

Monitoring Efek Samping Obat Anti-Tuberkulosis (OAT) Pada Pengobatan Tahap Intensif Penderita TB Paru Di Kota Makassar

Monitoring Of Side Effects Of Anti-Tuberculosis Drugs (ATD) On The Intensive Phase Treatment Of Pulmonary TB Patients In Makassar

Akhmadi Abbas

Prodi S1 Kesehatan Masyarakat, Fakultas Ilmu Kesehatan, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri

Jl. KH. Wahid Hasyim 65, Kota Kediri 64114

e-mail korespondensi: akhmadi.abbas@yahoo.co.id

Abstrak

Efek samping Obat Anti Tuberkulosis (OAT) merupakan masalah dalam pengobatan penderita TB. Beratnya efek samping yang dialami penderita akan berdampak pada kepatuhan berobat dan tingginya angka putus berobat. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan informasi efek samping OAT yang dialami penderita TB Paru selama menjalani pengobatan tahap awal (intensif) di Kota Makassar. Jenis penelitian yang digunakan adalah Observasional deskriptif dengan rancangan time series. Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 58 orang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa persentase penderita yang mengalami efek samping OAT selama pengobatan tahap intensif adalah minggu pertama 96,6%, minggu kedua 91,4%, minggu ketiga 86,2%, minggu keempat 74,1%, minggu kelima 74,1%, minggu keenam 81%, minggu ketujuh 75,9% dan minggu kedelapan 67,2%. Adapun persentase penderita berdasarkan jenis efek samping yang dialami adalah nyeri sendi 81%, mual 79,3%, gatal-gatal 77,6%, kurang nafsu makan 75,9%, pusing 67,2%, kesemutan 50%, muntah 41,4%, sakit perut 34,5%, gangguan penglihatan 27,6%, sakit kepala 24,1% dan gangguan pendengaran 6,9%. Penelitian ini menunjukkan bahwa penderita mengalami efek samping OAT setiap minggu selama pengobatan tahap intensif. Efek samping lebih banyak dialami pada minggu pertama dan kedua serta cenderung mengalami penurunan hingga berakhirnya tahap intensif. Jenis efek samping utama yang dialami penderita TB adalah nyeri sendi. Petugas kesehatan harus senantiasa melakukan monitoring rutin efek samping OAT yang dialami penderita TB dalam rangka meningkatkan kepatuhan berobat penderita TB dan mencegah mereka putus berobat.

Kata kunci: Monitoring, Efek samping, OAT, TB, Tahap intensif

Abstract

Side effects of Anti-Tuberculosis Drugs (ATD) is a problem in the treatment of TB patients. The severity of the side effects experienced by patients will have an impact on treatment compliance and loss to follow-up rate. This study aimed to obtain information about ATD side effects experienced by pulmonary TB patients during the intensive phase treatment in Makassar. This type of research was observational descriptive with the time series design. The number of samples in this study were 58 people. The results showed that the percentage of patients who experienced ATD side effects during the intensive phase of treatment is the first week of 96.6%, 91.4% the second week, third week of 86.2%, 74.1% fourth week, the fifth week 74.1% , the sixth week 81%, the seventh week of 75.9% and 67.2% eighth week. The percentage of patients based on the type of side effects experienced is 81% joint pain, nausea 79.3%, 77.6% itching, loss of appetite 75.9%, 67.2% dizziness, tingling 50%, vomiting 41.4%, 34.5% abdominal pain, visual disturbances 27.6%, headache 24.1% and 6.9% hearing loss. This study showed that patients experienced ATD side effects every week during the intensive phase treatment. More side effects experienced during the first and the second weeks and tend to decrease until the end of the intensive phase. The main type of side effects experienced by TB patients are joint pain. Health workers should always conduct routine monitoring of ATD side effects experienced by TB patients in order to improve patient treatment compliance and prevent them from loss to follow-up of treatment.

