

HUBUNGAN PEMBERIAN OBAT ANTI TUBERKULOSIS DENGAN KEJADIAN EFEK SAMPINGNYA PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DI RSUD SUMEDANG TAHUN 2022

¹Menik Wijayanti Maharani, ^{2*}Hany Yusmaini, ³ Karina, ² Erna Harfiani

¹ Program Studi Sarjana Kedokteran UPN "Veteran" Jakarta – Jakarta

² Departemen Farmakologi dan Farmasi UPN "Veteran" Jakarta – Jakarta

³ Departemen Ilmu Bedah UPN "Veteran" Jakarta – Jakarta

Corresponding author's : hany.yusmaini@gmail.com

ABSTRACT

Indonesia is ranked second in the number of tuberculosis cases worldwide, especially in West Java province. Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. The anti-tuberculosis drug (OAT) guidelines contain four types of drugs (Isoniasid, Rifampicin, Pyrazinamid, and Ethambutol). Tuberculosis treatment guidelines in Indonesia include two types of fixed-dose combination anti-tuberculosis drug packages (OAT KDT) and combipacks with different dosage forms. This affects the occurrence of side effects. The purpose of this study was to evaluate the side effects of KDT and combipak OAT in pulmonary tuberculosis patients at Sumedang Regional Hospital in 2022. This study was a cross-sectional observational study with 60 samples selected by consecutive sampling. Data sources came from patient medical records and were analyzed using the Chi-square test with univariate and bivariate methods. The results of the univariate analysis were that the characteristics of the study subjects were mostly over 60 years old and male. The highest use of anti-tuberculosis drugs was OAT KDT, namely 65% with the most side effects being mild side effects, namely 66.7%. The results of bivariate analysis showed that there was a relationship between dosage form and OAT side effects with a p value of 0.022. The use of OAT KDT tends to increase the incidence of side effects compared to OAT kombipak.

Keywords : tuberculosis, fixed-dose combination, combipak, side effects

ABSTRAK

Indonesia berada di peringkat kedua dalam jumlah kasus tuberkulosis dunia, terutama di provinsi Jawa Barat. Tuberkulosis (TB) ialah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Panduan obat anti tuberkulosis (OAT) mengandung empat jenis obat (Isoniasid, Rifampisin, Pyrazinamid, dan Ethambutol). Panduan pengobatan tuberkulosis di Indonesia mencakup dua jenis paket obat anti tuberkulosis kombinasi dosis tetap (OAT KDT) dan kombipak dengan bentuk sediaan yang berbeda. Hal ini berpengaruh terhadap terjadinya efek samping. Tujuan penelitian ini yakni mengevaluasi efek samping dari OAT KDT dan kombipak pada pasien tuberkulosis paru di RSUD Sumedang pada tahun 2022. Penelitian ini merupakan penelitian observasional *cross-sectional* dengan 60 sampel yang dipilih secara *consecutive sampling*. Sumber data berasal dari rekam medis pasien dan dianalisis menggunakan uji *Chi-square* dengan metode univariat dan bivariat. Hasil analisis univariat yakni karakteristik subjek penelitian terbanyak berusia lebih dari 60 tahun dan berjenis kelamin laki-laki. Penggunaan obat anti tuberkulosis yang terbanyak adalah OAT KDT yaitu 65% dengan efek samping terbanyak adalah efek samping ringan yaitu 66,7%. Hasil analisis bivariat yakni terdapat hubungan antara bentuk sediaan dengan efek samping OAT dengan nilai $p=0,022$. Penggunaan OAT KDT cenderung meningkatkan kejadian efek samping dibandingkan dengan OAT kombipak.

Kata Kunci : tuberkulosis, kombinasi dosis tetap, kombipak, efek samping

1. Pendahuluan

Satu dari sekian banyak penyakit penularan yang paling banyak diderita oleh masyarakat ialah tuberkulosis (TB). Jumlah penderita TB di Indonesia diprediksi mencapai 969.000 pada tahun 2022¹. Menurut laporan Kemenkes RI tahun 2021, provinsi terbanyak penyumbang kasus TB adalah Provinsi Jawa Barat dengan jumlah 91.368 kasus². Penderita TB di Kabupaten Sumedang diperkirakan mencapai 5.735 kasus³. Mengingat jumlah kasus yang cukup tinggi pada Kabupaten Sumedang, peneliti memilih RSUD Sumedang sebagai tempat penelitian.

