

# Gizi Kurang sebagai Faktor Risiko Hepatitis *Drug Induced* karena Obat Anti Tuberkulosis

Rusmawati; Roni Naning; Djauhar Ismail

Email: rusmawati@gmail.com

## Abstract

Some anti tuberculosis drugs were used in combination to treat tuberculosis. Appropriate therapy shows good outcome, however, anti tuberculosis drugs can cause hepatotoxicity. The previous study suggests that malnutrition is a risk factor of Drug Induced-Hepatitis (DIH). Objective of this study was to determine whether moderate malnutrition is a risk factor of DIH among children treated with anti-tuberculosis drugs. In this study, a case-control study was conducted among children treated with anti-tuberculosis drugs. Data were obtained from medical record of outpatient and inpatient of pediatrics patients from January 2001 to November 2006 in 6 hospitals. DIH is defined as elevated serum transaminase 5 times more than normal, elevated bilirubin level more than 1,5 mg/dl or any elevation of transaminase serum with clinical symptom such as icteric. Patients meeting the inclusion criteria were included in the study and those meeting the exclusion criteria excluded from the study. Then data were followed retrospectively to see the nutritional status at the starting point of therapy. The Odds Ratio (OR) of nutritional status determine using chi square analysis. There were 31 children diagnosed as DIH, 2 were excluded from the study because of phenytoin and carbamazepin therapy. There were no significant differences on age, gender, and moderate malnutrition. Only severe malnutrition was had significant difference with OR 3,2 (95% CI 1,13 9,2;  $p = 0,023$ ). Malnutrition is not a risk factor while severe malnutrition is a risk factor of DIH among children treated with anti tuberculosis drugs.

**Keywords:** drug-induced hepatitis, hepatotoxicity, anti tuberculosis drug, malnutrition

## Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) masih merupakan masalah kesehatan di negara maju maupun berkembang termasuk Indonesia baik dari segi morbiditas maupun mortalitas. Berdasarkan survei kesehatan rumah tangga (SKRT) tahun 1995, TB merupakan penyebab kematian nomor 3 dari seluruh kelompok usia. Berbagai upaya nasional sudah lama diupayakan tetapi belum menampakkan hasil yang memuaskan (Departemen Kesehatan RI, 1999). Indonesia menempati urutan ketiga di bawah Cina dan India sebagai negara yang paling banyak penderita TB (Supriyatno, 2004).

Pada tahun 2003, WHO memperkirakan bahwa setiap tahun terjadi sekitar 8 juta penderita baru TB dengan kematian 2 juta orang. Di negara-negara berkembang kematian TB merupakan 25% dari seluruh kematian, yang sebenarnya dapat dicegah. Diperkirakan 95% penderita TB berada di negara berkembang, 75 % penderita TB adalah kelompok usia produktif (15-50 tahun) (Depkes RI, 2004).

Saat ini beberapa obat anti tuberkulosis digunakan dalam bentuk kombinasi untuk pengobatan tuberkulosis. Obat TB utama (first line) saat ini adalah rifampisin (RIF), isoniazid (INH), pirazinamid (PZA), etambutol dan streptomisin. Obat TB lain (*second line*) adalah PAS, viomisin,

sikloserin, etionamid, kanamisin, dan kapriomisin, yang digunakan jika terjadi *multidrug resistance* (MDR) (Rahajoe dkk, 2005).

INH, RIF, dan PZA merupakan komponen obat yang paling banyak digunakan dalam pengobatan TB dan kesemuanya mempunyai potensi hepatotoksik. Lebih jauh toksisitas meningkat bila obat-obat itu digunakan dalam bentuk kombinasi (Roy dkk, 2001).

