

Faktor Resiko Kejadian Peningkatan Kadar Transaminase Pada Penggunaan Obat Antituberkulosis Pasien Tuberkulosis Paru di RST Wijayakusuma Purwokerto

Alya Andina Dasuki¹, Annisa Farida Muti^{2*}, Hany Yusmaini¹

Artikel Penelitian

Abstract: Most of the tuberculosis cases reported in Indonesia were in provinces with high population density, including Central Java. The combination of first-line antituberculosis drugs including pyrazinamide, isoniazide and rifampicin has the potential to cause hepatotoxicity as indicated by an increase in transaminase levels. Incidence of elevated transaminase levels leading to drug resistance and treatment failure. Early detection of elevated transaminase levels by antituberculosis drugs is important by studying predisposing risk factors. The purpose of this study was to determine the relationship between risk factors and the incidence of increased levels of transaminases due to the use of anti-tuberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis at RST Wijayakusuma Purwokerto. This type of research is an observational analytic study with a cross-sectional design. A total of 80 samples were selected by random sampling. Data collection is done by viewing and recording the patient's medical record. Data were analyzed using the Chi-squared test and Logistic Regression test. The results of the bivariate analysis with the Chi-Square test showed that there was a significant relationship between old age ($p = 0,000$), female gender ($p = 0,035$), malnutrition ($0,000$), length of treatment ($p = 0,026$) and a history of taking other drugs. ($p = 0,008$). The most influential factor was the elderly ($OR = 8,815$) on the incidence of elevated transaminase levels; followed by nutrition status ($OR=6,478$).

Keywords: tuberculosis, hepatotoxicity, therapeutic drug monitoring, risk factor.

Abstrak: Kasus penyakit tuberkulosis terbanyak yang dilaporkan di Indonesia terdapat di provinsi dengan kepadatan penduduk yang tinggi termasuk Jawa Tengah. Kombinasi obat antituberkulosis lini pertama yaitu pirazinamid, isoniazid, dan rifampisin berpotensi menyebabkan hepatotoksitas yang ditandai oleh peningkatan kadar transaminase. Insiden peningkatan kadar transaminase ini menyebabkan resistensi obat dan kegagalan terapi. Penting untuk mendeteksi dini peningkatan kadar transaminase oleh obat antituberkulosis dengan cara mempelajari faktor risiko predisposisinya. Tujuan penelitian adalah meneliti hubungan antara faktor risiko kejadian peningkatan kadar transaminase akibat penggunaan obat antituberkulosis pada pasien tuberkulosis paru yang ada di RST Wijayakusuma Purwokerto. Jenis penelitian ini adalah studi analitik observasional dengan desain cross-sectional. Sebanyak 80 sampel dipilih secara random sampling. Pengumpulan data dilakukan dengan melihat dan mencatat di rekam medis pasien. Data dianalisis menggunakan uji Chi-squared dan uji Regresi Logistik. Hasil analisis bivariat dengan uji Chi-Square didapatkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara usia lanjut ($p=0,000$), jenis kelamin perempuan ($p= 0,035$), gizi kurang ($0,000$), lama pengobatan ($p=0,026$) dan riwayat konsumsi obat lain ($p=0,008$). Faktor yang paling berhubungan peningkatan kadar transaminase akibat konsumsi OAT pada pasien TB paru di RST Wijayakusuma Purwokerto adalah usia ($OR=8,815$) diikuti oleh status gizi ($OR=6,478$).

Kata kunci: tuberkulosis, hepatotoksik, kadar transaminase, faktor resiko

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jakarta, Indonesia

²Program Studi Farmasi Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jl. RS. Fatmawati No.1, Cilandak, Jakarta, Indonesia

Korespondensi:

Annisa Farida Muti
afmuti@upnvj.ac.id

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam sehingga sering dikenal dengan Basil Tahan Asam (BTA). Sebagian besar kuman TB sering ditemukan menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan TB paru, namun bakteri ini juga memiliki kemampuan menginfeksi organ tubuh lainnya (TB ekstra paru) seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ ekstra paru lainnya (1).

Berdasarkan *Global TB Report 2018*, diperkirakan di Indonesia pada tahun 2017 terdapat 842.000 kasus TB baru (319 per 100.000 penduduk) dan kematian karena TB sebesar 116.400 (44 per 100.000 penduduk) termasuk pada TB-HIV positif. Terlepas dari kemajuan yang telah dicapai Indonesia, jumlah kasus TB baru di Indonesia masih menduduki peringkat ketiga di dunia dan merupakan salah satu tantangan terbesar yang dihadapi Indonesia dan memerlukan perhatian dari semua pihak, karena memberikan beban morbiditas dan mortalitas yang tinggi. TB merupakan penyebab kematian tertinggi setelah penyakit jantung iskemik dan penyakit serebrovaskuler. Pada tahun 2017, angka kematian akibat TB adalah 40/100.000 populasi (tanpa TBHIV) dan 3,6 per 100.000 penduduk (termasuk TB-HIV) (1). Jumlah penderita TB di Jawa Tengah tahun 2017 sebanyak 47.850 kasus, meningkat dibanding tahun 2016 sebanyak 39.982 kasus, meskipun demikian jumlah kasus yang ditemukan baru mencapai 44% dari estimasi kasus yang ada. *Success rate* atau angka keberhasilan pengobatan pasien diobati pada tahun 2016 sebesar 82,89%, meskipun jika dibandingkan dengan angka keberhasilan pengobatan pada tahun 2015 mengalami peningkatan, namun nilai ini belum memenuhi target nasional sebesar >90% (2).

