

# Faktor Risiko Peningkatan Kadar Enzim Alanine Aminotransferase dan Aspartate Aminotransferase pada Human Immunodeficiency Virus Anak dalam Terapi Kombinasi Antiretroviral Lini Pertama

Cempaka Kesumaningtyas, Bambang Soebagyo, Ganung Harsono  
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta

**Latar belakang.** Memiliki harapan hidup yang lebih panjang dan perlunya pengendalian replikasi virus dalam jangka waktu yang lama, anak dengan infeksi HIV dalam terapi kombinasi antiretroviral sangat berisiko terjadi hepatotoksitas imbas obat.

**Tujuan.** Mengetahui angka kejadian peningkatan kadar enzim AST dan ALT serta faktor yang memengaruhi kadar enzim tersebut pada kasus HIV anak dalam terapi kombinasi antiretroviral lini pertama di RS Dr. Moewardi Solo

**Metode.** Penelitian observasional analitik dengan pendekatan potong lintang. Jumlah subyek penelitian 35 anak. Data subyek penelitian diambil dari data rekam medis, dilakukan pengukuran antropometri serta pemeriksaan enzim AST, ALT, dan kadar CD4 pada setiap subyek. Kemudian data dianalisis dengan program SPSS 25.

**Hasil.** Peningkatan kadar enzim AST dan ALT sebesar 22,9% dan 8,6%. Didapatkan hubungan bermakna ( $p=0,004$ ) pada kadar ALT dengan jenis kelamin, tidak didapatkan hubungan terhadap usia, status nutrisi, lama penggunaan antiretroviral, terapi antituberkulosis, terapi kotrimoksazol, status imunodefisiensi, serta kombinasi obat antiretroviral.

**Kesimpulan.** Angka kejadian peningkatan enzim AST dan ALT adalah 22,9% dan 8,6%. Didapatkan hubungan bermakna jenis kelamin dengan kadar ALT, peningkatan kadar ALT yang bermakna terjadi pada jenis kelamin perempuan. Tidak didapatkan hubungan peningkatan enzim AST dan ALT terhadap usia, status nutrisi, lama penggunaan antiretroviral, terapi anti tuberkulosis, terapi kotrimoksazol, status imunodefisiensi, serta kombinasi obat antiretroviral. *Sari Pediatri* 2019;21(4):236-40

**Kata kunci:** alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, HIV anak, terapi lini pertama

## Risk Factor of Elevated Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase Enzymes on HIV-Infected Children in The First-Line Antiretroviral Therapy

Cempaka Kesumaningtyas, Bambang Soebagyo, Ganung Harsono

**Background.** Related to longer life expectancy and the need for long-term control of viral replication in children with HIV infection treated with antiretroviral, they were risk to have cumulative drug-related hepatotoxicity.

**Objectives.** To determine prevalence and factors affect the elevation of AST and ALT enzymes among HIV infected children treated with comb first line antiretroviral at Dr. Moewardi Hospital Surakarta

**Methods.** This cross-sectional analytic observational study was conducted in 35 HIV-infected children in outpatient clinic of Dr. Moewardi hospital Surakarta, from October to December 2018. Medical history and data were taken from medical record, anthropometric measurement was done and level of AST, ALT enzymes and CD4 count blood serum were investigated. The data then analyzed using SPSS 25.

**Results.** The elevation of AST and ALT enzymes was 22.9% and 8.6%, respectively. There was significant relation in gender to ALT level ( $p=0.004$ ) however, there was no association between elevated AST and ALT enzymes with age, nutritional status, duration of antiretroviral, anti tuberculosis, cotrimoxazole, immunodeficiency status and also combination of antiretroviral therapy.

**Conclusions.** The prevalence of elevated AST and ALT enzymes in this population was 22.9% and 8.6%, respectively. There was no significant association between elevated AST and ALT enzymes with age, nutritional status, duration of antiretroviral, anti tuberculosis medication, cotrimoxazole medication, immunodeficiency status and also combination of antiretroviral therapy. While gender had significant correlation ( $p=0,004$ ) to elevated ALT. *Sari Pediatri* 2019;21(4):236-40

**Keywords:** alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, HIV-infected children, First line antiretroviral therapy

---

**Alamat korespondensi:** Cempaka Kesumaningtyas. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Email: [cempakakesumaningtyas86@gmail.com](mailto:cempakakesumaningtyas86@gmail.com)

