

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ASUPAN *BRANCHED-CHAIN AMINO ACID* (BCAA)
TERHADAP KEJADIAN ENSEFALOPATI HEPATIKUM DAN
MORTALITAS PASIEN SIROSIS HEPATIS**



Oleh

Yosepina Paelongan

C175172001

Pembimbing:

Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, SpGK(K)

Dr. dr. Andi Yasmin Syauki, MSc, SpGK (K)

**DEPARTEMEN ILMU GIZI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**HUBUNGAN ASUPAN *BRANCHED-CHAIN AMINO ACID* (BCAA)
TERHADAP KEJADIAN ENSEFALOPATI HEPATIKUM DAN
MORTALITAS PASIEN SIROSIS HEPATIS**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Gizi Klinik

Program Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

YOSEPINA PAELONGAN

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR**HUBUNGAN ASUPAN *BRANCHED-CHAIN AMINO ACID*
(BCAA) TERHADAP KEJADIAN ENSEFALOPATI
HEPATIKUM DAN MORTALITAS PASIEN SIROSIS HEPATIS**

Disusun dan diajukan oleh:

Yosepina Paelongan
Nomor Pokok : C175172001

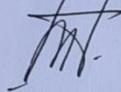
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 9 Januari 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

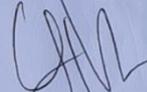
Menyetujui :

Pembimbing I



Prof.Dr.dr.Nurpudji A.Taslim, MPH,Sp.GK(K)
NIP. 195610201985032001

Pembimbing II



Dr. dr. A. Yasmin Syaiki, M.Sc, Sp.GK(K)
NIP.198011112006042018

Ketua Program Studi,



Prof.Dr.dr.Nurpudji A.Taslim, MPH,Sp.GK(K)
NIP. 195610201985032001

Dekan Fakultas Kedokteran,



Prof.Dr.dr.Haerani Rasvid,M.Kes,Sp.PD-KGH,Sp.GK
NIP.196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Yosepina Paelongan

No. Stambuk : C175172001

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Gizi
Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 9 Januari 2023

Yang menyatakan,



Yosepina Paelongan

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan karuniaNya sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK (K) sebagai ketua komisi penasihat sekaligus Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik, dan pembimbing statistik yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Dr.dr. Andi Yasmin Syauki, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai sekretaris komisi penasihat dan juga Sekretaris Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai dosen penilai yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
4. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai sebagai Dosen dan Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS yang juga senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
5. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai dosen penilai sekaligus dosen pembimbing akademik yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.

6. dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK sebagai dosen penilai yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan selama proses penyelesaian karya akhir ini.
7. Dr. dr. Nu'man A.S. Daud, Sp.PD-KGEH sebagai dosen penilai sekaligus pembimbing kami yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan selama proses penyelesaian karya akhir ini.
8. Orangtua tercinta, Bapak S.T.Paelongan dan Mama Elisabeth Tanduk Tandialo (Almh) serta kakak adik saya terkasih atas limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan.
9. Suami dan anak-anakku tercinta Shanya, Shandy dan Anni, atas limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan doa terbaik selama penulis menjalani pendidikan.
10. Senior saya dr. Maryam SpGK, atas kepedulian, dukungan, bantuan dan bimbingannya selama masa pendidikan.
11. Teman seangkatan Januari 2018, atas kebersamaan, dukungan, bantuan dan do'a yang saling menguatkan melalui suka duka selama menjalani pendidikan, menjadi keluarga kedua saya di Makassar.
12. Rekan peneliti dr. Naldi Yanwar dan dr. Yemima Wandia Christiani atas dukungan, bantuan dan kebersamaannya, selama proses penelitian.
13. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik atas semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan.

Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin, RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo dan masyarakat Indonesia.

Penulis,

Yosepina Paelongan

ABSTRAK

HUBUNGAN ASUPAN *BRANCHED-CHAIN AMINO ACID* (BCAA) TERHADAP KEJADIAN ENSEFALOPATI HEPATIKUM DAN MORTALITAS PASIEN SIROSIS HEPATIS

Yosepina Paelongan (dibimbing oleh Nurpudji Taslim, Andi Yasmin Syauki, Suryani
As'ad, Agussalim Bukhari, Aminuddin, Nu'man AS Daud)

Pengantar: Ensefalopati hepatikum (EH) merupakan komplikasi paling sering dan paling melemahkan dari sirosis hepatis kronik yang ditandai gejala neuropsikiatri nonspesifik EH yang memengaruhi kualitas hidup pasien dan keluarga. Hal tersebut karena berhubungan dengan prognosis yang buruk, kualitas hidup yang buruk, dan risiko kekambuhan yang tinggi, diduga disebabkan oleh keadaan hiperamonemia atau inflamasi. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan asupan BCAA terhadap EH dan mortalitas pasien sirosis hepatis. Pengobatan EH didasarkan pada penekanan faktor pencetus, pengurangan penyerapan amonia, dan pengaturan nutrisi. BCAA merupakan substrat untuk sintesis protein atau produksi energi dan beberapa fungsi metabolisme dan pensinyalan, terutama melalui aktivasi jalur pensinyalan *mammalian target of rapamycin* (mTOR). Penurunan rasio BCAA terhadap AAA berperan utama pada ensefalopati hepatikum.

Metode: Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif terhadap 269 subjek dari 629 penderita sirosis hepatis yang mengalami EH dan memenuhi kriteria penelitian dengan menggunakan data rekam medis. Data asupan BCAA harian dan lama pemberian dihitung selama perawatan, kemudian dihubungkan dengan luaran klinis kejadian EH dan tingkat Mortalitas pasien Sirosis Hepatis.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 269 pasien, didominasi laki-laki 72.9%, rentang usia tertinggi 41-60 tahun (63.2%), mengalami malnutrisi sedang (12.3%) dan malnutrisi berat (14.1%). Terdapat hubungan signifikan pemberian asupan BCAA terhadap EH dan Mortalitas ($p=0.001$). Terdapat hubungan grade EH dengan Status gizi ($p=0.001$). Rata-rata asupan BCAA lebih tinggi pada luaran EH yang hidup.

Kesimpulan: Semakin tinggi asupan BCAA dapat memperbaiki grade ensefalopati hepatikum dan menurunkan tingkat mortalitas pasien sirosis hepatis.

Kata kunci: sirosis hepatis, BCAA, ensefalopati hepatikum, mortalitas

ABSTRAC**CORRELATION BETWEEN BRANCHED-CHAIN AMINO ACID (BCAA) INTAKE DUE TO THE OCCURRENCE OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY AND MORTALITY OF PATIENTS WITH HEPATIC CIRROSIS PATIENTS**

Yosepina Paelongan (supervised by Nurpudji A. Taslim and A. Yasmin Syauki, Suryani As'ad, Agussalim Bukhari, Aminuddin, Nu'man AS Daud)

Introduction: Hepatic encephalopathy (HE) is the most common and debilitating complication of chronic hepatic cirrhosis characterized by nonspecific neuropsychiatric symptoms. HE affects the quality of life of patients and families as it is associated with poor prognosis, poor quality of life, and high risk of recurrence, thought to be caused by hyperammonemia or inflammatory state. This study aims to determine the correlation between of BCAA intake to HE and mortality of patients with hepatic cirrhosis. Treatment of HE is based on suppression of precipitating factors, reduction of ammonia absorption, and nutritional regulation. BCAAs are substrates for protein synthesis or energy production and several metabolic and signaling functions, especially through activation of the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway. The decreased of BCAA to AAA ratio plays a major role in hepatic encephalopathy.

Methods: This study was a retrospective cohort study of 269 subjects from 629 patients with hepatic cirrhosis who experienced HE and met the study criteria using medical record data. Data on daily BCAA intake and duration of administration were calculated during treatment, then correlated with clinical outcomes of HE events and mortality rates of patients with hepatic cirrhosis.

Results: The result show that of the 269 patients, 72.9% were male. The highest age range is 41-60 years (63.2%), moderate malnutrition (12.3%) and severe malnutrition (14.1%). There is a significant relationship between BCAA intake and HE and mortality ($p=0.001$). There is an a correlation between HE grade and nutritional status ($p=0.001$), and the mean BCAA intake is higher in living HE outcomes.

Conclusion: The higher BCAA intake is, the more it can improve the grade of hepatic encefalopathy and reduce the mortality rate of patients with hepatic cirrhosis.

Keywords: hepatic cirrhosis, BCAA, hepatic encefalopathy, mortality

DAFTAR ISI

KARYA AKHIR	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vi
DAFTAR GAMBAR.....	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR SINGKATAN.....	vi
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Ensefalopati hepatikum	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Faktor Resiko	6
2.1.3 Patofisiologi.....	7
2.1.4 Klassifikasi dan Gejala Klinik	10
2.1.5 Assesmen	11
2.2 Branched-Chain Amino Acid (BCAA)	17
2.2.1 Definisi.....	17
2.2.2 Peranan BCAA	21
2.2.3 Metabolisme BCAA di Otot	22
2.3 Peranan BCAA Pada Ensefalopati Hepatikum.....	25
2.4 Peranan Nutrisi Pada Ensefalopati Hepatikum	26
2.5 Peranan BCAA Pada Komplikasi Sirosis Hepatis Lainnya.....	29
2.6 Mortalitas Pasien Sirosis Hepatis dengan EH.....	31

BAB III.....	33
KERANGKA PENELITIAN	33
3.1. Kerangka Teori.....	33
3.2. Kerangka Konsep	34
3.3. Hipotesis Penelitian	35
BAB IV	36
METODE PENELITIAN	36
4.1. Desain Penelitian.....	36
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	36
4.3 Populasi dan Sampel	36
4.3.1. Populasi	36
4.3.2. Sampel	36
4.3.3 Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	36
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	37
4.5 Izin Penelitian dan Ethical Clearance	37
4.6 Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data	37
4.7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	38
4.7.1 Identifikasi Variabel	38
4.7.2 Klasifikasi Variabel.....	38
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	38
4.8.1 BCAA	38
4.8.2 Ensefalopati hepatikum (EH).....	39
4.8.3 Mortalitas.....	39
4.9 Alur Penelitian	39
4.10 Pengolahan dan Analisis Data	40
BAB V.....	41
HASIL DAN PEMBAHASAN	41
5.1 Hasil.....	41
5.1.1 Peserta Penelitian	41
5.1.2 Analisis Univariat.....	42
5.1.3 Analisis Bivariat	44
5.1.4 Analisis Multivariat	55

5.2 Pembahasan.....	56
BAB VI.....	69
KESIMPULAN DAN SARAN	69
DAFTAR PUSTAKA	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Patofisiologi Ensefalopati hepatikum.....	7
Gambar 2 Penyebab Malnutrisi pada Sirosis Hepatis	15
Gambar 3 Peran BCAA.....	22
Gambar 4 Metabolisme BCAA di otot.....	23
Gambar 5 Kerangka Teori.....	33
Gambar 6 Kerangka Konsep	34
Gambar 7 Alur Penelitian.....	39
Gambar 8 Flowchart Penelitian.....	42
Gambar 9 Kurva survival Kaplan-Meier-EH Ringan	55
Gambar 10 Kurva survival Kaplan-Meier-EH Berat	55

