

**MANFAAT PEMBERIAN SUPLEMEN ZINC  
TERHADAP ENSEFALOPATI HEPATIKUM  
PADA PASIEN SIROSIS HEPATIS**



**ARISMAN**

**PROGRAM PENDIDIKAN PROFESI DOKTER SPESIALIS I  
BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS/  
RS.DR. M.DJAMIL PADANG**

**2010**

**MANFAAT PEMBERIAN SUPLEMEN ZINC  
TERHADAP ENSEFALOPATI HEPATIKUM  
PADA PASIEN SIROSIS HEPATIS**



**ARISMAN**

**PROGRAM PENDIDIKAN PROFESI DOKTER SPESIALIS I  
BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS/  
RS.DR. M.DJAMIL PADANG**

**2010**

**MANFAAT PEMBERIAN SUPLEMEN ZINC TERHADAP  
ENSEFALOPATI HEPATIKUM PADA PASIEN SIROSIS HEPATIS**

Oleh

**ARISMAN**

Tesis ini untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Spesialis Ilmu  
Penyakit Dalam pada Pendidikan Profesi Dokter Spesialis I

Disetujui oleh



**Prof. Dr. Julius, SpPD-KGEH**

**Pembimbing**



**Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir, SpPD-KGEH**


**Pembimbing**



**dr. Syaiful Azmi, SpPD-KGH**

**Pembimbing**

**Menyetujui**



**Prof. Dr. dr. Asman Manaf, SpPD-KEMD**

**KPS PPDS Ilmu Penyakit Dalam**

**FK-UNAND**



**Prof. Dr. dr. Nasrul Zubir, SpPD-KGEH**

**Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam**

**FK-UNAND/RS dr. M. Djamil Padang**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis ucapkan kehadiran Allah SWT, karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya. Tesis ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Profesi Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RS Dr.M. Djamil Padang.

Adapun judul tesis ini adalah “ **Manfaat pemberian suplemen zinc terhadap ensefalopati hepaticum pada pasien sirosis hepatis**”

Pada kesempatan ini izinkanlah penulis mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada :

1. Prof.Dr.dr. Asman Manaf, SpPD-KEMD selaku KPS Pendidikan Profesi Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam (PPDS-1) yang telah memberikan bimbingan ilmu dalam penguasaan Ilmu Penyakit Dalam.
2. Prof. Dr.dr . Nasrul Zubir SpPD-KGEH- FINASIM selaku kepala bagian Ilmu Penyakit Dalam dan kepala sub bagian Gastroenterohepatologi sekaligus pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu dalam membimbing penelitian ini dan memberikan bimbingan dalam penguasaan Ilmu Penyakit Dalam.
3. Prof. dr. Julius SpPD-KGEH sebagai pembimbing utama yang telah banyak meluangkan waktu membimbing penelitian ini dan memberikan bimbingan dalam penguasaan Ilmu Penyakit Dalam.

4. dr. Syaiful Azmi, SpPD-KGH, FINASIM sebagai pembimbing yang telah meluangkan waktu membimbing penelitian ini dan memberikan bimbingan dalam penguasaan Ilmu Penyakit Dalam.
5. dr. Eva Decroli, SpPD-KEMD, FINASIM selaku SPS yang telah banyak memberikan bimbingan dan nasehat kepada penulis selama mengikuti pendidikan.
6. Prof.dr. Syafril Syahbuddin, SpPD-KEMD, FINASIM yang telah banyak memberikan bimbingan dan nasehat kepada penulis selama mengikuti pendidikan.
7. Prof. dr. Saharman Leman, DTM&H, SpPD-KKV yang telah banyak memberikan bimbingan dan nasehat kepada penulis selama mengikuti pendidikan.
8. Prof. dr. Zulkarnain Arsyad, SpPD-KP yang telah banyak memberikan bimbingan dan nasehat kepada penulis selama mengikuti pendidikan.
9. Prof. dr. Nuzirwan Acang, SpPD-KHOM, FINASIM yang telah banyak memberikan bimbingan dan nasehat kepada penulis selama mengikuti pendidikan.
10. Seluruh staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah mencurahkan ilmunya dalam proses pendidikan penulis : dr. Yerizal Karani SpPD,SpJP, FIHA, dr. Akmal M.Hanif, SpPD, MARS, dr. Syafrudin Tamar SpPD-KKV, dr. Najirman SpPD-KR, dr. Irza Wahid,SpPD-KHOM, dr. Armen Ahmad, SpPD-KPTI, dr. Arnelis, SpPD-KGEH, dr. Raveinal SpPD, dr. Rose Dinda Martini SpPD, dr. Arina Widya Murni SpPD-KPSi, dr. Saptino Miro SpPD, dr. Drajat Priyono,SpPD, dr. Harnavi Harun, SpPD, dr. Iskandar SpPD, dr. Sadeli Martinus SpPD, dr. Fauzar, SpPD.
11. Prof.Dr.dr. Rizanda Mahmud yang telah membimbing penulis dalam masalah statistik.
12. Ketua Bagian/Staf Patologi Klinik FK Unand RS.Dr. M.Djamil yang telah membantu pemeriksaan laboratorium pada penelitian ini.

13. Kepala UPTD Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Sumatera Barat yang telah membantu pemeriksaan laboratorium pada penelitian ini.

14. Seluruh rekan residen, paramedis, karyawan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah mempermudah penulis selama pendidikan dan melakukan penelitian.

Rasa hormat dan terima kasih penulis sampaikan kepada kedua orang tua penulis (ayahanda Abdul Karim (alm) dan ibunda Darnetty) yang telah melahirkan, membesarkan mendidik dan selalu memberikan dorongan semangat dalam menjalani pendidikan.

Kepada istri tercinta Donna Octavia penulis ucapkan terima kasih tak terhingga dalam mendampingi, kesetiaan, pengertian, pengorbanan dan memberi dorongan semangat dalam menjalani pendidikan, serta anak-anak tersayang Fachri Adrian dan Ridha Annisa.

Kepada mertua, seluruh anggota keluarga dan sahabat yang tidak bisa disebutkan satu persatu penulis ucapkan terima kasih atas perhatian, dorongan semangat dan bantuan moril kepada penulis selama mengikuti pendidikan.

Akhirnya penulis dengan hati terbuka mengharapkan kritik dan saran dalam penyempurnaan tesis ini. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi pengembangan Ilmu Kedokteran dan terutama bagi penulis sendiri.

Padang, November 2010

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR</b>	i
<b>DAFTAR ISI</b>	iv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1.Latar Belakang Penelitian	1
1.2.Identifikasi Masalah	7
1.3.Tujuan Penelitian	7
1.4.Manfaat Penelitian	7
1.5.Kerangka Konseptual	8
1.6. Keterangan kerangka pemikiran	9
<b>BAB II TINJAUAIN KEPUSTAKAAN</b>	10
2.1. Sirosis Hepatis	10
2.1.1. Definisi	10
2.1.2. Epidemiologi	10
2.1.3. Etiologi	11
2.1.4. Patogenesis	12
2.1.5. Gejala klinis	13
2.1.5.1. Kegagalan hati	13
2.1.5.2. Hipertensi portal	13
2.1.6. Diagnosis Sirosis Hepatis	13
2.2. Ensefalopati Hepatikum	14
2.2.1. Definisi	14
2.2.2. Patogenesis	15

2.2.3. Manifestasi klinis	18
2.2.4. Diagnosis	22
2.2.5. Pilihan terapi standar Ensefalopati hepatikum	27
2.3. Kebutuhan Zinc	30
2.3.1. Absorpsi Zinc	33
2.3.2. Metabolisme zinc	36
2.3.3. Ekskresi zinc	37
2.3.4. Bioavailabilitas Zinc	38
2.3.5. Peran zinc pada metabolisme amonia	39
2.3.6. Peran zinc pada penyakit hati	42
2.3.7. Efektifitas suplemen zinc	44
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	47
3.1. Subjek Penelitian	47
3.2. Disain Penelitian	47
3.3. Tempat dan waktu penelitian	48
3.4. Kriteria Inklusi	48
3.5. Kriteria Eksklusi	48
3.6. Parameter yang diamati	49
3.7. Definisi Operasional	49
3.8. Protokol Penelitian	51
3.9. Analisa Statistik	52
3.10. Kerangka Penelitian	53



<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN</b>	54
4.1. Karakteristik sampel	54
4.2. Analisis kadar zinc	58
4.3. Analisis kadar amonia	59
4.4. Analisis hasil UHA	61
4.5. Analisis perbaikan grade ensefalopati hepaticum	63
4.6. Analisis kadar albumin	65
4.7. Efek samping pemberian zinc	67
<b>BAB V. PEMBAHASAN</b>	68
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	69
5.1.1. Distribusi Umur	69
5.1.2. Distribusi Jenis Kelamin	69
5.2. Manfaat pemberian zinc terhadap kadar amonia	70
5.3. Manfaat pemberian zinc terhadap kadar zinc pasien sirosis	71
5.4. Manfaat zinc terhadap perbaikan UHA	73
5.5. Manfaat zinc terhadap kadar albumin	74
5.6. Efek samping zinc selama penelitian	75
5.7. Keterbatasan penelitian	76
<b>BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	77
6.1. Kesimpulan	77
6.2. Saran	78
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	79

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Flapping tremor	21
Gambar 2.2. Absorpsi zinc secara aktif dan pasif	34
Gambar 2.3. Metabolisme zinc di dalam tubuh	37
Gambar 2.4. Ekskresi zinc urin	40
Gambar 2.5. Peran zinc sebagai pengatur OTC – siklus urea	40
Gambar 2.6. Kadar amonia, zinc & FISHER'S rasio	40
Gambar 4.1. Perbaikan kadar zinc pada kelompok perlakuan dan kontrol sebelum terapi, 2 minggu dan 4 minggu setelah terapi	59
Gambar 4.2. Perbaikan kadar amonia pada kelompok perlakuan dan kontrol sebelum, 2 minggu dan 4 minggu setelah terapi	61
Gambar 4.3. Perbaikan UHA pada kelompok perlakuan dan kontrol sebelum, 2 minggu dan 4 minggu setelah terapi	63
Gambar 4.4. Perbaikan grade ensefalopati hepatikum pada kelompok perlakuan dan kontrol dengan grade ensefalopati hepatikum berdasarkan nilai UHA pada awal, 2 minggu dan 4 minggu setelah terapi	65
Gambar 4.5. Perubahan kadar albumin pada kelompok perlakuan dan kontrol sebelum, 2 minggu dan 4 minggu setelah terapi	66

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2.1.</b> Penilaian tingkat keadaan mental ensefalopati hepatikum berdasarkan EEG	20
<b>Tabel 2.2.</b> Tingkat kuantitas dari asteriksis	21
<b>Tabel 2.3.</b> Gejala dan tanda ensefalopati hepatikum	22
<b>Tabel 2.4.</b> Tingkat kuantitas dari EEG	23
<b>Tabel 2.5.</b> Tingkat hasil uji hubung angka	24
<b>Tabel 2.6.</b> Harga normal uji hubung angka dengan koreksi umur dan lamanya pendidikan	25
<b>Tabel 2.7.</b> Hubungan ensefalopati hepatikum dengan amonia darah	26
<b>Tabel 2.8.</b> Pilihan terapi pada ensefalopati hepatikum	29
<b>Tabel 2.9.</b> Rekomendasi diet zinc	32
<b>Tabel 3.1.</b> Jadwal penelitian	48
<b>Tabel 4.1.</b> Karakteristik sampel kedua kelompok penelitian sebelum pengobatan	55
<b>Tabel 4.2.</b> Derajat ensefalopati hepatikum awal berdasarkan nilai UHA	56
<b>Tabel 4.3.</b> Kadar rata-rata variabel kelompok perlakuan pada saat sebelum, 2 minggu dan 4 minggu setelah terapi	57
<b>Tabel 4.4.</b> Kadar rata-rata variabel kelompok kontrol pada saat sebelum, 2 minggu dan 4 minggu setelah terapi	57

## DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

~~Daftar~~ **Induk**

Lamp 1

~~Daftar~~ **tes Uji Hubung Angka**

Lamp 2

~~Daftar~~ **Lolos Kaji Etik**

Lamp 3

~~Daftar~~ **Penjelasan Sebelum Persetujuan**

Lamp 4

~~Daftar~~ **Ikut Penelitian**

Lamp 5

~~Daftar~~ **Penelitian**

Lamp 6

~~Daftar~~ **Organisasi Penelitian**

Lamp 7

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang Penelitian

Sirosis hepatis adalah penyakit yang merupakan stadium akhir penyakit hati kronis dimana terjadi pengerasan dari hati. Istilah sirosis hepatis diberikan oleh Laennec tahun 1826 yang berasal dari kata *khirros* yang berarti kuning orange (orange yellow), karena perubahan warna pada nodul- nodul yang terbentuk.<sup>1,2</sup>

Sirosis hepatis di jumpai di seluruh dunia termasuk di Indonesia, tetapi belum ada data resmi nasional tentang sirosis hepatis di Indonesia. Namun dari beberapa laporan rumah sakit umum pemerintah, berdasarkan diagnosis klinis saja didapatkan bahwa prevalensi sirosis hepatis yang dirawat di bangsal penyakit dalam umumnya berkisar antara 3,6 – 8,4% di Jawa dan Sumatera, sedang di Sulawesi dan Kalimantan di bawah 1%.<sup>2</sup>

Dalam perjalanan klinisnya penyakit sirosis hati lanjut dapat dijumpai komplikasi-komplikasi seperti ensefalopati hepaticum, peritonitis bakterialis spontan, sindroma hepatorenal dan varises esophagus.<sup>3</sup>

Ensefalopati hepaticum (EH) merupakan salah satu komplikasi utama pada sirosis hepatis dekompensasi dimana merupakan suatu sindroma neuropsikiatrik kompleks yang reversibel, yang ditandai dengan gangguan kesadaran dan kelakuan, perubahan kepribadian, gejala neurologik yang berfluktuasi, serta perubahan nyata dari *Electroencephalography* (EEG) yang biasanya berhubungan dengan gangguan fungsi hepatoseluler atau akibat pintasan porto sistemik atau kombinasi keduanya.<sup>3,4</sup>

Ensefalopati hepatikum minimal terjadi pada pasien sirosis diperkirakan sekitar 80% dari dari populasi, hal ini dapat mengganggu kualitas hidup, kemampuan fungsi kehidupan sehari-hari dan berlanjut menjadi ensefalopati hepatikum yang nyata. Ensefalopati hepatikum minimal memiliki dampak negatif pada kemampuan mengemudi mobil dan mungkin faktor yang berarti dalam kecelakaan kendaraan bermotor.<sup>5</sup>

Penyebabnya adalah kegagalan fungsi hepatoseluler, penurunan kapasitas detoksifikasi hati terhadap amonia dan toksin lainnya ( normal detoksifikasi amonia 70-80% ) disertai adanya pintasan porto sistemik sehingga bahan toksik tanpa pembersihan hati langsung masuk ke darah sistemik dan otak dan menimbulkan ensefalopati. Gangguan fungsi hepatoseluler ini bisa reversibel bila faktor pencetus dapat dihilangkan.<sup>3,4,6</sup>

Pada penderita penyakit hati menahun, ensefalopati biasanya dipicu oleh: infeksi akut, pemakaian alkohol, terlalu banyak makan protein yang akan meningkatkan kadar hasil pemecahan protein dalam darah, perdarahan pada saluran pencernaan, misalnya pada varises esofageal, juga bisa menyebabkan bertumpuknya hasil pemecahan protein yang secara langsung bisa mengenai otak, obat-obat tertentu, terutama obat tidur, obat pereda nyeri dan diuretik (azotemia,hipovolemia), obstipasi meningkatkan produksi amonia, absorpsi amonia dan toksin nitrogen lainnya.<sup>3,4,6</sup>

Meskipun patogenesis yang tepat tentang terjadinya EH belum diketahui sepenuhnya, namun hipotesa-hipotesa yang ada menekankan peranan dari sel-sel parenkim hati yang rusak dengan atau tanpa adanya *by pass* sehingga bahan-bahan

yang diduga toksis terhadap otak tidak dapat dimetabolisir seperti : amonia, merkaptan, dan lain-lain dapat menumpuk dan mencapai otak. Faktor lain adalah terjadinya perubahan pada neurotransmitter, gangguan keseimbangan Asam Amino Aromatik (AAA) dan Asam Amino Rantai Cabang (AARC) yang akhir-akhir ini banyak dibicarakan. Selain itu perlu disimak perubahan yang terjadi pada otak misalnya edema dan peningkatan tekanan intra kranial, serta perubahan-perubahan pada astrosit terutama terjadi pada EH akut (Fulminant Hepatic Failure). Hal – hal tersebut perlu dicermati agar pengelolaan penderita-penderita EH lebih terarah dengan hasil optimal.<sup>6</sup>

Amonia merupakan zat yang sering di libatkan dalam patogenesis EH, sedangkan metabolit lain yang dapat berperan pada EH meliputi mercaptans, *short chain fatty acid*, neurotransmitter palsu, GABA dan benzodiazepin.<sup>6</sup>

Pada umumnya amonia diproduksi di dalam usus halus akibat pemecahan nitrogen dan proses katabolisme asam amino sendiri. Sumber amonia lain adalah berasal dari ginjal dan otot rangka. Pada keadaan normal amonia dimetabolisme di hati (diubah menjadi urea) dan dieksresikan melalui ginjal atau kolon. Selain itu proses detoksifikasi amonia juga melalui pembentukan glutamin dari glutamat di hati dan otak. Pada gangguan fungsi hati, pintas porto-sistemik dan pengurangan massa otot yang berlebihan akan mengakibatkan peningkatan dari kadar amonia di dalam darah pada pasien sirosis.<sup>7</sup>

Dalam penatalaksanaan ensefalopati hepaticum digunakan terapi standar untuk menurunkan kadar amonia seperti laktulosa dan antibiotika yang sedikit diserap saluran cerna.

Sirosis juga menyebabkan kekurangan vitamin, mineral dan mikronutrien. Salah satunya zinc yaitu kofaktor dalam siklus urea dan ditemukan dalam vesikula dari sebagian besar presynaptic terminal glutamatergic yang mempengaruhi neurotransmisi. Penelitian terbaru mengungkapkan suplemen zinc efektif dalam penatalaksanaan ensefalopati pada sirosis hepatis yang mungkin ada hubungan antara zinc dengan metabolisme amonia.<sup>8</sup>

Metabolisme zinc berhubungan dengan metabolisme amonia melalui aktivasi dari ornithin transcarbonylase ( OTC ) dan melalui penghambatan dari adenosine monophosphate (AMP) deaminase. Pengurangan kadar zinc di serum dan hati berhubungan dengan penurunan aktifitas ornithin transcarbonylase dan peningkatan kadar amonia di plasma. Zinc merupakan kofaktor enzim siklus urea yang bisa jadi berkurang pada pasien sirosis, khususnya bila dihubungkan dengan malnutrisi atau ensefalopati.<sup>9</sup>

Riggio dkk (1992) menunjukkan bahwa pada tikus model dengan sirosis hati diberikan karbon tetraklorida akan menyebabkan berkurangnya zinc yang terlibat melalui aktivitas dari OTC.<sup>10</sup>

Defisiensi zinc pada pasien sirosis tampaknya karena rendahnya penyerapan dan ekskresi di urin yang tinggi karena pemakaian diuretik yang berlebihan. Menurut Ramzi dkk (2008) defisiensi zinc sering pada pasien sirosis dengan subklinis-ensefalopati hepaticum, dimana pada pasien dengan subklinis-ensefalopati kadar zinc lebih rendah dari tanpa ensefalopati dan dari kontrol.<sup>11</sup>

Menurut Yoshida dkk (2001) suplemen zinc memainkan peranan penting pada pencegahan ensefalopati hepaticum melalui aktivasi glutamine sintetase.<sup>12</sup>



Reding dkk (1984) menggunakan terapi penggantian zinc untuk ensefalopati hepatikum. Pemberian zinc asetat 600 mg/hari selama 7 hari memperbaiki ensefalopati hepatikum pada pasien dengan sirosis hati.<sup>13</sup>

Zinc didistribusikan secara luas ke seluruh bagian tubuh, dalam bentuk ion intrascular dengan jumlah yang sedikit (< 0.5% dari total zinc di tubuh) dan dijumpai di dalam darah. Lebih kurang 90% dari total zinc di tubuh dijumpai di otot rangka dan tulang, disamping itu konsentrasi zinc yang tinggi juga dijumpai di prostat dan jaringan koroid pada mata. Zinc dieksresikan terutama di feses, dan dalam jumlah yang lebih kecil di urine, keringat, rambut, kulit yang mengalami deskuamasi dan semen.<sup>14,15</sup>

Rata-rata kehilangan zinc harian diperkirakan berkisar antara 2.2 – 2.8 mg. Kebutuhan harian zinc yang direkomendasikan adalah 15 mg/hari untuk laki-laki dewasa dan 12 mg/hari untuk wanita dewasa.<sup>16</sup>

Defisiensi zinc dapat terjadi apabila asupan zinc ke dalam tubuh tidak memenuhi kebutuhan harian tubuh. Sebab lain, daya cerna zinc yang buruk akibat kehadiran asam fitat sebagai antinutrisi. Penyerapan zinc juga diatur secara homeostasis, yaitu meningkatkan penyerapannya di saat tubuh mengalami defisiensi dan menurun jika konsumsinya berlebih.<sup>14</sup>

Pasien dengan sirosis hepatis sering mengalami penurunan cadangan hati dan adanya malabsorpsi dari usus. Ada 2 mekanisme yang diajukan untuk terjadinya malabsorpsi zinc pada sirosis hepatis yaitu : kerusakan pada mukosa usus halus dan terganggunya fungsi eksokrin pankreas diiringi oleh pengurangan sintesis dari ligan seperti asam picolinik di hati. Pada pasien sirosis hepatis pemeriksaan kelainan dari

metabolisme *trace elemen* berdasarkan tak hanya pada asupan diet dari *trace elemen*, tetapi juga ada variasi beberapa faktor seperti : absorpsi, transportasi ,penyimpanan, ekskresi, sintesis metaloprotein dan sintesis metaloenzim. Khususnya hipozincemia pada pasien sirosis hepatis disebabkan faktor yang kompleks seperti : penurunan asupan diet zinc, penurunan absorpsi zinc di usus, penurunan konsentrasi ikatan protein zinc dan peningkatan ekskresi zinc di urin.<sup>14</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian manfaat pemberian suplemen zinc dalam menurunkan kadar amoniak plasma dan perbaikan ensefalopati hepaticum pada pasien sirosis hepatis dan juga sebagai tambahan terapi dalam memperbaiki ensefalopati hepaticum sebagai komplikasi sirosis hepatis.