Pedoman untuk obat anti tuberkulosis (OAT) mencakup setidaknya empat jenis obat yang berbeda: isoniasid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol. Pedoman OAT yang tersedia di Indonesia dibagi menjadi dua kategori: paket kombipak dan obat kombinasi dosis tetap (OAT KDT)⁴. OAT KDT berbentuk blitser, yang artinya satu butir tablet mengandung dua sampai empat jenis OAT, sedangkan OAT kombipak berbentuk paket obat lepasan⁵. Dengan perbedaan bentuk sediaan tersebut, hasil pengobatan sampai efek samping obat (ESO) yang ditimbulkan dapat memiliki kuantitas dan karakteristik yang berbeda⁶. Satu dari variabel yang berdampak pada efek samping ialah dosis; makin besar dosisnya, makin banyak obat yang melekat pada reseptor. Ikatan ini akan mengaktifasi reseptor-reseptor pada target organ sehingga akan meningkatkan terjadinya efek samping obat⁷. Efek samping ini menjadi masalah berat karena dapat mengakibatkan penurunan patuhnya penderita saat meminum obat⁸. Hal ini menarik keingintahuan peneliti dengan tujuan mengevaluasi kejadian efek samping obat anti tuberkulosis kombinasi dosis tetap dan kombipak pada pasien tuberkulosis paru di RSUD Sumedang Tahun 2022.

2. Metode Penelitian

Studi ini menerapkan metode *cross-sectional* dan analisis observasional. Variabel independen adalah jenis pengobatan tuberkulosis paru, seperti KDT dan kombipak, dan variabel dependen adalah efek samping dari obat anti tuberkulosis. 60 sampel dengan penderita yang didiagnosis dengan TB paru diambil dengan teknik *sampling* berulang. Penderita dalam penelitian ini harus berusia minimal 18 tahun, memiliki penyakit tuberkulosis paru yang didiagnosa dan sedang diobati dengan OAT, mengalami efek samping obat anti tuberkulosis, tidak memiliki riwayat tuberkulosis ekstrapulmonar, dan memiliki rekam medis yang lengkap. Tidak ada peserta dalam penelitian yang memiliki gangguan pencernaan, gangguan saraf, gangguan kulit, gangguan muskuloskeletal, atau gangguan fungsi hepar sebelumnya. Penelitian dilakukan dari Maret hingga November 2023. Rekam medis pasien merupakan sumber data, yang kemudian diperiksa secara univariat dan bivariat dengan memakai uji *Mann-Whitney* dan *Chi-square*.

3. Hasil Penelitian

3.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 1. Frekuensi Subjek Penelitian

Karakteristik	Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)	P-value
Usia	18 – 25	10	16,7%	0,166
	26 – 40	16	26,7%	
	41 – 60	14	23,3%	
	>60	20	33,3%	
Jenis Kelamin	Laki-laki	34	56,7%	0,623
	Perempuan	26	3,3%	

Tabel 1 menampilkan jumlah pasien yang lebih tinggi dalam kelompok usia di atas 60 tahun. Bila melihat faktor usia, kelompok pasien yang memakai KDT OAT dan kombipak tidak berbeda secara signifikan ($p\text{ value} = 0,166, >0,05$). Ada lebih banyak pasien laki-laki daripada pasien wanita. Analisis *Chi-square* menunjukkan nilai $p\text{ }0,623 (<0,05)$ untuk kelompok pasien yang menggunakan KDT dan kombipak, yang berarti bahwa tidak ada perbedaan jenis kelamin yang signifikan secara statistik.

3.2. Penggunaan Sediaan OAT pada Subjek Penelitian

Tabel 2. Frekuensi Penggunaan Sediaan OAT KDT dan Kombipak pada Subjek Penelitian

Karakteristik	Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Penggunaan OAT	Sediaan KDT	39	65%
	Kombipak	21	35%

Tabel 2 menunjukkan bahwa penggunaan sediaan OAT lebih banyak pada pasien yang menggunakan bentuk sediaan Kombinasi Dosis Tetap (KDT) yakni 39 pasien. Pasien pengguna OAT kombipak menunjukkan jumlah sebanyak 21 pasien.

