

ARTIKEL PENELITIAN

Kadar Amoniak Darah Pasien Sirosis Hati dengan Ensefalopati Hepatik Minimal

Arnelis¹, Andri Kurniawan¹, Nasrul Zubir¹, Saptino Miro¹, Vesri Yoga¹

1. Divisi Gastroenterohepatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS M Djamil Padang

Korespondensi: Arnelis

Abstrak

Tujuan: Untuk melihat apakah amoniak pada ensefalopati hepatic mengalami peningkatan, sehingga dengan mengetahui kadar ammonia pada EHM kita dapat mengelola pasien sirosis hati dengan lebih baik, sehingga EHM dapat dicegah. **Metode:** Penelitian ini merupakan cross sectional study yang dilakukan terhadap pasien sirosis hati yang didiagnosis secara klinis dan USG abdomen dengan nilai Number Connecting Test (NCT) 15-30 detik (Ensefalopati Hepatik Minimal). **Hasil:** Pada penelitian ini didapatkan pasien sirosis hati dengan ensefalopatik minimal dengan jenis kelamin laki-laki 29 orang (67,4% dan wanita 14 orang (32,6%). Dari 43 pasien yang diteliti, didapatkan 3(6,98%) pasien dengan kadar amoniak darah berada dalam nilai normal, sedangkan 40(93,02%) pasien mengalami peningkatan. Nilai amoniak paling tinggi didapatkan 67 µg/dL. kadar amoniak darah pasien Ensefalopati Hepatik Minimal berkisar 51,02(5,84) µg/dL, dengan nilai terendah 42 µg/dL dan nilai tertinggi 67 µg/dL. **Kesimpulan:** Dari penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa pada pasien sirosis dengan EHM terjadi peningkatan kadar ammonia darah.

Kata kunci: Amoniak; Hati; Ensefalopati

Abstract

Objective: To see if there is an increase in ammonia in hepatic encephalopathy, so that by knowing the ammonia level in EHM we can better manage liver cirrhosis patients, so that EHM can be prevented. **Methods:** This is a cross sectional study conducted on patients with liver cirrhosis who were diagnosed clinically and abdominal ultrasound with a Number Connecting Test (NCT) value of 15-30 seconds (minimal hepatic encephalopathy). **Results:** In this study, patients with liver cirrhosis with minimal encephalopathy were 29 men (67.4% and 14 women (32.6%).) Of the 43 patients studied, 3 (6.98%) were found. patients with blood ammonia levels were within normal values, while 40 (93.02%) patients had an increase. The highest ammonia value was 67 g/dL. The blood ammonia levels of patients with minimal hepatic encephalopathy ranged from 51.02(5.84) g/ dL, with the lowest value of 42 g/dL and the highest value of 67 g/dL **Conclusion:** From this study it can be concluded that in cirrhotic patients with EHM there is an increase in blood ammonia levels.

Keywords: Ammonia; Liver; Encephalopathy

PENDAHULUAN

Ensefalopati Hepatik (EH) merupakan sindrom neuropsikiatri yang dapat terjadi pada penyakit hati akut dan kronik berat dengan manifestasi klinis mulai dari yang ringan sampai yang berat, mencakup perubahan perilaku, gangguan intelektual serta penurunan kesadaran tanpa adanya kelainan pada otak yang mendasarinya.^{1,2}

Ensefalopati hepatic merupakan salah satu komplikasi sirosis hati yang membawa dampak morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Angka kejadian EH pada sirosis hati bervariasi, sekitar 30-45% di USA dan 50-70% di UK, dan sebagian besar adalah Ensefalopati Hepatik Minimal (EHM). Di India ditemukan sekitar 62,4%.^{1,3}

Ensefalopati Hepatik merupakan komplikasi yang berpotensi fatal pada pasien sirosis hati dengan spektrum mulai dari EHM dimana pasien tanpa gejala atau tanda klinis sampai bentuk nyata dari EH dengan risiko edema serebri dan kematian. EH akan mempengaruhi kualitas hidup dan *survival* pasien.⁴

Di Indonesia prevalensi EHM tidak diketahui dengan pasti, namun diperkirakan terjadi sekitar 30-84% pasien sirosis hati. Penelitian yang dilakukan di Poliklinik RSCM dan RSUD Koja menunjukkan angka kejadian EHM masing-masing sebesar 63,2% dan 94,4% tahun 2009.⁵ (Ndraha)

