

MONITORING EFEK SAMPING HEPATOTOKSISITAS OBAT ANTITUBERKULOSIS DI RS X YOGYAKARTA

MONITORING SIDE EFFECTS OF HEPATOTOXICITY OF ANTITUBERKULOSIS DRUG AT HOSPITAL X YOGYAKARTA

Dias Ananda Sulistya^{1*}, Dyah Aryani Perwitasari¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

*Corresponding Author Email : sdiasananda@gmail.com

DOI : <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v9i2.601>

ABSTRAK

Hepatotoksisitas adalah kejadian di mana sel-sel di dalam hati mengalami kerusakan yang diakibatkan oleh senyawa bersifat toksik. Pemakaian obat anti tuberkulosis menjadi salah satu penyebab tersering kejadian hepatotoksisitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya efek samping hepatotoksisitas akibat pemakaian OAT pada pasien tuberkulosis di RS X Yogyakarta pada tahun 2021. Metode penelitian yaitu deskriptif observasional dengan mengukur parameter laboratorium SGOT, SGPT, bilirubin total, dan hemoglobin pada bulan ke 2, 4, dan 6 pengobatan. Subyek adalah pasien tuberkulosis yang menggunakan obat antituberkulosis kriteria 1. Analisis data demografi dan kejadian hepatotoksisitas dilakukan dengan analisis univariat yang disajikan dalam tabel distribusi frekuensi dan diagram menggunakan Microsoft Excel 2016. Hasil penelitian pada 11 pasien tuberkulosis menunjukkan nilai rata-rata SGOT bulan ke 2, 4, dan 6 sebesar $28,88 \pm 10,27$ U/L, $21,9 \pm 4,58$ U/L, dan $32,7 \pm 41,90$ U/L. Nilai rata-rata SGPT bulan ke 2, 4, dan 6 sebesar $20,75 \pm 13,37$ U/L, $13 \pm 5,23$ U/L, dan $28,60 \pm 56,09$ U/L. Kadar rata-rata bilirubin total bulan ke-2, 4, dan 6 diperoleh $0,6 \pm 0,18$ mg/dL, $0,8 \pm 0,35$ mg/dL, dan $0,9 \pm 0,43$ mg/dL. Sedangkan rata-rata nilai hemoglobin bulan ke 2, 4, dan 6 sebesar $13,2 \pm 1,56$ gr%, $14,08 \pm 1,35$ gr%, dan $13,67 \pm 1,39$ gr%. Kesimpulan yang dapat diambil adalah tidak terjadi kenaikan kadar SGOT, SGPT dan bilirubin total serta tidak terjadi penurunan kadar hemoglobin pada tiap bulan pengobatan tuberkulosis.

Kata Kunci: Darah, Hepatotoksisitas, Obat anti tuberkulosis

ABSTRACT

Hepatotoxicity is an event in which cells in the liver are damaged by toxic compounds. The use of anti-tuberculosis drugs is one of the most common causes of hepatotoxicity. This study aims to determine the hepatotoxicity event of hepatotoxicity side effects due to the use of OAT in tuberculosis patients at the RS X Yogyakarta in 2021. This research was a descriptive observational study by measuring the laboratory parameters of SGOT, SGPT, total bilirubin, and hemoglobin at 2, 4, and 6 months of treatment. The subject enrolled in this study were tuberculosis patients treated by first category of antituberculosis. Analysis of demographic data and the incidence of hepatotoxicity was carried out by univariate analysis presented in frequency distribution tables and diagrams using Microsoft Excel 2016. The results obtained in 11 tuberculosis patients show that the average value of SGOT for the 2nd, 4th, and 6th months was 28.88 ± 10.27 U/L, 21.9 ± 4.58 U/L, and 32.7 ± 41.90 U/L. . The average values of SGPT at 2, 4, and 6 months were 20.75 ± 13.37 U/L, 13 ± 5.23 U/L, and 28.60 ± 56.09 U/L. The mean levels of total bilirubin in the 2nd, 4th, and 6th months were 0.6 ± 0.18 mg/dL, 0.8 ± 0.35 mg/dL, and 0.9 ± 0.43 mg/dL. Meanwhile, the average hemoglobin values for the 2nd, 4th, and 6th months were 13.2 ± 1.56 gr%, 14.08 ± 1.35 gr%, and 13.67 ± 1.39 gr%. Hence, it can be concluded that there were no differences on liver function parameters of OAT use in tuberculosis patient.

Keywords: Anti-tuberculosis drugs, Blood, Hepatotoxicity

PENDAHULUAN

Tuberkulosis masih menjadi salah satu permasalahan dunia. Tuberkulosis yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium*

tuberculosis (MTb) termasuk dalam jenis penyakit yang dapat menular. Berdasarkan data yang dilaporkan mulai tanggal 17 Mei

2018, menunjukkan adanya kasus baru tuberkulosis di Indonesia sebanyak 420.994 yang terjadi pada tahun 2017 (Kemenkes RI, 2018). Lebih lanjut, menurut data yang diperoleh dari Global Tuberculosis Report 2020, pada tahun 2019 angka kejadian tuberkulosis secara global sebanyak 10.000.000 dengan angka kematian sebanyak 1.400.000 (WHO, 2020).

