


Konsumsi Obat Anti Tbc Di Lini Pertama Untuk Pasien TBC Yang Mengalami Hepatotoksisitas

Zumrotul Istichah¹, Indah Lestari²

¹ Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Politeknik Kesehatan Kemenkes Surabaya, Indonesia

Info Artikel	Abstract
<p>Tanggal Masuk: Masuk Mar 5, 2021 Direvisi Mar 19, 2021 Diterima Mar 21, 2021</p>	<p>The average number of patients with pulmonary poly at the Bojonegoro District Hospital for the period January - November 2019 is as many as 580. Every month 124 tuberculosis patients undergo first-line anti-tuberculosis drug therapy. A total of 24 patients were recorded as having hepatotoxic effects due to the use of anti-tuberculosis drugs. Research is a step-in obtaining liver function data that have increased side effects. The first-line anti-TB drugs consumed are isoniazid and pyrazinamide which cause hepatotoxicity with marked increase in SGOT and SGPT levels. This study aims to determine the extent to which the use of antituberculosis drugs can affect the results of the SGOT / SGPT examination on the first line for tuberculosis patients who experience hepatotoxicity. This study was a retrospective study using patient data recorded in the pulmonary clinic of the Bojonegoro District Hospital from November 2019 to June 2020. The sample of this study was serum from 24 patients whose data had been recorded and had complaints of hepatotoxicity The results of this study show that the data of 24 patients more pulmonary TB patients obtained 66.7% of patients are male and 58.3% of patients with pulmonary TB are aged between 31-50 years. This research obtained examination results that 4 patients with TB had hepatotoxicity with increased levels of SGOT, and 6 TB patients experienced hepatotoxicity with increased levels of SGPT. Increased levels of SGOT and SGPT can be influenced by the consumption of Rifampicin and Isoniazid drugs, which have side effects including nausea, and vomiting</p>
<p>Keywords: Tuberculosis, First Line Anti Tuberculosis Drugs, Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide, Ethambutol, Hepatotoxicity</p>	<p>Abstrak Rata-rata jumlah pasien poli paru di RSUD Bojonegoro periode Januari – November 2019 sebanyak 580. Setiap bulan 124 pasien tuberkulosis menjalani terapi obat anti tuberkulosis lini pertama. Sebanyak 24 pasien tercatat mengalami efek hepatotoksik akibat penggunaan obat anti tuberkulosis. Penelitian merupakan langkah untuk mendapatkan data fungsi hati yang mengalami peningkatan efek samping. Obat anti TB lini pertama yang dikonsumsi adalah isoniazid dan pirazinamid yang menyebabkan hepatotoksisitas dengan peningkatan kadar SGOT dan SGPT yang nyata. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sejauh mana penggunaan obat antituberkulosis dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan SGOT/SGPT lini pertama pada pasien tuberkulosis yang mengalami hepatotoksisitas. Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif dengan menggunakan data pasien yang tercatat di poliklinik paru RSUD Bojonegoro pada bulan November 2019 sampai dengan Juni 2020. Sampel penelitian ini adalah serum dari 24 pasien yang datanya telah dicatat dan memiliki keluhan hepatotoksisitas. Penelitian menunjukkan bahwa dari data 24 pasien lebih banyak pasien TB Paru didapatkan 66,7% pasien adalah laki-laki dan 58,3% pasien TB Paru berusia antara 31-50 tahun. Penelitian ini memperoleh hasil pemeriksaan bahwa 4 pasien TB mengalami hepatotoksisitas dengan peningkatan kadar SGOT, dan 6 pasien TB mengalami hepatotoksisitas dengan peningkatan kadar SGPT. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT dapat dipengaruhi oleh konsumsi obat Rifampisin dan Isoniazid yang memiliki efek samping berupa mual dan muntah.</p>
<p>Kata Kunci: Tuberkulosis, Obat Anti Tuberkulosis Lini Pertama, Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamid, Etambutol, Hepatotoksisitas</p>	<p>This work is an open-access article and licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (CC BY-SA 4.0).</p>
<p>Penulis Korespondensi: istantompbi@gmail.com Department of Medical Laboratory Technology, Health Polytechnique, Ministry of Health Republic Indonesia, Surabaya, Indonesia.</p>	

I. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) merupakan suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, dan dapat menyerang berbagai organ, terutama paru-paru. Penyakit ini merupakan penyakit menular yang sebagian besar terjadi di negara-negara berkembang dan menjadi beban sosial-ekonomi secara signifikan pada individu maupun masyarakat (Devarbhavi, 2011). Bahkan di negara maju angka penderita TBC meningkat kembali seiring dengan meningkatnya Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS) (Jerant et al., 2000). Insiden TBC yang terjadi di India tercatat sebesar 1,96 kasus setiap tahunnya, dimana memberikan sumbangan bagi peningkatan angka kematian hingga lebih dari 300.000 kasus per tahun dan 100 kasus per hari (Devarbhavi, 2011). Tuberkulosis seringkali dikaitkan dengan berbagai faktor sosial ekonomi, seperti kemiskinan, kualitas sanitasi tempat tinggal yang buruk, dan ketimpangan ekonomi yang menyebabkan timbulnya status nasional gizi buruk dan gangguan fungsi kekebalan tubuh. Hal ini mengakibatkan kemampuan individu untuk melawan infeksi, seperti TBC dan kemampuan mereka untuk mengendalikan perkembangan penyakit menjadi sulit dikendalikan (Dargie et al., 2016).

Sistem Informasi Rumah Sakit menunjukkan bahwa jumlah rata-rata pengunjung poli paru periode Januari – November 2019 menyampaikan 580 pasien perbulan dengan total 124 merupakan pasien tuberkulosis dan menjalani terapi obat anti tuberkulosis lini pertama. Sebanyak 24 pasien tercatat mengalami hepatotoksik akibat pemakaian obat anti tuberkulosis dan berdampak pada penghentian pengobatan. Tujuan utama terapi tuberkulosis adalah menyembuhkan, memperbaiki produktivitas dan kualitas hidup pasien, memutus transmisi atau penularan, mencegah morbiditas atau kekambuhan, mencegah kejadian dan penularan tuberkulosis resisten obat, serta mencegah mortalitas melalui pengobatan dengan antituberkulosis. Empat obat yang direkomendasikan sebagai obat lini pertama adalah Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, dan Etambutol (Devarbhavi, 2011). Streptomisin direkomendasikan sebagai obat lini pertama pada pasien dengan tuberkulosis resisten obat (Vesudan & Raviglione, 2009).

Obat anti tuberkulosis adalah salah satu kelompok yang paling umum mengakibatkan hepatotoksik di seluruh dunia dan menjadi masalah medis yang serius (Fernández-Villar et al., 2004). Hepatotoksisitas obat anti tuberkulosis lebih disebabkan oleh pembentukan dan akumulasi metabolit reaktif dibanding akibat efek langsung dari obat. Isoniazid (INH) merupakan salah satu yang paling kuat dari semua obat antituberkulosis dan selama bertahun-tahun telah dianggap sebagai salah satu obat yang paling beracun (Girling, 1977). INH secara umum diketahui merupakan salah satu penyebab utama hepatotoksik pada terapi TBC, yang disebabkan oleh hasil metabolit intermediet utamanya oleh N-asetil transferase (NAT) dan amidohidrolase di dalam organ hati^[9]. Polimorfisme NAT asetilator diindikasikan bahwa asetilator lambat merupakan faktor resiko terjadinya hepatotoksik di banding asetilator cepat. Pasien dengan hepatotoksisitas akibat obat umumnya menunjukkan tanda klinis seperti lemah, nafsu makan menurun, kulit menguning, sclera ikterik, warna urine pekat, mual, perut tidak nyaman, demam, kulit gatal dan kemerahan serta asites saat admisi rawat inap (Wang et al., 2011 & Huang et al., 2002).