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Klasifikasi Ensefalopati Hepatikum berdasarkan WHC/ISHEN	11
Tabel 2 Rekomendasi Nutrisi pada Managemen EH	16
Tabel 3 Karakteristik Responden Berdasarkan Kategori	42
Tabel 4 Hubungan Grade Ensefalopati Hepatikum dengan Status Gizi	43
Tabel 5 Hubungan EH Ringan, Rawat Gizi dan Luaran Sirosis Hepatis.....	44
Tabel 6 Hubungan Ensefalopati Berat, Rawat Gizi dengan Luaran Sirosis Hepatis	46
Tabel 7 Hubungan Ensefalopati Ringan, Tanpa Rawat Gizi dengan Luaran Sirosis Hepatis.....	48
Tabel 8 Hubungan Ensefalopati Berat, Tanpa Rawat Gizi dengan Luaran Sirosis Hepatis.....	50
Tabel 9 Hubungan EH, Rawat Gizi, Asupan BCAA, Dengan Luaran Klinis Pasien Sirosis Hepatis.....	52
Tabel 10 Nilai rata-rata asupan BCAA terhadap Grade EH pasien Sirosis Hepatis	53
Tabel 11 Nilai rata-rata asupan BCAA terhadap Mortalitas pasien Sirosis Hepatis	53

DAFTAR SINGKATAN

ALB	Albumin
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine transaminase
AST	Aspartate aminotransferase
BCAA	Branched-Chain Amino Acid
BMC	Body Mass Cell
CPT	Child-Pugh-Turcotte Score
EH	Ensefalopati Hepatikum
FFM	Fat Free Mass
HBV	Virus hepatitis B
HCV	Virus hepatitis C
HGS	Handgrip Strength
HSC	Sel stellate hepatic
ISHEN	International Society for Hepatic Encephalopathy
KCs	Sel Kupffer
LC	Liver Chirrhosis
MCP-1	Protein kemotaktik monosit 1
NASH	Steatohepatitis non-alkohol
PT	Protrombin Time
SEC	Sel endotel sinusoidal
SGA	Subjectif Global Assesment
SH	Sirosis Hepatis
WHC	West Haven Criteria
WHO	World Health Organisation

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sirosis hepatitis adalah penyebab kematian 2.4% dari kematian global dan bertanggung jawab atas lebih dari satu juta kematian per tahun di seluruh dunia. Kelangsungan hidup menurun secara signifikan ketika penyakit berkembang ke fase dekompensasi. Kelangsungan hidup pasien dengan sirosis hepatitis dekompensasi adalah 2 hingga 4 tahun, yang lebih buruk daripada penyakit onkologis.(Carvalho & Machado, 2018)

Penyakit hati kronis (CLD) dan sirosis adalah penyebab kematian ke-11 di Amerika Serikat. Kematian tahunan akibat sirosis meningkat sebesar 65% dari tahun 1999 hingga 2016. Pada tahun 2017 dilaporkan 41.743 kematian akibat CLD dan sirosis dengan angka kematian 12,8 per 100.000. Salah satu komplikasi yang paling melemahkan dari CLD adalah ensefalopati hepatic (EH), yang sangat mempengaruhi kualitas hidup pasien dan kerabat mereka. EH atau ensefalopati portosistemik didefinisikan sebagai spektrum kelainan neuropsikiatri yang berpotensi reversibel yang terlihat pada pasien dengan penyakit hati lanjut.(Fallahzadeh et al., 2022)

Ensefalopati hepaticum (EH) adalah komplikasi tersering dari sirosis hepatitis kronik. EH ditandai dengan gejala neuropsikiatri nonspesifik yang mempengaruhi kualitas hidup pasien dan keluarganya, yang diduga disebabkan oleh adanya keadaan hiperamonemia atau inflamasi.(Kornerup et al., 2018)

Ensefalopati hepatic (EH) merupakan komplikasi utama dari sirosis yang berhubungan dengan prognosis yang buruk, kualitas hidup yang buruk, dan risiko kekambuhan yang tinggi. Pengobatan EH didasarkan pada penekanan faktor pencetus, pengurangan penyerapan amonia, dan pengaturan nutrisi. Malnutrisi protein sering terjadi pada sirosis dan berkorelasi dengan mortalitas dan perkembangan komplikasi. Akan tetapi pemberian sejumlah besar protein meningkatkan amonia plasma dan dapat menyebabkan EH.

Pemberian diet dengan kandungan protein rendah menjadi andalan pengobatan dan pencegahan EH, namun di sisi lain, pembatasan protein telah dikritik karena risiko memburuknya status gizi dan kurangnya studi yang mendukung. Dalam uji klinis sebelumnya, menunjukkan bahwa diet rendah protein tidak meningkatkan hasil episodik EH. (Li et al., 2020)

Hati memainkan peran utama dalam metabolisme karbohidrat, protein, lemak, vitamin, dan mineral. Oleh karena itu, metabolisme unsur-unsur nutrisi tersebut pada akhirnya terganggu pada penyakit hati kronis progresif, yang menyebabkan malnutrisi. (Saunders et al., 2010)

Malnutrisi sering terjadi pada penyakit hati kronis, dan terjadi pada 24% - 66% pasien yang dirawat di rumah sakit dengan sirosis hepatitis. Malnutrisi tampaknya berkontribusi pada banyak komplikasi sirosis termasuk EH, perdarahan varises, asites refrakter, peritonitis bakteri spontan (SBP) dan sindrom hepatorenal dan terkait dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. (Saunders et al., 2010) (Huynh et al., 2015)

Malnutrisi berpotensi bisa diperbaiki sehingga sangat penting untuk mengidentifikasi pasien sirosis hepatitis yang mengalami malnutrisi agar terapi nutrisi dapat dilakukan. Idealnya, semua pasien harus menjalani skrining nutrisi cepat terlebih dahulu untuk menentukan apakah mereka berisiko malnutrisi. Skrining dan penilaian nutrisi jarang dilakukan pada pasien sirosis hepatitis karena tidak adanya alat skrining "cepat" yang divalidasi, terhadap berbagai definisi tentang apa yang dimaksud dengan malnutrisi, dan tantangan dalam menafsirkan komposisi tubuh dan hasil laboratorium dalam pengaturan kelebihan volume dan disfungsi hati. (McClave et al., 2016) (Tandon et al., 2017)

Pasien sirosis hepatitis, mengalami malnutrisi energi protein tipe campuran berhubungan dengan stadium klinisnya, dimana prevalensinya meningkat dari 20% pada pasien dengan penyakit yang terkompensasi baik, menjadi lebih dari 60% pada pasien dengan sirosis hepatitis berat. (Bischoff et al., 2020a)

Terapi nutrisi dibutuhkan pasien sirosis hepatis. Konseling nutrisi khusus berperan mengubah perilaku pasien tentang manfaat diet sehat sesuai kondisi klinisnya. Sebuah studi retrospektif oleh Iwasa M, et al tentang peran terapi nutrisi dalam tim penanganan pasien sirosis dalam memperbaiki *kelangsungan hidupnya* menunjukkan bahwa terapi nutrisi dapat memperbaiki kelangsungan hidup pasien sirosis hepatis.(Bischoff et al., 2020a)

Branched-Chain Amino Acid (BCAA) yang terdiri dari valin, leusin, dan isoleusin adalah asam amino esensial, yang dapat mempromosikan jalur anabolik. BCAA merupakan substrat untuk sintesis protein atau produksi energi dan melakukan beberapa fungsi metabolisme dan pensinyalan, terutama melalui aktivasi jalur pensinyalan mammalian target of rapamycin (mTOR). Penurunan rasio BCAA terhadap AAA berperan dalam patogenesis ensefalopati hepatikum (EH).(Holecek, 2018)

Cairan asam amino "formula hati" khusus yang berperan untuk memperbaiki ketidakseimbangan asam amino plasma adalah larutan asam amino lengkap yang tinggi BCAA (35-45%) tetapi rendah triptofan, asam amino aromatik dan belerang, dapat diberikan pada pasien sirosis hepatis dengan EH Overt (klinis jelas). Peran BCAA atau cairan yang mengandung BCAA telah diteliti, dengan hasil diantaranya bahwa penggunaan BCAA pada pasien EH memiliki efek menguntungkan terhadap gejala klinik ensefalopati, dapat memperbaiki status cerebral dan homeostatis nitrogen, mengurangi konsentrasi asam amino aromatik tetapi tidak berpengaruh terhadap mortalitas.(Bischoff et al., 2020b)

Dari penelitian yang dilakukan sebelumnya, masih kurang yang dilakukan di Indonesia, termasuk di Makassar, sehingga masih diperlukan penelitian yang menilai hubungan asupan BCAA terhadap kejadian ensefalopati hepatikum dan mortalitas pasien sirosis hepatis yang dirawat inap di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka dapat diidentifikasi masalah yang menjadi rumusan masalah penelitian, yaitu :

1. Semakin tinggi asupan BCAA, semakin kecil grade ensefalopati hepaticum
2. Semakin tinggi asupan BCAA, semakin rendah kejadian mortalitas pasien sirosis hepatis

Berdasarkan identifikasi masalah tersebut dapat dirumuskan rumusan masalah pada penelitian ini, yaitu :

Apakah ada hubungan antara asupan BCAA terhadap grade ensefalopati hepaticum dan mortalitas pasien sirosis hepatis yang dirawat inap?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan asupan BCAA terhadap grade ensefalopati hepaticum dan mortalitas pasien sirosis hepatis selama perawatan di rumah sakit.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai asupan BCAA pada pasien sirosis hepatis
2. Menilai grade ensefalopati hepaticum pada pasien sirosis hepatis
3. Menilai mortalitas pada pasien sirosis hepatis
4. Mengevaluasi hubungan asupan BCAA terhadap grade ensefalopati hepaticum dan mortalitas pasien sirosis hepatis yang dirawat di rumah sakit.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat-manfaat sebagai berikut:

1. Perkembangan Ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi ilmu pengetahuan berupa data ilmiah mengenai hubungan asupan BCAA

terhadap grade ensefalopati hepatikum dan mortalitas pasien sirosis hepatitis yang dirawat di RS Wahididn Sudirohusodo Makassar.

