

Gambaran enzim transaminase pada pasien tuberkulosis paru yang diterapi dengan obat-obat anti tuberkulosis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

¹Inez Clarasanti
²Marthen C. P. Wongkar
²Bradley J. Waleleng

¹Kandidat Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
²Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: inezclarasanti@gmail.com

Abstract: Pulmonary tuberculosis is a chronic infection and still a major worldwide health problem. Data from World Health Organization in 2013 showed that Indonesia was the fifth country with the highest prevalence of TB in the world. Treatment of TB in Indonesia is using the antituberculosis medication guide. One of the side effects of treatment is hepatotoxicity. Liver function tests commonly used are the transaminase enzymes (SGOT and SGPT). Levels of SGOT and SGPT will increase in case of damage or inflammation of the liver tissue. The results showed that after administration of the antituberculosis medication 26% of patients had high levels of transaminase enzymes meanwhile 74% of patients had normal levels of transaminase enzymes.

Keywords: Pulmonal Tuberculosis, OAT, hepatotoxicity, transaminase enzymes, SGOT, SGPT

Abstrak: Tuberkulosis paru adalah infeksi kronik yang sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan dunia yang utama. Data WHO tahun 2013 menunjukkan bahwa Indonesia menempati negara kelima dengan prevalensi TB tertinggi di dunia. Pengobatan TB di Indonesia menggunakan panduan obat antituberkulosis (OAT) dan salah satu efek samping pengobatan ialah hepatotoksitas. Tes fungsi hati yang umum digunakan ialah pemeriksaan enzim transaminase yakni kadar SGOT dan SGPT yang akan menunjukkan peningkatan jika terjadi kerusakan atau radang pada jaringan hati. Hasil penelitian memperlihatkan terdapat 26% pasien TB dengan kadar enzim transaminase yang tinggi setelah pemberian OAT, dan 74% pasien TB yang memiliki kadar enzim transaminase yang normal setelah pemberian OAT.

Kata kunci: tuberkulosis paru, OAT, hepatotoksitas, enzim transaminase, SGOT, SGPT

Tuberkulosis (TB) paru adalah suatu penyakit infeksi kronik yang sudah sangat lama dikenal pada manusia. Penyakit ini dapat menyerang hampir seluruh tubuh manusia tetapi paling banyak adalah organ paru. Pada tahun 1882, Robert Koch mengidentifikasi basil tahan asam *M. tuberculosis* untuk pertama kali sebagai kuman penyebabnya, semacam bakteri berbentuk batang dan dari sinilah diagnosis

secara mikrobiologis dimulai dan penatalaksanaannya lebih terarah.¹

Walaupun pengobatan TB yang efektif sudah tersedia tapi sampai saat ini TB masih tetap menjadi masalah kesehatan dunia yang utama. Pada bulan maret 1993 WHO mendeklarasikan TB sebagai *global health emergency*. TB sebagai peringkat terkemuka kedua menyebabkan kematian dari penyakit menular di seluruh dunia,

setelah human *immuno deficiency virus* (HIV). TB dianggap sebagai masalah kesehatan dunia yang penting karena lebih kurang 1/3 penduduk dunia terinfeksi oleh mikobakterium TB. Pada tahun 1998 ada 3.617.047 kasus TB yang tercatat di seluruh dunia. Sebagian kasus TB ini (95%) dan kematiannya (98%) terjadi di negara-negara yang sedang berkembang.²

Indonesia adalah negeri dengan prevalensi TB ke-5 tertinggi di dunia.³ Menurut WHO pada tahun 2013, diperkirakan 9,0 juta insiden kasus TB kisaran (8.600.000-9.400.000), secara global setara dengan 126 kasus per 100.000 penduduk. Sebagian besar perkiraan jumlah kasus pada tahun 2013 terjadi di Asia (56%) dan daerah Afrika (29%). Keenam Negara yang menonjol memiliki jumlah insiden kasus terbesar pada tahun 2013 adalah India (2,0 juta-2,3 juta), Cina (0,9 juta-1,1 juta), Nigeria (340.000-880.000), Pakistan (370.000-650.000), Indonesia (410.000-520.000) dan Afrika Selatan (410.000-520.000).³ Berdasarkan survei kesehatan rumah tangga 1985 dan survei kesehatan nasional 2001, TB menempati ranking nomor 3 sebagai penyebab kematian tertinggi di Indonesia.¹