Panduan obat antituberkulosis (OAT) lini pertama yang banyak digunakan adalah obat kombinasi dosis lengkap (KDT) mengandung obat isoniazid (H), pirazinamid (Z), rifampisin (R), streptomisin (S) dan etambutol (E). Isoniazid, rifampisin, dan pirazinamid adalah panduan obat yang berpotensi memberikan efek samping hepatotoksik. Pemberian isoniazid kerap menimbulkan gangguan fungsi hati (berupa

hepatitis) berkisar antara 0,2-5% dan insiden ini akan meningkat apabila isoniazid dikonsumsi bersamaan dengan rifampisin. Insiden hepatitis yang diinduksi pirazinamid terjadi sebanyak 15% jika dosis yang dikonsumsi sebanyak 40-50 mg/kgBB/hari (3). Di samping itu, rifampisin juga merupakan obat yang menginduksi enzim sitokrom P450 sehingga mengakibatkan terjadinya peningkatan metabolisme dari isoniazid yang dapat meningkatkan hidrazin dan metabolit toksik lainnya. Peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang diakibatkan oleh metabolisme ini bisa berdampak pada peroksidase lipid dan nekrosis sel. Nekrosis sel ini yang menyebabkan terjadinya hepatotoksitas akibat OAT (4).

Hepatotoksitas akibat OAT memang tidak terjadi pada setiap pasien namun dapat menyebabkan cedera hati luas dan permanen serta dapat menyebabkan kematian bila tidak terdeteksi pada tahap awal (5). Hepatotoksitas adalah salah satu efek samping yang sering terjadi pada pengobatan TB dan yang paling serius. Hepatotoksitas dapat ditandai dengan meningkatnya kadar transaminase yaitu AST (*aspartate transaminase*) dengan nama lain SGOT (*Serum Glutamat Oxaloacetate Transaminase*) dan ALT (*alanine transaminase*) dengan nama lain SGPT (*Serum Glutamate Pyruvate Transaminase*). SGOT dan SGPT menunjukkan peningkatan jika terjadi inflamasi atau destruksi hepatoseluler. SGPT lebih spesifik terhadap kerusakan hati dibanding dengan SGOT (6).

Faktor resiko dari pasien yang berperan pada terjadinya hepatotoksitas yang diinduksi obat antara lain usia, jenis kelamin, alkoholisme, abnormalitas nilai SGPT dan bilirubin, status gizi, serta pemakaian beberapa obat hepatotoksitas secara bersamaan (7). Gejala hepatotoksitas yang diinduksi obat bervariasi dari gejala ringan seperti kehilangan nafsu makan, kelelahan, sakit perut, demam, dan ikterus dengan peningkatan transaminase hingga gejala gagal hati akut. Jika terjadi hepatotoksitas yang diinduksi obat selama pengobatan TB, maka pengobatan dapat dihentikan sampai gejala klinis hilang selama dua minggu dan fungsi hati kembali normal. Pirazinamid tidak digunakan untuk pengobatan selanjutnya (8,9).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Pranata et al menemukan bahwa prevalensi hepatotoksik akibat OAT sebesar 14,17% dari total 120 pasien TB RSUP Sanglah Denpasar dengan faktor resiko hepatotoksik akibat OAT yang berpengaruh signifikan adalah lokasi TB dan status gizi (10). Pada penelitian ini peneliti mengeksklusikan TB ekstra paru dan menambahkan faktor resiko lain berupa lama pengobatan dan riwayat pengobatan lain. Penelitian ini mengambil tempat di RST Wijayakusuma karena prevalensi penyakit TB di rumah sakit tersebut tinggi sehingga memenuhi kebutuhan sampel peneliti. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang faktor resiko peningkatan kadar transaminase akibat OAT sebagai upaya preventif hepatotoksik untuk meningkatkan success rate treatment pada pasien TB RST Wijayakusuma Purwokerto.

Metode

Penelitian ini merupakan studi observasional jenis *cross sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien TB paru di RST Wijayakusuma Purwokerto tahun 2018. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan kelaikan etik (*ethical clearance*) dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta dengan nomor 2805/XII/2020/KEPK.

Populasi penelitian adalah seluruh pasien TB paru di RST Wijayakusuma Purwokerto. Teknik sampling adalah random sampling yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi antara lain (a) Pasien terdiagnosis TB paru oleh dokter spesialis paru di RST Wijayakusuma Purwokerto dan terdaftar di rekam medik, (b) Pasien TB paru dewasa (berusia >18 tahun), (c) Pasien telah memperoleh pengobatan TB berupa OAT kategori 1 sesuai pedoman nasional pengendalian TB dan (d) Pasien telah melakukan pemeriksaan laboratorium fungsi hati sebelum mengonsumsi dalam batas normal dan melakukan pemeriksaan kembali minimal 5 hari setelah mengonsumsi OAT. Kriteria eksklusi antara lain (a) Pengguna alkohol selama minimal 6 bulan, (b) Pasien yang

menderita TB disertai penyakit lain yang dapat mengganggu tes fungsi hati (contoh infeksi hepatitis B atau hepatitis C), (c) Pasien dengan TB resisten atau *Multi Drug Resistance* dan (d) Pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap.

Perhitungan besar sampel dilakukan dengan Rumus Uji Hipotesis Beda Proporsi:

$$\frac{Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2}$$

$$\left(\frac{1,282\sqrt{2(0,8)(0,2)} + 0,842\sqrt{(0,9)(0,1) + (0,7)(0,3)}}{0,9 - 0,7} \right)^2$$

n = 35 sampel

Keterangan:

Z α = deviat baku alfa (1,282)

Z β = deviat baku beta (0,842)

P₁ = proporsi pada kelompok yang nilainya judgement peneliti

P₂ = proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya (0,7)

P = (P₁+P₂)/2

Q = 1-P

Untuk mencegah drop out maka sampel ditambah 10% dari jumlah sampel, maka menjadi 40 sampel pada setiap kelompok sampel dan total sampelnya 80 sampel

Hasil dan Diskusi

Tabel 1 menunjukkan gambaran pasien TB paru di RST Wijayakusuma Purwokerto didominasi oleh pasien dengan usia <60 tahun (65%) dan berjenis kelamin laki laki (62,5%). Seseorang yang bekerja di lingkungan yang padat dan sering kontak dengan banyak orang menyebabkan resiko terjadinya TB paru semakin tinggi. Lingkungan kerja tersebut menyebabkan penderita TB paru lebih banyak dan lebih mudah pada kelompok usia produktif. Seseorang dengan usia produktif cenderung memiliki aktivitas tinggi yang memungkinkan paparan bakteri *Mycobacterium TB* lebih besar. Selain itu reaktivasi endogen (aktif kembali yang telah ada dalam tubuh) dapat terjadi pada usia yang sudah tua (11).

