

Identifikasi Kejadian Hepatotoksik pada Pasien Tuberkulosis dengan Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie

Tiara Ardiani^{1*}, Rizki Nur Azmi²

^{1,2}Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur, Samarinda, Indonesia.

*Kontak Email: tiaraardiani19@gmail.com

Diterima:17/07/21

Revisi:20/08/21

Diterbitkan: 29/12/21

Abstrak

Tujuan studi:Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kejadian hepatotoksisitas pada pasien tuberkulosis yang menggunakan obat anti tuberkulosis.

Metodologi:Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif responsif dengan menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien tuberkulosis rawat inap di RSUD Abdul Wahab Sjahranie dari tahun 2018 sampai dengan tahun 2020.Data dianalisis menggunakan SPSS.

Hasil:Dalam penelitian ini, 81 sampel dengan hepatotoksisitas 43,2% dan 56,8% tanpa hepatotoksisitas, 18,5% dengan hepatotoksisitas ringan, 23,5% dengan hepatotoksisitas sedang, 0% dengan hepatotoksisitas berat dan 1,2% dengan hepatotoksisitas sangat berat. Gejala hepatotoksisitas dengan mual 16%, muntah 13,6%, demam 11,1%, tidak memiliki gejala 12,3%, fatigue 9,9% dan nyeri perut 3,7%. Kesimpulan dari penelitian ini adalah 43,2% sampel mengalami hepatotoksisitas, secara umum sampel mengalami hepatotoksisitas sedang dan umumnya gejala hepatotoksik seperti mual.

Manfaat:Dapat menjadi gambaran bagi pembaca mengenai kejadian hepatotoksik pada pasien tuberkulosis dengan penggunaan obat anti tuberkulosis dan dapat menjadi pertimbangan klinis penggunaan obat anti tuberkulosis.

Abstract

Purpose of study:The purpose of this study was to determine the incidence of hepatotoxicity in TB patients taking anticoagulant drugs.

Methodology:This study is a pivotal descriptive study at Abdulwahab Saharani General Hospital using secondary data in the form of T-patient medical records from 2018 to 2020. Data analyzed by SPSS.

Results:The samples in this study were 81 samples of which 43.2% had hepatotoxicity and 56.8% had no hepatotoxicity, 18.5% had mild hepatotoxicity, 23.5% had moderate hepatotoxicity, 0% had severe hepatotoxicity and 1, 2% with very severe hepatotoxicity and samples with clinical symptoms of hepatotoxicity in the form of 16% nausea, 13.6% vomiting, 11.1% fever, 12.3% no symptoms, 9.9% fatigue, and abdominal pain 3,7%. The conclusion in this study is that 43.2% of samples experienced hepatotoxicity, most samples had moderate hepatotoxicity and the majority had hepatotoxic symptoms in the form of nausea.

Applications:It can serve as an illustration to readers of the onset of hepatotoxicity in TB patients using antituberculosis drugs and can be a clinical consideration on the use of antituberculous drugs.

Kata kunci: Tuberkulosis, Obat Anti Tuberkulosis, Hepatotoksik

1. PENDAHULUAN

TB disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang biasanya menyerang paru-paru, tetapi dapat juga menyerang organ lain seperti ginjal, limpa, dan otak (CDC, 2016). Pada tahun 2015 terjadinya peningkatan jumlah kasus TB yang ditemukan di Indonesia jika dibandingkan semua kasus TB yang ditemukan pada tahun 2014 yaitu sebesar 330.910 kasus dan 324.539 kasus pada tahun 2014 (Rusmini *et al.*, 2018). Pada tahun 2016, 10,4 juta kasus tuberkulosis dilaporkan di seluruh dunia (8,8 hingga 12 juta IC), setara dengan 120 per 100.000 penduduk. Lima negara dengan angka kejadian tertinggi adalah India, Indonesia, Cina, Filipina dan Pakistan. Insiden TB secara keseluruhan pada tahun 2016 diperkirakan 45% di Asia Tenggara, termasuk Indonesia dan 25% di Afrika (WHO, 2017). Pada tahun 2017, jumlah kasus TB di Indonesia adalah 254 per 100.000 penduduk atau 25,40/ 1.000.000 penduduk (Kemenkes RI, 2018). Penyebab utama meningkatnya beban masalah TB antara lain adalah kemiskinan pada berbagai kelompok masyarakat seperti pada negara-negara yang sedang berkembang, perubahan demografi, dampak pandemi HIV, dan kegagalan program TB selama itu

diakibatkan oleh tidak memadainya komitmen politik dan pendanaan, organisasi pelayanan TB, tatalaksana kasus, salah persepsi terhadap manfaat dan efektifitas BCG (Ditjen PPM & PL Depkes, 2016).