Penelitian Fernandez-Villar dkk (2004) yang dilakukan pada orang berumur >14 tahun menunjukkan bahwa risiko hepatitis drug induced adalah 18,2% pada pasien dengan faktor risiko ( umur tua, penyakit hati kronis, penyalahgunaan alkohol atau pemakaian obat lain atau malnutrisi) dan 5,8% pada kelompok tanpa faktor risiko (OR 3,5; 95% CI 1,9-6,7;  $p < 0,001$ ). Sedang hepatotoksitas yang berat (kadar transaminase > 10x batas normal atas) terjadi pada 6,9% pada kelompok dengan faktor risiko dan 0,4% pada kelompok tanpa faktor risiko (OR 17,7; 95% CI 2,3-135;  $p < 0,001$ ).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Shakya dkk, didapatkan bahwa status nutrisi yang ditentukan dengan *Body Mass Index* (BMI) dan kadar albumin serum merupakan faktor predisposisi terjadinya *Hepatitis Drug Induced*

(HDI) pada orang yang mendapat terapi anti tuberkulosis. Penelitian ini dilakukan pada orang dengan usia 15- 57 tahun. Pada penelitian ini akan dinilai apakah status gizi kurang merupakan faktor risiko HDI pada anak-anak berumur <14 tahun yang mendapatkan terapi anti tuberkulosis.

Malnutrisi berhubungan dengan abnormalitas hepar dan terjadi peningkatan kandungan lemak hepar. Penumpukan lemak dalam hepatosit terjadi melalui peningkatan sintesis lemak hepar dan penurunan metabolisme lemak hepar. Pada tikus, puasa akan menurunkan kadar glutathion hepar sehingga meningkatkan hepatotoksitas zat yang metabolitnya secara normal akan didetoksifikasi melalui ikatan dengan glutathion (Roberts, 2001). Glutathion bekerja pada reaksi fase 2 metabolisme obat, yaitu dengan mengikat metabolit reaktif yang dihasilkan pada reaksi fase 1 (Bass, 2003). Pada malnutrisi cadangan glutathion berkurang sehingga menyebabkan seseorang lebih mudah mengalami trauma oksidatif. Pada orang malnutrisi hepar memetabolisme obat secara lebih lambat (Shakya dkk, 2004).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui apakah gizi kurang merupakan faktor risiko terjadinya hepatitis drug-induced (HDI) pada anak-anak yang diterapi dengan obat anti tuberkulosis (OAT).

### Material dan Desain Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancang bangun kasus-kontrol yang menilai apakah status gizi yang kurang merupakan faktor risiko terjadinya hepatitis drug induced (HDI) pada anak-anak yang menderita tuberkulosis dan mendapatkan obat anti tuberkulosis. Faktor-faktor yang diukur pada penelitian ini adalah umur, jenis kelamin, status gizi dengan menggunakan z-score, kadar serum transaminase dan lama waktu terjadinya HDI dari mulai awal terapi. Data diambil dari rekam medik pasien di Rumah Sakit (RS) dr. Sardjito, Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Soeradji Tirtonegoro Klaten, RSUD Banyumas, RSUD Muntinan, RSUD Wates, dan RSUD Banjarnegara dari bulan Januari tahun 2001 sampai dengan bulan Agustus tahun 2006. Data yang didapat kemudian dianalisis untuk mengetahui apakah status gizi yang kurang merupakan faktor risiko terjadinya HDI.

Kriteria inklusi kasus adalah: 1) usia < 14 tahun 2) terdiagnosis TB 3) mendapat terapi obat anti TB 4) menderita HDI selama pengobatan dengan OAT (simptomatis). Kriteria eksklusi kasus adalah

sebagai berikut: 1) anak yang menderita TB milier 2) anak yang menderita penyakit hati sebelumnya 3) adanya peningkatan serum transaminase yang tinggi sebelum dimulai penelitian 4) anak dengan pemakaian obat lain yang hepatotoksik (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin).

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah terjadinya HDI dan tidak terjadinya HDI. Variabel bebas adalah status gizi, umur, jenis kelamin.