Dalam pemakaian obat-obat anti tuberkulosis (OAT) yakni rifampisin, isoniazid, pirazinamid dan ethambutol/streptomisin, tidak jarang ditemukan efek samping yang mempersulit sasaran pengobatan. Salah satu efek samping dari penggunaan OAT yakni rifampisin, isoniazid, pirazinamid adalah kemampuan untuk menimbulkan efek merusak atau meracuni sel hati (hepatotoksik). Bila efek samping ini ditemukan, mungkin obat anti tuberkulosis yang bersangkutan masih dapat diberikan dengan efek terapeutik yang kecil, tetapi bila efek samping ini sangat mengganggu OAT yang bersangkutan harus dihentikan pemberiannya, dan pengobatan tuberkulosis dapat diteruskan dengan obat lain.¹

Tes fungsi hati yang umum ialah *aspartate transaminase* (AST), yang di Indonesia lebih sering disebut sebagai *serum glutamic-oxaloacetic transaminase*

(SGOT), dan *alanine transaminase* (ALT) yang biasanya di Indonesia disebut sebagai *serum glutamic-pyruvic transaminase* (SGPT). SGOT dan SGPT akan menunjukkan peningkatan jika terjadi kerusakan atau radang pada jaringan hati. SGPT lebih spesifik terhadap kerusakan hati dibanding SGOT. Sering ditemukan sedikit peningkatan (hingga dua kali angka normal) kadar SGOT dan SGPT. Bila kadar SGOT dan SGPT lebih dari dua kali angka normal umumnya dianggap bermakna dan membutuhkan pemeriksaan lebih jauh.⁴

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran kadar enzim transaminase pada pasien TB yang diterapi dengan OAT.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini ialah deskriptif dengan desain potong lintang. Pengambilan data pasien yang menderita penyakit tuberkulosis paru dan melihat gambaran kadar enzim transaminase pasien. Penelitian dilaksanakan di Bagian Rekam Medis RSUP Prof. R. D. Kandou Manado periode November 2014 – November 2015, dan sumber data yang digunakan yakni data sekunder dari rekam medis (*medical record*).

Sampel dalam penelitian ini yaitu semua data pasien tuberkulosis paru yang diterapi dengan OAT yakni rifampisin, isoniazid, pirazinamid, etambutol/streptomisin dan memiliki hasil pemeriksaan laboratorium yakni kadar enzim transaminase (SGOT dan SGPT).

HASIL PENELITIAN

Dari catatan rekam medis data pasien yang berobat mulai 01 November 2014 hingga 30 November 2015 diperoleh 480 data pasien dengan diagnosis tuberkulosis paru, tetapi hanya 186 data yang memenuhi kriteria inklusi dan 294 data lainnya memenuhi kriteria eksklusi.

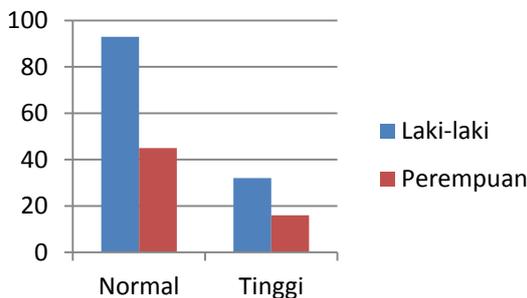
Berdasarkan Tabel 1 dapat dilihat bahwa dari 186 data yang menjadi sampel penelitian, pasien yang terdiagnosis tuberkulosis paru dan diterapi OAT serta menunjukkan kadar enzim transaminase

yakni SGOT dan SGPT yang tinggi, sejumlah 48 pasien (26%) dan 138 (74%) pasien lainnya memiliki kadar enzim transaminase yang normal.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Kadar Transaminase	Jumlah	Persentase (%)
Tinggi	48	26
Normal	138	74
Total	186	100

Gambar 1 menunjukkan jenis kelamin terbanyak yang memiliki kadar normal setelah pemberian terapi OAT yaitu laki-laki sejumlah 93 pasien sedangkan perempuan sejumlah 45 pasien. Yang memiliki kadar enzim transaminase tinggi setelah terapi OAT terbanyak ialah pasien berjenis kelamin laki-laki sebanyak 32 pasien sedangkan yang berjenis kelamin perempuan 16 pasien.