Pengobatan untuk tuberkulosis biasanya diberikan dengan obat yang dikenal sebagai OAT, yang meliputi rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol (Adriani, 2013). Isoniazid, rifampisin, dan prarazinamid adalah obat-obat yang bersifat hepatotoksik, jadi harus berhati-hati saat mengobati tuberkulosis (Dey, 2013). Hepatotoksisitas yang diinduksi dalam OAT mengakibatkan efek pada hati yang mengalami kerusakan secara meluas dan permanen jika tidak dideteksi secara dini (Kumar, 2014). Hepatotoksik adalah keadaan dimana sel hati mengalami kerusakan karena zat-zat kimia yang bersifat toksik (Juliarta *et al.*, 2018). Hepatotoksisitas imbas obat adalah kerusakan hepar yang disebabkan karena pajanan terhadap obat atau agen non-infeksius (Loho *et al.*, 2014). Hepatotoksisitas imbas obat adalah komplikasi potensial yang hampir selalu ada pada setiap pemberian terapi obat-obatan. Hal ini terjadi karena hati berperan sebagai pusat metabolisme dari semua obat dan zat-zat asing yang masuk ke tubuh (Bayupurnama, 2014).

1.1 Mekanisme Hepatotoksik

Mekanisme hepatotoksik berawal dari metabolisme obat yang terjadi di hati. Hati adalah tempat metabolisme utama zat asing di dalam tubuh. Obat dikonsumsi secara oral lalu diabsorpsi, beberapa zat tersebut akan mengalami metabolisme dan hasilnya akan di edarkan melalui aliran darah ke bagian lainnya untuk dikeluarkan (Boyer *et al.*, 2012). Peningkatan aktivitas enzim merubah bentuk obat menjadi metabolit reaktif, melalui fase 1 yaitu terlibatnya *enzim cytochrome P450* dalam oksidasi, reduksi atau hidrolisis sehingga tubuh akan berusaha mendetoksifikasi dengan menurunkan aktivitas enzim melalui konjugasi glukuronidasi, sulfasi, asetilasi, atau glutation, yang disebut juga sebagai fase 2, kemudian dilanjutkan pada fase 3 yaitu desposisi obat ke sirkulasi atau ke getah empedu. Pada peningkatan metabolit reaktif dapat menyebabkan kerusakan sel (Ramappa, 2013). Mekanisme hepatotoksik sampai terjadinya kerusakan sel, dapat dibagi menjadi akibat dari toksin dan secara idiosinkratik (berkaitan dengan masing-masing individu, seperti akibat reaksi hipersensitifitas, dan lain-lain) (Lewis & Kleiner, 2012).

Penanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari aspartate amino transaminase/ glutamate oxaloacetate transaminase (AST/SGOT) yang disekresikan secara paralel dengan alanine amino transferase/glutamate pyruvate transaminase (ALT/ SGPT) yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar (Delita Prihatni *et al.*, 2005).

World Health Organization mengklasifikasikan hepatotoksik menjadi 4 gradasi. Grade I ditandai dengan peningkatan ALT < 2,5 x batas atas normal, grade II ALT 2,5 - 5 x batas atas normal, grade III ALT 10 x dan grade IV bila ALT > 10 x batas atas normal (WHO, 2010). Sedangkan menurut Zeleke *et al.*, (2020) hepatotoksik dikelompokkan menjadi hepatotoksisitas ringan peningkatan ALT/AST kurang dari 3 x ULN, hepatotoksisitas sedang peningkatan ALT/AST dari 3-5 x ULN, hepatotoksisitas berat peningkatan ALT/AST dari 5-10 x ULN dan hepatotoksisitas yang sangat parah dengan ALT/AST di atas 10 x ULN.

1.2 Obat Anti Tuberkulosis yang dapat Menyebabkan Hepatotoksik

Adapun mekanisme obat anti tuberkulosis yang dapat menyebabkan hepatotoksik diantaranya :

Isoniazid dimana Isoniazid mampu menghambat sintesis asam mikolat *Mycobacterium tuberculosis* (MTb), merupakan komponen penting pada dinding sel MTb yang dapat menentukan kesintasan bakteri. Metabolisme utama dari isoniazid terjadi di hati melalui peran sistem enzim *N-asetiltransferase* (NAT), dimana dapat memindahkan gugus asetil dari asetil-CoA ke gugus nitrogen dari substrat arylamin dan mampu mengubah isoniazid menjadi asetilisoniazid yang selanjutnya akan mengalami hidrolasi membentuk asam isonikotinat dan monoasetilhidrazin. Asam isonikotinat kemudian dikonjugasi oleh glisin dan dieksresikan keluar tubuh. Sedangkan monoasetil-hidrazin akan melewati salah satu dari 3 jalur metabolisme membentuk baik diasetil-hidrazin, hidrazon, ataupun produk teroksidasi. Dua senyawa pertama mampu dieksresikan keluar, namun produk teroksidasi bersifat reaktif elektrofilik, dimana dapat berikatan secara kovalen dengan hepatosit. Selanjutnya terbentuk makromolekul antigenik yang menstimulasi respon imun yang akan merusak kompleks metabolit-protein. Proses ini kemungkinan merupakan salah satu mekanisme hepatotoksisitas yang terjadi akibat pengobatan dengan isoniazid (Sarkar *et al.*, 2016). Defisiensi enzim NAT berhubungan dengan hepatotoksisitas isoniazid. Polimorfisme genetik diperkirakan mempengaruhi sintesis dan metabolisme enzim ini dimana membagi individu menjadi fenotip asetilator lambat, intermediet, dan cepat (Wang *et al.*, 2016). Proses asetilasi cepat dapat menurunkan pembentukan metabolit yang bersifat toksik. Pada fenotip asetilator lambat didapatkan konsentrasi isoniazid dan asetilisoniazid yang lebih tinggi (Metushi *et al.*, 2016). Pada kelompok ini isoniazid dapat mengalami hidrolisis menjadi hidrazin dimana dapat menyebabkan kerusakan sel hati ireversibel. Rifampin juga dapat menginduksi proses hidrolisis isoniazid menjadi hidrazin dan hal ini menjelaskan potensi toksisitas yang lebih tinggi jika kedua obat dikombinasi (Sarkar *et al.*, 2016).