2. Kepentingan praktisi dan masyarakat

a. Praktisi

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan sumber informasi kepada praktisi tentang hubungan asupan BCAA terhadap grade ensefalopati hepatikum dan mortalitas pasien sirosis hepatitis yang dirawat di rumah sakit.

b. Masyarakat

Diharapkan penelitian ini dapat menjadi sumber informasi yang akurat dalam upaya menurunkan tingkat morbiditas dan mortalitas pasien sirosis hepatitis yang dirawat dirumah sakit dengan menilai hubungan asupan BCAA terhadap grade ensefalopati hepatikum dan mortalitas pasien sirosis hepatitis serta pemberian intervensi nutrisi yang optimal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ensefalopati hepatikum

2.1.1 Definisi

Ensefalopati hepatikum (EH) adalah komplikasi signifikan dari insufisiensi hati akut atau kronis yang berat yang ditandai dengan adanya perubahan kepribadian, kesadaran, kognitif dan fungsi motorik.(Weissenborn, 2019). Ensefalopati hepatik (EH) secara luas didefinisikan sebagai disfungsi otak yang disebabkan oleh insufisiensi hati dan/ atau shunting portal-sistemik, yang bermanifestasi sebagai spektrum yang luas dari kelainan neurologis atau psikiatrik mulai dari perubahan subklinis hingga coma.(Green & Mitra, 2022). Definisi EH ini tidak mempertimbangkan penyebab yang mendasari penyakit hati. Namun, faktor etiologi yang menyebabkan penyakit hati kronis (CLD), seperti penyakit hati terkait alkohol, penyakit perlemakan hati non alkohol (NAFLD), hepatitis virus, dan kolangitis bilier primer, semuanya dapat memengaruhi otak melalui mekanisme independen yang dipicu oleh gagal/disfungsi hati.(Balzano et al., 2018), (Mosher et al., 2018)(Grover et al., 2016). Didefinisikan sebagai gangguan metabolisme, HE secara luas dianggap reversibel setelah transplantasi hati (LT).(Hadjihambi et al., 2019)(Rose et al., 2020)

2.1.2 Faktor Resiko

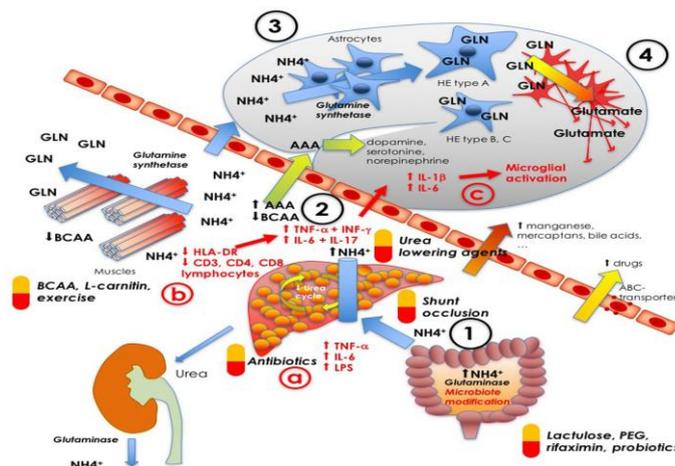
Faktor resiko munculnya EH pada penderita sirosis tersering adalah infeksi, perdarahan saluran gastrointestinal, pemberian diuretik berlebihan, imbalance elektrolit, konstipasi, obat-obat psikoaktif, dehidrasi dan asupan yang tidak sesuai dengan kebutuhan.(Weissenborn, 2019)

EH Overt (jelas) telah dilaporkan pada 30% -45% pasien dengan sirosis dan hingga 50% pasien dengan penempatan transjugular

intrahepatik portosystemic shunt (TIPS), prosedur yang dilakukan sebagai profilaksis sekunder dari perdarahan varises esofagus atau pengobatan asites refrakter. Prevalensi meningkat hingga 60% ketika mempertimbangkan EH minimal pada pasien sirosis. Menurut sebuah laporan oleh Stepanova et al, EH meningkatkan beban ekonomi pada sistem perawatan kesehatan dan dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Menyumbang sekitar 100.000 penerimaan per tahun di Amerika Serikat dengan biaya nasional tahunan sebesar \$ 4676,7 juta (2005) hingga \$ 7244,7 juta (2009). EH adalah penyebab utama rawat inap kembali 3 bulan pada pasien sirosis di Amerika Utara. Faktor risiko yang paling penting untuk pengembangan dan penerimaan EH adalah perkembangan EH sebelumnya diikuti oleh penggunaan diuretik dalam 3 bulan terakhir. (Fallahzadeh et al., 2022)

2.1.3 Patofisiologi

Ensefalopati hepatikum didefinisikan sebagai komplikasi neurologis atau neuropsikologis yang disebabkan oleh penyakit hati atau pirau portosistemik, yang diduga disebabkan oleh adanya keadaan hiperamonemia atau inflamasi. (Weiss et al., 2018)



Gambar 1 Patofisiologi Ensefalopati hepatikum

Gambar 1 diatas menjelaskan tentang patofisiologi ensefalopati hepaticum, berupa tanda fisiopatologi: amonia (1, 2, 3, dan 4) dan peradangan (a, b, dan c) adalah aktor utama. 1. Berlawanan dengan teori sebelumnya, sumber utama NH_4 dalam sirkulasi portal adalah katabolisme glutamin usus. (2) Sekali meningkat dalam sirkulasi portal, NH_4 meningkat dalam sirkulasi sistemik sebagai akibat dari gagal hati (penurunan aktivitas enzim siklus urea) dan/atau pira portosistemik. (3) Pada kasus gagal hati, detoksifikasi NH_4 menjadi glutamin melalui glutamin sintetase hanya mungkin dilakukan di sel otot dan astrosit. Dalam sel otot, reaksi ini membutuhkan BCAA, yang menurun pada sirosis. Dalam astrosit, peningkatan glutamin yang cepat menjelaskan terjadinya edema sitotoksik yang terlihat pada astrosit melalui potensi osmotiknya. Pada penyakit yang lebih progresif, komponen osmotik, myoinositol dan taurin, diekstrusi di luar sitoplasma untuk mengimbangi peningkatan glutamin untuk mencoba dan mencegah edema astrositik. (4)Efek saraf yang diamati dapat bervariasi; hiperstimulasi dan kejang mungkin karena akumulasi glutamat di celah sinaptik; koma karena peningkatan GABA di otak; gangguan psikomotor karena neurotransmitter lain. (a) Sebagai hasil dari modifikasi mikrobiota usus, fungsi barrier usus berubah dan translokasi bakteri meningkat secara abnormal. Hal ini menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi dalam sirkulasi portal. (b) Deplesi imun seluler yang didapat terkait dengan penyakit hati lebih lanjut mendukung produksi sitokin proinflamasi. (c) Peradangan sistemik menginduksi perubahan permeabilitas sawar darah otak, dan sitokin proinflamasi, terutama IL- 1β dan IL-6, mengaktifkan astrosit dan sel mikroglia. Beberapa dari langkah-langkah ini dapat diperburuk oleh hiperamonemia, seperti yang ditunjukkan secara in vitro pada kultur sel atau in vivo pada model hewan. Kelainan lain telah dijelaskan dalam patofisiologi EH. Diantaranya, akumulasi beberapa zat seperti peningkatan kadar AAA,

peningkatan tonus GABA melalui komponen mirip benzodiazepin atau neurosteroid. Studi terbaru mengimplikasikan akumulasi obat dalam cairan serebrospinal sebagai kontribusi terhadap patofisiologi EH. (Weiss et al., 2018)

Perkembangan EH diyakini sebagai hasil dari banyak faktor yang menyebabkan kerusakan neuron. Meskipun amonia (NH_3) disebut sebagai kontributor utama, faktor lain seperti mikrobiota usus dan asam amino aromatik (AAAs) diyakini memiliki beberapa peran dalam perkembangan EH. Dengan demikian, area ini dapat dianggap sebagai target potensial untuk pengobatan EH. Mengikuti produksinya dari protein diet oleh bakteri usus, urea dikatabolisme menjadi NH_3 . Pada orang normal, toksin nitrogen dimetabolisme oleh hati dan kemudian dibersihkan dari tubuh sebagian besar oleh ginjal dan, pada tingkat lebih rendah, oleh otot. Namun, dalam konteks sirosis dan disfungsi hati, metabolisme NH_3 di hati terganggu. Dalam pengaturan hipertensi portal, NH_3 didorong ke dalam sirkulasi sistemik, dan memasuki otak dengan melintasi penghalang darah-otak. Amonia memasuki astrosit di otak dan bergabung dengan glutamat untuk membentuk glutamin melalui aksi glutamin sintetase. Pembentukan glutamin menghasilkan pembengkakan astrosit dan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS), yang pada gilirannya menyebabkan disfungsi serebral. NH_3 juga bertindak sebagai agen neurotoksik dengan meningkatkan potensial membran istirahat dan menghambat pompa klorida keluar di neuron, yang mengarah pada penekanan pembentukan potensial postsinaptik penghambatan dan depolarisasi neuron. Ini menjelaskan perkembangan asteriksis pada pasien dengan EH; asterixis didefinisikan sebagai gerakan mengepakkan di pergelangan tangan yang diamati dengan merentangkan lengan, dorsofleksi pergelangan tangan, dan merentangkan jari, menghasilkan penyimpangan mioklonik yang tidak teratur pada postur tangan dan pergelangan tangan. Karena hidrolisis glutamin memainkan peran

penting dalam peningkatan NH₃ mitokondria dan pembentukan ROS, haplotipe glutaminase telah diidentifikasi terkait dengan perkembangan HE yang nyata pada pasien sirosis.(Fallahzadeh et al., 2022)

Selain itu, karena bakteri kolon memiliki peran penting dalam produksi NH₃, beberapa mekanisme telah diusulkan tentang peran mikrobiota usus dan interaksinya dengan pengembangan EH. Pasien sirosis mengalami penurunan produksi dan gangguan sirkulasi enterohepatik asam empedu. Sirosis lanjut dikaitkan dengan penurunan konversi asam empedu primer ke sekunder. Perubahan ini berkontribusi pada dysbiosis, pertumbuhan berlebih dari bakteri patogen, dan pengurangan bakteri komensal. Pasien sirosis, terutama dengan komplikasi EH, mengalami peningkatan famili bakteri Alcaligenaceae dan Enterobacteriaceae dan penurunan famili Ruminococcaceae dan Lachnospiraceae dalam fesesnya. Mekanisme lain yang mungkin untuk disbiosis terkait dengan penggunaan penghambat pompa proton (PPI). Karena efek penghambatannya pada sekresi asam lambung, PPI meningkatkan pertumbuhan bakteri usus yang berlebihan dan meningkatkan risiko translokasi bakteri pada pasien sirosis. Dengan demikian, agen ini secara independen terkait dengan peningkatan risiko pengembangan EH. Dalam sebuah studi kasus-kontrol di Taiwan, menunjukkan bahwa penggunaan PPI meningkatkan risiko perkembangan EH dengan cara bergantung pada dosis. Selanjutnya, meta-analisis baru-baru ini termasuk 7 percobaan dengan 4.574 pasien menegaskan bahwa penggunaan PPI meningkatkan risiko pengembangan EH pada pasien sirosis.(Fallahzadeh et al., 2022)

2.1.4 Klasifikasi dan Gejala Klinik

Menurut American Association for the Study of Liver Diseases dan European Association for the Study of the Liver Guidelines, EH dapat

dikategorikan berdasarkan 4 aspek. Aspek pertama berfokus pada penyakit yang mendasarinya: tipe A berhubungan dengan gagal hati akut, tipe B dengan bypass atau shunting portosistemik, dan tipe C dengan sirosis. Aspek kedua menggambarkan tingkat keparahan tanda dan gejala EH. Menurut Kriteria West Haven, EH diklasifikasikan menjadi 5 kategori: minimal dan kelas 1-4. EH minimal dan grade 1 disebut sebagai PT terselubung dan kelas 2-4 sebagai PT terbuka (Tabel 1). Aspek ketiga mengkategorikan EH menjadi 3 kelompok menurut perjalanan waktunya: episodik (1 episode EH dalam 6 bulan), berulang (>1 episode EH dalam 6 bulan), atau persisten (perubahan perilaku yang selalu ada). Aspek terakhir berkaitan dengan faktor pencetus: EH spontan atau diendapkan.(Fallahzadeh et al., 2022) (Vilstrup et al., 2014)(Weissenborn, 2019)

Berdasarkan beratnya penyakit, diklasifikasikan berdasarkan The West Haven Criteria (WHC) dan ISHEN:

Tabel 1 Klasifikasi Ensefalopati Hepatikum berdasarkan WHC/ISHEN

WHC	ISHEN	Gejala Klinik
Belum terganggu		Belum ada ensefalopati, belum ada riwayat ensefalopati hepaticum (EH)
Minimal	Covert (Tersamar)	Terjadi perubahan psycometri atau neurofisiologi pada tes kecepatan psikomotor/fungsi eksekutif atau perubahan neurofisiologi tanpa perubahan klinik dan mental
Grade I		Mulai terjadi perubahan kesadaran Euforia atau cemas Rentang perhatian memendek Penurunan penjumlahan atau pengurangan Perubahan ritme tidur
Grade II	Overt (Jelas)	Letargi atau apatis Disorientasi waktu Perubahan kepribadian Perubahan perilaku Dispraksia Asterixis
Grade III		Somnolen – semistupor Berespon jika diberi stimulus Bingung Disorientasi berat Perubahan perilaku
Grade IV		Koma

2.1.5 Assesmen

Malnutrisi protein-kalori yang signifikan terjadi pada hingga 90% pasien sirosis, terutama adanya tanda dan gejala EH telah terjadi, dan dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Pasien dengan Child-Pugh kelas A, malnutrisi protein-kalori dapat terjadi hingga 16% kasus. Alasan paling umum termasuk penurunan asupan makanan dan perubahan metabolisme yang melibatkan konsumsi konstan protein otot sebagai sumber energi. Malnutrisi energi protein pada pasien dengan sirosis lanjut menyebabkan keadaan hiperglukagonemia, memperburuk siklus kental anoreksia/cachexia. Pasien-pasien ini mengandalkan glukoneogenesis sebagai metode pengisian glukosa yang disukai, bahkan setelah puasa semalam, karena penipisan glikogen dan gangguan glikogenolisis. Pada gilirannya, menghasilkan penipisan asam amino di hati dan otot rangka jauh lebih cepat daripada pada individu yang sehat. (Fallahzadeh et al., 2022)

Keadaan hiperkatabolik berat terlihat pada sirosis, konsumsi harian 35-45 kkal/kg energi dan 1,2-1,5 g/ kg protein (berat badan kering) sangat dianjurkan pada pasien sirosis non-obese dengan tujuan mencapai keadaan anabolisme. Rekomendasi yang sama mungkin berlaku untuk pasien sirosis dengan komplikasi EH, karena pembatasan protein yang ketat pada pasien dengan EH tidak lagi didukung. Dalam uji coba secara acak oleh Maharshi et al, ditunjukkan bahwa rejimen nutrisi yang tepat (30– 35 kkal / kg / hari, 1,0-1,5 g protein nabati / kg / hari) selama 6 bulan efektif dalam pengobatan EH minimal dan pencegahan perkembangannya menjadi EH yang jelas (Overt). Kato et al menunjukkan bahwa dukungan nutrisi selama 8 minggu termasuk 30–35 kkal/kg/hari dan 1,0–1,5 g protein/kg/hari menghasilkan resolusi EH minimal pada 68,4% pasien ($P < .001$). (Fallahzadeh et al., 2022)

Selain jumlah protein, karakteristik asam amino juga terlibat dalam perkembangan EH. Pasien dengan sirosis lanjut menunjukkan karakteristik penurunan konsentrasi plasma asam amino rantai cabang (BCAA) dan peningkatan asam amino aromatik. Dipostulasikan bahwa

asam amino aromatik akan membanjiri sistem saraf pusat karena asam amino aromatik dan BCAA bersaing untuk masuk oleh transporter yang sama (sistem-L) melintasi sawar darah otak. Peningkatan penyerapan asam amino aromatik dapat mengakibatkan ketidakseimbangan dalam sintesis dopamin, noradrenalin, dan serotonin di otak dan dapat menyebabkan pembentukan "neurotransmitter palsu." Serangkaian penelitian menunjukkan bahwa pada sirosis lanjut suplementasi oral dengan BCAA dapat meningkatkan fungsi kognitif, terutama pada pasien dengan EH kronis. (Ll et al., 2020)

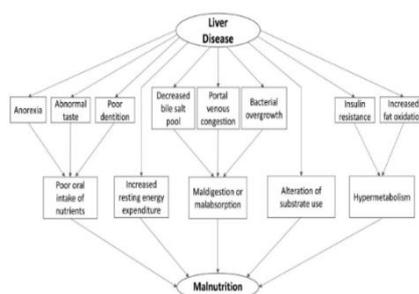
Mekanisme kerja BCAA bisa multifaktorial, tetapi faktor utama tampaknya adalah perbaikan status gizi dengan menghambat degradasi protein dan meningkatkan sintesis protein. Pemberian BCAA untuk pasien dengan sirosis menginduksi keseimbangan nitrogen positif dan peningkatan konsentrasi albumin plasma. Melalui mekanisme ini BCAA dapat meningkatkan massa jaringan otot. Karena otot merupakan tempat penting untuk detoksifikasi amonia ekstrahepatik, peningkatan jaringan otot dapat mengurangi amonia plasma. Selain itu, BCAA mungkin memiliki efek spesifik pada fungsi hati; dua percobaan acak besar telah menghasilkan bukti bahwa BCAA oral memperlambat perkembangan sirosis lanjut dan memperpanjang kelangsungan hidup. (Ll et al., 2020)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa suplementasi BCAA, yang dimulai setelah episode EH, tidak berdampak besar pada kekambuhan EH. Namun demikian, data sesuai dengan efek menguntungkan BCAA pada EH minimal dan massa otot. Penentu utama kekambuhan EH tampaknya perkembangan gagal hati, yang menawarkan kemungkinan langka untuk intervensi gizi. Menghindari kekambuhan EH adalah tujuan utama dalam pengelolaan pasien dengan sirosis yang selain mengurangi rawat inap dapat mencegah penurunan kognitif. Karakteristik pasien yang mengalami kekambuhan EH menunjukkan bahwa terapi untuk hiponatremia dan disfungsi peredaran darah mungkin juga berguna untuk tujuan ini. (Ll et al., 2020)

Identifikasi serangkaian variabel yang meningkatkan risiko EH: albumin awal, peningkatan kreatinin, dan penurunan natrium. Hubungan antara hiponatremia dan HE dijelaskan dengan baik dalam studi observasional termasuk satu studi prospektif dengan penilaian berulang pada sekelompok pasien dengan sirosis lanjut. (Ll et al., 2020)

Nutrisi enteral umumnya lebih disukai daripada nutrisi parenteral pada pasien sirosis karena komplikasi yang terkait dengan yang terakhir, termasuk sepsis, kelebihan cairan, dan kolestasis. Selain itu, untuk mengurangi penggunaan protein, pasien dianjurkan untuk makan pagi, 4-6 makanan kecil sepanjang hari, dan camilan yang terdiri dari karbohidrat kompleks dan beberapa protein di malam hari. Meningkatkan tingkat konsultasi gizi rawat inap pada pasien sirosis melalui edukasi adalah strategi lain yang terbukti terkait dengan tingkat penerimaan kembali yang lebih rendah dalam 90 hari. (Ll et al., 2020)

Pasien dengan EH disarankan menggunakan sayuran dan protein susu sebagai sumber protein utama mereka. Masalah utama mengenai sumber protein ini berkaitan dengan tolerabilitas dan palatabilitas, yang dapat mengakibatkan berkurangnya asupan makanan pada pasien dengan CLD. Tidak mudah bagi pasien untuk menerima protein 1,2-1,5 g / kg berat badan / hari hanya melalui sayuran dan sumber susu. Laporan Gheorghe et al pada 153 pasien sirosis dengan EH overt yang sudah menerima terapi laktulosa dan neomisin / rifaximin, menggunakan diet berbasis kasein, protein tinggi, kalori tinggi selama 14 hari menghasilkan peningkatan signifikan status mental hampir 80%. (Fallahzadeh et al., 2022)



Gambar 2 Penyebab Malnutrisi pada Sirosis Hepatis

Pada sirosis hati, prevalensi dan beratnya malnutrisi energi protein tipe campuran berhubungan dengan stadium klinis penyakit hati kronis. Prevalensinya meningkat dari 20% pada pasien dengan penyakit yang terkompensasi baik, menjadi lebih dari 60% pada pasien dengan sirosis berat. (Bischoff et al., 2020a)

Komposisi tubuh penderita sirosis sangat berubah, ditandai dengan adanya deplesi protein dan akumulasi total cairan tubuh disertai retensi natrium. Dapat juga disertai penurunan kadar kalium, magnesium, fosfat dan mineral intrasel lainnya, serta vitamin larut air (terutama vitamin B) dan vitamin larut lemak jika terdapat steatorrhea akibat kolestasis, defisiensi garam empedu, dan pada pecandu alkohol. Malnutrisi pada sirosis berhubungan dengan meningkatnya prevalensi munculnya asites dan sindrom hepatorenal, peningkatan lama rawat inap dan biaya rumah sakit, serta mortalitas. (Bischoff et al., 2020a)

Pada sirosis pasca absorptif, laju oksidasi glukosa berkurang dan laju produksi glukosa hepatic rendah, meskipun glukoneogenesis meningkat karena menurunnya glikogen hepatic. Resistensi insulin mempengaruhi metabolisme otot rangka dimana pengambilan glukosa dan pembuangan glukosa non-oksidatif seperti sintesis glikogen berkurang, sedangkan oksidasi glukosa dan produksi laktat normal setelah pemberian glukosa. Adanya peningkatan penggunaan bahan bakar oksidatif, menyebabkan peningkatan laju oksidasi lipid dalam keadaan puasa dan sering terjadinya resistensi insulin (bahkan pada pasien Child-Pugh kelas A). Kadar plasma asam lemak esensial dan tak jenuh ganda menurun pada sirosis dan penurunan ini berkorelasi dengan status gizi dan tingkat keparahan penyakit hati. Pada sirosis dapat terjadi peningkatan atau normalnya protein turn over akibat peningkatan pemecahan protein dan/atau penurunan sintesis protein. Tingkat sintesis albumin berhubungan dengan tes fungsi hati kuantitatif dan stadium

klinis sirosis. Pada sirosis yang stabil, nitrogennya dapat dipertahankan begitupula dengan pembentukan massa tubuh tanpa lemak dari peningkatan asupan protein selama pemberian makanan kembali secara oral.(Bischoff et al., 2020a)

Terapi nutrisi harus dimasukkan dalam pengelolaan pasien sirosis. Konseling nutrisi khusus berpotensi mengubah perilaku pasien tentang manfaat diet sehat sesuai kondisi klinisnya. Sebuah studi retrospektif oleh Iwasa M, et al tentang peran terapi nutrisi dalam tim penanganan pasien sirosis dalam memperbaiki *survival ratenya* menunjukkan bahwa terapi nutrisi dapat memperbaiki kelangsungan hidup pasien sirosis dibanding yang tidak menerima terapi nutrisi khusus.(Bischoff et al., 2020a)

Asupan oral pasien sirosis yang mengalami malnutrisi dan depleksi otot sebaiknya sebesar 30-35 kkal/kg/hari dengan jumlah protein sebesar 1.5 g/kgBB/hari. Pemberian protein ini seharusnya tidak direstriksi pada pasien dengan EH karena adanya peningkatan katabolisme protein. Pada pasien sirosis dapat diberi protein nabati atau BCAA sebesar 0.2 - 0.25 g/kgBB/hari. Penelitian randomized controlled trial oleh Les I et al (2011) tentang efek suplementasi BCAA selama 12 bulan pada pasien sirosis dengan EH, menunjukkan perbaikan ensefalopati dan massa otot, tetapi tidak pada resiko ensefalopati berulang.(Bischoff et al., 2020a)

Tabel 2 Rekomendasi Nutrisi pada Managemen EH

Nutrient	Recommendation
Energy	
20 < BMI < 30	35–45 kcal/kg body weight/d
30 < BMI < 40	25–35 kcal/kg body weight/d
BMI > 40	20–25 kcal/kg body weight/d
Protein	1.2–1.5 g/kg body weight/d
BCAAs	For patients with severe intolerance to dietary proteins or to reach recommended nitrogen intake
Fiber	25–45 g/d
Vitamins and antioxidants	Multivitamin supplements; correct specific deficiencies

BCAA, branched-chain amino acid; BMI, body mass index; HE, hepatic encephalopathy.

