

Evaluasi Penggunaan Obat Tuberkulosis pada Pasien Rawat Inap di Ruang Perawatan Kelas III di Salah Satu Rumah Sakit di Bandung

*Elin Yulinah Sukandar, Sri Hartini, Hasna

Kelompok Keilmuan Farmakologi - Farmasi Klinik, Sekolah Farmasi ITB,
Jalan Ganesha 10 Bandung, 40132

Abstrak

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyebab kematian utama yang diakibatkan oleh infeksi. Ditemukan *drug-related problems* pada 86 pasien tuberkulosis rawat inap di ruang perawatan kelas III di salah satu rumah sakit di Bandung. Ketidaksesuaian dosis sebesar 19,82% dengan kejadian dosis yang berada di bawah rentang normal adalah 18,15% dan dosis yang berada di atas rentang normal 1,67%. Potensi kejadian interaksi obat sebesar 84,88% dengan tipe interaksi kuat (29%), sedang (63,92%), dan lemah (7,08%). Reaksi obat merugikan (ROM) yang dicantumkan sebagai diagnosis pasien yaitu sebesar 6,98% dengan ROM tipe A sebesar 4,65% dan ROM tipe B sebesar 2,33%. Indikasi tidak tertangani sebesar 13,96% dengan 2 kategori yaitu pasien dengan 1 indikasi tidak tertangani (10,47%) dan pasien dengan 2 indikasi tidak tertangani (3,49%). Medikasi tanpa indikasi sebesar 11,63%. Tidak ditemukan kegagalan menerima medikasi dan seleksi obat tidak sesuai.

Kata kunci: tuberkulosis, evaluasi penggunaan obat, *drug-related problems*.

Abstract

Tuberculosis is one of infection disease which causes mortality. There were drug-related problems in 86 tuberculosis hospitalized patients in the third class ward in one of hospital in Bandung. Inappropriate doses incidence was 19.82% with dose under normal range was 18.15% and dose above normal range was 1.67%. Potential drug interactions incidence was 84.88% with each type of drug interactions are major (29%), moderate (63.92%), and minor (7.08%). Adverse drug reactions (ADR) incidence was 6.98% with ADR type A was 4.65% and ADR type B was 2.33%. Untreated indications incidence was 13.96% with 2 category that was patient with 1 untreated indication (10.47%) and patient with 2 untreated indications (3.49%). Medication use without indication incidence was 11.63%. This research didn't find failure to receive medication incidence and improper drug selections incidence.

Keywords: tuberculosis, drug use evaluation, drug-related problem.

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyebab kematian utama yang diakibatkan oleh infeksi. Diperkirakan sekitar sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Pada tahun 1995, diperkirakan ada 9 juta pasien TB paru dan 3 juta kematian akibat TB di seluruh dunia. Diperkirakan 95% kasus TB dan 98% kematian akibat TB di dunia terjadi pada negara-negara berkembang.

Walaupun di Indonesia telah banyak kemajuan yang diperoleh mengenai penyakit TB namun TB tetap belum dapat diberantas. Menurut laporan WHO (2010), jumlah penderita TB di Indonesia merupakan jumlah kelima terbesar di dunia setelah India, Cina, Afrika Selatan, dan Nigeria.

Munculnya pandemi HIV/AIDS di dunia menambah permasalahan TB. Koinfeksi TB dengan HIV akan meningkatkan resiko kejadian TB secara signifikan. Pada saat yang sama, resistensi ganda kuman TB

terhadap obat anti TB (*multidrug resistance* = MDR) semakin menjadi masalah akibat kasus yang tidak berhasil disembuhkan. Keadaan tersebut akhirnya akan menyebabkan terjadinya epidemi TB yang sulit ditangani (Depkes RI 2006).

Penelitian ini ditujukan untuk mengevaluasi penggunaan obat tuberkulosis yang diberikan pada pasien tuberkulosis rawat inap serta menilai ketepatan penggunaan obat tuberkulosis pada pasien rawat inap di salah satu rumah sakit di Bandung periode April 2010 sampai September 2010.

