

**Evidence Based Case Report**

**Probiotik Sebagai Terapi Profilaksis pada Ensefalopati  
Hepatikum**



Yoppi Kencana

1306399866

**Supervisor:**

**Dr. dr. Andri Sanityoso, SpPD-KGEH**

**Divisi Hepatologi  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM  
Jakarta  
Juni 2015**

## **PENDAHULUAN**

Ensefalopati hepatic (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. Diperkirakan EH overt terjadi pada sekitar 30-45% pasien-pasien sirosis, dimana frekuensi dan beratnya EH berkorelasi dengan peningkatan risiko kematian pada pasien-pasien sirosis.<sup>1,2</sup>

Meskipun etiologi dan pathogenesis EH sangat kompleks, namun amonia memiliki peran yang cukup vital dan penting., diperkirakan peningkatan amonia darah terjadi pada 90% pasien sirosis yang mengalami EH. Amonia diproduksi oleh enterosit saluran cerna dari glutamine dan juga oleh hasil katabolisme bakteri kolon, yang kemudian diserap oleh epitel usus, amonia kemudian dilepaskan ke vena porta, untuk kemudian diproses di hati untuk dirubah menjadi urea dan selanjutnya diekskresikan melalui urine. Flora normal usus juga memproduksi toksin seperti benzodiazepine-like substance dan mercaptan yang dapat memperburuk kondisi EH dengan meningkatkan toksisitas dari amonia.<sup>1,3,4</sup>

Berdasarkan penjelasan diatas, jelas peran amonia sangat penting dalam patofisiologi EH, maka banyak strategi terapi EH yang bertujuan menurunkan kadar amonia dalam darah sehingga diharapkan dapat memperbaiki kondisi EH. Diantaranya adalah mengurangi pemakaian zat yang dapat meningkatkan kadar amonia, mengurangi produksi amonia secara langsung, dan meningkatkan ekskresi amonia. Selain dengan restriksi intake protein dan pemberian antibiotic serta disakarida tidak diserap (laktulax), penggunaan probiotik/prebiotik untuk mempengaruhi flora normal usus sehingga mengurangi produksi amonia cukup mendapat perhatian dalam manajemen EH.<sup>1,2,3</sup> Banyak studi sudah dilakukan untuk menilai efek terapi probiotik pada pasien EH, satu meta-analisis menyimpulkan bahwa pemberian probiotik atau synbiotik cukup efektif untuk mengobati EH pada pasien-pasien sirosis hepatis.<sup>4</sup>

## **ILUSTRASI KASUS**

### **2.1. Ilustrasi kasus**

Pasien adalah seorang laki-laki usia 30 tahun, datang dengan keluhan utama penurunan kesadaran sejak 1 hari SMRS. Dari alloanamnesa kakak pasien, sejak 3 hari SMRS pasien tampak lemas, cenderung tidur, demam tidak ada, ada mual namun tidak muntah, pasien masih

bias makan 2-3 sendok, batuk maupun sesak nafas tidak ada, pasien juga mengeluh nyeri pada perut kanan atasnya disertai muncul benjolan pada perut kanan atasnya. 2 hari SMRS pasien mengeluh buang air besar kehitaman, muntah darah/kehitaman tidak ada, demam mulai ada tidak terlalu tinggi. 1 hari SMRS pasien mulai tampak gelisah, tidak dapat diajak berkomunikasi, dan cenderung mengamuk, sehingga pasien dibawa ke IGD RS. Dharmais. Keluhan timbul benjolan dan nyeri pada perut kanan atas sebenarnya sudah dirasakan oleh pasien sejak 1 bulan SMRS, dan sudah dilakukan USG abdomen di RS Islam Jakarta dikatakan ada tumor di hati. Pasien dirujuk ke RSCM, namun karena belum ada BPJS pasien menunggu pengurusan BPJS terlebih dahulu.

Dari pemeriksaan fisik didapatkan kontak tidak adekuat, selang NGT jernih tidak tampak cairan residu. Kesadaran somnolen, GCS E3M5V4. Tekanan Darah 130/80, nadi 130x/mnt, suhu 37,1 C, respirasi 20x/mnt. Konjungtiva pucat, sclera subikterik. Dari pemeriksaan abdomen didapatkan perut agak buncit, hepar membesar 3 jari BAC, keras, tepi tumpul, permukaan rata, nyeri tekan tidak dapat dinilai, shifting dullness tidak ada. Pemeriksaan colok dubur didapatkan feses kehitaman, darah dan lender tidak ada. Pemeriksaan fisik lain dalam batas normal.