Tabel 1. Karakteristik Pasien TB Paru di RST Wijayakusuma Purwokerto

Karakteristik	Kategori	Jumlah (n=80)	Persentase (%)
Usia	18-<60 tahun	52	65
	≥60 tahun	28	35
Jenis kelamin	Laki-laki	50	62,5
	Perempuan	30	37,5
Status gizi	Gizi kurang	23	28,7
	Gizi cukup	57	71,3
Lama pengobatan	1-2 bulan (fase intensif)	47	58,7
	3-6 bulan (fase lanjutan)	33	41,3
Riwayat konsumsi obat lain	Pernah	23	28,7
	Tidak pernah	57	71,3

Tabel 2. Klasifikasi Derajat Hapatotoksik (Peningkatan Kadar Transaminase) Akibat OAT Pasien TB Paru di RST Wijayakusuma Purwokerto

Klasifikasi	Jumlah (n=19)	Persentase (%)
Tingkat I (SGPT meningkat 1,5–2,5× normal)	1	5,2
Tingkat II (SGPT meningkat 2,6–5× normal)	11	57,9
Tingkat III (SGPT meningkat 5,1–20× normal)	8	42,1
Tingkat IV (SGPT meningkat > 20× normal)	0	0

Penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Inez Clarasanti et al yang menyebutkan bahwa golongan usia produktif <30 tahun memiliki intensitas terbanyak sebanyak 48 pasien, sedangkan sampel dengan kadar enzim transaminase tinggi setelah pengobatan anti TB paling banyak terdapat di golongan usia 41-50 tahun adalah 16 pasien (12).

Status gizi pasien pada **Tabel 1** menunjukkan paling banyak terdapat pada kategori gizi kurang sebanyak 23 orang. Status gizi diklasifikasikan ke dalam dua kelompok, yaitu kelompok dengan gizi kurang (IMT <18,5 kg/m²) dan kelompok gizi cukup (IMT ≥18,5 kg/m²). *Cut-off* IMT 18,5 kg/m² diambil dari penelitian lain yang serupa (13). Nutrisi memainkan peran penting dalam penatalaksanaan penyakit akut dan kronis, terutama dalam hal respons tubuh terhadap

organisme patogen. Nutrisi juga berhubungan dengan peningkatan respons kekebalan tubuh terhadap patogen intraseluler termasuk *Mycobacterium tuberculosis*. Nutrisi ini memiliki efek imunomodulator dalam mengendalikan proses infeksi dan peradangan. Malnutrisi baik mikronutrien maupun makronutrien dapat menyebabkan sindrom imunodefisiensi yang meningkatkan kerentanan individu terhadap perkembangan infeksi menjadi penyakit. Mekanisme kekurangan nutrisi menyebabkan gangguan yang dimediasi sel dan respons imun humoral, yang pada gilirannya memengaruhi kemampuan individu untuk melawan infeksi atau penyakit akibat *Mycobacterium tuberculosis* (14). TB paru adalah masalah kesehatan umum yang berkaitan erat dengan kemiskinan dan cenderung dialami oleh masyarakat dengan perekonomian

kelas bawah. Hal tersebut mengakibatkan kualitas hidup menurun sehingga banyak pasien TB paru yang mengalami gizi kurang. Gizi kurang berkaitan dengan penurunan fungsi tubuh dan merupakan faktor resiko utama terhadap morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia dan berkontribusi sebagai faktor risiko yang lebih besar terhadap TB paru dibandingkan HIV/AIDS dalam populasi. Status gizi dapat menjadi indikasi prognosis pasien TB paru rawat jalan, faktor tersebut menyimpulkan bahwa peningkatan resiko kematian pada pasien TB paru disebabkan malnutrisi. Status gizi memiliki peran penting dalam progresivitas penyakit karena status gizi yang baik akan meningkatkan imunitas tubuh. Orang yang mengidap status gizi kurang akan berakibat pada menurunnya imunitas. Hal tersebut juga dikarenakan orang dengan kekurangan nutrisi dan protein akan terjadi penurunan sintesis asam amino dan terjadi perubahan sel mediator imunitas dalam fungsi bakterisidal neutrofil dan sistem komplemen dalam respon IgA (15). Hasil penelitian Isma Yuniar (2017) juga disebutkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara status gizi dengan kejadian TB paru ($p=0,028$) (16). Hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Feby Patiung (2014) juga menunjukkan hasil yang tidak berbeda dimana dari sampel yang didapatkan di RSUP Prof.Dr.R.D Kandou didapatkan hanya 22% yang memiliki IMT normal sedangkan yang *underweight* sebanyak 77,8% (17).

