

A Case Report : Tuberculosis Drug Induced Liver Injury: A Case Report

by Octariany Octariany

Submission date: 24-Aug-2024 10:01AM (UTC+0700)

Submission ID: 2437076459

File name: Dectector_vol_2_no_3_agustus_2024_hal_302-307.pdf (1.04M)

Word count: 2198

Character count: 13650

A Case Report : Tuberculosis Drug Induced Liver Injury: A Case Report

²³ Octariany Octariany^{1*}, Vivin Gusrizal²

¹Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Abdurrah, Indonesia

²Rumah Sakit Umum Daerah Petala Bumi Provinsi Riau, Indonesia

⁶ Alamat: Jl. Riau Ujung No. 73, Tampan, Air Hitam, Payung Sekaki, Air Hitam, Kec. Payung Sekaki, Kota Pekanbaru, Riau 28291

Korespondensi penulis: octarianyi@univrab.ac.id

⁷ **Abstract** ²⁴ Tuberculosis is one of world health problem, especially in developing countries. Treatment regimen with multiple first-line anti-tuberculosis drugs (ATD) such as Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide, Ethambutol, And Streptomycin remains ³ the most effective for treatment of tuberculosis. Adverse drug reactions (ADRs) to antituberculosis drugs may range from mild ¹⁸ gastrointestinal disturbances to serious hepatotoxicity, peripheral neuropathy, and cutaneous adverse effects. We report a 65 year old male patient with a complaint of yellowish discoloration of sclera, nausea and vomiting after three days of initiation of ATD therapy. The patient has been diagnosed with Tuberculosis relaps and has been taking ATD since June 2024. Patient noted epigastric pain. Laboratory examination found an increase in bilirubin level and imbalance electrolyte. The treatment is in the form of discontinuation of ATD, supportive therapy and followed by hepatoprotective supplements. ATD should be discontinued in patients with hepatotoxicity and fixed drug eruption until liver function and clinical symptoms improve. Initiation of ATD administration is carried out by administering one by one regimen. The patient is currently experiencing antituberculosis drug-induced hepatotoxicity, which is managed by providing supportive care and different AT regimen was prescribed.

Keywords: Tuberculosis, Drug Induced Liver Injury, Hepatotoxicity

⁷ **Abstrak.** Tuberkulosis merupakan salah satu masalah kesehatan dunia, terutama di negara-negara berkembang. Regimen pengobatan dengan beberapa obat antituberkulosis (OAT) lini pertama seperti Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, Etambutol, dan Streptomisin tetap menjadi yang paling efektif untuk pengobatan tuberkulosis. Reaksi obat yang tidak diinginkan terhadap obat antituberkulosis dapat berkisar dari gangguan gastrointestinal ringan hingga hepatotoksitas serius, neuropati perifer, dan efek samping kulit. Kami melaporkan pasien laki-laki berusia 65 tahun dengan keluhan sklera menguning, mual dan muntah setelah tiga hari memulai terapi OAT. Pasien telah didiagnosis dengan tuberkulosis kasus kambuh dan telah mengonsumsi OAT sejak Juni 2024. Pasien mengalami nyeri epigastrium. Pemeriksaan laboratorium menemukan peningkatan kadar bilirubin dan ketidakseimbangan elektrolit. Pengobatannya berupa penghentian OAT, terapi suportif dan diikuti dengan suplemen hepatoprotektif. OAT harus dihentikan pada pasien dengan hepatotoksitas sampai fungsi hati dan gejala klinis membaik. Inisiasi pemberian OAT dilakukan dengan pemberian satu per satu regimen. Pasien saat ini mengalami hepatotoksitas akibat obat antituberkulosis, yang ditangani dengan memberikan perawatan suportif dan regimen OAT yang berbeda diresepkan.

