

EFEK HEPATOTOKSIK ANTI TUBERKULOSIS TERHADAP KADAR ASPARTATE AMINOTRANSFERASE DAN ALANINE AMINOTRANSFERASE SERUM PENDERITA TUBERKULOSIS PARU

Delita Prihatni, Ida Parwati, Idaningroem Sjahid, Coriejati Rita*

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is still a major health problem, especially in the developing countries. The combination of antituberculosis drugs are generally recommended for the treatment of tuberculosis. Van Crevel study in Jakarta found that most (70%) of patients with pulmonary TB who received combined antituberculosis drugs with standard (450 mg) dose rifampicin had very low plasma rifampicin level. Based on this results, TB Research and Clinical Trial Centre Bandung & University Medical Centre Nijmegen, The Netherlands conduct the study which compared clinical outcome between standard and high (600 mg) dose of rifampicin.

Most of antituberculosis drugs currently available are very low in causing acute and chronic toxicities, however we must keep aware of side effect during the treatment. The most serious adverse effect of several drugs is liver damage (drug induced hepatitis) and potentially fatal hepatitis. To detect liver damage earlier aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) serum level were examined during antituberculosis treatment. The aim of this study was to determine AST and ALT serum level at intensif phase of antituberculosis treatment with standard and high dose rifampicin.

The study had been done from August 2003 to September 2004 at Dr Hasan Sadikin Hospital and Balai Pengobatan Penyakit Paru-paru, Bandung. The subjects were divided randomly into 2 groups. The first group consisted of patients with category I antituberculosis drugs with standard dose rifampicin and the second group patients also category I with high dose rifampicin. Aspartate aminotransferase and ALT serum level were examined at week 0 (before treatment), 2nd, 4th, and 8th. This was randomized clinical trial with paralel design study.

Statistical analysis used paired t test to compare the dose effect of rifampicin to AST and ALT serum level changes, t independent test to compared mean difference of AST and ALT serum level changes which is projected by profile analysis. p value < 5%.

The prevalence of the hepatotoxicity were 17.39% of standard dose and 18.17% of high dose rifampicin. The hepatotoxicity were mild and moderate level, and it was already present at 2 weeks of therapy. There were no significant difference of AST and ALT serum level between those two groups.

Conclusion: In this study antituberculosis drugs with high dose rifampicin were safe for TB patients.

Key words: Hepatotoxicity, standard dose rifampicin and high dose rifampicin.

Korespondensi (correspondence): Dr. Ida Parwati dr; SPPK email: pung@bdg.centrin.net

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) sampai saat ini masih merupakan penyebab angka kesakitan yang tinggi di negara berkembang, bahkan di negara maju angka kesakitan TB meningkat kembali seiring dengan meningkatnya *Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome* (HIV/AIDS).^{1,2}

Sebagian besar kasus TB terjadi pada kelompok usia produktif dan sosial ekonomi lemah. Sejak tahun 1995 program Pemberantasan Tuberkulosis Paru telah dilaksanakan dengan strategi *Directly Observed Treatment Shortcourse chemotherapy* (DOTS) yang direkomendasikan oleh *World Health Organization* (WHO) untuk menanggulangi masalah penyakit TB di Indonesia. Obat Anti Tuberkulosis Kategori 1 adalah (2HRZE/4H3R3), Kategori 2 (2HRZES/

HRZE/5H3R3E3), Kategori 3 (2HRZ/4H3R3) dan sisipan (HRZE).³

Peningkatan kembali morbiditas penyakit TB ini, ternyata diikuti oleh peningkatan prevalensi *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) yang resisten terhadap banyak obat atau Multi Drug Resistance Tuberculosis (MDR-TB). Batasan MDR TB menurut *American Thoracic Society* (ATS) adalah strain *M. tuberculosis* yang secara in vitro resisten terhadap isoniazid (INH) dan rifampisin, dengan atau tanpa resisten terhadap obat anti tuberkulosis (OAT) lain.¹ MDR-TB seringkali disebabkan oleh pengawasan pengobatan yang tidak benar.^{1,3}

Hasil penelitian van Crevel (2000) di Jakarta membuktikan bahwa kadar rifampisin plasma penderita TB dalam 2 jam setelah pemberian obat sangat rendah (< 4 mg/l), padahal rentang terapeutik

* Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran UNPAD RS. Hasan Sadikin Bandung

kadar rifampisin plasma adalah 4–8 mg/l, dan ini didapatkan hanya pada 3% penderita. Tidak ada satupun penderita yang mempunyai kadar toksik rifampisin plasma (>20 mg/L).⁷

Penyebab pasti kadar rifampisin yang rendah dalam plasma penderita TB di Indonesia tidak diketahui. Kadar obat dalam plasma yang rendah kemungkinan akibat absorpsi obat terganggu, atau kualitas obat yang digunakan meragukan. Pada mulanya diduga kualitas OAT di Indonesia di bawah standar. Setelah dilakukan penelitian terhadap OAT, ternyata kualitas OAT di Indonesia baik.

