

PENDAHULUAN

Infeksi akibat Tuberculosis merupakan penyakit yang mungkin sudah ada sejak awal peradaban manusia. Catatan-catatan medis dari para dokter pada masing-masing zaman mengindikasikan keberadaan penyakit ini telah banyak dijumpai. Namun baru pada tahun 1882 Robert Koch, seorang dokter dan ahli mikrobiologi, membuktikan secara kasat mata organisme penyebab penyakit ini¹.

Infeksi Tuberculosis merupakan salah satu permasalahan kesehatan global. Jumlah penderita secara pasti sulit untuk diketahui karena mikroorganisme tersebut (kuman TB) dapat bersembunyi atau dorman hingga bertahun-tahun lamanya. *World Health Organization* (WHO) mencatat pada tahun 2013 terdapat 9 juta orang yang terbukti menderita infeksi TB, atau setara dengan 126 per 100000 populasi. Angka kematian yang disebabkan sebesar 1,5 juta (1,1 juta di antaranya bukan penderita HIV)².

Sebelum abad 20, pengobatan terhadap TB hanya menggunakan kombinasi herbal, serta terapi non medis seperti berendam di air hangat dan lainnya. Baru pada tahun 1944 ditemukan Streptomisin dan Para Amino Salicylic acid³. Sejak itu obat anti TB terus dikembangkan. Saat ini WHO merekomendasikan pemberian anti TB lini 1 pada penderita TB yang belum pernah menerima terapi anti TB sebelumnya dan tidak memiliki faktor resiko menderita infeksi TB resisten. Terapi lini 1 yang direkomendasikan oleh WHO terdiri dari regimen Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamid dan Etambutol selama dua bulan, dilanjutkan dengan Isoniazid dan Rifampisin selama 4 bulan berikutnya⁴.

Pemberian obat anti TB tidak sepenuhnya bebas resiko. Meski sebagian besar penderita toleran ketika menerima terapi anti TB, namun sebagian akan mengalami efek samping, di mana sebagian besar dari efek samping ini berupa *Drug Induced Liver Injury* (DILI) atau hepatotoksitas⁵. Di Iran, Sharifzadeh melaporkan insiden DILI pada sebanyak 27,7% pasien yang mendapat obat anti TB⁶. Sebuah penelitian di Bangalore terhadap 303 penderita DILI, 58% di antaranya disebabkan oleh obat anti TB⁵. Beratnya kejadian DILI ini bervariasi, mulai dari peningkatan enzim transaminase (20%) hingga gagal hati akut. Mekanisme dari DILI yang disebabkan oleh obat anti TB sendiri belum sepenuhnya dimengerti. Hingga saat ini belum ada

standar tertentu dalam mencegah terjadinya DILI pada pemberian obat anti TB. Studi pendahuluan menunjukkan hasil yang menjanjikan penggunaan *N-acetylcysteine* (NAC) dalam mencegah terjadinya DILI pada penggunaan obat anti TB⁶.

ILUSTRASI KASUS

Pasien wanita 19 tahun, datang dengan keluhan nyeri punggung sejak 2 minggu SMRS. Nyeri terus menerus, tidak teraba adanya benjolan, tidak ada riwayat trauma sebelumnya. Tidak ada keluhan demam, batuk hanya sesekali, keringat dingin tidak ada, benjolan di leher/ketiak atau lainnya disangkal. Pasien berobat ke klinik terdekat namun belum ada perbaikan sehingga berobat ke RSUD dan dirujuk ke poli Saraf RSCM. Di poli saraf, pasien dilakukan rontgen tulang belakang dan dada, dicurigai ada TBC (di paru dan tulang). Karena nyeri masih belum membaik, pasien akhirnya dirawat. Selama perawatan, pasien diperiksa MRI tulang belakang, dikatakan ada kerusakan tulang akibat TBC sehingga direncanakan operasi. Pasien juga mulai mendapat obat anti TB.

Setelah 1 minggu mendapat obat anti TB, enzim hati mengalami peningkatan, sehingga pasien dikonsulkan ke Divisi Hepatologi IPD. Keluhan mual tidak ada, muntah tidak ada.