Tabel 3. Frekuensi Penggunaan Sediaan OAT KDT dan Kombipak Berdasarkan Usia

Karakteristik	Kategori	Bentuk Sediaan OAT				Total (n)
		KDT		Kombipak		
		n	%	n	%	
Usia	18 – 25	4	10,25%	6	28,57%	10
	26 – 40	14	35,89%	2	9,52%	16
	41 – 60	14	35,89%	-	-	14
	>60	7	17,94%	13	61,9%	20
Jenis Kelamin	Laki-laki	23	58,97%	11	52,38%	34
	Perempuan	16	41,02%	10	47,61%	26

Berdasarkan tabel 3, diketahui bahwa kelompok usia 18-25 tahun dan >60 tahun lebih banyak menggunakan sediaan kombipak dengan jumlah masing-masing 6 pasien dan 13 pasien, sedangkan kelompok usia 26-40 tahun dan 41-60 lebih banyak menggunakan sediaan KDT dengan jumlah masing-masing 14 pasien.

3.3. Frekuensi Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis

Tabel 4. Frekuensi Efek Samping OAT pada Subjek Penelitian

Karakteristik	Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Keluhan dan tanda	Pusing	4	6,7%
	Mual	49	81,7%
	Nyeri lutut dan persendian	19	31,7%
	Kebas kesemutan	3	5%
	Gatal-gatal	11	18,3%
	Ikterus	12	20%
Efek Samping	Berat	40	66,7%
	Ringan	20	33,3%

Efek samping OAT yang terjadi pada seorang pasien bisa lebih dari satu. Pasien yang mengalami gejala mual ialah yang paling banyak ditemukan yaitu 49 pasien. Sebaran efek samping OAT ringan lebih banyak yakni sebanyak 40 pasien.

Tabel 5. Frekuensi Efek Samping OAT Berdasarkan Penggunaan Sediaan OAT pada Subjek Penelitian

Efek Samping	Bentuk Sediaan OAT				Total (n)
	KDT		Kombipak		
	n	%	n	%	
Pusing	4	100%	-	-	4
Mual	35	71,42%	14	28,58%	49
Nyeri lutut dan persendian	13	68,42%	6	31,58%	19
Kebas kesemutan	3	100%	-	-	3
Gatal-gatal	8	72,72%	3	27,28%	11
Ikterus	9	75%	3	25%	12
Pusing	4	100%	-	-	4

Tabel 5 menunjukkan bahwa efek samping lebih banyak terjadi pada pasien pengguna OAT KDT, yaitu mual (35 pasien) dan nyeri lutut (13 pasien).

3.4. Hubungan Bentuk Sediaan OAT dengan Efek Samping

Tabel 6. Tabel Silang Bentuk Sediaan OAT dengan Efek Samping OAT pada Subjek Penelitian

Kategori	Bentuk Sediaan OAT				Total (n)	P-Value
	KDT		Kombipak			
	n	%	n	%		
Ringan	22	56,41%	18	85,71%	40	0,022
Berat	17	43,58%	3	14,28%	20	

Hasil analisis menunjukkan bahwa sebaran efek samping OAT ringan dan berat lebih banyak ditemukan pada pasien pengguna sediaan KDT, masing-masing sebanyak 22 pasien dan 17 pasien. Dengan menggunakan analisis *Chi-square*, hasil menunjukkan bahwa nilai p adalah 0,022 ($<0,05$). Alhasil, hasil menunjukkan terdapat hubungan antara bentuk sediaan OAT dan efek samping.

4. Pembahasan

4.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel di atas menggambarkan bahwa hasil berjumlah lebih banyak dalam kategori usia lebih dari 60 tahun yakni sejumlah 20 pasien. Kemampuan untuk membunuh patogen menjadi lemah sehingga lebih mudah untuk menyerang kelompok lansia⁹. Sistem kekebalan tubuh seseorang pada usia tersebut mengalami penurunan sehingga rentan terhadap penyakit¹⁰. Berdasarkan usia, tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok pasien yang menggunakan OAT KDT dan kombipak, menurut hasil analisis, yang memiliki nilai p 0,166 ($>0,05$). Data jenis kelamin berjumlah lebih banyak pada pria seperti yang tertera pada tabel 1. Hasil ini sesuai dengan data dari laporan kasus tuberkulosis Kementerian Kesehatan tahun 2021, yang menunjukkan jika kasus tuberkulosis lebih besar terjadi pada laki-laki daripada perempuan². Laki-laki memiliki jumlah perokok lebih besar, dan merokok memperparah penyakit infeksi paru¹¹. Analisis *Chi-square* menghasilkan nilai p yaitu 0,623 ($<0,05$). Dengan demikian, jenis kelamin tidak berbeda secara signifikan antar kelompok pasien yang menggunakan OAT kombipak dan OAT KDT.

