

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium tuberculosis* berbentuk batang dan tidak berkapsul. Bakteri ini berukuran lebar 0,3-0,6 μm dan panjang 1-4 μm . Penyusun utama dinding sel bakteri ini adalah asam mikolat, lilin kompleks, trehalosa dimikolat, dan *mycobacterial sulfolipid* (Aditama, 2006). Tuberkulosis paru ditularkan melalui inhalasi *droplet* yang mengandung basil tuberkel dari seorang pasien terinfeksi. Gumpalan basil tuberkel yang terinhalasi tersebut masuk ke dalam ruang alveolus, kemudian membangkitkan reaksi dari leukosit polimorfonuklear. Leukosit tersebut memfagosit bakteri, namun tidak menghancurkannya, dan dalam beberapa hari akan digantikan oleh makrofag (Price, 2006).

Sel strain tuberkulosis paru mampu masuk ke dalam makrofag. Di dalam makrofag, bakteri ini memanipulasi endosom dengan cara mengubah pH dan menghentikan pematangan endosom. Dengan berubahnya pH maka pembentukan fagolisosom yang efektif akan terganggu, sehingga bakteri ini dapat berproliferasi tidak terkendali (Kumar, 2007).

Basil tuberkel yang telah hidup dan berkembang biak dalam sitoplasma makrofag dapat menyebar ke bagian tubuh yang lain. Sedangkan kuman yang tetap berada di jaringan paru, akan membentuk fokus primer yang disebut fokus *ghon* (Amin dan Bahar, 2006).

Klasifikasi tuberkulosis menurut tipe pasiennya adalah sebagai berikut :

1. Kasus baru adalah pasien yang belum pernah mendapat pengobatan dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan.
2. Kasus kambuh (relaps) adalah pasien tuberkulosis yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan tuberkulosis dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, kemudian kembali lagi berobat dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif atau biakan positif. Bila BTA negatif atau biakan negatif tetapi gambaran radiologik dicurigai lesi aktif / perburukan dan terdapat gejala klinis maka harus dipikirkan beberapa kemungkinan :
 - a. Infeksi non TB (pneumonia, bronkiektasis, dll) Dalam hal ini berikan dahulu antibiotik selama 2 minggu, kemudian dievaluasi.
 - b. Infeksi jamur
 - c. Tuberkulosis paru kambuh
3. Kasus *defaulted* atau *drop out* adalah pasien yang tidak mengambil obat 2 bulan berturut-turut atau lebih sebelum masa pengobatannya selesai.
4. Kasus gagal
 - a. Pasien BTA positif yang masih tetap positif atau kembali menjadi positif pada akhir bulan ke-5 (satu bulan sebelum akhir pengobatan).

- b. Pasien dengan hasil BTA negatif gambaran radiologik positif menjadi BTA positif pada akhir bulan ke-2 pengobatan.
5. Kasus kronik / persisten adalah pasien dengan hasil pemeriksaan BTA masih positif setelah selesai pengobatan ulang kategori 2 dengan pengawasan yang baik.

Catatan:

- a. Kasus pindahan (*transfer in*) adalah pasien yang sedang mendapatkan pengobatan di suatu kabupaten dan kemudian pindah berobat ke kabupaten lain. Pasien pindahan tersebut harus membawa surat rujukan / pindah.
- b. Kasus Bekas TB:
 - Hasil pemeriksaan BTA negatif (biakan juga negatif bila ada) dan gambaran radiologik paru menunjukkan lesi TB yang tidak aktif, atau foto serial menunjukkan gambaran yang menetap. Riwayat pengobatan OAT adekuat akan lebih mendukung.
 - Pada kasus dengan gambaran radiologik meragukan dan telah mendapat pengobatan OAT 2 bulan serta pada foto toraks ulang tidak ada perubahan gambaran radiologik (PDPI, 2002).

B. Pengobatan Tuberkulosis

Pengobatan tuberkulosis paru terdiri dari 2 fase, yaitu fase intensif (2-3 bulan) dan fase lanjutan (4-7 bulan). Obat utama (lini 1) yang diberikan dalam pengobatan tuberkulosis paru adalah isoniazid (H), rifampisin (R),

pirazinamid (Z), etambutol (E), dan streptomisin (S). sedangkan obat tambahan (lini 2) yang diberikan antara lain kuinolon, kanamicin, dan amikasin (Amin dan Bahar, 2006).

