

Kajian Literatur Pengobatan Tuberkulosis Paru dan Efek Samping Obat Antituberkulosis di Indonesia

Literature Review of Treatment of Pulmonary Tuberculosis and The Antitubercular Drug's Side Effect in Indonesia

Andi Sri Wahyu Ningsih*, Adam M. Ramadhan, Dewi Rahmawati

Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian "Farmaka Tropis",
Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

*Email korespondensi: andisriwahyu97@gmail.com

Abstrak

Tuberkulosis (TB) merupakan masalah utama kesehatan global. TB disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan terutama menyerang organ paru-paru. Penggunaan obat antituberkulosis (OAT) menjadi hal utama dalam pengobatan tuberkulosis. Penggunaan yang adekuat dan kesesuaian penggunaan obat akan meningkatkan keberhasilan pengobatan dan mencegah resistensi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui profil pengobatan tuberkulosis paru, jenis efek samping dan obat antituberkulosis yang menyebabkan efek samping tersebut serta lama kejadian efek samping obat berdasarkan penelusuran literatur. Metode penelitian dengan metode kajian literatur. Penelitian dilakukan dengan penelusuran jurnal penelitian yang diakses melalui database *Google Scholar*, *Sinta* dan *Garuda*. Berdasarkan hasil kajian literatur kategori pengobatan yang lebih banyak digunakan adalah kategori 1 dengan regimen (2(HRZE)/4(HR)3) yang terdiri dari fase intensif selama 2 bulan dan fase lanjutan selama 4 bulan dengan menggunakan jenis obat kombinasi dosis tetap (KDT). Penggunaan OAT menyebabkan berbagai efek samping dan yang paling sering terjadi adalah kemerahan pada urin karena Rifampisin, nyeri sendi karena Pirazinamid, mual karena sebagian besar OAT dan kesemutan karena Isoniazid. Efek samping obat sering terjadi selama awal masa pengobatan yakni di bulan pertama dan kedua yang merupakan fase intensif.

Kata Kunci: tuberkulosis paru, efek samping obat

Abstract

Tuberculosis (TB) is a major global health problem with the second highest mortality rate in the world. TB is caused by the *Mycobacterium tuberculosis* and mostly attacks the lungs. The use of anti-

tuberculosis drugs (ATD) is the main thing in the treatment of pulmonary tuberculosis. Adequate treatment and suitability of use will increase the success of treatment and prevent resistance. The purpose of this study was to determine the profile of pulmonary tuberculosis treatment, types of side effects and antituberculosis drugs that cause these side effects and the duration of drug side effects based on a literature search. This study method is literature review. The research was conducted by searching journals from Google Scholar, Sinta and Garuda databases. Based on the literature review, it was found that the most used treatment category was category 1 with regimen (2(HRZE)/4(HR)3) which consisted of an intensive phase for 2 months and a continuation phase for 4 months using fixed dose combination drugs (FDC). The use of ATD causes various side effects and the most common are reddish urine due to Rifampicin, joint pain due to Pyrazinamide, nausea due to almost all ATDs and tingling due to Isoniazid. Side effect of ATD often occur during the initial treatment period, commonly in the first and second months which are the intensive phase.

Keywords: pulmonary tuberculosis, side effect drug

DOI: <https://doi.org/10.25026/mpc.v15i1.647>

1 Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular penyebab utama masalah kesehatan global dan sebagai penyumbang kematian terbesar kedua setelah COVID-19. TB disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang menyebar ketika penderita melepas bakteri ke udara saat batuk yang kemudian akan menyerang organ paru-paru. Sekitar seperempat populasi dunia terinfeksi *M.tuberculosis*. Berdasarkan data WHO tahun 2020 secara global diperkirakan ada sekitar 10 juta orang yang jatuh sakit dan total 1,5 juta orang meninggal dunia karena TB. Berdasarkan data *Global Tuberculosis Report* tahun 2021, estimasi kasus TB di Indonesia sekitar 824.000 kasus. Secara global insiden TB menurun sekitar 2% per tahun dan secara kumulatif berkurang sebanyak 11% antara tahun 2015-2020. Indonesia termasuk negara yang berkontribusi besar kedua setelah India terhadap penurunan kasus global yakni sebesar 14% antara tahun 2019-2020 [1].

TB masih menjadi masalah besar terhadap kesehatan masyarakat dilihat dari terus berlanjutnya angka kejadian yang tinggi, prevalensi dan kematian. Pengendalian TB oleh WHO menerapkan *End TB Strategy* dengan tujuan penurunan 90% kematian dan penurunan 80% tingkat kejadian TB di tahun

2030. Pengendalian TB di Indonesia menerapkan strategi *Directly Observed Treatment Short Course* (DOTS) yang dilakukan dengan mengawasi dan mendukung pasien untuk minum obat antituberkulosis (OAT) sehingga mencapai target keberhasilan pengobatan [2].

Pengobatan TB menjadi upaya paling efisien untuk menyembuhkan, mengurangi penyebaran bakteri penyebab TB, mencegah kematian dan resistensi obat. Pengobatan TB membutuhkan waktu yang relatif panjang dengan dua tahap pengobatan yaitu tahap intensif dan tahap lanjutan untuk menghindari kekambuhan. Pengobatan harus adekuat dan umumnya obat diberikan dalam bentuk paduan OAT yang mengandung minimal 4 jenis obat untuk mencegah terjadinya resistensi [3].

Pengobatan dengan kombinasi obat dapat mencegah resistensi namun dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping obat. Efek samping obat akan mempengaruhi kepatuhan pasien untuk minum obat. Sebagian besar pasien yang mengeluhkan efek samping ringan dan berat sering memilih untuk memutuskan pengobatan karena takut jika pengobatan dilanjutkan akan semakin parah dan tidak tahan jika terus melanjutkan [4]. Berdasarkan uraian tersebut maka dilakukan suatu kajian literatur untuk mengetahui profil pengobatan tuberkulosis

paru, jenis efek samping obat dan obat yang menyebabkan efek samping tersebut dan lama kejadian efek samping obat.

