

## **Hubungan antara Karakteristik Pasien Tuberkulosis Paru dengan Kelainan Fungsi Hati sebagai Efek Samping Pengobatan Tuberkulosis di BBKPM Bandung pada Tahun 2015-2016**

**Gina Suroyya Almunirah<sup>1</sup>, Miranti Kania Dewi<sup>2</sup>, Susanti Dharmmika<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Departemen Pendidikan Dokter, Universitas Islam Bandung,

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi, Universitas Islam Bandung,

<sup>3</sup>Departemen Rehab Medik, Universitas Islam Bandung

### **Abstrak**

Tuberkulosis (TB) termasuk penyakit menular yang paling sering menyebabkan morbiditas dan mortalitas. Obat Anti Tuberkulosis (OAT) diberikan sebagai terapi pada penderita TB selama 6 bulan. Pengobatan jangka panjang ini beresiko menimbulkan efek samping hepatotoksik yang menyebabkan kelainan fungsi hati. Banyak faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksitas akibat OAT diantaranya, jenis kelamin, usia dan status gizi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan karakteristik pasien TB paru dengan kelainan fungsi hati sebagai efek samping OAT di BBKPM Bandung pada tahun 2015-2016. Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif observasi analitik menggunakan rancangan *crosssectional* dengan 215 sampel dan analisis statistik menggunakan uji *chi square*. Pada penelitian ini didapatkan bahwa pasien TB paru yang mengalami kelainan fungsi hati paling banyak terjadi pada usia <45 tahun (76,0%), perempuan (56,0%), dan BMI rendah (68,0%). Akan tetapi pada penelitian ini hanya status gizi dan kelainan fungsi hati yang memiliki hubungan bermakna. Hal ini kemungkinan disebabkan karena cadangan glutation akan menurun pada individu dengan BMI rendah, sehingga akan menyebabkan proses detoksifikasi racun menurun dan meningkatkan risiko terjadinya cedera sel hati.

**Kata kunci:** Tuberkulosis paru, hepatotoksitas, kelainan fungsi hati, OAT

### ***The Relationship Between Characteristics of Pulmonary TB Patients with Liver Dysfunction as a Side Effect of Anti Tuberculosis Drug in BBKPM Bandung in 2015-2016***

#### **Abstract**

*Tuberculosis (TB) is one of the most common infectious disease causing morbidity and mortality. Anti Tuberculosis Drug is given as a therapy for 6 months. This treatment have hepatotoxicity effect that causes liver dysfunction. Many factors affect the incidence of hepatotoxicity due to anti tuberculosis drug, such as gender, age, and nutritional status. The purpose of this study was to see the relationship between characteristics of pulmonary TB patients with liver dysfunction as a side effect of anti tuberculosis drug in BBKPM Bandung in 2015-2016. This study was quantitative analytic observation and using cross sectional design with the samples was 215 and statistical analysis using chi square test. The result showed were the most age*

**Korespondensi:** Gina Suroyya Almunirah, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, Jl. Hariang Baga No. 2, Bandung, Jawa Barat, *E-mail:* suroyyagina@gmail.com

group of TB patients is <45 years old (72,0%), female (56,0%), and underweight (68,0%). But in this study only nutrition status and liver dysfunction that has strong association  $p=0,024$  ( $p<0,05$ ). This may be caused by glutation reseves will decrease in someone with underweight, so it will deaccrease the process of toxin detoxsification and increase risk of liver cell injury.

**Keywords:** Anti tuberculosis drug, hepatotoxicity, liver dysfunction, Lung tuberculosis

## Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) termasuk penyakit menular yang paling sering menyebabkan morbiditas dan mortalitas. Pada tahun 2015 insidensi kasus TB di dunia mencapai 10,4 juta. Jumlah terbesar kasus TB terjadi di Asia Tenggara, yaitu sebesar 33 % dari seluruh kasus TB di dunia. Di Indonesia jumlah kasus tertinggi terdapat di provinsi dengan jumlah penduduk yang besar yaitu Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah. WHO menetapkan standar angka keberhasilan pengobatan sebesar 85%. Pada tahun 2014 di Indonesia angka keberhasilan pengobatan TB sebesar 81,3%. Angka ini masih berada di bawah standar yang ditetapkan WHO.<sup>1,2,3</sup>