Percobaan

Penelitian ini meliputi penelusuran pustaka (mengenai penyakit tuberkulosis, penggunaan obat tuberkulosis, dan evaluasi penggunaan obat), penetapan kriteria sampel (kriteria pasien yang menjalani perawatan di rumah sakit, kriteria penggunaan obat untuk menilai ketepatan penggunaan obat, dan kriteria *drug-related problems* yang termasuk pada penilaian ketepatan

*Penulis korespondensi. Email: elin@fa.itb.ac.id

penggunaan obat), pengkajian rekam medik pasien, pengolahan dan analisis data, dan pengambilan kesimpulan dan saran.

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional dengan rancangan deskriptif evaluatif yang bersifat retrospektif dengan tujuan mengevaluasi penggunaan obat tuberkulosis pada pasien rawat inap secara kuantitatif dan kualitatif.

Subjek Penelitian

Pasien dewasa pria dan wanita dengan diagnosis tuberkulosis paru yang dirawat inap selama periode bulan April – September 2010 sebanyak 86 pasien.

Pengambilan data dilakukan selama periode bulan Januari – Maret 2012. Sumber data adalah rekam medik pasien yang mencatat informasi mengenai pasien dan penya-kitnya.

Analisis Data

Analisis data yang dilakukan meliputi analisis kuantitatif dan kualitatif. Analisis kuantitatif meliputi data demografi pasien. Analisis kualitatif meliputi 8 aspek *drug-related problems* yang dilakukan berdasarkan kriteria penggunaan obat bersumber pada sumber pustaka tersier (McEvoy 2008; Facts and Comparison 2009; Goodman et al. 2008; Baxter 2008).

Hasil dan Pembahasan

Analisis Kuantitatif

Dari Tabel 1 diketahui bahwa total pasien rawat inap yang didiagnosis menderita tuberkulosis ada 86 pasien dan jumlah pasien pria lebih banyak daripada jumlah pasien wanita yaitu 62,79% dan 32,21%. Terdapat perbedaan yang cukup besar antara pasien pria dan wanita. Umumnya, sampai usia 15 tahun, resiko tuberkulosis sama antara wanita dan pria. Namun, setelah usia tersebut, resiko pada pria meningkat tiap 10 tahun usia bertambah (Peloquin 2008). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh tingginya prevalensi perokok aktif pada pria.

Tabel 1. Data Distribusi Jenis Kelamin Pasien Rawat Inap Tuberkulosis

Jenis Kelamin	Σ	%
Pria	54	62,79
Wanita	32	37,21
Total	86	100

Ket.: Σ : jumlah pasien
% : persentase terhadap jumlah total pasien

Tabel 2. Data Distribusi Jenis Kelamin dan Usia Pasien Rawat Inap Tuberculosis

Kelompok Usia		Jenis Kelamin	
		Pria	Wanita
12-17 tahun	Σ	2	-
	%	2,33	0
18-55 tahun	Σ	38	24
	%	44,19	27,91
56-65 tahun	Σ	6	6
	%	6,975	6,975
>65 tahun	Σ	8	2
	%	9,30	2,33
Total	Σ	54	32
	%	62,79	32,21

Ket.: Σ : jumlah pasien
% : persentase terhadap jumlah total pasien

Tabel 2 menunjukkan bahwa proporsi pasien rawat inap paling besar yang menderita tuberkulosis berada pada pasien dewasa (usia 18-65 tahun) yaitu 86,05%. Menurut Depkes (2006), sekitar 75% pasien TB adalah kelompok usia yang paling produktif secara ekonomis (15-55 tahun). Sehingga dapat dikatakan bahwa kondisi pada Tabel 2 hampir sesuai berdasarkan pustaka dimana terdapat 72,10% pasien tuberkulosis pada kelompok usia produktif.

Tabel 3. Data Pasien Menurut Lama Perawatan Inap

Lama Rawat Inap	Σ	%
1 – 7 hari	33	38,37
8 – 14 hari	34	39,54
15 – 21 hari	6	6,98
> 21 hari	13	16,12
Total	86	100

Ket.: Σ : jumlah pasien
% : persentase terhadap jumlah total pasien

Tabel 4. Data Pasien Berdasarkan Status Pulang

Status Kepulangan	Σ	%
Tidak sembuh	14	16,28
Perbaikan	61	70,93
Meninggal > 48 jam	6	6,98
Meninggal < 48 jam	5	5,81
Total	86	100

