

MEKANISME HEPATOTOKSISITAS DAN TATALAKSANA TUBERKULOSIS PADA GANGGUAN HATI

Ivan Banjuradja¹, Gurmeet Singh²

^{1,2}Respirology and Critical Illness Division, Internal Medicine Department, Universitas Indonesia, Faculty of Medicine. Dr. Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia.

ABSTRAK

Abnormalitas fungsi hati merupakan efek samping tersering pemberian regimen obat anti tuberkulosis (OAT) standar dimana menyebabkan 11% penghentian pemberian OAT pada pasien tuberkulosis (TB). Hepatotoksisitas terutama berhubungan dengan pemberian isoniazid (INH), rifampisin (RIF) dan pirazinamid (PZA) pada golongan OAT lini pertama. Manifestasi hepatotoksisitas bervariasi antara hanya berupa abnormalitas fungsi hati sampai kejadian gagal hati akut. Adapun pedoman tatalaksana TB dengan cedera hati akibat OAT sebagian besar masih didasarkan pada opini ahli. Dalam tinjauan pustaka ini akan dibahas mengenai mekanisme kelainan hati akibat OAT, tatalaksana penghentian, mekanisme reintroduksi OAT pada pasien-pasien yang mengalami kelainan fungsi hati, dan tatalaksana pengobatan pada pasien TB dengan riwayat gangguan fungsi hati sebelumnya.

Kata kunci: obat anti tuberkulosis, hepatotoksisitas

ABSTRACT

The abnormalities of liver function are the most common antitubercular side effect, which resulted in 11% drug discontinuation. Hepatotoxicity was mainly associated with the isoniazid (INH), rifampicin (RIF), and pyrazinamide (PZA) administration. The manifestation of hepatotoxicity was greatly varies, from asymptomatic abnormal liver function test to disastrous acute liver failure. Most of the recommendation for the management of liver injury related to antitubercular are based on expert opinion. This literature review will discuss the mechanism of antitubercular inducing liver injury, diagnostic work up, reintroduction of antitubercular, and management of tuberculosis in patients with previous liver dysfunction history.

Keywords: antitubercular, hepatotoxicity

Address for correspondence :

Ivan Banjuradja¹, Gurmeet Singh²
email: ivanbanjuradja@gmail.com **email:
gurmeetsingh10@yahoo.com

How to cite this article :

**MEKANISME HEPATOTOKSISITAS DAN
TATALAKSANA TUBERKULOSIS
PADA GANGGUAN HATI**

Pendahuluan

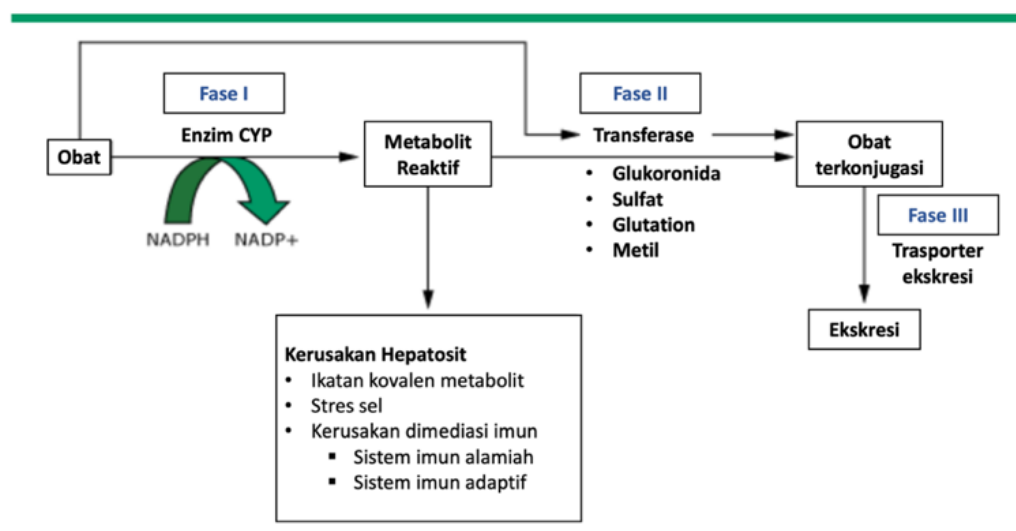
Saat ini Indonesia menempati urutan ketiga sebagai negara dengan kasus TB terbanyak di dunia, dengan insidensi total sebesar 845.000 kasus.¹ Salah satu upaya untuk memberantas TB adalah memastikan pemberian OAT pada individu yang terdiagnosis.² Regimen OAT standar yang direkomendasikan pada TB sensitif obat terdiri dari isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA), dan etambutol (ETH). Regimen kombinasi OAT yang diberikan selama minimal 6 bulan ini telah menjadi terapi standar TB tanpa resistansi selama 30 tahun terakhir.^{3,4}