Penggunaan obat anti tuberkulosis (OAT) menjadi salah satu penyebab tersering hepatotoksitas (Juliarta et al., 2018). Dalam pengobatan tuberkulosis digunakan kombinasi setidaknya isoniazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol dan pirazinamid (PZA) selama 2 bulan, diikuti oleh setidaknya 4 bulan INH dan RIF (Y. Wang et al., 2019). Di antara obat anti tuberkulosis lini pertama diketahui bahwa INH, RIF, dan PZA merupakan obat yang bersifat hepatotoksik dan apabila digunakan secara bersamaan dapat meningkatkan risiko hepatotoksitas lebih lanjut (J. Y. Wang et al., 2015).

Kejadian hepatotoksitas ditandai dengan kerusakan sel-sel hati yang menyebabkan kerusakan fungsi hati akibat dari paparan zat-zat kimia yang bersifat toksik. Pada pemeriksaan terhadap fungsi hati, terdapat beberapa parameter yang sering digunakan untuk menilai derajat hepatotoksitas, namun sebagai parameter utama adalah kadar SGOT dan SGPT (Juliarta et al., 2018). Selain parameter SGOT dan SGPT, kerusakan hepar yang disebabkan oleh efek samping akibat dari pemakaian OAT juga akan menyebabkan perubahan kadar bilirubin total (Makay Faleriano et al., 2016).

Hepatotoksitas adalah efek samping paling serius akibat dari penggunaan obat anti tuberkulosis. Beratnya efek samping yang terjadi pada pasien akan berakibat pada menurunnya angka kepatuhan dan tingginya angka putus berobat (Abbas, 2017). Selain itu, efek samping hepatotoksitas akibat penggunaan OAT, harus menghentikan pengobatan hingga gejala hepatotoksitas tidak muncul. Hal ini dapat berpengaruh pada keberhasilan pengobatan tuberkulosis sehingga risiko terjadi perburukan penyakit, terjadi kekambuhan, dan resistensi obat menjadi lebih tinggi (Rifai et al., 2015). Berdasar dari permasalahan yang timbul, maka diperlukan suatu penelitian untuk mengetahui efek samping hepatotoksitas obat anti tuberkulosis selama menjalani pengobatan tahap awal maupun lanjutan. Penelitian ini

bertujuan untuk mengetahui efek samping hepatotoksitas obat anti tuberkulosis yang ditinjau dari parameter laboratorium SGOT, SGPT, bilirubin total, dan hemoglobin.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah observasional dengan menggunakan metode deskriptif. Penelitian dilakukan dengan memantau kejadian efek samping hepatotoksitas yang dilakukan dengan mengambil darah untuk pemeriksaan laboratorium secara berkala pada bulan ke 2, 4, dan 6 pengobatan tuberkulosis. Parameter hepatotoksitas yang diukur meliputi SGOT, SGPT, bilirubin total, dan hemoglobin dengan menggunakan kriteria Common Terminology *Criteria for Adverse Events* (CTCEA) untuk mendefinisikan kerusakan hati. Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien tuberkulosis di Rumah Sakit X Yogyakarta pada bulan Mei hingga Oktober 2021.

Subyek Penelitian

Subyek penelitian ini adalah semua pasien tuberkulosis di Rumah Sakit X Yogyakarta selama bulan Mei-Oktober 2021 yang memenuhi kriteria inklusi. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian menggunakan teknik purposive sampling yaitu setiap pasien yang datang ke rumah sakit dan memenuhi kriteria inklusi penelitian. Kriteria inklusi adalah pasien terdiagnosis tuberkulosis paru, menerima pengobatan tuberkulosis selama 6 bulan, terapi kombinasi dosis tetap (KDT) maupun dosis individu/lepasan, pasien berusia lebih dari 17 tahun. Pasien dengan tuberkulosis ekstra paru, tuberkulosis kategori II, tuberkulosis MDR, tuberkulosis dengan HIV/AIDS tereksklusi.