4.2. Penggunaan Sediaan OAT pada Subjek Penelitian

Tabel 2 menunjukkan bahwa penggunaan sediaan OAT lebih banyak pada penderita yang menggunakan bentuk sediaan OAT KDT yakni 39 pasien. Temuan tersebut sejalan dengan hasil penelitian yang dilaksanakan Sitepu et al.¹² di Jakarta, bahwa jumlah pasien pengguna OAT KDT lebih banyak, yaitu 52,4% sedangkan pengguna OAT kombipak 30%. Guna meningkatkan efektivitas pengobatan tuberkulosis, WHO merekomendasikan penggunaan OAT KDT sebagai bagian dari strategi *Directly Observed Treatment, Short-course* (DOTS)¹. OAT KDT dipilih karena kemampuannya untuk mengubah dosis obat berdasarkan bobot badan, sehingga mengurangi kemungkinan kesalahan pemberian obat. Selain itu, OAT KDT menggunakan lebih sedikit tablet untuk memperkuat ketaatan pasien dan menurunkan kemungkinan resistensi obat. Namun di sisi lain, penggunaan OAT KDT dapat membuat pengawas pengobatan pasien menjadi lalai¹³.

Berdasarkan tabel 3, diketahui bahwa kelompok usia 18-25 tahun dan >60 tahun lebih banyak menggunakan sediaan kombipak, sedangkan kelompok usia 26-40 tahun dan 41-60 lebih banyak menggunakan sediaan OAT KDT. OAT KDT sebagaimana direkomendasikan oleh WHO sebagai pilihan utama dalam pengobatan TB¹, membuat jumlah pengguna sediaan KDT lebih banyak dibandingkan dengan jumlah penggunaan OAT kombipak. Hal ini dapat membuat jumlah penggunaan OAT kombipak lebih banyak digunakan pada lansia, mengingat rentannya lansia terhadap kejadian efek samping OAT dikarenakan adanya penurunan fungsi organ¹⁴. Ditinjau berdasarkan jenis kelamin, penggunaan sediaan OAT baik pada sediaan KDT maupun kombipak memiliki jumlah yang lebih banyak pada pasien laki-laki.

Banyaknya kasus TB paru pada laki-laki yang bisa dipengaruhi oleh rutinitas buruk contohnya merokok¹⁵, membuat penggunaan sediaan OAT baik KDT maupun kombipak berjumlah lebih banyak pada kelompok laki-laki.

4.3. Frekuensi Efek Samping OAT pada Subjek Penelitian

Efek samping OAT yang terjadi pada subjek penelitian dapat terjadi melebihi satu jenis. Pasien dengan gejala mual paling banyak ditemukan, yaitu 49 pasien. Gangguan pencernaan seperti mual ialah satu dari efek samping OAT yang paling umum terjadi. Sampai saat ini, efek samping OAT berupa mual disebabkan oleh penggunaan obat Isoniazid, Rifampisin, dan Pyrazinamid. Pusat muntah di batang otak biasanya bertanggung jawab untuk mengkoordinasikan refleksi muntah¹⁶. Frekuensi kategori efek samping OAT menunjukkan bahwa lebih tinggi penderita yang terjadi efek samping OAT ringan yakni 40 pasien. Temuan tersebut sejalan pada pada hasil penelitian oleh Pratiwi *et al.*¹⁷ bahwa terdapat lebih banyak pasien dengan efek samping OAT ringan. Kategori efek samping ringan adalah pusing, mual, nyeri lutut dan persendian, serta kebas dan kesemutan, sedangkan kategori efek samping berat adalah gatal-gatal dan ikterus¹⁸.

Tabel 5 menunjukkan hasil efek samping yang lebih banyak terjadi pada pasien pengguna OAT KDT, yaitu mual dan nyeri lutut. Hasil ini sejalan dengan penelitian Sitepu *et al.*¹² bahwa OAT KDT lebih banyak menyebabkan efek samping berupa mual. Kategori efek samping ringan, terutama mual yang menunjukkan jumlah lebih tinggi dengan OAT KDT dalam penelitian ini dapat dikaitkan dengan pemberian beberapa obat sekaligus¹⁹. Sedangkan pada OAT kombipak, obat diterima pada waktu yang berbeda relatif terhadap makanan, sehingga dapat mengurangi gejala efek samping gangguan pencernaan²⁰. Sebaran efek samping OAT ringan dan berat lebih banyak pada pasien pengguna sediaan KDT.

