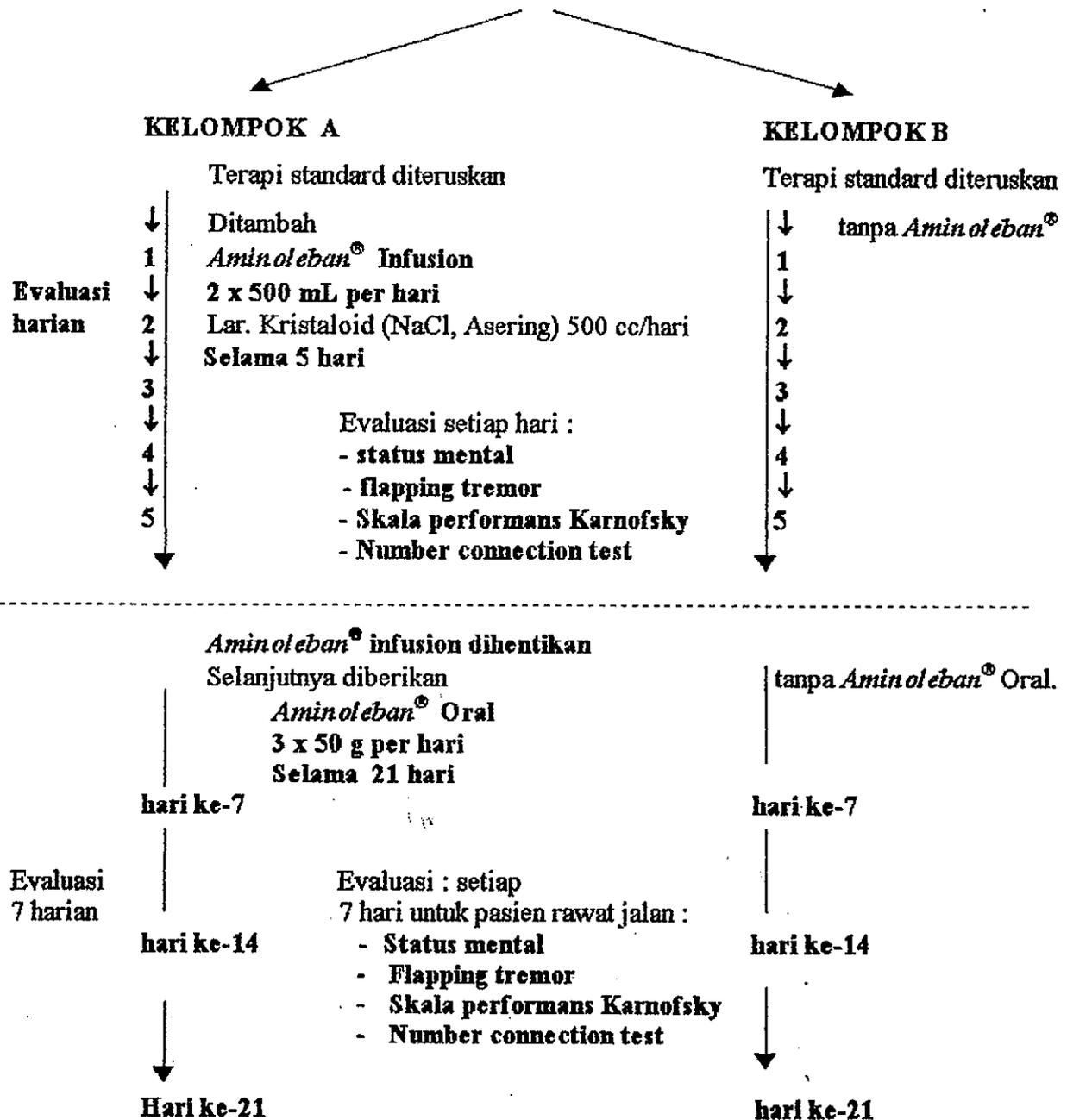
N. ALUR PENELITIAN

**SIROSIS HATI
ENSEFALOPATI HEPATIKUM
(Kriteria Inklusi dan Eksklusi)**

↓
**TERAPI STANDARD
KOREKSI FAKTOR PENCETUS**

↓
RANDOMISASI

Maksimal 6 jam



BAB V

HASIL PENELITIAN

V. A. Jumlah pasien

Selama periode penelitian dari bulan Juli 2000 sampai dengan Juli 2001, didapatkan pasien Sirosis Hati (SH) yang dirawat di bangsal Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang sebanyak 132 pasien dan 34 (25,8%) pasien dalam keadaan Ensefalopati Hepatikum (EH). Sementara jumlah pasien yang dirawat dalam kurun waktu yang sama untuk semua kasus penyakit di Bagian Penyakit Dalam adalah 2732 orang. Dari RS Kota Semarang dilaporkan pasien EH sebanyak 14 orang. Dari RS St Elisabeth dilaporkan pasien EH sebanyak 16 pasien. RS Telogorejo tidak ada pasien yang dilaporkan untuk diikutsertakan dalam penelitian. Dari sejumlah pasien dengan EH yang dapat diperiksa, ternyata hanya 16 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian selama periode penelitian yaitu mulai tanggal 1 Juli 2000 sampai dengan 31 Juli 2001.

Dengan demikian pada penelitian ini diikutsertakan 16 orang pasien dengan diagnosis ensefalopati hepaticum yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Selanjutnya secara acak/randomisasi 8 orang pasien dikelompokkan kedalam kelompok terapi standar (*Kelompok Standar*) dan 8 orang sisanya dikelompokkan kedalam terapi standar ditambah pemberian Asam Amino Rantai Cabang (*Kelompok AARC*).

Dari 16 pasien 14 pasien adalah pria dan 2 pasien adalah wanita. Pada kelompok AARC dan Standar masing-masing terdiri atas 7 pasien pria dan 1 orang wanita.

Umur rata-rata pasien adalah 59 tahun (SB 7,8 tahun) dengan umur termuda adalah 33 tahun dan tertua adalah 62 tahun. Pada kelompok AARC umur rata-rata adalah 53,4 tahun (SB 6,3) sedangkan pada kelompok Standar 48,6 tahun (SB 8,8 tahun). Perbedaan umur pada kedua kelompok secara statistik adalah tidak bermakna ($p=0,2$).

V.B. Data dasar klinis dan laboratorium

Pasien dirawat inap dengan keluhan utama yang bervariasi, baik pada kelompok AARC maupun standar. Keluhan utama terbanyak adalah muntah dan berak darah, kemudian perut/tungkai bengkak, badan panas, tidak sadar, gangguan tidur dan mata kuning. Secara statistik keluhan utama kedua kelompok tersebut tidak berbeda bermakna ($p=0,501$).

Pada anamnesis riwayat penyakit dahulu tampaknya riwayat penyakit atau keluhan sakit 'maag' cukup banyak diderita sebelumnya (37,5%), di samping keluhan sakit lever sebelumnya, serta sakit kuning dan perdarahan saluran cerna. Secara statistik riwayat penyakit dahulu pada kedua kelompok tersebut tidak berbeda bermakna ($p=0,377$).

Riwayat rawat inap/mondok sebelumnya tampaknya ada perbedaan antara kelompok AARC dan standar, karena semua pasien pada kelompok standar baru pertama kali mondok. Akan tetapi perbedaan tersebut ternyata secara statistik tidak bermakna ($p=0,149$). Demikian halnya dengan pemakaian obat diuretika, semua pasien kelompok standar tidak pernah minum obat diuretika. Secara statistik perbedaan tersebut juga tidak bermakna ($p=0,08$). Pada kontrol rawat jalan, tampak juga perbedaan kedua kelompok tersebut tidak bermakna ($p=0,229$).

Faktor pencetus timbulnya EH pada kebanyakan penderita adalah adanya panas/infeksi dan perdarahan saluran cerna, di samping adanya diet tinggi protein, konstipasi dan sebab yang tidak diketahui. Perbedaan kedua kelompok tersebut secara statistik juga tidak bermakna ($p=0,57$).

Secara lengkap perbedaan pemeriksaan subyektif pada masing-masing kelompok, yang meliputi keluhan utama masuk rumah sakit, riwayat perawatan terdahulu, riwayat perawatan inap/mondok rumah sakit sebelumnya, riwayat kontrol rawat jalan, pemakaian obat-obatan diuretika dan pencetus EH akan ditampilkan pada tabel 6 di bawah ini. Dengan demikian dilihat dari pemeriksaan subyektif kedua kelompok tersebut dapat diperbandingkan.

Tabel 6. Pemeriksaan subyektif pada kelompok AARC dan kelompok Standar (n = 8)

	Kelompok		p *
	AARC N (%)	Standard N (%)	
Keluhan utama			
Tidak sadar	1 (12,5)	1 (12,5)	0,501
Muntah / berak darah	2 (25,0)	3 (37,5)	
Mata kuning	0 (0,0)	1 (12,5)	
Badan panas	2 (25,0)	2 (25,0)	
Perut/tungkai bengkak	1 (12,5)	1 (12,5)	
Bicara meracau	0 (0,0)	0 (0,0)	
Gangguan tidur	2 (25,0)	0 (0,0)	
Riwayat Penyakit Dahulu			
Sakit kuning	1 (12,5)	2 (25,0)	0,377
Asites	0 (0,0)	0 (0,0)	
Perdarahan saluran cerna	0 (0,0)	1 (12,5)	
Sakit lever	4 (50,0)	2 (25,0)	
Sakit maag	3 (37,5)	3 (37,5)	
Riwayat perawatan inap di RS			
Pertama kali mondok	4 (50,0)	6 (75,0)	0,249
Kedua kali	2 (25,0)	2 (25)	
Ketiga kali	0 (0,0)	0 (0,0)	
Kempat kali	1 (12,5)	0 (0,0)	
Kelima	1 (12,5)	0 (0,0)	
Kontrol rawat jalan			
Tidak pernah	4 (50,0)	6 (75,0)	0,229
Teratur, tiap bulan	2 (25,0)	0 (0,0)	
Kadang-kadang	2 (25,0)	2 (25,0)	
Pemakaian diuretika			
Tidak minum obat	2 (25,0)	7 (87,5)	0,18
Minum Furosemide	3 (37,5)	1 (12,5)	
Minum Sironolakton	3 (37,5)	0 (0,0)	
Pencetus			
Obat sedatif/transquilizer	0 (0,0)	0 (0,0)	0,570
Diet tinggi protein	2 (25,0)	0 (0,0)	
Konstipasi	1 (12,5)	1 (12,5)	
Panas/infeksi	2 (25,0)	3 (37,5)	
Perdarahan saluran cerna	2 (25,0)	3 (37,5)	
Tidak tahu	1 (12,5)	1 (37,5)	

* Uji χ^2

Tabel 7. Karakteristik gizi pada kelompok AARC dan kelompok standar (n=8)

Karakteristik Gizi	Kelompok		p
	AARC	Standar	
Status Gizi; n(%)			
• Kurus	3 (37,5)	4 (50,0)	0,6*
• Normal	5 (62,5)	4 (50,0)	
RBW; mean (SD)	91,3 (5,9)	88,7 (12,6)	0,6†
BMI; mean SD)	21,6 (1,3)	21,0 (3,0)	0,6†

* Uji χ^2

† Uji -t tidak berpasangan

Tidak ada perbedaan yang bermakna pada status gizi pasien pada masing-masing kelompok seperti yang ditampilkan pada tabel 7 di atas ($p=0,6$). Hampir berimbang antara masing-masing kelompok untuk status gizi kurus dan normal menurut pengukuran dengan RBW dan BMI sebagai salah satu kriteria Child Pugh.

Secara klinis pada pemeriksaan fisik untuk melihat kelainan Sirosis hati pada kedua kelompok juga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,249$), seperti yang ditampilkan pada tabel 8. Secara umum pasien SH yang diikuti dalam penelitian ini hampir sebagian besar mempunyai tanda klinik SH yaitu dengan adanya atrofi otot pektoralis, splenomegali baik secara klinis maupun dengan USG, flapping tremor, eritema palmaris dan spider naevi. Tanda klasik untuk EH yaitu adanya foetor hepaticum hanya didapatkan pada 3 pasien.

