

Koma Hepatikum

Isbandiyah dr, SpPD

Ensefalopati hepatik (EH)

merupakan **sindrom neuropsikiatri** yang dapat terjadi pada **penyakit hati akut dan kronik berat** dengan beragam manifestasi, mulai dari ringan hingga berat, mencakup **perubahan perilaku**, gangguan **intelektual**, serta **penurunan kesadaran** tanpa adanya kelainan pada otak yang mendasarinya

Tipe EH

tiga tipe terkait dengan kelainan hati yang mendasarinya

- **tipe A** berhubungan dengan gagal hati akut dan ditemukan pada hepatitis fulminan,
- **tipe B** berhubungan dengan jalur pintas portal dan sistemik tanpa adanya kelainan intrinsik jaringan hati
- **tipe C** yang berhubungan dengan sirosis dan hipertensi portal

Menurut cara terjadinya

- EH tipe akut
- EH tipe kronik :

Faktor pencetus

- keseimbangan nitrogen positif dalam tubuh (asupan protein yang tinggi)
- perdarahan varises esofagus dan konstipasi,
- gangguan elektrolit dan asam basa (hiponatremia, hipokalemia, asidosis dan alkalosis),
- penggunaan obat-obatan (sedasi dan narkotika),
- infeksi (pneumonia, infeksi saluran kemih atau infeksi lain) dan lain-lain,
- pembedahan dan alkohol.

Faktor tersering yang mencetuskan EH pada sirosis hati adalah **infeksi**, **dehidrasi** dan **perdarahan gastrointestinal** berupa pecahnya varises esofagus.

Tabel 3. Faktor presipitasi EH overt secara berurutan berdasarkan frekuensi*¹⁷

Episodik	Rekuren
Infeksi	Gangguan elektrolit
Perdarahan GI	Infeksi
Overdosis obat diuretik	Tidak teridentifikasi
Gangguan elektrolit	Konstipasi
Konstipasi	Overdosis obat diuretik
Tidak teridentifikasi	Perdarahan GI