Dari pemeriksaan fisik, didapatkan tanda vital stabil, konjungtiva tidak pucat dan sclera tidak ikterik, PF paru dan jantung dalam batas normal, Abdomen datar, nyeri tekan tidak ada, hati dan limpa tidak teraba, shifting dullness tidak ada, ekstremitas hangat, tidak ada edema.

Hasil lab awal DPL 11,4/34,4/20920/420000 SGOT-PT 17-22 cr 0,5

Lab 1 minggu setelah pemberian OAT : SGOT-PT 76-141 Bil T/D/I 0,38/0,17/0,21

PERTANYAAN KLINIS

Apakah penggunaan NAC dapat mencegah terjadinya DILI pada pasien yang mendapat terapi anti TB

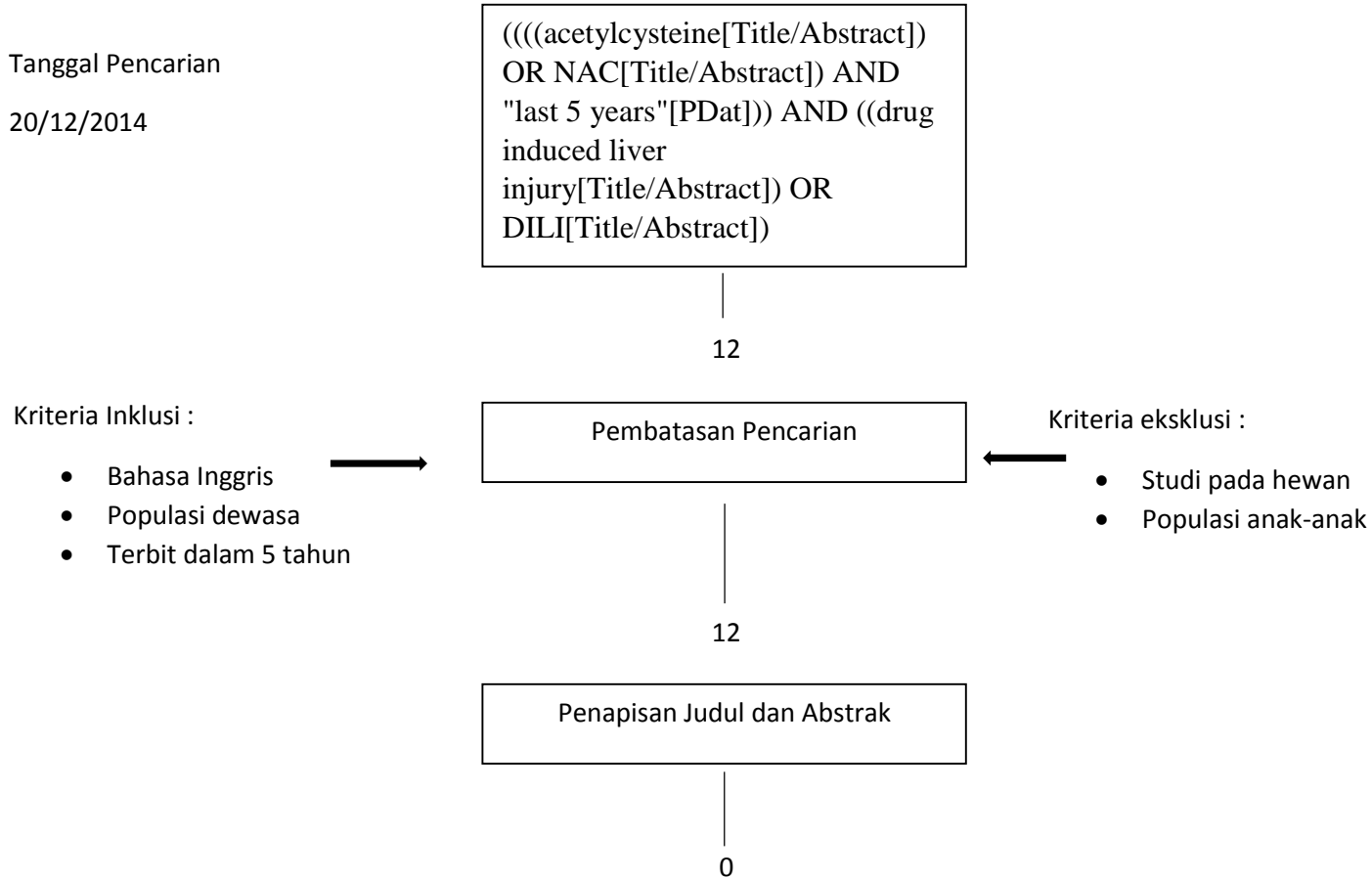
PENELUSURAN BUKTI

Dilakukan penelusuran menggunakan mesin pencari PubMed dan Cochrane Library untuk menjawab pertanyaan klinis tersebut.

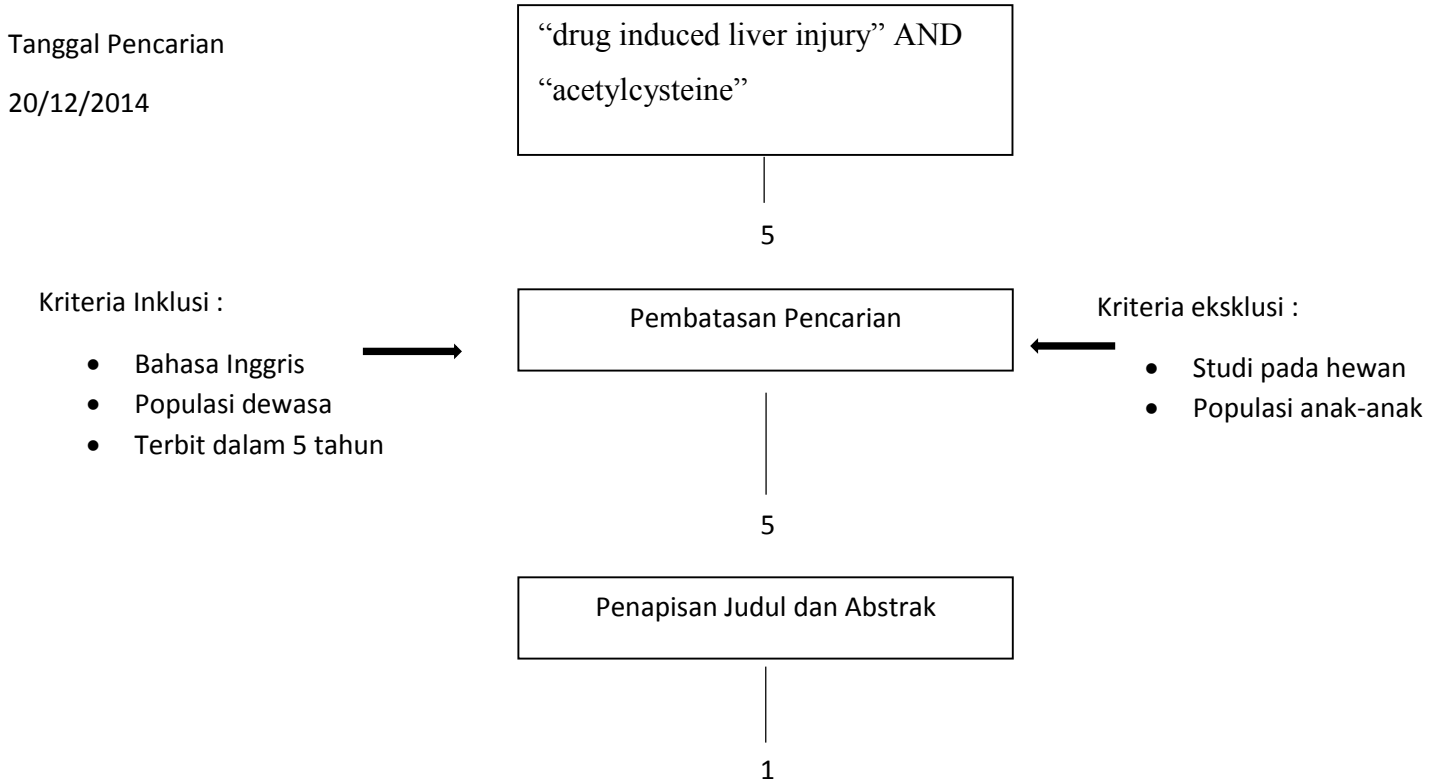
Situs Pencari	Kata Kunci	Hasil
PubMed	(((((acetylcysteine[Title/Abstract]) OR NAC[Title/Abstract]) AND "last 5 years"[PDat])) AND ((drug induced liver injury[Title/Abstract]) OR DILI[Title/Abstract]))	12
Cochrane Library	"drug induced liver injury" AND "acetylcysteine"	5

