

TRANSFORMASI PARADIGMA ENSEFALOPATI HEPATIKUM: INTEGRASI GUT–LIVER–BRAIN AXIS, NEUROINFLAMASI, DAN BIOMARKER MODERN

I Putu Arya Giri Prebawa ✉

Bagian Kedokteran Klinik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Warmadewa
putu.aryagiri@gmail.com

Abstrak

Ensefalopati hepatikum (EH) saat ini dipahami sebagai gangguan neuropsikiatrik kompleks yang tidak lagi berpusat pada toksisitas amonia, tetapi merupakan hasil interaksi multidimensional dalam poros *gut–liver–brain*. Temuan terkini menunjukkan bahwa sinergi hiperamonemia, inflamasi sistemik, disbiosis mikrobiota, dan disregulasi metabolit termasuk asam empedu memicu aktivasi mikroglia, kerusakan astrosit, dan disrupsi *blood brain barrier*. Peran sarkopenia dan myosteatosi sebagai determinan metabolik tambahan memperburuk akumulasi amonia dan menurunkan kapasitas neuroprotektif. Kemajuan diagnostik berbasis biomarker, seperti *neurofilament light chain* (NfL), YKL-40, panel asam empedu, serta neuroimaging fungsional (rs-fMRI, DTI), menghadirkan sensitivitas lebih tinggi dalam deteksi gangguan subklinis. Terapi modern meluas dari modulasi mikrobiota (rifaximin, FMT) hingga *ammonia-scavenger* generasi baru dan optimalisasi status muskular. Integrasi data metabolomik dengan kecerdasan buatan membuka era *precision medicine*, memungkinkan stratifikasi risiko yang lebih akurat dan intervensi yang dipersonalisasi. Artikel ini merangkum transformasi paradigma patofisiologi, inovasi diagnostik, dan arah pengembangan terapi EH modern.

Kata Kunci: ensefalopati hepatikum, *gut–liver–brain axis*, neuroinflamasi, biomarker

Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is increasingly recognized as a complex neuropsychiatric disorder driven by multidimensional interactions within the *gut–liver–brain axis* rather than ammonia toxicity alone. Recent evidence demonstrates that the synergy between hyperammonemia, systemic inflammation, microbiota dysbiosis, and metabolite dysregulation—particularly bile acids—triggers microglial activation, astrocytic dysfunction, and blood–brain barrier disruption. Sarcopenia and myosteatosi further impair ammonia detoxification and reduce neuroprotective signaling. Emerging biomarkers, including neurofilament light chain (NfL), YKL-40, bile-acid panels, and functional neuroimaging (rs-fMRI, DTI), provide improved sensitivity for early detection of subclinical impairment. Therapeutic strategies now extend beyond ammonia reduction to microbiota modulation (rifaximin, FMT), next-generation ammonia scavengers, and muscle-targeted interventions. Integration of metabolomic profiles with artificial intelligence supports the development of precision medicine approaches, enabling accurate risk stratification and personalized therapeutic planning. This article summarizes the evolving pathophysiological paradigm, diagnostic advances, and future therapeutic innovations in HE.

Keywords: hepatic encephalopathy, *gut–liver–brain axis*, neuroinflammation, biomarkers

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2026

✉ Corresponding author :

Address : Jl. Palapa VII No.9 Denpasar

Email : putu.aryagiri@gmail.com

Phone : 081916665087

PENDAHULUAN

Ensefalopati hepatikum (EH) merupakan disfungsi neuropsikiatrik yang kompleks, timbul sebagai komplikasi utama pada penyakit hati kronik, khususnya sirosis, yang berkontribusi signifikan terhadap penurunan fungsi kognitif, kualitas hidup yang buruk, dan peningkatan mortalitas global (Bajaj, Pompili, et al., 2025). Prevalensi EH sangat tinggi, dengan lebih dari 30–40% pasien sirosis diperkirakan akan mengalami episode *overt hepatic encephalopathy* (OHE) sepanjang perjalanan penyakitnya, terutama pada pasien dengan *portosystemic shunt* (PSS) atau riwayat dekompensasi berulang (Mohamed et al., 2024; Ni et al., n.d.). Beban sosial dan ekonomi yang ditimbulkan oleh EH tidak kalah signifikan, mencakup disabilitas kognitif dan rawat inap berulang (Tapper & Parikh, 2023).

Meskipun konsep EH telah lama didominasi oleh teori "*ammonia-centric*" yang menekankan toksisitas amonia akibat kegagalan hati dan PSS, penelitian terbaru telah memicu transformasi paradigma mendasar. Model terkini menggeser fokus dari faktor tunggal menjadi mekanisme "multi-hit" yang jauh lebih kompleks. Patogenesis EH kini dipahami sebagai hasil interaksi dinamis antara poros *gut–liver–brain axis*, disbiosis mikrobiota, inflamasi sistemik, neuroinflamasi, gangguan integritas *blood–brain barrier* (BBB), dan kontribusi metabolik perifer seperti sarkopenia (Bruno et al., 2025; Rose et al., 2020)

Perkembangan keilmuan ini membawa konsekuensi langsung pada praktik klinis, terutama dalam diagnostik dan terapi. Evaluasi kini melibatkan penggunaan biomarker baru seperti *neurofilament light chain* (NfL), YKL-40/CHI3L1, dan panel asam empedu yang menawarkan akurasi diagnosis dan prediksi prognosis yang lebih tinggi (Cheng et al., 2024). Dalam hal terapi, pendekatan modern meluas dari sekadar penurunan amonia menjadi modifikasi mikrobiota (Rifaximin, probiotik), penggunaan agen *ammonia-scavenger* generasi baru (*ornithine phenylacetate*, *glycerol phenylbutyrate*), hingga pemanfaatan *fecal microbiota transplant* (FMT) yang menjanjikan pada kasus EH berulang (Afecto et al., 2021; Shah et al., 2024)

