

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis

1. Definisi Tuberkulosis

Tuberkulosis merupakan suatu penyakit menular yang bersifat kronis dan ditimbulkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Kuman ini berbentuk seperti batang dan memiliki sifat tahan terhadap asam, sehingga sering disebut sebagai Basil Tahan Asam (BTA). Sebagian besar bakteri TB biasanya ditemukan menginfeksi jaringan paru-paru, yang mengakibatkan TB paru, tetapi kuman ini juga dapat menginfeksi bagian tubuh lain (TB ekstra paru) seperti pleura, kelenjar getah bening, tulang, serta organ tubuh lainnya yang berada di luar paru-paru (Kemenkes RI, 2020)

Secara morfologi, bakteri *M. tuberculosis* memiliki bentuk batang dengan panjang antara 1 sampai 10 mikron dan lebar 0,2 hingga 0,6 mikron. Jenis bakteri ini bersifat tahan asam ketika menggunakan metode pewarnaan Ziehl Nielsen. Dalam pengujian, pengamatan dengan mikroskop menunjukkan bakteri berwarna merah. Pada suhu rendah, *M. tuberculosis* dapat bertahan hidup untuk waktu yang lama pada suhu tertentu yang berkisar antara 4-70°C. Namun, jenis bakteri ini sangat rentan terhadap panas, sinar matahari, dan sebagian besar akan mati dalam beberapa menit jika terkena sinar ultraviolet langsung (Kemenkes RI, 2020).

2 . Penularan Tuberkulosis

Bakteri *M. tuberculosis* menyebar melalui udara dalam bentuk *droplet nuclei* ketika seorang pasien TB batuk, dan percikan ludah yang mengandung bakteri tersebut terhirup oleh orang lain saat bernapas. Ketika penderita berhadapan dengan orang lain dan batuk, bersin, atau berbicara, basil tuberkulosis dapat tersebar dan terhirup oleh individu yang sehat. Masa inkubasi infeksi ini berlangsung antara 3 hingga 6 bulan. Risiko terinfeksi sangat dipengaruhi oleh durasi dan kualitas paparan terhadap sumber infeksi, serta tidak berkaitan dengan faktor genetik atau karakteristik individu lainnya. Anak-anak di bawah usia 3 tahun memiliki risiko tertinggi untuk mengembangkan penyakit ini. Risiko tersebut menurun selama masa kanak-kanak, tetapi kemudian meningkat lagi pada masa remaja, dewasa muda, dan usia lanjut. Bakteri tersebut memasuki tubuh manusia melalui saluran pernapasan dan dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya melalui sistem peredaran darah, pembuluh limfa, atau secara langsung ke organ terdekat.

Bakteri tuberkulosis dalam tubuh tidak aktif atau tertidur pada individu yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang baik. Pada kondisi ini, penderita mendapati infeksi tuberkulosis laten dan gejalanya tidak terdeteksi serta kuman tuberkulosis tidak dapat menular kepada orang lain. Akan tetapi kuman tuberkulosis akan aktif jika daya tahan tubuh penderita tuberkulosis laten melemah (Hamid, 2022).

3. Gejala Tuberkulosis

Tanda dan gejala umum yang muncul pada tuberculosi adalah batuk berdahak yang berlangsung selama 2 minggu atau lebih. Penyakit tuberkulosis biasanya tidak menunjukkan gejala yang jelas. Gejala yang mungkin timbul termasuk batuk berdahak yang mengeluarkan darah, kesulitan bernapas, nyeri di area dada, rasa tidak enak badan, berkeringat di malam hari, penurunan berat badan, hilangnya nafsu makan, dan demam selama lebih dari satu bulan. Pada individu yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang baik jika tertular bakteri tuberkulosis, bakteri tersebut tidak aktif atau dalam keadaan tidur sehingga orang tersebut dikatakan mengalami infeksi laten yang tidak terdeteksi gejalanya dan tidak bisa menular ke orang lain. Akan tetapi bakteri tuberkulosis akan menjadi aktif jika kekebalan tubuh penderita tuberculosi laten menurun (Pralambang & Setiawan, 2021).

