

Jurnal Ilmiah
FARMASI

(Scientific Journal of Pharmacy)



JURNAL ILMIAH FARMASI
(SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACY)

PIMPINAN UMUM/ PENANGGUNG JAWAB
Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

WAKIL PIMPINAN UMUM/ WAKIL PENANGGUNG JAWAB
Ketua Jurusan Farmasi FMIPA UII

MITRA BESTARI

1. Prof. Dr. Wiryatun Lestariana, Apt
2. Prof. Dr. Zullies Ikawati, Apt
3. Prof. Dr. Sudibyo Martono, Apt
4. Dr. Tedjo Yuwono, Apt
5. Prof. Dr. Dachriyanus, Apt
6. Prof. dr. Iwan Dwiprahasto, MMedSc, PhD
7. Prof. Dr. Lukman Hakim M.Sc., Apt
8. Prof. Dr. Achmad Fudholi, DEA, Apt
9. Prof. Dr. Ibnu Gholib Gandjar, DEA., Apt

DEWAN EDITOR

Ketua : Saepudin, M.Si., Apt
Sekretaris : Rochmy Istikharah, M.Sc., Apt.
Anggota : Vitarani Dwi Ananda Ningrum, M.Si., Apt
Okti R. Mafruhah, MSc., Apt
Dimas Adhi Pradana, MSc., Apt.
Fithria DA. Suryanegara, MSc., Apt.
Ari Wibowo, S.Farm., Apt
Arba Pramudita Ramadani, MSc., Apt.
Oktavia Indrati, S.Farm., Apt.

Penerbit

Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Islam Indonesia

Alamat Penerbit

Jurusan Farmasi FMIPA UII
Jl. Kaliurang Km. 14,4 Yogyakarta 55584
Telp. (0274) 896439 ext. 3047
Email: jif@uii.ac.id

HEPATOTOKSISITAS PADA PENGOBATAN TUBERKULOSIS DI RSUD TANGERANG – INDONESIA

Vitarani Dwi Ananda Ningrum*, Arnia Megasari, Suci Hanifah

Jurusan Farmasi Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

*e-mail: vitarani_pharmacyUII@yahoo.com

ABSTRAK

Reaksi obat yang tidak dikehendaki atau yang dikenal dengan ADR (*Adverse Drug Reaction*) merupakan respon pasien terhadap obat yang berbahaya dan tidak diharapkan yang terjadi pada penggunaan obat dengan dosis normal untuk tujuan profilaksis, diagnosis, terapi suatu penyakit, maupun modifikasi fungsi fisiologis. Obat yang telah diketahui dapat menimbulkan hepatotoksitas atau kerusakan fungsi hepar adalah golongan antimikobakteri yang digunakan dalam pengobatan tuberkulosis (TB) paru. Pasien tuberkulosis harus menggunakan obat secara teratur sampai periode pengobatan selesai. Penggunaan OAT (Obat Antituberkulosis) secara terus menerus dalam jangka waktu yang cukup lama dapat menimbulkan ADR. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kejadian hepatotoksitas pada pasien tuberkulosis paru serta faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya hepatotoksitas. Metode penelitian dilakukan dengan menggunakan rancangan studi *cross sectional*. Pasien yang dilibatkan dalam penelitian ini adalah pasien yang mendapatkan *regimen* terapi antituberkulosis di RSUD Tangerang pada periode 2006 - Februari 2009. Penilaian kejadian hepatotoksitas berdasarkan adanya peningkatan kadar AST/ALT serum. Hasil penelitian dari 55 pasien menunjukkan bahwa kejadian hepatotoksik sebesar 38,2%. Hasil uji statistik menggunakan analisis Regresi Binary Logistik dengan taraf kepercayaan 95% menunjukkan jenis kelamin laki-laki dan penggunaan obat hepatotoksik lain memiliki pengaruh terhadap kejadian hepatotoksik. Selain itu terdapat faktor yang dapat mengurangi kejadian hepatotoksik diantaranya penghentian obat, penggantian obat, dan pemberian curcumin.

