

PENATALAKSANAAN TB DISEMINATA DAN PNEUMONIA PADA PASIEN GANGGUAN HATI KRONIS

Iis Widiayati¹, Jessica Supriadi¹, Nenny Agustanti², Pandji Irani Fianza³

¹Departemen Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Hasan Sadikin, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia.

²Divisi Gastroenterohepatologi, Departemen Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Hasan Sadikin, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia.

³Divisi Hematologi Medik, Departemen Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Hasan Sadikin, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

ABSTRACT

Tuberculosis incidence increases fourteenfold in chronic liver disease and cirrhotic patients. The degree of liver fibrosis must be considered when selecting anti-tuberculosis drugs in cirrhotic patients. After Secondary Bacterial Peritonitis (SBP), Pneumonia is the second most common cause of Acute on Chronic Liver Failure (ACLF). CLIF Consortium Organ Failure Score (CLIF-SOFA) can predict mortality in cirrhotic and pneumonia patients.

A 53-year-old man arrived at the emergency department complaining of black stools, a long cough, weight loss, fever, and night sweats. The patient had been treated for hepatitis B with Tenofovir since April 2022. He was diagnosed with disseminated tuberculosis (miliary and peritonitis tuberculosis). His sputum and ascites fluid contained Mycobacterium tuberculosis (MTB). He received RHES regimen treatment. He was diagnosed with Hospital Acquired Pneumonia on the fifth day and was given Ceftazidime and Levofloxacin. He died on the ninth day due to respiratory failure.

Patients with a Child-Turcotte-Pugh score of 13 should be treated for 18-24 months with non-hepatotoxic drugs. On the fifth day, the patient developed pneumonia, and his CLIF-SOFA score was 10. In this patient, pneumonia can trigger ACLF. The higher the CLIF-SOFA score, the greater the mortality in a cirrhotic patient with pneumonia.

We must consider the degree of liver fibrosis when selecting anti-tuberculosis drugs for patients with liver cirrhosis. Early detection of pneumonia is critical and the calculation of CLIF-SOFA score in cirrhotic patients must be performed as early as possible because pneumonia is the second most common cause of ACLF and it might increase mortality risk in cirrhotic patients.

Keywords: Disseminated TB, pneumonia, cirrhosis, anti-tuberculosis drugs

ABSTRAK

Frekuensi tuberkulosis meningkat empat belas kali lipat pada pasien dengan penyakit hati kronis dan sirosis hati (SH). Pemilihan obat anti tuberkulosis (OAT) pada pasien SH perlu memperhatikan derajat fibrosis hati. Pneumonia merupakan penyebab kedua tersering yang menyebabkan Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) setelah Secondary Bacterial Peritonitis (SBP). CLIF Consortium Organ Failure Score (CLIF-SOFA) dapat dipakai untuk memprediksi mortalitas SH dengan pneumonia.

Seorang laki-laki berusia 53 tahun datang ke instalasi gawat darurat (IGD) dengan keluhan buang air besar hitam. Keluhan disertai adanya batuk lama, penurunan berat badan, demam, serta keringat malam. Pasien sudah diketahui menderita hepatitis B dan mendapatkan terapi Tenofovir sejak April 2022. Pasien didiagnosa dengan TB diseminata (TB miliar dan peritonitis TB) dan terkonfirmasi dengan ditemukannya Mycobacterium tuberculosis (MTB) pada hasil Tes Cepat Molekuler (TCM) sputum dan cairan asites. Pasien diterapi dengan regimen RHES. Pada hari perawatan kelima pasien didiagnosa dengan Hospital Acquired Pneumonia dan mendapatkan terapi Ceftazidime dan Levofloxacin. Pasien meninggal pada hari perawatan kesembilan karena respiratory failure.

Pasien dengan Child-Turcotte-Pugh score 13 sebaiknya pasien diterapi dengan menggunakan obat yang tidak hepatotoksik selama 18-24 bulan. Pasien mengalami pneumonia pada hari perawatan kelima dengan skor CLIF-

SOFA 10. Pneumonia mencetuskan terjadinya ACLF pada pasien. Semakin tinggi skor CLIF-SOFA, maka akan meningkatkan mortalitas pasien SH dengan pneumonia.

Pemilihan OAT pada pasien dengan sirosis hati harus disesuaikan dengan derajat fibrosis hati. Deteksi infeksi pneumonia dan perhitungan CLIF-SOFA pada pasien SH dalam perawatan harus dilakukan sedini mungkin karena pneumonia merupakan penyebab ACLF kedua tersering dan meningkatkan mortalitas pada pasien sirosis hati.