Gangguan fungsi hati adalah efek samping tersering akibat pemberian regimen OAT standar. Hepatotoksisitas terutama berhubungan dengan pemberian INH, RIF dan PZA.⁵ Manifestasi hepatotoksisitas dapat bervariasi dari hanya berupa abnormalitas laboratorium fungsi hati sampai gagal hati akut.³ Hepatotoksisitas sendiri menjadi penyebab tertinggi penghentian konsumsi OAT, yaitu sebesar 11%.⁴ Ironisnya pedoman tatalaksana cedera hati yang diinduksi OAT/*drug induced liver injury* (DILI) sebagian besar masih didasarkan pada opini ahli. Di antara pedoman-pedoman tersebut

juga didapatkan perbedaan terutama dalam hal pendekatan diagnosis, waktu menghentikan OAT, dan mekanisme melakukan reintroduksi OAT.⁶

Fisiologi Hati dalam Metabolisme Obat

Hati merupakan organ yang terletak di antara saluran cerna dan sirkulasi sehingga berperan meminimalisir pajanan zat kimia toksik, termasuk obat-obatan. Sirkulasi splangnik akan membawa senyawa obat yang sebagian besar bersifat lipofilik ke hati. Fungsi ini dikenal sebagai fenomena *first pass metabolism* melalui peran kelompok enzim sitokrom P450 yang mampu mengkonversi senyawa obat melalui proses oksidasi, reduksi, atau hidrolisis, dimana mengubah molekul lipofilik menjadi molekul yang lebih bersifat polar/ hidrofilik. Hasil dari metabolisme fase pertama adalah senyawa yang akan disekresikan ke sirkulasi sistemik sebagai metabolit aktif. Metabolisme dilanjutkan melalui fase kedua yang terdiri dari proses glukoronidasi, sulfasi, asetilasi, dan konjugasi glutation. Hasil dari proses metabolisme ini adalah senyawa obat yang siap untuk diekskresikan.^{7,8}



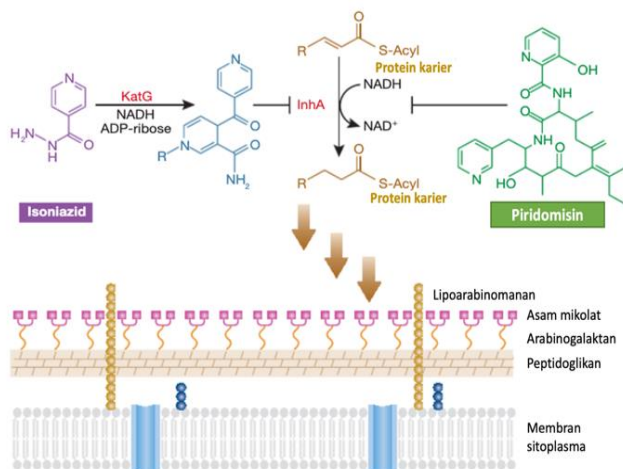
Gambar 1. Metabolisme Obat Intra Hepatik⁸

Mekanisme Kerja, Metabolisme, dan Hepatotoksisitas Isoniazid

Isoniazid dapat menghambat sintesis asam mikolat *Mycobacterium tuberculosis* (MTb), dimana merupakan komponen penting pada

dinding sel MTb yang menentukan kesintasan bakteri.^{9,10} Obat ini juga mampu mengganggu sintesis dan metabolisme DNA, lipid, karbohidrat, *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD).¹¹ Metabolisme utama

INH terjadi di hati melalui peran sistem enzim N-asetiltransferase (NAT), dimana memindahkan gugus asetil dari asetil-CoA ke gugus nitrogen dari substrat arylamin dan mengubah INH menjadi asetilisoniazid yang selanjutnya akan mengalami hidrolisis membentuk asam isonikotinat dan monoasetil-hidrazin. Asam isonikotinat kemudian dikonjugasi oleh glisin dan dieksresikan keluar tubuh. Sedangkan monoasetil-hidrazin akan melewati salah satu dari 3 jalur metabolisme membentuk baik diasetil-hidrazin, hidrazon, ataupun produk teroksidasi. Dua senyawa pertama mampu dieksresikan keluar, namun produk teroksidasi bersifat reaktif elektrofilik, dimana dapat berikatan secara kovalen dengan hepatosit. Selanjutnya terbentuk makromolekul antigenik yang menstimulasi respon imun yang akan merusak kompleks metabolit-protein. Proses ini kemungkinan merupakan salah satu mekanisme hepatotoksitas yang terjadi akibat pengobatan dengan INH.⁹

