



STUDI FARMAKOVIGILANS TERHADAP ADRs OBAT ANTITUBERKULOSIS PADA PASIEN TB PARU DI RUMAH SAKIT 'X' KARAWANG

Surya Amal*, Himyatul Hidayah, Anton Cahyadi

Fakultas Farmasi, Universitas Buana Perjuangan Karawang, Karawang, Jawa Barat, Indonesia.

*Penulis Korespondensi: surya.amal@ubpkarawang.ac.id

ABSTRAK

Tuberkulosis merupakan epidemi kesehatan masyarakat global. Penyakit yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) ini adalah salah satu penyebab kedua kematian akibat penyakit menular setelah HIV-AIDS. Mengingat semakin meningkatnya kasus tuberkulosis dan fakta kejadian masalah-masalah terkait obat (*Drug Related Problems*) terhadap obat anti tuberkulosis (OAT) kategori reaksi-reaksi obat yang tidak dikehendaki (*Adverse Drug Reactions*), maka perlu dilakukan studi farmakovigilans terhadap *Adverse Drug Reactions* (ADRs) obat antituberkulosis primer. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi ADRs OAT primer pada pasien dewasa TB Paru. Metode penelitian adalah observasional analisis secara deskriptif dan analitik dengan pengambilan data secara prospektif menggunakan data hasil wawancara dengan pasien dan data rekam medis. Sampel adalah pasien dewasa ≥ 18 tahun yang mendapatkan OAT primer dengan lama penggunaan ≤ 1 bulan. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit 'X' Karawang pada bulan September-November 2020. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dari 60 pasien sebagai responden yang memenuhi kriteria inklusi terdapat laki-laki 40 pasien (66,67%) dan perempuan 20 pasien (33,33%). Penelitian ini menyimpulkan bahwa kejadian ADRs terhadap OAT yang dialami responden dengan persentase terbesar adalah warna kemerahan pada urin, diikuti nyeri sendi, kurang nafsu makan, mual, pusing, gatal, dan sakit kepala. Hasil analisis dengan menggunakan algoritma naranjo dengan skor 5-8 (*probable* ADR) yang menunjukkan bahwa kejadian yang responden rasakan tersebut kemungkinan besar karena ADR dari obat anti-tuberkulosis yang digunakan.

Kata kunci: *Adverse Drug Reactions*, *Mycobacterium tuberculosis*, OAT primer.

ABSTRACT

Tuberculosis is a global public health epidemic. This disease, which is caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) infection, is one of the second causes of death from infectious diseases after HIV-AIDS. Considering the increasing number of tuberculosis cases and the fact of the incidence of drug-related problems against anti-tuberculosis drugs (ATD), the category of Adverse Drug Reactions (Adverse Drug Reactions), it is necessary to carry out a pharmacovigilance study of Adverse Drug Reactions (ADRs). Primary antituberculosis drugs. This study aimed to evaluate ADRs of primary anti-tuberculosis drugs in adult pulmonary TB patients. The research method is observational analysis descriptive and analytical with prospective data collection using data from interviews with patients and medical record data. Samples were adult patients ≥ 18 years of age who received primary ATD with a duration of ≤ 1 month of use. This research was conducted at Hospital 'X' Karawang in September-November 2020. The results of this study showed that of the 60 patients who met the inclusion criteria there were 40 male patients (66.67%) and 20 female patients (33.33%). This study concluded that the largest percentage of ADRs incidence of ATD experienced by respondents was redness in urine, followed by joint pain, lack of appetite, nausea,

dizziness, itching, and headaches. The results of the analysis using the Naranjo algorithm with a score of 5-8 (probable ADR), which indicates that the incident that the respondent felt was most likely due to the ADR of the anti-tuberculosis drug used.