Tabel 1 juga menunjukkan sebagian besar pasien juga dalam fase pengobatan intensif yaitu sebanyak 47 orang (58,7%). Pengobatan TB dilakukan dalam enam bulan dan meliputi dua tahap yang terdiri dari tahap intensif selama dua bulan dan tahap lanjutan selama empat bulan. Pengobatan wajibnya adalah pemberian OAT yang diberikan dalam bentuk kombinasi beberapa obat, dalam jumlah cukup dan dosis tepat sesuai dengan kategori pengobatan. Sekitar 15% pasien tidak dapat menyelesaikan pengobatan karena efek samping yang terkait dengan OAT. Hepatotoksisitas adalah salah satu efek samping paling umum yang menyebabkan penghentian pengobatan dengan isoniazid, rifampisin, dan pirazinamid (4). Selain itu, dilaporkan pula bahwa setelah satu bulan

pengobatan OAT, transaminase dan bilirubinase meningkat setelah dua dan empat bulan, dan nilai tertinggi muncul pada bulan kedua (7).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien yang mengonsumsi obat selain OAT terdapat 23 orang, lebih sedikit dibandingkan yang tidak mengonsumsi obat lain yaitu 57 orang (71,25%) (**Tabel 1**). Agen obat tertentu dapat melukai organ hati jika dikonsumsi dalam dosis berlebih dan terkadang bahkan jika dimasukkan dalam kisaran terapeutik. Obat-obatan sering menyebabkan kerusakan subklinis pada hati yang bermanifestasi peningkatan kadar transaminase. Efek samping OAT terkadang diperkuat oleh beberapa regimen obat. Jadi meskipun isoniazid, rifampisin dan pirazinamid masing-masing berpotensi hepatotoksik, namun apabila diberikan dalam kombinasi maka efek toksiknya meningkat (18). Penggunaan kombinasi obat, yang disebut polifarmasi, umum digunakan untuk mengobati pasien dengan penyakit kompleks atau kondisi yang menyertai. Namun, konsekuensi utama dari polifarmasi adalah risiko efek samping yang merugikan yang bisa lebih tinggi bagi pasien. Efek samping polifarmasi muncul biasanya karena interaksi obat-obat, dimana aktivitas satu obat dapat berubah, baik atau buruk, jika dikonsumsi dengan obat lain (19).

Selanjutnya, penelitian ini juga menganalisis secara bivariat tentang hubungan faktor-faktor tersebut dengan peningkatan kadar transaminase akibat OAT. Berdasarkan hasil analisis statistik Chi-Square dengan SPSS 24, faktor-faktor antara lain usia lansia, jenis kelamin perempuan, status gizi kurang, lama pengobatan 3-6 bulan dan adanya riwayat penggunaan obat menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik dengan peningkatan kadar transaminase akibat OAT pasien OAT pasien TB paru RST Wijayakusuma Purwokerto ($p<0,05$) (**Tabel 3**).

Usia lanjut berhubungan dengan peningkatan kadar transaminase akibat konsumsi OAT pada pasien TB paru di RST Wijayakusuma Purwokerto ($p=0,000$) (**Tabel 3**). Faktor utama yang mempengaruhi efek samping konsumsi obat adalah usia, utamanya pada golongan lansia dan anak-anak (termasuk neonatus dan bayi).

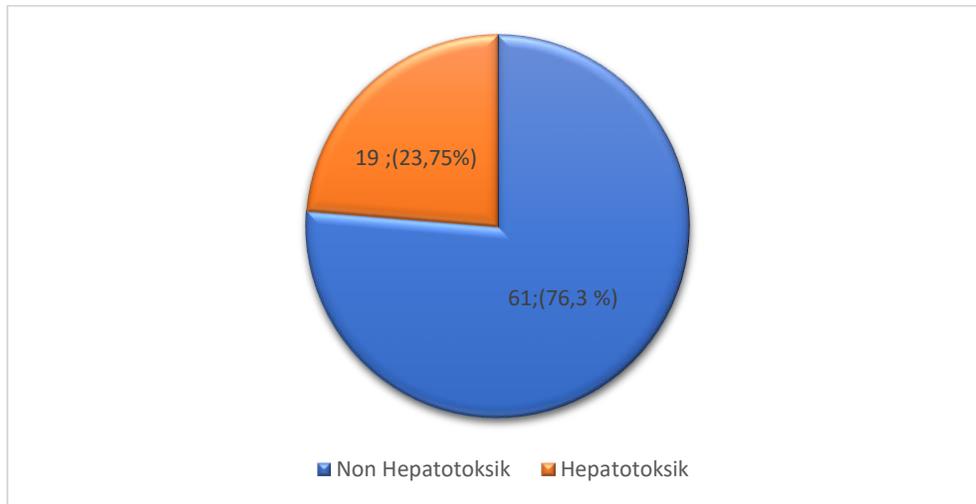
Tabel 3. Analisis Bivariat Hubungan Faktor yang Berhubungan dengan Peningkatan Kadar Transaminase Akibat OAT Pasien TB Paru di RST Wijayakusuma Purwokerto

Faktor Resiko	Kategori	Hepatotoksik akibat OAT						p-value	OR	95% CI
		OAT		Jumlah		F	%			
		Ya	Tidak	F	%					
Usia	18-<60 tahun	4	21,1	48	78,7	52	65	0,000	13,846	3,921-48,899
	≥60 tahun	15	78,9	13	21,3	28	35,0			
Jenis kelamin	Laki-laki	8	42,1	42	68,9	50	62,5	0,035	3,039	1,053-8,771
	Perempuan	11	57,9	19	31,1	30	37,5			
Status gizi	Gizi kurang (<18,5 kg/m ²)	13	68,4	10	16,4	23	28,8	0,000	11,050	3,391-36,004
	Gizi Cukup (≥18,5 kg/m ²)	6	31,6	51	83,6	57	71,3			
Lama pengobatan	1-2 bulan	7	36,8	40	65,6	47	58,8	0,026	3,265	1,118-9,533
	3-6 bulan	12	63,2	21	34,4	33	41,3			
Riwayat pengobatan lain	Pernah	10	52,6	13	21,3	23	28,8	0,008	4,103	1,38-12,193
	Tidak pernah	9	47,4	48	78,7	57	71,3			

