

Insidensi dan Karakteristik Hepatotoksisitas Obat Antituberkulosis pada Penderita Tuberkulosis dengan dan tanpa Infeksi HIV

Agung Sumantri,¹ Ali Djumhana,² Rudi Wisaksana,² Rachmat Sumantri²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, ²Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Salah satu penyulit dalam pengobatan tuberkulosis (Tb) adalah hepatotoksisitas obat antituberkulosis (OAT). Pasien Tb dengan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) meningkatkan risiko kejadian hepatotoksisitas OAT. Hal ini menjadi tantangan dalam menghadapi pasien Tb-HIV. Penelitian ini bertujuan mengetahui insidensi dan karakteristik penderita hepatotoksisitas OAT pada Tb dengan dan tanpa infeksi HIV. Penelitian ini adalah penelitian epidemiologi klinik yang bersifat deskriptif observasional. Penelitian dilaksanakan di ruang rawat jalan dan rawat inap RSUP Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung serta ruang rawat jalan RS Bungsu periode Juni–Oktober 2012. Terdapat 120 subjek terdiri atas 18 penderita dengan infeksi HIV dan 102 penderita tanpa infeksi HIV. Mayoritas usia penderita Tb dengan infeksi HIV yaitu ≤ 35 tahun (17/18 penderita), laki-laki (12/18 penderita), indeks massa tubuh $< 18,5$ kg/m² (10/18 penderita), dan Tb paru (16/18 penderita). Penderita Tb dengan infeksi HIV yang mengalami hepatotoksisitas terhadap OAT lebih banyak daripada penderita Tb tanpa infeksi HIV (9/18 vs 19/102 penderita). Insidensi hepatotoksisitas OAT sebesar 23,3%. Hepatotoksisitas OAT pada penderita Tb dengan dan tanpa infeksi HIV terjadi pada 2 minggu pengobatan OAT dengan derajat ringan. Simpulan, insidensi hepatotoksisitas OAT pada penderita Tb dengan infeksi HIV lebih tinggi daripada tanpa infeksi HIV.

Kata kunci: Hepatotoksisitas OAT, HIV, tuberkulosis

Incidence and Characteristics of Hepatotoxicity Anti-tuberculosis Drugs in Tuberculosis Patients with and without HIV Infection

Abstract

Hepatotoxicity is one of the complications in the treatment of tuberculosis (Tb). Tuberculosis patient with HIV infection has higher risk in hepatotoxicity, and this is a clinical obstacle in dealing with Tb-HIV treatment. The aims of this study were to find the incidence and characteristic of anti-tuberculosis hepatotoxicity in tuberculosis patients with and without HIV infection. A descriptive observational study was conducted in outpatient/inpatient RSUP Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung, and outpatient RS Bungsu period June–October 2012. There were 120 Tb patients consisted of 18 patients with HIV and 102 patients without HIV. Most of Tb patients with HIV occurred in age ≤ 35 years (17/18 patients), male (12/18 patients), body mass index < 18.5 kg/m² (10/18 patients), and pulmonal Tb (16/18 patients). Tb patients with HIV had hepatotoxicity more than without HIV (9/18 vs 19/102 patients). The incidence of hepatotoxicity was 23.3%. Hepatotoxicity anti-tuberculosis drugs in Tb patients with and without HIV infection mostly occurred in second week therapy with mild degree. In conclusion, anti-tuberculosis hepatotoxicity is higher in TB patients co-infected with HIV than non-HIV infections.

Key words: Anti-tuberculosis hepatotoxicity, HIV, tuberculosis

Pendahuluan

Tuberkulosis (Tb) merupakan penyakit infeksi yang masih menjadi permasalahan kesehatan di dunia. Indonesia berkontribusi lebih dari 10% dari seluruh kasus TB dunia.¹ Masalah Tb dunia sekarang ini lebih besar daripada sebelumnya, di antaranya disebabkan oleh infeksi *human immunodeficiency virus* atau HIV. Infeksi HIV ini menyebabkan progresivitas penyakit Tb lebih cepat, meningkatkan kemungkinan manifestasi klinis yang sulit seperti misalnya Tb ekstrapulmonal dan *immune reconstitution inflammatory syndrome* atau IRIS, serta juga meningkatkan angka kejadian kegagalan pengobatan Tb.²

Salah satu penyulit dalam pengobatan Tb adalah hepatotoksisitas obat antituberkulosis (OAT). Hepatotoksisitas OAT pada pasien Tb sebagian besar disebabkan oleh karena obat lini pertama dan hal ini tidak hanya menjadi sebuah tantangan serius dalam menghadapi pengobatan serta perawatan Tb, tetapi juga dapat menimbulkan kesulitan dalam memulai pengobatan.³ Regimen pengobatan untuk Tb nasional yang direkomendasikan yakni isoniazid (INH), rifampisin, pirazinamid, etambutol, dan streptomisin. Tiga obat yang disebut pertama bersifat hepatotoksik.⁴