Kata kunci: antituberkulosis, faktor risiko, hepatotoksitas, tuberkulosis paru

ABSTRACT

Adverse Drug Reactions (ADRs) are unwanted or unintended effects of medicines which occur at therapeutic doses used in human for prophylaxis, diagnosis, therapy of disease, or for modification of physiologic function. Drug-induced hepatotoxicity accounts for approximately 2% of cases of inpatient jaundice and the liver is involved in 3 - 10% of all adverse drug reactions. Drug induced hepatotoxicity that already known is antibiotic used for tuberculosis treatment. The objective of the study was to know the incidence and risk factors of hepatotoxicity in tuberculosis treatment. The study used cross sectional design carried out retrospectively to limited population, i.e. all patients with pulmonary tuberculosis at Tangerang General Hospital - Indonesia during 2006 - February 2009. Data were obtained from observation of medical record of patients who received regimen of antituberculosis. The assessment of hepatotoxicity was measured by increasing concentration serum AST/ALT. In Tangerang General Hospital, 2.137 patients were diagnosed pulmonary tuberculosis. As many as 55 inclusion cases showed that the incidence of hepatotoxicity was 38,2%. According to regression Binary Logistics analysis with significance level 95% confidence showed that man and other hepatotoxicity drugs administration influence incidence of hepatotoxicity.

Keywords: hepatotoxicity, pulmonary tuberculosis, risk factors, tuberculosis treatment

HEPATOTOKSISITAS PADA PENGOBATAN TUBERKULOSIS DI RSUD TANGERANG – INDONESIA

Vitarani Dwi Ananda Ningrum*, Arnia Megasari, Suci Hanifah

Jurusan Farmasi Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

*e-mail: vitarani_pharmacyUII@yahoo.com

ABSTRAK

Reaksi obat yang tidak dikehendaki atau yang dikenal dengan ADR (*Adverse Drug Reaction*) merupakan respon pasien terhadap obat yang berbahaya dan tidak diharapkan yang terjadi pada penggunaan obat dengan dosis normal untuk tujuan profilaksis, diagnosis, terapi suatu penyakit, maupun modifikasi fungsi fisiologis. Obat yang telah diketahui dapat menimbulkan hepatotoksitas atau kerusakan fungsi hepar adalah golongan antimikobakteri yang digunakan dalam pengobatan tuberkulosis (TB) paru. Pasien tuberkulosis harus menggunakan obat secara teratur sampai periode pengobatan selesai. Penggunaan OAT (Obat Antituberkulosis) secara terus menerus dalam jangka waktu yang cukup lama dapat menimbulkan ADR. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kejadian hepatotoksitas pada pasien tuberkulosis paru serta faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya hepatotoksitas. Metode penelitian dilakukan dengan menggunakan rancangan studi *cross sectional*. Pasien yang dilibatkan dalam penelitian ini adalah pasien yang mendapatkan *regimen* terapi antituberkulosis di RSUD Tangerang pada periode-2006 Februari 2009. Penilaian kejadian hepatotoksitas berdasarkan adanya peningkatan kadar AST/ALT serum. Hasil penelitian dari 55 pasien menunjukkan bahwa kejadian hepatotoksik sebesar 38,2%. Hasil uji statistik menggunakan analisis Regresi Binary Logistik dengan taraf kepercayaan 95% menunjukkan jenis kelamin laki-laki dan penggunaan obat hepatotoksik lain memiliki pengaruh terhadap kejadian hepatotoksik. Selain itu terdapat faktor yang dapat mengurangi kejadian hepatotoksik diantaranya penghentian obat, penggantian obat, dan pemberian curcumin.

Kata kunci: antituberkulosis, faktor risiko, hepatotoksitas, tuberkulosis paru

ABSTRACT

Adverse Drug Reactions (ADRs) are unwanted or unintended effects of medicines which occur at therapeutic doses used in human for prophylaxis, diagnosis, therapy of disease, or for modification of physiologic function. Drug-induced hepatotoxicity accounts for approximately 2% of cases of inpatient jaundice and the liver is involved in 3 - 10% of all adverse drug reactions. Drug induced hepatotoxicity that already known is antibiotic used for tuberculosis treatment. The objective of the study was to know the incidence and risk factors of hepatotoxicity in tuberculosis treatment. The study used cross sectional design carried out retrospectively to limited population, i.e. all patients with pulmonary tuberculosis at Tangerang General Hospital - Indonesia during 2006 - February 2009. Data were obtained from observation of medical record of patients who received regimen of antituberculosis. The assessment of hepatotoxicity was measured by increasing concentration serum AST/ALT. In Tangerang General Hospital, 2.137 patients were diagnosed pulmonary tuberculosis. As many as 55 inclusion cases showed that the incidence of hepatotoxicity was 38,2%. According to regression Binary Logistics analysis with significance level 95% confidence showed that man and other hepatotoxicity drugs administration influence incidence of hepatotoxicity.