Kata kunci: TB diseminata, pneumonia, sirosis hepatitis, obat anti tuberkulosis

Correspondence :

Jessica Supriadi
Departemen Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Hasan Sadikin, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia.
Email:
Telp: 0821 1676 2332

How to cite this article :

PENATALAKSANAAN TB DISEMINATA DAN PNEUMONIA PADA PASIEN GANGGUAN HATI KRONIS : SEBUAH LAPORAN KASUS

Pendahuluan

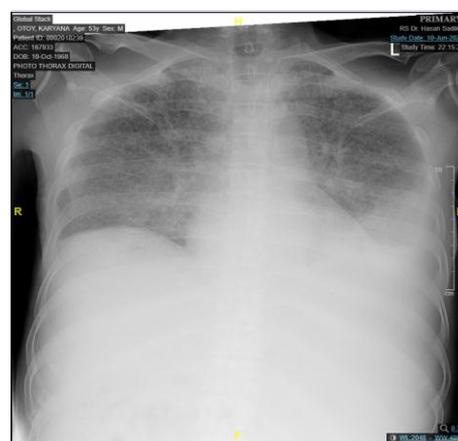
Frekuensi tuberkulosis meningkat empat belas kali lipat pada pasien dengan penyakit hati kronis dan sirosis hati, hal tersebut diakibatkan oleh sirosis yang berasosiasi dengan gangguan sistem imun dan *Case Fatality Rate (CFR)* yang tinggi. Kasus tuberkulosis pada pasien dengan sirosis perlu memperhatikan derajat keparahan fibrosis hati dan keamanan obat tuberkulosis yang digunakan terhadap liver. Frekuensi hepatotoksitas semakin meningkat pada pasien dengan sirosis hepatis, hepatitis B dan hepatitis C kronis.^{1,2} Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) mengeluarkan panduan terapi OAT pada pasien gagal hati kronis. Pemilihan OAT pada sirosis hepatis juga disesuaikan dengan derajat kerusakan hati yang dapat dinilai dengan *Child-Turcotte-Pugh score*. Pneumonia merupakan infeksi kedua terbanyak yang dapat menyebabkan ACLF setelah SBP (*Secondary Bacterial Peritonitis*). CLIF-SOFA merupakan skoring untuk memprediksi mortalitas pneumonia pada pasien sirosis hati.

Ilustrasi Kasus

Seorang laki-laki berusia 53 tahun datang ke IGD dengan keluhan buang air besar hitam lengket seperti aspal dengan frekuensi 4 kali per hari sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien juga mengatakan terdapat mata kuning yang baru disadari pasien 1 minggu sebelum masuk rumah sakit. Tidak terdapat adanya muntah hitam. Pasien memiliki keluhan lemah badan pada seluruh tubuh disertai adanya pandangan yang berkunang-kunang. Terdapat keluhan batuk berdahak berwarna putih sejak 1 bulan sebelum masuk rumah sakit. Keluhan disertai adanya penurunan berat badan sebanyak 6 Kg dalam 1 bulan ini, demam, serta keringat malam. Tidak ada riwayat pengobatan TB serta kontak dengan penderita TB. Pasien sudah diketahui menderita sirosis hepatis karena hepatitis B virus (HBV) sejak April 2022, berobat rutin ke poliklinik Gastroenterohepatologi dan mendapatkan terapi Tenofovir 1x300 mg. Pemeriksaan Ultrasonografi (USG) pada April 2022 didapatkan hasil inhomogenitas parenkim hepar karena proses inflamasi dengan hasil elastografi hati didapatkan nilai 39,8 kPa atau setara dengan Metavir F4 yang mendukung adanya suatu sirosis hati.

Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak sakit sedang dengan kesadaran compos mentis, tekanan darah 110/70 mmHg, denyut nadi 116 kali per menit, suhu 36,6 °C, frekuensi napas 20 kali per menit, dan kadar oksigen darah 98% tanpa suplementasi oksigen. Pada pemeriksaan kepala ditemukan konjungtiva yang anemis dan sklera ikterik. Pada pemeriksaan thoraks tidak didapatkan *spider nevi* dan peranjakan hepar sulit dinilai. Pemeriksaan paru setinggi ICS IV kiri ke bawah didapatkan perkusi *dull* dan penurunan *vocal*

resonance, *vocal fremitus*, dan *vesicular breath sounds*. Pada pemeriksaan abdomen didapatkan abdomen yang cembung, lembut, pemeriksaan hepar sulit dinilai, ruang traube isi, dan terdapat pekak samping serta pekak pindah. Tidak didapatkan adanya *caput medusae* pada pemeriksaan abdomen. Pada pemeriksaan ekstermitas tidak didapatkan *palmar eritem*, *flapping tremor*, *liver nail*, dan asteriksis. Pemeriksaan *rectal touche* didapatkan feses konsistensi lengket dan berwarna hitam. Hasil pemeriksaan laboratorium di IGD didapatkan hemoglobin 10,8 g/dL, hematokrit 31,1%, leukosit 11.750/ μ L, trombosit 100.000/ μ L, gula darah sewaktu 79, SGOT 63 U/L, SGPT 38 U/L, albumin 2,6 g/dL, ureum 59,9 mg/dl, kreatinin 1,10 mg/dl, Natrium 122 mEq/L, dan kalium 5.7 mEq/L. Pada pemeriksaan foto rontgen thoraks didapatkan hasil TB milier dan efusi pleura bilateral terutama kiri.