Hepatotoksisitas OAT biasanya dapat terjadi dalam dua bulan pertama masa pengobatan.⁵ Mekanisme terjadinya hepatotoksisitas dibagi dalam 2 (dua) hal, yaitu reaksi intrinsik (dapat diduga) dan reaksi idiosinkrasi (tidak dapat diduga). Hepatotoksisitas OAT umumnya terjadi melalui reaksi idiosinkrasi.^{6,7}

Angka kejadian hepatotoksisitas OAT itu sangat bervariasi. Insidensi di negara sedang berkembang lebih tinggi (8–39%) dibanding dengan negara-negara yang sudah maju (3–4%), dengan penggunaan regimen yang sama. Dari penelitian di India didapatkan angka kejadian hepatotoksisitas OAT sebesar 11,5% (95% IK 9,51–13,51%).⁸ Di negara barat dari penelitian meta-analisis didapatkan risiko hepatotoksisitas OAT sebesar 4,28% (95% IK 3,38–5,28%).⁹ Pasien Tb dengan hepatitis C atau HIV mempunyai risiko hepatotoksisitas terhadap OAT empat sampai lima kali lipat.^{10,11} Pasien dengan infeksi HIV mengubah aktivitas jalur oksidatif. Perubahan jalur oksidatif ini dapat menjelaskan mengapa terjadi peningkatan risiko hepatotoksisitas OAT pada pasien infeksi HIV.⁵

Faktor-faktor risiko hepatotoksisitas OAT yang pernah dilaporkan termasuk usia lanjut, pasien wanita, status nutrisi buruk, konsumsi alkohol yang tinggi, mempunyai dasar penyakit hati, karier hepatitis B, kadar albumin rendah, pemakaian obat yang tidak sesuai aturan, dan asetilator lambat.^{12,13}

Kejadian hepatotoksisitas OAT pada pasien Tb-HIV dinyatakan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien Tb non-HIV di negara barat,¹¹ tetapi sampai saat ini belum terdapat penelitian di Indonesia. Penelitian bertujuan mengetahui insidensi dan juga karakteristik hepatotoksisitas OAT pada penderita Tb dengan dan tanpa infeksi HIV.

Metode

Penelitian merupakan penelitian epidemiologi klinik yang bersifat deskriptif observasional dengan menggunakan data primer pasien baru tuberkulosis dewasa yang akan mendapatkan terapi OAT. Pemilihan subjek penelitian ini dipilih berdasarkan urutan kedatangan pasien di ruang rawat jalan dan rawat inap RSUP Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung, serta ruang rawat jalan RS Bungsu Bandung selama periode penelitian (*consecutive sampling from admissions*). Besar sampel adalah semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien usia ≥ 14 tahun dan dapat diobservasi selama 8 minggu, dan tidak termasuk eksklusi (tes faal hati abnormal pada saat awal pemeriksaan dan pasien dalam keadaan hamil) sejak tanggal 1 Juni 2012 sampai dengan 30 Oktober 2012. Data yang digunakan adalah tinggi badan, berat badan, SGOT dan SGPT pada saat pertama kali datang (data dasar). Setelah pemberian OAT selama 2 minggu penderita datang kembali untuk diperiksa SGPT (kunjungan kedua). Jika terdapat peningkatan SGPT lebih dari 2,5x batas atas normal fungsi hati, maka observasi dihentikan dan jika fungsi hati masih dalam batas normal, maka pemberian OAT dilanjutkan dan pemeriksaan SGPT dilaksanakan kembali yaitu pada minggu ke-4 (kunjungan ke-3) dan ke-8 (kunjungan ke-4). Data tersebut dibagi menjadi dua kelompok, yakni kelompok dengan infeksi HIV dan kelompok tanpa infeksi HIV. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif sehingga akan digunakan parameter frekuensi dan persentase atau ukuran pemusatan dan penyebaran yang akan disajikan dalam bentuk tabel atau gambar.¹⁴

Hasil

Subjek penelitian ini didapatkan 120 orang. Kelompok pertama yaitu pasien tuberkulosis dengan infeksi HIV yang terdiri atas 18 subjek penelitian. Kelompok kedua merupakan pasien tuberkulosis tanpa infeksi HIV yang terdiri atas 102 subjek penelitian. Tabel 1 menunjukkan karakteristik umum subjek penelitian. Insidensi hepatotoksisitas OAT yang terjadi pada semua subjek penelitian sebesar 28 dari 120 subjek (23,3%). Kejadian hepatotoksisitas OAT pada kelompok pasien Tb dengan infeksi HIV lebih besar dibanding dengan kelompok pasien Tb tanpa infeksi HIV.