Parameter Penelitian

Hepatotoksitas didefinisikan sebagai suatu kejadian di mana terdapat peningkatan enzim transaminase (SGOT dan SGPT) $>3X$ ULN (*upper limited number*) dan kenaikan bilirubin $>1,5X$ ULN. Dalam penelitian ini juga menggunakan parameter hemoglobin yaitu normal jika kadar tidak kurang dari 10 gr/dl. Alat ukur yang digunakan berupa hasil pemeriksaan nilai laboratorium dengan parameter yang diukur antara lain SGOT, SGPT, bilirubin total, dan hemoglobin. Peningkatan kadar enzim hati didefinisikan sebagai kadar SGPT serum > 45 U/L untuk pria dan > 34 U/L untuk wanita, kadar SGOT > 35 U/L untuk pria dan > 31 U/L untuk

wanita (Molla et al., 2021), sedangkan batas atas normal bilirubin total untuk orang dewasa sebesar 1,0 mg/dl (Soedarsono et al., 2018), dan nilai normal hemoglobin adalah antara 12-16 gr/dl untuk wanita dan 14-18 gr/dl untuk pria (Chen et al., 2010).

Analisis Data

Data yang dikumpulkan selama penelitian merupakan gabungan dari data sekunder dan data primer. Data sekunder meliputi hasil cek laboratorium dan lembar catatan obat yang dikonsumsi oleh pasien, sedangkan data primer yang terkait dengan usia, jenis kelamin, dan komorbiditas diperoleh melalui wawancara tertulis dengan pasien. Analisis data karakteristik pasien serta data kejadian efek samping hepatotoksisitas selama menjalani pengobatan dalam penelitian ini menggunakan analisis univariat.

Variabel dalam penelitian ini yaitu berupa data pasien yang akan disajikan dalam bentuk

tabel distribusi frekuensi, sedangkan untuk menggambarkan prosentase kejadian efek samping hepatotoksisitas disajikan dalam bentuk diagram untuk tiap bulan pemantauan efek samping hepatotoksisitas yakni bulan ke 2, 4, dan 6 pengobatan tuberkulosis. Analisis data dilakukan menggunakan aplikasi Microsoft Excel 2016.

Penelitian ini telah memenuhi persyaratan kaji etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit X Yogyakarta No 001/KEPK/IV/2021.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Responden yang terlibat di dalam penelitian ini berjumlah 11 orang yang diperoleh berdasarkan teknik purposive sampling yaitu setiap pasien yang datang ke rumah sakit dan memenuhi kriteria inklusi yang telah ditetapkan oleh peneliti maka dapat dimasukkan sebagai subjek penelitian. Karakteristik responden yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 1 :

Tabel 1. Karakteristik Responden

Karakteristik Responden	Total (N = 11)
Jenis kelamin :	
Laki-laki	5 (45%)
Perempuan	6 (55%)
Umur :	
18-59	10 (91%)
≥60	1 (9%)
Komorbid :	
Dengan Penyakit Penyerta	5 (45%)
Tanpa penyakit penyerta	6 (55%)
SGOT	
Bulan 2	28,9 ± 10,3 U/L
Bulan 4	21,9 ± 4,6 U/L
Bulan 6	32,7 ± 41,9 U/L
SGPT	
Bulan 2	20,8 ± 13,4 U/L
Bulan 4	13 ± 5,2 U/L
Bulan 6	28,6 ± 56,1 U/L
Bilirubin Total	
Bulan 2	0,6 ± 0,2 mg/dL
Bulan 4	0,8 ± 0,4 mg/dL
Bulan 6	0,9 ± 0,4 mg/dL
Hemoglobin	
Bulan 2	13,2 ± 1,6 gr%
Bulan 4	14,1 ± 1,4 gr%
Bulan 6	13,7 ± 1,4 gr%

Penelitian yang dilakukan oleh Nhamoyebonde menyebutkan bahwa jenis kelamin dapat mempengaruhi pajanan *Mycobacterium tuberculosis*. Hal ini dikarenakan adanya perbedaan peran sosial, perilaku, dan tingkat aktivitas (Nhamoyebonde & Leslie, 2014). Berdasarkan tabel di atas

diketahui pasien TB di RS X Yogyakarta yang berjenis kelamin laki-laki berjumlah 5 (45%) orang dan pasien perempuan berjumlah 6 (55%) orang. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa proporsi responden laki-laki dan perempuan hampir sama.

Berdasarkan data dari Kemenkes (2018), jumlah kasus baru TB tahun 2017 pada laki-laki 1,4 kali lebih besar dibandingkan pada perempuan. Hal ini karena laki-laki memiliki faktor risiko terjadinya TB yang lebih tinggi misalnya kebiasaan merokok dan ketidakpatuhan minum obat (Kemenkes RI, 2018). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa laki-laki lebih tinggi berisiko karena lebih sering bepergian, memiliki lebih banyak kontak sosial serta terlibat dalam pekerjaan yang terkait dengan risiko yang lebih tinggi untuk penularan tuberkulosis (Nhamoyebonde & Leslie, 2014).