Tabel 8 Pemeriksaan fisik pada kelompok AARC dan kelompok Standar (n = 8)

Karakteristik klinis SH	Kelompok		p *
	AARC N (%)	Standar N (%)	
Foetor hepaticum	1 (12,5)	2 (25,00)	0,249
Ikterik	1 (12,5)	1 (12,5)	
Spider naevi	4 (50,0)	4 (50,0)	
Alopesia pektoralis	2 (25,0)	3 (37,5)	
Ginekomastia	3 (37,5)	3 (37,5)	
Atrofi otot pektoralis	6 (75,0)	6 (75,0)	
Asites secara klinis	1 (12,5)	1 (12,5)	
Asites dengan USG	5 (62,5)	3 (37,5)	
Hepatomegali < 5 cm BAC	0 (0,0)	1 (12,5)	
> 5 cm BAC	0 (0,0)	0 (0,0)	
Splenomegali (S I – II)	6 (75,0)	5 (62,5)	
(S III >)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Atrofi testis	1 (12,5)	0 (0,0)	
Edema tungkai	4 (50,0)	2 (25,0)	
Eritema palmaris	6 (75,0)	5 (62,5)	
Flapping tremor	7 (87,5)	5 (76,5)	
Hemoroid	2 (25,0)	4 (50,0)	
Melena	2 (25,0)	2 (25,0)	

* Uji χ^2

Stadium EH yang terbanyak ditemukan adalah stadium II, sedangkan stadium yang lain masing-masing ditemukan pada satu penderita. Berdasarkan kriteria Child Pugh yang terbanyak adalah kriteria B dengan skor 11, yang hampir mendekati skor untuk C. Secara statistik tidak dijumpai adanya perbedaan yang bermakna pada derajat kesadaran, Stadium

ensefalopati hepatic, dan nilai Child Pugh penderita sebelum mendapat terapi seperti yang ditampilkan pada tabel 9.

Tabel 9. Karakteristik klinis derajat kesadaran, stadium ensefalopati hepaticum dan Skor Child Pugh pasien pada kelompok AARC (n=8) dan kelompok terapi standar (n=8)

Karakteristik Klinis	Kelompok		p *
	AARC N(%)	Standar N(%)	
Skor Child Pugh			
•9	0 (0,0)	1 (12,5)	0,2
•10	1(12,5)	3 (37,5)	
•11	7 (87,5)	4 (50,0)	
Derajat kesadaran			
•Prodromal	1 (12,5)	0 (0,0)	0,4
•Apatis	6 (75,0)	7 (87,5)	
•Stupor	1 (12,5)	0 (0,0)	
•Koma	0 (0,0)	1 (12,5)	
Stadium Ensefalopati			
•I	1 (12,5)	0 (0,0)	0,4
•II	6 (75,0)	7 (87,5)	
•III	1 (12,5)	0 (0,0)	
•IV	0 (0,0)	1 (12,5)	

* * Uji χ^2

Selain itu juga tidak dijumpai adanya perbedaan yang bermakna pada beberapa karakteristik dasar (*baseline*) laboratorium seperti yang ditampilkan pada tabel 10. Rata-rata penderita dalam keadaan anemia yaitu Hemoglobin kurang dari 10 g/dl, Hipoalbuminemia dan hiperbilirubinemia meskipun ringan. Tampaknya tidak dijumpai gangguan elektrolit yang berupa hipokalemia dan hiponatremia.

Tabel 10. Karakteristik dasar laboratorium pasien pada kelompok AARC (n=8) dan kelompok Standar (n=8).

Parameter	Kelompok		p *
	AARC	Standar	
Hemoglobin (g/dL)	10,1 (1,31)	9,0 (1,30)	0,1
Hematokrit (%)	30,1 (3,04)	27,7 (3,72)	0,2
Lekosit (sel/mm ³)	8.450,0 (2889,88)	10.687,5 (4.283,67)	0,2
Trombosit (sel/mm ³)	156.250,0 (104.529,90)	163.625,0 (114.631,01)	0,9
Gula darah (mg/dL)	163,9 (105,44)	127,3 (40,14)	0,4
Ureum (mg/dL)	31,4 (15,79)	52,1 (38,66)	0,2
Creatinin (mg/dL)	1,0 (0,21)	1,4 (0,85)	0,3
Na (mEq/L)	135,3 (6,56)	133,2 (2,86)	0,4
K (mEq/L)	3,9 (0,41)	3,8 (0,69)	0,7
SGOT (U/l)	33,9 (11,39)	47,1 (56,36)	0,5
SGPT (U/l)	24,5 (10,39)	37,9 (49,96)	0,5
Albumin (mg/dL)	2,5 (0,36)	2,6 (0,55)	0,5
Globulin (mg/dL)	4,7 (0,71)	3,4 (1,72)	0,1
Bilirubin Total (mg%)	2,6 (2,40)	4,2 (7,93)	0,6
Bilirubin Direk (mg%)	1,1 (1,05)	3,2 (6,21)	0,4
Bilirubin Indirek (mg%)	1,5 (1,46)	1,2 (1,70)	0,7

* Uji- t tidak berpasangan

Dengan melihat pada berbagai pemeriksaan yang telah dilakukan, baik pemeriksaan subyektif, obyektif/klinis dan laboratorium yang secara statistik tak dijumpai perbedaan yang bermakna, sehingga dapat disimpulkan bahwa sebelum mendapat terapi kedua kelompok tersebut adalah seimbang atau bisa diperbandingkan.

V. C. Respon klinik terhadap terapi

Pasien pada kedua kelompok dievaluasi pada hari ke-1, 2, 3, 4, 5, ke-12, ke-19 dan ke-26. Parameter klinis yang dievaluasi adalah adanya perbaikan stadium kesadaran dan timbulnya kematian, gejala flapping tremor, keadaan penampilan klinis menurut Karnofsky, uji Number Connection Test (NCT) dan perubahan nilai Albumin darah.

Kematian dan perubahan stadium kesadaran

Pada kelompok AARC dari 8 pasien yang mengikuti penelitian, terdapat 2 pasien yang meninggal dunia. Sedangkan pada kelompok standar dari 8 pasien yang ada, 7 pasien meninggal dunia dan hanya 1 pasien yang hidup. Selengkapnya dapat dilihat pada tabel 11.

Tabel 11. Pengamatan kematian pada kelompok AARC dan kelompok standar

Nomor urut [^]	Nomor Randomisasi [*]	Kelompok [*]	Hari pengamatan ⁺									Ket.	
			0	1	2	3	4	5	12	19	26		
1	1	AARC	1	1	1	0	0	0	0	0	2	2	Koma
2	4	AARC	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
3	7	AARC	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
4	8	AARC	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
5	9	AARC	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
6	12	AARC	1	1	1	0	0	0	1	1	2	HM	
7	15	AARC	1	1	1	0	0	0	0	0	0		
8	16	AARC	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
9	2	STANDAR	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	Koma
10	3	STANDAR	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	Sepsis
11	5	STANDAR	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	Sepsis
12	6	STANDAR	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	HM
13	10	STANDAR	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	HM
14	11	STANDAR	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	Koma
15	13	STANDAR	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	
16	14	STANDAR	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	Koma

[^] Nomor urut dipergunakan untuk rekapitulasi analisis kesintasan

^{*} Nomor randomisasi sesuai urutan randomisasi penelitian

⁺ Jumlah pasien pada kelompok AARC = 8 pasien dan kelompok standar = 8 pasien

⁺ Variabel klinik pada hari pengamatan evaluasi respon klinik terhadap terapi

0 ⇨ Pasien yang mengalami perbaikan kesadaran dan hidup

1 ⇨ Pasien yang dalam keadaan ensefalopati hepatikum

2 - Koma ⇨ Pasien yang mati karena koma

2 - HM ⇨ Pasien yang mati karena perdarahan/ hematemesis melena

2 - Sepsis ⇨ Pasien yang mati karena sepsis

Dari tabel 11 di atas dapat dilaporkan bahwa pada kelompok AARC dari 8 pasien yang mengikuti penelitian, terdapat 2 pasien yang meninggal dunia yaitu pada hari ke-18, oleh karena koma berulang dan satu pasien lagi pada hari 25, oleh karena perdarahan saluran cerna berulang. Enam (6) pasien lain pemulihan kesadarannya relatif stabil sampai selesai pengamatan. Sedangkan pada kelompok standar dari 8 pasien yang ada, hanya 1 pasien yang bisa mengikuti pengamatan sampai selesai, 3 pasien meninggal dunia di rumah sakit dan 4 pasien meninggal dunia setelah pulang paksa dari perawatan di rumah sakit, baik setelah 2 hari sesudah pulang maupun sampai bertahan 10 hari di rumah pasien. Untuk hasil pengamatan perubahan stadium kesadaran masing-masing pasien dapat dilihat pada tabel 12.

Tabel 12. Pengamatan perubahan stadium kesadaran

Nomor urut [^]	Nomor Randomisasi [*]	Kelompok [*]	Hari pengamatan ⁺									Ket.
			0	1	2	3	4	5	12	19	26	
1	1	AARC	2	2	1	0	0	0	0	0	5	5
2	4	AARC	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0
3	7	AARC	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
4	8	AARC	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
5	9	AARC	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0
6	12	AARC	2	2	2	0	0	0	2	2	5	5
7	15	AARC	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
8	16	AARC	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
9	2	STANDAR	2	2	2	2	1	1	1	5	5	5
10	3	STANDAR	2	2	2	4	5	5	5	5	5	5
11	5	STANDAR	2	2	2	2	2	2	5	5	5	5
12	6	STANDAR	2	2	4	5	5	5	5	5	5	5
13	10	STANDAR	2	2	2	2	2	2	5	5	5	5
14	11	STANDAR	2	2	2	2	2	3	5	5	5	5
15	13	STANDAR	2	2	2	2	2	2	2	1	0	0
16	14	STANDAR	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5

[^] Nomor urut dipergunakan untuk rekapitulasi analisis kesintasan

^{*} Nomor randomisasi sesuai urutan randomisasi penelitian

[☆] Jumlah pasien pada kelompok AARC = 8 pasien dan kelompok standar = 8 pasien

⁺ Variabel klinik pada hari pengamatan evaluasi respon klinik terhadap terapi

0 ⇨ Pasien yang mengalami perbaikan kesadaran dan hidup

1 ⇨ Pasien yang dalam keadaan ensefalopati hepatikum stadium prodromal

2 ⇨ Pasien dalam keadaan ensefalopati hepatikum stadium apati/ koma yang mengancam

3 ⇨ Pasien yang dalam keadaan ensefalopati hepatikum stadium stupor / somnolen

4 ⇨ Pasien yang dalam keadaan ensefalopati hepatikum stadium koma

5 ⇨ Pasien yang mati

Dengan mempergunakan teknik analisis kesintasan (*survival analysis*) menurut metode *product limit* (Kaplan-Meier) maka kematian yang terjadi pada kedua kelompok perlakuan dapat dilihat pada kurva kesintasan diagram 1 dan 2. Terlihat bahwa kematian pada pasien kelompok standar terjadi lebih cepat dan lebih besar seiring dengan penambahan waktu dibandingkan dengan kelompok AARC. Kelompok AARC relatif dapat mempertahankan kehidupannya dan kematiannya baru muncul setelah lewat pertengahan waktu pengamatan. Setelah dilakukan uji beda dengan tes Log Rank ternyata pada hari ke-5 pengamatan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok AARC dan kelompok standar, dengan $p=0,1435$. Tetapi pada pengamatan yang lebih lama yaitu hari ke-26 didapatkan perbedaan yang bermakna, dengan $p=0,0023$. Kalkulasi kesintasan menurut metode Kaplan Meier selengkapnya pada dua kelompok perlakuan dapat dilihat pada lampiran Analisis Statistik.

Diagram 1. Diagram kesintasan Kaplan Meier timbulnya kematian pasien hari ke-5 pengamatan pada kelompok AARC ($n=8$) dan kelompok standar ($n=8$). Kejadian dalam hal ini timbulnya kematian pasien.