## **1.2. Identifikasi Masalah**

Apakah pemberian suplemen zinc bermanfaat terhadap ensefalopati hepatikum pada pasien sirosis hepatis ?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **Tujuan Umum :**

Untuk mengetahui manfaat pemberian suplemen zinc terhadap ensefalopati hepatikum pada pasien sirosis hepatis

### **Tujuan Khusus**

1. Mengetahui manfaat pemberian suplemen zinc terhadap stadium ensefalopati hepatikum pasien sirosis hepatis
2. Mengetahui manfaat pemberian suplemen zinc terhadap kadar amonia plasma pada pasien sirosis hepatis
3. Mengetahui manfaat pemberian suplemen zinc terhadap kadar albumin pada pasien sirosis hepatis
4. Mengetahui efek samping pemberian suplemen zinc pada pasien sirosis hepatis

### **Hipotesis**

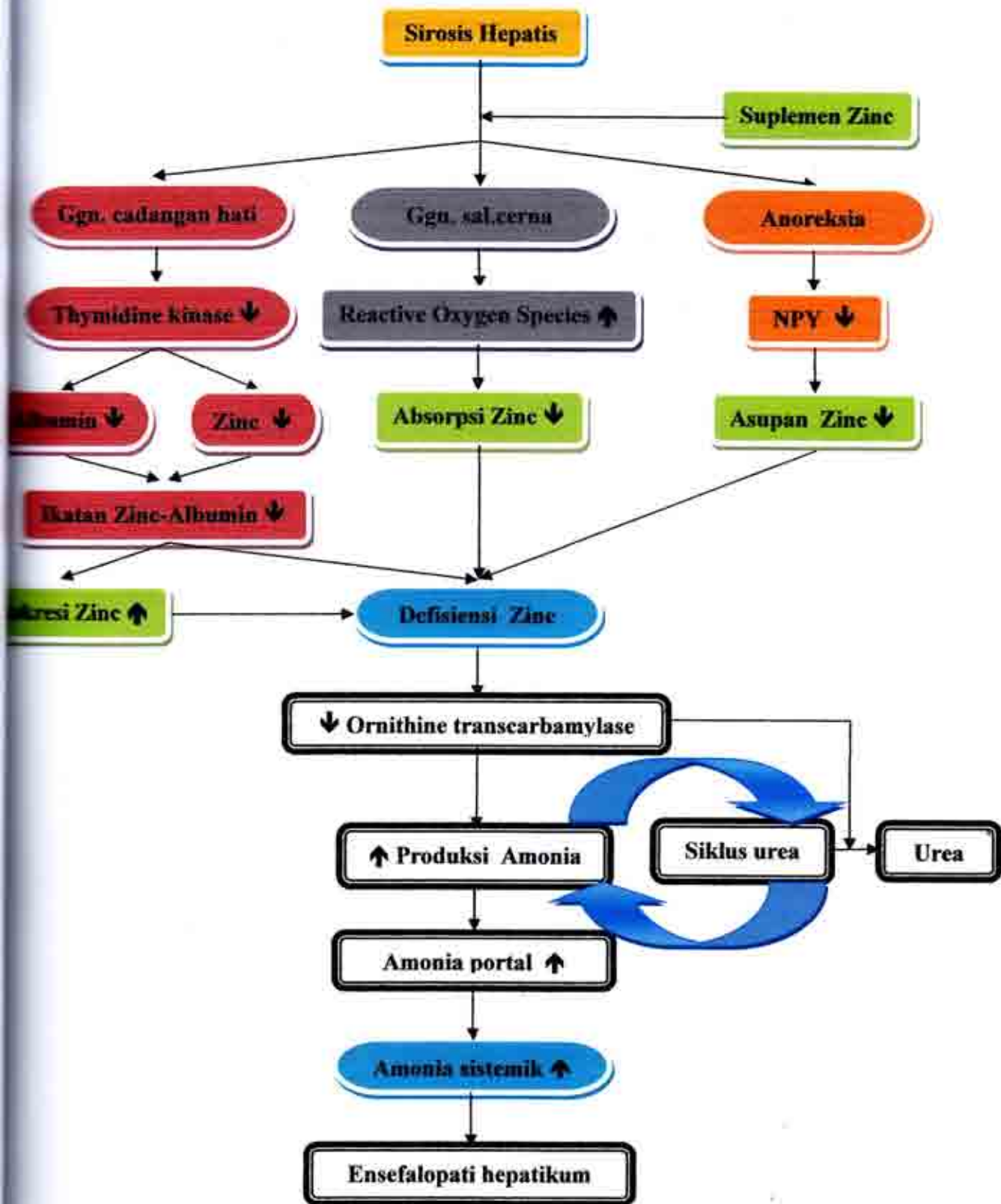
H0 : Tidak terdapat manfaat suplemen zinc terhadap ensefalopati hepatikum pada pasien sirosis hepatis

H1 : Terdapat manfaat pemberian suplemen zinc terhadap ensefalopati hepatikum pada pasien sirosis hepatis

## **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Sebagai tambahan terapi pada terapi standar penatalaksanaan ensefalopati hepatikum dengan memperbaiki kadar zinc pada penderita sirosis hepatis
2. Sebagai sumbangan data ilmiah untuk penatalaksanaan ensefalopati hepatikum

### 1.5. Kerangka Konseptual



## 1.6. Keterangan Kerangka Konseptual

Pasien dengan sirosis hepatis sering mengalami penurunan cadangan hati dan adanya malabsorpsi dari usus. Kekurangan zinc pada sirosis hepatis adalah dianggap penurunan absorpsi zinc di usus, peningkatan kehilangan zinc melalui urin, malnutrisi, hipoalbuminemia, *portosystemic shunts* dan penyusutan ekstraksi zinc di hati. Hal-hal tersebut akan menimbulkan defisiensi zinc pada pasien sirosis.

Di hati zinc berperan dalam metabolisme amonia melalui ornithine transcarbamylyase (OTC) yang berperan dalam siklus urea. Ornithine transcarbamylyase adalah enzim yang mengandung zinc, dimana berkurangnya zinc menunjukkan berkurangnya aktivitas enzimatik ornithine transcarbamylyase pada siklus urea. Hal ini akan menyebabkan produksi amonia meningkat, dimana selanjutnya akan meningkatkan amonia di portal dan pada pasien sirosis juga terjadi *shunting* dari darah portal ke sistemik yang mengakibatkan amonia sistemik juga akan mengalami peningkatan. Amonia yang tinggi di darah sistemik akan melewati sawar darah otak, selanjutnya akan menyebabkan terjadinya ensefalopati hepaticum.

Pemberian suplemen zinc akan memperbaiki aktifitas enzimatik ornithine transcarbamylyase (OTC) sehingga langkah pertama dari siklus urea di mitokondria akan berjalan dan amonia akan dipecah memasuki siklus urea di sitosol dan hasil akhirnya berupa urea. Dengan adanya pemecahan amonia menjadi urea menyebabkan kadar amonia di portal dan sistemik menurun sehingga ensefalopati hepaticum dapat diperbaiki.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. SIROSIS HEPATIS

##### 2.1.1. DEFINISI

Istilah Sirosis hepatis diberikan oleh Laennec tahun 1819, yang berasal dari kata *khirros* yang berarti kuning orange (orange yellow), karena perubahan warna pada nodul-nodul yang terbentuk. Pengertian sirosis hepatis dapat dikatakan sebagai berikut yaitu suatu keadaan disorganisasi yang difuse dari struktur hati yang normal akibat nodul regeneratif yang dikelilingi jaringan mengalami fibrosis.<sup>1,2</sup>

Sirosis hepatis adalah penyakit hati menahun yang ditandai dengan proses peradangan, nekrosis sel hati, usaha regenerasi dan penambahan jaringan ikat difus dengan terbentuknya nodul yang mengganggu susunan lobulus hati.<sup>17</sup>

##### 2.1.2. EPIDEMIOLOGI

Sirosis hepatis di jumpai di seluruh dunia termasuk di Indonesia, namun data prevalensi secara nasional di Indonesia belum ada. Hanya ada laporan dari beberapa pusat pendidikan saja. Di RS Sardjito Yogyakarta jumlah penderita sirosis hepatis sebanyak 4,1% dari jumlah pasien yang dirawat di bagian Penyakit Dalam dalam kurun waktu 1 tahun (2004), sementara di Medan dalam kurun waktu 4 tahun dijumpai pasien sirosis hati sebanyak 819 pasien (4 %) dari seluruh pasien di bagian Penyakit Dalam.<sup>18</sup>

Syaifulah Noer (1990) yang melaporkan perbandingan penderita sirosis hepatis laki-laki dan perempuan adalah 1,5 : 1, Tanjung dkk (1996) mendapatkan

1,6 : 1 dan Tarigan (2001) mendapatkan 2,2 : 1.<sup>19,20,21</sup>

Di negara maju, sirosis hepatis merupakan penyebab kematian terbesar ketiga pada pasien yang berusia 45 – 46 tahun (setelah penyakit kardiovaskuler dan kanker). Diseluruh dunia sirosis menempati urutan ke tujuh penyebab kematian. Sekitar 25.000 orang meninggal setiap tahun akibat penyakit ini. Penderita sirosis hati lebih banyak dijumpai pada kaum laki-laki jika dibandingkan dengan kaum wanita sekitar 1,6 : 1 dengan umur rata-rata terbanyak antara golongan umur 30 – 59 tahun dengan puncaknya sekitar 40 – 49 tahun.<sup>22</sup>

### 2.1.3. ETIOLOGI

Penyebab dari sirosis hepatis bermacam-macam. Pada masa lalu penyakit hati alkohol merupakan penyebab sirosis yang paling menonjol di Amerika Serikat. Akhir-akhir ini hepatitis C mulai meningkat jumlahnya sebagai penyebab utama hepatitis kronik maupun sirosis hepatis secara nasional. Di Indonesia banyak penelitian menunjukkan bahwa hepatitis B dan C merupakan penyebab sirosis hepatis yang lebih menonjol dari pada penyakit hati alkoholik. Penyebab terbanyak sirosis hepatis di Asia Tenggara adalah virus hepatitis B dan C. Demikian juga di Indonesia, pada penderita sirosis hepatis, prevalensi virus hepatitis B berkisar 21,2 - 46,9 % dan virus hepatitis C 38,7 - 73,9%.<sup>23,24</sup>

## 2.1.4. PATOGENESIS<sup>17,19</sup>

Infeksi virus hepatitis B dan C menimbulkan peradangan sel hati. Peradangan ini menyebabkan nekrosis yang meliputi daerah yang luas, terjadi kolaps lobulus hati dan ini memacu timbulnya jaringan kolagen.

Tingkat awal yang terjadi adalah septa yang pasif yang dibentuk oleh jaringan retikulum penyangga yang mengalami kolaps dan kemudian berubah bentuk jadi jaringan parut. Jaringan parut ini dapat menghubungkan daerah porta yang satu dengan lainnya atau porta dengan sentral (*bridging necrosis*).

Pada tahap berikut, kerusakan parenkim dan peradangan yang terjadi pada sel duktilus, sinusoid dan sel-sel retikuloendotelial didalam hati akan memacu terjadinya fibrogenesis yang akan menimbulkan septa aktif. Sel limfosit T dan makrofag juga mungkin berperan dengan sekresi limfokin yang dianggap sebagai mediator dari fibrogenesis.

Septa aktif ini akan menjalar menuju kedalam parenkim hati dan berakhir di daerah portal. Pembentukan septa tingkat kedua ini yang sangat menentukan perjalanan progresif sirosis hepatis. Pada tingkat yang bersamaan nekrosis jaringan parenkim akan memacu pula proses regenerasi sel-sel hati. Regenerasi yang timbul akan mengganggu pula pembentukan susunan jaringan ikat tadi. Keadaan ini yaitu fibrogenesis dan regenerasi sel yang terjadi terus menerus dalam hubungannya dengan peradangan dan perubahan vaskular intrahepatik serta gangguan kemampuan faal hati, pada akhirnya menghasilkan susunan hati yang dapat dilihat pada sirosis hepatis. Walaupun etiologinya berbeda, gambaran histologis sirosis hepatis sama atau hampir sama.



## **2.1.5. GEJALA KLINIS** <sup>25,26</sup>

Gambaran klinis dari sirosis hepatis, secara umum disebabkan oleh kegagalan hati/hepatoselular dan hipertensi portal.

### **2.1.5.1 Kegagalan hati (kegagalan hepatoselular)**

Dijumpai gejala subjektif berupa lemah, berat badan menurun, gembung, mual dan lain-lain. Pada pemeriksaan fisik dijumpai : spider nevi, eritema palmaris, asites, pertumbuhan rambut yang berkurang, atrofi testis dan ginekomastia pada pria, ikterus, ensefalopati hepatic, hipoalbuminemia disertai terbaliknya ratio albumin dan globulin serum.

### **2.1.5.2 Hipertensi Portal**

Hipertensi portal adalah sindroma klinik umum yang berhubungan dengan penyakit hati kronik dan mempunyai karakteristik peningkatan tekanan portal yang patologis. Peningkatan tekanan portal karena peningkatan resistensi vaskular dan aliran darah portal yang meningkat. Peningkatan resistensi vascular karena meningkatnya resistensi intrahepatik dan resistensi kolateral portosistemik. Tekanan portal normal berkisar antara 5-10 mmHg. Hipertensi portal timbul bila terdapat kenaikan tekanan dalam sistem portal yang sifatnya menetap di atas harga normal. Disebut hipertensi portal bila tekanan portal lebih dari 15 mmHg.

## **2.1.6. DIAGNOSIS SIROSIS HEPATIS** <sup>17</sup>

Ditetapkan berdasarkan gambaran klinik, data laboratorium dan didukung oleh pemeriksaan ultrasonografi (USG).

Kriteria klinis sirosis hati ditetapkan berdasarkan kriteria Soeharjono dan Soebandiri yaitu ditemukannya 5 dari 7 kelainan dibawah ini:

- a. Eritema palmaris
- b. Spider naevi
- c. Hepato-splenomegali
- d. Hematemesis dan melena
- e. Sirkulasi kolateral dan varises esofagus
- f. Edema tungkai/asites
- g. Ratio albumin dan globulin terbalik

## **2.2. ENSEFALOPATI HEPATIKUM**

### **2.2.1. DEFINISI**

Menurut Corwin (2001) definisi ensefalopati hepatikum adalah suatu kompleks suatu gangguan susunan saraf pusat yang dijumpai pada penderita gagal hati. Kelainan ini ditandai oleh gangguan memori dan perubahan kepribadian.<sup>27</sup>

Menurut Stein (2001) ensefalopati hepatikum (ensefalopati sistem portal, koma hepatikum) adalah suatu kelainan dimana fungsi otak mengalami kemunduran akibat zat-zat racun di dalam darah, yang dalam keadaan normal dibuang oleh hati.<sup>28</sup>

Sedangkan menurut Blei (1999) ensefalopati hepatikum adalah suatu sindroma neuropsikiatri yang mempunyai spectrum klinis yang luas, dapat timbul akibat penyakit hati yang berat, baik akut maupun yang menahun yang ditandai adanya gangguan tingkah laku, gejala neurologis, astriksis, berbagai derajat gangguan kesadaran sampai koma dan kelainan elektro ensefalografi.<sup>6</sup>

## 2.2.2. PATOGENESIS

Meskipun patogenesis yang tepat tentang terjadinya EH belum diketahui sepenuhnya, namun hipotesa-hipotesa yang ada menekankan peranan dari sel-sel parenkim hati yang rusak dengan atau tanpa adanya *by pass* sehingga bahan-bahan yang diduga toksis terhadap otak tidak dapat dimetabolisir seperti : ammonia, merkaptan, dan lain-lain dapat menumpuk dan mencapai otak. Faktor lain adalah terjadinya perubahan pada neurotransmitter, gangguan keseimbangan Asam Amino Aromatik (AAA) dan Asam Amino Rantai Cabang (AARC) yang akhir-akhir ini banyak dibicarakan.<sup>6</sup>

Ensefalopati hepatikum (EH) dapat dijelaskan sebagai suatu bentuk intosikasi otak yang disebabkan oleh isi usus yang tidak di metabolisme oleh hati. Keadaan ini dapat terjadi bila terdapat kerusakan sel hati akibat nekrosis, atau adanya pirau (patologis atau akibat pembedahan) yang memungkinkan adanya darah porta mencapai sirkulasi sistemik dalam jumlah besar tanpa melewati hati.<sup>29</sup>

Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa EH terdapat hubungan sirkulasi porto sistemik yang langsung tanpa melalui hati, serta adanya kerusakan dan gangguan faal hati yang berat. Kedua keadaan ini menyebabkan bahan-bahan toksik yang berasal dari usus tidak mengalami metabolisme di hati, dan selanjutnya tertimbun di otak (blood brain barrier) pada penderita EH yang memudahkan masuknya bahan-bahan toksik tersebut ke dalam susunan saraf pusat.<sup>30</sup>

Ketika pasien sirosis hati telah mengalami hipertensi portal, terbuka kemungkinan untuk terjadinya pintasan portosistemik, yang dapat berakibat masuknya neurotoksin yang berasal dari saluran cerna (merkaptan, amonia, mangan,

dll) ke dalam sirkulasi sistemik. Pintasan portosistemik dapat juga terjadi akibat tindakan bedah anastomosis portokaval atau TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt) yang dilakukan untuk mengatasi hipertensi portal.<sup>30</sup>

Neurotoksin yang dapat menembus sawar darah otak akan berakumulasi di otak dan menimbulkan gangguan pada metabolisme otak. Permeabilitas sawar darah - otak memang mengalami perubahan pada pasien sirosis hati dekompensasi, sehingga lebih mudah ditembus oleh metabolit seperti neurotoksin.<sup>30</sup>

Beberapa hipotesis yang paling sering dijadikan acuan penatalaksanaan EH adalah :

### 1. Hipotesis amonia

Amonia merupakan bahan yang paling banyak diselidiki. Zat ini berasal dari penguraian nitrogen oleh bakteri dalam usus, di samping itu dihasilkan oleh ginjal, jaringan otot perifer, otak dan lambung. Pada penyakit hati kronik akan terjadi gangguan metabolisme amonia sehingga terjadi peningkatan kadar amonia 5-10 kali lipat.

Secara teori amonia mengganggu faal otak melalui pengaruh langsung terhadap membran neuron. Mempengaruhi metabolisme otak melalui siklus peningkatan sintesis glutamin dan ketoglutarat, kedua bahan ini mempengaruhi siklus Krebs sehingga menyebabkan hilangnya molekul ATP yang diperlukan untuk oksidasi sel.

Peneliti lain mendapatkan bahwa kadar amonia yang tinggi tidak seiring dengan beratnya kelainan rekaman EEG. Dilaporkan bahwa peran amonia pada EH tidak berdiri sendiri, tetapi bersama-sama zat lain seperti merkaptan dan asam lemak rantai pendek.<sup>31</sup>

## 2. Hipotesis neurotoksis sinergis

Asam amino neurotoksik (triptofan, metionin, dan merkaptan). Triptofan dan metabolitnya serotonin bersifat toksis terhadap susunan saraf pusat. Metionin dalam usus mengalami metabolisme oleh bakteri menjadi merkaptan yang toksis terhadap SSP. Di samping itu merkaptan dan asam lemak bebas akan bekerja sinergistik mengganggu detoksifikasi amonia di otak dan bersama-sama amonia menyebabkan timbulnya koma. Pada EH terdapat kenaikan kadar asam lemak rantai pendek seperti asam butirrat, valerat, oktanoat, dan kaproat, diduga sebagai salah satu toksin serebral penyebab EH. Bahan-bahan ini bekerja dengan cara menekan sistem retikuler otak, menghambat detoksifikasi amonia.<sup>31</sup>

## 3. Hipotesis neurotransmitter palsu

Neurotransmitter palsu yang telah diketahui adalah Gamma Aminobutyric Acid (GABA), oktapamin, histamin, feniletanolamin, dan serotonin. Neurotransmitter palsu merupakan inhibitor kompetitif dari neurotransmitter sebenarnya (dopamin dan norepineprin) pada sinap di ujung saraf, yang kadarnya menurun pada penderita *Portal Systemic Encephalopathy*.<sup>32</sup>

Produksi neurotransmitter palsu dalam jaringan otak berasal dari AAA.

Pada sirosis hati Asam Amino Aromatik (AAA) seperti metionin, fenilalanin, tirosin meningkat sehingga timbul EH karena kegagalan deaminasi di hati, sedangkan Asam Amino Rantai Cabang (AARC) seperti valin, leusin, dan isoleusin menurun akibat katabolisme protein di otot dan ginjal yang terjadi hiperinsulinemia pada penyakit hati kronik. Ratio antara

AARC dan AAA normal antara 3-3,5 akan menjadi lebih kecil dari 1,0. AAA ini bersaing dengan AARC untuk melewati sawar otak, yang permeabilitasnya berubah pada EH.<sup>32</sup>

#### 4. Hipotesis GABA / benzodiazepine

Gangguan keseimbangan neurotransmitter (peningkatan neuroinhibisi serotonin) dan penurunan neuroeksitasi (glutamat) sebagai akibat meningkatnya amonia dan gama aminobutirat (GABA) yang menghambat transmisi impuls. Penelitian menunjukkan bahwa GABA bekerja secara sinergis dengan benzodiazepine membentuk suatu kompleks, menempati reseptor ionophore chloride di otak, yang disebut reseptor GABA/BZ. Pengikatan reseptor tersebut akan menimbulkan hiperpolarisasi sel otak, di samping itu juga menekan fungsi korteks dan subkorteks, rangkaian peristiwa tersebut menyebabkan kesadaran dan koordinasi motorik terganggu. Hipotesis ini membuka jalan untuk penelitian lebih lanjut.<sup>32</sup>

#### 2.2.3. MANIFESTASI KLINIS<sup>30</sup>

Manifestasi klinis EH biasanya didahului oleh dekompensasi hati dan adanya faktor pencetus yang berupa keadaan amoniaagenik seperti makan protein berlebih, perdarahan gastrointestinal atau program obat sedative. Manifestasi EH adalah gabungan dari gangguan mental dan neurologik.

Gambaran klinik EH sangat bervariasi, tergantung progresivitas penyakit, penyebab, ada tidaknya gangguan status mental, adanya asteriks, kelainan EEG. Manifestasi neuropsikiatri pada EH dapat dibagi atas beberapa stadium. Di luar itu terdapat sekelompok pasien yang asimtomatik, tetapi menunjukkan adanya kelainan

pada pemeriksaan EEG dan / atau psikometrik. Contoh uji psikometrik yang populer ialah NCT (Number Connection Test) Uji psikomotorik untuk deteksi dini EH sub klinis dengan syarat pasien tidak buta huruf, sederhana, praktis, aman, murah, bermanfaat pula untuk monitoring dan evaluasi hasil terapi, pasien diminta menyambung angka secara urut no.1-25 secepat mungkin, ada korelasi antara lamanya waktu yang di perlukan untuk menyelesaikan NCT ( Uji Hubung Angka) dengan kondisi EH pasien ( makin lama  $\infty$  makin buruk) dan pada kondisi baik uji ini harus dapat di selesaikan  $\pm$  30 detik. Kelompok inilah yang digolongkan sebagai ensefalopati hepatis subklinis atau laten (EHS).

Para peneliti mendapatkan bahwa proporsi EHS jauh lebih besar daripada EH klinis (akut maupun kronik), yaitu mencapai 70-80% dari seluruh kasus sirosis hati dengan hipertensi portal.

Beberapa sistim penilaian yang dipakai untuk menetapkan tingkat keadaan mental pasien ensefalopati hepaticum dimana salah satunya berdasarkan gejala klinis dan kelainan pada elektroensefalografi seperti yang ditunjukkan pada tabel di bawah berikut ini.