4.4. Hubungan Bentuk Sediaan OAT dengan Efek Samping

Hasil analisis menunjukkan sebaran efek samping OAT baik ringan maupun berat lebih banyak pada pasien pengguna sediaan KDT. Berdasarkan analisis menggunakan *Chi-square*, didapatkan nilai p sebesar 0,022 (<0,05) yang artinya terdapat hubungan bentuk sediaan OAT dengan efek samping OAT. Penggunaan OAT KDT cenderung meningkatkan kejadian efek samping dibandingkan dengan OAT kombipak. Hal ini dikarenakan dosis KDT ditentukan berdasarkan rentang berat badan sedangkan dosis OAT kombipak dihitung sesuai dengan berat badan pasien²¹. Dalam penelitian Wu *et al.*, pasien dengan berat badan 40 kg menerima Isoniazid dalam OAT KDT sebesar 225 mg/hari, sedangkan dalam OAT kombipak sebesar 200 mg/hari. Perbedaan ini menyebabkan Isoniazid dalam bentuk sediaan OAT KDT berisiko lebih besar untuk menimbulkan efek samping, seperti mual dan hepatotoksitas²². Sementara itu, adanya perbedaan jumlah obat pada OAT KDT dan kombipak juga dapat mempengaruhi kejadian efek samping²³. Dalam satu tablet sediaan KDT, beberapa OAT (RHZE) dikonsumsi sekaligus, sedangkan dalam sediaan kombipak obat dapat dikonsumsi secara terpisah pada waktu yang berbeda²⁴. OAT kombipak yang dikonsumsi secara terpisah juga diselingi oleh masuknya makanan sehingga interaksi obat yang terjadi minimal. Temuan tersebut sama dengan hasil penelitian yang dilaksanakan El-Kholy *et al.* (2018) yang menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara efek samping OAT KDT dan efek samping OAT kombipak dengan nilai *p-value* 0,025 (<0,05)²⁰. Saat ini, OAT KDT masih menjadi rekomendasi utama dalam pengobatan tuberkulosis karena penyederhanaan dan

pencegahannya dalam resistensi obat²⁵. Hal ini dapat menjadi perhatian dalam meningkatkan pemantauan efek samping pasien TB paru sehingga frekuensi efek samping OAT menurun dan tingkat kesembuhan dapat meningkat.

5. Kesimpulan

Berdasarkan uraian hasil dan penelitian bisa disimpulkan jika pasien tuberkulosis paru di RSUD Sumedang Tahun 2022 pada subjek penelitian yang terbanyak berumur lebih dari 60 tahun dan berjenis kelamin laki-laki. Frekuensi kejadian efek samping baik ringan maupun berat lebih banyak pada pasien pengguna OAT KDT. Terdapat hubungan antara bentuk sediaan dengan efek samping obat anti tuberkulosis dimana penggunaan OAT KDT cenderung meningkatkan kejadian efek samping berat dibandingkan dengan OAT kombipak.