Gambar 1. Foto rontgen di IGD

Pemeriksaan laboratorium lainnya didapatkan bilirubin total 3,8 mg/dL, bilirubin direk 2,9 mg/dL, bilirubin indirek 0,9 mg/dL, Gamma GT 67 U/L, alkali fosfatase 107 U/L. Pasien mengeluhkan adanya sesak pada hari perawatan ketiga sehingga dilakukan pemeriksaan analisa gas darah dengan menggunakan oksigen 3 liter per menit dengan hasil pH 7,422, pCO₂ 19,2 mmHg, pO₂ 62,4 mmHg, HCO₃ 12,6 mmol/L, tCO₂ 13,2 mmol/L, standar BE -9,2 mmol/L, saturasi oksigen 90,6%, dan PF ratio 189. Hasil pemeriksaan CRP kuantitatif 9,86 mg/dL dan procalcitonin 3,97 ng/mL. Pasien mengalami perburukan dan penurunan kesadaran pada hari kelima disertai adanya peningkatan kebutuhan oksigen dari 3 liter per menit per nasal menjadi 15 liter per menit dengan *Non-Rebreathing Mask*. Hasil pemeriksaan faktor koagulasi dengan PT 36,5 detik, APTT 48,50 detik, INR 2,72 detik, fibrinogen 53 mg/dL, dan D-dimer 22,48 mg/L. Hasil pemeriksaan Tes Cepat molekuler (TCM) sputum pada tanggal 14 Juni 2022 menunjukkan hasil positif MTB. Dari hasil pemeriksaan analisa cairan asites yang dilakukan pada hari perawatan kelima didapatkan *serum ascites albumin gradient* (SAAG)

1.8 g/dL, total protein 1700 mg/dL, jumlah sel 152, PMN 2%, dan MN 98% sesuai dengan gambaran asites pada pasien sirosis *uncomplicated*. Hasil pemeriksaan TCM cairan asites juga didapatkan MTB yang masih sensitif terhadap rifampisin. Pasien mendapatkan terapi Ceftriaxone dengan dosis eskalasi dari 1x1 gram IV menjadi 2x1 gram IV, regimen OAT 9RHES, serta ocreotide intravena dilanjutkan dengan dosis 50 mcg/jam. Pasien dicurigai meningitis TB dan direncanakan lumbal pungsi oleh bagian neurologi.

Pada hari perawatan ketujuh keadaan pasien semakin memburuk dengan tekanan darah 85/60 mmHg, nadi 98 kali per menit, frekuensi pernapasan 24 kali per menit, dan saturasi oksigen 92% dengan NRM 15 liter per menit. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan hemoglobin 9,3 g/dL, hematokrit 27,3%, leukosit 2.500/ μ L, trombosit 55.000/ μ L, PT 58 detik, APTT 62,60 detik, INR 4,41 detik, fibrinogen <40 mg/dL, D-dimer 17,32 mg/L, dengan *DIC score* 7. Hasil pemeriksaan analisa gas darah pH 7,422, pCO₂ 23,1 mmHg, pO₂ 76,8 mmHg, HCO₃ 15,2 mmol/L, tCO₂ 15,9 mmol/L, standar BE -7,1 mmol/L, saturasi oksigen 94,9%, dan PF ratio 94. *Assesment* pasien saat itu dengan sepsis *ec Hospital Acquired Pneumonia* dengan bronkospasme dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dengan 3 kriteria SIRS yang memenuhi pada pasien tersebut. Terapi saat itu dilakukan eskalasi antibiotik dengan Ceftazidim 3x2 gr IV dan Levofloksasin 1x750 mg IV, selanjutnya 500 mg IV/48 jam, serta diberikan Dexamethasone 20 mg IV. Pasien dikonsulkan ke ruangan semi intensif TB, namun saat itu ruangan semiintensif TB penuh.