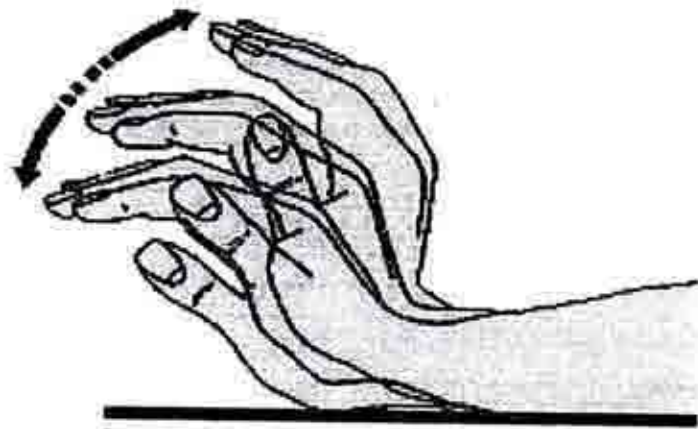
**Tabel 2.1. Penilaian tingkat keadaan mental ensefalopati hepatikum**

berdasarkan EEG <sup>33</sup>

Gradasi	Tingkat kesadaran	Kejiwaan	Tanda Neurologi	Gangguan EEG
0	Normal	Normal	Tidak ada	Tidak ada
Sub-klinis	Normal	Normal	Gangguan tes psikometrik	Tidak ada
1	Gangguan pola tidur, gelisah	Lupa Bingung  Agitasi  Iritabel	Tremor  Apraksia Inkordinasi  Tidak bisa menulis	Gelombang tiga fase (5 Hz)
2	<i>Lethargy</i> Respon lambat	Disorientasi waktu Hilang hambatan  Kelakuan tak terkontrol	Asteriksis  Disarthria  Ataksia  Refleks hipoaktif	Gelombang tiga fase (5 Hz)
3	Somnolence  <i>Confusion</i>	Disorientasi tempat  Agresif	Asteriksis  Kekakuan otot  Tanda Babinsky  Refleks hiperaktif	Gelombang tiga fase (5 Hz)
4	Koma	Tidak ada	Deserebrasi	Aktifitas gelombang Delta/ lambat

Asteriksis atau *flapping* tremor terjadi pada tingkat sebelum terjadi gangguan kesadaran, dimana terjadi kegagalan suatu kelompok otot untuk mempertahankan posisinya. Hal ini terjadi karena gangguan aliran impuls masuk ke sendi dan asteriksis ini dapat terlihat bila penderita disuruh meluruskan lengan sambil membuat fleksi pada sendi lengan bawah serta melebarkan jari-jari. Tampak gerakan fleksi ekstensi yang cepat, tetapi intermiten pada telapak tangan dan jari. Gerakan intermiten inilah yang membedakannya dengan tremor biasa. <sup>3</sup>





Gambar 2.1. Flapping tremor <sup>3</sup>

Asteriksis dapat dibagi 4 tingkatan seperti tabel dibawah ini :

Tabel 2.2. Tingkat kuantitas dari asteriksis <sup>33</sup>

Tingkat	Gerakan flapping tremor
Tingkat 0	Tidak ada gerakan flapping tremor
Positif 1	Gerakan flapping tremor jarang (1-2 kali per 30 detik)
Positif 2	Gerakan flapping tremor mulai sering dan tidak teratur/irreguler. (3-4 kali per 30 detik)
Positif 3	Gerakan flapping tremor sangat frekuen ( 5-30 kali per 30 detik)
Positif 4	Gerakan flapping tremor terus-menerus

Pengelompokkan gejala dan tanda-tanda pada ensepalopati hepatis seperti pada tabel dibawah berikut :

**Tabel 2.3. Gejala dan tanda dari ensepalopati hepaticum<sup>34</sup>**

Stadium	Keadaan mental-kepribadian	Keadaan Neuromuskuler
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pola tingkah laku berlebihan (sikap, mental)</li> <li>- Pola tidur terbalik</li> <li>- Persepsi berkurang</li> <li>- Bingung, intelektual menurun, euforia, gelisah</li> <li>- Rasa cemas, agitasi, mudah tersinggung, apatis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inkoordinasi</li> <li>- Flapping tremor</li> <li>- Gangguan gerakan halus (menulis)</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kepribadian jelas berubah</li> <li>- Kontrol inhibisi berkurang</li> <li>- Tingkah laku tidak tepat</li> <li>- Tidak bisa mengikuti perintah, reaksi lamban, disorientasi waktu, pelupa, letargi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asteriksis, ataksia</li> <li>- Gerakan kaku</li> <li>- Muka tanpa ekspresi</li> <li>- Disartri, sering menguap</li> <li>- Mengedip mata dan meringis</li> <li>- Tonus otot abnormal, pelawan gerakan pasif</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tingkah laku sangat berubah</li> <li>- Disorientasi tempat</li> <li>- Delirium, paranoid, pemarah</li> <li>- Somnolen, stupor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Refleks fisiologis</li> <li>- hiperaktif, reflex</li> <li>- patologis (+)</li> <li>- Otot kaku, kejang,</li> <li>- hiperpnea</li> <li>- Hipertermia, inkontinensia</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Koma : masih ada reaksi</li> <li>b. Koma : tanpa reaksi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reaksi ekulosefalik dan okulovestibuler, posisi desebrasi</li> </ul>

#### 2.2.4. Diagnosis

Diagnosis ensepalopati hepaticum ditegakkan berdasarkan gambaran klinik dan dibantu dengan beberapa pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang antara lain :

## 1. Elektroensefalografi

Dengan pemeriksaan EEG terlihat peninggian amplitudo dan menurunnya jumlah siklus gelombang perdetik . Terjadi penurunan frekuensi dari gelombang normal alfa ( 8-12 Hz).<sup>33</sup>

**Tabel 2.4. Tingkat kuantitas dari elektroensefalografi (EEG)**<sup>33</sup>

Tingkat ensefalopati	Frekuensi gelombang EEG
Tingkat 0	Frekuensi alfa (8,5-12 siklus/detik)
Tingkat I	7-8 siklus/detik
Tingkat II	5-7 siklus/detik
Tingkat III	3-5 siklus/detik
Tingkat IV	3 siklus/detik atau negatif

## 2. Tes Psikometri

Cara ini dapat membantu menilai tingkat kemampuan intelektual pasien yang mengalami ensefalopati hepatis subklinik. Penggunaannya sangat sederhana dan mudah melakukannya serta memberikan hasil dengan cepat dan tidak mahal. Tes ini pertama kali dipakai oleh Reitan ( *Reitan Trail Making Test*) yang dipergunakan secara luas pada ujian personil militer Amerika, kemudian dilakukan modifikasi dari tes ini yang disebut sebagai Uji Hubung Angka (UHA) atau *Number Connection Test*. Dengan UHA tingkat ensefalopati dibagi atas 4 kategori sebagaimana yang tertera pada tabel 6. Tes psikometri UHA dapat dipakai untuk menilai tingkat ensefalopati hepatis terutama pada pasien sirosis hepatis yang rawat jalan.<sup>13,35</sup>

**Tabel 2.5. Tingkat hasil Uji hubung angka (UHA) terdiri atas 4 tingkatan** <sup>36</sup>

Tingkat ensefalopati	Hasil uji hubung angka dalam detik
Tingkat I	Meningkat 15-30 detik diatas normal
Tingkat II	Meningkat 31-60 detik diatas normal
Tingkat III	Meningkat 61-120 detik diatas normal
Tingkat IV	Meningkat >120 detik diatas normal

Penelitian Gitlin (1986) menyatakan bahwa tes psikometri Uji Hubung Angka (UHA) merupakan salah satu cara terbaik untuk mendeteksi ensefalopati hepatis terutama pada penderita sirosis yang rawat jalan. <sup>35</sup>

Harga normal dari tes UHA menurut beberapa peneliti dipengaruhi oleh umur dan tingkat pendidikan. Para peneliti tersebut telah mencoba meminimalkan pengaruh umur dan pendidikan ini dengan melakukan koreksi. Dengan koreksi terhadap umur dan lamanya pendidikan didapatkan harga normal dari tes UHA tersebut seperti terlihat dalam tabel berikut <sup>37</sup>:

**Tabel 2.6. Harga normal dari hasil pemeriksaan Uji Hubung Angka (UHA) dengan koreksi umur dan lamanya pendidikan.<sup>37</sup>**

Umur (tahun)	Pendidikan	UHA (detik)
18-30	A	-
	B	25,0±8,2
	C	22,1±6,0
31-40	A	40,0 ± 5,0
	B	30,3 ± 8,9
	C	22,3 ± 4,2
41-50	A	39,7 ± 13,0
	B	34,0 ± 9,5
	C	29,6 ± 5,9
51-60	A	40,0 ± 10,0
	B	36,4 ± 10,8
	C	41,0 ± 4,2
>60	A	47,5 ± 11,3
	B	34,7 ± 7,0
	C	60,0

A : Lama pendidikan sampai dengan 8 tahun

B : Lama pendidikan 9-12 tahun

C : Lama pendidikan 13-14 tahun

### 3. Pemeriksaan amonia darah

Amonia merupakan hasil akhir 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 hepatis, terjadi peningkatan kadar ammonia darah karena gangguan fungsi hati dalam mendetoksifikasi amonia serta adanya pintas porto-sistemik.<sup>37</sup>

**Tabel 2.7. Hubungan ensefalopati hepatikum dengan amonia darah** <sup>36</sup>

Tingkat ensefalopati	Kadar amonia darah dalam $\mu\text{g/dl}$
Tingkat 0	<150
Tingkat 1	151-200
Tingkat 2	201-250
Tingkat 3	251-300
Tingkat 4	>300

#### 4. Indeks Portal Systemik Ensefalopati (PSE)<sup>38</sup>

Indeks ini dibentuk dengan menggabungkan 5 macam uji menjadi 1 pengukuran kuantitatif dari ensefalopati secara global. Jadi keadaan mental, asteriksis, EEG, UHA dan kadar amonia ( $\text{NH}_3^+$ ) digabung ke dalam satu pengukuran (PSE Sum). Keadaan mental merupakan pemeriksaan yang paling penting dari kelima komponen dan diberi nilai faktor 3, sedangkan yang lain diberi nilai faktor 1, dan nilai maksimal adalah: 28

$$\text{PSE indeks} = \frac{\sum \text{PSE Sum}}{\text{Nilai Maksimal}}$$

Nilai Maksimal

PSE efficacy: adalah hasil pengurangan PSE indeks sebelum terapi dengan

PSE indeks setelah terapi

#### 5. Visual Evoked Potensial (VEP)<sup>39</sup>

Dimana subjek diberi rangsangan cahaya kilat, kemudian dibuat rekaman pada garis tengah area oksipital  $\text{O}_1$  (sistem internasional) dengan Central  $\text{C}_2$ . Pasien ditempatkan dalam ruang yang semi gelap dan rekaman dilakukan saat mata tertutup. Lampu kilat ditempatkan pada jarak 30 cm di depan mata. Setiap mata diberi rangsangan cahaya kilat (sedang mata yang lain tertutup) dan paling sedikit dua seri

rangsangan direkam pada masing-masing mata dan respon dari rangsangan tersebut rata-rata 32-64 kali. Rangsangan dihantarkan dengan frekuensi 1 Hz filter dibuat pada 2 Hz dan 100 Hz. Respon dari rangsangan direkam dengan x-y plotter gelombang positif 1 (P1) dan potensial yang mengikutinya (N2,P2, N3). Puncak rata-rata gelombang tersembunyi untuk kedua mata dihitung secara terpisah. Inisial gelombang negatif (N1) dalam banyak kasus sulit ditemukan dan diidentifikasi karena itu tidak diperhitungkan. Gelombang tersembunyi lebih dari dua standar deviasi (SD) diatas rata-rata kontrol sehat dianggap abnormal. Sedangkan amplitudo dan potensial tidak menjadi ukuran.

#### **2.2.5. Pilihan terapi standar pada ensefalopati hepatikum**

Dalam penatalaksanaan Ensefalopati Hepatikum digunakan terapi standar untuk menurunkan kadar amonia seperti laktulosa dan antibiotika yang sedikit diserap saluran cerna.<sup>40</sup>

Laktulosa merupakan disakarida sintetik yang manjur dan dapat ditoleransi dengan baik, tidak diserap dan mempunyai efek laksatif. Laktulosa di kolon akan di pecah bakteri menjadi asam organik (laktat, asetat, formiat) dan pH lumen kolon akan turun, penurunan pH ini berfungsi sebagai pencahar sekaligus mengeluarkan amonia, mengembangkan pertumbuhan laktobasilus, bakteriostatik usus. Sebuah meta-analisis dari 22 studi yang mengevaluasi manfaat laktulosa dalam perawatan ensefalopati hepatikum versus plasebo atau tidak ada intervensi. Laktulosa menunjukkan kualitas yang lebih baik dalam uji coba dimana menunjukkan adanya efek yang bermakna pada tingkat ensefalopati hepatikum atau mortalitas. Efek sampingnya berupa mual ,flatus, sakit perut dan dapat menimbulkan diare.<sup>40</sup>

Antibiotika Neomycin / antibiotika yang tidak diserap adalah suatu antibiotika golongan aminoglikosida obat pilihan kedua setelah laktulosa dengan mekanisme kerja mengurangi/menekan pertumbuhan bakteri usus. Meskipun sebelumnya dianggap penggunaan neomisin diatas laktulosa, namun Blanc dkk (1994) yang melakukan penelitian kontrol plasebo secara acak telah menunjukkan tidak ada manfaat neomisin yang diamati diatas plasebo, bahkan dalam kombinasi dengan antibiotik – laktulosa.<sup>41</sup>

Obat-obat lain, misalnya rifaximin (dosis 1200 mg selama 7 hari), metronidazol atau vankomisin, ditoleransi lebih baik daripada neomisin (ototoksis dan nefrotoksis pada penggunaan jangka panjang), tetapi efektifitas dan kemungkinan pertumbuhan bakteri yang berlebih membatasi penggunaannya.<sup>42</sup>

Sirosis juga menyebabkan kekurangan vitamin, mineral dan mikronutrien. Salah satunya zinc yaitu kofaktor dalam siklus urea dan ditemukan dalam vesikula dari sebagian besar presynaptic terminal glutamatergic yang mempengaruhi neurotransmisi. Penelitian terbaru mengungkapkan suplemen zinc efektif dalam penatalaksanaan ensefalopati pada sirosis hepatitis yang mungkin ada hubungan antara zinc dengan metabolisme ammonia.<sup>8</sup>



**Tabel 2.8. Pilihan terapi pada ensefalopati hepatikum** <sup>43</sup>**First line agents: (Level II-1-II-3)****Lactulose or Lactitol**

Acute HE – enemas: 300 ml in 1000 ml every two hours until clinical improvement.

Acute HE – oral: 45 ml each hour until bowel movement and clinical improvement.

Chronic HE – oral: 15–45 ml tid or bid continuous until two to three bowel movements per day.

**Second line agents: (Level I-III)****Rifaximin (Level I)**

Chronic HE – oral: 400–550 mg po bid.

**Neomycin (Level III)**

Acute HE – oral: 1 g every six hours for up to six days

Chronic HE – oral: 1–2 g/day

**Metronidazole (Level III)**

Chronic HE – oral: 250 mg bid

**Third line agents: (Level II-3-III)****Sodium benzoate (Level II-3)**

Chronic HE – oral: titrate up to clinical improvement or a maximum dose of 5 g bid.

**Elemental zinc from zinc gluconate, zinc sulfate, and zinc acetate (Level II-3)**

Chronic HE – oral: 11 mg in adult males and 8 mg in adult females every day

**Bromocriptine (Level III)**

Chronic HE – oral: 30 mg bid

**Fourth line agents: (Level II-3)**

Chronic HE – surgical obliteration of large spontaneous portosystemic anastomoses, splenic artery embolization, or total colectomy.

The US Preventive Services Task Force evidence ranking<sup>7</sup>

- Level I: Evidence obtained from at least one properly designed randomized controlled trial.
- Level II-1: Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization.
- Level II-2: Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one center or research group.
- Level II-3: Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled trials might also be regarded as this type of evidence.
- Level III: Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

### 2.3. KEBUTUHAN ZINC

Zinc adalah mineral penting yang terdapat pada hampir setiap sel. Zinc menstimulasi aktifitas kurang lebih 100 enzim, yaitu substansi yang mendukung reaksi-reaksi biokimia di dalam tubuh. Zinc diperlukan juga untuk mendukung sistem pertahanan tubuh yang baik, untuk penyembuhan luka, membantu kemampuan indera perasa dan penciuman, serta diperlukan untuk sintesis DNA. Zinc juga berguna untuk pertumbuhan tubuh yang normal dan perkembangan manusia mulai dari masa kehamilan, anak-anak dan dewasa.<sup>44,45</sup>

Zinc merupakan *trace element* yang esensial bagi tubuh. Beberapa jenis enzim memerlukan zinc bagi fungsinya, bahkan ada enzim yang mengandung zinc dalam struktur molekulnya.<sup>44,45</sup>

Zinc dapat ditemukan di berbagai macam makanan. Tiram mengandung paling banyak zinc dibanding dengan makanan lainnya. Sumber makanan lain yang mengandung zinc adalah biji-bijian, kacang-kacangan, beberapa makanan laut tertentu, padi-padian dan gandum, sereal dan produk susu. Penyerapan zinc lebih banyak jika dietnya pada protein hewani dibanding pada protein dari tanaman. Zat *phytate* yang banyak ditemukan di roti-roti gandum, sereal dan produk-produk lainnya dapat mengurangi penyerapan zinc.<sup>44,45</sup>

Zinc didistribusikan secara luas ke seluruh bagian tubuh dalam bentuk ion intraselular dengan jumlah yang sedikit ( $< 0.5\%$  dari total zinc di tubuh) dan dijumpai di dalam darah. Lebih kurang 90% dari total zinc di tubuh dijumpai di otot rangka dan tulang, disamping itu konsentrasi zinc yang tinggi juga dijumpai di prostat dan jaringan koroid pada mata.<sup>15</sup>

Zinc dieksresikan terutama di feses dan dalam jumlah yang lebih kecil di urine, keringat, rambut, kulit yang mengalami deskuamasi, dan semen. Rata-rata kehilangan zinc harian diperkirakan berkisar antara 2.2 – 2.8 mg. Kebutuhan harian zinc yang direkomendasikan adalah 15 mg/hari untuk laki-laki dewasa dan 12 mg/hari untuk wanita dewasa.<sup>16</sup>

Defisiensi zinc dapat dijumpai pada keadaan asupan yang inadecuak, seperti pada pasien-pasien dengan restriksi protein yang ketat dalam diet, nutrisi parenteral total dengan suplemen zinc yang inadecuak, absorpsi zinc yang menurun, seperti pada : penyakit seliak, '*inflammatory bowel disease*', '*short bowel syndrome*' dan insufisiensi pancreas, kehilangan zinc yang meningkat, seperti pada : diare, fistula, sirosis alkoholik, luka bakar, hiperkatabolik dan paska operasi, kebutuhan zinc yang meningkat, seperti pada : periode pertumbuhan pada anak-anak, remaja, kehamilan, laktasi dan penyakit kanker tertentu.<sup>44</sup>

Tanda-tanda dari kekurangan zinc biasanya berupa terhambatnya pertumbuhan, rambut rontok, diare, kematangan seksual yang lambat dan impotensi, luka mata dan kulit dan hilangnya nafsu makan. Fakta lain adalah turunnya berat badan, luka lama sembuh, ketidak normalan indra perasa, dan kelesuan mental.<sup>44</sup>

Bentuk keracunan zinc dapat dilihat dalam ujud kronis, masukan 150 mg hingga 450 mg zinc per hari diindikasikan menyebabkan rendahnya status copper dalam tubuh, berubahnya fungsi zat besi, berkurangnya sistem imun dan berkurangnya HDL. Satu kasus pernah dilaporkan terjadinya mual yang parah dan muntah-muntah dalam waktu 30 menit bagi orang yang mengkonsumsi 4 gram zinc gluconate (570 mg zinc elemen).<sup>44</sup>

Samman dan Robert (1987) memberikan suplemen zinc 150 mg/hari pada sukarelawan sehat 21 pria dan 26 wanita selama 6 minggu. Efek samping seperti kram perut, mual dan muntah terjadi pada 84% wanita dan 18% pria.<sup>46</sup>

Pada tahun 2001 *Food and Nutrition Board* menetapkan batas atas yang bisa ditolerir dari konsumsi zinc bagi bayi, anak-anak dan orang dewasa, yang tidak menyebabkan efek-efek buruk kesehatan. Batas atas ini dikecualikan bagi individu yang sedang menjalani terapi medis dengan zinc. Tetapi bagi individu yang menjalani terapi medis, tersebut ada baiknya dia selalu dalam pengawasan dokter yang akan memonitor efek-efek kesehatan yang bertentangan. Batas atas dari *Food and Nutrition* tahun 2001 untuk penggunaan zinc pada orang dewasa adalah<sup>48</sup>:

Umur 19 tahun ke atas:

\* Laki dan Perempuan : 40 mg

\* Hamil dan Menyusui : 40 mg

Tabel di bawah ini menunjukkan rekomendasi yang disarankan oleh *National Research Council of United States, 1989*.<sup>48</sup>

**TABLE 2.9 : Rekomendasi diet penunjang zinc yang disarankan the *National Research Council of United States, 1989*.<sup>48</sup>**

Infants	5 mg/day
Children 1 - 10 years old	10 mg/day
Males > 10 years old	15 mg/day
Females > 10 years old	12 mg/day
Pregnant	15 mg/day
Lactating women	19 mg/day

Kandungan zinc tubuh total orang dewasa berkisar 1,5 sampai 2,5 g pada laki-laki dewasa. Kadar serum zinc normal adalah 70 – 150 µg/dL atau 10,7 – 23 mmol/L, tergantung teknik dan metoda laboratoriumnya.<sup>49</sup>

Pasien dengan sirosis hepatis sering mengalami penurunan cadangan hati dan adanya malabsorpsi dari usus. Kekurangan zinc pada sirosis hepatis adalah dianggap penurunan absorpsi zinc di usus, peningkatan kehilangan zinc melalui urin, malnutrisi, hipoalbuminemia, *portosystemic shunts* dan penyusutan ekstraksi zinc di hati. Ada 2 mekanisme terjadinya malabsorpsi zinc pada sirosis hepatis yaitu : kerusakan pada mukosa usus halus dan terganggunya fungsi eksokrin pankreas diiringi oleh pengurangan sintesis dari ligan seperti asam picolinik di hati.<sup>50</sup>

Malnutrisi dimana kehilangan sebagian protein adalah umum ditemukan pada pasien sirosis hepatis . Banyak faktor yang mengakibatkan berkembangnya malnutrisi pada pasien sirosis. Penyebab utamanya adalah peningkatan pengeluaran energi dari keadaan hiperkatabolik, pengurangan asupan nutrisi oleh karena anoreksia atau kelainan pencernaan dan kelainan absorpsi saluran cerna.<sup>51</sup>

Browning dkk (1998) membuat hipotesa pada defisiensi zinc merangsang timbulnya anoreksia dimana hubungannya dengan kadar neuropeptida Y (NPY) suatu potensi perangsang selera makan di hipotalamus.<sup>52</sup>

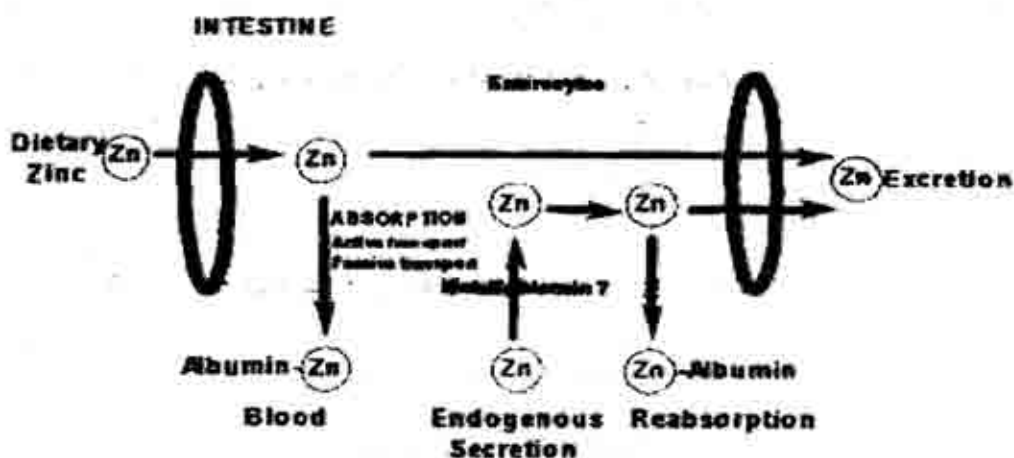
### 2.3.1. ABSORPSI ZINC

Zinc diserap di sepanjang usus halus melalui 2 mekanisme yaitu : transport aktif dan pasif, hanya sejumlah kecil zinc diserap di lambung dan usus besar. Setelah makanan dikonsumsi, jumlah zinc intraluminal meningkat 1,5-3 kali jumlah zinc yang dimasukkan pada duodenum, hal ini terutama karena sekresi cairan

pencernaan yang mengandung zinc. Kandungan zinc lumen menurun nyata di jejunum, diduga sekitar 3,3-5,0 mg zinc diserap pada 90 cm pertama jejunum.<sup>49</sup>

Penyerapan Zinc terjadi pada bagian atas usus halus. Dalam plasma, sekitar 30% Zinc berikatan dengan 2 alfa makroglobulin, sekitar 66% berikatan dengan albumin dan sekitar 2% membentuk senyawa kompleks dengan histidin dan sistein. Komplek zinc-albumin disebut ligan zinc makromolekul utama sedangkan ligan mikromolekul adalah kompleks zinc-histidin dan zinc-sistein yang berfungsi untuk menstabilkan zinc ke seluruh jaringan termasuk ke hati, otak, dan sel-sel darah merah.<sup>53</sup>

Gambar ini menunjukkan proses absorpsi zinc secara aktif dan pasif di usus halus



Gambar 2.2. Absorpsi zinc terjadi secara transport aktif dan pasif<sup>53</sup>

Zinc diangkut oleh albumin dan transferin masuk ke aliran darah dan dibawa ke hati. Kelebihan zinc akan disimpan dalam hati dalam bentuk metalotionein, sedangkan yang lainnya dibawa ke pankreas dan jaringan tubuh lain. Didalam pankreas, zinc digunakan untuk membuat enzim pencernaan, yang pada waktu

makan dikeluarkan kedalam saluran pencernaan. Dengan demikian saluran cerna memiliki 2 sumber zinc, yaitu dari makanan dan cairan pencernaan pancreas.<sup>53</sup>

Absorpsi zinc diatur oleh metalotionein yang disintesis didalam sel dinding saluran pencernaan. Bila konsumsi zinc tinggi, didalam sel dinding cerna akan diubah menjadi metalotionein sebagai simpanan, sehingga absorpsi berkurang. Metalotionein didalam hati mengikat zinc hingga dibutuhkan oleh tubuh. Metalotionein diduga mempunyai peranan dalam mengatur kandungan zinc didalam cairan intraseluler.<sup>53</sup>

Banyaknya zinc yang diserap berkisar antara 15-40%. Absorpsi zinc dipengaruhi oleh status zinc dalam tubuh. Bila lebih banyak zinc yang dibutuhkan, lebih banyak pula zinc yang diserap. Begitu pula jenis makanan mempengaruhi absorpsi. Serat dan fitat menghambat ketersediaan biologik zinc, sebaliknya protein histidin, metionin dan sistein dapat meningkatkan penyerapan. Tembaga dalam jumlah melebihi kebutuhan faal menghambat penyerapan zinc. Nilai albumin dalam plasma merupakan penentu utama penyerapan zinc. Albumin merupakan alat transpor utama zinc. Penyerapan zinc menurun bila nilai albumin darah menurun, misalnya dalam keadaan gizi kurang atau kehamilan.<sup>54</sup>

Boyetta dkk (2004) meneliti distribusi zinc diantara protein serum pada 18 pasien sirosis hepatis dan 10 orang sehat. Total zinc diukur di masing-masing serum. Zinc terikat dengan albumin, transferin dan  $\alpha$ 2-macroglobulin. Ikatan albumin-zinc berkorelasi baik dengan total serum zinc ( $r = 0,97$ ). Total serum zinc lebih rendah pada pasien sirosis daripada orang sehat ( $p < 0,01$ ). Serum zinc yang rendah ditemukan pasien sirosis tampaknya merupakan fungsi dari kadar albumin serum.