Kata kunci: Tuberkulosis, Hepatitis imbas obat, Hepatotoksik

¹² 1. LATAR BELAKANG

⁸ Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Sebagian besar kuman TB sering ditemukan menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan TB paru, namun bakteri ini juga memiliki kemampuan menginfeksi organ tubuh lainnya (TB ekstra paru) seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan

organ ekstra paru lainnya.¹ Di Indonesia sendiri diperkirakan pada tahun 2019¹⁰ terdapat 845.000 (770.000-923.000) kasus baru TB paru,¹⁰ 19.000 kasus baru diantaranya kasus TB-HIV positif.²

2. KAJIAN TEORITIS

Gejala yang dapat timbul diantaranya adalah batuk ≥ 2 minggu, batuk berdarah,⁴ batuk berdarah dapat bercampur darah, dapat disertai nyeri dada, sesak napas, malaise, penurunan berat badan, menurunnya nafsu makan, menggigil, demam, berkeringat di malam hari.¹ Untuk menegakkan diagnosis, dapat dilakukan pemeriksaan bakteriologis, pemeriksaan radiologi dan beberapa penunjang lain.² Apabila terdiagnosis TB, pasien dapat memulai terapi dengan 2 tahapan, yaitu tahap awal/intensif dan tahap lanjutan berupa 2RHZE/4HR, selama 6 bulan.¹ TB paru dapat mencapai kesembuhan yang maksimal dengan komplikasi yang sedikit pada pasien dengan terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yang adekuat.⁹

Drug-induced liver injury (DILI) atau hepatitis imbas obat merupakan salah satu bentuk efek samping yang menyebabkan penghentian pengobatan TB atau perubahan regimen Obat Anti Tuberkulosis.³ Insiden DILI diperkirakan sebanyak 14 per 100.000 populasi umum per tahun di seluruh dunia dan sekitar 0,7% hingga 1,7% di antaranya merupakan pasien rawat inap DILI akibat OAT terjadi dalam 2 bulan setelah pemberian dan insidensi tertinggi terjadi pada 2 minggu pertama. Insidensi DILI sulit diprediksi, terdapat beberapa faktor risiko terjadinya DILI selama pemberian OAT. Beberapa faktor risiko seperti indeks massa tubuh (IMT), status asetilator metabolik isoniazid (INH), usia, jenis kelamin, faktor metabolik, interaksi obat, dan konsumsi alkohol.⁴

Obat antituberkulosis lini pertama berpotensi menimbulkan hepatotoksik seperti transaminasitis dan gagal hati fulminant. Laporan tes fungsi hati pada hepatotoksitas yang diinduksi obat antituberkulosis menimbulkan peningkatan tiga kali lipat dari enzim hati Alanine Transaminase (ALT) dan Aspartat transaminase (AST).¹⁹ Manifestasi klinis hepatotoksitas meliputi nyeri perut, mual, muntah, dan ikterus.⁵ Pada laporan kasus ini dilaporkan seorang pasien pria dengan Tuberkulosis relaps dengan DILI.

3. LAPORAN KASUS

Pasien adalah seorang pria berusia 65 tahun dengan keluhan mual dan muntah hebat sejak 1 hari sebelum masuk Rumah sakit. Pasien memiliki riwayat 3 hari yang lalu berobat ke poli paru dan diberikan obat rutin, setelah minum OAT selama 3 hari pasien mengeluhkan mual dan muntah setiap makan, dan nyeri kepala. Pasien juga mengeluhkan sesak nafas disertai

dengan batuk berdahak. Batuk dirasakan sepanjang hari, sering dan memberat apabila berbaring. Batuk dan sesak pasien tidak dipengaruhi oleh aktivitas, cuaca, atau debu. Pasien tidur dengan posisi duduk karena jika berbaring batuk dan sesak memberat. Batuk berdarah disangkal. Pasien memiliki riwayat di rawat dan masuk instalasi gawat darurat pada tanggal 01/06/2024 dengan keluhan sesak, batuk dan demam hilang timbul sejak 3 bulan yang lalu. Demam lebih sering dirasakan ketika malam hari, pasien mengeluhkan sering menggigil dan keringat dingin ketika sedang demam. Pasien mengaku mengalami penurunan berat badan sejak 3 bulan yang lalu berat badan yang awalnya 65 kg, menjadi 53 kg dikarenakan nafsu makan pasien menurun. Setelah pasien di rawat pasien rutin kontrol ke paru dengan tuberkulosis relaps. Pasien memiliki riwayat penyakit dahulu berupa hipertensi dan juga Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) sejak 2 tahun yang lalu.