Keywords : hepatotoxicity, pulmonary tuberculosis, risk factors, tuberculosis treatment

PENDAHULUAN

Penggunaan obat dapat memberikan efek terapeutik yang menguntungkan karena dapat memperpanjang atau memperbaiki kualitas hidup seseorang. Obat juga memiliki potensi untuk menimbulkan reaksi yang tidak dikehendaki. Reaksi obat yang tidak dikehendaki merupakan respon suatu obat yang berbahaya dan tidak diharapkan yang terjadi pada penggunaan obat dengan dosis normal untuk tujuan profilaksis, diagnosis, terapi suatu penyakit, maupun modifikasi fungsi fisiologis. ADR dapat menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas yang substansial dengan estimasi kejadian yang bervariasi (Lee, 2001). Dari sekian banyak ADR yang terjadi, 5,1% nya adalah ADR yang bersifat serius. Prevalensi ini dapat meningkat seiring dengan bertambahnya usia yaitu mencapai 9,8% (Hooft *et al.*, 2008).

Berbagai dampak negatif yang ditimbulkan oleh kejadian ADR antara lain menyebabkan kecacatan dan kelainan kongenital serta menyebabkan pasien dirawat di rumah sakit dengan persentase sebesar 24%, bahkan pada pasien geriatri mencapai 88% (Beijer and De Blaey, 2002). Dampak lain diantaranya dapat menyebabkan pasien lebih lama dirawat di rumah sakit bahkan dapat mengancam nyawa pasien serta menimbulkan kematian (Lee, 2001). Salah satu efek yang berbahaya dan tidak diharapkan akibat penggunaan obat adalah berupa kerusakan fungsi hepar atau hepatotoksisitas.

Hepatotoksisitas dapat didefinisikan sebagai kerusakan hepar yang disebabkan oleh obat dan bahan-bahan kimia. ADR berupa kerusakan hepar ditunjukkan dengan tes biokimia termasuk aspartat serum (AST) dan alanin aminotransferase (ALT), serum alkalin fosfatase (ALP), gamma glutamyl transferase (GGT), atau bilirubin yang meningkat lebih dari dua kali kadar normalnya. Kerusakan hepar dapat berbeda-beda dari struktur non spesifik dan perubahan fungsional menjadi gagal hepar akut atau sirosis (Koda-Kimble *et al.*, 2005). Beberapa obat yang telah diketahui dapat menimbulkan ADR berupa kerusakan fungsi hepar atau hepatotoksisitas adalah golongan antimikobakteri yang digunakan dalam pengobatan tuberkulosis (TB), yaitu pada penggunaan rifampisin-pirazinamid (Lee *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2003; Hest *et al.*, 2004).

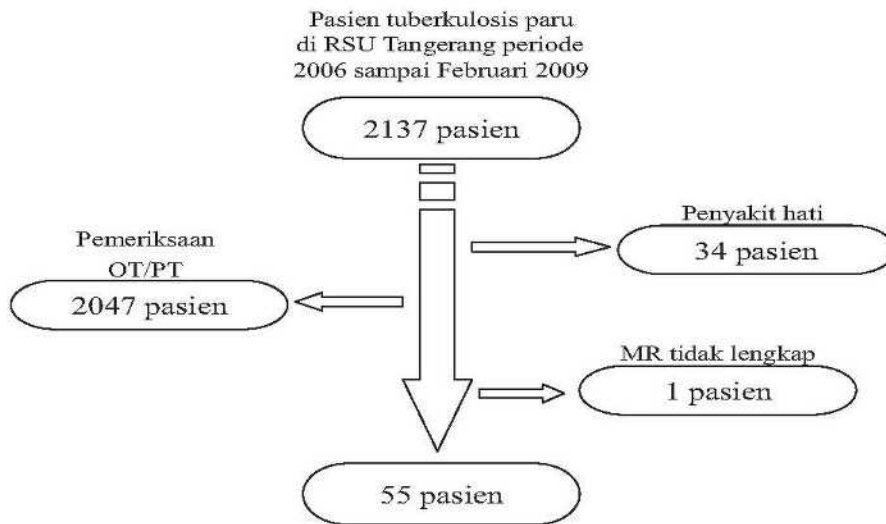
Di Indonesia, TB masih merupakan masalah utama kesehatan masyarakat. Jumlah pasien TB di Indonesia merupakan ke-3 terbanyak di dunia setelah India dan Cina dengan jumlah pasien sekitar 10% dari total jumlah pasien TB di dunia. Tahun 1995, hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) menunjukkan bahwa penyakit TB merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit kardiovaskuler dan penyakit saluran pernafasan. Kejadian ini terjadi pada semua kelompok usia, dan nomor satu dari golongan penyakit infeksi (Depkes, 2007).