Sebuah penelitian lain mengungkapkan bahwa kadar rifampisin yang rendah ditemukan dalam plasma penderita TBC di Indonesia. Rendahnya kadar obat dalam plasma terutama rifampisin merupakan predisposisi untuk terjadinya kegagalan pengobatan atau kekambuhan, sedangkan kadar obat yang tinggi dalam plasma akan meningkatkan toksisitas obat (Van et al., 2002). Kadar obat dalam plasma yang rendah kemungkinan diakibatkan oleh absorpsi obat terganggu, atau kualitas obat yang digunakan meragukan. Awalnya, diduga kualitas Anti Tuberculosis di Indonesia cenderung di bawah standar. Namun setelah dilakukan penelitian, ternyata kualitas Anti Tuberculosis di Indonesia baik (Prihatni dkk., 2018).

Penanda dini dari hepatotoksik yakni adanya peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari aspartate Aspartate Transaminase/Glutamate Oxaloacetate Transaminase (AST/GOT) yang disekresikan secara paralel dengan Alanine Transaminase/Glutamate Pyruvate Transaminase (ALT/GPT) yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar (Rodes, 2003). Hepatotoksisitas yang diinduksi obat antituberkulosis dikonfirmasi dengan peningkatan level Aspartate Transaminase (AST) atau disebut juga Serum Glutamic Oxaloasetic Transaminase (SGOT) dan Alanine Transaminase (ALT) atau disebut juga Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT) sampai lima kali nilai ambang batas atas, tanpa adanya jaundice atau gejala lain, atau sampai tiga kali nilai ambang batas atas dengan adanya gejala hiperbilirubinemia (bilirubin dua kali nilai ambang batas atas) (Widarti & Nurqaidah, 2019; WHO, 2020). Hepatitis imbas obat biasanya terjadi ± 20 hari setelah terapi dimulai dan berlangsung ± 14 hari (Prihatni dkk., 2018).

Sehubungan munculnya peluang efek hepatotoksik dan dampak yang mungkin terjadi akibat efek hepatotoksik disebabkan obat antituberkulosis lini pertama, maka diperlukan suatu penelitian terkait pengaruh pola hepatotoksisitas pada penderita tuberkulosis yang diinduksi oleh obat antituberkulosis lini pertama. Dengan meninjau tingginya jumlah penderita tuberkulosis dewasa yang menjalani terapi rawat jalan dengan obat antituberkulosis, dimana penelitian ini difokuskan pada pasien rawat jalan.

Tujuan umum penelitian adalah menganalisis pengaruh pola hepatotoksisitas pada penderita tuberkulosis yang diinduksi oleh obat antituberkulosis lini pertama di poliklinik paru. Tujuan khusus penelitian adalah (1) menganalisa kadar SGOT dan SGPT pada penderita tuberkulosis yang mendapat Anti Tuberculosis lini pertama, (2) menganalisis hubungan kadar SGOT dan SGPT pada penderita tuberkulosis yang mendapat Anti Tuberculosis lini pertama.

II. BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan metode observasional, sedangkan berdasarkan waktu pengambilan data sampel, penelitian ini termasuk penelitian retrospektif. Penelitian retrospektif adalah penelitian yang menggunakan data kebelakang (backward looking), artinya pengumpulan data dimulai dari efek. efek tersebut ditelusuri penyebabnya atau variabel-variabel yang mempengaruhi. pemeriksaan dilakukan untuk mengetahui pengaruh penggunaan Obat anti tuberkulosis lini pertama terhadap pola hepatotoksisitas pada penderita tuberkulosis. Populasi pada penelitian ini adalah data Rekam Medis pasien rawat jalan poli klinik paru dewasa RSUD Dr. R. Sosodoro Djatikoesoemo Bojonegoro periode Januari – Desember 2019 dengan besar sampel adalah 24 pasien. Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder. Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian adalah non probability sampling tipe consecutive sampling dimana sampel dipilih tanpa didasarkan peluang, semua sampel yang datang berurutan dan memenuhi kriteria pemilihan sampel dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subyek terpenuhi. Melakukan pengambilan data meliputi pengumpulan inform concent pada pasien yang telah memenuhi kriteria yang sudah ditentukan, Dilakukan penelusuran data profil pasien dan riwayat penyakit disertai diagnosa dari dokumen rekam medis pasien. Dari lembar pengumpul data dilakukan tabulasi dan dilakukan analisa data yang meliputi analisa deskriptif dan uji hipotesis menggunakan uji regresi.

III. HASIL

Responden yang dijadikan sampel sebanyak 24 orang pasien TBC, dengan rincian 4 orang atau sebesar 16,7% berusia antara 13 sampai dengan 30 tahun, 14 orang atau sebesar 58,3% berusia antara 31 sampai dengan 50 tahun, dan sebanyak 6 orang responden atau sebesar 25% berusia antara 51 sampai dengan 65 tahun. Dengan demikian, pada penelitian ini mayoritas pasien TB yang menjalani terapi dengan obat anti Tuberculosis pada poliklinik paru berusia antara 31 sampai dengan 50 tahun. Mayoritas pasien terapi tuberkulosis di poliklinik paru berjenis kelamin laki-laki, yakni sebesar 16 orang atau sebanyak 66,7% dari total responden penelitian lainnya

Karakteristik berat badan responden bahwa mayoritas pasien terapi tuberkulosis di poliklinik paru memiliki berat badan dalam kategori 'bahaya' karena memiliki berat badan di atas 45,3 kg, yakni sebanyak 20 pasien atau sebesar 83,3%. Dengan demikian, berdasarkan kriteria berat badan ini menunjukkan bahwa pasien memerlukan pengawasan secara intensif dan penuh kehati-hatian untuk pemberian obat anti tuberkulosis selama menjalani perawatan, khususnya dalam pemberian dosis obat. Lama terapi mayoritas pasien terapi tuberkulosis di poliklinik paru yakni antara 5 sampai dengan 8 bulan, sebanyak 12 responden atau dengan prosentase sebesar 50%. 22 pasien dari total 24 responden atau sebesar 91,7% menggunakan obat jenis Rifampisin, artinya terdapat 2 orang pasien tuberkulosis yang tidak mendapatkan terapi dengan menggunakan obat jenis Rifampisin. Obat jenis Isoniazid digunakan oleh seluruh responden atau sebesar 100%, artinya seluruh pasien tuberkulosis mendapatkan terapi dengan menggunakan obat jenis Isoniazid. Obat jenis Pirazinamid digunakan oleh 21 responden atau sebesar 87,5%, artinya terdapat 3 orang pasien tuberkulosis yang tidak mendapatkan terapi dengan menggunakan obat jenis Pirazinamid. Sedangkan, obat jenis Etambutol digunakan oleh 23 responden atau sebesar 95,8%, artinya terdapat 1 orang pasien tuberkulosis yang tidak mendapatkan terapi dengan menggunakan obat jenis Etambutol. Pemberian dosis obat jenis Rifampisin dan Pirazinamid secara keseluruhan dapat dikategorikan lazim. Sedangkan untuk obat jenis Isoniazid ditemukan adanya ketidaklaziman pemberian dosis obat sebanyak 13 pasien dari total 24 responden atau sebesar 54,2%. Obat jenis Etambutol juga ditemukan adanya ketidaklaziman pemberian dosis obat sebanyak 10 pasien dari total 24 responden atau sebesar 41,7%.