Pada tahun 2017 dilaporkan sedikitnya 2,1 juta anak berusia di bawah 15 tahun hidup dengan infeksi HIV, terdapat 160.000 kasus infeksi baru dan 120.000 kematian akibat infeksi HIV setiap tahunnya. Penggunaan kombinasi antiretroviral telah berhasil menurunkan angka kematian serta dapat memperbaiki kualitas hidup penderita AIDS.<sup>1</sup> Antiretroviral yang ada pada saat ini berhubungan dengan kejadian berbagai reaksi simpang.<sup>2</sup>

Liver merupakan salah satu sistem organ yang paling sering terpengaruh oleh adanya infeksi HIV dan penggunaan obat antiretroviral.<sup>3,4</sup>

Hepatotoksisitas adalah reaksi simpang yang tersering terjadi pada populasi anak.<sup>5</sup> Prevalensi peningkatan enzim hati penderita HIV anak dalam terapi kombinasi antiretroviral sekitar 16-20%. Angka ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan angka kejadian pada dewasa.<sup>5-7</sup> predisposing to chronic infection which is worsened by younger age at infection. Co-infection increases the risk of HBV replication, hepatotoxicity and liver related deaths from Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Peningkatan enzim alanin aminotransferase (ALT) dan aspartat aminotransferase (AST) didapatkan pada saat awal terapi kombinasi antiretroviral dan diharapkan akan terjadi perbaikan sejalan dengan pemberian antiretroviral. Beberapa studi yang sudah ada menunjukkan adanya perbaikan kadar enzim tersebut dalam jangka waktu 3-6 bulan terapi.<sup>8,9</sup> Pada penelitian lain disebutkan 6-30% anak dengan infeksi HIV yang mendapatkan terapi antiretroviral mengalami efek hepatotoksisitas yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan enzim liver secara signifikan.<sup>7,10</sup> gender, baseline aminotransferase levels, clinical stages and immunologic categories at the initiation of antiretroviral therapy (ART

Belum diketahui secara pasti efek kombinasi antiretroviral pada gangguan fungsi liver, Dengan terbatasnya data mengenai kejadian gangguan liver pada anak kasus HIV. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui angka kejadian peningkatan kadar enzim AST dan ALT serta mencari faktor yang memengaruhi kadar enzim AST dan ALT pada kasus HIV anak dalam terapi kombinasi antiretroviral lini pertama.

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan potong lintang pada pasien

anak dengan infeksi HIV di poli rawat jalan rumah sakit Dr. Moewardi yang mendapatkan antiretroviral lini pertama pada periode Oktober – Desember 2018. Subyek penelitian didapatkan dengan cara *consecutive sampling*. Didapatkan 35 orang yang kemudian dari data rekam medis diambil data identitas, riwayat penyakit serta riwayat pengobatan, dilakukan pengukuran antropometri, dan dilakukan pemeriksaan kadar enzim ALT, AST serta CD4. Kriteria inklusi adalah pasien yang terdiagnosis HIV berusia di bawah 18 tahun yang mengonsumsi kombinasi antiretroviral lini pertama. Kriteria eksklusi adalah pasien yang menolak untuk dilibatkan serta pasien yang tidak memiliki data riwayat lengkap. Peningkatan enzim liver dikarakteristikan dengan peningkatan enzim ALT dan AST > 1,25 kali dari nilai batas atas.<sup>11</sup>

Data penelitian kemudian diolah menggunakan program SPSS 25.0. Karakteristik dasar subjek penelitian (usia, jenis kelamin, status gizi, stadium klinis, lama ARV, riwayat terapi antituberkulosis, riwayat terapi kotrimoksazol, status imunodefisiensi, kombinasi antiretroviral) dideskripsikan dalam bentuk angka dan persentase. Variabel bebas dideskripsikan dalam skala nominal (usia, jenis kelamin, status gizi, stadium klinis, lama ARV, riwayat terapi antituberkulosis, riwayat terapi kotrimoksazol, status imunodefisiensi, kombinasi antiretroviral). Variabel tergantung dinyatakan dalam skala nominal (kadar AST dan ALT). Untuk mengetahui hubungan dari variabel bebas dengan tergantung menggunakan uji *chi square*, dengan menggunakan derajat kepercayaan 95%. Bila nilai  $p < 0,05$  maka hasil perhitungan statistik bermakna. Data dan hasil analisis statistik ditampilkan secara tekstual dan tabel.