Pada hari perawatan kedelapan kondisi semakin memburuk dengan adanya penurunan Hb menjadi 7.2 g/dl dan trombosit yang rendah 69.000/ μ L, pemanjangan faktor koagulasi PT 32,99 detik, APTT 49,20 detik, INR 2,43, fibrinogen 80 mg/dL, D-dimer 38,93. Hasil pemeriksaan laboratorium lainnya adalah GDS 126 mg/dl, Ureum 134 mg/dL, kreatinin 1,42 mg/dL, Kalium 6,6 mEq/L, SGOT 163 U/L, SGPT 56 U/L, bilirubin total 7,1 mg/dL, bilirubin direk 5,4 mg/dL, dan indirek 1,7 mg/dL. Terapi masih dilanjutkan dan keluarga pasien memutuskan untuk *Do Not Resuscitate* (DNR). Pasien meninggal pada hari perawatan kesembilan dengan penyebab kematian *respiratory failure* tipe 1 dan penyakit yang menyebabkan timbulnya sepsis akibat *hospital acquired pneumonia* dengan bronkospasme.

Diskusi

Pasien merupakan laki-laki berusia 53 tahun dengan sirosis hepatitis child pugh C karena virus hepatitis B dengan komplikasi perdarahan saluran makan bagian atas disertai TB diseminata (TB milier dan peritonitis). Kriteria diagnosis TB diseminata ditegakkan berdasarkan pemeriksaan apusan bakteri tahan asam (BTA) dan kultur baik pada media cair maupun solid,

Polymerase Chain Reaction (PCR), atau pemeriksaan histopatologis menunjukkan adanya inflamasi granulomatosa kaseosa dari sumsum tulang, darah, biopsi hati, atau mengenai setidaknya dua organ *noncontiguous* dengan atau tanpa lesi paru milier dan isolasi MTB, PCR yang positif, atau secara histopatologis ditemukan granulomatosa kaseosa dari satu organ disertai dengan gambaran milier pada pemeriksaan radiologis.³

Penyakit hati kronis merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya tuberkulosis. Pada sebuah penelitian yang dilakukan Danish baru-baru ini menunjukkan insidensi tuberkulosis pada pasien dengan sirosis meningkat empat belas kali lipat. Perbandingan insidensi pasien dengan sirosis hati dibandingkan dengan populasi normal adalah 168,6 per 100.000 orang dengan 7,8 per 100.000 orang setiap tahun. Insidensi tertinggi pada laki-laki berusia di atas 65 tahun dengan angka kejadian 246 per 100.000 orang setiap tahun. Pasien TB dengan sirosis hati memiliki prognosis yang buruk.¹ Sirosis hati juga diperkirakan meningkatkan angka kejadian TB ekstra paru terutama peritonitis TB pada beberapa penelitian sebelumnya. Pada sebuah penelitian di Korea menunjukkan bahwa kejadian TB ekstra paru pada penderita sirosis sebesar 31%, dibandingkan pada penderita tanpa sirosis yaitu sebesar 12%.^{4,5}

Pasien dengan penyakit hati kronis memiliki fungsi imun yang suboptimal. Sirosis hati berasosiasi dengan disfungsi imun yang menyebabkan gangguan *clearance* sitokin, bakteri, dan endotoksin dari sirkulasi. Di dalam hati terdapat 90% sel sistem retikuloendotelial yang memiliki peranan penting untuk melawan bakteri seperti sel Kupffer dan sel endotel sinusoidal. *Porto-systemic shunting* dan penurunan sel RE menyebabkan lebih banyak bakteri dan endotoksin melewati hati dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Pasien dengan sirosis juga menunjukkan penurunan mobilisasi neutrofil dan aktivitas fagosit. Hal ini berhubungan dengan tingkat keparahan gangguan hati. Sirosis hati yang berhubungan dengan gangguan sistem imun diperberat dengan faktor lainnya seperti malnutrisi, penggunaan obat-obatan immunosupresif, dan konsumsi alkohol.¹

Skrining meningitis TB harus dilakukan pada pasien dengan TB milier karena TB milier meningkatkan kecurigaan diseminasi intrakranial.⁶ Insidensi terjadinya meningitis TB pada TB milier cukup tinggi yaitu sebanyak 16-30%.⁷ Meningitis TB juga merupakan suatu kegawatan medis sehingga harus dilakukan terapi empiris tanpa menunggu konfirmasi pemeriksaan molekuler maupun mikrobiologis.⁶