2. EVOLUSI PARADIGMA PATOFISIOLOGI EH: SINERGI AMONIA, INFLAMASI, DAN DISBIOSIS

2.1. Inkonsistensi Konsep Amonia-Sentris

Selama bertahun-tahun, EH dipahami melalui pendekatan yang hampir seluruhnya berpusat pada amonia. Konsep klasik ini menyatakan bahwa hiperamonemia sistemik, akibat kegagalan detoksifikasi hepatik dan PSS, adalah penyebab tunggal disfungsi neurologis. Namun, paradigma ini terbukti tidak memadai. Terdapat inkonsistensi klinis di mana pasien dengan kadar amonia normal dapat mengalami gangguan kognitif signifikan atau *minimal hepatic encephalopathy* (MHE), sementara kadar amonia yang tinggi tidak selalu berkorelasi linier dengan tingkat keparahan gejala (Rose et al., 2020). Kesenjangan ini menandakan bahwa amonia

adalah kontributor yang relevan, tetapi bukan satu-satunya determinan.

2.2. Sinergi Inflamasi–Amonia sebagai Pilar Patogenesis Baru

Pergeseran mendasar dalam pemahaman patogenesis adalah pengakuan akan konsep *inflammation–ammonia synergy*. Studi translasi modern menunjukkan bahwa hiperamonemia hanya menjadi neurotoksik secara berbahaya ketika terjadi dalam konteks inflamasi sistemik yang kronik. Inflamasi yang ditandai oleh peningkatan sitokin pro-inflamasi (IL-6, TNF- α , IL-1 β , dan IL-18) menciptakan lingkungan yang menurunkan ambang batas toleransi otak terhadap toksisitas metabolik. Interaksi sinergis ini terbukti memperparah pembengkakan astrosit, meningkatkan stres oksidatif, dan memperluas disfungsi neurotransmisi (Ntuli & Shawcross, 2024)

2.3. Peran Sentral Gut–Liver–Brain Axis dan Disbiosis

Model patofisiologi EH kini secara eksplisit mengintegrasikan *gut–liver–brain axis* sebagai kerangka multidimensional. Dalam kerangka ini, disbiosis mikrobiota usus merupakan titik awal patogenesis yang krusial. Disbiosis pada sirosis dicirikan oleh pergeseran ekologis yang meliputi peningkatan bakteri patogen penghasil urease (seperti *Enterococcus*, *Streptococcus*, dan *Veillonella*) dan penurunan populasi bakteri yang menghasilkan *short-chain fatty acids* (SCFA) yang protektif (seperti *Faecalibacterium* dan *Roseburia*) (Bajaj, Fagan, et al., 2025; Giuli et al., 2023). Pergeseran ini tidak hanya meningkatkan produksi amonia di lumen usus, tetapi juga memicu gangguan permeabilitas mukosa usus, yang memungkinkan *translokasi bakteri* dan pelepasan endotoksin/PAMPs ke sirkulasi sistemik. Endotoksin ini menginduksi aktivasi sistem imun perifer, memperkuat inflamasi sistemik, dan menciptakan kondisi neuroinflamasi yang memperburuk EH. (Shahbazi et al., 2023; Zhu et al., 2023).

3. INTI NEUROINFLAMASI: AKTIVASI MIKROGLIA DAN DISRUPSI BLOOD–BRAIN BARRIER (BBB)

Fokus utama riset EH dalam beberapa tahun terakhir adalah mekanisme spesifik yang terjadi di sistem saraf pusat, menegaskan bahwa neuroinflamasi adalah penggerak utama sensitivitas otak terhadap amonia dan metabolit toksik lainnya.

3.1. Aktivasi Mikroglia dan Astrosit

Mikroglia, sel imun utama di sistem saraf pusat, memainkan peran sentral. Paparan kronik terhadap racun perifer (endotoksin, amonia, metabolit mikroba, dan asam empedu) menyebabkan mikroglia bergeser ke fenotip proinflamasi. Mikroglia yang teraktivasi melepaskan sejumlah besar sitokin pro-inflamasi (IL-6, TNF- α , IL-1 β , dan IL-18) serta spesies nitrogen dan oksigen reaktif seperti *nitric oxide* dan *oxy-radicals*. Studi menunjukkan bahwa mikroglia ini secara sinergis meningkatkan pembengkakan astrosit yang diinduksi oleh amonia, memperburuk gangguan neurotransmisi. Astrosit, yang secara klasik dikenal sebagai target amonia melalui akumulasi glutamin dan edema osmotik, menunjukkan respons yang lebih kompleks. Dalam

konteks inflamasi, astrosit mengalami kerusakan mitokondria dan peningkatan radikal bebas ketika terpapar sitokin dan amonia, memperparah disfungsi metabolik dan neurotransmitter (Elsherbini et al., 2022). Bukti transkripsional dari studi RNA-sequencing menunjukkan peningkatan ekspresi gen inflamasi dan penurunan gen neuroprotektif pada astrosit, menegaskan peran aktif astrosit dalam neuroinflamasi (Claeys et al., 2025).