Mayoritas hasil pemeriksaan SGOT kepada pasien terapi tuberkulosis di poliklinik paru menunjukkan hasil normal, yakni sebanyak 19 pasien atau sebesar 82,6%. 4 pasien lainnya atau sebesar 17,4% menunjukkan terdapat pola hepatotoksisitas. Selain itu, terdapat data yang hilang (*missing*) karena terdapat 1 orang pasien yang tidak menjalani pemeriksaan SGOT. Mayoritas hasil pemeriksaan SGPT kepada pasien terapi tuberkulosis di poliklinik paru menunjukkan hasil normal, yakni sebanyak 17 pasien atau sebesar 73,9%. Sedangkan 6 pasien lainnya atau sebesar 26,1% menunjukkan terdapat pola hepatotoksisitas. Selain itu, terdapat data yang hilang (*missing*) karena terdapat 1 orang pasien yang tidak menjalani pemeriksaan SGPT.

IV. PEMBAHASAN

Obat antituberkulosis yang memiliki keterkaitan dengan pola hepatotoksisitas merupakan masalah serius di dunia medis, terutama untuk penderita tuberkulosis. Hepatotoksisitas adalah keadaan dimana sel-sel hati mengalami kerusakan karena zat-zat kimia yang bersifat toksik. Hepatotoksisitas pada umumnya tidak dapat diprediksi dan beberapa kasus mencatat jika terjadi pada pasien ketika obat telah diberikan sesuai dosis yang dianjurkan. Efek samping ini tidak hanya mengakibatkan morbiditas dan mortalitas, tetapi juga menyebabkan terganggunya pengobatan karena ketidakpatuhan, kegagalan dan kekambuhan penyakit bagi penderita tuberkulosis.

Hasil penelitian dari sampel sebanyak 24 (dua puluh empat) pasien tuberkulosis menjalani pengobatan lini pertama, meliputi obat Isoniazid, Pirazinamid, Rifampisin, dan Etambutol. Sedangkan, untuk mendeskripsikan pola hepatotoksisitas pada penderita tuberkulosis dengan menggunakan hasil pemeriksaan SGOT dan SGPT. Pemeriksaan SGOT digunakan untuk

mendiagnosis penyakit hepatoseluler dan menilai progresivitas penyakit. Pemeriksaan SGPT biasanya relative lebih rendah dari AST pada alcoholism (WHO, 2011).

Dilihat dari segi usia, pasien tuberkulosis yang mengkonsumsi obat paling banyak dijumpai pada kelompok usia 31-50 tahun, yaitu sebanyak 14 orang (58,3%). Dengan kata lain, TBC rentan dialami oleh pasien dewasa hingga pasien usia lanjut, mengingat daya tahan tubuh atau sistem imun yang dimiliki oleh manusia menjelang usia lanjut cenderung mengalami penurunan. Semakin meningkatnya umur maka risiko untuk terjadinya hepatotoksitas Obat antituberkulosis akan semakin tinggi karena penurunan fungsi hepar (Jameson *et al.*, 2018; Khadka *et al.*, 1970). Selain itu, penurunan fungsi ginjal karena proses penuaan juga akan mempengaruhi tingkat hepatotoksitas Anti Tuberculosis karena penurunan ekskresi (Prihatni dkk., 2018). Ditinjau dari segi jenis kelamin terdapat perbedaan presentase yang cukup besar antara pasien TBC laki-laki dibanding perempuan yaitu 66,7% berbanding 33,3 %. Hal ini kemungkinan terjadi karena sebagian besar penderita TBC paru yang menjadi subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki sehingga peluang untuk terjadinya hepatotoksitas akan semakin besar, namun tidak ada sumber yang menyebutkan bahwa laki-laki lebih mudah mengalami hepatotoksitas Obat antituberkulosis dibanding perempuan (Prihatni dkk., 2018).