Rendahnya kadar obat dalam plasma terutama rifampisin merupakan predisposisi untuk terjadinya kegagalan pengobatan atau kekambuhan, sedangkan kadar obat yang tinggi dalam plasma akan meningkatkan toksisitas obat.⁴

Efek samping obat biasanya ringan, dan efek samping yang berat adalah hepatotoksik. Obat anti TB yang dapat menyebabkan hepatotoksik adalah PZA, INH dan rifampisin. Rifampisin sebagai obat utama TB mempunyai efek hepatotoksik yang paling rendah bila dibandingkan dengan PZA dan INH. Gejala hepatotoksik biasanya menyerupai gejala hepatitis lainnya.

Penanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari *aspartate amino transaminase/glutamate oxaloacetate transaminase* (AST/GOT) yang disekresikan secara paralel dengan *alanine amino transferase/glutamate pyruvate transaminase* (ALT/GPT) yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar.⁵

World Health Organization mengklasifikasikan hepatotoksik menjadi 4 gradasi. *Grade I* ditandai dengan peningkatan ALT $1,25-2,5 \times$ normal, *grade II* ALT meningkat $2,6-5 \times$ normal, *grade III* ALT meningkat $5,1-10 \times$ normal dan *grade IV* bila ALT meningkat $> 10 \times$ normal.^{6,7}

Selain disebabkan *drug induced hepatitis* (DIH) akibat OAT, gangguan hepar pada penderita TB yang ditandai oleh kadar AST & ALT yang meningkat dapat disebabkan oleh TB hepatobilier. Tuberkulosis hepatobilier merupakan penyebaran dari fokal infeksi TB di paru-paru, diperkirakan terjadi hingga 80% penderita TB paru. Tuberkulosis hepatobilier biasanya ditandai oleh kadar AST & ALT serum yang meningkat sebelum diberikan pengobatan tanpa disertai gejala-gejala klinis hepatitis.⁸

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan antara efek kombinasi OAT dengan rifampisin dosis tinggi dan rifampisin dosis standar terhadap peningkatan kadar ALT serum penderita TB paru.

BAHAN DAN METODE

Subjek penelitian adalah penderita TB paru baru BTA positif berusia 15–55 tahun, tidak sedang menderita penyakit hati, mempunyai BB > 33 kg yang berobat ke poliklinik BP4 Bandung dan RS. Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung. Subjek akan dieksklusi dari penelitian bila *drop out* dalam pengobatan. Penelitian dilakukan di Poliklinik BP4, Poliklinik Ilmu Penyakit Dalam RSHS dan pemeriksaan BP dilakukan di Bagian Patologi Klinik RSHS Bandung. Penelitian dilakukan mulai dari April 2003 sampai dengan September 2004. Bahan penelitian adalah 100 μ L serum. Pemeriksaan AST & ALT serum menggunakan Hitachi 902 (Roche Diagnostic) sebelum pengobatan (minggu 0), minggu ke 2, 4 dan 8 (fase intensif). Penelitian ini adalah penelitian klinis yang menggunakan *randomized clinical trial* dengan rancangan paralel (*parallel design*). Analisis Statistik yang digunakan adalah uji *t* berpasangan untuk membandingkan efek dosis terhadap perubahan kadar AST & ALT serum, uji *t* tidak berpasangan digunakan untuk membandingkan perbandingan rata-rata di antara ke-2 dosis rifampisin dan perubahan kadar AST & ALT serum disajikan dalam *profile analysis*. *p* value $< 5\%$.

