



Original Article

Perbedaan Nilai Enzim Transaminase dan Derajat Keparahan Hepatotoksik pada Penggunaan Obat Antituberkulosis Studi *Cross Sectional* pada Pasien Tuberkulosis dan Pasien Koinfeksi Tuberkulosis-*Human Immunodeficiency Virus*

Rizki Nur Azmi, Tiara Ardiani, Sahra Siami

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Kalimantan Timur

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i1.650>

Diajukan: 27 September 2021
Diterima: 06 Januari 2022

Afiliasi Penulis:
Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi,
Universitas Muhammadiyah
Kalimantan Timur

Korespondensi Penulis:
Rizki Nur Azmi
Jalan Ir. H. Juanda No. 15,
Samarinda, Kalimantan Timur,
Indonesia

E-mail:
rna121@umkt.ac.id

Latar belakang : Hepatotoksisitas yang diinduksi obat antituberkulosis dapat menyebabkan penghentian atau perubahan rejimen terapi. Penilaian enzim transaminase dan derajat keparahan hepatotoksik merupakan gambaran kejadian efek samping obat antituberkulosis pada pasien tuberkulosis dan koinfeksi tuberkulosis-HIV. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan nilai enzim transaminase dan derajat keparahan hepatotoksik terhadap penggunaan obat anti tuberkulosis pada kelompok pasien tuberkulosis dibandingkan kelompok pasien koinfeksi tuberkulosis-HIV.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional*, yang dilakukan di salah satu rumah sakit Kota Samarinda. Sumber data penelitian berasal dari rekam medik kelompok pasien tuberkulosis dan kelompok pasien koinfeksi tuberkulosis-HIV yang menggunakan obat anti tuberkulosis tahun 2018–2020. Perbedaan nilai enzim transaminase (SGOT dan SGPT) dan derajat keparahan hepatotoksik (dilihat dari tingginya nilai SGOT dan SGPT) pada kedua kelompok tersebut dianalisis dengan uji *Mann-Whitney* dan *Chi-Square*.

Hasil : Didapatkan 53 pasien tuberkulosis dan 53 pasien koinfeksi tuberkulosis-HIV. Rata-rata nilai SGOT dan SGPT pada pasien koinfeksi tuberkulosis-HIV lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa infeksi HIV, yaitu SGOT 127,1 u/L dan SGPT 100,7 u/L. Derajat keparahan tertinggi yang dialami pasien adalah grade 3 (hepatotoksik berat). Pasien koinfeksi tuberkulosis-HIV dengan derajat keparahan grade 3 sebanyak 22,6% dan pasien tuberkulosis sebanyak 9,4%. Nilai enzim transaminase maupun derajat keparahan hepatotoksik pada kelompok pasien tuberkulosis berbeda signifikan dibandingkan kelompok pasien koinfeksi tuberkulosis-HIV dengan nilai $p < 0,05$.

Simpulan : Pasien koinfeksi tuberkulosis-HIV memiliki nilai enzim transaminase yang lebih tinggi dibandingkan pasien tuberkulosis tanpa infeksi HIV. Derajat keparahan hepatotoksik lebih banyak terjadi pada pasien koinfeksi tuberkulosis-HIV.

Kata kunci : hepatotoksisitas, HIV, obat antituberkulosis, tuberculosis

Differences in Transaminase Enzyme Values and Hepatotoxic Severity in the Use of Antituberculosis Drugs Cross Sectional Study in Tuberculosis and Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus Coinfection Patients

Abstract

Background : Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity may lead to discontinuation or alteration of therapeutic regimens. Assessment of transaminase enzymes and the severity of hepatotoxicity is a description of the incidence of side effects of antituberculosis drugs in patients with tuberculosis and tuberculosis-HIV coinfection. This study aims to determine the difference in the value of the transaminase enzyme and the severity of hepatotoxicity against the use of anti-tuberculosis drugs in the tuberculosis patient group compared to the tuberculosis-HIV coinfecting patient group.

