

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb). Kuman ini umumnya menginfeksi organ paru yang biasa dikenal dengan istilah TB paru. Kuman M.tb juga dapat menginfeksi sistem gastrointestinal, sistem *lymphoreticular*, kulit, sistem saraf pusat, sistem muskuloskeletal, sistem reproduktif, dan hati atau biasa dikenal dengan istilah TB ekstra paru.^{1,2} Berdasarkan Global Tuberculosis Report 2024, pada tahun 2023, estimasi pasien terjangkit TB mencapai 10,8 juta kasus secara global. Lima negara dengan kasus tertinggi yang mencakup 56% dari total kasus TB global adalah India (26%), Indonesia (10%), Tiongkok (6,8%), Filipina (6,8%), dan Pakistan (6,3%).³ Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), estimasi insiden TB di Indonesia pada tahun 2023 mencapai 1.090.000 kasus atau 387 per 100.000 penduduk.⁴

Kuman M.tb merupakan bakteri gram-positif dengan struktur dinding sel yang terdiri dari tiga segmen yaitu, membran plasma, inti dinding sel, dan selubung sel.⁵ Dinding sel TB bersifat kompleks, sehingga dibutuhkan suatu regimen obat anti-tuberkulosis (OAT) yang terdiri dari kombinasi dari empat buah antibiotik yaitu isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA), dan etambutol (EMB) yang merupakan OAT lini pertama. Kombinasi dari empat obat tersebut harus diberikan setidaknya selama 6 bulan dalam pengawasan oleh pengawas minum obat (PMO) untuk memastikan keberhasilan dari tatalaksana.⁶ Tujuan dari tatalaksana TB adalah untuk menyembuhkan pasien dan memperbaiki produktivitas serta kualitas hidup, mencegah kematian dan/atau kecacatan karena penyakit TB atau efek lanjutannya, mencegah kekambuhan, memutus rantai penularan TB, dan mencegah terjadinya resistensi terhadap OAT serta penularannya.⁷

Obat anti-tuberkulosis lini pertama memiliki efek samping ringan hingga berat. Tiga dari OAT lini pertama bersifat hepatotoksik, sehingga menimbulkan efek samping berupa *drug induced liver injury* (DILI). Selain dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas, DILI juga menyebabkan pasien berhenti minum obat yang akan menyebabkan tidak tercapainya tujuan dari tatalaksana, hingga munculnya resistensi obat. DILI

meningkatkan permasalahan, dan mencakup lebih dari 7% semua efek samping akibat OAT. DILI juga menjadi salah satu kekhawatiran utama dalam penatalaksanaan TB.⁸

Penyakit DILI adalah penyebab umum dari cedera hati. Penyakit ini bertanggung jawab untuk setidaknya setengah dari kasus gagal hati akut.⁹ Penyebab terbanyak dari kegagalan hati akut akibat obat di Amerika Serikat, Amerika Selatan, Australia, dan Britania Raya adalah overdosis asetaminofen. *Non-steroidal anti-inflammatory drug* merupakan penyebab utama di Spanyol dan Jerman. Kejadian DILI akibat asetaminofen terkesan jarang di Asia. Terapi OAT dan pengobatan tradisional merupakan penyebab utama dari DILI dan kegagalan hati akut di Asia, khususnya di India dan Tiongkok.¹⁰

Penyakit DILI akibat OAT biasanya terjadi dalam dua bulan setelah pemberian OAT, dan kejadian tertinggi terjadi dalam dua minggu pertama. Kejadian DILI termasuk sulit untuk diprediksi, beberapa faktor risiko yang dapat mempengaruhi kejadian DILI selama pemberian OAT adalah status gizi (Indeks Massa Tubuh (IMT), nilai albumin), usia, jenis kelamin, riwayat penyakit hati, komorbid, dan konsumsi alkohol. Usia merupakan faktor risiko yang paling penting untuk kejadian DILI akibat INH. Kerusakan hati jarang terjadi pada pasien dibawah usia 20 tahun, dengan komplikasi terjadi pada 0,3% dari pasien usia 20 hingga 34 tahun, dan kejadiannya meningkat menjadi 1,2% pada pasien usia 35 hingga 49 tahun dan 2,3% pada pasien usia 50 tahun.^{8,11}

Usia, khususnya antara 35-65 tahun, dikaitkan dengan peningkatan risiko DILI setelah mengkonsumsi OAT. Beberapa studi, termasuk dari Naqvi et al., menunjukkan bahwa individu berusia >35 tahun memiliki risiko lebih tinggi.^{12,13} Beberapa ahli berpendapat bahwa pada lansia, penurunan fungsi ginjal dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi obat di hati.¹⁴ Jenis kelamin perempuan juga dikaitkan dengan kejadian TB DILI yang lebih tinggi, seperti yang diamati melalui beberapa penelitian.¹¹ Aktivitas enzim *cytochrome P450* (CYP) 3A yang lebih tinggi pada wanita membuat mereka lebih rentan terhadap hepatotoksisitas.¹⁴ Penyakit komorbid seperti diabetes mellitus (DM) sering dikaitkan dengan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dan resistensi insulin, yang dapat mempengaruhi metabolisme hepatic OAT seperti INH, RIF, dan PZA. Kondisi ini meningkatkan akumulasi metabolit toksik yang merusak hati.¹⁵ . Hepatotoksisitas akibat konsumsi alkohol kemungkinan disebabkan oleh induksi CYP2E1 oleh alkohol, yang menghasilkan metabolit toksik di hati. Sebuah studi oleh