Tabel 1. Strategi Pencarian dengan bantuan PubMed dan Cochrane Library

Penapisan jurnal dikerjakan dengan memasukkan kriteria inklusi dan eksklusi. Tulisan yang akan diambil hanya yang tulisan yang ditulis dalam bahasa Inggris, menggunakan pasien usia dewasa, serta diterbitkan dalam 5 tahun terakhir. Penapisan berikutnya dilakukan dengan membaca abstrak dari masing-masing tulisan untuk menilai apakah tulisan tersebut sesuai dengan pertanyaan klinis. Pada akhirnya hanya terdapat satu studi yang memenuhi kriteria.



Gambar 1. Alur pencarian pada PubMed



Gambar 2. Alur pencarian pada Cochrane Library

Hasil

Dari penelusuran menggunakan mesin pencari PubMed dan Cochrane Library, kami menemukan satu buah tulisan/studi yang kami nilai paling mendekati/relevan dengan pertanyaan klinis. Studi ini merupakan studi klinis acak yang dilakukan oleh Baniasadi dan kawan-kawan⁶.

Studi ini dilakukan di Masih Daneshvari,, sebuah Rumah Sakit Universitas di Iran, dengan tujuan untuk menilai apakah pemberian NAC dapat mencegah terjadinya DILI pada penggunaan obat anti TB. Pasien yang diikutsertakan pada studi ini ialah pasien yang terbukti menderita TB dengan pemeriksaan sputum langsung positif minimal 2 kali, serta belum pernah mendapat pengobatan anti TB sebelumnya. Kriteria eksklusi yang digunakan ialah mereka yang mengkonsumsi alkohol, hepatitis viral, gangguan fungsi ginjal yang permanen, penyakit kronik lain (asma, gagal ginjal), penggunaan obat yang berpotensi hepatotoksik lainnya, TB hati.

Diagnosis DILI pada studi ini ditegakkan bilasalah satu dari tiga kriteria berikut dipenuhi : 1. Peningkatan kadar serum aspartate aminotransferase (AST) dan atau serum alanine aminotransferase (ALT) sebesar 5 kali batas atas, 2. Peningkatan bilirubin total lebih dari 1,5 mg/dL, 3. Peningkatan kadar AST dan atau ALT dibanding dengan nilai awal disertai tanda hepatitis. Pasien selanjutnya dibagi dalam dua kelompok, dengan kelompok pertama sebagai kontrol hanya mendapat terapi anti TB (Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamid, Etambutol), sementara kelompok kedua mendapat obat anti TB ditambah dengna NAC 600 mg 2 kali sehari (oral). Pasien lalu akan diikuti selama dua minggu (rawat inap). Nilai laboratorium AST, ALT serta bilirubin dinilai sebelum terapi, pada minggu pertama serta kedua. Bila terjadi DILI, maka pemberian obat anti TB dihentikan.

Pemisahan kelompok dilakukan secara acak, dan dapat dilihat bahwa karakteristik dasar dari kedua kelompok tidak berbeda bermakna.