Keywords: *Adverse Drug Reactions, Mycobacterium tuberculosis, Primary ATD.*

PENDAHULUAN

Farmakovigilans pada dasarnya menargetkan keamanan obat-obatan, dimana farmakovigilans berkaitan dengan identifikasi bahaya yang terkait dengan produk farmasi dan dengan meminimalkan risiko bahaya yang pasien dapat hadapi. Saat ini farmakovigilans dipahami sebagai ilmu dan kegiatan yang berkaitan dengan pengumpulan, deteksi, penilaian, pemantauan, dan pencegahan efek samping dengan produk farmasi. Kata "*pharmacovigilance*" berasal dari *pharmakon* (obat dalam bahasa Yunani) dan *vigilare* (awasi/pantau dalam bahasa Latin (WHO, 2012). Masalah-masalah terkait obat atau dalam istilah klinik disebut DRPs (*Drug Related Problems*) merupakan kejadian tidak diinginkan terhadap pasien berhubungan dengan terapi obat. Reaksi-reaksi obat yang tidak dikehendaki (*Adverse Drug Reactions*) menjadi bagian penting dari masalah-masalah terkait obat (*Drug Related Problems*). Reaksi obat yang tidak dikehendaki (*Adverse Drug*

Reaction/ADR) didefinisikan oleh WHO sebagai sejumlah respon terhadap efek obat yang berbahaya dan tidak diinginkan. Hal tersebut terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk profilaksis, diagnosis, terapi penyakit, atau untuk modifikasi fungsi fisiologis. Sesuai mekanismenya ADRs dibagi atas dua tipe yakni tipe A dan tipe B (Bent & Egherts, 2007; Lee (Ed), 2001).

Terapi tuberkulosis memerlukan jangka waktu terapi yang panjang yakni minimal enam bulan, maka penting dilakukan studi farmakovigilans terutama terhadap reaksi-reaksi obat yang tidak dikehendaki (ADR). Implikasi kejadian ADRs antara lain dapat berakibat penurunan efikasi, resistensi *Mycobacterium tuberculosis*, dan kegagalan terapi. Efek obat yang tidak dikehendaki menjadi penyebab paling mungkin bagi pasien untuk menghentikan pengobatan. Singh & Pant, melaporkan 38% pasien menghentikan pengobatan karena efek obat yang tidak dikehendaki. Hal ini termasuk menurunnya tingkat

kepatuhan penderita dalam terapi seperti yang telah dilaporkan Widjanarko, *et al.*, walaupun faktor ADRs bukan alasan satu-satunya. Sebuah studi farmakovigilans terhadap ADRs pada penggunaan obat antituberkulosis lini pertama pada pasien TB mengungkapkan bahwa sekitar 58,87% dari pasien mengalami ADR selama masa studi. Sebagian besar ADR adalah karena isoniazid dan rifampisin (Honnaddi, *et al.*, 2016). Penelitian yang telah dilakukan di Rumah Sakit Swasta Cikampek Jawa Barat menunjukkan bahwa persentase efek samping obat antituberkulosis yang dialami penderita TB selama pengobatan intensif berwarna merah pada urine (100%), mual (34,85%), sesak (27,27%), kesemutan (18,18%), pusing (25,76%) dan nafsu makan berkurang (15,15%) (Hidayah, *et al.*, 2020).

Di lain pihak jumlah penderita TB terus mengalami peningkatan. Sejak tahun 1993, WHO menyatakan bahwa tuberkulosis (TB) merupakan kedaruratan global bagi kemanusiaan. TB merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, sekarang menjadi penyebab kematian nomor dua di dunia karena penyakit infeksi (Dale, 2003).

Kejadian TB paru aktif diperkirakan sekitar 8 (delapan) juta kasus baru per tahun di seluruh dunia dan penyebab kematian sekitar 2 juta per tahun (Gulbay, *et al.*, 2006). Di Indonesia penyakit tuberkulosis (TB) masih merupakan masalah kesehatan yang serius dan menunjukkan adanya peningkatan kasus dari tahun ke tahun (Kementerian Kesehatan RI., 2014). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan RI 2013 bahwa prevalensi penduduk Indonesia yang didiagnosis TB paru oleh tenaga kesehatan tahun 2013 adalah 0,4 persen, tidak berbeda dengan 2007. Lima provinsi dengan TB paru tertinggi adalah Jawa Barat (0,7%), Papua (0,6%), DKI Jakarta (0,6%), Gorontalo (0,5%), Banten (0,4%) dan Papua Barat (0,4%). Profil Kesehatan Provinsi Jawa Barat Tahun 2012 menunjukkan data penderita TB di Kabupaten Karawang dengan jumlah kasus baru 2.821, kasus lama 42 dengan prevalensi 129 kasus per 100.000 penduduk.