Kerentanan pada masa anak-anak terhadap kejadian efek samping obat disebabkan karena tubuh belum berkembang secara sempurna untuk memetabolisme obat. Sebaliknya, pada usia lanjut peningkatan resiko kejadian efek samping obat dipengaruhi oleh beragam faktor diantaranya polifarmasi, penurunan fungsi metabolisme pada hepar serta penurunan fungsi ginjal untuk mengekskresi obat, serta akibat penurunan kadar air dalam tubuh dan peningkatan lemak mengakibatkan obat larut air di dalam tubuh berkonsentrasi tinggi, sedangkan obat larut lemak terakumulasi dalam tubuh (20). Usia lanjut merupakan faktor predisposisi penting untuk hepatotoksik imbas obat yang ditandai dengan peningkatan kadar transaminase. Data dari Islandia menunjukkan bahwa insiden hepatotoksik imbas obat yang relatif lebih tinggi pada populasi lansia dapat dijelaskan oleh peningkatan jumlah obat yang diminum (21). Usia lanjut mungkin rentan terhadap efek samping obat ini karena fungsi hati dapat menurun seiring

bertambahnya usia. Kelompok rentan ini memerlukan pemantauan klinis yang cermat terhadap fungsi hati selama masa pengobatan TB (22). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Wardhana et al tahun 2018 yang menyatakan bahwa hasil analisis regresi logistik multivariat menunjukkan bahwa usia merupakan faktor risiko signifikan hepatotoksitas dengan OR: 1.056, 95% CI 1.0121-1.091 (23).

Jenis kelamin perempuan berhubungan dengan peningkatan kadar transaminase akibat konsumsi OAT pada pasien TB paru di RST Wijayakusuma Purwokerto (p=0,035) (Tabel 3). Faktor utama yang perlu diperhitungkan dalam mengevaluasi respon obat adalah perbedaan pada jenis kelamin. Struktur anatomi dan fungsi fisiologis yang berbeda antara laki laki dan perempuan memberikan perubahan pada farmakokinetik obat, termasuk komposisi tubuh, berat badan, fungsi ginjal, motilitas gastrointestinal, serta metabolisme dalam hepar.



Gambar 1. Prevalensi Hepatotoksik (Peningkatan Kadar Transaminase) Akibat OAT Pasien TB Paru di RST Wijayakusuma Purwokerto

Perempuan cenderung memiliki berat badan lebih rendah dibandingkan dengan laki-laki, komposisi lemak pada perempuan lebih banyak, sedangkan ukuran organ lebih kecil. Aktivitas CYP3A4 juga lebih kuat pada perempuan dan laju filtrasi ginjal menjadi lebih rendah. Hal ini menyebabkan perempuan memiliki efek samping obat yang lebih tinggi dibandingkan laki laki (24). Salah satu faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksik yang ditandai dengan naiknya kadar transaminase yaitu jenis kelamin. Laki laki dan perempuan mungkin memiliki perbedaan dalam kerentanan terhadap hepatotoksik yang disebabkan oleh pengobatan yang berbeda. Misalnya, perempuan lebih rentan terhadap cedera hati yang terkait dengan halotan, flukloksasilin, isoniazid, nitrofurantoin, klorpromazin, atau eritromisin, sedangkan laki laki memiliki peningkatan risiko cedera hati akibat azathioprine (25). Perempuan dewasa empat kali lipat lebih rentan terhadap hepatotoksik akibat obat dibandingkan laki-laki, karena aktivitas tinggi CYP3A pada perempuan. Enzim ini mengoksidasi isoniazid beracun hidrazin, yang merupakan hasil dari isoniazid hidrolisis menjadi N-hidroksi asetil hidrazin sebelum didehidrasi lebih lanjut untuk menghasilkan asetil diazine. Asetil-diazin dapat terdegradasi menjadi metabolit beracun atau ion asetil onium, ketena, radikal asetil yang berikatan secara kovalen makromolekul hepatic, menyebabkan kerusakan hepatoseluler (26). Hasil penelitian yang dilakukan oleh I Gede

Juliarta menunjukkan hasil yang berbeda dimana jumlah sampel 71 pasien, mendapati bahwa prevalensi hepatotoksisitas sebesar 16 pasien (22,5%) dengan mayoritas jenis kelamin laki-laki 9 pasien (56,25%). Hal ini mungkin disebabkan karena jumlah sampel pasien TB yang didominasi oleh laki laki sehingga mempengaruhi hasilnya (27).

Status gizi kurang berhubungan dengan peningkatan kadar transaminase akibat konsumsi OAT pada pasien TB paru di RST Wijayakusuma Purwokerto ($p=0,000$) (**Tabel 3**). Hal ini mungkin disebabkan oleh berkurangnya cadangan glutathion pada individu dengan IMT yang rendah, yang akan menyebabkan penurunan proses detoksifikasi dan meningkatkan risiko kerusakan sel hati (28). Hasil yang serupa dengan proporsi hepatotoksik akibat OAT pada kelompok dengan status gizi kurang, lebih besar daripada kelompok status gizi cukup, ditandai dengan terdapat hubungan signifikan antara status gizi dengan peningkatan kadar transaminase akibat OAT ($p=0,01$) (13). Ali et al juga melaporkan proporsi pasien yang serupa di mana proporsi *drug induced liver disease* (DILI) akibat OAT pada kelompok gizi kurang lebih besar daripada kelompok gizi cukup dengan uji chi-square yang tidak signifikan ($p>0,05$) (29). Ketiga penelitian ini sesuai dengan teori yang ada menyatakan bahwa pasien dengan IMT yang lebih rendah berisiko mengalami cedera oksidatif akibat menurunnya glutathion yang berperan dalam sistem

kekebalan tubuh, regenerasi sel, aktivitas antioksidan, serta antitoksin (30).