4. Pengobatan Tuberkulosis

a. Tujuan pengobatan TB adalah untuk:

- 1) Memulihkan kesehatan pasien dan memperbaiki kualitas hidup mereka.
- 2) Menghindari kematian atau kecacatan akibat TB atau komplikasi yang ditimbulkannya.
- 3) Mencegah pasien mengalami TB kembali.
- 4) Memutus rantai penularan TB.

5) Mencegah resistensi terhadap obat TB dan penyebarannya.

b. Tahapan pengobatan TB dibagi menjadi dua :

1) Fase awal (intensif)

Pengobatan dilakukan setiap hari. Kombinasi perawatan pada fase ini bertujuan untuk secara efisien mengurangi jumlah bakteri yang terdapat dalam tubuh pasien dan memperkecil dampak dari sejumlah kecil bakteri yang mungkin sudah tahan sejak sebelum pasien memulai pengobatan. Pengobatan awal untuk semua pasien baru harus berlangsung selama 2 bulan. Secara umum, dengan perawatan yang konsisten dan tanpa adanya hambatan, tingkat penularan sudah sangat berkurang setelah dua minggu pertama pengobatan.

2) Tahap lanjutan

Pengobatan tahap lanjut bertujuan untuk menghilangkan sisa-sisa mikroba yang tersisa dalam tubuh, terutama mikroba yang bertahan, sehingga pasien dapat pulih dan menghindari kemungkinan kambuh. Lama waktu untuk tahap lanjutan adalah 4 bulan. Pada fase lanjut, obat seharusnya diberikan setiap hari (Kemenkes RI, 2020).

Ada dua kategori pengobatan TB, dan kategori dipilih untuk kita berdasarkan beberapa kriteria, dengan pengobatan lebih manjur/lebih lama diberikan pada orang dengan TB kambuh atau setelah pengobatan yang gagal. Namun kebanyakan kasus, baik TB paru maupun di luar TB paru, diobati dengan kategori 1.

Pengobatan kategori ini dilakukan dengan dua tahap atau fase: pada fase intensif, harus minum 4 jenis OAT selama sedikitnya dua bulan untuk mengubah infeksi menjadi tidak aktif dan tidak dapat menular lagi. Pengobatan pada fase intensif ini biasanya diberi kode yaitu :

- a) 2HRZE (dua bulan isoniazid + rifampisin + pirazinamid + etambutol, sekali sehari). Setelah fase ini berhasil, yang dibuktikan oleh pemeriksaan dahak dengan mikroskop, pengobatan masuk fase lanjutan dengan hanya dua jenis OAT dipakai tiap hari untuk empat bulan berikut.

Pengobatan pada fase lanjutan ini diberi kode yaitu:

- b) 4HR (empat bulan isoniazid + rifampisin, setiap hari)

Kategori 2 adalah pengobatan yang lebih manjur dan lama untuk pasien kambuh atau setelah pengobatan kategori 1 gagal, atau pun yang *drop out* (berhenti pengobatan sebelum selesai).

Pengobatan yang diberikan pada kategori 2 :

- c) 2HRZES (dua bulan isoniazid + rifampisin + pirazinamid + etambutol + suntikan streptomisin sekali sehari)
- d) Bila ini berhasil dilanjutkan dengan pengobatan :
6HRE (6 bulan isoniazid + rifampisin + etambutol sekali sehari).

Bila pengobatan awal gagal, terutama karena kepatuhan terhadap obat, bakteri dapat menjadi resisten (kebal) terhadap beberapa jenis obat anti-TB. TB ini disebut sebagai MDR

(*multidrug resistant*, atau resistan terhadap beberapa obat). TB MDR juga dapat ditularkan kepada orang lain. Lama pengobatan TB MDR 18-24 bulan.

c. Dosis Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

1) Isoniazid

Isoniazid memiliki sifat bakterisid, kemampuan dalam membunuh kuman sekitar 90% selama beberapa hari pemberian obat. Dosis harian yang diberikan yakni 300 mg/hari. Adapun pengobatan intermiten 3 kali dalam satu minggu dengan dosis 150 mg/1 kali pemberian.

2) Rifampisin

Rifampisin memiliki sifat bakterisid, mampu membunuh bakteri persisten yang tidak terbunuh oleh isoniazid. Dosis yang dianjurkan yaitu 150 mg/hari. Pada fase intermiten dosis dapat diberikan 150 mg/1 kali pemberian diberikan 3 kali dalam seminggu.