Penelitian ini merupakan penelitian berbasis rumah sakit di mana dilakukan skrining terhadap data rekam medik anak-anak yang mendapat terapi OAT yang datang di instalasi rawat jalan maupun rawat inap RS. Dr. Sardjito Yogyakarta, RSUD Soeradji Tirtonegoro Klaten, RSUD Banyumas, RSUD Muntinan, RSUD Wates, dan RSUD Banjarnegara. Anak-anak yang terdiagnosis HDI oleh karena OAT dicatat berat badan tinggi badan saat terapi dengan OAT dimulai, juga umur dan jenis kelaminnya. Dicatat pula peningkatan kadar transaminase serum saat terjadinya HDI dibandingkan dengan nilai normal, berapa nilai puncaknya, dan berapa lama HDI muncul setelah pengobatan dengan OAT, obat lain yang diminum selain OAT, dan penyakit lain yang terdapat pada anak itu. Diambil pula data-data untuk kontrol yaitu anak-anak yang mendapat OAT tetapi tidak menderita HDI secara acak sederhana sebanyak 5 kali jumlah kasus. Data kemudian dikumpulkan dan dihitung z-score untuk tiap subyek penelitian dan ditentukan apakah anak tersebut termasuk gizi kurang atau normal, anak yang memenuhi kriteria eksklusi dikeluarkan dari penelitian.

Data untuk setiap anak dicatat di suatu lembar isian yang berisi identitas penderita, berat badan, tinggi badan, status gizi, tanda dan gejala klinis dan hasil pemeriksaan penunjang yang didapat dari rekam medik

Pasien pada kelompok kasus dan kontrol kemudian ditelusur secara retrospektif untuk melihat apakah terdapat gizi kurang sebagai faktor risiko terjadinya HDI.

Besar sampel penelitian dihitung menggunakan rumus uji hipotesis terhadap 2 proporsi

$$n_1 = n_2 = \frac{(z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Proporsi gizi kurang pada kelompok kontrol (P2) yang didapat dari penelitian sebelumnya adalah 0,69 (Shakya dkk, 2006), sedang rasio odds yang dianggap bermakna adalah 3. Bila  $\alpha$  (satu arah) = 0,05 dan power 0,80, maka diperlukan jumlah sampel masing-masing kelompok

sebanyak 68. Apabila menggunakan kontrol 5 kali lebih banyak daripada kasus maka diperlukan kasus sebanyak 40 dan kontrol sebanyak 200.

Uji chi square akan digunakan untuk menguji hipotesis penelitian. Analisis variabel bebas kategorikal digunakan untuk mengetahui faktor risiko status gizi terhadap terjadinya HDI dengan menghitung Rasio Odds (RO) dan dilakukan juga pengukuran interval kepercayaan 95% (IK) dengan kemaknaan  $p < 0,05$ . Disamping status gizi, umur dan jenis kelamin juga akan diukur apakah merupakan faktor risiko terjadinya HDI.

Regresi logistik digunakan untuk menentukan faktor risiko yang berpengaruh secara independen terhadap terjadinya HDI. Variabel terikat adalah HDI, variabel bebas adalah umur, jenis kelamin dan status gizi.

### Hasil Penelitian

Seluruh rumah sakit yang diteliti terdapat angka kejadian HDI seperti ditunjukkan pada tabel 1. Terdapat kasus HDI di lima RS, yaitu RS. Dr. Sardjito, RS. Soeradji Tirtonagoro, RSUD Muntilan, Wates, dan Banyumas, sementara di RSUD Banjarnegara tidak ditemukan kasus HDI. Jumlah keseluruhan kasus HDI di kelima RS antara Januari

2001 sampai Nopember 2006 adalah 31 kasus, 2 kasus dieksklusi karena penggunaan obat lain yang juga hepatotoksik. Jumlah ini belum memenuhi besar sampel yang seharusnya yaitu 40.