Pirazinamid memiliki efek hepatotoksik yang tergantung pada dosis pemberian. Enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme Pirazinamid adalah deamidase mikrosomal dan xantin oksidase. Di hati pirazinamid dimetabolisme menjadi asam pirazinoat (POA) oleh enzim deamidase mikrosomal. Selanjutnya POA diubah menjadi asam hidroksipirazinoat / hydroxypyrazinoic acid (5-OH-POA) oleh xantin oksidase (Sarkar *et al.*, 2016). Pirazinamid masuk ke bagian intrasel bakteri secara difusi pasif dan diubah menjadi POA oleh enzim pirazinamidase bakteri. Molekul POA kemudian berdifusi pasif ke ekstrasel dan jika pH lingkungan bersifat asam, maka sebagian kecil dari POA akan berubah menjadi HPOA dan kembali masuk ke intrasel MTb. Akumulasi molekul HPOA menyebabkan asidifikasi lingkungan intrasel, inhibisi enzim-enzim vital bakteri, dan sintesis protein serta RNA (Zhang *et al.*, 2013). Sebuah studi hewan percobaan oleh Shih *et*

al, (2013) menunjukkan metabolit POA dan 5-OH-POA lebih bersifat toksik terhadap sel-sel HepG2. Selain itu didapatkan hubungan antara peningkatan rasio metabolit 5-OH-POA dan POA dengan kejadian cedera hati. Hal ini mendukung bahwa metabolit tersebut adalah penyebab utama hepatotoksitas yang disebabkan pemberian Pirazinamid (Shih *et al.*, 2013).

Rifampisin memiliki kemampuan mengikat enzim DNA *dependent RNA polymerase* bakteri sehingga dapat menghambat transkripsi DNA menjadi RNA dan menghambat sintesis protein (Wright GD, 2012). Metabolisme utama rifampisin di hati melalui peranan enzim-enzim mikrosomal untuk mengubahnya ke bentuk yang terdeasetilasi (*deacetylated-RIF*) (Sarkar *et al.*, 2016). Mekanisme hepatotoksitas rifampisin belum diketahui secara jelas karena biasanya rifampisin selalu dikombinasikan. Studi pada hewan percobaan menunjukkan kerusakan hati yang diinduksi rifampisin berhubungan dengan stres oksidatif terhadap mitokondria, apoptosis sel hati, akumulasi lipid intrahepatik, dan kolestasis. Kebanyakan toksisitas hati muncul saat pemberian rifampisin dan isoniazid secara bersamaan. Hal ini karena rifampisin dapat menginduksi reaksi hidrolisis isoniazid membentuk senyawa hidrazin yang bersifat hepatotoksik (Kim JH *et al.*, 2017).

Untuk mengetahui ada tidaknya kerusakan hati, dengan melihat enzim hati yang dapat digolongkan hepatotoksik menurut AASLD bila serum alanine aminotransferase/pyrid-glutamine transaminase lebih dari tiga kali lipat dari kenaikan ULN dan total bilirubin meningkat lebih dari 2 kali ULN (Maria, 2014).

Sampai saat ini, insiden hepatotoksik yang disebabkan oleh obat anti tuberkulosis masih belum dapat ditentukan, hal ini disebabkan oleh banyak perbedaan dalam rejimen oabat anti tuberkulosis, kondisi diagnosis, populasi penelitian dan faktor resiko penelitian, angka insiden hepatotoksik sangat bervariasi yang dapat di perlihatak pada penelitian yang dilakukan Govindan (2011), Akibat terjadinya hepatotoksitas yang diinduksi OAT, terjadi peningkatan SGOT menjadi 32,5% dan peningkatan SGPT menjadi 21,5%, dan derajat hepatotoksitas diklasifikasikan menjadi derajat ringan, sedang dan berat. Selain itu berdasarkan penelitian yang dilakukan (Juliarta *et al.*, 2018) memperoleh kejadian hepatotoksik akibat OAT 22,5% yang mana rata-rata pasien mengalami derajat ringan dan penelitian yang dilakukan (Vitarani, 2010) kejadian hepatotoksik sebesar 38,2% dan paling banyak pasien mengalami derajat ringan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kejadian hepatotoksitas pada pasien tuberkulosis yang menggunakan obat anti tuberkulosis serta hasil penelitian ini diharapkan dapat menggambarkan kejadian hepatotoksitas pada pasien tuberkulosis yang menggunakan obat antituberkulosis dan dapat menjadi pertimbangan klinis dalam penggunaan obat anti tuberkulosis pada pasien TB.