Ensefalohepatik minimal merupakan bentuk yang paling ringan dari ensefalopati dan EHM mempengaruhi performansi dari tes psikometrik yang fokus pada perhatian, memori, kecepatan psikomotor dan kemampuan *visiospatial*. EHM merupakan komplikasi penyakit hati yang sering, dapat ditemukan sampai 80%,

sering berhubungan dengan kejadian jatuh, gangguan dalam mengemudi dan dapat berkembang menjadi ensefalopati yang lebih nyata. EHM sering mempengaruhi hidup pasien dan kualitas hidup serta status sosioekonomi mereka. EHM sering di deteksi pada pasien yang asimtomatik ketika dilakukan tes psikometrik dan neurofisiologi. Berbagai pengobatan telah ditujukan untuk EHM, seperti disakarida yang tidak diserap, antibiotik yang absorpsinya jelek seperti rifaximin, probiotik dan branched-chain amino acid (BCAA).⁶Ridola)

Ortiz⁷ menyatakan bahwa EHM dapat meningkatkan risiko kecelakaan lalu lintas. EHM secara langsung akan mempengaruhi perhatian, fungsi psikomotor dan memori kerja, dimana semua faktor tersebut merupakan hal yang penting untuk berkendara yang aman. Bajaj dkk⁸ melakukan penelitian tentang kemampuan mengemudi menggunakan tes mengemudi *on-road*. Dari penelitian ini didapatkan pasien sirosis hati dengan EHM memiliki kekurangan yang signifikan dalam waktu reaksi, sehingga pasien tersebut dikategorikan sebagai *unsafe driver*.

Ensefalopati hepatic pada pasien sirosis yang dirawat berhubungan dengan tingginya mortalitas. Patofisiologi yang jelas belum jelas, tetapi hiperamonemia, inflamasi sistemik (termasuk sepsis, translokasi bakteri dan resisten insulin), stress oksidatif dan perubahan glutamin masih merupakan faktor kunci.⁹

Ensefalopati Hepatik terjadi akibat peningkatan neurotoksin atau toksisitas ammonia. Peningkatan kadar neurotoksin (ammonia, mercaptan, endogenous benzodiazepine, GABA, phenol). Ammonia diproduksi oleh banyak organ. Ammonia merupakan hasil produksi koloni bakteri usus dengan aktivitas enzim urease,

terutama bakteri gram negatif anaerob, disertai ketidakmampuan pembersihannya oleh sel hati yang sudah rusak, konsentrasi ammonia yang meningkat (5-10 kali lebih tinggi pada sistem portal) mengakibatkan terganggunya fungsi neuron, sitotoksitas, pembengkakan sel dan gangguan glutamate.

Amonia akan masuk ke dalam hati melalui vena porta untuk proses detoksifikasi. Pada kondisi sirosis, penurunan massa hepatosit fungsional menyebabkan menurunnya detoksifikasi ammonia oleh hati, ditambah adanya shunting portosistemik yang membawa darah yang mengandung ammonia masuk ke aliran sistemik tanpa melalui hati¹⁰. Peningkatan kadar ammonia darah meningkatkan risiko toksisitas ammonia. Meningkatnya permeabilitas sawar darah otak untuk ammonia menyebabkan toksisitas ammonia terhadap astrosit otak yang melakukan metabolisme ammonia melalui kerja enzim sintertase glutamin. Diusfungsi neurologis yang ditimbulkan pada ensefalopati hepatic terjadi akibat edem serebri, dimana glutamin merupakan molekul osmotik sehingga menyebabkan pembengkakan astrosit.⁸

Melihat bahaya dari EHM dan peranan amoniak pada patofisiologi ensefalopati hepatic, dilakukan penelitian ini untuk melihat apakah amoniak pada ensefalopati hepatic mengalami peningkatan, sehingga dengan mengetahui kadar ammonia pada EHM kita dapat mengelola pasien sirosis hati dengan lebih baik, sehingga EHM dapat dicegah.