HASIL

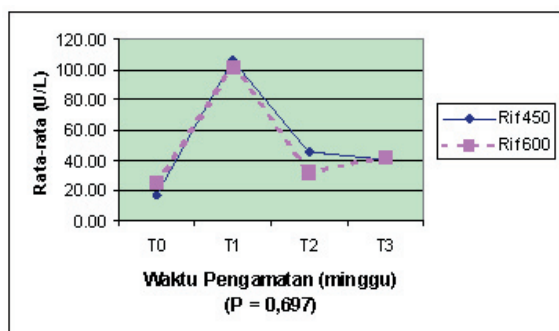
Selama penelitian diperoleh 75 kasus TB paru baru BTA positif yang memenuhi kriteria inklusi. Subjek yang mendapat pengobatan kombinasi OAT dengan rifampisin dosis standar sebanyak 49 penderita dan 26 penderita mendapat pengobatan kombinasi OAT dengan rifampisin dosis tinggi. Penderita putus obat yang mendapat rifampisin dosis standar sebanyak 5 penderita (10%) dan yang mendapat rifampisin dosis tinggi sebanyak 3 penderita (12%). Hasil pemeriksaan (AST & ALT Mg) dipisahkan antara subjek dengan kadar awal normal dan meningkat (Tinggi)

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

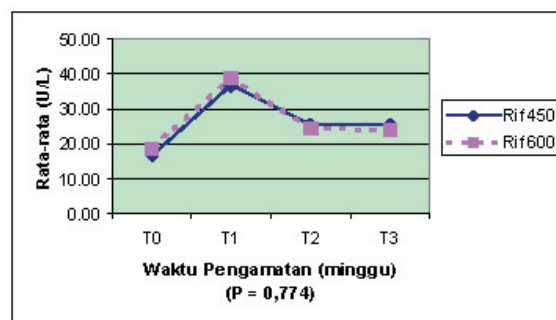
		Rif 450 (%)	Rif 600 (%)
Jenis kelamin	Laki-laki	17 (39)	15 (65)
	Perempuan	27 (61)	8 (35)
IMT	Normal	22 (50)	7 (30,43)
	Rendah	22 (50)	16 (60,57)

Tabel 2. Klasifikasi hepatotoksik menurut WHO

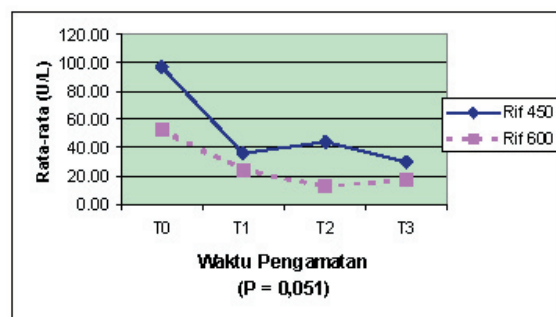
Minggu 0–2	Rif 450 (n = 41)		Rif 600 (n = 17)	
	Jml	%	Jml	%
Grade I	2	4,87	2	17,64
Grade II	1	2,43	1	5,88
Grade III	2	4,87	1	5,88
Grade IV	0	0,00	0	0,00
Minggu 2–4	Rif 450 (n = 41)		Rif 600 (n = 17)	
	Jml	%	Jml	%
Grade I	1	4,87	0	0
Grade II	0	0	0	0
Grade III	0	0	0	0
Grade IV	0	0	0	0
Minggu 4–8	Rif 450 (n = 41)		Rif 600 (n = 17)	
	Jml	%	Jml	%
Grade I	2	4,87	0	0
Grade II	0	0	0	0
Grade III	0	0	0	0
Grade IV	0	0	0	0

**Gambar 1.** Perbandingan kadar ALT serum penderita hepatotoksik

Keterangan: T0 = sebelum terapi T1 = minggu ke 2
 T2 = minggu ke 4 T3 = minggu ke 8

**Gambar 2.** Perbandingan kadar ALT serum subjek penelitian dengan ALT Mg 0 normal

Keterangan: T0 = sebelum terapi T1 = minggu ke 2
 T2 = minggu ke 4 T3 = minggu ke 8

**Gambar 3.** Perbandingan kadar ALT serum subjek penelitian meningkat Mg 0

Keterangan: T0 = sebelum terapi T1 = minggu ke 2
 T2 = minggu ke 4 T3 = minggu ke 8

DISKUSI

Subjek penelitian terdiri dari 2 kelompok yang mempunyai karakteristik tidak jauh berbeda sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk menghilangkan subjektivitas pengelompokan subjek penelitian dilakukan secara acak dengan cara melemparkan koin.