3.2. *Disfungsi Fungsional Blood–Brain Barrier (BBB)*

Disrupsi *blood–brain barrier* (BBB) adalah dimensi penting dalam patofisiologi EH modern, yang memungkinkan penetrasi mediator inflamasi dan neurotoksin dari sirkulasi perifer ke otak. Disfungsi BBB ini sebagian besar bersifat fungsional dan dimediasi secara metabolik. Temuan kebaruan menyoroti peran sentral asam empedu (BA) dalam memediasi disfungsi BBB. Pada sirosis, terjadi peningkatan konsentrasi asam empedu hidrofobik dan tersulfatasi dalam sirkulasi sistemik akibat kolestasis fungsional dan perubahan transporter hepatik. Asam empedu ini bertindak sebagai ligan untuk reseptor nuklir FXR (Farnesoid X Receptor) dan reseptor yang terkait dengan protein G, TGR5, yang diekspresikan pada sel endotel BBB dan astrosit. Aktivasi reseptor ini memicu modifikasi protein *tight junction* (seperti claudin-5 dan occludin), secara langsung meningkatkan permeabilitas BBB, dan memfasilitasi masuknya neurotoksin. Mekanisme berbasis asam empedu ini memberikan penjelasan mengapa sebagian pasien mengalami gejala neurologis yang tidak proporsional dengan kadar amonia, dan memperkuat bahwa pola metabolik BA tertentu berkorelasi kuat dengan keparahan EH (Ferrell & Chiang, 2021; Williams et al., 2022)

4. PERAN METABOLIT MIKROBIOTA DAN DISREGULASI METABOLOMIK

Riset berbasis *omik* (metabolomik, lipidomik) dalam lima tahun terakhir secara konsisten menunjukkan bahwa metabolit mikrobiota usus adalah pendorong utama disfungsi neurologis.

4.1. *Metabolit Neurotoksik dan Kekurangan SCFA Protektif*

Disbiosis pada sirosis mengganggu jalur metabolisme protein, menghasilkan senyawa-senyawa yang bersifat neurotoksik dan berpotensi mengganggu sinyal saraf. Metabolit seperti *p-cresyl sulfate* dan *indoxyl sulfate* (produk metabolisme asam amino aromatik) terbukti meningkatkan aktivasi mikroglia dan mengganggu plastisitas sinaptik (Rocco et al., 2021)

Sebaliknya, penurunan drastis SCFA, khususnya butirir, memiliki dampak negatif yang luas. Butirir berperan penting dalam menjaga integritas mukosa usus, mempertahankan fungsi *barrier*, dan memiliki efek neuroprotektif. Kekurangan SCFA memperburuk permeabilitas usus, meningkatkan translokasi bakteri, dan memperluas inflamasi sistemik, yang secara langsung memperberat EH (Caetano & Castelucci, 2022; Facchin et al., 2024)

4.2. *Asam Empedu sebagai Mediator Inflamasi dan Neurotoksin*

Peran asam empedu tidak hanya terbatas pada disrupsi BBB. Asam empedu hidrofobik terbukti memodulasi respons imun dan glial, meningkatkan aktivasi mikroglia dan ekspresi sitokin pro-inflamasi (IL-6, TNF- α , IL-1 β , dan IL-18) dalam jaringan otak. Pada konsentrasi tinggi, asam empedu tertentu, seperti *taurocholic acid*, bahkan menunjukkan sifat pro-konvulsan dan neurotoksik, meningkatkan kerentanan terhadap OHE (Giuli et al., 2023; Morales-Galicia et al., 2025; Ren et al., 2024)

4.3. *Potensi Diagnostik Metabolomik*

Pendekatan metabolomik mutakhir memungkinkan identifikasi diagnostic EH yang lebih sensitif daripada kadar amonia tradisional. Panel metabolit yang melibatkan asam empedu tersulfatasi, SCFA, dan derivat amina telah menunjukkan akurasi tinggi dalam memprediksi MHE. Studi menunjukkan bahwa profil metabolit ini bahkan dapat membedakan pasien yang berisiko mengalami *cognitive decline* tinggi dalam waktu 6 bulan, yang menunjuk pada potensi besar untuk stratifikasi risiko klinis yang presisi (Miwa et al., 2025; Ren et al., 2024)

5. SARKOPENIA, MYOSTEATOSIS, DAN CROSSTALK OTOT–OTAK

Paradigma modern EH mengakui bahwa status otot rangka dan metabolismenya adalah faktor penentu prognosis dan patogenesis. Sarkopenia (kehilangan massa otot) dan myosteatosi (infiltrasi lemak) kini dipandang sebagai komponen integral yang memperburuk disfungsi kognitif melalui mekanisme ganda.

5.1. *Otot sebagai Buffer Amonia Ekstrahepatik*

Otot rangka berfungsi vital sebagai *buffer metabolik* amonia melalui enzim *glutamine synthetase*, yang mengonversi glutamat menjadi glutamin. Pada sirosis, sarkopenia memiliki prevalensi tinggi (40–70%) dan secara langsung mengurangi kapasitas detoksifikasi amonia ekstrahepatik ini. Penurunan kapasitas ini memperburuk hiperamonemia sistemik dan membuatnya lebih persisten, bahkan di bawah terapi standar (Bhanji et al., 2018)

Myosteatosi, yang merupakan perubahan kualitas otot akibat deposisi lemak intramuskular, memiliki dampak patogenetik yang berbeda dari sekadar kehilangan massa. Jaringan lemak intramuskular ini bertindak sebagai sumber inflamasi lokal, meningkatkan resistensi insulin, dan berkontribusi terhadap inflamasi sistemik. (Henin et al., 2024)

Derajat sarkopenia dan myosteatosi terbukti memiliki kemampuan prediktif yang lebih kuat terhadap risiko EH berulang dan mortalitas dibandingkan parameter hepatik klasik. Penilaian myosteatosi melalui CT-scan kuadran lumbal menjadi indikator yang lebih sensitif terhadap risiko EH dibandingkan massa otot semata, menggarisbawahi pentingnya kualitas otot (Yin et al., 2023)

5.2. *Crosstalk Otot–Otak melalui Myokines*

Keterlibatan otot dalam EH juga terjadi melalui komunikasi molekuler yang disebut *crosstalk otot–otak*. Otot rangka memproduksi molekul sinyal, atau myokines (seperti *irisin* dan *brain-derived neurotrophic factor*—BDNF), yang memiliki efek

neuroprotektif, meningkatkan neuroplastisitas, dan menjaga konektivitas saraf (Lourenco et al., 2022). Pada sakopenia berat, produksi myokines ini menurun, yang pada gilirannya mengurangi kapasitas otak untuk mengatasi stres inflamasi dan metabolik. Penurunan BDNF, khususnya, berhubungan dengan defisit kognitif spesifik MHE, termasuk gangguan memori kerja dan fungsi eksekutif. Penurunan myokines juga memperparah aktivasi mikroglia dan memperburuk neuroinflamasi, menjelaskan kerentanan pasien sarkopenia terhadap episode HE (Severinsen & Pedersen, 2020; Stawicka et al., 2021).

