

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Morbus Hansen

##### 2.1.1 Etiologi MH

MH (Morbus Hansen) adalah penyakit menular kronis yang disebabkan karena infeksi *Mycobacterium leprae*, yang dapat menimbulkan manifestasi klinis pada kulit, sistem saraf perifer, saluran pernafasan bagian atas, mata, dan testis. *M. leprae* merupakan bakteri batang obligat intraseluler yang terbatas pada manusia, armadillo, dan *sphagnum moss*. Bakteri ini merupakan bakteri tahan asam yang mampu memproduksi toxin serta tinggal di dalam makrofag. Dinding sel *M. leprae* terdiri dari *phenolic glycolipid* yang spesifik yaitu PGL-1, dan dapat terdeteksi melalui tes serologis. Adanya trisakarida membuat *M. leprae* mampu menempel pada basal lamina sel Schwann dan menginvasi saraf-saraf perifer.

Lingkungan jaringan yang sejuk seperti kulit, saraf-saraf perifer, ruangan anterior pada mata, saluran nafas atas, dan testis, merupakan tempat paling baik bagi *M. leprae* untuk tumbuh. Pada kulit, *M. leprae* lebih suka berada pada tempat-tempat yang hangat seperti pada axilla, paha, kulit kepala, dan garis tengah punggung.

*M. leprae* dapat ditransmisikan melalui *nasal droplet* dari pasien *lepromatous/MB*, kontak dengan tanah yang terkontaminasi, atau bahkan melalui vektor serangga. MH sendiri tidak akan langsung bermanifestasi pada orang

yang telah terkontaminasi bakteri saat itu juga, namun dibutuhkan kontak yang erat dan lama antara orang tersebut dengan sumber penularan. Masa inkubasi *M. leprae* sampai dapat menimbulkan manifestasi klinis dapat bervariasi mulai dari 2-40 tahun, meskipun pada umumnya berdurasi antara 5-7 tahun (Gelber, 2012).

### 2.1.2 Diagnosis MH

Penegakan diagnosis MH didasarkan pada penemuan tanda utama (*Cardinal Sign*):

1. Lesi kulit yang mati rasa

Lesi ini dapat berupa bercak hipopigmentasi atau eritematous yang mati rasa (anastesi).

2. Penebalan saraf tepi yang disertai dengan gangguan fungsi saraf

Merupakan akibat dari adanya neuritis perifer. Gangguan saraf ini bisa berupa:

- a. Gangguan fungsi sensoris : mati rasa
- b. Gangguan fungsi motoris : kelemahan otot (parese) atau kelumpuhan (paralise).
- c. Gangguan fungsi otonom : kulit kering, retak, edema, dan lain-lain.

### 3. Basil Tahan Asam (BTA) positif

Bahan pemeriksaan BTA diambil dari kerokan kulit (*skin smear*) asal cuping telinga (pada pemeriksaan rutin), bagian aktif suatu lesi kulit, atau biopsi. Pemeriksaan kerokan kulit hanya dilakukan pada kasus yang meragukan.

Untuk menegakkan diagnosis MH, minimal harus ditemukan satu *Cardinal sign*. Tanpa adanya *Cardinal sign*, seseorang hanya boleh dinyatakan sebagai tersangka atau suspek kusta.

#### 2.1.3 Klasifikasi MH

Setelah seseorang didiagnosis menderita MH, maka tahap selanjutnya adalah menentukan tipe MH yang diderita. Untuk kepentingan pengobatan pada kondisi lapangan, WHO telah menetapkan klasifikasi pada tahun 1982 (yang kemudian disempurnakan pada tahun 1997) berdasarkan pada tingkat kekebalan tubuh dan jumlah bakteri yang terdapat pada tabel berikut:

Tabel 2.1 Klasifikasi MH Menurut WHO

No.	Tanda/Gejala	PB	MB
1.	Jumlah bercak MH	1-5	>5
2.	Jumlah saraf yang terlibat	1	>1
3.	BTA	Negatif	Positif

Subdirektorat Kusta dan Frambusia, 2012, hal. 16

Pada pertengahan tahun 1997, WHO Expert Committee menganjurkan klasifikasi MH menjadi PB lesi tunggal (*single lesion*), PB lesi 2-5, dan MB.

Sampai sekarang secara nasional pengobatan lesi tunggal disamakan dengan PB 2-5 (Subdirektorat Kusta dan Framnbusia, 2012).