Selama ini dosis pengobatan TB di Indonesia memperhitungkan BB penderita.³ Status nutrisi merupakan salah satu faktor predisposisi untuk terjadinya hepatotoksik. Faktor predisposisi lain yang turut dipertimbangkan dalam penelitian ini adalah usia. Usia yang sangat muda maupun semakin lanjut usia semakin besar kemungkinan untuk terjadi hepatotoksik.⁹

Dari ke-3 OAT yang mempunyai efek samping hepatotoksik, rifampisin merupakan merupakan OAT yang mempunyai efek hepatotoksik paling kecil.^{3,10,17,30} Hal ini yang merupakan pertimbangan untuk meningkatkan dosis rifampisin mengingat semakin meningkatnya kejadian MDR TB.

Dalam mengatasi MDR TB ini van Crevel (2000) mengadakan penelitian di Jakarta. Hasil penelitian ini menyatakan tidak ada satu pun penderita mempunyai kadar toksik rifampisin plasma (>20 mg/l).⁷ Hal ini tidak dapat dijadikan sebagai acuan untuk meningkatkan dosis rifampisin, tetap harus mempertimbangkan efek samping hepatotoksik rifampisin.

Rifampisin 85–90% di metabolisme di hati dan dan metaboli aktifnya diekskresikan melalui urine dan saluran cerna, bekerja secara sinergis dengan INH. Pada penderita dengan kelainan hepar akan ditemukan kadar rifampisin serum yang lebih tinggi. Rifampisin akan menginduksi sistem enzim sitokrom P 450 yang akan terus berlangsung hingga 7–14 hari setelah obat dihentikan. Efek hepatotoksik dipengaruhi oleh dosis yang digunakan, dan proses metabolisme obat dipengaruhi oleh faktor umur, jenis kelamin, lingkungan dalam lambung dan penyakit hepar.¹⁰

Selama ini diduga bahwa penyakit hepatitis tanpa melihat penyebabnya akan memperberat kejadian hepatotoksik penderita yang mendapat pengobatan OAT. Dengan mengacu kepada hal tersebut maka hasil pemeriksaan ALT serum pada minggu ke 0 diklasifikasikan menjadi kelompok penderita dengan ALT awal normal dan meningkat. Pada penelitian ini penderita yang mempunyai ALT serum awal yang meningkat tetap diberikan pengobatan dengan pertimbangan bahwa penyakit tuberkulosis tetap harus diobati. Bila penderita TB mempunyai ALT serum yang meningkat sebelum pengobatan tanpa ada riwayat dan gejala klinik hepatitis pada penderita TB biasanya disebabkan oleh TB hepatobilier.⁽⁸⁾

Penyakit TB biasanya mempunyai fokal infeksi di paru-paru, kemudian secara hematogen akan menyebar ke organ-organ lain seperti tulang, mata, lien ginjal dan lain-lain termasuk hepar.^{22,23} TB menyebar hingga ke hepar pada 2/3 penderita TB pulmonal. Hal ini seiring dengan pendapat dari Purl (1994) bahwa TB pulmonal dapat menyebar hingga ke hepar pada 50–80% penderita.⁸

Subjek penelitian yang mendapat kombinasi OAT dengan rifampisin dosis tinggi mempunyai prevalensi hepatotoksik tidak jauh berbeda bila dibandingkan dengan subjek penelitian yang mendapat kombinasi OAT dengan rifampisin dosis standar. Semua subjek penelitian mendapat kondisi serta kombinasi obat yang sama kecuali dosis rifampisin yang berbeda pada 2 kelompok selama penelitian. Penelitian ini menunjukkan peningkatan ALT serum akibat

kombinasi OAT dengan rifampisin dosis tinggi terjadi dalam waktu yang sama dengan rifampisin dosis standar (minggu ke 2). Hal ini menunjukkan bahwa dalam penelitian rifampisin dosis tinggi dari segi toksisitas tidak berbeda dengan rifampisin dosis standar.

Pada penelitian ini tidak didapatkan pengaruh usia terhadap hepatotoksik karena tidak ada perbedaan yang bermakna prevalensi hepatotoksik antara usia 15–35 tahun dengan usia 36–50 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian Zulkifli Amin (1993) pada penelitian penggunaan kombinasi INH dan rifampisin tidak menemukan pengaruh usia di atas dan di bawah 35 tahun terhadap faal hati yang mendapat OAT.¹¹ IMT yang rendahpun ternyata tidak meningkatkan risiko toksisitas kombinasi OAT dengan rifampisin dosis tinggi terhadap hepar.