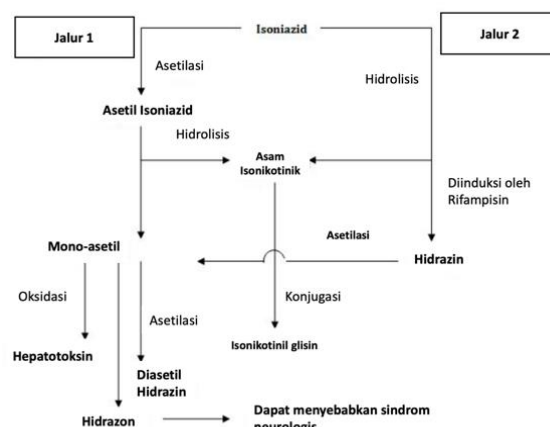


Gambar 2. Mekanisme Kerja Isoniazid terhadap MTb¹⁰

Glutation sendiri sebenarnya dapat mendetoksifikasi metabolit reaktif ini. Namun pembentukan metabolit berlebihan tetap menyebabkan toksisitas hati. Berbagai studi menunjukkan peningkatan risiko kerusakan hati akibat obat pada individu yang kekurangan glutathione.⁹ Polimorfisme gen GSTM1 dan GSTT1 berperan dalam aktivitas glutathione di hati dimana adanya delesi total gen GSTM1 (*GSTM1-null*) pada ras asia dan

GSTT1 (*GSTT1-null*) pada ras kaukasia meningkatkan risiko hepatotoksitas OAT.^{12,13}

Defisiensi enzim NAT diketahui berhubungan dengan hepatotoksitas INH. Polimorfisme genetik diperkirakan mempengaruhi sintesis dan metabolisme enzim ini dimana membagi individu menjadi fenotip asetilator lambat, intermediet, dan cepat.¹² Proses asetilasi cepat dapat menurunkan pembentukan metabolit yang bersifat toksik. Pada fenotip asetilator lambat didapatkan konsentrasi INH dan asetilisoniazid yang lebih tinggi.¹⁴ Pada kelompok ini INH dapat mengalami hidrolisis menjadi hidrazin dimana dapat menyebabkan kerusakan sel hati ireversibel. Rifampin juga dapat menginduksi proses hidrolisis INH menjadi hidrazin dan hal ini menjelaskan potensi toksisitas yang lebih tinggi jika kedua obat dikombinasi.^{7,9}

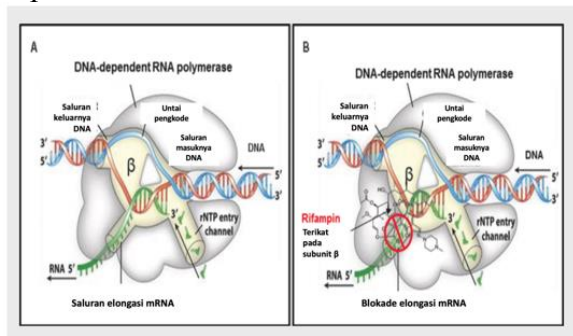


Gambar 3. Metabolisme INH dalam Menyebabkan Toksisitas Hati⁹

Mekanisme Kerja, Metabolisme, dan Hepatotoksitas Rifampisin

Rifampisin mampu mengikat enzim *DNA-dependent RNA polymerase* bakteri sehingga menghambat transkripsi DNA menjadi RNA sehingga menghambat sintesis protein.¹⁰ Metabolisme utama RIF di hati melalui peranan enzim-enzim mikrosomal untuk mengubahnya ke bentuk yang terdeasetilasi (deacetylated-RIF).⁹ Mekanisme pasti hepatotoksitas RIF belum diketahui secara jelas karena biasanya RIF selalu dikombinasikan. Studi pada hewan percobaan menunjukkan kerusakan hati yang diinduksi RIF berhubungan dengan stres oksidatif

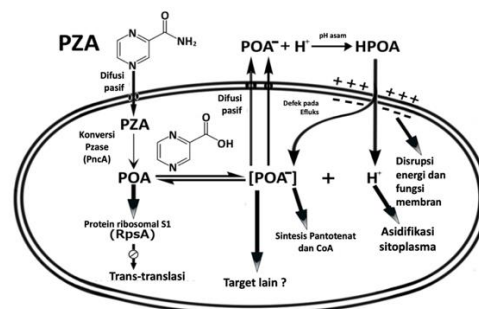
terhadap mitokondria, apoptosis sel hati, akumulasi lipid intrahepatik, dan kolestasis. Kebanyakan toksisitas hati muncul saat pemberian RIF dan INH secara simultan. Hal ini diperkirakan karena RIF dapat menginduksi reaksi hidrolisis INH membentuk senyawa hidrazin yang bersifat hepatotoksik.^{9,16}



Gambar 4. Mekanisme kerja Rifampisin¹⁵

Mekanisme Kerja, Metabolisme, dan Hepatotoksisitas Pirazinamid

Pirazinamid memiliki efek hepatotoksik yang bergantung dosis.⁹ Enzim-enzim yang berperan dalam metabolisme PZA adalah deamidase mikrosomal dan xantin oksidase. Di hati PZA akan dimetabolisme menjadi asam pirazinoat (POA) oleh enzim deamidase mikrosomal. Selanjutnya POA akan diubah menjadi asam hidroksipirazinoat / *hydroxypyrazinoic acid* (5-OH-POA) oleh xantin oksidase.⁹ Pirazinamid masuk ke lingkungan intrasel bakteri secara difusi pasif dan diubah menjadi POA oleh enzim pirazinamidase bakteri. Molekul POA kemudian berdifusi pasif ke ekstrasel dan jika pH lingkungan bersifat asam, maka sebagian kecil dari POA akan berubah menjadi HPOA dan kembali masuk ke intrasel MTb. Akumulasi molekul HPOA menyebabkan asidifikasi lingkungan intrasel, inhibisi enzim-enzim vital bakteri, dan sintesis protein serta RNA.¹⁷