Pengobatan tuberkulosis paru dibagi menjadi :

1. Tuberkulosis kasus baru diberikan terapi 2.RHZE/4RH atau 2RHZE/6HE atau 2RHZE/4R3H3.

Panduan pengobatan tersebut dianjurkan untuk :

- a. Tuberkulosis kasus baru dengan BTA (+)
 - b. Tuberkulosis kasus baru dengan BTA (-) dan gambaran radiologi lesi luas.
2. Tuberkulosis paru kasus baru, BTA negative, gambaran radiologi lesi minimal diberikan terapi 2RHZE/4RH atau 6RHE atau 2RHZE/4R3H3.
 3. Tuberkulosis paru kasus kambuh diberikan terapi 2RHZES/1RHZE jika belum dilakukan uji resistensi. Bila tidak ada uji resistensi dapat diberikan 5RHE.
 4. Tuberkulosis paru kasus gagal pengobatan diberikan terapi lini 2 sebelum ada uji resistensi. Bila tidak ada uji resistensi dapat diberikan 5RHE.
 5. Tuberkulosis paru kasus putus berobat

Pengobatan akan dimulai kembali sesuai dengan kriteria sebagai berikut :

- a. Berobat 4 bulan :

- 1) Jika BTA negatif, klinis dan radiologi tidak aktif, maka pengobatan dihentikan

- 2) Jika BTA negative, klinis dan radiologi aktif, maka pengobatan dimulai dari awal dengan paduan obat yang lebih kuat dan jangka lebih lama
- 3) Jika BTA positif, maka pengobatan dimulai dari awal dengan paduan obat yang lebih kuat dan jangka waktu lebih lama

b. Berobat 4 bulan

- 1) Jika BTA positif, maka pengobatan dimulai dari awal dengan paduan obat yang lebih kuat dan jangka lebih lama
- 2) Jika BTA negatif, maka gambaran foto toraks positif : pengobatan diteruskan

6. Tuberkulosis paru kasus kronik diberikan RHZES apabila belum ada uji resistensi. Jika telah dilakukan uji resistensi, maka diberikan obat sesuai dengan uji resistensi ditambah dengan obat lini 2, minimal 18 bulan. Jika tidak mampu dapat diberikan INH seumur hidup (Aditama, 2006).

C. Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

1. Isoniazid

Isoniazid merupakan obat utama pada kemoterapi tuberkulosis paru. Semua pasien dengan penyakit yang disebabkan infeksi galur basil tuberkulosis harus diberi obat ini jika mereka dapat menoleransinya (Gilman, 2008). Isoniazid secara *in vitro* bersifat tuberkulostatik dan tuberkulosid. Efeknya menghambat pembelahan bakteri, terutama untuk bakteri yang sedang aktif membelah. Mekanisme kerja isoniazid belum

diketahui secara pasti, namun ada pendapat bahwa isoniazid bekerja dengan menghambat biosintesis asam mikolat, yaitu unsur penting penyusun dinding sel bakteri. Isoniazid menghilangkan sifat tahan asam dari bakteri dan menurunkan kadar lemak terekstraksi methanol yang dihasilkan oleh bakteri (Istiantoro dan Setiabudy, 2007).

Isoniazid segera diabsorpsi dari saluran pencernaan. Konsentrasi puncak plasma dicapai dalam 1-2 jam dengan pemberian dosis biasa yaitu 5 mg/kg/hari (Jawetz, 2004). Isoniazid mudah berdifusi ke seluruh cairan di sel tubuh. Konsentrasi terbesar obat ini adalah di dalam pleura dan ascites. Mula-mula konsentrasi isoniazid lebih tinggi dalam plasma dan jaringan otot daripada di jaringan yang terinfeksi, namun jaringan yang terinfeksi mampu menahan obat ini lebih lama dalam jumlah yang dibutuhkan untuk bakteristatis. Sebagian besar metabolit isoniazid diekskresi dalam urin dalam waktu 24 jam (Gilman, 2008).

Efek samping isoniazid bergantung pada lama dan dosis pemberian. Reaksi alergi terhadap isoniazid yang sering terjadi adalah demam dan kulit kemerahan. Sedangkan efek toksik yang paling sering terjadi pada sistem saraf pusat dan perifer berkaitan dengan defisiensi piridoksin. Isoniazid juga berkaitan dengan hepatotoksik. Pada pasien diketahui dapat menyebabkan uji fungsi hepar abnormal, penyakit kuning, dan nekrosis multilobular (Jawetz, 2004).

