

Prevalensi dan Gambaran Umum *Drug-Induced Liver Injury* Akibat Obat Anti Tuberkulosis pada Pasien Tuberkulosis RSUP Sanglah Denpasar Periode Agustus 2016 – Juli 2017

Jessica Raphaela Pranata¹, I Ketut Mariadi², Gde Somayana²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana ²Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
Email : jessica_pranata@hotmail.com

ABSTRAK

Indonesia merupakan negara dengan prevalensi TB terbanyak kedua di dunia. Pemberian Obat Anti Tuberkulosis (OAT) merupakan standar penanganan Tuberkulosis (TB) di Indonesia. Namun, tidak semua pasien dapat menyelesaikan pengobatan TB dikarenakan efek samping dari OAT. Salah satu efek samping yang berat dari konsumsi OAT sehingga dapat menghentikan pengobatan TB adalah *Drug Induced Liver Injury* (DILI). Penelitian *cross-sectional* analitik ini bertujuan untuk mengkaji prevalensi dan gambaran umum DILI akibat OAT pada pasien TB di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah periode Agustus 2016 – Juli 2017. Sebanyak 120 pasien terdiagnosis TB yang memiliki tes fungsi hati minimal 3 hari setelah konsumsi OAT dan memenuhi kriteria penelitian direkrut sebagai sampel penelitian. Data serum aminotransferase, bilirubin total, jenis kelamin, usia, berat badan, tinggi badan, indeks massa tubuh, dan lokasi TB diperoleh dari rekam medis. DILI akibat OAT ditemukan pada 17 dari 120 (14,17%) pasien dengan rentang awitan DILI pada 7 – 72 hari (median 23 hari) setelah konsumsi OAT. Median usia pasien TB dengan DILI adalah sebesar $37 \pm 13,07$. Proporsi laki-laki yang mengalami DILI lebih besar daripada perempuan dan proporsi DILI akibat OAT lebih besar pada kelompok usia ≤ 35 tahun. Kelompok status gizi kurang lebih banyak yang mengalami DILI akibat OAT daripada kelompok status gizi cukup. Proporsi DILI akibat OAT lebih besar pada kelompok dengan TB ekstraparu dibandingkan kelompok dengan TB paru. Dapat disimpulkan bahwa prevalensi DILI akibat OAT pada pasien TB adalah 14,17%. Jenis kelamin, usia, status gizi, dan lokasi TB tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan DILI akibat OAT pada penelitian ini.

Kata kunci: Tuberkulosis, obat anti tuberkulosis, *Drug Induced Liver Injury*, prevalensi, gambaran umum

ABSTRACT

Indonesia is a country with the second highest prevalence of Tuberculosis (TB) in the world. Anti Tuberculosis (anti-TB) drug is the standard management of TB cases in Indonesia. However, there are patients that are unable to finish anti-TB treatment due to the adverse effect. Drug-Induced Liver Injury (DILI) is one reason that may cause disruption of TB treatment. This cross sectional analytic study aims to investigate the prevalence and characteristics of anti-TB DILI patients in Sanglah Hospital from August 2016 to July 2017. A total of 120 tuberculosis patients that fulfill research's criterias were recruited. The patients must have a minimum of 3 days after anti-TB consumption laboratory result of aminotransferase serum and total bilirubin. Gender, age, body weight, height, Body Mass Index (BMI), and TB location data were collected from medical records. DILI was found in 17 of 120 patients (14.17%) with onset ranged from 7 to 72 days after anti-TB initiation with the median of 23 days. The median age of DILI patients was 37 ± 13.07 . The proportion of male that has DILI is more than that of female. In ≤ 35 years old group, the proportion of those with DILI is higher. The proportion of DILI in the low nutritional status group is higher and those with extrapulmonary TB also has higher proportion of DILI. In conclusion, the prevalence of anti-TB DILI in this study is 14.17%. Gender, age, nutritional status, and TB location were not significantly associated with anti-TB DILI in our study.