Gambar 5. Mekanisme Bakterisidal Pirazinamid¹⁷

Sebuah studi hewan percobaan oleh Shih et al menunjukkan metabolit POA dan 5-OH-POA lebih bersifat toksik terhadap sel-sel HepG2. Selain itu didapatkan hubungan antara peningkatan rasio metabolit 5-OH-POA dan POA dengan kejadian cedera hati. Hal ini mendukung hipotesis bahwa metabolit-metabolit tersebut adalah penyebab utama hepatotoksisitas yang disebabkan pemberian PZA.¹⁸

Faktor Risiko Cedera Hati Imbas Obat Anti Tuberkulosis

Faktor risiko DILI akibat OAT dapat dikelompokkan menjadi faktor risiko yang berhubungan dengan obat dan pasien sendiri. Mayoritas pasien TB diobati dengan regimen kombinasi, sehingga sulit untuk mengestimasi insidensi hepatotoksisitas masing-masing OAT. Sebagian besar pengamatan didapatkan melalui observasi pengobatan TB laten. Telah diuraikan sebelumnya bahwa INH, RIF, dan PZA meningkatkan risiko hepatotoksisitas baik jika diberikan secara monoterapi maupun kombinasi.⁴

Berbagai faktor risiko terkait *host* juga telah diketahui berhubungan dengan hepatotoksisitas OAT. Usia diketahui sebagai faktor risiko DILI akibat OAT. Usia lebih dari 60 tahun diketahui dapat meningkatkan risiko hepatotoksisitas sebesar 3,5 kali lipat. Studi lain menunjukkan PZA meningkatkan risiko cedera hati sebesar 2,6 kali lipat pada usia lebih dari 60 tahun. Peningkatan usia berhubungan dengan penurunan aliran darah hati disertai dengan perubahan metabolisme obat, sehingga berpotensi menurunkan efektivitas klirens obat.^{4,7} Jenis kelamin

perempuan risiko cedera hati meningkat 4 kali lipat. Hal ini dianggap diakibatkan aktivitas enzim CYP3A yang lebih tinggi pada perempuan. Malnutrisi juga berhubungan dengan tingginya insidensi hepatotoksitas OAT. Asupan nutrisi adekuat penting untuk mempertahankan integritas fungsi metabolisme dan detoksifikasi hati dimana aktivitas sistem enzim sitokrom P450 dipengaruhi oleh asupan nutrisi, puasa, dan kondisi malnutrisi.⁴

Infeksi kronik virus pada hati berpotensi menyebabkan kerusakan hati berat pada pemberian OAT. Hepatotoksitas OAT secara signifikan terjadi lebih tinggi pada pasien Hepatitis B kronik dibandingkan yang tidak (16% vs 4,7%, $p < 0,001$). Derajat kerusakan hati juga jauh lebih berat dan berhubungan dengan jumlah virus pada saat inisiasi OAT. Mirip dengan infeksi Hepatitis B kronik, pada pengidap Hepatitis C kronik yang mendapatkan terapi OAT didapatkan peningkatan risiko sebesar 5 kali lipat dimana derajat kerusakan hati juga berhubungan dengan jumlah virus yang ada.⁴ Infeksi HIV juga meningkatkan risiko DILI akibat OAT. Interaksi ARV dengan OAT, sindrom rekonstitusi imun, dan koinfeksi virus hepatitis diperkirakan dapat meningkatkan risiko DILI. Infeksi virus HIV sendiri meningkatkan risiko hepatotoksitas OAT sebesar 4 kali lipat.^{4,7}

Ras Asia memiliki risiko 2 kali lipat untuk mengalami DILI akibat INH dibandingkan ras kaukasia dan 14 kali lipat dibandingkan ras kulit hitam. Suseptibilitas genetik berperan

terhadap hepatotoksitas OAT. Polimorfisme nukleotida pada gen pengkode enzim-enzim metabolisme obat seperti NAT2, CYP2E1, dan ABCC1 dapat menyebabkan akumulasi metabolit reaktif serta penurunan klirens OAT.⁴ Polimorfisme lokus gen NAT2 berlokasi pada kromosom 8p22 dimana fenotip asetilator lambat memiliki risiko hepatotoksitas lebih tinggi. Polimorfisme gen CYP2E1 pada kromosom 10q24 berhubungan dengan peningkatan produksi hepatotoksin yang lebih tinggi.⁵ Polimorfisme gen aktivitas antioksidan seperti BACH1, MAFK, GST1, dan MnSOD kemungkinan juga menentukan predisposisi seseorang terhadap hepatotoksitas akibat OAT.⁴ Defisiensi aktivitas GST diketahui mempengaruhi aktivitas antioksidan glutathione terhadap radikal bebas dan meningkatkan risiko hepatotoksitas INH, terutama pada ras Asia (OR 2,23).⁵