## 2.2 Terapi Medikamentosa untuk MH

Pengobatan MH di Indonesia ada dua cara yaitu terapi kombinasi dan terapi obat tunggal. Terapi obat tunggal dengan DDS (Diaminodifenilsulfon) masih dilakukan di daerah-daerah yang belum terjangkau terapi obat kombinasi, walaupun sebenarnya pengobatan tersebut tidak dianjurkan lagi. Oleh karena itu bila pasien yang sedang dalam terapi obat tunggal kemudian memperoleh kesempatan untuk mendapatkan obat kombinasi, maka pengobatan dimulai lagi seolah belum pernah mendapat pengobatan (Zubaidi, 2012).

### 2.2.1 Regimen MDT Dewasa

Regimen terapi obat kombinasi/MDT untuk pasien dewasa yang dianjurkan oleh WHO dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 2.2 Regimen MDT untuk Pasien Dewasa

Tipe MH	Nama Obat	Pengobatan Bulanan	Pengobatan Harian	Lama Pengobatan
PB	Rifampisin	2 kapsul @300 mg (600 mg)	-	6 blister diminum selama 6-9 bulan
	Dapson/ DDS	1 tablet (100 mg)	1 tablet (100 mg)	

MB	Rifampisin	2 kapsul (600 mg)	-	12 blister diminum selama 12-18 bulan
	Klofazimin/ Lamprene	3 kapsul @100 mg (300 mg)	1 tablet (50 mg)	
	Dapson/ DDS	1 tablet (100 mg)	1 tablet (100 mg)	

### 2.2.2 Regimen MDT Anak

Regimen MDT untuk pasien anak dibagi lagi berdasarkan umur, yang dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 2.3 Regimen MDT untuk Pasien Anak

Tipe MH	Nama Obat	Umur			Keterangan
		<5 tahun	5 sampai <10 tahun	10 sampai <15 tahun	
PB	Rifampisin	10-15 mg/ kg BB	300 mg/ bulan	450 mg/ bulan	Pengobatan bulanan
	Dapson/ DDS	1-2 mg/ kg BB	25 mg/ bulan	50 mg/ bulan	
				25 mg/hari	50 mg/hari
MB	Rifampisin	10-15 mg/ kg BB	300 mg/bulan	450 mg/bulan	Pengobatan bulanan
	Dapson/ DDS	1-2 mg/ kg BB	25 mg/bulan	50 mg/bulan	
				25 mg/hari	50 mg/hari

					harian
Klofazimin/ Lamprene	1 mg/ kg BB	100 mg/bulan	150 mg/bulan		Pengobatan bulanan
		50 mg 2x seminggu	50 mg setiap 2 hari		Pengobatan harian

Subdirektorat Kusta dan Framnbusia, 2012, hal. 34

Pengobatan bulanan dilakukan dengan supervisi petugas pada hari pertama, setelah itu dilanjutkan pengobatan harian pada hari ke 2-28 di rumah tanpa supervisi. Hal serupa juga diterapkan untuk pengobatan bulanan dan harian pada pasien dewasa (Subdirektorat Kusta dan Framnbusia, 2012).

### 2.3 Farmakologi Regimen MDT

#### 2.3.1 Rifampisin

Rifampisin (Rifampin) adalah antibiotik derivat semi-sintetis dari rifamisin B yang dihasilkan oleh jamur *Streptomyces mediterranei*, dan bersifat leproside berdasarkan kerjanya menghambat enzim kuman *RNA-polymerase* (Tjay et al., 2007). Pada hewan coba, antibiotik ini cepat mengadakan sentralisasi kaki mencit yang diinfeksi dengan *M. leprae*. Walaupun obat ini mampu menembus sel dan saraf, dalam pengobatan yang berlangsung lama masih saja ditemukan kuman hidup bahkan ada pula yang resisten. Atas dasar inilah penggunaan rifampisin pada penyakit leprae hanya dianjurkan dalam kombinasi dengan obat lain (Zubaidi, 2012).

### 2.3.1.1 Mekanisme Kerja

Rifampin bersifat bakterisidal terhadap *mycobacterium* berdasarkan kerjanya berikatan dengan subunit  $\beta$  RNA polimerase dependen-DNA milik bakteri sehingga menghambat sintesis RNA. Resistensi timbul akibat adanya kemungkinan mutasi titik pada *rpoB*, gen untuk subunit  $\beta$  RNA polimerase. Mutasi ini menyebabkan berkurangnya ikatan Rifampin pada RNA polimerase (Chambers, 2010). Oleh karena timbulnya resistensi dapat terjadi dalam waktu yang cepat, penggunaan Rifampin selalu disertai dengan Dapson (pada pengobatan MH), yang dapat mengurangi jumlah terjadinya kegagalan terapi akibat adanya resistensi (Legendre et al., 2012).