Mengingat semakin meningkatnya kasus tuberkulosis dan fakta kejadian DRPs obat antituberkulosis kategori *Adverse Drug Reactions* (ADRs) di Indonesia, serta untuk meningkatkan efikasi pengobatan

dan memperbaiki kualitas hidup pasien, maka perlu dilakukan studi farmakovigilans. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui reaksi-reaksi obat yang tidak dikehendaki (*Adverse Drug Reactions*) terhadap penggunaan obat-obat antituberkulosis primer pada pasien dewasa TB paru. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit 'X' Karawang yang merupakan rumah sakit rujukan dan belum pernah dilakukan studi farmakovigilans terhadap kejadian ADRs penggunaan obat anti tuberkulosis pada TB paru.

METODE PENELITIAN

Jenis dan Pendekatan Penelitian

Jenis dan pendekatan penelitian yang dilakukan adalah observasional dengan desain penelitian deskriptif analitik. Penelitian yang merupakan studi farmakovigilans ini dilakukan untuk mengevaluasi kejadian ADRs terhadap penggunaan obat antituberkulosis. Penelitian dilakukan terhadap pasien dewasa TB paru yang mendapatkan terapi antituberkulosis selama bulan September-November 2020 di Rumah Sakit 'X' Karawang. Penelitian ini bersifat partisipatoris yaitu responden yang diteliti ikut berperan aktif dalam mencapai tujuan penelitian (Notoatmojo, 2012). Pasien yang

memenuhi kriteria inklusi dilakukan *follow up* setiap minggu selama 4 minggu (1 bulan), dimana di setiap akhir minggu dilakukan wawancara. Proses wawancara dilakukan melalui kontak telepon dan atau wawancara langsung dengan tatap muka dengan responden di saat melakukan kunjungan konsultasi dokter di rumah sakit. Wawancara dengan pertanyaan terstruktur untuk mengetahui keluhan/kejadian ADRs yang dialami responden.

Pada penelitian ini, potensi terjadinya *Adverse drug reactions* (ADRs) diketahui dengan cara melihat obat-obatan dan kondisi pasien yang dicatat dalam rekam medis dan resep dari instalasi farmasi, serta wawancara langsung dengan pertanyaan terstruktur dalam lembar penulisan data (*data collection sheet*) yang diadaptasi dari form kuning Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Badan POM. Pengambilan data dilakukan secara prospektif dengan mengikuti pengobatan dan kemudian dianalisis untuk melihat apakah pengobatan yang diberikan memiliki potensi terjadi ADRs.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit 'X' yang terletak di Kabupaten Karawang Jawa Barat dan dilaksanakan pada bulan September – November 2020.

Subyek Penelitian

1. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien dewasa rawat jalan yang menderita TB Paru di Rumah Sakit 'X' Karawang pada bulan September – November 2020.

2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah sebagian yang diambil dari keseluruhan objek yang diteliti dan dianggap mewakili seluruh populasi disebut sampel penelitian. Penentuan sampel dalam penelitian ini menggunakan teknik *purposive sampling* yaitu teknik pengambilan sampel yang didasarkan pada suatu pertimbangan tertentu yang dibuat berdasarkan ciri atau sifat-sifat populasi yang sudah diketahui sebelumnya. Sampel penelitian ini adalah pasien dewasa yang terdiagnosis TB paru dan menjalani pengobatan dengan obat anti tuberkulosis di Rumah Sakit 'X' Karawang serta memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah semua pasien yang

didiagnosis dengan TB paru dan kasus baru yang menjalani terapi obat antituberkulosis selama periode penelitian, pasien dewasa (18 tahun ke atas) dan bersedia menjadi responden penelitian. Sedangkan, kriteria eksklusi adalah pasien dengan hasil tes fungsi hati tidak normal wanita hamil, dan *Drug abuse*.