* diurutkan dari frekuensi tersering hingga terjarang

Patogenesis

Beberapa hipotesis yang paling sering dijadikan acuan penatalaksanaan EH adalah

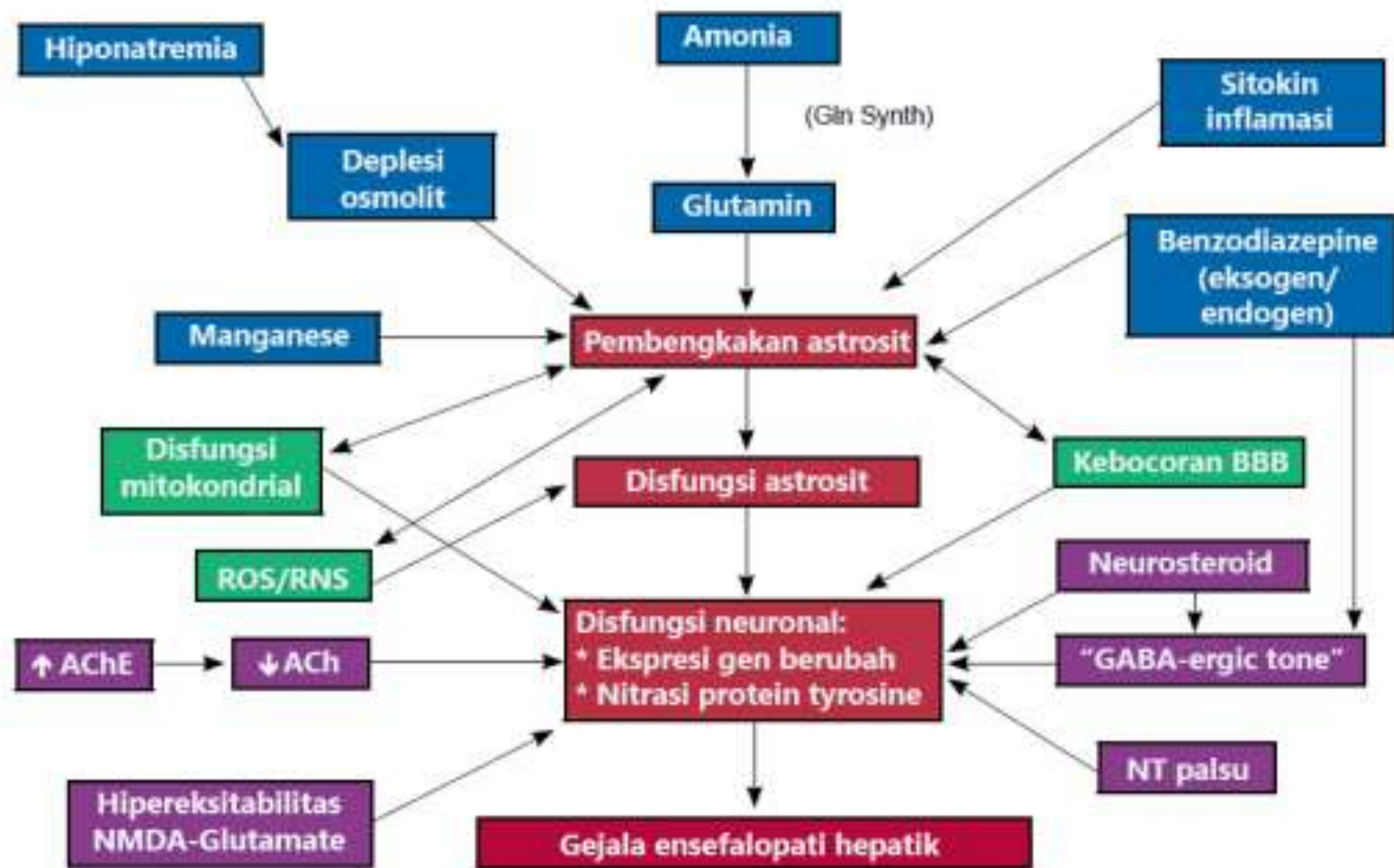
- (1) Hipotesis ammonia,
- (2) Hipotesis neurotoksis sinergis,
- (3) Hipotesis neurotransmitter palsu,
- (4) Hipotesis GABA / benzodiazepine

Faktor-faktor yang sangat mungkin terlibat dalam terjadinya EH adalah

1. Pengaruh neurotoksin endogen yang tidak cukup didetoksifikasikan oleh hati sirotik.
2. Fungsi astroglia yang abnormal disertai gangguan sekunder fungsi neuron.
3. Kelainan permeabilitas sawar darah-otak.
4. Perubahan neurotransmitter intraserebral beserta reseptornya.

Lima (5) proses yang terjadi di otak yang dianggap sebagai mekanisme terjadinya EH/koma hepatic, yaitu :

1. Peningkatan permeabilitas sawar otak (BBB).
2. Gangguan keseimbangan neurotransmitter
3. Perubahan (energi) metabolisme otak.
4. Gangguan fungsi membran neuron.
5. Peningkatan “endogenous Benzodiazepin”