Pasien ini dikonsultasikan ke bagian neurologi pada hari perawatan kelima karena penurunan kesadaran yang semakin dalam. Pasien hanya mengeluhkan kesulitan tidur dan tidak didapatkan kecurigaan meningitis dari anamnesa dan pemeriksaan fisik pada saat awal pasien masuk. Pasien didiagnosa dengan

ensefalopati hepatikum grade I. Seperti yang telah disebutkan di atas bahwa insidensi terjadinya meningitis TB cukup tinggi pada pasien TB milier dan meningitis TB merupakan kegawat daruratan medis dan perlu dilakukan tatalaksana segera sehingga sebaiknya pasien tetap dilakukan skrining ke arah meningitis TB sejak awal perawatan. Panduan obat terapi lini pertama untuk segala bentuk tuberkulosis sistem saraf pusat diberikan selama 9-12 bulan. Pemberian kortikosteroid pada pasien dengan TB milier tidak diberikan secara rutin. Pemberian dilakukan bila didapatkan tanda/gejala meningitis, sesak nafas, tanda/gejala toksik, dan demam tinggi. Dosis kortikosteroid meningitis TB untuk dewasa (>14 tahun) dapat dimulai dari metil prednisolon 0,4 mg/kgBB/hari atau prednison/ deksametason/ prednisolone dengan dosis setara selama 6-8 minggu lalu dilakukan *tapering off*⁶

Pasien mendapat terapi antituberkulosis yaitu 9-RHES dan mengandung 2 obat antituberkulosis yang bersifat hepatotoksik. Berdasarkan panduan terapi antituberkulosis dengan penyakit hati kronis dengan mempertimbangkan *Child-Turcotte-Pugh score* sebaiknya pasien tidak menggunakan obat-obatan hepatotoksik. Hal tersebut berdasarkan perhitungan *Child-Turcotte-Pugh score* pasien yaitu 13. Penggunaan obat antituberkulosis pada gangguan hati berat adalah streptomisin, amikasin, kanamisin, ethambutol, fluorokuinolon, dan terapi OAT lini kedua lainnya selama 18-24 bulan.⁶

Tiga dari empat obat-obatan anti tuberkulosis lini pertama bersifat hepatotoksik yaitu pirazinamide, rifampisin, dan isoniazide. Frekuensi hepatotoksitas meningkat pada pasien sirosis dan dapat menyebabkan gangguan hati yang berat.^{4,8}

Definisi dari hepatotoksitas yang diakibatkan oleh obat-obatan antituberkulosis yaitu⁹ :

-Peningkatan aspartate aminotransferase (AST) dan atau alanine aminotransferase (ALT) lebih dari lima kali *upper limit normal* (ULN, 40 IU/L) atau lebih dari tiga kali ULN dengan gejala klinis seperti mual, muntah, nyeri perut, kuning, dan lemah badan yang tidak dapat dijelaskan.

-Tidak adanya bukti serologis dari infeksi hepatitis A, B, C, dan E.

- Normalisasi setidaknya 50% perbaikkan dari penanda fungsi hati yang abnormal setelah penghentian obat antituberkulosis.

PNPK mengeluarkan panduan terapi OAT pada pasien dengan gangguan hati yaitu :⁶

1. Dua Obat Hepatotoksik : 9 bulan isoniazid + rifampisin + etambutol (9 RHE), 2 bulan isoniazid + rifampisin + etambutol + streptomisin diikuti 6 bulan isoniazid + rifampisin (2 HRES/6HR), atau 6-9 bulan rifampisin + pirazinamid + etambutol (6-9 RZE)

2. Satu Obat Hepatotoksik : 2 bulan isoniazid, etambutol, streptomisin diikuti 10 bulan isoniazid+etambutol (2SHE/10HE)

3. Tanpa Obat Hepatotoksik : 18-24 bulan streptomisin, etambutol, fluorokuinolon (18 – 24 SEQ) Selain itu, terdapat rekomendasi penggunaan obat-obatan antituberkulosis pada pasien dengan penyakit hati berdasarkan *Child-Turcotte-Pugh score*¹ :

-Pasien dengan *Child-Turcotte-Pugh score* ≤ 7, direkomendasikan penggunaan 2 obat hepatotoksik , sebaiknya dihindari penggunaan pirazinamide.

- Pasien dengan *Child-Turcotte-Pugh score* 8-10, direkomendasikan penggunaan 1 obat hepatotoksik, rifampisin lebih disukai dibandingkan dengan isoniazide. Penggunaan pirazinamide sebaiknya dihindari.

- Pasien dengan *Child-Turcotte-Pugh score* ≥ 11 direkomendasikan untuk tidak menggunakan obat-obatan hepatotoksik. Pasien dapat menggunakan obat-obatan lainnya seperti streptomisin, amikasin, kanamisin, ethambutol, fluorokuinolon, dan terapi OAT lini kedua lainnya selama 18-24 bulan.

Pasien meninggal pada hari perawatan kedelapan akibat *respiratory failure* tipe 1 dan penyakit yang menyebabkan timbulnya kematian sepsis karena hospital acquired pneumonia dengan bronkospasme.