Ket.: Σ : jumlah pasien
% : persentase terhadap jumlah total pasien

Dari Tabel 3 diketahui bahwa pasien yang dirawat selama 1 minggu dan 2 minggu tidak terlalu berbeda yaitu 38,37% dan 39,54%. Perawatan tuberkulosis yang diderita pasien pada awalnya tidak memerlukan waktu yang lama karena pasien jika sudah merasa

mengalami perbaikan pasien akan pulang untuk melanjutkan perawatan tuberkulosis sampai 6 bulan. Lama waktu perawatan pasien tuberkulosis berhubungan dengan keparahan kondisi pasien. Keparahan kondisi pasien terkait dengan kondisi penyerta yang diderita oleh pasien selain tuberkulosis karena pasien tuberkulosis yang dirawat inap di rumah sakit dalam waktu lebih dari 1 minggu umumnya karena kondisi lain yang cukup parah.

Dari Tabel 4 dapat dilihat bahwa umumnya pasien pulang dalam keadaan perbaikan yang dapat disebabkan oleh banyak faktor seperti faktor ekonomi (tidak mampu membayar biaya perawatan di rumah sakit), pasien sudah merasa mengalami perbaikan sehingga ingin melanjutkan pengobatan rawat jalan. Pasien yang pulang dalam keadaan tidak sembuh kebanyakan disebabkan oleh faktor ekonomi dimana pasien tidak mampu membayar biaya perawatan di rumah sakit. Pada pasien yang meninggal umumnya diakibatkan kondisi penyerta atau komplikasi dari TB yang parah/kritis.

Analisis Kualitatif

Gagal Menerima Medikasi

Dari rekam medik dan catatan perawat, dapat dikatakan semua pasien menerima medikasi sesuai instruksi. Namun, karena penelitian ini dalam bentuk retrospektif, peneliti tidak dapat memastikan secara langsung apakah pasien menerima atau tidak menerima medikasi sesuai instruksi dari praktisi.

Seleksi Obat Tidak Sesuai

Aspek seleksi obat tidak sesuai dilihat melalui aspek seleksi obat yang menjadi wewenang apoteker, bukan pada wewenang dokter. Berdasarkan aspek duplikasi obat, bentuk sediaan yang diberikan, dan waktu pemberian obat, pasien menerima obat sudah sesuai. Sehingga seleksi obat untuk pasien dikatakan sudah sesuai.

Ketidaksesuaian Dosis

Pada kondisi ketidaksesuaian dosis karena berada di bawah rentang dosis normal, kejadiannya cukup banyak yaitu 18,15%. Berdasarkan Gambar 1, obat-obat yang diberikan dengan dosis di bawah rentang normal adalah ranitidin, ketorolac, sefiksim, gliseril guaiakolat, nebulizer salbutamol+ipratropium, kodein, tramadol, diltiazem, cotrimoxazol, sukralfat, dan lain-lain. Obat yang dikategorikan lain-lain adalah obat dengan dosis di bawah rentang normal yang hanya memiliki kejadian pada 1 pasien saja.

Berdasarkan Gambar 1 tersebut, ranitidin merupakan obat yang paling banyak diberikan kepada pasien dengan dosis di bawah rentang normal. Pemberian ranitidin pada pasien kemungkinan untuk mengatasi

efek samping gangguan saluran cerna dari obat lainnya yang diberikan, karena umumnya pada diagnosis tidak tercantum bahwa pasien memiliki gangguan maag ataupun riwayat gangguan maag. Sedangkan obat-obat lain yang diberikan kepada pasien secara umum mampu memberikan efek gangguan saluran cerna. Sehingga kemungkinan alasan pemberian dosis ranitidin yang diberikan di bawah rentang normal adalah sebagai terapi profilaksis kepada pasien dimana dosis yang diberikan sudah memberikan respon klinis yang diharapkan.

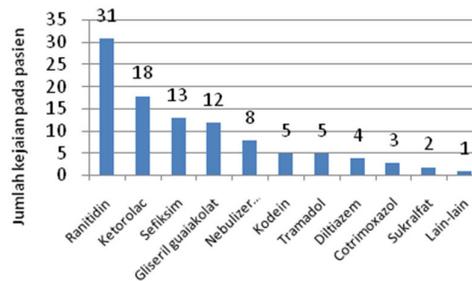
Tabel 5. Data Potensi Ketidaksesuaian Dosis Pada Pasien

Pasien dengan obat dalam rentang dosis normal	Σ	
Semua obat dalam rentang dosis normal	29	
	Dosis	%
Tidak semua obat dalam rentang dosis normal	normal	80,18
	di bawah normal	18,15
	di atas normal	1,67
	normal	
Total	100	86

Ket.: Σ : jumlah pasien

% : persentase masing-masing kategori dosis yang termasuk tidak semua obat dalam rentang dosis normal.

