

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit inflamasi autoimun kronis, yang penyebabnya belum diketahui secara jelas. Manifestasi klinis serta perjalanan penyakit LES sangat kompleks dan beragam pada setiap individu.<sup>1</sup> Untuk itu, dibutuhkan suatu perhatian khusus serta upaya yang komprehensif, baik dalam ketepatan penegakan diagnosis LES, terapi hingga pencegahan dan penanganan komplikasinya.<sup>1</sup> Perjalanan dan kondisi penyakit LES dapat bersifat progresif dan secara aktif berubah-ubah, sehingga penegakan diagnosis pada LES sangat berpengaruh pada keberlangsungan hidup pasien, serta berpengaruh juga pada tingkat keberhasilan pengobatan, dan pencegahan risiko kejadian beberapa penyulit yang dapat dicegah.<sup>1</sup>

Infeksi adalah salah satu penyulit atau komplikasi yang sering terjadi pada pasien LES, dan merupakan salah satu penyebab kematian terbanyak pada pasien LES.<sup>2,3</sup> Aktivitas penyakit, penggunaan obat-obatan jenis immunosupresan dalam jangka panjang serta faktor lingkungan adalah faktor-faktor yang memengaruhi kondisi imunitas pasien LES dan kerentanannya terhadap infeksi.<sup>2,3</sup> Infeksi tuberkulosis (TB) merupakan salah satu infeksi yang sering dijumpai pada pasien LES terutama yang tinggal di daerah endemis.<sup>4</sup> Menurut data *World Health Organization* (WHO), Indonesia adalah negara endemis TB peringkat ke-2 tertinggi di dunia, pertumbuhan kasus TB (dengan LES ataupun tanpa LES) di Indonesia pada tahun 2015 hingga 2019 meningkat secara signifikan  $\pm$  69%.<sup>5</sup> Berbagai studi di dunia melaporkan prevalensi TB pada pasien LES lebih tinggi dari populasi umum, dengan hasil yang bervariasi antara 5-60 kali.<sup>4,6,7</sup> Salah satu penelitian pendahuluan dalam payung penelitian kami di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung Indonesia melaporkan 94 orang (11,4 %) dari 813 pasien LES

menjadi TB,<sup>3</sup> dan penelitian tersebut juga melaporkan bahwa Indonesia memiliki insidensi TB pada LES sebesar 48,5/1000 pasien LES yang merupakan insidensi tertinggi diantara negara endemis TB lain.<sup>8</sup> LES dan TB berinteraksi secara kompleks, dan bertimbal balik, hal ini dapat memperburuk kondisi pasien LES bahkan meningkatkan morbiditas dan mortalitas LES.<sup>6</sup> Kondisi tersebut menjadi pertimbangan dalam pemberian terapi pencegahan TB pada kelompok rentan seperti LES, akan tetapi sampai saat ini pemberian terapi untuk pencegahan TB pada LES masih merupakan suatu perdebatan karena hasilnya masih variatif.<sup>7,9</sup>

*Isonicotinic acid hydrazide* atau dikenal sebagai Isoniazid (INH), termasuk sebagai agen anti mikobakteri atau obat anti tuberkulosis (OAT) lini pertama yang digunakan bersama dengan OAT lini pertama lain untuk pengobatan TB dan dapat digunakan sebagai terapi tunggal untuk pencegahan TB.<sup>10,11</sup> Masih sedikit data yang menunjang untuk pemberian OAT pada kelompok-kelompok dengan penyakit komorbiditas, sejauh ini penelitian yang berhubungan dengan OAT baru melibatkan kelompok HIV dan Diabetes Melitus (DM). Sejak ditemukannya sampai saat ini INH masih menjadi obat pilihan yang direkomendasikan WHO untuk terapi pencegahan TB pada pasien laten TB dan kelompok rentan TB seperti pasien dengan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV).<sup>12</sup> Selain melihat keberhasilan penggunaan INH sebagai terapi pencegahan TB pada kelompok HIV, pertimbangan untuk memberikan INH sebagai terapi pencegahan TB pada pasien kelompok LES dikarenakan penggunaan OAT lain contohnya seperti rifampicin yang dapat menginduksi berbagai enzim dalam jalur metabolisme, terutama yang melibatkan sistem sitokrom-P450 mengakibatkan terapi rifampisin dapat menurunkan konsentrasi serum banyak obat, termasuk berbagai kortikosteroid. Hal ini menjadi pertimbangan karena pemberian steroid pada kondisi LES harus dinaikkan 2-3 kalinya.<sup>6</sup>