Methods : This study is an observational study with a cross sectional design, which was conducted in one of the hospitals in Samarinda City. Sources of research data came from the medical records of the tuberculosis patient group and the tuberculosis-HIV co-infected patient group who used anti-tuberculosis drugs in 2018 – 2020. The difference in the value of transaminase enzymes (SGOT and SGPT) and the severity of hepatotoxicity (seen from the high values of SGOT and SGPT) in both groups were analyzed by Mann-Whitney and Chi-Square tests.

Results : There were 53 tuberculosis patients and 53 tuberculosis-HIV coinfecting patients. The average SGOT and SGPT values TB-HIV coinfecting patients were higher than patients without HIV infection, namely SGOT 127.1 u/L and SGPT 100.7 u/L. The highest degree of severity experienced by the patient was grade 3 (severe hepatotoxic). TB-HIV coinfecting patients with grade 3 severity were 22.6% and tuberculosis patients were 9.4%. The transaminase enzyme values and the severity of hepatotoxicity in the tuberculosis patient group were significantly different from the HIV-TB coinfecting group with $p < 0.05$.

Conclusion : TB-HIV coinfecting patients had higher transaminase enzyme values than tuberculosis patients without HIV infection. The severity of hepatotoxicity was more common in TB-HIV coinfecting patients

Keywords : hepatotoxicity, HIV, antituberculosis drugs, tuberculosis

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang ditularkan melalui batuk dan menghirup droplet yang mengandung bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. TB terutama mempengaruhi paru-paru, tetapi dapat juga mempengaruhi bagian tubuh manapun.¹ Berdasarkan data dari *World Health Organization*, TB merupakan salah satu dari 10 penyebab kematian teratas di seluruh dunia. Indonesia menempati posisi kedua yang memiliki kasus TB terbanyak di dunia. Individu baru terdiagnosis TB meningkat dari 331.703 kasus pada tahun 2015 menjadi 562.049 pada tahun 2019. Banyaknya kasus baru TB dapat disebabkan faktor risiko antara lain infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV).² TB menjadi tantangan pada pengendalian HIV karena merupakan infeksi oportunistik terbanyak pada orang dengan HIV/AIDS (ODHA). ODHA 30 kali lebih berisiko mengalami TB dibandingkan dengan orang yang tidak terinfeksi HIV.³

Pencegahan terhadap penyebaran lebih lanjut dari infeksi TB ialah terapi antituberkulosis (OAT).⁴ Rejimen pengobatan tersebut sangat efektif, OAT memiliki efek samping yang dapat berdampak pada berkurangnya efektivitas terapi. Salah satu efek samping OAT dapat menyebabkan penghentian atau perubahan rejimen ialah efek toksik terhadap organ hati (hepatotoksik). Sebagian besar pasien mengalami efek samping tersebut pada 30 hari pertama menggunakan terapi. OAT lini pertama

yaitu isoniazid, rifampisin dan pirazinamid diketahui memiliki efek hepatotoksik.^{5,6}

Hepatotoksik yang diinduksi OAT menjadi masalah klinis penyebab utama dari penghentian obat, pasien dirawat inap dan kejadian yang mengancam nyawa.⁷ Penelitian Bouazzi *et al.*, didapatkan bahwa efek samping yang paling banyak dialami pasien TB ialah hepatotoksik, sebesar 24,6%, ditemukan 10–25 hari setelah pasien menggunakan OAT.⁵ Hepatotoksik umumnya ditunjukkan dengan penanda fungsi hati seperti enzim transaminase yaitu *aspartate aminotransferase* (AST atau SGPT) dan *alanin aminotransferase* (ALT atau SGOT). Penelitian terkait enzim transaminase dilakukan oleh Kumar *et al* yang mengamati penggunaan OAT selama 6 bulan pada pasien TB. Didapatkan bahwa 66,7% pasien mengalami peningkatan SGOT dan SGPT. Sebanyak 4,38% pasien perlu menghentikan terapi hingga dua minggu akibat mengalami hepatitis.⁸ Penyakit hati yang terjadi pada koinfeksi TB-HIV dapat menjadi penyebab kematian.⁷ Penelitian Mariz *et al*, hepatotoksik terjadi pada 30,6% pasien HIV yang menjalani terapi OAT.⁹ Penelitian serupa dilakukan oleh Ali *et al.* yang mendapatkan sebanyak 33 pasien koinfeksi TB/HIV, 24,2% memiliki derajat keparahan hepatotoksik sangat berat (*very severe*) terjadi peningkatan nilai enzim transaminase hingga lebih dari lima kali nilai normal.¹⁰

Penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya

perbedaan nilai enzim transaminase hati dan tingkat keparahan hepatotoksik pada pasien TB dan koinfeksi TB-HIV yang menggunakan OAT. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi gambaran efek samping OAT.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional*, yang dilakukan di salah satu rumah sakit Kota Samarinda. Sumber data penelitian berasal dari rekam medik pasien yang didiagnosis TB dan TB-HIV tahun 2018–2020. Teknik *sampling* yang digunakan dalam memilih sampel ialah *purposive sampling*. Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi pasien dewasa (≥ 18 tahun) dan sedang menggunakan OAT saat data penelitian diambil. Kriteria eksklusi meliputi pasien yang memiliki penyakit hepar sebelum atau saat menggunakan OAT. Berdasarkan perhitungan sampel dengan formula untuk penelitian analitik numerik kelompok tidak berpasangan, didapatkan jumlah sampel tiap kelompok yang diperlukan adalah 23 orang.¹¹

Pemeriksaan laboratorium yang digunakan ialah serum aminotransferase meliputi SGOT dan SGPT. Derajat keparahan hepatotoksik dikategorikan berdasarkan *the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0*. Grade 0 jika nilai SGOT atau SGPT normal, Grade 1 (hepatotoksik ringan) jika nilai SGOT atau SGPT > 1–3 dari batas atas nilai normal (u/L), Grade 2 (hepatotoksik sedang) jika nilai SGOT atau SGPT > 3–5 dari batas atas nilai normal (u/L), Grade 3 (hepatotoksik berat) jika nilai SGOT atau SGPT > 5–20 dari batas atas

nilai normal (u/L), dan Grade 4 (hepatotoksik mengancam nyawa) jika nilai SGOT atau SGPT > 20 dari batas atas nilai normal (u/L). Nilai normal SGOT < 30 u/L dan SGPT < 31 u/L.

Analisis data menggunakan analisis statistik dengan aplikasi *Statistical Package for the Social Science (SPSS)* versi 24. Seluruh hasil analisis data dinilai bermakna signifikan secara statistik jika nilai $p < 0,05$. Data berupa numerik ditampilkan dengan nilai rata-rata dan standar deviasi, data berupa kategorik ditampilkan dengan persentase. Analisis pada hasil pemeriksaan laboratorium dan derajat keparahan hepatotoksik menggunakan uji beda antara kelompok pasien TB dan TB-HIV. Perbedaan nilai SGOT dan SGPT dianalisis menggunakan uji *Mann-Whitney*, karena data terdistribusi tidak normal. Perbedaan derajat keparahan hepatotoksik dianalisis menggunakan uji *Chi-Square*.

Penelitian ini telah memenuhi etika penelitian yang diuji oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahrane Samarinda, berdasarkan Surat Persetujuan Kelayakan Etik Nomor 278/KEPK-AWS/II/2021 tanggal 17 Februari 2021.

HASIL

Dalam penelitian ini didapatkan sejumlah 106 subjek penelitian yang terbagi menjadi 53 pasien dengan diagnosa TB dan 53 pasien dengan diagnosa koinfeksi TB-HIV. Karakteristik pasien meliputi jenis kelamin, usia, jenis TB, riwayat merokok dan minum alkohol, serta regimen terapi TB terlihat pada tabel 1. Seluruh karakteristik pasien pada dua kelompok pasien memiliki

TABEL 1
Karakteristik Pasien

Karakteristik		TB (N = 53)	Koinfeksi TB-HIV (N = 53)	p
Jenis Kelamin	Laki-laki	33 (62,3%)	36 (67,9%)	0,541
	Perempuan	20 (37,7%)	17 (32,1%)	
Usia (tahun)		40 ± 13,5	36 ± 11,8	0,143
Jenis TB	Paru	48 (90,6%)	52 (98,1%)	0,205
	Ekstra Paru	5 (9,4%)	1 (1,9%)	
Merokok	Ya	8 (15,1%)	9 (17,0%)	0,791
	Tidak	45 (84,9%)	44 (83,0%)	
Alkohol	Ya	3 (5,7%)	0 (0%)	0,243
	Tidak	50 (94,3%)	35 (100%)	
Terapi TB	Regimen Kategori I	39 (73,6%)	44 (83,0%)	0,255
	Regimen Kategori II	10 (18,9%)	6 (11,3%)	
	Regimen TB Resisten	4 (7,5%)	3 (5,7%)	