3) Pirazinamid

Pirazinamid memiliki sifat bakterisid, mampu membunuh bakteri dalam sel yang kondisinya asam. Dosis harian yang dianjurkan 400 mg/hari, adapun untuk pengobatan intermiten 3 kali seminggu dengan dosis 500 mg/1 kali pemberian.

4) Streptomisin

Streptomisin memiliki sifat bakterisid, dosis yang dianjurkan yaitu 15 mg/kg BB.

5) Ethambutol

Ethambutol memiliki sifat bakteriostatik, dosis yang dianjurkan yaitu 275 mg/hari (Setyowati, 2021).

5. Efek Samping Obat Tuberkulosis

Meskipun banyak penderita TB dapat menyelesaikan pengobatan tanpa mengalami efek samping, penting untuk diingat bahwa beberapa orang mungkin mengalami efek samping. Pemantauan yang cermat selama pengobatan sangat penting untuk mendeteksi dan mengelola efek samping ini. Efek samping dapat bervariasi dalam tingkat keparahannya, mulai dari ringan hingga yang serius. Apabila efek sampingnya ringan dan dapat diatasi dengan obat yang bersifat simtomatik, maka pengobatan OAT dapat diteruskan (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021).

- a. Isoniazid, meskipun umumnya ditoleransi dengan baik, memiliki kemungkinan menyebabkan efek samping yang dapat bervariasi dari yang ringan hingga yang serius. Efek samping ringan seperti kesemutan, sensasi terbakar di tangan dan kaki, serta nyeri otot, mungkin mengindikasikan gangguan pada saraf tepi. Gejala ini dapat diatasi dengan memberikan piridoksin (vitamin B6) dalam dosis harian 100 mg atau dengan suplemen vitamin B kompleks, memungkinkan pengobatan untuk dilanjutkan. Dalam beberapa kasus,

defisiensi piridoksin dapat berkembang, yang ditandai dengan gejala seperti sindrom pellagra. Sementara itu, efek samping yang lebih serius mencakup hepatitis yang disebabkan oleh obat, yang dapat terjadi pada sekitar 0,5% dari pasien.

- b. Rifampisin, meskipun umumnya efektif dalam mengobati TB, dapat menyebabkan efek samping yang bervariasi dalam tingkat keparahannya. Efek samping ringan, seperti gejala mirip flu (demam, menggigil, nyeri pada tulang) dan gangguan pencernaan (nyeri perut, mual, hilang nafsu makan, muntah, diare), biasanya dapat diatasi dengan pengobatan untuk meredakan gejala. Efek samping yang lebih serius, meskipun jarang terjadi, meliputi hepatitis akibat obat dan ikterus. Jika ini terjadi, terapi dengan obat antituberkulosis harus dihentikan untuk sementara waktu. Gejala serius lainnya yang mungkin muncul meliputi purpura, anemia hemolitik akut, syok, dan gagal ginjal. Apabila salah satu gejala ini muncul, rifampisin harus dihentikan segera dan tidak boleh digunakan lagi, bahkan setelah gejala membaik. Rifampisin juga dapat menyebabkan warna kemerahan pada urine, keringat, air mata, dan air liur. Perubahan warna ini adalah hasil dari metabolisme obat dan tidak berbahaya.
- c. Pirazinamid, meskipun umumnya ditoleransi dengan baik, dapat menyebabkan efek samping yang serius, meskipun hal itu jarang terjadi. Hepatitis akibat obat adalah efek samping yang serius, dan penatalaksanaannya harus mengikuti pedoman khusus untuk

tuberkulosis. Nyeri pada persendian juga mungkin muncul dan bisa diatasi dengan obat pereda nyeri seperti aspirin. Dalam beberapa situasi, serangan arthritis gout dapat muncul, yang mungkin disebabkan oleh penurunan pengeluaran dan penumpukan asam urat. Reaksi seperti demam, mual, kemerahan, dan reaksi kulit lainnya juga dapat terjadi.