Obat dengan Dosis Di Bawah Rentang Normal



Gambar 1. Data obat dengan dosis di bawah rentang normal.

Pada kondisi ketidaksesuaian dosis karena berada di atas rentang dosis normal, kejadiannya hanya sedikit yaitu 1,67% serta hanya terdapat 7 pasien yang mengalami kejadian dosis terlalu tinggi. Dan masing-masing obat yang mengalami ketidaksesuaian dosis yang berada di atas rentang normal masing-masing hanya terdapat 1 yaitu insulin, kanamisin, sukralfat, feritrin, siprofloksasin, nebulizer salbutamol + ipratropium, dan cloxacillin. Nebulizer Combivent® merupakan obat yang memiliki kejadian dosis terlalu tinggi dan dosis terlalu rendah. Hal ini kemungkinan

disebabkan oleh dosis obat yang diberikan berdasarkan dosis titrasi dimana dosis awal yang diberikan tidak menghasilkan respon klinis yang diharapkan. Namun pada pasien tersebut dosis segera diturunkan dan kembali menjadi dosis normal. Untuk obat lainnya, ketidaksesuaian dosis kemungkinan disebabkan keparahan kondisi pasien sehingga diperlukan dosis yang sedikit lebih tinggi dari rentang dosis normalnya. Kemungkinan lainnya, respon klinis dari pemberian dosis yang normal pada pasien tidak mencapai respon klinis yang diinginkan sehingga dosis harus diberikan sedikit lebih tinggi dari rentang dosis normalnya.

Interaksi Obat

Pada masing-masing tipe interaksi, terdapat interaksi obat-obat yang cukup sering muncul (mendominasi). Berdasarkan Gambar 2, interaksi obat-obat tipe kuat yang paling sering muncul adalah interaksi antara rifampisin dan isoniazid. Memang keduanya adalah OAT (obat anti tuberkulosis) dan digunakan dalam kombinasi selama 6 bulan pengobatan TB. Penggunaan bersama antara rifampisin dan isoniazid dapat berpotensi meningkatkan insidensi hepatotoksik, terutama pada pasien dengan asetilator lambat isoniazid.

Tabel 6. Data Potensi Interaksi Obat Pada Pasien

Pasien dengan Potensi Interaksi Obat		Σ
Tidak terjadi interaksi obat		13
Terjadi interaksi obat	Tipe	73
	Kuat	29
	Sedang	63,92
	Lemah	7,08
Total		100
		86

Ket.: Σ : jumlah pasien
 % : persentase masing-masing tipe interaksi obat pada pasien yang memiliki potensi interaksi obat

Pada Gambar 3, interaksi antara etambutol dengan isoniazid mencapai nilai tertinggi. Pada interaksi etambutol dengan isoniazid, etambutol tidak mengubah kadar serum isoniazid. Tapi efek samping neuritis perifer dari etambutol dapat meningkat akibat keberadaan isoniazid. Selain itu, efek neuritis perifer berkurang lebih lambat setelah penggunaan isoniazid. Beberapa ahli menyarankan penghentian etambutol dan isoniazid segera jika terjadi efek neuritis perifer yang parah. Selain itu, para ahli juga menyarankan penghentian isoniazid jika neuritis perifer yang parah tidak mengalami perbaikan dalam waktu 6 minggu sejak penghentian etambutol (Baxter 2008). Peneliti menyarankan penanganan pada hasil interaksi isoniazid dan etambutol diutamakan dengan pemberian vitamin B6 (piridoksin) dengan dosis yang

sedikit lebih tinggi jika diperlukan alih-alih penghentian penggunaan kedua obat dimana dapat menimbulkan potensi ketidakefektifan dari penyakit tuberkulosis.



Gambar 2. Interaksi obat dengan potensi kuat.



Gambar 3. Interaksi obat dengan potensi sedang.