Enam puluh dua koma lima persen (62,5%) subjek yang menggunakan Rif 450 dan 100% subjek yang menggunakan Rif 600 mg mengalami hepatotoksik pada minggu ke 2 setelah pengobatan. Berdasarkan klasifikasi WHO, hepatotoksik bersifat ringan sampai sedang, oleh karena itu pengobatan tetap dilanjutkan. Dengan pertimbangan bahwa seperti halnya sel-sel lain dalam tubuh, hepatosit bila mengalami trauma baik yang bersifat fisik maupun kimiawi maka akan segera berupaya melakukan regenerasi. Pada penelitian tindakan partial hepatektomi tikus, masa hepar akan mencapai masa sebelum tindakan dalam kurun waktu 3 minggu.¹²

Trauma pada tingkat sel akan mengakibatkan perubahan yang bersifat irreversibel dalam waktu 20–60 menit pertama. Perubahan irreversibel yang akan berakhir pada kematian sel meliputi kerusakan membran sel, pembengkakan lisosom dan vakuolisasi mitokondria dengan penurunan kapasitas pembentukan ATP. Deplesi ATP dan penurunan sintesis ATP biasanya disebabkan oleh keadaan hipoksia dan trauma kimiawi (toksik). Bila telah terjadi gangguan fungsi mitokondria dan membran sel, maka sel-sel hepatosit akan mengeluarkan enzim-enzim transaminase. Peningkatan enzim-enzim transaminase merupakan penanda dini hepatotoksik.¹²

Berbeda dengan penderita yang mempunyai kadar awal ALT serum normal, semua penderita TB yang mempunyai kadar awal ALT serum meningkat Mg 0 (awal penelitian) yang didiagnosis sebagai TB hepatobilier, setelah mendapat pengobatan OAT ternyata menurun hingga mencapai normal. Hal ini menunjukkan respon pengobatan yang baik terhadap TB hepatobilier.

Pada TB hepatobilier dengan terapi yang adekuat, gejala klinik biasanya membaik, tetapi bila terjadi peningkatan kadar AST & ALT serum, hal ini merupakan petanda bahwa hepatotoksik akibat OAT. Hal ini setelah diklarifikasi dengan biopsi hepar

dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa terjadi progresivitas hepatic TB akibat toksisitas obat.⁸

KESIMPULAN

Bila diperlukan, dosis rifampisin 600 mg dapat diberikan kepada penderita TB tanpa memandang berat badan dan tanpa perlu mengkhawatirkan hepatotoksik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jerant, A.F., Bannon, M., Rittenhouse, S., 2000, Identification and Management of Tuberculosis. American Family Physician, 2667–78.
2. World Health Organization, 1996, WHO global tuberculosis programme-world TB day on March 24. WHO report on the tuberculosis epidemic. Geneva: WHO.
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2002, Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. Cetakan ke 8. DirJen P2M-PL. Departemen Kesehatan Jakarta.
4. Van Crevel, R., Alisjahbana, B., de Lange, 2002, Low plasma concentrations of rifampicin in tuberculosis patients in Indonesia. Dalam van Crevel R. Clinical and pathophysiological studies of tuberculosis.
5. Sherlock, S. & Dooley, J., 2002, Diseases of the Liver and Biliary System. Edisi ke 11. London: Blackwell Publishing
6. World Health Organization, 1979, ART Adverse Drug Reaction terminology. Geneva: WHO Collaborating for Drug International Monitoring.
7. Jasmer, R.M., Saukkonen J.J., Blumberg H.M., 2002. Short-Course Rifampin and Pyrazinamide Company Latent Tuberculosis Infection: A Multicenter Clinical Trial. Annals. of. Int Med, 137: 640–7.
8. Tobias, H., Sherman, A., 2004, Hepatobiliary Tuberculosis. Dalam Rom W.N., Garay, S.M. (penyunting). Tuberculosis, Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 537-48.
9. Weisiger, R.A., 2002, Isoniazid Hepatotoxicity. Emedicine March 19.
10. Vernon, A.A., 2004, Rifamycin Antibiotics, with a Focus on Newer Agents. Dalam Rom, N.W., Garay, M.S. (penyunting). Tuberculosis, Edisi ke 2. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, hlm 759–71.
11. Arsyad, 1996, Evaluasi faal hati pada penderita tuberkulosis paru yang mendapat terapi obat tuberkulosis. Cermin dunia Kedokteran, 110: 15–20.
12. Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., 2005., Cellular Adaptations, Cell Injury, and Cell death. Dalam Pathologic Basis of Disease, Edisi ke 7. Philadelphia: WB Saunders Company, hlm 1–46.