- d. Etambutol, meskipun umumnya aman dan efektif, dapat menyebabkan gangguan penglihatan pada beberapa pasien. Masalah ini, yang mencakup penurunan ketajaman visual dan kesulitan membedakan warna merah dan hijau, berhubungan dengan jumlah dosis yang diberikan. Pada dosis yang dianjurkan (15-25 mg/kg berat badan per hari atau 30 mg/kg berat badan tiga kali dalam seminggu), kejadian gangguan penglihatan sangat jarang. Umumnya, fungsi penglihatan akan kembali normal dalam beberapa minggu setelah penghentian penggunaan obat. Hal yang penting untuk dipahami adalah bahwa etambutol tidak seharusnya diberikan kepada anak-anak karena kemungkinan kerusakan saraf pada penglihatan yang sulit untuk dipantau, terutama pada anak-anak yang tidak kooperatif.
- e. Streptomisin, meskipun efektif dalam mengobati TB, dapat menyebabkan efek samping yang serius, terutama terkait dengan fungsi saraf kedelapan, yang mengontrol keseimbangan dan kemampuan mendengar. Kemungkinan terkena efek samping ini akan lebih tinggi seiring bertambahnya dosis dan usia pasien, serta

pada individu dengan masalah fungsi ginjal. Gejala yang mungkin terjadi meliputi tinitus (suara berdenging di telinga), rasa pusing, dan kesulitan menjaga keseimbangan. Jika pengobatan dihentikan atau dosis dikurangi segera, fungsi pendengaran dan keseimbangan biasanya dapat pulih. Namun, jika pengobatan dilanjutkan, kerusakan dapat menjadi permanen, menyebabkan masalah keseimbangan dan tuli. Selain itu, dapat terjadi reaksi alergi, yang ditandai dengan demam tiba-tiba, sakit kepala, mual, dan ruam di kulit. Efek samping sementara yang ringan, seperti rasa kesemutan di sekitar mulut dan suara berdenging di telinga, dapat muncul segera setelah injeksi, tetapi biasanya akan mereda sendiri. Jika reaksi ini menyebabkan ketidaknyamanan, dosis bisa diturunkan menjadi 0,25 gram. Penting untuk dipahami bahwa streptomisin bisa melewati plasenta dan berpotensi merusak kemampuan mendengar pada janin. Oleh karena itu, streptomisin tidak boleh diberikan kepada wanita hamil.

B. Enzim Transaminase

Hati merupakan organ ekskresi yang berfungsi untuk mendetoksifikasi zat-zat toksik sehingga adanya kerusakan hati merupakan petunjuk apakah suatu zat itu bersifat toksik atau tidak. Jika hati terus menerus terpapar obat dan zat kimia dalam jangka panjang maka sel-sel pada hati dapat mengalami perubahan terutama pada sel hepatosit seperti degenerasi lemak dan nekrosis yang dapat menurunkan kemampuan regenerasi sel sehingga menyebabkan kerusakan permanen sampai kematian sel.

Salah satu penyakit yang dikategorikan penyakit yang mengancam jiwa adalah penyakit liver atau kerusakan hati. Penyakit ini merupakan kelainan atau gangguan pada hati yang disebabkan oleh banyak faktor, salah satunya adalah dengan mengkonsumsi minuman yang mengandung alkohol. Pada tahun 2010, konsumsi alkohol diseluruh dunia mencapai 6,2 liter pada setiap orang yang berusia diatas 15 tahun atau setara dengan 13,6 gram alkohol murni per hari dan menyebabkan kematian dari 3,3 juta orang setiap tahunnya atau 5,9% dari semua kematian (Sijid dkk., 2020).

Pemeriksaan enzimatik merupakan alat diagnostik penting dalam menilai kesehatan hati. Enzim, yang merupakan protein yang mempercepat reaksi dan dibuat oleh sel hidup, biasanya terdapat dalam jumlah tinggi di dalam sel. Dalam kondisi yang normal, ada keseimbangan antara produksi dan penghancuran enzim. Namun, jika sel mengalami kerusakan atau ada peningkatan dalam permeabilitas membran sel, enzim dapat bocor ke ruang di luar sel dan masuk ke dalam aliran darah. Peningkatan kadar enzim tertentu dalam darah dapat mengindikasikan kerusakan hati, sehingga pemeriksaan ini menjadi alat bantu yang berharga dalam mendiagnosis penyakit fungsi hati (Nurrizqi, 2017).

Serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) adalah enzim yang umum ditemukan dalam sel-sel hati dan sangat berguna untuk mendiagnosis kerusakan hepatoseluler yang terjadi di ginjal, jantung, dan otot skeletal. Penyakit pada jaringan hati menyebabkan pelepasan enzim SGPT ke dalam aliran darah, mengakibatkan peningkatan kadarnya. Secara umum, kenaikan

kadar SGPT dalam tubuh disebabkan oleh masalah pada hati. SGPT berfungsi sebagai katalis dalam dua tahap siklus alanin. Pengukuran kadar SGPT sering diterapkan untuk pengujian diagnostik fungsi hati serta untuk mengevaluasi kerusakan pada hati. Enzim ini berada dalam sel-sel hati. Ketika sel-sel hati mengalami kerusakan, enzim SGPT akan dilepaskan dari dalam sel ke dalam sirkulasi darah, sehingga dapat diukur melalui tes laboratorium

Dalam parameter analisis laboratorium, terdapat pengujian fungsi hati yang dikenal sebagai *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT). Enzim ini akan lepas dari sel-sel hati apabila sel-sel tersebut mengalami kerusakan, yang secara otomatis akan meningkatkan kadar enzim tersebut dalam serum darah. SGPT adalah suatu enzim yang berfungsi sebagai katalis berbagai fungsi tubuh. Pengujian SGPT dianggap lebih tepat untuk mengevaluasi kerusakan pada hati. Pemeriksaan fungsi hati di laboratorium, digunakan untuk mendeteksi kemungkinan adanya gangguan atau penyakit hati, membantu dalam menemukan penyebab suatu penyakit, mengevaluasi efektivitas pengobatan, membantu dalam menegakkan diagnosis, memperkirakan tingkat keparahan penyakit, mendukung langkah-langkah diagnostik selanjutnya, serta menilai prognosis dari penyakit dan gangguan fungsi hati.

SGPT/ALT dianggap lebih akurat dalam menilai kerusakan hati dibandingkan dengan SGOT. Pada kerusakan hati kronis dan hepatitis, kadar SGPT akan meningkat. Enzim SGPT yang berasal dari sitoplasma sel hati dianggap lebih spesifik daripada SGOT yang berasal dari mitokondria dan

sitoplasma hepatosit dalam mendeteksi kerusakan parenkim sel hati. Secara umum hasil SGPT akan lebih tinggi dibandingkan dengan SGOT pada kerusakan hati yang bersifat akut, sedangkan dalam kasus yang kronis, pola nilai tersebut berubah. SGPT lebih spesifik untuk mengidentifikasi kerusakan hepatoseluler, karena sebagian besar terdapat di sel-sel hati. Peningkatan SGPT dalam darah umumnya menunjukkan kerusakan atau peradangan pada hati, sedangkan SGOT ditemukan di hati tetapi juga ditemukan di otot, jantung dan ginjal. Peningkatan kadar SGOT dapat disebabkan oleh kerusakan hati, tetapi juga disebabkan oleh masalah pada otot, jantung, dan ginjal. Oleh karena itu SGOT kurang spesifik untuk menunjukkan kerusakan hati dibanding SGPT. (Rustiah, 2023).

Peningkatan SGPT dapat terjadi karena adanya kerusakan pada dinding sel hati, yang berfungsi sebagai tanda adanya masalah pada integritas sel hati (hepatoseluler). Peningkatan kadar SGPT sering kali diakibatkan oleh kerusakan pada hepatosit. Beberapa kondisi yang dapat menyebabkan tingginya kadar enzim SGPT adalah penyakit hati alkoholik, hepatitis yang disebabkan virus, hepatitis autoimun, penyakit hati berlemak (*fatty liver*) dan hepatitis yang dipicu oleh obat-obatan (*medication induced hepatitis*).

Kondisi yang menyebabkan peningkatan level SGPT adalah sebagai berikut:

- a. Peningkatan paling signifikan: hepatitis yang berlangsung tiba-tiba, kerusakan hati (disebabkan oleh racun dan bahan kimia).