2 Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode kajian literatur untuk mengetahui profil pengobatan, jenis efek samping dan obat antituberkulosis (OAT) yang menyebabkan efek samping tersebut dan lama kejadian efek samping obat. Kajian literatur dilakukan dengan penelusuran jurnal yang berkaitan dengan topik penelitian yang sudah dipublikasi. Pencarian jurnal bersumber dari database Google Scholar, Sinta dan Garuda. Pencarian jurnal berdasarkan kriteria inklusi dengan menggunakan kata kunci “pengobatan tuberkulosis paru dan efek samping obat” atau “tuberkulosis paru dan efek samping obat”. Kriteria inklusi pada penelitian ini antara lain jurnal penelitian maksimal terbitan 10 tahun terakhir (2012-2022), akses

jurnal dari database Google Scholar, Sinta dan Garuda, bahasa yang digunakan adalah Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris, subjek penelitian adalah pasien tuberkulosis paru dan topik jurnal tentang pengobatan tuberkulosis paru dan efek samping obat. Kriteria eksklusi penelitian yakni pasien TB MDR dan TB XDR. Jurnal yang memenuhi kriteria dan sesuai dengan variabel penelitian kemudian dianalisis secara deskriptif lalu disajikan dalam tabel. Kajian literatur ini menggunakan 28 jurnal nasional yang telah dipublikasi.

3 Hasil dan Pembahasan

Profil pengobatan pada kajian literatur ini meliputi kategori pengobatan, fase pengobatan dan jenis obat antituberkulosis (OAT) yang digunakan. Hasil kajian profil pengobatan tuberkulosis paru yang digunakan di Indonesia dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Profil Pengobatan Tuberkulosis Paru

Ref.	Profil Pengobatan				
	Kategori	Regimen	Dosis (mg)	Fase	Jenis OAT
[5]	Kategori 1	2(HRZE)/4(HR)3	RHZE (150/75/400/275) RH (150/150)	-	OAT KDT Kombipak
[6]	Kategori 1	2(HRZE)/4(HR)3	RHZE (150/75/400/275) RH (150/150)	-	OAT KDT
	Kategori 2	2(HRZE)S/(HRZE)/ 5(HR)3E3	RHZE (150/75/400/275) + S RHZE (150/75/400/275) RH (150/150) + E (400)		
[7]	Kategori 1	2(HRZE)/4(HR)3	RHZE (150/75/400/275) RH (150/150)	Intensif (2 bulan) Lanjutan (4 bulan)	OAT KDT
	Kategori 2	2(HRZE)S/(HRZE)/ 5(HR)3E3	RHZE (150/75/400/275) + S RHZE (150/75/400/275) RH (150/150) + E (400)	Intensif (3 bulan)	
[8]	Kategori 1	2(HRZE)/4(HR)3	RHZE (150/75/400/275) RH (150/150)	Lanjutan (5 bulan) Intensif (2 bulan)	OAT KDT
[9]	Kategori 1	2(HRZE)/4(HR)3	RHZE (150/75/400/275) RH (150/150)	Lanjutan (4 bulan) Intensif (2 bulan)	OAT KDT
	Kategori 2	2(HRZE)S/(HRZE)/ 5(HR)3E3	RHZE (150/75/400/275) + S RHZE (150/75/400/275) RH (150/150) + E (400)	-	
[10]	Kategori 1	2(HRZE)/4(HR)3	RHZE (150/75/400/275) RH (150/150)	Intensif (2 bulan) Lanjutan (4 bulan)	OAT KDT Kombipak
	Kategori 2	2(HRZE)S/(HRZE)/ 5(HR)3E3	RHZE (150/75/400/275) + S RHZE (150/75/400/275) RH (150/150) + E (400)	-	
[11]	Kategori 1	2(HRZE)/4(HR)3	RHZE (150/75/400/275) RH (150/150)	Intensif (2 bulan) Lanjutan (4 bulan)	OAT KDT
	Kategori 2	2(HRZE)S/(HRZE)/ 5(HR)3E3	RHZE (150/75/400/275) + S RHZE (150/75/400/275) RH (150/150) + E (400)	-	
[12]	Kategori 1	2(HRZE)/4(HR)3	RHZE (150/75/400/275) RH (150/150)	Intensif (2 bulan) Lanjutan (4 bulan)	OAT KDT Kombipak
	Kategori 2	2(HRZE)S/(HRZE)/ 5(HR)3E3	RHZE (150/75/400/275) + S RHZE (150/75/400/275) RH (150/150) + E (400)	Intensif (3 bulan) Lanjutan (5 bulan)	

Tabel 2. Lanjutan

Ref.	Profil Pengobatan				
	Kategori	Regimen	Dosis (mg)	Fase	Jenis OAT
[13]	Kategori 1	(2(HRZE))/4(HR)3	RHZE (150/75/400/275) RH (150/150)	Intensif (2 bulan) Lanjutan (4 bulan)	OAT KDT
[14]	Kategori 1	(2(HRZE))/4(HR)3	RHZE (150/75/400/275) RH (150/150)		
[15]	Kategori 1	(2(HRZE))/4(HR)3	RHZE (150/75/400/275) RH (150/150)		

Keterangan:

(-) tidak dapat dikaji, R (Rifampisin), H (Isoniazid), Z (Pirazinamid), E (Etambutol), S (Streptomisin), OAT (Obat Antituberkulosis), KDT (Kombinasi dosis tetap), 2(HRZE)/4(HR)3 (fase intensif selama 2 bulan dengan kombinasi HRZE yang diminum setiap hari dan fase lanjutan selama 4 bulan dengan kombinasi HR yang diminum 3 kali seminggu), 2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3 (fase intensif selama 2 bulan dengan kombinasi HRZE yang diminum setiap hari dan ditambah S injeksi, lalu 1 bulan dengan kombinasi HRZE yang diminum setiap hari dan fase lanjutan selama 5 bulan dengan kombinasi HR dengan tambahan E yang diminum 3 kali seminggu).