D. Teknik Pengumpulan Data

Pengumpulan data dan instrumen dalam penelitian ini terdiri dari catatan medik (rekam medis responden), resep, lembar penulisan data (*data collection sheet*) dan algoritma naranjo. Teknik pengumpulan data pada penelitian ini menggunakan kuesioner yang diadaptasi dari form kuning Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Badan POM untuk memandu interview dengan responden agar pertanyaan yang diajukan tentang ADRs lebih terstruktur.

E. Teknik Analisis Data

Data yang diperoleh dalam penelitian ini kemudian ditabulasi dan dianalisis menggunakan *software computer Microsoft Excel* dan SPSS 23 (*Statistical Package for Social Science*). Adapun tahapan dalam analisis data yaitu:

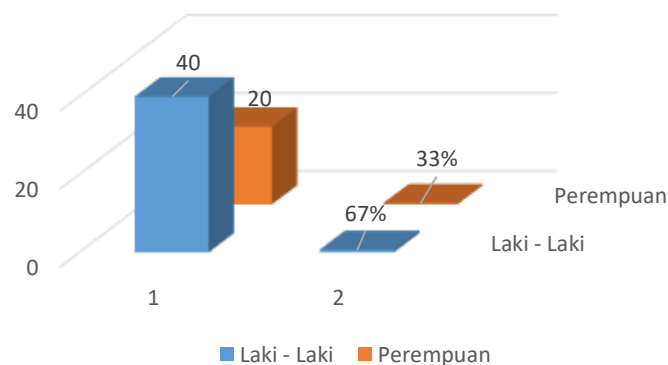
1. Analisis univariat. Analisis ini digunakan untuk mendeskripsikan distribusi dari masing-masing variabel yang diamati, meliputi demografi responden (usia, jenis kelamin, pekerjaan, pendidikan, status merokok dan pengguna alkohol), serta kejadian ADRs. Variabel tersebut disajikan dalam bentuk frekuensi dan presentase.
2. Analisis dengan algoritma naranjo. Peneliti menganalisis hubungan kausalitas kejadian ADRs terhadap karakteristik sosio-demografi, gaya hidup dan kebiasaan responden dengan Analisis Naranjo.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 60 orang pasien yang diperoleh berdasarkan hasil perhitungan besaran sampel dengan menggunakan rumus Slovin. Sampel yang dijadikan subjek dalam penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis TB Paru kasus baru yang memenuhi kriteria inklusi. Karakteristik pasien pada penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, pekerjaan, dan gaya hidup (merokok). Data hasil distribusi responden berdasarkan usia, jenis kelamin, pekerjaan, gaya hidup dan kebiasaan dapat dilihat pada Tabel 1 berikut ini :

Tabel 1. Distribusi responden berdasarkan usia, jenis kelamin, pekerjaan, gaya hidup dan kebiasaan.

Karakteristik Pasien		N=60 (%)	
Usia	Produktif	18-45 tahun	42 (70%)
	Non produktif	45-65 tahun	18 (30%)
Jenis Kelamin		Perempuan	20 (33,33%)
		Laki-laki	40 (66,67%)
Pekerjaan	Bekerja	PNS, Karyawan	47 (78,33%)
	Tidak bekerja	Pensiunan, IRT	13 (21,67%)
Gaya Hidup dan Kebiasaan	Merokok		26 (43,33%)
	Tidak Merokok		34 (56,67%)



Gambar 1. Karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin.

Pada penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit 'X' Karawang pada bulan September-November 2020 adalah pasien-pasien yang didiagnosis dengan TB paru kasus baru yang mulai menjalani terapi obat antituberkulosis.

Pasien-pasien ini secara rutin menerima kombinasi empat obat anti-TB tunggal (isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol). Semua pasien yang masuk kriteria inklusi diwawancarai di setiap akhir minggu selama empat minggu.

Tabel 2. Jenis-Jenis ADRs yang dialami responden hasil wawancara per akhir minggu.