6. KEMAJUAN DIAGNOSTIK: BIOMARKER EMERGING DAN PENCITRAAN FUNGSIONAL

Diagnosis EH telah beralih dari kriteria klinis (*West Haven Criteria*) yang kurang sensitif terhadap MHE, menuju model multimodal yang mengintegrasikan neuropsikometri, pencitraan fungsional, dan penanda biologis.

6.1. Teknik Neuropsikometri dan Pencitraan Modern Deteksi MHE, yang merupakan prioritas klinis karena meningkatkan risiko kecelakaan dan progresivitas ke OHE, kini sangat bergantung pada alat sensitif:

- Neuropsikometri: Tes seperti *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES), *Inhibitory Control Test* (ICT), dan *Stroop test* yang kini diadaptasi ke dalam aplikasi seluler, memungkinkan pemantauan longitudinal yang lebih mudah.
- *Critical Flicker Frequency* (CFF) : Penurunan nilai CFF berkorelasi konsisten dengan gangguan pemrosesan visual kortikal pada MHE dan dapat digunakan untuk memantau respon terapi.

Neuroimaging Fungsional: Pencitraan canggih memberikan bukti objektif disfungsi saraf:

- *Resting-state functional MRI* (rs-fMRI): Menunjukkan gangguan konektivitas fungsional spesifik pada *default mode network*, *frontoparietal network*, dan sirkuit talamo-kortikal, yang konsisten dengan defisit atensi dan fungsi eksekutif pada MHE (Chen et al., 2021; Zhong et al., 2016)
- *Diffusion Tensor Imaging* (DTI): Mengidentifikasi penurunan integritas mikroskopis *white matter*, menunjukkan adanya kerusakan struktural ringan yang tidak terlihat pada pencitraan konvensional.

6.2. Revolusi Biomarker Biologis

Penggunaan biomarker serum kini menawarkan indikator objektif mengenai neurodegenerasi dan neuroinflamasi.

- *Neurofilament Light Chain* (NfL): NfL adalah protein struktural aksonal yang dilepaskan ke sirkulasi saat terjadi kerusakan neuron. Peningkatan NfL yang signifikan pada pasien MHE dan OHE, korelasinya dengan temuan neuropsikologi dan neuroimaging, serta kemampuannya memprediksi risiko episode OHE di masa mendatang, menjadikannya penanda paling

menjanjikan untuk neurodegenerasi subklinis pada sirosis (De Wit et al., 2024; Fiorillo et al., 2023; Labenz et al., 2021)

- YKL-40 (*Chitinase-3-like protein 1*): YKL-40 berfungsi sebagai penanda inflamasi glial dan *remodeling* jaringan. Peningkatannya yang konsisten pada sirosis dan penyakit hati inflamasi mencerminkan inflamasi kronis dan potensi predisposisi terhadap EH. Biomarker ini sedang dieksplorasi untuk stratifikasi risiko jangka panjang (Pavicic Saric et al., 2025; Tian et al., 2025).
- Metabolomik dan Inflamasi: Selain NfL dan YKL-40, penanda metabolik termasuk panel asam empedu tersulfatasi, SCFA, dan sitokin inflamasi sistemik (IL-6, TNF- α , IL-1 β , dan IL-18) memperkuat konsep *inflammation–ammonia synergy* dan memberikan alat prediktif risiko yang lebih baik daripada amonia serum saja (Butcher & Arthur, n.d.; Miwa et al., 2025)

Transformasi diagnostik ini mengarahkan EH menuju era *precision medicine* di mana intervensi dapat disesuaikan berdasarkan profil biologis individu.

7. STRATEGI TERAPI MUTAKHIR: MODULASI MIKROBIOTA DAN SCAVENGER GENERASI BARU

Strategi terapi EH telah mengalami pergeseran besar, mengadopsi pendekatan multimodal yang tidak hanya menargetkan amonia tetapi juga jalur patogenetik berbasis *gut–liver–brain axis*, neuroinflamasi, dan status metabolik muskular.

7.1. Terapi Mikrobiota-Targeted: Rifaximin dan FMT

Rifaximin dan laktulosa tetap menjadi pilar utama. Namun, penggunaan rifaximin kini dihubungkan bukan hanya dengan penurunan amonia, tetapi juga dengan efek yang lebih luas, yaitu: modulasi komunitas mikroba, penurunan translokasi bakteri, perbaikan profil asam empedu, dan penekanan neuroinflamasi (Fu et al., 2022; Rose et al., 2020). Rifaximin juga direkomendasikan sebagai profilaksis pasca-TIPS untuk menurunkan risiko OHE, menunjukkan efikasi pencegahan yang signifikan (Ahmed et al., 2023; Bajaj, Fagan, et al., 2025)

Fecal Microbiota Transplantation (FMT) adalah intervensi paling revolusioner. Studi Fase III pada pasien dengan EH berulang menunjukkan bahwa FMT secara signifikan memperbaiki fungsi kognitif dan mengurangi episode OHE. Efikasi ini dicapai melalui restrukturisasi ekologi mikrobiota usus, ditandai dengan peningkatan spesies protektif (termasuk *Lachnospiraceae* dan *Ruminococcaceae*) dan peningkatan metabolit SCFA protektif. FMT kini dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan yang kuat untuk kasus refrakter. (Afecto et al., 2021)

7.2. Ammonia-Scavenger Generasi Baru dan Suplemen

Pengembangan agen *ammonia-scavenger* bertujuan mengatasi hiperamonemia akut dan persisten secara lebih efektif.