Pengobatan TB diberikan selama 6 bulan dengan efek samping yang dapat bersifat ringan atau berat. Efek samping berat yang dapat muncul terutama pada pemberian rifampisin, isoniazid, dan pirazinamid adalah kejadian hepatotoksik yang dapat menyebabkan kelainan fungsi hati. Insidensi hepatotoksik akibat OAT berdasarkan penelitian yang dilakukan di Eropa, Asia dan Amerika Serikat terjadi sebanyak 2-28%. Efek samping hepatotoksik ini dapat menurunkan efektivitas terapi TB dan dapat menurunkan kepatuhan pasien, yang pada akhirnya dapat mengganggu pengendalian epidemi kasus TB.<sup>1,3,4</sup>

Hepatotoksik akibat OAT dapat ditandai dengan adanya peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari *Serum Glutamic Oxaloasetic Transaminase* (SGOT) yang disekresikan secara paralel dengan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT). Hepatotoksik akibat OAT dapat terjadi karena hati merupakan pusat metabolisme dari semua OAT. Umumnya kelainan ini terjadi dalam waktu dua bulan pertama masa pengobatan. Sebagian besar hepatotoksik akibat OAT terjadi melalui reaksi idiosinkrasi sehingga setiap individu memiliki kerentanan yang berbeda. Penurunan fungsi hati pada pemberian OAT juga dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor resiko diantaranya usia, jenis kelamin, dan status nutrisi<sup>8,9</sup>

Penelitian karakteristik pasien TB paru terhadap kejadian hepatotoksik sebagai efek samping OAT telah dilakukan oleh Nurazminal Alwi di RSUP Persahabatan Jakarta dan RSPG Cisarua tahun 2013. Hasil penelitian tersebut menunjukkan kejadian hepatotoksik lebih banyak ditemukan pada usia tua (>60 tahun) sebesar 8,8%, pada wanita sebesar 0,5% dan pada pasien dengan status gizi buruk sebesar 21%.<sup>9</sup>

Kebutuhan nutrisi yang cukup menghasilkan suatu kumpulan asam amino tripeptida yang disebut glutation yang berfungsi sebagai detoksifikasi racun. Status gizi yang kurang akan menurunkan kadar glutation dan dapat menjadi salah satu faktor penyebab terjadinya hepatotoksik akibat OAT. Usia tua juga berpengaruh terhadap kejadian hepatotoksik akibat OAT yang disebabkan adanya penurunan proses klirens dalam hepar. Lebih tingginya angka kejadian hepatotoksik akibat OAT pada

perempuan disebabkan karena proses biotransformasi dan reaksi asetilasi pada perempuan yang lebih lambat dibandingkan laki-laki. Reaksi asetilasi adalah salah satu reaksi yang terjadi pada proses metabolisme obat. Salah satu enzim berperan sebagai asetilasi adalah N-asetilase yaitu suatu unsur endogen yang dapat berikatan dengan metabolit obat dan akan merubah metabolit obat menjadi tidak aktif, lebih bersifat polar dan mudah untuk diekskresikan. Pada asetilator lambat, proses inaktivasi metabolit obat juga akan menjadi lebih lambat sehingga aktivitas obat menjadi lebih lama.<sup>10,11,12</sup>

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan karakteristik pasien TB paru dengan kelainan fungsi hati sebagai efek samping OAT di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Bandung. Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat merupakan pusat pelayanan rujukan kesehatan paru masyarakat di kota Bandung.