## Hasil

Karakteristik sampel dari penelitian ini tertera pada Tabel 1. Dari 35 subyek penelitian 29 orang (82,9%) berusia di atas 5 tahun, jenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan dengan lelaki, yaitu 54,3% dan 45,7%. Didapatkan 85,7% anak memiliki status nutrisi baik, 11,4% kurang, dan 2,9% lainnya lebih. Stadium infeksi 51,4% menunjukkan stadium klinis satu. Pada 60% subyek penelitian telah mengonsumsi antiretroviral selama 1-5 tahun. Didapatkan 74,3% subyek tidak memiliki riwayat terapi obat antituberkulosis serta 74,3% subyek tidak

Tabel 1. Karakteristik dasar subyek penelitian

Variabel	Hasil (n=35)
Usia (% , tahun)	
≤5	6 (17,1)
>5	29 (82,9)
Jenis kelamin (%)	
Laki-laki	16 (45,7)
Perempuan	19 (54,3)
Status gizi (%)	
Kurang	4 (11,4)
Baik	30 (85,7)
Lebih	1 (2,9)
Stadium klinis (%)	
Stadium 1	18 (51,4)
Stadium 2	10 (28,6)
Stadium 3	7 (20,0)
Lama ARV (% , tahun)	
0-1	3 (8,6)
>1-5	21 (60,0)
>5	11 (31,4)
OAT (%)	
Tidak	26 (74,3)
Ya	9 (25,7)
Kotrimoksazol (%)	
Tidak	26 (74,3)
Ya	9 (25,7)
AST (%)	
Meningkat	8 (22,9)
Normal	27 (77,1)
ALT (%)	
Meningkat	3 (8,6)
Normal	32 (91,4)
Imunodefisiensi (%)	
Tidak ada	24 (68,6)
Ringan	4 (11,4)
Berat	7 (20,0)
FDC (%)	
AZT/3TC/NVP	19 (54,3)
AZT/3TC/EFV	5 (14,3)
TDF/3TC/NVP	3 (8,6)
TDF/3TC/EFV	8 (22,9)

memiliki riwayat terapi kotrimoksazol. Pada 68% dari seluruh subyek penelitian tanpa status imunodefisiensi. Didapatkan peningkatan kadar enzim AST pada 8 (22,9%) orang dan peningkatan ALT pada 3 (8,6%).

Pada Tabel 2 menunjukkan profil kadar AST dan ALT berdasarkan pada usia, jenis kelamin, status nutrisi,

stadium klinis, lama terapi antiretroviral, stadium klinis, derajat imunodefisiensi, jenis antiretroviral, riwayat terapi kotrimoksazol, riwayat terapi antituberkulosis serta kombinasi jenis antiretroviral. Terdapat hubungan yang bermakna dengan nilai  $p < 0,05$  pada kadar ALT dengan jenis kelamin. Kadar AST dan ALT tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan faktor lainnya.

## Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan peningkatan kadar AST dan ALT sebanyak 8 (22,9%) dan 3 (8,6%) orang. Hasil ini tidak berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Tadesse<sup>12</sup> tahun 2018 di Etiopia. Tadesse, dalam penelitiannya melibatkan 784 anak berusia di bawah 18 tahun dalam terapi antiretroviral, melaporkan peningkatan enzim AST dan ALT sebesar 25,1% dan 11,8%. Tidak berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Siska tahun 2017 yang melaporkan 14% pasien HIV anak dengan gangguan fungsi hati ringan.<sup>13</sup>

Pada populasi anak penelitian Tadesse dkk<sup>14</sup> didapatkan faktor-faktor berkaitan dengan abnormalitas enzim liver, seperti usia yang muda, jangka waktu penggunaan antiretroviral yang pendek, penggunaan regimen antiretroviral nevirapine serta *viral load* yang tinggi. Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna pada kadar ALT dengan jenis kelamin. Kami mendapatkan peningkatan kadar ALT lebih sering terjadi pada anak dengan jenis kelamin perempuan. Pada penelitian terdahulu, pada populasi anak sehat telah diketahui nilai normal ALT dan AST anak lelaki lebih tinggi dibanding perempuan. Hal tersebut belum diketahui penyebab yang pasti. Namun begitu, hal ini masih dikaitkan dengan perbedaan massa otot dan hormon seks antara anak perempuan dan lelaki.<sup>15,16</sup> Diperlukan penelitian yang lebih lanjut untuk mencari hubungan peningkatan kadar ALT dengan jenis kelamin.