Pengobatan TB menggunakan regimen atau paduan OAT yang sudah ditetapkan oleh WHO atau Kementerian Kesehatan RI. Menurut Kemenkes RI [2] kategori pengobatan terbagi menjadi kategori 1 dan kategori 2. Kategori 1 diberikan untuk pasien baru yang terdiagnosis TB paru. Kategori 2 diberikan untuk pasien yang kambuh (*relaps*), pasien gagal pengobatan (*failure*) dan pasien yang berobat setelah putus berobat (*default*) [3]. Pengobatan TB kategori 1 dengan regimen (2(HRZE))/4(HR)3 berarti fase intensif 2(HRZE) selama 2 bulan (56 hari) menggunakan kombinasi obat Isoniazid 75mg, Rifampisin 150mg, Pirazinamid 400mg dan Etambutol 275mg diminum setiap hari. Fase lanjutan 4(HR)3 selama 4 bulan (16 minggu) menggunakan kombinasi obat Isoniazid 150mg dan Rifampisin 150mg diminum 3 kali seminggu. Kategori 2 dengan regimen 2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3 yang berarti tahap intensif 2(HRZE)S/(HRZE) selama 2 bulan menggunakan kombinasi obat Isoniazid 75mg, Rifampisin 150mg, Pirazinamid 400mg, Etambutol 275mg dan ditambah injeksi Streptomisin 15 mg/kgBB diberikan setiap hari lalu penambahan 1 bulan (28 hari) menggunakan kombinasi Isoniazid 75mg, Rifampisin 150mg, Pirazinamid 400mg dan Etambutol 275mg diminum setiap hari. Fase lanjutan 5(HR)3E3 selama 5 bulan menggunakan kombinasi obat Isoniazid 150mg, Rifampisin 150mg dan Etambutol 400mg yang diminum 3 kali seminggu [6]. Kesesuaian penggunaan kombinasi obat bertujuan untuk mendapatkan terapi yang adekuat, mencegah resistensi dan menghindari pengobatan yang tidak perlu (*overtreatment*). Dosis OAT yang diberikan disesuaikan dengan berat badan pasien. Dosis yang terlalu tinggi akan

menyebabkan efek toksik dan dosis kurang menyebabkan kurang efektifnya terapi. Dengan ketepatan dosis maka terapi akan lebih efektif dan meningkatkan potensi kesembuhan. Interval waktu pemberian sangat penting untuk menjaga kadar obat dalam darah selalu berada dalam rentang terapi agar obat memberikan efek yang maksimal [15].

Pengobatan TB membutuhkan waktu yang lama dengan 2 fase pengobatan yakni fase intensif dan lanjutan. Waktu pengobatan yang lama dikarenakan bakteri *M.tuberculosis* sulit untuk dibunuh sehingga perlu waktu yang panjang untuk mengoptimalkan penyembuhan [12]. Pasien yang menjalani fase intensif jika pengobatannya dilakukan dengan benar maka bakteri yang aktif bereplikasi dan dorman akan mati atau terhambat oleh OAT sehingga di akhir fase intensif terjadi konversi BTA dari positif menjadi negatif [13]. Fase lanjutan bertujuan untuk membunuh bakteri persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah kekambuhan [2]. Jika pada akhir fase intensif tidak terjadi konversi BTA menjadi negatif maka diberikan fase sisipan dengan kombinasi HRZE (Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid dan Etambutol) yang diminum setiap hari selama 28 hari [12].

Pengobatan TB menggunakan paduan OAT dalam bentuk paket kombinasi dosis tetap (KDT) dan kombipak. Satu paket diberikan untuk satu pasien untuk satu masa pengobatan [14]. Paket kombipak yaitu paket obat lepas yang terdiri dari Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamid dan Etambutol yang dikemas dalam blister. Paket kombinasi dosis tetap (KDT) tersusun dari kombinasi dari 4 atau 2 obat yang digabung (4KDT/2KDT). Paket OAT KDT dimaksudkan untuk mempermudah

meresepkan obat, penyesuaian dosis dengan berat badan, menurunkan resiko resistensi dan meningkatkan kepatuhan karena jumlah tablet yang diminum lebih sedikit [6]. Jika saat penggunaan OAT KDT terjadi efek samping berat maka akan diberikan jenis kombipak

untuk mengetahui obat yang menyebabkan efek samping tersebut [16]. Penggunaan obat antituberkulosis (OAT) menyebabkan berbagai macam efek samping obat. dan dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 3 Jenis Efek Samping Obat dan OAT

Jenis Obat	Efek Samping	Referensi															Total	
		[17] n=102	[18] n=167	[19] n=58	[20] n=21	[21] n=178	[22] n=55	[23] n=40	[16] n=11	[24] n=53	[25] n=172	[26] n=35	[27] n=68	[28] n=60	[29] n=35	[30] n=39		[31] n=45
Jumlah pasien yang mengalami efek samping obat (n)																		
Kemerahan pada urin		53	-	-	15 (R)	-	-	40 (R)	2 (R)	1	17	8	25	60 (R)	24 (R)	30 (R)	26 (R)	248
Nyeri sendi		9	2	47	7 (Z)	-	-	-	5 (Z)	18 (Z)	11	9 (Z)	-	60 (Z)	10	32 (Z)	6 (Z)	207
Mual		-	-	46	-	-	44	-	8 (RHZE)	23	-	-	31	6 (E)	-	20 (R)	29	187
Kurang nafsu makan		-	-	44	8 (R)	-	-	-	3 (RHZE)	19 (R)	-	-	40	8	26 (R)	-	-	148
Kesemutan		27	-	29	-	-	-	3 (H)	-	15 (H)	20	13 (H)	-	19 (H)	-	29	5	133
Gatal-gatal		-	-	45	-	-	-	-	8	-	-	-	3	-	-	24 (R)	-	80
Pusing		-	-	39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (E)	-	25 (S)	-	66
Mual dan muntah		-	12	24	15	-	-	-	-	12 (R)	-	-	-	-	-	-	-	63
Nyeri perut		-	2	20	-	-	-	-	4 (RHE)	12	-	-	-	3 (E)	-	19 (R)	-	60
Gatal dan kemerahan		-	-	-	6	-	22	1	-	17	-	11	-	-	-	-	-	57
Gangguan penglihatan		-	-	16	-	-	-	-	-	3 (E)	8	6 (E)	-	-	1	21 (E)	-	55
Kurang nafsu makan, mual, nyeri perut		15	-	-	-	-	-	21 (RHZ)	-	-	6	6	-	-	18 (R)	-	-	51
Flu sindrom (lemas, pusing, demam, sakit kepala)		-	-	-	-	-	-	3 (R)	-	29	-	-	-	12	-	6	-	50
Hepatotoksitas		-	7	-	-	14 (RHZ)	-	-	-	-	27	-	-	-	-	-	-	48
Gangguan pencernaan		-	-	-	-	5	-	-	-	-	43	-	-	-	-	-	-	48
Sakit kepala		-	-	14	-	-	-	-	8 (E)	14	-	-	-	-	-	20 (S)	5	47
Reaksi kulit		-	8	-	-	-	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-	-	19
Ruam		-	-	-	-	6	-	-	3 (RZ)	-	-	-	-	5	-	-	-	14
Gangguan pendengaran		-	1	4	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	12
Hipersensitivitas		-	-	-	-	-	-	-	-	-	11	-	-	-	-	-	-	11
Demam		-	-	-	8 (R)	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	9
Gangguan keseimbangan		-	-	-	-	-	-	2 (S)	-	-	-	6	-	-	-	-	-	8
Lemas		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	7
Nyeri tulang		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	7
Mati rasa, rasa terbakar di kaki		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (H)	5	-	-	6
Ikterus tanpa penyebab lain		-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	4	-	-	-	-	-	5
Penurunan produksi urin		-	-	-	-	-	-	5 (S)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
Lainnya (Trombositopenia, gangguan tidur)		-	2	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
Gagal ginjal kronik		-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Gangguan muskuloskeletal		-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Gangguan neurologi		-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Anemia		-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Purpura dan ranjatan		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1