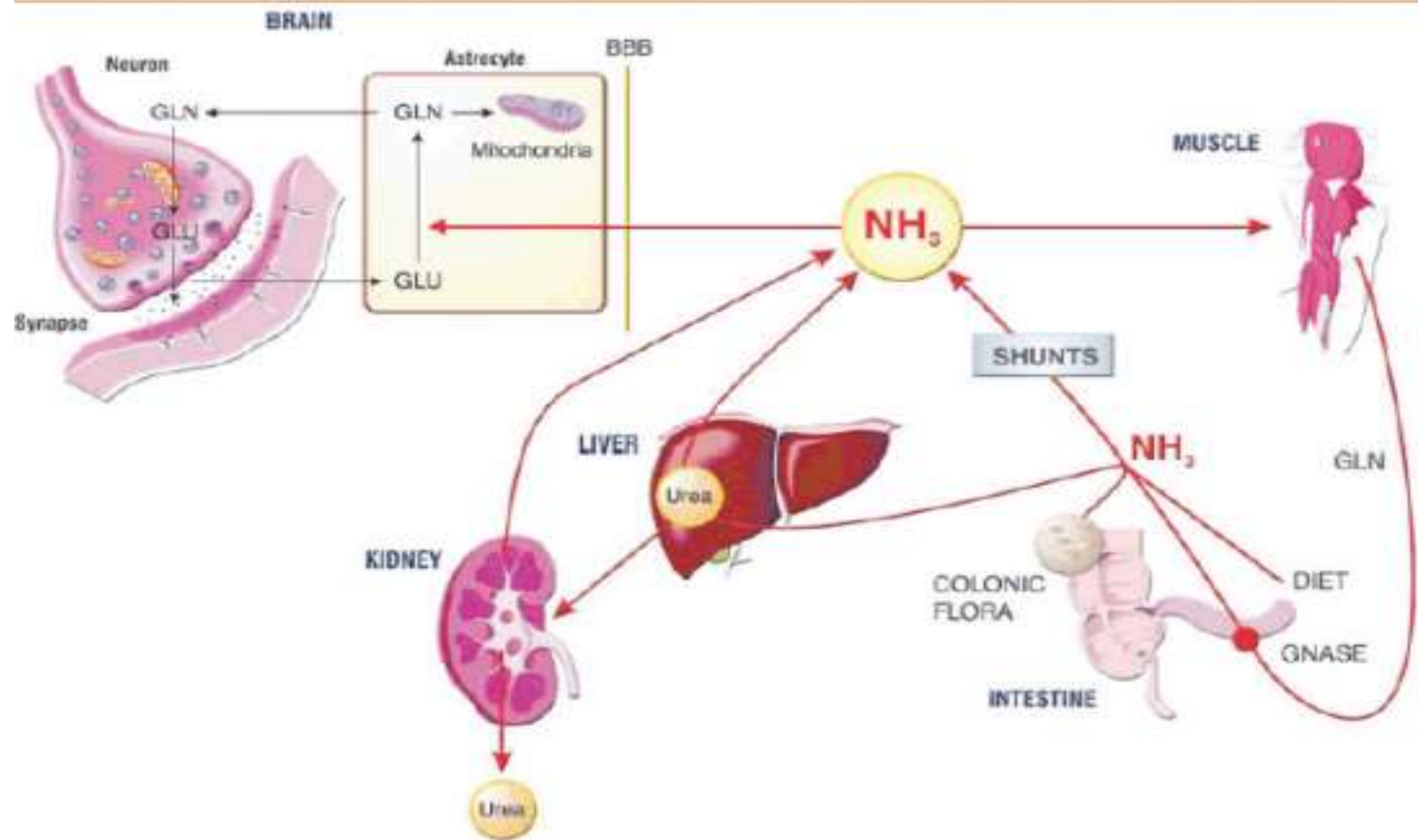
Beberapa bahan toksik yang diduga berperan pada EH

1. Ammonia

Ammonia berasal dari penguraian nitrogen oleh bakteri dalam usus, di samping itu dihasilkan oleh ginjal, jaringan otot perifer, otak dan lambung.

Secara teori ammonia mengganggu faal otak melalui:

- Pengaruh langsung terhadap membran neuron
- Mempengaruhi metabolisme otak melalui siklus peningkatan sintesis glutamin dan ketoglutarat, → mempengaruhi siklus kreb sehingga menyebabkan hilangnya molekul ATP



Gambar 2. Metabolisme amonia oleh berbagai organ dalam tubuh¹⁴

2. Asam amino neurotoksik (triptofan, metionin, dan merkaptan)

- Tryptofan dan metabolitnya serotonin bersifat toksis terhadap SSP
- Metionin dalam usus mengalami metabolisme oleh bakteri menjadi merkaptan yang toksis terhadap SSP.