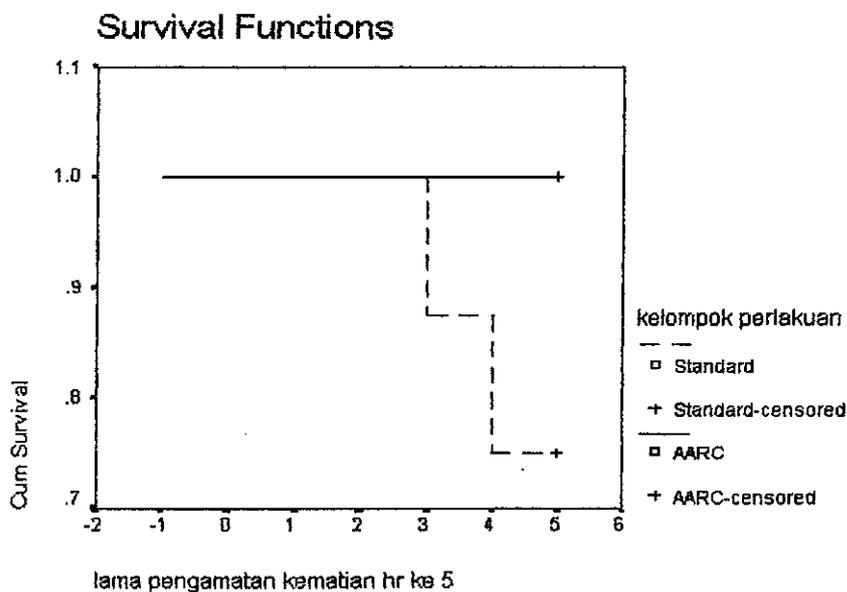
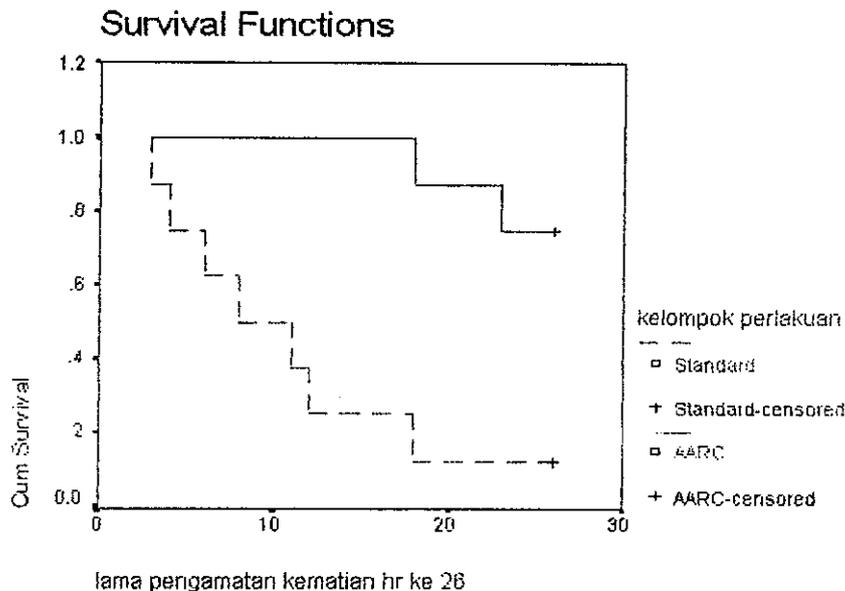


Diagram 2. Diagram kesintasan Kaplan Meier timbulnya kematian pasien hari ke-26 pengamatan pada kelompok AARC (n=8) dan kelompok standar (n=8). Kejadian dalam hal ini timbulnya kematian pasien.



Secara teoritis teknik analisis kesintasan ini semula dipakai untuk menghitung masa harapan hidup, namun teknik ini kemudian dapat dipakai pula untuk membuat tabel kejadian klinis lain seperti relaps, rekurens, remisi, komplikasi dan lain sebagainya. Syarat umum untuk dapat dihitung dengan analisis kesintasan adalah efek yang diteliti harus jelas bersifat nominal dikotom dan hanya dapat terjadi satu kali. Berdasarkan hal tersebut maka perubahan stadium kesadaran penderita seperti yang ditunjukkan pada tabel 12 dapat ditampilkan sebagai diagram kesintasan dengan metode Kaplan Meier. Efek yang timbul dibuat secara sederhana menjadi nominal dikotom, yaitu adanya pasien yang hidup tanpa gangguan kesadaran dengan pasien yang disertai penurunan stadium kesadaran dan/atau mati. Beda kurva kesintasan diuji dengan metode Log Rank. Kurva menunjukkan stadium kesadaran adanya kejadian memburuknya stadium kesadaran. Diagram survival dapat dilihat pada diagram 3 dan 4.

Diagram 3. Diagram kesintasan Kaplan Meier perubahan kesadaran pasien hari ke-5 pengamatan pada kelompok AARC (n=8) dan kelompok standar (n=8). Kejadian dalam hal ini memburuknya derajat kesadaran.

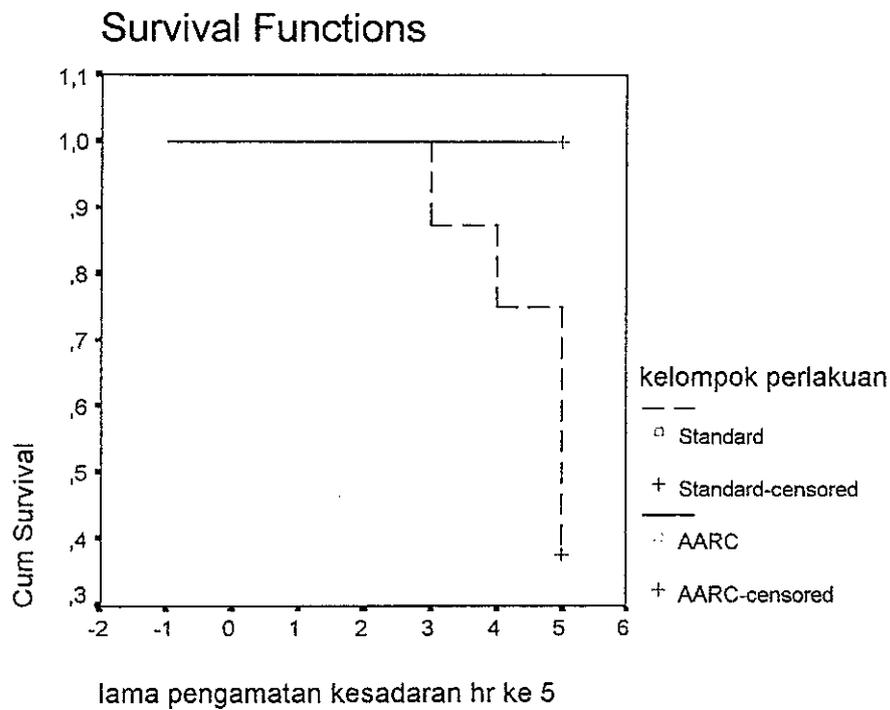
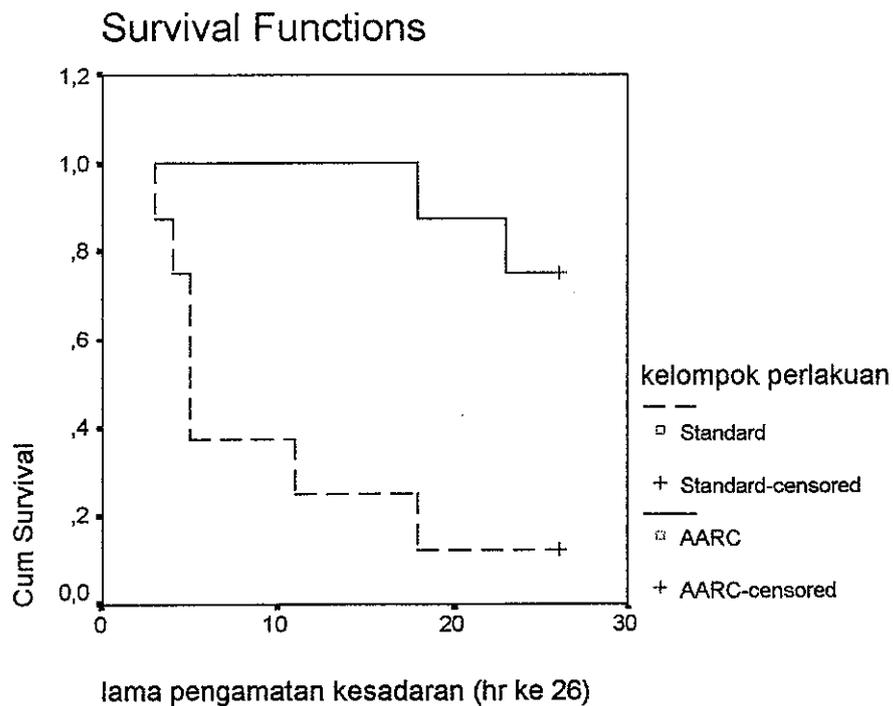


Diagram 4. Diagram kesintasan Kaplan Meier perubahan kesadaran pasien hari ke-26 pengamatan pada kelompok AARC (n=8) dan kelompok standar (n=8).



Pada kedua diagram (3 dan 4) tersebut tampak pada kelompok AARC cenderung stabil sedangkan pada kelompok terapi standar terjadi proses memburuknya stadium kesadaran sesuai dengan perubahan waktu. Hasil analisis dijumpai adanya perbedaan yang bermakna antara kurva kesintasan kelompok AARC dengan Kelompok standar (untuk hari ke-5 pengamatan, $p=0,0094$ dan untuk hari ke-26 pengamatan, $p=0,0025$).

Perubahan gejala *flapping tremor*

Pengamatan perubahan gejala *flapping tremor* pada kelompok AARC maupun kelompok standar selengkapnya dapat dilihat pada tabel 13 berikut ini.

Tabel 13. Pengamatan perubahan gejala *Flapping tremor*

Nomor urut [^]	Nomor Randomi sasi [*]	Kelompok [*]	Hari pengamatan ⁺									Ket.
			0	1	2	3	4	5	12	19	26	
1	1	AARC	1	1	1	0	0	0	0	0	3	3
2	4	AARC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	7	AARC	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
4	8	AARC	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
5	9	AARC	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
6	12	AARC	1	1	1	0	0	0	0	1	1	3
7	15	AARC	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
8	16	AARC	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
9	2	STANDAR	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3
10	3	STANDAR	1	1	1	0	3	3	3	3	3	3
11	5	STANDAR	0	0	0	1	1	1	3	3	3	3
12	6	STANDAR	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3
13	10	STANDAR	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3
14	11	STANDAR	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3
15	13	STANDAR	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
16	14	STANDAR	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3

[^] Nomor urut dipergunakan untuk rekapitulasi analisis kesintasan

^{*} Nomor randomisasi sesuai urutan randomisasi penelitian

[☆] Jumlah pasien pada kelompok AARC = 8 pasien dan kelompok standar = 8 pasien

⁺ Variabel klinik pada hari pengamatan evaluasi respon klinik terhadap terapi

0 ⇨ Pasien yang tidak dijumpai adanya *flapping tremor*

1 ⇨ Pasien yang dijumpai *flapping tremor* yang terjadi beberapa saat setelah jari dan pergelangan tangan direntangkan

2 ⇨ Pasien yang dijumpai *flapping tremor* yang terjadi segera setelah jari dan pergelangan tangan direntangkan

3 ⇨ Pasien yang mati

Pada tabel 13 di atas tampak bahwa perbaikan atau menghilangnya gejala flapping tremor pada kelompok AARC tampak sekali pada hari perawatan ke 2 dan ke-3. Kecuali pada kedua pasien yang meninggal dunia, maka flapping tremor pada pasien tidak ditemukan lagi. Pada kedua pasien yang meninggal flapping tremor muncul kembali pada saat perburukan klinis EH. Pada kelompok standar tidak ditemukan perbaikan gejala flapping tremornya, bahkan cenderung menetap atau meningkat jelas sekali sesuai keadaan keparahan EH nya.

Metode uji statistik dengan analisis kesintasan sebenarnya tidak dapat dipergunakan, hal ini dikarenakan efek yang diteliti berskala ordinal bukan nominal dikotom dan juga terjadinya data yang hilang atau tidak ada setelah pasien meninggal dunia. Dalam hal ini apabila menggunakan teknik analisis kesintasan maka efek yang diteliti dibuat sederhana menjadi skala nominal dikotom. Efek nominal dikotom tersebut yaitu pasien yang mengalami perbaikan gejala flapping tremor yang ditandai tidak ada gejala flapping tremor dengan pasien yang mengalami perburukan gejala flapping tremor termasuk pasien koma dalam dan mati. Dalam diagram kesintasan dengan metode Kaplan Meier dan beda kurva kesintasan diuji dengan metode Log Rank, kurva menunjukkan adanya kejadian perburukan gejala flapping tremor termasuk pada pasien yang mengalami koma dalam dan meninggal dunia. Diagram kesintasan dapat dilihat pada diagram 5 & 6.