### 2.3.1.2 Farmakokinetik

Pemberian Rifampisin peroral menghasilkan kadar puncak dalam plasma setelah 2-4 jam; dosis tunggal sebesar 600 mg menghasilkan kadar sekitar 7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Setelah diserap dari saluran cerna, obat ini cepat diekskresi melalui empedu dan kemudian mengalami siklus enterohepatik. Rifampisin menyebabkan induksi metabolisme, sehingga walaupun bioavailabilitasnya tinggi, eliminasinya meningkat pada pemberian berulang. Masa paruh Rifampisin bervariasi antara 1,5-5 jam dan akan memanjang apabila terdapat kelainan fungsi hepar.

Sekitar 75% Rifampisin terikat pada protein plasma. Obat ini didistribusikan ke seluruh tubuh dan berdifusi baik ke berbagai jaringan, termasuk ke cairan serebrospinal. Luasnya distribusi Rifampisin tercermin dari

warna merah jingga pada urin, feses, saliva, sputum, air mata, dan keringat.

Pasien harus diberi informasi mengenai pewarnaan ini (Zubaidi, 2012).

Rifampisin utamanya diekskresikan oleh hepar dalam bentuk empedu (85%), sedangkan sisanya (6-15%) diekskresikan tanpa mengalami perubahan dan direabsorpsi oleh usus (Sial et al., 2014).

### 2.3.1.3 Efek Nonterapi pada Hepar

Pada hepar, Rifampin dapat menimbulkan ikterus kolestatik dan sesekali hepatitis (Chambers, 2010). Zubaidi (dalam Syarif et al., 2012) menyebutkan bahwa terdapat 16 kematian dari 500.000 pasien yang diobati, yang dihubungkan dengan efek samping ikterus. Hepatitis jarang terjadi pada pasien dengan fungsi hepar normal. Pada pasien penyakit hati kronik, alkoholisme, dan usia lanjut insidens ikterus bertambah.

Angka kejadian hepatotoksisitas Rifampisin berbeda di tiap negara. Dalam studi yang dilakukan oleh Daps et al. (2007) di Vitória, Brazil, disebutkan bahwa dari 88 pasien yang mengalami efek samping MDT, 24 diantaranya merasakan efek samping dari Rifampisin, dimana 30% efek samping yang muncul adalah abnormalitas hepar. Studi lain oleh Singh et al. (2010) di Jagdalpur, India, menunjukkan bahwa efek samping Rifampisin terjadi pada 8 dari 176 pasien yang telah menjalani terapi obat kombinasi/MDT, dan 50% dari efek samping yang muncul adalah abnormalitas hepar.

Hepatotoksisitas merupakan efek samping yang paling serius saat pasien menjalani terapi dengan Rifampisin, oleh karena itu perlu dilakukan tes fungsi

hati selama terapi (Guttikonda, 2011). Faktor predisposisi dari kelainan hepar akibat rifampisin dapat dimungkinkan karena adanya penyakit hepar terdahulu. Pemberian rifampisin secara intermitten lebih bisa menimbulkan efek samping bila dibandingkan dengan pemberian secara kontinu, terutama efek samping pada ginjal dan hepar. Onset munculnya kelainan hepar akibat rifampisin yaitu dalam tiga minggu pertama terapi dan pada mayoritas kasus dalam lima minggu pertama. *Jaundice* merupakan manifestasi klinis pertama dari adanya kelainan hepar. Fitur biokimia termasuk transaminase, beberapa berada dalam *range hepatocellular injury*, sedangkan yang lain *moderately elevated*. Pada beberapa pasien yang mendapatkan terapi rifampisin saja, kelainan ginjal juga menyertai kelainan hepar (Zimmerman, 1999).

### 2.3.2 Dapson/DDS

Dapson (Diaminodifenilsulfon/DDS) adalah suatu antibiotik dan agen antiinflamasi yang pertama disintesis pada tahun 1908. Obat ini dapat digunakan sebagai monoterapi ataupun obat kombinasi dalam pencegahan dan terapi penyakit infeksius seperti MH (Zhang et al., 2013). Meskipun dapat digunakan tanpa kombinasi, terapi MH hanya dengan satu macam obat dapat menimbulkan resistensi (Deps et al., 2007). Salah satu hipotesis dari mekanisme resistensi tersebut adalah adanya gen mutan *folP1*, yang mengkode resistensi terhadap *dihydropteorate synthase* sehingga memungkinkan bakteri untuk mensintesis asam folat dalam kondisi ekstrim. Oleh karena itu penggunaan Dapson selalu disertai dengan regimen MDT lainnya untuk mencegah kemungkinan tersebut (Legendre et al., 2012).