Berdasarkan umur, responden dibagi menjadi 2 kelompok yaitu (1) Umur 18-60 tahun diketahui terdapat sebanyak 10 (91%) responden dan (2) Pasien berumur ≥ 60 hanya terdapat 1 (9%) responden. Data tersebut menunjukkan penderita TB di RS X Yogyakarta yang menjadi responden dalam penelitian ini didominasi oleh kelompok yang berada pada usia produktif. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bonita (2018) bahwa mayoritas penderita TB adalah usia produktif yaitu 20-60 tahun (Bonita et al., 2018). Pada usia ini, manusia memiliki kecenderungan untuk melakukan interaksi dan mobilitas yang tinggi sehingga lebih besar peluang untuk tertular TB.

Karakteristik responden berdasarkan ada tidaknya komorbid dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu (1) Dengan penyakit penyerta diketahui terdapat sebanyak 5 (45%) responden dan (2) Tanpa penyakit penyerta terdapat sebanyak 6 (55%) responden menderita TB. Hasil menunjukkan bahwa jumlah responden pada kedua kelompok hampir sama.

Pemantauan efek samping hepatotoksisitas dilakukan tiap bulan ke 2, 4, dan 6 selama pasien menjalani pengobatan TB. Pengobatan TB di Rumah Sakit X Yogyakarta sebagian besar menggunakan OAT -KDT Kategori 1 yang dibagi menjadi 2 fase pengobatan yaitu fase awal atau intensif dan fase lanjutan. Fase intensif selama 2 bulan menggunakan obat 4 FDC yang berisi Rifampicin 150 mg, Isoniazid 75 mg, Pirazinamid 400 mg dan Etambutol 275 mg, sedangkan fase lanjutan mendapat 2 FDC yaitu berisi Rifampicin 150 mg dan Isoniazid 150 mg yang digunakan selama 4 bulan.

Rata-rata kadar SGOT penderita TB Paru di Rumah Sakit X Yogyakarta pada bulan ke 2, 4, dan 6 dapat dilihat pada gambar 1 :

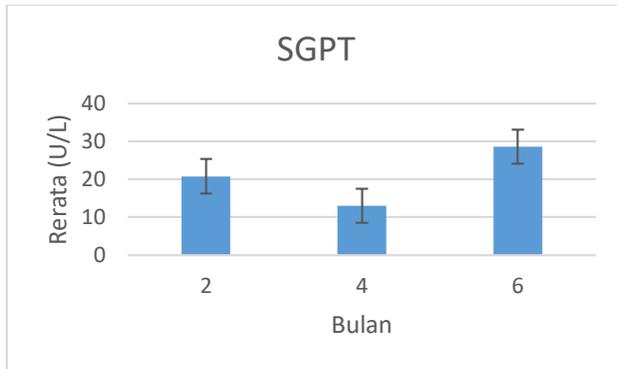


Gambar 1. Distribusi Sampel Berdasar Parameter SGOT

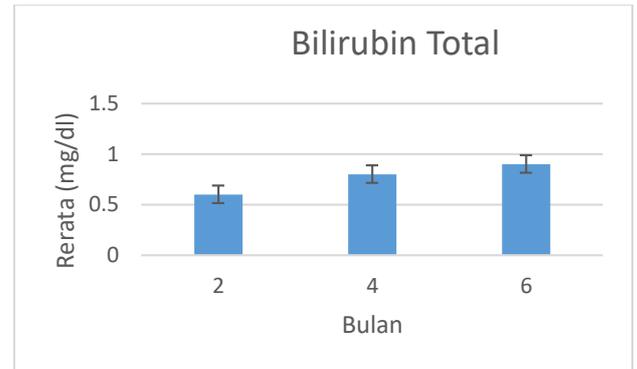
Isoniazid akan dimetabolisme di dalam hati dan mengalami proses asetilasi yang menghasilkan metabolit aktif. Kombinasi rifampisin dan pirazinamid akan meningkatkan metabolisme dari isoniazid sehingga meningkatkan kadar hidrazin serta metabolit yang bersifat toksik lainnya sehingga menyebabkan kerusakan sel hati (hepatotoksik) (Yunita & Dewi, 2019). Dengan begitu, perlu dilakukan analisis untuk mengetahui atau mendeskripsikan kejadian hepatotoksisitas setelah penggunaan obat anti tuberkulosis lini pertama.

Menurut diagram distribusi sampel berdasar SGOT dapat dilihat nilai rata-rata kadar SGOT sebesar $28,88 \pm 10,27$ U/L pada bulan ke 2, lalu pada bulan ke 4 menurun menjadi $21,9 \pm 4,58$ U/L, dan yang terakhir terjadi kenaikan lagi sebesar $32,7 \pm 41,90$ U/L pada bulan ke 6. Hasil penelitian oleh Rahayu dkk (2017) memiliki hasil pengukuran yang selaras dengan penelitian ini untuk kadar SGOT pada pasien sesudah pengobatan TB 2 bulan didapatkan kadar SGOT rata-rata masih normal yaitu 26,10 U/L (Rahayu et al., 2017). Penelitian yang lain menganalisis kadar SGOT setelah pengobatan bulan ke 6 diperoleh rata-rata SGOT yaitu 21,93 U/L dengan standar deviasi 7,958 (Aminah, 2013). Menurut kriteria CTCAE ver 5.0, kenaikan nilai SGOT minimal yang menunjukkan adanya gangguan pada hati yaitu apabila kadar SGOT $>3X$ ULN. Besar nilai ULN yang digunakan dalam penelitian ini 35 U/L untuk pria dan 31 U/L untuk wanita. Berdasar data diketahui bahwa nilai SGOT pasien TB di RS X Yogyakarta pada masing-masing bulan pengamatan tidak menunjukkan peningkatan $>3X$ ULN atau dengan kata lain masih dalam batas normal.