Pada kedua diagram (5 dan 6) tersebut tampak adanya kecenderungan lebih cepat dan lebih besarnya perburukan gejala flapping tremor pada kelompok standar dibandingkan kelompok AARC. Hasil analisis dijumpai adanya perbedaan bermakna antara kurva kesintasan kelompok AARC dengan kelompok Standar (untuk hari ke-5 pengamatan, $p=0,0030$ dan hari ke-26 pengamatan, $p=0,0031$). Kalkulasi kesintasan dua kelompok perlakuan selengkapnya dapat dilihat pada lampiran Analisis Statistik.

Diagram 5. Diagram kesintasan Kaplan Meier memburuknya/munculnya flapping tremor pasien hari ke-5 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar. Kejadian dalam hal ini memburuknya/munculnya gejala flapping tremor .

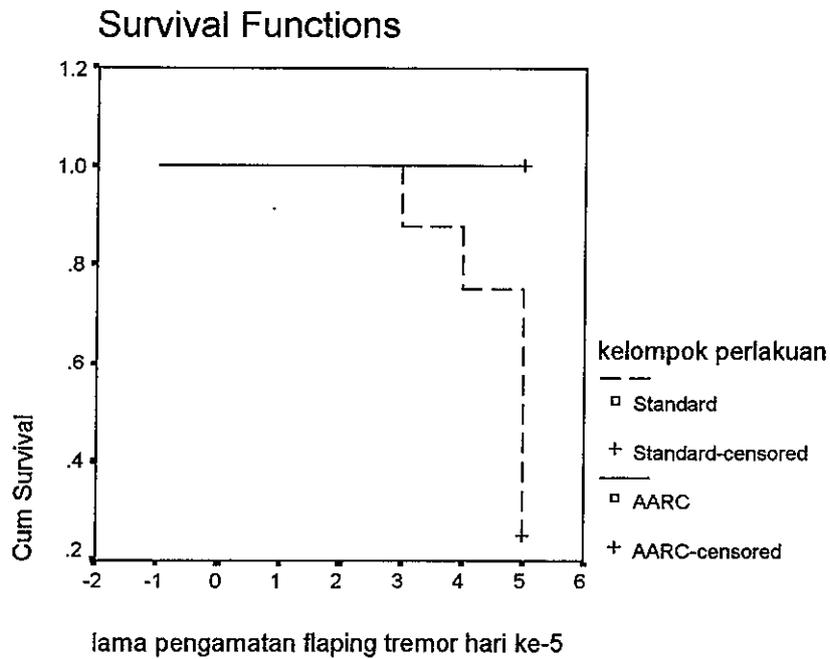
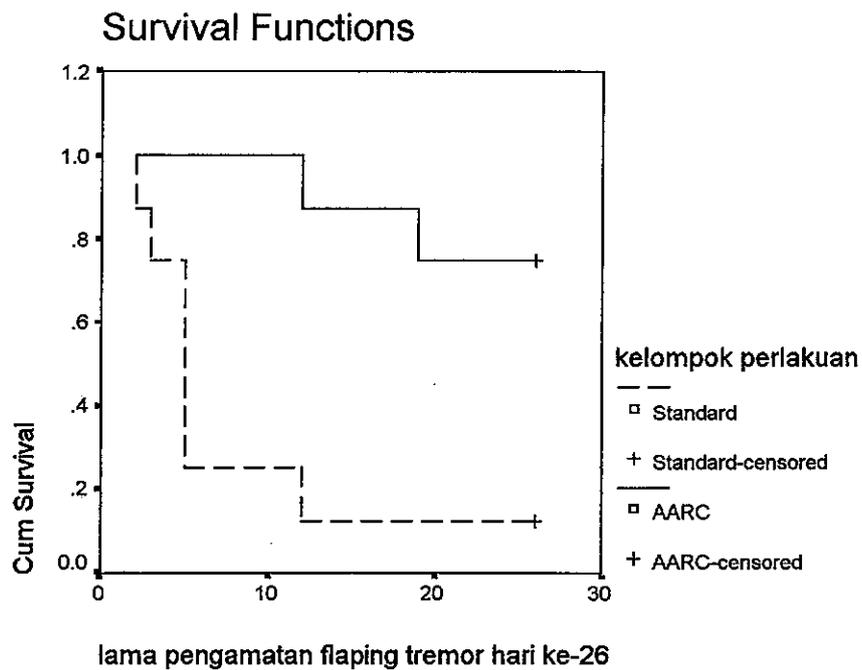


Diagram 6. Diagram kesintasan Kaplan Meier memburuknya/munculnya flapping tremor pasien hari ke-26 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar. Kejadian dalam hal ini memburuknya/munculnya gejala flapping tremor .



Perubahan status penampilan klinis

Status penampilan klinis menurut skor performans Karnofsky pada pasien kelompok AARC relatif tampak cepat berubah menjadi lebih baik pada sekitar hari ke-4 pengamatan. Sedangkan pada kelompok standar relatif tak ada perbaikan bahkan skornya cenderung memburuk seiring dengan bertambahnya waktu. Pengamatan perubahan status penampilan klinis menurut skala Karnofsky pada kedua kelompok perlakuan, kelompok AARC dan standar selengkapnya dapat dilihat tabel 14.

Tabel 14. Pengamatan perubahan status penampilan klinis menurut Karnofsky

Nomor urut [^]	Nomor Randomisasi [*]	Kelompok [*]	Hari pengamatan [*]									Ket.
			0	1	2	3	4	5	12	19	26	
1	1	AARC	5	5	3	2	1	1	1	1	6	6
2	4	AARC	5	5	5	3	1	1	1	1	1	1
3	7	AARC	5	5	5	5	1	1	1	1	1	1
4	8	AARC	5	5	2	2	1	1	1	1	1	1
5	9	AARC	5	5	5	1	1	1	1	1	1	1
6	12	AARC	4	4	2	1	1	1	1	5	5	6
7	15	AARC	5	5	4	2	1	1	1	1	1	1
8	16	AARC	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1
9	2	STANDAR	5	5	5	5	5	2	5	5	6	6
10	3	STANDAR	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6
11	5	STANDAR	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6
12	6	STANDAR	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6
13	10	STANDAR	4	4	4	5	5	5	6	6	6	6
14	11	STANDAR	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6
15	13	STANDAR	3	3	4	4	5	5	5	3	3	1
16	14	STANDAR	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6

[^] Nomor urut dipergunakan untuk rekapitulasi analisis kesintasan

^{*} Nomor randomisasi sesuai urutan randomisasi penelitian

[☆] Jumlah pasien pada kelompok AARC = 8 pasien dan kelompok standar = 8 pasien

[✦] Variabel klinik pada hari pengamatan evaluasi respon klinik terhadap terapi

1 ➔ Pasien yang dapat melakukan aktivitas normal

2 ➔ Pasien yang dapat melakukan aktivitas dengan usaha dan memperlihatkan gejala klinis

3 ➔ Pasien yang tidak dapat melakukan aktivitas kerja, tetapi dapat merawat diri

4 ➔ Pasien yang kadang-kadang membutuhkan bantuan orang lain.

5 ➔ Pasien yang membutuhkan bantuan orang lain dan pengobatan

6 ➔ Pasien yang mati

Diagram 7. Diagram kesintasan Kaplan Meier perbaikan penampilan klinis pasien hari ke-5 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar.
Kejadian dalam hal ini memburuknya penampilan klinis

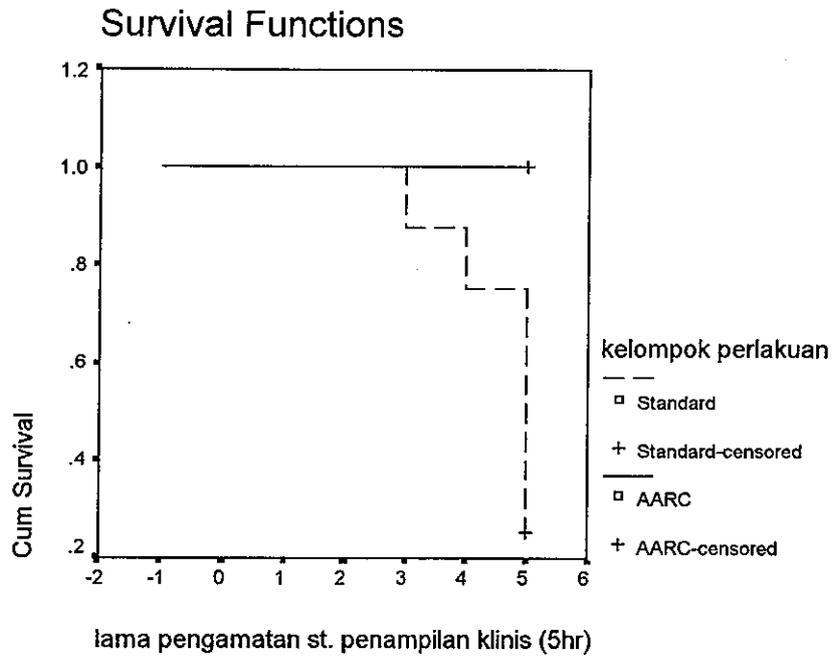
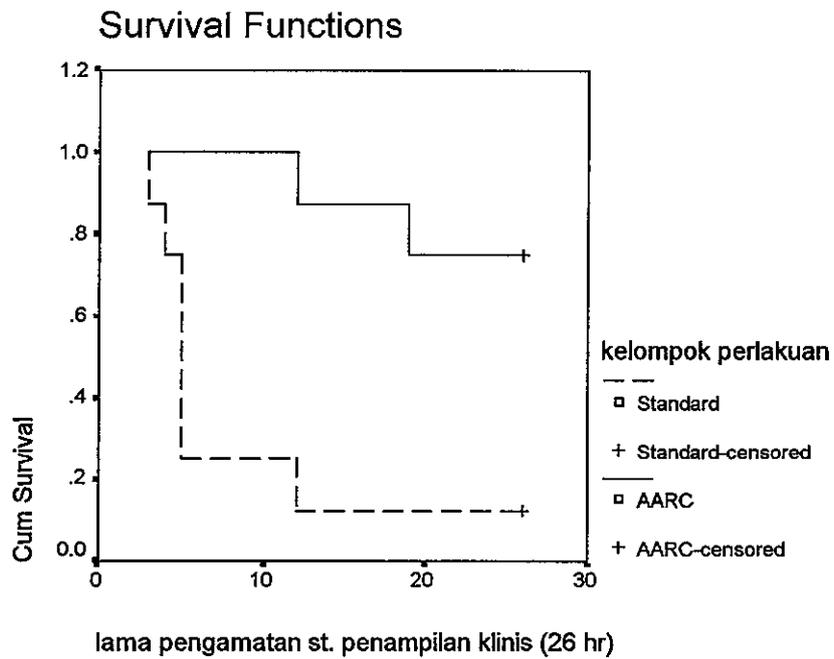


Diagram 8. Diagram kesintasan Kaplan Meier perbaikan penampilan klinis pasien hari ke-26 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar.



Analisis kesintasan juga dapat dipergunakan untuk melakukan uji analisis perbaikan penampilan klinis dengan efek yang diteliti dibuat dengan skala nominal dikotom. Efek yang timbul bila disederhanakan adalah pasien yang mengalami perbaikan penampilan klinis yang dapat melakukan aktivitas dengan pasien yang tetap dan/atau mengalami perburukan penampilan klinis yang tidak dapat melakukan aktivitas dengan berbagai tingkat termasuk pasien yang mati. Perubahan penampilan klinis antara kedua kelompok perlakuan digambarkan pada diagram 7 dan 8 di atas. Pada kedua diagram tersebut tampak adanya kecenderungan lebih cepat dan lebih besarnya terjadi perburukan penampilan klinis pada kelompok terapi standar dibandingkan dengan kelompok AARC. Hasil analisis dijumpai adanya perbedaan yang bermakna antara kurva kesintasan kelompok AARC dengan kelompok standar (hari ke-5 pengamatan, $p= 0,0030$ dan hari ke-26 pengamatan, $p= 0,0031$). Dan kalkulasi kesintasan secara lengkap dapat dilihat pada lampiran Analisis Statistik.