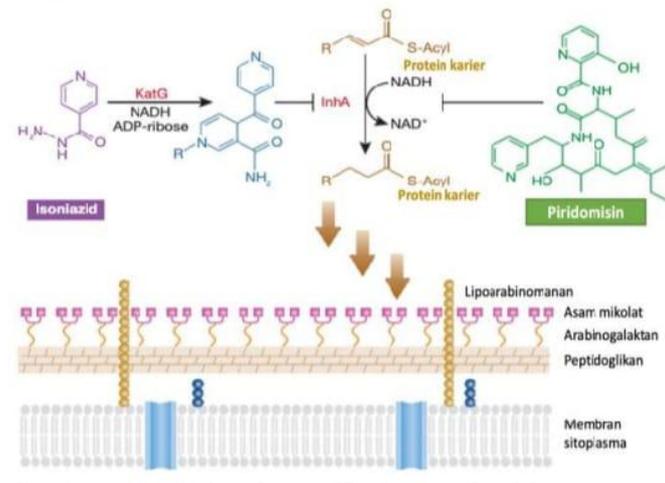
- b. Peningkatan yang lebih rendah: sirosis pada hati, kanker pada hati, dan gagal jantung yang bersifat kongestif.
- c. Efek dari obat-obatan: antibiotik, narkotika, anti hipertensi, obat salisilat, pil kontrasepsi, dan heparin.

C. Hubungan Antara Lama Pengobatan dan Kadar SGPT

1. Mekanisme Kerja, Metabolisme, dan Hepatotoksisitas Isoniazid

Isoniazid dapat menghalangi produksi asam mikolat pada *Mycobacterium tuberculosis* (MTb), yang merupakan komponen penting dalam struktur sel MTb yang berpengaruh pada kelangsungan hidup bakteri. Obat ini juga memiliki kemampuan untuk mengganggu pembentukan serta proses metabolik dari DNA, lipid, karbohidrat, dan *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD). Metabolisme utama INH berlangsung di hati melalui keterlibatan sistem enzim *N-asetiltransferase* (NAT), yang berfungsi untuk memindahkan gugus asetil dari asetil-CoA ke gugus nitrogen pada substrat arylamin, sehingga mengubah INH menjadi asetilisoniazid. Asetilisoniazid kemudian mengalami proses hidrolisis yang menghasilkan asam isonikotinat dan monoasetilhidrazin. Setelah itu, asam isonikotinat akan berikatan dengan glisin dan dikeluarkan dari tubuh. Di sisi lain, monoasetilhidrazin akan melalui salah satu dari tiga jalur metabolisme, menghasilkan diasetil-hidrazin, hidrazon, atau produk teroksidasi. Dua senyawa pertama dapat diekskresikan, sedangkan produk teroksidasi bersifat reaktif elektrofilik, yang memungkinkan terjadinya ikatan kovalen dengan hepatosit. Akibatnya, makromolekul antigenik

terbentuk, yang bisa memicu respon imun yang merusak kompleks antara metabolit dan protein. Proses ini mungkin menjadi salah satu penyebab terjadinya hepatotoksisitas yang berhubungan dengan terapi INH.