3. Gangguan keseimbangan asam amino

Asam Amino Aromatik (AAA) meningkat karena kegagalan deaminasi di hati

Asam Amino Rantai Cabang (AARC) menurun, akibat katabolisme protein di otot dan ginjal yang terjadi hiperinsulinemia pada penyakit hati kronik

AAA ini bersaing dengan AARC untuk melewati sawar otak, yang permeabilitasnya berubah pada EH. Termasuk AAA adalah metionin, fenilalanin, tirosin, sedangkan yang termasuk AARC adalah valin, leusin, dan isoleusin

4. Asam lemak rantai pendek

terdapat kenaikan kadar asam lemak rantai pendek seperti asam butirat, valerat, oktanoat, dan kaproat, diduga sebagai salah satu **toksin** serebral penyebab EH. Bahan-bahan ini bekerja dengan cara menekan sistem retikuler otak, menghemat detoksifikasi ammonia

5. Neurotransmitter palsu

Neurotransmitter palsu yang telah diketahui adalah **Gamma Aminobutyric Acid (GABA)**, **oktapamin**, **histamin**, **feniletanolamin**, dan **serotonin**. Neurotransmitter palsu merupakan *inhibitor kompetitif* dari true neurotransmitter (dopamine dan norepinephrine) pada sinaps di ujung saraf, yang kadarnya menurun

6. Glukagon

Kadar glukagon meningkat akibat hipersekresi atau hipometabolisme pada penyakit hati terutama bila terdapat sirkulasi kolateral

Peningkatan AAA pada EH/ koma hepatic mempunyai hubungan erat dengan tingginya kadar glukagon. Peninggian glukagon turut berperan atas peningkatan beban nitrogen. Karena hormon ini melepas Asam Amino Aromatis dari protein hati untuk mendorong terjadinya glukoneogenesis.

7. Perubahan sawar darah otak

Pembuluh darah otak dalam keadaan normal tidak permeabel terhadap berbagai macam substansi.

Diagnosis

1. Anamnesis

- Riwayat penyakit hati
- Riwayat kemungkinan adanya faktor-faktor pencetus.
- Adakah kelainan neuropsikiatri : perubahan tingkah laku, kepribadian, kecerdasan, kemampuan bicara dan sebagainya.

2. Pemeriksaan fisik

Tentukan tingkat kesadaran / tingkat ensefalopati.

Stigmata penyakit hati (tanda-tanda kegagalan faal hati dan hipertensi portal).

Adanya kelainan neuroogik : inkoordinasi tremor, refleks patologi, kekakuan.

Kejang, disatria.

Gejala infeksi berat / septicemia.

Tanda-tanda dehidrasi.

Ada pendarahan gastrointestinal.

3. Pemeriksaan laboratorium

Hematologi

- Hemoglobin, hematokrit, hitung lekosit-eritrosit-trombosit, hitung jenis lekosit.
- Jika diperlukan : faal pembekuan darah.

Biokimia darah

- Uji faal hati : trasaminase, billirubin, elektroforesis protein, kolestrol, fosfatase alkali.
- Uji faal ginjal : Urea nitrogen (BNU), kreatinin serum.
- Kadar amonia darah.
- Atas indikasi : HbsAg, anti-HCV,AFP, elektrolit, analisis gas darah.