Kadar transferin secara signifikan lebih rendah ( $p < 0,01$ ) pada pasien sirosis. Kadar rata-rata  $\alpha 2$ -makroglobulin lebih tinggi pada pasien sirosis meskipun perbedaan itu tidak bermakna ( $p < 0,10$ ). Tampaknya ada hubungan timbal-balik antara jumlah zinc yang terikat pada transferin dan yang mengikat untuk  $\alpha 2$ -makroglobulin. Transferin dan  $\alpha 2$ -makroglobulin mungkin memiliki peran penting dalam pertukaran zinc internal.<sup>53</sup>

Sebagian zinc menggunakan alat transpor transferin, yang juga merupakan alat transportasi besi. Bila perbandingan antara besi dan zinc lebih dari 2 :1, transferin yang tersedia untuk zinc berkurang, sehingga menghambat zinc. Sebaliknya, dosis tinggi zinc menghambat penyerapan besi.<sup>53</sup>

### 2.3.2. METABOLISME ZINC

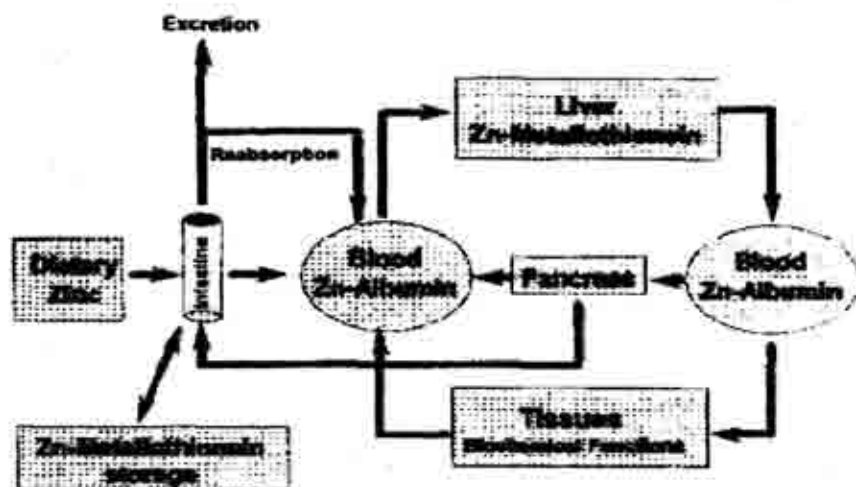
Dalam hepatosit zinc terutama terikat dengan metallothionein, suatu protein dengan berat molekul rendah berisi tinggi sistein. Masing-masing metallothionein berisi 60-68 asam amino, 20 dari sistein dan mengikat 7 atom zinc. Metallothionein mengikat zinc, kadmium dan tembaga.<sup>54</sup>

Metallothionein memiliki dua fungsi utama yaitu : isolasi dan menyimpan kelebihan zinc dan pelepasan zinc secara cepat oleh sinyal kebutuhannya. Metallothionein dapat juga berfungsi sebagai pendamping transportasi zinc dari sitoplasma dalam mitokondria hati.<sup>54</sup>

Selain menyimpan ion zinc, metallothionein juga berpartisipasi untuk pertukaran zinc intraseluler, hal itu telah menunjukkan bahwa oksidasi metallothionein melalui glutathione teroksidasi (GSSG) melepaskan zinc untuk ligan spesifik lainnya. Tingkat pembebasan zinc dari metallothionein tergantung pada



jumlah dari GSSG pada hepatosit: dalam kondisi oksidatif stres, semakin oksidatif keadaan redoks menjadi semakin efisien zinc dilepaskan dari metallothionein . Salah satu fungsi yang paling penting dari metallothionein adalah menjaga tingkat zinc dalam sel hati dan dalam enterosit <sup>54</sup>



Gambar 2.3. Metabolisme Zinc di dalam tubuh <sup>55</sup>

### 2.3.3. EKSRESI ZINC

Rute ekskresi utama zinc pada manusia adalah pencernaan yang diperkirakan sekitar 2,5-5,5 mg/hari. Ekskresi terjadi melalui apoptosis dari sel-sel epitel lapisan mukosa usus atau melalui kelenjar liur, pankreas, empedu dan sel sekresi usus. <sup>55</sup>

Kehilangan melalui tinja dapat berkisar < 1 mg / hari dengan diet miskin zinc sampai dengan 5 mg / hari dengan diet kaya zinc. Sekresi zinc di ginjal sekitar 0,3-0,7 mg / hari, dianggap rendah . Kehilangan zinc dari tubuh juga disebabkan deskuamasi sel epitel, keringat, air mani, rambut dan siklus menstruasi. <sup>55</sup>

Saat kadar albumin di dalam darah menurun pada penyakit hati kronis, zinc tidak dapat berikatan dengan albumin dan lebih banyak berikatan dengan asam

amino. Sebagai hasilnya ekskresi zinc ke dalam urin meningkat dan konsentrasi dalam darah menurun.<sup>54,58</sup>

Yoshida dkk (2001) mendapatkan total jumlah ekskresi zinc di urin adalah  $0,83 \pm 0,14$  mg/hari pada kontrol dan  $1,44 \pm 0,77$  mg/hari pada pasien sirosis hepatitis dan berkorelasi terbalik dengan kadar serum zinc pada pasien sirosis hepatitis dekompensata. Kadar zinc berkurang bermakna setelah pemasukan diuretik.<sup>56</sup>

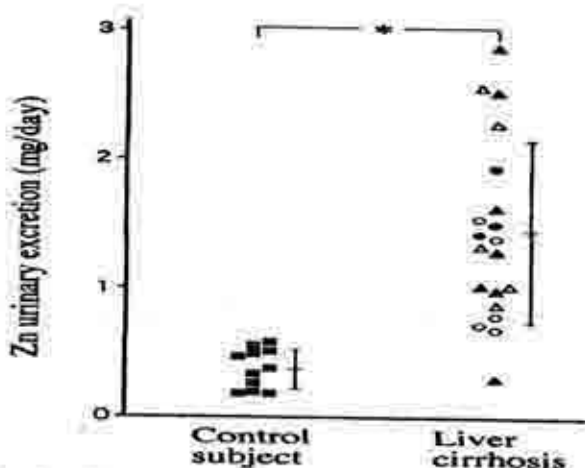


Fig. 3 Daily urinary excretion of zinc in control subjects and in patients with liver cirrhosis. The urinary excretion of zinc was significantly higher in cirrhotic patients than in the controls. Symbols are same as those shown in Fig. 1. \*,  $P < 0.0001$ .

Gambar 2.4. Ekskresi zinc urin pada kontrol dan pasien sirosis hepatitis<sup>56</sup>

### 2.3.4. BIOAVAIBILITAS ZINC

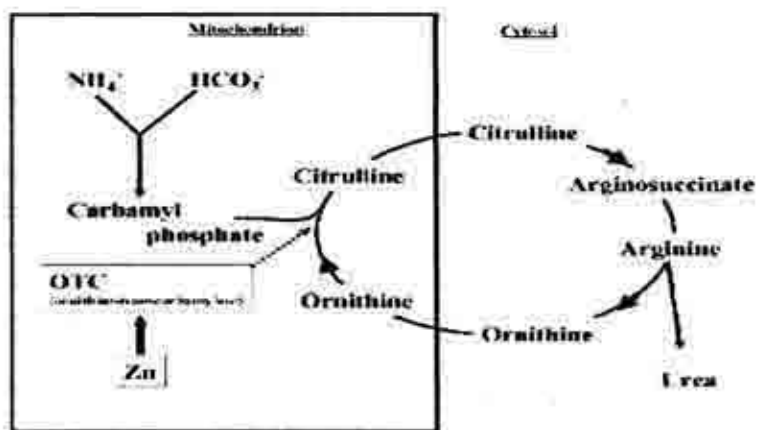
Daya larut relatif garam zinc dalam larutan encer sangat bervariasi, zinc sulfat dan klorida sangat larut, zinc asetat larut secara bebas, zinc karbonat dan oksida secara praktis tidak larut. Kelarutan dalam larutan encer sangat erat hubungannya dengan kemampuan diabsorpsi.<sup>57</sup>

Zinc dosis tinggi ( $> 25$  mg) dibutuhkan untuk mendapatkan perubahan dalam pengukuran zinc di dalam urin dan ekskresi zinc dipengaruhi oleh konsumsi sukrosa dan beberapa asam amino yang mengikat zinc. Dosis zinc antara 5-20 mg per hari

banyak diberikan pada penelitian tentang efek zinc terhadap pertumbuhan. Pada percobaan meta analisis suplementasi yang diberikan berkisar antara 1,5-50 mg per hari. Dengan pertimbangan bahwa efikasi absorpsi zinc adalah 60% untuk 5 mg, 50% untuk 10 mg, dan 40% untuk 15 mg.<sup>57</sup>

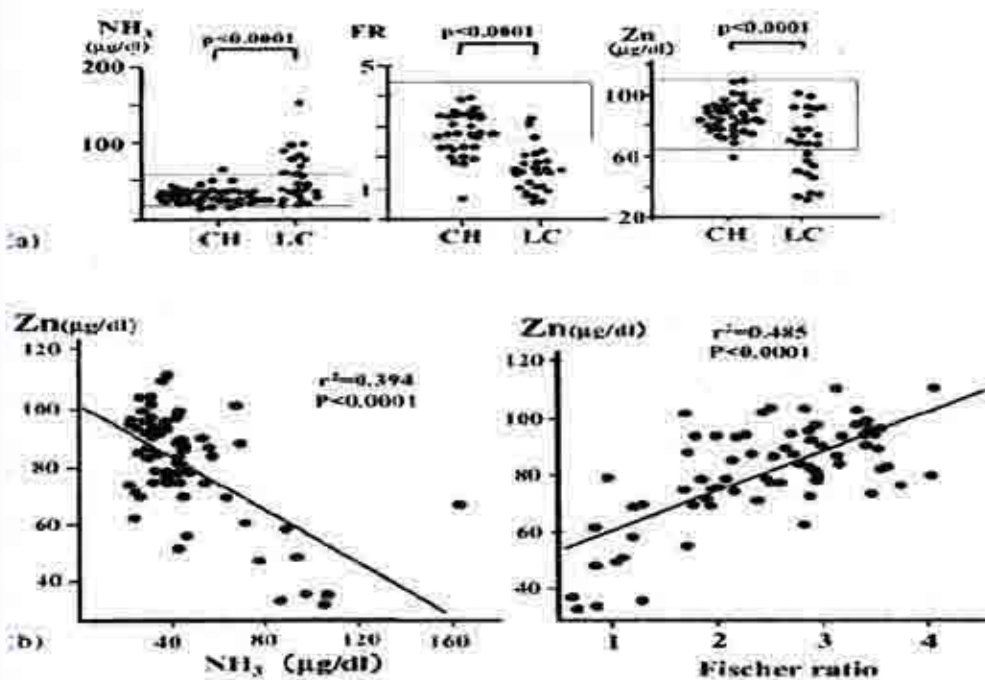
### 2.3.5. PERAN ZINC PADA METABOLISME AMONIA

Hati memainkan peranan penting dalam siklus urea dan sintesis glutamin yang terutama membuang amonia dalam darah. Pada langkah pertama dari siklus urea di mitokondria, carbamyl fosfat sintase menghasilkan carbamyl fosfat dari amonia dan  $\text{HCO}_3^-$ , dalam sebuah cara yang bergantung pada ATP. Selanjutnya, carbamyl fosfat bereaksi dengan ornithine menghasilkan citrulline yang dikatalisis oleh ornithine transcarbamylase (OTC). Citrulline keluar dari mitokondria dan di transfer ke sitosol yang bereaksi dengan asam aspartat arginosuccinate sintase sehingga menghasilkan arginosuccinate. Arginosuccinate terdegradasi ke arginin dan asam fumarat oleh arginosuccinate lyase. Arginin terdegradasi menjadi urea dan ornithine oleh arginase. Kemudian, diangkut ke ornithine mitokondria. Ornithine-transcarbamylase adalah enzim yang mengandung zinc, dimana berkurangnya zinc menunjukkan berkurangnya aktivitas enzimatik ornithine-transcarbamylase.<sup>10,58</sup>



Gambar 2.5. Peran zinc sebagai pengatur aksi OTC pada siklus urea<sup>58</sup>

Dari pengamatan didapatkan kadar zinc dalam darah menurun lebih bermakna pada sirosis dibanding hepatitis kronik pada manusia dan konsentrasi zinc berhubungan bermakna dengan tingkat amonia dalam darah dan rasio Fisher.<sup>58</sup>



Gambar 2.6. Kadar plasma amonia, zinc dan Fisher's ratio (FR, BCAA/AAA ratio) pada sirosis hepatitis<sup>58</sup>

Yoshida dkk (2001) melakukan penelitian pemberian suplemen zinc selama 7 hari pada 20 pasien sirosis hepatitis mendapatkan adanya peningkatan kadar zinc dan penurunan kadar amonia, di mana ada hubungan terbalik kadar zinc dan kadar amonia ( $r = -0,78, p < 0,05$ ).<sup>56</sup>

Riggio dkk (1992) meneliti kekurangan zinc pada sirosis hepatitis dan terlibat dalam perubahan metabolisme amonia. Penelitian ini menggunakan tikus sirosis yang diberi karbon tetraklorida yang menginduksi peningkatan amonia plasma dan menurunkan zinc serum. Tikus sirosis tanpa suplemen zinc menunjukkan plasma amonia tinggi, serum zinc rendah dan berkurangnya aktifitas ornithine transcarbamilase hati. Serum zinc dan aktifitas ornithine transcarbamilase hati meningkat secara bermakna pada kelompok suplemen zinc dan pada tikus ini kadar plasma amonia menjadi normal. Kadar plasma amonia berkorelasi berbanding terbalik secara bermakna dengan aktifitas ornithine transcarbamilase hati dan berkorelasi positif dengan serum zinc. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kekurangan zinc dapat mengubah aktifitas ornithine transcarbamilase hati dan pembuangan amonia.<sup>10</sup>

Rabbani dkk (1978) meneliti efek defisiensi zinc pada aktivitas ornithine carbamilase hati (OTC) dan plasma amonia pada tikus. Pada akhir minggu pertama pada kelompok diet kurang zinc, kadar plasma amonia menjadi jauh lebih tinggi daripada kontrol dan tetap meningkat meskipun dalam masa penelitian. Aktivitas OTC pada hewan yang defisiensi diturunkan secara bermakna dibandingkan dengan kontrol dalam 3 minggu. Hal ini menyimpulkan bahwa peningkatan amonia plasma dapat terjadi sebagai akibat kekurangan zinc.<sup>59</sup>

### 2.3.6. PERAN ZINC PADA PENYAKIT HATI.

Hati memainkan peran penting dalam metabolisme zinc, tidak mengherankan bahwa metabolisme zinc terganggu di perjalanan penyakit hati akut atau penyakit hati kronis. Pada penyakit hati kronis penurunan antara absorpsi dan asupan melalui kehilangan selera makan termasuk faktor kritis, dimana defisiensi zinc dapat menurunkan protein serum secara tidak langsung merangsang anoreksia dan malfungsi gastrointestinal.. Kelainan dari peran zinc terjadi hiperamonia pada kasus sirosis. Vikbladh dkk (1951) melaporkan pertama kali bahwa kadar zinc dalam darah menurun pada kelainan hati akut dan kronik.<sup>60</sup>

Efek dari zinc pada metabolisme protein tampaknya adalah multifaktor.

Suatu manifestasi awal dari defisiensi zinc adalah penurunan aktifitas thymidine kinase, sebuah enzim bagian dari sintesis DNA. Selanjutnya, penurunan kadar protein transport pada pasien defisiensi zinc yang mencerminkan gangguan sintesis protein selama defisiensi zinc.<sup>61</sup>

Zinc memainkan peran berbeda dalam melindungi struktur biologis dari kehancuran oleh radikal bebas yaitu dengan mempertahankan kadar metalothionen yang cukup, sebagai komponen penting dari superoxidodismutase (SOD), mencegah lipid peroksidasi pada mitokondria dan membran mikrosom, menstabilkan struktur membrane sel dan mencegah fragilitas osmotis dari membran eritrosit.<sup>62</sup>

Kadar SGOT dan SGPT dikurangi pada pengelolaan zinc adalah sebagai berikut : sebagaimana diketahui zinc adalah mempunyai efek anti oksidan, hal ini akan menghambat aksi pada reaksi radikal yang bergantung pada besi dan pada lipid peroksidasi. Hal ini diperkirakan pada keadaan defisiensi zinc pada penyakit hati

kronis sebagai tanda pertama peningkatan fosfolipid hati yang merupakan hasil dari proses lipid peroksidasi dan dengan cara demikian menyebabkan cedera pada sel hati. Oleh karena itu diperkirakan pengelolaan zinc menghambat lipid peroksidasi dan selanjutnya memperingan cedera pada sel hati dan memperbaiki kadar SGOT dan SGPT.<sup>63</sup>

Matsuoka dkk (2009) mendapatkan pengurangan kadar SGOT dan SGPT setelah pemberian polaprezinc dimana bermakna lebih besar dari grup yang tidak diterapi ( $p=0,0019$ ,  $p=0,0069$ ).<sup>63</sup>

Marchesini dkk (1996) mendapatkan suplemen oral zinc meningkatkan plasma zinc hingga 60 % (109  $\mu\text{g/dl}$ , SD 25) pada grup eksperimen ( $p < 0,001$ ), sedangkan grup kontrol plasma zinc tidak berubah pada akhir observasi (69  $\mu\text{g/dl}$ ), aktivitas alkaline fosfatase meningkat dari 257 u/l (SD,91) menjadi 300 u/l (SD,81):  $p < 0,05$ .<sup>8</sup>

Di sisi lain, kekurangan nutrisi zinc juga predisposisi patogenesis dan kerusakan hati, mengingat peranan penting ion zinc sebagai antioksidan kuat, yang berada dalam ketidakseimbangan antara pembentukan spesies oksigen reaktif dan mekanisme pertahanan antioksidan.<sup>64</sup>

Soomro dkk (2009) meneliti 127 pasien sirosis yang di evaluasi dan dan dinilai serum zinc rendah pada 69% pasien . Menurut klasifikasi Child-Pugh 72% defisiensi zinc pada klas C, 16% pada kelas B dan 12% pada kelas A. Sembilan puluh empat pasien mendapat infeksi hepatitis virus C, 4% mendapat infeksi virus hepatitis B dan 2% mempunyai riwayat alkoholisme.<sup>65</sup> Stamoulis dkk (2007) mendapatkan prevalensi rendahnya kadar zinc pada pasien sirosis adalah 65,3%.<sup>66</sup>

### 2.3.8. EFEKTIFITAS SUPLEMEN ZINC

Ensefalopati hepatis adalah salah satu komplikasi utama pada sirosis hepatis stadium dekompensata. Penelitian terbaru melakukan klarifikasi mekanisme defisiensi zinc pada sirosis hepatis dan kaitan dengan ensefalopati melalui metabolisme amonia.<sup>56</sup>

Reding dkk (1984) meneliti 22 pasien sirosis hepatis dengan ensefalopati kronis diberi suplemen zinc oral atau placebo. Dalam kelompok yang menerima zinc asetat 600 mg sehari selama 7 hari, serum zinc telah kembali normal pada hari ke 8. Pada hari ke 8 ensefalopati hepatis dinilai dengan tes trailmaking diperbaiki dalam grup ditambah tetapi tidak pada kelompok plasebo. Juga ada peningkatan yang bermakna pada nitrogen urea darah dalam kelompok suplementasi. Suplemen oral zinc jangka pendek mungkin memperbaiki ensefalopati hepatis dengan mengoreksi kekurangan zinc untuk konversi amonia. Lamanya perbaikan ini memerlukan penyelidikan lebih lanjut.<sup>13</sup>

Riggio dkk (1991) meneliti efek jangka pendek suplemen oral zinc (zinc sulfat 600 mg / hari) pada ensefalopati hepatis. Lima belas pasien sirosis hepatis dengan kondisi stabil dan pasien ensefalopati hepatis kronis diacak untuk menerima baik zinc oral atau plasebo selama 10 hari. Setelah dua minggu periode *washout* lalu ke pengobatan alternatif. Indeks Conn yang terdiri dari evaluasi keadaan mental, asterixis, tes uji hubungan angka, rekaman EEG dan plasma amonia yang digunakan untuk menilai derajat ensefalopati hepaticum, baik pada awal dan akhir setiap periode pengobatan. Serum Zinc secara bermakna meningkat setelah pemberian zinc oral dan mencapai tingkat diamati pada sirosis tanpa ensefalopati



hepatikum. Meskipun demikian, tidak ada perbaikan pada indeks Conn yang diamati. Sebagai kesimpulan, penelitian ini gagal mengkonfirmasi bahwa jangka pendek suplemen oral zinc memperbaiki tingkat ensefalopati hepatikum kronis.<sup>67</sup>

Bresci dkk (1993) meneliti efek jangka panjang suplemen oral zinc, di samping terapi standar (pembatasan protein diet dan lactulose) pada ensefalopati hepatikum berulang. Sembilan puluh pasien sirosis dengan ensefalopati hepatikum berulang stabil, setelah mengikuti satu bulan terapi standar, secara acak menerima suplemen oral zinc asetat (600 mg / hari) sebagai tambahan terapi standar atau hanya melanjutkan terapi standar (diet yang mengandung 0,8 g / kg / hari protein dan 90 gram / hari laktulosa) selama enam bulan. Hasilnya: suplemen oral zinc sebagai tambahan terapi standar mampu menormalkan kadar serum zinc. Para pasien yang tidak pernah menunjukkan tanda-tanda klinis ensefalopati hepatikum selama penelitian itu 88,6% pada kelompok zinc dan hanya 86% dalam kelompok terapi standar. Tes psikometri, NCT dan PSE Index, secara statistik lebih baik daripada nilai-nilai dasar baik dalam kelompok zinc atau dalam kelompok terapi standar. Kesimpulannya hasil akhir nilai tes psikometri di kelompok zinc lebih baik daripada kelompok terapi standar tetapi perbedaan itu tidak signifikan secara statistik.<sup>68</sup>

Grüingreiff dkk (2000) meneliti peran Zinc dalam patogenesis HE, dengan penelitian lanjutan jangka panjang dengan suplementasi oral Zinc hydrogenaspartate dan Zinc histidin dalam kombinasi dengan ornithine aspartat pada pasien dengan sirosis hati dan ensefalopati hepatikum stadium 0-II dimana konsentrasi serum Zinc berkurang. Kriteria untuk evaluasi adalah plasma amonia dan kadar Zinc serum

ditambah penilaian ensefalopati hepaticum dengan test uji hubung angka. Parameter ini diteliti pada setiap pasien sebelum terapi, 3 dan 6 bulan setelah terapi dan kemudian setiap 6 bulan sampai 42 bulan. Hasilnya menunjukkan peningkatan kadar zinc dalam serum, penurunan konsentrasi plasma amonia pada 55-60% pasien dan perbaikan ensefalopati hepaticum. Kadar zinc berkurang dan kadar amonia meningkat ketika suplemen zinc dihentikan setelah normalisasi kadar zinc serum.<sup>69</sup>

Rusfinda (2007) meneliti pemberian zinc 15 mg selama 28 hari pada 30 lansia yang mengikuti penelitian dengan rerata usia  $64,43 \pm 3,10$  tahun. Rerata kadar zinc awal  $5,85 \pm 1,95 \mu\text{mol/L}$ , 26 (86%) subyek mempunyai kadar zinc dibawah normal, 4 (14%) mempunyai kadar zinc normal dan tidak didapatkan subyek yang mempunyai kadar zinc diatas normal.. Kadar zinc pada akhir penelitian meningkat pada 27(90%) subyek dengan rerata peningkatan sebesar  $4,54 \pm 3,84 \mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,001$ ).Jumlah CD4+ meningkat pada 11(36%) dengan rerata peningkatan sebesar  $26,83 \pm 137,46$  (/mm<sup>3</sup>) ( $p = 0,29$ ).<sup>70</sup>

Barry dkk (1991) meneliti efektifitas suplemen zinc pada metabolisme oksidatif obat pada pasien sirosis, dimana diberi zinc sulfat selama 30 hari mengembalikan kadar zinc kembali normal dan bermakna mengurangi klirens antipyrin ( $P < 0,05$ ) dan waktu paruh eliminasi antipyrin meningkat ( $p < 0,05$ ).<sup>71</sup>

## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### 3.1. Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah populasi penderita sirosis yang dirawat di bangsal penyakit dalam dan poliklinik khusus Gastroenterohepatologi Ilmu Penyakit Dalam RS.M.Djamil Padang.