Keterangan:

(-) tidak mengalami efek samping, R (Rifampisin), H (Isoniazid), Z (Pirazinamid), E (Etambutol), S (Streptomisin)

Efek samping obat di Indonesia biasanya dikaji menggunakan Algoritma Naranjo yang digunakan untuk mengukur efek samping dan menganalisis kausalitas berupa hubungan sebab akibat antara kejadian efek samping yang dialami dengan penggunaan obat. Berdasarkan WHO kausalitas dikategorikan sesuai skor. Skor 0 (*doubtful*) berarti tidak ada efek samping, skor

1-4 (*possible*) berarti kondisi klinis yang timbul mungkin adalah efek samping, skor 5-8 (*probable*) berarti kemungkinan kondisi yang tidak diinginkan disebabkan obat yang dicurigai dan skor 9 (*definite*) berarti pasti terjadi efek samping. Menurut Dasopang [16] yang dalam analisisnya menggunakan Algoritma Naranjo menunjukkan efek samping obat berupa gatal,

sakit kepala, mual, sakit perut, kurang nafsu makan, urin berwarna kemerahan menunjukkan skor 8 yang berarti kondisi yang tidak diinginkan oleh pasien kemungkinan karena efek samping obat RHZE (Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamid dan Etambutol).

Sulit menentukan obat yang menyebabkan efek samping pada penggunaan OAT. Menurut Kemenkes RI [32] terjadinya efek samping dari penggunaan OAT KDT dapat dikarenakan oleh salah satu atau lebih jenis obat yang terkandung didalamnya. Obat-obat tersebut diantaranya Rifampisin (R), Isoniazid (H), Pirazinamid (Z) dan Etambutol (E). Biasanya keluhan efek samping OAT ditangani dengan pemberian obat-obat simptomatik seperti anti mual, analgesik, antipiretik dan vitamin B6. Jika keluhan efek samping masih dialami maka perlu dipertimbangkan untuk mengganti obat dengan yang lain.

Efek samping kemerahan pada urin dikarenakan proses metabolisme Rifampisin [23]. Metabolit rifampisin yaitu diasetil rifampisin berwarna merah dan bersifat polar yang kemudian terekskresi di urin [13]. Rifampisin berasal dari jamur *Streptomyces mediterranei* yang berwarna merah bata. Reabsorpsi rifampisin sangat tinggi dalam usus dan terdistribusi dengan baik pada jaringan dan cairan tubuh [33]. Efek samping ini tidak membahayakan sehingga penatalaksanaannya hanya berupa komunikasi, pemberian informasi dan edukasi kepada pasien. Jika Rifampisin tidak lagi digunakan maka warna merah pada urin juga akan hilang [32].

Nyeri sendi disebabkan oleh Pirazinamid [32]. Pirazinamid menghasilkan metabolit aktif asam pirazinoat yang dapat menghambat sekresi asam urat di tubulus ginjal sehingga terjadilah hiperurisemia [34]. Hiperurisemia biasanya menyebabkan nyeri sendi. Nyeri sendi dapat ditangani dengan pemberian aspirin atau analgesik non steroid (NSAID) [20]. Mual biasanya dihubungkan dengan muntah, walaupun tidak selalu disertai muntah. OAT dapat menyebabkan mual ketika metabolit aktif tersirkulasi dan bertindak sebagai agen emetogenik yang menstimulasi vagal melepaskan 5-hidroksitriptamin (5-HT₃) [35]. Mual dan nyeri perut umumnya disebabkan oleh Rifampisin [29]. OAT lain seperti Isoniazid dan Pirazinamid juga berpotensi menyebabkan mual dan nyeri perut. Mual muntah dapat

diatasi dengan minum air hangat, minum obat sebelum tidur, pemberian vitamin B₆, pemberian omeprazol atau metoklopramid [20], [16].

Kurang nafsu makan dikarenakan Isoniazid, Rifampisin dan Pirazinamid [32]. Isoniazid memiliki rumus kimia yang sama dengan piridoksin tubuh sehingga dapat berinteraksi dan menyebabkan defisiensi vitamin. Kurangnya vitamin menyebabkan badan lemah dan kurang nafsu makan. Kurang nafsu makan dapat ditangani dengan pemberian vitamin B-kompleks, minum susu atau minum obat sebelum tidur di malam hari [20].

Kesemutan sampai rasa terbakar pada telapak kaki dan tangan disebabkan Isoniazid [32]. Isoniazid menyebabkan penurunan piridoksin dan piridoksal fosfat sehingga menghambat pembentukan neurotransmitter asam gamma aminobutirik (GABA) [36]. Kesemutan dapat ditangani dengan pemberian vitamin B₆ (piridoksin) [24]. Kemudian gatal disebabkan oleh semua jenis OAT dan terjadi karena reaksi alergi kulit terhadap zat aktif obat. Jika ada keluhan gatal maka penggunaan OAT tetap diteruskan namun dengan pengawasan yang ketat dan penanganannya diberikan antihistamin (CTM) [20]. Jika gatal masih tetap ada dan kulit menjadi kemerahan maka hentikan penggunaan OAT sambil menunggu hilangnya kemerahan. Jika efek samping bertambah berat maka pasien akan dirujuk ke rumah sakit [24].