Rumah Sakit Umum (RSU) Tangerang merupakan rumah sakit rujukan dari daerah Tangerang dan sekitarnya bagi pasien tuberkulosis. Tuberkulosis menempati urutan pertama dari segi jumlah pasien yang dirawat di rumah sakit ini, yaitu mencapai tiga ribu orang per tahun karena Tangerang merupakan daerah endemik tuberkulosis (Anonim, 2009; Dini, 2009). Selain itu, instalasi rawat inap di rumah sakit ini memiliki prosedur tetap yang berupa pemeriksaan darah lengkap ketika pasien masuk rumah sakit yang meliputi pemeriksaan ALT dan AST. Prosedur ini yang tidak dilakukan di Balai Pengobatan Penyakit Paru-Paru (BP4) setempat sehingga diharapkan dapat diperoleh jumlah pasien yang cukup banyak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Pasien tuberkulosis harus menggunakan obat secara teratur sampai periode pengobatan selesai. Penggunaan regimen OAT (Obat Antituberkulosis) secara terus menerus selama jangka waktu yang cukup lama (2 sampai 9 bulan) dapat menimbulkan reaksi obat yang tidak dikehendaki. Hal ini mendorong dilakukannya penelitian yang bertujuan untuk mengetahui kejadian hepatotoksisitas pada penggunaan antituberkulosis serta faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya hepatotoksisitas.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan secara retrospektif menggunakan rancangan studi *cross sectional* dengan menggunakan data rekam medis pasien tuberkulosis paru yang menggunakan regimen obat antituberkulosis. Penelitian ini melibatkan pasien yang menjalani rawat jalan maupun rawat inap selama periode tahun 2006 hingga Februari 2009. Kriteria inklusi yang ditetapkan dalam penelitian ini yaitu pasien dengan usia ≥ 16 tahun dan pasien yang disertai pemeriksaan AST/ALT minimal 2 (dua) kali. Penilaian kejadian hepatotoksisitas berdasarkan adanya penurunan fungsi hepar yang ditandai dengan peningkatan kadar serum AST dan ALT relatif sampai batas atas normal. Peningkatan kadar serum ALT harus lebih tinggi dibandingkan dengan AST. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien dengan penyakit penyerta berupa kerusakan hati dan pasien yang tidak menyertakan hasil pemeriksaan AST dan ALT maupun obat antituberkulosis yang digunakan.



Gambar 1. Jumlah pasien yang dilibatkan dalam penelitian ini

Data yang diperoleh dijabarkan dalam bentuk tabel dengan tujuan untuk memperoleh gambaran mengenai karakteristik pasien, persentase kasus terjadinya hepatotoksisitas, serta manifestasi klinis kejadian hepatotoksisitas. Selanjutnya dilakukan analisis Regresi Binary Logistik

dengan taraf kepercayaan 95%, dengan tujuan untuk memperoleh gambaran mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksitas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penyakit tuberkulosis dialami oleh sebanyak 69% pasien laki-laki dan selebihnya dialami oleh pasien perempuan. Hal ini dapat dikaitkan dengan kebiasaan laki-laki yaitu merokok sehingga tuberkulosis banyak terjadi pada laki-laki. Berdasarkan analisis data survei prevalensi yang dilaporkan oleh Puslitbangkes (2006) bahwa paparan tembakau baik secara aktif maupun pasif meningkatkan resiko timbulnya penyakit tuberkulosis. Data dari Litbangkes menunjukkan bahwa mereka yang merokok (termasuk mereka yang masih merokok saat ini dan yang telah berhenti merokok) mempunyai resiko menjadi sakit tuberkulosis 3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak merokok. Penelitian yang dilaporkan oleh Gajalakshmi (2003) menunjukkan bahwa 50% kematian akibat tuberkulosis berhubungan dengan kebiasaan merokok pada pria dewasa. Sebagian besar pasien tuberkulosis paru dalam penelitian ini berusia antara 26 - 35 tahun (34,5%). Hal ini sesuai dengan Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis yaitu sekitar 75% pasien tuberkulosis adalah kelompok usia yang paling produktif secara ekonomis yaitu 15 - 50 tahun (Depkes, 2007).