Besar sampel penelitian yang dibutuhkan :

$$n_1 = n_2 = \frac{2 (Z_\alpha + Z_\beta)^2 S^2}{(X_1 - X_2)^2}$$

n = besar sampel

$\alpha$  = tingkat kemaknaan = 0,05

Power = 0,10,  $Z_\alpha = 1,645$   $Z_\beta = 1,282$

S = simpang baku kedua kelompok = 22

$X_1 - X_2$  = perbedaan klinis yang diinginkan = 20

Dari hasil penghitungan didapatkan hasil : 20,7, maka dibulatkan jumlah sampel sebanyak : 20 pasien. Pada penelitian ini diambil kontrol sebanyak 20 orang dengan terapi standar. Untuk menetapkan kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ditentukan secara randomisasi.

#### 3.2. Disain Penelitian

Disain penelitian adalah uji klinis dengan disain paralel dengan kelompok perlakuan berupa penambahan zinc sulfat pada terapi standar selama 4 minggu dalam memperbaiki ensefalopati hepaticum menurut UHA.

### 3.3. Tempat dan waktu penelitian

- Tempat Penelitian : bangsal Penyakit Dalam dan poliklinik khusus Gastroenterohepatologi RS.M.Djamil Padang
- Waktu Penelitian : 4 bulan ( Juni –September 2010)

Tabel 3.1. Jadwal penelitian

KEGIATAN	Bulan	Bulan	Bulan	Bulan
	I	II	III	IV
Persiapan	X			
Pengumpulan data	X	X	X	X
Analisis data				X
Penulisan hasil				X

### 3.3. Kriteria Inklusi

1. Semua pasien secara klinis menderita sirosis hepatis stadium dekompensata dengan ensefalopati hepaticum stadium 2 & 3 menurut Uji Hubung Angka
2. Pasien menyetujui inform consent penelitian

### 3.4. Kriteria Eksklusi

1. Kadar zinc plasma normal
2. Pasien mendapat terapi Fe
3. Karsinoma hati
4. Gangguan fungsi ginjal ( CCT <60% → menurut rumus Cockcroft-Gault)
5. Gangguan elektrolit (Na <125 mEq/L)

### 3.5. Parameter yang diamati

- a. Laboratorium : Albumin, globulin, bilirubin total, bilirubin I, bilirubin II, SGOT,SGPT, alkali fosfatase, kadar amonia darah dan kadar zinc plasma.
- b. Pemeriksaan Uji Hubung Angka (UHA)

### 3.6. Definisi operasional

1. Diagnosis sirosis hati ditetapkan berdasarkan gambaran klinik, data laboratorium dan disokong dengan pemeriksaan ultrasonografi (USG).  
Kriteria klinis sirosis hati ditetapkan berdasarkan kriteria Soeharjono dan Soebandiri yaitu ditemukannya 5 dari 7 kelainan dibawah ini:
  - h. Eritema palmaris
  - i. Spider naevi
  - j. Hepato-Splenomegali
  - k. Hematemesis dan melena
  - l. Sirkulasi kolateral dan varises esofagus
  - m. Edema tungkai/asites
  - n. Ratio albumin dan globulin terbalik
2. Ensepalopati hepaticum ditegakkan berdasarkan tingkat hasil UHA seperti pada tabel 2.5
3. Kadar albumin dan protein total serum diperiksa dengan menggunakan reagen dari Boehringer Mannheim dan pengukurannya secara fotometris. Kadar globulin didapat dengan cara pengurangan protein total dengan albumin. Kadar albumin serum normal 3,5-5 gr/dl.

4. Kadar bilirubin total serum diperiksa dengan menggunakan reagen Boehringer Mannheim dan pengukurannya dengan Foto Clinicon 4010 secara fotometris. Kadar bilirubin total serum normal 0,3-1,0 mg/dl.
5. Kadar SGOT, SGPT dan alkali fosfatase diperiksa dengan menggunakan alat Auto Analyzer COBAS Mira plus ( Roche) dan dengan reagensya dari Roche. Kadar normal SGOT dan SGPT pada laki-laki adalah 10-34 u/l dan 9-43 u/l, sedangkan kadar SGOT dan SGPT pada wanita adalah 10-31 u/l dan 9-36 u/l. Kadar alkalifosfatase normal : 35-110 u/l.
6. Pemeriksaan zinc dengan Hitachi 180-50 type Atomic-Absorption Spectrophotometer. Kadar serum zinc normal adalah 70 – 150 µg/dL.
7. Pemeriksaan amonia darah diperiksa dengan menggunakan alat merk PocketChem BA PA-4130 keluaran Japan dilakukan dengan cara mengambil darah kapiler dari ujung jari pasien sebanyak 20 µl, kemudian diteteskan pada reagen yang telah tersedia kemudian dimasukkan ke alat dan hasil dibaca setelah 3 menit dan hasil dibaca dalam µg/dl.

#### 8. Tes Uji Hubung Angka

Penderita yang memenuhi kriteria penelitian duduk di ruang yang tenang, diminta untuk menghubungkan angka-angka 1-25 yang telah diacak letaknya dengan berurutan (lampiran). Sebelumnya telah didemonstrasikan oleh penguji dengan jelas. Kemudian dicatat waktu yang diperlukan dengan alat stop watch. Kertas lembaran tes UHA yang diisi penderita berbeda susunan angkanya untuk tiap kali pemeriksaan. Pemeriksaan dilakukan dua kali pada masing-masing penderita. Harga normal UHA dipengaruhi oleh umur dan

tingkat pendidikan. Dengan koreksi umur dan lamanya pendidikan didapatkan harga normal dari tes UHA ( tabel 2.7 ).Adanya ensefalopati hepatikum bila hasil tes UHA lebih dari 15 detik diatas harga normal.

9. Zinc yang digunakan adalah Zinc sulfat 55 mg (= 20 mg zinc elemental) dalam bentuk tablet 2x/hari
10. Terapi standar pada penelitian ini yaitu laktulosa, diuretik dan terapi untuk hipertensi portal.

### **3.8. Protokol penelitian**

Pengambilan sampel secara random pada pasien sirosis hepatis yang mengalami ensefalopati hepatikum stadium 2 & 3 menurut UHA. Kelompok perlakuan sebanyak 20 orang dengan ensefalopati hepatikum, sedang kelompok kontrol sebanyak 20 orang dengan ensefalopati hepatikum.

Dilakukan pemeriksaan laboratorium yaitu faal hati ( SGOT, SGPT, Albumin, Globulin,Bill total, bill I dan bill II), kadar amonia darah kapiler, kadar zinc plasma dan Uji Hubung Angka.

Pasien diberi suplemen zinc sulfat 55 mg (=20 mg zinc elemental) dengan dosis 2x/hari selama 4 minggu yang ditambah terapi standar, sedangkan pada kelompok kontrol diberi terapi standar saja, kemudian dilakukan pemeriksaan ulang kadar amonia darah kapiler, kadar zinc plasma, albumin, Uji Hubung Angka dan ditentukan stadium ensefalopati hepatikum setelah 2 dan 4 minggu.

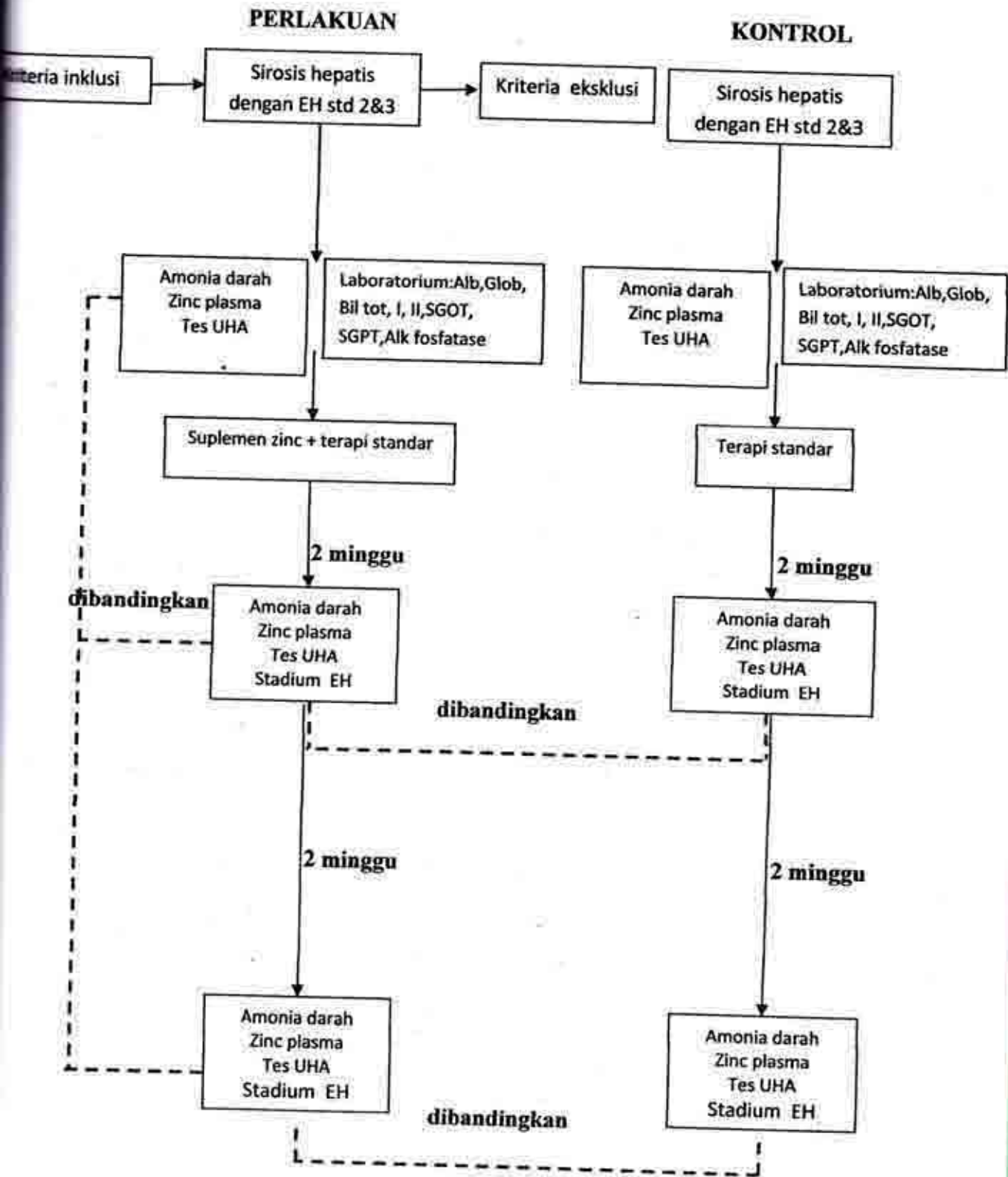
### **3.7. Analisa Statistik**

Analisa statistik dilakukan secara komputerisasi dengan program SPSS 16 menggunakan uji t tidak berpasangan untuk menganalisis perbedaan rata-rata karakteristik sampel awal penelitian antara kelompok perlakuan dan kontrol. Sementara untuk sebaran data yang tidak normal digunakan uji Mann Whitney.

Uji General Linear Model repeated measure digunakan untuk melihat perbedaan setiap variabel antara awal , 2 minggu dan 4 minggu setelah diberikan terapi antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dengan menggunakan program SPSS 16. Nilai  $p < 0,05$  dianggap bermakna.



### 3.10. KERANGKA PENELITIAN



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan terhadap 40 orang pasien sirosis hepatis stadium dekompensata dengan ensefalopati hepaticum menurut UHA yang dirawat di bangsal bagian Ilmu Penyakit Dalam RS.Dr. M.Djamil Padang atau kontrol di Poliklinik Gastroenterohepatologi RS.Dr.M.Djamil Padang periode Juli-Oktober 2010. Subjek penelitian dibagi atas 2 kelompok yaitu 20 orang kelompok perlakuan dan 20 orang kelompok kontrol. Kelompok perlakuan mendapatkan terapi standar sirosis ditambah suplemen zinc sulfat 55 mg (=20 mg zinc elemental) dengan dosis 2x/hari, sedangkan kelompok kontrol hanya dengan terapi standar sirosis. Penelitian ini dilakukan selama 1 bulan dengan pemantauan setelah 2 minggu dan 4 minggu terapi. Parameter yang dinilai adalah kadar amonia, kadar zinc plasma, albumin, uji hubung angka (UHA) dan stadium ensefalopati hepaticum.

#### 4.1. Karakteristik Sampel

Umur pasien yang memenuhi kriteria pada penelitian ini berkisar antara 40-77 tahun. Rata-rata umur kelompok perlakuan adalah  $54,95 \pm 8,64$  tahun dan kelompok kontrol rata-rata umur adalah  $56,70 \pm 10,03$  tahun, perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ( $p = 0,55$ ).

Perbandingan proporsi jenis kelamin pada kedua kelompok didapatkan jumlah pasien laki-laki lebih banyak dari perempuan. Pada kelompok perlakuan jumlah sampel laki-laki 13 orang ( 65 %) dan perempuan 7 orang ( 35 %). Sedangkan pada kelompok kontrol jumlah laki-laki 10 orang ( 50 %) dan perempuan 10 orang (50 %).

Tabel 4.1. Karakteristik sampel kedua kelompok penelitian sebelum terapi

Variabel	Kelompok		p
	Perlakuan (n=20)	Kontrol (n=20)	
Umur ( tahun)	54,9±8,6	56,7±10,0	p > 0,05
Jenis kelamin			
Laki-laki	13 (65%)	10 (50%)	
Perempuan	7 (35%)	10 (50%)	
Lama pendidikan			
< 8 tahun	7	8	
9-12 tahun	11	10	p > 0,05
13-14 tahun	2	2	
Zinc (ug/dl)	26,12 ± 13,67	29,20 ± 15,75	p > 0,05
Amonia ( ug/dl )	216,65 ± 19,69	212,90 ± 22,89	p > 0,05
UHA (detik)	97,60 ± 13,52	98,70 ± 15,85	p > 0,05
Albumin (g/dl)	2,74 ± 0,59	2,57 ± 0,58	p > 0,05
Globulin (g/dl)	4,03 ± 1,08	3,89 ± 1,04	p > 0,05
Billirubin total (mg/dl)	2,36 ± 2,03	6,92 ± 9,96	p > 0,05
Billirubin I (mg/dl)	1,2±1,5	2,2± 3,8	p > 0,05
Billirubin II (mg/dl)	0,88± 1,10	4,73± 7,00	p > 0,05
SGOT (u/l)	56,75 ± 31,01	111,48 ± 110,48	p > 0,05
SGPT (u/l)	43,20 ± 36,64	61,55 ± 37,30	p > 0,05
Alkali fosfatase (u/l)	139,80 ± 78,61	268,83 ± 366,70	p > 0,05

Penelitian ini menggunakan sampel pasien ensefalopati hepatikum tingkat 2 & 3 dengan menggunakan Uji Hubung Angka yang didapatkan dari hasil tes pada pasien dan disesuaikan dengan derajat ensefalopati hepatikum berdasarkan Uji Hubung Angka yang dikoreksi dengan umur dan tingkat pendidikan , dimana hal tersebut dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.2. Stadium ensefalopati hepatikum awal berdasarkan nilai UHA

Kelompok (n)	Stadium ensefalopati hepatikum berdasarkan UHA	
	Stadium 2 (n)	Stadium 3 (n)
Perlakuan (20)	10	10
Kontrol (20)	7	13

Pada penelitian ini hasil yang dianalisis yaitu pemeriksaan amonia, zinc ,UHA dan albumin sebelum pemberian terapi, setelah 2 minggu terapi dan setelah 4 minggu terapi pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Hal ini dapat dilihat perubahan variabel yang diperiksa seperti tampak pada tabel di bawah berikut.

Tabel 4.3. Kadar rata-rata variabel kelompok perlakuan pada saat sebelum,

2 minggu dan 4 minggu setelah terapi

Variabel	Sebelum terapi	2 minggu				4 minggu			
		Hasil	P	$\Delta$	p	Hasil	p	$\Delta$	p
Glukosa (mg/dl)	26,12 $\pm$ 13,67	54,28 $\pm$ 16,19	p<0,05	28,16	p<0,05	79,68 $\pm$ 16,82	p<0,05	53,56	p<0,05
Urea (ug/dl)	216,65 $\pm$ 19,69	135,60 $\pm$ 17,55	p<0,05	81,05	p<0,05	93,20 $\pm$ 20,01	p<0,05	123,45	p<0,05
Kreatinin (mg/dl)	97,60 $\pm$ 13,52	73,35 $\pm$ 6,57	p<0,05	24,25	p<0,05	61,55 $\pm$ 6,35	p<0,05	30,05	p<0,05
Albumin (g/dl)	2,74 $\pm$ 0,59	2,84 $\pm$ 0,54	p>0,05	0,1	p>0,05	2,93 $\pm$ 0,48	p>0,05	0,19	p>0,05

Tabel 4.4. Kadar rata-rata variabel kelompok kontrol pada saat sebelum, 2 minggu

dan 4 minggu setelah terapi

Variabel	Sebelum terapi	2 minggu				4 minggu			
		Hasil	P	$\Delta$	p	Hasil	p	$\Delta$	p
Glukosa (mg/dl)	29,20 $\pm$ 15,75	29,97 $\pm$ 12,14	p>0,05	0,77	p>0,05	32,23 $\pm$ 18,73	p>0,05	3,03	p>0,05
Urea (ug/dl)	212,65 $\pm$ 22,89	190,70 $\pm$ 24,67	p<0,05	21,95	p<0,05	172,50 $\pm$ 29,29	p>0,05	40,15	p<0,05
Kreatinin (mg/dl)	98,70 $\pm$ 15,85	84,85 $\pm$ 11,31	p<0,05	13,85	p<0,05	76,35 $\pm$ 10,27	p<0,05	22,35	p<0,05
Albumin (g/dl)	2,57 $\pm$ 0,58	2,57 $\pm$ 0,49	p>0,05	0	p>0,05	2,56 $\pm$ 0,47	p>0,05	0,01	p>0,05

#### 4.2. Analisis kadar zinc

Dari penelitian ini didapatkan peningkatan kadar zinc pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah 2 minggu dan 4 minggu sesudah terapi. Dimana pada kelompok perlakuan, kadar zinc sebelum terapi  $26,12 \pm 13,67$  ug/dl, 2 minggu terapi  $54,28 \pm 16,19$  ug/dl dengan  $\Delta = 28,16$  ug/dl, 4 minggu terapi  $79,68 \pm 16,82$  ug/dl dengan  $\Delta = 53,56$  ug/dl, dimana peningkatan ini bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ).

Pada kelompok kontrol, kadar zinc sebelum terapi  $29,20 \pm 15,75$  ug/dl, 2 minggu terapi  $29,97 \pm 12,14$  ug/dl dengan  $\Delta = 0,77$  ug/dl, 4 minggu terapi  $32,23 \pm 18,73$  ug/dl dengan  $\Delta = 3,03$  ug/dl, dimana peningkatan ini tidak bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ).

Sebelum terapi pada pengukuran kadar zinc tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $p = 0,51$ ), namun setelah 2 minggu terapi terdapat selisih perbedaan kadar zinc sebesar  $24,31$  ug/dl dimana terdapat perbedaan bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ) dan setelah 4 minggu terdapat selisih perbedaan kadar zinc sebesar  $47,45$  ug/dl dimana bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ).

Hasil uji menunjukkan terdapat peningkatan kadar rata-rata zinc setelah 1 bulan terapi dengan nilai  $p < 0,05$ . Ternyata terapi zinc lebih cepat meningkatkan kadar zinc walaupun terapi standar juga meningkat kadar zinc. Peningkatan sudah terlihat mulai 2 minggu setelah terapi dan 4 minggu setelah terapi.

Pada kelompok perlakuan terjadi peningkatan kadar zinc sebanyak 107,8% setelah 2 minggu dan terjadi peningkatan sebesar 205% setelah 4 minggu , sedangkan pada kelompok kontrol terjadi peningkatan kadar zinc 2,7% setelah 2 minggu dan peningkatan sebesar 10,4% setelah 4 minggu.

Hasilnya dapat dilihat pada gambar di bawah ini



Gambar 4.1. Perbaikan kadar zinc pada kelompok perlakuan dan kontrol sebelum terapi, 2 minggu dan 4 minggu setelah terapi

#### 4.3. Analisis kadar Amonia

Hasil akhir dari penelitian ini didapatkan penurunan kadar amonia pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah 2 minggu dan 4 minggu sesudah terapi. Dimana pada kelompok perlakuan, kadar amonia sebelum terapi  $216,65 \pm 19,69$  ug/dl, 2 minggu terapi  $135,60 \pm 17,55$  ug/dl dengan  $\Delta=81,05$  ug/dl , 4 minggu

terapi  $93,20 \pm 20,01$  ug/dl dengan  $\Delta = 123,45$  ug/dl, dimana penurunan ini bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ).