Lama pengobatan pada fase lanjutan (3-6 bulan) berhubungan dengan peningkatan kadar transaminase akibat konsumsi OAT pada pasien TB paru di RST Wijayakusuma Purwokerto ($p=0,026$) (**Tabel 3**). Interval waktu antara pengobatan anti-TB awal dan timbulnya gejala hepatotoksisitas bervariasi antara 3-135 hari dan perkembangan hepatotoksik dapat dimulai selama dua minggu pertama pemberian obat. Dalam kebanyakan kasus, hepatitis terjadi dalam waktu tiga bulan sejak dimulainya pengobatan anti-TB (31). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Lestari dimana menyebutkan bahwa pasien TB paru paling banyak mengalami peningkatan adalah pada fase lanjutan sekitar 4 pasien dari 9 pasien TB (52%) (32). Begitu pula dengan penelitian Praditya yang menemukan fakta bahwa setelah pemberian OAT ke pasien TB paru di Medan di RS Siti Hajar Medan, Sumatera Utara, sebanyak 17 orang (43%) penderita TB paru mengalami peningkatan transaminase, dan paling banyak ditemukan pada minggu keempat sampai minggu keenam (12,33). Namun, hasil penelitian ini menunjukkan hasil yang berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Zara Safira yang menemukan bahwa kejadian hepatotoksik akibat pengobatan OAT terjadi paling banyak pada minggu kedua sampai keempat sampai delapan ditemukan sekitar 15 pasien (42%). Sebanyak 9 pasien (25%) muncul peningkatan enzim transaminase pada minggu ke 2, pada minggu ke 4-8 terdapat 5 pasien (14%) yang mengalami peningkatan, dan 7 pasien (19%) mengalami peningkatan kadar transaminase pada pengonsumsi OAT lebih dari 8 minggu (34).

Adanya riwayat konsumsi obat lain berhubungan dengan peningkatan kadar transaminase akibat konsumsi OAT pada pasien TB paru di RST Wijayakusuma Purwokerto ($p=0,008$) (**Tabel 3**). Peningkatan risiko hepatotoksisitas dari beberapa obat mungkin terjadi akibat polifarmasi. Polifarmasi merupakan pengonsumsi lima macam obat atau lebih secara bersama sama setiap harinya. Paling sering disalahgunakan sebagai terapi untuk masalah kesehatan pada pasien lansia (usia >60 tahun). Peningkatan jumlah pemberian resep obat kepada pasien geriatri diakibatkan oleh riwayat

penyakit kronik (19). Obat-obatan tertentu dapat memodifikasi potensi hepatotoksik obat lain dengan induksi enzim dan mengarah pada pembentukan metabolit reaktif. Contoh penginduksi CYP adalah rifampisin, fenitoin, isoniazid, merokok, dan etanol. Beberapa jalur metabolisme dan detoksifikasi obat dapat meningkatkan risiko hepatotoksisitas dari obat lain. Dalam metaanalisis studi hepatotoksisitas dari isoniazid dan rifampisin, kejadian cedera hati secara signifikan lebih besar di antara pasien yang menerima kombinasi obat ini daripada mereka yang mengonsumsi pengobatan tunggal. Rifampisin, yang dapat menginduksi enzim mikrosom, tampaknya meningkatkan risiko cedera hati akibat isoniazid dalam frekuensi dan latensi. Pirazinamide dilaporkan meningkatkan hepatotoksisitas isoniazid (25).

Dari beberapa faktor resiko di atas, kekuatan hubungan faktor resiko terbesar adalah usia dan status gizi ($p\text{ value}<0,005$). Usia menjadi faktor resiko yang paling dominan dilihat dari nilai OR-nya, yang artinya pasien TB yang berusia ≥ 60 tahun memiliki risiko 8,815 kali lebih tinggi untuk mengalami peningkatan enzim transaminase daripada pasien TB berusia <60 tahun. Hasil yang serupa juga didapatkan dari penelitian sebelumnya oleh Chalasani et al (2010) bahwa risiko peningkatan kadar transaminase dari isoniazid meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia. Dalam sebuah penelitian besar pada pasien di klinik TB Amerika Serikat, kejadian peningkatan kadar transaminase isoniazid terdapat sebanyak 4,4% pasien usia 25-34 tahun, dan meningkat menjadi 20,83% pasien berusia 50 tahun ke atas. Alasan usia mempengaruhi fenotipe peningkatan kadar transaminase akibat obat masih idiopatik, namun beberapa penelitian menyebutkan bahwa usia yang lebih tua dapat mempengaruhi pembersihan substrat CYP3A tertentu. Mekanisme ini dicapai dengan menghasilkan lebih banyak metabolit reaktif atau memiliki respons imun yang meningkat terhadap metabolit ini (25). Teori menyebutkan bahwa pada lansia atau geriatri ke atas terjadi proses penuaan yang sifatnya menyeluruh meliputi penurunan dari fungsi biosel, jaringan, organ, yang sifatnya berubah ubah secara bertahap akumulasi progresif dan intrinsik.

Tabel 4. Analisis Multivariat Hubungan Faktor yang Berhubungan dengan Peningkatan Kadar Transaminase Akibat OAT Pasien TB Paru di RST Wijayakusuma Purwokerto

Variabel	p-value	OR	95% CI
Usia	0,002*	8,815	2,294 - 33,863
Status Gizi	0,005*	6,478	1,754 - 23,922
Jenis Kelamin	0,076	3,484	0,878 - 13,823
Riwayat pengobatan lain	0,269	2,272	0,530 - 9,746
Lama Pengobatan	0,412	1,881	0,415 - 8,522

Terjadinya perubahan pada berbagai organ di dalam tubuh akibat dari proses penuaan pada berbagai sistem tubuh seperti sistem genitouria, sistem imunologi, sistem serebrovaskular, sistem saraf pusat, sistem gastrointestinal dan lain sebagainya. Hal tersebut menyebabkan mekanisme perjalanan dan efek samping obat juga secara signifikan mengalami perubahan (19). Teori lain yang memperkuat hasil penelitian ini menunjukkan bahwa seiring bertambahnya usia, fungsi hati menurun seiring bertambahnya usia, sehingga risiko toksisitas hati semakin tinggi. Studi lain juga menunjukkan bahwa karena penurunan tingkat pembersihan obat dimetabolisme oleh enzim CYP450, usia mempengaruhi toksisitas hati pasien TB paru dan perunahan aliran darah hepar dan juga ukuran hepar (12).