Hasil laboratorium pada saat awal masuk (14/06/2015) menunjukkan anemia dan leukositosis dengan Hb 5,8 gr/dL; Ht 18,3%; leukosit 16.130/ $\mu$ l; trombosit 318.000/ $\mu$ l. Hipoalbumin dengan rasio albumin globulin terbalik, protein total 6,1 g/dL; albumin 2,2 g/dL, globulin 3,9 g/dL. Bilirubin Total 3,3 mg/dL, direk 2,83 mg/dL; indirek 0,47 mg/dL. Peningkatan transaminase dengan SGOT 913 U/l; SGPT 129 U/l. Ureum 89mg/dL; kreatinin 0,65 mg/dL. Gula darah sewaktu 74 mg/dL; natrium 135 mmol/L; kalium 5,3 mmol/L; klorida 98 mmol/L dan kalsium 7,8 mg/dL. Hasil laboratorium post transfusi PRC 500 cc tidak menunjukkan perubahan Hb 5,9 gr/dL; Ht 18,6%; leukosit 17.080/ $\mu$ l; trombosit 264.000/ $\mu$ l. D-Dimer 5370; PT 23,2/13,7 (1,69 x kontrol); APTT 41,5/32,9 (1,26 x kontrol); fibrinogen 113; CHE 1669; SGOT 629; SGPT 124; ALP 199; HbsAg Reaktif; Anti HCV non reaktif; AFP 100.999. Hasil USG di RS Islam menunjukkan Nodul hati tunggal dengan ukuran diameter 10 cm curiga hepatoma.

Pasien didiagnosis dengan penurunan kesadaran e.c ensefalopati hepaticum grade III, anemia gravis e.c perdarahan saluran cerna, sirosis hepatis child pugh C e.c Hepatitis B dengan melena aktif, peningkatan transaminase curiga akut on chronic liver failure. Pasien kami berikan terapi IVFD comafusin hepar 500cc: D5% 500 cc 1:1/24 jam; drip somatostatin 3 mg/12 jam;

hepamerz 4 ampul dalam D5% 250 cc; laktulax 3 x 15 cc PO; cefotaxim 3 x 1 gr IV; paracetamol 3 x 500 mg PO; vitamin k 3 x 10 mg IV, transfuse PRC 1000 cc.

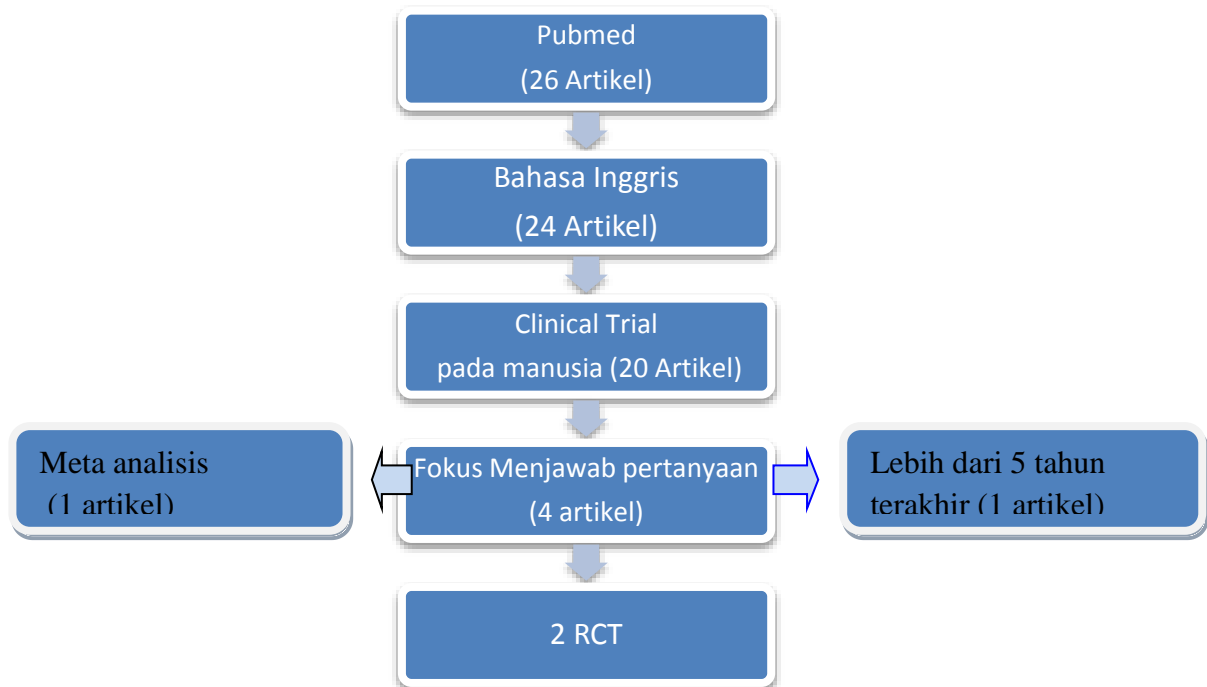
Kesadaran pasien membaik setelah 2 hari perawatan demam tidak ada, nyeri berkurang, namun pasien masih merasa lemas. Pasien kemudian kami rencanakan untuk dilakukan endoskopi, namun pasien menolak dan ingin pulang atas permintaan sendiri karena alasan biaya.

## **2.2. Pertanyaan klinis**

Kami mempertanyakan apakah terapi probiotik dapat mencegah timbulnya ensefalopati hepatikum pada pasien sirosis hepatis. Untuk menjawab masalah tersebut kami memformulasikan suatu pertanyaan klinis “Pada pasien [sirosis hepatis], seberapa efektif [probiotik] dibandingkan dengan [placebo] dalam mencegah kejadian [ensefalopati hepatikum]?”