Selain itu, terdapat kondisi yang memperberat kondisi pasien yaitu *acute on chronic liver failure* (ACLF). Pasien mengalami koagulopati sejak awal perawatan dengan PT 36,5 detik, APTT 48,50 detik, INR 2,72 detik, fibrinogen 53 mg/dL, dan D-dimer 22,48 mg/L. Pada saat pasien mengalami perburukan terdapat peningkatan serum transaminase dua hingga tiga kali (SGOT 163U/L) dan gangguan fungsi hati dengan peningkatan serum bilirubin total 7,1 mg/dL, bilirubin direk 5,4 mg/dL, dan indirek 1,7 mg/dL. Gangguan fungsi lainnya berupa koagulopati dengan pemanjangan PT 32,99 detik, APTT 49,20 detik, INR 2,43, fibrinogen 80 mg/dL, D-dimer 38,93. Hal itu sesuai dengan definisi ACLF yang merupakan sindroma klinis ditandai dengan dekomposisi hepatis yang terjadi secara akut pada pasien yang sebelumnya sudah diketahui menderita penyakit hati kronis dan berasosiasi dengan satu atau lebih kegagalan organ ekstrahepatik dan meningkatkan risiko kematian.⁹ *Asian Pasific Association for the study of The liver* (APASL) mendefinisikan ACLF sebagai *acute hepatic insult* dengan manifestasi *jaundice* (serum bilirubin ≥ 5mg/dl) dan koagulopati (INR ≥ 1.5 atau aktivitas prothrombin <40%). Komplikasi ACLF terjadi dalam 4 minggu dengan gejala klinis asites dan atau ensefalopati hepatikum.¹⁰

Peningkatan ureum dan kreatinin disertai hiperkalemia pada pasien diduga akibat mekanisme *hepatorenal syndrome* (HRS). HRS merupakan suatu kondisi manifestasi gangguan ginjal pada pasien sirosis dengan karakteristik penurunan aliran darah ke ginjal dan *glomerular filtration rate*. Terdapat 2 manifestasi HRS yaitu HRS-AKI (*acute kidney injury*) yang merupakan gangguan ginjal yang bersifat akut dan HRS-CKD

(chronic kidney disease) yang bersifat kronis. Diagnosis kriteria dari HRS¹¹ :

1. Sirosis dengan asites
2. Kreatinin serum > 1,5 mg/dL
3. Tidak ada perubahan serum kreatinin (penurunan hingga ≤ 1,5 mg/dL setelah setidaknya 2 hari dengan pemberhentian diuretik dan *volume expansion* dengan albumin)
4. Tidak adanya syok
5. Tidak ada terapi menggunakan obat-obatan nefrotoksik
6. Tidak ada penyakit parenkim ginjal yang diindikasikan dengan adanya proteinuria > 500 mg/hari, mikrohematuria (>50 sel darah merah/lapang pandang) dan atau adanya ultrasonografi ginjal yang abnormal.

Beberapa strategi dapat dilakukan untuk mencegah terjadinya *anti tuberculosis drug hepatotoxicity* (ADTH).^{12,13,14}

-Asesmen klinis berupa anamnesa dan pemeriksaan klinis untuk melihat apakah ada tanda penyakit hati kronis. Hal tersebut dianggap dapat membantu untuk mengidentifikasi individu dengan risiko tinggi berkembang menjadi ADTH.

- Pemeriksaan darah *baseline*, meliputi pemeriksaan fungsi hati dan serologis pada individu dengan risiko tinggi seperti pemeriksaan hepatitis B/HIV pada negara-negara yang memiliki prevalensi yang tinggi serta pemeriksaan hepatitis C pada individu yang menggunakan obat-obatan injeksi.

-Edukasi pasien untuk tidak menggunakan alkohol dan menggunakan obat hepatotoksik lainnya.

- Instruksikan pasien untuk segera menghentikan obat jika terdapat gejala hepatitis seperti mual, muntah, rasa tidak nyaman pada perut, dan lemah badan yang tidak bisa dijelaskan.

- Pemeriksaan laboratorium biokimia untuk memonitor fungsi hati harus dilakukan secara berkala pada individu yang memiliki risiko tinggi terjadinya ADTH dan dilakukan oleh tenaga profesional.

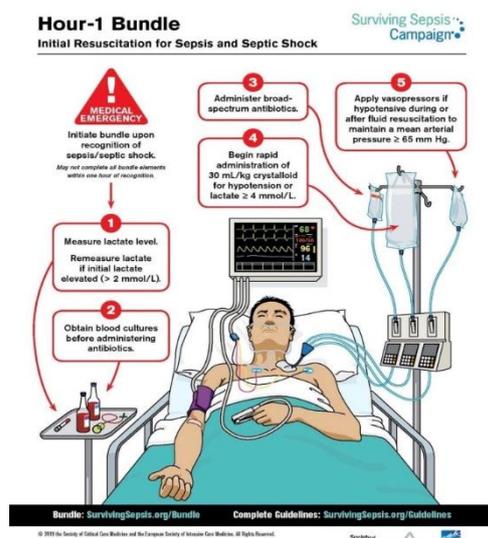
Pada kasus ini, hal penting lainnya yang perlu kita perhatikan adalah penanganan tepat untuk sepsis dan pemilihan antibiotik pada pasien dengan *Hospital Acquired Pneumonia* (HAP).