Perubahan penyelesaian tes hubungan angka (NCT).

Waktu yang diperlukan untuk menyelesaikan tes hubungan angka (NCT) pada umumnya relatif lama. Pada pasien kelompok AARC meskipun telah terjadi perbaikan stadium kesadaran ternyata waktu yang dipakai beberapa pasien untuk menyelesaikan NCT relatif lama, lebih dari 50 detik, hanya terdapat satu pasien yang mampu menyelesaikan NCT kurang dari 30 detik. Sedangkan pada kelompok standar tampak banyak pasien yang tidak mampu menyelesaikan NCT, hal ini sesuai dengan stadium kesadarannya dan relatif tidak tampak adanya perbaikan meskipun telah dilakukan terapi. Pengamatan perubahan penyelesaian tes hubungan angka (NCT) pada kelompok AARC dan kelompok standar ditampilkan selengkapnya pada tabel 15.

Tabel 15. Pengamatan perubahan penyelesaian tes hubungan angka (NCT)

Nomor urut [^]	Nomor Randomi sasi *	Kelompok [*]	Hari pengamatan ⁺									Ket.
			0	1	2	3	4	5	12	19	26	
1	1	AARC	F	F	E	E	D	B	B	G	G	
2	4	AARC	F	F	F	D	D	D	D	D	B	
3	7	AARC	F	F	F	F	D	D	B	B	A	
4	8	AARC	F	F	F	E	E	D	D	D	C	
5	9	AARC	F	F	E	E	E	E	E	D	D	
6	12	AARC	E	E	D	D	C	C	F	F	G	
7	15	AARC	F	F	F	C	C	B	B	B	B	
8	16	AARC	E	E	E	D	C	C	D	B	C	
9	2	STANDAR	F	F	F	E	E	D	F	G	G	
10	3	STANDAR	F	F	F	F	G	G	G	G	G	
11	5	STANDAR	D	D	D	D	E	E	G	G	G	
12	6	STANDAR	F	F	F	G	G	G	G	G	G	
13	10	STANDAR	E	E	E	E	E	E	G	G	G	
14	11	STANDAR	F	F	F	F	F	F	G	G	G	
15	13	STANDAR	E	E	E	E	E	E	E	E	E	
16	14	STANDAR	F	F	F	F	F	F	G	G	G	

[^] Nomor urut dipergunakan untuk rekapitulasi analisis kesintasan

* Nomor randomisasi sesuai urutan randomisasi penelitian

^{*} Jumlah pasien pada kelompok AARC = 8 pasien dan kelompok standar = 8 pasien

⁺ Variabel klinik pada hari pengamatan evaluasi respon klinik terhadap terapi

A ⇨ Pasien yang mampu menyelesaikan NCT < 30 detik

B ⇨ Pasien yang mampu menyelesaikan NCT antara 30 - < 50 detik

C ⇨ Pasien yang mampu menyelesaikan NCT antara 50 - < 80 detik

D ⇨ Pasien yang mampu menyelesaikan NCT antara 80 - < 120 detik

E ⇨ Pasien yang mampu menyelesaikan NCT > 120 detik

F ⇨ Pasien yang tidak dapat menyelesaikan test

G ⇨ Pasien yang mati

Seperti halnya dengan variabel yang telah disebutkan terdahulu maka pada variabel ini efek yang timbul dapat dibuat dengan nominal dikotom. Efek tersebut meliputi pasien yang mengalami perbaikan dan dapat menyelesaikan NCT kurang dari 50 detik dengan pasien yang tetap dan/atau mengalami perburukan menyelesaikan lebih dari atau sama dengan 50 detik, termasuk pasien yang mati. Kurva kesintasan Kaplan Meier perubahan penyelesaian NCT digambarkan dalam diagram 9 dan 10 dibawah ini.

Diagram 9. Diagram kesintasan Kaplan Meier perubahan penyelesaian tes hubungan angka pasien hari ke-5 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar. Kejadian dalam hal ini memburuknya penyelesaian tes hubungan angka.

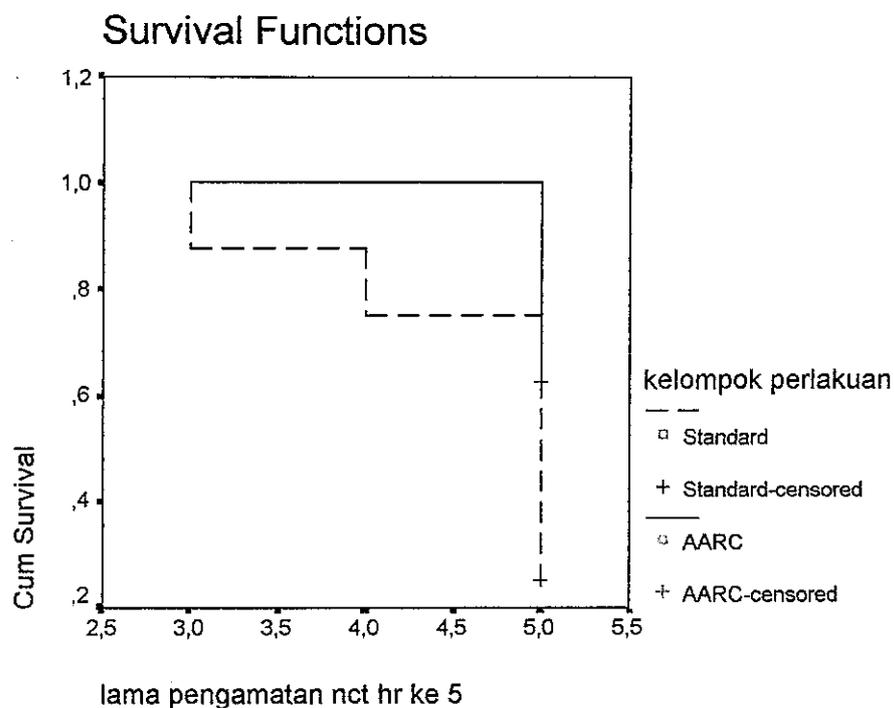
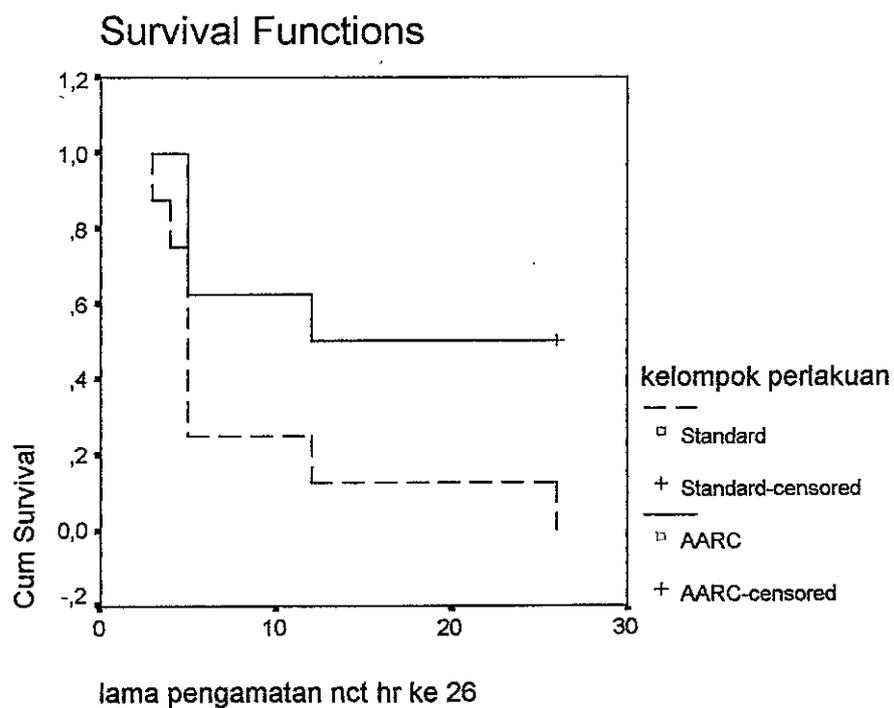


Diagram 10. Diagram kesintasan Kaplan Meier perubahan penyelesaian tes hubungan angka pasien hari ke-26 pengamatan pada kelompok AARC dan kelompok standar.



Pada diagram (9 dan 10) diatas perbaikan Skor NCT tampak ada sedikit perbedaan antara penambahan infus AARC dengan penambahan peroral. Pada penggunaan infus tidak terjadi perbedaan bermakna antara penambahan AARC dengan terapi standar ($p= 0,0882$) sedangkan penggunaan jangka panjang dengan penambahan AARC peroral ternyata memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan terapi standar ($p= 0,0186$; bermakna). Hal tersebut mungkin diakibatkan oleh keadaan umum penderita yang berbeda pada saat dirawat dan pada saat kontrol rawat jalan, misalnya posisi tiduran, masih terpasangnya infus pada tangan pasien, gangguan ketajaman mata akibat penggunaan lampu penerangan yang kurang terang, usia dan tingkat pendidikan. Perlu penelitian lebih lanjut untuk pemakaian NCT pada penderita SH dan/atau EH.

Perubahan kadar albumin darah

Analisis perubahan kadar Albumin sebagai bagian respon terapi kurang memberikan hasil yang memuaskan. Hal itu disebabkan oleh karena data yang ada kurang lengkap sebagai akibat adanya penderita yang meninggal sebelum hari ke-26 pengamatan, terutama penderita yang masuk dalam kelompok standar. Sehingga pada pengamatan perubahan kadar albumin darah hanya dapat diperoleh dari pasien yang masuk kelompok AARC. Uji beda sebelum terapi dengan tes t tidak dijumpai perbedaan yang bermakna antara kelompok AARC dan kelompok standar ($p=0,532$). Sedangkan uji beda setelah terapi antara kelompok AARC dan kelompok standar tidak bisa dianalisa. Adapun uji beda kadar albumin darah pasien kelompok AARC antara hasil sebelum terapi dibandingkan sesudah terapi juga tidak dijumpai perbedaan yang bermakna ($p=0,054$). Selengkapnya dapat dilihat pada tabel 16.

Tabel 16. Perubahan Kadar Albumin

Hari pengamatan*	Kelompok		P
	AARC Rerata (SB) mg/dL	Standar Rerata (SB) mg/dL	
0	2,5 (0,26)	2,6 (0,55)	0,5*
26	3,1 (0,66)	-	0,054 [‡]

* Hari pengamatan evaluasi respon klinik terhadap terapi ensefalopati hepaticum.

☆ Uji beda dengan metode tes t antara kelompok AARC dan kelompok standar sebelum terapi.

‡ Uji t untuk pre dan post terapi pada kelompok AARC

Dengan demikian secara keseluruhan penambahan AARC pada terapi EH memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan terapi standar. Penambahan infus AARC lebih mempercepat penyembuhan EH dan penambahan AARC per oral lebih baik mencegah terulangnya EH.

BAB VI

PEMBAHASAN

Ensefalopati hepatikum adalah komplikasi lanjut dari Sirosis hati yang serius dan sering dijumpai dalam perawatan penderita SH di rumah sakit.^{1,2,3} Angka kematian yang cukup tinggi disebabkan oleh parahnya penyakit yang diderita serta kegagalan pengobatan yang optimal pada penderita EH. Dengan perawatan, pengamatan yang teliti serta kecepatan menghilangkan faktor pencetus cukup memadai untuk memperbaiki kesadaran penderita dan menurunkan kematian EH.⁵ Akan tetapi bila kegagalan hati yang telah lanjut maka sangat diperlukan pengelolaan yang lebih kompleks. Berbagai kontroversi muncul dalam hal pengelolaan EH yang optimal, dalam hal tindakan khusus. Banyak penelitian diupayakan untuk lebih menyempurnakan upaya pengobatan terhadap EH. Karena patogenesis EH yang sedemikian kompleks maka berbagai upaya tersebut sering menghasilkan beragam kesimpulan, baik yang menguntungkan maupun yang tidak berguna bila tindakan khusus tersebut diberikan. Salah satu tindakan khusus yang diberikan untuk ditambahkan pada pemberian terapi standar pengelolaan EH adalah penambahan AARC. Beragam hasil penelitian yang telah dilakukan terhadap penambahan AARC memberikan hasil yang menguntungkan bila diberikan,^{11,33,34,40} akan tetapi ada yang bisa menunjukkan bahwa penambahan AARC itu tidak memberikan hasil bermakna.⁴¹ Dengan upaya untuk memberikan masukan sebagai tambahan data untuk pengobatan EH di masa mendatang maka penelitian dengan penambahan AARC dalam pengobatan EH dicoba dilakukan di rumah sakit di Semarang. Hasil penelitian ini mungkin belum memuaskan karena hanya melihat perubahan perbaikan dan perburukan secara klinis saja. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk sampel yang lebih banyak dan variabel penelitian yang lebih luas serta didukung dana yang memadai.