Sementara untuk faktor lain, seperti usia, status gizi, stadium klinis, lama terapi antiretroviral, stadium klinis, derajat imunodefisiensi, jenis antiretroviral, terapi kotrimoksazol, terapi anti tuberkulosis serta kombinasi jenis antiretroviral tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap terjadinya peningkatan baik kadar enzim ALT ataupun AST pada kasus HIV anak yang mengonsumsi kombinasi obat

Tabel 2. Faktor yang berhubungan dengan peningkatan AST dan ALT

Variabel	ALT		p	AST		p
	Meningkat (n=8)	Normal (n=27)		Meningkat (n=3)	Normal (n=32)	
Usia (% , tahun)			0,602			1,000
≤5	2 (25,0)	4 (14,8)		0 (0,0)	6 (18,8)	
>5	6 (75,0)	23 (85,2)		3 (100,0)	26 (81,3)	
Jenis kelamin (%)			0,004			0,234
Laki-laki	0 (0,0)	16 (59,3)		0 (0,0)	16 (50,0)	
Perempuan	8 (100,0)	11 (40,7)		3(100,0)	16 (50,0)	
Status gizi (%)			0,349			0,447
Kurang	2 (25,0)	2 (7,4)		1 (33,3)	3 (9,4)	
Baik	6 (75,0)	24 (88,9)		2 (66,7)	28 (87,5)	
Lebih	0 (0,0)	1 (3,7)		0 (0,0)	1 (3,1)	
Stadium klinis (%)			0,667			0,769
Stadium 1	3 (37,5)	15 (55,6)		1 (33,3)	17 (53,1)	
Stadium 2	3 (37,5)	7 (25,9)		1 (33,3)	9 (28,1)	
Stadium 3	2 (25,0)	5 (18,5)		1 (33,3)	6 (18,8)	
Lama ARV (% , tahun)			0,600			0,857
0-1	0 (0,0)	3 (11,1)		0 (0,0)	3 (9,4)	
>1-5	5 (62,5)	16 (59,3)		2 (66,7)	19 (59,4)	
>5	3 (37,5)	8 (29,6)		1 (33,3)	10 (31,3)	
OAT (%)			1,000			1,000
Tidak	6 (75,0)	20 (74,1)		2 (66,7)	24 (75,0)	
Ya	2 (25,0)	7 (25,9)		1 (33,3)	8 (25,0)	
Kotrimoksazol (%)			0,385			1,000
Tidak	5 (62,5)	21 (77,8)		2 (66,7)	24 (75,0)	
Ya	3 (37,5)	6 (22,2)		1 (33,3)	8 (25,0)	
Imunodefisiensi (%)			0,243			0,716
Tidak ada	5 (62,5)	19 (70,4)		2 (66,7)	22 (68,8)	
Ringan	0 (0,0)	4 (14,8)		0 (0,0)	4 (12,5)	
Berat	3 (37,5)	4 (14,8)		1 (33,3)	6 (18,8)	
FDC (%)			0,147			0,356
AZT/3TC/NVP	5 (62,5)	14 (51,9)		1 (33,3)	18 (56,3)	
AZT/3TC/EFV	0 (0,0)	5 (18,5)		0 (0,0)	5 (15,6)	
TDF/3TC/NVP	2 (25,0)	1 (3,7)		1 (33,3)	2 (6,3)	
TDF/3TC/EFV	1 (12,5)	7 (25,9)		1 (33,3)	7 (21,9)	

antiretroviral lini pertama. Hasil penelitian ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Siska dkk.<sup>13</sup> Penelitian Siska melaporkan faktor-faktor tersebut juga tidak berhubungan secara bermakna dengan peningkatan enzim liver pada penderita HIV anak yang mengonsumsi kombinasi antiretroviral.<sup>2,13</sup>

Penelitian Sapulete dkk<sup>17</sup> yang melibatkan 49 pasien anak dengan infeksi HIV melaporkan peningkatan 3,5 kali dari nilai batas atas normal kadar AST dan ALT pada awal terapi, yang kemudian nilainya membaik

setelah 6 bulan terapi antiretroviral. Pada penelitian Ajulo dkk<sup>8</sup> dilaporkan hubungan yang bermakna pada terapi antiretroviral dengan dengan perbaikan kadar ALT dan AST pada anak berusia 0-5 tahun.