Rata-rata kadar SGPT penderita TB di Rumah Sakit X Yogyakarta pada bulan 2, 4, dan 6 dapat dilihat pada gambar 2 :



Gambar 2. Distribusi Sampel Berdasar Parameter SGPT



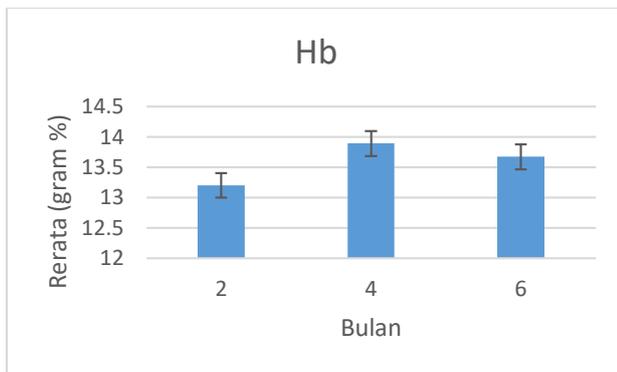
Gambar 3. Distribusi Sampel Berdasar Parameter Bilirubin Total

Menurut diagram distribusi sampel berdasar SGPT dapat dilihat nilai rata-rata kadar SGPT pada bulan ke 2 sebesar $20,75 \pm 13,37$ U/L, pada bulan ke 4 turun menjadi $13 \pm 5,23$ U/L, dan pada bulan ke 6 mengalami kenaikan menjadi $28,60 \pm 56,09$ U/L. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rahayu dkk (2017) di Puskesmas Pati yang mendapatkan hasil pengukuran kadar SGPT pada pasien sesudah pengobatan tuberkulosis 2 bulan masih dalam batas normal yaitu rata-rata kadar SGPT sebesar $24,38$ U/L. Pada penelitian lain juga memperlihatkan hasil yang sama yaitu nilai rata-rata SGPT setelah pengobatan bulan ke 6 masih normal yaitu $17,73$ U/L dengan standar deviasi $9,439$ (Aminah, 2013). Mengacu pada kriteria CTCAE ver 5.0, kenaikan nilai SGPT minimal yang menunjukkan adanya gangguan pada hati yaitu apabila kadar SGPT $>3X$ ULN. Besar nilai ULN yang digunakan dalam penelitian ini yaitu 45 untuk pria dan 34 untuk wanita. Hasil menunjukkan bahwa rata-rata SGPT penderita TB di RS X Yogyakarta pada bulan ke 2, 4, dan 6 tidak mengalami kenaikan hingga $>3X$ ULN sehingga dikatakan kadar masih dalam batas normal.

Rata-rata kadar bilirubin total pasien TB di RS X Yogyakarta pada bulan ke 2, 4, dan 6 dapat dilihat pada gambar 3 :

Melihat dari diagram distribusi sampel berdasar bilirubin total, dapat diketahui kadar bilirubin total pada bulan ke 2 memberikan rata-rata sebesar $0,6$ mg/dL, lalu pada bulan ke 4 sedikit meningkat menjadi $0,8$ mg/dL, dan pada bulan ke 6 terjadi peningkatan lagi menjadi $0,9$ mg/dL. Hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Yunita yakni didapatkan hasil analisis kadar bilirubin pada penderita tuberkulosis paru yaitu kadar bilirubin total pada bulan kedua normal (100%) dan terjadi sedikit peningkatan pada bulan keempat yaitu sebanyak $1/7$ pasien mengalami kenaikan kadar bilirubin total (14,29%) (Yunita & Dewi, 2019). Menurut CTCAE ver 5.0, bilirubin total juga dapat menunjukkan adanya gangguan hati dengan minimal terjadi kenaikan kadar sebesar $> 1,5X$ ULN. Batas atas normal kadar bilirubin total dalam penelitian ini menggunakan standar dari laboratorium RS X Yogyakarta yaitu sebesar $1,0$ mg/dL. Berdasarkan nilai rata-rata bilirubin total pada tiap bulan pengamatan tidak ada yang mengalami peningkatan kadar hingga $>1,5X$ ULN, sehingga dapat dikatakan kadar bilirubin total pasien TB di RS X Yogyakarta pada bulan ke 2, 4, dan 6 masih dalam batas normal.