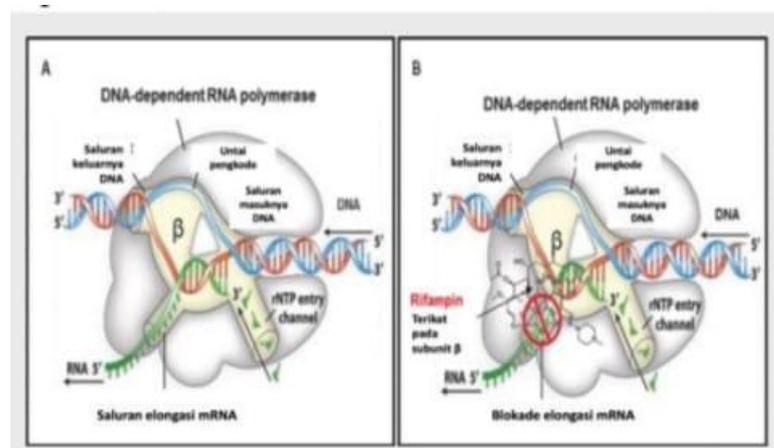


Gambar 2.1 Mekanisme Kerja Isoniazid

Kekurangan enzim NAT diketahui terkait dengan kerusakan hati akibat INH. Polimorfisme genetik diduga berperan dalam pembuatan dan pemrosesan enzim ini, yang membagi orang menjadi tiga fenotip: asetilator lambat, menengah, dan cepat. Proses asetilasi yang cepat dapat mengurangi produksi metabolit berbahaya. Pada individu dengan fenotip asetilator lambat, konsentrasi INH dan asetilisoniazid cenderung lebih tinggi. Dalam kelompok ini, INH dapat mengalami hidrolisis menjadi hidrazin, yang dapat mengakibatkan kerusakan hati yang tidak bisa diperbaiki. Rifampin juga dapat mendorong hidrolisis INH menjadi hidrazin, yang menjelaskan mengapa terdapat potensi toksisitas yang lebih besar ketika kedua obat digunakan bersama (Banjuradja & Singh, 2020).

2. Mekanisme Kerja, Metabolisme, dan Hepatotoksisitas Rifampisin

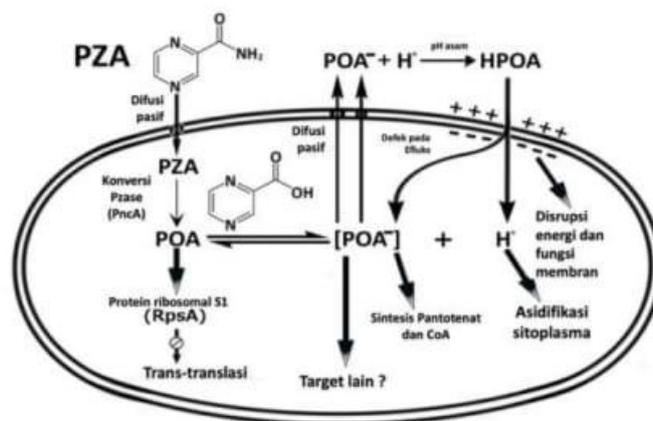
Rifampisin dapat berikatan dengan enzim *RNA polymerase* yang tergantung pada DNA pada bakteri, sehingga menghambat proses transkripsi dari DNA menjadi RNA dan selanjutnya menghalangi sintesis protein. Proses utama metabolisme RIF terjadi di hati dengan bantuan enzim mikrosomal, yang mengubahnya menjadi bentuk deasetilasi (*deacetylated-RIF*). Meskipun demikian, mekanisme yang mendasari hepatotoksisitas RIF masih belum sepenuhnya dipahami, karena RIF biasanya digunakan dalam kombinasi. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa kerusakan hepatic yang disebabkan oleh RIF berkaitan dengan adanya stres oksidatif terhadap mitokondria, kematian sel hati, penumpukan lipid dalam hati, serta kolestasis. Sebagian besar keracunan hati terjadi ketika RIF dan INH diberikan bersamaan. Ini diperkirakan disebabkan oleh RIF yang dapat memicu reaksi hidrolisis INH, menghasilkan senyawa hidrazin yang mempunyai sifat toksik bagi hati (Banjuradja & Singh, 2020).



Gambar 2.2 Mekanisme Kerja Rifampisin

3. Mekanisme Kerja, Metabolisme, dan Hepatotoksisitas Pirazinamid

Pirazinamid memiliki dampak hepatotoksik yang berkaitan dengan dosis. Enzim yang berfungsi dalam metabolisme PZA adalah deamidase mikrosomal dan xantin oksidase. Di hati, PZA dimetabolisme menjadi asam pirazinoat (POA) melalui enzim deamidase mikrosomal. Kemudian, POA diubah menjadi asam hidropirazinat / *hydroxypyrazinoic acid* (5-OH-POA) oleh xantin oksidase. Pirazinamid masuk ke dalam ruang sel bakteri melalui proses difusi pasif dan diubah menjadi POA oleh enzim pirazinamidase yang terdapat pada bakteri. Molekul POA kemudian berdifusi secara pasif ke luar sel, dan jika pH lingkungan asam, sebagian kecil dari POA akan berubah menjadi HPOA dan masuk kembali ke dalam sel MTb. Penumpukan molekul HPOA menyebabkan penurunan pH di dalam sel, menghambat enzim penting bakteri, serta mempengaruhi sintesis RNA dan protein (Banjuradja & Singh, 2020).



Gambar 2.3 Mekanisme Kerja Pirazinamid