

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Ensefalopati Hepatik**

##### **2.1.1 Definisi**

Ensefalopati Hepatik (EH) merupakan disfungsi otak yang disebabkan oleh insufisiensi hati dan/atau pirau portosistemik; bermanifestasi pada spektrum kelainan klinis neurologi dan psikiatri yang luas, mulai dari subklinis hingga koma.<sup>2</sup>

Subtipe EH terdiri dari EH minimal, yang terkait dengan abnormalitas motorik dan kognitif yang dapat diketahui melalui pemeriksaan psikometrik atau neurofisiologik, dan EH *overt*, yang dapat didiagnosis dengan tanda dan gejala klinis, disertai adanya penyakit hati akut atau kronis dan setelah menyingkirkan penyebab lain abnormalitas status mental.<sup>13</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Data akurat mengenai insidensi dan prevalensi EH sangat terbatas. Sebagian besar pasien dengan sirosis hati akan mengalami EH. Diperkirakan bahwa EH minimal terjadi pada 30% - 84 % penderita sirosis hati sedangkan EH *overt* terjadi hingga 45% penderita sirosis hati dan 50% pada pasien dengan pirau transjugular intra hepatic portosistemik.<sup>14-16</sup>

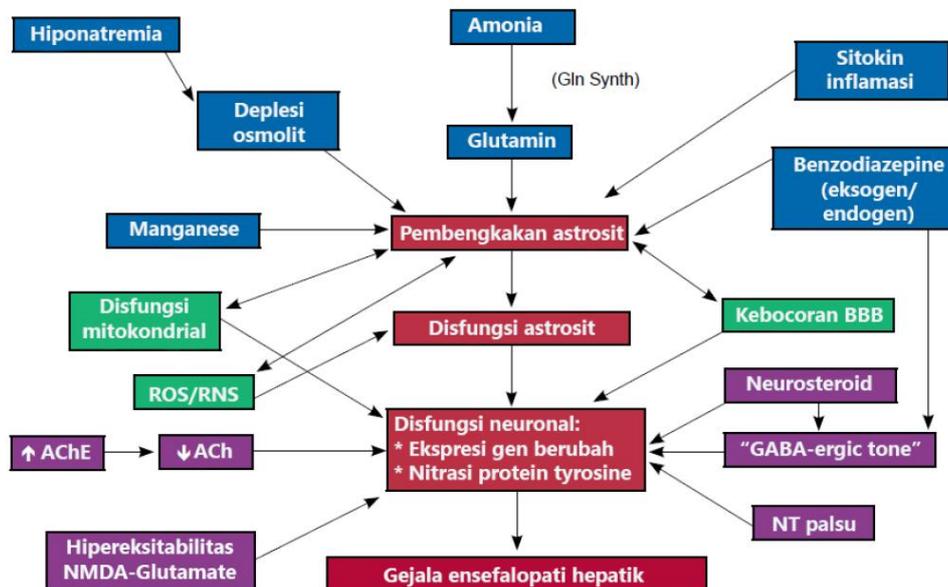
Di Indonesia, prevalensi EH minimal (grade 0) tidak diketahui secara pasti karena sulitnya penegakan diagnosis. Data yang diperoleh dari Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo mendapatkan prevalensi EH minimal sebesar 63,2% pada

tahun 2009,<sup>17</sup> dan dari data pada tahun 1999 mencatat prevalensi EH stadium 2-4 sebesar 14,9%.<sup>2</sup>

Penderita sirosis hati dengan EH minimal memiliki kecenderungan yang lebih tinggi mengalami EH *overt* bila dibandingkan dengan penderita sirosis hati tanpa gejala EH.<sup>18</sup> EH *overt* berkaitan dengan prognosa yang buruk. Suatu penelitian telah menunjukkan bahwa penderita dengan EH *overt* akan berisiko 3.9 kali mengalami kematian.<sup>19</sup> Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa probabilitas kelangsungan hidup penderita sirosis hati setelah mengalami episode pertama EH *overt* adalah 42% pada tahun pertama dan 23% pada tiga tahun selanjutnya.<sup>20</sup>

### **2.1.3 Patofisiologi**

Patogenesis EH sampai saat ini belum diketahui secara pasti, hal ini disebabkan karena masih terdapatnya perbedaan mengenai dasar neurokimia/neurofisiologis, heterogenitas otak baik secara fungsional ataupun biokimia yang berbeda dalam jaringan otak, serta ketidakpastian apakah perubahan – perubahan mental dan penemuan biokimia saling berkaitan satu dengan lainnya. EH terjadi didasari pada akumulasi berbagai toksin dalam peredaran darah yang melewati sawar darah otak.<sup>21</sup> Beberapa hipotesa penyebab EH seperti pada gambar 1 berikut.



**Gambar 1. Hipotesis multifaktorial ensefalopati hepatic.**<sup>21</sup> Berbagai neurotoksin dan neurotransmitter bekerja secara independen atau secara sinergis menyebabkan pembengkakan dan disfungsi astrosit. Peningkatan 'GABA-ergic tone' dan deplesi asetilkolin berkontribusi pada disfungsi neurologis. Lingkaran ini terus berlangsung menyebabkan EH, sebagaimana ROS memicu pembengkakan astrosit yang selanjutnya akan menyebabkan produksi ROS dan RNS yang semakin banyak serta menyebabkan kegagalan energi mitokondria selanjutnya. Singkatan: Ach=acetylcholine; AChE=acetylcholinesterase; BBB=blood brain barrier; GABA=gamma aminobutyric acid; Gln Synth=glutamine synthetase; NMDA=N-metyl-D-aspartic acid; NT=neurotransmitter; RNS=reactive nitrogen species; ROS=reactive oxygen species

Sebagai konsep umum dikemukakan bahwa EH terjadi akibat akumulasi dari sejumlah zat neuroaktif dan kemampuan kogenik dari zat-zat tersebut dalam sirkulasi sistemik. Beberapa hipotesis yang telah dikemukakan pada patogenesis ensefalopati hepatic, diantaranya adalah :

a. Hipotesis amonia

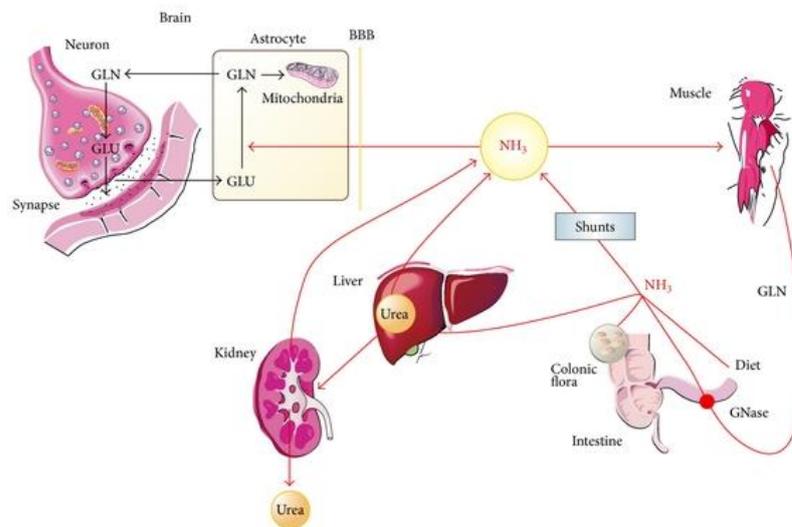
Amonia diproduksi oleh berbagai organ. Amonia merupakan hasil produksi koloni bakteri usus dengan aktivitas enzim urease, terutama bakteri gram negatif anaerob, *Enterobacteriaceae*, *Proteus* dan *Clostridium*. Enzim urease bakteri akan memecah urea menjadi amonia dan karbondioksida.<sup>22</sup> Amonia dihasilkan oleh usus halus dan usus besar

melalui glutaminase usus yang memetabolisme glutamin (sumber energi usus) menjadi glutamat dan amonia.<sup>23</sup>

Disamping bakteri usus yang merupakan sumber amonia, muncul bukti dari model hewan EH yang menunjukkan bahwa bakteri tidak diperlukan untuk pembentukan hiperamonemia. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat sumber-sumber alternatif yang berperan dalam produksi amonia.<sup>24</sup>

Pada individu sehat, amonia juga diproduksi oleh otot dan ginjal. Secara fisiologis, amonia akan dimetabolisme menjadi urea dan glutamin di hati. Otot dan ginjal juga akan mendetoksifikasi amonia jika terjadi gagal hati dimana otot rangka memegang peranan utama dalam metabolisme amonia melalui pemecahan amonia menjadi glutamin via glutamin sintetase.<sup>23</sup> Ginjal berperan dalam produksi dan ekskresi amonia, terutama dipengaruhi oleh keseimbangan asam-basa tubuh. Ginjal memproduksi amonia melalui enzim glutaminase yang merubah glutamin menjadi glutamat, bikarbonat dan amonia. Amonia yang berasal dari ginjal dikeluarkan melalui urin dalam bentuk ion amonium ( $\text{NH}_4^+$ ) dan urea ataupun diserap kembali ke dalam tubuh yang dipengaruhi oleh pH tubuh. Dalam kondisi asidosis, ginjal akan mengeluarkan ion amonium dan urea melalui urin, sedangkan dalam kondisi alkalosis, penurunan laju filtrasi glomerulus dan penurunan perfusi perifer ginjal akan menahan ion amonium dalam tubuh sehingga menyebabkan hiperamonemia. Amonia akan masuk ke dalam hati melalui vena porta untuk proses detoksifikasi. Metabolisme oleh hati dilakukan di dua tempat, yaitu sel hati periportal yang memetabolisme amonia menjadi urea melalui siklus *Krebs-Henseleit*