2. METODOLOGI

Penelitian ini merupakan penelitian dengan menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien TB yang dirawat di RS Abdulwahab Saharan. Analisis deskriptif ini dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat variasi independen dengan satu atau lebih variabel dan untuk memperoleh bukti dengan variabel lain tanpa membandingkan variabel tersebut (Sugiyono, 2017). Sedangkan pendekatan retrospektif adalah studi yang mengkaji masa lalu (Chandra, 2008), Artinya akan dikumpulkan data dari rekam medis pasien TB RS Abdul Wahab Sjahranie periode 2018-2020. Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari sampai Februari 2021 dengan menggunakan rekam medis dari RS Abdul Wahab Sjahranie. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien TB yang dirawat di RS Abdul Wahab Sjahranie. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini dari data rekam medis pasien TB yang dirawat inap di RS Abdul Wahab Sjahranie yang memenuhi kriteria inklusi. Pasien yang dipilih untuk penelitian ini adalah pasien berusia 18-60 tahun yang mendapatkan obat anti tuberkulosis sedangkan kriteria eksklusi ialah pasien dengan penyakit berat yang sedang menjalani kemoterapi. Penelitian ini telah lolos kaji etik RSUD Abdul Wahab Sjahranie No: 278/KEPK-AWS/II/2021. Analisis yang digunakan yaitu *Descriptive Statistic Frequencies* dengan SPSS.

3. HASIL DAN DISKUSI

HASIL

Karakteristik Pasien TB

Tabel 1 : Karakteristik umum pasien TB

Karakteristik	TB (N = 81)
Jenis Kelamin	
Laki-Laki	49 (60,5%)
Perempuan	32 (39,5%)
Usia	
Mean ± sd	43,74±16,099
Jenis TB	
Paru	53 (65,4%)
Ekstra Paru	24 (29,6%)
Disseminated	4 (4,9%)
Merokok	
Ya	11 (13,6%)
Tidak	70 (86,4%)

Konsumsi Alkohol	
Ya	3 (3,7%)
Tidak	78 (96,3%)
Terapi TB	
Katagori 1	62 (76,5%)
Katagori 2	13 (16%)
TB resisten	6 (7,4%)
Penyakit Penyerta	
DM	5 (6,2%)
Tidak DM	76 (93,8%)
SGOT	
Mean ± sd	80,21±84,642
SGPT	
Mean ± sd	79,02±110,320

Berdasarkan tabel 1, karakteristik umum penderita tuberkulosis menurut jenis kelamin, terdapat persentase yang cukup besar antara penderita laki-laki dan perempuan, 49 (60,5%) laki-laki dan 32 perempuan (39,5%). Pada kelompok umur rata-rata mencapai $43,74 \pm 16,099$. Pada jenis TB ada tiga katagori yaitu TB paru, ekstra paru dan disseminated dimana kebanyakan lebih mengenal TB paru dan ekstra paru namun sangat jarang diketahui tentang disseminad. Disseminated adalah ketika seseorang mengalami lebih dari satu jenis TB contohnya dimana seseorang mengalami TB paru dan ekstra paru secara bersamaan atau dalam waktu yang sama dari penelitian ini jenis TB yang paling umum terjadi di yaitu paru-paru dengan 65,4%, kemudian di ekstra paru dengan 29,6% dan terendah dengan Disseminated hanya 4,9%, Perokok yang merokok adalah 13,6% dan 86,4% tidak merokok. Pasien yang minum alkohol 3,7% dan yang tidak minum alkohol 96,3%. Dalam penelitian ini terdapat terapi TB yang dibagi menjadi 3 yaitu regimen katagori I, regimen katagori II dan Regimen TB resisten. Pada regimen katagori I pasien pada penelitian ini mendapatkan obat Isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol, pada regimen katagori II pasien pada penelitian ini mendapatkan obat Isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, dan streptomisin, sedangkan pada regimen TB resisten pasien mendapatkan obat anti tuberkulosis dengan tambahan levofloxacin, sikloserin, atau etionamid. Dimana terapi TB yang biasanya diterima pasien di Kategori 1 adalah 76,5%, Kategori 2 sebesar 16% dan resistensi TB adalah 7,4%. Sebanyak 93,8% pasien tuberkulosis tidak memiliki penyakit penyerta DM dan 6,2% memiliki penyakit penyerta DM. Indikator SGOT memberikan rata-rata $80,21 \pm 84,642$ dan SGPT rata-rata $79,02 \pm 110,320$.

Gambaran Hepatotoksik Pada Pasien TB

Tabel 2 : Derajat Keparahan Hepatotoksik

Derajat Hepatotoksik	TB (N= 81) n (%)
Tidak Hepatotoksik	46 (56,8%)
Ringan (< 3x ULN SGOT/SGPT)	15 (18,5%)
Sedang (3-5x ULN SGOT/SGPT)	19 (23,5%)
Berat (5-10x ULN SGOT/SGPT)	0 (0%)
Sangat Berat >10 ULN SGOT/SGPT)	1 (1,2%)

Berdasarkan tabel 2, memperlihatkan derajat hepatotoksik dimana derajat hepatotoksik dapat ditentukan dengan melihat hasil pemeriksaan SGPT dan SGOT yang melebihi batas atas normal dapat dikatakan ringan jika peningkatan kurang dari 3 x batas atas normal, sedang jika mengalami peningkatan 3-5 x batas atas normal, dikatakan berat jika peningkatan 5-10 x batas atas normal dan dapat dikatakan sangat berat jika kenaikan lebih dari 10 x batas atas normal. Dimana pada penelitian ini pasien yang tidak mengalami hepatotoksik sebesar 56,8%, hepatotoksi ringan sebesar 18,5%, hepatotoksik sedang 23,5%, berat 0% dan sangat berat 1,2%.