Pasien TBC mayoritas memiliki berat badan dalam kategori 'bahaya', yaitu sebanyak 20 pasien (83,3%). Hal ini semata-mata karena penderita TBC yang menjadi subjek penelitian ini memiliki berat badan di atas 45,3 kg. Karena pada umumnya, kasus gizi kurang sering dijumpai pada pasien yang menderita TBC. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa seseorang yang mengalami TBC aktif menyebabkan penurunan asupan nutrisi, sehingga terjadi penurunan berat badan (Devarbhavi, 2011). Adapun deskripsi lama terapi pasien TBC yaitu bahwa sebagian besar pasien menjalani masa pengobatan TBC dalam kurun waktu 5 sampai dengan 8 bulan, yaitu sebanyak 12 pasien (50%). Keadaan ini menunjukkan bahwa sampel penelitian yang digunakan rata-rata menjalani terapi obat antituberkulosis Obat antituberkulosis kombinasi tetap dosis dengan jangka panjang yang terdiri dua tahap, yaitu tahap intensif dan tahap lanjutan. Terapi Obat antituberkulosis kombinasi tetap dosis tahap intensif dilakukan selama dua bulan pertama dengan kaplet berwarna merah berisi empat macam obat yaitu Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, dan Ethambutol. Sedangkan tahap lanjutan dilakukan selama empat bulan berikutnya dengan kaplet berwarna kuning yang berisi Isoniazid dan Rifampisin (Snider & Caras, 1992; Wang *et al.*, 2011). Dalam hal ini, lama terapi bukanlah faktor penentu utama dalam pengobatan TBC, melainkan pengetahuan dan kepatuhan pasien dalam pengobatan menjadi faktor penentu keberhasilan terapinya (Khadka *et al.*, 1970). Tanda hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari Serum Glutamat Oxaloacetate Transaminase (SGOT) yang disekresikan secara paralel dengan Serum Glutamate Pyruvate Transaminase (SGPT) (Rodes, 2003; Schaberg *et al.*, 1996). SGPT lebih spesifik untuk mendeteksi kerusakan hepar (Dargie *et al.*, 2016).

Berdasarkan data pada Tabel 7 dan 8, menunjukkan bahwa baik hasil pemeriksaan SGOT maupun SGPT kepada pasien terapi tuberkulosis di poliklinik menunjukkan hasil normal. Pemeriksaan SGOT merekam bahwa sebanyak 19 pasien (82,6%) dinyatakan normal. Sedangkan, pemeriksaan SGPT merekam bahwa sebanyak 17 pasien (73,9%) dinyatakan normal. Dengan kata lain, hasil pemeriksaan SGOT maupun SGPT yang mayoritas menunjuk pada keadaan normal menggambarkan bahwa kecil kemungkinan terjadinya pola hepatotoksitas pada pasien tuberkulosis yang menjadi sampel pada penelitian ini.

V. KESIMPULAN

Pada Obat Anti Tuberculosis lini pertama kadar SGOT terhadap 4 orang sebesar 17,4 % dan kadar SGPT terhadap 6 orang sebesar 26,1 %. Peningkatan kadar SGOT dan SGPT dapat dipengaruhi oleh konsumsi. Anti Tuberculosis yang digunakan antara lain Rifampisin dan Isoniazid, memiliki efek samping dari kedua jenis obat misalnya menyebabkan mual, muntah.

