

Faktor Risiko Terjadinya Hepatotoksisitas Imbas Obat Antituberkulosis pada Pasien HIV/AIDS

Risk Factors of Antituberculosis Induced-Hepatotoxicity among HIV/AIDS Patients

Lies Luthariana¹, Teguh H. Karjadi², Irsan Hasan³, C. Martin Rumende⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSCM, Jakarta

²Divisi Alergi-Imunologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSCM, Jakarta

³Divisi Hepatologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSCM, Jakarta

⁴Unit Epidemiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSCM, Jakarta

Korespondensi:

Teguh H. Karjadi. Divisi Alergi-Imunologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSCM. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: tghsemar59@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Hepatotoksisitas imbas antituberkulosis (OAT) banyak didapatkan pada pasien HIV/AIDS. Beberapa faktor risiko terjadinya hepatotoksisitas imbas obat seperti alkoholisme, infeksi hepatitis B maupun C, abnormalitas transaminase, status gizi kurang, penggunaan beberapa obat hepatotoksik secara bersamaan, banyak didapatkan pada pasien-pasien tersebut. Dengan karakteristik pasien HIV/AIDS yang berbeda dengan di negara lain maka diperlukan penelitian tersendiri tentang risiko terjadinya hepatotoksisitas imbas OAT pada pasien tersebut di Indonesia. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui faktor risiko terjadinya hepatotoksisitas imbas OAT pada pasien HIV.

Metode. Desain penelitian ini adalah studi retrospektif kasus-kontrol dengan *matching* usia, jenis kelamin, regimen OAT dan konsumsi alkohol. Faktor risiko yang diteliti adalah koinfeksi hepatitis C, hepatitis B, konsumsi obat hepatotoksik lainnya, dan abnormalitas nilai awal SGPT dan atau bilirubin total.

Hasil. Pada penelitian ini diperoleh 33 kasus dan 33 kontrol. Proporsi subjek dengan koinfeksi hepatitis C sebesar 82% pada kasus dan 76% pada kontrol, sedangkan proporsi subjek dengan koinfeksi hepatitis B sebesar 18% pada kasus dan 6% pada kontrol. Subjek dengan nilai SGPT awal meningkat didapatkan pada kelompok kasus sebesar 51,5% dan pada kontrol sebesar 12%. Sementara itu, proporsi subjek yang menggunakan obat hepatotoksik lainnya sebesar 54,5% pada kasus dan 42,4% pada kontrol. Pada analisis bivariat, hanya nilai SGPT awal yang meningkat yang berhubungan dengan kejadian hepatotoksisitas imbas OAT (OR=7,5; IK95% 1,72-32,80; $p < 0,05$).

Simpulan. Nilai SGPT awal yang meningkat dapat meningkatkan risiko terjadinya hepatotoksisitas imbas OAT pada pasien HIV/AIDS sebesar 7,5 kali. Tidak didapatkan hubungan koinfeksi hepatitis C, hepatitis B dan penggunaan obat hepatotoksik lainnya dengan kejadian hepatotoksisitas imbas OAT pada pasien HIV/AIDS.

Kata Kunci: hepatotoksisitas imbas OAT, HIV/AIDS, tuberkulosis

ABSTRACT

Introduction. Antituberculosis (ATT) induced hepatotoxicity is commonly found among HIV/AIDS patients. Several risk factor related to drug-induced hepatotoxicity such as alcoholism, hepatitis B or hepatitis C infection, abnormal baseline aminotransferase/bilirubin, poor nutritional status and concomitant hepatotoxic drugs consumption, are usually found in these patients. This study was conducted to evaluate risk factor of ATT-induced hepatotoxicity in HIV/AIDS patients.

Methods. This is a case control retrospective study with matching of age, sex, antituberculosis regimen, and alcohol consumption. Risk factors evaluated are hepatitis C and hepatitis B coinfection, concomitant hepatotoxic drugs consumption, abnormal baseline aminotransferase and or bilirubin.

Results. We collected data of 33 cases and 33 controls. We found 82% subjects in case group and 76% subjects in control group have hepatitis C coinfection; 18% subjects in case group and 6% subjects in control group have hepatitis B coinfection. Fifty four point five percent (54.5%) subjects in case group and 42.4% subjects in control group consume other hepatotoxic drugs. Elevated baseline ALT level was found in 51.5% subjects in case group and 12% subject in control group. Bivariate analysis showed that the risk of hepatotoxicity was higher in patients with elevated baseline ALT level (OR=7.5; 95% CI 1.72-32.80; $p < 0,05$).

Conclusions. Elevated baseline ALT level will increase antituberculosis drug induce hepatotoxicity risk up to 7.5 times. There were no association between hepatitis C, hepatitis B, concomitant hepatotoxic drugs consumption and antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in HIV/AIDS patients.

Keywords: antituberculosis-induced hepatotoxicity, HIV/AIDS, tuberculosis

PENDAHULUAN

Infeksi tuberkulosis (TB) sebagai infeksi oportunistik yang sering ditemukan pada pasien *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) masih menjadi masalah kesehatan dunia, terutama di negara-negara berkembang seperti Indonesia. *Mycobacterium tuberculosis* dan HIV saling mempercepat perburukan penyakit satu sama lain dan meningkatkan kematian jika tidak diobati dengan tepat. Tuberkulosis masih merupakan penyebab kematian terbanyak pada pasien HIV dan AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*).¹

Saat ini, paduan obat antituberkulosis (OAT) yang sering digunakan adalah paduan obat jangka pendek yang mengandung rifampisin, isoniazid (INH) dan pirazinamid. Paduan obat ini merupakan paduan obat yang dianjurkan oleh *International Union Against Tuberculosis* (IUAT). Ketiga obat tersebut mempunyai sifat hepatotoksik.¹ Pada pemberian INH, kekerapan kejadian gangguan fungsi hati (berupa hepatitis) berkisar antara 0,2-5%. Insiden ini akan meningkat bila INH diberikan bersama-sama rifampisin. Sedangkan, efek toksik pada hati akibat pemberian pirazinamid terjadi sebanyak 15% bila dosis diberikan sebanyak 40-50 mg/kgBB/hari.²⁻⁶

Sebuah studi di Hongkong melaporkan bahwa insiden hepatotoksitas lebih tinggi pada pasien dengan infeksi tuberkulosis laten yang mendapat terapi kombinasi rifampisin dan pirazinamid dibandingkan pasien dengan terapi INH saja.³ Studi oleh Younossian, dkk.⁴ melaporkan bahwa kombinasi pirazinamid dan ethambutol pada terapi tuberkulosis laten berhubungan dengan peningkatan risiko hepatotoksitas. Namun, beberapa studi melaporkan tidak ada peningkatan risiko hepatotoksitas bila tuberkulosis diterapi dengan regimen rifampisin/INH/ pirazinamid dibandingkan dengan regimen rifampisin/ INH tanpa pirazinamid.²⁻⁶ Sementara itu, cara pemberian OAT (3 kali per minggu dibanding tiap hari) berdampak kecil terhadap terjadinya hepatotoksitas. Penelitian oleh Bernida, dkk.⁷ di RSUP Persahabatan Jakarta pada pasien TB mendapatkan kelainan fungsi hati lebih sering terjadi pada pasien yang minum OAT sekaligus dibandingkan yang tidak, namun secara statistik tidak bermakna. Selain itu, dilaporkan juga terdapat peningkatan enzim transaminase dan bilirubin setelah 1 bulan, 2 bulan dan 4 bulan pengobatan antituberkulosis dengan nilai tertinggi terjadi pada bulan ke 2.⁸

Secara umum telah diketahui banyak faktor yang dapat memengaruhi terjadinya hepatotoksitas karena obat, yaitu: usia, jenis kelamin, genetik, alkoholisme, adanya infeksi hepatitis B maupun C, infeksi HIV, nilai awal serum *glutamic-pyruvic transaminase* (SGPT) dan bilirubin tidak normal, status gizi, serta pemakaian beberapa obat hepatotoksik secara bersamaan.⁹⁻¹⁴ Faktor risiko tersebut banyak didapatkan pada pasien HIV, sehingga risiko terjadinya hepatotoksitas akibat OAT akan meningkat. Studi retrospektif oleh Pukenyte, dkk.¹⁵ melaporkan insiden hepatotoksitas berat akibat OAT sebesar 10,7% pada pasien HIV yang sedang mendapat terapi OAT. Studi tersebut juga melaporkan bahwa faktor risiko yang bermakna meningkatkan hepatotoksitas adalah nilai dasar SGPT dan bilirubin yang tidak normal, serta penggunaan flukonazol. Sedangkan, studi lain oleh Ungo, dkk.¹⁶ melaporkan bahwa sebanyak 27% pasien HIV yang mendapat OAT mengalami hepatotoksitas. Pada studi tersebut disimpulkan bahwa risiko relatif terjadinya hepatotoksitas pada pasien HIV, hepatitis C dan HIV sekaligus hepatitis C secara berturut-turut sebesar 4 kali, 5 kali dan 14 kali.

Di Indonesia, data tentang hepatotoksitas akibat OAT maupun pada pasien non-HIV masih sedikit. Sementara, karakteristik pasien HIV/AIDS di Indonesia berbeda dengan di negara lain dalam hal rute transmisi, usia saat menderita HIV/AIDS, serta hitung CD4. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mempelajari faktor-faktor yang berpengaruh terhadap hepatotoksitas imbas OAT pada pasien HIV/AIDS.

METODE

Desain penelitian ini adalah studi retrospektif kasus-kontrol. Populasi penelitian ini adalah pasien HIV/AIDS dengan tuberkulosis yang mendapat OAT yang berobat jalan atau yang dirawat di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (FKUI-RSCM), Jakarta. Tiap subjek pada kelompok kasus dicarikan kontrol dengan kesesuaian (*matching*) dalam hal usia, jenis kelamin, riwayat konsumsi alkohol dan regimen OAT yang sama.

Penelitian dilakukan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSCM Jakarta. Pengambilan sampel secara *purposive sampling* dengan kriteria inklusi subjek pada kelompok kasus yaitu: 1) minimal sudah satu

minggu minum OAT yang mengandung INH/Rifampisin/Pirazinamid; 2) dalam monitor didapatkan peningkatan SGPT minimal 3 kali Batas Atas Nilai Normal (BANN) dengan keluhan atau SGPT minimal 5 kali BANN tanpa keluhan atau kadar bilirubin minimal 1,5 mg/dL. Kriteria subjek pada kelompok kontrol yaitu: 1) paling tidak sudah minum OAT selama 12 minggu; dan 2) selama pemantauan tidak didapatkan peningkatan SGPT ≥ 3 kali BANN dengan keluhan atau SGPT ≥ 5 kali BANN tanpa keluhan atau kadar bilirubin $>1,5$ mg/dL.

Data dikumpulkan dari rekam medik pasien tahun 2005-2008, serta dilakukan anamnesis ulang. Apabila secara keseluruhan data di status atau rekam medik tidak lengkap, maka subjek dikeluarkan. Selanjutnya, data yang didapat dianalisis dengan menggunakan program SPSS versi 18.

HASIL

Selama bulan Februari–Mei 2008, diperoleh sampel sebanyak 33 kasus dan 33 kontrol yang memenuhi kriteria penelitian. Pada subjek didapatkan rentang hitung CD4 absolut subjek pada kelompok kasus adalah 9-275/mm³, sedangkan pada kelompok kontrol berkisar antara 1-323/mm³. Sebanyak 51,5% subjek pada kelompok kasus mempunyai kadar SGPT awal meningkat, sedangkan pada kelompok kontrol hanya 12%. Sebagian besar subjek penelitian, baik kelompok kasus maupun kontrol, juga terinfeksi hepatitis C. Sementara itu hanya 20% pada kelompok kasus dan 3% kontrol yang terinfeksi hepatitis B. Karakteristik subjek secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Kasus (n=33)	Kontrol (n= 33)
Usia, rerata (SB), tahun	29 (4,7)	29,1 (4,7)
IMT, rerata (SB), kg/m ²	18,9 (2,7)	17,9 (3,1)
CD4 absolut, median, sel/ mm ³	58	45
SGPT awal, median, U/l	41	26
Jenis kelamin, n (%)		
Laki-laki	30 (91%)	30 (91%)
Perempuan	3 (9%)	3 (9%)
Rute transmisi HIV, n (%)		
IVDU	29 (88%)	27 (82%)
Seksual	4 (12%)	6 (18%)
Kategori IMT, n (%)		
<18,5 kg/m ²	14 (43%)	18 (54,5%)
$\geq 18,5$ kg/m ²	14 (43%)	15 (45,5%)
Tidak ada data	5 (14%)	
Hitung CD4 absolut, n (%)		
<100/mm ³	22 (67%)	30 (91%)
≥ 100 /mm ³	11 (33%)	3 (9%)
Lokasi TBC, n (%)		
Paru	26 (79%)	24 (73%)
Ekstraparu	2 (6%)	5 (15%)
Paru dan ekstraparu	5 (15%)	4 (12%)
Hepatitis C, n (%)	27 (82%)	25 (76%)
Hepatitis B, n (%)	6 (18%)	2 (6%)
SGPT awal, n (%)		
Meningkat	17 (51,5%)	4 (12%)

Karakteristik	Kasus (n=33)	Kontrol (n= 33)
Normal	16 (48,5%)	29 (88%)
Obat hepatotoksik lainnya, n (%)		
Kotrimoksazol	29 (88%)	31 (94%)
Nevirapin	9 (27%)	7 (21%)
Flukonazol	11 (33%)	10 (30%)
Konsumsi alkohol, n (%), pasang		
Tidak pernah		7 (21,1%)
Tidak aktif		21 (63,7%)
Masih aktif		5 (15,2%)

Hanya SGPT awal meningkat yang secara bermakna meningkatkan risiko terjadinya hepatotoksitas imbas OAT dengan rasio *odds* (OR) 7,5 (IK 95% 1,72 – 32,80) (Tabel 2). Namun, oleh karena pada analisis bivariat hanya didapatkan satu variabel yang mempunyai nilai $p \leq 0,25$, analisis multivariat tidak dikerjakan.

Tabel 2. Analisis bivariat

Faktor risiko	Kasus	Kontrol	OP (IK 95%)	p*
Hepatitis C	82%	76%	1,67 (0,4 – 7)	0,727
Hepatitis B	18%	6%	3 (0,6 – 14,86)	0,289
SGPT awal meningkat	51,5%	12%	7,5 (1,72 – 32,80)	0,002
Penggunaan obat hepatotoksik lainnya	54,5%	42,4%	1,67 (0,60 – 4,59)	0,454

*uji McNemar

DISKUSI

Jumlah kasus hepatotoksitas imbas OAT pada pasien HIV/AIDS di pada tempat penelitian ternyata tidak sebesar yang diperkirakan. Ada beberapa hal yang dapat menjelaskan di luar faktor keterbatasan penelitian, yaitu pencatatan dan penyimpanan rekam medik yang kurang baik, sehingga ada kasus yang hilang. Faktor lainnya yaitu pasien-pasien yang sejak awal memiliki nilai fungsi hati yang jelek tidak diberikan OAT yang bersifat hepatotoksik, definisi hepatotoksitas imbas obat para klinisi tidak seragam dan sebagian besar dari pasien HIV/AIDS yang berobat memiliki hitung CD4 absolut yang rendah, sehingga kejadian hepatotoksitas imbas obat melalui mekanisme imunologi menjadi rendah/tidak muncul. Hal yang sama juga dilaporkan oleh Tostmann, dkk.¹⁷ yang mendapatkan insiden hepatotoksitas yang rendah pada pasien HIV/AIDS di Malawi.

Sesuai dengan karakteristik pasien HIV/AIDS di Indonesia pada periode tersebut, rute transmisi HIV terbanyak yang didapatkan pada penelitian ini adalah melalui penggunaan jarum suntik yaitu pada kelompok kasus dan kontrol secara berturut-turut sebesar 88% dan 82%. Proporsi subjek yang hampir sama pada kelompok kasus dan kontrol dalam hal rute transmisi HIV tersebut berdampak pada proporsi hepatitis C yang hampir sama pula pada kedua kelompok (82% vs 76%). Selain itu, pada

penelitian ini ditemukan bahwa sebagian besar subjek, baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol mempunyai hitung CD4 absolut yang rendah, kurang dari $100/\text{mm}^3$ (67% pada kasus dan 91% pada kontrol) (Tabel 1). Keadaan tersebut berdampak pada kejadian infeksi oportunistik yang tinggi pada subjek penelitian, sehingga penggunaan obat-obat yang bersifat hepatotoksik lainnya juga tinggi dengan proporsi pada kedua kelompok yang hampir sama.

Berdasarkan studi literatur diketahui bahwa ada banyak faktor yang meningkatkan risiko terjadinya hepatotoksitas imbas OAT. Di antara faktor tersebut yaitu usia, jenis kelamin, genetik, infeksi hepatitis C atau B, infeksi HIV, status gizi, konsumsi alkohol, bersamaan dengan konsumsi obat hepatotoksik lainnya dan kadar SGPT awal yang meningkat. Oleh karena itu, pada penelitian ini, beberapa faktor risiko disingkirkan dengan cara *matching* yang meliputi faktor usia, jenis kelamin dan konsumsi alkohol. Sedangkan, faktor-faktor yang diteliti adalah infeksi hepatitis C, infeksi hepatitis B, konsumsi obat hepatotoksik lainnya selama terapi OAT dan kadar SGPT awal yang meningkat. Sementara itu, faktor genetik tidak disingkirkan dan juga tidak diteliti karena tidak mampu laksana.

Dari 33 kasus yang ditemukan, 91% subjek berjenis kelamin laki-laki (Tabel 1). Hal ini tidak sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa wanita lebih rentan terhadap terjadinya hepatotoksitas imbas obat. Sementara itu, sebagian besar subjek pada kelompok kasus berusia muda dan kondisi tersebut tidak sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa usia yang lebih tua berisiko mengalami hepatotoksitas imbas obat. Kedua hal tersebut dapat dijelaskan karena populasi penelitian ini adalah pasien HIV/AIDS dengan karakteristik sebagian besar berusia muda dan berjenis kelamin laki-laki.

Indeks massa tubuh (IMT) merupakan salah satu indikator status gizi. Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi subjek yang memiliki IMT rendah ($<18,5 \text{ mg}/\text{m}^2$) sedikit lebih besar pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok kasus (54,5% vs 43%) (Tabel 1). Namun, hasil tersebut tidak dapat dianalisis lebih lanjut karena terdapat 14% subjek pada kelompok kasus yang tidak didapatkan data IMT-nya.

Pada uji hipotesis dengan uji McNemar, tidak didapatkan hubungan antara hepatitis C dengan hepatotoksitas imbas OAT (Tabel 2). Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Ungo, dkk.¹⁶ yang melaporkan bahwa hepatitis C meningkatkan risiko kejadian hepatotoksitas imbas obat sebesar 5 kali. Perbedaan ini disebabkan oleh karena subjek pada penelitian tersebut tidak diambil dari

populasi HIV/AIDS dan perbedaan definisi hepatotoksitas imbas OAT. Sementara itu, penelitian Pukenyte, dkk.¹⁵ pada populasi HIV/AIDS melaporkan hasil yang sama dengan penelitian ini bahwa tidak ada hubungan antara koinfeksi hepatitis C atau hepatitis B dengan kejadian hepatotoksitas imbas OAT. Sedangkan, Kwon, dkk.¹⁸ melaporkan bahwa 40% subjek dengan HCV positif mengalami peningkatan SGOT/SGPT (40-120 IU/L) selama minum OAT, lebih besar dibanding kontrol (20%) dan bermakna secara statistik. Namun, pada studi tersebut juga dilaporkan bahwa subjek dengan HCV positif yang mengalami hepatotoksitas yang didefinisikan sebagai peningkatan SGOT/SGPT tiga kali BANN ada sebanyak 13% dan lebih besar dibanding kontrol (4%), namun secara statistik tidak bermakna. Studi Padmapriyadarsini, dkk.¹⁹ menyimpulkan bahwa OAT dapat diberikan pada pasien HIV/AIDS koinfeksi dengan hepatitis C atau B jika fungsi hati dasarnya normal.

Pada uji hipotesis juga tidak ditemukan adanya hubungan antara infeksi hepatitis B dengan hepatotoksitas imbas OAT dengan (Tabel 2). Selain mendukung penelitian Pukenyte, dkk.¹⁵, hasil ini juga mendukung penelitian Hwang, dkk.²⁰ yang melaporkan tidak ada perbedaan insiden hepatotoksitas imbas OAT pada pasien hepatitis B dibanding dengan pasien tanpa hepatitis B. Demikian pula dengan hasil penelitian oleh Lee, dkk.²¹ yang menunjukkan bahwa walaupun hepatotoksitas imbas OAT lebih sering terjadi pada pasien hepatitis B dibanding dengan pasien tanpa hepatitis B, namun secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna. Namun demikian, hasil ini berbeda dengan studi Wong, dkk.²² yang melaporkan bahwa hepatotoksitas imbas OAT lebih banyak terjadi pada pasien hepatitis B dibanding dengan pasien tanpa hepatitis B (35% vs 9%). Perbedaan ini disebabkan karena pada studi Wong, dkk.²² menggunakan populasi bukan pasien HIV/AIDS dan definisi hepatotoksitas imbas OAT berbeda dengan penelitian ini, yang mana hepatotoksitas ditegakkan bila didapatkan peningkatan SGPT 1,5 kali lipat BANN.

Pada penelitian ini, kadar SGPT awal yang meningkat menunjukkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik dengan kejadian hepatotoksitas imbas OAT [OR=7,5 (IK95% 1,72–32,80); $p=0,002$] (Tabel 2). Penelitian Pukenyte, dkk.¹⁵ melaporkan hasil yang sama dengan penelitian ini. Penyebab SGPT awal yang meningkat tampaknya bukan karena adanya koinfeksi hepatitis C dan hepatitis B, mengingat proporsi kedua variabel tersebut hampir sama pada kedua kelompok. Hal lain yang perlu ditelusuri adalah penggunaan alkohol maupun obat-obatan untuk infeksi oportunistik selain TBC yang bersifat hepatotoksik sebelum terapi OAT dimulai.

Penggunaan obat-obatan yang bersifat hepatotoksik lainnya selama terapi OAT juga dilaporkan oleh Pukenyte, dkk.¹⁵ berhubungan secara bermakna dengan hepatotoksitas imbas OAT. Namun hal tersebut tidak didukung oleh penelitian ini yang menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna. Salah satu hal yang menyebabkan perbedaan ini adalah bahwa pada penelitian Pukenyte, dkk.¹⁵, obat-obatan hepatotoksik dianalisis secara terpisah dengan hasil yang menyimpulkan bahwa penggunaan flukonazol terbukti sebagai faktor risiko, sedangkan pada penelitian ini obat-obatan hepatotoksik lainnya dianalisis sebagai satu variabel dengan definisi adanya penggunaan obat flukonazol atau nevirapin selama terapi OAT. Kotrimoksazol sebagai salah satu obat yang juga bersifat hepatotoksik tidak diperhitungkan pada penelitian ini, karena median hitung CD4 absolut pada kedua kelompok sangat rendah yang berdampak pada penggunaan rutin kotrimoksazol sebagai profilaksis pada pasien tersebut (data homogen).

Tidak didapatkannya hubungan antara faktor-faktor seperti hepatitis C, hepatitis B dan penggunaan obat hepatotoksik lainnya dengan hepatotoksitas imbas OAT pada penelitian ini salah satunya disebabkan oleh sampel yang cukup homogen. Dengan demikian, terdapat faktor lain yang dapat menyebabkan seorang pasien HIV/AIDS mengalami hepatotoksitas imbas OAT sedangkan pasien lain tidak. Selain nilai SGPT awal yang meningkat, mungkin faktor genetik dan status gizi berperan dalam hal ini. Namun demikian, pada penelitian ini faktor-faktor tersebut tidak diteliti maupun disingkirkan.

Seperti yang dilaporkan oleh Jung, dkk.²³ bahwa status asetilator lambat merupakan faktor risiko yang bermakna terhadap kejadian hepatotoksitas imbas obat. Status asetilator memengaruhi metabolisme INH, yang mana pada asetilator lambat metabolisme INH lebih banyak melalui jalur hidrolisis langsung, sehingga produksi hidrazin sebagai metabolit toksik juga makin banyak. Studi oleh Huang, dkk.²⁴ juga melaporkan bahwa polimorfisme genetik CYP 2E1 berhubungan dengan hepatotoksitas imbas OAT. Selain itu, beberapa literatur menyatakan bahwa status gizi juga dapat memengaruhi terjadinya hepatotoksitas imbas obat. Mahmood, dkk.²⁵ melaporkan bahwa 91% kasus hepatotoksitas imbas OAT ditemukan pada subjek yang memiliki IMT <18,5 kg/m².

Hitung CD4 absolut tampaknya memengaruhi insiden hepatotoksitas imbas OAT, baik secara langsung maupun tidak langsung. Studi Pukenyte, dkk.¹⁵ melaporkan bahwa risiko terjadinya hepatotoksitas imbas OAT lebih tinggi pada hitung CD4 absolut rendah, khususnya pada hitung CD4 absolut antara 50 hingga 100/mm³, namun

pada hitung CD4 absolut kurang dari 50/mm³ tidak didapatkan hubungan bermakna. Pada penelitian tersebut diduga hubungan yang didapat merupakan dampak dari tingginya infeksi oportunistik pada CD4 rendah, sehingga penggunaan obat hepatotoksik lainnya juga tinggi. Pada penelitian tersebut dilaporkan adanya hubungan antara flukonazol dengan kejadian hepatotoksitas imbas OAT. Sedangkan, pada CD4 yang sangat rendah diduga hepatotoksitas melalui mekanisme imunologi tidak muncul, sehingga pada analisis statistik tidak didapatkan hubungan. Pada penelitian ini, dari karakteristik subjek dapat dilihat bahwa jumlah subjek dengan hitung CD4 absolut kurang dari 100/mm³ lebih banyak pada kelompok kontrol dibandingkan pada kelompok yang mengalami hepatotoksitas imbas OAT. Dari hasil tersebut, perlu dilakukan analisis lebih lanjut untuk membuktikan adanya hubungan hitung CD4 absolut dengan kejadian hepatotoksitas imbas OAT.

Setiap pasien HIV/AIDS dengan infeksi oportunistik tuberkulosis sebaiknya dilakukan pemeriksaan kimia darah enzim transaminase dan bilirubin total sebelum diberikan OAT. Apabila didapatkan hasil yang tidak normal, sebaiknya OAT diberikan lebih hati-hati dengan pemantauan klinis dan laboratorium yang lebih ketat sehingga terjadinya hepatotoksitas imbas OAT dapat terdeteksi lebih dini dan tidak berakibat fatal. Selain itu, penggunaan obat hepatotoksik lainnya selama OAT sebaiknya juga mempertimbangkan untung dan rugi.

SIMPULAN

Kadar SGPT awal yang meningkat terbukti sebagai faktor risiko terhadap terjadinya hepatotoksitas imbas OAT pada pasien HIV/AIDS. Pada penelitian ini, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara infeksi hepatitis C, hepatitis B dan penggunaan obat hepatotoksik lain selama terapi OAT dengan hepatotoksitas imbas OAT pada pasien HIV/AIDS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog.* 2012;8(2):e1002464.
2. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. *JAMA.* 1999;281(11):1014-8.
3. Leung CC, Law WS, Chang KC, Tam CM, Yew WW, Chan CK, et al. Initial experience on rifampin and pyrazinamide vs isoniazid in the treatment of latent tuberculosis infection among patients with silicosis in Hong Kong. *Chest.* 2003;124(4):2112-8.
4. Younossian AB, Rochat T, Ketterer JP, Wacker J, Janssens JP. High hepatotoxicity of pyrazinamide and ethambutol for treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J.* 2005;26(3):462-4.
5. Burman WJ, Reves RR. Hepatotoxicity from rifampin plus pyrazinamide: lessons for policymakers and messages for care providers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(7):1112-3.

6. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest*. 1991;99(2):465-71.
7. Bernida I, Suryatenggara W, Mangunegoro H. Pengaruh cara pemberian obat antituberkulosis terhadap fungsi hati dan konversi sputum pada penderita tuberkulosis paru. *Paru*. 1994;14(2):17-24.
8. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Tam CM. Standard antituberculosis treatment and hepatotoxicity: do dosing schedules matter? *Eur Respir J*. 2007;29(2):347-51.
9. Dienstag LJ, Isselbacher KJ. Toxic and drug induced hepatitis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. United States of America: McGraw Hill Company; 2008. p.1949-54.
10. Sherlock S, Dooley J. Drug and the liver. In: Sherlock S, Dooley J, editors. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th ed. New York: Oxford University Press; 2000. p.483-97.
11. Lee WM, Schiodt FV. Drug induced liver disease. In: Yamada T, editor. *Textbook of Gastroenterology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.2352-65.
12. Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology*. 2006;11(6):699-707.
13. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, De Lange MCM, Van der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up to date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(2):192-202.
14. Saukhonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(8):935-52.
15. Pukenyte E, Lescure FX, Rey D, Cabaud C, Hoen B, Chavanet P, et al. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients in anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(1):78-84.
16. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender ES, Bernstein D, Albanese AP, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 pt1):1871-6.
17. Tostmann A, Boeree MJ, Harries AD, Sauvageot D, Banda HT, Zijlstra EE. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity is unexpectedly low in HIV-infected pulmonary tuberculosis patients in Malawi. *Trop Med Int Health*. 2007;12(7):852-5.
18. Kwon YS, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ. Hepatitis C virus infection and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest*. 2007;131(3):803-8.
19. Padmapriyadarsini C, Chandrabose J, Victor L, Hanna LE, Arunkum. Hepatitis B or hepatitis C co infection in individuals infected with human immunodeficiency virus and effect of anti-tuberculosis drugs on liver function. *J Postgrad Med*. 2006;52(2):92-6.
20. Hwang SJ, Wu JC, Lee CN, Yen FS, Lu CL, Lin TP, et al. A prospective clinical study of isoniazid-rifampicin-pyrazinamide-induced liver injury in an area endemic for hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12(1):87-91.
21. Lee BH, Koh WJ, Choi MS, Suh GY, Chung MP, Kim H, et al. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest*. 2005;127(4):1304-11.
22. Wong WM, Wu PC, Yuen MF. Antituberculosis drug related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2000;31(1):201-6.
23. Cho HJ, Koh WJ, Ryu YJ, Ki CS, Nam MY, Kim JW, et al. Genetic polymorphism of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2007;87(6):551-6.
24. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Chang SC, Chiang CH, et al. Cytochrome P450 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug induced hepatitis. *Hepatology*. 2003;37(4):924-30.
25. Mahmood K, Hussain A, Jairamani KL, Talib A, Abbasi BU, Salkeen S. Hepatotoxicity with antituberculosis drugs: the risk factors. *Pak J Med Sci*. 2007;23(1):33-8.