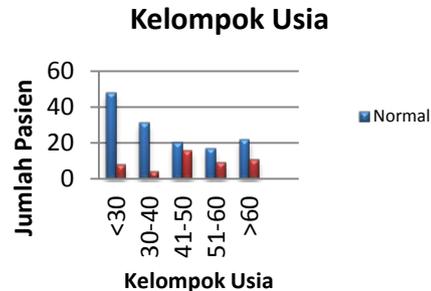


Gambar 1. Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin

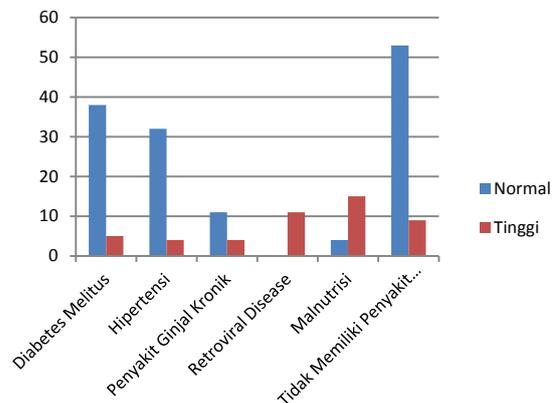
Pada Gambar 2 dapat dilihat bahwa sampel terbanyak yang memiliki kadar enzim transaminase normal setelah pemberian OAT ialah kelompok usia kurang dari 30 tahun sejumlah 48 orang sedangkan sampel dengan kadar enzim transaminase tinggi setelah terapi OAT paling banyak pada kelompok usia 41-50 tahun sejumlah 16 orang.

Gambar 3 memperlihatkan bahwa sejumlah 53 pasien tidak memiliki penyakit penyerta pada sampel dengan kadar enzim transaminase yang normal setelah terapi OAT. Penyakit penyerta terbanyak pada

pasien yang memiliki kadar enzim transaminase yang tinggi setelah pemberian OAT ialah gizi kurang atau malnutrisi sejumlah 15 orang.



Gambar 2. Distribusi sampel berdasarkan kelompok usia

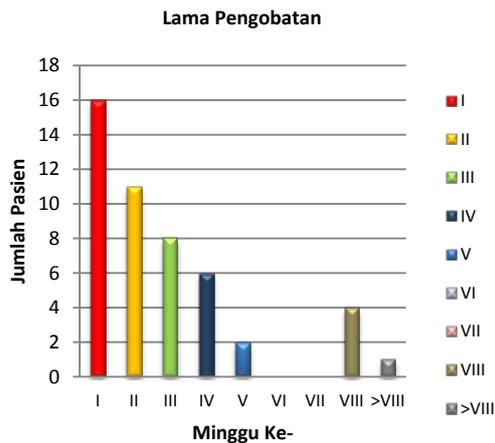


Gambar 3. Distribusi sampel berdasarkan penyakit penyerta

Gambar 4 menunjukkan bahwa dari 48 sampel yang memiliki kadar enzim transaminase tinggi setelah pemberian OAT, peningkatan terbanyak terjadi pada minggu pertama hingga minggu ketiga setelah terapi OAT, dimana pada minggu pertama didapatkan sejumlah 16 orang, minggu kedua 11 orang dan minggu ketiga 8 orang.

BAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di Bagian Rekam Medis RSUP Prof. DR. R. D. Kandou Manado periode November 2014 hingga November 2015, ditemukan 186 data pasien tuberkulosis paru yang diterapi dengan OAT.



Gambar 4. Distribusi pasien yang memiliki kadar enzim transaminase tinggi berdasarkan lama pemberian OAT

Dari 186 data ditemukan sejumlah 138 memiliki kadar transaminase normal dan 48 pasien memiliki kadar enzim transaminase tinggi setelah pemberian OAT.

Dari hasil penelitian dapat diperoleh gambaran bahwa berdasarkan jenis kelamin, laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Hasil ini mendukung penelitian sebelumnya pada tahun 2011 oleh Govindan⁵ di Medan Sumatera Utara, yang menyatakan bahwa pasien tuberkulosis paru yang paling banyak mengalami hepatotoksisitas ialah pasien laki-laki sejumlah 85,7%. Jenis kelamin perempuan ditemukan memiliki keberhasilan terapi jauh lebih baik dibandingkan laki-laki. Hal ini dipertimbangkan karena berbagai hal yaitu lebih rendahnya perilaku merokok dibanding laki-laki, faktor *compliance*, paparan dari lingkungan kerja dan lain-lain. Perempuan lebih fokus dalam menjalani terapi dan waktunya tidak banyak tersita sia-sia dalam pekerjaan. Hal ini sesuai dengan yang dikemukakan oleh Hudelson⁶ dalam makalahnya yang berjudul *Gender Differentials in Tuberculosis*.