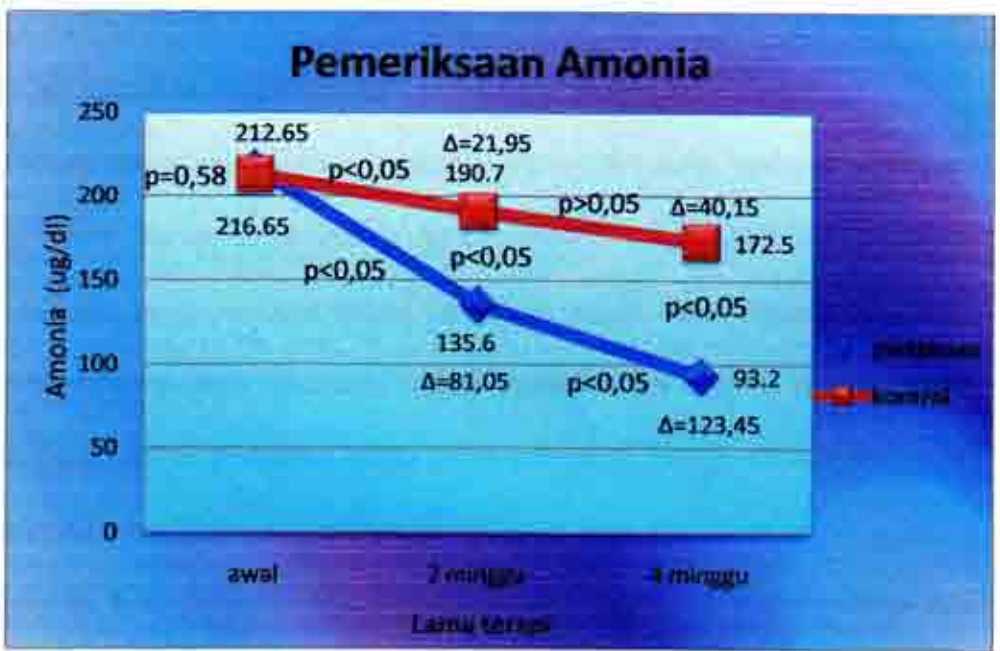
Pada kelompok kontrol, kadar amonia sebelum terapi  $212,65 \pm 22,89$  ug/dl, 2 minggu terapi  $190,70 \pm 24,67$  ug/dl dengan  $\Delta = 21,95$  ug/dl, 4 minggu terapi  $172,50 \pm 29,29$  ug/dl dengan  $\Delta = 40,15$  ug/dl, dimana penurunan ini bermakna secara statistik setelah 2 minggu  $p < 0,05$  dan tidak bermakna setelah 4 minggu  $p > 0,05$ .

Sebelum terapi pada pengukuran kadar amonia tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $p = 0,58$ ), namun setelah 2 minggu terapi terdapat selisih perbedaan kadar amonia sebesar  $55,1$  ug/dl dimana selisih ini bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ) dan setelah 4 minggu terdapat selisih perbedaan kadar amonia sebesar  $79,3$  ug/dl dimana selisih ini bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ). Ternyata baik terapi pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sama-sama efektif menurunkan kadar amonia. Hasil uji menunjukkan bahwa penurunan kadar amonia sudah terjadi pada 2 minggu setelah terapi dan 4 minggu setelah terapi. Selanjutnya hasil uji menurut perbedaan antar kelompok menunjukkan bahwa penurunan kadar amonia berbeda antara kelompok dengan nilai  $p < 0,05$ .

Pada kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar amonia sebanyak  $37,4\%$  setelah 2 minggu dan  $56,9\%$  setelah 4 minggu, sedangkan pada kelompok kontrol terjadi penurunan kadar amonia  $10,3\%$  setelah 2 minggu dan  $18,8\%$  setelah 4 minggu.

Hal ini dapat dilihat pada gambar dibawah :





Gambar 4.2. Perbaikan kadar amonia pada kelompok perlakuan dan kontrol sebelum terapi, 2 minggu dan 4 minggu setelah terapi

#### 4.4. Analisa hasil UHA

Dari penelitian ini didapatkan perbaikan lamanya waktu UHA pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol setelah 2 minggu dan 4 minggu sesudah terapi. Pada kelompok perlakuan, waktu UHA sebelum terapi  $97,60 \pm 13,52$  detik, 2 minggu setelah terapi  $73,35 \pm 6,57$  detik dengan  $\Delta = 24,25$  detik dan 4 minggu setelah terapi  $61,55 \pm 6,35$  detik dengan  $\Delta = 30,05$  detik, dimana perbaikan ini bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ).

Pada kelompok kontrol, perbaikan lamanya waktu UHA sebelum terapi  $98,70 \pm 15,85$  detik, 2 minggu setelah terapi  $84,85 \pm 11,31$  detik dengan  $\Delta = 13,85$

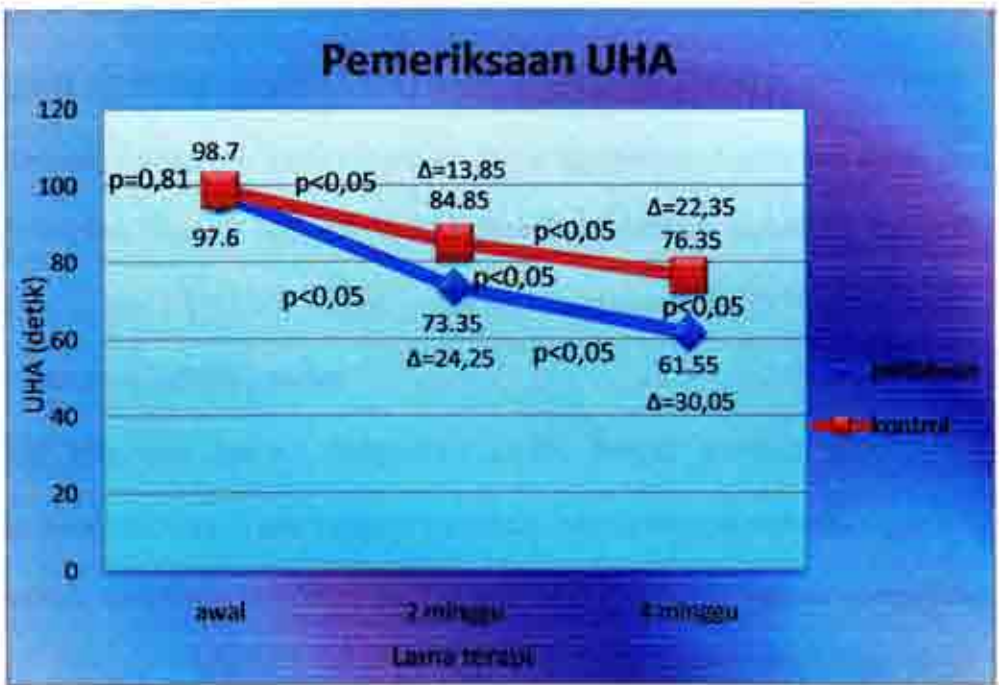
detik, 4 minggu setelah terapi  $76,35 \pm 10,27$  detik dengan  $\Delta=22,35$  detik, dimana perbaikan ini bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )

Sebelum terapi pemeriksaan lamanya waktu UHA tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $p= 0,81$ ), namun setelah 2 minggu terapi terdapat selisih perbaikan waktu UHA sebesar 10,4 detik dimana terdapat perbedaan bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ) dan setelah 4 minggu terdapat selisih perbaikan waktu UHA sebesar 7,7 detik dimana bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ).

Ternyata baik pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sama-sama memperbaiki UHA. Hasil uji menunjukkan bahwa perbaikan waktu UHA sudah terjadi pada 2 minggu setelah terapi dan 4 minggu setelah terapi. Selanjutnya hasil uji menurut perbedaan antar kelompok menunjukkan bahwa perbaikan waktu UHA berbeda antara kelompok dengan nilai  $p < 0,05$ .

Pada kelompok perlakuan terjadi perbaikan waktu UHA sebesar 24,8% setelah 2 minggu dan terjadi perbaikan waktu UHA sebesar 30,8 % setelah 4 minggu, sedangkan pada kelompok kontrol terjadi perbaikan waktu UHA sebesar 14 % setelah 2 minggu dan perbaikan waktu UHA sebesar 22,6 % setelah 4 minggu.

Hasilnya dapat dilihat pada gambar di bawah ini



Gambar 4.3. Perbaikan UHA pada kelompok perlakuan dan kontrol sebelum terapi, 2 minggu dan 4 minggu setelah terapi.

#### 4.5. Analisis perbaikan stadium ensefalopati hepatikum

Dengan koreksi terhadap umur dan lamanya pendidikan didapatkan harga normal dari tes UHA tersebut didapatkan perbaikan stadium ensefalopati hepatikum pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

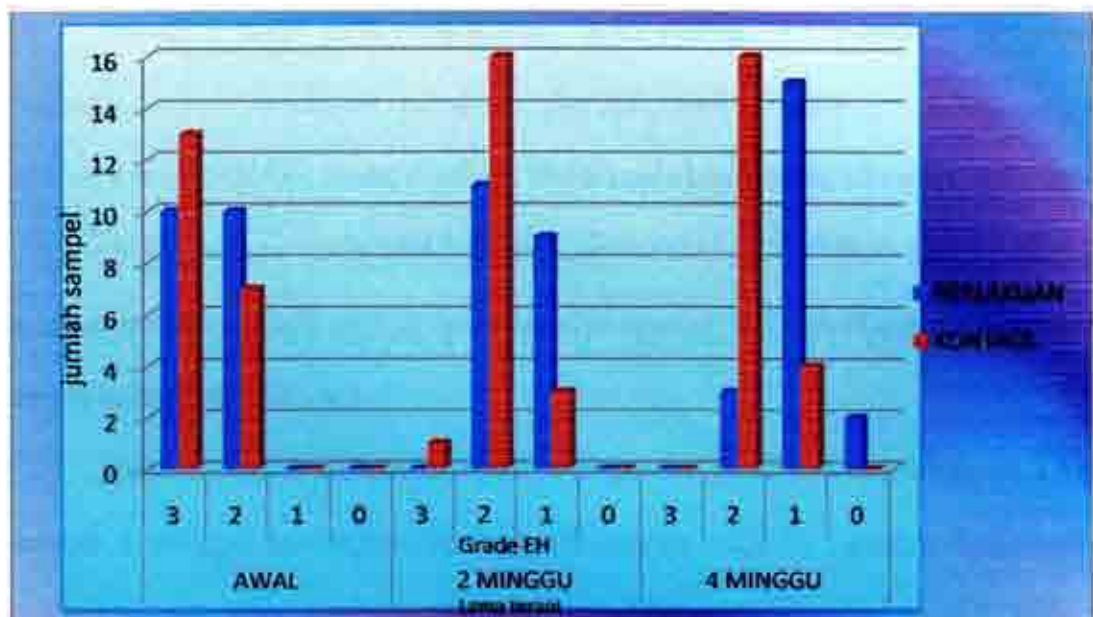
Pada kelompok perlakuan didapatkan pasien dengan stadium ensefalopati hepatikum awal stadium 2 ada 10 pasien ( menurut UHA) dimana perbaikan mulai 2 minggu setelah terapi menjadi stadium 1 sebanyak 7 (70%) pasien sedangkan yang tetap stadium 2 sebanyak 3 (30%) pasien dan setelah 4 minggu terapi perbaikan menjadi stadium 0 sebanyak 1 (10 %) pasien, menjadi stadium 1 sebanyak 8 (80%) pasien dan tetap stadium 2 sebanyak 1 (10 %) pasien.

Pasien kelompok perlakuan dengan stadium ensefalopati hepatikum awal stadium 3 ada 10 pasien (menurut UHA) terdapat perbaikan 2 minggu setelah terapi menjadi stadium 1 sebanyak 2 (20 %) pasien dan tetap stadium 2 sebanyak 8 (80 %) pasien, sedangkan pada 4 minggu setelah terapi didapatkan perbaikan menjadi stadium 0 sebanyak 1 ( 10 %) pasien , stadium 1 sebanyak 7 (70 %) pasien dan stadium 2 sebanyak 2 (20% ) pasien.

Pada kelompok kontrol didapatkan pasien dengan stadium ensefalopati hepatikum awal stadium 2 ada 7 pasien ( menurut UHA) dimana perbaikan mulai 2 minggu setelah terapi menjadi stadium 1 sebanyak 3 (42,8 %) pasien sedangkan yang tetap stadium 2 sebanyak 4 (57,2 %) pasien dan setelah 4 minggu terapi perbaikan menjadi stadium 1 sebanyak 4 (57,2 %) pasien tetap stadium 2 sebanyak 3 (42,8 %) pasien.

Pasien kelompok kontrol dengan tingkat ensefalopati hepatikum awal stadium 3 ada 13 pasien (menurut UHA) terdapat perbaikan 2 minggu setelah terapi menjadi stadium 2 sebanyak 12 (92,3 %) pasien dan tetap stadium 2 sebanyak 1 (7,7 %) pasien, sedangkan pada 4 minggu setelah terapi didapatkan perbaikan menjadi stadium 2 sebanyak 13 ( 100 %) pasien.

Hal ini dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 4.4. Perbaikan stadium ensefalopati hepatikum pada kelompok perlakuan dan kontrol dengan stadium ensefalopati hepatikum berdasarkan nilai UHA pada awal, setelah 2 minggu dan 4 minggu terapi

#### 4.6. Analisa kadar albumin

Dari penelitian ini didapatkan peningkatan kadar albumin pada kelompok perlakuan dan penurunan pada kelompok kontrol setelah 2 minggu dan 4 minggu setelah terapi. Dimana pada kelompok perlakuan, kadar albumin sebelum terapi  $2,74 \pm 0,59$  g/dl, 2 minggu setelah terapi  $2,84 \pm 0,54$  g/dl dengan  $\Delta = 0,1$  g/dl, 4 minggu setelah terapi  $2,93 \pm 0,48$  g/dl dengan  $\Delta = 0,19$  g/dl, dimana peningkatan ini tidak bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ).

Pada kelompok kontrol, kadar albumin sebelum terapi  $2,57 \pm 0,58$  g/dl, 2 minggu setelah terapi  $2,57 \pm 0,49$  g/dl dengan  $\Delta = 0$ , 4 minggu setelah terapi  $2,56 \pm 0,47$  g/dl dengan  $\Delta = 0,01$  g/dl, dimana penurunan ini tidak bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ).

Sebelum terapi pada pengukuran kadar albumin tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol ( $p= 0,38$ ), namun setelah 2 minggu terapi terdapat selisih perbedaan kadar albumin sebesar 0,27 ug/dl dimana tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik ( $p> 0,05$ ) dan setelah 4 minggu terdapat selisih perbedaan kadar zinc sebesar 0,37 ug/dl dimana bermakna secara statistik ( $p< 0,05$ ).

Pada kelompok perlakuan terjadi peningkatan kadar albumin sebanyak 3,6 % setelah 2 minggu dan terjadi peningkatan sebesar 6,9 % setelah 4 minggu, sedangkan pada kelompok kontrol tidak ada peningkatan kadar albumin 0 % setelah 2 minggu dan penurunan sebesar 0,3 % setelah 4 minggu.

Hasilnya dapat dilihat pada gambar di bawah ini



Gambar 4.5. Perubahan kadar albumin kelompok perlakuan dan kontrol sebelum terapi, 2 minggu dan 4 minggu setelah terapi

#### 4.7. Efek samping pemberian zinc

Hasil pemantauan dari penelitian ini tidak dijumpai efek samping pemberian zinc pada kelompok kontrol.

## BAB V

### PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan terhadap 40 orang pasien sirosis hepatis dengan ensefalopati hepatikum stadium 1 dan 2 yang dirawat di bangsal Penyakit Dalam dan poliklinik khusus Gastroenterohepatologi Penyakit Dalam untuk menilai manfaat suplemen zinc dalam menurunkan kadar amonia plasma dan memperbaiki keadaan ensefalopati hepatikum.

Sampel penelitian dibagi atas 2 kelompok yaitu kelompok perlakuan yang mendapatkan terapi standar ditambah dengan zinc dan kelompok kontrol yang mendapat terapi standar selama 4 minggu. Zinc yang digunakan adalah zinc sulfat 55 mg (= 20 mg zinc elemental) dalam bentuk tablet 2x1/hari dan terapi standar yang digunakan adalah laktulosa ditambah diuretik dan betabloker untuk hipertensi portal.

Tes psikometrik Uji Hubung Angka (UHA) dipakai untuk menilai derajat dari ensefalopati hepatikum. Tes ini dipilih karena sederhana, mudah, murah, tidak memerlukan waktu yang lama serta dapat dipercaya. Penelitian Gitlin (1986) menyatakan bahwa tes psikometrik UHA merupakan salah satu cara terbaik untuk mendeteksi ensefalopati hepatikum secara dini terutama pada pasien sirosis hepatis yang dirawat jalan. Disamping itu tes psikometrik UHA telah digunakan untuk mendeteksi ensefalopati hepatikum di bagian Ilmu Penyakit Dalam RS. M.Djamil Padang.



## 5.1. Karakteristik Subjek Penelitian

### 5.1.1. Distribusi Umur

Umur rata-rata pada kelompok perlakuan adalah  $54,9 \pm 8,64$  tahun dengan umur tertinggi 67 tahun dan umur terendah 40 tahun dengan laki-laki 13 orang , sedangkan pada kelompok kontrol umur rata-rata adalah  $56,70 \pm 10,03$  tahun dengan umur tertinggi 70 tahun dan umur terendah 41 tahun . Perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ( $p= 0,55$ ).

Hal ini sesuai dengan penelitian Amodio dkk (1996) yang mendapatkan umur rata-rata penderita sirosis  $56,0 \pm 10,0$  tahun dan penelitian Blei dkk (1996) yang mendapatkan umur rata-rata penderita sirosis  $57,3 \pm 1,1$  tahun.<sup>72,73</sup>

### 5.1.2. Distribusi Jenis Kelamin

Dari penelitian ini didapatkan jenis kelamin pada kelompok perlakuan terdiri dari 13 orang laki-laki (65%) dan 7 orang perempuan ( 35%), sedangkan pada kelompok kontrol juga terdiri dari 10 orang laki-laki (50%) dan 10 orang perempuan (50%). Sehingga dari penelitian ini didapatkan jumlah laki-laki 23 orang (57,5% ) dan perempuan 17 orang (42,5%) dengan perbandingan 1,4: 1. Hasil penelitian ini hampir sama seperti yang didapatkan : Sujono Hadi (1978) perbandingannya 1,6 : 1, Syaifulah Noer (1990) yang melaporkan perbandingan penderita sirosis hepatis laki-laki dan perempuan adalah 1,5 : 1, Tanjung dkk (1996) mendapatkan 1,6 : 1 dan Tarigan (2001) mendapatkan 2,2 : 1.<sup>19,20,21</sup>

## 5.2. Manfaat pemberian zinc terhadap kadar amonia

Dari penelitian ini setelah terapi selama 2 minggu, baik pada kelompok perlakuan yang mendapat zinc ditambah terapi standar maupun kelompok kontrol yang mendapat terapi standar didapatkan penurunan kadar amonia yang bermakna. Penurunan terbesar terdapat pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol dimana terjadi penurunan kadar amonia sebanyak 37,4% vs 10,3% setelah terapi 2 minggu dan perbedaan hasil ini bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ )

Setelah terapi 4 minggu perbandingan penurunan kadar amonia semakin bertambah lebar pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol yaitu 56,9% vs 18,8%, dimana hasil penurunan ini berbeda secara bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ).

Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian Yoshida dkk (2001) yang melakukan penelitian pemberian suplemen zinc selama 7 hari pada 20 pasien sirosis hepatitis mendapatkan adanya peningkatan kadar zinc dan penurunan kadar amonia dimana ada hubungan terbalik kadar zinc dan kadar amonia ( $r = -0,78, p < 0,05$ ).<sup>56</sup>

Grüngreiff dkk (2000) meneliti peran zinc dalam patogenesis ensefalopati pada pasien dengan sirosis hati dan ensefalopati hepatikum stadium 0-2. Hasilnya menunjukkan peningkatan kadar zinc dalam serum, penurunan konsentrasi plasma amonia pada 55-60% pasien dan perbaikan ensefalopati hepatikum.<sup>69</sup>

Marchesini dkk (1996) meneliti efek terapi zinc terhadap kadar amonia mendapatkan penurunan amonia sebesar 25% dan bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ).<sup>8</sup>

Yoshida dkk (2001) mendapatkan adanya korelasi antara kadar zinc dengan kadar amonia dimana korelasinya berbanding terbalik ( $r = -0,78$  ;  $p < 0,01$ ).<sup>56</sup>

Adanya peningkatan kadar amonia akan menyebabkan gangguan fungsi otak secara langsung maupun tidak langsung. Efek amonia pada elektrofisiologi otak berupa gangguan inhibisi neurotransmisi post sinaptik glutamat. Selain itu peningkatan kadar amonia juga akan mengganggu metabolisme energi otak melalui inhibisi  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenase. Penurunan metabolisme energi otak ini berupa penurunan konsumsi oksigen dan glukosa sehingga menyebabkan turunnya aktifitas neuron-neuron otak. Penurunan metabolisme otak ini sejalan dengan derajat berat status gangguan neurologi otak.<sup>74</sup>

Jadi dengan adanya mekanisme penurunan amonia pada hati melalui siklus urea di hati dimana yang berperan adalah enzim OTC yang mengandung zinc. Pada pasien sirosis sering terjadi defisiensi zinc sehingga aktifitas enzim OTC menurun, hal ini mengakibatkan amonia kurang dimetabolisme sehingga banyak beredar di sirkulasi perifer. Jadi dengan pemberian zinc pada pasien sirosis hepatis diharapkan dapat memperbaiki kadar zinc dan menurunkan kadar amonia.

### **5.3. Manfaat pemberian zinc terhadap kadar zinc pasien sirosis hepatis**

Dari hasil penelitian didapatkan setelah terapi selama 2 minggu, baik pada kelompok perlakuan yang mendapat zinc ditambah terapi standar maupun kelompok kontrol yang mendapat terapi standar didapatkan peningkatan kadar zinc yang bermakna. Peningkatan terbesar terdapat pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol dimana terjadi peningkatan kadar zinc pada kelompok perlakuan

sebesar 107,8% vs 2,7 % setelah 2 minggu dan terjadi peningkatan sebesar 205% vs 10,4% setelah 4 minggu. Peningkatan ini bermakna secara statistik ( $p < 0,00$ ).

Hasil ini sesuai dengan penelitian Marchesini dkk (1996) mendapatkan suplemen oral zinc meningkatkan plasma zinc hingga 60 % (109  $\mu\text{g/dl}$ , SD 25) pada grup eksperimen ( $p < 0,001$ ), sedangkan grup kontrol plasma zinc tidak berubah pada akhir observasi (69  $\mu\text{g/dl}$ ).<sup>13</sup>

Reding dkk ( 1984) meneliti 22 pasien sirosis hepatis dengan ensefalopati kronis diberi suplemen zinc oral atau placebo selama 7 hari mendapatkan peningkatan zinc 69% vs -0,8%.<sup>17</sup>

Grüngreiff dkk (2000) meneliti peran Zinc dalam patogenesis HE. Hasilnya menunjukkan peningkatan kadar zinc dalam serum, penurunan konsentrasi plasma amonia pada 55-60% pasien dan perbaikan ensefalopati hepaticum.<sup>69</sup>

Bianchi dkk ( 2000) yang meneliti pemberian zinc pada pasien sirosis hepatis mendapatkan peningkatan kadar zinc 50 mg/dl setelah terapi ( 74,2 $\pm$  12,4 ug/dl menjadi 125,4 $\pm$  25 ug/dl ;  $p < 0,001$  ).<sup>74</sup>

Pasien dengan sirosis hepatis sering mengalami penurunan cadangan hati dan adanya malabsorpsi dari usus. Kekurangan zinc pada sirosis hepatis adalah dianggap penurunan absorpsi zinc di usus, peningkatan kehilangan zinc melalui urin, malnutrisi, hipoalbuminemia, *portosystemic shunts* dan penyusutan ekstraksi zinc di hati.<sup>14</sup>

#### 5.4. Manfaat zinc terhadap perbaikan UHA

Pada kelompok perlakuan terjadi perbaikan waktu UHA sebesar 24,8% vs 14% setelah 2 minggu dan terjadi perbaikan waktu UHA sebesar 30,8 % vs 22,6% setelah 4 minggu. Perbaikan UHA terbesar terdapat pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol dimana perbaikan ini bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ).

Hasil ini sesuai dengan penelitian Reding dkk (1984) pada 22 pasien sirosis hepatis dengan ensefalopati kronis diberi suplemen zinc oral atau plasebo. Pada hari ke 8 ensefalopati hepatis dinilai dengan tes trailmaking diperbaiki dalam grup ditambah zinc tetapi tidak pada kelompok plasebo dimana sebelumnya  $55,5 \pm 18,9$  ug/dl dan setelahnya  $42,12 \pm 16,2$  ug/dl yang bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ).