Pendekatan Diagnosis Kerusakan Hati yang Diinduksi Obat Anti Tuberkulosis

Kerusakan hati yang diinduksi OAT sejatinya merupakan diagnosis per eksklusionam, dimana penyebab-penyebab cedera hati lain harus disingkirkan terlebih dahulu. Pemeriksaan histopatologi biasanya tidak diperlukan. Onset DILI akibat OAT biasanya dalam 1 bulan dimulainya terapi. Peningkatan lebih dari 2 kali lipat alanin aminotransferase (ALT) pada saat reintroduksi obat yang dicurigai, serta penurunan ALT pasca penghentian obat tersebut mengkonfirmasi diagnosis.⁷ Pada pemeriksaan penunjang terdapat beberapa pola cedera hati yang dapat terjadi akibat pemberian OAT.⁵

Tabel 1. Pola Kerusakan Hati akibat OAT⁵

Pola Kerusakan Hati	Gambaran Hasil Pemeriksaan Penunjang
Pola adaptasi hepatik	Peningkatan ringan enzim-enzim hati
Hiperbilirubinemia terisolasi	Peningkatan kadar bilirubin
Hepatitis	Rasio peningkatan ALT dan ALP > 5
Kolestasis	Rasio peningkatan ALT dan ALP < 2
Campuran / mixed type	Rasio peningkatan ALT dan ALP diantara 2-5

Adanya ikterik (hiperbilirubinemia > 2 kali ULN) dan peningkatan ALT (>3 kali ULN) berhubungan dengan prognosis yang tidak baik, yaitu tingkat mortalitas sebesar 10%. Prediktor yang dikenal sebagai *Hy's Law* ini

memiliki spesifisitas dan nilai prediksi negatif yang tinggi (92% dan 99%) terhadap kejadian gagal hati akut.¹⁹⁻²¹

Tatalaksana Kerusakan Hati Imbas Obat Anti Tuberkulosis

Stratifikasi risiko perlu dilakukan sebelum OAT dimulai. Evaluasi terhadap ada nya komorbiditas penyakit hati kronik seperti koinfeksi virus hepatitis, alkoholisme, dan status nutrisi perlu dilakukan. Berbagai pedoman merekomendasikan penghentian OAT jika ditemukan gejala dan tanda hepatitis seperti mual, muntah disertai peningkatan kadar ALT. Pada kelompok asimtomatik *American Thoracic Society* (ATS), *British*

Thoracic Society (BTS), dan *European Respiratory Society* merekomendasikan penghentian pemberian OAT pada peningkatan ALT lebih dari 5 kali ULN. Sedangkan pedoman *Hong Kong Tuberculosis Service* menetapkan batasan lebih rendah yaitu apabila ditemukan peningkatan ALT lebih dari 3 kali ULN atau peningkatan kadar bilirubin lebih dari 2 kali ULN. Pedoman ATS merekomendasikan penghentian pemberian OAT apabila terdapat peningkatan enzim hati lebih dari 3 kali ULN disertai gejala.^{5,4}

Tabel 2. Pemantauan dan nilai batas definisi DILI berdasarkan masing-masing pedoman²²

Sumber Pedoman	Nilai batas untuk menegaskan diagnosis DILI dan menghentikan OAT
ATS	ALT > 200 IU/L atau ALT >120 IU/L dengan gejala
BTS	ALT > 200 IU/L, peningkatan bilirubin
ERS, WHO, IUATLD	ALT atau AST > 200 IU/L, pasien ikterik
HKTBS	ALT > 120 IU/L, bilirubin > 40 µmol/L

DILI = *drug-induced liver injury*; ALT = *alanine transaminase*; AST = *aspartate transaminase*; ATS = *American Thoracic Society*; BTS = *British Thoracic Society*; ERS = *European Respiratory Society*; WHO = *World Health Organization*; IUATLD = *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*; HKTBS = *Hong Kong Tuberculosis Service*

Ketika penghentian OAT dilakukan pada fase intensif, pada kasus TB yang berat, maka regimen OAT sementara tanpa agen hepatotoksik seperti kombinasi Levofloxacin, ETH, dan streptomisin dapat dimulai. Jika kerusakan hati tidak berat, maka pemberian 1 OAT hepatotoksik pada regimen kombinasi sementara dapat dipertimbangkan.⁵ Mekanisme waktu penghentian dan mekanisme reintroduksi beberapa pedoman dapat dilihat pada tabel 4.