No	Jenis OAT	Jenis ADRs	Minggu ke-1 (N=60 (%))	Minggu ke-2 (N=60 (%))	Minggu ke-3 (N=60 (%))	Minggu ke-4 (N=60 (%))
1	Rifampisin	Merah pada urine	60 (100)	60 (100)	60 (100)	60 (100)
2	Pirazinamid	Nyeri sendi	60 (100)	60 (100)	60 (100)	60 (100)
3	Isoniazid	Kesemutan	23 (38,33)	23 (38,33)	22 (36,67)	19 (31,67)
		Rasa terbakar pada kaki	1 (1,67)	1 (1,67)	1 (1,67)	1 (1,67)
		Nyeri otot	36 (60)	33 (55)	30 (50)	24 (40)
4	Etambutol	Pusing	8 (13,33)	7 (11,67)	5 (8,33)	2 (3,33)
		Nyeri perut	5 (8,33)	3 (5)	3 (5)	3 (5)
		Nafsu makan menurun	48 (80)	43 (71,67)	42 (70)	40 (81,67)
		Mual	8 (13,33)	7 (11,67)	7 (11,67)	6 (10)

PEMBAHASAN

Pada hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dari 60 pasien sebagai responden yang memenuhi kriteria inklusi terdapat laki-laki 40 pasien (66,67%) dan perempuan 20 pasien (33,33%). Gambaran sosio-demografi responden berdasarkan jenis kelamin sebagaimana dapat dilihat pada penelitian ini menunjukkan persentase laki-laki dan perempuan berbeda jauh. Hal ini sesuai dengan data Riskesdas 2013 prevalensi TB paru berdasarkan diagnosis dan gejala TB paru di Indonesia menurut jenis kelamin menunjukkan laki-laki lebih banyak yakni 0,4%, sedangkan perempuan 0,3%. Demikian juga dengan penelitian evaluasi penggunaan obat tuberkulosis pada pasien rawat inap di Ruang Perawatan Kelas III di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung oleh Sukandar, *et al.*, menunjukkan jumlah laki-laki 54 (62,79%) lebih banyak dari wanita 32 (37,21%).

Karakteristik sosio-demografi responden TB Paru kasus baru di Rumah Sakit 'X' Karawang bulan September-November 2020 didasarkan pada kelompok usia menunjukkan persentase tertinggi 18-45 tahun. Data Tabel 1 pada hasil penelitian ini ditemukan kasus

tuberkulosis paru kasus baru paling banyak terjadi pada usia produktif sebanyak 42 pasien (70%) dan usia non produktif 18 pasien (30%). Hasil penelitian selaras dengan pustaka bahwa sekitar 75% kelompok usia produktif menderita penyakit tuberkulosis (Depkes RI, 2007). Kelompok usia produktif adalah penduduk berusia 15-55 tahun yang merupakan tenaga kerja produktif ekonomis (Depkes RI, 2005). Karakteristik sosio demografi berdasarkan jenis pekerjaan seperti dapat dilihat pada Tabel. 1 di atas menunjukkan bahwa responden yang bekerja 47 (78,33%). Sedangkan, untuk responden yang tidak bekerja 13 (21,67%). Sebuah penelitian di India Selatan oleh Gupta, *et al.*, melaporkan bahwa sebagian besar pasien TB paru adalah buruh tani (25,2%) sementara sebagian besar pasien TB ekstra paru adalah ibu rumah tangga atau wiraswasta (18,92%).

Karakteristik sosio-demografi responden berdasarkan gaya hidup dan kebiasaan, seperti yang dipresentasikan pada penelitian ini menunjukkan bahwa persentase responden dengan kebiasaan merokok mencapai 31 (47,7%). Menurut Saad & Tirkey (2014) bahwa merokok dikaitkan dengan infeksi TB seumur