TABEL 2
Pemeriksaan Fungsi Hati

Parameter (u/L)	Mean ± SD		p
	TB (N = 53)	Koinfeksi TB-HIV (N = 53)	
Nilai SGOT	76,2 ± 55,0	127,1 ± 123,1	0,020
Nilai SGPT	74,5 ± 73,5	100,7 ± 83,2	0,042

Uji Mann-Whitney

TABEL 3
Derajat Keparahan Hepatotoksik

Derajat Hepatotoksik	n (%)		p
	TB (N = 53)	Koinfeksi TB-HIV (N = 53)	
Normal	15 (28,3%)	3 (5,7%)	0,002
Grade 1	14 (26,4%)	25 (47,2%)	
Grade 2	19 (35,8%)	13 (24,5%)	
Grade 3	5 (9,4%)	12 (22,6%)	

Uji Chi-Square

distribusi yang sama ditandai dengan nilai $p > 0,05$.

Pemeriksaan fungsi hati pasien TB dan koinfeksi TB-HIV dilihat berdasarkan parameter SGOT dan SGPT, pada tabel 2. Adapun hasil yang diperoleh untuk pemeriksaan SGOT pada pasien TB yaitu $76,2 \pm 55,0$ u/L sedangkan pada koinfeksi TB-HIV didapatkan nilai rata-rata $127,1 \pm 123,1$ u/L dengan nilai p yang diperoleh $p 0,020 (< 0,05)$. Sedangkan untuk hasil pemeriksaan SGPT pada pasien TB yaitu $74,5 \pm 73,5$ u/L dan pada koinfeksi TB-HIV didapatkan nilai rata-rata $100,7 \pm 83,2$ u/L dengan nilai $p 0,042 (< 0,05)$.

Derajat keparahan hepatotoksik yang di alami oleh pasien TB dan koinfeksi TB-HIV dapat dilihat pada tabel 3. Didapatkan pada kelompok pasien TB sejumlah 15 orang (28,3%) tidak mengalami hepatotoksik (normal), 14 orang (26,4%) dengan grade 1, 19 orang (35,8%) dengan grade 2 dan 5 orang (9,4%) dengan grade 3, sedangkan pada koinfeksi TB-HIV terdapat 3 orang (5,7%) tidak mengalami hepatotoksik (normal), 25 orang (47,2%) dengan grade 1, 13 orang (24,5%) dengan grade 2, 12 orang (22,6%) dengan grade 3. Kedua kelompok tersebut menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan secara statistik pada derajat hepatotoksik dengan nilai $p 0,002 < 0,05$.

PEMBAHASAN

Reaksi obat yang merugikan menjadi salah satu penyebab terjadinya kerusakan pada organ hati yang

berdampak pada penghentian obat tersebut, kebutuhan rawat inap hingga transplantasi hati. Organ hati bertanggung jawab dalam melakukan metabolisme pada sebagian besar obat, sehingga hati menjadi target utama dari kerusakan akibat obat. Kasus kerusakan hati akibat obat terjadi sekitar 25–45% disebabkan karena penggunaan antibiotik. Antibiotik yang menjadi penyebab utama dari kasus tersebut ialah obat antituberkulosis (OAT). Efek hepatotoksik diketahui umum terjadi pada penggunaan isoniazid (INH), pirazinamid dan rifampisin.¹²