Kasus tuberkulosis paru tertinggi pada penelitian ini merupakan kasus baru yaitu pasien yang belum pernah diobati dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan (4 minggu) sebanyak 70,9%. Sebanyak 74,5% pasien tuberkulosis dalam penelitian ini mendapatkan terapi kategori 1 yaitu 2(HRZE)/4(HR)3. Berdasarkan Tabel 1 dapat diketahui bahwa persentase terbesar adalah pasien tuberkulosis yang tidak disertai dengan penyakit penyerta (60%). Berdasarkan penelitian yang dilaporkan oleh Misnadiarly (2002) penyakit penyerta yang berupa diabetes, tuberkulosis ekstraparu, arterio sklerosis, sirosis hepatis, asma dan bronkiektasis sebanyak 61,5% ditemukan sebagai penyakit primer, dan 38,5% sebagai penyakit sekunder. Pada penelitian ini yang termasuk dalam penyakit primer antara lain asma, pneumonia, ISPA, diabetes, dan diare sebanyak 9,1%, sedangkan penyakit sekunder terjadi pada 31% yang meliputi efusi pleura, bronkhitis, asma, tuberkulosis kelenjar, dan diabetes melitus.

Tabel 1. Karakteristik umum pasien tuberkulosis paru berdasarkan jenis kelamin dan usia di RSUD Tangerang tahun 2006 - Februari 2009

Karakteristik	Kategori	Jumlah Pasien	Persentase ^{a)} (n= 55)
Jenis kelamin	1. Laki-laki	38	69,0%
	2. Perempuan	17	31,0%
Umur	1. 16 – 25 tahun	4	7,3%
	2. 26 – 35 tahun	19	34,5%
	3. 36 – 45 tahun	11	20,0%
	4. 46 – 55 tahun	12	21,8%
	5. 56 – 65 tahun	5	9,1%
	6. > 65 tahun	4	7,3%
Jenis TB	1. Kasus baru	39	70,9%
	2. Kasus relaps	12	21,8%
	3. Kasus setelah putus obat	1	1,8%
	4. Kasus lain	3	5,5%
Jenis terapi	1. Kategori 1	41	74,5%
	2. Kategori 2	10	18,2%
	3. RHZ	4	7,3%
Penyakit penyerta	1. Penyakit primer	5	9,1%
	2. Penyakit sekunder	17	31,0%
	3. Tanpa penyakit penyerta	33	60,0%

^{a)} Persentase dihitung dari jumlah total pasien baik yang mengalami kejadian hepatotoksik dan tidak mengalami kejadian hepatotoksik.

Berdasarkan hasil yang diperoleh dalam penelitian ini (Tabel 2), dari 55 pasien terdapat 21 pasien diantaranya mengalami kejadian hepatotoksik (38,2%). Sebanyak 66,7% kejadian hepatotoksik adalah pada grade 1, yaitu kenaikan kadar ALT melebihi batas atas normalnya (*Upper Limit of Normal, ULN*) sampai 2,5 kali ULN atau dalam rentang kadar 41 - 143,5 unit/mliter. Pasien yang mengalami peningkatan ULN 2,6 sampai 5 kali pada grade 2 sebanyak 14,3%, sedangkan sisanya adalah grade 3 dengan peningkatan ULN 5 sampai 20 kali sebanyak 19%. Penelitian yang dilaporkan oleh Lee *et al.* (2002) kejadian hepatotoksik terjadi pada grade 3 maupun 4, sedangkan penelitian yang dilaporkan oleh Lee *et al.* (2003) dan Hest *et al.* (2004) hanya terjadi pada grade 4 saja dengan insidensi kurang dari 10%.