Mahmood et al. di Pakistan menemukan bahwa konsumsi alkohol meningkatkan risiko hepatotoksisitas pada 25% pasien.^{8,16}

Pasien malnutrisi dengan IMT rendah beresiko kekurangan glutathion yang berperan penting dalam detoksifikasi metabolit OAT di hati. Penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo menemukan korelasi signifikan antara IMT dan timbulnya DILI secara umum.^{8,11} Studi tersebut menunjukkan bahwa IMT rendah berkorelasi signifikan dengan peningkatan risiko DILI tingkat sedang. Pasien dengan komorbid seperti *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) seringkali dikaitkan dengan immunosupresi. Komorbid tersebut menyebabkan kerentanan terhadap toksisitas hepatic.¹⁷

Albumin rendah menjadi salah satu faktor risiko utama dalam DILI karena meningkatkan fraksi obat bebas dalam plasma, menurunkan kapasitas detoksifikasi hati, dan mencerminkan status kesehatan hati yang buruk. Sebuah studi menunjukkan bahwa pasien dengan kadar albumin rendah lebih rentan mengalami efek samping hepatotoksik, terutama saat menjalani terapi dengan obat yang memiliki risiko DILI tinggi seperti isoniazid dan rifampisin. Untuk mencegah komplikasi serius, pemantauan kadar albumin sebelum dan selama terapi obat hepatotoksik sangat penting dilakukan.¹⁸

Isoniazid memiliki metabolit bernama asetilhidrazin yang menyebabkan kerusakan hati pada orang dewasa.⁸ Penggunaan rifampisin secara oral akan diabsorpsi oleh GI, lalu rifampisin akan dieliminasi dengan cepat di empedu dan sirkulasi enterohepatik terjadi. Waktu paruh dari rifampisin berkisar antara 1,5 hingga 5 jam dan meningkat ketika ada disfungsi dari hati. Setelah pemberian pirazinamid, tanda dan gejala dari penyakit hati terjadi pada 15% dari pasien, disusul oleh ikterik yang terjadi pada 2-3% pasien dan kematian akibat nekrosis hati pada beberapa kasus. Peningkatan alanin transaminase (ALT) dan aspartat transaminase (AST) dalam plasma adalah gejala awal dari abnormalitas akibat obat ini. Pirazinamid tidak boleh diberikan kepada pasien yang mengalami abnormalitas fungsi hati kecuali jika tidak ada obat lain.^{7,8}

Melihat penyebab utama dari kasus DILI di Asia adalah OAT, serta melihat bahwa kejadian DILI dapat menyebabkan tidak tercapainya tujuan tatalaksana, dan fakta bahwa DILI sulit untuk diprediksi dan ada beberapa faktor risiko yang dapat digunakan untuk memprediksi hepatotoksisitas yang menyebabkan DILI, maka peneliti tertarik untuk meneliti tentang faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian DILI pada pasien

TB paru sensitif obat.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana distribusi frekuensi usia, jenis kelamin, IMT, riwayat penyakit hati, riwayat komorbid, riwayat konsumsi alkohol, nilai albumin, dan jenis OAT yang digunakan pada pasien TB paru sensitif obat dengan DILI di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
2. Bagaimana hubungan faktor usia dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
3. Bagaimana hubungan faktor jenis kelamin dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
4. Bagaimana hubungan faktor riwayat penyakit hati dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
5. Bagaimana hubungan faktor IMT dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
6. Bagaimana hubungan faktor riwayat komorbid dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
7. Bagaimana hubungan faktor riwayat konsumsi alkohol dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
8. Bagaimana hubungan nilai albumin rendah dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang?
9. Bagaimana hubungan jenis OAT yang digunakan dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian DILI pada pasien TB paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi frekuensi usia, jenis kelamin, IMT, riwayat penyakit hati, riwayat komorbid, riwayat konsumsi alkohol, nilai albumin, dan jenis OAT yang digunakan pada pasien TB paru sensitif obat dengan DILI di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

2. Mengetahui hubungan faktor usia dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Mengetahui hubungan faktor jenis kelamin dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
4. Mengetahui hubungan faktor riwayat penyakit hati dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
5. Mengetahui hubungan faktor IMT dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
6. Mengetahui hubungan faktor riwayat komorbid dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
7. Mengetahui hubungan faktor konsumsi alkohol dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
8. Mengetahui hubungan nilai albumin rendah dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
9. Mengetahui hubungan jenis OAT yang digunakan dengan kejadian DILI pada pasien TB paru sensitif obat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Penulis

1. Sarana bagi penulis untuk menambah pemahaman terhadap ilmu pengetahuan, melatih pola berpikir kritis, serta sebagai wadah untuk menerapkan ilmu pengetahuan yang telah didapat selama masa pendidikan, dan sebagai pengalaman dalam melaksanakan penelitian dan penulisan secara sistematis.
2. Menambah wawasan dan ilmu pengetahuan penulis mengenai faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian DILI pada pasien TB paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada kemudian hari.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan Klinis

Penulis berharap hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah terkait faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian DILI pada pasien TB paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

Penulis berharap penelitian ini dapat dijadikan literatur dan menambah informasi mengenai faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian DILI pada pasien TB paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang, serta dapat dipergunakan sebagai referensi untuk pendidikan.