### Metode

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif observasi analitik dengan menggunakan rancangan *cross-sectional* atau rancangan potong lintang. Data diambil dari catatan rekam medis pasien rawat jalan TB paru dengan usia >14 tahun yang mendapatkan pengobatan kategori 1 di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Bandung untuk menilai hubungan antara karakteristik pasien dengan kelainan fungsi hati sebagai efek samping pengobatan tuberkulosis. Besar sampel ditentukan dengan menggunakan rumus uji dua proporsi dengan jumlah sampel 215, pasien TB paru dengan kelainan fungsi hati sebanyak 25 pasien dan yang normal sebanyak 190 pasien. Analisis deskriptif bivariat bertujuan untuk melihat hubungan karakteristik pasien TB dengan kelainan fungsi hati akibat efek samping OAT. Proses analisis dilakukan dengan uji *chi square*. Penelitian ini dilakukan di BBKPM Bandung dari bulan Maret–Mei 2017, dengan subjek penelitian adalah penderita TB paru di BBKPM Bandung tahun 2015-2016 yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang digunakan adalah usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, serta nilai SGOT dan SGPT yang tercantum dalam rekam medis.

### Hasil

Pada penelitian ini berjumlah 215 sampel penderita TB paru di BBKPM Bandung tahun 2015-2016 yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin dan Body Mass Index pada Penderita TB Paru di BBKPM Bandung Tahun 2015-2016**

Karakteristik Pasien	N	%
<b>Usia</b>		
<45	155	72,1
≥45	60	27,9
<b>Total</b>	<b>215</b>	<b>100,0</b>
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	101	47,0
Perempuan	114	53,0
<b>Total</b>	<b>215</b>	<b>100,0</b>
<b>Body Mass Index (BMI)</b>		
Underweight	92	42,8
Normal	113	52,6
Overweight	10	4,7
<b>Total</b>	<b>215</b>	<b>100,0</b>
<b>Kelainan fungsi hati</b>		
(+)	25	11,6
(-)	190	88,4
<b>Total</b>	<b>215</b>	<b>100,0</b>

Berdasarkan tabel 1 di atas, terlihat bahwa sebagian besar penderita TB paru di BBKPM Bandung tahun 2015-2016 pada penelitian ini berada pada kelompok usia <45 tahun yaitu sebanyak 155 orang (72,1%), perempuan yaitu sebanyak 114 orang (53,0%) dan BMI normal yaitu sebanyak 113 orang (52,6%). Sedangkan pasien TB paru yang mengalami kelainan fungsi hati yaitu sebanyak 25 orang (11,6%).

**Tabel 2. Hubungan antara Usia dengan Kejadian Kelainan Fungsi Hati Penderita TB Paru di BBKPM Bandung Tahun 2015-2016**

Usia (tahun)	Kelainan Hati fungsi		Normal		Total		Nilai P
	n	%	n	%	n	%	
<45	19	76,0	136	71,6	155	72,1	<b>0,821</b>
≥45	6	24,0	54	28,4	60	27,9	
Total	25	100,0	190	100,0	215	100,0	

Berdasarkan tabel 2 terlihat bahwa penderita TB paru di BBKPM Bandung tahun 2015-2016 yang mengalami kelainan fungsi hati paling banyak terdapat pada kelompok usia <45 tahun yaitu sebanyak 19 dari 155 orang (72,1 %).

Hasil uji statistik menggunakan *chi square test* dengan derajat kepercayaan 95% menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara usia dengan kejadian

kelainan fungsi hati pada penderita TB paru di BBKPM Bandung tahun 2015-2016 dengan nilai  $p=0,821$  (nilai  $p>0,05$ ).

**Tabel 3. Hubungan antara Jenis Kelamin dengan Kejadian Kelainan Fungsi Hati Penderita TB Paru di BBKPM Bandung Tahun 2015-2016**

Jenis Kelamin	Kelainan Hati fungsi		Normal		Total		Nilai P
	n	%	n	%	n	%	
Laki-laki	11	44,0	90	47,4	101	47,0	<b>0,917</b>
Perempuan	14	56,0	100	52,6	114	53,0	
Total	24	100,0	190	100,0	215	100,0	

Berdasarkan tabel.3 terlihat bahwa penderita TB paru di BBKPM Bandung tahun 2015-2016 yang mengalami kelainan fungsi hati lebih banyak terjadi pada perempuan yaitu sebanyak 14 dari 114 orang (53,0%).