Tabel 3 : Gejala klinis Hepatotoksik

Gejala Klinis Hepatotoksik	TB (N= 35) n (%)
Mual	(16%)
Muntah	(13,6%)
Nyeri Perut	(3,7%)
Demam	(11,1%)
Fatigue	(9,9%)
Tidak memiliki gejala	(12,3%)

Berdasarkan Tabel 3, memperlihatkan dari 35 sampel yang mengalami hepatotoksik dilakukan analisis gejala klinis hepatotoksik pada sampel yang mana sangat penting untuk di lakukan karena dapat menegakan diagnosis, adapun gejala klinis hepatotoksik yang dialami sampel yaitu berupa mual sebesar 16%, muntah 13,6%, nyeri perut 3,7%, demam 11,1%, fatigue 9,9%, dan tidak memiliki gejala 12,3%.

DISKUSI

Dari hasil penelitian ini, jumlah pasien tuberkulosis yang dirawat di RS Abdul Wahab Sjahranie tahun 2018-2020 secara umum 49 laki-laki (60,5%) dan 32 perempuan (39,5%). Penelitian (Govindan, 2011) yang menerima hasil, pria lebih mungkin menderita tuberkulosis daripada wanita. penelitian (Abbara *et al.*, 2017) hasil yang diperoleh umumnya pasien tuberkulosis adalah laki-laki (53,3%). Laki-laki paling rentan terkena TBC karena berhubungan dengan merokok, maka daya tahan tubuh akan melemah. Bukan hanya itu karena pria tidak peduli dengan kesehatannya, tetapi juga karena kebiasaan sehari-hari mereka di luar rumah meningkatkan risiko tertular Mycobacterium tuberculosis, bakteri yang dibawa oleh pasien TB lainnya (Yulvia, 2014).

Berdasarkan usia hasil penelitian ini menunjukkan rata-rata $43,74 \pm 16,099$. Hal ini sesuai dengan penelitian (Ismail, 2016) menunjukkan bahwa tuberkulosis adalah penyakit yang dapat menyerang orang dari segala usia. Namun, lansia dan usia produktif yang lebih mungkin terkena TB karena tingkat aktivitas dan kebiasaan kerja di luar, yang lebih mungkin terinfeksi virus TB dari pasien TB lain.

Hasil data jenis TB menunjukkan bahwa kejadian pada paru adalah 65,4%, kejadian ekstra paru hingga 29,6%, dan kejadian paling sedikit pada disseminated hanya 4,9%. Ini selaras dengan penelitian (Mustikawati, 2011) dimana tuberkulosis paru lebih banyak terjadi pada penderita tuberkulosis ekstra paru karena faktor genetik dan lingkungan.

Penelitian yang di lakukan (Nurhana, 2010) Mengenai faktor yang berhubungan dengan timbulnya penyakit tuberkulosis, tertulis bahwa faktor tersebut berhubungan dengan kebiasaan merokok dan timbulnya penyakit tuberkulosis. Hal ini berdampak negatif tidak hanya bagi perokok, tetapi juga dapat merugikan orang lainnya yang berada di sekitarnya (Aliman, 2011). Namun pada penelitian ini mayoritas pasien tidak merokok, 70 (86,4%) dan perokok 11 (13,6%) yang artinya lebih banyak pasien tidak merokok hal ini dapat terjadi karena pasien merupakan perokok pasif. Jadi pasien yang minum alkohol sebanyak 3 orang (3,7%) dan yang tidak minum alkohol sebanyak 78 orang (96,3%). Hal ini sejalan dengan penelitian (Erick, 2012) menekankan bahwa konsumsi alkohol bukan merupakan faktor risiko utama untuk tuberkulosis. Data yang diperoleh dari pengobatan tuberkulosis menunjukkan bahwa sebagian besar pasien adalah pasien dengan pengobatan Kategori I sebanyak 62 orang (76,5%) yang mana kemungkinan pasien merupakan pasien baru menerima obat anti tuberkulosis. Pasien yang termasuk dalam golongan katagori I merupakan pasien TB paru atau pun ekstra paru yang memiliki hasil BTA positif atau negatif serta rontgen positif atau negatif (Ismail, 2016).

Berdasarkan komorbiditas tersebut, sebagian besar pasien tuberkulosis tidak memiliki komorbiditas DM pada 76 orang (93,8%) dimana dalam katagori penyakit penyerta tidak DM ini pasien memiliki penyakit penyerta berupa anemia, gangguan pencernaan, dan malnutrisi. Menurut penelitian (Vitarani, 2010) penyakit penyerta yang berupa DM ditemukan sebagai penyakit primer dan penyakit sekunder berupa asma dan ISPA.