Tekanan darah pasien 142/92 mmHg, denyut nadi 96 x/m, suhu 36 dan laju pernapasan pasien 24x/m. Pada pemeriksaan fisik ditemukan sklera mata ikterik pada mata kanan dan kiri lalu tidak ada pembesaran kelenjar getah bening di daerah leher. Pada pemeriksaan dada ditemukan suara napas vesicular, tidak ada mengi dan terdapat ronkhi diseluruh lapang paru. Batas kiri jantung normal serta bunyi jantung berupa S1 dan S2 yang normal, tidak ada murmur atau gallop. Abdomen ditemukan ada epigastric pain dan yang lain dalam batas normal dan tidak terdapat pembesaran lien. Bising usus normal. Ekstremitas terasa hangat dan tidak ada pitting edema pada daerah pretibia.

Pemeriksaan penunjang, pada foto thorax ditemukan kesan TB paru lama aktif dengan hasil laboratorium bilirubin total meningkat menjadi 1.5 mg/dl dan kadar natrium yang menurun yaitu 127 mg/dl. Pemeriksaan fungsi hati menunjukkan kadar AST 32 U/L dan ALT 33 U/L. Asesmen awal pasien yaitu hepatitis imbat obat dan tuberkulosis relaps. Pengobatan OAT pada pasien diberhentikan sementara dan diberikan obat-obatan simptomatik untuk mengatasi gejala gastrointestinal pasien seperti pemberian injeksi omeprazol 20 mg dan injeksi ondansetron 4 mg. Pasien diobati dengan suplemen hepatoprotektif dalam bentuk tablet Curcuma (Curcuma xanthorrhiza 20 mg) tiga kali sehari. Setelah 3 hari di rawat keluhan mual dan muntah pasien mulai berkurang dengan itu mulai di inisiasi pemberian terapi OAT lepasan dengan cara desentesisasi. Pasien diuji dengan Etambutol 500 mg, Isoniazid 200 mg dan Rifampisin 450 mg selama 6 hari. Gejala gastrointestinal pasien sudah tidak ada dan sklera tidak ikterik, pasien diperbolehkan pulang kemudian pasien kontrol ke poli untuk melanjutkan pengobatan tuberkulosis relaps.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengobatan tuberkulosis paru memiliki efek samping berupa kerusakan hati, yang dikenal sebagai Drug-Induced Liver Injury (DILI). DILI akibat OAT dilaporkan sebesar 2–28% secara global, hepatotoksik jarang terjadi pada pasien di bawah usia 20 tahun, komplikasi terjadi pada 0,3% pasien berusia 20 hingga 34 tahun, dan insiden meningkat menjadi 1,2% pada orang berusia 35 hingga 49 tahun dan 2,3% pada orang berusia di atas 50 tahun. Sebanyak 12% pasien yang mendapatkan isoniazid menunjukkan peningkatan nilai AST dan ALT.⁶ Indeks massa tubuh (IMT) yang rendah pada pasien Tuberkulosis akibat kekurangan gizi meningkatkan risiko terjadinya DILI. Penurunan berat badan, nilai albumin yang rendah, dan status gizi yang rendah berhubungan dengan peningkatan risiko hepatotoksitas akibat pemberian obat. Sebuah penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo menemukan adanya korelasi yang signifikan antara IMT dengan timbulnya DILI secara umum. Dalam penelitian tersebut, ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara IMT rendah dengan peningkatan risiko terjadinya DILI. Reaksi DILI akut terhadap konsumsi alkohol terjadi pada pasien yang mengonsumsi metotreksat dan isoniazid. Hepatotoksitas akibat konsumsi alkohol kemungkinan besar disebabkan oleh alkohol yang menginduksi CYP2E1 yang menyebabkan metabolit toksik di hati. Sebuah penelitian di Pakistan menemukan bahwa konsumsi alkohol meningkatkan risiko DILI.⁶