Mekanisme OAT dalam menyebabkan hepatotoksik disebabkan karena adanya metabolit hasil metabolisme obat yang toksik terhadap sel hati. Metabolisme utama INH terjadi di hati melalui peran sistem enzim N-asetiltransferase (NAT), yang mengubah INH menjadi asam isonikotinat dan monoasetil hidrazin. Asam isonikotinat dapat diekskresikan keluar tubuh, namun monoasetil-hidrazin akan dimetabolisme lebih lanjut hingga menghasilkan senyawa yang teroksidasi. Senyawa ini berikatan secara kovalen dengan hepatosit yang selanjutnya membentuk makromolekul antigenik, sehingga menstimulasi respon imun untuk merusak kompleks tersebut. Proses ini kemungkinan merupakan salah satu mekanisme hepatotoksitas yang terjadi akibat pengobatan dengan INH. Proses lainnya diketahui akibat adanya penggunaan bersamaan dengan induktor enzim NAT, seperti rifampisin. Rifampisin dapat menginduksi NAT dalam proses metabolisme INH,

sehingga kombinasi obat ini dapat menyebabkan potensi toksisitas menjadi lebih tinggi. Pada penggunaan pirazinamid, hasil metabolismenya menjadi asam pirazinoat dan asam hidropirazinoid terbukti bersifat toksik pada sel hati. Metabolit tersebut menjadi penyebab utama hepatotoksitas dalam pemberian pirazinamid.¹³

Tes fungsi hati dapat dilihat menggunakan nilai enzim hati di dalam serum. SGOT dan SGPT merupakan parameter tes fungsi hati yang umum diperiksa. SGOT dan SGPT akan menunjukkan peningkatan jika terjadi kerusakan atau radang pada jaringan hati. Peningkatan hingga lebih dari dua kali angka normal umumnya dianggap bermakna dan membutuhkan pemeriksaan lebih lanjut.¹⁴ Dalam penelitian saat ini, terlihat adanya peningkatan nilai SGOT dan SGPT pada pasien dengan penggunaan OAT. Nilai enzim ini berbeda signifikan pada pasien TB dibandingkan dengan koinfeksi TB-HIV. Pasien koinfeksi TB-HIV memiliki nilai SGOT dan SGPT yang lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa infeksi HIV. Selain itu, pasien yang memiliki derajat keparahan grade 1-3 pada pasien koinfeksi TB-HIV juga menunjukkan persentase yang lebih tinggi dibandingkan pasien TB (tabel 2 dan 3).

Hasil penelitian saat ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Enoch *et al.* Penelitian tersebut mengamati peningkatan nilai SGOT dan SGPT pada 125 pasien sejak pasien memulai terapi OAT hingga 12 minggu kemudian. Sebanyak 52,90% pasien koinfeksi TB-HIV memiliki nilai SGOT dan SGPT yang abnormal, sedangkan pada pasien TB tanpa infeksi HIV hanya 37,50% yang mengalami hal tersebut.¹⁵ Perbedaan signifikan pada kejadian hepatotoksik yang dilihat dengan adanya peningkatan nilai enzim hati lebih dari tiga kali nilai normal juga ditemukan oleh Mo *et al.* Dalam penelitian tersebut, pasien koinfeksi TB-HIV memiliki insidensi hepatotoksik akibat obat sebanyak 4,2% dibandingkan pasien TB sebanyak 1,0%, dengan nilai $p < 0,001$.¹⁶ Hasil yang serupa juga didapatkan dalam penelitian Sumantri *et al.* di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, yang menemukan pasien TB dengan infeksi HIV mengalami hepatotoksitas terhadap OAT lebih banyak dibandingkan pasien TB tanpa infeksi HIV (9/18 vs 19/102 pasien).¹⁷

Penggunaan rejimen multiobat dalam terapi tuberkulosis lini pertama terbukti sangat efektif, namun efek samping hepatotoksitas yang ditimbulkan menjadi penyebab diperlukannya modifikasi pengobatan ataupun penghentian terapi. Dalam penelitian saat ini maupun penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa adanya infeksi HIV dapat meningkatkan kejadian hepatotoksitas akibat OAT. Pasien koinfeksi TB-HIV tidak hanya mengalami insidensi hepatotoksik yang lebih tinggi, tetapi juga menunjukkan lebih banyak pasien yang mengalami derajat keparahan yang lebih tinggi dibandingkan pasien TB. Adanya infeksi virus bersamaan dengan tuberkulosis kemungkinan