Keywords: Monitoring, Side effects, ATD, TB, Intensive phase

Pendahuluan

Penyakit Tuberkulosis (TB) merupakan masalah kesehatan masyarakat di semua Negara. Secara global, jumlah kasus baru tuberkulosis pada tahun 2010 sebanyak 8,8 juta kasus dengan jumlah kematian 1,4 juta jiwa. Indonesia merupakan salah satu Negara dengan prevalensi kasus TB yang tinggi di dunia (WHO, 2011). Indonesia menduduki peringkat keempat diantara Negara *High Burden Countries (HBCs)* dengan prevalensi TB yang tinggi setelah Negara India, Cina dan Afrika Selatan (Kemenkes RI, 2012). Data menunjukkan bahwa prevalensi penduduk yang didiagnosis TB adalah sebanyak 0,4%. Sulawesi selatan merupakan salah satu provinsi dengan kasus TB yang tinggi di Indonesia. Jumlah kasus yang tercatat sebanyak 8.929 kasus dengan angka *Case Notification Rate (CNR)* tertinggi adalah Kota Makassar sebesar 242 (Kemenkes RI, 2013).

Tingginya kejadian tuberkulosis disebabkan karena cepatnya penyebaran bakteri yang diakibatkan oleh penularan penyakit yang begitu mudah yaitu melalui percikan *Droplet nuclei* yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis*. Berdasarkan hal tersebut, maka salah satu upaya dalam pengendalian TB adalah pengobatan dengan metode DOT'S (*Directly Observed Treatment of Short Course*). Program ini telah dicanangkan oleh pemerintah sejak tahun 1999, namun kasus TB masih tinggi (Depkes RI, 2007). Data periode 2007-2013 menunjukkan bahwa prevalensi penduduk yang didiagnosis TB Paru tidak mengalami perubahan atau tetap 0,4% (Kemenkes RI, 2013).

Morbiditas dan mortalitas penyakit TB merupakan permasalahan yang serius, terutama akibat munculnya efek samping Obat Anti Tuberkulosis (OAT) (Sari dkk., 2014). Sebagian besar penderita merasa tidak tahan terhadap efek samping OAT yang dialami selama pengobatan (Marx et al, (2012) dan Cavalcante et al, (2010)). Sebanyak 69,01% penderita mengalami efek samping OAT (Sinha et al, 2013). Menurut Kemenkes RI bahwa pasien dapat saja mengalami efek samping yang merugikan atau berat. Efek samping tersebut antara lain; tidak ada nafsu makan, mual, muntah, sakit perut, pusing, sakit kepala, gatal-gatal, nyeri Sendi, Kesemutan, gangguan penglihatan, gangguan pendengaran, Warna kemerahan pada air seni (*urine*) (Kemenkes RI, 2014).

Beratnya efek samping yang dialami tersebut akan berdampak pada kepatuhan berobat penderita dan bahkan dapat berakibat putus berobat (*loss to follow-up*) dari pengobatan (Sari dkk. (2014) dan Rian (2010)). Data Dinkes Sulsel tahun 2013 menunjukkan bahwa angka *drop out* atau *lost to follow-up* di BBKPM Makassar sangat tinggi yakni 36% (Dinkes Sulsel, 2013). Sementara menurut Kemenkes RI bahwa angka *lost to follow-up* tidak boleh lebih dari 10%, karena akan menghasilkan proporsi kasus *re-treatment* yang tinggi dimasa yang akan datang yang disebabkan karena ketidak-efektifan dari pengendalian Tuberkulosis (Kemenkes RI, 2014). Hal ini menunjukkan bahwa angka *drop out* di Kota Makassar melebihi indikator maksimal yang ditetapkan secara nasional. Oleh karena itu, menurut Kemenkes RI bahwa dalam rangka meningkatkan upaya pengendalian TB dan khususnya mencegah pasien *loss to follow-up* dari pengobatan, maka sangat penting untuk memantau kondisi klinis pasien selama masa pengobatan sehingga efek samping berat dapat segera diketahui dan ditatalaksana secara tepat (Kemenkes RI, 2014).

Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dilakukan penelitian terkait monitoring efek samping OAT pada penderita TB Paru yang menjalani pengobatan tahap awal (intensif) di Kota Makassar. Hal ini bertujuan untuk mendapatkan informasi efek samping OAT yang dialami penderita TB Paru selama menjalani pengobatan tahap awal (intensif).