Pada mekanisme reintroduksi OAT, ATS menyarankan RIF sebagai OAT yang pertama kali dimulai kembali, diikuti INH, dan seluruh OAT dimulai dalam dosis penuh. Pedoman BTS agak berbeda dimana reintroduksi OAT dilakukan dengan urutan INH, RIF, PZA dan diberikan dengan cara titrasi dosis setiap 2-3 hari dimana INH dimulai dengan dosis inisial 50 mg/hari, ditingkatkan secara bertahap sampai 300 mg/hari setelah 2-3 hari. Selanjutnya RIF dimulai setelah INH dosis penuh diberikan tanpa menimbulkan reaksi cedera hati, dimulai dengan dosis 75 mg/hari dan ditingkatkan bertahap sampai 300 mg setelah 2-3 hari, dan selanjutnya sampai 450 mg pada pasien dengan berat badan <50 kg,

atau 600 mg pada pasien dengan berat badan 50 kg ke atas dalam 2-3 hari. Pirazinamid dimulai dengan dosis 250 mg/hari, ditingkatkan bertahap menjadi 1 gram setelah 2-3 hari dan selanjutnya menjadi 1,5 gram pada pasien dengan berat badan < 50 kg, atau 2 gram pada pasien dengan berat badan 50 kg ke atas.²³

Pedoman ERS menyarankan seluruh OAT dapat diberikan kembali dalam dosis penuh pasca fungsi hari perbaikan dan apabila pasca reintroduksi muncul kembali DILI maka OAT hepatotoksik dihentikan kembali dan nantinya dimulai kembali satu-persatu bersamaan dengan pemberian ETH dan Streptomisin.²² Sebuah studi menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan rekurensi hepatotoksitas pada masing-masing pedoman reintroduksi OAT, baik dilakukan secara simultan dengan dosis penuh, ataupun secara sekuensial, dosis penuh ataupun dosis titrasi.²⁴

Tatalaksana Tuberkulosis pada Kondisi dengan Kelainan Hati

Pada pasien-pasien dengan riwayat gangguan fungsi yang sudah ada sebelumnya penting untuk dilakukan diagnosis penyebab dan

derajat gangguan fungsi hati yang ada sebelum memulai pemberian OAT. Pada penyakit hati kronik diperlukan penentuan derajat severitas penyakit sesuai kriteria Child-Pugh. Derajat severitas ini selanjutnya dapat menjadi dasar pertimbangan pemberian regimen OAT yang dimodifikasi. Selain itu adanya peningkatan

kadar enzim ALT lebih dari 3 kali ULN sebelum terapi OAT diberikan juga menjadi salah satu pertimbangan modifikasi pada regimen OAT. Regimen modifikasi yang dapat diberikan dapat dilihat pada tabel 3.⁴

Tabel 3. Regimen OAT pada Kondisi Kelainan Hati⁴

Regimen	Daftar Obat Anti Tuberkulosis	Durasi
2 OAT hepatotoksik	INH+RIF+ETH	9 bulan
	INH+RIF+Streptomisin+ETH	2 bulan
	dilanjutkan INH+RIF	6 bulan
	RIF+PZA+ETH	6-9 bulan
1 OAT hepatotoksik	INH+ETH+Streptomisin	2 bulan
	Dilanjutkan INH+ETH	10 bulan
Tanpa OAT hepatotoksik	ETH+Fluorokuinolon+Streptomisin	18-24 bulan

Tabel 4. Tatalaksana DILI akibat OAT berdasarkan masing-masing pedoman²²

Sumber Pedoman	Waktu Reintroduksi OAT	Regimen OAT yang diberikan	Rekomendasi pemantauan fungsi hati saat reintroduksi OAT	Tatalaksana rekurensi DILI
ATS	ALT < 80 IU/L	• RIF +/- EMB (dosis penuh) • Setelah 3 - 7 hari mulai INH (dosis penuh) • PZA hanya jika DILI ringan	Periksa ALT 3-7 hari pasca pemberian kembali INH	Hentikan obat terakhir yang ditambahkan
BTS	ALT dalam rentang normal	• STR + EMB (jika secara klinis penyakit berat atau pewarnaan BTA positif dalam 2 minggu dimulainya pengobatan) • INH (titrasi setiap 2-3 hari) • RIF (titrasi setiap 2-3 hari) • PZA (titrasi setiap 2-3 hari)	Pemantauan pemeriksaan fungsi hati harian	Hentikan obat yang menyebabkan munculnya kembali DILI. Pemberian regimen alternatif disesuaikan dengan pendapat ahli.
ERS, WHO, IUATLD	Pemeriksaan fungsi hati dalam rentang normal	Mulai semua obat dalam dosis penuh	Pemantauan pemeriksaan fungsi hati (tidak ada rekomendasi mengenai frekuensi)	Hentikan seluruh obat, mulai pemberian Streptomisin + Etambutol dan mulai OAT lain satu-persatu
HKTBS	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan

Tatalaksana Tuberkulosis pada Hepatitis Akut

Pada pasien hepatitis akut yang terdiagnosis TB, pemberian OAT dapat ditunda hingga hepatitis akut perbaikan. Pada kondisi penyakit TB yang berat makan pemberian regimen tanpa OAT hepatotoksik dapat dipertimbangkan. Pasca hepatitis perbaikan maka kebanyakan regimen OAT tanpa modifikasi dapat diberikan secara bertahap secara aman.²⁵

Tatalaksana Koinfeksi Tuberkulosis dengan Virus Hepatitis B Kronik

Koinfeksi TB dengan hepatitis B kronik dapat umum ditemukan pada praktik sehari-hari.³⁰ Monoterapi INH pada TB laten pada dasarnya dianggap aman untuk diberikan. Sedangkan pemberian kombinasi OAT berhubungan dengan risiko kejadian penyakit hati fulminan dan peningkatan mortalitas.²⁶ Diperlukan skrining HBsAg pada semua pasien TB

sebelum terapi OAT diberikan. Pada kelompok dengan HBsAg positif maka pemeriksaan serologi infeksi dan pemeriksaan fungsi hati perlu dilakukan. Pada kelompok TB dengan karier virus hepatitis B (HBsAg positif, HBeAg negatif, kadar HBV-DNA rendah, dan ALT normal persisten) maka pemberian regimen OAT standar dapat diberikan. Karena risiko hepatotoksitas berat dapat terjadi, maka diperlukan pemantauan fungsi hati yang lebih ketat. Apabila hepatotoksitas muncul maka pemberian OAT dihentikan dan dimodifikasi dengan regimen tanpa agen hepatotoksik.²⁶ Pada kelompok pasien TB dengan replikasi virus hepatitis B yang aktif dipertimbangkan pemberian analog nukleosida sebelum terapi OAT dimulai untuk mencegah munculnya hepatotoksitas yang berat.^{25,27} Pada sebuah laporan kasus dilaporkan pemberian terapi lamivudin dapat memberikan keberhasilan tatalaksana TB dengan INH dan dan RIF pada pasien dengan TB dan koinfeksi hepatitis B.²⁵

Tatalaksana Koinfeksi Tuberkulosis dengan Virus Hepatitis C Kronik

Monoterapi OAT dengan INH pada kasus TB laten tidak meningkatkan kejadian DILI. Namun pada pemberian regimen kombinasi OAT didapatkan peningkatan kejadian cedera hati sebesar 5 kali lipat. Kejadian efek samping ini meningkat menjadi 14 kali lipat apabila selain menderita hepatitis C kronik, juga terdapat koinfeksi dengan HIV.²⁵

Mekanisme peningkatan risiko diperkirakan diakibatkan steatosis hati akibat virus hepatitis C dimana akan mencetuskan apoptosis hepatosit dan memfasilitasi proses inflamasi dan fibrosis.²⁸ Sampai saat ini pada pasien hepatitis C kronik yang menderita TB dapat diberikat OAT dengan regimen standar disertai pemantauan fungsi hati yang dilakukan secara berkala. Apabila terjadi cedera hati maka OAT dapat dihentikan sampai fungsi hati kembali normal dan dapat dipertimbangkan untuk dilakukan reintroduksi secara bertahap.²⁵

Tatalaksana Tuberkulosis dengan Sirosis Hati

Berbagai literatur dan pedoman menyarankan tidak diberikannya PZA pada pasien-pasien dengan sirosis hati, terutama sirosis hati dekompensata. Pada kondisi TB berat dan memiliki indikasi pemberian PZA, maka disarankan pertimbangan pemberian dosis lebih rendah yaitu 15-30 mg/kg/hari dimana secara signifikan memiliki risiko hepatotoksitas yang lebih rendah. Berdasarkan risiko ini maka pemberian OAT pada pasien TB dengan sirosis hati memerlukan pertimbangan seksama dimana pada pasien-pasien dengan sirosis hati yang terkompensasi maka dapat dipertimbangkan pemberian regimen OAT dengan 2 obat hepatotoksik. Namun pada pasien-pasien TB dengan sirosis hati dekompensata maka tidak disarankan pemberian regimen yang mengandung agen hepatotoksik.²⁵

Tabel 5. Regimen OAT Berdasarkan Derajat Berat Sirosis Hati^{25,29}

Skor CTP	Regimen OAT
< 8	Regimen mengandung 2 OAT hepatotoksik direkomendasikan. Hindari pemberian PZA
8-10	Regimen mengandung 1 OAT hepatotoksik direkomendasikan. RIF lebih disarankan dibandingkan INH. PZA tidak boleh diberikan
>10	Direkomendasikan pemberian regimen tanpa OAT hepatotoksik