Hasil uji statistik menggunakan *chi square test* dengan derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan kejadian kelainan fungsi hati pada penderita TB paru di BBKPM Bandung tahun 2015-2016 dengan nilai  $p=0,917$  (nilai  $p>0,05$ )

**Tabel 4. Hubungan antara *Body Mass Index (BMI)* dengan Kejadian Kelainan Fungsi Hati pada Penderita TB Paru di BBKPM Bandung Tahun 2015-2016**

BMI	Kelainan Hati fungsi		Normal		Total		Nilai P
	n	%	n	%	n	%	
<i>Underweight</i>	17	68,0	75	39,5	92	42,7	<b>0,024</b>
<i>Normal</i>	7	28,0	106	55,8	113	52,6	
<i>Overweight</i>	1	4,0	9	4,7	10	4,7	
Total	25	100,0	190	100,0	215	100,0	

Berdasarkan tabel 4 terlihat bahwa penderita TB paru di BBKPM Bandung tahun 2015-2016 yang mengalami kelainan fungsi hati paling banyak terdapat pada kelompok BMI yang rendah yaitu sebanyak 17 dari 25 orang (68,0%).

Hasil uji statistik menggunakan *chi square test* dengan derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara *Body Mass Index (BMI)* dengan kejadian kelainan fungsi hati pada penderita TB paru di BBKPM Bandung tahun 2015-2016 dengan nilai  $p=0,024$  (nilai  $p\leq 0,05$ )

## Pembahasan

Berdasarkan data rekam medis di BBKPM Bandung tahun 2015-2016 di dapatkan bahwa dari 215 pasien TB paru yang berobat golongan usia terbanyak yang mengalami TB paru adalah usia produktif (<45tahun), yaitu sebanyak 155 (72,1%), perempuan yaitu sebanyak 114 orang (53%), BMI normal mendominasi pasien di BBKPM

Bandung yaitu sebanyak 113 orang (52,6%) dan pasien yang mengalami kelainan fungsi hati sebanyak 11,6%.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa kelainan fungsi hati lebih banyak terjadi pada kelompok usia <45 tahun yaitu sebanyak 19 orang (76,0%). Akan tetapi berdasarkan hasil uji statistik menggunakan *chi square test*, didapatkan nilai  $p=0,821$  (nilai  $p>0,05$ ) yang menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara usia dengan kejadian kelainan fungsi hati pada penderita TB paru di BBKPM Bandung tahun 2015-2016. Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Jonathan G. Stine di USA yang menyatakan bahwa usia merupakan faktor resiko terjadinya kelainan fungsi hati.<sup>13</sup> Semakin tua umur pasien, maka akan semakin tinggi kemungkinan terjadinya kelainan fungsi hati. Pada usia tua klirens menurun, interaksi antar obat meningkat, aliran darah ke hati berkurang, dan volume hati menurun.<sup>10,14</sup> Penurunan fungsi hati juga dapat diperberat oleh adanya proses metabolisme OAT dalam jangka waktu yang lama. Perbedaan hasil yang didapatkan pada penelitian ini kemungkinan terjadi akibat bias dari variasi responden dimana jumlah pasien berusia 15-44 tahun (usia produktif) lebih banyak dibandingkan pasien yang berusia  $\geq 45$  tahun (masa awal lansia).

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan pasien TB paru yang mengalami kelainan fungsi hati terbanyak adalah perempuan yaitu sebanyak 14 dari 114 orang (56,0%). Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan Rajani Shakya di kota Nepal tahun 2004 yang menunjukkan bahwa pasien perempuan lebih banyak yang mengalami kelainan fungsi hati dibandingkan laki-laki dengan rasio 1:3.<sup>11</sup> Berdasarkan teori didapatkan bahwa perempuan mengalami biotransformasi dan reaksi asetilasi yang lebih lambat dibandingkan laki-laki. Reaksi asetilasi adalah salah satu reaksi yang terjadi pada proses metabolisme obat. Salah satu enzim yang berperan sebagai asetilasi adalah N-asetilase yaitu suatu unsur endogen yang dapat berikatan dengan metabolit obat dan akan merubah metabolit obat menjadi tidak aktif, lebih bersifat polar dan mudah untuk diekskresikan. Pada asetilator lambat, proses inaktivasi metabolit obat juga akan menjadi lebih lambat sehingga aktivitas obat menjadi lebih lama.<sup>11,12</sup> Akan tetapi berdasarkan hasil uji statistik menggunakan *chi square test* didapatkan nilai  $p=0,917$  (nilai  $p>0,05$ ) menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan kejadian kelainan fungsi hati pada penderita TB paru di BBKPM Bandung tahun 2015-2016. Hal ini kemungkinan disebabkan karena jumlah responden perempuan dan laki-laki hampir seimbang, sehingga perbedaannya tidak terlalu signifikan.