Tabel 1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Karakteristik	HIV (+) n=18	HIV (-) n=102
Usia (tahun)		
≤35	17	57
>35	1	45
Median (rentang)	31 (25-36)	33 (15-81)
Jenis kelamin		
Laki-laki	12	51
Perempuan	6	51
IMT (kg/m ²)		
<18,5	10	48
>18,5	8	54
Median (rentang)	18,0 (14,0-28,1)	18,7 (12,3-34,0)
Jenis Tb		
Tb paru	16	58
Tb ekstraparu	2	44

Kelompok pasien tuberkulosis dengan infeksi HIV memiliki kecenderungan untuk mengalami hepatotoksisitas lebih besar (9 dari 18 pasien) dibanding dengan kelompok pasien Tb tanpa infeksi HIV (19 dari 102 pasien), data tersebut ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2 Perbedaan Insidensi Hepatotoksisitas OAT

Infeksi HIV	Hepato-toksisitas OAT (+)	Hepato-toksisitas OAT (-)
(+)	9	9
(-)	19	83
Jumlah	28	92

Perbedaan waktu kejadian hepatotoksisitas OAT antara pasien Tb dengan dan tanpa infeksi HIV ditunjukkan pada Tabel 3. Hepatotoksisitas OAT pada pasien tuberkulosis dengan infeksi HIV sebanyak 6 orang terjadi pada 2 minggu pertama dan sebanyak 3 orang terjadi pada minggu 2-4. Hepatotoksisitas OAT pada pasien tanpa infeksi HIV sebanyak 15 orang terjadi pada 2 minggu pertama, sebanyak 1 orang terjadi pada minggu 2-4, dan sebanyak 3 orang pada minggu 4-8.

Tabel 3 Perbedaan Waktu Kejadian Hepatotoksisitas OAT pada Pasien Tuberkulosis dengan dan Tanpa Infeksi HIV

Infeksi HIV	Hepatotoksisitas OAT		
	Minggu 0-2	Minggu 2-4	Minggu 4-8
(+)	6	3	0
(-)	15	1	3

Derajat hepatotoksisitas OAT berdasarkan atas kriteria WHO, yakni derajat 1 (ringan) nilai SGPT <2,5 x batas nilai atas (SGPT 51-125 U/L), derajat 2 (ringan) nilai SGPT 2,5-5 x batas nilai atas (SGPT 126-250 U/L), derajat 3 (sedang) nilai SGPT 5-10 x batas nilai atas (SGPT 251-500 U/L), dan derajat 4 (berat) nilai SGPT >10x batas nilai atas (SGPT 500 U/L). Hasil penelitian menunjukkan bahwa hepatotoksisitas OAT pada pasien Tb dengan infeksi HIV sebanyak 6/9 orang derajat 1, 2/9 orang derajat 2, dan 1/9 derajat 3. Hepatotoksisitas OAT pada pasien tuberkulosis tanpa infeksi HIV sebanyak 12/19 orang derajat 1, 3/19 orang derajat 2, 1/19 orang derajat 3, dan 3/19 orang derajat 4 (Tabel 4).

Tabel 4 Perbedaan Derajat Hepatotoksisitas OAT antara Pasien Tuberkulosis dengan dan tanpa Infeksi HIV berdasarkan Kriteria WHO

Infeksi HIV	Hepatotoksisitas OAT			
	Derajat 1	Derajat 2	Derajat 3	Derajat 4
(+)	6	2	1	0
(-)	12	3	1	3

Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 120 subjek yang dibagi menjadi 2 (dua) kelompok.

Kelompok pertama yaitu pasien tuberkulosis (Tb) dengan infeksi HIV yang terdiri atas 18 subjek penelitian. Kelompok kedua yaitu pasien tuberkulosis tanpa infeksi HIV yang terdiri atas 102 subjek penelitian. Karakteristik umum pada kelompok pertama didapatkan pada laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan wanita usia rata-rata 31 tahun. Indeks massa tubuh (IMT) rata-rata sebesar 18,0. Jenis Tb yang terbanyak adalah Tb paru, sedangkan karakteristik dasar penelitian pada kelompok kedua (tanpa infeksi HIV) didapatkan jumlah laki-laki sama banyak dengan wanita dengan usia rata-rata 33 tahun. Indeks massa tubuh (IMT) rata-rata 18,7. Jenis Tb yang terbanyak adalah Tb paru.