## **METODE**

Penelusuran literature menggunakan PUBMED, pada tanggal 15 Juni 2015 dengan kata kunci “((((hepatic encephalopathy) OR Minimal Hepatic Encephalopathy) AND probiotic) AND placebo) AND Treatment) OR Prophylaxis”, diperoleh 26 publikasi. Dari 26 publikasi didapatkan 24 publikasi berupa bahasa inggris. Dari 24 publikasi, didapatkan 20 berupa *clinical trial* pada manusia. Dari 20 artikel yang ada, yang fokus menjawab pertanyaan 4 artikel, dimana satu artikel memiliki tahun publikasi lebih dari 5 tahun yang lalu dan satu artikel dalam bentuk meta analisis, sehingga yang terseleksi dalam EBCR ini ada 2 artikel. Dua artikel tersebut adalah artikel *Randomized control trial* yang ditulis oleh Lunia et al. dan Agrawal et al.



**Gambar 1. Flowchart pencarian jurnal**

## TELAAH STUDI

Studi	Lunia et al	Agrawal et al
Judul	Probiotics Prevent Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis: A Randomized Controlled Trial	Secondary Prophylaxis of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: An Open-Label, Randomized Controlled Trial of Lactulose, Probiotics, and No Therapy
Penulis	Manish Kumar Lunia, Barjesh Chander Sharma, Praveen Sharma, Sanjeev Sachdeva, and Siddharth Srivastava	Amit Agrawal, Barjesh Chander Sharma, Praveen Sharma, Shiv Kumar Sarin
Publikasi	Clinical Gastroenterology and Hepatology 2014;12:1003–1008	Am J Gastroenterol 2012; 107:1043-1050;doi :10.1038/ajg.2012.113; published online 19 June 2012
Waktu penelitian	Januari 2012 – Maret 2013	Oktober 2008 – Desember 2009
Jumlah Sampel	235	160

Pasien	Sirosis hepatitis	Sirosis hepatitis dan baru sembuh dari ensefalopati hepatikum
Kriteria Eksklusi	Pernah menggunakan laktulosa atau alkohol dalam 4-6 minggu terakhir, mendapat terapi pencegahan SBP, TIPS atau Operasi Shunt, penyakit komorbid yang signifikan seperti penyakit jantung, pernafasan, dan gagal ginjal, atau penyakit neurologis lainnya seperti Alzheimer, Parkinson, dan non hepatic metabolic ensefalopati, Hepatocellular Carcinoma, penggunaan obat psikoaktif,	Pernah menggunakan laktulosa atau alkohol dalam 6 minggu terakhir, mendapat terapi pencegahan SBP, TIPS atau Operasi Shunt, penyakit komorbid yang signifikan seperti penyakit jantung, pernafasan, dan gagal ginjal, atau penyakit neurologis lainnya seperti Alzheimer, Parkinson, dan non hepatic metabolic ensefalopati, Hepatocellular Carcinoma, penggunaan obat psikoaktif,
Intervensi	Probiotik ( <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , dan <i>S. thermophilus</i> ) 110 milyar colony-forming units 3 x 1 kapsul sehari selama 3 bulan	Kapsul probiotik ( <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , dan <i>L. delbrueckii subsp bulgaricus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>S. salivarius</i> ) 3 x 1 selama 12 bulan
Perbandingan	No Therapy	<ul style="list-style-type: none"> <li>No Therapy</li> <li>Laktulosa 30-60 ml dosis terbagi 2-3 kali sehari selama 12 bulan</li> </ul>
Keluaran	<i>arterial ammonia</i> , <i>Small Intestinal Bowel Overgrowth and Orocaecal Transit time</i> ; peningkatan <i>psychometric hepatic encephalopathy scores</i> ; dan peningkatan CFF score, kejadian ensefalopati hepatikum <i>overt</i>	<i>arterial ammonia</i> ; peningkatan <i>psychometric hepatic encephalopathy scores</i> ; dan peningkatan CFF score, rekurensi ensefalopati hepatikum <i>overt</i>

Tabel 1. Perbandingan dua artikel

Studi	Lunia et al	Agrawal et al
Randomisasi	<b>Ya</b>	<b>Ya</b>
Kesamaan kelompok pada awal percobaan	<b>Ya</b>	<b>Ya</b>
Persamaan Perlakuan	<b>Ya</b>	<b>Ya</b>
Drop Out	<b>11 orang</b>	<b>38 orang</b>
Double Blind	<b>Tidak</b>	<b>Tidak</b>

Tabel 2. Penilaian Validitas

Studi	Lumia et al	Agrawal et al
Significance (p Value)	Bermakna dalam mencegah timbulnya EH overt (15,1% vs 25,7% p = 0,04), absolute risk reduction (ARR) 23.8% (95% CI, 5.4%–42.2%). Number needed to treat (NNT) was 4.2 (95% CI, 2.4–18.4). Artinya diperlukan 4 pasien sirosis dengan EH minimal yang diterapi dengan probiotik untuk mencegah timbulnya EH overt. Bermakna juga (P<0,05) dalam menurunkan arterial amonia, SIBO, OCTT, PHES, CFF, EH minimal	Bermakna sebagai <i>secondary prophylaxis</i> untuk mencegah EH overt pada terapi laktulosa (26,2% vs 56,9% p=0,001) dan probiotik dibanding no therapy (34,4% vs 56,9% p=0,02) Bermakna juga dalam menurunkan kadar arterial amonia pada grup laktulosa (p=0,03) dan probiotik (p=0,04)

Tabel 3. Penilaian Kepentingan

Studi	Takuma et al	Riggio et al
Kesamaan karakteristik pasien	<b>Ya</b>	<b>Ya</b>
Keterjangkauan terapi	<b>Ya</b>	<b>Ya</b>
Keuntungan lebih besar dari kerugian	<b>Ya</b>	<b>Ya</b>

Tabel 4. Penilaian Aplikasi

## DISKUSI

Ensefalopati hepatikum (EH) adalah suatu komplikasi serius akibat penyakit hati namun reversibel dengan spectrum kelainan neuropsikiatrik dan gangguan motorik yang luas mulai dari gangguan kognitif yang ringan hingga koma atau kematian.<sup>2, 5, 6</sup> EH overt diperkirakan terjadi pada 30-45% pasien dengan sirosis hepatis, Bustamante et al melaporkan 1 tahun survival 42% dan 23% pada 3 tahun pada follow up pasien sirosis sejak episode pertama ensefalopati hepatikum, hal ini juga dipengaruhi oleh kekerapan dan beratnya gejala EH yang muncul. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) biasa terjadi pada pasien sirosis hepatis akibat sistemik endotoksemia. Banyak penelitian menunjukkan dismotilitas usus halus pada pasien sirosis hepatis, yang dapat meningkatkan pertumbuhan bakteri patogen dan peningkatan penyerapan toksin usus, dengan demikian dapat disimpulkan terdapat korelasi antara SIBO dan Orocaecal Transit Time (OCTT) dengan kejadian EH. Maka muncul hipotesis bahwa probiotik dapat menghambat proses yang terjadi diatas dengan cara menghambat pertumbuhan dan kerja bakteri penghasil urea, sehingga dapat menghambat perkembangan EH.<sup>2</sup>

Tujuan utama dari pengobatan EH adalah mengidentifikasi dan mengobati faktor presipitasi EH. Sebagian besar obat yang digunakan untuk menangani EH saat ini bekerja dengan mengurangi atau mengeliminasi peningkatan kadar amonia dalam darah. Pengobatan untuk mencegah timbulnya EH pada pasien sirosis yang belum pernah mengalami EH disebut sebagai *primary prophylaxis*, sedangkan pengobatan untuk mencegah timbulnya rekurensi EH disebut sebagai *secondary prophylaxis*.<sup>1, 2, 5</sup>

Hingga saat ini Laktulosa merupakan terapi utama dalam pengobatan dan pencegahan timbulnya EH, efikasinya sudah terbukti efektif baik sebagai *primary* maupun *secondary prophylaxis*, namun dalam penggunaannya dapat menimbulkan efek samping diare, perut kembung, dan susah buang angin (*flatus*) terutama bila digunakan untuk jangka panjang.<sup>1, 2</sup>

Probiotik mempengaruhi flora normal usus, sehingga menurunkan produksi amonia. Banyak studi menunjukkan probiotik efektif menghambat timbulnya EH minimal pada 35-60% pasien sirosis dan mencegah rekurensi dari EH. Probiotik dapat digunakan sebagai terapi jangka panjang tanpa efek samping yang membahayakan. Probiotik bekerja dengan mengurangi kadar amonia di vena porta, menurunkan aktivitas bakteri penghasil urea di usus, mengurangi absorpsi amonia dan pH usus dan meningkatkan status nutrisi pada epitel usus, sehingga mengurangi permeabilitas dan mengurangi reaksi inflamasi dan stress oksidatif pada sel-sel hati, sehingga



dapat meningkatkan clearance amonia di hati. Probiotik cukup efektif untuk pencegahan rekurensi timbulnya EH, namun sebagai primary prophylaxis belum ada data.<sup>2,5</sup>

Pada penelitian Lunia et al terdapat 290 pasien dengan sirosis hepatis yang kemudian dimasukan dalam criteria eksklusi sehingga didapatkan 160 pasien yang diikutsertakan dalam penelitian, yang kemudian dilakukan randomisasi pada 2 grup yaitu grup treatment 86 pasien dan grup control 74 pasien dengan berbagai macam karakteristik seperti tercantum pada table 5.

Parameters	Group 1 (n = 86)	Group 2 (n = 74)	P value
Age, y	48.5 ± 10.5	49.4 ± 11.5	.89
Male:female ratio	52:34	44:30	.35
Etiology, n (%)			
Alcohol	42 (48.8)	40 (54.1)	NS
HBV	18 (20.9)	13 (17.6)	
HCV	6 (7)	5 (6.8)	
Cryptogenic	15 (17.4)	13 (17.6)	
Other	5 (5.8)	3 (4.1)	
CTP class, A:B:C	16:26:44	9:25:40	.76
CTP score	9.78 ± 2.53	9.68 ± 3.16	.78
MELD score	19.85 ± 5.18	18.94 ± 6.24	.80
Bilirubin level, mg%	2.3 ± 1.8	2.6 ± 1.7	.63
AST level, IU/L	59.3 ± 28.4	52.8 ± 25.9	.56
ALT level, IU/L	61.9 ± 31.2	56.2 ± 27.8	.72
Na level, mmol/L	132.7 ± 4.2	134.9 ± 3.7	.51
Art ammonia, μmol/L	74.3 ± 18.6	78.4 ± 15.6	.41
CFF, Hz	40.4 ± 8.8	41.8 ± 9.9	.88
PHES	-5.4 ± 3.6	-5.6 ± 3.5	.55
MHE, n (%)	42 (48.8)	33 (44.6)	.76

ALT, alanine aminotransferase; Art, arterial; AST, aspartate aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; K, serum potassium; Na, serum sodium.

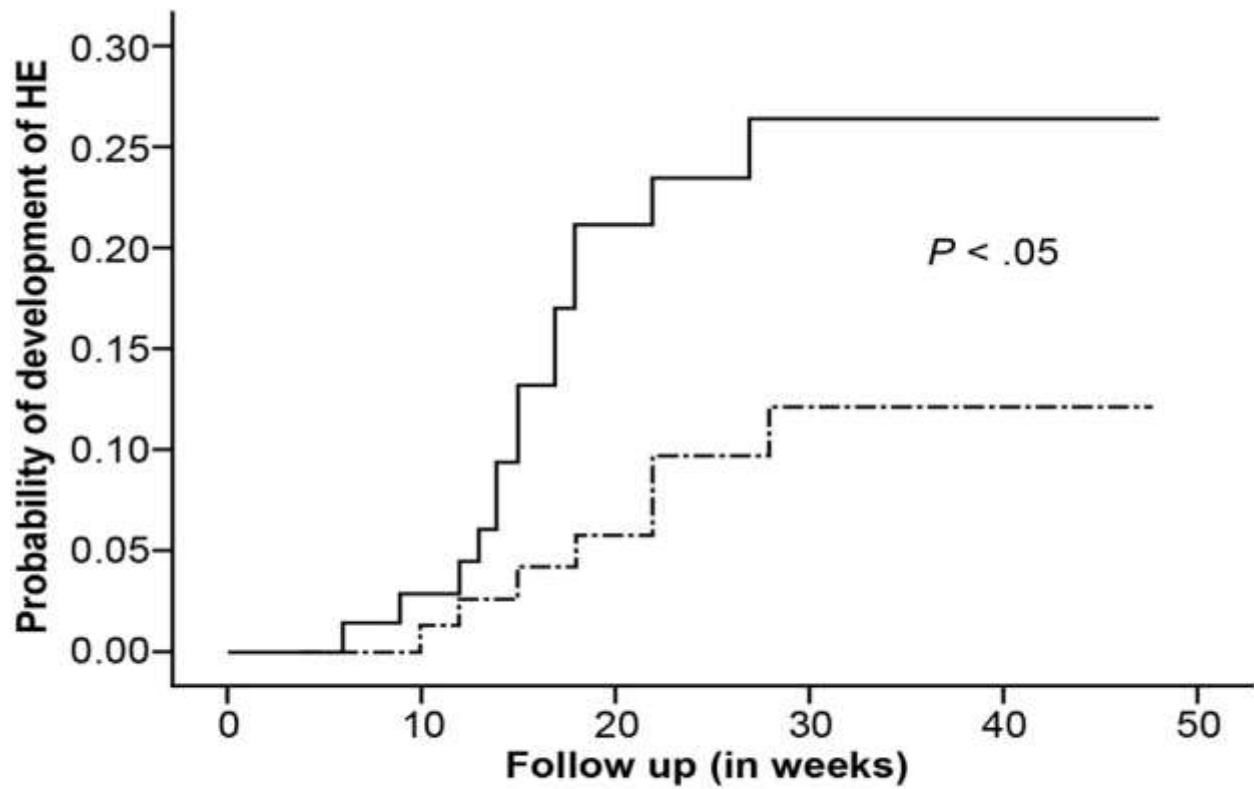
Tabel 5. Karakteristik awal pasien pada penelitian Lunia et al<sup>2</sup>

Setelah 3 bulan treatment dilakukan evaluasi terhadap kedua grup dan didapatkan perbaikan yang signifikan pada grup treatment dalam hal arterial amonia, OCTT,PHES dan CFF sepeti terlihat pada table 6.

Parameters	Group 1		P	Group 2		P
	Baseline (n = 86)	3 months (n = 76)		Baseline (n = 74)	3 months (n = 62)	
Arterial ammonia, $\mu\text{mol/L}$	74.3 $\pm$ 18.6	61.2 $\pm$ 15.2	.04	78.4 $\pm$ 15.6	81.3 $\pm$ 17.8	.88
SIBO, n (%)	33 (38.4)	14 (17.7)	.006	26 (35.1)	21 (33.9)	.91
OCTT, min	138.6 $\pm$ 22.9	112.3 $\pm$ 18.8	.05	145.6 $\pm$ 21.2	141.7 $\pm$ 21.4	.85
PHES	-5.6 $\pm$ 3.6	-2.2 $\pm$ 1.9	.01	-5.3 $\pm$ 3.1	-5.1 $\pm$ 2.9	.76
CFF, Hz	40.4 $\pm$ 8.8	49.9 $\pm$ 10.4	.02	41.8 $\pm$ 9.9	39.2 $\pm$ 13.1	.62
MHE, n (%)	42 (48.8)	18 (22.8)	.001	33 (44.6)	25 (40.3)	.74

Tabel 6. Evaluasi parameter setelah 3 bulan treatment (Lunia et al)<sup>2</sup>

Dari 160 pasien dalam penelitian 21 pasien mengalami EH overt setelah 3 bulan follow up, 7 dari grup treatment dan 14 dari grup control. Tingkat kejadian EH lebih tinggi pada pasien dengan Child Pugh B atau C dibanding Child Pugh A (Child B vs Child A,  $P < .05$ ; Child C vs Child A,  $P < .01$ ), namun sebaliknya tidak ada perbedaan bermakna antara Child Pugh B dan C ( $P=0,36$ ). Pada pasien dengan EH minimal Absolute Risk Reduction (ARR) adalah 23,8% dan Number Needed to Treat (NNT) 4,2. Ini artinya diperlukan 4 pasien sirosis dengan EH minimal yang diterapi dengan probiotik untuk mencegah timbulnya 1 kejadian EH overt, namun pada pasien tanpa EH minimal ARR 7,8% dan NNT 12,8%. Pada analisis Kaplan-Meier tampak probabilitas terjadinya EH pada grup treatment lebih rendah dengan Hazard Ratio terjadinya EH pada grup control dibanding treatment adalah 2,1. Dari 21 pasien yang mengalami EH overt, 15 pasien sudah terdapat EH minimal sebelumnya, yaitu 4 dari grup treatment dan 11 dari grup control, dimana dengan menggunakan analisis multivariat terlihat signifikansi kejadian EH overt dengan adanya EH minimal, Child Pugh Score, SIBO sebelumnya.<sup>2</sup>



<b>Group 1</b>	86	76	69	51	41	32
<b>Group 2</b>	74	64	58	44	38	29

Garis terang : Grup treatment; garis putus-putus : Grup kontrol

Gambar 1. Probabilitas kejadian Ensefalopati Hepatikum (Lunia et al)<sup>2</sup>

Parameter	aOR	95% CI	P value
MHE	3.1	1.32–13.21	.016
CTP score	1.6	1.05–2.03	.029
SIBO	2.1	1.11–7.45	.012
OCTT	1.01	0.72–1.12	.221
CFF	1.44	0.67–1.28	.541

aOR, adjusted odds ratio.

Gambar 2. Analisis Multivariat untuk kejadian EH (Lunia et al)<sup>2</sup>

Precipitating factors	Group 1	Group 2	<i>P</i> value
Variceal bleed	2	3	.67
SBP	1	4	.21
Constipation	3	3	.91
UTI	1	2	.78
Pneumonia	0	2	.88

SBP, spontaneous bacterial peritonitis; UTI, urinary tract infection.

Tabel 7. Faktor presipitasi yang menimbulkan EH overt (Lunia et al)<sup>2</sup>

Dari penelitian Lunia et al didapatkan angka kejadian EH overt lebih rendah pada pasien yang mendapat terapi profilaksis probiotik dibanding yang tidak mendapat terapi profilaksis. Probiotik juga secara signifikan efektif memperbaiki PHES, CFF, SIBO dan arterial amonia. Hasil studi ini juga didukung oleh studi-studi lain yang sudah dilakukan sebelumnya oleh Agrawal et al, Mittal et al, Liu et al dan Malaguarnera et al. Penelitian ini menyimpulkan bahwa EH minimal, CTP score dan SIBO berhubungan dengan kejadian EH overt dan probiotik efektif sebagai primary prophylaksis untuk mencegah EH.<sup>1,2</sup>

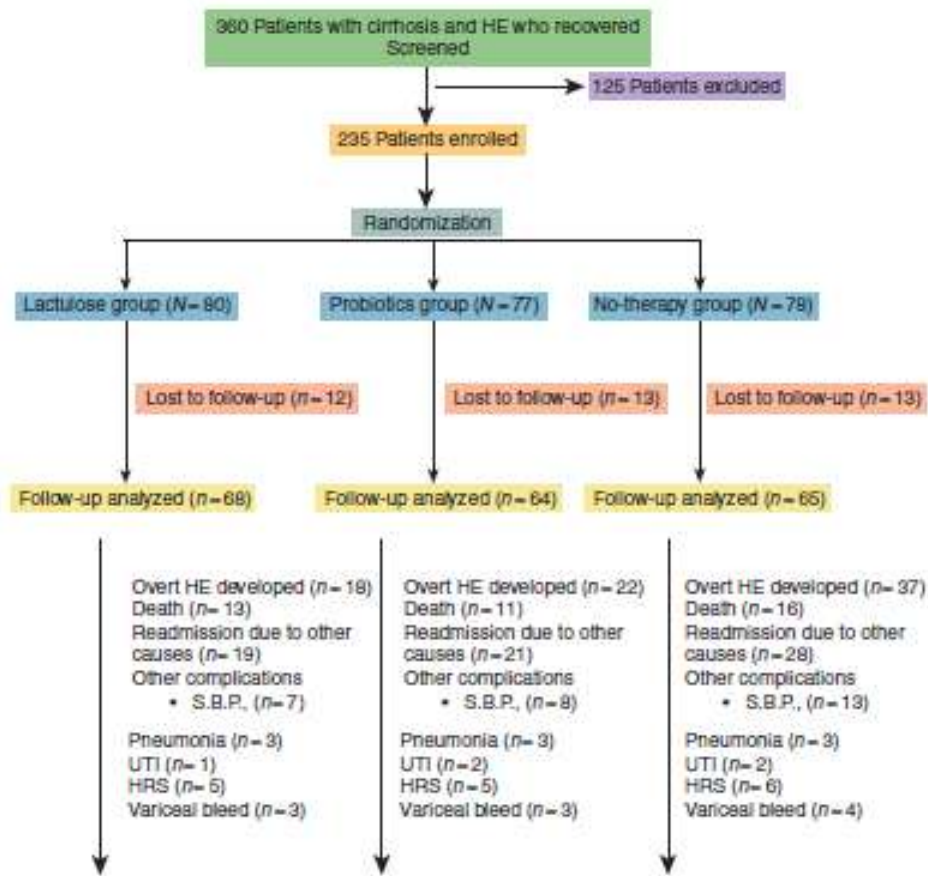
Pada penelitian Agrawal et al, dilakukan skrining pada 360 pasien sirosis hepatis yang baru saja sembuh dari EH sehingga didapatkan 235 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik demografi dan klinik dari 235 pasien tersebut terlihat pada table 8. Dari jumlah tersebut 38 diantaranya tidak dapat di follow up, sehingga tinggal 197 pasien yang komplit follow up, dimana 77 (39.1%) pasien diantaranya kembali mengalami episode EH (Gambar 3).<sup>5</sup>

Dari penelitian ini didapatkan Terapi laktulosa secara signifikan efektif sebagai secondary prophylaxis dibanding tanpa terapi (26,2% vs 56,9%,  $P=0,001$ ), begitu juga pada terapi probiotik dengan angka yang lebih rendah (34,4% vs 56,9%,  $P=0,02$ ), namun tidak ada perbedaan signifikan bila terapi laktulosa dibandingkan dengan terapi probiotik (26,2% vs 34,4%,  $P=0,349$ ).<sup>5</sup>

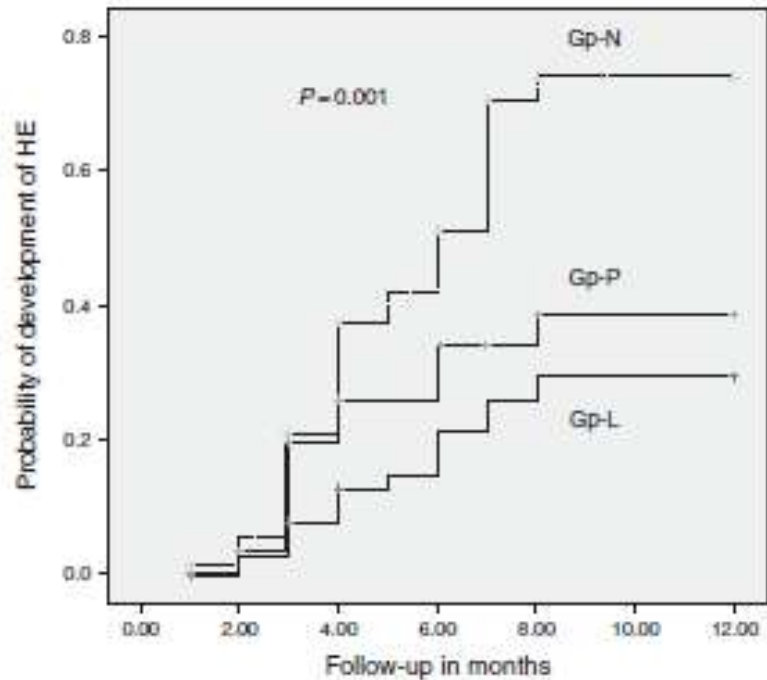
Parameter	Lactulose group (n=80)	Probiotics group (n=77)	No-therapy group (n=78)	P value
Age (years)	41.7±10.7	45.4±11.7	46.0±11.2	0.104
Male:female	68:12	70:7	61:17	0.72
Hemoglobin (g%)	10.2±1.67	9.5±1.89	10.0±1.82	0.09
Total leukocyte count (mm <sup>3</sup> /dl)	6,235±2,607	6,266±2,459	5,837±2,003	0.578
INR	2.20±0.85	2.30±.72	2.10±0.5	0.562
Serum bilirubin (mg/dl)	3.90±2.40	3.7±2.9	3.0±2.1	0.312
AST (IU/l)	65.7±33.9	79.6±46.2	67.2±33.2	0.88
ALT (IU/l)	41.7±21.8	42.9±142.9	44.2±24.5	0.858
Serum albumin (g%)	2.90±0.50	2.82±0.80	2.79±0.47	0.311
Child score	10.1±1.2	10.5±1.1	10±1.1	0.105
MELD	19.2±5.5	19.5±5.1	18.5±4.2	0.622
Serum sodium (mmol/l)	134.0±4.5	134.6±6.4	133.9±9.4	0.875
β-Blocker therapy, n (%)	25 (31.3%)	28 (36.4%)	27 (34.6%)	0.858
Large spontaneous shunts, n (%)	13 (16.2%)	14 (18.1%)	14 (17.9%)	0.965
≥2 Abnormal psychometry test results (n)	57 (71.2%)	53 (68.8%)	57 (73.1%)	0.845
Ammonia (μmol/l)	93.2±19.0	88.2±20.6	89.8±18.6	0.408
No. of HE episodes within 1 year before enrollment (median)	1 (range, 1-3)	1 (range, 1-3)	1 (range, 1-3)	0.398

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HE, minimal hepatic encephalopathy; INR, international normalized ratio; MELD, model for end-stage liver disease.

Tabel 8. Karakteristik demografi dan klinik Pasien (Agrawal et al)<sup>5</sup>



Gambar 3. Flow chart Study Agrawal et al.<sup>5</sup>



G p-L	n=80	79	63	57	51	51	49
G p-P	n=77	74	53	49	43	43	39
G p-N	n=78	73	57	45	29	29	27

Gambar 4. Probabilitas terjadinya EH pada masing-masing grup terapi (Agrawal et al)<sup>5</sup>

	Arterial ammonia at baseline ( $\mu\text{mol/l}$ )	Arterial ammonia on follow-up ( $\mu\text{mol/l}$ )	P value
Lactulose group	93.2±19.0	82.97±12.9	0.03
Probiotics group	88.2±20.6	75.20±20.9	0.04
No-therapy group	89.8±18.6	85.20±16.7	0.597

Tabel 9. Kadar arterial amonia pada saat awal dan follow up 3 bulan (Agrawal et al)<sup>5</sup>

Parameter	Pearson's coefficient ( <i>r</i> )	<i>P</i> value
MELD Score	0.012	0.877
Child score	-0.180	0.02
Ammonia	-0.252	0.001
CFF	0.200	0.01
Two or more abnormal psychometry tests	0.375	0.001
Serum sodium	-0.142	0.07
Serum creatinine	-0.053	0.504

CFF, critical flicker frequency; MELD, model for end-stage liver disease.

Tabel 10. Korelasi EH dengan berbagai parameter (Agrawal et al)<sup>5</sup>

Pada analisis univariat CFF, kadar arterial amonia, 2 atau lebih abnormal tes psikometrik, dan CTP score secara signifikan berhubungan dengan kejadian EH (Tabel 10), namun pada analisis multivariat hanya kadar arterial amonia dan 2 atau lebih abnormal tes psikometrik yang secara signifikan berhubungan dengan rekurensi dari EH (Tabel 11).<sup>5</sup>

Variable	CI (95%)	<i>P</i> value
CFF	0.663–1.05	0.138
Two or more abnormal psychometry tests	2.86–27.7	0.001
Child score	0.984–1.78	0.06
Ammonia	0.947–0.988	0.002

CFF, critical flicker frequency; HE, hepatic encephalopathy.

Tabel 11. Analisis multivariat faktor yang berhubungan dengan rekurensi EH (Agrawal et al)<sup>5</sup>

## KESIMPULAN

Probiotik dan laktulosa memiliki efektifitas yang sama baik sebagai primary maupun secondary prophylaxis untuk mencegah timbulnya EH overt pada pasien sirosis hepatis. Saat ini laktulosa masih merupakan terapi utama dalam pengobatan dan pencegahan timbulnya EH, dan hingga saat ini belum ada penelitian yang menyatakan probiotik lebih superior daripada laktulosa. Namun dalam penggunaannya laktulosa seringkali menimbulkan efek samping diare,

perut kembung, dan susah buang angin (*flatus*) terutama bila digunakan untuk jangka panjang, sedangkan pemberian probiotik tidak menimbulkan efek samping yang dapat menyebabkan penghentian pengobatan.



## Daftar Pustaka

1. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. Panduan Praktik Klinik Penatalaksanaan Ensefalopati Hepatik di Indonesia 2014.
2. M.K Lunia, B.C Sharma, P Sharma, S Sachdeva, S Srivastava. Probiotics Prevent Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:1003–8
3. A Shavakhi, H Hashemi, E Tabesh, Z Derakhshan, S Farzamia, S Meshkinfar et al. Multistrain probiotic and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *J Res Med Sci* 2014;19:703-8
4. Jun Xu, Rui Ma, L.F Chen, L.J Zhao, Kan Chen and R.B Zhang. Effects of probiotic therapy on hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: an updated meta-analysis of six randomized controlled trials. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014;13:354-60
5. A Agrawal , B.C Sharma, P Sharma, S.K Sarin. Secondary Prophylaxis of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: An Open-Label, Randomized Controlled Trial of Lactulose, Probiotics, and No Therapy. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1043–50; doi: 10.1038/ajg.2012.113; published online 19 June 2012
6. Sebastian Saji, Sunil Kumar, Varghese Thomas. A randomized double blind placebo controlled trial of probiotics in minimal hepatic encephalopathy. *Tropical Gastroenterology* 2011;32(2):128–132