Pada potensi interaksi lemah, interaksi obat-obat yang paling sering muncul adalah interaksi antara rifampisin dan parasetamol. Pada penggunaan bersamaan parasetamol dengan isoniazid, insidensi hepatotoksik dapat meningkat terutama pada penggunaan parasetamol dosis tinggi. Sehingga penggunaan parasetamol dapat dihentikan untuk mencegahnya. Informasi mengenai interaksi keduanya masih terbatas sehingga diperlukan studi lebih lanjut untuk memastikan interaksi tersebut (Baxter 2009). Peneliti menyarankan dilakukan penggantian parasetamol dengan analgesik lainnya seperti analgesik golongan NSAID.

Dari keseluruhan obat yang mengalami interaksi, terdapat 2 obat yang memiliki insidensi tertinggi dalam kejadian interaksi obat-obat yaitu rifampisin dan isoniazid. Rifampisin merupakan induktor kuat

enzim pada sistem isoenzim sitokrom P-450 sehingga dapat mengakibatkan penurunan konsentrasi serum obat-obat yang dimetabolisme oleh sistem isoenzim tersebut. Isoniazid merupakan inhibitor kuat enzim pada sistem isoenzim sitokrom P-450 sehingga dapat mengakibatkan peningkatan konsentrasi serum obat-obat yang dimetabolisme oleh sistem isoenzim tersebut (APhA 2010). Pada penggunaan rifampisin dan isoniazid diperlukan pengawasan lebih lanjut jika pasien menggunakan obat-obat lain sehingga diharapkan potensi interaksi yang disebabkan rifampisin dan isoniazid dapat berkurang.



Gambar 4. Interaksi obat dengan potensi lemah

Secara keseluruhan, obat utama tuberkulosis memiliki potensi yang cukup tinggi untuk terjadi interaksi di dalam OAT itu sendiri yaitu interaksi antara rifampisin dan isoniazid serta etambutol dan isoniazid. Padahal rifampisin, isoniazid, dan etambutol sudah menjadi standard WHO untuk diberikan sebagai obat lini pertama untuk tuberkulosis bersama dengan pirazinamid. Sehingga penggunaan OAT lini pertama harus dengan pengawasan ketat terhadap berbagai efek samping penggunaan OAT terutama pengawasan pada kondisi hati dan neuritis perifer yang insidensinya meningkat pada penggunaan bersama OAT lini pertama. Jika diperlukan dan dimungkinkan, konsumsi masing-masing OAT dilakukan dengan selang waktu yang berbeda sehingga diharapkan insidensi dari interaksi OAT dapat berkurang.

Reaksi Obat Merugikan (ROM)

ROM Tipe A

Terdapat 4,65% yang mengalami potensi ROM tipe A yaitu dalam bentuk *drug-induced* hepatitis akibat OAT (obat anti tuberkulosis) yang diberikan. Dari OAT yang diberikan, rifampisin dan isoniazid merupakan obat yang berpotensi tinggi memberikan

efek samping hepatotoksik. Untuk mengatasi kondisi *drug induced disease* yang sudah terjadi, dapat dilakukan penggantian obat dengan obat alternatif lain atau obat lini kedua/ketiga.

Pada masing-masing pasien secara umum terjadi peningkatan nilai SGOT dan SGPT atau adanya gejala klinis yaitu mata menjadi kuning. Fluktuasi nilai SGOT dan SGPT selain diakibatkan kondisi hati, dapat disebabkan juga oleh gangguan organ lain pada pasien seperti ginjal, jantung, meninges, dan arteri. Penanganan yang dilakukan adalah penggunaan OAT lini pertama segera dihentikan dan diberikan OAT lini kedua (ciprofloxacin/ levofloxacin, etambutol, dan streptomisin). Pemberian OAT lini kedua dapat segera dilakukan, namun ada pasien yang pemberian OAT lini keduanya ditunda yang kemungkinan dilakukan untuk meringankan aktivitas organ hati. Memang OAT lini kedua tidak memiliki efek samping hepatotoksik, namun tetap mengalami metabolisme di hati.

Tabel 7. Data Kejadian ROM pada Pasien

Pasien dengan kejadian ROM	Σ	%
Tidak terjadi ROM	80	93,02
Terjadi ROM Tipe A	4	4,65
Tipe B	2	2,33
Total	86	100

Ket.: Σ : jumlah pasien

% : persentase terhadap jumlah total pasien

ROM Tipe B

Terdapat 2,33% yang mengalami ROM yaitu pasien 1 dalam bentuk drup eruption akibat parasetamol sedangkan pasien 2 dalam bentuk alergi obat akibat OAT dan antibiotik. Alergi merupakan kondisi yang tidak dapat diprediksi kecuali telah diketahui sebelumnya. Untuk mengatasi kondisi tersebut dan kejadian ulang, penggunaan obat dapat diganti dan dihindari untuk selanjutnya.