DAFTAR PUSTAKA

- Dargie, B., Tesfaye, G., & Worku, A. (2016). Prevalence and associated factors of undernutrition among adult tuberculosis patients in some selected public health facilities of Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Nutrition*. <https://doi.org/10.1186/s40795-016-0046-x>.
- Devarbhavi, H. (2011). Antituberculous drug-induced liver injury: current perspective. In *Tropical gastroenterology: official journal of the Digestive Diseases Foundation*.
- Fernández-Villar, A., Sopena, B., Fernández-Villar, J., Vázquez-Gallardo, R., Ulloa, F., Leiro, V., Mosteiro, M., & Piñeiro, L. (2004). The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*.
- Girling, D. J. (1977). The hepatic toxicity of antituberculosis regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle*. [https://doi.org/10.1016/0041-3879\(77\)90022-8](https://doi.org/10.1016/0041-3879(77)90022-8)
- Huang, Y. S., Chern, H. Der, Su, W. J., Wu, J. C., Lai, S. L., Yang, S. Y., Chang, F. Y., & Lee, S. D. (2002). Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.32102>
- Jameson, J. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition (Vol.1 & Vol.2)*. In McGraw Hill Higher Education.
- Jerant, A. F., Bannon, M., & Rittenhouse, S. (2000). Identification and management of tuberculosis. *American Family Physician*.
- Khadka, J., Malla, P., Jha, S., & Poudel, S. (1970). The Study of Drug Induced Hepatotoxicity in ATT Patients attending in National Tuberculosis Center in Bhaktapur. *SAARC Journal of Tuberculosis, Lung Diseases and HIV/AIDS*. <https://doi.org/10.3126/saarctb.v6i2.3053>
- Liu, X., Zhao, M., Mi, J., Chen, H., Sheng, L., & Li, Y. (2017). Protective effect of bicyclol on anti-tuberculosis drug induced liver injury in rats. *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules22040524>

- Prihatni, D., Parwati, I., Sjahid, I., & Rita, C. (2018). Efek Hepatotoksik Anti Tuberkulosis Terhadap Kadar Aspartate Aminotransferase Dan Alanine Aminotransferase Serum Penderita Tuberkulosis Paru. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory*. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v12i1.831>
- Rodes, J. (2003). *Diseases of the Liver and Biliary System: S Sherlock, J Dooley*. London: Blackwell, 2002, pound85.00, colour, pp 706. ISBN 0-6320-5582- 0. Gut. <https://doi.org/10.1136/gut.52.4.615>
- Schaberg, T., Rebhan, K., & Lode, H. (1996). Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09102026>
- Singla, R., Sharma, S. K., Mohan, A., Makharia, G., Sreenivas, V., Jha, B., Kumar, S., Sarda, P., & Singh, S. (2010). Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian Journal of Medical Research*.
- Snider, D. E., & Caras, G. J. (1992). Isoniazid-associated hepatitis deaths: A review of available information. In *American Review of Respiratory Disease*. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/146.6.1643a>
- Van Crevel, R., Alisjahbana, B., De Lange, W. C. M., Borst, F., Danusantoso, H., Van der Meer, J. W. M., Burger, D., & Nelwan, R. H. H. (2002). Low plasma concentrations of rifampicin in tuberculosis patients in Indonesia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. <https://doi.org/10.5588/09640569513002>
- Vesudan, H. M., & Raviglione, M. C. (2009). World tuberculosis day 2009: Partnership for TB care. In *Indian Journal of Medical Research*.
- Wang, J. Y., Liu, C. H., Hu, F. C., Chang, H. C., Liu, J. L., Chen, J. M., Yu, C. J., Lee, L. N., Kao, J. H., & Yang, P. C. (2011). Risk factors of hepatitis during Anti-tuberculous treatment and implications of hepatitis virus load. *Journal of Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.04.005>
- Wang, P., Pradhan, K., Zhong, X. bo, & Ma, X. (2016). Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. In *Acta Pharmaceutica Sinica B*. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.014>
- WHO. (2011). WHO report 2011. *Global Tuberculosis Control*.
- WHO. (2020). WHO | Global tuberculosis report 2019. In World Health Organization. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.126.1.78>
- Widarti, W., & Nurqaidah, N. (2019). Analisis Kadar Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (Sgpt) Dan Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (Sgot) Pada Petani Yang Menggunakan Pestisida. *Jurnal Media Analis Kesehatan*. <https://doi.org/10.32382/mak.v10i1.984>