hidup dan hubungan tersebut paling nyata diantara perokok terberat (>1 bungkus per hari >30 bungkus tahun). Penelitian yang dilakukan oleh Khan, *et al.*, dimana dari 472 subjek yang terdaftar 68 (14,4%) adalah perokok. Prevalensi merokok diantara pasien pria dan wanita dengan TB masing-masing adalah 11,8% dan 2,5%. Analisis univariat menunjukkan bahwa jenis kelamin, kelompok umur dan status perkawinan pasien dengan TB dikaitkan dengan merokok. Temuan dari penelitian saat ini terbukti merokok sebagai salah satu faktor utama yang terkait dengan terjadinya TB dan secara signifikan mengurangi hasil terapi TB (Khan *et al.*, 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Raza, *et al.*, juga menyebutkan bahwa 56 (50%) pasien perokok yang menyarankan merokok merupakan salah satu faktor risiko utama TB. Ini konsisten dengan meta-analisis yang melaporkan bahwa merokok merupakan faktor risiko untuk infeksi TB dan untuk penyakit TB paru.

Selain itu, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa frekuensi kejadian efek samping OAT yang paling sering timbul dalam menjalani terapi obat antituberkulosis adalah nyeri sendi, diikuti kurang nafsu makan, dan nyeri

otot. Penelitian ini didukung oleh hasil penelitian Carroll *et al.*, bahwa efek samping utama yang paling sering timbul adalah gangguan pencernaan (mual, muntah, diare dan nyeri perut), gangguan nyeri sendi. Hal ini juga dibuktikan oleh penelitian Sinha, *et al.*, bahwa efek samping yang dialami antara lain gastrintestinal (53,52%), kelemahan umum (16,9%), disfungsi hati (15,49%), efek alergi pada kulit (8,45%), kelainan sistem saraf (2,82%), demam (2,82%). Begitu pun pada penelitian Kurniawati, *et al.*, bahwa efek umum yang terjadi adalah efek terhadap kulit. Adapun efek lain yakni efek gastrointestinal (mual dan muntah) dan hepatoksisitas.

Hubungan Kausalitas Kejadian ADRs Terhadap Karakteristik Sosio-Demografi, Gaya Hidup dan Kebiasaan Responden dengan Analisis Naranjo

Sumber data yang digunakan untuk analisis ini adalah sumber data primer yang diperoleh dari hasil pernyataan responden yang telah disampaikan langsung kepada peneliti menggunakan kuesioner yang diadaptasi dari form kuning Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Badan POM.

Wawancara dilakukan sebagai konfirmasi kebenaran dan validitas pernyataan dengan bantuan Algoritma Naranjo. Dari hasil wawancara terhadap responden kemudian peneliti melakukan identitas terkait dengan derajat kepastian kejadian ADRs dengan melakukan skoring. Berdasarkan hasil analisis dengan menggunakan algoritma naranjo dengan skor 5-8 (*probable* ADR) yang menunjukkan bahwa kejadian yang responden rasakan tersebut kemungkinan besar karena ADR dari obat anti-tuberkulosis yang responden gunakan.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan mengenai studi farmakovigilans terhadap ADRs obat antituberkulosis pada pasien TB di Rumah Sakit 'X' Karawang pada bulan September-November 2020, dapat disimpulkan bahwa Evaluasi kejadian ADRs terhadap OAT dengan persentase terbesar adalah warna kemerahan pada urin, diikuti nyeri sendi, kurang nafsu makan, mual, pusing, gatal, dan sakit kepala. Hasil analisis dengan menggunakan algoritma naranjo dengan skor 5-8 (*probable* ADR) yang menunjukkan bahwa kejadian yang responden rasakan tersebut kemungkinan besar karena ADR

dari obat anti-tuberkulosis yang digunakan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Buana Perjuangan Karawang yang telah memberikan dukungan dana untuk terselenggaranya penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dengan penelitian (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013. *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013*. Kementerian Kesehatan RI, 69-70.
- Badan Pusat Statistik Provinsi Jawa Barat. 2012. *Profil Kesehatan Propinsi Jawa Barat Tahun 2012*.
- Badan POM RI. 2012. *Pedoman Monitoring Efek Samping Obat (MESO) Bagi Tenaga Kesehatan*, Jakarta.
- Bent, V., and Egherts. Drug Related Problems: Definitions and Classification, *EJHP Practice*, 2007, 13: 62-64.