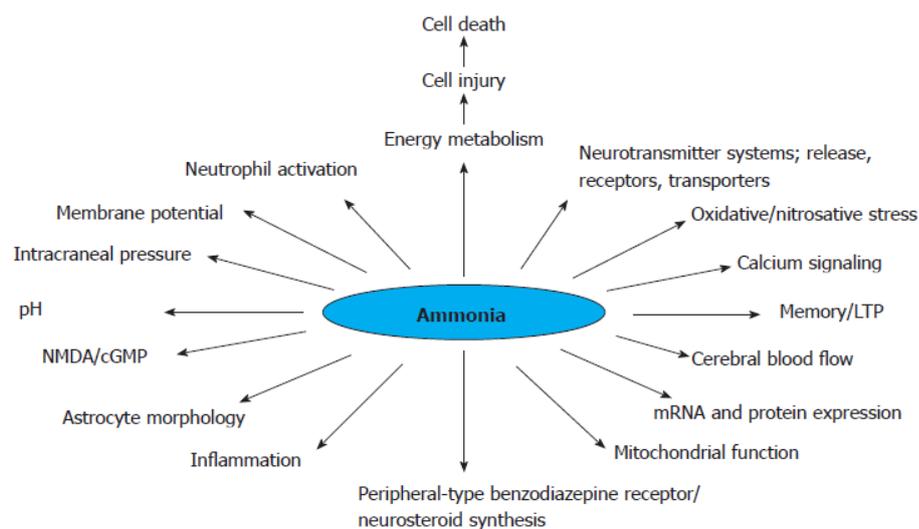
dan sel hati yang terletak dekat vena sentral dimana urea akan digabungkan kembali menjadi glutamin.<sup>23</sup> Patofisiologi EH yang diperankan oleh amonia diterangkan dalam gambar 2 berikut.



**Gambar 2. Hipotesa amonia dalam menimbulkan ensefalopati hepatic.**<sup>25</sup> Singkatan; GLN: glutamine; GLU: glutamate; GNase: glutamine synthetase; BBB: blood brain barrier.

Amonia merupakan molekul toksik terhadap sel yang diyakini berperan penting dalam terjadinya EH karena kadarnya meningkat pada pasien sirosis hati.<sup>21,22</sup> Pada keadaan sirosis hati, penurunan massa hepatosit fungsional menyebabkan menurunnya detoksifikasi amonia oleh hati ditambah adanya *shunting* portosistemik yang membawa darah yang mengandung amonia masuk ke aliran sistemik tanpa melalui hati.<sup>26</sup> Peningkatan kadar amonia dalam darah meningkatkan risiko toksisitas amonia. Meningkatnya permeabilitas sawar darah otak untuk amonia pada pasien sirosis menyebabkan toksisitas amonia terhadap astrosit otak yang berfungsi melakukan metabolisme amonia melalui kerja enzim sintetase glutamin.<sup>27</sup>

Disfungsi neurologis yang ditimbulkan pada EH terjadi akibat edema serebri, dimana glutamin merupakan molekul osmotik sehingga menyebabkan pembengkakan astrosit. Amonia secara langsung juga merangsang stres oksidatif dan nitrosatif pada astrosit melalui peningkatan kalsium intraselular yang menyebabkan disfungsi mitokondria dan kegagalan produksi energi selular melalui pembukaan pori-pori transisi mitokondria. Amonia juga menginduksi oksidasi RNA dan aktivasi protein kinase untuk mitogenesis yang bertanggung jawab pada peningkatan aktivitas sitokin dan respon inflamasi sehingga mengganggu aktivitas pensinyalan intraselular.<sup>27</sup>



**Gambar 3. Perubahan yang diinduksi oleh hiperamonia.**<sup>23,28</sup>  
Ringkasan; NMDA: N-methyl-D-aspartate; LTP: Long term potentials.

b. Hipotesis toksisitas sinergik

Neurotoksin lain yang memiliki efek sinergis dengan amonia seperti merkaptan, asam lemak rantai pendek (oktanoid), fenol, dan lain-lain. Merkaptan yang dihasilkan dari metionin oleh bakteri usus akan berperan menghambat NaK-ATP-ase. Asam lemak rantai pendek

terutama oktanoid memiliki efek metabolik seperti gangguan oksidasi, fosforilasi dan penghambatan konsumsi oksigen, serta penekanan aktifitas NaK-ATP-ase sehingga dapat mengakibatkan hepatic encephalopathy reversibel. Fenol sebagai hasil metabolisme tirosin dan fenilalanin dapat menekan aktivitas otak dan enzim hati monoamin oksidase, laktat dehidrogenase, suksinat dehidrogenase, prolin oksidase yang berpotensi dengan zat lain seperti amonia yang mengakibatkan hepatic encephalopathy. Senyawa-senyawa tersebut akan memperkuat sifat-sifat neurotoksisitas dari amonia.<sup>29</sup>

c. Hipotesis neurotransmitter palsu

Pada keadaan normal pada otak terdapat neurotransmitter dopamin dan noradrenalin, sedangkan pada keadaan gangguan fungsi hati, neurotransmitter otak akan diganti oleh neurotransmitter palsu seperti oktapamin dan feniletanolamin, yang lebih lemah dibandingkan dopamin atau noradrenalin.<sup>30</sup>

Beberapa faktor yang mempengaruhi adalah: a) pengaruh bakteri usus terhadap protein sehingga terjadi peningkatan produksi oktapamin yang melalui aliran pintas (shunt) masuk ke sirkulasi otak; b) Pada sirosis hati akan mengalami penurunan asam amino rantai cabang (BCAA) yang terdiri dari valin, leusin dan isoleusin, yang mengakibatkan terjadinya peningkatan asam amino aromatik (AAA) seperti tirosin, fenilalanin, dan triptopan karena penurunan ambilan hati (hepatic uptake). Rasio antara BCAA dan AAA (Fischer ratio) normal antara 3-3.5 akan menjadi lebih kecil dari 1. Keseimbangan kedua kelompok asam amino tersebut penting

dipertahankan karena akan menggambarkan konsentrasi neurotransmitter pada susunan saraf.<sup>2</sup>

d. Hipotesis GABA dan Benzodiazepin

Ketidakseimbangan antara asam amino neurotransmitter yang merangsang dan yang menghambat fungsi otak merupakan faktor yang berperan terhadap terjadinya ensefalopati hepatic. Terjadi penurunan transmitter yang memiliki efek yang merangsang fungsi otak seperti glutamat, aspartat dan dopamin sebagai akibat meningkatnya amonia dan gama aminobutirat (GABA) yang menghambat transmisi impuls.<sup>2,30</sup>

GABA merupakan faktor penghambat neurotransmitter melalui berbagai macam mekanisme diantaranya :<sup>30</sup>

- a. Meningkatkan kadar bezodiazepin endogen
- b. Meningkatkan ketersediaan GABA yang berikatan dengan reseptor GABA-A melalui peningkatan pelepasan asam amino di sinap
- c. Interaksi langsung dari peningkatan kadar amonia dengan kompleks respetor GABA-A – Benzodiazepin
- d. Peningatan regulasi reseptor benzodiazepin astrosit perifer yang diinduksi oleh amonia.

Hipotesis lain menegemukakan bahwa efek GABA yang meningkat bukan karena influks yang meningkat kedalam otak, tetapi akibat perubahan reseptor GABA dalam otak akibat perubahan reseptor GABA dalam otak akibat suatu substansi yang mirip benzodiazepin (benzodiazepin-like substance).<sup>30</sup>

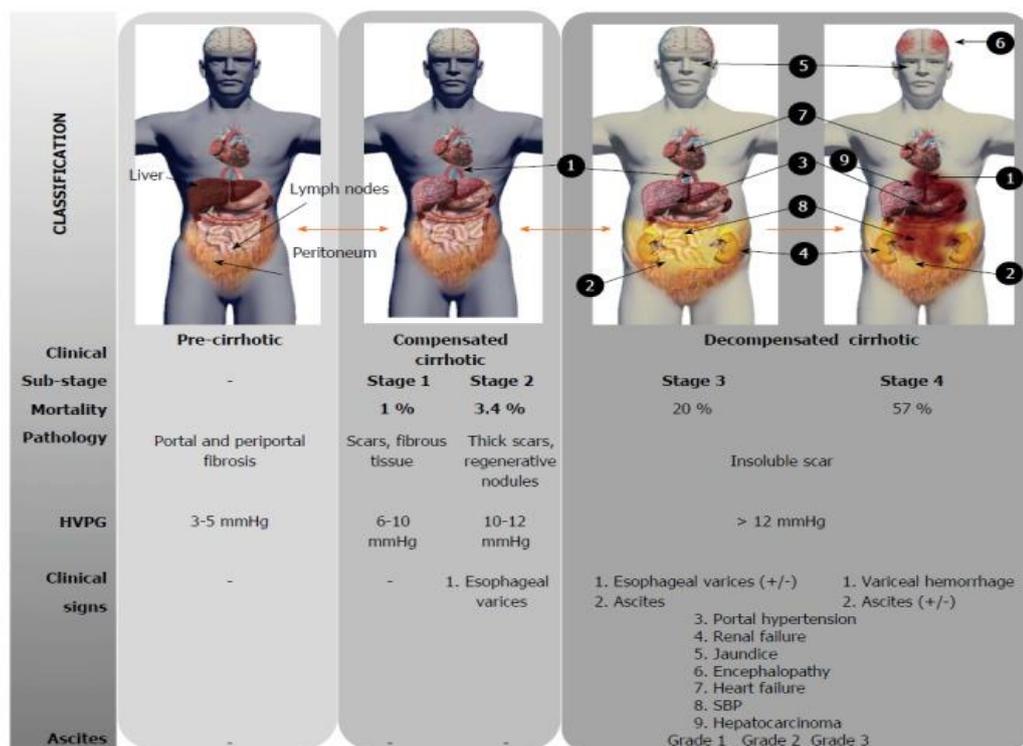
#### 2.1.4 Inflamasi kronis pada sirosis hati