Referensi

1. WHO. *Global Tuberculosis Report 2022*. Vol 13.; 2022.
2. Kementerian Kesehatan RI. *Profil Kesehatan Indonesia 2021*.; 2022.
3. Riskesdas. Jumlah Terduga Tuberkulosis Berdasarkan Kabupaten/Kota di Jawa Barat. Published online 2019.
4. Kemenkes RI. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2014, Katalog Dalam Terbitan*. Kementerian Kesehatan RI; 2014.
5. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Tuberkulosis Pedoman Diagnosis Dan Penatalaksanaan Di Indonesia*. Vol 001.; 2021.
6. Nurafni S, Sari N, Mulyani F. Perbandingan Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis kombinasi Dosis Tetap (KDT) dan Kombipak Kategori I pada Pasien TB Paru di RSUD Sekarwangi Sukabumi. *J Phys Conf Ser*. 2021;1764(1):123-131.
7. Nugroho. Hubungan antara status gizi dengan efek samping obat anti tuberkulosis pada pasien dewasa di bkpm pati tahun 2011. Published online 2012:1-9.
8. Harfiani E, . M, Nurhakim AD. Faktor Apa Yang Mempengaruhi Rendahnya Tingkat Pengobatan Tuberkulosis di Lagoa Jakarta? *Jurnal Ilmiah Kesehatan Masyarakat Media Komunikasi Komunitas Kesehatan Masyarakat*. 2020;12(3):110-117. doi:10.52022/jikm.v12i3.80
9. Naudia HM. Studi Cost Of Illness Pada Terapi Tuberkulosis Di Tiga Puskesmas Kecamatan. Published online 2020.
10. Hasriani, La Rangki. Analisis Faktor Risiko Kejadian Tuberkulosis Paru. *J Kesehat Al-Irsyad*. 2020;13(1):1-10. doi:10.36746/jka.v13i1.63
11. Pratiwi. Hubungan Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis (Oat) Terhadap Kepatuhan Minum Obat Pada Pasien Tb Paru Di Puskesmas. Published online 2022. https://www.mendeley.com/catalogue/15c35e08-12a5-3771-8856-a55a0cae23f1/?utm_source=desktop&utm_medium=1.19.8&utm_campaign=open_catalog&userDocumentId=%7B9dda6999-a7d6-476e-908c-8e71fde69557%7D#abstract-title
12. Sitepu R, Ascobat P, Ekasari F, Instiaty I. Fixed-dose combination versus separate antituberculosis formulations in pulmonary tuberculosis patients: Evaluation of effectiveness and safety. *Int J Appl Pharm*. 2018;10(1):208-210. doi:<https://doi.org/10.22159/ijap.2018.v10s1.46>
13. Munawarah. Evaluasi Penggunaan Sediaan Fixed Dose Combination (FDC) dibandingkan dengan Tablet Lepas Obat Anti-Tuberkulosis Terhadap Resiko Terjadinya Drug Induced. Published online 2018.
14. Wulandari N, Andrajati R, Supardi S. Faktor Risiko Umur Lansia terhadap Kejadian Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki pada Pasien Hipertensi, Diabetes, Dislipidemia di Tiga Puskesmas di Kota Depok. *J Kefarmasian Indones*. 2016;6(1):60-67.

- doi:<https://doi.org/10.22435/jki.v6i1.5470.60-67>
15. Rokhmah D. Gender dan Penyakit Tuberkulosis: Implikasinya Terhadap Akses Layanan Kesehatan Masyarakat Miskin yang Rendah. *Kesmas Natl Public Heal J*. 2013;7(10):447.
 16. Abbas A. Monitoring Efek Samping Obat Anti-Tuberkulosis (OAT) Pada Pengobatan Tahap Intensif Penderita TB Paru Di Kota Makassar. *J Agromedicine Med Sci*. 2017;3(1):19-24.
 17. Pratiwi. Hubungan Lama Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis Dengan Efek Samping Pada Pasien Tb Mdr Rawat Jalan Di Rsup Sanglah Denpasar. *Arch Community Heal*. 2016;3(2):39-48.
 18. Karina, Rosliana I, Sobariah S, et al. Angiogenesis Improvement in Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Diabetes Mellitus Type 2 Patient by Platelet-Rich Plasma Treatment Population Doubling Time of. 2016;20(1):2016.
 19. Nuryati. *Bahan Ajar Rekam Medis Dan Informasi Kesehatan (RMIK) : Farmakologi*.; 2017.
 20. El-Kholy MM, Sadek SH, Mahran O. Fixed-dose combination versus separate drug formula for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Egypt J Bronchol*. 2018;12(3):346-351. doi:https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_61_17
 21. Resende LSO, Santos-Neto ET dos. Fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos antituberculose. *J Bras Pneumol*. 2015;41(1):77-89. doi:10.1590/S1806-37132015000100010
 22. Wu JT, Chiu CT, Wei YF, Lai YF. Comparison of the safety and efficacy of a fixed-dose combination regimen and separate formulations for pulmonary tuberculosis treatment. *J Clin*. 2015;70(6):429-434.
 23. Fitria ADA. Hubungan Polifarmasi dengan Interaksi Obat pada Pasien Tuberkulosis. Published online 2021.
 24. El-Kholy MM, Sadek SH, Mahran O. Fixed-dose combination versus separate drug formula for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Egypt J Bronchol*. 2018;12(3):346-351. doi:10.4103/ejb.ejb_61_17
 25. Kemenkes RI. *Profil Kesehatan Indonesia 2021*.; 2022.