Seperti dua sisi mata uang, INH selain memiliki efek terapi juga dapat menimbulkan efek samping. Efek samping akibat penggunaan INH dikhawatirkan dapat memperburuk kondisi pasien LES, sehingga pemberian INH pada pasien LES sampai saat ini masih dipertimbangkan. INH dikenal sebagai obat yang dapat

mencetuskan LES (*Drug Induced Lupus Erythematosus* /DILE) dan juga obat yang dapat menimbulkan kerusakan pada organ hati (*Drug Induced Liver Injury*/DILI).<sup>10,13,14</sup> Dalam kebanyakan kasus, kerusakan hati bersifat ringan dan tidak menunjukkan gejala, serta hanya terdeteksi dengan mengukur kadar enzim hati seperti alanin aminotransferase (ALT) dan aspartat aminotransferase (AST). Sekitar 10% – 20% pasien yang mengkonsumsi INH memiliki peningkatan sementara kadar serum alanin aminotransferase (ALT). Sebagian besar pasien dapat beradaptasi dengannya dan kadar ALT serum mereka kembali normal tanpa penghentian obat, sementara beberapa pasien (kurang dari 1% - 3%) mengalami kerusakan hati yang parah dan bahkan gagal hati. Peningkatan ALT dan AST dapat dimulai sejak 1 minggu dan kadang-kadang selambat-lambatnya 9 bulan setelah memulai pengobatan dengan INH.<sup>10,15</sup> Adanya perubahan profil farmakokinetik INH dapat menjadi suatu faktor dari timbulnya efek samping. Hepatotoksisitas atau kerusakan yang terjadi pada hati akibat penggunaan INH (DILI) sering dihubungkan dengan fase metabolisme pada profil farmakokinetik INH. Pemantauan dan pemeriksaan profil farmakokinetik dengan pengukuran kadar obat dalam darah menjadi salah satu strategi untuk mengetahui perjalanan INH dalam tubuh seseorang yang mengkonsumsinya, dimana kadar obat dalam darah bervariasi pada setiap orang, tergantung seberapa cepat tubuh seseorang mengabsorpsi dan mengeliminasi obat tersebut.<sup>11</sup> Pemantauan tersebut berguna untuk melihat variabilitas antar dan intraindividu dalam farmakokinetik INH, yang juga memiliki peran dalam menjelaskan variabilitas respon yang tinggi, seperti adanya paparan obat yang kurang, prevalensi tinggi terjadinya toksisitas karena obat, dan resistensi pada obat.<sup>16</sup> Karakteristik farmakokinetik obat akan berbeda pada setiap pasien dengan kondisi penyakit yang berbeda. Penelitian profil farmakokinetik dalam hal pemantauan kadar INH sebagai upaya penanganan masalah yang ditimbulkan OAT pada kelompok pasien rentan TB lain juga telah banyak dilakukan. Pada penelitian yang membandingkan pasien TB HIV dengan TB non HIV di Afrika Selatan, didapatkan penurunan waktu paruh ( $T_{1/2}$ ) dan area dibawah kurva (AUC) serta peningkatan total bersihan (Cl) pada pasien TB HIV.<sup>17</sup> Hasil pada penelitian lain mengenai farmakokinetik dan