Keywords: Tuberculosis, anti tuberculosis drug, Drug-Induced Liver Injury, prevalence, characteristics

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit kronis yang mendunia dan sangat menular dengan angka kematian yang tinggi. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa pada tahun 2014, diperkirakan terdapat 9,6 juta kasus tuberkulosis baru di seluruh dunia. Pada tahun yang sama, sekitar 1,5 juta dari penderita tuberkulosis tersebut meninggal dunia. Indonesia merupakan negara kedua setelah India dengan jumlah kasus baru terbanyak di dunia.^{1,2}

Penanganan TB di Indonesia diatur oleh Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis berupa pemberian kombinasi dari 4 jenis Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dalam kurun waktu minimal 6 bulan. Walaupun pemberian regimen OAT ini tergolong efektif dalam menyembuhkan TB, tidak semua

pasien dapat menyelesaikan pengobatan tersebut dikarenakan efek samping dari OAT.³ Salah satu efek samping dari konsumsi OAT yang dapat menyebabkan pasien

harus menghentikan konsumsinya adalah *Drug Induced Liver Injury* (DILI).⁴

Gangguan fungsi hati atau DILI

akibat OAT merupakan hepatotoksisitas yang terjadi akibat konsumsi OAT.³ Manifestasi dari kerusakan hati ini bervariasi dari peningkatan enzim hati ringan hingga kegagalan fungsi hati fulminan yang dapat menyebabkan kematian.⁵ Kriteria definisi DILI

akibat OAT sesuai dengan *American*

Thoracic Society adalah (i) peningkatan alanin aminotransferase

(ALT) atau *aspartate aminotransferase* (AST) $\geq 5x$ Batas Atas Normal (BAN) tanpa disertai gejala atau (ii) peningkatan ALT atau AST $\geq 3x$ BAN disertai dengan gejala (mual, muntah, nyeri perut kanan atas, anoreksia) atau disertai adanya gejala ikterik.⁴

Hingga saat ini, insiden pasti dari DILI akibat OAT masih belum dapat ditentukan. Hal ini dikarenakan banyaknya perbedaan pada regimen obat OAT yang diberikan, ketentuan diagnosis DILI, populasi studi dan faktor-faktor risiko yang diteliti. Angka kejadian DILI pada pasien yang diberikan OAT bervariasi. Insiden pada negara berkembang berkisar antara 8% - 39%, sedangkan pada negara maju berkisar antara 3%

-4%.^{6,7} Sebuah penelitian di Ethiopia Selatan melaporkan bahwa sebanyak 16 dari 190 (8,4%) pasien TB mengalami DILI akibat OAT, sedangkan menurut penelitian yang dilakukan oleh Govindan di Manado, dilaporkan bahwa sebanyak 21 dari

51 pasien TB mengalami DILI akibat OAT.^{8,9} Hingga saat ini, data mengenai DILI akibat OAT di Indonesia sendiri tidak banyak sehingga prevalensi dan gambaran umum dari DILI akibat OAT pada pasien TB di Indonesia maupun di Denpasar belum dapat dipastikan.

Berbagai faktor risiko dari DILI sendiri sudah banyak dibahas namun,

hasil dari penelitian - penelitian tersebut masih bervariasi. Faktor - faktor tersebut meliputi usia, jenis kelamin, status gizi, riwayat konsumsi alkohol, adanya infeksi penyerta, adanya TB ekstraparu, dan faktor-faktor lainnya.^{4,10,11} Beberapa penelitian menyatakan bahwa usia di atas 60 tahun dan jenis kelamin perempuan merupakan faktor risiko dari DILI akibat OAT.^{11,12} Status gizi dan adanya TB ekstraparu juga diasosiasikan dengan kerentanan terhadap terjadinya DILI akibat OAT pada pasien TB di India.⁸ Adanya infeksi penyerta seperti koinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), baik pada pasien yang belum mendapatkan terapi *Anti Retrovirus* (ARV) maupun yang telah mendapatkan terapi ARV, diestimasikan akan meningkatkan risiko terjadinya DILI akibat OAT sebanyak 4 kali lipat. Infeksi penyerta dari *hepatitis B virus* (HBV) atau *hepatitis C virus* (HCV) juga diperkirakan akan meningkatkan risiko terjadinya DILI akibat OAT. Konsumsi alkohol, faktor genetik dan ras Asia telah dilaporkan menjadi faktor risiko dari DILI akibat OAT.^{11,13-15} Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi, gambaran umum, serta hubungan antara usia, jenis kelamin, status gizi, dan lokasi TB dengan DILI akibat OAT pada pasien TB di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar periode Agustus 2016 - Juli 2017.

BAHAN DAN METODE

Penelitian analitik *cross-sectional* ini dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar dari bulan Januari hingga Desember 2017. Sampel pada penelitian ini diambil dengan metode

consecutive sampling. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis TB, baik TB paru maupun TB ekstraparu yang dikonfirmasi secara bakteriologis atau berdasarkan diagnosis klinis, pasien terdaftar di instalasi rekam medis RSUP Sanglah pada periode Agustus 2016 hingga Juli 2017, memperoleh pengobatan TB berupa OAT kategori 1 atau 2 sesuai dengan pedoman nasional pengendalian TB Indonesia, dan memiliki hasil laboratorium fungsi hati minimal 3 hari setelah konsumsi OAT. Kriteria eksklusi penelitian ini meliputi pasien dengan DILI yang bukan disebabkan oleh OAT, pasien dengan infeksi hepatitis B atau hepatitis C, pasien dengan TB resisten atau *Multiple Drug Resistant* (MDR), pasien dengan usia <18 tahun, pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap.

Pengambilan data dilakukan melalui rekam medis dan kemudian data dikelompokkan sesuai dengan usia, jenis kelamin, status gizi, dan

lokasi tuberkulosis. Hasil laboratorium fungsi hati pasien yang diutamakan sebagai data untuk penelitian adalah hasil laboratorium dalam 2 bulan pertama konsumsi OAT (fase intensif). Jika ada lebih dari 1 hasil tes fungsi hati, maka

hasil yang diambil adalah hasil laboratorium dengan kenaikan serum aminotransferase paling tinggi. Batas atas normal yang digunakan dalam

penelitian disesuaikan dengan laboratorium Patologi Klinik RSUP Sanglah, di mana kadar BAN ALT dan AST pada laki - laki secara berurutan adalah 50 U/L dan 33 U/L, sedangkan untuk perempuan kadar BAN ALT dan AST secara berurutan adalah 27 U/L dan 34 U/L. Data yang telah dikumpulkan kemudian dimasukkan dan diproses dengan menggunakan program SPSS versi 21, lalu dilakukan penghitungan prevalensi dan proporsi distribusi gambaran umum pasien. Uji *chi-square* kemudian dilakukan untuk mencari ada atau tidaknya hubungan antara gambaran umum berupa usia, jenis kelamin, status gizi, dan lokasi tuberkulosis dengan DILI akibat OAT. Hasil uji *chi-square* dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.

HASIL

Selama periode penelitian, ditemukan 291 data pasien terdiagnosis TB, baik TB paru maupun TB ekstraparu pada instalasi rekam medis. Namun, hanya 120 pasien yang memenuhi kriteria penelitian dan 171 pasien lainnya tidak memenuhi kriteria penelitian, terutama dikarenakan tidak lengkapnya data rekam medis.

Berdasarkan hasil penelitian yang diambil dari 120 pasien TB tersebut,

70 pasien diantaranya adalah laki-laki (58,3%) dan 50 pasien lainnya

adalah perempuan (41,7%). Rentang usia pasien berkisar antara 18 - 87 tahun dengan median 41,50 tahun. Kelompok usia 18 - 44 tahun memiliki jumlah tertinggi dengan total 73 orang (60,8%), Distribusi pasien berdasarkan status gizi terbanyak ditemukan pada kelompok status gizinormal (IMT 18,5 - 24,9 kg/m²) dengan jumlah 66 orang (55%). Indeks Massa Tubuh pasien TB memiliki rentang nilai antara 11,68 - 30,67 kg/m² dengan median 19,53. Pasien dengan TB paru memiliki proporsi 74,2% (89 orang), sedangkan pasien dengan TB ekstraparu memiliki proporsi 25,8% (31 orang) (**Tabel 1**)

Prevalensi DILI akibat OAT pada penelitian ini adalah sebesar 14,17%. Sebanyak 17 dari 120 pasien TB mengalami DILI akibat OAT dalam rentang waktu 7 - 72 hari. Berdasarkan data yang ada, sebanyak 10 orang (58,82%) mengalami DILI akibat OAT setelah 2 minggu konsumsi obat, sedangkan 6 orang (35,29%) lainnya mengalami DILI akibat OAT kurang dari 2 minggu konsumsi obat dan pada 1 sampel lagi tidak ditemukan data awitan terjadinya DILI akibat OAT. Median dari awitan terjadinya DILI akibat OAT adalah 23 dengan rerata awitan 27,44 ± 20,82.

Pada penelitian ini ditemukan sebanyak 10 dari 70 sampel laki - laki mengalami DILI akibat OAT (14,3%). Pada jenis kelamin perempuan, DILI akibat OAT ditemukan pada 7 dari 50 pasien

(14%). Pasien kemudian dimasukkan ke dalam 2 kelompok yaitu kelompok dengan usia ≤ 35 tahun dan kelompok usia > 35 tahun. *Cut-off* usia 35 diambil dari pernyataan ATS.⁴ Proporsi sampel yang mengalami DILI akibat OAT pada kelompok usia ≤ 35 tahun adalah sebesar 16,3% (9 dari 71 sampel), sedangkan pada kelompok > 35 tahun adalah sebesar 12,7% (8 dari 49 sampel). Median usia pasien dengan DILI adalah sebesar $37 \pm 13,07$ dan median usia sampel tanpa DILI adalah $43 \pm 14,74$. Status gizi dimasukkan ke dalam 2 kelompok, yaitu kelompok dengan gizi kurang ($IMT < 18,5 \text{ kg/m}^2$) dan kelompok gizi cukup ($IMT \geq 18,5 \text{ kg/m}^2$). *Cut-*

off $IMT 18,5 \text{ kg/m}^2$ diambil dari penelitian lain yang serupa.¹⁶ Proporsi DILI akibat OAT pada kelompok status gizi kurang adalah 17% (8 dari 47 sampel), sedangkan pada kelompok dengan status gizi cukup adalah 12,3% (9 dari 73 sampel). Pada kelompok sampel dengan TB paru, DILI akibat OAT ditemukan pada 12 dari 89 sampel (13,5%) sedangkan DILI akibat OAT pada kelompok TB ekstraparu ditemukan pada 5 dari 31 sampel (16,1%). Hasil distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin, usia, status gizi, dan lokasi TB kemudian dianalisis dengan uji *chi-square* dan menunjukkan hasil tidak signifikan ($p > 0,05$) (**Tabel 2**).

Tabel 1. Distribusi Gambaran Umum Pasien TB Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, Status Gizi, dan Lokasi Tuberkulosis

Gambaran Umum	Frekuensi (n)	Proporsi (%)
Jenis Kelamin		
Laki – laki	70	58,3
Perempuan	50	41,7
Usia		
18 – 44 tahun	73	60,8
45 – 59 tahun	31	25,8
> 60 tahun	16	13,4
Status Gizi		
Gizi kurang ($IMT < 18,5 \text{ kg/m}^2$)	47	39,2
Normal ($IMT 18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$)	66	55
<i>Overweight</i> ($IMT > 25 \text{ kg/m}^2$)	7	5,8
Lokasi Tuberkulosis		
Paru	89	74,2
Esktraparu	31	25,8
Total	120	100

Tabel 2. Distribusi Gambaran Umum Pasien DILI akibat OAT Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, Status Gizi, dan Lokasi Tuberkulosis dengan hasil uji

Gambaran Umum	Frekuensi DILI n (%)		Total	Uji <i>Chi-Square</i>
	Ya	Tidak		
Jenis Kelamin				
Perempuan	7 (14,0)	43 (86,0)	50 (100)	0,965
Laki – laki	10 (14,3)	60 (85,7)	70 (100)	
Usia				
>35 tahun	9 (12,7)	62 (87,3)	71 (100)	0,573
≤35 tahun	8 (16,3)	41 (83,7)	49 (100)	
Status Gizi				
Gizi kurang	8 (17,0)	39 (83,0)	47 (100)	0,472
Gizi cukup	9 (12,3)	64 (87,7)	73 (100)	
Lokasi Tuberkulosis				
Ekstraparu	5 (16,1)	26 (83,9)	31 (100)	0,716
Paru	12 (13,5)	77 (86,5)	89 (100)	
Total	17 (14,17)	103 (85,83)	120 (100)	

^a*Drug-Induced Liver Injury*

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, ditemukan bahwa prevalensi DILI akibat OAT pada pasien TB di RSUP Sanglah adalah sebesar 14,17%. Hasil prevalensi tersebut sesuai dengan berbagai penelitian dengan definisi, populasi studi, dan regimen pengobatan yang bervariasi yang melaporkan bahwa DILI akibat OAT umumnya terjadi pada 2 – 28% dari pasien TB.¹⁴ Akan tetapi, angka prevalensi ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan penelitian Latief dkk¹⁷ di India dengan hasil prevalensi DILI akibat OAT sebesar 8,4%. Alasan lebih tingginya prevalensi DILI akibat OAT pada penelitian ini dibandingkan dengan penelitian Latief dkk¹⁷ dapat disebabkan oleh adanya perbedaan

dari kriteria inklusi dan eksklusi sampel penelitian. Pada penelitian Latief dkk¹⁷, pasien dengan status HIV positif dieksklusi, sedangkan peneliti tidak. Perbedaan ini menjadi salah satu alasan lebih tingginya prevalensi DILI akibat OAT pada penelitian ini karena pasien dengan HIV positif, baik yang mendapatkan maupun tidak mendapatkan *Anti Retroviral Therapy* memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami hepatotoksik.¹⁸ Perbedaan metode penelitian, distribusi pasien, dan kriteria definisi DILI akibat OAT antar berbagai penelitian menjadi salah satu alasan dari bervariasinya hasil prevalensi DILI akibat OAT. Selain itu, adanya variasi genetik terutama variasi metabolisme obat berupa status asetilasi yang lambat

juga dapat menyebabkan perbedaan prevalensi DILI akibat OAT dari satu penelitian dengan penelitian yang lain.¹⁴

Awitan terjadinya DILI pada penelitian ini berkisar antara 7 – 72 hari dengan nilai tengah 23 hari. Hasil penelitian ini kurang lebih sama dengan penelitian yang dilakukan di Ethiopia oleh Abera dkk⁸ dengan median 26 hari. Hasil yang cukup berbeda dilaporkan oleh sebuah penelitian di Cina dengan median DILI akibat OAT selama 53 hari.¹⁹ Pada penelitian ini, DILI akibat OAT lebih banyak ditemukan setelah 2 minggu pengobatan. Sebaliknya, Abera dkk⁸ dan Latief dkk¹⁷ melaporkan lebih banyaknya DILI akibat OAT pada waktu kurang dari 2 minggu pengobatan. Perbedaan median dan onset DILI ini dapat didasarkan atas waktu tes fungsi hati yang berbeda, di mana pemeriksaan laboratorium ALT, AST, serta bilirubin sampel penelitian pada studi di India dan Ethiopia dilakukan pada minggu ke-2 dan ke-4 sedangkan pada studi di Cina pemeriksaan tersebut dilakukan pada minggu ke-4.^{8,17,19} Perbedaan pemeriksaan

fungsi hati tersebut dapat menyebabkan perbedaan waktu deteksi DILI akibat OAT, terutama jika pasien tidak menunjukkan adanya gejala hepatotoksik. Oleh karena itu, pemeriksaan fungsi hati setelah konsumsi OAT sebaiknya dilakukan secara rutin, terutama dalam 4 minggu pertama konsumsi OAT.

Pada penelitian ini ditemukan proporsi sampel laki – laki dan perempuan yang mengalami DILI akibat OAT adalah 14,3% dan 14% secara berturut - turut. Hasil tersebut bertolak belakang dengan hasil penelitian Sun dkk¹⁶, Abera dkk⁸, dan Latief dkk¹⁷ yang melaporkan proporsi DILI akibat OAT ditemukan lebih tinggi pada jenis kelamin perempuan. Uji *chi-square* antara jenis kelamin dengan DILI akibat

OAT pada penelitian ini menunjukkan hasil yang tidak signifikan. Hal yang sama ditemukan juga pada penelitian Abera dkk⁸ dan Sun dkk.¹⁶ Namun, penelitian yang dilakukan Latief dkk¹⁷ melaporkan hasil yang sebaliknya dan menyatakan adanya hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan DILI akibat OAT. *American Thoracic Society* telah menyatakan jenis kelamin perempuan sebagai faktor risiko DILI akibat OAT dikarenakan adanya variasi farmakokinetik dan status asetilasi

yang lebih lambat sehingga meningkatkan risiko terjadinya DILI.⁴ Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan pernyataan tersebut. Perbedaan hasil ini dapat terjadi karena hingga saat ini, peran jenis kelamin sebagai prediktor DILI akibat OAT masih belum diketahui dengan pasti. Literatur yang lain juga menyatakan jenis kelamin laki – laki juga dapat menjadi faktor risiko DILI akibat OAT karena adanya kerentanan genetik yang dimiliki oleh laki - laki asia terhadap hepatitis akibat isoniazid.¹¹ Peneliti juga

meskipun proporsi laki – laki yang mengalami DILI akibat OAT lebih besar, selisih proporsi antara laki – laki dan perempuan yang mengalami DILI tidak berbeda jauh. Selain itu, adanya pengaruh dari kriteria inklusi dan eksklusi menyebabkan beberapa data tidak dapat dimasukkan sehingga mempengaruhi hasil penelitian.

Pada perbandingan dengan menggunakan *cut-off* usia 35 tahun, proporsi pasien dengan DILI akibat OAT pada kelompok usia di penelitian ini lebih banyak ditemukan pada kelompok usia ≤ 35 tahun daripada kelompok usia > 35 tahun. Namun, uji *chi-square* menyatakan tidak adanya hubungan yang signifikan antara usia dengan DILI akibat OAT ($p > 0,05$). Hasil penelitian ini sama dengan studi di Nepal yang melaporkan DILI akibat OAT terjadi lebih banyak pada kelompok usia ≤ 35 tahun.²⁰ Namun, hasil yang berbeda dilaporkan oleh studi di Malaysia dengan hasil DILI akibat OAT lebih banyak ditemukan pada pasien dengan usia > 35 tahun

Hasil penelitian tersebut didukung oleh penelitian Naqvi dkk¹⁰ di Pakistan yang melaporkan DILI akibat OAT ditemukan lebih tinggi pada kelompok usia >35 tahun dengan uji *chi-square* yang melaporkan adanya hubungan yang signifikan ($p < 0,05$) antara usia dengan DILI akibat OAT. *American Thoracic Society* menyatakan usia >35 tahun memiliki risiko DILI akibat OAT yang disebabkan karena seiring dengan peningkatan usia, ada perubahan pada aliran darah hati serta metabolisme dan distribusi obat sehingga ekskresi obat pun yang menurun.⁴ Hal ini tentunya meningkatkan toksisitas OAT. Perbedaan hasil penelitian ini mungkin dapat disebabkan karena lebih dari setengah (55,1%) pasien TB dengan usia ≤ 35 tahun pada studi ini memiliki status gizi kurang (IMT $<18,5\text{kg/m}^2$), sedangkan proporsi pasien dengan gizi kurang di kelompok usia > 35 tahun hanya 28,2% (**Tabel 3**). Gizi yang kurang sendiri merupakan salah satu faktor risiko dari DILI akibat OAT.^{4,11}

Tabel 3. Tabel Silang antara Status Gizi dengan Kelompok Usia

Usia	Status Gizi		Total
	n(%)		
	Gizi Kurang	Gizi Cukup	
≤ 35 tahun	27 (55,1)	22 (44,9)	49 (100)
> 35 tahun	20 (28,2)	51 (71,8)	71 (100)
		Total	120

Perbandingan dengan menggunakan *cut-off* 18,5 kg/m² untuk membagi kelompok gizi menjadi 2 kelompok menemukan proporsi DILI akibat OAT pada kelompok gizi kurang adalah sebesar 17% dan pada kelompok gizi cukup sebesar 12,3%. Uji *chi-square* pada variabel ini tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan ($p > 0,05$).

Sun dkk¹⁶ juga melaporkan proporsi pasien yang serupa di mana proporsi DILI akibat OAT pada kelompok gizi kurang lebih besar daripada kelompok gizi cukup dengan uji *chi-square* yang tidak signifikan ($p > 0,05$).

Penelitian Ali dkk¹⁸ juga menunjukkan hasil yang serupa dengan proporsi DILI akibat OAT pada kelompok dengan status gizi kurang lebih besar daripada kelompok status gizi cukup, namun ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara status gizi dengan DILI akibat OAT ($p = 0,01$). Ketiga penelitian ini sesuai dengan teori yang ada menyatakan bahwa pasien dengan IMT yang lebih rendah berisiko mengalami cedera oksidatif akibat menurunnya glutathione yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh, regenerasi sel, aktivitas antioksidan, serta antitoksin.⁴ Adanya perbedaan hasil *chi-square* tersebut terjadi karena perbedaan distribusi status gizi pasien dan metode penelitian di mana pada penelitian Ali dkk¹⁸ dilakukan hanya pada pasien dengan koinfeksi HIV sehingga lebih banyak pasien yang cenderung memiliki status gizi yang kurang.¹³

Berdasarkan lokasi TB, proporsi DILI akibat OAT ditemukan lebih tinggi pada kelompok dengan TB ekstraparu daripada pada kelompok TB paru. Uji *chi-square* pada penelitian ini menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan antara lokasi TB dengan DILI akibat OAT ($p > 0,05$). Hasil yang sama ditemukan pada penelitian Abera dkk⁸, di mana pada studi tersebut proporsi DILI akibat OAT pada pasien TB ekstraparu lebih besar daripada pada pasien dengan TB paru dan tidak ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara lokasi TB dengan DILI akibat OAT ($p > 0,05$). Penelitian oleh Latief dkk¹⁷ juga memiliki hasil yang sama di mana proporsi DILI akibat OAT lebih banyak ditemukan pada pasien dengan TB ekstraparu daripada pasien dengan TB paru. Namun, penelitian Latief dkk¹⁷ menunjukkan uji *chi-square* dengan hasil adanya hubungan yang signifikan antara lokasi TB ekstra paru dengan DILI akibat OAT ($p < 0,05$). Hal ini didukung dengan penelitian *case control* oleh Marzuki dkk⁶ di Malaysia yang juga menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara lokasi TB di ekstraparu dengan DILI akibat OAT ($p < 0,05$). Tidak adanya hubungan yang signifikan antara TB ekstraparu dengan DILI akibat OAT pada penelitian ini mungkin dapat dijelaskan karena adanya perbedaan distribusi pasien TB paru dengan pasien TB ekstraparu. Hingga saat ini hubungan antara DILI akibat OAT

dengan lokasi TB ekstraparu belum dapat dijelaskan. Selain itu menurut literatur, adanya TB ekstraparu tidak menggambarkan keparahan dari penyakit yang diderita pasien.⁸

Sampel penelitian ini diambil dari rekam medis pasien TB yang berada di instalasi rekam medis RSUP Sanglah secara *consecutive sampling* sesuai dengan kriteria penelitian. Hal ini bertujuan agar sampel dapat menggambarkan populasi penelitian dengan baik, yakni semua pasien TB yang memenuhi kriteria penelitian di RSUP Sanglah, Denpasar. Namun, ada banyak rekam medis yang tidak lengkap sehingga menyebabkan banyak sampel harus dieksklusi. Selain itu, pemeriksaan laboratorium pada beberapa pasien TB di RSUP Sanglah tidak dilakukan berdasarkan jadwal pemeriksaan yang sama dan banyak pasien TB yang tidak

melakukan pemeriksaan laboratorium fungsi hati, sehingga mungkin terdapat pasien DILI akibat OAT yang terlambat terdeteksi atau bahkan tidak terdeteksi sama sekali.

Karena keterbatasan waktu, pengambilan sampel penelitian tidak dapat dilakukan dengan maksimal sehingga data yang terkumpul jumlahnya minim dan mungkin berkontribusi terhadap tidak adanya variabel yang berhubungan signifikan dengan DILI akibat OAT. Selain itu, pada penelitian ini masih ada variabel perancu yaitu status HIV pasien.

SIMPULAN

Prevalensi DILI akibat OAT pada pasien TB di RSUP Sanglah Denpasar periode Agustus 2016 – Juli 2017 adalah sebesar 14,17% dengan onset DILI akibat OAT terbanyak setelah 2 minggu pengobatan. Proporsi DILI akibat OAT ditemukan lebih besar pada laki-laki, kelompok usia ≤ 35 tahun, kelompok status gizi kurang, dan pada sampel dengan TB ekstraparu. Pada studi ini tidak ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara usia, jenis kelamin, status gizi, dan lokasi TB dengan DILI akibat OAT pada pasien TB

DAFTAR PUSTAKA

1. Dube D, Agrawal GP, Vyas SP. Tuberculosis : from molecular pathogenesis to effective drug carrier design. 2012;17(13-14):760–773.
2. WHO. Global Tuberculosis Report. France; 2015.
3. Kemenkes RI. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Indonesia; 2014. h. 20–37.
4. 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(8):935–952.
5. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. World J Gastroenterol. 2008;14(44):6774.

6. Marzuki OA, Fauzi AR, Ayoub S, dkk. Prevalence and risk factors of anti-tuberculous drug induced hepatitis in Malaysia. *Singapore Med J.* 2008;49(9):688–693.
7. Verma S, Kaplowitz N. Hepatotoxicity of Antitubercular Drugs. In: *drug-induced liver disease.* 3rd ed. Los Angeles: Elsevier Inc.; 2013. h. 483–499.
8. Abera W, Cheneke W, Abebe G. Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study. *Int J Mycobacteriology.* 2016;5(1):14–20.
9. Govindan N. Angka Kejadian Hepatotoksitas pada Penderita Tuberkulosis Paru Pengguna Obat Anti Tuberkulosis Lini Pertama Di RSUP Haji Adam Malik Tahun 2010. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2011;2(2)1–2.
10. Naqvi I, Mahmood K, Talib A, Mahmood A. Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury : An Ignored Fact, Assessment of Frequency, Patterns, Severity and Risk Factors. *Open J Gastroenterol.* 2015;5(12):173–184.
11. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol.* 2013;3(1):37–49.
12. Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Review Drug-induced liver injury : Interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol.* 2015;63(2):503–514.
13. 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):482-488
14. Tostmann A, Boeree M, Aarnoutse R, Lange W, Ven A, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *J Gastroenterology and Hepatology.* 2007;23(2):192–202.
15. Jong E, Conradie F, Bch MB, Man DHI V, Berhanu R, Man DHI V, dkk. Consensus statement : Management of drug-induced liver injury in HIV-positive patients treated for TB. *SAJHIVMED.* 2013;14(3):113–119.
16. Sun Q, Zhang Q, Gu J, Sun W, Wang P, Bai C, dkk. Prevalence, risk factors, management, and treatment outcomes of first-line antituberculous drug-induced liver injury : a prospective cohort study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2016;25(8):908-917.
17. Latief M, Dar WR, Sofi N, Dar IA, Kasana B, Hussain M, dkk. Novel risk factors and early detection of anti tubercular

treatment induced liver injury—

Looking beyond American
Thoracic Society Guidelines.

Indian J Tuberc. 2017;64(1):26–
32.

18. Ali A, Belachew T, Yami A, Ayen W.
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.

19. Shang P, Xia Y, Liu F, Wang X, Yuan
Y, Hu D, dkk. Incidence, Clinical Features and
Impact on Anti-Tuberculosis Treatment of Anti-
Tuberculosis Drug Induced Liver Injury (ATLI) in
China. PloS One. 2011;6(7):1–7.

20. Shakya R, Rao B, Shrestha B.
Evaluation of Risk Factors For
Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity in
Nepalese
Population. Kathmandu University Journal of Science,
engineering, and technology. 2006;2(1):1-8.