Pasien sirosis juga membutuhkan vitamin B dan vitamin D untuk mencegah defisiensi, zink dan vitamin A untuk memperbaiki dysgeusia sehingga dapat memperbaiki selera makan dan status nutrisi. Pemberian asupan Parenteral pada pasien sirosis dilakukan jika asupan oral atau enteralnya tidak dapat memenuhi kebutuhan energinya, tetapi dengan memperhatikan resiko infeksi akibat penggunaan jalur intravena karena pasien rentan mengalami infeksi dan sepsis.(Bischoff et al., 2020a)

2.2 *Branched-Chain Amino Acid (BCAA)*

2.2.1 Definisi

Branched-Chain Amino Acid (BCAA) yaitu valin, leusin, dan isoleusin adalah asam amino esensial, yang dapat mempromosikan jalur anabolic. BCAA merupakan substrat untuk sintesis protein atau produksi energi dan melakukan beberapa fungsi metabolisme dan pensinyalan, terutama melalui aktivasi jalur pensinyalan mammalian target of rapamycin (mTOR).(Holecek, 2018)

Rasio BCAA plasma yang rendah terhadap asam amino aromatik adalah proses karakteristik sirosis yang disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk berkurangnya konsumsi makanan, hiperkatabolisme, dan detoksifikasi amonia pada otot rangka. Selain itu, mengurangi biosintesis albumin dan sekresi dalam hepatosit dan juga berhubungan dengan prognosis buruk pada pasien dengan penyakit hati kronis. BCAA memiliki alifatik rantai lateral dengan titik percabangan dan termasuk valin, leusin, dan isoleusin. Mereka bukan hanya komponen protein, tetapi juga sumber glutamat, yang memfasilitasi detoksifikasi amonia melalui sintesis glutamin. Reaksi katabolisme oleh glutamin sintetase, terdapat otot rangka. (A. Ruiz-Margáin et al., 2018) Studi yang berbeda telah menunjukkan bahwa administrasi BCAA merangsang sintesis protein hati, berkontribusi

untuk meningkatkan status gizi dan kualitas hidup penderita sirosis hati. (A. Ruiz-Margáin et al., 2018)

Asam amino rantai cabang (BCAA; leusin, isoleusin, dan valin) adalah kelompok khusus asam amino (AA). Selain digunakan sebagai substrat untuk sintesis protein, mereka dapat merangsang sintesis protein otot (Yoshizawa, 2004; Norton dan Layman, 2006; Kamei et al., 2020) dan menekan proteolisis (Béchet et al., 2005; Kamei et al., 2020). BCAA juga mempromosikan transportasi glukosa (Nishitani et al., 2005; Yoon, 2016; Crossland et al., 2020) dan telah dikaitkan dengan regulasi berat badan (She et al., 2007a; Siddik dan Shin, 2019). Selain itu, 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA, produk katabolisme leusin, dapat digunakan sebagai substrat dalam sintesis kolesterol (Mathias et al., 1981; Zhang et al., 2007) dan karenanya penting dalam integritas membran dan komunikasi seluler. Terlepas dari peran ini, peningkatan BCAA yang berkelanjutan di plasma dan otot rangka berhubungan dengan resistensi insulin (Newgard et al., 2009) dan diabetes mellitus tipe 2 (T2DM) (Flores-Guerrero et al., 2018). (A. Ruiz-Margáin et al., 2018)

Efek anabolik BCAA, terutama leusin, dimediasi sebagian melalui aktivasi target mamalia/mekanistik kompleks rapamycin 1 (mTORC1) (Gran dan Cameron-Smith, 2011). mTORC1 adalah kompleks serin/treonin kinase yang sangat penting dalam mempromosikan dan mempertahankan massa otot (Adegoke et al., 2012). Aktivasi mTORC1 dipicu oleh sejumlah faktor, termasuk nutrisi [terutama BCAA dan AA lainnya (Bar-Peled dan Sabatini, 2014; Moberg et al., 2016), glukosa (Kwon et al., 2004), dan asam lemak (Yasuda et al., 2014)], faktor pertumbuhan [insulin, faktor pertumbuhan seperti insulin 1 (IGF-1)] (Yoon, 2017), energi (Bond, 2016), status oksigen (Cam et al., 2010), statin (Henriksbo et al., 2020) dan/atau latihan ketahanan (Adegoke et al., 2012). Aktivasi penuh mTORC1 sebagai tanggapan nutrisi membutuhkan dua komponen.

Pertama, insulin/IGF1 menginduksi aktivasi substrat reseptor insulin 1 (IRS 1)/phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) jalur, yang mengarah ke pemuatan GTP dari aktivator mTOR Rheb (Hemmings dan Restuccia, 2012; Hassan et al., 2013). Kedua, aktivasi penuh mTORC1 membutuhkan penginderaan mTORC1 dari BCAA melalui banyak mediator, yang paling dipahami adalah jalur sestrins/gator/RAG/ragulator (Chantranupong et al., 2014). Aktivasi komponen ini pada akhirnya mengarah ke transfer mTORC1 ke membran lisosom di mana diaktifkan Rheb terlokalisasi. Setelah diaktifkan, mTORC1 memfosforilasi banyak target hilir, di antaranya protein ribosomal S6 kinase (S6K1) dan faktor inisiasi terjemahan mRNA eukariotik. Protein pengikat 4E 1 (4E-BP1) adalah yang paling banyak dipelajari. Pengaktifan mTORC1 dan selanjutnya fosforilasi hilir target merangsang sintesis protein, yang menyebabkan peningkatan ukuran dan massa serat otot rangka (Bodine et al., 2001b).(Mann et al., 2021)

mTORC1 juga menghambat proteolisis otot rangka. Pengaktifan jalur proteasome ubiquitin (UPP) dan/atau jalur autophagy / lysosomal mengarah ke kerusakan protein otot rangka (Bodine et al., 2001a). Setelah aktivasi oleh BCAA, mTORC1 dapat menghambat peristiwa pensinyalan yang terlibat penguraian protein melalui berbagai mekanisme, salah satunya adalah penekanan autophagy melalui fosforilasi dan penghambatan sejumlah regulator autophagy, termasuk Unc 51 like autophagy activating kinase (ULK-1) (Hosokawa et al., 2009), faktor transkripsi EB (TFEB) (Martina et al., 2012), Beclin-1-regulated autophagy (AMBRA1) (Nazio et al., 2013) dan protein terkait autophagy 13 (ATG13) (Hosokawa et al., 2009). Leucine juga dapat menekan proteolisis dengan menekan UPP (Nakashima et al., 2005).(Mann et al., 2021)

Metabolisme glukosa pasien sirosis kurang efisien, sehingga ketergantungan pada BCAA sebagai sumber energi menjadi penting.

BCAA terkuras dari sirkulasi sistemik dengan cepat karena otot rangka membutuhkan sumber energi untuk mensintesis ulang glutamin, yang penting untuk pembersihan amonia. Perubahan metabolisme asam amino yang menyebabkan penurunan kadar BCAA dan peningkatan kadar AAA: tirosin, triptofan, dan fenilalanin. Namun, individu dengan sirosis lanjut tidak memetabolisme AAAs pada tingkat yang sama seperti tanpa sirosis, sehingga ada peningkatan kadar plasma AAA relatif terhadap BCAA. Selanjutnya, Rasio rendah BCAA / AAA dalam serum dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan berkontribusi pada perkembangan EH.(Fallahzadeh et al., 2019)

Malnutrisi pada pasien dengan sirosis berpotensi ditingkatkan dengan BCAA dengan mengurangi kehilangan protein dan meningkatkan sintesis protein, dengan leusin menjadi yang paling efisien dalam merangsang berbagai jalur. Keadaan hiperglukagonemia tampaknya ditingkatkan dengan suplementasi BCAA, dengan merangsang insulin dilepaskan pankreas sel β dan meningkatkan sensitivitas insulin, dicapai dengan induksi transkripsi dari transporter glukosa tipe 2 dan glukokinase tipe hati. Secara keseluruhan, BCAA tampaknya meningkatkan penggunaan glukosa, merangsang sintesis protein, dan menghambat pemecahan protein. Oleh karena itu, suplemen BCAA oral dapat dianggap sebagai pilihan pengobatan potensial untuk EH refrakter meskipun biayanya relatif tinggi dan palatabilitas, yang dapat mengakibatkan kepatuhan yang buruk pada beberapa pasien.(Fallahzadeh et al., 2019)

Pasien sirosis mengalami disfungsi imun karena perubahan imunitas bawaan dan didapat termasuk gangguan aktivitas fagositosis dan gangguan limfosit. Suplementasi BCAA pada pasien sirosis mengembalikan aktivitas fagositosis neutrofil, meningkatkan jumlah limfosit intrahepatik, dan menambah aktivitas pembunuh alami limfosit. Terbukti meningkatkan jumlah limfosit yang bersirkulasi pada pasien pascaoperasi. Oleh karena itu, suplementasi BCAA dapat

meningkatkan sistem imun bawaan dan adaptif pada sirosis.(Fallahzadeh et al., 2022)