Data karakteristik dasar seluruh pasien ditampilkan di tabel 2. sebagian besar pasien berusia antara 1-5 tahun (55,2%), dan lebih banyak pasien dengan status gizi normal (68,4%). Jumlah pasien laki-laki lebih banyak dibanding perempuan.

Tabel 3 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kejadian HDI baik dengan usia, jenis kelamin maupun status gizi. Tetapi setelah dilakukan analisis sub bagian antara status gizi buruk dibanding normal didapatkan hasil bermakna dengan nilai rasio odds (RO) 3,2 (95% IK 1,13 9,2) dan  $p < 0,05$  (tabel 4).

**Tabel 1. Kejadian HDI menurut lokasi RS tempat penelitian**

No	Lokasi RS	Kasus HDI	Σ pasien TB		eksklusi
			baru	Baru + lama	
1	dr.Sardjito,Yogyakarta	17	657	17853	1 (karbamazepin)
2	dr.Soeradji Tirtonagoro,Klaten	6		4204	1 (fenitoin)
3	RSUD Muntilan	2	620		
4	RSUD Wates	4		1935	
5	RSUD Banyumas 2	98			
		(R. inap)			

**Tabel 2. Karakteristik dasar pasien yang diteliti**

Variabel	Jumlah	%
Umur:		
* = 1 tahun	33	19
* > 1 < 5 tahun	96	55,2
* = 5 tahun	45	25,8
Jenis kelamin:		
*Laki-laki	96	55,2
*Perempuan	78	44,8
Status gizi:		
*Buruk	21	12,1
*Kurang	34	19,5
*Normal	119	68,4
Total	174	

**Tabel 3. Faktor risiko HDI**

Variabel	HDI				Total	RO (95%IK)	P
	(+)	%	(-)	%			
Usia							
* = 1 th	4	12,1	29	87,9	33		0,11
* > 1 < 5 th	13	13,5	83	86,5	96		
* = 5 th	12	26,7	33	73,3	45		
Jenis Kelamin							
* laki-laki	12	12,5	84	87,5	96		0.51
* perempuan	17	21,8	61	78,2	78	(0.23-0.15)	0.1
Status gizi							
* buruk	7	33,3	14	66,7	21		0.078
* kurang	6	17,6	28	82,4	34		
* normal	16	13,4	103	70	86,6		
Total	29		145		174		

**Tabel 4. Hubungan status gizi terhadap kejadian HDI**

Variabel	HDI (+)	HDI (-)	RO (95% IK)	P
Status gizi				
* buruk	7	14	3.2 (1,13 - 9,2)	0,023
* normal	16	103		
Status gizi				
* kurang	6	28	1,38 (0.49-3,85)	0,54
* normal	16	103		
Status gizi				
* buruk + kurang	13	42	1,99 (0,88-4,5)	0,09
* normal	16	103		

## Pembahasan

Penelitian menunjukkan hasil yang bermakna antara status gizi buruk dengan kejadian HDI dibandingkan dengan status gizi normal, tetapi karena jumlah sampel yang seharusnya tidak terpenuhi maka hasil ini mempunyai nilai power yang lebih rendah dari 80%. Setelah dilakukan perhitungan power penelitian ini adalah 68%.

Penelitian ini mempunyai kelemahan diantaranya adalah *sampling bias*. Idealnya, sampel kasus merupakan sampel random dari setiap orang yang mempunyai penyakit yang ada dalam penelitian, tetapi pada penelitian kasus-kontrol seperti ini kasus diambil dari pasien yang sudah terdiagnosis suatu penyakit. Sampel ini tidak representatif untuk menggambarkan semua pasien dengan penyakit karena mereka yang tidak terdiagnosis, misdiagnosis, atau mati sering tidak dimasukkan dalam penelitian. Pada penelitian ini kasus HDI yang terdiagnosis adalah yang sudah tampak klinisnya karena tidak adanya pemeriksaan kadar transaminase serum sebelum dan selama pengobatan dengan OAT, sehingga adanya HDI yang asimtomatis bisa lolos dari penelitian ini. Bias informasi juga terdapat dalam penelitian ini karena data dari rekam medik sering tidak akurat. Kelemahan lain adalah kasus yang didapat pada penelitian ini kurang dari jumlah sampel yang seharusnya sehingga mengurangi power hasil penelitian. Empat orang pasien (13%) meninggal dari semua kasus HDI yang ada, seorang diantaranya dengan status gizi normal, 2 orang dengan status gizi kurang, dan seorang lagi dengan status gizi buruk.