2. Rifampisin

Rifampisin secara *in vitro* menghambat pertumbuhan *mycobacterium tuberculosis*. Mekanisme kerja rifampisin adalah menghambat *DNA-dependent RNA polymerase* dari bakteri. Sama halnya seperti isoniazid, rifampisin aktif pada bakteri yang sedang aktif membelah (Istiantoro dan Setiabudy, 2007). Bila rifampisin diberikan bersama dengan isoniazid, rifampisin bersifat bakterisidal dan mensterilisasi jaringan yang terinfeksi, rongga, dan sputum (Jawetz, 2004).

Rifampisin diabsorpsi baik dengan pemberian oral dan diekskresikan melalui hepar ke dalam empedu selanjutnya obat ini akan mengalami sirkulasi enterohepatik (Jawetz, 2004). Selama sirkulasi tersebut, rifampisin mengalami deasetilasi secara progresif, sehingga setelah 6 jam hampir semua antibiotik di empedu ditemukan dalam bentuk terdeasetilasi. Ekskresi terbesar obat ini adalah melalui feses, yaitu sebesar 60% (Gilman, 2008).

Efek samping rifampisin yang sering terjadi adalah ruam kulit, demam, mual, muntah, dan ikterus. Hepatitis jarang terjadi pada pasien dengan fungsi hepar normal. Pada pasien dengan penyakit hepar kronik dan alkoholisme, risiko terkena ikterus meningkat. Efek samping yang berhubungan dengan sistem saraf antara lain rasa lelah, mengantuk, sakit kepala, binging, sukar berkonsentrasi, sakit pada tangan dan kaki, dan kelemahan otot. Selain itu terdapat efek samping lain yang kaitannya

dengan reaksi hipersensitifitas diantaranya demam, pruritus, urtikaria, dan eosinofilia (Istiantoro dan Setiabudy, 2007).

3. Etambutol

Etambutol menekan pertumbuhan kuman yang telah resisten terhadap isoniazid dan streptomisin. Mekanisme kerja etambutol adalah menghambat pembentukan metabolit sel yang menyebabkan kematian sel (Istiantoro dan Setiabudy, 2007).

Sekitar 75-80 % dosis etambutol yang diberikan secara oral diserap dengan baik di saluran gastrointestinal. Kadar maksimum dalam plasma dicapai dalam waktu 2-4 jam setelah obat diminum, sedangkan waktu paruh etambutol adalah 3-4 jam. Tiga perempat dosis etambutol akan diekskresi dalam urin dengan bentuk yang utuh dalam waktu 24 jam (Gilman, 2008).

Penurunan ketajaman penglihatan, neuritis optic, dan rusaknya retina merupakan efek samping yang sering terjadi pada pemakaian etambutol. Oleh karena itu, pada pasien yang mendapat terapi etambutol selama beberapa bulan, perlu dilakukan tes tajam penglihatan secara berkala. Efek tersebut bisa membaik jika pemakaian obat dihentikan (Jawetz, 2004).

4. Pirazinamid

Pirazinamid memiliki efek bakteriostatik dengan mekanisme hidrolisis oleh enzim pirazinamidase menjadi asam pirazinoat. Efek tuberkulostatik pirazinamid hanya bekerja efektif pada media yang asam (Istiantoro dan Setiabudy, 2007).

Pirazinamid diabsorpsi dengan baik di saluran gastrointestinal dan didistribusikan ke seluruh tubuh. Obat ini menembus cairan serebrospinal dengan baik. Waktu paruh pirazinamid pada orang dengan ginjal normal adalah 9-10 jam. Obat ini diekskresi terutama melalui glomerulus ginjal. Efek samping yang paling sering terjadi pada pemberian pirazinamid adalah cedera hepar. Pada pemberian oral 40-50 mg/kg, sekitar 15 % pasien akan menunjukkan tanda-tanda cedera hepar. Efek lain dari pirazinamid adalah terhambatnya ekskresi garam urat, pirai, mual, muntah, anoreksia, disuria, lesu, dan demam (Gilman, 2008).

5. Streptomisin

Secara *in vitro* streptomisin bersifat bakteriostatik dan bakterisid terhadap kuman tuberkulosis. Sedangkan secara *in vivo*, streptomisin berfungsi sebagai supresi. Hal ini dibuktikan dengan adanya mikroorganisme yang hidup dalam abses dan kelenjar limfe regional serta hilangnya efek obat setelah beberapa bulan pengobatan (Istiantoro dan Setiabudy, 2007).