Tabel 2. Klasifikasi tingkat keparahan hepatotoksik pasien tuberkulosis paru di RSUD Tangerang tahun 2006 - Februari 2009

Grade (Kadar ALT)	Jumlah Pasien (Persentase* n=21)
1. Grade 1 (>ULN- 143,5)	14 (66,7)
2. Grade 2 (143,5-246)	3 (14,3)
3. Grade 3 (246-861)	4 (19,0)
4. Grade 4 (>861)	-

^{a)} Persentase dihitung dari jumlah total pasien yang mengalami kejadian hepatotoksik.

Identifikasi gejala klinis merupakan salah satu hal yang penting dalam menegakkan diagnosis hepatotoksitas. Jenis kerusakan hepar yang ditimbulkan oleh OAT seperti isoniazid, rifampisin, dan pirazinamid dapat berupa nekrosis hepatoseluler akut dengan manifestasi klinis berupa *fatigue*, anoreksia, mual, dan *jaundice*. Apabila nekrosis yang ditimbulkan lebih besar dapat terjadi *jaundice* yang berat, *coagulopathy*, *ascites*, *hepatic encephalopathy*, koma, bahkan kematian (KodaKimble *et al.*, 2005; Lee, 2001). Secara teortis kadar ALT meningkat beberapa hari sebelum kejadian

ikterus (Kee, 2007), namun dalam penelitian ini kejadian ikterus tidak dapat diketahui seiring dengan peningkatan ALT, sehingga manifestasi klinis yang berupa ikterus yang menyertai kejadian hepatotoksitas tidak dapat dijadikan parameter dalam menentukan kejadian hepatotoksik. Selain parameter ALT, hepatotoksitas dapat teramati dengan melihat data fisik berupa gejala klinis yang merupakan manifestasi kejadian hepatotoksik. Manifestasi klinik hepatotoksitas yang berupa gejala klinis disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Manifestasi klinik hepatotoksik berupa gejala klinis pada pasien tuberkulosis paru di RSU Tangerang tahun 2006 - Februari 2009

Gejala Klinis	Grade	Jumlah Pasien (Persentase* n=21)
Mual	1	2 (9,6)
	2	1 (4,7)
Mual dan muntah	1	2 (9,6)
Mual, muntah, mata kuning	2	1 (4,7)
Tidak ada keterangan	1	10 (47,6)
	2	1 (4,7)
	3	4 (19,1)

* Persentase dihitung dari jumlah total pasien yang mengalami kejadian hepatotoksik.

Menurut Bayupumama (2006) gejala hepatotoksik adalah berupa malaise dan ikterus. Dalam penelitian ini gejala yang tercatat berupa mual, yang terjadi pada 9,6% pasien hepatotoksik grade 1 dan 4,7% pasien hepatotoksik grade 2, gejala mual muntah terjadi pada pasien grade 1 dengan persentase sebesar 9,6%. Mual, muntah dan ikterus terjadi pada 4,7% pasien hepatotoksik grade 2. Pasien yang mengalami kejadian hepatotoksik dan tidak disertai keterangan gejala klinis yang ditimbulkan oleh OAT pada pasien grade 1 sebesar 47,6%, pada pasien grade 2 sebesar 4,7%, dan pada pasien grade 3 sebesar 19,1%.

Identifikasi faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kejadian hepatotoksik penting untuk diketahui. Pengetahuan tentang hal tersebut dapat digunakan sebagai pertimbangan mendasar untuk dilakukan terapi pencegahan sehingga kejadian hepatotoksitas akibat pemberian OAT dapat dicegah lebih dini. Identifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi hepatotoksitas yaitu dengan menggunakan uji Regresi Binary Logistik. Variabel tergantung yang ditetapkan adalah status pasien yaitu berupa hepatotoksik atau tidak dan variabel bebas antara lain jenis kelamin, usia, jenis tuberkulosis, jenis terapi, durasi terapi, status alkoholik, riwayat penyakit sebelumnya, serta obat lain. Hasil uji regresi linier berganda didapatkan bahwa dari semua variabel bebas yang memiliki pengaruh terhadap kejadian hepatotoksik secara statistik adalah jenis kelamin ($P=0,009$) dan penggunaan obat penginduksi hepatotoksik lain ($P=0,047$).