Kerusakan hati pada sirosis merupakan hasil dari keterlibatan berbagai mekanisme yang kompleks, mulai dari efek toksik secara langsung hingga proses inflamasi yang berkelanjutan. Proses ini dimediasi oleh sejumlah sitokin yang kemudian akan menyebabkan kematian hepatosit dan fibrosis hati. Reaksi inflamasi merupakan proses yang terkoordinasi oleh respon hati terhadap kerusakan lokal, mencoba mengembalikan fungsi dan struktur hati yang rusak kembali ke normal. Namun, jika kerusakan hati terjadi secara persisten dan intens, maka respon inflamasi yang terus berjalan/terpelihara menyebabkan penggantian jaringan hati secara bertahap menjadi jaringan hati fibrotik yang non fungsional. Ketidakseimbangan antara regenerasi jaringan dengan fibrosis akan menyebabkan pasien jatuh dalam kondisi sirosis hati. Reaksi inflamasi ini akan terus berlanjut hingga pasien jatuh kedalam kondisi dekompensasi.<sup>31</sup> Progresivitas penyakit sirosis hati tampak dalam gambar 4.

Keterlibatan respon imun dalam patogenesis sirosis hati telah banyak dipelajari. Sekresi interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-18 dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$  yang kemudian terakumulasi dalam hati selama reaksi inflamasi kronis telah dilaporkan.<sup>32,33</sup> Terjadi juga peningkatan cedera hepatik dan sistemik yang terkait dengan tingginya produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, sebagaimana sitokin anti inflamasi seperti IL-10 dan *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ .<sup>32</sup>

*Hepatic stellate cells* (HSCs) memiliki peran fundamental dalam sistem imun hati, yang merupakan sumber dari sejumlah mediator aktif seperti sitokin dan kemokin. HSC juga dapat berperan sebagai *antigen presenting cells* (APC),

dan juga memiliki kemampuan autofagi. HSC merupakan sensor penting terhadap adanya gangguan integritas jaringan hati dan memiliki kemampuan untuk menginisiasi aktivasi sel-sel dari sistem imun alami. HSC dianggap sel fibrogenik utama pada liver. Sel tersebut menghasilkan berbagai macam protein matrik ekstraselular.<sup>31</sup> HSC juga menghasilkan sitokin pro inflamasi IL-18,<sup>33</sup> yang pada penelitian ini dihipotesiskan terkait dengan patogenesis ensefalopati hepatic.



**Gambar 4. Progresivitas dan komplikasi sirosis hati.**<sup>31</sup> Evolusi penyakit sirosis hati yang merujuk pada kriteria klinis, rerata mortalitas, karakteristik patologi hati, HVPG, tanda dan gejala ascites. Singkatan HVPG: *Hepatic venous pressure gradient*; SBP: *Spontaneous bacterial peritonitis*.

### 2.1.5 Inflamasi dan Ensefalopati Hepatik

Telah disampaikan sebelumnya pada latar belakang penelitian, bahwa dismetabolisme amonia tidak lagi sesuai menggambarkan sekuel klinis dan patologis pada penderita EH.<sup>34</sup> Sebagaimana telah diketahui bahwa faktor pemicu EH tersering pada sirosis dekompensasi adalah sepsis yang juga dikenal dengan sindroma akut pada penyakit hati kronis. Dengan demikian sindroma respon inflamasi sistemik dan sindroma kompesasi anti inflamasi berkompetisi untuk memperoleh kembali keseimbangan metabolisme pada penyakit hati dan selanjutnya kaskade sitokin telah menunjukkan baik secara eksperimental maupun uji klinis berhubungan dengan terjadinya EH.<sup>34</sup>

Kadar sitokin proinflamasi yang bersirkulasi termasuk diantaranya TNF- $\alpha$  dan interleukin, secara signifikan meningkat pada penderita sirosis dekompensasi. Sitokin tersebut secara langsung tidak dapat melintasi *Blood-Brain Barrier* (BBB), namun dengan cara merubah permeabilitas BBB, dan sitokin tersebut memulai kerjanya melalui tiga jalur, yaitu (1) jaringan perifer menyampaikan sinyal kepada otak melalui serabut saraf eferen nervus vagus; (2) pembuluh darah otak mengirimkan signal melalui *secondary messengers* yang diproduksi sebagai respon terhadap sitokin, seperti *nitric oxide* (NO) dan prostanooid; dan (3) sitokin memasuki jaringan otak pada area yang mengalami kerusakan BBB.<sup>35</sup>

Bukti klinis menunjukkan peran inflamasi sistemik dalam terjadinya EH pada pasien sirosis hati. Konsentrasi serum TNF- $\alpha$  berkorelasi positif dengan derajat EH pada penderita sirosis hati dekompensasi, dan TNF- $\alpha$  berperan dalam patogenesis EH terkait dengan penyakit hati kronik.<sup>8</sup> Dan telah diketahui bahwa produksi TNF- $\alpha$  oleh makrofag dapat diinduksi oleh IL-18.<sup>9</sup> Begitupula sebaliknya

pemberian anti IL-18 dapat menurunkan produksi TNF- $\alpha$ .<sup>10</sup> Sejalan dengan hal tersebut, IL-18 dapat membedakan antara penderita sirosis hati dengan EH minimal dan tanpa EH.<sup>36</sup> Lebih lanjut, infeksi sistemik atau SIRS berkorelasi dengan peningkatan derajat EH *overt* pada penderita sirosis.<sup>7</sup>

Astrodit sendiri merupakan sumber poten sitokin dan interaksinya dengan jalur proinflamasi merupakan kunci utama memahami bagaimana proses inflamasi dapat mengakibatkan EH. Baik sel glial dan astrodit akan mengeluarkan TNF- $\alpha$  sebagai respon terhadap stres (seperti cedera atau inflamasi) yang kemudian menghasilkan IL-1 $\beta$ <sup>34</sup> dan juga aktivasi IL-18 melalui aktivitas caspase-1.<sup>37</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara sindroma respon inflamasi sistemik, amonia, dan EH pada penderita sirosis hati. Shawcross menunjukkan bahwa penderita sirosis hati dengan hiperamonia akibat pemberian asam amino secara oral yang masuk rumah sakit dengan kondisi sepsis, terjadi peningkatan mediator proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6, dan hasil pemeriksaan neuropsikiatrik sangat buruk. Hal ini berbeda pada penderita dengan hiperamonia tanpa disertai dengan kondisi inflamasi.<sup>7</sup> Hal ini menunjukkan bahwa hiperamonia saja tidak cukup membuat seorang penderita sirosis hati jatuh dalam kondisi EH.

Pada kondisi inflamasi kronis, terjadi stres oksidatif yang mengacu pada peningkatan beban kerja sel terhadap *reactive oxygen* (atau nitrit oksid) *species* (RNOS), yang terutama dihasilkan dalam lingkungan anaerob. Kelebihan glutamin dalam astrodit secara *in vitro* juga akan meningkatkan stres oksidatif dan hal ini telah dibuktikan melalui kultur astosit yang dipapar dengan amonia akan menyebabkan pembengkakan dan dikeluarkannya RNOS. Dari hal ini para

peneliti menduga bahwa RNOS berperan penting dalam pembengkakan astrosit, yang berbeda dengan yang ditunjukkan oleh daya osmotik dari glutamin. Dalam hal ini pemberian antioksidan mungkin dapat berperan dalam mencegah terjadinya pembengkakan astrosit.<sup>38</sup>

### 2.1.6 Faktor – faktor pencetus ensefalopati hepatic

Beberapa kondisi berpengaruh terhadap timbulnya EH pada pasien gangguan hati akut maupun kronik, seperti keseimbangan nitrogen positif dalam tubuh (asupan protein yang tinggi, gangguan ginjal, perdarahan varises esofagus dan konstipasi), gangguan elektrolit dan asam basa (hiponatremia, hipokalemia, asidosis dan alkalosis), penggunaan obat-obatan (sedasi dan narkotika), infeksi (pneumonia, infeksi saluran kemih atau infeksi lain) dan lain-lain, seperti pembedahan dan alkohol. Faktor tersering yang mencetuskan EH pada sirosis hati adalah infeksi, dehidrasi dan perdarahan gastrointestinal berupa pecahnya varises esofagus. Faktor-faktor pencetus EH dirangkum dalam tabel 1.