Keterbatasan penelitian ini adalah dilakukan pada satu pusat pelayanan kesehatan dengan jumlah subyek yang terbatas, tidak diketahui kadar enzim AST dan ALT awal sebelum dimulainya terapi antiretroviral, tidak dilakukan pemeriksaan kadar *viral load* serta tidak dilakukan pemeriksaan ko-infeksi hepatitis B

dan C pada subyek penelitian sebagai faktor penyebab gangguan fungsi liver.

## Kesimpulan

Pada anak kasus HIV yang mengonsumsi kombinasi antiretroviral lini pertama didapatkan peningkatan AST dan ALT di atas level normal sebanyak 8 (22,9%) dan 3 (8,6%) orang. Faktor yang memiliki hubungan bermakna terhadap peningkatan kadar ALT adalah jenis kelamin, sedangkan faktor lain, seperti usia, status gizi, lama penggunaan antiretroviral, penggunaan anti tuberkulosis, penggunaan kotrimoksazol, derajat imunodefisiensi serta jenis kombinasi antiretroviral tidak berhubungan dengan peningkatan kadar ALT dan AST.

## Daftar pustaka

1. UNAIDS. Programme on HIV/AIDS. 2017;1–248. Diakses tanggal 21 Desember 2019. Didapat dari: [www.unaids.org/files/media\\_asset/20170720\\_Data\\_book\\_2017\\_en](http://www.unaids.org/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en).
2. Abdela J, Assefa A, Shamele S. Prevalence of adverse drug reactions among pediatric patients on antiretroviral therapy in selected hospitals in Eastern Ethiopia: 8-Year Retrospective Cross-Sectional Study. *J Int Assoc Prov AIDS Care* 2019;18:1-7.
3. Núñez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010;52:1143-55.
4. Núñez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management. *Drug Safety* 2005;28:53-66.
5. Davidson UN, Chidiebele NI, Josephine dkk. The prevalence liver function and immunologic status of children with HIV and hepatitis B virus coinfection in Enugu, Nigeria. *Afr J Infect Dis* 2016;10:61-8.
6. Shah I. Adverse effects of antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *J Trop Pediatr* 2006;52:244-8.
7. Gil ACM, Lorenzetti R, Mendes GB, dkk. Hepatotoxicity in HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina* 2007;125:205–9.
8. Ajulo MO, Omole MK, Moody JO, dkk. Liver aminotransferases in under-five HIV-positive children on HAART. *Afr J Med Sci* 2015;44:197-204.
9. Aupibul L, Bunupuradah T, Sophan S, dkk. Prevalence and incidence of liver dysfunction and assessment of biomarkers of liver disease in HIV-Infected Asian Children. *Pediatric Infect Dis J* 2015;34:e153-8.
10. Lin Tun W. Antiretroviral-therapy-related Hepatotoxicity in HIV-infected Children in Integrated HIV-care Clinic, Mandalay Children's Hospital, Myanmar; 2016.
11. DAIDS. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events division of aids table for grading the severity of adult and pediatric adverse events. Diakses pada 21 Desember 2019. Didapat dari: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf>.
12. Tadesse B, Foster B, Kabeta A, dkk. Hepatic and renal toxicity and associated factors among HIV-infected children on antiretroviral therapy: a prospective cohort study. *HIV Medicine* 2019;20:147-56.
13. Siska L, Suardi AU, Alam A. Hepatotoksisitas pada anak penderita Human Immunodeficiency Virus di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung. *Sari Pediatri* 2018;19:214.
14. Tadesse BT, Foster BA, Kabeta A, dkk. Hepatic and renal toxicity and associated factors among HIV-infected children on antiretroviral therapy: a prospective cohort study. *HIV Medicine* 2019;20:147-56.
15. Bilal M, Tariq A, Khan S, Quratulain, Tariq A, Shahid MF, dkk. Influence of gender, BMI, and ethnicity on serum ALT levels of healthy students of a medical school. *J Ayub Med Coll Abbottabad : JAMC* 2011;23:70-2.
16. Poustchi H, George J, Esmaili S, Esna-Ashari F, Ardalan G, Sepanlou SG, dkk. Gender differences in healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels in adolescence. *PLoS ONE* 2011;6:1-7.
17. Sapulete EJJ, Sanjaya Putra IGN, Kumara Wati KD, dkk. Liver function in children with human immunodeficiency virus infection before and after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Paediatrica Indones* 2018;58:159-64.