farmakogenetik yang melibatkan pasien HIV menunjukkan tipe asetilator, jenis kelamin, dan jumlah CD4 memengaruhi profil farmakokinetik INH.<sup>18</sup> Dan pada penelitian yang melibatkan pasien TB dengan Diabetes Melitus (DM), didapatkan konsentrasi maksimum INH lebih rendah pada pasien TB dengan DM dibandingkan pasien TB non DM.<sup>19</sup> Namun belum ada data mengenai karakteristik farmakokinetik INH atau OAT lain pada pasien LES, termasuk data penunjang lain yang berkaitan dengan profil farmakokinetik INH pada pasien LES.

Selain dihubungkan dengan perubahan profil farmakokinetik, profil farmakogenetik juga berperan penting dalam kemungkinan terjadinya efek samping hepatotoksisitas yang terjadi akibat penggunaan INH (DILI), yang diduga terkait dengan adanya polimorfisme genetik pasien yang memengaruhi enzim-enzim yang bertanggung jawab dalam proses metabolisme dan ekskresi INH.<sup>10,13</sup> Enzim-enzim tersebut antara lain adalah *N-asetil-transferase2* (*NAT2*) sebagai penentu asetilator, perbedaan status asetilator menggambarkan bagaimana tubuh mengasetilasi metabolit INH, pada asetilator lambat metabolit INH akan lebih banyak berakumulasi dalam tubuh terutama jika ditambah dengan induksi *CYP2E1*, hal ini yang sering dikaitkan dengan timbulnya efek samping atau efek toksik dari INH. Sitokrom P450 2E1 (*CYP2E1*) yang diduga berperan dalam pembentukan metabolit reaktif hepatotoksin dan aktivitasnya digunakan sebagai prediktor hepatotoksisitas, adanya variasi genetik atau polimorfisme dari gen *CYP2E1* diduga berhubungan dengan peningkatan risiko DILI dan perubahan pada gen juga dapat memengaruhi farmakokinetik, sensitivitas. Namun data mengenai keterkaitan *CYP2E1* dengan hepatotoksisitas akibat INH hasilnya masih sangat variatif dan belum jelas. Beberapa penelitian melaporkan risiko DILI lebih tinggi pada pasien yang memiliki alel aktivitas tinggi *CYP2E1*, namun beberapa penelitian lain tidak menemukan hubungan antara keduanya. Perbedaan ini dapat dipengaruhi oleh berbagai hal seperti faktor geografi, etnis, demografi pasien, dan ukuran sampel dalam penelitian.<sup>13</sup> Beberapa studi juga melaporkan peningkatan risiko DILI berhubungan dengan gabungan *CYP2E1* aktivitas tinggi dan genotipe *NAT2* yang lambat.<sup>13,20</sup> Terdapat beberapa polimorfisme genetik *CYP2E1* yang

dianggap berperan dalam variabilitas interindividual, respon obat, interaksi antar obat, dan kerentanan terhadap penyakit.<sup>21-23</sup> Adanya variasi genetik pada lebih dari 1% populasi, ditunjukkan dengan perbedaan nukleotida tunggal atau yang biasa disebut *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) di dalam susunan rangkaian basa DNA. Berdasarkan kajian dari beberapa literatur, terdapat beberapa SNP dari gen *CYP2E1* yang signifikan dengan peningkatan kejadian DILI antara lain adalah SNP rs203190, 3813867 dan rs2515641.<sup>20,24,25</sup> Namun beberapa data mengenai SNP tersebut juga masih ada yang menyebutkan tidak signifikan dengan kejadian DILI, dan karena masih kurangnya data mengenai genetika di Indonesia serta hasilnya dapat bervariasi pada etnis berbeda, maka sebelum merekomendasikan terapi pencegahan INH terutama pada kelompok rentan TB yang lain seperti LES, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai distribusi *CYP2E1* pada pasien LES di Indonesia yang terdiri dari berbagai macam suku dan etnis.