- *L-ornithine L-aspartate* (LOLA): Meningkatkan metabolisme amonia melalui siklus urea dan pembentukan glutamin, dan efektif memperbaiki fungsi psikomotorik pada MHE, terutama pada pasien dengan sarkopenia ringan hingga sedang (Safadi et al., 2022)
- *Ornithine Phenylacetate* (OP) dan *Glycerol Phenylbutyrate* (GPB): Agen generasi baru ini mengikat amonia dan memfasilitasi ekskresi nitrogen melalui jalur alternatif (ginjal). OP terbukti memberikan penurunan cepat kadar amonia pada episode EH akut, sementara GPB efektif mencegah kekambuhan (Butterworth, 2021; Rahimi et al., 2021)
- Albumin Infus: Infus albumin jangka panjang telah menunjukkan efek imunomodulator dan anti-inflamasi sistemik, yang dapat memperbaiki fungsi sirkulasi dan menurunkan risiko EH pada pasien sirosis dekompensata (Bajaj, Pompili, et al., 2025; Caraceni et al., 2018)

7.3. Strategi Nutrisi dan Muskular Terintegrasi
Manajemen EH modern tidak lengkap tanpa mengoptimalkan status nutrisi–otot. Intervensi nutrisi, termasuk suplementasi *branched-chain amino acids* (BCAA) dan program latihan resistensi terstruktur, bertujuan meningkatkan massa otot rangka. Strategi ini memiliki efek ganda: meningkatkan kapasitas detoksifikasi amonia ekstrahepatik dan meningkatkan produksi myokines neuroprotektif BCAA secara spesifik direkomendasikan karena perannya dalam detoksifikasi amonia di otot dan perbaikan neurotransmisi.(Dam et al., 2018; Marrone et al., 2023)

8. ARAH MASA DEPAN: PRECISION MEDICINE DAN TARGET BARU

Transformasi paradigma EH mengarah pada pengembangan *precision medicine* yang berbasis pada integrasi data multi-omik dan neuroimaging.

8.1. Integrasi Biomarker dan Kecerdasan Buatan (AI)

Masa depan diagnostik EH bergerak menuju integrasi biomarker multidimensional. Kandidat biomarker neurodegenerasi seperti *neurofilament light chain* (NfL) dan penanda inflamasi glial seperti YKL-40 menunjukkan potensi sensitivitas tinggi dalam mendeteksi kerusakan aksonal dan neuroinflamasi subklinis pada sirosis, namun keduanya masih memerlukan validasi independen dan standardisasi cut-off klinis yang jelas. Sejalan dengan itu, pendekatan metabolomik generasi baru mulai mengidentifikasi pola metabolit spesifik—termasuk profil asam empedu tersulfatasi, amina aromatik, dan *short-chain fatty acids* (SCFA)—yang dapat membentuk “*biological fingerprints*” untuk

memprediksi risiko progresi menuju OHE. Integrasi biomarker ini dalam platform analitik berbasis kecerdasan buatan (AI) dan machine learning menjadi langkah krusial, mengingat kompleksitas hubungan antara *gut–liver–brain axis*, inflamasi sistemik, dan disfungsi neural. Pendekatan berbasis AI memungkinkan analisis multivariat beresolusi tinggi, stratifikasi pasien berdasarkan dominasi patomekanisme, serta membuka peluang menuju personalisasi intervensi terapeutik pada EH. (Kiani et al., 2025; Mehrotra et al., 2025)

8.2. Target Novel Terapeutik

Pengetahuan mendalam tentang *gut–liver–brain axis* membuka target terapi baru yang spesifik.

- Modulasi Jalur Asam Empedu: Agonis reseptor FXR atau TGR5 menjanjikan untuk memperbaiki integritas BBB, menekan neuroinflamasi yang dimediasi oleh asam empedu, dan menormalkan homeostasis asam empedu. Studi pra-klinis dan klinis awal menunjukkan potensi signifikan dalam menargetkan jalur ini (Ferrell & Chiang, 2021; Williams et al., 2022)
- Rekayasa Mikrobiota Lanjutan: Selain FMT, riset diarahkan pada pengembangan *microbial therapeutics* berbasis konsorsium mikroba sintesis atau strain spesifik (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bacteroides fragilis*) yang direkayasa untuk secara selektif meningkatkan produksi SCFA protektif atau menetralkan metabolit toksik. Pendekatan ini menawarkan solusi yang lebih stabil dan terkontrol dibandingkan FMT (Afecto et al., 2021; Bajaj, Fagan, et al., 2025; Rose et al., 2020)
- Neuroproteksi Langsung: Strategi yang menargetkan inflamasi saraf secara langsung, seperti agen anti-inflamasi selektif untuk modulasi mikroglia, atau intervensi yang meningkatkan fungsi limfatik meningeal, merupakan area riset yang semakin berkembang untuk mengatasi inti patologi EH modern (Santos et al., 2023).
- Rehabilitasi Hepatik: Pengembangan program rehabilitasi yang berfokus pada peningkatan fungsi otot rangka dan metabolisme energi, serupa dengan rehabilitasi jantung, akan menjadi pilar penting dalam pencegahan HE, mengintegrasikan latihan fisik personalisasi dan dukungan BCAA yang intensif (Dam et al., 2018; Marrone et al., 2023)