Pada IDSA Guideline 2016, terdapat beberapa pilihan antibiotik yang direkomendasikan pada pasien HAP dengan faktor risiko *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) yaitu penggunaan antibiotik dalam 90 hari sebelumnya, tempat pasien dirawat mengisolasi > 20% *S. aureus* resisten terhadap methicillin/prevalensi MRSA tidak diketahui, atau pasien dengan risiko mortalitas yang tinggi, sebaiknya diberikan antibiotik yang memiliki aktivitas melawan MRSA. Antibiotik yang direkomendasikan IDSA 2016 untuk penatalaksanaan Hospital Acquired Pneumonia terdapat pada tabel di bawah ini (tabel 1).¹⁵

Tabel 1. Pilihan Antibiotik Hospital Acquired Pneumonia¹⁶

Table 4. Recommended Initial Empiric Antibiotic Therapy for Hospital-Acquired Pneumonia (Non-Ventilator-Associated Pneumonia)		
Not at High Risk of Mortality* and no Factors Increasing the Likelihood of MRSA ¹⁶	Not at High Risk of Mortality* but With Factors Increasing the Likelihood of MRSA ¹⁶	High Risk of Mortality or Receipt of Intravenous Antibiotics During the Prior 90 d ¹⁶
One of the following: Piperacillin-tazobactam ¹⁶ 4.5 g IV q6h OR Cefepime ¹⁶ 2 g IV q6h OR Mergopenam ¹⁶ 1 g IV q6h	One of the following: Piperacillin-tazobactam ¹⁶ 4.5 g IV q6h OR Cefepime ¹⁶ or ceftazidime ¹⁶ 2 g IV q6h OR Levofloxacin 750 mg IV daily Ciprofloxacin 400 mg IV q8h OR Impenem ¹⁶ 500 mg IV q6h Meropenem ¹⁶ 1 g IV q6h OR Astronam 2 g IV q6h	Two of the following, avoid 3 β-lactams: Piperacillin-tazobactam ¹⁶ 4.5 g IV q6h OR Cefepime ¹⁶ or ceftazidime ¹⁶ 2 g IV q6h OR Levofloxacin 750 mg IV daily Ciprofloxacin 400 mg IV q8h OR Impenem ¹⁶ 500 mg IV q6h Meropenem ¹⁶ 1 g IV q6h OR Amikacin 15-20 mg/kg IV daily Gentamicin 5-7 mg/kg IV daily Tobramycin 5-7 mg/kg IV daily OR Astronam ¹⁶ 2 g IV q6h
	Plus: Vancomycin 15 mg/kg IV q6-12h with goal to target 15-20 mg/mL, trough level (consider a loading dose of 25-30 mg/kg × 1 for severe illness) OR Linezolid 600 mg IV q12h	Plus: Vancomycin 15 mg/kg IV q6-12h with goal to target 15-20 mg/mL, trough level (consider a loading dose of 25-30 mg/kg IV × 1 for severe illness) OR Linezolid 600 mg IV q12h

Penatalaksanaan sepsis yang terbaru berdasarkan *Surviving Sepsis Campaign* adalah penatalaksanaan sepsis yang harus dilakukan dalam 1 jam. Di bawah ini terdapat beberapa tahapan yang harus dilakukan dalam 1 jam dalam tatalaksana sepsis atau syok sepsis.¹⁶



Gambar 2. Tatalaksana Sepsis dan Syok Sepsis dalam 1 jam¹⁶

CLIF-SOFA (*CLIF Consortium Organ Failure Score*) merupakan suatu sistem skoring untuk memprediksi mortalitas pada pasien dengan ACLF dalam 28 hari dan 90 hari berkaitan dengan adanya dan jumlah gagal organ yang didapatkan pada CLIF-SOFA. Pada sebuah penelitian menunjukkan bahwa CLIF-SOFA lebih akurat dalam memprediksi mortalitas dalam 30 dan 90 hari pada pasien sirosis dengan pneumonia. Pada pasien ini didapatkan skor CLIF-SOFA 10. Infeksi merupakan komplikasi yang paling sering terjadi terutama pada pasien dengan sirosis yang sudah lanjut. Pneumonia dilaporkan sebagai komplikasi infeksi ketiga terbanyak dan meningkatkan mortalitas hingga sebelas kali lipat pada pasien sirosis. Sirosis menyebabkan gangguan dari fungsi neutrofil pada