VI. A. Jumlah pasien, umur dan jenis kelamin

Pada penelitian ini yang dilakukan dalam kurun waktu hampir satu tahun ternyata hanya didapatkan sampel yang memenuhi syarat kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 16 pasien, yang terdiri 14 laki-laki dan 2 wanita. Jumlah tersebut diperoleh dari sekitar 34 pasien EH (25,8%) dari 132 pasien SH yang dirawat atau 1,2% dari jumlah pasien yang dirawat 2732 orang. Jumlah pasien ini hampir sama dengan yang dilaporkan oleh Hadi S di Bandung, meskipun yang diteliti kriterianya berbeda. Data dari 2 rumah sakit di Bandung yaitu RSUP Dr. Hasan Sadikin dan RS St Borromeus pada awal tahun 1995 – akhir 1997 hanya ditemukan 22 pasien, terdiri dari 5 wanita dan 17 pria.³² Sedangkan Arinton tahun 1985-1986 di RSUP Dr. Kariadi melaporkan kekerapan EH 1,1% dari seluruh pasien dirawat atau 24,9 % dari seluruh kasus SH yang dirawat. Dari 75 pasien EH yang ada didapatkan 60 pasien yang masuk syarat kriteria inklusi dan eksklusi. Bila pasien EH dengan Child Pugh C dikeluarkan maka hanya didapatkan 30 pasien dengan Child B.¹¹ Data lain di RSUP Dr. Kariadi tahun 1995 adalah 32 pasien 13,3% dari seluruh kasus SH yang dirawat dengan EH stadium III & IV.⁹ Dari data tersebut di atas seolah-olah jumlah pasien EH jumlahnya sedikit lebih tinggi, hal ini disebabkan penelitian dilakukan sejak dari Poliklinik Rawat Jalan dengan mencari pasien yang masih stadium I dan II.

Pada penelitian ini didapatkan rerata umur pasien adalah 59 (SB 7,8) tahun, dengan umur termuda 33 tahun dan tertua adalah 62 tahun. Dari Bandung dilaporkan umur mereka berkisar antara 39 tahun sampai 67 tahun dengan umur rata-rata 48,3 tahun. EH primer 15 kasus, terdiri dari 3 kasus hepatitis akut fulminan dan 12 kasus SH, sedangkan EH sekunder 7 kasus, terdiri dari 7 kasus akibat pecahnya varises esofagus, 1 kasus akibat diuresis berlebihan dan 1 kasus akibat obat hepatotoksik.³² Pada penelitian Arinton didapatkan usia rata-rata adalah 50,09 (SB 11,09) tahun pada laki-laki dan 48,15 (SB 9,71) tahun pada

wanita.¹¹ Data RSUP Dr. Kariadi tahun 1995 EH terjadi pada usia produktif (31-60 tahun) yaitu 64,6% pada SH tanpa EH dan 62,5% pada SH dengan EH.⁹

VL B. Data dasar klinis dan laboratorium

Pada penelitian ini faktor pencetus EH adalah badan panas/infeksi 25 - 37,5% , perdarahan saluran cerna 25 -37,5% , diet tinggi protein 12,5% , konstipasi 12,5% dan sebab tidak diketahui 12,5%. Berbeda dengan data tahun 1995 mendapatkan faktor pencetus EH adalah perdarahan saluran cerna 43,8%, infeksi 37,5%, hipokalemia 3,1 % dan sebab tak jelas 15,6%.⁹ Sedangkan Arinton melaporkan faktor pencetusnya adalah hematemesis (58,3%), Infeksi (16,7%), Spontan (16,7%) dan hipokalemia (8,3%).¹¹

Status gizi hampir berimbang antara status kurus dan normal, meskipun hal ini tidak bisa mencerminkan status nutrisi yang akurat. Penilaian status nutrisi pada penderita SH yang dianjurkan adalah secara anthropometric yaitu dengan pengukuran tebal lipatan kulit trisep dan atau lingkaran tengah lengan atas.³¹ Kedua cara pengukuran tersebut belum/tidak dilakukan karena keterbatasan alat dan biaya.

Kebanyakan pasien dalam keadaan hipoalbuminemia pada kelompok AARC 2,5 (SB 0,36) mg/dL dan kelompok standar 2,6 (SB 0,55) mg/dL. Hampir sama dengan penelitian Arinton yang mendapatkan 2,57 (SB 0,61) mg/dL dan 2,68 (SB 0,49) mg/dL.¹¹ Sedangkan Daldiyono dkk dalam penelitiannya mendapatkan pasien SH dengan albumin rata-rata 2,89 (SB 0,1) mg/dl pada kelompok kontrol sedangkan pada kelola kadar albumin rata-rata 2,95 (SB 0,41) mg/dL.³⁴

Kadar Hb penelitian ini kelompok AARC 10,1 (SB 1,31) g/dL dan kelompok standar adalah 9,0 (SB 1,30) g/dL. Pada penelitian Arinton didapatkan Hb kelompok terapi 8,35 (SB 2,339) gr% dibandingkan kelompok standar 8,4 (SB 2,582) gr% sedangkan Bilirubin kelompok terapi 2,198 (SB 1,967) mg% dibandingkan kelompok standar 2,660 (SB

2,186) mg%.¹¹ Daldiyono mendapatkan Hb rata-rata 10,69 (SB 1,5) g/dL dan kontrol 11,23 (SB 1,8) g/dL sedangkan Bilirubin rata-rata 3,99 (SB 2,5) mg% dan kontrol 6 (SB 4) mg%.³⁴

Dengan melihat perbedaan angka hasil pemeriksaan pasien, yang lebih rendah atau lebih tinggi dari harga normal tersebut secara teoritis membenarkan bahwa EH terjadi pada kejadian SH yang telah lanjut atau dekomposisi.

VLC. Respon klinik terhadap terapi

Kematian dan kesadaran

Penelitian ini didapatkan 2 pasien meninggal pada kelompok AARC dibandingkan dengan pada kelompok standar yaitu 3 pasien meninggal dalam perawatan di rumah sakit, 4 pasien meninggal di rumah setelah pulang paksa dari perawatan rumah sakit dan hanya satu yang tetap hidup. Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna pada pemakaian infus selama 5 hari terapi EH dalam hal kelangsungan hidup penderita ($p=0,1435$), akan tetapi bila dilihat dalam hal perbaikan atau pemulihan kesadaran pasien didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,0094$). Hal ini berarti bahwa penambahan AARC dalam bentuk infus selama masa akut terapi intensif bermanfaat untuk mempercepat pemulihan kesadaran dibandingkan dengan terapi standar, tetapi belum mampu memperpanjang kelangsungan hidup pasien. Dan hasil ini akan jauh lebih baik apabila penambahan AARC dilanjutkan dengan pemberian AARC dalam bentuk peroral. Penambahan AARC peroral bermanfaat untuk memperpanjang kelangsungan hidup pasien ($p=0,0023$) dan mempertahankan kesadaran penderita agar tidak jatuh kembali ke dalam EH yang berat ($p=0,0025$).

Laporan lain dalam pengelolaan 15 kasus EH primer didapatkan hasil 4 kasus meninggal yaitu 2 dengan hepatitis fulminan dan 2 SH, 4 kasus pulang paksa yaitu 1 hepatitis fulminan dan 3 SH dan sisanya 7 kasus dalam keadaan sudah sadar kembali tetap dalam

perawatan di rumah sakit. Dari penelitian Hadi S ini tampak jelas bahwa pasien hepatitis fulminan yang jatuh dalam keadaan EH umumnya akan meninggal, berbeda dengan SH atau kelainan sel hati kronis yang dalam keadaan koma sebagian besar dapat tertolong asalkan kegagalan hatinya belum parah. Pada pasien EH sekunder, 2 dari 5 pasien meninggal oleh karena perdarahan yang sangat masif dan 3 kasus mengalami perbaikan, sedangkan 2 kasus lain akibat diuresis berlebihan dan obat hepatotoksik mengalami perbaikan setelah faktor pencetusnya dihilangkan³² Sedangkan laporan lain tahun 1995 terjadi kematian 5 (11,7%) pasien dari 32 yang dirawat yang terdiri dari 2 kematian terjadi sebelum 48 jam dan 3 pasien terjadi sesudahnya. Beberapa pasien pulang paksa yang tidak sempat dicatat.⁹

Hasil lain dengan pengobatan Komafusin (per infus) bermanfaat dalam hal peningkatan daya hidup 53,3% pada kelompok terapi dibandingkan 3,3% kelompok standar dan lama pengobatan rata-rata 2,37 (SD 1,42) hari pada kelompok terapi dibandingkan 3,27 (SD 2,62) hari pada kelompok standar.¹¹

Penelitian Ichida pemberian Aminoleban per oral memberikan perbaikan 25 – 31 (37,9 – 48,4 %) pasien yang koma dari 96 penderita yang diteliti. Sebagian besar pasien 61 – 66 orang dari 96 pasien masih tetap dalam keadaan stadium I atau 0 pada mulai bulan pertama sampai dengan bulan keenam.³³ Secara teoritis keadaan ini yang dikenal sebagai EH subklinik yang harus diwaspadai agar tidak jatuh kedalam stadium yang lebih berat. Secara umum pemberian Amioleban peroral selama 6 bulan memberikan hasil yang memuaskan bahwa 92,7 % penderita masih tetap hidup selama periode pemberian AARC tersebut.³³

Dengan demikian memperkuat teori bahwa pemberian AARC secara intra vena harus selalu diikuti dengan pemberian per oral untuk mencegah episode ensefalopati berulang, meskipun harus memperhitungkan pembiayaan yang tinggi untuk pembelian obat per oral tersebut.^{1,22,23}

Flapping tremor

Gejala menghilangnya flapping tremor yang lebih cepat dengan pemberian AARC hasilnya berbeda secara bermakna dengan terapi standar. Penghilangan tersebut tidak perlu membutuhkan waktu lebih dari 3 hari (75%) meskipun 25% pasien muncul lagi flapping tremor sesuai perburukan klinis EH nya. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang hanya mempergunakan AARC per oral. Penelitian Ichida memperlihatkan 17 – 22 pasien (40-55%) mengalami perbaikan setelah minggu kedua, dibandingkan sebelum pemberian AARC.³³

Kesulitan evaluasi perbaikan gejala flapping tremor adalah flapping tremor pada koma justru hilang dan kelainan ini dapat juga diamati pada uremia, gagal napas, gagal jantung yang berat dan akibat keracunan obat yaitu difenilhidantoin.^{1,22} ◦

Status Performans menurut Karnofsky

Perbaikan penampilan performans Karnofsky terjadi lebih cepat pada penambahan AARC daripada terapi standar. Bahkan lebih cepat bila dibandingkan dengan hanya diberikan AARC secara peroral saja. Penelitian Ichida melaporkan perbaikan pada 25 – 36 (37,8 – 54,5 %) yang bermakna pada setelah minggu kedua.³³