## Simpulan dan Saran

### Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa status gizi kurang bukan merupakan faktor risiko HDI tetapi status gizi buruk merupakan faktor risiko terjadinya HDI karena OAT.

Dengan catatan bahwa *power* penelitian ini kurang dari 80% karena jumlah sampel yang kecil, maka disarankan agar hati-hati dalam memberikan OAT pada anak-anak dengan gizi buruk. Pemeriksaan kadar transaminase serum sebelum dan selama terapi mungkin diperlukan pada anak-anak dengan gizi buruk yang menerima OAT. Pemeriksaan ini bisa dilakukan lebih sering pada 2 bulan pertama pengobatan (mis. tiap 2 minggu) dan lebih jarang pada bulan-bulan berikutnya mengingat bahwa sebagian besar kasus HDI terjadi pada 2 bulan pertama pengobatan.

## Saran

Mengingat penelitian ini banyak kekurangannya diantaranya adalah adanya *sampling bias* karena adanya misdiagnosis, tidak terdiagnosis, ataupun karena pencatatan rekam medik yang kurang baik maka peneliti menyarankan penelitian lebih lanjut dengan desain prospektif untuk menilai apakah status gizi berpengaruh terhadap terjadinya HDI pada anak-anak yang diterapi dengan OAT, walaupun penelitian ini akan memakan waktu yang lama dan biaya yang mahal.

## Daftar Pustaka

- Bass, N.M., 2003. Drug-induced liver disease. Dalam Friedman, S.L., McQuaid, K.R., Grendell, J.H. *Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. 2nd ed. Singapore: McGraw-Hill Companies: 664-679
- Departemen Kesehatan RI. 1999. *Gerakan Terpadu Nasional Penanggulangan Tuberkulosis*. Jakarta: Depkes RI: 1-16
- Departemen Kesehatan RI. 2004. *Pengembangan Kebijakan DEPKEKES dalam Penanggulangan TB Anak*. Jakarta: Depkes RI: 1-8
- Fernandez-Villar, A., Sopena, B., Fernandez-Villar, J., Vasquez-Gallardo, R., Ulloa, F., Leiro, V., Mosteiro, M. 2004. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 8(12):1499-1505
- Rahajoe, N.N., Basir, D., Makmuri, M.S., Kartasasmita, C.B. 2005. *Pedoman Nasional Tuberkulosis Anak*. Jakarta: UKK Pulmonologi PP IDAI
- Roberts, E.A. 2001. Drug-induced liver disease. Dalam Suchy, F.J., Sokol, R.J., Balistreri, W.F. *Liver Disease in Children*. 2nd ed., Philadelphia: Lippincott William & Wilkins USA: 463-491
- Roy, B., Chowdhury, A., Kundu, S., Santra, A., Dey, B., Chakraborty, M., et al. 2001. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1'null' mutation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 16: 1033-1037
- Shakya, R., Rao, B.S., Shresta. 2004. *Evaluation of Risk Factors for Antituberculosis Drugs-Induced Hepatotoxicity in Nepalese Population*. Nepal: Kathmandu University: 1-11
- Supriyatno, B. 2004. *Diagnosis dan Tatalaksana Tuberkulosis Anak*. Dalam: Seminar tuberkulosis anak tatalaksana terkini, Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK-UGM/RS dr. Sardjito, Jogjakarta