Dari hasil penelitian (Dyah, 2013) Kadar SGOT setelah pengobatan OAT mencapai nilai rerata $58,6 \pm 128,68964$ mg/dL pada pasien tuberkulosis, sedangkan kadar SGPT setelah pemberian OAT rerata $80,84 \pm 229,59221$ mg/dL. Peningkatan enzim hati Aspartat aminotransferase (SGPT) / Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) juga dianggap sebagai indikator kerusakan hati dimana SGOT dan SGPT berhubungan dengan parenkim sel hati, perbedaannya SGPT ditemukan lebih banyak di hati (secara klinis jumlah konsentrasi rendah diabaikan dan ditemukan di ginjal, jantung, dan otot rangka), sedangkan SGOT ditemukan dalam hati, jantung (otot jantung), otot rangka, ginjal, otak, dan sel-sel darah merah, selain itu juga dikarenakan hati menggunakan enzim ini untuk metabolisme asam amino dan membuat protein, ketika sel-sel hati rusak atau mati, Enzim SGOT dan SGPT bocor ke aliran darah sehingga menyebabkan kadar SGOT dan SGPT meningkat didalam darah, oleh karena itu SGPT merupakan indikator yang lebih spesifik pada peradangan hati daripada SGOT (Reza & Rachmawati, 2017). Dalam penelitian ini, SGOT rata-rata $80,21 \pm 84,642$ dan SGPT rata-rata $79,02 \pm 110,320$. Hal ini dapat terjadi karena perbedaan jumlah sampel seperti usia, jenis kelamin, hormon, diet, kehamilan, pengobatan, dan kondisi pasien dapat mempengaruhi hasil studi. Faktor inang memainkan peran penting dalam hasil penelitian yang berbeda karena setiap orang memiliki sensitivitas yang berbeda dengan OAT dan dengan demikian menambahkan enzim transaminase yang muncul dalam heterogenitas sampel secara keseluruhan (Chen, 2015).

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Juliarta, 2018) diperoleh hasil prevalensi 71 sampel yang mana didapatkan kejadian hepatotoksitas 22,5%. (Vitarani, 2010) juga diperoleh dari 55 sampel pasien menunjukan bahwa kejadian hepatotoksik 38,2 % dan penelitian yang dilakukan (Molla *et al.*, 2021) dari 216 sampel, kejadian hepatotoksitas pada pasien tuberkulosis adalah 7,9%. Dalam penelitian ini, 43,2% pasien mengalami hepatotoksitas dan 56,8% tidak mengalami hepatotoksitas. Hal ini dapat disebabkan karena jumlah sampel yang berbeda, karena jumlah faktor genetik yang besar masing-masing variasi tersebut dapat melakukan bioaktivasi enzim sitokrom P450 (fase I), reaksi detoksifikasi dengan transferase N-acetyl-2, glutathione S-transferase, uridine diphosphate glucosylate transferase (fase II), Transportasi hati (fase III) dan fisiologis masing-masing akan menyebabkan tingkat risiko yang berbeda dengan hepatotoksitas (Chen, 2015).

Dalam mementukan derajat hepatotoksik pemeriksaan fungsi hati dengan parameter SGOT dan SGPT dimana dapat dikatakan derajat ringan jika peningkatan kurang dari 3 x ULN, hepatotoksitas sedang peningkatan dari 3-5 x ULN,

hepatotoksitas berat peningkatan dari 5-10 x ULN dan hepatotoksitas yang sangat parah dengan di atas 10 x ULN (Zelege et al., 2020). Pada penelitian ini ditentukan derajat hepatotoksitas, kasus umum hepatotoksitas sedang 23,5% dibandingkan dengan hepatotoksitas ringan 18,5%, berat 0% dan sangat berat 1,2%, yang secara umum berarti pasien mengalami peningkatan level SGPT / SGPT mereka sebanyak 3-5 kali peningkatan ULN. Namun hal ini berbeda dengan penelitian (Juliarta, 2018) menemukan dalam penelitiannya bahwa pasien tuberkulosis umumnya mengalami hepatotoksitas ringan. Ini mungkin karena kemungkinan bahwa waktu pemberian yang berbeda dapat menyebabkan kerusakan sel hati yang berbeda, dengan enzim transaminase hati biasanya terdeteksi pada hari kesepuluh (Wondwossen et al., 2016).

Identifikasi gejala klinis adalah salah satu hal yang penting dalam menegakan diagnosis hepatotoksik. Gejala yang spesifik yang menandakan jika seseorang mengalami kerusakan hati yaitu ikterik dan anoreksia teteapi mual, muntah, nyeri perut, demam dan fatigue juga merupakan gejala dari hepatotoksik (Pranata et al., 2019). Dimana berdasarkan penelitian (Vitarani, 2010) Hasilnya didapatkan gejala hepatotoksik berupa mual pada 14,3% pasien, mual dan muntah 4,7% pasien, dan tanpa gambaran gejala klinis 71,4%. (Wondwossen et al., 2016) Gejala hepatotoksik yang diamati adalah penyakit kuning, malaise, sakit perut, mual, dan anoreksia, dan gejala yang paling umum adalah mual dan anoreksia (90% dan 80%), diikuti oleh malaise dan penyakit kuning pada 60% dan 40%. Sedangkan hasil penelitian ini menunjukkan gejala klinis hepatotoksitas yang mana sebagian besar pasien mengalami gejala mual, yaitu sebesar 16%. Perbedaan gejala yang muncul mungkin disebabkan oleh perbedaan fisiologis masing-masing individu, sehingga dapat menimbulkan gejala hepatotoksik yang berbeda.