### 2.3.2.1 Mekanisme Kerja

Dapson termasuk kelompok sulfon dengan mekanisme kerja yang kurang lebih sama dengan sulfonamida, yaitu berdasarkan pencegahan sintesis (dihidro)folat dalam bakteri dengan cara antagonisme kompetitif dengan PABA (*para-aminobenzoic acid*). Secara kimiawi, sulfonamida merupakan analog-analog dari PABA. Bakteri membutuhkan asam folat untuk membangun asam-asam inti DNA dan RNA. Asam folat ini dibentuk sendiri dari bahan dasar PABA yang banyak terdapat dalam tubuh manusia. Pada masa terapi, bakteri salah menggunakan sulfa sebagai bahan untuk mensintesis asam folat, sehingga DNA/RNA tidak terbentuk lagi dan pertumbuhan bakteri terhenti (Tjay et al., 2007).

### 2.3.2.2 Farmakokinetik

Dapson diserap lambat di saluran cerna, tetapi hampir sempurna. Kadar puncak tercapai setelah 1-3 jam, yaitu 10-15 µg/mL setelah pemberian dosis yang dianjurkan. Kadar puncak cepat turun, tetapi masih dijumpai dalam jumlah cukup setelah 8 jam. Waktu paruh eliminasi berkisar antara 10-50 jam dengan rata-rata 28 jam. Pada dosis berulang, sejumlah kecil obat masih ditemukan sampai 35 hari setelah pemberian obat dihentikan.

Obat ini cenderung tertahan dalam kulit dan otot, tetapi lebih banyak dalam hati dan ginjal. Obat terikat pada protein plasma sebanyak 50-70%, dan mengalami daur enterohepatik. Sulfon mengalami metabolisme dalam hati dan kecepatan asetilasinya ditentukan oleh faktor genetik. Ekskresi melalui urin

berbeda jumlahnya bagi setiap sediaan sulfon. Dapson dosis tunggal diekskresi sebanyak 70-80% terutama dalam bentuk metabolitnya (Zubaidi, 2012).

### 2.3.2.3 Efek Nonterapi pada Hepar

Sulfon dapat menimbulkan reaksi lepromatosis yang disebut sindrom sulfon. Sindrom ini dapat timbul 5-6 minggu setelah awal terapi pada pasien yang bergizi buruk. Gejalanya dapat berupa demam, malaise, dermatitis eksfoliatif, ikterus yang disertai nekrosis hati, limfadenopati, methemoglobinemia, dan anemia (Zubaidi, 2012). Dalam studi yang dilakukan oleh Daps et al. (2007), disebutkan bahwa terdapat 85 pasien yang mengalami efek samping Dapson dari 88 pasien yang mengalami efek samping MDT, dan 20 diantaranya merupakan abnormalitas hepar. Studi lain oleh Singh et al. (2010) menunjukkan bahwa dari 176 pasien yang telah diterapi dengan MDT, 73 diantaranya mengalami efek samping akibat penggunaan Dapson, dan 18% dari efek samping yang muncul adalah abnormalitas hepar.

Efek samping serius lainnya dari penggunaan Dapson adalah *dose-dependent hemolysis* dan methemoglobinemia. Hal ini disebabkan oleh metabolit hidroksilamin yang dapat meningkatkan stres oksidatif pada eritrosit. Seseorang dengan defisiensi G6PD (*glucose-6-phosphatase dehydrogenase*) lebih rentan karena kondisi ini dapat meningkatkan resiko hemolisis dan denaturasi hemoglobin (Tan, 2012). Pasien yang diobati dengan Dapson sebaiknya menjalani pemeriksaan G6PD sebelum terapi. Direkomendasikan hitung jenis semua sel darah tiap minggu dan kemudian tiap 3 bulan sementara terapi

diteruskan. Tes fungsi hati dan ginjal sebaiknya diperiksa pada permulaan kemudian pada interval 2-3 minggu dan akhirnya tiap 3 bulan (Landow, 1983).