SIMPULAN

Ensefalopati hepatic (EH) kini dipahami sebagai gangguan neuropsikiatrik kompleks yang tidak lagi berfokus pada toksisitas amonia semata, tetapi merupakan hasil interaksi multidimensional dalam

poros gut–liver–brain. Neuroinflamasi yang dipicu oleh sinergi amonia, disbiosis mikrobiota, disregulasi metabolit termasuk asam empedu serta kontribusi sarkopenia dan myosteatosi menjadi mekanisme utama yang memperburuk disfungsi saraf. Pergeseran konsep ini mendorong lahirnya pendekatan diagnostik multimodal berbasis biomarker neurodegenerasi (NfL, YKL-40) dan neuroimaging fungsional, serta strategi terapi yang semakin komprehensif, mulai dari modulasi mikrobiota hingga *ammonia-scavenger* generasi baru dan optimalisasi status muskular. Masa depan tata laksana EH bergerak menuju *precision medicine* yang memanfaatkan machine learning dan terapi bertarget jalur FXR/TGR5, membuka peluang personalisasi intervensi yang lebih efektif dan peningkatan hasil klinis pada pasien sirosis.

DAFTAR PUSTAKA

Afecto, E., Ponte, A., Fernandes, S., Silva, J., Gomes, C., Correia, J., & Carvalho, J. (2021). Fecal microbiota transplantation in hepatic encephalopathy: A review of the current evidence and future perspectives. *Acta Gastro Enterologica Belgica*, 84(1), 87–90. <https://doi.org/10.51821/84.1.884>

Ahmed, Z., Hassan, M., Arif, S. F., Aziz, M., Iqbal, U., Nawaz, A., Farooq, U., Smith, W. L., Badal, J., Renno, A., Javaid, T., Nawras, A., & Saab, S. (2023). Comparative Efficacy of Treatment Options for the Prevention of Post-TIPS Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 32(1), 70–76. <https://doi.org/10.15403/jgld-4508>

Bajaj, J. S., Fagan, A., Gavis, E. A., Sterling, R. K., Gallagher, M. L., Lee, H., Matherly, S. C., Siddiqui, M. S., Bartels, A., Mousel, T., Davis, B. C., Puri, P., Fuchs, M., Moutsoglou, D. M., Thacker, L. R., Sikaroodi, M., Gillevet, P. M., & Khoruts, A. (2025). Microbiota transplant for hepatic encephalopathy in cirrhosis: The THEMATIC trial. *Journal of Hepatology*, 83(1), 81–91. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.12.047>

Bajaj, J. S., Pompili, E., & Caraceni, P. (2025). The burden of hepatic encephalopathy and the use of albumin as a potential treatment. *Annals of Hepatology*, 30(1), 101751. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2024.101751>

Bhanji, R. A., Moctezuma-Velazquez, C., Duarte-Rojo, A., Ebadi, M., Ghosh, S., Rose, C., & Montano-Loza, A. J. (2018). Myosteatosi and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology International*, 12(4), 377–386. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9875-9>

Bruno, B. J., Weavil, J. C., Ogle, J., Chidambaram, N., Carey, E. J., Danford, C. J., Fricker, Z. P., Galati, J. S., Lee, W. M., Mantry, P. S., Shetty, K., DelConte, A., Patel, M. V., Lai, J. C., & Sanyal, A. J. (2025). Oral LPCN 1148 improves sarcopenia and hepatic encephalopathy in male patients with cirrhosis: A randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Hepatology*, 81(6), 1764–1775.

<https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001146>

Butcher, E. L., & Arthur, S. (n.d.). *Emerging Roles of Bile Acids in Neuroinflammation*.

Butterworth, R. F. (2021). Ammonia Removal by Metabolic Scavengers for the Prevention and Treatment of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis. *Drugs in R&D*, 21(2), 123–132. <https://doi.org/10.1007/s40268-021-00345-4>

Caetano, M. A. F., & Castelucci, P. (2022). Role of short chain fatty acids in gut health and possible therapeutic approaches in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Clinical Cases*, 10(28), 9985–10003. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i28.9985>

Caraceni, P., Riggio, O., Angeli, P., Alessandria, C., Neri, S., Foschi, F. G., Levantesi, F., Airoldi, A., Boccia, S., Svegliati-Baroni, G., Fagioli, S., Romanelli, R. G., Cozzolongo, R., Di Marco, V., Sangiovanni, V., Morisco, F., Toniutto, P., Tortora, A., De Marco, R., ... Salerno, F. (2018). Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): An open-label randomised trial. *The Lancet*, 391(10138), 2417–2429. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30840-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30840-7)

Chen, H.-J., Zhang, X.-H., Shi, J.-Y., Jiang, S.-F., Sun, Y.-F., Zhang, L., Li, D., & Chen, R. (2021). Thalamic Structural Connectivity Abnormalities in Minimal Hepatic Encephalopathy. *Frontiers in Neuroanatomy*, 15, 592772. <https://doi.org/10.3389/fnana.2021.592772>

Cheng, Q., Liu, Y., Yang, Z., Zhang, M., Liu, T., Niu, Y., Liu, W., Huang, L., Feng, Y., Zhang, X., Luo, X., Ning, Q., & Chen, T. (2024). Evaluation of Plasma Neurodegenerative Biomarkers for Diagnosing Minimal Hepatic Encephalopathy and Predicting Overt Hepatic Encephalopathy in Chinese Patients with Hepatic Cirrhosis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 000(000), 000–000. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2024.00413>

Claeys, W., Geerts, A., Van Hoecke, L., Van Steenkiste, C., & Vandenbroucke, R. E. (2025). Role of astrocytes and microglia in hepatic encephalopathy associated with advanced chronic liver disease: Lessons from animal studies. *Neural Regeneration Research*, 20(12), 3461–3475. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00600>