Hepatotoksisitas merupakan kondisi terjadinya peningkatan alanine (ALT) atau *aspartate transaminase* (AST) sebanyak 3 kali lipat dari *upper limit of normal* (ULN) disertai gejala sakit perut, mual muntah dan *jaundice*/ikterus atau peningkatan 5 kali lipat dari ULN tanpa gejala. Ikterus atau hiperbilirubinemia secara klinis disebabkan peningkatan kadar bilirubin plasma ≥ 3 mg/dL dan ditandai dengan kulit, sklera dan mukosa yang berwarna kuning. Warna sklera adalah indikator yang paling baik namun harus diperiksa di bawah cahaya putih terang [37]. Efek samping ikterus tanpa penyebab lain disebabkan oleh Isoniazid, Rifampisin dan Pirazinamid [32]. Isoniazid, Rifampisin dan Pirazinamid merupakan OAT penyebab hepatotoksik. Ketiga obat tersebut dimetabolisme di hati sehingga meningkatkan

resiko terjadinya hepatotoksik pada fase intensif [21].

Enzim kunci dalam jalur metabolisme, N-asetiltransferase 2 (NAT2) dan enzim mikrosomal sitokrom P4502E1 (CYP2E1) menentukan resiko hepatotoksitas. NAT2 bertugas untuk metabolisme isoniazid menjadi asetil isoniazid lalu dihidrolisis menjadi asetil hidrazin, kemudian dioksidasi oleh CYP2E1 membentuk N-hidroksi-asetilhidrazin dan terdehidrasi menjadi asetil diazin. Asetil diazin kemungkinan adalah metabolit toksik yang dapat berikatan secara kovalen dengan makromolekul hati dan menyebabkan cedera hati. Rifampisin merupakan penginduksi poten dari beberapa jalur enzim metabolik yakni sitokrom P450 (CYP3A4) melalui hepatosit. Aktivasi CYP3A4 mengawali peningkatan metabolisme isoniazid yang menghasilkan metabolit toksik. Rifampisin juga menginduksi isoniazid hidrolase yang akan meningkatkan produksi hidrazin khususnya pada asetilator lambat. Pirazinamid merupakan turunan asam nikotinat dan dideaminasi menjadi asam pirazinoat. Toksisitas pirazinamid tergantung dosis yakni pada dosis tinggi 40-50 mg/kg berpotensi menyebabkan hepatotoksitas [38].

Trombositopenia umumnya disebabkan Rifampisin. Rifampisin berikatan secara non kovalen dengan membran glikoprotein dan menginduksi perubahan konformasi antibodi spesifik. *Rifampisin-dependent antibodies* menempel pada trombosit dan menyebabkan peningkatan destruksi [39]. Purpura trombositopenik idiopatik (ITP) adalah keadaan rendahnya jumlah trombosit (trombositopenia) yang tidak diketahui penyebabnya (idiopatik). Besar kemungkinan terkait dengan antibodi yang melawan trombosit sehingga juga dikenal sebagai purpura trombositopenik imun. Pada ITP akut pasien biasanya mudah mengalami memar serta bintik-bintik kecil berwarna ungu kemerahan yang terlihat seperti ruam (petekie), mimisan dan gusi berdarah [40]. Rifampisin terkadang menyebabkan trombositopenia dan purpura dengan disertai atau tanpa pendarahan abnormal. Jika gejala terus terjadi maka Rifampisin harus dihentikan dan tidak diberikan kembali [41].

Renjatan atau syok disebabkan oleh Rifampisin [32]. Mekanisme rifampisin menginduksi syok karena reaksi hipersensitivitas tipe 1-4 [42]. Demam, sakit

kepala, lemas, nyeri tulang kemungkinan disebabkan Rifampisin [2]. Pengobatan intermiten dengan rifampisin biasanya menginduksi gagal ginjal, nefritis interstitial yang biasanya didahului dengan demam dan flu sindrom (lemas, sakit kepala, nyeri tulang) [36]. Demam dapat diatasi dengan memberikan antipiretik yakni paracetamol dan banyak minum air [20].

Gangguan penglihatan berupa penurunan ketajaman penglihatan, buta warna merah dan hijau, penyempitan lapangan pandang. Gangguan penglihatan disebabkan oleh Etambutol [32]. Etambutol memiliki sifat *chelating* yang dapat mengganggu proses oksidatif fosforilasi dan metabolisme mitokondria di sel ganglion retina. Etambutol dapat memblokir zink yang berfungsi untuk menjaga mitokondria menghasilkan ATP. Jika zink tidak dapat berikatan dengan mitokondria maka akan memicu apoptosis mitokondria dan terjadilah disfungsi penglihatan [43].

Gangguan pendengaran, gangguan keseimbangan dan pusing kemungkinan disebabkan oleh Streptomisin. Streptomisin bersifat vestibulotoksik yakni dapat merusak sel rambut pada organ vestibular di telinga bagian dalam melalui kematian sel atau reaksi oksidatif [44]. Gangguan tidur dan gangguan neurologi berkaitan dengan penggunaan Isoniazid. Isoniazid bekerja sebagai inhibitor monoamine oxidase (MAO), mencegah degradasi katekolamin dan serotonin yang berdampak pada peningkatan neurotransmitter pada sistem saraf pusat. Isoniazid menginduksi penurunan piridoksin dan piridoksal fosfat menghambat pembentukan neurotransmitter asam gamma aminobutirik (GABA) [36].

Anemia disebabkan oleh Isoniazid dan Rifampisin dengan cara kompleks imun. Obat mengikat membran eritrosit sehingga memicu hemolisis dan penghancuran eritrosit. Isoniazid menghambat piridoksin yang merupakan koenzim yang berperan dalam sintesis hemoglobin di jaringan [45].

Penurunan produksi urin disebabkan oleh Streptomisin [32]. Streptomisin merupakan golongan aminoglikosida yang sifatnya nefrotoksik dan biasa muncul pada pemberian dosis tinggi dan terapi jangka panjang [46]. Pasien dengan gangguan fungsi ginjal terjadi

penurunan produksi urin dikarenakan penurunan laju filtrasi glomerulus.