2.2.2 Peranan BCAA

Peranan BCAA antara lain :

a. Pada Metabolisme protein

BCAA pada metabolisme protein berperan sebagai substrat untuk sintesis protein, dapat menstimulasi sintesis protein, dan menghambat proteolisis. Leusin merangsang sintesis protein melalui jalur pensinyalan mTOR dan fosforilasi faktor inisiasi translasi dan protein ribosom. Efek anabolik protein leusin dengan menstimulasi sekresi insulin. Efek penghambatan proteolisis oleh BCAA dimediasi terutama oleh branched-chain keto acid (BCKA) di otot dan β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) dengan menurunkan aktivitas jalur proteolitik ubiquitin-proteasome.(Holecek, 2018)

b. Pada Neurotransmisi

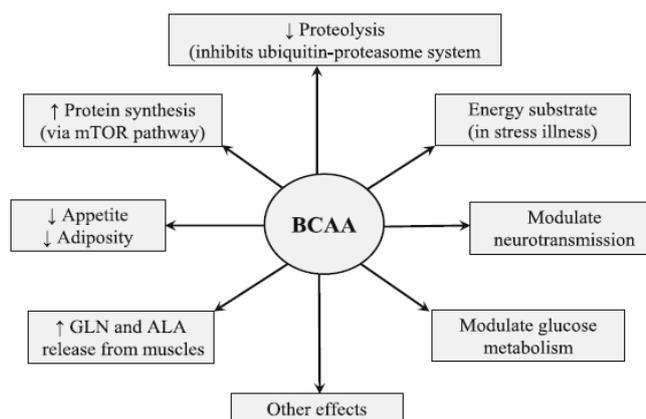
BCAA diangkut ke otak melalui transporter yang sama dengan asam amino aromatik (AAA; fenilalanin, tirosin, triptofan), sehingga kompetisi diantaranya dapat mempengaruhi sintesis beberapa neurotransmitter, terutama dopamin, norepinefrin, dan 5-hidroksitriptamin (serotonin). Oleh karena itu, peningkatan BCAA dalam plasma darah dapat mempengaruhi kadar neurotransmitter di otak yang mempengaruhi perilaku dan fungsi otak. Penggunaan BCAA pada pasien dengan sirosis hati, di mana penurunan rasio BCAA terhadap AAA berperan dalam patogenesis EH, dapat menurunkan produksi serotonin yang menyebabkan kelelahan selama latihan. Transaminasi BCAA di otak berperan dalam sintesis glutamat dan asam gamma-aminobutirat, dan dalam detoksifikasi amonia menjadi glutamin (GLN) pada astrosit. Leusin juga dapat menurunkan nafsu makan dan adiposa tubuh.(Holecek, 2018)

c. Pada Metabolisme glukosa

Terdapat hubungan antara BCAA dan kadar glukosa plasma, dimana BCAA dapat meningkatkan regulasi transporter glukosa dan mengaktifkan sekresi insulin.(Holecek, 2018)(Takeshita et al., 2012)

d. Jika dimediasi oleh ALA dan GLN

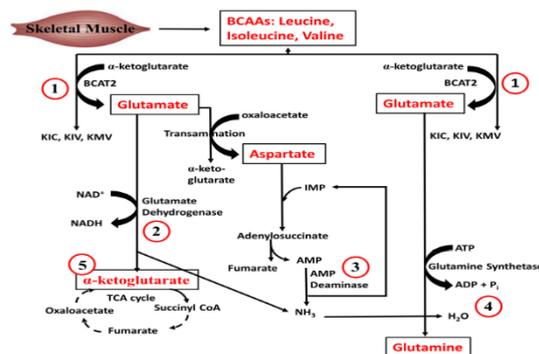
Degradasi BCAA di otot disesuaikan dengan ketersediaannya. Asupan tinggi BCAA dapat meningkatkan katabolisma BCAA dan meningkatkan ALA dan glutamin pada sirkulasi perifer. ALA merupakan asam amino glukogenik utama sedangkan glutamin berperan pada sistem imun, produksi glutathion, dan memelihara keseimbangan asam basa di ginjal.(Saini, 2020)(Holecek, 2018)



Gambar 3 Peran BCAA

2.2.3 Metabolisme BCAA di Otot

Metabolisme BCAA di otot rangka adalah (1) BCAA ditransaminasi dengan a-ketoglutarat oleh BCAA transaminase untuk menghasilkan glutamat. (2) Deaminasi glutamat menghasilkan a-ketoglutarat dan amonia. (3) Selama latihan, AMP dihasilkan dari degradasi ATP di otot rangka. Reaksi deaminase AMP otot juga membentuk amonia. (4) Glutamin terbentuk dari amonia dan glutamat, suatu reaksi yang dikatalisis oleh glutamin sintetase. (5) A-ketoglutarat yang dibentuk oleh glutamat dehidrogenase dapat secara anaplerotik memasuki siklus TCA.(Mann et al., 2021)



Gambar 4 Metabolisme BCAA di otot

Aminotransferase rantai cabang mengkatalisis reversibel transaminasi BCAA ke dalam BCKA masing-masing. Dalam satu arah, saat BCAA ditransaminasi ke BCKA masing-masing, α -ketoglutarat (α -KG) menerima gugus amino penghasil glutamat. Di arah yang berlawanan, ketika BCAA dihasilkan dari BCKA masing-masing, glutamat menyumbangkan gugus amino dan diubah menjadi α -KG. Dalam reaksi transaminasi, BCAT membutuhkan koenzim bentuk vitamin B6, piridoksal 50 -fosfat (PLP), yang berfungsi sebagai pembawa gugus amino. Reaksi transaminasi disertai dengan interkonversi antara PLP- dan piridoksamin 50-bentuk terikat-fosfat (PMP) dari enzim. PMP mentransfer gugus amino ke α -KG diproduksinya glutamat, untuk memulihkan. Ada dua isoenzim BCAT, sitosol dan bentuk mitokondria. Gen BCAT1 mengkode sitosol BCAT (BCAT1), sedangkan gen BCAT2 mengkodekan BCAT mitokondria (BCAT2) (Bledsoe et al., 1997). Isoform mitokondria jauh lebih luas, ditemukan di otot rangka, ginjal, korteks, jantung, adiposa subkutan jaringan, lambung, usus besar, ileum, dan hati. BCAT1 dibatasi ke otak, ovarium dan plasenta (Bledsoe et al., 1997). Kedua isoform tidak hadir dalam jaringan yang sama (Sweatt et al., 2004). BCAT2 paling melimpah di otot rangka, diikuti oleh ginjal, dan paling sedikit terdapat di hati (Suryawan et al., 1998). Preferensi substrat untuk protein BCAT adalah isoleusin, leusin dan kemudian valin (Wallin et al., 1990; Hall et al., 1993; Davoodi et al., 1998). Karena rendahnya level BCAT2 di hati, BCAA sering tidak dimetabolisme di jaringan ini tetapi BCAA timbul dari transaminasi BCAA di jaringan lain perjalanan ke hati di mana mereka dapat berfungsi sebagai substrat untuk BCKDH

(Kainulainen et al., 2013). BCAT2, isoform mitokondria yang ekspresinya tinggi pada kerangka otot, jaringan di mana lebih dari setengah aktivitas seluruh tubuh BCAT2 ditemukan. (Suryawan et al., 1998).(Mann et al., 2021)

Katabolisme leusin menghasilkan asetoasetat dan asetil-KoA, isoleusin menghasilkan propionil-KoA dan asetil KoA, dan valin menghasilkan propionil-KoA. Karena tinggi konsentrasi sirkulasi BCAA, yang mungkin timbul dari gangguan katabolisme AA, telah dikaitkan dengan resistensi insulin, T2DM (Chen dan Yang, 2015), dan penyakit kardiovaskular (White and Newgard, 2019), pemahaman tentang mekanisme pengaturan katabolisme jaringan BCAA diperlukan untuk pemahaman yang lebih baik tentang penyakit ini dan bagaimana cara mengelola/mencegahnya.

Mengenai kontribusi jaringan kuantitatif untuk metabolisme BCAA, kontributor terbesar pembuangan sintesis protein isoleusin adalah hati (27%), otot rangka (24%), pankreas (24%), ginjal (9%), jaringan adiposa coklat (6%) dan jaringan lain (10%) (Neinast et al., 2018). Pankreas memiliki tingkat fraksional sintesis protein tertinggi dibandingkan dengan jaringan lain (Neinast et al., 2018), yang bisa menjelaskan mengapa merupakan kontributor utama untuk pembuangan isoleusin seluruh tubuh serta BCAA lainnya menjadi protein. Di sisi lain, otot rangka adalah penyumbang terbesar ke seluruh tubuh oksidasi BCAA (59%), diikuti jaringan adiposa coklat (19%), hati (8%), ginjal (5%), jantung (4%), dan jaringan lain (5%). Dominasi relatif otot rangka dalam katabolisme BCAA adalah terkait setidaknya sebagian dengan fakta bahwa transaminasi BCAA, merupakan langkah pertama katabolisme BCAA, terjadi sebagian besar (65%) di otot (Suryawan et al., 1998). Selain kontribusi oksidasi BCAA, metabolisme BCAA otot sangat penting dalam metabolisme AA seluruh tubuh. BCAA menurunkan amonia, melalui glutamat dehidrogenase dan glutamin reaksi sintetase, akhirnya disalurkan ke glutamin (AA dengan peran banyak pada proses vital tubuh). AMP otot, reaksi deaminase terutama selama latihan, juga sumber amonia yang dapat digunakan untuk membuat glutamin. Selain ATP yang dapat dihasilkan dari oksidasi lengkap BCAA menjadi CO₂, katabolisme BCAA otot berkontribusi pada produksi energi melalui NADH yang dihasilkan dari reaksi glutamat

dehidrogenase dan pasokan anaplerotik α -ketoglutarat ke dalam siklus TCA. Pentingnya otot rangka pada katabolisme BCAA seluruh tubuh ditekankan oleh fakta bahwa meskipun infus insulin atau penghambatan enzim BCKDH kinase yang menghambat BCKDH meningkatkan oksidasi BCAA seluruh tubuh pada hewan sehat, hal ini sebagian besar didorong oleh peningkatan oksidasi BCAA otot. Signifikansi otot lebih jelas pada keadaan resistensi insulin: pada diet tinggi lemak (HFD) pada tikus, meskipun oksidasi BCAA menurun hingga 60% di jaringan seperti hati dan jaringan adiposa, oksidasi BCAA dalam otot rangka tetap tidak berubah atau meningkat \sim 50%. (Neinast et al., 2018) (Mann et al., 2021)

2.3 Peranan BCAA Pada Ensefalopati Hepatikum

Penurunan kadar BCAA plasma dan sintesis protein terjadi pada pasien sirosis hati. Penurunan BCAA ini terjadi akibat peningkatan aktivitas kompleks branched-chain α -ketoacid dehydrogenase (BCKDH) sehingga dibutuhkan pemberian suplementasi BCAA bagi pasien sirosis. 6 bulan konsumsi BCAA harian (12,45 g setiap hari) meningkatkan skor penyakit hati dan indikator lain dari keparahan sirosis hati. Penelitian RCT oleh Marchesini et al., 2003 BCAA dapat memperbaiki skor kesehatan umum. Penelitian RCT oleh Nakaya et al., 2007, BCAA dapat memperbaiki kelelahan, dan penelitian RCT oleh Ichikawa et al., 2010, BCAA dapat memperbaiki gejala gangguan tidur. Lebih lanjut, suplementasi BCAA meningkatkan kekuatan otot (Tajiri dan Shimizu, 2013), meningkatkan metabolisme protein dan menekan gejala yang semakin memburuk (Togo et al., 2005). Selain itu, pasien dengan sirosis hati juga mengalami resistensi insulin (Kawaguchi et al., 2011). Suplemen BCAA baik intravena (Tabaru et al., 1998) dan cairan asam amino "formula hati" khusus yang berperan untuk memperbaiki ketidakseimbangan asam amino plasma adalah larutan asam amino lengkap yang tinggi BCAA (35-45%) tetapi rendah triptofan, asam amino aromatik dan belerang, dapat diberikan pada pasien sirosis dengan EH yang jelas (overt). Peran BCAA atau cairan yang mengandung BCAA telah diteliti, diantaranya penelitian RCT oleh Vilstrup et al (1990) tentang penggunaan BCAA dan glukosa pada pasien EH, menunjukkan perbaikan status cerebral dan homeostatis nitrogen pada pasien yang diberi BCAA dibanding yang di beri

glukosa saja; penelitian RCT multicenter oleh Wahren J et al (1983) tentang peran pemberian BCAA intravena pada pasien EH, menunjukkan bahwa BCAA 40 g/hari dapat mengurangi konsentrasi asam amino aromatic pada pasien EH tetapi tidak memperbaiki fungsi cerebral dan menurunkan mortalitas. Systematic review oleh Glud LL et al (2020) tentang peran BCAA pada pasien EH menyimpulkan bahwa BCAA tidak berpengaruh terhadap mortalitas, tetapi memiliki efek menguntungkan terhadap gejala klinik ensefalopati pasien.(Bischoff et al., 2020b)(Les et al., 2011)(Li et al., 2020)(Kawaguchi et al., 2013)(Luiza et al., 2021)