## 1.2 Masalah Penelitian

LES dengan penyulit TB merupakan kondisi yang sering dijumpai terutama pada daerah endemis TB. Hubungan kompleks dan timbal balik antara TB dan LES seringkali memperburuk kondisi pasien LES bahkan meningkatkan morbiditas dan mortalitas LES.<sup>6</sup> INH menjadi obat pilihan yang direkomendasikan WHO untuk terapi pencegahan pada pasien laten TB dalam kelompok rentan TB seperti HIV,<sup>12</sup> namun karena kontroversi penggunaan INH pada kelompok LES, hingga saat ini belum ada pedoman khusus yang merekomendasikan INH untuk terapi pencegahan TB pada kelompok LES. Variabilitas antar dan intraindividu terutama pada pasien LES yang manifestasinya beragam dan melibatkan banyak organ juga memiliki peran dalam menjelaskan variabilitas respon yang tinggi dalam farmakokinetik INH, seperti adanya paparan obat yang kurang, resistensi pada obat, dan prevalensi tinggi terjadinya toksisitas karena obat.<sup>16</sup> Salah satu efek samping akibat penggunaan INH yang dikhawatirkan dapat memperburuk kondisi LES, adalah

hepatotoksisitas.<sup>7,9</sup> Hepatotoksisitas akibat INH dikaitkan dengan proses metabolismenya dan peran beberapa gen yang terkait di dalamnya, contohnya *CYP2E1*, polimorfisme *CYP2E1* berguna untuk memprediksi terjadinya hepatotoksisitas, namun hasilnya masih variatif.<sup>13,20,22,24,26</sup> Dari referensi-referensi sebelumnya terdapat beberapa SNP dari gen *CYP2E1* yang signifikan dengan peningkatan kejadian DILI antara lain adalah rs203190, rs3813867 dan rs251561, namun beberapa referensi lain mematahkan hal tersebut sehingga hasilnya masih bervariasi.<sup>20,24,25</sup> Selain pengaruhnya terhadap metabolisme INH, terdapat beberapa polimorfisme genetik *CYP2E1* yang dianggap berperan dalam variabilitas interindividual, respon obat, interaksi antar obat, dan kerentanan terhadap penyakit. Namun karena masih kurangnya data mengenai profil farmakokinetik INH dan distribusi genetika di Indonesia, khususnya pada pasien LES. Maka diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai profil farmakokinetik INH dan distribusi gen *CYP2E1* sebelum merekomendasikan terapi pencegahan INH terutama pada kelompok LES sebagai kelompok rentan TB, dan sebagai upaya mengoptimalkan pemberian obat serta meminimalisir atau mencegah terjadinya hepatotoksisitas akibat penggunaan INH.

### **1.3 Rumusan Masalah**

Berdasarkan data-data tersebut di atas, dapat dirumuskan masalah sebagai berikut

1. Bagaimana profil farmakokinetik INH pada pasien LES yang menerima terapi INH preventif?
2. Bagaimana proporsi gen *CYP2E1* pada pasien LES yang menerima terapi INH preventif dan mendapat perlakuan pemeriksaan farmakokinetik INH?

#### **1.4 Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui profil farmakokinetik INH pada pasien LES yang menerima terapi INH preventif.
2. Mengetahui proporsi gen *CYP2E1* pada pasien LES yang menerima terapi INH preventif dan mendapat perlakuan pemeriksaan farmakokinetik INH.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Manfaat teoritis  
Secara teoritis, penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai profil farmakokinetik isoniazid dan proporsi gen *CYP2E1* pada satu kelompok pasien LES di Indonesia.
2. Manfaat Praktis
  - Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar pemberian terapi pencegahan TB, khususnya pemberian INH pada pasien LES.
  - Hasil penelitian ini diharapkan dapat diterapkan untuk meningkatkan kualitas dan keamanan pengobatan pencegahan TB pada pasien LES