Metode Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah *Observasional deskriptif* dengan rancangan *time series* yakni pemantauan efek samping penderita secara berkala setiap minggu selama 2 bulan (8 minggu) pengobatan tahap awal (intensif). Penelitian ini dilakukan di seluruh Puskesmas Kota Makassar dan rumah penderita TB Paru pada bulan maret hingga agustus 2015. Variabel yang diteliti meliputi: tidak ada nafsu makan, mual, muntah, sakit perut, pusing, sakit kepala, gatal-gatal, nyeri Sendi, Kesemutan, gangguan penglihatan, dan gangguan pendengaran. Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah seluruh penderita TB Paru yang berobat di Puskesmas Kota Makassar, sedangkan sampel dalam penelitian ini adalah penderita baru TB Paru yang terkonfirmasi BTA (+) dan menjalani pengobatan tahap intensif di

Puskesmas Kota Makassar, usia ≥ 18 tahun, tidak memiliki penyakit penyerta, tidak memiliki riwayat penyakit yang sama dengan efek samping OAT dan tidak hamil. Jumlah sampel awal sebanyak 66 orang, namun 8 orang *drop out* dari penelitian hingga penelitian berakhir dengan rincian 3 orang meninggal dan 5 orang tidak sanggup melanjutkan wawancara rutin dan berhenti dari pengobatan disebabkan oleh efek samping OAT yang terlalu berat. Dengan demikian, jumlah responden yang menjadi unit analisis dalam penelitian ini adalah 58 orang.

Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah *purposive sampling* yakni setiap penderita yang datang berobat ke puskesmas dan memenuhi kriteria, maka dimasukkan sebagai sampel penelitian hingga mencukupi jumlah sampel. Data yang dikumpulkan adalah data sekunder dan data primer. Data sekunder terkait identitas penderita diperoleh pada kartu pengobatan rutin penderita di seluruh puskesmas Kota Makassar, sedangkan data primer tentang efek samping OAT yang dialami penderita TB diperoleh melalui kunjungan langsung ke rumah masing-masing responden setiap minggu selama pengobatan tahap intensif (2 bulan) dengan melakukan wawancara langsung terhadap penderita mengenai efek samping OAT yang dialami. Analisis data menggunakan analisis univariat untuk menggambarkan persentase efek samping yang dialami penderita selama menjalani pengobatan tahap intensif dan disajikan melalui tabel distribusi frekuensi dan grafik. Instrument yang digunakan dalam pengumpulan data adalah lembar *check list* yang berisi tentang jenis efek samping yang dialami penderita sesuai variabel yang diteliti.

Hasil Penelitian

Berdasarkan data tabel 1 menunjukkan bahwa, persentase penderita tuberkulosis lebih banyak pada kelompok umur 19-27 tahun (39,6%) dan terendah adalah kelompok umur 55-63 tahun (5,1%). Proporsi penderita lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki sebesar 67,2% dibanding jenis kelamin perempuan sebesar 32,7%. Berdasarkan tingkat pendidikan, persentase penderita lebih banyak pada tingkat pendidikan SMA (39,6%) dan SD sebanyak 34,4%, sedangkan persentase terendah pada tingkat pendidikan S1 dan S2 masing-masing sebesar 1,7%. Penderita

tuberkulosis sebagian besar (70,6%) bekerja sebagai swasta dan hanya 3,4% sebagai PNS.

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Penderita TB Paru di Kota Makassar

Karakteristik	n	%
Umur (tahun)		
19-27	23	39,6
28-36	7	12,0
37-45	11	18,9
46-54	10	17,2
55-63	3	5,1
≥ 64	4	6,8
Jenis kelamin		
Laki-laki	39	67,2
Perempuan	19	32,7
Pendidikan		
SD	20	34,4
SMP	11	18,9
SMA	23	39,6
DIPLOMA	2	3,4
S1	1	1,7
S2	1	1,7
Pekerjaan		
PNS	2	3,4
Swasta	41	70,6
Mahasiswa	5	8,6
IRT	10	17,2

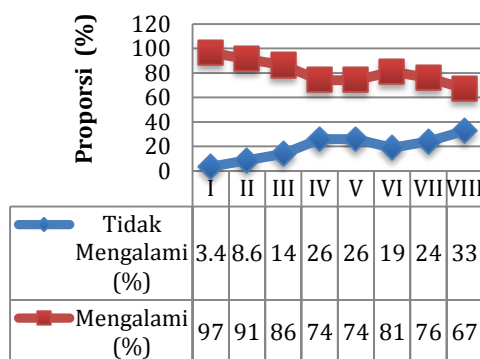
n: Jumlah Penderita

Sumber: Data Primer

Gambar 1 menunjukkan proporsi penderita yang mengalami efek samping OAT setiap minggunya lebih besar dibanding penderita yang tidak mengalami efek samping OAT.