- Carroll, M., Lee, M., Cai, Y., Hallahan, CW., Shaw, PA., and Min, JH. Frequency of adverse reactions to first and second-line anti-tuberculosis chemotherapy in a Korean cohort. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012, 16(7): 961-966.
- Dale, DC. 2003. *Infectious Disease: The Clinician's Guide to Diagnosis, Treatment and Prevention*, In. New York: WebMD Inc.
- Depkes RI. 2005. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Tuberkulosis*. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik.
- Gulbay, BE., Gurkan, OU., Yildiz, OA., et al. Side Effects due to Primary Antituberculosis Drugs During the Initial Phase of Therapy in 1149 Hospitalized Patients for Tuberculosis. *Journal Respiratory Medicine*, 2006, 100: 1834-1842.
- Gupta, S., Shenoy, VP., Bairy, I., Srinivasa, H., and Mukhopadhyay, C. Diabetes Mellitus and HIV as Co-morbidities in Tuberculosis Patients of Rural South India. *Journal of Infection and Public Health*, 2011, 4: 140-144.
- Hidayah, H., Amal, S., and Falahah. Monitoring of Side Effects of Anti-Tuberculosis Drugs on The Cases of Pulmonary TB Patient in Cikampek Private Hospital. *International Journal of Psychosocial Rehabilitation*, 2020, 24: 8402-8409.
- Honnaddi, UC., Honnaddi, UM., Thrangini, SR., and Hossain, T. Adverse Drug Reactions to First Line Anti-Tubercular Drugs - A Pharmacovigilance Study. *International Journal of Pharmacological Research*, 2016, 6(2): 51-54.
- Kementerian Kesehatan RI. 2014. *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan, Jakarta.
- Khan, AH., Israr, M., Khan, A., Aftab, RA., and Khan, TM. Smoking on Treatment Outcomes Among Tuberculosis Patients. *The American Journal of The Medical Sciences*, 2015, 349(6): 505-509.
- Kurniawati, F., Sulaiman, SAS., and Gillani, SW. Adverse Drug Reactions of Primary Anti-Tuberculosis Drug Among Tuberculosis Patient Treated in Chest Clinic. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 2012, 3(1): 1331-1338.
- Notoatmojo. 2012. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Rineka Cipta, Jakarta.
- Lee (Ed). 2001. *Adverse Drug Reactions*. Pharmaceutical Press, London.
- Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.03.1.23.12.11.10690 tahun 2011 Tentang Penerapan Farmakovigilans Bagi Industri Farmasi.

- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2011. *Tuberkulosis: Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2-30.
- Raza, AKMM., Islam, MR., Nahar, M., and Ahmad, Z. The Epidemiological Aspects of Tuberculosis Patients in a Tertiary Care Medical College Hospital of Bangladesh. *J Pulm Respir Med*. 2017, 7(1): 1-4.
- Saad, T., and Tirkey. 2014. Is Smoking is Modifiable Risk Factor for Developing Pulmonary Tuberculosis. *OSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 2014, 13(1): 47-53.
- Sinha, K., Marak, ITR., and Singh, WA. Adverse Drug Reactions in Tuberculosis Patients Due to Directly Observed Treatment Strategy Therapy: Experience at an Outpatient Clinic of a Teaching Hospital in The City of Imphal, Manipur, India. *Journal of Association of Chest Physicians*, 2013: 50-53.
- Sukandar., Hartini., dan Hasna. Evaluasi Penggunaan Obat Tuberkulosis pada Pasien Rawat Inap di Ruang Perawatan Kelas III di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 2012, Vol XXXVII, No 4: 153-158.
- WHO. 2012. *Safety monitoring of medicinal products: reporting system for the general public*. Geneva: World Health Organization.
- WHO. 2015. *Global Tuberculosis Report 2015*. 20th edition. In France. World Health Organization.
- Widjanarko, B., Gompelman, M., Djikers, M., Marieke. Factors that influence treatment adherence of tuberculosis patients living in Java, Indonesia. *Dove Press Journal : Patient Preference and Adherence*, 2009, 3: 231-238.