menyebabkan terjadinya reaksi inflamasi yang mengawali berkembangnya proses patofisiologis terkait hepatotoksik. Infeksi virus HIV bersamaan dengan mycobacterium meningkatkan risiko hepatotoksitas yang diinduksi oleh OAT secara signifikan. Pengaruh dari infeksi HIV pada terapi OAT dalam menginduksi hepatotoksik diperkirakan empat kali lebih tinggi dibandingkan kelompok tanpa infeksi tersebut.¹⁸ Penggunaan antiretroviral bersamaan dengan OAT juga turut meningkatkan resiko tersebut. Dalam penelitian Yimer *et al.*, derajat keparahan grade 3-4 ditemukan pada pasien TB-HIV yang diterapi dengan OAT dan *highly active antiretroviral therapy* (HAART) secara bersamaan, yaitu 16,6%, sedangkan pasien yang hanya menggunakan OAT mengalami hepatotoksitas dengan derajat 1-2 saja. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa adanya hubungan yang signifikan dari penurunan kekebalan tubuh pasien yang diukur dengan jumlah CD4 dengan kejadian hepatotoksitas OAT pada pasien koinfeksi TB-HIV. Pasien dengan jumlah CD4 yang rendah akan lebih rentan terkena infeksi oportunistik, hal ini mungkin memerlukan konsumsi obat lebih banyak sehingga menyebabkan kerusakan hati dan meningkatkan kerentanan terhadap hepatotoksitas saat menggunakan OAT.¹⁹

Pemantauan terhadap fungsi hati sangat penting dilakukan pada pasien dengan terapi obat yang memiliki efek samping hepatotoksitas. Chang *et al.* menyatakan bahwa pemantauan yang terjadwal dengan baik dapat mengidentifikasi kasus hepatotoksitas akibat obat lebih awal dan menghasilkan lebih sedikit kejadian kerusakan organ hati. Beberapa pedoman telah memberikan rekomendasi jadwal pemeriksaan fungsi hati selama penggunaan OAT.²⁰ American Thoracic Society (ATS) merekomendasikan pemantauan setiap 2-4 minggu pada pasien dengan risiko tinggi mengalami hepatotoksitas dan British Thoracic Society (BTS) merekomendasikan pemantauan ketat di 2 minggu pertama kemudian dilanjutkan setiap 2 bulan sekali.²¹ Dalam pedoman TB yang diterbitkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, belum menyebutkan rekomendasi jadwal yang pasti terkait pemeriksaan fungsi hati namun disarankan untuk diperiksa secara periodik.²²

Hepatotoksitas terkait obat dapat berakibat fatal jika baru terdeteksi pada stadium lanjut. Identifikasi cepat terhadap kondisi pasien dan faktor risiko dapat membantu pemberian perawatan yang terbaik bagi pasien yang menjalani pengobatan tuberkulosis maupun koinfeksi HIV.²³ Kelemahan dalam penelitian ini ialah belum dilakukan analisis terkait faktor risiko tersebut, sehingga diharapkan dapat dilakukan penelitian lebih lanjut terkait faktor risiko yang dapat menjadi prediktor terjadinya hepatotoksitas terkait penggunaan OAT. Penelitian lebih lanjut juga diharapkan dapat menganalisis hubungan jenis regimen antiretroviral yang digunakan bersamaan dengan OAT terhadap kejadian

hepatotoksitas pada pasien koinfeksi TB-HIV.