Urin dan tinja rutin

4. Pemeriksaan lain (tidak rutin)

- a. EEG (Elektroensefalogram) dengan potensial picu visual (visual evoked potential) merupakan suatu metode yang baru untuk menilai perubahan dini yang halus dalam status kejiwaan pada sirosis.
- b. CT Scan pada kepala biasanya dilakukan dalam stadium ensefalopatia yang parah untuk menilai edema otak dan menyingkirkan lesi structural (terutama hematoma subdura pada pecandu alkohol).
- c. Pungsi lumbal, umumnya mengungkapkan hasil-hasil yang normal, kecuali peningkatan glutamin. Cairan serebrospinal dapat berwarna zantokromat akibat meningkatnya kadar bilirubin. Hitung sel darah putih cairan spinal yang meningkat menunjukkan adanya infeksi. Edema otak dapat menyebabkan peningkatan tekanan.

Pengelolaan

- 1. EH tipe akut

- a. Tindakan umum

- 1. Penderita stadium III-IV perlu perawatan suportif yang intensif : perhatikan posisi berbaring, bebaskan jalan nafas, pemberian oksigen, pasang kateter forley.

- 2. Pemantauan kesadaran, keadaan neuropsikiatri, system kardiopulmunal dan ginjal keseimbangan cairan, elektrolit serta asam dan basa.

- 3. Pemberian kalori 2000 kal/hari atau lebih pada fase akut bebas protein gram/hari (peroral, melalui pipa nasogastrik atau parental).

- b. Tindakan khusus

- 1. Mengurangi pemasukan protein (Gitlin., 1996)

- Diet tanpa protein untuk stadium III-IV

- Diet rendah protein (nabati) (20gram/hari) untuk stadium I-II. Segera setelah fase akut terlewati, intake protein mulai ditingkatkan dari beban protein kemudian ditambahkan 10 gram secara bertahap sampai kebutuhan maintenance (40-60 gram/ hari).

- 2. Mengurangi populasi bakteri kolon (urea splitting organism).
 - **Laktulosa** peroral untuk stadium I-II atau pipa nasogastrik untuk stadium III-IV, 30-50 cc tiap jam, diberikan secukupnya sampai terjadi diare ringan.
 - **Lacticol** (Beta Galactoside Sorbitol), dosis : 0,3-0,5 gram/hari.
 - Pengosongan usus dengan **lavement** 1-2x/hari : dapat dipakai katartik osmotik seperti MgSO₄ atau laveman (memakai larutan laktulosa 20% atau larutan neomisin 1% sehingga didapat pH = 4
 - Antibiotika : **neomisin** 4x1-2gram/hari, peroral, untuk stadium I-II, atau melalui pipa nasogastrik untuk stadium III-IV.
Rifaximin (derivat Rimycin), dosis : 1200 mg per hari selama 5 hari dikatakan cukup efektif.

- 3. Obat-obatan lain

- cairan yang mengandung AARC (Comafusin hepar) atau campuran sedikit AAA dalam AARC (Aminoleban) : 1000 cc/hari. Tujuan pemberian AARC adalah untuk mencegah masuknya AAA ke dalam sawar otak, menurunkan katabolisme protein, dan mengurangi konsentrasi ammonia darah.
- L-dopa : 0,5 gram peroral untuk stadium I-II atau melalui pipa nesogastrik untuk stadium III-IV tiap 4 jam.
- Hindari pemakaian sedatva atau hipnotika, kecuali bila penderita sangat gelisah dapat diberikan diimenhidrimat (Dramamine) 50 mg i.m: bila perlu diulangi tiap 6-8 jam. Pilihan obat lain : fenobarbital, yang ekskresinya sebagian besar melalui ginjal.
- Vit K 10-20 mg/hari i.m atau peroral atau pipa nasogastrik

Prognosis

Perbaikan atau kesembuhan sempurna dapat terjadi bila dilakukan pengeloaan yang cepat dan tepat. Prognosis penderita EH tergantung dari :

- a. Penyakit hati yang mendasarinya.
- b. Faktor-faktor pencetus
- c. Usia, keadaan gizi.
- d. Derajat kerusakan parenkim hati.
- e. Kemampuan regenerasi hati.