Beberapa DILI merupakan proses idiosinkratik. Mekanisme ini dapat memengaruhi satu sel hati atau beberapa jenis sel hati yang berbeda, seperti: hepatosit, sel kelenjar empedu, sel epitel sinusoid, sel stellate, dan Kupffer. Sebuah penelitian menunjukkan proses hepatotoksitas rifampisin dapat berasal dari stres oksidatif pada mitokondria, kolestasis, dan penumpukan sel lemak di hati.⁶ Rifampisin mengaktivasi CYP3A4 yang menyebabkan peningkatan metabolisme isoniazid menimbulkan toxic metabolite. dan menginduksi hepatotoksitas. Rifampisin juga menginduksi hidrolase isoniazid, yang menyebabkan peningkatan produksi hidrazine sehingga meningkatkan toksisitas saat dikombinasi dengan isoniazid.⁷

Gejala klinis TB DILI sama dengan gejala akut dan kronis penyakit hepatobilier, dengan gejala dominan berupa ikterik pada hepatitis akut atau penyakit hati kolestatik. Ikterik pada hepatitis akut disertai dengan peningkatan transaminase serum dan peningkatan minimal alkali fosfatase serum.⁶ Prinsip pengobatan DILI adalah segera hentikan OAT dan berikan obat-obatan simptomatik untuk mengatasi keluhan pasien. Setelah OAT dihentikan, lakukan monitor klinik dan laboratorium. Bila keadaan klinis dan laboratorium membaik, mulai kembali OAT, dimulai dengan INH dengan dosis desensitisasi dimulai dengan 25 mg dan

¹⁷ dinaikkan 2 kali dosis sebelumnya setiap 3 hari (25-50-100-200-300-400 mg). Selama itu perhatikan klinik dan periksa laboratorium saat INH dosis penuh, bila klinik dan laboratorium normal, tambahkan rifampisin, desensitisasi dengan dosis 75 mg (hari pertama 75 mg, hari ke-4 75 mg, hari ke-7 150 mg, hari ke-10 150 mg, hari ke-13 450 mg, hari ke-16 450 mg, hari ke-19 600 mg). Sehingga paduan obat menjadi RHES . Pirazinamid tidak boleh digunakan kembali.⁸

Untuk mencegah hepatotoksitas, beberapa klinik dan rumah sakit di Indonesia telah memperkenalkan penggunaan suplemen hepatoprotektif dari bahan herbal, seperti Curcuma xanthorrhiza, Silymarin dan ekstrak Echinacea.⁹ Pada penelitian Basir et al tahun 2020 menunjukkan bahwa pada kasus yang berat, penghentian sementara OAT dan pemberian suplemen herbal kepada pasien tampak efektif untuk memperbaiki hepatotoksitas pada dua dari empat pasien. Sesuai dengan studi sebelumnya telah menunjukkan suplemen Curcuma mampu mengurangi kejadian dan tingkat keparahan hepatotoksitas, yang ditunjukkan dengan penurunan signifikan pada nilai ALT dan AST pada pasien tuberkulosis setelah 4 minggu pengobatan.¹⁰

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Pada kasus pasien mengalami hepatotoksitas yang diinduksi obat anti tuberkulosis yang dikelola dengan memberikan perawatan suportif disertai dengan pemberhentian terapi OAT sementara dan dilakukan desensitisasi regimen OAT satu per satu. Dalam hal ini diperlukan edukasi pada pasien mengenai efek samping pengobatan tuberkulosis.

6. DAFTAR REFERENSI

- Basir, N., Djabir, Y., & Santoso, A. (2021). Case reports on severe antituberculosis-drug induced hepatotoxicity in tuberculosis patients: The post-incidence therapy. Nusantara Medical Science Journal, 5(1), 44–50. <https://doi.org/10.26699/nmsj.v5i1.ART.p44-50>
- Herlianto, B., Mustika, S., Pratomo, B., & Achmad, H. (2014). Role of phytopharmacy as hepatoprotector in chronic hepatitis. Indonesian Journal of Gastroenterology Hepatology Digestive Endoscopy, 15(3), 157–160. <https://doi.org/10.7486/ijghde.v15n3.281>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). Pedoman nasional pelayanan kedokteran tatalaksana tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kumar, P. S., Vidya, R., Tabassum, & Jageer, M. (2020). Anti-tuberculosis treatment: Induced hepatotoxicity – A case report. EJIFCC, 31(3), 242–247. <https://www.ejifcc.org>