Characteristics	Group I	Group II
Number	32	28
Mean age (years) \pm SD	73.41 \pm 6.72	74.46 \pm 7.83
Sex ratio (male/female)	17/15	14/14
Mean weight (kg) \pm SD	56.12 \pm 9.97	54.16 \pm 14.96
Origin		
Iranian	31	26
Non-Iranian	1	2

Tabel 3. Karakteristik Pasien

Hasil dari studi ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar ALT, AST maupun bilirubin pada kelompok yang tidak mendapatkan NAC. Peningkatan tersebut terjadi baik setelah 1 ataupun 2 minggu setelah pemberian obat anti TB. Pada kelompok ini juga terjadi DILI pada sebanyak 12 orang (dari 32 pasien) atau 37,5% sementara pada kelompok yang mendapatkan NAC tidak ada yang mengalami DILI. Selain itu serum AST, ALT serta bilirubin secara rata-rata juga tidak mengalami kenaikan pada kelompok yang mendapatkan NAC.

Laboratory findings	Group I (n=32)	Group II (n=28)
Before treatment		
AST (U/l)	27.47 ± 13.55	27.04 ± 16.24
ALT (U/l)	22.84 ± 14.35	22.50 ± 18.57
Bilirubin total (mg/dl)	0.75 ± 0.39	0.68 ± 0.32
First week after treatment		
AST (U/l)	99.44 ± 150.11*	27.68 ± 13.79
ALT (U/l)	65.78 ± 88.64*	20.96 ± 11.95
Bilirubin total (mg/dl)	1.13 ± 0.91**	0.61 ± 0.29
Second week after treatment		
AST (U/l)	57.22 ± 75.81*	27.32 ± 13.11
ALT (U/l)	58.09 ± 86.18*	21.53 ± 9.56
Bilirubin total (mg/dl)	0.73 ± 0.40	0.58 ± 0.31

*P<0.05.

**P<0.01.

Tabel 4. Hasil penelitian

Selanjutnya dilakukan telaah kritis terhadap studi ini, dengan menggunakan perangkat telaah kritis dari *Central For Evidence Based Medicine University of Oxford*.

1a. R- Was the assignment of patients to treatments <u>randomised</u> ?	
What is best?	Where do I find the information?
Centralised computer randomisation is ideal and often used in multi-centred trials. Smaller trials may use an <i>independent</i> person (e.g, the hospital pharmacy) to "police" the randomization.	The Methods should tell you how patients were allocated to groups and whether or not randomisation was concealed.
This paper: Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input checked="" type="checkbox"/>	
Comment: Tidak dipaparkan secara rinci merode randomisasi pada studi	
1b. R- Were the groups <u>similar</u> at the start of the trial?	
What is best?	Where do I find the information?
If the randomisation process worked (that is, achieved comparable groups) the groups should be similar. The more similar the groups the better it is. There should be some indication of whether differences between groups are statistically significant (ie. p values).	The Results should have a table of "Baseline Characteristics" comparing the randomized groups on a number of variables that could affect the outcome (ie. age, risk factors etc). If not, there may be a description of group similarity in the first paragraphs of the Results section.
This paper: Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>	

2a. A – Aside from the allocated treatment, were groups treated equally?	
What is best?	Where do I find the information?
Apart from the intervention the patients in the different groups should be treated the same, eg., additional treatments or tests.	Look in the Methods section for the follow-up schedule, and permitted additional treatments, etc and in Results for actual use.
This paper: Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>	
2b. A – Were all patients who entered the trial accounted for? – and were they analysed in the groups to which they were randomised?	
What is best?	Where do I find the information?
Losses to follow-up should be minimal – preferably less than 20%. However, if few patients have the outcome of interest, then even small losses to follow-up can bias the results. Patients should also be analysed in the groups to which they were randomised – ‘ <i>intention-to-treat analysis</i> ’.	The Results section should say how many patients were randomised (eg., Baseline Characteristics table) and how many patients were actually included in the analysis. You will need to read the results section to clarify the number and reason for losses to follow-up.
This paper: Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>	
3. M – Were measures <u>objective</u> or were the patients and clinicians kept “ <u>blind</u> ” to which treatment was being received?	
What is best?	Where do I find the information?
It is ideal if the study is ‘double-blinded’ – that is, both patients and investigators are unaware of treatment allocation. If the outcome is <i>objective</i> (eg., death) then blinding is less critical. If the outcome is <i>subjective</i> (eg., symptoms or function) then blinding of the outcome assessor is critical.	First, look in the Methods section to see if there is some mention of masking of treatments, eg., placebos with the same appearance or sham therapy. Second, the Methods section should describe how the outcome was assessed and whether the assessor/s were aware of the patients' treatment.
This paper: Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Unclear <input type="checkbox"/>	
Comment: studi tidak menggunakan placebo, kelompok terapi dan kontrol dapat menyadari tengah mendapat perlakuan yang berbeda	