Rata-rata kadar hemoglobin pasien TB di RS X Yogyakarta pada bulan ke 2, 4, dan 6 dapat dilihat pada gambar 4 :



Gambar 4. Distribusi Sampel Berdasar Parameter Hemoglobin

Menurut diagram distribusi sampel berdasar hemoglobin diketahui rata-rata kadar Hb pada bulan ke 2 sebesar $13,2 \pm 1,56$ gr%, lalu sedikit meningkat pada bulan ke 4 yaitu sebesar $14,08 \pm 1,35$ gr%, dan sedikit menurun pada bulan ke 6 sebesar $13,67 \pm 1,39$ gr%. Menurut penelitian sebelumnya diperoleh rata-rata konsentrasi hemoglobin pasien TB sebelum memulai pengobatan tuberkulosis sedikit lebih tinggi yaitu $12,7 \pm 2,09$ g/dl dibandingkan konsentrasi hemoglobin setelah penyelesaian fase intensif pengobatan selama 2 bulan yaitu $11,8 \pm 1,68$ g/dl (Kassa et al., 2016). Selain itu, pada penelitian yang lain menyebutkan bahwa rerata Hb meningkat secara signifikan pada pasien setelah menggunakan obat selama 4 hingga 6 bulan pengobatan yaitu $13,45 \pm 1,31$ g/dl dibandingkan dengan sebelum menggunakan obat yaitu $12,92 \pm 1,44$ g/dl (Mirlohi et al., 2016). Mengacu pada CTCAE ver 5.0 apabila terjadi penurunan kadar Hb hingga 10 g/dL maka dapat dikatakan mengalami anemia. Berdasar data hasil penelitian diperoleh bahwa penderita TB di RS X Yogyakarta tidak ada yang memiliki kadar Hb hingga 10 g/dl atau dapat dikatakan normal atau tidak mengalami anemia selama menjalani pengobatan TB bulan ke 2, 4, dan 6.

Obat anti tuberkulosis yang dikonsumsi secara terus menerus dimungkinkan akan berpengaruh terhadap konsentrasi bilirubin. Hal ini berdampak pada banyaknya bilirubin indirek yang tidak berikatan dengan albumin untuk proses konjugasi sehingga dapat menyebabkan bilirubin indirek mengendap di dalam darah. Sedangkan untuk bilirubin direk, adanya kerusakan pada sel hati akan menyebabkan bilirubin sulit untuk diekskresikan dari empedu menuju usus lalu bilirubin akan terabsorpsi ke dalam aliran darah. Dengan demikian dapat

terjadi kenaikan kadar bilirubin di dalam darah (Yunita & Dewi, 2019).

Menurut penelitian sebelumnya dikatakan bahwa konsentrasi hemoglobin berkurang setelah selesai menjalani fase intensif terapi anti tuberkulosis. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa zat besi sangat penting untuk pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* dalam makrofag yang pada gilirannya menyebabkan anemia defisiensi besi. Setelah perawatan fase intensif, akan ada cukup zat besi dalam tubuh dan mulai produksi eritrosit normal (Kassa et al., 2016).

Isoniazid telah dikenal sebagai salah satu obat anti TB yang dapat menyebabkan hepatotoksitas melalui metabolisme asetilisasinya. Insiden hepatotoksitas imbas obat lebih sering terjadi pada pasien dengan asetilator lambat daripada asetilator cepat. Individu yang dikategorikan sebagai asetilator lambat dalam fakta memiliki aktivitas enzim N-acetyltransferase yang sangat lambat, disebabkan oleh variasi genetik dari gen yang mengkode ekspresi enzim N-asetiltransferase. Fenotipe asetilator lambat NAT2 telah diselidiki memiliki hubungan dengan hepatotoksitas yang diinduksi isoniazid dalam pengobatan tuberkulosis (Yuliwulandari et al., 2016). Pada penelitian yang dilakukan oleh Soedarsono, ditemukan bahwa NAT2 pasien TB paru yang mengalami hepatotoksitas terbanyak adalah tipe NAT2*6A, yang merupakan haplotipe asetilator lambat, tetapi secara statistik, tidak ada perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan rapid asetilator dengan kejadian hepatotoksitas imbas obat. Hasil penelitian tersebut juga mengatakan terdapat 11 pasien yang memiliki asetilator cepat, diasumsikan bahwa obat TB lain seperti Pirazinamide (PZA), Rifampisin (RIF) mungkin berperan dalam kejadian hepatotoksitas imbas obat (Soedarsono et al., 2018). Menurut penelitian sebelumnya, mengidentifikasi kadar plasma RIF adalah lebih tinggi pada kasus hepatotoksitas imbas obat (Satyaraddi et al., 2014). Rifampisin adalah penginduksi dominan sistem CYP450 hati di hati dan usus, dengan cara itu, itu meningkatkan metabolisme banyak senyawa lain. Penggunaan kombinasi rifampisin dan isoniazid telah berkorelasi dengan risiko hepatotoksitas yang lebih tinggi. Rifampisin menginduksi isoniazid hidrolase, menyebabkan peningkatan produksi hidrazin ketika rifampisin dikombinasikan dengan isoniazid (terutama pada asetilator lambat) (Soedarsono et al., 2018).