Lama kejadian efek samping obat dapat dilihat pada Tabel 3. Menurut Pratiwi [21] yang mengamati efek samping OAT kategori 1 selama 6 bulan dan OAT kategori 2 selama 8 bulan menunjukkan efek samping dari penggunaan OAT kategori 1 dan 2 sering terjadi pada dua bulan pertama. Pada penggunaan OAT kategori 2 efek samping semakin menurun seiring bertambahnya waktu. Menurut Sari [47] yang mengamati efek samping selama 6 bulan menunjukkan efek samping paling sering terjadi pada bulan pertama pengobatan. Efek samping pada bulan kedua lebih rendah daripada bulan pertama. Tingginya efek samping pada awal pengobatan dikarenakan pada tahap itu merupakan periode awal obat berinteraksi dengan antibodi tubuh sehingga menimbulkan reaksi alergi dan pasien akan rentan mengalami efek samping [19].

Efek samping obat terjadi karena kerja sekunder obat yang merupakan efek tidak langsung akibat kerja utama obat seperti antibiotik spektrum luas yakni OAT yang bisa mengganggu keseimbangan bakteri usus dan menyebabkan defisiensi vitamin. Sebagian kecil antibiotik akan diabsorpsi oleh kulit dan di dalam darah akan berikatan dengan protein. Kompleks antibiotik dengan protein dinamakan antigen. Setelah 1-2 minggu maka limfosit B akan membentuk zat-zat penangkis tertentu yakni antibodi. Apabila nanti antigen yang sama masuk kembali maka akan dikenali oleh IgE dan berikatan dan memicu reaksi alergi karena pecahnya membran sel mast (degranulasi). Hal ini akan memicu pelepasan mediator seperti histamin dengan serotonin, bradikinin, asam arakidonat yang lalu diubah menjadi prostaglandin dan leukotrien. Zat-zat itu akan menarik makrofag dan neutrofil ke tempat infeksi dan memicu reaksi seperti bronkokonstriksi, vasodilatasi dan pembengkakan jaringan.

Tabel 4 Lama Kejadian Efek Samping Obat

Efek Samping Obat	Lama Kejadian Efek Samping Obat (Bulan ke-...)								Referensi
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Nyeri sendi	13	11	10	7	7	6	-	-	[47]
	1	5	-	-	-	-	-	-	[16]
	60	-	-	-	-	-	-	-	[28]
Mual	7	-	-	-	-	-	-	-	
	5	8	-	-	-	-	-	-	[16]
	30	13	8	7	10	4	-	-	[47]
Warna kemerahan pada urin	60	-	-	-	-	-	-	-	[28]
	-	2	-	-	-	-	-	-	[16]
	1	-	-	1	-	-	-	-	[47]
Kurang nafsu makan	-	3	-	-	-	-	-	-	[28]
	43	-	-	-	-	-	-	-	[28]
Kesemutan	22	-	-	-	-	-	-	-	
	-	-	-	1	1	-	-	-	[47]
Gatal	2	8	-	-	-	-	-	-	[16]
	15	8	6	11	4	2	-	-	[47]
Ruam	-	-	-	1	1	-	-	-	
	-	3	-	-	-	-	-	-	[16]
Rasa terbakar di kaki	1	-	-	-	-	-	-	-	[28]
Ruam/gatal	3	1	1	-	-	1	-	-	[21]
Pusing	18	14	6	6	6	1	-	-	[47]
Penglihatan terganggu	1	-	-	-	-	-	-	-	
Sakit perut	1	4	-	-	-	-	-	-	[16]
Sakit kepala	6	8	-	-	-	-	-	-	
Hepatotoksitas	8	4	2	-	-	-	-	-	[21]
Gangguan pencernaan	2	-	-	1	1	1	-	-	
Gangguan neurologi	-	1	-	-	-	-	-	-	
Gagal ginjal kronik	-	-	-	2	-	-	-	-	
Lainnya (trombositopenia, gangguan tidur)	1	-	-	-	-	1	-	-	
Total	300	93	33	37	30	16	0	0	

Keterangan: (-) tidak mengalami efek samping obat/tidak dapat dikaji.

Besarnya efek samping pada minggu pertama dan kedua dikarenakan tahap awal obat bereaksi dengan antibodi sehingga muncul reaksi alergi/efek samping [4]. Semakin panjang lama pengobatan maka semakin besar kejadian efek samping karena semakin lama pula tubuh terpapar oleh obat dan metabolit toksik [18]. Gejala efek samping obat dapat terjadi pada fase awal pengobatan dengan frekuensi dan dosis yang lebih tinggi daripada fase lanjutan yang mana dosis dan frekuensi dikurangi namun pengobatannya lebih panjang [48].

4 Kesimpulan

Profil pengobatan tuberkulosis paru di Indonesia lebih banyak menggunakan regimen kategori 1 2(HRZE)/4(RH)3 yakni kombinasi Isoniazid 75mg, Rifampisin 150mg, Pirazinamid 400mg dan Etambutol 275mg selama 2 bulan yang diminum setiap hari di fase intensif dan di fase lanjutan berupa kombinasi Rifampisin 150mg, Isoniazid 150mg selama 4 bulan yang diminum 3 kali seminggu berupa OAT KDT (kombinasi dosis tetap). Efek samping yang paling sering terjadi adalah kemerahan pada urin karena Rifampisin, nyeri sendi karena Pirazinamid, mual karena sebagian besar OAT dan kesemutan karena Isoniazid. Lama kejadian efek samping obat sering terjadi selama awal masa pengobatan yakni di bulan pertama dan kedua pengobatan (fase intensif).

