

Evaluasi Faal Hati pada Penderita Tuberkulosis Paru yang Mendapat Terapi Obat Anti Tuberkulosis

Zulkarnain Arsyad

Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas,
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Jamil, Padang

ABSTRAK

Pemakaian obat anti tuberkulosis (OAT) dapat menimbulkan berbagai macam efek samping. Salah satu efek samping yang cukup serius adalah efek hepatotoksik.

Telah dilakukan penelitian pada penderita Tb Paru rawat jalan, untuk melihat gangguan faal hati yang terjadi akibat pemakaian kombinasi obat anti tuberkulosis ini.

Dari 58 penderita yang mendapat OAT didapatkan gangguan faal hati untuk kelompok yang mendapatkan obat 1 & 2 bulan sebanyak 28%, untuk kelompok 3 & 4 bulan sebanyak 27% dan untuk kelompok 5 & 6 bulan 57%. Peningkatan nilai dan komponen faal hati ini (SGOT, SGPT, Alkali Fosfatase dan Bilirubin) tidak melebihi dua kali nilai normal. Peningkatan faal hati juga dipengaruhi oleh faktor umur tua dan faktor anemia. Didapat kesan supaya dilakukan *monitoring* faal hati yang reguler pada penderita Tb Paru yang mendapat OAT terutama pada umur tua dan yang disertai anemia.

PENDAHULUAN

Penyakit tuberkulosis, terutama tuberkulosis paru masih merupakan masalah kesehatan di negara yang sedang membangun seperti di Indonesia. Diperkirakan 10–20 juta penderita tersebar di seluruh dunia⁽¹⁾. Di RSUP Dr. M. Jamil Padang selama periode 1990 sampai dengan 1992, 78% dan kelainan paru yang dirawat disebabkan oleh tuberkulosis⁽²⁾.

Untuk pengobatan Tb paru biasanya dipakai obat-obat seperti Isoniazid atau INH, Rifampisin, Pirazinamid, Streptomisin, Ethambutol, dan lain-lain. Salah satu efek samping yang dapat ditimbulkan akibat pemberian OAT ini adalah gangguan fungsi hati, dan yang ringan sampai yang berat berupa nekrosis dan jaringan hati⁽³⁾. Obat-obat anti tuberkulosis yang sering hepatotoksik adalah INH, Rifampicin dan Pirazinamid.

Kejadian hepatitis oleh INH antara 0,5–3%. Penderita tua, pecandu alkohol, penderita dengan riwayat penyakit hati sebelumnya, mempunyai risiko tinggi untuk hepatitis, dan dapat

didahului oleh gejala prodromal⁽⁴⁾. Secara histopatologi menyerupai kelainan oleh virus hepatitis akut; terlihat sarang-sarang nekrosis sel hati, pigmentasi sel Kupfer dan peningkatan sel radang. Pada kasus berat dapat dijumpai *bridging necrosis* atau nekrosis multilobuler⁽⁵⁾.

Rifampisin dianggap jarang mempunyai efek toksik pada fungsi hati yang normal, beberapa penulis menyangka sebagai reaksi hipersensitif⁽⁶⁾. Insiden tertinggi terjadi pada orang yang mempunyai kelainan hati atau saluran empedu, pecandu alkohol dan pada usia tua⁽⁷⁾. Pirazinamid efek hepatotoksiknya berkisar antara 1–2% dan gejala ikterus antara 3–4%. Dapat terjadi efek nekrosis yang fatal. Pemberian pirazinamid pada penyakit hati tidak dianjurkan⁽⁵⁾.

Untuk mengetahui terjadinya gangguan faal/fungsi hati penderita Tb Paru akibat pemberian obat anti tuberkulosis, dilakukan penelitian pada penderita berobat jalan di Poliklinik Paru RSUP Dr. M. Jamil Padang.