Kesimpulan

Tatalaksana infeksi MTb yang efektif bergantung pada pemberian OAT dengan dosis dan durasi yang sesuai. Pemberian regimen rekomendasi dan jangka panjang meningkatkan risiko efek samping termasuk hepatotoksitas. Pasien-pasien dengan riwayat komorbid penyakit hati kronik sebelumnya memiliki risiko yang lebih tinggi untuk

mengalami DILI karena OAT. Dibutuhkan penilaian seksama dan evaluasi fungsi hati berkala. Pada batas tertentu peningkatan penanda kerusakan hati dengan atau disertai gejala, mengindikasikan penghentian OAT sementara dan substitusi dengan OAT yang tidak bersifat hepatotoksik. Dengan evaluasi dan tatalaksana yang bijaksana maka

seyogyanya pengobatan TB dapat diselesaikan dan penyakit TB dapat sembuh.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3. TB CARE I. The Hague, 2014. Available at <http://www.tbcare1.org/publications>
3. Ichai P, Saliba F, Antoun F, Azoulay D. Acute liver failure due to antitubercular therapy: strategy for antitubercular treatment before and after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2010;16:1136-46.
4. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3:37-49.
5. Chan KS. Treatment of tuberculosis in presence of hepatic and renal impairment. *Respirology*. 2008;13:100-7.
6. Tweed CD, Wills GH, Crook AM, Dawson R, Diacon AH, Louw CE, et al. Liver toxicity associated with tuberculosis chemotherapy in the REMoxTB study. *BMC Med*. 2018.;16:1-10.
7. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:935-52.
8. Larson AM. Drugs and the liver: Metabolism and mechanisms of injury. 2018. Available at <https://www.uptodate.com/contents/drugs-and-the-liver-metabolism-and-mechanisms-of-injury>
9. Sarkar S, Ganguly A, Sunwoo HH. Current overview of Anti-tuberculosis Drugs: Metabolism and Toxicities. *Mycobact Dis*. 2016;6:1-6.
10. Wright GD. Back to the future: a new 'old' lead for tuberculosis. *EMBO Mol Med*. 2012;4:1029-31.
11. Larson AM, Graziani AL. Isoniazid hepatotoxicity. 2018. Available at https://www.uptodate.com/contents/isoniazid-hepatotoxicity?source=related_link
12. Wang P, Pradhan K, Zhong XB, Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm Sin B*. 2016;6:384-92.
13. Tang N, Deng R, Wang Y, Lin M, Li H, Qiu Y, et al. GSTM1 and GSTT1 null polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:17-25
14. Metushi I, Uetrecht J, Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:1030-6.
15. Cambau E, Williams DL. Anti-Leprosy Drugs: Modes of Action and Mechanisms of Resistance in Mycobacterium. In: Scollard DM, Gillis TP (editor). *International Textbook of Leprosy*. Chapter 5
16. Kim JH, Nam WS, Kim SJ, Kwon OK, Seung EJ, Jo JJ, et al. Mechanism Investigation of Rifampicin-Induced Liver Injury Using Comparative Toxicoproteomics in Mice. *Int J Mol Sci*. 2017.18;1-13
17. Zhang Y, Shi W, Zhang W, Mitchison D. Mechanisms of pyrazinamide action and resistance. *Microbiol Spectr*. 2013;2:1-12
18. Shih TY, Pai CY, Yang P, Chang WL, Wang NC, Yoa-Pu O. A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57:1685-90.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug induced liver injury. *J Hepatol*. 2019. available at <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
20. Lo Re V, Haynes K, Forde KA, Goldberg DS, Lewis JD, Carbonari DM, et al. Risk of acute liver failure in patients with drug-induced liver injury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:2360-8.
21. Shen X, Yuan Z, Mei J, Zhang Z, Guo J, Wu Z, et al. Anti tuberculosis drug-induced liver injury in Shanghai: validation of Hy's Law. *Drug Saf*. 2014;37:45-51.
22. Jong E, Conradie F, Berhanu R, Black A, John MA, Meintjes G, et al. Consensus

- statement: Management of drug-induced liver injury in HIV-positive patients treated for TB. *S Afr J HIV Med.* 2013;14:113-9.
23. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: Recommendations 1998. *Thorax* 1998;53(7):536-548.
 24. Sharma SK, Singla R, Sarda P, Mohan A, Makharia G, Jayaswal A. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis.* 2010;50:833-9.
 25. Dhiman RK, Saraswat VA, Rajekar H, Reddy C, Chawla YK. A guide to management of tuberculosis in patients with chronic liver disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2012;2:260-70.
 26. Patel ND, Singh SP. Antituberculosis therapy in patients with hepatitis B viral infection. *Hepatitis B Annual.* 2012;16-28
 27. Chen L, Bao D, Gu L, Gu Y, Zhou L, Gao Z, et al. Co-infection with hepatitis B virus among tuberculosis patients is associated with poor outcomes during anti-tuberculosis treatment. *BMC Infect Dis.* 2018;18. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3192-8>
 28. Kim WS, Lee SS, Lee CM, Kim HJ, Ha CY, Kim HJ, et al. Hepatitis C and not hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. *BMC Infect Dis.* 2016;16:1-12.
 29. Kumar N, Kedarisetty CK, Kumar S, Khillan V, Sarin SK. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: challenges and options. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 5760-72.