Karena telah tersedia obat lain yang lebih efektif, maka streptomisin jarang digunakan untuk terapi tuberkulosis. Streptomisin dikombinasikan dengan obat lain pada pengobatan bentuk-bentuk tuberkulosis yang telah menyebar atau meningitis. Efek samping yang ditimbulkan karena pemakaian streptomisin antara lain ruam, gangguan fungsi pendengaran, dan gangguan fungsi vestibular pada saraf cranial kedelapan (Gilman, 2008).

D. Anatomi dan Fisiologi Hepar

Hepar merupakan organ terbesar dalam tubuh dengan berat rata-rata 1,5 kg pada orang dewasa. Unit fungsional dasar hepar adalah lobulus, yang berbentuk silindris. Lobulus terbentuk dari banyak lempeng sel hepar. Hepar mengandung 50.000 sampai 100.000 lobulus, dimana setiap lobulus dipisahkan oleh septum fibrosa. Lobulus terbentuk mengelilingi vena sentralis, yang mengalirkan darah ke vena hepatica kemudian ke vena cava (Guyton, 2007).

Tiap-tiap sel hepar berdekatan dengan beberapa kanalikuli biliaris yang akan bermuara pada duktus biliaris. Kanalikuli biliaris merupakan saluran dimana empedu yang dihasilkan hepatosit diekskresikan. Beberapa duktus biliaris akan bergabung melalui duktus interlobulus untuk membentuk duktus hepaticus kanan dan kiri. Selanjutnya, kedua duktus hepaticus tersebut bergabung diluar hepar membentuk duktus hepaticus komunis. Duktus hepaticus komunis bergabung dengan duktus sistikus menjadi duktus

koledokus yang akan bermuara di duodenum. Duktus sistikus bermuara dalam kantung empedu (Ganong, 2003).

Hati adalah organ metabolik terbesar dan terpenting di tubuh. Organ ini penting bagi sistem pencernaan untuk sekresi garam empedu. Setiap hari hepar mengekskresi empedu sebanyak satu liter ke dalam usus halus. Selain itu, hepar juga menyimpan hasil metabolisme monosakarida dalam bentuk glikogen. Proses ini disebut dengan glikogenesis. Glikogen yang telah tersimpan dalam hepar, akan diubah menjadi glukosa dan disuplai ke dalam darah secara konstan untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Proses ini disebut glikogenolisis. Fungsi hepar yang lain adalah sebagai tempat metabolisme protein dan lemak. Hepar menghasilkan protein plasma berupa albumin, protrombin, fibrinogen dan faktor pembekuan lain. Fungsi hepar dalam metabolisme lemak adalah sebagai penghasil lipoprotein, kolesterol, fosfolipid, dan asam asetoasetat (Amirudin, 2006).

Selain fungsi metabolisme lemak dan protein, hepar juga merupakan tempat metabolisme obat. Dalam empedu yang dihasilkan hepatosit, terdapat enzim yang berguna dalam metabolisme obat. Beberapa obat bersifat larut lemak dan dipengaruhi oleh garam empedu dalam usus (Fox, 2006).

Untuk mengetahui fungsi normal hepar dapat dilakukan beberapa tes, antara lain adalah :

1. Bilirubin total digunakan untuk menilai ikterus.
2. Bilirubin tak terkonjugasi digunakan untuk menilai hemolisis.
3. Alkalin fosfatase digunakan untuk mendiagnosis kolestasis dan penyakit infiltratif.
4. *Serum Glutamic Oxaloacetat Transaminase (SGOT)* atau *Aminotransferase Aspartat (AST)* digunakan untuk mengetahui gangguan hepatoseluler.
5. *Serum Glutamic Pyruvic Transferase (SGPT)* atau *Aminotransferase Alanin (ALT)* dibandingkan dengan hasil SGOT untuk menilai fungsi hepar.
6. Albumin digunakan untuk menilai tingkat jejas hepar.
7. Gamma globulin untuk mengetahui hepatitis autoimun, atau kenaikan yang khas terjadi pada pasien sirosis.
8. Antimitokondrial antibodi digunakan untuk diagnosis utama sirosis biliaris (Mehta, 2010).