**Tabel 1. Faktor – faktor pencetus ensefalopati hepatic**<sup>39</sup>

Hiponatremia	Obat-obat sedatif (including narcotics, sleep aids, antihistaminics)
Perdarahan gastrointestinal	Alkalosis
Infeksi	Azotemia
Pembedahan	Hypokalemia
Dehidrasi	Diet tinggi protein
Restriksi cairan	Konstipasi
Diuretik	
Parasintesis masif	
Muntah	
Diare	

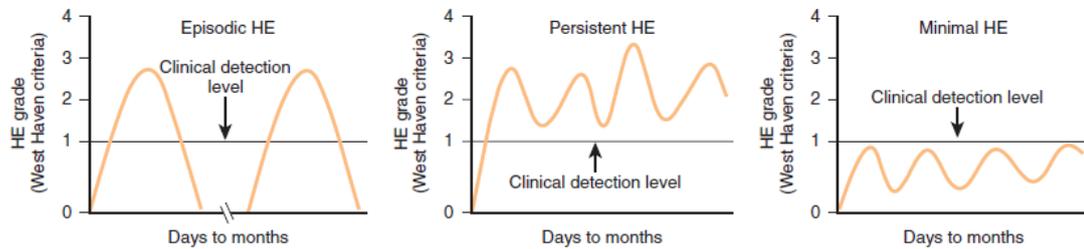
### 2.1.7 Diagnosis dan klasifikasi ensefalopati hepatic

Dalam prakteknya diagnosis EH merupakan keputusan klinis *bedside* yang tidak banyak berubah sejak ditemukannya peran serum amonia.<sup>5</sup> Modalitas diagnosis seperti pemeriksaan lokomotor, evaluasi psikometrik dengan metode terkomputerisasi dan tertulis (*pen-and-paper*), pemeriksaan neurofisiologi (EEG dan *evoked potentials*), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), *Magnetic Resonance Spectroscopy* (MRS) dan *Positron Emission Tomography* (PET) memiliki peran dalam klasifikasi EH.<sup>34</sup>

Konsensus internasional mengklasifikasikan EH menjadi; tipe A (berhubungan dengan gagal hati akut); tipe B (berhubungan dengan pirau portosistemik tanpa penyakit hepatoselular); tipe C (berhubungan dengan sirosis hati dan hipertensi portal atau pirau portosistemik). Tipe C kemudian diklasifikasikan kedalam subkategori episodik, persisten, dan minimal. Klasifikasi EH dapat dilihat dalam tabel 2.

**Tabel 2. Klasifikasi ensefalopati hepatic.**<sup>40</sup>

<b>Tipe ensefalopati hepatic</b>	<b>Nomenklatur</b>	<b>Subkategori</b>	<b>Subdivisi</b>
Tipe A	Berkaitan dengan gagal hati akut		
Tipe B	Berkaitan dengan pintas portosistemik tanpa penyakit hepatoselular		
Tipe C	Berkaitan dengan sirosis dan hipertensi portal/pirau portosistemik	Episodik	Dicetuskan (Precipitated) Spontan Rekuren
		Persisten	Ringan Berat Tergantung pengobatan
		EH Minimal	



**Gambar 5. Subkategori ensefalopati hepatic pada penderita sirosis.**<sup>41</sup> Secara klinis ensefalopati hepatic mulai dapat terdeteksi pada kriteria West Haven derajat 1. Pada ensefalopati hepatic episodik, gejala klinis fluktuatif mulai dari tanpa ensefalopati hepatic hingga gejala *overt*. Pada ensefalopati hepatic persisten gejala menetap dan fluktuatif mulai West Haven derajat 1 hingga derajat 4. Sedangkan ensefalopati hepatic minimal, sulit terdeteksi karena dibawah ambang gejala klinis yang mudah dikenal, sehingga diperlukan pemeriksaan psikometrik untuk menegakkan diagnosanya .

Kriteria West Haven membagi EH berdasarkan derajat gejalanya (Tabel 3). Stadium EH dibagi menjadi grade 0 hingga 4, dengan derajat 0 dan 1 masuk dalam EH *covert* serta derajat 2-4 masuk dalam EH *overt*.<sup>2,42</sup>

**Tabel 3. Derajat ensefalopati hepatic sesuai kriteria West Haven.**<sup>42</sup>

Derajat	Kognitif dan perilaku	Fungsi neuromuskular
0 (subklinis/minimal)	Asimtomatik	Tidak ada
1	Gangguan tidur, penurunan konsentrasi, depresi, ansietas, dan iritabilitas	Suara monoton, tremor, penurunan kemampuan menulis, apraksia
2	Letargi, disorientasi, penurunan daya ingat	Ataksia, disartria, asteriksis
3	Somnolen, kebingungan, amnesia, gangguan emosi	Nistagmus, kekakuan otot, hiper atau hiporeflek
4	Koma	Pupil dilatasi, dijumpai reflek patologis

### 2.1.8 Perangkat diagnostik ensefalopati hepatic

Diagnosis EH ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan dibantu dengan beberapa pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang antara lain adalah

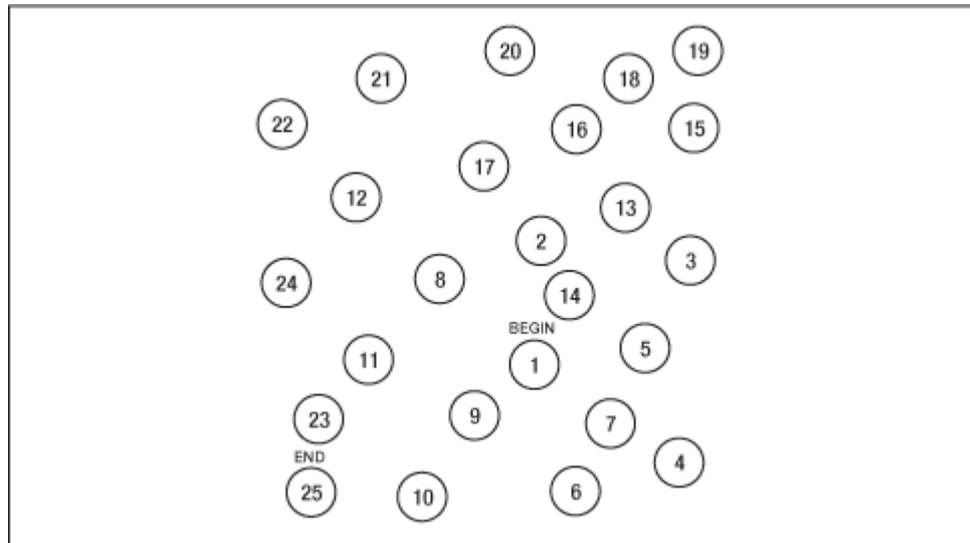
a. Elektroensefalografi (EEG).

Dengan pemeriksaan EEG terlihat peninggian amplitudo dan menurunnya jumlah siklus gelombang perdetik. Terjadi penurunan frekuensi dari gelombang normal alfa (8-12 Hz).<sup>2</sup>

b. Tes psikometri.

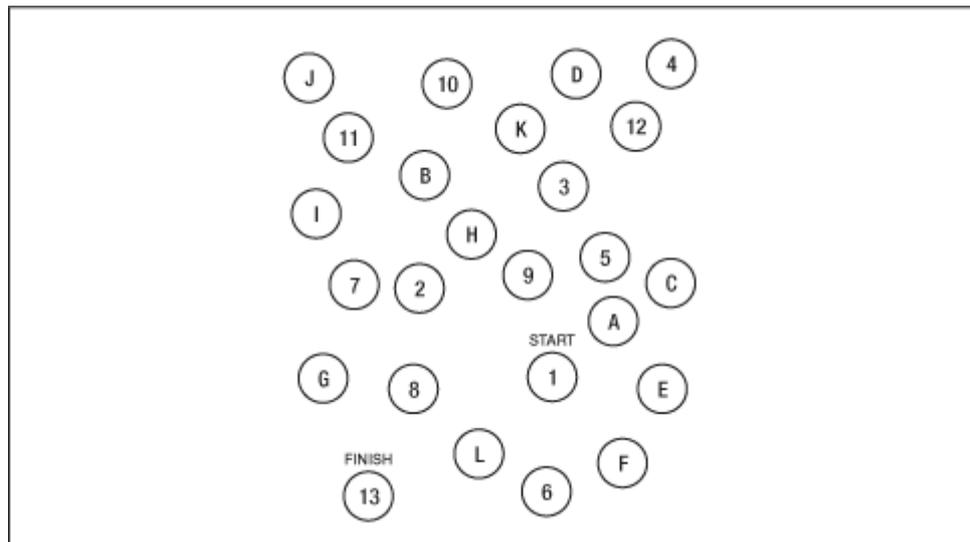
Cara ini dapat membantu menilai tingkat kemampuan intelektual pasien yang mengalami EH minimal/subklinis. Standar baku emas evaluasi psikometrik pasien EH adalah dengan menggunakan *Psychometric-Hepatic Encephalopathy Score* (PHES). PHES terdiri dari lima test psikometrik yang menguji kecepatan psikomotor, ketepatan, persepsi visual, orientasi visuo-spatial, konstruksi visual, konsentrasi, atensi, dan memori. PHES cukup mudah dilakukan, membutuhkan waktu sekitar 20 menit untuk menyelesaikannya, dan memiliki sensitivitas 96% dan spesifisitas 100%.<sup>43</sup> Lima tes yang termasuk didalam PHES adalah

1. Uji Hubung Angka A: pasien diminta untuk menghubungkan angka mulai dari angka 1 sampai dengan angka 25. Waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan uji ini kemudian dicatat dalam satuan detik (Gambar 6).