Sebagian besar penderita TB paru dengan kelainan fungsi hati di BBKPM Bandung tahun 2015-2016 memiliki BMI rendah, yaitu sebanyak 17 dari 92 orang (68,0%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Rajani Shakya di kota Nepal dimana pasien TB yang mengalami kelainan fungsi hati terbanyak berada dalam kelompok BMI yang rendah.<sup>11</sup> Hasil uji statistik menggunakan *chi square test* menunjukkan adanya hubungan bermakna antara BMI dengan kejadian kelainan fungsi hati pada penderita TB paru di BBKPM Bandung tahun 2015-2016 dengan nilai  $p=0,024$  (nilai  $p\leq 0,05$ ). Pada individu dengan BMI yang rendah, cadangan glutathion yang berada di hepar umumnya juga rendah, sehingga dapat menurunkan fungsi glutathion sebagai detoksifikasi racun. Hal ini dapat meningkatkan risiko terjadinya cedera pada sel hepar.<sup>9</sup>

## Simpulan

Karakteristik pasien TB paru yang berobat di BBKPM Bandung paling banyak yaitu usia <45 tahun (72,1%), perempuan (53,0%), dan BMI normal (52,6%).

Pasien TB paru yang mengalami kelainan fungsi hati paling banyak terdapat

pada kelompok usia <45 tahun (72,1%), perempuan (56%), dan BMI rendah (68,0%)

Terdapat hubungan antara BMI dengan kelainan fungsi hati pada pasien tuberkulosis yang mendapatkan terapi OAT.

### Daftar Pustaka

1. PDPI. Pedoman Penatalaksanaan TB (Konsensus TB). Perhimpunan Dr Paru Indones [Internet]. 2011;1–55. Available from: <http://klikpdpi.com/konsensus/Xsip/tb.pdf>
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2016;
3. Kementerian Kesehatan. Profil Kesehatan Indonesia 2014 [Internet]. Vol. 51, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015. 40 p. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-indonesia-2014.pdf>
4. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. In 2014. p. 1–148.
5. Sumantri A. Insidensi dan karakteristik hepatotoksik obat antituberkulosis pada penderita tuberkulosis dengan dan tanpa infeksi HIV. *GMHC J Med Heal*. 2015;3:78–82.
6. Alwi Nurazminah. Prevalensi Pasien Tb Paru Yang Mengalami Hepatitis Imbas Oat Dan Faktor Persahabatan Jakarta Dan Rspg Cisarua Pada Tahun 2012. 2013;1–81.
7. Mehta Nilesh. Drug Induce Hepatotoxicity [Internet]. Dec 08. 2016. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview#a1>
8. Sumantri A. Insidensi dan karakteristik hepatotoksik obat antituberkulosis pada penderita tuberkulosis dengan dan tanpa infeksi HIV. *GMHC J Med Heal*. 2015;3:78–82.
9. Alwi Nurazminah. Prevalensi Pasien Tb Paru Yang Mengalami Hepatitis Imbas Oat Dan Faktor Persahabatan Jakarta Dan Rspg Cisarua Pada Tahun 2012. 2013;1–81.
10. Mehta Nilesh. Drug Induce Hepatotoxicity [Internet]. Dec 08. 2016. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/169814-overview#a1>
11. Rajani S, Shrestha B. Incidence of Hepatotoxicity Due to Antitubercular Medicines and Assessment of Risk Factors. 2004;38:1–6
12. Bertram G, Katzung, Susan Masters AT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Basic Clin Pharmacol*. 2009;1407–12.
13. Stine JG, Sateesh P, Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury in the Elderly. 2013;1–8.
14. Rosida A. Pemeriksaan laboratorium penyakit hati. *Berk Kedokt*. 2016;12:123–31.