Persentase penderita yang mengalami efek samping OAT lebih besar pada minggu pertama dan kedua, masing-masing 96,6% dan 91,4%. Persentase penderita yang mengalami efek samping OAT mengalami penurunan seiring dengan berjalannya waktu pengobatan. Meski demikian, proporsi penderita yang mengalami efek samping OAT masih tinggi. Data menunjukkan bahwa hingga berakhirnya masa

pengobatan tahap intensif, proporsi penderita yang mengalami efek samping sebesar 67,2%.



Gambar 1. Distribusi Penderita TB yang Mengalami Efek Samping OAT pada Pengobatan Tahap Intensif (8 Minggu) di Kota Makassar

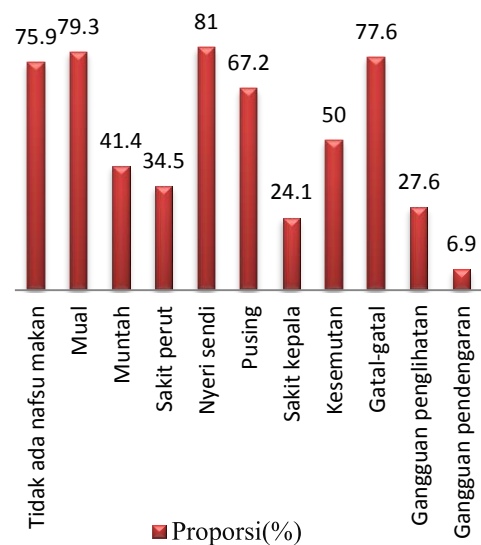
Sumber: Data Primer

Gambar 2 menunjukkan bahwa jenis efek samping OAT yang paling banyak dialami oleh penderita TB selama pengobatan tahap intensif adalah nyeri sendi (81%). Efek lain yang banyak dialami oleh penderita adalah mual (79,3%), gatal-gatal (77,6%), kurang nafsu makan (75,9%), pusing (67,2%) dan kesemutan (50%). Adapun efek yang paling rendah adalah gangguan pendegaran (6,9%).

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penderita TB Paru mengalami efek samping OAT selama menjalani pengobatan tahap intensif (2 bulan pertama). Proporsi penderita yang mengalami efek samping OAT lebih banyak pada minggu pertama dan kedua. Hal ini sejalan dengan penelitian Sari dkk. (2014) bahwa efek terbesar yang dialami penderita yakni pada bulan pertama dan kedua pengobatan (tahap intensif). Efek ini akan menurun seiring berjalannya waktu pengobatan. Tingginya efek samping pada minggu pertama dan kedua karena priode tersebut merupakan priode awal mengkonsumsi OAT. Pada tahap ini, penderita sangat rentan mengalami efek samping, Menurut Kemenkes RI (2014) bahwa OAT diberikan kepada penderita tuberkulosis dalam bentuk kombinasi dosis tetap (*Fixed Dose Combination* (FDC)). Apabila

penderita mengalami efek samping berat dari obat FDC, maka penderita diberi paket kombipak untuk mengetahui jenis kandungan obat yang menyebabkan efek samping. Menurut Tjay dan Rhardja (2007) bahwa munculnya efek samping suatu obat disebabkan karena adanya kerja sekunder obat yakni efek tak langsung akibat kerja utama obat misalnya antibiotika spektrum luas termasuk OAT dapat mengganggu keseimbangan bakteri usus dan menimbulkan defisiensi vitamin.



Gambar 2. Distribusi Penderita TB Paru Berdasarkan Jenis Efek Samping OAT yang Dialami pada Pengobatan Tahap Intensif di Kota Makassar

Sumber: Data Primer

Hal tersebut terjadi karena seseorang yang mengkonsumsi obat-obat antibiotika sebagian kecil *diorsorpsi* oleh kulit di dalam darah bergabung dengan salah satu protein. Kompleks antara antibiotika dengan protein dinamakan antigen. Bila antigen ini berulang kali masuk kedalam aliran darah seseorang yang berpotensi *hipersensitifitas* (Tjay dan Rhardja, 2007) setelah priode laten setidaknya 1 atau 2 minggu (Goodman dan Gilman, 2006), maka *limfosit-B* akan membentuk zat-zat penangkis tertentu yaitu *antibodies* dari tipe yang juga disebut reagin, mengikat diri pada membran *mast-cell* tanpa menimbulkan gejala. Apabila kemudian antigen (alergen) yang sama atau yang mirip rumus bangunannya memasuki darah lagi, maka