NCT

Salah satu tes untuk menilai adanya kemunduran intelektual adalah dengan melihat gambaran EEG. Dengan memperhitungkan segala biaya dan kemudahan yang didapat maka tes/uji menghubungkan angka-angka (Number connection test) lebih disukai dari pada EEG. NCT bisa diselesaikan dengan waktu yang lebih disingkat, tidak mahal, sederhana dan tepat, di samping itu lebih sensitif dari pada tes menggambar bintang.^{15,39,42} NCT Reitan bisa digunakan secara berseri untuk menilai progresivitas EH.¹ Kelemahannya NCT ini dipengaruhi oleh lanjutnya usia dan keparahan hipertensi portalnya.⁴² Pada penelitian ini

selain faktor tersebut adalah adanya gangguan refraksi mata pasien dengan gangguan pencahayaan ruang, keterbatasan lengan pasien akibat adanya jarum infus, keterbatasan posisi antara tidur dan duduk serta tingkat pendidikan dasar pasien. Sehingga tampak lambat perbaikan NCT pasien selama masa 5(lima) hari perawatan intensif dengan pemakaian infus Aminoleban. Dan setelah penggunaan peroral baru tampak perbaikan nyata dibandingkan dengan kelompok standar. Keadaan ini hampir sama dengan penelitian Ichida dkk yang menunjukkan perbaikan pada 23 – 29 (43,4 - 53,7%) dari 96 pasien, yang bermakna setelah minggu kedua sampai dengan bulan keenam.³³

Perubahan kadar albumin darah

Perbaikan EH dengan penambahan obat-obatan khusus sebenarnya bisa dilakukan dengan melihat perbaikan hasil pemeriksaan laboratoriumnya. Pada penelitian ini tidak dapat dilakukan dengan sempurna, selain karena keterbatasan biaya juga waktu yang diteliti hanya 26 hari, sedangkan perbaikan fungsi hati secara teori terjadi setelah bulan pertama perawatan. Hal ini terbukti bahwa penambahan AARC infus maupun peroral tidak memberikan hasil yang bermakna ($p=0,054$). Berbeda dengan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Daldiyono dkk, yang meneliti 24 penderita SH yaitu 11 penderita Child B dan 13 Child C diberikan AARC per oral 2 bungkus sehari selama 10 sampai 14 hari, terjadi peningkatan rasio Fischer 1,44 dibandingkan kelompok kontrol 1,03 ($p < 0,05$, signifikan). Demikian juga halnya dengan kenaikan albumin, yaitu pada pemeriksaan awal 2,95 (SB 0,3) gr/dl menjadi 3,8 (SB 0,66) gr/dl dan cholinesterase yaitu 2,7 (SB 1,2) Ku/l menjadi 3,3 (SB 1,3) Ku/l dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$, signifikan). Sedangkan kadar amoniak plasma terjadi penurunan, dari 85 (SB 30,8) umol/l menjadi 71 (SB 23,6) umol/l dibandingkan kelompok kontrol yang meningkat, dari 97,8 (SB 37,1) umol/l menjadi 113 (SB 27,5) umol/l meskipun hasil tersebut tidak bermakna.³⁴

Perubahan klinis yang lain

Sakata dkk memberikan AARC per oral (Aminoleban) selama 3 bulan pada 7 pasien SH dan asites yang pernah mengalami EH, hasilnya 4 diantaranya (57%) asites menghilang dan terjadi perbaikan serum protein. Sedangkan 3 yang lainnya tidak terjadi pengurangan asites tetapi terjadi perbaikan test trombosit dan hepa plastin.⁴⁰

Evaluasi lain dengan pengamatan jumlah cairan dan berat AARC yang diberikan pada pasien EH. Pada penelitian Arinton dilaporkan jumlah cairan yang dibutuhkan pada kelompok terapi 8,17 (SB 6,56) L sedangkan pada kelompok standar 5,92 (SB 3,56) L. AARC yang dibutuhkan untuk memulihkan kesadaran pasien adalah 187,5 (SD 90,82) gram.¹¹ Pada penelitian kali ini karena keterbatasan biaya maka penelitian hanya dilakukan dengan infus selama lima hari dengan 10 botol infus 500 cc dan 21 sachet peroral.

Secara keseluruhan penambahan AARC dalam pengobatan EH sangat bermanfaat untuk mempercepat pemulihan kesadaran sekaligus mencegah berulangnya EH. Secara teori pemberian AARC bermanfaat bila fungsi hati masih cukup baik dan pasien tidak dalam keadaan intoleransi protein dalam pemberian dietnya,²² tetapi bila pasien masih mempunyai toleransi terhadap diet protein maka pemberian AARC menjadi kurang bermanfaat.³ Bukti tersebut juga telah dilaporkan pada pemberian Comafusin yang bermanfaat pada gangguan faal hati sedang (Child Pugh B) dan tidak bermanfaat pada gangguan faal hati yang berat (Child C).¹¹

Beberapa penelitian sebelumnya memberikan hasil yang sangat bertentangan mungkin berhubungan dengan perbedaan dalam sifat larutan asam amino, cara pemberian dan pasien yang diteliti. Dalam suatu uji coba pemakaian AARC secara intra vena dilaporkan tidak ada perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol, akan tetapi setelah dilanjutkan dengan peroral untuk mencegah episode ensefalopati berulang ternyata memberikan hasil yang baik dengan penurunan insiden EH.¹ Sayangnya pemakaian jangka panjang mempunyai suatu hambatan

yaitu biaya yang tinggi untuk pemakaian AARC tersebut,²² sehingga terapi itu belum dapat direkomendasikan.^{1,23} Larutan yang dipergunakan lebih disukai berkadar 53% atau 35% daripada 100%.¹

VI.D. Keterbatasan penelitian

Penelitian ini hanya dilakukan di lingkungan terbatas yaitu pasien Sirosis hati yang dirawat di Ruang Penyakit Dalam / RSUP Dr. Kariadi dan tambahan pasien dari RS St. Elisabeth dengan jumlah pasien yang terbatas pula. Keterbatasan jumlah sampel dikarenakan pasien yang dirawat inap kebanyakan sudah dalam keadaan lanjut sedangkan pasien EH stadium I dan II banyak yang tidak bersedia dirawat inap. Penelitian terhadap EH stadium I dan II yang tidak dirawat inap tidak bisa dilakukan oleh karena penelitian ini diharuskan untuk pasien rawat inap dengan pemberian AARC perinfus selama 5 hari, berjumlah 10 botol Aminoleban infus 500 cc dan dilanjutkan pemberian peroral selama 21 hari, berjumlah 63 sachet / 1 bok besar Aminoleban Oral.

Keterbatasan lain variabel yang diperiksa hanya terbatas variabel secara klinis, belum menyeluruh pada variabel laboratorium dan juga waktu pengamatan yang terbatas hanya 26 hari saja.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Dari hasil penelitian klinik acak terkontrol (RCT) yang membandingkan penambahan AARC pada terapi standar EH dengan terapi standar EH saja terhadap 16 penderita SH dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Penambahan infus AARC pada terapi standar dibandingkan dengan hanya terapi standar secara bermakna memberikan hasil yang lebih baik dalam hal perbaikan pemulihan kesadaran ($p=0,0094$), perbaikan gejala flapping tremor ($p=0,0030$), perbaikan penampilan klinis ($p=0,0030$)
2. Penambahan infus AARC pada terapi standar dibandingkan dengan hanya terapi standar memberikan hasil yang tidak bermakna dalam hal kematian/kelangsungan hidup pasien ($p=0,1435$) dan perbaikan penyelesaian tes hubungan angka/NCT ($p=0,0526$).
3. Penambahan AARC peroral sebagai terapi lanjutan dibandingkan dengan terapi standar secara bermakna memberikan hasil yang lebih baik dalam hal memperpanjang kelangsungan hidup ($p=0,0023$), pemulihan kesadaran ($p=0,0025$), perbaikan gejala flapping tremor ($p=0,0031$), perbaikan penampilan klinis ($p=0,0031$) dan perbaikan tes hubungan angka/ NCT ($p=0,0186$).
4. Penambahan AARC per infus dan peroral dalam hal perubahan kadar albumin darah memberikan hasil yang tidak bermakna ($p=0,054$).

B. SARAN

- a. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah pasien yang lebih banyak, minimal memenuhi jumlah sampel yang diharapkan.
- b. Perlu dilakukan juga penambahan jangka waktu pengamatan/evaluasi penelitian, dalam hal pemberian infus AARC sehingga pencegahan kematian atau periode kelangsungan hidup pasien dan perbaikan penyelesaian tes hubungan angka mungkin akan lebih jelas

terlihat dan bermakna. Sedangkan pemberian AARC peroral bisa diperpanjang sehingga akan mampu melihat perubahan kadar albumin dan laboratorium yang lain.

- c. Perlu menambah dan memperluas variabel pengamatan klinis (status nutrisi) dan pemeriksaan laboratorium (tes faal hati), agar didapatkan hasil yang lebih sempurna.
- d. Dengan dilandasi untuk meningkatkan pengobatan penderita EH serta membantu memperpanjang usia harapan hidup pasien EH dan SH maka penyempurnaan bentuk penelitian harus banyak dilakukan dengan ditunjang biaya dari sponsor pihak ketiga.
- e. Edukasi yang benar dan terarah kepada pasien dan keluarganya sehingga akan mendapat banyak persetujuan keikutsertaan pasien dalam mengikuti penelitian.

BAB VIII

RINGKASAN

Ensefalopati hepatikum (EH) adalah suatu sindroma gangguan neuropsikiatri yang bersifat reversibel sebagai akibat bahan toksik yang tidak dapat dimetabolisme di hati dan berbagai faktor pencetus yang lain sehingga menyebabkan gangguan mental, perilaku, kesadaran dan neurologik. Kelainan ini merupakan salah satu komplikasi sirosis hati yang serius dan sering dijumpai dalam perawatan penderita di rumah sakit. Prognosis kelainan ini masih sangat buruk, terutama pada kasus berat dan akibat koma yang ireversibel. Kematian masih cukup tinggi sekitar $\pm 60\%$ dari seluruh kasus sirosis hati.

Salah satu terapi EH yang masih menjadi kontroversi adalah pemakaian Asam Amino Rantai Cabang (AARC). Keberatan pemakaian terapi ini selain harganya mahal, efektivitasnya masih belum memuaskan juga hanya berefek pada penderita dengan gangguan toleransi protein yang berat pada diet peroral. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk membuktikan manfaat AARC dengan berbagai bentuk sifat larutan asam amino yang dipakai, cara pemberian dan keadaan pasien yang diteliti, sehingga berakibat memberikan hasil yang berbeda. Kontroversi masih berlanjut sampai saat ini.

Untuk membuktikan manfaat penambahan AARC baik bentuk infus maupun peroral maka telah dilaksanakan penelitian manfaat penambahan AARC dalam pengobatan EH di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi dan Rumah Sakit Elisabeth Semarang. Tujuan penelitian adalah untuk menilai tercapainya perbaikan klinik EH dengan penambahan AARC pada pengobatan standar EH dan menilai hasil perbandingan penambahan AARC dalam mencegah terulangnya EH dibandingkan dengan hanya memakai terapi standar EH.

Metode penelitian yang dipakai adalah uji klinis komparatif acak terkontrol dengan randomisasi blok. Populasi studi adalah pasien EH yang memerlukan perawatan

inap/mondok di rumah sakit dengan terpenuhinya kriteria inklusi dan eksklusi sehingga layak dimasukkan dalam penelitian ini. Periode penelitian mulai 1 Juli 2000 s/d 31 Juli 2001.

Pada kelompok terapi diberikan terapi standar EH dengan penambahan infus AARC 1000 cc selama 5 hari dilanjutkan dengan AARC peroral 3 sachet / 150 gam per hari selama 21 hari. Sedangkan pada kelompok kontrol hanya diberikan terapi standar sesuai pelayanan terapi EH selama ini. Hasil penelitian dinilai setiap hari selama 5 hari (hari ke-1,2,3,4,5) dan dilanjutkan tiap 7 hari selama 21 hari (hari ke-12, 19, 26). Evaluasi meliputi kematian/ kelangsungan hidup, perbaikan tingkat kesadaran, perbaikan gejala flapping tremor, perbaikan penampilan klinis, perbaikan test hubungan angka (NCT) dan perubahan kadar albumin darah. Analisis statistik dengan menggunakan student t test, uji mutlak Fischer dan analisis kesintasan dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

Didapatkan 16 pasien dengan 8 pasien untuk masing-masing kelompok penelitian yang memenuhi kriteria penelitian. Perbandingan data dasar antara dua kelompok dalam hal karakteristik klinik dan skor Child Pugh secara statistik tidak dijumpai perbedaan yang bermakna sehingga antara kedua kelompok penelitian sebelum terapi adalah seimbang.