METODE

Penelitian ini merupakan *cross sectional study* yang dilakukan terhadap

pasien sirosis hati yang didiagnosis secara klinis dan USG abdomen dengan nilai *Number Connecting Test* (NCT) 15-30 detik (Ensefalopati Hepatik Minimal). Pasien yang diteliti adalah pasien yang kontrol ke Poliklinik Gastroenterohepatologi RS M Djamil Padang. Dilakukan eksklusi jika terdapat adanya penyakit gangguan mental (psikosis atau bekas psikosis), penyakit ginjal kronik, pasien dengan terapi psikoaktif, kafein atau sedatif. Pasien yang memenuhi syarat diperiksa kadar amoniak darahnya dengan alat *Pocketchem BA PA-4130*, dengan cara mengambil darah kapiler dari ujung jari pasien sebanyak 20µl, kemudian ditetaskan pada reagen yang telah tersedia, kemudian dimasukkan ke alat dan hasilnya dibaca setelah 3 menit. Kadar amoniak darah normal adalah 9,5-45 µg/dL.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 43 pasien sirosis hati yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada penelitian ini didapatkan pasien sirosis hati dengan ensefalopatik minimal dengan jenis kelamin laki-laki 29 orang (67,4% dan wanita 14 orang (32,6%), dengan usia terbanyak berada pada kelompok 40-49 tahun dan 50-59 tahun. Usia rerata pasien dalam penelitian ini adalah 52,49 (10,25) tahun dengan usia termuda adalah 28 tahun dan usia tertua 77 tahun. Kadar ureum dan kreatinin berada dalam batas normal, dengan nilai masing-masing 33,86(13,52) mg/dL dan 0,81(0,27) mg/dL.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	n (%)	Mean (SD)
Jenis kelamin		
Laki-Laki	29(67,4)	
Perempuan	14(32,6)	
Umur		52,49(10,25)
≤ 30	1(2,3)	
31-39	2(4,7)	
40-49	17(39,5)	
50-59	16(37,2)	
≥ 60	7(16,3)	
Ureum (mg/dl)		32,86(13,52)
Kreatinin (mg/dl)		0,81(0,27)

Pada tabel 2 dapat dilihat gambaran amoniak darah pasien sirosis hati dengan ensefalopati minimal. Dari 43 pasien yang diteliti, didapatkan 3(6,98%) pasien dengan kadar amoniak darah berada

dalam nilai normal, sedangkan 40(93,02%) pasien mengalami peningkatan. Nilai amoniak paling tinggi didapatkan 67 µg/dL.

Tabel 2. Gambaran Amoniak darah pasien Sirosis Hati dengan Ensefalopatik Hepatik Minimal

Variabel	n (%)	Mean (SD)
Normal	3	6,98
Tinggi	40	93,02
Total	43	100

Dari Tabel 3 terlihat rerata kadar amoniak darah pasien Ensefalopati Hepatik Minimal berkisar 51,02(5,84) µg/dL, dengan nilai terendah 42 µg/dL dan nilai tertinggi 67 µg/dL. Hasil uji

normalitas-Smirnov data kadar amoniak darah pada penelitian ini terdistribusi normal.

Tabel 3. Kadar Amoniak darah pasien Sirosis Hatio dengan Ensefalopati Minimal

Variabel	n (%)	Mean (SD)
Amoniak darah (µg/dl)	43	51,02(5,84)

Nilai normal Amoniak Darah : 9,5-45 µg/dL

Telah dilakukan penelitian terhadap 43 pasien Sirosis Hati dengan Ensefalopati Hepatik Minimal. Dari penelitian ini didapatkan pasien Sirosis Hati dengan Ensefalopatik Minimal dengan jenis kelamin laki-laki 29 orang (67,4% dan wanita 14 orang (32,6%). Wunsch dkk¹⁰ juga mendapatkan prevalensi pasien

sirosis hati dengan EHM lebih tinggi pada laki-laki dibanding dengan perempuan. Ndraha dkk⁵ di Jakarta juga mendapatkan EHM lebih banyak pada laki-laki. Umumnya laporan menyatakan pasien laki-laki lebih banyak pada laki-laki, dan sedikit laporan yang menyatakan pasien perempuan lebih banyak dari laki-laki, diantaranya

Onyekwere dkk¹¹ mendapatkan prevalensi perempuan lebih banyak dari laki-laki dengan jumlah 52:48.

Usia rerata pasien dalam penelitian ini adalah 52,49 (10,25) tahun dengan usia termuda adalah 28 tahun dan usia tertua 77 tahun. Kadar ureum dan kreatinin berada dalam batas normal, dengan nilai masing-masing 33,86(13,52) mg/dL dan 0,81(0,27) mg/dL.

Ensefalopati hepatic terjadi akibat peningkatan neurotoksin / toksisitas ammonia. Peningkatan kadar neurotoksin (*ammonia, mercaptan, endogenous benzodiazepine, GABA, phenol, short chain fatty acid*) dimana toksin bekerja sinergis dengan hasil metabolisme bakteri usus pada urea dan protein disertai ketidakmampuan pembersihan oleh hati yang sudah rusak, konsentrasi ammonia meningkat 5-10 kali lebih tinggi pada sistem portal dari hepar mengakibatkan terganggunya fungsi neuron, sitotoksitas, pembengkakan sel dan pengurangan glutamate.