Bresci dkk (1993) meneliti efek jangka panjang suplemen oral zinc, di samping terapi standar (pembatasan protein diet dan laktulosa) pada ensefalopati hepaticum berulang. Kesimpulannya hasil akhir nilai tes psikometri di kelompok zinc lebih baik daripada kelompok terapi standar tetapi perbedaan itu tidak signifikan secara statistik.<sup>68</sup>

Ramzi dkk (2008) yang meneliti kadar serum zinc sebagai prediktor subklinis ensefalopati hepaticum mendapatkan bahwa kadar zinc berhubungan secara bermakna dengan hasil tes psikometri ( $p < 0,01$ ) dan juga berhubungan secara bermakna dengan hasil tes neurofisiologi ( $p = 0,021$ ).<sup>11</sup>

Efek amonia pada otak adalah berpengaruhnya pada fungsi astrosit, sistim neurotransmitter glutamat, edema otak dan stimulasi pembentukan nitric oksida (NO)

Pengaruh amonia pada otak ini akan menyebabkan timbulnya gejala subklinis

maupun klinis ensefalopati hepatikum. Peningkatan kadar amonia tersebut merupakan salah satu faktor yang bertanggung jawab terhadap perubahan neuropsikiatri pada penderita sirosis hepatis.<sup>74</sup>

Pada penelitian ini perbaikan UHA setelah pemberian zinc menunjukkan perbaikan tingkat ensefalopati hepatikum pada pasien. Ini menunjukkan adanya hubungan kadar amonia terhadap derajat ensefalopati hepatikum.

### 5.5. Manfaat zinc terhadap kadar albumin.

Dari penelitian ini didapatkan peningkatan kadar albumin pada kelompok perlakuan dan penurunan pada kelompok kontrol setelah 2 minggu dan 4 minggu setelah terapi. Pada kelompok perlakuan terjadi peningkatan kadar albumin sebanyak 3,6 % setelah 2 minggu dan terjadi peningkatan sebesar 6,9 % setelah 4 minggu, sedangkan pada kelompok kontrol tidak ada peningkatan kadar albumin 0 % setelah 2 minggu dan penurunan sebesar 0,3 % setelah 4 minggu.

Bianchi dkk (2000) meneliti pemberian zinc pada pasien sirosis hepatis mendapatkan perubahan kadar albumin setelah terapi ( $3,3 \pm 4,8$  g/dl menjadi  $3,4 \pm 4,4$  g/dl ;  $p = 0,11$ ).<sup>76</sup>

Ramzi dkk (2008) yang meneliti kadar serum zinc sebagai predictor subklinis ensefalopati hepatikum mendapatkan serum albumin berhubungan sangat kuat dengan kadar serum zinc ( $p = 0,01$ ).<sup>12</sup>

Yoshida dkk (2001) mendapatkan korelasi positif yang bermakna antara kadar zinc dan kadar albumin pada pasien sirosis hepatis ( $r=0,71$  ;  $p < 0,01$ ).<sup>56</sup>

Nilai albumin dalam plasma merupakan penentu utama penyerapan zinc. Albumin merupakan alat transpor utama zinc. Total serum zinc lebih rendah pada pasien sirosis daripada orang sehat. Serum zinc yang rendah ditemukan pasien sirosis tampaknya merupakan fungsi dari konsentrasi albumin serum. Dalam plasma, sekitar 30% Zinc berikatan dengan 2 alfa makroglobulin, sekitar 66% berikatan dengan albumin dan sekitar 2% membentuk senyawa kompleks dengan histidin dan sistein. Komplek zinc-albumin disebut ligan zinc makromolekul utama sedangkan ligan mikromolekul adalah kompleks zinc-histidin dan zinc-sistein yang berfungsi untuk menstransport zinc ke seluruh jaringan termasuk ke hati, otak, dan sel-sel darah merah.<sup>53</sup>

Efek dari zinc pada metabolisme protein tampaknya adalah multifaktor. Suatu manifestasi awal dari defisiensi zinc adalah penurunan aktifitas thymidine kinase, sebuah enzim bagian dari sintesis DNA. Selanjutnya, penurunan kadar protein transport pada pasien defisiensi zinc yang mencerminkan gangguan sintesis protein selama defisiensi zinc.<sup>61</sup>

#### **5.6. Efek samping zinc selama penelitian**

Selama penelitian tidak dijumpai efek samping pemberian zinc. Hal ini sesuai laporan Marchesini dkk (1996) meneliti efek terapi zinc terhadap kadar amonia mendapatkan tidak ada pasien pada kelompok eksperimental menunjukkan tanda dan gejala toksisitas zinc. Kugelmas (2000) yang meneliti keuntungan efek zinc sebagai pengganti terapi kram otot malam hari pada pasien sirosis, terapi zinc tidak menemukan efek samping yang bermakna.<sup>8</sup>

Bentuk keracunan zinc dapat dilihat dalam ujud kronis, masukan 150 mg hingga 450 mg zinc per hari diindikasikan menyebabkan rendahnya status copper dalam tubuh, berubahnya fungsi zat besi, berkurangnya sistem imun dan berkurangnya lipoprotein (kolesterol baik). satu kasus pernah dilaporkan terjadinya mual yang parah dan muntah-muntah dalam waktu 30 menit bagi orang yang mengkonsumsi 4 gram zinc gluconate (570 mg zinc elemen).<sup>48</sup>

Pada tahun 2001 National Academy of Science menetapkan batas atas yang bisa ditolerir dari konsumsi zinc bagi bayi, anak-anak dan orang dewasa, yang tidak menyebabkan efek-efek buruk kesehatan. . Batas atas untuk penggunaan zinc pada orang dewasa adalah:

Umur 19 tahun ke atas: Laki- laki dan perempuan : 40 mg , wanita hamil dan menyusui : 40 mg.<sup>48</sup>

### **5.7. Keterbatasan penelitian**

Penelitian ini mempunyai beberapa keterbatasan. Pada penelitian ini jumlah sampel masih relatif kecil sehingga bisa saja terjadi bias dalam pengolahannya. Demikian juga dalam hal lama waktu penelitian masih perlu diteliti lama pemberian yang dapat memberikan hasil perbaikan kadar amonia dan ensefalopati yang lebih lama bertahan setelah normalisasi kadar zinc. Keterbatasan lain mungkin dari pemeriksaan tingkat Ensefalopati hepaticum yang hanya menggunakan UHA saja sehingga tidak dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan lain seperti pemeriksaan EEG dan VEP yang lebih akurat.



## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1. Kesimpulan

1. Pemberian suplemen zinc yang ditambahkan pada terapi standar selama 4 minggu lebih bermakna secara statistik meningkatkan kadar zinc plasma dibandingkan terapi standar saja pada pasien sirosis hepatis dengan ensefalopati hepatikum
2. Pemberian suplemen zinc yang ditambahkan pada terapi standar selama 4 minggu lebih bermakna secara statistik menurunkan kadar amonia plasma dibandingkan terapi standar saja pada pasien sirosis hepatis dengan ensefalopati hepatikum
3. Pemberian suplemen zinc yang ditambahkan pada terapi standar selama 4 minggu lebih bermakna secara statistik memperbaiki nilai Uji Hubung Angka dibandingkan terapi standar saja pada pasien sirosis hepatis dengan ensefalopati hepatikum
4. Pemberian suplemen zinc yang ditambahkan pada terapi standar selama 4 minggu lebih cepat menurunkan stadium ensefalopati hepatikum dibandingkan terapi standar saja

5. Pemberian suplemen zinc yang ditambahkan pada terapi standar selama 4 minggu lebih baik meningkatkan kadar albumin tetapi tidak bermakna secara statistik dibandingkan terapi standar saja pada pasien sirosis hepatis dengan ensefalopati hepaticum
6. Tidak ditemukan efek samping pemberian zinc pada kelompok perlakuan.

## **6.2. Saran**

Suplemen zinc dapat ditambahkan pada terapi standar sebagai penatalaksanaan ensefalopati hepaticum pada pasien sirosis hepatis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wolf DC, Cirrhosis. e Medicine Specialities 29 Nov 2005. <http://www.eMedicine.com/med/topic3183.htm>
2. Hadi S, Sirosis Hepatis dalam Gastroenterologi. Edisi 7. Bandung ; 2002.
3. Sherlock S, Hepatic encephalopathy. In: Diseases of the liver and biliary system. 8<sup>th</sup> edition Oxford: Blackwell scientific publications :1989:109-110
4. Zubir N, Koma Hepatikum. Dalam: Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid I. Pusat penerbitan departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2006: 451-3
5. Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol* 2008; 14(23): 3609-15
6. Blei A.T, Oxford Textbook of Clinical Hepatology ; In hepatic encephalopathy, Oxford University Press, New York, 1999; 235-52
7. Fitz JG, Hepatic encephalopathy, hepatopulmonary syndromes, hepatorenal syndrome, coagulopathy and endocrine complications of liver disease. In: Feldman M, Friedman LS and Sleisenger MH (eds) Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 7th Edition. Philadelphia: WB Saunders 2002:1543 – 65
8. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G et al. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 1084-92
9. Yang SS, Lai YC, Chiang TR et al. Role of zinc in subclinical hepatic encephalopathy: Comparison with somatosensory-evoked potentials. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(4): 375-9.
10. Riggio O, Merli M, Capocaccia L, et al. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamylase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1992; 16: 785-9
11. Ramzi I, Doss W, Mochtar S, Serum Zinc Level as a Predictor of subclinical Hepatic Encephalopathy in Patients with Liver Cirrhosis. *Arab J Gastroenterol* 2008; 9(4)101- 5.
12. Yoshida Y, Higashi T, Nouse K, et al. Effects of zinc deficiency/zinc supplementation on ammonia metabolism in patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta Med Okayama* 2001; 55(6): 349-55.
13. Reding P, Duchateau J, Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. *Lancet* 1984; ii: 493-4.
14. Solomons NW. Zinc and copper. In : Shils ME, Young VR, eds. *Modern Nutrition In Health and Disease*. 7th ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1988: 238-62.
15. Cousins RJ, Hempe JM. Zinc. In : Brown ML, ed. *Present knowledge in nutrition*. 6th ed. Washington, DC: International Life Sciences Institute – Nutrition Foundation, 1990: 251-60

16. Subcommittee on the tenth edition of the RDAs, food and nutrition board, national research council. Recommended dietary allowances. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
17. Noer HMS. Sirosis hati. Dalam : Sulaiman HA, Daldiyono, Akbar HN, Rani AA eds. Gastroenterologi hepatologi Jakarta. Sagung Seto. 1998; 314-23.
18. Nurjanah S. Sirosis hati. Dalam : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid I. Pusat penerbitan Departemen Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2006; 445-448
19. Noer S. Sirosis Hati , dalam Buku Gastroentero Hepatologi . Editor Ali Sulaiman dkk. CV. Indomedika, Jakarta 1990, 314-323
20. Tanjung W, Koagulasi intravaskuler diseminata pada sirosis hati. Act Med Indonesia 1996; 28(2) : 437-438
21. Tarigan P. Sirosis hati, dalam : Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid II edisi III Balai Penerbitan FKUI Jakarta 2001; 271-309
22. Sherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In : Diseases of the liver an billiary system. 10th ed. Blackwell Science Publication. 1997; 371-84.
23. Hadi S. Prevalensi hepatitis B dan C pada penderita penyakit hati kronis. Acta Medica Indonesiana. 1994; XXVI : 111-19
24. Sulaiman HA. Hepatitis B virus infection in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in jakarta, Indonesia. Dalam : Sulaiman HA eds. Virus hepatitis B, sirosis hati dan karsinoma hepatoselular. Jakarta. Infomedika. 1990; 139 – 54.
25. Groszmann RJ, de Francis. Portal hypertension. In ; Schiffer, Sorell MF, Madrey WC eds. Schiff disease of the liver. Philadelphia. Lippincott Raven Publisher. 1999; 1:387-93.
26. Sherlock S, Dooley J. The Portal venous system and hypertension. In : Disease of the liver and billiary system. 9th ed. Blackwell Scientific Publication, USA. 1993; 132-78.
27. Kutip Corwin J.E. Ensefalopati hepatikum, Buku saku patofisiologi, EGC, 2001; 135-46
28. Kutip Stein H.J. Ensefalopati hepatikum, Panduan klinik ilmu penyakit dalam., Ed III., EGC, 2001; 65-70
29. Price A.S, Wilson M.L. Patofisiologi ; Konsep Klinis Proses-proses Penyakit ; Hati Saluran Empedu, dan Pancreas., ECG, 1995; 117-124
30. Budihusodo U. Pengobatan dini ensefalopati hepatikum, 2001 [www.interna.or.id](http://www.interna.or.id)
31. Blake AJ. Portal-systemic encephalopathy, 2003 [www.e-medicine.com](http://www.e-medicine.com)
32. Gitlin N. Hepatology a textbook of liver disease. In Hepatic encephalopathy, B Saunders Company. Philadelphia. 1996; 212-47
33. Conn HO, Quantifying the severity of hepatic encephalopathy in hepatic encephalopathy syndromes and therapy edited by Conn. HO. Medi-Ed Press Bloomington Illinois, 1994; 13-25
34. Zieve L. Hepatic encephalopathy in disease of the liver eds by Leon Schiff and Eugene. RS. fifth ed. JB. Lipincot company Philadelphia-Toronto. 1982 : 433-57

35. Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L et al. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non shunted patients with cirrhosis. *J of hepatology* 1986;3:75-82
36. Sanyal AJ, Frenman AM, Shiffman ML et al. Porto systemic encephalopathy after trans jugular intrahepatic portosystemic shunt result of a proaffective controlled study. *Hepatology* :1994;20:46-55
37. Weissenborn K, Ruckert N, Hecker H, et al. The number connection tests A and B : interindividual variability and use for the assesment of early hepatic encephalopathy. *Journal of Hepatology* 1998 : 28 : 646-53
38. Mullen KD, Kaminsky-Russ K. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: potential future approaches. In: *Hepatic encephalopathy*. Medical and scientific publishers: 1996 : 20-29
39. Johanson U, Anderson T. Visual evoked potensial a tool in the diagnosis of hepatic encephalopathy:1989;9:227-39
40. Nielsen B, Gluud LL , Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004; 328: 1046
41. Blanc P, Daures JP, Liautard J et al. Lactulose-neomycin combination versus placebo in the treatment of acute hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: 1063-68
42. Williams R, James OF, Warnes TW et al. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 203-8.
43. Sibae A, McGuire C. Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy, therapeutics and clinical risk ranagement 2009;5 617- 26
44. Solomons NW. Zinc and copper. In : Shils ME, Young VR, eds. *Modern nutrition in health and disease*. 7th ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1988;238-62.
45. Unger LD. Trace elements. In : Torosian M.H. *Nutrition for the hospitalized patient – basic science and principles of practice*. New York : Marcel Dekker, Inc., 1995;170-3.
46. Samman S, Roberts DC. The effect of zinc supplements on plasma zinc and copper levels and the reported symptoms in healthy volunteers. *Med J Aust* 146:1987:246-9.
47. Institute of medicine, food and nutrition board. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc*. Washington, DC: National academy press, 2001.
48. United states recommended dietary allowances national academy of sciences. 10<sup>th</sup> ed. 1989. Copyright of 1998 *nutrition health reports*.
49. Shils ME, Olson JA, Shike M, et al. *Modern nutrition in health and diasease*. William and Wilkins. Baltimore 1999;9:235-48
50. Ijuin H. Evaluation of pancreatic exocrine function and zinc absorption in alcoholism. *Kurume Med J* 1998;45:1-5.

51. Muller MJ. Malnutrition in cirrhosis. *J Hepatol* 1995;23(suppl 1): 31-5.
52. Browning JD, Mac Donald RS, Thorton WH et al. Reduced food intake in zinc deficient rats is normalized by megestrol acetate but not by insulin like growth factor-I. *J Nutr* 1998; 128: 136-42
53. Boyett MD, Sullivan F. Distribution of protein-bound zinc in normal and cirrhotic serum metabolism, vol 19, Issue 2;1970;148-57
54. Bremner I, Beattie JH: Metallothionein and the trace minerals. *Annu rev nutr* 1990;10:63-83.
55. Kirchgessner M, Weigand E. Zinc absorption and excretion in nutrition. *Metal ions biol. Syst.*1983; 15: 319.
56. Yoshida, Y : Effects of zinc deficiency/zinc supplementation on ammonia metabolism in patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta med. Okayama*;2001; 55; 349-55.
57. Salomon NM, Jacob RA. Studies on the bioavailability of zinc in humans. Effect of heme and non heme iron on the absorption of zinc. *Am J Clin Nutr.* ; 1981;68 Suppl : 495S -as.
58. Katayama K. Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy *hepatology research* ;2004 ;30S ; S71–S78
59. Rabbani P, Prasad A. Plasma ammonia and liver ornithine transcarbamoylase activity in zinc-deficient rats. *Am J Physiol* 1978;235:E203-E206.
60. Vikbladh I. Studies on zinc in blood. *Scand J Clin Lab Invest*1951;3(Suppl. 2):1-74.
61. Prasad AS, Overleas D, Koniuch D. Thymidine kinase activity and incorporation of thymidine into DNA in zinc-deficient tissue. *J Lab Clin Med* 1974; 83:634
62. Gavino F, Valeria M, Alberto R. Zinc in gastrointestinal and liver disease, [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) coordination chemistry reviews 252;2008; 1257 - 69
63. Matsuoka S, Matsumura H, Nakamura H. Zinc supplementation improves the outcome of chronic hepatitis C and liver cirrhosis. *J.Clin Biochem. Nutr*;2009;45; 292-303.
64. Aggett, P.J. In: J.D. Kruse-Jarres, J. Scholmerich (Eds.), *Zinc and diseases of the digestive tract, international falk workshop*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London, 1997, p. 27
65. Soomro AA, Devrajani BR, Shaikh K, et al. Serum zinc level in patients with liver cirrhosis. *Pak J Med Sci* 2009;25(6):986-91.
66. Stamoulis I, Kouraklis G, Theocharis S. Zinc and the liver: An active interaction. *Digestive diseases and sciences* 2007;52(7):1595-1612.
67. Riggio O, Ariosto F, Merli M, et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. *Results of a double-blind crossover trial.* *Dig Dis Sci* ;1991;36:1204-8.
68. Bresci G, Parisi G, Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: A long-term treatment. *Eur J Med* 1993;2:414-6.

69. Grüngreiff K, Reinhold D. Zinc deficiency and hepatic encephalopathy: Results of a long-term follow-up on zinc supplementation , *J. Trace Elem. Exp. Med. Wiley-Liss, Inc*;2000;13:21-31.
70. Rusfinda R. Pengaruh pemberian suplemen zinc sulfat terhadap kadar zinc serum dan jumlah CD4+ pada wanita usia lanjut sehat. Program pascasarjana Universitas Gajah Mada Yogyakarta 2007 (kutip :internet)
71. Barry G et al. Effect of zinc supplementation on oxidative drug metabolism inpatients with hepatic cirrhosis. *Br. J. clin. Pharmac.* (1991), 31, 488-91
72. Amodio P, Quero JC, Piccolo FD. Diagnostic tools for the detection of subclinical hepatic encephalopathy comparison of standart and computerized psychometric test with spectral-EEG. *Metabolic brain disease* ;1996 ; 4; 315-27
73. Blei AT, Cordoba J. Subclinical encephalopathy, *Dig.Dis* ; 1996; 2-11
74. Hazell AS, Butterworth RF. Hepatic encephalopathy : An update of pathophysiology mechanism. *PSEBM* 1999; 222 : 99-112
75. Bianchi P. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: A long-term treatment. *Eur J Med* 2000;2:414-6

MANFAAT PEMBERIAN SUPLEMEN ZINC TERHADAP ENSEFALOPATI HEPATIKUM PADA PASIEN SIROSIS HEPATIS

AWAL

NO	NAMA	UMUR	JK	ALB	ALB	GLB	BIL TTL	BILL I	BILL II	SGOT	SGPT	ALK	AMN	ZINC	UHA	KLP	POKK							
1	DES	42	2	2.6	2	3.2	4.1	2	1.2	2.9	66	2	55	2	94	1	194	2	19.59	2	82	2	1	2
2	AHM	59	1	2.3	2	3.1	1	1	0	0	47	2	31	1	105	1	197	2	43.6	2	98	2	1	1
3	NEL	50	2	2.1	2	3.4	3.5	2	1.9	1.6	78	2	41	2	98	1	186	2	51.39	2	78	2	1	1
4	ELM	66	2	2.2	2	4.3	5.6	2	3.9	1.7	42	1	28	1	113	2	237	2	19.26	2	109	3	1	1
5	NRM	67	2	3.5	1	4.1	0.8	1	0	0	55	2	45	2	102	1	218	2	18.32	2	116	3	1	2
6	RKM	60	2	1.8	2	5.7	1.6	2	0.6	1	85	2	30	1	85	1	215	2	30.91	2	93	2	1	1
7	SYH	58	1	2.8	2	3.9	3	2	1.3	1.7	133	2	181	2	397	2	194	2	39.84	2	82	2	1	2
8	YRL	52	2	3.3	2	1.8	1.6	2	0.9	0.7	83	2	62	2	183	2	213	2	15.36	2	113	3	1	1
9	ARM	42	1	1.6	2	4.8	8	2	3.8	4.2	70	2	28	1	134	2	198	2	15.59	2	119	3	1	1
10	ADZ	56	1	3.1	2	5.3	0.5	1	0	0	34	1	41	1	120	2	231	2	14.57	2	96	2	1	2
11	SPR	56	1	3.8	1	2.3	1.5	2	0.4	1.1	22	1	18	1	280	2	235	2	23.06	2	99	3	1	2
12	ANS	54	1	2.4	2	3.2	2.5	2	1.5	1	105	2	77	2	138	2	225	2	18.17	2	105	3	1	2
13	GST	52	1	2.6	2	5.3	2.8	2	2.2	0.6	26	1	25	1	142	2	240	2	14.29	2	94	2	1	3
14	MHD	40	1	3	2	3.5	5.2	2	5.1	0.1	34	1	26	1	184	2	234	2	11.77	2	103	3	1	2
15	MJS	62	1	2.6	2	4.4	1	1	0	0	45	2	23	1	78	1	241	2	18.82	2	108	3	1	3
16	MAL	42	1	2.5	2	5.6	1	1	0	0	24	1	15	1	166	2	239	2	13.24	2	110	3	1	1
17	SYD	68	2	2.9	2	5.1	0	1	0	0	21	1	30	1	80	1	189	2	28.3	2	85	2	1	2
18	SRL	62	1	2.9	2	3.4	1.3	2	0.7	0.6	62	2	26	1	51	1	191	2	32.5	2	107	3	1	2
19	BHD	61	1	3.1	2	4.6	1	1	0	0	21	1	17	1	99	1	226	2	59.97	2	77	2	1	2
20	EXM	50	1	3.7	1	3.7	1.2	2	0.5	0.5	82	2	65	2	147	2	230	2	33.9	2	78	2	1	2
21	DAH	51	2	2.9	2	3	2.2	2	0.8	1.4	57	2	22	1	110	1	247	2	43.5	2	104	3	2	1
22	MSB	44	2	1.6	2	5.1	2.4	2	0.9	1.5	45	2	32	1	113	2	196	2	39.5	2	94	2	2	2
23	PLS	48	1	2.3	2	2.9	0.2	1	0	0	53	2	22	1	164	2	203	2	34.42	2	110	3	2	2
24	ISM	77	1	2.2	2	3.8	17.3	2	3.8	13.5	127	2	79	2	808	2	238	2	13.16	2	114	3	2	1
25	AGS	41	1	2.9	2	3.1	2.4	2	0.9	1.5	63	2	58	2	89	1	248	2	16.14	2	106	3	2	2
26	ANI	64	2	2.5	2	3.6	4.2	2	1.3	2.9	73	2	65	2	132	2	180	2	60	2	74	2	2	1
27	OTM	54	1	2.4	2	4.2	5.8	2	2	3.8	64	2	42	1	129	2	187	2	57.7	2	82	2	2	1
28	AZH	54	1	2.1	2	2.8	32	2	14	21	179	2	94	2	148	2	182	2	46.49	2	71	2	2	2
29	MTN	58	2	2.2	2	3.8	34	2	12	22	189	2	96	2	1048	2	203	2	24.2	2	112	3	2	1
30	YST	47	2	2.1	2	4.6	2.4	2	1.5	0.9	56	2	34	1	79	1	194	2	11.48	2	106	3	2	2
31	HRW	58	2	2	2	3.9	4.9	2	1.9	3	95	2	96	2	236	2	238	2	10.14	2	115	3	2	2
32	DHN	70	2	2.9	2	3.6	1.7	2	1	1.7	114	2	66	2	146	2	216	2	23.84	2	106	3	2	1
33	DHL	51	2	1.8	2	2.2	14.5	2	0.7	13.9	139	2	112	2	1391	2	215	2	13.76	2	97	3	2	2
34	NGS	64	2	3.4	2	3.7	2.6	2	1.5	0.9	257	2	76	2	152	2	211	2	15.85	2	115	3	2	1
35	NZR	53	1	2.1	2	5.3	6.3	2	0.3	6	504	2	164	2	243	2	245	2	19.45	2	115	3	2	2
36	ARF	45	1	3.1	2	4.6	1.2	2	0	0	64	2	35	1	59	1	193	2	27.65	2	96	3	2	3
37	JNR	56	1	3.2	2	3.7	2	2	1.4	0.6	56	2	44	2	87	1	242	2	14.85	2	119	3	2	3
38	YLR	67	2	2.9	2	6.9	0.5	1	0	0	42	2	43	2	84	1	193	2	44.5	2	83	2	2	2
39	SYF	74	1	3.1	2	3.2	0.8	1	0	0	20	1	13	1	53	1	204	2	42.9	2	76	2	2	1
40	BHA	58	1	3.8	1	3.8	1	1	0	0	32	1	38	1	102	1	221	2	24.6	2	79	2	2	2