SIMPULAN

Paisen koinfeksi TB-HIV memiliki nilai enzim transaminase yang lebih tinggi dan derajat keparahan grade 3 (hepatotoksik berat) ditemukan lebih banyak pada pasien koinfeksi TB-HIV dibandingkan pasien TB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Campo M, Kawamura L. Patient Education - Tuberculosis: Information Series. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:7-8.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Buku Petunjuk TB-HIV untuk Petugas Kesehatan. Jakarta: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kementerian Kesehatan RI; 2016.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Strategi Nasional Penanggulangan Tuberculosis di Indonesia 2020-2024. Pertemuan Konsolidasi Nasional Penyusunan STRANAS TB. Jakarta: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kementerian Kesehatan RI; 2020.
5. El Bouazzi O, Hammi S, Bourkadi JE, Tebaa A, Tanani DS, Soulaymani-Bencheikh R, *et al*. First Line Anti-Tuberculosis Induced Hepatotoxicity: Incidence and Risk Factors. *Pan Afr Med J*. 2016;25:1-10.
6. Soedarsono, Riadi ARW. Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury. *J Respirasi*. 2020;6(2):49-54.
7. Zeleke A, Misiker B, Yesuf TA. Drug-induced Hepatotoxicity Among TB/HIV Co-infected Patients in a Referral Hospital, Ethiopia. *BMC Res Notes [Internet]*. 2020;13(2):1-5. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4872-1>
8. T.A RK, Khan S, Sen P, Banerjee S. A Study to Detect Liver Enzyme Dysfunction among Patients on First Line Anti-Tubercular Drugs from RNTCP during the Course of Anti-TB Treatment. *J Evol Med Dent Sci*. 2020;9(9):645-50.
9. Araújo-Mariz C, Lopes EP, Acioli-Santos B, Maruza M, Montarroyos UR, De Ximenes RAA, *et al*. Hepatotoxicity During Treatment for Tuberculosis in People Living with HIV/AIDS. *PLoS One*. 2016;11(6):1-15.
10. Hassen Ali A, Belachew T, Yami A, Ayen WY. Anti-Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity among TB/HIV Co-Infected Patients at Jimma University Hospital, Ethiopia: Nested Case-Control Study. *PLoS One*. 2013;8(5):1-8.
11. Dahlan MS. Besar Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. Edisi Empa. Jakarta: Epidemiologi Indonesia; 2016.
12. David S, Hamilton JP. Drug-induced Liver Injury. *US Gastroenterol Hepatol Rev*. 2010;1(6):73-80.
13. Banjuradja I, Singh G. Mekanisme Hepatotoksitas dan Tatalaksana Tuberkulosis pada Gangguan Hati. *Indones J Chest*. 2020;7(2):55-64.
14. Clarasanti I, Wongkar MCP, Waleleng BJ. Gambaran Enzim Transaminase pada Pasien Tuberkulosis Paru yang Diterapi dengan Obat-obat Anti Tuberkulosis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *e-CliniC*. 2016;4(1):1-6.
15. Enoch JE, Cho FN, Manfo FP, Ako SE, Akum EA. Abnormal Levels of Liver Enzymes and Hepatotoxicity in HIV-Positive, TB, and HIV/TB-Coinfected Patients on Treatment in Fako Division, Southwest Region of Cameroon. *Biomed Res Int*. 2020;1-9.
16. Mo P, Zhu Q, Teter C, Yang R, Deng L, Yan Y, *et al*. Prevalence, Drug-induced Hepatotoxicity, and Mortality Among Patients Multi-infected with HIV, Tuberculosis, and Hepatitis Virus. *Int J Infect Dis*. 2014;28:95-100.
17. Sumantri AF, Djumhana A, Wisaksana R, Sumantri R. Insidensi dan Karakteristik Hepatotoksitas Obat Antituberkulosis pada Penderita Tuberkulosis dengan dan tanpa Infeksi HIV. Vol. 3, *Global Medical & Health Communication (GMHC)*. 2015. p. 78.
18. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(1):37-49.
19. Yimer G, Gry M, Amogne W, Makonnen E, Habtewold A, Petros Z, *et al*. Evaluation of Patterns of Liver Toxicity in Patients on Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs: A Prospective Four Arm Observational Study in Ethiopian Patients. *PLoS One*. 2014;9(4):1-10.
20. Chang TE, Huang YS, Su WJ, Perng CL, Huang YH, Hou MC. The Role of Regular Liver Function Monitoring in Antituberculosis Drug-induced Liver Injury. *J Chinese Med Assoc*. 2019;82(7):535-40.
21. Wu S, Xia Y, Lv X, Zhang Y, Tang S, Yang Z, *et al*. Effect of Scheduled Monitoring of Liver Function During Anti-Tuberculosis Treatment in a Retrospective Cohort in China. *BMC Public Health*. 2012;12(454):1-7.
22. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 Tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberculosis. 2016;
23. Lima MFS, Melo HRL. Hepatotoxicity Induced by Antituberculosis Drugs Among Patients Coinfected with HIV and Tuberculosis. *Artigo*. 2012;28(4):698-708.