E. Transaminase

1. Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)

Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT), atau sering disebut *Aminotransferase Alanin (ALT)* merupakan enzim yang ditemukan dalam hepar pada kasus peradangan hepar. Selain itu SGPT juga ditemukan dalam jumlah sedikit di jantung, ginjal, dan otot rangka. Pada penentuan diagnosis, hasil SGPT sering dibandingkan dengan hasil SGOT. Kadar normal SGPT

pada orang dewasa adalah sebesar 5-19 U/L pada laki-laki dan 5-23 U/L pada perempuan (Depkes, 2008).

2. *Serum Glutamic Oxaloacetat Transaminase (SGOT)*

Serum Glutamic Oxaloacetat Transaminase (SGOT) atau *Aminotransferase Aspartat (AST)* dapat ditemukan dalam jumlah besar di dalam jantung. Jika terjadi serangan infark miokard kadarnya akan naik dalam waktu 24 jam, kemudian akan turun secara bertahap dalam waktu 4-6 hari jika tidak terjadi infark susulan. Dalam kadar sedang, SGOT juga dapat ditemukan dalam ginjal, otot rangka, dan pancreas. Nilai normal SGOT adalah sebesar 5-17 U/L pada laki-laki dan 5-15 U/L pada perempuan (Depkes, 2008).

F. Hepatotoksik

Hepatotoksik didefinisikan sebagai tanggapan berbahaya atau yang tidak diinginkan untuk obat yang terjadi pada dosis biasanya digunakan untuk profilaksis, diagnosis, atau terapi penyakit. Kejadian hepatotoksisitas ini terhitung jarang, yaitu 1 tiap 10.000 penduduk. Namun demikian, bila tidak terdeteksi secara dini, angka tersebut akan meningkat. Tidak ada pengobatan tertentu yang efektif untuk hepatotoksik kecuali menghentikan pengobatan. Berdasarkan konferensi FDA (Food and Drug Association) tahun 2001, kenaikan transaminase lebih dari 3 kali nilai normal dan kenaikan bilirubin lebih dari 2 kali nilai normal, dapat menjadi acuan adanya abnormalitas fungsi hepar terkait hepatotoksik. Gejala dan tanda hepatotoksik yang

mendukung temuan laboratorium antara lain kelelahan, anoreksia, mual, urin yang berwarna lebih gelap, dan rasa ketidaknyamanan pada perut kuadran kanan atas (Navarro, 2006).

Faktor risiko terjadinya hepatotoksik antara lain :

1. Ras: beberapa obat tampaknya memiliki toksisitas yang berbeda berdasarkan ras/suku bangsa. Tingkat metabolisme berada di bawah kendali sitokrom P-450 dan dapat bervariasi antar individu
2. Umur: pada orang tua risikonya lebih tinggi karena turunnya fungsi hepar dan aliran darah ke hepar, serta interaksi antar obat yang satu dengan yang lain
3. Jenis kelamin: dengan sebab belum diketahui, hepatotoksik lebih sering ditemukan pada wanita daripada pria
4. Alkohol: alkohol menyebabkan seseorang rentan terhadap hepatotoksik karena penipisan *glutathione* yang bersifat hepatoprotektif
5. Penyakit hepar: penyakit kronik hepar meningkatkan risiko terjadinya hepatotoksik
6. Factor komorbiditas: misalnya pada penyakit AIDS penyimpanan *glutathione* sedikit
7. Sifat obat: obat dengan sifat *long-acting* lebih berisiko menyebabkan hepatotoksik daripada obat yang bersifat *short-acting* (Mehta, 2010).

Mekanisme hepatotoksik imbas obat tidak bisa ditinjau hanya dari satu sisi.

Terdapat beberapa mekanisme penyebab hepatotoksik, yaitu sebagai berikut:

1. Ikatan kovalen antara enzim P-450 dan obat dikenali oleh sistem imun sebagai antigen, sehingga timbul reaksi imun berupa pengaktifan sel T sitolitik. Akibat reaksi tersebut terjadilah kematian sel.
2. Karena ikatan kovalen obat dengan protein intraseluler, kadar ATP akan turun dan menyebabkan gangguan pada aktin. Kerusakan pada fibrin aktin mengakibatkan membrane sel rupture.
3. Metabolit obat yang toksik akan merusak epitel saluran empedu, sehingga pengeluaran empedu terganggu.
4. Produksi energy beta-oksidasi dan penghambatan sintesis *nicotamide adenine dinukleotide* serta *flavin adenine dinukleotide* menyebabkan penurunan produksi ATP. Penurunan ATP tersebut dapat mengganggu fungsi mitokondrial.
5. Obat yang mempengaruhi transport protein pada kanalikuli dapat menyebabkan terganggunya aliran empedu (Navarro, 2006).