### 2.3.3 Klofazimin/Lamprene

Klofazimin merupakan turunan fenazin yang efektif terhadap basil *M. leprae*. Obat ini dapat digunakan sebagai pengganti dalam kombinasi dengan Rifampisin bila bakteri sudah resisten terhadap Dapson. Selain sebagai leproside, obat ini juga memiliki efek antiinflamasi sehingga dapat mencegah timbulnya eritema nodosum (Zubaidi, 2012).

#### 2.3.3.1 Mekanisme Kerja

Klofazimin bekerja sebagai bakterisida berdasarkan pengikatan pada DNA sehingga fungsinya diblokir. Kerjanya lambat dan efeknya baru terlihat setelah kurang lebih 2 bulan. Basil-basil di dalam mukosa dan kulit dimusnahkan, kecuali di tempat yang sulit dicapai, seperti dalam saraf dan otot, yang memerlukan waktu lebih lama. Begitu pula untuk mengeluarkan seluruh basil dari jaringan.

#### 2.3.3.2 Farmakokinetik

Resorpsi Klofazimin dari usus lambat dan kurang baik (50%), kadar puncak darah baru dicapai setelah 8-12 jam. Zat ini bersifat lipofil kuat, ditimbun dalam jaringan lemak dan makrofag dari sistem imun untuk kemudian dilepaskan

lagi secara berangsur-angsur. Waktu paruh Klofazimin cukup lama, kurang lebih 70 hari, sehingga dapat diresepkan secara bertahap (Tjay et al., 2007).

Klofazimin diekskresikan dalam asam empedu tanpa diubah menjadi bentuk metabolitnya, sedangkan dalam urin obat ini diekskresikan dalam tiga macam metabolit (Seden et al., 2013).

#### 2.3.3.3 Efek Nonterapi pada Hepar

Efek samping dari penggunaan Lampren relatif ringan, terutama yang sering muncul adalah gejala gastrointestinal dan pewarnaan kulit. Pewarnaan kulit terjadi karena meningkatnya pigmentasi melanin, yang muncul setelah penghentian terapi. Hiperpigmentasi ini juga dipengaruhi oleh sensitivitas seseorang terhadap cahaya matahari, oleh karena itu pasien yang sedang menjalani terapi Lamprene sangat dianjurkan untuk menghindari terekspos cahaya matahari dalam jangka waktu lama. Sebagai pewarna, obat ini dapat diekskresikan melalui urin, keringat, dan air mata, jadi pengguna kontak lens harus diberi penjelasan tentang ini dan berhati-hati (Legendre et al., 2012).

Gejala gastrointestinal biasanya muncul setelah 6 bulan. Gejala menjadi lebih serius apabila terjadi pengendapan kristal Klofazimin pada dinding usus dan di cairan mata pada dosis tinggi (yang diperlukan pada ENL/Eritema Nodosum Leprosum), sehingga penggunaan lebih dari 3 bulan tidak dianjurkan (Tjay et al., 2007).

Dalam studi yang dilakukan oleh Daps et al. (2007), dari 88 pasien yang mengalami efek samping MDT, 18 diantaranya merupakan efek samping dari

Klofazimin, dengan manifestasi berupa gejala gastrointestinal pada 17 pasien. Studi lain oleh Singh et al. (2010) menunjukkan bahwa dari 176 pasien yang telah menjalani MDT, 16 diantaranya mengalami efek samping dari Klofazimin, dengan 81% kasus merupakan manifestasi dari gejala gastrointestinal. Komplikasi yang sangat jarang berupa hematemesis juga sempat muncul pada studi tersebut (meskipun angka kejadiannya dibandingkan dengan jumlah total pasien yang mengalami efek samping Klofazimin 1:16), sehingga perlu dilakukan pemberhentian terapi Klofazimin pada pasien tersebut.

#### **2.4 Fungsi Detoksifikasi Hepar**

Hepar merupakan kelenjar terbesar dalam tubuh yang memiliki dua lobus utama, yaitu dextra dan sinistra. Lobus dextra dibagi menjadi segmen anterior dan posterior oleh fisura segmentalis dextra, sedangkan lobus sinistra dibagi menjadi segmen medial dan lateral oleh ligamen falsiforme. Setiap lobus hepar terbagi lagi menjadi lobulus, yang merupakan unit mikroskopis dan fungsional organ. Lobulus merupakan badan heksagonal yang terdiri atas lempeng sel hepar berbentuk kubus, tersusun radial mengelilingi vena sentralis. Susunan lempeng sel ini membentuk celah yang disebut sinusoid, yang merupakan cabang vena porta dan arteri hepatica.