Kedua kelompok subjek penelitian diberikan terapi antituberkulosis (OAT) kategori I yaitu INH, rifampisin, etambutol dan pirazinamid, kemudian diikuti selama fase intensif yakni delapan minggu. Kejadian hepatotoksisitas OAT pada semua subjek penelitian sebanyak 23,3%. Hasil ini sesuai dengan penelitian Tostmann dkk.,⁵ yang menyatakan bahwa angka kejadian hepatotoksisitas OAT sangat bervariasi yaitu 2–28%.

Pada kelompok pasien Tb dengan infeksi HIV, kejadian hepatotoksisitas OAT terjadi pada 9 dari 18 subjek penelitian, sedangkan pada kelompok pasien Tb tanpa infeksi HIV, terjadi pada 19 dari 102 subjek penelitian. Hal ini menunjukkan bahwa infeksi HIV memiliki kecenderungan kejadian hepatotoksisitas lebih besar. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ungo dkk.,¹⁰ menyatakan angka kejadian hepatotoksisitas OAT pada pasien HIV sebesar 27% dibanding dengan pasien non-HIV sebesar 12%. Infeksi HIV meningkatkan risiko hepatotoksisitas OAT hingga empat kali lipat.

Kejadian hepatotoksisitas OAT terbanyak pada 2 (dua) minggu pertama pengobatan. Pada pasien Tb dengan infeksi HIV sebanyak 6 dari 9 orang dan pada pasien Tb tanpa infeksi HIV sebanyak 15 dari 19 orang. Penelitian Tostmann dkk.,⁵ menyatakan bahwa hepatotoksisitas OAT biasanya terjadi pada dua bulan pertama masa pengobatan dan tidak dapat diduga.

Derajat hepatotoksisitas OAT yang terjadi pada kedua kelompok itu paling banyak pada derajat I (ringan). Berbeda dengan penelitian Fernandez-Villar dkk.,¹⁴ dari 471 pasien Tb tanpa infeksi HIV, 56 pasien (11,9%) mengalami hepatotoksisitas OAT. Dari 56 pasien tersebut, 18 pasien (32,14%) dengan derajat ringan, 21 pasien

(37,5%) dengan derajat sedang, dan 17 pasien (30,35%) dengan derajat berat. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh perbedaan ras, genetik, dan faktor-faktor risiko yang memengaruhi individu subjek penelitian. Penelitian deskriptif ini dapat dilanjutkan dengan studi kohort dan jumlah sampel yang memadai untuk melihat faktor-faktor risiko hepatotoksisitas OAT pada pasien Tb dengan infeksi HIV. Peranan asetilator dan glutathion dapat menjadi pertimbangan penelitian selanjutnya pada pasien Tb yang mendapat terapi OAT untuk dihubungkan dengan kejadian hepatotoksisitas OAT.

Simpulan

Sebagai simpulan, insidensi hepatotoksisitas OAT pada kelompok pasien Tb dengan infeksi HIV cenderung lebih besar dibanding dengan kelompok pasien Tb tanpa infeksi HIV.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. WHO report 2011. Geneva Switzerland: Global Tuberculosis Control; 2011.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update; 2009. Report No.:WHO/HTM/TB/2009.426.
3. Kishore P, Palaian S, Paudel R, Mishra P, Prabhu M, Shankar P. Drug induced hepatitis with anti-tubercular chemotherapy: challenges and difficulties in treatment. Kathmandu University Med J. 2007;5:256–60.
4. Program INT. Pedoman Penanggulangan Tuberkulosis Nasional. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2006.
5. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, Lange WCd, Ven AJvd, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. J Gastroenterol Hepatol. 2008;23:192–202.
6. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, dkk. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:935–52.
7. Abdurachman SA. Buku ajar ilmu penyakit hati. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2000.
8. Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. Indian J Med Res.

- 2010;132:81–6.
9. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest*. 1971;99:465–71.
 10. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender ES, Bernstein D, Albanese AP, dkk. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jun;157:1871–76.
 11. Sharma SK, Balamurungan A, Saha PK, Pendey RM, Mehra NK. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factor for development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:916–9.
 12. Shakya R, Rao BS, Shresta B. Evaluation of risk factors for antituberculosis drugs-induced hepatotoxicity in Nepalese population. Nepal: Kathmandu University; 2004.
 13. Dahlan M. Langkah-langkah membuat proposal penelitian bidang kedokteran dan kesehatan. Edisi ke-2. Jakarta: Sagung Seto; 2010.
 14. Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J, Vázquez-Gallardo R, Ulloa F, Leiro V, dkk. The Influence of risk factor on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 Des;8(12):1499–505.