Hepatotoksik akibat pemberian Obat Anti Tuberkulosis (OAT) terjadi melalui berbagai mekanisme. Di dalam hepar, isoniazid diasetilasi menjadi *acetylisoniazid*, kemudian dihidrolisis menjadi *acetylhydrazine* dan dihidrolisis kembali membentuk *hydrazine*. Diketahui bahwa *hydrazine* merupakan metabolit toksik isoniazid yang mempunyai efek merusak sel hepar. *Hydrazine* mengaktivasi sitokrom P450 sehingga terbentuk ikatan

kovalen enzim-obat. Ikatan ini dikenal sebagai antigen oleh sel T sitolitik dan berakibat kematian sel (Tostmann dkk., 2007).

Mekanisme hepatotoksik rifampisin belum diketahui secara pasti. Namun beberapa berpendapat bahwa mekanisme hepatotoksik terjadi melalui pengaktifan sitokrom P450. Begitu pula mekanisme hepatotoksik pirazinamid sampai saat ini belum diketahui. Pirazinamid diketahui menyebabkan iskemik sel hepar (Tostmann dkk., 2007).

G. Hubungan Pemberian Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dengan Peningkatan Enzim Transaminase

Hepar merupakan pusat disposisi metabolik dari semua obat dan zat yang masuk ke dalam tubuh. Oleh sebab itu, perlukaan hepar karena obat sangat mungkin terjadi. Tidak terkecuali pada pemakaian obat anti tuberkulosis, yaitu isoniazid, pirazinamid, dan rifampisin (Bayupurnama, 2006).

Pemakaian isoniazid untuk terapi tuberkulosis paru dapat menyebabkan kerusakan hepar karena terjadi nekrosis multilobular. Gangguan fungsi hepar diperlihatkan oleh peningkatan enzim transaminase yang terjadi pada 4-8 minggu pengobatan. Peningkatan enzim transaminase hingga 4 kali nilai normal terjadi pada 10 – 20 % pasien. Peningkatan kadar enzim ini juga dipengaruhi oleh umur penderita, dimana semakin tua penderita, maka risiko peningkatan ini semakin besar.

Kerusakan fungsi hepar ini jarang terjadi pada usia di bawah 35 tahun (Istiantoro dan Setiabudy, 2007).

Dari studi kasus baik pada hewan maupun manusia, ditunjukkan bahwa hepatotoksik akibat isoniazid bermanifestasi *steatosis* hepatoseluler dan nekrosis. Metabolit isoniazid berikatan kovalen dengan makromolekul sel. *Hydrazine* merupakan metabolit toksik dari isoniazid yang dalam penelitian terbukti menyebabkan *steatosis*, vakuolasi hepatosit dan deplesi *gluthatione* (Tostmann dkk., 2007).

Rifampisin dapat menyebabkan perubahan hepatoseluler, nekrosis sentrilobuler, dan terkait dengan kolestasis (Tostman dkk., 2007). Dengan pemakaian rifampisin intermiten, dapat terjadi kenaikan kadar enzim transaminase, namun kejadian hepatitis karena pemakaian rifampisin jarang ditemukan (Istiantoro dan Setiabudy, 2007).

Efek samping dari pirazinamid yang paling serius adalah kerusakan hepar. Bila pirazinamid diberikan 3 g/hari, maka kelainan hepar yang muncul adalah sebesar 3 % (Istiantoro dan Setiabudy, 2007). Peningkatan kadar enzim transaminase dalam plasma merupakan abnormalitas awal yang diakibatkan oleh pemberian pirazinamid (Gilman, 2008).

Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya, dari 339 pasien yang diberi pengobatan dengan anti tuberkulosis, 67 pasien mengalami kenaikan SGOT dan

SGPT. Dari 67 pasien tersebut, 38 pasien mengalami peningkatan kadar SGOT 3-5 kali batas normal, 15 pasien meningkat 10-15 kali batas normal, dan 14 pasien meningkat lebih dari 10 kali batas normal. Sedangkan pada kadar SGPT sebanyak 38 pasien meningkat 2-5 kali batas normal, 15 pasien meningkat 5-10 kali batas normal, dan 14 pasien meningkat lebih dari 10 kali batas normal (Mahmood dkk., 2007).