Tidak seperti kapiler lain, sinusoid dibatasi oleh sel fagositik atau sel Kupffer. Sel Kupffer merupakan sistem monosit-makrofag yang fungsi utamanya adalah menelan bakteri dan benda asing lain dalam darah, sehingga hepar disebut sebagai salah satu organ utama yang berperan dalam pertahanan terhadap invasi bakteri dan agen toksik. Fungsi detoksifikasi dilakukan oleh

enzim-enzim hepar melalui oksidasi, reduksi, hidrolisis, atau konjugasi zat-zat berbahaya, dan mengubahnya menjadi zat yang secara fisiologis tidak aktif untuk kemudian diekskresi oleh ginjal (Wilson dan Lester, 1995).

## 2.5 Pemeriksaan Faal Hepar

Mayoritas obat, terutama yang tidak larut air, harus dimetabolisme terlebih dahulu oleh hepar untuk kemudian diubah menjadi bentuk yang larut air sehingga mudah diekskresikan melalui ginjal atau empedu. Proses ini diawali oleh oksidasi atau metilasi yang dimediasi oleh sitokrom P450 (reaksi fase 1) kemudian diikuti oleh glukuronidasi atau sulfasi (reaksi fase 2), atau inaktivasi oleh glutathion. Kebanyakan hepatotoksisitas obat dimediasi oleh adanya metabolit toksik dari fase 1 yang disertai oleh deplesi glutathion, sehingga inaktivasi zat-zat berbahaya terhambat (Dienstag, 2012).

Tes pemeriksaan faal hepar (*Liver Function Tests/LFTs*) merupakan tes yang digunakan untuk skrining bila seseorang dicurigai memiliki penyakit liver, menentukan penyebab, derajat keparahan, prognosis, dan untuk monitor suatu terapi. LFTs terdiri dari *aspartate aminotransferase* (AST/SGOT), *alanine aminotransferase* (ALT/SGPT), *γ-glutamyl transferase* (GGT), *alkaline phosphatase* (ALP), dan total bilirubin. Hasil LFTs yang abnormal utamanya merupakan indikasi penyakit liver subklinis dan dapat digunakan sebagai petunjuk diagnosis selanjutnya. Apabila terdapat disfungsi pada hepar, hasil LFTs akan menunjukkan pola spesifik yang menunjukkan kategori penyakit yang diderita, seperti contohnya SGOT/SGPT yang dapat meningkat apabila terdapat kerusakan sel-sel hepar (sirosis hepatis). Tes-tes tambahan lain seperti tes

waktu prothrombin, kadar albumin, dan asam empedu dapat digunakan dalam menentukan derajat keparahan, serta prognosis apabila dilakukan secara berulang (Bonkovsky, 2011).

Rifampisin dan Dapson adalah obat hepatotoksik yang dapat menginduksi hepatitis. Gejala ini biasanya bermanifestasi dalam empat sampai enam minggu pertama penggunaan MDT, namun apabila pasien juga menerima terapi steroid untuk neuritis atau reaksi dari awal penggunaan MDT, maka hepatitis dapat muncul setelahnya (Mendiratta et al., 2014). Brasil et al. (dalam Singh et al., 2010) menyebutkan bahwa terdapat 15 kasus hepatitis toksik dari 127 efek samping yang terjadi pada penggunaan MDT (11,8%).

Dalam studi yang dilakukan oleh Al-Mehdawi et al. (2009), terjadi peningkatan yang signifikan pada SGOT dan peningkatan yang tidak signifikan pada SGPT kelompok yang diterapi dengan Rifampisin. Peningkatan kadar ini disebabkan karena efek Rifampisin yang mengurangi aktivitas transaminase, yang disertai dengan nekrosis, inflamasi sel-sel hepar, dan juga kerusakan hepar sehingga kadar SGOT dan SGPT dalam serum darah meningkat

Studi lain yang dilakukan oleh Al-Sieni et al. (2013) menunjukkan terjadi peningkatan secara progresif pada SGOT dan SGPT pasien sejak 3 bulan pertama penggunaan MDT. Peningkatan ini terjadi secara signifikan, namun tidak merepresentasikan nilai klinis yang menentukan kapan saatnya untuk menghentikan terapi. Hepatitis yang disebabkan karena Dapson telah dilaporkan sebelumnya secara klinis pada pasien MH dengan peningkatan SGOT/SGPT.