Keterangan

JK (JENIS KELAMIN) : 1 : LAKI-LAKI, 2 : PEREMPUAN  
 ALB (ALBUMIN) : 1 : NORMAL, 2 : TIDAK NORMAL  
 GLB (GLOBULIN)  
 BILL TTL (BILIRUBIN TOTAL) : 1 NORMAL, 2 : TIDAK NORMAL  
 BILL I (BILIRUBIN I)  
 BILL II (BILIRUBIN II)

SGOT : 1 : NORMAL, 2 : TIDAK NORMAL  
 SGPT : 1 : NORMAL, 2 : TIDAK NORMAL  
 ALK (ALKALI FOSFATASE) : 1 : NORMAL, 2 : TIDAK NORMAL  
 AMN (AMONIA) : 1 : NORMAL, 2 : TIDAK NORMAL  
 ZINC : 1 : NORMAL, 2 : TIDAK NORMAL



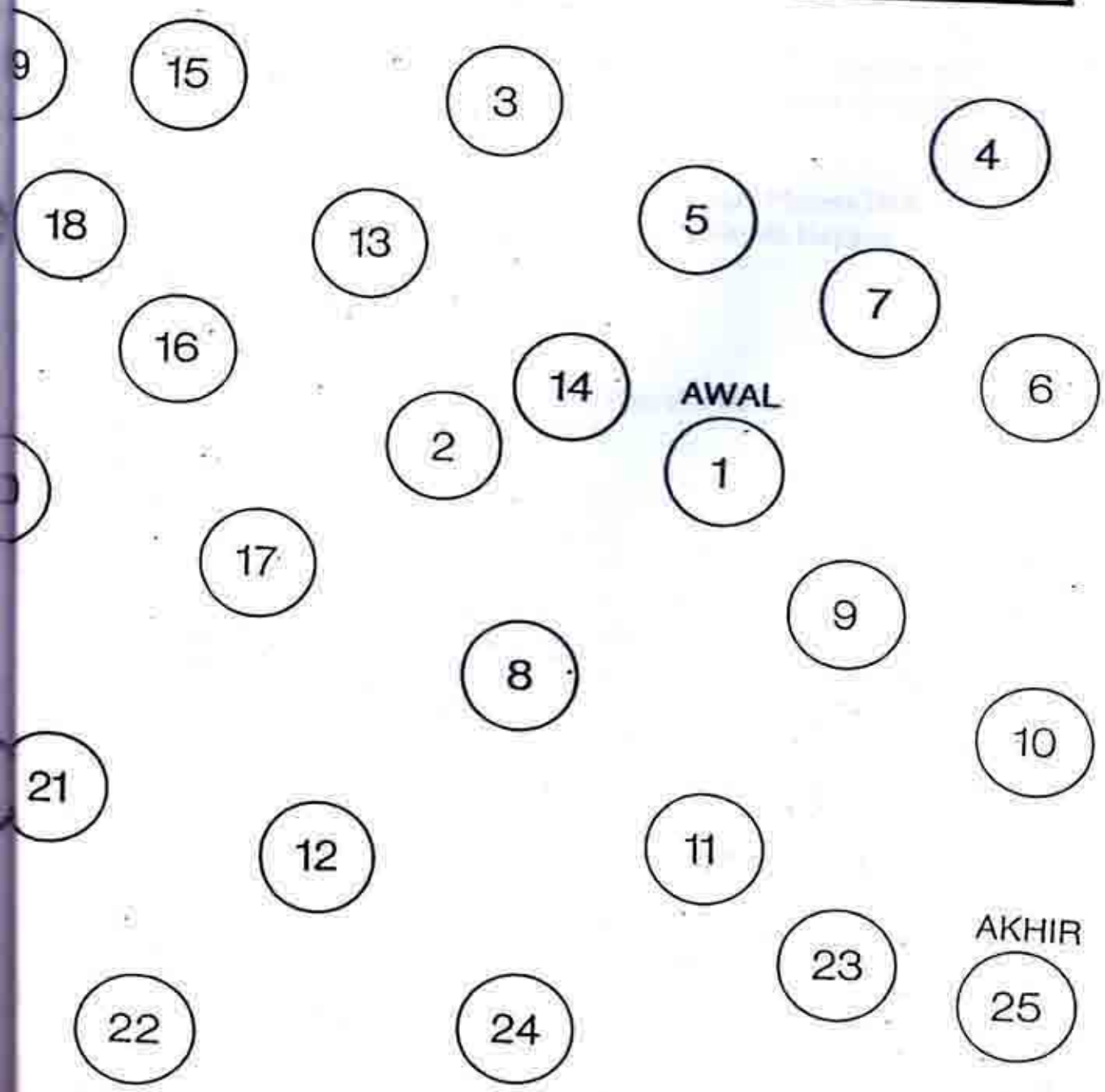
NO	NAMA	UMUR	JK	ALB		GLB		BIL TTL		BILL I		BILL II		SGOT		SGPT		ALK		AMN		ZINC		UHA		KLP	POKK
1	DES	42	2	2.3	2	3.4		4.7	2	1.6		3.1		37	2	46	2	86	1	121	1	49.35	2	69	2	1	2
2	AHM	60	1	2.4	2	3.8		0.8	1	0		0		56	2	29	1	110	1	117	1	63.78	2	71	1	1	1
3	NEL	50	2	2.4	2	3.5		2.7	2	0.9		2.8		77	2	38	2	96	1	126	1	66.6	2	67	1	1	1
4	ELM	66	2	2.3	2	5.2		4.9	2	2.4		2.5		53	2	32	1	104	1	135	1	50.84	2	74	1	1	1
5	NRM	67	2	3.6	1	4.6		0.6	1	0		0		42	2	49	2	97	1	145	1	48.28	2	78	2	1	2
6	RKM	60	2	2.2	2	5.2		1.3	2	0.4		0.9		62	2	38	2	89	1	131	1	44.1	2	69	1	1	1
7	SYH	58	1	2.6	2	4.2		2.7	2	1.1		1.8		160	2	239	2	161	2	104	1	98.84	1	66	1	1	2
8	YRL	52	2	3.5	1	2.5		1.4	2	0.6		0.8		74	2	49	2	169	2	153	2	38.19	2	81	2	1	1
9	ARM	42	1	1.9	2	4.5		12.6	2	3.9		8.7		58	2	32	1	121	2	144	1	45.6	2	75	2	1	1
10	ADZ	56	1	3.2	2	4.9		0.8	1	0		0		38	2	36	1	102	1	157	2	33.67	2	70	2	1	2
11	SPR	56	1	3.9	1	3.3		1.8	2	0.5		1.3		28	1	23	1	214	2	138	1	59.82	2	72	2	1	2
12	ANS	54	1	2.6	2	3.8		2.4	2	1.1		1.3		99	2	58	2	129	2	148	1	34.9	2	74	2	1	2
13	GST	52	1	2.7	2	5.6		3.1	2	2.5		0.7		34	1	29	1	184	2	144	1	72.45	1	69	1	1	3
14	MHD	40	1	3.3	2	3.8		4.8	2	2.9		1.9		31	1	30	1	163	2	138	1	44.7	2	79	2	1	2
15	MJS	62	1	2.7	2	4.9		0.9	1	0		0		48	2	28	1	88	1	127	1	47.7	2	83	1	1	3
16	MAL	42	1	2.6	2	5.4		0.7	1	0		0		25	1	19	1	154	2	125	1	55.2	2	86	2	1	1
17	SYD	68	2	3	2	5.7		0.5	1	0		0		24	1	31	1	78	1	183	2	32.35	2	80	2	1	2
18	SRL	62	1	2.9	2	3.8		1.7	2	0.7		1		62	2	28	1	48	1	119	1	65.5	2	78	2	1	2
19	BHD	61	1	3.2	2	4.3		0.8	1	0		0		21	1	21	1	82	1	139	1	70	1	62	1	1	2
20	EXM	50	1	3.6	1	3.9		1.4	2	0.6		0.8		88	2	72	2	183	2	118	1	63.9	2	64	1	1	2
21	DAH	51	2	2.6	2	2.9		1.8	2	0.5		1.3		36	2	29	1	121	2	213	2	40.68	2	92	2	2	1
22	MSB	44	2	1.7	2	5.6		2.2	2	0.6		1.6		39	2	28	1	128	2	187	2	35.26	2	86	2	2	2
23	PLS	48	1	2.4	2	3.1		0.1	1	0		0		49	2	36	1	184	2	194	2	32.37	2	98	3	2	2
24	ISM	77	1	2.3	2	4.4		14.2	2	4.3		9.9		134	2	85	2	721	2	218	2	19.49	2	94	2	2	1
25	AGS	41	1	2.8	2	3.4		2.6	2	0.7		1.9		52	2	46	2	81	1	227	2	19.24	2	86	2	2	2
26	ANI	64	2	2.4	2	4.1		3.8	2	0.8		3		89	2	53	2	149	2	170	2	46.5	2	72	1	2	1
27	OTM	54	1	2.3	2	4.5		5.9	2	2.3		3.6		52	2	30	1	113	2	167	2	49.38	2	77	2	2	1
28	AZH	54	1	2.3	2	3.6		27.3	2	9.5		17.8		154	2	82	2	124	2	173	2	44.59	2	68	2	2	2
29	MTN	58	2	2.3	2	3.6		31.5	2	8.9		22.6		171	2	82	2	819	2	192	2	28.45	2	95	2	2	1
30	YST	47	2	2.2	2	4.8		2.3	2	1.2		1.1		65	2	28	1	81	1	179	2	20.58	2	86	2	2	2
31	HRW	58	2	2.2	2	4.1		4.6	2	1.5		3.1		87	2	91	2	197	2	221	2	15.34	2	96	2	2	2
32	DHN	70	2	3	2	3.9		1.9	2	0.7		2.2		123	2	53	2	131	2	186	2	25.39	2	93	2	2	1
33	DHL	51	2	1.9	2	2.8		12.6	2	2.2		10.4		126	2	93	2	923	2	206	2	15.93	2	89	2	2	2
34	NGS	64	2	3.2	2	4.4		2.9	2	1.3		1.6		284	2	89	2	179	2	198	2	17.34	2	95	2	2	1
35	NZR	53	1	2.2	2	5.1		6.4	2	0.6		5.8		495	2	183	2	281	2	195	2	20.94	2	91	2	2	2
36	ARF	45	1	3	2	4.7		1.1	2	0		0		59	2	32	1	63	1	173	2	31.34	2	76	2	2	3
37	JNR	56	1	3	2	4.3		1.6	2	1.1		0.5		62	2	51	2	91	1	217	2	16.58	2	99	2	2	3
38	YLR	67	2	3.1	2	5.6		0.7	1	0		0		42	2	41	2	73	1	119	1	45.6	2	64	1	2	2
39	SYF	74	1	2.9	2	3.8		0.6	1	0		0		20	1	19	1	39	1	198	2	48.57	2	69	1	2	1
40	BHA	58	1	3.7	1	4.2		0.9	1	0		0		32	1	44	2	90	1	181	2	26.42	2	71	2	2	2

NO	NAMA	UMUR	JK	ALB		GLB		BIL TTL		BILL I		BILL II		SGOT		SGPT		ALK		AMN		ZINC		UHA		KLP	POKK
1	DES	42	2	2.7	2	3.3		3.8	2	0.9		2.9		34	2	42	2	92	1	96	1	73.06	1	57	1	1	2
2	AHM	60	1	2.5	2	3.6		1.1	2	0		0		49	2	23	1	115	2	89	1	81.25	1	62	1	1	1
3	NEL	50	2	2.4	2	3.8		2.8	2	1.5		1.3		68	2	34	1	82	1	92	1	76.36	1	58	1	1	1
4	ELM	66	2	2.4	2	4.9		4.6	2	2.8		1.8		38	2	25	1	92	1	117	1	62.9	2	65	1	1	1
5	NRM	67	2	3.5	1	4.4		0.8	1	0		0		38	2	33	1	87	1	81	1	70.2	1	67	2	1	2
6	RKM	60	2	2.4	2	5.5		1.4	2	0.8		0.6		59	2	32	1	81	1	106	1	65.15	2	59	1	1	1
7	SYH	58	1	2.6	2	4.4		2.6	2	1.1		1.5		148	2	189	2	145	2	85	1	109.73	1	52	1	1	2
8	YRL	52	2	3.3	2	2.9		1.3	2	0.6		0.7		62	2	35	1	151	2	93	1	85.52	1	70	1	1	1
9	ARM	42	1	2.1	2	4.6		11.4	2	3.5		7.9		56	2	29	1	112	2	88	1	75.61	1	61	1	1	1
10	ADZ	56	1	3.2	2	5.2		0.6	1	0		0		29	1	34	1	96	1	82	1	75.2	1	56	1	1	2
11	SPR	56	1	3.9	1	3.8		1.4	2	0.3		1.1		18	1	16	1	136	2	92	1	90.6	1	64	1	1	2
12	ANS	54	1	2.7	2	3.6		2.4	2	1.1		1.3		85	2	42	1	117	2	75	1	100.8	1	63	1	1	2
13	GST	52	1	2.8	2	5.3		3.2	2	1.8		1.4		28	1	16	1	126	2	84	1	90.28	1	54	0	1	3
14	MHD	40	1	3.2	2	3.6		4.4	2	2.6		1.8		28	1	20	1	146	2	79	1	75.9	1	68	2	1	2
15	MJS	62	1	3.2	2	4.6		1.2	2	0		0		39	2	18	1	88	1	85	1	88.92	1	71	0	1	3
16	MAL	42	1	2.7	2	5.7		1.1	2	0		0		18	1	16	1	135	2	91	1	85.7	1	66	1	1	1
17	SYD	68	2	3.1	2	5.3		0.6	1	0		0		16	1	21	1	81	1	168	2	28.3	2	72	2	1	2
18	SRL	62	1	3	2	4.2		1.5	2	0.7		0.8		51	2	32	1	66	1	93	1	77.7	1	60	1	1	2
19	BHD	61	1	3.3	2	3.9		0.9	1	0		0		17	1	20	1	72	1	88	1	83.72	1	56	1	1	2
20	EXM	50	1	3.7	1	4.2		1.2	2	0.4		0.8		86	2	68	2	139	2	80	1	96.75	1	50	1	1	2
21	DAH	51	2	2.4	2	3.4		2.3	2	1.1		1.2		42	2	23	1	136	2	197	2	40.24	2	84	2	2	1
22	MSB	44	2	1.6	2	5.3		2.3	2	1		1.3		33	2	38	2	123	2	176	2	39.5	2	79	2	2	2
23	PLS	48	1	2.2	2	3.5		0.2	1	0		0		46	2	31	1	176	2	163	2	34.42	2	89	2	2	2
24	ISM	77	1	2.3	2	4.6		13.5	2	3.7		9.8		122	2	80	2	719	2	198	2	13.16	2	83	2	2	1
25	AGS	41	1	2.8	2	3.6		2.4	2	1.1		1.3		48	2	43	1	76	1	208	2	21.86	2	78	2	2	2
26	ANI	64	2	2.6	2	4.7		3.5	2	0.8		2.7		75	2	46	2	115	2	164	2	52.15	2	69	1	2	1
27	OTM	54	1	2.4	2	4.4		4.8	2	1.9		2.9		49	2	25	1	110	1	158	2	57.7	2	71	2	2	1
28	AZH	54	1	2.4	2	3.8		24.4	2	10.3		14.1		127	2	72	2	133	2	166	2	46.49	2	63	1	2	2
29	MTN	58	2	2.2	2	3.8		29.5	2	9.8		19.7		158	2	69	2	567	2	186	2	24.2	2	88	2	2	1
30	YST	47	2	2.3	2	5		2.2	2	0.7		1.5		51	2	24	1	75	1	164	2	11.48	2	78	2	2	2
31	HRW	58	2	2.2	2	4.3		4.3	2	2.2		2.1		77	2	81	2	213	2	196	2	10.14	2	85	2	2	2
32	DHN	70	2	2.9	2	4.4		1.5	2	0.8		0.7		110	2	51	2	120	2	176	2	23.84	2	86	2	2	1
33	DHL	51	2	2	2	3.2		10.4	2	2.6		7.8		110	2	85	2	879	2	195	2	13.76	2	77	2	2	2
34	NGS	64	2	3.1	2	4.5		2.8	2	1.6		1.2		244	2	77	2	125	2	183	2	15.85	2	90	2	2	1
35	NZR	53	1	2.3	2	5.5		5.3	2	0.8		4.5		395	2	154	2	195	2	182	2	19.45	2	81	2	2	2
36	ARF	45	1	3.1	2	4.4		1.2	2	0		0		51	2	36	1	49	1	163	2	27.66	2	66	2	2	3
37	JNR	56	1	2.9	2	4.1		1.5	2	9		0.6		46	2	48	2	77	1	202	2	40.8	2	76	2	2	3
38	YLR	67	2	3	2	6		0.5	1	0		0		34	2	28	1	81	1	89	1	84.55	1	51	1	2	2
39	SYF	74	1	3	2	3.6		0.6	1	0		0		14	1	18	1	63	1	174	2	42.9	2	64	1	2	1
40	BHA	58	1	3.6	1	4.7		0.8	1	0		0		26	1	28	1	81	1	110	1	24.6	2	69	2	2	2

UJI HUBUNG  
ANGKA

4

NAMA PASIEN	
TANGGAL	
WAKTU PENYELESAIAN (DETIK)	
INISIAL PENGUJI	
NO. KARTU	
TANDA TANGAN PASIEN	





DEPARTEMEN KESEHATAN RI  
BLU RS.DR.M.JAMIL PADANG  
**PANITIA ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
Alamat : Jl. Perintis Kemerdekaan Padang 25127

Nomor : PE.14.2010

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
**ETHICAL CLEARANCE**

Panitia etik penelitian BLU RSUP Dr.M.Djamil Padang dalam upaya melindungi hak azazi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran telah mengkaji dengan teliti proposal dengan judul

The Committee of The Medical Research Ethics of the Dr.M.Djamil Hospital with regards of the protection of human rights and welfare of subjects in medical research has carefully review the proposal entitled :

**Manfaat Suplemen Zinc Menurunkan Kadar Amoniak Plasma Dan Perbaikan Ensefalopati Hepatikum Pada Pasien Sirosis Hepatis**

Nama peneliti utama : Arisman  
Name of the principal Investigator

Nama institusi : PPDS Ilmu Penyakit Dalam  
Name of the institution FK Unand

Telah menyetujui proposal tersebut diatas  
Approved the above mentioned proposal

Padang, 21 Agustus 2010

Ketua,

Chairman

**Dr.H.Darwin Amir,SpS(K)**

NIP : 1948 1120 1978071001

### **Penjelasan Sebelum Persetujuan**

- Judul Penelitian** : Manfaat suplemen zinc menurunkan kadar amoniak plasma dan perbaikan ensefalopati hepatikum pada pasien sirosis hepatis
- Tempat** : Poliklinik Gastroenterohepatologi dan bangsal bagian Ilmu Penyakit Dalam RS.Dr. M. Djamil Padang.
- Peneliti** : dr. Arisman

Sebelum anda menyatakan setuju ikut dalam penelitian ini, mohon untuk membaca dan memahami semua informasi yang ada dalam lembaran berikut. Bila ada sesuatu yang belum atau tidak dipahami, anda dapat segera meminta penjelasan lebih lanjut kepada dokter peneliti, baik sebelum maupun selama penelitian.

### **Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui manfaat suplemen zinc memperbaiki ensefalopati hepatikum pada pasien sirosis hepatis

### **Cara**

Bila anda setuju ikut penelitian, pada anda akan dilakukan pemeriksaan klinis dan Uji Hubung Angka (UHA) untuk menilai derajat ensefalopati hepatikum, darah anda akan diperiksa dan dilakukan USG abdomen. Kemudian anda diharapkan mengkonsumsi zinc yang diberikan sesuai dengan petunjuk yang diberikan selama 4 minggu. Setelah itu akan dilakukan pemeriksaan klinis dan Uji Hubung Angka untuk menilai derajat ensefalopati hepatikum dan dilakukan pemeriksaan faal hepar, kadar amoniak dan kadar zinc plasma pada minggu ke 2 dan ke 4.

### **Manfaat yang Didapatkan Dari Penelitian Ini**

Anda akan diperiksa secara optimal sehubungan dengan penyakit sirosis yang anda derita.

Pemberian zinc diharapkan dapat memperbaiki ensefalopati hepatikum yang merupakan komplikasi yang sering terjadi pada penderita sirosis seperti anda.

### **Risiko dan Efek yang Tidak Diharapkan dari Penelitian Ini**

Sejauh ini tidak terdapat efek samping pemberian zinc bila dalam dosis yang ditetapkan meskipun diberikan dalam jangka panjang.

### **Kondisi Keikutsertaan**

Keikutsertaan anda pada penelitian ini sepenuhnya bersifat sukarela. Anda bebas menentukan ikut serta atau tidak. Keputusan anda tidak akan mempengaruhi perawatan penyakit yang anda terima dari dokter.

### **Kerahasiaan**

Identitas anda dalam penelitian ini bersifat rahasia. Anda setuju bahwa data-data tersebut dapat diperiksa oleh mereka yang terkait dalam penelitian ini sepengetahuan peneliti.

### **Siapa yang Harus Dihubungi Selama Penelitian ?**

Jika anda memiliki pertanyaan atau merasa tidak nyaman selama penelitian, anda dapat menghubungi dokter peneliti yaitu :

Nama : **dr. Arisman**

Kantor : **Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUA /RS dr. M. Djamil Padang  
telp ( 0751 ) 37771**

Rumah : **Jl. JATI GAUNG B-2 PADANG  
No. HP : (0751) 7873526**

**Tanda tangan**

**Nama Jelas**

**PERSETUJUAN IKUT PENELITIAN/ TINDAKAN MEDIS**  
*( Informed consent )*

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Pasien : .....  
Umur : ..... th  
Jenis Kelamin : Lk/Pr  
Alamat : .....  
Telepon : .....  
Bukti diri / KTP : .....

Dengan ini menyatakan dengan sesungguhnya telah memberikan

**PERSETUJUAN**

Untuk dilakukan tindakan medis berupa .....

Terhadap diri saya sendiri \*/istri\*/suami\*/ibu saya\* dengan

Nama : .....  
Umur / kelamin : ..... tahun, laki-laki / perempuan\*)  
Alamat : .....  
Bukti diri / KTP : .....  
Dirawat di : .....  
Nomor rekam medis : .....

Yang tujuan, sifat dan perlunya tindakan medis tersebut di atas, serta risiko yang dapat ditimbulkannya telah cukup dijelaskan oleh dokter dan telah saya mengerti sepenuhnya. Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

..... Tanggal..... Bulan..... Tahun  
Padang, .....

Saksi I :  
Suami/Istri/Ayah/Keluarga\*)penderita

Saya yang menyatakan  
(Penderita)

.....  
Tanda tangan dan nama jelas

.....  
Tanda tangan dan nama jelas

Saksi II :  
(Perawat RS Dr M Djamil Padang)

.....  
Tanda tangan dan nama jelas

Keterangan :\*)coret yang tidak perlu