- Mahayanti, N., & Sudarsana, I. (2022). Laporan kasus: Drug-induced liver injury pada pasien tuberkulosis relaps. *Intisari Sains Medis*, 13(3), 792–795. <https://doi.org/10.15562/ism.v13n3.1292>
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. (2021). *Tuberkulosis: Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Ramappa, V., & Aithal, G. (2013). Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: Mechanisms and management. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 3(1), 37–49. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.02.004>
- Soedarsono, & Riadi, A. (2020). Tuberculosis drug induced liver injury. *Jurnal Respirasi*, 06(02), 49–54.
- Wesnawa, M., & Kusmiati, T. (2019). Drug induced hepatitis pada tuberkulosis paru dengan multisite tuberkulosis ekstraparu. *Jurnal Kesehatan*, 5(02).
- Yew, W. W., Chang, K. C., & Chan, D. P. (2018). Oxidative stress and first-line antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(8). <https://doi.org/10.1128/AAC.00389-18>

A Case Report : Tuberculosis Drug Induced Liver Injury: A Case Report

ORIGINALITY REPORT

18%

SIMILARITY INDEX

15%

INTERNET SOURCES

7%

PUBLICATIONS

7%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	nababansudarwati.blogspot.com Internet Source	1 %
2	Submitted to Tikrit University Student Paper	1 %
3	cegh.net Internet Source	1 %
4	www.popmama.com Internet Source	1 %
5	prin.or.id Internet Source	1 %
6	Submitted to IAKN Tarutung Student Paper	1 %
7	repository.ukwms.ac.id Internet Source	1 %
8	Submitted to Universitas Tadulako Student Paper	1 %
9	general.alomedika.com Internet Source	1 %

10	ojs.cahayamandalika.com Internet Source	1 %
11	Submitted to Universitas Airlangga Student Paper	1 %
12	eprints.uwhs.ac.id Internet Source	1 %
13	fr.scribd.com Internet Source	1 %
14	Muhammad Rifaldi, Poppy M. Lintong, Meilany F. Durry. "Efek pemberian metilprednisolon oral terhadap gambaran histopatologik hati tikus wistar (Rattus norvegicus)", Jurnal e-Biomedik, 2016 Publication	1 %
15	www.ijconline.id Internet Source	1 %
16	Denih Agus Setia Permana , A.F. Yanti. "GAMBARAN DAN ANALISIS KESESUAIAN PENGobatan TUBERKULOSIS PARU PADA PASIEN DEWASA DI PUSKE S MAS CILACAP SELATAN TAHUN 2018", Pharmaqueous : Jurnal Ilmiah Kefarmasian, 2019 Publication	<1 %
17	pdfslide.tips Internet Source	<1 %

18

Internet Source

<1 %

19

acemaxsmurah.com

Internet Source

<1 %

20

febypurnama-tentorium.blogspot.com

Internet Source

<1 %

21

herrysetyayudha.wordpress.com

Internet Source

<1 %

22

id.scribd.com

Internet Source

<1 %

23

Dona Liazarti, May Valzon. "HUBUNGAN
PARAMETER HEMATOLOGI DENGAN HASIL
SWAB PCR PASIEN COVID-19", Klinikal Sains :
Jurnal Analis Kesehatan, 2023

Publication

<1 %

24

Sang-Heon Kim, Sang-Hoon Kim, Ho Joo
Yoon, Dong Ho Shin, Sung Soo Park, Youn-
Seup Kim, Jae-Seuk Park, Young Koo Jee.
"NAT2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2E1 genetic
polymorphisms in anti-TB drug-induced
maculopapular eruption", European Journal of
Clinical Pharmacology, 2010

Publication

<1 %

Exclude bibliography On