Pada tahun 2009, studi multisenter acak, double-blind, diterbitkan di mana pasien sirosis dengan setidaknya satu episode EH sebelum dimasukkan dalam analisis dibandingkan. Mereka menerima asupan kalori yang identik (35 kkal/kg/hari), tetapi jumlah protein yang bervariasi (1 hingga 1,2 g/kg/hari, kaya BCAA vs. 0,7 g/kg/hari) dan diikuti selama satu tahun. Kelompok yang menerima diet protein normal yang kaya BCAA menunjukkan peningkatan tes neuropsikometri dan parameter gizi, juga sebagai kecenderungan durasi EH lebih pendek. Tidak ada perbedaan ditemukan dalam kaitannya dengan kekambuhan EH (47 vs 34%; $p = 0,27$) atau dalam fungsi hati. Masyarakat Internasional untuk Ensefalopati Hepatik dan Metabolisme Nitrogen (ISHEN), baru-baru ini melakukan konsensus tentang manajemen gizi pasien dengan sirosis dan ensefalopati, di mana rekomendasi khusus suplementasi BCAA dibuat. Metaanalisis terkini dengan delapan uji coba terkontrol secara acak menunjukkan bahwa formula oral yang diperkaya BCAA meningkatkan manifestasi EH episodik.(A. Ruiz-Margáin et al., 2018)(Li et al., 2020)

2.4 Peranan Nutrisi Pada Ensefalopati Hepatikum

Pengaturan Diet

Pengaturan diet telah menunjukkan manfaat pada stadium awal dan stadium penyakit lanjut. Awalnya, pembatasan protein adalah dianggap sebagai bagian dari pengobatan standar untuk sirosis, tetapi praktik itu didasarkan pada pengamatan dan studi yang tidak terkendali dan pada gagasan bahwa protein

makanan bisa menginduksi EH. Sebelumnya disarankan bahwa protein dosis tinggi dalam makanan dapat memicu atau mengendapkan EH. Gagasan itu muncul pada tahun 1893, ketika anjing dengan pengalihan portal-kaval diberi makan makanan hewani dan mengembangkan gejala neurologis. Gejala-gejala itu kemudian membaik ketika anjing diberi diet dengan kualitas protein yang berbeda. Pada tahun 1954, Sherlock et al. pertama didemonstrasikan, pengendalian gejala EH pada pasien sirosis melalui pemberian diet rendah protein (20 g/hari). (A. Ruiz-Margáin et al., 2018)

Studi selanjutnya dengan jumlah pasien yang lebih besar menunjukkan bahwa tidak ada manfaat penting pada EH dengan membatasi jumlah protein dalam diet dan pembatasan tersebut bahkan dapat menyebabkan lebih besar degradasi protein dan komplikasi. Akibatnya, pembatasan protein tidak lagi direkomendasikan dan umumnya harus dihindari, mengingat itu dapat memperburuk status gizi, tanpa memperbaiki EH. (A. Ruiz-Margáin et al., 2018)

Kebutuhan Energi

ESPEN menunjukkan bahwa karbohidrat memasok 45 hingga 65% dari total makanan energi, dan protein yang dianjurkan adalah 1,0-1,5 g/kg/hari. Kuantitas yang tepat harus ditentukan sesuai dengan status nutrisi pasien. Rekomendasinya adalah 60-70% protein nabati dan sisanya persentase, berbasis hewani. Setelah pasokan karbohidrat dan protein terbentuk, sisa kalori disediakan dari lipid. Pada pasien dengan asites dan/atau edema, jumlah natrium harus dibatasi (<2 g/hari). Konsumsi diet serat 30 g/hari telah direkomendasikan, meningkatkan kebutuhan pasien dengan EH. ESPEN mendukung suplementasi enteral dengan formula asam amino rantai cabang (BCAA) pada pasien dengan EH, serta suplemen oral pada pasien dengan sirosis lanjut. Suplementasi dengan BCAA bisa dipertimbangkan pada anak-anak daftar tunggu untuk transplantasi hati. (A. Ruiz-Margáin et al., 2018)

Kebutuhan Cairan

Anjuran asupan cairan sesuai dengan American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), menetapkan bahwa konsumsi ideal untuk setiap orang

dewasa seharusnya 1 ml/kkal/hari. Kehilangan cairan tubuh dapat disebabkan oleh berbagai faktor (diare, luka, drainase bedah, nasogastrik saluran air, sekresi pankreas, sekresi urin, dan penggunaan diuretik). Pembatasan cairan harus dilakukan ketika ada hiponatremia (kadar natrium <120 mmol/l). (A. Ruiz-Margáin et al., 2018)

Snack Malam

Salah satu strategi yang paling banyak digunakan didukung oleh literatur adalah penambahan camilan larut malam yang mengandung karbohidrat. Studi sebelumnya telah menunjukkan metabolisme massa otot dan energi meningkat dengan memenuhi kebutuhan energi yang dibutuhkan di malam hari, yang juga meningkat karena hiperkatabolisme. Kalori berasal dari makanan ringan dapat bervariasi antara 200 dan 400 kkal dan harus mengandung karbohidrat kompleks untuk memperpanjang penyerapan pada malam hari dan mengandung serat makanan. Preferensi resep pasien juga harus dipertimbangkan untuk memastikan kepatuhan yang baik. Dalam uji klinis yang diterbitkan pada tahun 2006, efek dari konsumsi nasi seporci 200 kkal snack saat larut malam pada penderita sirosis hati menunjukkan perbaikan yang jelas pada pasien yang makan camilan larut malam diukur melalui kalorimetri tidak langsung. Strategi lain yang didukung oleh literatur, sebagai tambahan untuk camilan larut malam dengan karbohidrat kompleks, adalah resep camilan larut malam dengan BCAA. Bahkan, sebuah penelitian yang membandingkan camilan larut malam berdasarkan makanan biasa dengan camilan mengandung BCAA menunjukkan bahwa yang terakhir secara signifikan meningkatkan parameter nutrisi dan katabolik. Campuran BCAA juga meningkatkan keseimbangan nitrogen dan kadar albumin serum, dibandingkan dengan makanan isokalorik. (A. Ruiz-Margáin et al., 2018)

Formula Hiperkalori

Standar emas untuk memperkirakan kuantitas energi dikonsumsi adalah kalorimetri tidak langsung. Ketika metode itu tidak tersedia, implementasi rekomendasi ESPEN disarankan yaitu asupan kalori 30-40 kkal/kg berat badan

per hari, berdasarkan berat badan aktual pasien, dan dalam kasus asites, berdasarkan berat badan ideal pasien, atau menggunakan rumus perhitungan energi.(A. Ruiz-Margáin et al., 2018)

Ketika konsumsi makanan tidak cukup untuk mempertahankan kebutuhan energi pasien, suplementasi oral dengan formula hiperkalori atau protein tinggi diajukan. Dengan demikian, pasien dapat menerima energi yang diperlukan untuk mengatasi karakteristik keadaan katabolik penyakit. Suplementasi dengan formula BCAA dilaporkan menjadi yang paling berguna dalam meningkatkan status gizi dan komplikasi terkait, seperti EH, fisik, mental, kelelahan, dan fungsi sistem kekebalan tubuh.

Beberapa penulis telah menyarankan nutrisi enteral lebih efisien daripada diet oral pada pasien sirosis, bahkan ketika pasien mentolerir diet oral. Namun demikian, baru-baru ini studi yang termasuk pasien rawat inap dengan hepatitis alkohol tidak dapat menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup pada pasien yang menerima nutrisi enteral intensif, dibandingkan dengan mereka yang menerima diet oral konvensional. Nutrisi enteral tidak dianjurkan di luar indikasi konvensional karena risiko yang dilaporkan, seperti pneumonia aspirasi.(A. Ruiz-Margáin et al., 2018)

2.5 Peranan BCAA Pada Komplikasi Sirosis Hepatis Lainnya

a. Malnutrition

Efek ganda dari diet tinggi protein dan tinggi serat plus suplementasi BCAA sebelumnya dievaluasi, membandingkannya dengan hanya diet tinggi protein dan serat tinggi. Diet tinggi protein dan tinggi serat terdiri dari 1,2 g/kg/hari protein dan 30 g/hari serat. Kelompok intervensi menerima 110 g/hari suplementasi BCAA selama satu periode dari 6 bulan. Pada akhir penelitian, pasien di kelompok intervensi menerima diet ditambah BCAA memiliki peningkatan massa otot dan penurunan massa lemak.

b. Asites

Hipoalbuminemia berhubungan langsung dengan perkembangan dan persistensi asites pada pasien dengan CL. Asites menginduksi distensi abdomen dan anoreksia, serta hipoalbuminemia. Agen diuretik dan infus albumin saat ini merupakan satu-satunya pengobatan paliatif untuk asites. Suplementasi BCAA melengkapi sintesis albumin melalui peningkatan rasio BCAA terhadap AAA. Selain itu, BCAA mengaktifkan target mamalia jalur rapamycin (mTOR) dengan peningkatan sintesis protein. Beberapa studi yang dijelaskan sebelumnya mendukung perbaikan hipoalbuminemia melalui suplementasi BCAA. Menariknya, karena beberapa pasien menunjukkan tidak ada peningkatan albumin serum setelah suplementasi dengan BCAA, satu studi mengevaluasi kemungkinan faktor yang terlibat, seperti konsumsi makanan dan karakteristik dasar dari pasien. Para penulis melaporkan bahwa terus menerus penggunaan BCAA secara signifikan mengurangi kejadian asites dan edema, bahkan pada pasien yang albumin serumnya tidak menanggapi pengobatan dengan BCAA. (A. Ruiz-Margáin et al., 2018)

c. QOL

Kualitas hidup didefinisikan oleh WHO sebagai persepsi "individu' tentang posisi mereka dalam kehidupan di konteks budaya dan sistem nilai di mana mereka hidup dan dalam kaitannya dengan tujuan mereka, harapan, standar dan kekhawatiran". Suplementasi dengan BCAA telah terbukti berbeda uji coba terkontrol secara acak untuk meningkatkan persepsi umum tentang kesehatan yang diukur dengan menggunakan kuesioner SF-36, dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kemungkinan mekanisme melalui mana suplementasi BCAA dapat meningkatkan kualitas hidup adalah bahwa peningkatan aliran darah otak membantu melawan kelelahan, keseimbangan dan gangguan tidur. Penggunaan BCAA sebagai suplemen nutrisi adalah pilihan terbaik yang tersedia pada pasien yang tidak mencapai kebutuhan kalori melalui diet, atau sebagai coadjuvant dalam pengobatan komplikasi karakteristik dari penyakit. (A. Ruiz-Margáin et al., 2018)