**Gambar 6. Uji Hubung Angka A**

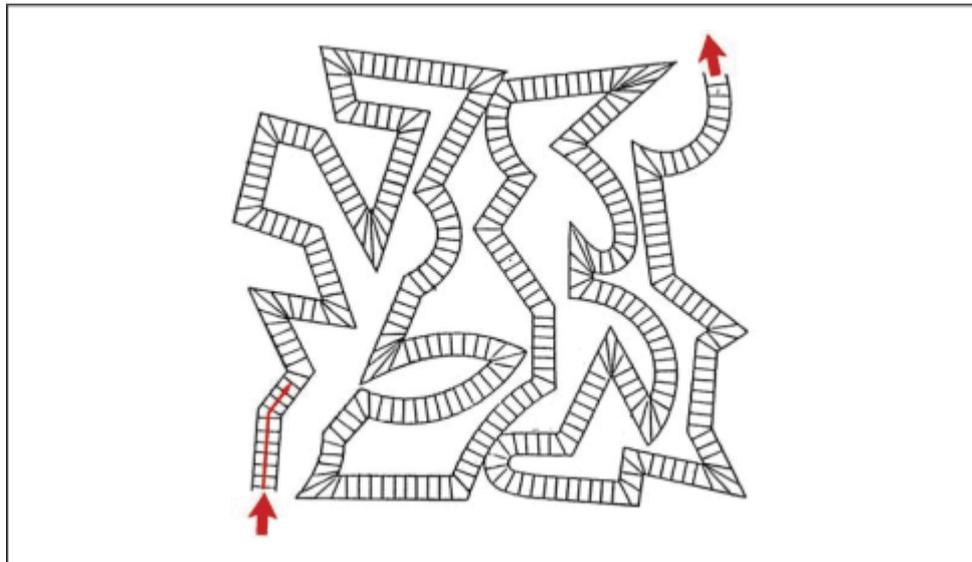
2. Uji Hubung Angka B : pasien diminta untuk menghubungkan angka dan huruf secara berurutan, contoh: 1A-2B-3C-4D dan seterusnya. Waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan uji ini kemudian dicatat dalam satuan detik (Gambar 7).



**Gambar 7. Uji Hubung Angka B**

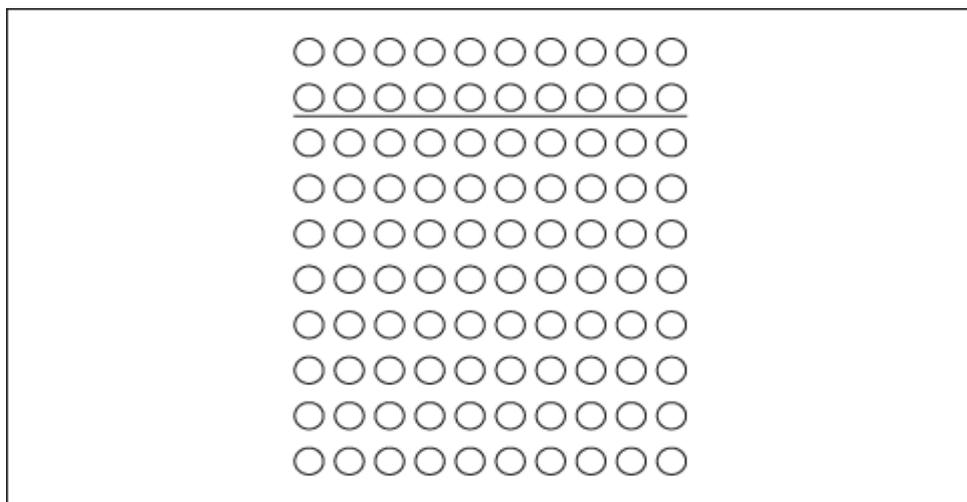
3. Uji Menggambar Baris : pasien diminta untuk menggambar baris dengan mengikuti jalur selebar 5mm secepat mungkin tanpa menyentuh batas

baris. Waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan uji ini kemudian dicatat dalam satuan detik ditambah dengan jumlah kegagalannya (menyentuh batas baris) (Gambar 8).



**Gambar 8. Uji Menggambar Baris**

4. Uji Titik Serial : Pasien diminta untuk memberi titik ditengah lingkaran. Waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan uji ini kemudian dicatat dalam satuan detik. (Gambar 9).



**Gambar 9. Uji Titik Serial**

5. Uji simbol angka : Pasien diminta mempelajari simbol yang mempresentasikan angka, kemudian tes dilakukan dengan menggambar simbol sesuai dengan angka yang telah dipelajari. Jumlah simbol angka yang benar kemudian dicatat (Gambar 10).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
√	□	÷	△	X	∩	□	∩	□

2	1	3	1	4	2	1	3	5	3	2	1	4	2	1	3	1	2	4	1
□	√	÷	√	△															

---

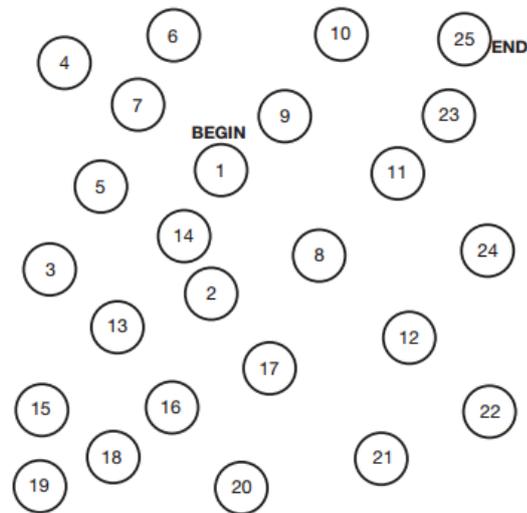
1	2	3	4	5	6	7	8	9
√	□	÷	△	X	∩	□	∩	□

2	1	3	1	2	1	3	1	4	2	4	2	5	1	4	3	5	2	6	2
1	6	5	2	4	7	3	5	1	7	6	3	8	5	3	6	4	2	1	8
9	2	7	6	3	5	8	3	6	5	4	9	7	1	8	5	3	6	8	2
7	1	9	3	8	2	5	7	4	1	6	7	4	5	8	2	9	6	4	3

**Gambar 10. Uji simbol angka**

Interpretasi hasil pemeriksaan PHES diolah dengan aplikasi dalam situs <http://www.redeh.org/phesapp/datosE.html>, dikatakan menderita EH minimal jika skor <-4.<sup>43</sup>

Cara lain yaitu dengan Uji Hubung Angka (UHA) atau *Number Connection Test* (NCT) (Gambar 11). Penggunaannya sangat sederhana dan mudah melakukannya serta memberikan hasil dengan cepat dan tidak mahal.<sup>44</sup> Dengan UHA tingkat EH dibagi menjadi 4 kategori (tabel 4).



**Gambar 11. Uji Hubung Angka.<sup>44</sup>**

**Tabel 4. Tingkat Uji Hubung Angka.<sup>44</sup>**

Tingkat Uji Hubung Angka	
Tingkat Ensefalopati	Hasil Uji Hubung Angka dalam detik
Normal	15-30
Tingkat 1	31-50
Tingkat II	51-80
Tingkat III	81-120
Tingkat IV	>120

c. Pemeriksaan amonia darah.

Amonia merupakan hasil dari metabolisme asam amino baik yang berasal dari dekarboksilasi protein maupun hasil deaminasi glutamin pada usus dari hasil katabolisme protein otot. Dalam keadaan normal amonia dikeluarkan oleh hati dengan pembentukan urea. Pada kerusakan sel hati seperti sirosis hati, terjadi peningkatan konsentrasi amonia darah karena gangguan fungsi hati dalam mendetoksifikasi amonia serta adanya pintas prtosistemik. Namun, dua alasan mengapa amonia tidak dapat digunakan sebagai alat diagnostik yang tepat untuk mendiagnosis EH adalah sebagai berikut :

1. Kadar serum amonia dapat normal pada 30 % penderita dengan EH overt.<sup>4</sup>
2. Kadar serum amonia dapat meningkat pada 69 % penderita tanpa tanda dan gejala EH.<sup>5</sup> Disamping itu kadar amonia dipengaruhi oleh pengambilan sampel yang tidak sesuai standar, obat-obatan seperti asam valproat, konsumsi makanan tinggi protein, dan aktifitas fisik yang berat.

### **2.1.9 Tatalaksana ensefalopati hepatic**

Penatalaksanaan EH harus memperhatikan apakah yang terjadi adalah EH primer atau sekunder. Pada EH primer terjadi tanpa adanya faktor pencetus, sedangkan pada EH sekunder dengan faktor pencetus. Upaya yang dilakukan pada penatalaksanaan EH diantaranya dengan :<sup>2</sup>

1. Mengobati penyakit dasar hati.
2. Mengidentifikasi dan menghilangkan faktor pencetus EH,
3. Pengaturan keseimbangan nitrogen, mencegah atau mengurangi pembentukan influks toksin-toksin nitrogen ke jaringan otak, antara lain dengan cara: a) mengurangi asupan makanan yang mengandung protein, b) menggunakan laktulosa dan antibiotika, c) membersihkan saluran cerna bagian bawah
4. Upaya suportif dengan memberikan kalori yang cukup serta mengatasi komplikasi yang mungkin ditemui seperti hipoglikemia, perdarahan saluran cerna dan keseimbangan elektrolit serta pencegahan perburukan kondisi pasien, dan penilaian rekurensi ensefalopati hepatic.

