

**MEKANISME OAT DALAM TUBUH YANG MENAKIBATKAN RISIKO DILI  
(*drug-induced liver injury*) : LITERATURE REVIEW**  
**OAT MECHANISM IN THE BODY THAT CAUSED THE RISK OF DILI (*drug-induced liver  
injury*): LITERATURE REVIEW**

**Mega Mutia Rahman<sup>1</sup>, Tri Setyawati<sup>2</sup>, Sarifuddin<sup>3</sup>, Rosa Dwi Wahyuni<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Program Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako-Palu,  
Indonesia, 94118

<sup>2</sup> Departemen Infeksi Tropis dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas  
Tadulako-Palu, Indonesia, 94118

<sup>3</sup> Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako, Rumah Sakit  
Anutapura-Palu, Indonesia, 94118

\*Correspondent Author: [megamutial@gmail.com](mailto:megamutial@gmail.com)

**ABSTRACT**

**Background:** Impaired liver function due to anti-TB drugs (OAT) is a serious medical problem in the world, especially for TB patients. Most of the OAT used are hepato-toxic. The resulting abnormalities range from a mild increase in transaminase levels (SGOT/SGPT) to fulminant hepatitis.

**Methods:** The type of review used in this journal is in the form of a systematic literature review using national and international journals from 2015 to 2022. The references used are from Google Scholar, PubMed, ELSEVIER and NCBI.

**Results:** In the treatment of TB with OAT, especially the administration of isoniazid (INH), rifampicin (RIF) and pyrazinamide (PZA) in the first-line OAT group affects the occurrence of hepatotoxicity. Giving Anti Tuberculosis Drug (OAT) treatment in the early and advanced stages, it is necessary to evaluate the patient's liver function.

**Keywords:** Hepatotoxic, OAT, drug-induced liver injury

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Gangguan fungsi hati akibat Obat anti-TB (OAT) adalah masalah medis serius di dunia terutama untuk pasien TB. Sebagian besar OAT yang dipakai bersifat hepato-toksik. Kelainan yang ditimbulkan mulai dari peningkatan kadar transaminase (SGOT/SGPT) yang ringan saja sampai pada hepatitis fulminan.

**Metode:** Jenis *review* yang digunakan dalam jurnal ini berbentuk *systematic literature review* dengan menggunakan jurnal nasional dan internasional dari tahun 2015 sampai tahun 2022. Referensi yang digunakan berasal dari Google Scholar, PubMed, ELSEVIER dan NCBI.

**Hasil:** Pada pengobatan Tuberkulosis dengan OAT terutama pemberian isoniazid (INH), rifampisin (RIF) dan pirazinamid (PZA) pada golongan OAT lini pertama mempengaruhi terjadinya hepatotoksik. Pemberian pengobatan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) pada tahap awal maupun tahap lanjutan, perlu dilakukan adanya evaluasi terhadap fungsi hati penderita.

**Kata Kunci:** Hepatotoksik, OAT, *drug-induced liver injury*

**PENDAHULUAN**

Tuberkulosis adalah suatu penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam

sehingga sering dikenal dengan Basil Tahan Asam (BTA). 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<sup>1</sup>.

Pada tahun 2021 sebanyak 1,6 juta orang meninggal akibat TB (termasuk 187.000 orang dengan HIV). Di seluruh dunia, TB adalah penyebab kematian ke-13 dan pembunuh menular kedua setelah COVID-19 (di atas HIV/AIDS)<sup>2</sup>. Di Indonesia sendiri diperkirakan pada tahun 2019 terdapat 845.000 (770.000 – 923.000) kasus baru TB Paru, sebanyak 19.000 kasus baru di antaranya merupakan kasus TB-HIV positif. Diperkirakan terdapat 92.000 kematian pada kasus TB-HIV negatif dan 4.700 kematian pada pasien TB-HIV positif<sup>3</sup>. Regimen OAT standar yang direkomendasikan pada TB sensitif obat terdiri dari isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA), dan etambutol (ETH). Regimen kombinasi OAT yang diberikan selama minimal 6 bulan ini telah menjadi terapi standar TB tanpa resistansi selama 30 tahun terakhir<sup>4</sup>. Ternyata sebagian besar OAT yang dipakai bersifat hepato-toksik. Kelainan yang ditimbulkan mulai dari peningkatan kadar transaminase (SGOT/SGPT) yang ringan saja sampai pada hepatitis fulminan<sup>5</sup>.

Kejadian hepatotoksitas ditandai dengan kerusakan sel-sel hati yang menyebabkan kerusakan fungsi hati akibat dari paparan zat-zat kimia yang bersifat toksik. Pada pemeriksaan terhadap fungsi hati, terdapat beberapa parameter yang sering digunakan untuk menilai derajat hepatotoksitas, namun sebagai parameter utama adalah kadar SGOT dan SGPT. Selain parameter SGOT dan SGPT, kerusakan hepar yang disebabkan oleh efek samping akibat dari pemakaian OAT juga akan menyebabkan perubahan kadar bilirubin total<sup>10</sup>.

## METODE PENELITIAN

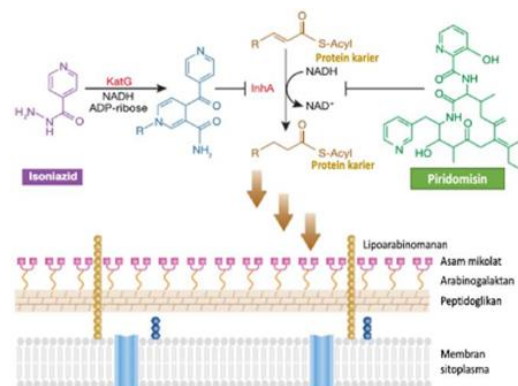
Penelitian ini menggunakan jenis metode *literature review*. Metode tersebut dimulai dengan melakukan penelusuran literatur ilmiah pada database menggunakan kata kunci Hepatotoksik dalam Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis (Oat). Setelah itu dilakukan peninjauan abstrak pada setiap

artikel yang terpilih. Setelah meninjau peneliti akan merangkum isi artikel, menganalisis hasil rangkuman tersebut dan melaporkan hasil telaah artikel dalam bentuk tulisan. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan platform Google Scholar, PubMed, ELSEVIER dan NCBI. Kriteria inklusi dalam penelitian ini berupa free full text, dipublikasikan dalam Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris, dipublikasikan pada tahun 2016-2022 .

## HASIL PENELITIAN

### a. Isoniazid (INH)

Isoniazid dapat menghambat sintesis asam mikolat Mycobacterium tuberculosis (MTb), dimana merupakan komponen penting pada dinding sel MTb yang menentukan kesintasan bakteri. Obat ini juga mampu mengganggu sintesis dan metabolisme DNA, lipid, karbohidrat, nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)<sup>4</sup>.

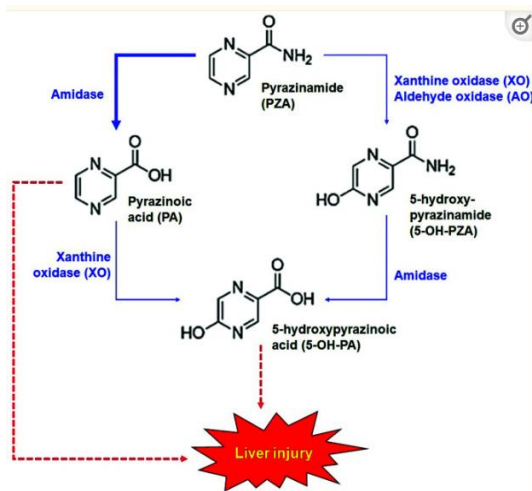


**Gambar 1. Mekanisme Kerja Isoniazid terhadap MTb<sup>4</sup>**

Metabolisme utama dari isoniazid terjadi di hati melalui peran sistem enzim N-asetiltransferase (NAT), dimana dapat memindahkan gugus asetil dari asetil CoA ke gugus nitrogen dari substrat arylamin dan mampu mengubah isoniazid menjadi asetil. Isoniazid yang selanjutnya akan mengalami hidrolasi membentuk asam isonikotinat dan monoasetilhidrazin. Asam isonikotinat kemudian dikonjugasi oleh



oleh hidrolisis yang dimediasi oleh amidase untuk membentuk 5-OH-PA. Selanjutnya, PA dapat terkonjugasi dengan glisin untuk membentuk sejumlah kecil asam pirazinurat PZA dan metabolitnya sebagian besar diekskresikan oleh ginjal. Dalam 36 jam, ~70% dari dosis oral PZA diekskresikan dalam urin, dan kelimpahan relatifnya adalah sebagai berikut: PA (36%), 5-OH-PZA (15,4%), 5-OH-PA (13,5%), 8%), dan PZA (3,8%)<sup>8</sup>.



**Gambar 3. Mekanisme Pirazinamid menyebabkan Hepatotoksik<sup>8</sup>**

Metabolisme PZA dan mekanisme yang menimbulkan hepatotoksitas. Amidase adalah enzim utama dalam metabolisme PZA yang menghasilkan Asam pirazinoat (PA). Asam pirazinoat (PA) dapat dimetabolisme lebih lanjut oleh *xanthine oxidase* XO untuk menghasilkan 5-OH-PA. 5-OH-PA juga dapat diproduksi dari PZA melalui oksidasi yang diperantarai *xanthine oxidase* (XO) dan *Aldehyde Oxydase* (AO) diikuti oleh hidrolisis yang diperantarai amidase. PA dan 5-OH-PA diusulkan sebagai penyebab hepatotoksitas PZA.<sup>8</sup>

Kontribusi PZA terhadap kerusakan hati selama terapi anti TB belum sepenuhnya jelas, karena PZA hanya digunakan dalam kombinasi dengan obat anti TB lain yang bersifat hepatotoksik, seperti INH dan RIF. Namun, semakin

banyak bukti yang mendukung bahwa PZA bersifat hepatotoksik<sup>8</sup>.

### c. Rifampicin (RIF)

Rifampicin (RIF) adalah obat antituberkulosis lini pertama yang paling banyak digunakan, tetapi diketahui memiliki hepatotoksitas. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa cedera hati yang diinduksi oleh RIF terkait dengan stres oksidatif pada mitokondria, cedera sel hati apoptosis pada hewan pengerat, kolestasis, dan akumulasi lipid hati<sup>9</sup>.

RIF menginduksi CYP3A melalui aktivasi dan overekspresi PXR. PXR menginduksi enzim metabolisme obat, misalnya, CYP2B6, 2C9, 2C19, dan 3A4, dan transporter, seperti transpor kaset pengikat ATP ABCB1, mengikuti regulasi pada tingkat transkripsi. Selain itu, PXR terkait dengan homeostasis bahan kimia endogen, seperti asam empedu, hormon steroid bilirubin, glukosa, dan lipid<sup>9</sup>.

Berdasarkan penelitian pada hewan percobaan mengklarifikasi tanda molekuler dari kerusakan hepar yang diinduksi RIF dengan pendekatan proteomik komparatif. Dalam analisis jalur GO dan KEGG, jalur pensinyalan PPAR $\gamma$  dan sitokrom P450 sangat terkait dengan kerusakan hepar yang diinduksi oleh RIF. Secara bersama-sama, pendekatan ini dapat diterapkan untuk memprediksi DILI dalam uji coba non-klinis sebelum peluncuran obat baru<sup>9</sup>.

Rifampisin penginduksi CYP450. Di dalam hepar, CYP450 berada di retikulum endoplasma halus dan mikrosom. CYP450 berperan sebagai biokatalis dalam reaksi hidroksilasi metabolisme xenobiotik (bahan asing yang masuk dalam tubuh). Pada reaksi hidroksilasi, 1 atom oksigen (O<sub>2</sub>) akan membentuk molekul air dan 1 atom lainnya masuk ke xenobiotik dan membentuk xenobiotik yang lebih polar. Apabila terlalu banyak xenobiotik yang masuk, maka akan semakin tinggi penggunaan O<sub>2</sub> untuk

menghasilkan ATP. Sehingga terjadi pemakaian cepat O<sub>2</sub> (respiratory burst)<sup>13</sup>.

Respiratory burst membentuk NADPH oksidase, reaksi yang dikatalis oleh NADPH oksidase akan menyebabkan terjadinya pembentukan anion superperoksida (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) yang kemudian diikuti pembentukan hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang bertemu zat besi (Fe<sup>2+</sup>) akan membentuk radikal hidroksil (OH<sup>-</sup>). OH<sup>-</sup> merupakan reactive oxygen species (ROS) yang paling poten dan menjadi pencetus reaksi berantai yang membentuk lipid peroksida. Lipid peroksida dapat merusak struktur lemak di membran sel yang menyebabkan peningkatan permeabilitas sel, sehingga molekul seperti Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, H<sub>2</sub>O, dan lainnya yang berada diluar membran dapat masuk dan menyebabkan pembengkakan sel, menurunnya integritas membran sel bahkan sampai lisis, kerusakan mitokondria, kerusakan DNA inti, dan kerusakan lainnya.<sup>26</sup> Rifampisin juga dapat menginduksi mediator inflamasi dan meningkatkan produksi sitokin yang diinduksi nitric oxide (NO) dan interleukin 8 (IL-8) dalam epitel sel hepar. NO dan IL-8 memberi efek proinflamasi dalam hepar<sup>13</sup>.

## PEMBAHASAN

Faktor risiko DILI akibat OAT dapat dikelompokkan menjadi faktor risiko yang berhubungan dengan obat dan pasien sendiri. Mayoritas pasien TB diobati dengan regimen kombinasi, sehingga sulit untuk mengestimasi insidensi hepatotoksisitas masing-masing OAT. Sebagian besar pengamatan didapatkan melalui observasi pengobatan TB laten<sup>7</sup>.

DILI akibat OAT terjadi dalam waktu 2 bulan setelah pemberian OAT dimulai dan kejadian tertinggi pada 2 minggu pertama. Gejala DILI bervariasi dari gejala ringan seperti kehilangan nafsu makan, kelelahan, sakit perut, demam, dan

sakit kuning dengan peningkatan transaminase hingga gejala gagal hati akut. Faktor yang dapat menyebabkan DILI antara lain IMT, status asetilator metabolik INH, usia, jenis kelamin, faktor metabolik, interaksi obat, dan konsumsi alkohol. Pengobatan TB yang diketahui menyebabkan DILI adalah INH, rifampisin, dan pirazinamid. Jika terjadi selama pengobatan TBC maka pengobatan dihentikan sampai gejala klinis hilang selama 2 minggu dan fungsi hati kembali normal. Pirazinamid tidak digunakan untuk perawatan selanjutnya<sup>15</sup>.

Dari beberapa studi, dapat disimpulkan bahwa metabolisme PZA, obat anti-TB lini pertama, menarik dalam konteks klinis, karena peningkatan metabolit PZA seperti PA dan 5-OH-PA ditemukan sangat berkorelasi dengan tingkat hepatotoksisitas. Dari dua enzim utama yang memetabolisme PZA, amidase mengkatalisasi produksi PA. Selain itu, XO diduga berperan penting dalam hepatotoksisitas PZA dengan memproduksi 5-OH-PA.<sup>8</sup> Sehingga dapat dikatakan bahwa Pirazinamid memiliki sifat hepatotoksik lebih tinggi dibandingkan Isoniazid dan Rifampisin.

Dari beberapa studi yang didapatkan bahwa terdapat risiko DILI (*drug-induced liver injury*) akibat OAT. Hepatotoksisitas terutama berhubungan dengan pemberian isoniazid (INH), rifampisin (RIF) dan pirazinamid (PZA) pada golongan OAT lini pertama.

Hasil dari studi didapatkan induksi *First Line Drug Antituberculosis* selama dua minggu selama dua minggu dapat menyebabkan peningkatan jumlah *hydropic swelling* pada sel hepar tikus putih jantan (*Rattus norvegicus strain Wistar*)<sup>12</sup>.

Telah dipelajari hubungan antara hepatotoksisitas OAT dan polimorfisme pada berbagai metabolisme obat dalam populasi yang berbeda di seluruh dunia. Beberapa penelitian melaporkan bahwa

NAT2 asetilasi lambat dan alel CYP2E1 \*IA meningkatkan risiko hepatotoksitas OAT. Selain itu, delesi GSTM1 homozigot bisa meningkatkan risiko hepatotoksitas<sup>14</sup>.

## KESIMPULAN

Pada pengobatan Tuberkulosis dengan OAT terutama pemberian isoniazid (INH), rifampisin (RIF) dan pirazinamid (PZA) pada golongan OAT lini pertama mempengaruhi terjadinya hepatotoksik. Pemberian pengobatan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) pada tahap awal maupun tahap lanjutan, perlu dilakukan adanya evaluasi terhadap fungsi hati penderita.

## DAFTAR PUSTAKA

[1] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI. (2019)

[2] World Health Organization. tuberculosis profile WHO. (2022) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>

[3] Fathiyah Isbaniah, et al. Tuberkulosis Pedoma Diagnosis dan Penatalaksanaan Di Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia: Jakarta (2021).

[4] Ivan banjuradja. Mekanisme Hepatotoksitas dan Tatalaksana Tuberkulosis Pada Gangguan Hati. Indonesia Journal Chest. Vol.7 No.2. (2020)

[5] Setiati S, Alwi I, Sudaya AW, et al, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. Edisi VI. Jakarta: Interna. Publishing. (2014)

[6] Imir M., Jack U., Elizabeth P. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: then and now. *Br J Clin Pharmacol.* (2016)

[7] Pengcheng Wang, et al. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm Sin B.* ELSEVIER. Vol 6 No (5). (2016)

[8] [Zahir H.](#), [Junjie Z.](#), [Xiaochao M.](#) Metabolism and Hepatotoxicity of Pyrazinamide, an Antituberculosis Drug. *Drug Metab Dispos.* Vol 49(8). (2021)

[9] Mechanism Investigation of Rifampicin-Induced Liver Injury Using Comparative Toxicoproteomics in Mice. *Int J Mol Sci.* Vol 18(7). (2017)

[10] Dias, A. S., Dyah, A.P. Monitoring Efek Samping Hepatotoksitas Di RS X Yogyakarta. *Jurnal Farmagazine.* Vol.9(2).(2022)

[11] Tiara A., Rizki, N.A. Identifikasi Kejadian Hepatotoksik pada Pasien Tuberkulosis dengan Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie. *Borneo Student Research.* Vol 3(1).(2021)

[12] Thontowi, D. N. S. Pengaruh Pemberian First Line Drug Antituberculosis Terhadap Jumlah Hydropic Swelling Pada Sel Hepar Tikus Putih Jantan (*Rattus Novergicus Strain Wistar*) Yang Diinduksi Selama dua Minggu. *Jurnal Saintika Medika.* Vol. 15 No. 1 (2019)

[13] Victoria, H., Susianti., Syazili, M. Efek Protektif Thymoquinone Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Spraque dawley yang Diinduksi Rifampisin. *J Agromedicine* Volume 6 (2). (2019)

[14] Andri, D.W. Farmakogenomik Hepatotoksitas Obat Anti Tuberkulosis. *Jurnal Respirasi* Vol. 1 No. 3. (2015)

[15] Soedarsono., Agustinus R. W. R. Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury. *Jurnal Respirasi*. Vol (6) (02).(2020)

[16] Anti-Tuberculosis Drug Induced Hepatotoxicity and Associated Factors among Tuberculosis Patients at Selected Hospitals, Ethiopia.