IgE akan mengenali dan mengikat padanya. Hasilnya adalah suatu reaksi alergi akibat pecahnya membran *mast-cells* (*degranulasi*). Sejumlah zat perantara (mediator) dilepaskan, yakni *histamin* bersama *serotonin*, *bradikinin* dan asam *arachidonat* yang kemudian diubah menjadi *prostaglandin* dan *leukotrien*. Zat-zat itu menarik *magrofaq* dan *neutrofil* ke tempat infeksi untuk memusnahkan penyerbu. Selain itu, juga mengakibatkan beberapa gejala seperti *bronchokonstriksi*, *vasodilatasi* dan pembengkakan jaringan sebagai reaksi terhadap masuknya antigen, seperti yang terjadi pada penderita tuberkulosis (Tjay dan Rhardja, 2007). Berdasarkan hal tersebut, maka dapat dikatakan bahwa besarnya efek samping yang dialami penderita pada minggu pertama dan kedua disebabkan karena pada tahap tersebut merupakan tahap awal dimana zat obat yang dikonsumsi penderita bereaksi dengan anti bodi tubuh yang menyebabkan munculnya reaksi alergi (efek samping) OAT.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jenis efek samping OAT yang paling banyak dialami penderita adalah nyeri sendi. Adapun efek lain yang juga banyak dialami penderita adalah mual, gatal-gatal, kurang nafsu makan, pusing dan kesemutan. Hal ini sejalan dengan penelitian Sari dkk. (2014) bahwa efek samping yang paling banyak dialami penderita pada bulan pertama dan kedua adalah mual, pusing, gatal dan nyeri sendi. Penelitian ini didukung oleh Carroll et al. (2012), bahwa efek samping utama yang paling sering timbul adalah gangguan pencernaan (mual, muntah, diare dan nyeri perut), gangguan nyeri sendi, gangguan psikis, gangguan visual dan gangguan syaraf. Hal ini juga dibuktikan oleh penelitian Sinha et al. (2013) 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. (2012), bahwa efek umum yang terjadi adalah efek terhadap kulit. Adapun efek lain yakni efek *gastrointestinal* (mual dan muntah) dan *hepatoksisitas*.

Menurut Kemenkes RI (2014) bahwa munculnya efek samping dari OAT FDC dapat disebabkan oleh salah satu atau lebih jenis obat yang dikandungnya. Adapun jenis obat yang terkandung dalam FDC antara lain; *Rifampisin* (R), *isoniazid* (H), *pirazinamid* (P), *streptomisin* (S) dan *Etambutol* (E). Besarnya efek nyeri sendi

disebabkan oleh *Pirazinamid*. Hal ini sejalan dengan penelitian Carroll et al. (2012), bahwa jenis obat lini pertama yang paling sering menimbulkan efek samping adalah *Pirazinamid*. Menurut Tjay dan Rhardja (2007) bahwa ketika terjadi reaksi alergi, maka akan meningkatkan kadar *histamin* dan konsentrasi asam dalam tubuh, sehingga menjadi faktor munculnya peradangan/ nyeri pada otot dan sendi penderita tuberkulosis. Menurut Kemenkes RI (2014) bahwa munculnya efek mual, kurang nafsu makan dan sakit perut disebabkan oleh *Rifampisin*. Adapun efek pusing atau gangguan keseimbangan dapat disebabkan oleh *Streptomisin*. Sedangkan reaksi gatal-gatal dan kesemutan disebabkan oleh *Isoniazid*. Selain itu, menurut Sari dkk. (2014) bahwa reaksi timbulnya efek samping OAT dapat juga dipengaruhi oleh ras tertentu. Ras asia termasuk Indonesia yang secara *genotip* tergolong *Rapid acetylator* yang cenderung lebih rentan terhadap paparan *isoniazid*. Hal ini didukung oleh Tjay dan Rhardja (2007) bahwa salah satu komponen obat FDC yakni *isoniazid* memiliki rumus kimiawi yang sama dengan *piridoksin* dalam tubuh sehingga dapat menimbulkan interaksi dengan obat yang berakibat *defisiensi* vitamin. Kekurangan vitamin dapat menimbulkan perasaan tidak sehat, letih dan lemah serta hilangnya nafsu makan (*anoreksia*).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil monitoring penderita TB Paru di Kota Makassar, dapat disimpulkan bahwa proporsi penderita yang mengalami efek samping OAT setiap minggunya lebih besar dibanding penderita yang tidak mengalami efek samping OAT. Proporsi penderita yang mengalami efek samping OAT lebih besar pada minggu pertama dan kedua. Jenis efek samping OAT yang paling banyak dialami adalah nyeri sendi. Efek samping lain yang banyak dialami oleh penderita TB adalah mual, gatal-gatal, kurang nafsu makan, pusing dan kesemutan. Berdasarkan hal tersebut, maka monitoring rutin efek samping OAT perlu senantiasa dilakukan oleh petugas kesehatan. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai faktor yang mempengaruhi efek samping OAT. Begitupun penelitian intervensi perlu dilakukan untuk meminimalkan efek samping OAT yang dialami penderita dalam rangka meningkatkan