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu jumlah responden mempengaruhi hasil & pengambilan kesimpulan sehingga hasil penelitian ini menjadi tidak konklusif. Hal ini karena terdapat kendala pada saat melakukan perekrutan pasien untuk ikut serta dalam penelitian. Kendala yang dihadapi yaitu pasien menolak melakukan pemeriksaan laboratorium dengan alasan takut dan memiliki efek samping ketika diambil darahnya. Namun hal tersebut dapat diatasi oleh peneliti dengan cara memberi edukasi kepada pasien tentang manfaat penelitian bagi pasien, risiko serta bagaimana mengatasi risiko ketika terjadi efek samping saat pengambilan darah. Selain itu penjelasan terperinci terkait dengan penelitian juga dicantumkan dalam lembar *informed consent*, sehingga beberapa pasien bersedia menjadi responden. Adapun kelemahan lain dari penelitian ini adalah tidak diketahui data kadar parameter laboratorium pasien sebelum pengobatan sehingga kurang dapat dipastikan bahwa peningkatan kadar disebabkan oleh obat anti tuberkulosis.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka kesimpulannya adalah tidak terjadi kenaikan kadar SGOT, SGPT dan bilirubin total serta tidak terjadi penurunan kadar hemoglobin pada tiap bulan pengobatan tuberkulosis.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada kepala Puskesmas dan Rumah Sakit yang sudah membantu dalam penelitian kami serta pihak-pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

DAFTAR PUSTAKA

Abbas, A. 2017. Monitoring Efek Samping Obat Anti-Tuberkulosis (OAT) Pada Pengobatan Tahap Intensif Penderita TB Paru Di Kota Makassar. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 3(1): 19–24.

Agrawal, S., Dhiman, R. K., & Limdi, J. K. 2016. Evaluation of abnormal liver function tests. *Postgraduate Medical Journal*, 92(1086): 223–234.

Aminah, S. 2013. Perbedaan Kadar SGOT , SGPT , Ureum , dan Kreatinin Pada Penderita TB Paru Setelah Enam Bulan Pengobatan Different Levels SGOT , SGPT , urea , and creatinine Pulmonary TB In Six Months After Treatment. Perbedaan Kadar

SGOT, SGPT, Ureum, Dan Kreatinin Pada Penderita TB Paru Setelah Enam Bulan Pengobatan, 2(1): 260–269.

- Bonita, Cahyo, K., & Riyant, E. 2018. Hubungan Usia Dan Persepsi Kerentanan Dengan Perilaku Proteksi Penularan Tb Pada Anak Di Lima Wilayah Kerja Puskesmas Kota Semarang. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 6: 151–155.
- Chen, S. C. C., Yeh, J. J., Chang, M. H., Liao, Y. K., Hsiao, L. C., Neoh, C. A., Tok, T. S., & Wang, J. Der. 2010. Gender difference of alanine aminotransferase elevation may be associated with higher hemoglobin levels among male adolescents. *PLoS ONE*, 5(10): 6–11.
- Clarasanti, I., Wongkar, M. C. P., & Waleleng, B. J. 2016. Gambaran enzim transaminase pada pasien tuberkulosis paru yang diterapi dengan obat-obat anti tuberkulosis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *E-CliniC*, 4(1): 1–6.
- Firdayanti, Fusvita, A., & Umar, A. 2019. Gambaran Kadar Bilirubin Total pada Penderita Tuberkulosis Paru dengan Terapi Obat Anti Tuberkulosis (Oat) di Puskesmas Poasia Kota Kendari. *Jurnal Kesehatan Vokasional*, 4(3): 118.
- Juliarta, I. G., Mulyantari, N. K., & I wayan Putu Sutirta Yasa. 2018. Gambaran Hepatotoksisitas (ALT / AST) Penggunaan Obat AntiTuberkulosis Lini Pertama Dalam Pengobatan Pasien Tuberkulosis Paru Rawat Inap Di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2014. *E_Jurnal Medika*, 7(10).
- Kassa, E., Enawgaw, B., Gelaw, A., & Gelaw, B. 2016. Effect of anti-tuberculosis drugs on hematological profiles of tuberculosis patients attending at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Hematology*, 16(1): 1–11.
- Kemendes RI. 2018. *Infodatin Tuberkulosis. Kementerian Kesehatan RI*. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Kesenogile, B., Godman, B., & Rwegerera, G. M. 2020. Alanine transaminase and hemoglobin appear to predict the occurrence of antituberculosis medication hepatotoxicity; findings and implications in Botswana.
- Kim, J. H., Nam, W. S., Kim, S. J., Kwon, O. K., Seung, E. J., Jo, J. J., Shresha, R., Lee, T. H., Jeon, T. W., Ki, S. H., Lee, H. S., & Lee, S. 2017. Mechanism investigation of rifampicin-induced liver injury using comparative toxicoproteomics in mice.