4. KESIMPULAN

Bercermin dari pemaparan diatas, dapat ditarik kesimpulan bahwa karakteristik dalam penelitian ini berdasarkan jenis kelamin, usia, berat badan, jenis tuberkulosis, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, penyakit penyerta, serta kadar SGOT dan SGPT menunjukkan bahwa mayoritas penderita tuberkulosis adalah laki-laki, rerata umur $43,74 \pm 16,099$, jenis tuberkulosis paru, umumnya tidak merokok atau minum alkohol, penyakit penyerta umumnya adalah pasien tuberkulosis non-DM (anemia, gangguan pencernaan, dan malnutrisi), dan rerata SGOT $80,21 \pm 84,642$, SGPT $79,02 \pm 110,320$. Sedangkan 43,2% sampel menunjukkan hepatotoksitas dan 56,8% sampel tidak menunjukkan hepatotoksitas yang artinya lebih banyak pasien yang tidak mengalami hepatotoksik, dan umumnya sampel hepatotoksik menunjukkan hepatotoksitas sedang dan dengan gejala klinis hepatotoksitas terutama mual

SARAN DAN REKOMENDASI

Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi kejadian hepatotoksik pada pasien tuberkulosis yang menggunakan obat anti tuberkulosis dengan menambahkan variabel seperti durasi penggunaan obat dan parameter fungsi hati selain SGPT dan SGOT contohnya seperti albumin, bilirubin, dan globulin agar hasil yang diperoleh lebih baik lagi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada pembimbing dan pihak RSUD Abdul Wahab Sjahranie yang telah memberikan izin penelitian, serta orang tua, keluarga dan teman-teman yang memberi dukungan dan membantu sehingga terlaksananya penelitian ini. Tidak lupa ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada proyek KDM (Kerjasama Mahasiswa Dosen) Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur (UMKT) atas dukungan penyusunan skripsi dan publikasi mahasiswa.

REFERENSI

- Abbara, A., Chitty, S., Roe, J. K., Ghani, R., Collin, S. M., Ritchie, A., Kon, O. M., Dzvoza, J., Davidson, H., Edwards, T. E., Hateley, C., Routledge, M., Buckley, J., Davidson, R. N., & John, L. (2017). *Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: A retrospective study from a large TB centre in the UK*. BMC Infectious Diseases, 17(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2330-z>
- Adriani, W., Zafriardy, A.F., W. R. (2013). *Gambaran nilai SGOT dan SGPT pasien tuberkulosis paru yang dirawat inap di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2013*. Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Kedokteran, 2(2), 1–11.
- Aliman. (2011). *Jadi benci merokok dengan terapi asmaul husna*. Jogjakarta : Laksana.
- Bayupurnama. (2014). *Hepatotoksitas imbas obat. Dalam Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S (eds). Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid II*. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI.
- Boyer TD, M. M. & S. A. (2012). *Zakim and Boyer's Hepatology A Text Book of Liver Disease* (6th ed). Elsevier saunders.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). (2016). *Tuberculosis*. <https://www.cdc.gov/tb/topic/basics/default.htm> diperoleh pada 30 juni 2021
- Chandra, B. (2008). *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta : EGC.
- Chen R . (2015). Key Factors of Susceptibility to Anti Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity. *Arch Toxicol*, 89(6),

883–897.