kepatuhan berobat dan mencegah penderita TB Paru putus berobat.

Daftar Pustaka

- Caroll MW, et al. 2012. *Frequency of Adverse Reactions to First-and Second-Line Anti-Tuberculosis Chemotherapy in a Korean Cohort*. Int. J. Tuberc. Lung Dis.: Off. J. Int. Union against Tuberc. And Lung Dis. 16 (7): 961-967.
- Cavalcante SC, et al. 2010. *Community-Randomized Trial of Enhanced DOTS for Tuberculosis Control in Rio de Janeiro, Brazil*. Int J Tuberc Lung Dis. 14 (2): 203-209.
- Depkes RI. 2007. *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberculosis 2007*. Diakses pada <http://www.scribd.com/doc/3616799/PEDOMANNASIONALPENANGGUANGAN-TUBERKULOSIS-2007>
- Dinkes Sulsel. 2013. *Rekapitulasi Laporan Hasil P2-TB Paru melalui Laporan Tribulan TB.07*. Makassar: Dinkes Sulsel
- Goodman SL dan Gilman A. 2006. *The Pharmacological Basic of Therapeutics*. New York: Mcgraw Hill Medical Publishing Divison
- Kemenkes RI. 2012. *Pertemuan Nasional Evaluasi Dan Perencanaan Program Pengendalian TB Tahun 2012*. Diakses pada <http://perdhaki.org/content/pertemuan-nasional-evaluasi-dan-perencanaan-program-pengendalian-tb-tahun-2012>
- Kemenkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Diakses pada <http://www.depkes.go.id>.
- Kemenkes RI. 2014. *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberculosis 2014*. Diakses pada http://www.tbindonesia.or.id/opendir/Buku/bpn_p-tb_2014.pdf
- Marx FM, et al. 2012. *The Rate of Sputum Smear-Positive Tuberculosis after Treatment Default in a High-Burden Setting: a Retrospective Cohort Study*. PLoS one. 7 (9): 1-9.
- Kurniawati F, Sulaiman SAS, and Gillani WS. 2012. *Adverse Drug Reactions of Patients Anti-tuberculosis Drugs Among Tuberculosis Patients Treated in Chest Clinic*. International Journal of Pharmacy & Life Sciences. 3 (1): 1331-1338.
- Rian S. 2010. *Pengaruh Efek Samping Obat Anti Tuberculosis Terhadap Kejadian Default Di Rumah Sakit Islam Pondok Kopi Jakarta Timur Januari 2008–Mei 2010*. Tesis. Universitas Indonesia
- Sari ID, Yuniar Y, and Syaripuddin M. 2014. *Studi Monitoring Efek Samping Obat Anti Tuberculosis FDC Kategori 1 di Provinsi Banten dan Provinsi Jawa Barat*. Media Litbangkes. 24 (1): 28-35.
- Sinha K, Marak ITR, and Singh WA. 2013. *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*. The Journal of Association of Chest Physicians. 1(2): 50-53.
- Tjay TH dan Rahardja K. 2007. *Obat-obat Penting*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo
- WHO. 2011. *WHO Report 2011 global Tuberculosis Control*. Diakses pada http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf