

Efek Hepatoprotektif N-Asetilsistein dalam Mencegah *Drug-Induced Liver Injury* Akibat Obat Antituberkulosis: Laporan Kasus Berbasis Bukti

Muthia S Yani¹, Gurmeet Singh²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Divisi Respirologi dan Perawatan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

ABSTRACT

Background: Anti-tuberculosis regimens have been reported to cause drug-induced liver injury (DILI) which interferes with the therapy itself and thus increases morbidity and mortality in tuberculosis patients. There has been no medication aimed specifically to prevent DILI related to anti-tuberculosis regimens.

Objective: To look for scientific evidences regarding hepatoprotective property of N-acetylcysteine (NAC) to prevent DILI related to anti-tuberculosis medication.

Methods: Clinical question had been formulated before relevant scientific articles were sought in online databases using keywords extracted from the clinical question. Articles were then sorted based on the inclusion criteria, exclusion criteria and relevance.

Results: Two relevant articles in regards of the clinical question were found. Both provide scientific evidences that NAC reduced the occurrence of DILI related to anti-tuberculosis medications. Outcome indicators include good cell viability, prevention of DNA damage and decrease in hepatic enzymes and plasma bilirubin.

Conclusion: Administration of NAC has hepatoprotective effect to prevent DILI related to anti-tuberculosis medications.

Key words: Tuberculosis, drug-induced liver injury, N-acetylsysteine, hepatoprotective.

ABSTRAK

Latar belakang: Regimen obat antituberkulosis (OAT) diketahui dapat menyebabkan kerusakan hati akibat obat (*drug-induced liver injury*, DILI) yang mengganggu proses pengobatan tuberkulosis sehingga meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Sampai saat ini belum ada obat yang secara khusus diindikasikan untuk mencegah DILI akibat OAT.

Tujuan: Mencari bukti ilmiah mengenai potensi klinis hepatoprotektif dari N-asetilsistein (NAC) untuk mencegah DILI akibat OAT.

Metode: Dirumuskan pertanyaan klinis, kemudian dilakukan pencarian artikel ilmiah berdasarkan kata kunci dari pertanyaan klinis. Pencarian dilakukan pada pangkalan data dalam jaringan. Artikel-artikel yang didapat lalu diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi serta dinilai relevansinya dalam menjawab pertanyaan klinis.

Hasil: Didapatkan dua artikel yang relevan dengan pertanyaan klinis. Keduanya memberikan bukti ilmiah bahwa NAC menurunkan angka kejadian DILI akibat OAT dengan indikator luaran berupa viabilitas sel yang baik, pencegahan kerusakan DNA, serta penurunan kadar enzim hepar dan bilirubin plasma.

Kesimpulan: Pemberian NAC dapat memberikan efek hepatoprotektif untuk mencegah DILI akibat OAT.

Kata kunci: Tuberkulosis, *drug-induced liver injury*, N-asetilsistein, hepatoprotektif.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) paru merupakan salah satu penyakit infeksi sistem respirasi utama di dunia. *World Health Organization* (WHO) mendokumentasikan sebanyak sembilan juta orang yang terkena TB

paru dengan angka kematian mencapai 1,5 juta.¹ Kematian akibat TB terutama dijumpai di negara-negara berkembang, termasuk Indonesia. Bahkan, TB ditetapkan sebagai penyebab kematian nomor satu di Indonesia dari golongan penyakit menular.²

Korespondensi:

Muthia Syarifa Yani, S. Ked.
No. kontak: +62 85210723889
Email: syarifayani_27@live.com

Indonesian Journal of

CHEST

Critical and Emergency Medicine

Vol. 2, No. 2
Apr - Jun 2015

Untuk mengatasi hal ini, WHO dan *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUALTD)* meluncurkan strategi pengobatan yang melibatkan empat obat antituberkulosis (OAT), yakni rifampisin (R), isoniazid (H), pirazinamid (Z), dan etambutol (E). Regimen disarankan untuk diberikan dalam enam bulan dan biasa disingkat sebagai 2RHZE/4R3H3.² Pilihan terapi OAT seperti ini telah terbukti efektif dalam meningkatkan keberhasilan pengobatan sekaligus mencegah resistansi.

Namun, tidak semua penderita TB dapat menerima dosis besar regimen OAT dengan baik. Salah satu efek samping serius dari regimen OAT adalah kerusakan jaringan hepar akibat obat (*drug-induced liver injury*, DILI), yaitu menurunnya fungsi liver beberapa saat setelah pasien mulai mengonsumsi OAT. Untuk mengatasi DILI, regimen OAT harus dihentikan sementara hingga fungsi liver kembali normal secara klinis dan laboratorium.^{3,4} Kemudian, OAT kembali diberikan dengan metode titrasi satu per satu sampai ditemukan regimen yang paling sesuai.⁴ Cara ini kerap membuat penderita TB merasa kurang nyaman, terutama apabila gejala TB kembali memburuk dalam prosesnya. Tidak jarang penderita TB merasa enggan melanjutkan konsumsi OAT akibat bertambah lamanya masa pengobatan. Jika dibiarkan, kondisi tersebut dapat berujung pada peningkatan morbiditas dan mortalitas serta munculnya *strain* kuman resisten OAT.⁵

Mekanisme patofisiologi terjadinya DILI meliputi peran stres oksidatif, peroksidasi lipid, berkurangnya kadar glutathion, serta aktivasi CYP2E1.^{4,6} Telah banyak penelitian yang berusaha menemukan obat untuk mencegah terjadinya DILI akibat OAT berdasarkan patofisiologi yang telah diketahui. Salah satu obat yang cukup menjanjikan adalah N-asetilsistein (NAC). Obat yang lebih dikenal sebagai mukolitik ini ternyata dapat mencegah peroksidasi lipid dan menurunkan superoksida dismutase sehingga memiliki efek hepatoprotektif terhadap DILI akibat OAT.⁴

ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita berusia 21 tahun dirawat di rumah sakit dengan keluhan lemas yang memberat sejak tiga hari. Sejak tiga minggu sebelumnya pasien merasakan mual dan muntah-muntah. Sejak tiga bulan sebelumnya, pasien mengalami batuk berdahak terus-menerus, demam naik-turun, terkadang sesak

napas, dan satu kali batuk berdarah. Berat badan pasien menurun sepuluh kilogram dalam enam bulan terakhir.

Sejak satu bulan sebelum keluhan batuk muncul, pasien mulai bekerja di Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta bagian ruang rawat paru. Dari hasil pemeriksaan rontgen toraks, didapatkan gambaran fibroinfiltrat pada kedua lapang paru dan konsolidasi di paru lobus kanan atas. Tes basil tahan asam (BTA) menunjukkan hasil positif 3 (+++) pada dua kali pemeriksaan dahak. Atas dasar itu, pasien didiagnosis dengan TB Paru.

Pasien pun memulai pengobatan dengan regimen OAT kategori I fase intensif (2RHZE) dengan kombinasi dosis tetap (KDT). Namun setelah 1,5 bulan pasien merasa mual. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan kadar SGOT dan SGPT meningkat hingga sepuluh kali lipat. Bilirubin direk juga didapatkan meningkat. Pemberian KDT OAT pun dihentikan. Akan tetapi, gejala sesak napas, batuk, dan keringat malam kembali dirasakan setelah penghentian OAT. Sebulan kemudian, OAT kembali diberikan dengan metode titrasi. Pada titrasi rifampisin dan isoniazid didapatkan kadar SGOT dan SGPT meningkat, sementara pada titrasi etambutol dan levofloksasin ditemukan kadar enzim normal. Kini pasien sedang dalam pengobatan dengan regimen etambutol dan levofloksasin berikut penambahan N-asetilsistein.

METODE PENELITIAN

Untuk membuat sebuah laporan kasus berbasis bukti, diperlukan pertanyaan klinis sebagai dasar pencarian artikel ilmiah. Berdasarkan ilustrasi kasus di atas, dirumuskan pertanyaan klinis sebagai berikut: "pada pasien yang mendapat regimen OAT, apakah pemberian N-asetilsistein memberikan efek hepatoprotektif?"

Dari pertanyaan klinis tersebut, diambil sejumlah kata kunci sebagai pedoman penelusuran artikel di berbagai pangkalan data. Laporan kasus ini menggali artikel dari lima pangkalan data dalam jaringan (*online databases*), yakni PubMed, EBSCO Medline, Proquest, Cochrane, dan Clinical Key Elsevier. Hasil penelusuran awal ditampilkan dalam Tabel 1.

Selanjutnya, abstrak artikel diseleksi berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi. Tidak hanya itu, naskah lengkap artikel dipelajari untuk dicari relevansinya dengan pertanyaan klinis. Alur seleksi artikel dijabarkan dalam Gambar 1.

Tabel 1. Hasil Penelusuran Awal

Pangkalan Data	Strategi Pencarian	Temuan	Terpilih
PubMed	"(DILI OR TB drug	3	1
EBSCO Medline	hepatotoxicity) AND	3	1
Proquest	(n acetylcysteine OR	173	1
Cochrane	n-acetylcysteine) AND	1	1
Clinical Key Elsevier	protective"	22	1

Dari hasil seleksi artikel, diperoleh dua judul yang dianggap memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta relevan untuk menjawab pertanyaan klinis, yaitu:

1. Singh M, Sasi P, Gupta VH, Rai G, Amarpurkar DN, Wangikar PP. Protective effect of curcumin, silymarin, and N-acetylcysteine on antitubercular drug-induced hepatotoxicity assessed in an in vitro model. Human And Experimental Toxicology. 2012; 31(8): 788-97.
2. Baniyadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2010; 22(10): 1235-38.

Dengan demikian, kedua artikel tersebut akan ditelaah secara kritis untuk menemukan validitas (*validity*), kepentingan (*importance*), dan kesesuaian klinis (*applicability*) penggunaan NAC sebagai agen hepatoprotektif pada DILI akibat OAT.

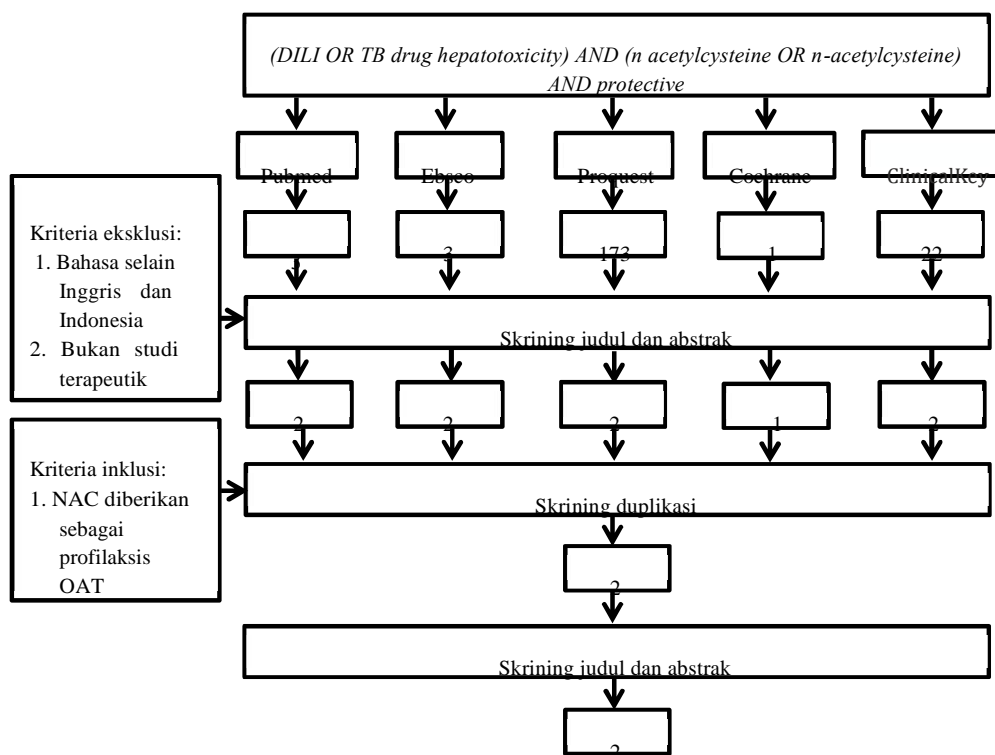
HASIL PENELITIAN

Validitas

Kedua penelitian memiliki desain *randomised clinical trial* (RCT) yang memiliki level validitas 1b sehingga sangat baik untuk membantu menjawab pertanyaan klinis. Secara lengkap, telaah validitas kedua artikel dijabarkan dalam Tabel 2.

Tabel 2. Telaah Kritis Validitas

Parameter	Singh, 2012	Baniyadi, 2010
Apakah subjek dirandomisasi?	Ya	Ya
Apakah teknik randomisasi dinyatakan?	Tidak dinyatakan	Tidak dinyatakan
Apakah tabel randomisasi dirahasiakan?	Tidak dinyatakan	Tidak dinyatakan
Apakah karakteristik kedua kelompok subjek sebelum intervensi sama?	Ya (seluruh objek didapatkan dari sponsor yang sama)	Ya (seluruh objek penelitian berusia 60 tahun ke atas)
Apakah seluruh subjek diberikan perlakuan yang sama CO ₂ 5% di luar intervensi?	Ya (seluruh sel diinkubasi pada suhu 37°C dan perlakuan yang sama CO ₂ 5%)	Tidak dinyatakan
Apakah <i>follow up</i> adekuat?	Ya (penelitian dilakukan hingga diperoleh hasil pemeriksaan dengan beberapa alat uji pada sel pascaintervensi)	Ya (penelitian dilakukan selama dua minggu dengan pengukuran enzim hepar dan bilirubin setiap minggu atau kapan pun subjek menunjukkan gejala hepatotoksitas)
<i>Double blind?</i>	Tidak	Tidak dinyatakan
<i>Analisis intenton to treat?</i>	Tidak dinyatakan	Tidak dinyatakan
Level validitas	1b (<i>individual</i> RCT)	1b (<i>individual</i> RCT)



Gambar 1. Alur Seleksi Artikel

Kepentingan

Kedua penelitian terpilih menilai kejadian hepatotoksitas melalui luaran yang berbeda. Singh mengukur efek hepatotoksitas pada subjek kultur sel dengan dua parameter, yaitu viabilitas sel yang diperiksa dengan mikroskop fase kontras serta kejadian apoptosis sel yang dinilai dari sel yang berada pada fase sub G1 melalui analisis *flow cytometry*. Dari kedua parameter tersebut, didapatkan bahwa pada sel yang diberi OAT sekaligus NAC, angka kejadian hepatotoksitas lebih rendah daripada sel yang hanya diberi OAT.⁶

Di lain sisi, Baniasadimendeteksi hepatotoksitas pada subjek berusia enam puluh tahun ke atas berdasarkan peningkatan enzim hepar dan bilirubin. Pada penelitian ini, didapatkan angka kejadian hepatotoksitas 0% pada pasien yang mendapatkan OAT sekaligus NAC.⁷ Telaah kritis kepentingan dapat disimak dalam Tabel 3.

Tabel 3. Telaah Kritis Kepentingan

Studi	CER	EER	RRR	ARR	NNT
Singh, 2012					
Viabilitas sel	27,75%	25,12%	9,5%	2,63%	38
Fase Sub G1	2,5%	1,2%	52%	1,3%	77
Baniasadi, 2010					
Hepatotoksitas	32,5%	0%	100%	32,5%	3

Keterangan: CER=control-event rate; EER=experiment-event rate; RRR=relative risk reduction; ARR=absolute risk reduction; NNT=number needed to treat

Kesesuaian Klinis

Subjek pada kedua penelitian yang ditemukan dari penelusuran ternyata tidak sesuai secara klinis dengan pasien dalam kasus. Subjek penelitian Singh adalah kultur sel hepar.⁶ Meskipun memang ditemukan

hasil yang mendukung efek protektif NAC terhadap hepatotoksitas akibat OAT, tentu pada praktiknya tidak dapat langsung diaplikasikan. Banyak faktor lain di luar sel yang mempengaruhi efek hepatotoksik OAT terhadap pasien secara utuh. Atas alasan inilah, penelitian Baniasadi dinilai lebih bermakna dalam praktik klinik sehari-hari. Meskipun jika ditelaah lebih jauh, pasien pada penelitian ini adalah pasien lanjut usia, sementara pasien yang menjadi pemicu pertanyaan klinis adalah wanita muda. Telaah kritis kesesuaian klinis dipaparkan dalam Tabel 4.

Tabel 4. Telaah Kritis Kesesuaian Klinis

Parameter	Singh, 2012	Baniasadi, 2010
Kesamaan subjek dengan pasien	Tidak (subjek in vitro)	Ya (subjek manusia, walaupun usia subjek penelitian berbeda dengan pasien dalam kasus pemicu)
Dampak EBM pada praktik klinik	Tidak	Ya (bisa diterapkan pada pasien yang ditemui sehari-hari)

DISKUSI

Tingginya angka kejadian TB paru berimplikasi pada banyaknya penggunaan OAT. Walaupun telah terbukti efektif memberantas TB paru, OAT memiliki sejumlah efek samping, salah satunya efek hepatotoksik. Kejadian DILI akibat OAT tercatat mencapai 5%. Masing-masing jenis OAT memiliki tingkat hepatotoksitas yang berbeda, begitu pun mekanisme patogenesisnya dalam menyebabkan kerusakan hepar.⁶

Isoniazid menimbulkan efek hepatotoksik melalui metabolitnya, yaitu mono-asetil-hidrazin (MAH). Mono-asetil-hidrazin memicu kemunculan oksidan bebas yang bersifat toksik bagi jaringan. Selain itu, isoniazid juga menghambat glutathione peroksidase dan katalase yang berguna sebagai antioksidan terhadap radikal bebas. Jadi, isoniazid menimbulkan hepatotoksitas dengan mengganggu keseimbangan oksidan-antioksidan.⁶

Sementara itu, rifampisin menyebabkan hepatotoksitas dengan menghambat pompa eksporter garam empedu sehingga menyebabkan hiperbilirubinemia terkonjugasi. Pemberian sekaligus rifampisin dan isoniazid meningkatkan kemungkinan hepatotoksitas dibandingkan dengan pemberian secara terpisah.⁵

Pirazinamid menyebabkan hepatotoksitas dengan mengacaukan keseimbangan kadar nikotinamida-asetilaldehidrogenase di hepar yang dapat melepaskan senyawa oksidan dan radikal bebas. Secara umum, tampak bahwa OAT berpotensi menyebabkan hepatotoksitas melalui mekanisme yang berlainan, meliputi stres oksidatif, peroksidasi lipid, penurunan kadar glutathione, dan aktivasi enzim CYP2E1.⁶

N-asetilsistein (NAC) memiliki efek hepatoprotektif melalui aktivitasnya sebagai substrat sintesis glutathione. Kadar glutathione yang rendah berhubungan dengan timbulnya hepatotoksitas. Dengan NAC, kadar glutathione akan meningkat. Lebih dari itu, NAC juga dapat menghambat proses peroksidasi lipid dan menurunkan kadar superoksida dismutase.⁴

Dari hasil penelitian Singh, pemberian NAC bersamaan dengan OAT menunjukkan angka kejadian hepatotoksitas yang lebih rendah dibandingkan dengan pemberian OAT saja (25,15% vs. 27,75%).⁶ Pada penelitian Baniasadi bahkan ditemukan angka

kejadian hepatotoksitas 0% pada pasien yang menerima OAT dan NAC, dibandingkan 37,5% pada dengan pasien yang menerima OAT saja.⁷

KESIMPULAN

Pemberian N-asetilsistein terbukti memberikan efek protektif terhadap hepar sehingga dapat mencegah DILI pada penggunaan OAT. Dengan mempertimbangkan potensi hepatoprotektif serta harga yang relatif terjangkau dan efek samping yang sejauh ini belum banyak dilaporkan, penggunaan NAC sebagai terapi tambahan pada regimen OAT untuk mencegah DILI dapat dipertimbangkan. Meski demikian, diperlukan penelitian mengenai efektivitas N-asetilsistein ini pada subjek manusia dengan rentang usia lebih luas sehingga dapat diaplikasikan secara luas dalam praktik klinik.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Health Observatory Data. 2014 (cited 2015 Feb 24). Available from: <http://www.who.int/gho/tb/en/>.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Tuberkulosis: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: PDPI; 2011.
3. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis* 2004; 38(Suppl 2):544-8.
4. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:935-52.
5. Devarbhavi H. Antituberculosis drug-induced liver injury: current perspective. *Trop Gastroenterol* 2011; 32(3):167-74.
6. Singh M, Sasi P, Gupta VH, Rai G, Amarapurkar DN, Wangikar PP. Protective effect of curcumin, silymarin, and N-acetylcysteine on antitubercular drug-induced hepatotoxicity assessed in an in vitro model. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31(8):788-97.
7. Baniyadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(10):1235-8.