Faktor status gizi juga memberikan kekuatan hubungan faktor resiko yang besar yang ditunjukkan dengan OR=6,478 (**Tabel 4**). Pasien TB yang mempunyai status gizi kurang akan mengakibatkan resiko mengalami peningkatan 6,478 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang mempunyai status gizi cukup dan juga sebaliknya. Status gizi merupakan hasil kombinasi dari keseimbangan antara nutrisi yang dicerna dari makanan dan kebutuhan nutrisi yang sangat dibutuhkan dalam proses metabolisme tubuh. Kebutuhan asupan zat gizi berbeda pada setiap individu, beberapa faktor yang mempengaruhinya antara lain usia, jenis kelamin, aktivitas tubuh dalam sehari, berat badan (35). Gizi kurang dikaitkan dengan insiden hepatotoksik yang tinggi dan dianggap sebagai salah satu dari faktor-faktor yang berkontribusi pada insiden hepatotoksik tinggi karena asupan nutrisi yang tidak memadai dapat mengganggu keutuhan metabolisme hati dan detoksifikasi OAT

(4). Pada penderita gizi kurang, simpanan glutation yang habis membuat seseorang rentan terhadap cedera oksidatif. Kondisi hepar pasien yang kekurangan gizi memetabolisme obat dengan lebih lambat. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di India, pasien TB paru dengan status malnutrisi mengalami peningkatan hingga mencapai tiga kali lipat lebih tinggi daripada pasien dengan gizi cukup (36). Kondisi gizi kurang menyebabkan stres oksidatif meningkat, dan status gizi yang buruk secara mencolok berhubungan dengan disfungsi imun (37). Perlemakan hati juga telah ditemukan pada hewan dan manusia yang kekurangan gizi, dengan kemungkinan terkait dengan stres oksidatif dan disfungsi mitokondria. Alasan tersebut menyebabkan malnutrisi mendapat perhatian khusus pada populasi lansia dengan TB (38). Dalam penelitian yang dibuat oleh Vycke Yunivita menunjukkan persamaan pada simpulannya yaitu bahwa dari total 86 rekam medis, diperoleh di antaranya 24 menderita peningkatan kadar transaminase, terutama terjadi pada pasien dengan malnutrisi sebanyak 11 orang (46%) (26).

Kesimpulan

Prevalensi kejadian hepatotoksik (peningkatan kadar transaminase) akibat OAT pasien TB paru di RST Wijayakusuma Purwokerto adalah 23,7% (19 dari 80 pasien). Faktor yang paling berhubungan peningkatan kadar transaminase akibat konsumsi OAT pada pasien TB paru di RST Wijayakusuma Purwokerto adalah usia (OR=8,815) diikuti oleh status gizi (OR=6,478).

Referensi

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/755/2019 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran tata Laksana Tuberkulosis. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2019 p. 1-9.
2. Gubernur Jawa Tengah. Rencana Aksi Daerah Penanggulangan Tuberkulosis Provinsi Jawa Tengah Tahun 2018-2023. Peraturan Gubernur Jawa Tengah 2018.
3. Firdayanti. Fusvita, Angriani. Umar A. Gambaran Kadar Bilirubin Total pada Penderita Tuberkulosis Paru dengan Terapi Obat Anti Tuberkulosis (Oat) di Puskesmas Poasia Kota Kendari. *J Kesehat Vokasional*. 2019;4(3):118.
4. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):37-49.
5. Annisa, R. Fauzi ZF. Perbedaan Kadar SGPT pada Pasien Tuberkulosis Paru Sebelum dan Sesudah Fase Intensif di Poliklinik Paru RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. *J Kesehat Vokasional*. 2019;2:1-10.
6. Edalo AS, Ali AAE, Haj Eltayeb OEE, Khalil YM, Ma Y. Evaluation of the effect of antituberculous drugs on the liver and renal functions' tests in a sudanese cohort. *Asian J Pharm Clin Res*. 2012;5(SUPPL.1):61-3.
7. Luthariana L, Karjadi T, Hasan I, Rumende C. Faktor Risiko Terjadinya Hepatotoksisitas Imbas Obat Antituberkulosis pada Pasien HIV / AIDS. *J Penyakit Dalam Indones*. 2017;4(1):23-8.
8. Vallow H. Treatment of Tuberculosis. Vol. 2, World Health Organization. 2010.
9. Soedarsono S, Riadi ARW. Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury. *J Respirasi*. 2020;6(2):49.
10. Pranata J, Mariadi I, Somayana G. Prevalensi dan Gambaran Umum Drug-Induced Liver Injury Akibat Obat Anti Tuberkulosis pada Pasien Tuberkulosis RSUP Sanglah Denpasar Periode Agustus 2016 - Juli 2017. *J Med Udayana*. 2019;8(9).
11. Prabowo RDR. Hubungan antara Peran Pengawas Minum Obat (PMO) dengan Kepatuhan Kunjungan Berobat pada Pasien Tuberculosis Paru (TB Paru) di Puskesmas Nogosari Boyolali. Univ Muhamadiyah Surakarta [Internet]. 2014;1-12. Available from: eprints.ums.ac.id/38799/23/02. Naskah Publikasi.pdf
12. Clarasanti I, Wongkar MCP, Waleleng BJ. Gambaran enzim transaminase pada pasien tuberkulosis paru yang diterapi dengan obat-obat anti tuberkulosis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *e-CliniC*. 2016;4(1):1-6.
13. Sun Q, Zhang Q, Gu J, Sun W, Wang P, Bai C, et al. Prevalence , risk factors , management , and treatment outcomes of first-line antituberculous drug-induced liver injury: a prospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;
14. Chandrasekaran P, Saravanan N, Bethunaickan R, Tripathy S. Malnutrition: Modulator of immune responses in tuberculosis. *Front Immunol*. 2017;8(OCT):1-8.
15. Karim MR, Rahman MA, Mamun SAA, Alam MA, Akhter S. What cannot be measured cannot be done; risk factors for childhood tuberculosis: A case control study. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2012;38(1):27-32.
16. Yuniar I, Lestari SD. Hubungan Status Gizi dan Pendapatan terhadap Kejadian Tuberkulosis Paru. *J Perawat Indones*. 2017;1(1):18-25.
17. Patiung F, Wongkar MCP, Mandang V. Hubungan Status Gizi Dengan Cd4 Pada Pasien Tb Paru. *e-CliniC*. 2014;2(2).
18. Pandit A, Sachdeva T, Bafna P. Drug-induced hepatotoxicity: A review. *J Appl Pharm Sci*. 2012;2(5):233-43.
19. Zulkarnaini A, Martini RD. Gambaran Polifarmasi Pasien Geriatri Dibeberapa Poliklinik RSUP Dr. M. Djamil Padang. *J Kesehat Andalas*. 2019;8 (Supleme(1S)):1-6.
20. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J*. 2014;22(2):83-94.
21. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley K V., Loomba R, et al. Vitamin e and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):134-43.
22. Abbasi MA hma., Ahmed N, Suleman A, Zaman H, Tariq S, Anwar SA bba., et al. Common risk factors