Dam, G., Aamann, L., Vistrup, H., & Gluud, L. L. (2018). The role of Branched Chain Amino Acids in the treatment of hepatic Encephalopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 8(4), 448–451. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.06.004>

De Wit, K., Van Doorn, D. J., Mol, B., Van Vught, L. A., Nevens, F., Beuers, U., Ponsioen, C. Y., Teunissen, C. E., & Takkenberg, R. B. (2024). Neurofilament light chain but not glial fibrillary acidic protein is a potential biomarker of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Annals of Hepatology*,

29(3), 101496. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2024.101496>

Elsherbini, D. M. A., Ghoneim, F. M., El-Mancy, E. M., Ebrahim, H. A., El-Sherbiny, M., El-Shafey, M., Al-Serwi, R. H., & Elsherbiny, N. M. (2022). Astrocytes profiling in acute hepatic encephalopathy: Possible enrolling of glial fibrillary acidic protein, tumor necrosis factor-alpha, inwardly rectifying potassium channel (Kir 4.1) and aquaporin-4 in rat cerebral cortex. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16, 896172. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.896172>

Facchin, S., Bertin, L., Bonazzi, E., Lorenzon, G., De Barba, C., Barberio, B., Zingone, F., Maniero, D., Scarpa, M., Ruffolo, C., Angriman, I., & Savarino, E. V. (2024). Short-Chain Fatty Acids and Human Health: From Metabolic Pathways to Current Therapeutic Implications. *Life*, 14(5), 559. <https://doi.org/10.3390/life14050559>

Ferrell, J. M., & Chiang, J. Y. L. (2021). Bile acid receptors and signaling crosstalk in the liver, gut and brain. *Liver Research*, 5(3), 105–118. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2021.07.002>

Fiorillo, A., Gallego, J. J., Casanova-Ferrer, F., Urios, A., Ballester, M.-P., San Miguel, T., Megías, J., Kosenko, E., Tosca, J., Rios, M.-P., Escudero-García, D., & Montoliu, C. (2023). Neurofilament Light Chain Protein in Plasma and Extracellular Vesicles Is Associated with Minimal Hepatic Encephalopathy and Responses to Rifaximin Treatment in Cirrhotic Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14727. <https://doi.org/10.3390/ijms241914727>

Fu, J., Gao, Y., & Shi, L. (2022). Combination therapy with rifaximin and lactulose in hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 17(4), e0267647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267647>

Giuli, L., Maestri, M., Santopaolo, F., Pompili, M., & Ponziani, F. R. (2023). Gut Microbiota and Neuroinflammation in Acute Liver Failure and Chronic Liver Disease. *Metabolites*, 13(6), 772. <https://doi.org/10.3390/metabo13060772>

Henin, G., Loumaye, A., Leclercq, I. A., & Lanthier, N. (2024). Myosteatosis: Diagnosis, pathophysiology and consequences in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *JHEP Reports*, 6(2), 100963. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100963>

Kiani, F., Asadi, F., Hosseini, A., Rahmatizadeh, S., Hosseini, F., & Kiani, B. (2025). Machine learning techniques in hepatic encephalopathy: A scoping review. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 25(1), 323. <https://doi.org/10.1186/s12911-025-03168-4>

Labenz, C., Nagel, M., Kämper, P., Engel, S., Bittner, S., Kaps, L., Galle, P. R., Schattenberg, J. M., Wörns, M.-A., & Lüssi, F. (2021). Association Between Serum Levels of Neurofilament Light Chains and Minimal Hepatic Encephalopathy in Patients With Liver Cirrhosis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 12(10), e00419. <https://doi.org/10.14309/ctg.00000000000000419>

Lourenco, M. V., De Freitas, G. B., Raony, Í., Ferreira, S. T., & De Felice, F. G. (2022). Irisin stimulates protective signaling pathways in rat hippocampal neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16, 953991. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.953991>

Marrone, G., Serra, A., Miele, L., Biolato, M., Liguori, A., Grieco, A., & Gasbarrini, A. (2023). Branched chain amino acids in hepatic encephalopathy and sarcopenia in liver cirrhosis: Evidence and uncertainties. *World Journal of Gastroenterology*, 29(19), 2905–2915. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i19.2905>

Mehrotra, P., K, V., & Mehrotra, P. (2025). Artificial Intelligence and Digital Biomarkers in Hepatology: Critical Perspectives, Emerging Evidence, and Future Directions. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.92639>

Miwa, T., Ueda, H., Miyazaki, T., Honda, A., Ikegami, T., Unome, S., Hanai, T., Shirakami, Y., & Shimizu, M. (2025). Altered Serum Bile Acid Pattern as an Independent Factor for Covert and Overt Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis. *Hepatology Research*, hepr.70036. <https://doi.org/10.1111/hepr.70036>

Mohamed, A. A., Elkholy, M. M., Mangoud, O. O., Ibrahim, A. R. N., Elgendy, M. O., & Abdel Fattah, A. M. (2024). Psychometric Hepatic Encephalopathy Tests and Electroencephalogram Results Among Cirrhotic Patients. *Medicina*, 60(11), 1861. <https://doi.org/10.3390/medicina60111861>

Morales-Galicia, A. E., Rincón-Sánchez, M. N., Ramírez-Mejía, M. M., & Méndez-Sánchez, N. (2025). How the gut-liver axis shapes hepatic encephalopathy: Mechanistic and therapeutic perspectives. *Exploration of Digestive Diseases*, 4, 100597. <https://doi.org/10.37349/edd.2025.100597>

Ni, L., Huang, X., Jiang, S., Ma, L., Luo, J., & Chen, S. (n.d.). *Endoscopic Treatment as the Rescue Therapy for Recurrent Bleeding after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS)*.