- International Journal of Molecular Sciences*, 18(7).
- Makay Faleriano, Rambert, G. I., & Wowor, M. F. 2016. Gambaran bilirubin dan urobilinogen urin pada pasien tuberkulosis paru dewasa di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. 4: 0–5.
- Mirlohi, M.-S., Ekrami, A., Shirali, S., Ghoobehshahi, M., & Pourmotahari, F. 2016. Hematological and liver toxicity of anti-tuberculosis drugs. *Electronic Physician*, 8(9): 3005–3010.
- Mohan, N., Kumar, J., Chakrawarty, A., & Ranjan, P. 2015. Comprehensive review of anti-tubercular treatment induced liver injury. *International Journal of Basic and Clinical Pharmacology*, 4(3): 397–403.
- Molla, N. H., Kathak, R. R., Sumon, A. H., & Barman, Z. 2021. Assessment of the relationship between serum uric acid levels and liver enzymes activity in Bangladeshi adults. *Scientific Reports*, 1–9.
- Nhamoyebonde, S., & Leslie, A. 2014. Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis. *Journal of Infectious Diseases*, 209(SUPPL. 3).
- Rahayu, E. S., Sukeksi, A., & Nuroini, F. 2017. Hubungan Kadar SGOT-SGPT Pada Pasien TB Pengobatan Fase Awal Di Puskesmas Pati. *Repository Unimus*, 1–6.
- Rifai, A., Herlianto, B., Mustika, S., Pratomo, B., & Supriono, S. 2015. Insiden dan Gambaran Klinis Hepatitis Akibat Obat Anti Tuberkulosis di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 28(3): 238–241.
- Sarkar, S., & Ganguly, A. 2016. Current Overview of Anti-Tuberculosis Drugs: Metabolism and Toxicities. *Mycobacterial Diseases*, 6(2): 1–6.
- Satyaraddi, A., Velpandian, T., Sharma, S. K., Vishnubhatla, S., Sharma, A., Sirohiwal, A., Makharia, G. K., Sinha, S., Biswas, A., & Singh, S. 2014. Correlation of plasma anti-tuberculosis drug levels with subsequent development of hepatotoxicity. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 18(2): 188–195.
- Shih, T. Y., Pai, C. Y., Yang, P., Chang, W. L., Wang, N. C., & Hu, O. Y. P. 2013. A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. *In Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 57(4): 1685–1690.
- Soedarsono, Mandayani, S., Prayuni, K., & Yuliwulandari, R. 2018. The Risk Factors for Drug Induced Hepatitis in Pulmonary Tuberculosis Patients in Dr. Soetomo Hospital. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, 7(3): 73–79.
- Wahyudi, A. D., & Soedarsono. 2015. Farmakogenomik Hepatotoksisitas Obat Anti Tuberkulosis. *Jurnal Respirasi*, 1(3): 103–108.
- Wang, J. Y., Tsai, C. H., Lee, Y. L., Lee, L. N., Hsu, C. L., Chang, H. C., Chen, J. M., Hsu, C. A., Yu, C. J., & Yang, P. C. 2015. Gender-Dimorphic Impact of PXR Genotype and Haplotype on Hepatotoxicity During Antituberculosis Treatment. *Medicine*, 94(24): e982.
- Wang, Y., Xiang, X., Huang, W.-W., Sandford, A. J., Wu, S.-Q., Zhang, M.-M., Wang, M.-G., Chen, G., & He, J.-Q. 2019. Association of PXR and CAR Polymorphisms and Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Scientific Reports*, 9(1): 2217.
- WHO. 2020. Global Tuberculosis Report. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>
- Yuliwulandari, R., Susilowati, R. W., Wicaksono, B. D., Viyati, K., Prayuni, K., Razari, I., Kristin, E., Syafrizal, Subagyo, Sri Diana, E., Setiawati, S., Ariyani, A., Mahasirimongkol, S., Yanai, H., Mushiroda, T., & Tokunaga, K. 2016. NAT2 variants are associated with drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs in Indonesian patients with tuberculosis. *Journal of Human Genetics*, 61(6): 533–537.
- Yunita, C., & Dewi, N. U. 2019. Studi Analisis Kadar Bilirubin Terhadap Lama Waktu Konsumsi Obat Anti Tuberkulosis (Oat) Pada Penderita Tuberkulosis Paru. *Jurnal Media Analis Kesehatan*, 10(1): 1.