tahap awal dan akhir dalam melawan organisme di paru yang menyebabkan infeksi menjadi tidak terkontrol. Selain itu, inflamasi tidak terkontrol yang dicetuskan oleh pneumonia akan menyebabkan perburukan dari fungsi hati dan gangguan dari fungsi anti bakterial sehingga menyebabkan kerusakan organ multipel yang lebih lanjut. Pneumonia (25,4%) juga merupakan pencetus ACLF kedua terbanyak setelah SBP (32,4%). Pada beberapa penelitian menunjukkan angka kejadian pneumonia sebagai pencetus ACLF lebih rendah dibandingkan SBP (13,6% dengan 24,1% dan 9,1% dengan 29,4%) sehingga dapat dikatakan bahwa pneumonia lebih mudah menyebabkan ACLF dibandingkan dengan SBP. Pemilihan antibiotik juga dapat meningkatkan *survival rate* sebesar tiga kali lipat (30 hari) dan dua koma tiga kali lipat (90hari).^{17,18}

Tabel 2. Komponen CLIF-SOFA¹⁸

Organ/system	Variable	Score=1	Score=2	Score=3
Liver	Bilirubin (mg/dL)	<6	6 to ≤12	>12
Kidney	Creatinine (mg/dL)	<2	2 to <3.5	≥3.5 or RRT
Brain	Encephalopathy grade (West-Haven)	0	1-2	3-4
Coagulation	INR	<2	2 to <2.5	≥2.5
Circulation	MAP (mm Hg)	≥70	<70	Vasopressors
Respiratory	PaO ₂ /FiO ₂ or SpO ₂ /FiO ₂	>300	≤300 and >200	≤200
		>357	>200 and >214 and ≤357	≤214

Kesimpulan

Pemilihan OAT pada pasien dengan sirosis hati harus disesuaikan dengan derajat kerusakan hati berdasarkan perhitungan *Child-Turcotte-Pugh score*. Deteksi infeksi pneumonia dan perhitungan CLIF-SOFA pada pasien sirosis hati dalam perawatan harus dilakukan sedini mungkin karena pneumonia merupakan penyebab ACLF kedua tersering dan meningkatkan mortalitas pasien sirosis hati.

Daftar Pustaka

1. Dhiman, R. K., Saraswat, V. A., Rajekar, H., *et al.* A Guide to the Management of Tuberculosis in Patients with Chronic Liver Disease in *J Clin Exp Hepatol* 2012;2:260-270
2. Ramappa, V., Aithal, G. P. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management in *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Mar; 3(1): 37-49
3. Khan, F. Y. Review of literature on disseminated tuberculosis with emphasis on the focused diagnostic workup in *J Family Community Med*. 2019 May-Aug; 26(2): 83-91
4. Kumar, N., Kedarisetty, C. K., Kumar, S., *et al.* Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: Challenges and options in *World J Gastroenterol* 2014 May 21; 20(19): 5760-5772
5. Gananandan, K., Cropley, I., Westbrook, R. Tuberculosis in a Patient With Cirrhosis in *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019;17:xxxii

6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberculosis.
7. Kalita J, Misra U K. Tuberculous meningitis with pulmonary miliary tuberculosis: A clinicoradiological study in *Neurol India* 2004;52:194-6
8. Chan, K. Treatment of tuberculosis in presence of hepatic and renal impairment in *Respirology* (2008) 13 (Suppl. 3), S100-S107
9. 1. Shah, N. J., Mousa, O. Y., Syed, K., John, S. Acute on Chronic Liver Failure. 2021. *Acute On Chronic Liver Failure - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov)*
10. Bajaj, J. S., O'Leary, J. G., Lai, J. C., *et al.* Acute-on-Chronic Liver Failure Clinical Guidelines in *Am J Gastroenterol* 2022;00:1-28.
11. Simonetto, D. A., Gines, P., Kamath, P. S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management in *BMJ* 2020;370:m2687
12. Jeong, I., Park, J., Cho, Y., *et al.* Drug-induced Hepatotoxicity of Anti-tuberculosis Drugs and Their Serum Levels in *J Korean Med Sci*. 2015 Feb; 30(2): 167-172
13. American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2003 Jun 20;52(RR-11):1-77
14. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest*. 2003;123:102-106.
15. Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., *et al.* 2016. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society
16. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. in *Critical Care Medicine and Intensive Care Medicine*
17. Xu, L., Ying, S., Hu, J., *et al.* Pneumonia in patients with cirrhosis: risk factors associated with mortality and predictive value of prognostic models in *Respiratory Research* (2018) 19:242
18. Hernaez, R., Sola, E., Moreau, R., *et al.* Acute-on-chronic liver failure: an update in *Gut* 2017;0:1-13