Penambahan infus AARC pada terapi standar dibandingkan dengan hanya terapi standar secara bermakna memberikan hasil yang lebih baik dalam hal perbaikan pemulihan kesadaran ($p=0,0094$), perbaikan gejala flapping tremor ($p=0,0030$), perbaikan penampilan klinis ($p=0,0030$) sedangkan hasil yang tidak bermakna dalam hal kelangsungan hidup pasien ($p=0,1435$) dan perbaikan penyelesaian tes hubungan angka/NCT ($p=0,0882$).

Penambahan AARC peroral sebagai terapi lanjutan dibandingkan dengan terapi standar secara bermakna memberikan hasil yang lebih baik dalam hal memperpanjang kelangsungan hidup ($p=0,0023$), pemulihan kesadaran ($p=0,0025$), perbaikan gejala flapping tremor ($p=0,0031$), perbaikan penampilan klinis ($p=0,0031$) dan perbaikan tes hubungan angka/

NCT ($p=0,0186$) sedangkan perubahan kadar albumin darah memberikan hasil yang tidak bermakna ($p=0,054$).

Dari penelitian yang telah dilakukan di atas maka dapat disimpulkan bahwa penambahan AARC dalam pengobatan standar EH secara statistik memberikan hasil yang lebih baik dan lebih cepat dalam hal pemulihan kesadaran, gejala flapping tremor dan penampilan klinis dibandingkan dengan hanya menggunakan terapi standar saja. Sedangkan penambahan AARC oral dalam terapi diet lanjutan mampu mencegah terulangnya kejadian EH, yang hasilnya juga lebih baik dibandingkan dengan hanya menggunakan terapi standar.

Kematian yang terjadi pada pengobatan EH dengan penambahan AARC masih terjadi yang kemungkinan masih harus dibutuhkan terapi tambahan khusus yang lain sesuai dengan patogenesis EH yang kompleks. Pengobatan pasien EH selain dilakukan dengan pengelolaan secara umum yang meliputi penanggulangan faktor pencetus, pencegahan infeksi, terapi cairan dan elektrolit juga diharuskan pembersihan saluran cerna serta pemberian diet tanpa protein sesuai derajat kesadaran pasien, dalam hal ini bisa dipertimbangkan pemberian AARC baik secara parenteral maupun peroral.

Beberapa saran yang muncul untuk memberikan informasi bagi kelengkapan penelitian yang mendatang yaitu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah pasien yang lebih banyak dan jangka waktu yang lebih lama dalam pengamatan klinis pasien. Selain itu perlu menambah dan memperluas variabel pengamatan klinis dan pemeriksaan laboratorium, agar didapatkan hasil yang lebih sempurna. Dengan dilandasi untuk meningkatkan pengobatan penderita EH serta membantu memperpanjang usia harapan hidup pasien EH dan SH maka penyempurnaan bentuk penelitian harus banyak dilakukan dengan ditunjang biaya dari sponsor pihak ketiga. Di samping itu pemberian edukasi yang benar dan terarah kepada pasien dan keluarganya sehingga akan mendapat banyak persetujuan keikutsertaan pasien dalam mengikuti penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system. 9 th. Oxford : Blackwell Science Publications , 1993 : 86 – 101.
2. Hirlan. Ensefalopati hepaticum. Dalam : Soehardjono. Kedaruratan medik II. Pertemuan Iniah Tahunan ke-5 Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia cabang Semarang. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2001 : 1 - 12.
3. Jalan R, Hayes PC. Seminar hepatic encephalopathy and ascites. Lancet 1997 ; 350 : 1309 – 15.
4. Hadi S. Gastroenterologi. Bandung : Penerbit Alumni , 1995 : 447 – 60, 605 – 43.
5. Thahir G. Koma dan prekoma hepatic. Dalam : Sulaiman HA, Daldiyono, Akbar HN, Rani AA, eds. Gastroenterologi Hepatologi. Jakarta : Infomedia, 1990 : 354 – 63.
6. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Major complications of cirrhosis. In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds. Harrison's principles of Internal Medicine. Vol 2. 14 th Ed. New York : Mc Graw-Hill companies, Inc. , 1998 : 1710 – 7.
7. Noer HMS. Sirosis hati. Dalam : Sulaiman HA, Daldiyono, Akbar HN, Rani AA, eds. Gastroenterologi hepatologi. Jakarta : Infomedia, 1990 : 314 – 23.
8. Sujaya M, Hassan HA, Djanas WS, Soemarto R. Pola kematian penderita sirosis hati di UPF Penyakit Dalam RSUD Dr. Sutomo Surabaya. Acta Medica Indonesiana 1996 ; XXVIII : 370 – 6.
9. Padmomartono FS, Karyono BJ, Nugroho H. Ensefalopati hepatic di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dalam : Hirlan, Padmomartono FS, Awizar S, eds. Simposium peranan nutrisi dalam penatalaksanaan sirosis hati. Semarang : Badan Penerbit UNDIP, 1996 : 15 – 22.
10. Jaffe DL, Chung RT, Fiedman LS. Management of portal hypertension and its complication. In : Martin P, Fiedman LS, Eds. Management of chronic liver disease. The Medical Clinics Of North America. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996:1021–34
11. Arinton G. Pengaruh pemberian Comafusin hepar terhadap pemulihan kesadaran penderita sirosis hati. Naskah lengkap KOPAPDI VII Ujung pandang, 1987: 597 – 601

12. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Cirrhosis and alcoholic liver disease. In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds. Harrison's principles of Internal Medicine. Vol 2. 14 th Ed. New York : Mc Graw-Hill companies, Inc. , 1998 : 1704 – 10.
13. Soemanto PM. Sirosis hati. Dalam : Hepatitis, pencegahan, pengobatan dan aspek lanjut. Temu ilmiah dan diskusi panel hepatitis. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan IDI Wilayah Jawa Tengah. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1991 : 59 – 72.
14. Tarigan P. Sirosis hati. Dalam : Noer HMS, Waspadji S, Rachman AM, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid 1. Edisi ketiga. Jakarta : Balai Penerbit FKUI, 1996 : 271 – 9.
15. Akil HAM. Koma hepatic. Dalam : Noer HMS, Waspadji S, Rachman AM, eds. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid 1. Edisi ketiga. Jakarta : Balai Penerbit FKUI, 1996 : 300 – 9
16. Tarigan P. Ensefalopati hepatic patofisiologi dan penatalaksanaan. DEXA Medica 1999 ; 12 : 4 – 7 , 14.
17. Gitlin N. Hepatic Encephalopathy. In : Zakim D, Boyer TD, eds. Hepatology. A textbook of liver disease. Vol 1: 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders company, 1996 : 605 – 17.
18. Pappas SC. Portosystemic encephalopathy. In : Bayless TM. Current therapy in Gastroenterology and Liver disease – 3. Toronto : BC Decker Inc, 1990 : 429 – 32.
19. Karjono BJ. Laporan penelitian karya tulis akhir pendidikan spesialisasi ilmu penyakit dalam. Semarang : Bagian / SMF Ilmu Penyakit dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi , 1999.
20. Schiff ER. Update in hepatology. Ann Intern Med 1999 ; 130 : 52 – 7.
21. Rees CJ, Oppong K, Mardini HA, Hudson M, Record CO. Effect of L-ornithine-L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge : a double blind, placebo controlled trial. Gut 2000 ; 47 : 571 – 4.
22. Noer HMS. Ensefalopati hepatic, patogenesis, gejala klinis, diagnosis dan penanggulangannya. Dalam : Subekti I, Lydia A, Rumende CM, Syam AF, Mansjoer A, Suprohaita, eds. Simposium Penatalaksanaan kedaruratan di bidang Ilmu Penyakit

- Dalam. Jakarta : Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI ,
2000 : 32 – 40.
23. Fleckenstein JF, Diehl AM. Complications of chronic liver disease. In : Grendell JH, McQuaid KR, Fiedman SL, eds. Current diagnosis & treatment Gastroenterology. A Lange medical book. London : Prentice-Hall International, Inc. , 1996 : 558 – 70.
 24. Skolnick P. The γ - aminobutyric acid A (GABA_A) –benzodiazepine receptor complex, 534 –6. In : Jones EA, moderator : The γ - aminobutyric A (GABA_A) receptor complex and hepatic encephalopathy : some recent advances. Ann Intern Med 1989 ; 110 : 532.
 25. Basile AS. Elevated brain concentrations of 1,4 – benzodiazepines in fulminant hepatic failure. N Engl J Med 1991 ; 325 : 473 -
 26. Hassan HA. Nutrisi pada koma hepatikum (ensefalopati hepatik). Dalam : Tjokroprawiro A, Rahardjo E, Sutjahjo A, eds. Simposium 'New insight in parenteral nutrition'. Surabaya : Pusat Diabetes dan Nutrisi RSUD Dr. Sutomo - FK UNAIR, 1999 : 33 – 62.
 27. Dejong CHC, Deutz NEP, Soeters PB. Ammonia and glutamine metabolism during liver insufficiency : The role of kidney and brain in interorgan nitrogen exchange. Scand J Gastroenterol 1996 ; 31 Suppl 218 : 61 – 77.
 28. Hirlan. Nutrisi pada sirosis hati. Dalam : Hirlan, Padmomartono FS, Awizar S, eds. Simposium peranan nutrisi dalam penatalaksanaan sirosis hati. Semarang : Badan Penerbit UNDIP, 1996 : 9 – 13.
 29. Howard L. Enteral and parenteral nutrition therapy. In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds. Harrison's principles of Internal Medicine. Vol 2. 14 th Ed. New York : Mc Graw-Hill companies, Inc. , 1998 : 472 – 80.
 30. Darmawan I. Nutrition in chronic liver disease. Medical progress 1999; March: 23 – 6
 31. Padmomartono FS. Pengelolaan nutrisi pada penderita penyakit hati kronik. Dalam : Soehardjono. Kedaruratan medik II. Pertemuan Imiah Tahunan ke-5 Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia cabang Semarang. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2001 : 13 - 23.

32. Hadi S. Penatalaksanaan penderita ensefalopati hepatic di dua rumah sakit di Bandung. Dalam : Hadi S, ed. Hepatologi. Bandung : Penerbit Mandar maju, 2000 : 409 – 13.
33. Ichida T, Shibasaki K, Muto Y, Satoh S, Watanabe A, Ichida F. Clinical study of an enteral branched-chain amino acid solution in decompensated liver cirrhosis with hepatic encephalopathy. *Nutrition* 1995 ; 11 : 238 – 44.
34. Daldiyono, Butar-butur J, Salim LC, Tambunan V, Soemarno. Terapi nutrisi pada penyakit hati. Dalam : Hirlan, Padmomartono FS, Awizar S, eds. Simposium peranan nutrisi dalam penatalaksanaan sirosis hati. Semarang:Badan Penerbit UNDIP,1996:1–8
35. Harun SR, Putra ST, Wiharta AS, Chair I. Uji klinis. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta : Binarupa Aksara , 1995 : 109–25.
36. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta : Binarupa Aksara , 1995 : 187 – 212.
37. Grace ND. Portal hypertension. In : Bayless TM. Current therapy in Gastroenterology and Liver disease – 3. Toronto : BC Decker Inc, 1990 : 441 – 4.
38. Longo DL. Approach to the patient with cancer. In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds. Harrison's principles of Internal Medicine. Vol 2. 14 th Ed. New York : Mc Graw-Hill companies, Inc. , 1998 : 493 – 9.
39. Conn HO, Trail making and number-connection tests in the assesment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Digestive diseases* 1977 ; 22 : 541 – 50.
40. Sakata T, Nakanishi S, Imafuku T, Arataki R, Kondoh T. The therapeutic effect of branched-chain amino acid-enriched nutrient mixture on nutritional and ascitic condition in patients with liver cirrhosis. *JJPEN* 1989 ; 11 : 1007 – 13.
41. Eriksson LS, Pesson A, Wahren J. Branched-chain amino acids in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. [Abstrack]. *Gut* 1982 ; 23 : 801 – 6.
42. Zeegen R, Drinkwater JE, Dawson AM. Method for measuring cerebral dysfunction in patients with liver disease. *Br Med J* 1970 ; 2 : 633 – 6.
43. Sastroasmoro S, Firmansyah A, Said M, Akib AP, Siregar SP. Analisis kesintasan (Survival analysis). Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta : Binarupa Aksara , 1995 : 109–25.