5 Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

6 Daftar Pustaka

- [1] WHO, *Global Tuberculosis Report 2021*. Geneva: World Health Organization, 2021. [Online]. Available: <http://apps.who.int/bookorders>.
- [2] Kementerian Kesehatan RI, "Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/755/2019 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis." Kementerian Kesehatan RI, Jakarta, Dec. 02, 2019.
- [3] Kementerian Kesehatan RI, "Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberkulosis." 2016.
- [4] W. H. Cahyati and T. Maelani, "Karakteristik Penderita, Efek Samping Obat dan Putus Berobat Tuberkulosis Paru," *HIGEIA (Journal Of Public Health Research And Development)*, vol. 3, no. 4, pp. 625–634, 2019.
- [5] Y. Anwar and F. Ayuni, "Analisis Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis Pada Pasien Tuberkulosis Paru Kasus Baru Rawat Jalan Di Rumah Sakit Atma Jaya," *Farmasains: Jurnal Ilmiah Ilmu Kefarmasian*, vol. 3, no. 1, pp. 31–34, 2016.
- [6] E. Suarni, Y. Rosita, and V. Irawanda, "Implementasi Terapi DOTS (directly observed treatment short-course) pada TB paru di RS Muhammadiyah Palembang," *Syifa'MEDIKA: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, vol. 3, no. 2, pp. 128–136, 2019.
- [7] D. A. S. Permana and A. F. Yanti, "Gambaran Dan Analisis Kesesuaian Pengobatan Tuberkulosis Paru Pada Pasien Dewasa Di Puske S Mas Cilacap Selatan Tahun 2018," *Pharmaqueous: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, vol. 1, no. 1, 2019, doi: 10.36760/jp.v1i1.27.
- [8] M. Safitri, H. Suryatno, and R. P. Suminar, "Evaluasi Kepatuhan Penggunaan Obat Pada Pasien Tuberkulosis Paru Kategori 1 Di Rsau Dr. M. Salamun Tahun 2020," *Jurnal Kesehatan Aeromedika*, vol. 7, no. 2, pp. 28–35, 2021.
- [9] T. Anuku, D. Pareta, J. Kanter, and S. Untu, "Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Antituberkulosis Pada Pasien Tuberkulosis Paru di Puskesmas IBU Kabupaten Halmahera Barat," *Biofarmasetikal Tropis*, vol. 3, no. 1, pp. 101–107, 2020.
- [10] D. Masrifah, Y. D. Andarini, and N. M. Kusumaningtyas, "Evaluasi Penggunaan Obat Anti Tuberkulosis Pada Pasien Tuberkulosis Rawat Jalan Di RSUD Kabupaten Caruban Periode Januari-Maret 2018," *Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy*, vol. 4, no. 1, 2020.
- [11] N. Qiyaam, N. Furqani, and D. J. Hartanti, "Evaluasi Penggunaan Obat Antituberkulosis (OAT) Pada Pasien Tuberkulosis Paru di Puskesmas Kediri Lombok Barat Tahun 2018," *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, vol. 1, no. 1, 2020, doi: 10.31764/lf.v1i1.1197.
- [12] H. Basir and Z. Thahir, "Evaluasi Penggunaan Obat Tuberkulosis Pada Pasien Rawat Jalan Dengan Diagnosa Tuberkulosis Paru Di Klinik Rakyat Kota Makassar Tahun 2019," *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar*, vol. 5, no. 1, pp. 50–60, 2021.
- [13] O. N. Putra, W. Kartikasari, and A. K. Faizah, "The Correlation Between Acid Fast Bacilli of The Intensive and Continuation Phase in Pulmonary Tuberculosis Patients'category 1," *Jurnal*

- Farmasi Sains dan Praktis*, vol. 7, no. 1, pp. 81–88, 2021.
- [14] Z. Zulfikri and N. Ainun, "Rasionalitas Penggunaan Obat Tuberkulosis Paru Di Puskesmas Pangkalan Susu Kabupaten Langkat Sumatera Utara," *Forte Journal*, vol. 1, no. 2, pp. 127–133, 2021.
- [15] N. A. Ismaya, R. Andriati, A. Aripin, T. O. Ratnaningtyas, and F. Tafdhiila, "Rasionalitas Obat Anti Tuberkulosis Pada Pasien Tb Paru Rawat Inap Di Rumah Sakit Umum Kota Tangerang Selatan," *Edu Masda Journal*, vol. 5, no. 2, pp. 125–135, 2022.
- [16] E. S. Dasopang, F. Hasanah, and C. Nisak, "Analisis Deskriptif Efek Samping Penggunaan Obat Anti Tuberculosis Pada Pasien TBC Di RSUD Dr. Pirngadi Medan," *Jurnal Penelitian Farmasi & Herbal*, vol. 2, no. 1, pp. 44–49, 2019.
- [17] W. S. Fitri, S. M. Munir, and S. Suyanto, "Karakteristik Penderita Tuberkulosis Paru Relaps yang Berobat di Poliklinik Paru Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad Provinsi Riau Tahun 2012-2013," *Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Riau*, vol. 1, no. 2, pp. 1–14, 2014.
- [18] I. Oliviera, F. N. Kholis, and D. Ngestiningsih, "Pola Kejadian Penyakit Komorbid Dan Efek Samping Oat Pada Pasien Tuberkulosis Di Rsup Dr. Kariadi," *Diponegoro Medical Journal (Jurnal Kedokteran Diponegoro)*, vol. 5, no. 4, pp. 1081–1091, 2016.
- [19] A. Abbas, "Monitoring efek samping obat anti-tuberkulosis (OAT) pada pengobatan tahap intensif penderita TB paru di kota makassar," *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, vol. 3, no. 1, pp. 19–25, 2017.
- [20] M. F. Musdalipah, Eny Nurhikmah, Karmilah, "Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis (Oat) Dan Penanganannya Pada Pasien Tuberkulosis (Tb) Di Puskesmas Perumnas Kota Kendari," *Jurnal Imiah Manuntun*, vol. 4, no. 1, 2018.
- [21] E. P. Pratiwi, E. Rohmawaty, and I. D. Kulsum, "Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis Kategori I dan II Pasien Tuberkolosis Paru Dewasa di Rumah Sakit Hasan Sadikin," *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*. <https://doi.org/10.15416/ijcp>, vol. 4, 2018.
- [22] T. Wiyati, D. Irawati, and I. I. Budiyo, "Studi Efek Samping Obat Dan Penanganannya Pada Pasien TB Paru Di Puskesmas Melong Asih, Cimahi," *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi Indonesia*, vol. 3, no. 1, 2018.
- [23] A. K. Anam, "tuberculosis, efek samping, Ota Keluhan Penderita Tuberculosis Tentang Efek Samping Obat Anti Tuberculosis Dan Faktor Yang Mempengaruhinya Di Uptd Kesehatan," *Jurnal Keperawatan Malang*, vol. 3, no. 2, pp. 85–93, 2018.
- [24] R. Rosamarlina *et al.*, "Monitoring Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis di Poli TB DOTS RSPi Prof. Dr. Sulianti Saroso," *The Indonesian Journal of Infectious Diseases*, vol. 5, no. 2, 2019, doi: 10.32667/ijid.v5i2.81.
- [25] S. I. Setiawan and P. Ascobat, "Adverse reactions to first-line anti-tuberculosis drugs as a risk factor of pulmonary tuberculosis treatment default in Jakarta, Indonesia," *Int J Appl Pharm*, vol. 11, pp. 80–83, 2019.
- [26] T. Ningrum and M. Rahmi, "DESKRIPSI EFEK SAMPING OBAT ANTI TB PADA PASIEN TB YANG SEDANG MENJALANI PENGOBATAN TB DI PUSKESMAS HARAPAN RAYA PEKANBARU," *Jurnal Keperawatan Abdurrah*, vol. 4, pp. 60–65, Jul. 2020, doi: 10.36341/jka.v4i1.1298.
- [27] A. D. Fraga, N. Oktavia, and R. A. Mulia, "Evaluasi Penggunaan Obat Anti Tuberculosis Pasien Baru Tuberculosis Paru di Puskesmas Oebobo Kupang Tahun 2020," *Jurnal Farmagazine*, vol. 3, no. 1, 2021.
- [28] S. Amal, H. Hidayah, and A. Cahyadi, "Studi Farmakovigilans Terhadap ADRs Obat Antituberkulosis Pada Pasien TB Paru Di Rumah Sakit 'X'karawang," *Pharma Xplore: Jurnal Sains dan Ilmu Farmasi*, vol. 6, no. 1, pp. 11–22, 2021.
- [29] T. K. Bakri, R. Akmal, A. Vonna, and F. Sari, "The Impact Of Adverse Drug Reaction Occurrence To Drug Adherence Level: A Cross-Sectional Study In Patients With Tuberculosis," 2021.
- [30] E. W. Savitri, U. Sius, and M. Sudarso, "Hubungan efek samping OAT dengan motivasi pasien TB paru untuk melanjutkan pengobatan," *Holistik Jurnal Kesehatan*, vol. 15, no. 3, pp. 391–404, 2021.
- [31] O. N. Putra, A. Y. N. Hidayatullah, N. Aida, and F. Hidayat, "Evaluation Of Health-Related Quality Of Life In Pulmonary Tuberculosis Patients Using Short Form-36," *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, vol. 13, no. 1, 2022.
- [32] Kemenkes, *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberculosis 2014*. 2014.
- [33] T. dkk Irianti, *Mengenal Anti-Tuberculosis*. 2016.
- [34] V. Gerdan, N. Akkoç, E. Ucan, and S. Bulac, "Paradoxical increase in uric acid level with allopurinol use in pyrazinamide-induced hyperuricaemia," *Singapore Med J*, vol. 54, May 2013, doi: 10.11622/smedj.2013097.
- [35] H. Kenward, L. Pelligand, K. Savary-Bataille, and J. Elliott, "Nausea: Current knowledge of mechanisms, measurement and clinical impact," *Veterinary Journal*, vol. 203, no. 1. 2015. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.10.007.
- [36] F. Imam *et al.*, "Adverse drug reaction prevalence and mechanisms of action of first-line anti-tubercular drugs," *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 28, no. 3, pp. 316–