Tabel 4. Karakteristik pasien tuberkulosis paru berdasarkan faktor resiko di RSUD Tangerang tahun 2006 - Februari 2009

Faktor Resiko	Kategori	Hepatotoksik	Tidak Hepatotoksik	Jumlah Pasien	P(slg jika p<0,05)
Jenis Kelamin	Laki-Laki	19	20	39	0,009
	Perempuan	2	15	17	
Umur	16-25	1	3	4	0,244
	26-35	8	11	19	
	36-45	4	7	11	
	46-55	7	6	13	
	56-65	-	5	5	
	>65	1	3	4	
Jenis TB	Kasus baru	17	22	39	0,093
	Kasus relaps	4	8	12	
	Kasus setelah putus obat	-	1	1	
	Kasus lain	-	4	4	
Jenis Terapi	Kategori I	19	22	41	0,368
	Kategori II	2	8	10	
	RHZ	-	4	4	
Durasi Terapi	< 2 bulan	13	11	24	0,295
	2-6 bulan	5	15	20	
	6-9 bulan	3	6	9	
	Tidak diketahui	-	3	3	
Alkohol	Narkoba	1	1	2	0,876
	Perokok	1	-	1	
	Tidak ada	19	34	53	
Riwayat Penyakit Sebelumnya	Pemafasan	1	6	7	0,647
	Endokrin, metabolisme	2	1	3	
	Gastrointestinal	2	-	2	
	Lain - lain	5	7	12	
	Tanpa penyakit	11	21	32	
Obat Lain	Hepatotoksik	8	16	24	0,047
	Tidak Hepatotoksik	5	13	18	
	Tidak ada	4	6	10	
	Tidak diketahui	4	-	4	

Upaya untuk menangani kejadian hepatotoksik yaitu dengan penghentian maupun penggantian regimen OAT telah dilakukan oleh tim medis RSUD Tangerang. Selain itu dilakukan upaya pencegahan hepatotoksik dengan memberikan hepatoprotektor seperti kurkumin, namun tidak semua pasien mendapatkan upaya penanganan maupun pencegahan hepatotoksik.

Karakteristik pasien hepatotoksik yang mengalami perbaikan atau penurunan ALT sampai kisaran normal disajikan dalam Tabel 5.

Tabel 5. Upaya pengatasan kejadian hepatotoksik pada pasien tuberkulosis paru di RSUD Tangerang tahun 2006-Februari 2009

Tindakan Perbaikan	Grade	Regimen	Jumlah Pasien	Jumlah Pasien yang Mengalami Perbaikan (%)
Penghentian obat	3	-	2	2 (100)
Penggantian obat	1	Kategori 2	1	1 (33,3)
	2	E, S, Ofx	1	-
	3	E, S, Ofx	1	1 (33,3)

^{a1} Persentase dihitung dari jumlah pasien yang mengalami penghentian maupun penggantian obat.

Berdasarkan Tabel 5, terdapat 2 pasien yang mengalami penghentian regimen OAT karena mengalami hepatotoksik pada *grade* 3 dan semuanya mengalami perbaikan. Pasien lain yang mengalami hepatotoksik pada *grade* 3 mengalami penggantian regimen OAT dengan ethambutol, streptomisin, dan ofloksasin namun hanya 1 pasien saja yang mengalami perbaikan. Penggantian regimen OAT juga dilakukan pada pasien yang mengalami hepatotoksik pada *grade* 1 dengan kategori 2, yaitu RHE dan mengalami perbaikan.

Secara umum penanganan hepatotoksitas dilakukan dengan menghentikan penggunaan obat yang hepatotoksik (Lee, 2001). Pada kasus hepatotoksik *grade* 1 dan 2, penggunaan OAT dapat dilanjutkan setelah kejadian hepatotoksik dan dilakukan pemeriksaan ALT dan AST 2 minggu. Hal ini dilakukan 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 (Adhvaryu *et al.*, 2008; Prihatni *et al.*, 2005). Pada kasus *grade* 3 dan *grade* 4 penggunaan OAT dihentikan hingga kadar ALT kembali normal (Adhvaryu *et al.*, 2008).

Berdasarkan CDC (2003) penggunaan OAT dihentikan apabila peningkatan ALT melebihi 3 kali ULN (*Upper Limit of Normal*) dengan gejala atau peningkatan ALT melebihi 5 kali ULN tanpa gejala. Gejala yang dimaksud adalah peningkatan kadar bilirubin akibat peningkatan kadar enzim transaminase, yang merupakan *marker* (penanda) kejadian hepatotoksitas.

Apabila kejadian hepatotoksitas yang dialami pasien bersifat *mild* (sedang) maka terapi OAT ditunda sampai kadar ALT kurang dari 2 kali ULN dan tidak tampak gejala hepatotoksik. Selanjutnya dimulai kembali terapi menggunakan HRZE selama 1 minggu untuk mengetahui apakah kejadian hepatotoksik bersifat potensial atau tidak. Jika pasien berpotensi mengalami hepatotoksik yang *severe* (berat), maka pirazinamid dihilangkan dari regimen tersebut dan durasi terapi diperpanjang sampai 9 bulan apabila isoniazid dan rifampisin dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien. Apabila kejadian hepatotoksitas yang dialami pasien bersifat *severe* (berat), maka dilakukan penggantian regimen yang tidak hepatotoksik seperti streptomisin, ethambutol, dan moksifloksasin (CDC, 2003).

Selain tindakan penghentian dan penggantian OAT, tindakan lain yang dilakukan oleh tim medis di RSUD Tangerang adalah dengan meresepkan kurkumin kepada pasien tuberkulosis sebagai upaya pencegahan maupun penanganan kejadian hepatotoksik. Karakteristik pasien hepatotoksik yang mendapatkan kurkumin pada penelitian ini disajikan pada Tabel 6.

Tabel 6. Pemberian kurkumin pada pasien yang mengalami hepatotoksik di RSUD Tangerang tahun 2006 - Februari 2009

Kondisi Pasien	Grade	Frekuensi	Durasi (hari)	Jumlah Pasien	Jumlah Pasien yang Mengalami Perbaikan	Ket
Hepatotoksik	1	2x1	30	1	1	*
		3x1	14	1	-	+RHE
		3x1	60	1	-	*
	2	3x1	7	1	1	*
		3x1	12	1	-	*
		3x2	6	1	-	*
	3	3x1	7	1	1	+ESOF
		3x2	15	1	1	x stop
Total				8	4	

*Pasien yang tidak mendapatkan penggantian regimen OAT maupun penghentian OAT

Tujuan penggunaan kurkumin pada pasien yang mengalami hepatotoksik pada grade 1, grade 2, maupun grade 3 adalah sebagai upaya pengatasan kejadian hepatotoksik. Kurkumin sebagai salah satu obat tradisional yang dapat memelihara fungsi hati ternyata bermanfaat sebagai hepatoprotektor. Seperti terlihat pada Tabel 6 sebanyak 50% pasien yang mengalami hepatotoksik mengalami perbaikan hingga kadar ALT-nya mencapai kisaran normal. Pasien yang mengalami hepatotoksik pada grade 1 selain diberikan kurkumin juga mendapatkan penggantian regimen OAT, namun kadar ALT nya tetap belum normal. Hal ini dapat dikarenakan dosis yang kurang atau pasien juga menggunakan obat lain yang bersifat hepatotoksik. Begitu pula pada pasien yang mengalami hepatotoksik pada grade 2. Penggunaan kurkumin ternyata cukup bermanfaat bagi pasien yang mengalami hepatotoksik grade 3, tetapi dengan catatan harus dilakukan penggantian regimen OAT yang tidak hepatotoksik atau dengan penghentian OAT. Karakteristik pasien yang mendapatkan kurkumin bersamaan dengan pemberian OAT dapat dilihat pada Tabel 7.

Tabel 7. Hasil pemeriksaan fungsi hati pada pasien tuberkulosis paru yang mendapatkan kurkumin sebagai terapi pencegahan hepatotoksik di RSUD Tangerang tahun 2006 - Februari 2009

Penggunaan Kurkumin	Frekuensi	Durasi (hari)	ALT Sebelum	ALT Sesudah
Bersamaan dengan OAT	2x1	15	12	22
	2x1	15		23
	2x1	53	16	10
	2x1	8		9
	2x1	7	12	20
	2x1	15	11	28
	2x1	19		24
	2x1	10	18	17
	2x1	20	16	25
	3x1	10	15	10
	2x1	1	19	10
	2x1	16		10
	Rata-rata		24	

Berdasarkan Tabel 7 sebanyak 8 pasien yang tidak mengalami hepatotoksik ternyata telah mendapatkan kurkumin bersamaan dengan pemberian OAT sehingga semua pasien tidak