Penatalaksanaan umum adalah dengan memperbaiki oksigenasi jaringan, pemberian vitamin terutama golongan vitamin B, memperbaiki keseimbangan elektrolit dan cairan, serta menjaga agar tidak terjadi dehidrasi. Penatalaksanaan khusus adalah dengan mengatasi faktor pencetus koma hepatic, misalnya asupan protein dikurangi atau dihentikan sementara, kemudian baru dinaikkan secara bertahap, misalnya dari 10 gram menjadi 20 gram sehari selama 3-5 hari disesuaikan dengan respon klinis, dan bila keadaan telah stabil dapat diberikan protein 40-60 gram sehari. Sumber protein yang diberikan pada ensefalopati hepatic terutama merupakan asam amino rantai cabang dengan harapan neurotransmitter asli dan palsu akan berimbang, dan dengan ini, metabolisme amonia di otot dapat bertambah. Pemberian asam amino rantai cabang bertujuan untuk mendapatkan energi yang dibutuhkan tanpa memperberat fungsi hati, mengurangi asam amino aromatik, memperbaiki sintesis katekolamin pada jaringan perifer, mengurangi aminosidemia.<sup>2</sup>

Penurunan kadar amonia merupakan salah satu strategi yang diterapkan dalam tatalaksana EH. Beberapa cara dilakukan untuk menurunkan kadar amonia yaitu dengan penggunaan laktulosa, antibiotik, *L-Ornithine L-Aspartate*, probiotik, dan berbagai terapi potensial lainnya. *Non-absorbable Disaccharides* (Laktulosa) merupakan lini pertama dalam penatalaksanaan EH.<sup>21</sup> Laktulosa memiliki sifat laksatif, menyebabkan penurunan sintesis dan uptake amonia dengan menurunkan pH kolon dan juga mengurangi uptake glutamin.<sup>22,42</sup> Selain itu, laktulosa diubah menjadi monosakarida oleh flora normal yang digunakan sebagai sumber makanan sehingga pertumbuhan flora normal usus akan menekan bakteri lain yang menghasilkan urease. Proses ini menghasilkan asam

laktat dan juga memberikan ion hidrogen pada amonia sehingga terjadi perubahan molekul dari amonia (NH<sub>3</sub>) menjadi ion amonium (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>). Adanya ionisasi ini menarik amonia dari darah menuju lumen. Dosis laktulosa yang diberikan adalah 60-120 ml perhari. Efek samping dari penggunaan laktulosa adalah menurunnya persepsi rasa dan kembung. Penggunaan laktulosa secara berlebihan akan memperparah episode EH, karena akan memunculkan faktor presipitasi lainnya, yaitu dehidrasi dan hiponatremia.<sup>42</sup>

Antibiotik dapat menurunkan produksi amonia dengan menekan pertumbuhan bakteri yang bertanggung jawab menghasilkan amonia, sebagai salah satu faktor presipitasi EH.<sup>22,42</sup> Selain itu, antibiotik juga memiliki efek anti-inflamasi dan *downregulation* aktivitas glutaminase.<sup>22</sup> Antibiotik yang menjadi pilihan saat ini adalah *rifaximin*, berspektrum luas dan diserap secara minimal. Dosis yang diberikan adalah 2 x 550 mg dengan lama pengobatan 3-6 bulan. *Rifaximin* dipilih menggantikan antibiotik yang telah digunakan pada pengobatan HE sebelumnya, yaitu *neomycin*, *metronidazole*, *paromomycin*, dan *vancomycin* oral karena *rifaximin* memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan antibiotik lainnya.<sup>22</sup>

*L-Ornithine L-Aspartate* (LOLA) merupakan garam stabil tersusun atas dua asam amino, bekerja sebagai substrat yang berperan dalam perubahan amonia menjadi urea dan *glutamine*. LOLA meningkatkan metabolisme amonia di hati dan otot, sehingga menurunkan amonia di dalam darah.<sup>21</sup> Selain itu, LOLA juga mengurangi edema serebri pada pasien dengan EH. LOLA, yang merupakan substrat perantara pada siklus urea, menurunkan kadar amonia dengan merangsang ureagenesis. *L-ornithine* dan *L-aspartate* dapat ditransaminase dengan  $\alpha$ -ketoglutarate menjadi *glutamat*, melalui *ornithine*

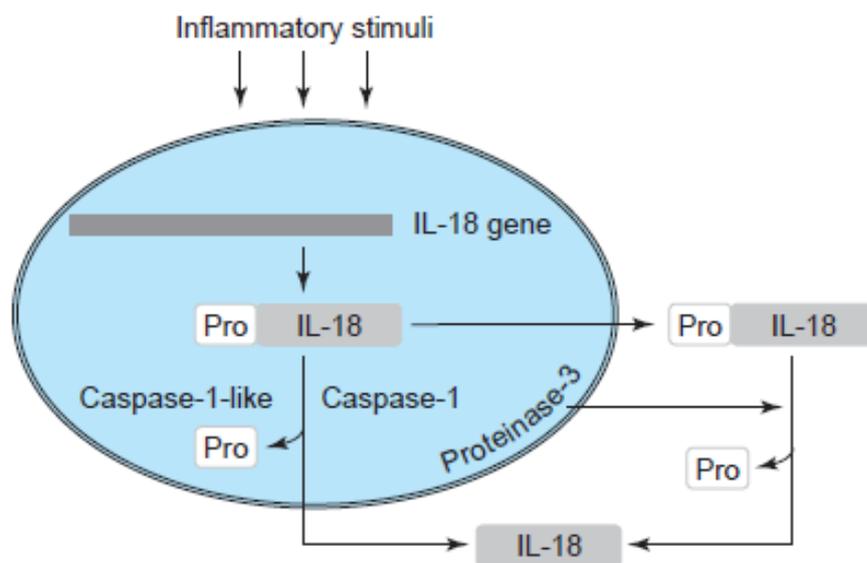
*aminotrasnferase* (OAT) dan *aspartate aminotransferase* (AAT), berurutan. Molekul *glutamat* yang dihasilkan dapat digunakan untuk menstimulasi *glutamine synthetase*, sehingga membentuk *glutamin* dan mengeluarkan amonia. Meskipun demikian, *glutamin* dapat dimetabolisme dengan *phosphate-activated glutaminase* (PAG), dan menghasilkan amonia kembali. Suatu RCT *double blind* menunjukkan pemberian LOLA selama 7 hari pada pasien sirosis dengan EH menurunkan amonia dan memperbaiki status mental. Studi metaanalisis<sup>45,46</sup> menunjukkan manfaat LOLA pada pasien EH *overt* dan EH minimal dalam perbaikan EH dengan menurunkan konsentrasi amonia serum.

Probiotik merupakan suplementasi diet mikrobiologis hidup yang bermanfaat untuk nutrisi pejamu. Strategi terapi EH dengan probiotik adalah dengan manipulasi flora usus, sehingga menurunkan produksi amonia oleh flora usus. menjadi salah satu strategi terapi EH. Mekanisme kerja probiotik yaitu dengan menekan substansi bakteri patogenik usus dan meningkatkan produk akhir fermentasi yang berguna untuk bakteri baik.<sup>47,48</sup> Walaupun demikian, penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan dalam penggunaan probiotik pada tatalaksana dan pencegahan sekunder EH *overt*.

## 2.2 Interleukin (IL)-18

### 2.2.1 Produksi dan aktivitas IL-18

IL-18 sebelumnya dikenal sebagai faktor penginduksi IFN- $\gamma$ , yang merupakan famili sitokin proinflamasi IL-1. Disintesis sebagai prekursor protein 24-kDa inaktif (pro IL-18) yang kemudian diproses oleh caspase-1 kedalam bentuk aktif yang memiliki berat molekul 18kDa. Pro IL-18 juga dapat diaktivasi oleh enzim ekstraselular yang dihasilkan oleh leukosit seperti proteinase-3 seperti dijelaskan dalam gambar 12.<sup>37</sup>



**Gambar 12. Jalur aktivasi IL-18.**<sup>37</sup> Stimulus pro- inflamasi menginduksi ekspresi prekursor protein inaktif pro IL-18. Atas aktivasi caspase-1 atau enzim yang serupa caspase-1, di intrasel terjadi pembentukan pro IL-18 menjadi IL-18 aktif yang kemudian disekresikan ke ekstraselular. Pro IL-18 dapat juga disekresikan ke ruang ekstraselular, yang kemudian diaktivasi oleh enzim proteinase-3 menjadi IL-18.