Berdasarkan kelompok usia, hasil penelitian menunjukkan dari 48 data pasien tuberkulosis paru, kelompok usia terbanyak yang menunjukkan peningkatan enzim transaminase setelah pemberian OAT di RSUP. Prof. DR. R. D. Kandou Manado

yaitu kelompok usia 41-50 tahun sejumlah 16 pasien (33%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Adriani et al.⁷ yang menyatakan pasien tuberkulosis paru yang paling banyak menderita hepatotoksisitas pada kelompok usia 40-60 tahun sejumlah 7 orang. Penelitian lain oleh Govindan⁵ juga menyatakan terdapat 12 orang pasien tuberkulosis paru yang menderita hepatotoksisitas dan penyebabnya karena peningkatan umur. Semakin meningkatnya usia, semakin tinggi resiko terjadinya hepatotoksisitas karena fungsi hepar akan menurun seiring dengan peningkatan usia.⁸ Studi lain juga menyebutkan bahwa hepatotoksisitas pada pasien tuberkulosis paru dipengaruhi oleh peningkatan usia karena terjadi penurunan *clearance* obat yang dimetabolisme oleh enzim CYP450 dan juga terjadi perubahan pengaliran darah hepar dan perubahan ukuran hepar seiring dengan meningkatnya usia.⁹

Dari penelitian ini juga dapat dilihat bahwa penyakit penyerta yang paling banyak diderita pada pasien tuberkulosis paru yang memiliki peningkatan kadar enzim transaminase setelah pemberian OAT ialah gizi kurang atau malnutrisi sejumlah 15 pasien (37%). Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian sebelumnya oleh Nurazminah¹⁰ mengenai prevalensi TB paru yang mengalami hepatitis imbas OAT dan faktor resiko yang berhubungan di RSUP Persahabatan Jakarta dan RSPG Cisarua pada tahun 2012 yang mendapatkan bahwa status gizi memberkan pengaruh pada kejadian hepatitis imbas OAT. Status gizi yang kurang bahkan buruk akan lebih rentan terkena hepatitis imbas OAT. Hal ini dikarenakan pasien yang memiliki IMT rendah <20 memiliki cadangan glutathion yang sangat rendah. Glutathion adalah protein yang secara alami diproduksi oleh tubuh yang berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh dan juga regenerasi sel serta berperan sebagai antioksidan dan antitoksin. Tanpa adanya glutathion dalam jumlah yang memadai maka akan rentan terkena cedera oksidatif. Pada pasien yang mengalami malnutrisi

juga disebutkan bahwa proses metabolisme obat menjadi lebih lambat dibandingkan dengan pasien yang status gizinya baik.

Dari sisi lama pemberian OAT, pasien tuberkulosis paru paling banyak menunjukkan peningkatan kadar enzim transaminase pada kategori minggu pertama hingga minggu ketiga setelah terapi OAT. Berbeda dari hasil penelitian sebelumnya oleh Praditya¹¹ yang mendapatkan sejumlah 17 orang (43%) pasien tuberkulosis paru mengalami peningkatan enzim transaminase terbanyak pada minggu keempat hingga minggu keenam setelah pemberian OAT di RSU Siti Hajar Medan Sumatera Utara. Hepatotoksik adalah efek samping paling serius dari terapi antituberkulosis sehingga *America Thoracic Society* (ATS) merekomendasikan pemeriksaan awal serum transaminase, alkaline phosphatase, kreatinin dan trombosit pada pasien dewasa sebelum memulai terapi OAT. Selain itu, *follow up* serum ALT secara berkala direkomendasikan pada pasien yang mempunyai faktor risiko untuk terjadinya hepatotoksitas.

Hepatotoksitas yang diinduksi oleh OAT dapat menyebabkan mortalitas dan morbiditas yang mengurangi efektivitas terapi. Peningkatan transaminase asimtomatik biasa dijumpai selama terapi antituberkulosis, namun hepatotoksik dapat menjadi fatal jika tidak dikenali secara dini dan jika terapi tidak dihentikan pada saat yang tepat.¹⁰ Hepatotoksitas secara umum lebih sering terjadi dalam minggu hingga bulan dibandingkan dalam hari hingga minggu seperti yang terjadi dalam reaksi hipersensitivitas. Dari gejala klinis, reaksi hepatik biasanya muncul pada dua bulan pertama pengobatan, namun dapat muncul pula pada kapanpun selama periode terapi. Gejala dan tanda klinis tidak cukup spesifik untuk memastikan gangguan hati oleh karena itu konfirmasi laboratorium untuk menilai fungsi hati sangat dibutuhkan. Keluhan oleh karena hepatitis imbas obat ini sebagian besar dapat hilang jika terapi dihentikan.¹⁰

Dalam penelitian ini, terdapat beberapa kekurangan diantaranya:

- Jumlah sampel penelitian yang kurang dikarenakan banyaknya berkas rekam medis yang tidak ditemukan maupun tidak lengkap.
- Peneliti tidak mencantumkan pengobatan atau terapi yang sedang dijalankan pasien sehingga konsumsi obat tertentu mungkin saja dapat memengaruhi hasil pemeriksaan kadar enzim transaminase yang seharusnya.
- Data dari rekam medis yang tidak lengkap, seperti tidak didaptkannya data kadar SGOT maupun kadar SGPT sebelum dan sesudah pemberian terapi OAT.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan bahasan dapat disimpulkan, bahwa:

1. Jenis kelamin yang memiliki kadar enzim transaminase normal maupun yang tinggi setelah terapi OAT ialah laki-laki.
2. Kelompok usia terbanyak yang menunjukkan kadar enzim transaminase normal setelah terapi OAT ialah kelompok usia <30 tahun, dan yang menunjukkan kadar enzim transaminase tinggi terbanyak pada kelompok usia 41-50 tahun.
3. Penyakit penyerta yang paling banyak diderita pada pasien tuberkulosis paru yang memiliki kadar enzim transaminase yang tinggi ialah gizi kurang atau malnutrisi, sedangkan pada pasien yang memiliki kadar enzim transaminase yang normal paling banyak ditemukan tidak memiliki penyakit penyerta.
4. Berdasarkan lama pemberian OAT, pasien tuberkulosis paru paling banyak menunjukkan peningkatan kadar enzim transaminase ada pada kategori minggu pertama hingga minggu ketiga.

SARAN

Diharapkan untuk RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado agar melengkapi pencatatan rekam medik khususnya yang

berhubungan dengan data nilai SGOT dan SGPT pasien TB paru yang menjalani pengobatan dengan OAT.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Zulkifli A, Asril B.** Tuberkulosis Paru. In: Setiati S, Alwi I, Sudoyo A, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (6th ed). Jakarta: Interna Publishing, 2014; p. 863-72.
2. World Health Organization for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis. Geneva: WHO, 2000.
3. World Health Organization (WHO). *Global Tuberculosis Report 2014*. 2014 Oct 23 [cited 2015 Sep 21].
4. Seattle Treatment Education Project (STEP) Ezine. *Liver Function Tests*. 2000 Nop 1 [cited 2015 Sep 19].
5. **Govindan N.** Angka Kejadian Hepatotoksisitas pada Penderita Tuberkulosis Paru Pengguna Obat Anti Tuberkulosis Lini Pertama di RSUP Haji Adam Malik tahun 2010. Medan: Universitas Sumatera Utara: 2011. (JOM FK Volume 2, No 2, Oktober 2015).
6. **Hudelson P.** Gender Differentials In Tuberculosis: the role of socio-economic and cultural factor. *Tuber Lung Dis* 1996; 77:391-400. (J Respir Indo Vol. 31, No. 1, Januari 2011)
7. **Adriani W, Fauzi AZ, Rahayu W.** Gambaran Nilai SGOT dan SGPT Pasien Tuberkulosis Paru Yang Dirawat Inap di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Tahun 2013. Universitas Riau: 2013. (JOM FK Volume 2, No 2, Oktober 2015).
8. **Khadka J, Malla P.** The Study of Drug Induced Hepatotoxicity in ATT patients attending in National Tuberculosis Centre in Bhaktapur. *SAARC Journal of Tuberculosis, Lung Disease and HIV/AIDS*. 2009;2:17-21.
9. **Toastmann et al.** Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;10:192-202.
10. **Nurazminah A.** Prevalensi Pasien TB Paru yang Mengalami Hepatitis Imbas Obat dan Faktor Resiko yang Berhubungan di RSUP Persahabatan Jakarta dan RSPG Cisarua pada tahun 2012. Jakarta: Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah; 2012.
11. **Praditya EP.** Profil Klinis Pasien Hepatitis Imbas OAT d RSU Siti Hajar Medan tahun 2012. Universitas Sumatera Utara: 2012. (JOM FK Volume 2, No 2, Oktober 2015).