2.6 Mortalitas Pasien Sirosis Hepatis dengan EH

Mortalitas pasien sirosis tergantung ada tidaknya komplikasi sirosis. Pasien sirosis kompensata mempunyai harapan hidup lebih lama, bila tidak berkembang menjadi sirosis dekompensata. Kelangsungan hidup rata-rata pasien dengan sirosis kompensata 9 tahun lebih lama dari pada pasien sirosis dekompensata.(Nusrat et al., 2014)

Prognosis sirosis hati sangat bervariasi dan dipengaruhi oleh beberapa faktor meliputi etiologi, beratnya kerusakan hati, komplikasi, dan penyakit penyerta lainnya. Klasifikasi Child-Pugh banyak digunakan untuk menilai prognosis dan kelangsungan hidup pasien sirosis hati yang akan menjalani operasi.(Peng et al., 2016)

Sindrom dekompensasi akut sirosis yang terkait dengan kegagalan organ hati dan ekstrahepatik yang mengkondisikan tingkat kematian jangka pendek yang tinggi (30-40% pada 28 hari). Entitas ini muncul terutama pada pasien dengan sirosis etiologi alkoholik dan faktor pemicu yang paling sering adalah infeksi.(Arroyo et al., 2015)

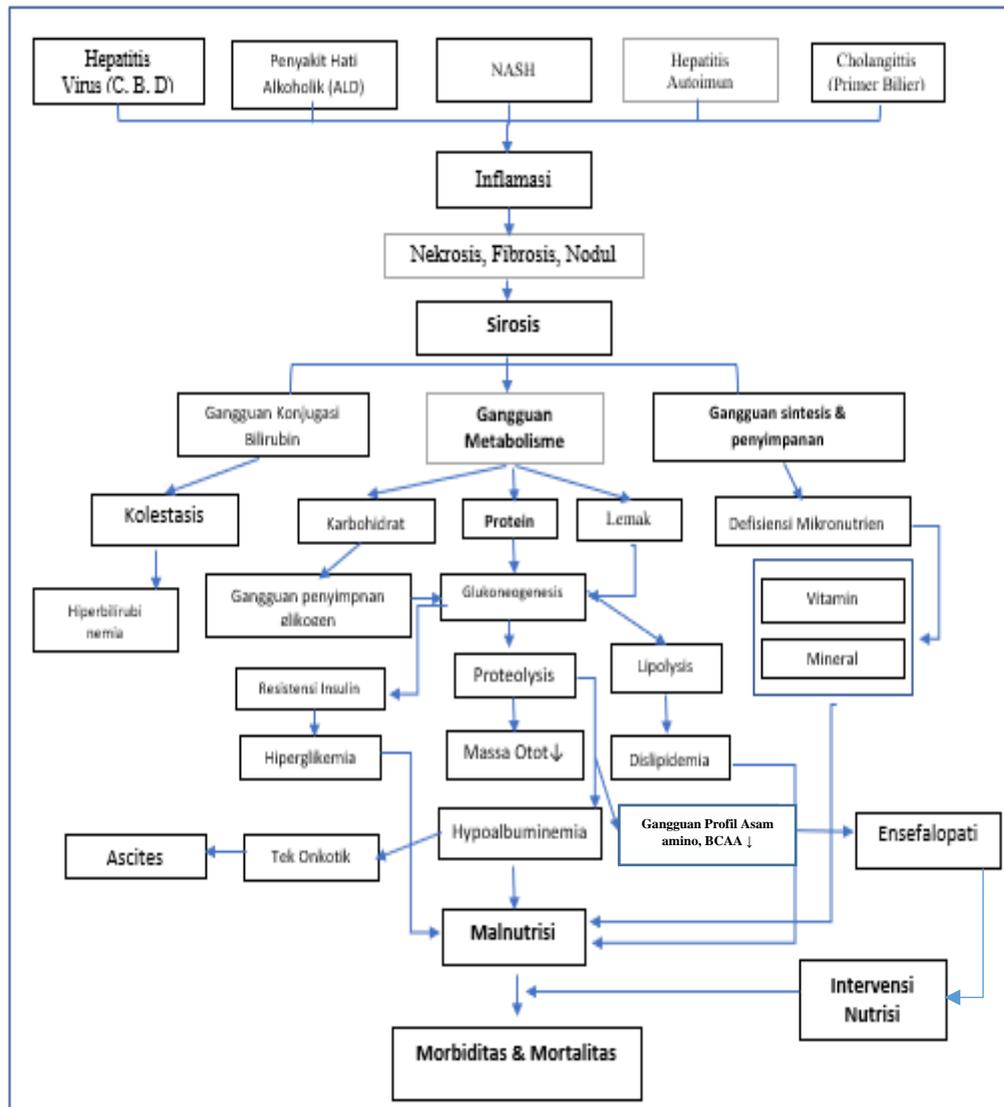
EH merupakan salah satu komplikasi sirosis hati yang paling parah dan dapat berakibat fatal. Perkembangan EH menurunkan kelangsungan hidup pada pasien dengan sirosis independen dari model untuk skor penyakit hati stadium akhir (MELD). Skor yang dihitung berdasarkan fungsi ginjal (kreatinin) \pm natrium serum [bila menggunakan natrium MELD]), hati (bilirubin total), dan jalur koagulasi ekstrinsik (rasio normalisasi internasional), yang bertindak sebagai skala objektif keparahan penyakit dan memprediksi risiko kematian 3 bulan. Kelangsungan hidup kumulatif pada 1 dan 3 tahun pada pasien sirosis yang telah mengalami episode EH pertama telah dilaporkan masing-masing sebesar 42% dan 23%. Selanjutnya, EH derajat 3-4 dikaitkan dengan rawat inap yang lebih tinggi dan mortalitas 30 hari pada pasien sirosis yang tidak bergantung pada kegagalan organ lainnya. Demikian pula, pada pasien sirosis yang menunggu transplantasi hati, mortalitas 90 hari adalah 66% lebih tinggi pada pasien dengan EH derajat 3-4

dibandingkan dengan pasien tanpa episode EH. Bahkan setelah transplantasi hati, pasien sirosis dengan EH derajat 3-4 memiliki tingkat kelangsungan hidup 1 tahun dan 5 tahun yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki EH sebelum transplantasi hati. (Fallahzadeh et al., 2019)

Studi epidemiologis menunjukkan bahwa tingkat kelangsungan hidup dalam 1 dan 3 tahun di antara pasien sirosis dengan EH adalah 42% dan 23%. Bahkan studi terbaru menunjukkan bahwa angka kematian dalam 28, 90 dan 365 hari pada pasien sirosis dengan EH lebih tinggi dibandingkan dengan sirosis non-ensefalopati dekompensasi. Dalam sebuah studi oleh Ventura-Cots et al terungkap bahwa tidak hanya ada atau tidak adanya EH dapat meningkatkan risiko kematian selama rawat inap, tetapi juga durasi EH dapat mempengaruhi risiko kematian. Penelitian Niko Darnindro et al, pada tahun 2019 di Bagian Penyakit Dalam RS Fatmawati Jakarta, melaporkan bahwa lama EH tidak menentukan angka kematian selama rawat inap, tetapi lama EH berhubungan dengan lama rawat inap walaupun secara statistik tidak bermakna. Penelitian oleh Ventura-cots et al, melaporkan tingkat kelangsungan hidup berbeda secara signifikan, dengan persentase yang lebih rendah ditemukan pada kelompok EH > 48 jam.(Darnindro et al., 2021)

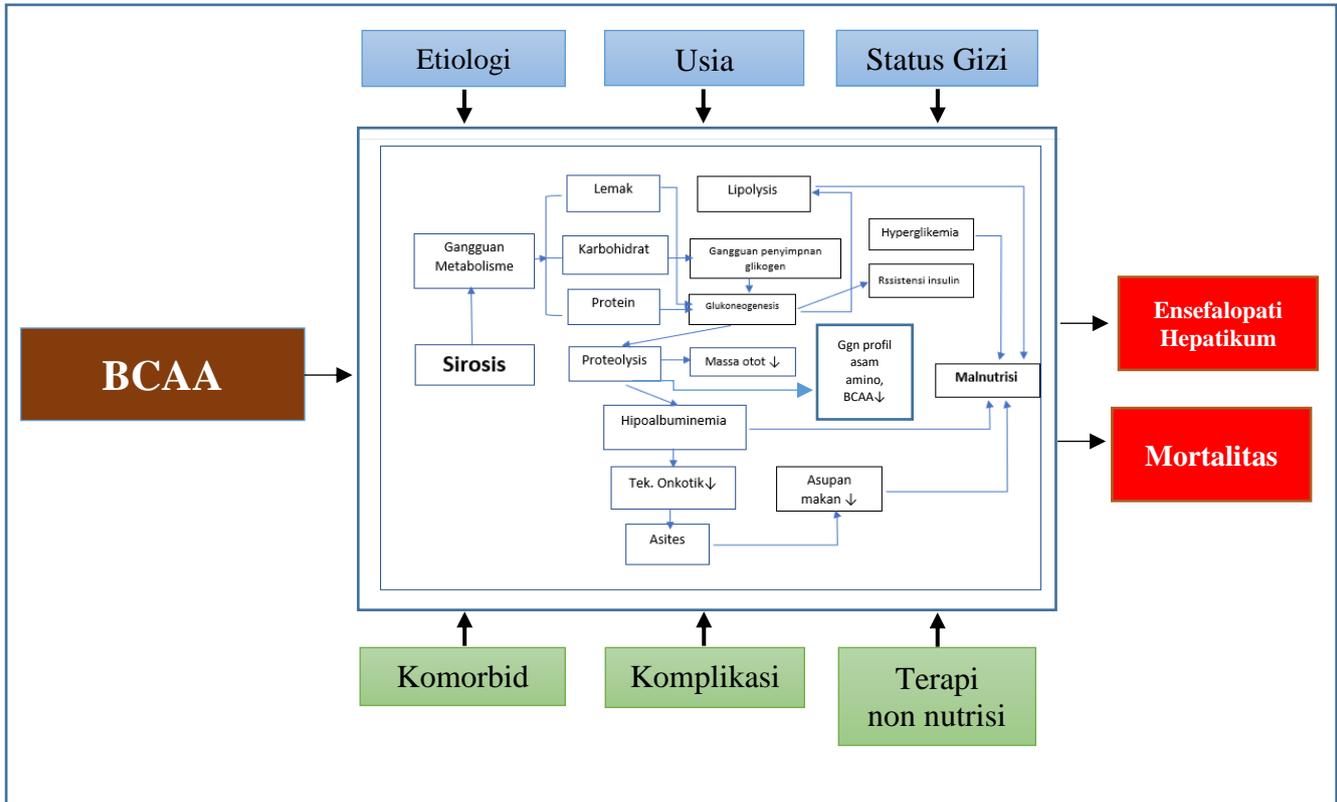
BAB III KERANGKA PENELITIAN

3.1. Kerangka Teori



Gambar 5 Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 6 Kerangka Konsep

Keterangan:

- Variabel bebas
- Variabel Antara
- Variabel terikat
- Variabel Perancu
- Variabel kendali

3.3. Hipotesis Penelitian

1. Semakin tinggi asupan BCAA semakin kecil grade ensefalopati hepatikum (EH) pasien sirosis hepatis yang dirawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Semakin tinggi asupan BCAA, semakin rendah mortalitas pasien sirosis hepatis yang dirawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.