Ammonia secara langsung akan merangsang pembentukan stress oksidatif dan nitrosatif pada astrosit melalui peningkatan kalsium intraseluler yang menyebabkan disfungsi mitokondria dan kegagalan produksi energy seluler melalui pembukaan pori-pori transisi mitokondria. Amonia juga menginduksi oksidasi RNA dan aktivitas protein kinase untuk mitogenesis yang bertanggung jawab pada peningkatan aktivitas sitokin dan respon inflamasi sehingga mengganggu aktivitas pensinyalan intraseluler.¹²

Goel dkk¹³ melakukan pengukuran kadar ammonia pada 14 pasien sirosis hati dengan EHM di India, dan didapatkan peningkatan kadar ammonia darah pada semua pasien tersebut.

AASLD dan EASL menegaskan bahwa peningkatan kadar ammonia darah tidak berhubungan dengan diagnosis, staging dan prognosis EHM, namun bila kadar ammonia darah berada dalam rentang normal, diagnosis EHM perlu di reevaluasi.¹⁴ (Vilstrup)

Thangasami dkk¹⁵ menyatakan bahwa peningkatan kadar ammonia darah adalah parameter penting pada ensefalopati hepatic, termasuk EHM, karena angka keparahan dan mortalitas pasien sirosis hati dengan ensefalopati hepatic berbanding lurus dengan peningkatan kadar ammonia darah.

Ndraha dkk⁵ di Jakarta juga mendapatkan hal yang sama, dimana dilaporkan terjadi peningkatan kadar ammonia darah pada semua pasien EHM.

Penelitian ini senada dengan peneliti-peneliti terdahulu, dimana terlihat kadar amoniak darah pasien sirosis hati dengan EHM berdasarkan pemeriksaan NCT, didapatkan 3(6,98%) pasien dengan kadar amoniak darah berada dalam nilai normal, sedangkan 40(93,02%) pasien mengalami peningkatan. Nilai amoniak paling tinggi didapatkan 67 µg/dL. Sedangkan nilai rerata kadar ammonia darah pada penelitian ini berkisar 51,02±5,84 µg/dL.

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa pada pasien sirosis dengan EHM terjadi peningkatan kadar ammonia darah.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lesmana LA, Nusi IA, Gani RA, et al. Panduan Praktik Klinik, Penatalaksanaan Ensefalopati Hepatik di Indonesia. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia 2014.
2. Tarigan P. Ensefalopati Hepatikum. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati, edisi I. Jakarta Jaya Abadi 2007:P419-31
3. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan M. Characteristic of Minimal Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19(3-4):253-67
4. Poh Z, Chang PEJ. A current review of the diagnostic and treatment strategies of hepatic encephalopathy. *International Journal of hepatology* 2012
5. Ndraha S, Tendean M, Wician F et al. Tes Critical Flicker Frequency pada Sirosis Hati di RSUD Koja. *Jurnal Kedokteran Meditek* 2010;16(42):1-10
6. Ridola L, Cardinale V, Riggio O. The burden of minimal hepatic encephalopathy: from diagnosis to therapeutic strategies. *Ann Gastroenterol* 2018;31(2):151-164
7. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal Hepatic Encephalopathy, diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42(1):S45-S53
8. Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacologic and Therapeutic Journal* 2010;31:537-47
9. Romeo-Gomez M, Montagnese S, Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute on chronic liver failure, *Journal of hepatology* 2015;62(2):437-47
10. Wunsch E, Post M, Gutkowski, et al. Digestive and liver disease 2010;42:818-21
11. Onyekwere CA, Ogbera AO, Hameed L. Chronic liver disease and hepatic encephalopathy: clinical profile and outcomes. *Niger J Clin Pract* 2011;14(2):181-5
12. Wakim FJ. Hepatic encephalopathy, suspect it early in patients with cirrhosis. *Cleve Clin j Med* 2011;78(9):597-605
13. Goel A, Yadav S, Saraswat V et al. Cerebral oedema in minimal hepatic encephalopathy due to extrahepatic portal venous obstruction. *Liver International* 2010;30:1143-51
14. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease. Practice guidelines by the European Association for the study of the Liver and American Association for the study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014 Goel A, Yadav S, Saraswat V et al. Cerebral oedema in minimal hepatic encephalopathy due to extrahepatic portal venous obstruction. *Liver International* 2010;30:1143-51
15. Thangasami SR, Lalchandani A, Mathiyalagan N. Evaluation of serum ammonia in hepatic encephalopathy patients and its correlation with clinical severity. *Departement of Medicine, Gsvn Medical College, India* 2016;5(5)