Indikasi Tidak Tertangani

Secara umum, alasan kemungkinan terdapat indikasi yang tidak tertangani pada pasien yaitu:

- Terdapat kondisi lain yang menjadi prioritas penanganan pada pasien atau bahkan kondisi lain tersebut mengancam jiwa pasien
- Indikasi yang tidak tertangani bukan merupakan penyebab utama pasien masuk rumah sakit
- Mengurangi beban organ vital yang sedang mengalami gangguan seperti ginjal dan hati
- Penegakan diagnosis belum sepenuhnya dapat dipastikan karena masih menunggu hasil pemeriksaan laboratorium
- Indikasi yang tidak tertangani dapat ditangani melalui terapi non-farmakologi, namun tidak diketahui pada rekam medik pasien

- Pasien sudah meninggal sebelum sempat diberi penanganan

Tabel 8. Data Kejadian Indikasi Tidak Tertangani Pada Pasien

Pasien dengan indikasi tidak tertangani	Σ	%
Pasien dengan semua indikasi tertangani	74	86,04
Pasien dengan 1 indikasi tidak tertangani	9	10,47
Pasien dengan 2 indikasi tidak tertangani	3	3,49
Total	86	100

Ket.: Σ : jumlah pasien

% : persentase terhadap jumlah total pasien

Medikasi Tanpa Indikasi

Terdapat 11,63% pasien yang memiliki 1 medikasi tanpa indikasi. Secara umum, alasan kemungkinan terdapat medikasi yang digunakan tanpa indikasi pada pasien yaitu:

- Terdapat indikasi lain yang tidak diketahui
- Untuk mengatasi kondisi lain dari penyakit yang diderita (contoh: metronidazol digunakan untuk mengatasi bentuk dorman dari *M. tuberculosis*)
- Penggunaan efek samping yang umum terjadi dari obat
- Penggunaan investigasional

Kesimpulan

Ditemukan *drug-related problems* pada 86 pasien tuberkulosis rawat inap di ruang perawatan kelas III di salah satu rumah sakit di Bandung. Ketidakseuaian dosis sebesar 19,82% dengan kejadian dosis yang berada di bawah rentang normal adalah 18,15% dan dosis yang berada di atas rentang normal 1,67%. Potensi kejadian interaksi obat sebesar 84,88% dengan tipe interaksi kuat (29%), sedang (63,92%), dan lemah (7,08%). Reaksi obat merugikan (ROM) yang dicantumkan sebagai diagnosis pasien yaitu sebesar 6,98% dengan ROM tipe A sebesar 4,65% dan ROM tipe B sebesar 2,33%. Indikasi tidak tertangani sebesar 13,96% dengan 2 kategori yaitu pasien dengan 1 indikasi tidak tertangani (10,47%) dan pasien dengan 2 indikasi tidak tertangani (3,49%). Medikasi tanpa indikasi sebesar 11,63%. Tidak ditemukan kegagalan menerima medikasi dan seleksi obat tidak sesuai.

Daftar Pustaka

American Pharmacists Association (APhA), 2009-2010, Drug Information Handbook, 18th ed., Levi-Comp Inc. 821, 1315.

Baxter K (Eds), 2008, Stockley's Drug Interaction, 8th ed., London: Blackwell Scientific Publ. 21 – 22, 308 – 311.

Baxter K (Eds), 2009, Stockley's Drug Interaction Pocket Companion, London: Blackwell Scientific Publ. 293, 356.

Departemen Kesehatan RI, 2006, Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis, edisi 2, Jakarta.

Facts and Comparisons, 2009, Drug Facts and Comparisons 36th (Edn), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, 2008, Goodman & Gilman's Manual Of Pharmacology and Therapeutics, McGraw-Hill Medical, New York.

McEvoy GK (Eds), 2008, (AHFS) Drugs Informations, The American Society of Health-System Pharmacists Inc., Bethesda.

World Health Organization, Global Tuberculosis Control 2010, Geneva, Switzerland.