IL-18 diekspresikan oleh sel makrofag, sel dendritik, sel kupffer, keratinosit, osteoblast, sel korteks adrenal, sel epitel intestinal, sel mikroglia, dan fibroblas sinovial.<sup>49</sup> Proses aktivasi pro IL-18 dimulai dengan konversi pro-

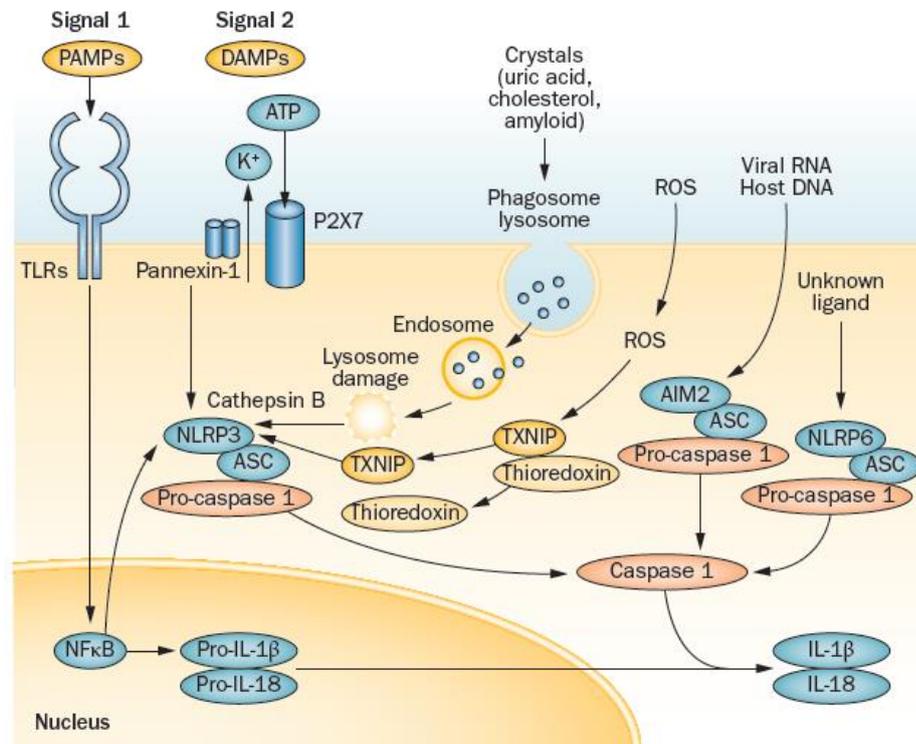
caspase-1 inaktif menjadi caspase-1 aktif oleh inflammasom *Nucleotide-Binding Domain Andleucine-Rich Repeat Pyrin Containing Protein-3* (NLRP3). Dengan teraktivasinya caspase-1, pro-IL-18 diubah dalam bentuk aktif dan disekresi dari monosit/makrofag. Tikus yang mengalami defisiensi caspase-1 akan mengalami penurunan kadar IFN- $\gamma$  setelah pemberian endotoksin. Namun pada keadaan tertentu caspase-1 tidak lagi dibutuhkan dalam aktivasi IL-18, yaitu pada keadaan stimulasi oleh *Fas-ligand*. Hal ini dibuktikan melalui hewan coba tikus yang mengalami defisiensi caspase-1 yang distimulus oleh *Fas-ligand* masih dapat mengeluarkan IL-18 yang aktif.<sup>50</sup>

IL-18 menginduksi sinyal transduksi dengan mengikat reseptor IL-18 $\alpha/\beta$  yang diekspresikan pada berbagai macam tipe sel. Salah satunya adalah sel-sel dalam sistem saraf pusat, seperti saraf hipotalamus dan glia. Ekspresi reseptor IL-18 di sel saraf dan glia ditunjukkan melalui penelitian eksperimental, secara *in vitro* dengan menggunakan kultur sel tikus dan *ex vivo* dengan menggunakan sel hippocampus tikus. Penelitian tersebut menunjukkan IL-18 meningkatkan pelepasan glutamat di sinap dan meningkatkan ekspresi reseptor AMPA di post sinap.<sup>37</sup>

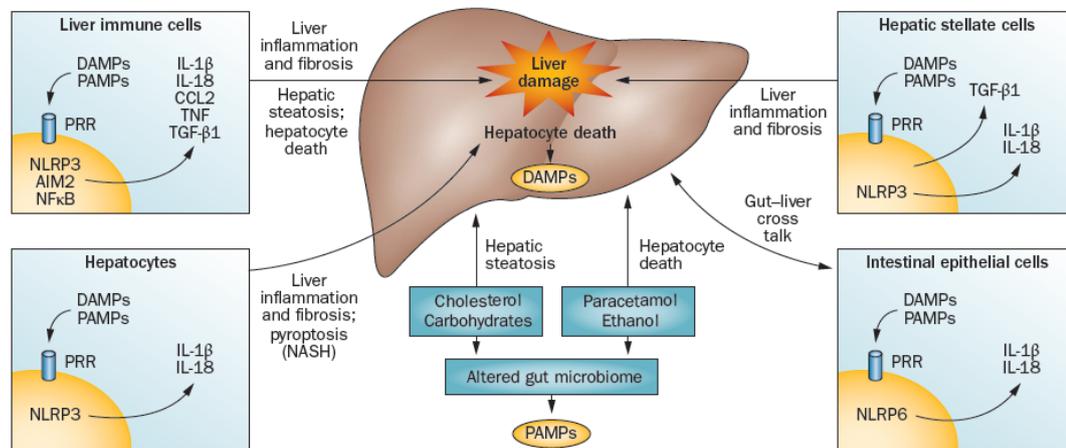
### **2.2.2 Aktivasi IL-18 pada fibrosis hati melalui inflammasom**

Inflammasom merupakan kompleks multiprotein yang terangkai atas respon sinyal bahaya dan memulai pelepasan sitokin proinflamasi IL-1 $\beta$  dan IL-18 melalui aktivasi Caspase-1. Meskipun dengan sinyal bahaya yang rendah, inflammasom mampu menyempurnakan respon inflamasi. Aktivasi inflammasom memiliki kontribusi pada penyakit seperti steatohepatitis alkohol dan NASH,

infeksi Virus Hepatitis C kronis, cedera iskemia-reperfusi, kerusakan hati yang diinduksi oleh parasetamol dan fibrosis hati.<sup>33</sup>



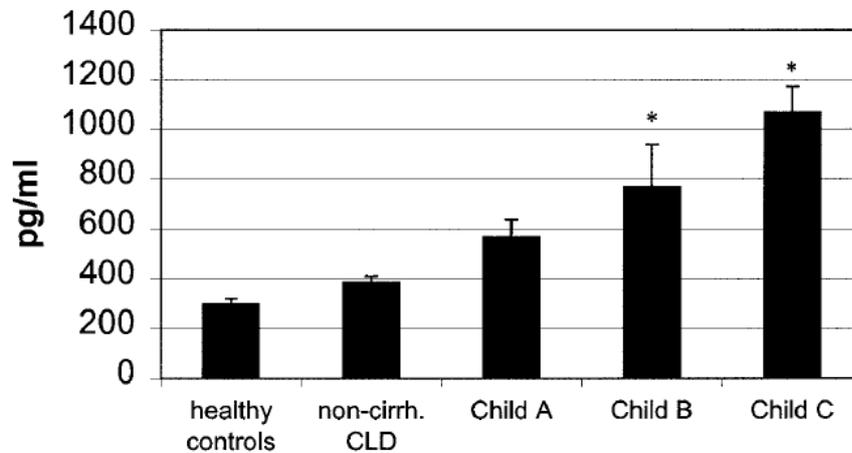
**Gambar 13. Inflammasom yang terlibat dalam penyakit liver.**<sup>33</sup> Inflammasom NLRP3 dan AIM2 diaktifkan dalam sel imun hati, sedangkan inflammasom NLRP6 diaktifkan dalam sel epitelial intestinal. Aktivasi inflammasom NLRP3 diproses melalui 2 tahap. Pada tahap pertama, PAMP berikatan dengan TLR yang meregulasi NLRP3 dan meningkatkan ekspresi pro IL-1 $\beta$  dan IL-18. Tahap kedua dibutuhkan untuk mengaktifasi caspase-1, yang berfungsi mengkonversi prekursor menjadi IL-1 $\beta$  dan IL-18 yang matang. Aktivasi NLRP3 terjadi melalui tiga proses yang terpisah, yaitu ikatan ATP dengan P2RX7, yang membuka kanal kation dan memperbesar porus melalui pannexin 1, yang kemudian mengawali aliran ionik dan deplesi K<sup>+</sup> intraselular; endositosis terhadap partikel steril menghasilkan kerusakan lisosom dan destabilisasi membran, yang mengaktifasi cathepsin B dan menurunkan pH intraselular; ROS, dihasilkan selama stres seluler atau kematian sel, menginisiasi terlepasnya TXNIP dari thioredoxin dan memungkinkan untuk mengaktifkan NLRP3. Pada penyakit liver inflammasom AIM2 diduga diaktifkan oleh DNA dari hepatosit yang rusak atau dari RNA virus. Inflammasom NLRP6 mengatur interaksi kolon dan mikrobiota dengan mensekresi mucus sel goblet. Hal tersebut terutama diatur oleh IL-18. Singkatan : AIM2, *absent in melanoma protein* (dikenal sebagai interferon-inducible protein AIM2); ASC, *apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*; DAMP, *damage-associated molecular pattern*; LPS, *lipopolysaccharide*; NFκB, *nuclear factor kappa B*; P2X7, *P2X purinoceptor 7*; PAMP, *pathogen-associated molecular pattern*; ROS, *reactive oxygen species*; TLR, *Toll-like receptor*, TXNIP, *thioredoxin-interacting protein*.



**Gambar 14. Aktivasi IL-18 pada fibrosis hati melalui inflammasom.**<sup>33</sup> Konsentrasi paracetamol dan ethanol yang tinggi dalam darah dapat menyebabkan kematian sel hepatosit. Karbohidrat dan kolesterol dalam jumlah yang besar dapat menyebabkan steatosis hepatosit. Keduanya dapat mengganggu komposisi mikrobiota saluran cerna, yang kemudian mengakibatkan translokasi mikrobiota ke dalam NFκB. Aktivasi inflammasom melalui DAMPs merubah prekursor menjadi sitokin yang fungsional. Singkatan: AIM2, *absent in melanoma protein* (dikenal sebagai *interferon-inducible protein AIM2*); CCL2, *C-C motif chemokine 2*; DAMP, *damage-associated molecular pattern*; NFκB, *nuclear factor kappa B*; NLRP, *NACHT, LRR and PYD domains-containing protein*; PAMP, *pathogen-associated molecular pattern*; PRR, *pattern-recognition receptor*; TGF, *transforming growth factor*.

Fibrosis hati dapat secara langsung maupun tidak langsung diatur oleh inflammasom. Secara langsung dimediasi oleh ekspresi inflammasom dalam HSC, yang merupakan sel fibrogenik utama dalam hati. Sedangkan jalur tidak langsung yaitu melalui aktivasi HSC oleh IL-1β dan IL-18 yang dihasilkan oleh sel kupffer.<sup>33</sup> Pada hewan coba yang diberikan Concanavalin-A, pemberian anti IL-18 dapat mencegah proses fibrosis hati.<sup>51</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Luwiczek menunjukkan peningkatan signifikan kadar plasma IL-18 pada penderita sirosis hati dibandingkan dengan kontrol sehat. Peningkatan kadar plasma IL-18 secara paralel meningkat sesuai dengan progresifitas penyakit sirosis hati.<sup>11</sup>

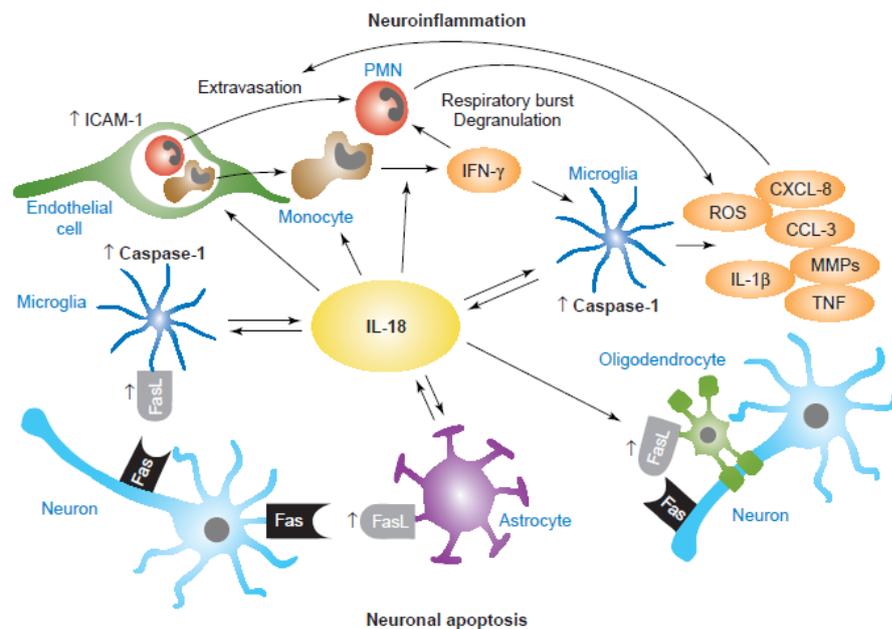


**Gambar 15. Kadar plasma IL-18 pada sirosis hati.<sup>11</sup>** Kadar plasma IL-18 secara signifikan lebih tinggi pada sirosis hati Child Pugh B dan C dibandingkan dengan kontrol sehat dan penyakit hati kronis tanpa sirosis hati. Perbedaan antara kontrol sehat dan Child Pugh A serta antara kontrol sehat dengan penyakit hati kronis tanpa sirosis, tidak signifikan. Tanda (\*) menunjukkan  $P < 0.05$ .

Peningkatan serum IL-18 pada penderita sirosis hati juga dibuktikan oleh Hanck dkk melalui penelitian pada pasien sirosis alkoholik dimana serum IL-18 meningkat secara signifikan sesuai dengan progresifitas penyakit sirosis hati.<sup>52</sup> Penelitian tersebut juga membuktikan terjadi peningkatan ekspresi gen IL-18 oleh sel mononuklear darah tepi pada pasien sirosis hati. Disamping itu, penelitian tersebut menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara ekspresi IL-18 dengan endotoksin. Endotoksin dari mikrobiota saluran cerna pada pasien sirosis hati diduga berperan dalam peningkatan ekspresi IL-18 oleh sel mononuklear darah tepi.<sup>52</sup> Di sirkulasi, IL-18 memiliki waktu paruh yang cukup lama yaitu sekitar 16 jam.<sup>53</sup>

### 2.2.3 Peran IL-18 dalam neuroinflamasi dan neurodegenerasi

IL-18 memulai sinyal transduksi dengan mengikat reseptor IL-18  $\alpha/\beta$  yang diekspresikan oleh berbagai macam tipe sel, termasuk diantara sel-sel glia dan neuron hipotalamik pada susunan saraf pusat. Efek biologis ikatan IL-18 dengan reseptornya diantaranya menginduksi respon Th1 dan Th2 serta memulai aktivitas sitotoksik sel –sel natural killer yang kemudian berperan dalam jalur intrinsik dan ekstrinsik apoptosis. IL-18 merupakan sitokin kunci dalam susunan saraf pusat yang mengatur atau mengendalikan jalur regulasi imun dalam proses respon inflamasi dan sitotoksik.<sup>37</sup> Peran IL-18 dalam neuroinflamasi dan neurodegenerasi dijelaskan dalam gambar 16.



**Gambar 16. Hipotesis peran IL-18 dalam neuroinflamasi dan neurodegenerasi.**<sup>37</sup>

Pada sistem saraf pusat, mikroglia adalah sumber utama IL-18, yang meningkatkan mikroglial caspase-1 dalam mode autokrin dan parakrin (dikenal sebagai *IL-18 forward loop*). Selanjutnya, IL-18 menginduksi produksi *Mikroglial Matriks Metaloproteinase* (MMP) dan sitokin pro-inflamasi lainnya, seperti TNF dan IL-1 $\beta$ . Ekstravasasi leukosit polimorfonuklear (PMN) dan monosit/makrofag diperkuat oleh peningkatan regulasi IL-18 dependen *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) pada sel endotel dan juga diperkuat oleh produksi mikroglial kemokin dari CXC- dan CC-family, seperti CXCL-8 (IL-

8) dan CCL-3. IL-18 menginduksi *respiratory burst* dan degranulasi PMN, yang mengarah ke pelepasan enzim neurotoksik lokal. Atas stimulasi IFN- $\gamma$  yang disekresi oleh monosit dan mikroglia, PMN melepaskan *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang selanjutnya berkontribusi pada peradangan saraf dan sitotoksitas. Selain itu, mikroglia, oligodendroglia dan astrosit mengekspresikan FasL, yang diinduksi oleh IL-18, sehingga meningkatkan terjadinya kematian sel neuronal / apoptosis dalam kondisi inflamasi yang dimediasi oleh Fas-.

Pada jaringan otak hewan coba tikus, IL-18, reseptor, dan caspase-1 secara berkesinambungan diekspresikan oleh astrosit, mikroglia, sel neuron dan sel ependimal.<sup>54-56</sup> Ikatan IL-18 dengan reseptornya memulai aktivasi faktor transkripsi NF $\kappa$ B melalui kaskade signal intraselular.<sup>57-59</sup> Dengan demikian maturasi dan aktivasi IL-18 di otak terjadi dalam kondisi inflamasi. Beberapa penelitian klinis dan experimental juga telah membuktikan peran penting IL-18 dalam memediasi neuroinflamasi dan neurodegenerasi. Dua efek IL-18 tersebut di otak dapat menjadi dasar patogenesis EH.

Peningkatan paralel IL-18 di serum dan di jaringan otak atau di cairan serebrospinal telah dilaporkan oleh beberapa peneliti, diantaranya oleh Losy dan Niezgoda menyebutkan peningkatan bermakna konsentrasi IL-18 serum dan cairan serebrospinal pada pasien multiple sclerosis.<sup>60</sup> IL-18 serum juga dapat menjadi faktor prediksi outcome pada stroke iskemik, disamping terjadinya peningkatan kadar IL-18 intracerebral.<sup>61</sup> Pada penderita Alzheimer, beberapa studi menduga bahwa kondisi inflamasi di perifer akan menyebabkan transport sitokin proinflamasi menuju sistem saraf pusat melalui blood-brain barrier (BBB) yang selanjutnya akan berkontribusi terhadap penurunan kognitif.<sup>62,63</sup> Capuron dan Miller telah merangkum jalur transport sitokin proinflamasi dari sirkulasi sistemik menuju susunan saraf pusat,<sup>64</sup> salah satunya adalah melalui kebocoran BBB.

Transport serum IL-18 yang bersirkulasi menuju ke jaringan otak dapat melalui kebocoran *Blood Brain Barrier* (BBB).<sup>65</sup> IL-18 juga dapat meregulasi BBB melalui peningkatan ekspresi *Matrix Metalloproteinase* (MMPs). MMPs berkontribusi terhadap terjadinya kebocoran BBB melalui digesti basal lamina endotel sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular.<sup>65</sup>

Ikatan IL-18 dan reseptornya pada sistem saraf pusat selain berperan dalam proses neuroinflamasi/neurodegeneratif juga mempengaruhi perilaku individu<sup>12</sup> sebagaimana yang terjadi pada EH.

Kondisi neuropatologi dan neurofisiologi yang melibatkan IL-18 yang telah diteliti diantaranya, pada gangguan tidur,<sup>66</sup> penurunan nafsu makan,<sup>67</sup> daya ingat dan proses belajar,<sup>68,69</sup> serta gangguan neuropsikiatrik seperti depresi.<sup>70,71</sup>