BAHAN DAN CARA

Sebagai bahan penelitian adalah penderita Tb paru yang berobat jalan ke Poliklinik Paru RSUP Dr. M. Jamil Padang. Penderita yang dimasukkan dalam penelitian adalah yang hanya menderita Tb paru, yang sedang menjalani pengobatan dengan obat anti tuberkulosis (OAT). Tidak dimasukkan penderita-penderita yang dicurigai menderita kelainan hati primer seperti hepatitis dan sirosis hepatis. Penderita yang memenuhi syarat diperiksa kadar bilirubin darah, enzim SGOT, SGPT dan fosfatase alkali. Di samping itu juga dilakukan pencatatan jenis kelamin, umur, berat badan, kadar Hb waktu pertama kali diberikan pengobatan, lamanya mendapat OAT dan jenis kombinasi obat anti Tb yang sedang dimakan (RHE).

Dilakukan analisis pengaruh faktor umur, keadaan gizi, lamanya makan OAT, kadar Hb, terhadap faal hati penderita penderita yang mendapat OAT ini. Sebagai pembandingan dilakukan pemeriksaan faal hati orang normal.

HASIL

Telah dilakukan pemeriksaan faal hati 58 orang penderita Tb paru dan 30 orang normal sebagai pembandingan (Tabel 1 dan 2).

Tabel 1. Data Dasar Penderita Tb dan Orang Normal

	Th paru + OAT	Orang Normal
Jumlah	58	30
Kelamin		
Pria	43	21
Wanita	15	9
Umur (th)	14-70	20-67
Kombinasi OAT	RHE	

Tabel 2. Jumlah Kasus Tb yang Diteliti

Lama Pengobatan (bulan)	Jumlah (n)
1-2	21
3-4	11
5-6	26

Tabel 3. Faal Hati Penderita Tb Paru dan Orang Normal

Faal Hati	Lama Pengobatan			Orang Normal n=30
	1-2 bulan n=21	3-4 bulan n=11	5-6 bulan n=26	
SGOT	29,6 ± 13,8	36 ± 21,9	48 ± 50,8*	23,5 ± 7
SGPT	33,6 ± 25,6	38 ± 39,5	37,6 ± 27,4	26,4 ± 9
Fosfatase alkali	151 ± 59,6	186,2 ± 67,2	199,4 ± 188,31	98,7 ± 38
Bilirubin	0,52 ± 0,30	0,52 ± 0,21	0,69 ± 0,43	0,64 ± 24

Keterangan : * P < 0,05

Terlihat peningkatan SGOT, SGPT dan fosfatase alkali pada semua kelompok yang mendapatkan pengobatan OAT. Peningkatan SGOT yang bermakna didapatkan dan penderita yang mendapat pengobatan OAT 5-6 bulan (p < 0,05) (Tabel 3).

Pada fase inisial (1 dan 2 bulan), pada penderita mendapat OAT yang berumur > 55 tahun terjadi peningkatan semua komponen faal hati yang diperiksa. Pada SGPT terjadi peningkatan yang bermakna (p < 0,05). (Tabel 4)

Tabel 4. Faal Hati Penderita Th Paru dengan OAT (1-2 bulan) berdasarkan Faktor Umur

Faal Hati	< 55 tahun (n = 14)	> 55 tahun (n = 7)	P
SGOT (u/l)	29,4 ± 12	30,1 ± 48	> 0,05
SGPT (u/l)	29,4 ± 12	42,1 ± 41	< 0,05
Fosfatase Alkali (u/l)	151,4 ± 41,6	167 ± 62,4	> 0,05
Bilirubin (mg%)	0,47 ± 0,20	0,61 ± 0,5	> 0,05

Tabel 5. Faal Hati Penderita Tb Pam dengan OAT (1-2 bulan) berdasarkan Faktor Anemia

Faal Had	Hb < 12g% (n = 6)	Hb > 12g% (n = 15)	P
SGOT (u/l)	27 ± 21,8	30 ± 11,3	> 0,05
SGPT (u/l)	44,8 ± 45,2	29,1 ± 11,5	< 0,05
Fosfatase Alkali (u/l)	180,7 ± 70,4	149,5 ± 40,7	> 0,05
Bilirubin (mg%) -	0,68 ± 49,1	0,46 ± 0,2	> 0,05

Dari Tabel 5 di atas terlihat peningkatan dan SGPT, fosfatase alkali dan bilirubin pada penderita Tb paru yang mendapat OAT (1-2 bulan) yang disertai faktor anemia. Peningkatan yang bermakna hanya pada SGPT (p < 0,05).

Tabel 6. Faal Hati Penderita Tb Paru dengan OAT (1-2 bulan) berdasarkan Faktor Berat Badan

Faal Had	Berat badan kurang	Berat badan normal/lebih	P
SGOT (u/l)	30,1 ± 14,9	29,2 ± 13,5	> 0,05
SGPT(u/l)	39,4 ± 35,4	28,4 ± 11,3	> 0,05
Fosfatase Alkali (u/l)	180,4 ± 41,1	136 ± 46,9	> 0,05
Bilirubin (mg%)	0,54 ± 0,4	0,50 ± 0,2	> 0,05

Dari Tabel 6 terlihat peningkatan SGPT, SGOT, fosfatase alkali dan bilirubin pada penderita dengan OAT (1-2 bulan) yang mempunyai berat badan kurang, tetapi tidak bermakna.

Tabel 7. Faal Hati Penderita Tb Paru dengan OAT (5-6 bulan) berdasarkan Faktor Umur

Faal Hati	Umur < 55 n = 14	Umur > 55 n=12	P
SGOT (u/l)	34,9 ± 33,8	63,3 ± 63,5	< 0,05
SGPT (u/l)	31,1 ± 21,5	44 ± 34	< 0,05
Fosfatase Alkali (u/l)	224,9 ± 248,5	176,2 ± 118,6	> 0,05
Bilirubin (mg%)	0,78 ± 0,56	0,50 ± 0,2	> 0,05

Dari Tabel 7 terlihat peningkatan bermakna SGOT dan SGPT pada kelompok umur > 55 tahun.

Tabel 8. Faal Hati Penderita Tb Paru dengan OAT (5-6 bulan) berdasarkan Faktor Anemia

Faal Had	Hb < 12 g% n = 7	Hb > 12 g% n = 19	P
SGOT (u/l)	58,3 ± 63,5	35 ± 34,8	< 0,05
SGPT (u/l)	4,3,7 ± 35,5	33,3 ± 18,9	< 0,05
Fosfatase Alkali (u/l)	216,9 ± 180,4	180,4 ± 205,2	> 0,05
Bilirubin (mg%)	0,54 ± 0,3	0,60 ± 0,4	> 0,05

Dari Tabel 8 terlihat peningkatan SGOT, SGPT yang bermakna dan fosfatase alkali pada penderita Tb paru dengan OAT (5-6 bulan) yang mempunyai kadar Hb < 12%.

Tabel 9. Persentase Gangguan Faal Hati pada masing-masing Grup Pengobatan

Grup Pengobatan	Persentase (%)
1 – 2 bulan	6 / 21 (28)
3 – 4 bulan	3 / 11 (27)
5 – 6 bulan	15 / 26 (57)

Dari **Tabel 9** terlihat persentase gangguan faal hati terbanyak terjadi pada kelompok pengobatan 5 –6 bulan.

PEMBAHASAN

Obat-obatan anti tuberkulosis seperti INH, rifampisin, pirazinamid dan ethambutol mempunyai beberapa efek samping, dan yang ringan sampai yang berat. Efek samping yang patut diwaspadai adalah efek hepatotoksik. Hampir semua OAT mempunyai efek hepatotoksik kecuali streptomisin⁽⁸⁾.

Kerusakan sel hati bervariasi dan yang ringan asimtomatik sampai menimbulkan gejala serius akibat nekrosis sel hati. Pirazinamid yang sering dipakai untuk pengobatan jangka pendek Tb paru telah dilaporkan menyebabkan hepatitis⁽⁹⁾. Peninggian SGOT dan SGPT merupakan gejala dini dari kelainan hati⁽¹⁰⁾.

Isoniazid atau INH merupakan obat yang hampir selalu digunakan dengan kombinasi obat anti tuberkulosis yang lain. Efek samping INH adalah neuropati perifer dan hepatotoksik. Efek hepatotoksik INH akan bertambah besar pada usia tua dan pada individu yang mempunyai asetilisasi cepat⁽¹¹⁾. Kerusakan hati diduga karena hasil metabolit INH berupa asetilhidrazin. Pada orang normal metabolit yang toksik lebih sedikit dari metabolit yang nontoksik. Kombinasi INH dengan rifampisin ternyata lebih toksik dan kombinasi INH dengan streptomisin⁽¹²⁾ karena pada kombinasi tersebut dihasilkan lebih banyak metabolit toksik.

Rifampisin 85% sampai 90% dimetabolisme di hati. Sebagian besar dikeluarkan melalui saluran empedu, sekitar 10% penderita yang diberi rifampisin memperlihatkan peninggian serum transaminase, bilirubin dan retensi BSP⁽¹³⁾. Rifampisin juga dapat menyebabkan peningkatan asimptomatik serum transaminase pada sebagian penderita di samping juga memperlihatkan efek kholostatik⁽¹⁴⁾. Rifampisin bekerja sinergis dengan INH pada hati, dapat menimbulkan ikterus dan peningkatan asimptomatik kadar enzim aspartat dan amino transaminase⁽¹⁵⁾.

Ethambutol yang digunakan sebagai pengganti PAS, menyebabkan efek samping minimal. Biasanya menimbulkan neuropati optik dengan keluhan kurang tajamnya penglihatan, jarang menimbulkan hepatitis^(16,17).

Studi ini mendapatkan peningkatan enzim transaminase dan fosfatase alkali asimptomatik, ini sesuai dengan hasil studi para peneliti lain. Peningkatan enzim faal hati tersebut dibanding dengan orang normal ternyata tidak bermakna, kecuali pada kelompok yang meridapat OAT 5 dan 6 bulan, peningkatan ini bermakna untuk enzim SGOT.

Mengenai peranan umur, penulis mendapatkan pada umur lebih dan 55 tahun, terdapat peningkatan SGPT yang bermakna pada OAT I dan 2 bulan dan SGOT dan SGPT pada kelompok OAT 5 dan 6 bulan. Sebaliknya Zulkifli Amin (1993) pada

penelitiannya dengan kombinasi INH dan rifampisin tidak menemukan pengaruh umur tersebut pada usia di atas dan di bawah 35 tahun terhadap faal hati penderita Tb yang mendapat OAT⁽¹⁸⁾.

Mengenai peranan anemi, penulis mendapatkan peningkatan SGPT yang bermakna pada kelompok penderita Tb paru plus anemi yang mendapat OAT 1 dan 2 bulan. Sedangkan peningkatan enzim lainnya pada kelompok tersebut, tidak bermakna. Dan hasil ini didapat kesan SGPT lebih sensitif dibanding faal hati yang lain. Pada kelompok penderita Tb paru plus anemi yang mendapat OAT 5 dan 6 bulan, terjadi peningkatan bermakna enzim SGOT dan SGPT tapi peningkatan ini tidak sampai 2 kali lipat nilai normal.

Pada penderita Th paru dengan berat badan kurang yang mendapat OAT terjadi peningkatan semua komponen faal hati yang diperiksa, tetapi tidak bermakna. Telah ada laporan bahwa tidak ada pengaruh malnutrisi dan anemia pada pasien-pasien yang mendapatkan kombinasi OAT⁽¹⁹⁾.

Pada penelitian ini persentase peningkatan faal hati pada kelompok Tb paru dengan OAT 5 dan 6 bulan relatif lebih tinggi yaitu sekitar 57% tapi peningkatan ini tidak melebihi dua kali nilai normal. Tidak ada hepatitis toksik yang manifes.

RINGKASAN

Telah dilakukan evaluasi faal paru pada penderita Th paru yang mendapat OAT, yang berobat jalan pada Poliklinik Paru RSUP Dr. M. Jamil Padang. Dan 58 orang penderita yang mendapat pengobatan kombinasi INH, rifampisin dan ethambutol, terjadi peningkatan komponen faal hati pada kelompok pengobatan I dan 2 bulan, 3 dan 4 bulan, 5 dan 6 bulan. Insiden peningkatan yang tertinggi terjadi pada kelompok 5 dan 6 bulan (57%). Tapi peningkatan ini tidak melebihi dua kali nilai normal. Di samping itu juga didapat kesan adanya peranan faktor umur yang lanjut dan anemia untuk terjadi peningkatan faal hati ini.

Pemberian OAT pada penderita Tb paru disanakan tetap diwaspadai dan faal hati diperiksa secara reguler, terutama pada yang lanjut usia dan penderita anemia.

KEPUSTAKAAN

1. Home N. Tuberculosis. *Medicine International* 1986; 2: 1490–98.
2. Zulkarnain Arsyad. Tuberculosis manifestations in Dr. M. Jamil Hospital Andalas University Padang Indonesia. In: Abstr 17th Eastern Regional Conference on Tuberculosis and Respiratory Disease. Bangkok, 1993.
3. Angel JH, Sommer AR, Citron MK. Toxicity of antituberculosis drug with special reference to hepatotoxicity. *Bull IUAT* 1979; 54(47).
4. Sherlock S. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 6th ed. London: Blackwell Scient Publ. 1981; 295.
5. Stead WW, Dutt AK. Chemotherapy of tuberculosis today. *Am. Rev. Res. Dis.* 1982; 125: 94–101.
6. Van Arsdel. Adverse drug reaction, in: Medleton's Allergy principles and practice 1st ed. St Louis: The Mosby Co. 1978; 1133.
7. Risaetal. Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid rifampicin treatment of tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1978; 118: 146–466.
8. Mitchison DA. *Treatment of tuberculosis*. The Mitchell Lecture. London 1980; 14:91.
9. Pilheu JA et al. Liver alterations in antituberculosis regiments containing

- pyrazinamid. Chest 1981; 80: 720.
10. Citron K, Sommer A, Angel J. Short. duration chemotherapy in pulmonary tuberculosis; the occurrence of hepatitis in six month regimens containing pyrazinamid as well as rifampicin. Am Rev Respir. Dis. 1980; 121: 452.
 11. Fox W. Current status of short course chemotherapy. Bull IUAT 1978; 53: 268.
 12. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Toxic and drug induced hepatitis. In: Diseases of the liver, (Eds). Schiff. C, Schiff ER. 5th ed. Philadelphia Toronto: JB. Lippincott Co. 1982.
 13. Stricker CH, Spealstra P. Drug induced hepatic injury. Amsterdam, Elsevier Science Publ. 1985.
 14. Dutt AK. Short course chemotherapy. The Arkansas experience. Chest 1981; 80: 727.
 15. Snider D et al. Preliminary result of six months regimens studied in United States and in Poland. Chest 1980; 80: 727.
 16. Postlewaite AE et al. Hyperuricemia due to ethambutol. N. Engl. J. Med. 1972; 286: 761.
 17. Narang RK et al. Hyperuricemia induced by ethambutol. Br. J. Chest 1985; 77: 403.
 18. Zulkifli Amin. The Influence of Isoniazid and Rifampicin toward liver function. In: Abstr 17th Eastern Regional Conference on Tuberculosis and Respiratory Diseases. Bangkok, 1993.
 19. Aziz S. et al. Hepatotoxicity to different antituberculosis drug combinations. JPMA 1990; 40: 290.