- for the development of anti tuberculosis treatment induced hepatotoxicity. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26(3):384–8.
23. Wardhana MF, Milanda T, Sumiwi SA. Assessment of Risk Factors of Hepatotoxicity among Tuberculosis Patients. *Pharmacol Clin Pharm Res*. 2018;3(1):10–5.
 24. Jeong I, Song J, Yoon H Il, Lee C-T, Lee J-H. Drug Induced Hepatotoxicity of Antituberculosis Drugs and Their Serum Levels. *J Korean Med Sci*. 2015;30:167–72.
 25. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG clinical guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950–66.
 26. Yunivita V, Iqbal M, Suardi AU. Antituberculosis Drug-induced Hepatotoxicity in Pediatric Tuberculosis. *Althea Med J*. 2019;6(3):154–60.
 27. Juliarta IG, Mulyantari NK, Yasa I wayan PS. Gambaran hepatotoksitas (ALT / AST) penggunaan obat antituberkulosis lini pertama dalam pengobatan pasien tuberkulosis paru rawat inap di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2014. *E-Jurnal Med*. 2018;7(10):1–10.
 28. Almunirah G, Dewi M, Dharmmika S. Hubungan antara Karakteristik Pasien Tuberkulosis Paru dengan Kelainan Fungsi Hati sebagai Efek Samping Pengobatan Tuberkulosis di BBKPM Bandung pada Tahun 2015-2016. In: *Prosiding Pendidikan Dokter*. 2017. p. 268–74.
 29. Hassen Ali A, Belachew T, Yami A, Ayen WY. Anti-Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity among TB/HIV Co-Infected Patients at Jimma University Hospital, Ethiopia: Nested Case-Control Study. *PLoS One*. 2013;8(5):1–8.
 30. Ngouleun W, Biapa Nya PC, Pieme AC, Telefo PB. Risk assessment of hepatotoxicity among tuberculosis and human immunodeficiency virus/AIDS-coinfected patients under tuberculosis treatment. *Int J Mycobacteriology*. 2016;5(4):482–8.
 31. Babaik A, Arda H, Bakirci N, Agca S, Oruc K, Kiziltas Ş, et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks*. 2012;60(2):136–44.
 32. Lestari RH, Uwan WB, Raharjo W. Gambaran Kadar Enzim Transaminase Pada Pasien Tuberkulosis Yang Mendapat Terapi Obat Anti Tuberkulosis Di Unit Pengobatan Penyakit Paru-Paru Provinsi Kalimantan Barat. *J Mhs PSPD FK Univ Tanjungpura*. 2019;5(1):2–11.
 33. Handriyati D. Pengaruh Pemberian Obat Anti Tuberkulosis terhadap Kadar Enzim Transaminase pada pasien Tuberkulosis Paru di RSUD Kabupaten Karanganyar tahun 2018 [Internet]. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional; 2020. Available from: <http://librepo.stikesnas.ac.id/488/2/KTI.pdf>
 34. Shafira Z, Sudarwati S, Alam A. Profil Pasien Tuberkulosis Anak dengan Anti-tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Sari Pediatr*. 2018;19(5):290.
 35. Par'i H, Wiyono S, Harjatmo T. *Penilaian Status Gizi*. 1st ed. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
 36. Kewalramani MS, Vaishnao LS, Jaiswal KM, Dudhgaonkar S, Khemlal Mahule S, Bhagwat Raghute L. Evaluation of Hepatotoxicity of Anti-Tuberculosis Regimens: A Prospective Study in Tribal Population of Central India. *J Young Pharm*. 2020;12(2):153–7.
 37. Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune Dysfunction as a Cause and Consequence of Malnutrition. *Trends Immunol*. 2016;37(6):386–98.
 38. Tsai J, Ferrell LD, Tan V, Yeh MM, Sarkar M, Francisco S, et al. *HHS Public Access. Mod Pathol*. 2017;30(6):834–42.