- Delita Prihatni, Ida Parwati, Idaningroem Sjahid, C. R. (2005). Efek Hepatotoksik Anti Tuberkulosis Terhadap Kadar Aspartate Aminotransferase Dan Alanine Aminotransferase Serum Penderita Tuberkulosis Paru. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 12(1), 1–5.
- Dey P, Giovany S, A. A. (2013). An Overview on Drug-Induced Hepatotoxicity. *Asian Journal Of Pharmaceutical and Clinical Research*, 6, 1–4.
- Ditjen PPM & PL Depkes. (2016). *Profil Kesehatan Indonesia tahun 2015*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Dyah Nova Ranti Ayuningtyas, A. (2013). *Perbedaan Kadar SGOT-SGPT Sebelum Dan Sesudah Pemberian Obat Antituberkulosis Fase Awal*. Jurnal Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.
- Erick. (2012). *hubungan antara konsumsi alcohol dengan prevalansi tuberkulosis paru pasien Diabetes mellitus tipe 2 di rumah sakit cipto mangkusumo tahun 2010*. Skripsi, Jakarta, Fakultas kedokteran univarsitas indonesia.
- Govindan N. (2011). Angka kejadian hepatotoksisitas pada penderita tuberkulosis paru pengguna obat anti tuberkulosis lini pertama di RSUP Haji Adam Malik tahun 2010. *JOM FK*, 2(2).
- Ismail, A., Handayani, G.A., B. M. (2016). Evaluasi Penggunaan Obat Anti tuberkulosis Pada Pasien TB Paru di Puskesmas Jumpang Baru Makasar tahun 2016. *Jurnal Farmasi Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan UIN Alauddin*, 4(4), 1–12.
- Juliarta, I. G., Mulyantari, N. K., & I wayan Putu Sutirta Yasa. (2018). Gambaran Hepatotoksisitas (ALT / AST) Penggunaan Obat AntiTuberkulosis Lini Pertama Dalam Pengobatan Pasien Tuberkulosis Paru Rawat Inap Di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2014. *E Jurnal Medika*, 7(10).
- Kemendes RI. (2018). Tuberkulosis (TB). Jakarta : infodatin pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI
- Kim JH, Nam WS, Kim SJ, Kwon OK Seung EJ, J. J. (2017). Mechanism Investigation of Rifampicin-Induced Liver Injury Using Comparative Toxicoproteomics in Mice. *Int J Mol Sci*, 18, 1–13.
- Kumar S, Ambree K, Sharma R, S. K. (2014). Anti-tuberculosis drug induce hepatotoxicity: a review. *International Journal of Advance Biotechnology and Research*, 5(3), 423–437.
- Lewis JH & Kleiner DE. (2012). *Hepatic injury due to drugs, herbal compounds, chemicals and toxins, Dalam: MacSween's Pathology of the Liver* Philadelphia : Elsevier.
- Loho IM, H. I. (2014). Drug-induced liver injury – tantangan dalam diagnosis. *Jurnal CKD*, Vol 41(1).
- Maria I L, H. I. (2014). *Drug-induced liver injury – Tantangan dalam diagnosis*. Jakarta : Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Metushi I, Utrecht J, P. E. (2016). Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. *Br J Clin Pharmacol*, 81, 1030–1036.
- Molla, Y., Wubetu, M., & Dessie, B. (2021). Anti-Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity and Associated Factors among Tuberculosis Patients at Selected Hospitals, Ethiopia. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, Volume 13, 1–8. <https://doi.org/10.2147/hmer.s290542>
- Mustikawati DA, S. A. (2011). *Terobosan Menuju Akses Universal Strategi Nasional Pengendalian TB di Indonesia 2010-1014*. Jakarta : Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan.
- Nurhana, Amirudin, R. Abdulah, T. (2010). Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian tuberkulosis paru pada masyarakat di propinsi sulawesi selatan. *Jurnal MKMI*, 6(4).
- Pranata, J. R., Mariadi, I. K., & Somayana, G. (2019). Prevalensi dan Gambaran Umum Drug-Induced Liver Injury Akibat Obat Anti Tuberkulosis pada Pasien Tuberkulosis di RSUP Sanglah Denpasar Periode Agustus 2016 – Juli 2017 Penanganan TB di Indonesia ini obatnya adalah Drug Induced Liver akibat OAT sesuai deng. *Jurnal Medika Udayana*, 8(9).
- Ramappa, Vidyasagar, Aithal, G. P. (2013). Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisme and Management. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 3(1), 37–49.
- Reza, & Rachmawati. (2017). *Perbedaan kadar SGOT dan SGPT antara subyek dengan dan tanpa diabetes mellitus*. 6(2),

158–166.

- Rusmini, H., Nurmalasari, Y., & Ariza, R. (2018). *Perbandingan Status Gizi Tb Luluh Paru Dengan Pasien Tb Tanpa Luluh Paru*. 5, 38–43.
- Sarkar S, Ganguly A, S. H. (2016). Current overview of Anti-tuberculosis Drugs: Metabolism and Toxicities. *Mycobact Dis*, 6, 1–6.
- Shih TY, Pai CY, Yang P, Chang WL Wang NC, Y.-P. O. (2013). A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57, 1685–1690.
- Sugiyono. (2017). *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D*. Bandung : Alfabeta.
- Vitarani Dwi Ananda Nigrum, Arina Megasari, D. H. (2010). Hepatotoksik pada pengobatan Tuberkulosis di RSUD tangerang-indonesia. *Jurnal Ilmu Farmasi*, 7(1).
- Wang P, Pradhan K, Zhong XB, M. X. (2016). Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm Sin B*, 6, 384–392.
- World Health Organization. (2017). *Global Tuberculosis Report 2017*. Geneva: WHO
- World Health Organization. (2010). *Treatment of Extrapulmonary TB and TB in Special Situation*. Geneva: WHO
- Wondwossen Abera, Cheneke, W., & Abebe, G. (2016). Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study. *International Journal of Mycobacteriology*, 5(1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2015.10.002>
- Wright GD. (2012). Back to the future: a new ‘old’ lead for tuberculosis. *EMBO Moi Med*, 4, 1029–1031.
- Yulvia E, Medison I, E. (2014). Profil penderita tuberkulosis paru BTA positif yang ditemukan di BP4 Lubuk Alung periode Januari 2012- Desember 2012. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(2).
- Zeleke, A., Misiker, B., & Yesuf, T. A. (2020). Drug-induced hepatotoxicity among TB/HIV co-infected patients in a referral hospital, Ethiopia. *BMC Research Notes*, 13(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4872-1>
- Zhang Y, Shi W, Zhang W, M. D. (2013). Mechanisms of pyrazinamide action and resistance. *Microbiol Spectr*, 2, 1–12.