- 324, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.01.011>.
- [37] M. Griffiths, D. Makmun, and R. R. Pribadi, *Crash Course Gastrointestinal System, Hepatobiliary and Pancreas - 1st Indonesian Edition*. Elsevier Health Sciences, 2019. [Online]. Available: <https://books.google.co.id/books?id=xiD3DwA AQBAJ>
- [38] V. Ramappa and G. P. Aithal, "Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management," *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, vol. 3, no. 1, pp. 37-49, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.jceh.2012.12.001.
- [39] F. Yakar, N. Yildiz, A. Akdeniz, and Z. Kilicaslan, "Isoniazid- and rifampicin-induced thrombocytopenia," *Multidiscip Respir Med*, vol. 8, p. 13, Feb. 2013, doi: 10.1186/2049-6958-8-13.
- [40] L. Kayal, S. Jayachandran, and K. Singh, "Idiopathic thrombocytopenic purpura," *Contemp Clin Dent*, vol. 5, no. 3, pp. 410-414, Jul. 2014, doi: 10.4103/0976-237X.137976.
- [41] D. J. Girling and K. L. Hitze, "Adverse reactions to rifampicin," *Bull World Health Organ*, vol. 57, no. 1, p. 45, 1979.
- [42] C. F. Harlow, J. Meghji, L. Martin, T. Harris, and O. M. Kon, "Republished: Rifampicin induced shock during re-exposure for treatment of latent tuberculosis," *Drug and Therapeutics Bulletin*, vol. 58, no. 10, p. 157, Oct. 2020, doi: 10.1136/dtb.2020.232117rep.
- [43] N. Daniati, K. Kusdiantoro, L. Wulandari, N. Mauthia, and L. Agustini, "The Effect of Zinc Distribution for New TB Patients who Have Ethambutol Therapy Toward Visual Field Defect," *Ophthalmologica Indonesiana*, vol. 42, no. 3, Dec. 2016, doi: 10.35749/journal.v42i3.115.
- [44] I. Adriztina, A. Adnan, T. Siti Hajar Haryuna, P. Siagian, and S. Sarumpaet, "Gangguan Pendengaran dan Keseimbangan pada Penderita Tuberkulosis yang Mendapat Pengobatan Antituberkulosis Kategori 1 dan 2," *Kesmas: Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, vol. 8, p. 430, May 2014, doi: 10.21109/kesmas.v8i8.416.
- [45] A. Ain, S. Sayekti, and D. Prasetyaningati, "Gambaran Indeks Eritrosit Pada Penderita Tuberkulosis (TBC) Paru Pada Usia 15-55 Tahun (Studi di Pukesmas Mojoagung, Kabupaten Jombang)," *Jurnal Insan Cendekia*, vol. 6, pp. 8-12, Mar. 2019, doi: 10.35874/jic.v6i1.526.
- [46] G. Sinaga, G. Rambert, and M. Wowor, "Gambaran eritrosit urin pada pasien tuberkulosis paru dewasa di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado," *Jurnal e-Biomedik*, vol. 4, Jul. 2016, doi: 10.35790/ebm.4.2.2016.14648.
- [47] I. D. Sari, Y. Yuniar, and M. Syaripuddin, "Studi Monitoring Efek Samping Obat Antituberkulosis FDC Kategori 1 Di Provinsi Banten Dan Provinsi Jawa Barat," *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, vol. 24, no. 1, 2014, doi: 10.22435/mpk.v24i1.3484.28-35.
- [48] J. S. Pramono, N. Noorma, A. L. A. Gandini, and S. Fitriani, "The Effect of Side Effects Tuberculosis Treatment in the Early Stage Towards Compliance with Tuberculosis Patients," *Health Notions*, vol. 5, no. 01, pp. 29-32, 2021.