1. How large was the treatment effect?	
What is the measure?	What does it mean?
<p>Relative Risk (RR) = risk of the outcome in the treatment group / risk of the outcome in the control group.</p> <p>Can't tell</p>	<p>The relative risk tells us how many times more likely it is that an event will occur in the treatment group relative to the control group. An RR of 1 means that there is no difference between the two groups thus, the treatment had no effect. An RR < 1 means that the treatment decreases the risk of the outcome. An RR > 1 means that the treatment increased the risk of the outcome.</p> <p>Since the RR < 1, the treatment decreases the risk of death.</p>
<p>Absolute Risk Reduction (ARR) = risk of the outcome in the control group - risk of the outcome in the treatment group. This is also known as the absolute risk difference.</p> <p>Can't tell</p>	<p>The absolute risk reduction tells us the absolute difference in the rates of events between the two groups and gives an indication of the baseline risk and treatment effect. An ARR of 0 means that there is no difference between the two groups thus, the treatment had no effect.</p>
<p>Relative Risk Reduction (RRR) = absolute risk reduction / risk of the outcome in the control group. An alternative way to calculate the RRR is to subtract the RR from 1 (eg. $RRR = 1 - RR$)</p> <p>Can't tell</p>	<p>The relative risk reduction is the complement of the RR and is probably the most commonly reported measure of treatment effects. It tells us the reduction in the rate of the outcome in the treatment group relative to that in the control group.</p>
<p>Number Needed to Treat (NNT) = inverse of the ARR and is calculated as $1 / ARR$.</p> <p>In our example, the $NNT = 1 / 0.05 = 20$</p>	<p>The number needed to treat represents the number of patients we need to treat with the experimental therapy in order to prevent 1 bad outcome and incorporates the duration of treatment. Clinical significance can be determined to some extent by looking at the NNTs, but also by weighing the NNTs against any harms or adverse effects (NNHs) of therapy.</p> <p>We would need to treat 20 people for 2 years in order to prevent 1 death.</p>
2. How precise was the estimate of the treatment effect?	
Can't tell	

Will the results help me in caring for my patient? (External Validity/Applicability)

The questions that you should ask before you decide to apply the results of the study to your patient are:

- Is my patient so different to those in the study that the results cannot apply? Yes
- Is the treatment feasible in my setting? Yes
- Will the potential benefits of treatment outweigh the potential harms of treatment for my patient?
Yes

KESIMPULAN

Pemberian obat anti TB memerlukan waktu yang relatif lama dan memiliki resiko terjadinya efek samping obat, dengan efek samping yang tersering ialah DILI. Hingga kini belum ada suatu standar dalam mencegah terjadinya DILI pada penggunaan obat anti TB. Hasil dari pencarian yang dilakukan memberikan hasil pada studi yang dilakukan oleh Baniasadi dkk yang menggunakan NAC. Meski hasil yang didapat terlihat menjanjikan, namun masih perlu dicermati lebih lanjut. Jumlah populasi yang relatif kecil, waktu pengamatan yang singkat, tidak dilakukannya *blinding* dalam perlakuan terhadap kedua kelompok, karakteristik pasien yang hanya menggunakan pasien usia lanjut (60 tahun), serta hasil akhir yang tidak dipaparkan rinci (hanya rata-rata) membuat studi ini terkesan hanya sebagai *pilot study* dan memerlukan studi-studi berikutnya dengan menggunakan populasi yang lebih besar, lebih heterogen, serta waktu pengamatan yang lebih lama.