Ntuli, Y., & Shawcross, D. L. (2024). Infection, inflammation and hepatic encephalopathy from a clinical perspective. *Metabolic Brain Disease*, 39(8), 1689–1703. <https://doi.org/10.1007/s11011-024-01402-y>

Pavicic Saric, J., Lulic, D., Rogic, D., Jadrijevic, S., Mikulic, D., Filipec Kanizaj, T., Prpic, N., Bozic, L. K., Adamovic, I., Bacak Kocman, I., Sarec, Z., Erceg, G., Adanic, M., Ozegovic Zuljan, P., Jadrijevic, F., & Lulic, I. (2025). YKL-40 in Virus-Associated Liver Disease: A Translational Biomarker Linking Fibrosis, Hepatocarcinogenesis, and Liver Transplantation. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(19), 9584. <https://doi.org/10.3390/ijms26199584>

Rahimi, R. S., Safadi, R., Thabut, D., Bhamidimarri, K. R., Pyrsopoulos, N., Potthoff, A.,

- Bukofzer, S., & Bajaj, J. S. (2021). Efficacy and Safety of Ornithine Phenylacetate for Treating Overt Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19(12), 2626-2635.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.019>
- Ren, Z., Zhao, L., Zhao, M., Bao, T., Chen, T., Zhao, A., Zheng, X., Gu, X., Sun, T., Guo, Y., Tang, Y., Xie, G., & Jia, W. (2024). Increased intestinal bile acid absorption contributes to age-related cognitive impairment. *Cell Reports Medicine*, 5(5), 101543. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101543>
- Rocco, A., Sgamato, C., Compare, D., Coccoli, P., Nardone, O. M., & Nardone, G. (2021). Gut Microbes and Hepatic Encephalopathy: From the Old Concepts to New Perspectives. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 748253. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.748253>
- Rose, C. F., Amodio, P., Bajaj, J. S., Dhiman, R. K., Montagnese, S., Taylor-Robinson, S. D., Vilstrup, H., & Jalan, R. (2020). Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of Hepatology*, 73(6), 1526–1547. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.013>
- Safadi, R., Rahimi, R. S., Thabut, D., Bajaj, J. S., Ram Bhamidimarri, K., Pyrsopoulos, N., Potthoff, A., Bukofzer, S., Wang, L., Jamil, K., & Devarakonda, K. R. (2022). Pharmacokinetics/pharmacodynamics of L-ornithine phenylacetate in overt hepatic encephalopathy and the effect of plasma ammonia concentration reduction on clinical outcomes. *Clinical and Translational Science*, 15(6), 1449–1459. <https://doi.org/10.1111/cts.13257>
- Santos, R. P. C., Toscano, E. C. D. B., & Rachid, M. A. (2023). Anti-inflammatory strategies for hepatic encephalopathy: Preclinical studies. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 81(07), 656–669. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1767819>
- Severinsen, M. C. K., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews*, 41(4), 594–609. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa016>
- Shah, Y. R., Ali, H., Tiwari, A., Guevara-Lazo, D., Nombera-Aznaran, N., Pinnam, B. S. M., Gangwani, M. K., Gopakumar, H., Sohail, A. H., Kanumilli, S., Calderon-Martinez, E., Krishnamoorthy, G., Thakral, N., & Dahiya, D. S. (2024). Role of fecal microbiota transplant in management of hepatic encephalopathy: Current trends and future directions. *World Journal of Hepatology*, 16(1), 17–32. <https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i1.17>
- Shahbazi, A., Sepehrinezhad, A., Vahdani, E., Jamali, R., Ghasempour, M., Massoudian, S., Sahab Negah, S., & Larsen, F. S. (2023). Gut Dysbiosis and Blood-Brain Barrier Alteration in Hepatic Encephalopathy: From Gut to Brain. *Biomedicines*, 11(5), 1272. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051272>
- Stawicka, A., Świdarska, M., Zbrzeźniak, J., Sołowianowicz, N., Woszczenko, A., Flisiak, R., & Jaroszewicz, J. (2021). Brain-derived neurotrophic factor as a potential diagnostic marker in minimal hepatic encephalopathy. *Clinical and Experimental Hepatology*, 7(1), 117–124. <https://doi.org/10.5114/ceh.2021.103242>
- Tapper, E. B., & Parikh, N. D. (2023). Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA*, 329(18), 1589. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.5997>
- Tian, C., Deng, S., Yang, M., Bai, B., & Wei, L. (2025). Role of chitinase-3-like protein 1 in liver diseases: A comprehensive review. *Genes & Diseases*, 12(6), 101653. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2025.101653>
- Williams, E., Chu, C., & DeMorrow, S. (2022). A critical review of bile acids and their receptors in hepatic encephalopathy. *Analytical Biochemistry*, 643, 114436. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2021.114436>
- Yin, L., Chu, S.-L., Lv, W.-F., Zhou, C.-Z., Liu, K.-C., Zhu, Y.-J., Zhang, W.-Y., Wang, C.-X., Zhang, Y.-H., Lu, D., & Cheng, D.-L. (2023). Contributory roles of sarcopenia and myosteatosis in development of overt hepatic encephalopathy and mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *World Journal of Gastroenterology*, 29(18), 2875–2887. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i18.2875>
- Zhong, W.-J., Zhou, Z.-M., Zhao, J.-N., Wu, W., & Guo, D.-J. (2016). Abnormal spontaneous brain activity in minimal hepatic encephalopathy: Resting-state fMRI study. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 22(2), 196–200. <https://doi.org/10.5152/dir.2015.15208>
- Zhu, R., Liu, L., Zhang, G., Dong, J., Ren, Z., & Li, Z. (2023). The pathogenesis of gut microbiota in hepatic encephalopathy by the gut–liver–brain axis. *Bioscience Reports*, 43(6), BSR20222524. <https://doi.org/10.1042/BSR20222524>