

## **PENGARUH OBAT ANTI TUBERKULOSIS TERHADAP PASIEN *MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS* (MDR-TB)**

**Yeni Vera<sup>1</sup>, Sulaiman<sup>1</sup>, Maryaningsih<sup>1</sup>, Trisno Susilo<sup>1</sup>, Lagut Sutandra<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Siti Hajar

Email: sinira82@gmail.com

**Received: Januari 2021; Accepted: April 2021; Published: Juni 2021**

### **ABSTRAK**

Latar Belakang: Efek samping obat merupakan pertimbangan klinis yang penting bagi pasien Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB), hal ini dikarenakan durasi pengobatan yang lama dan penggunaan beberapa obat secara bersamaan. Efek samping yang umum dari obat Pyrazinamide (PZA) adalah hepatotoksitas dan pemblokiran sekresi asam urat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian obat PZA terhadap pasien MDR-TB. Metode: Penelitian ini merupakan uji Quasi eksperimental yang dilakukan di poliklinik MDR-TB RSUP. Haji Adam Malik Medan terhadap 25 pasien MDR-TB yang mempunyai hasil GeneXpert MTB/RIF positif, data hasil pemeriksaan serum transaminase dan kadar asam urat diambil dari rekam medik periode Februari sampai dengan Juni. Hasil: Distribusi karakteristik pasien MDR-TB terbanyak adalah jenis kelamin laki-laki (80%) dan wanita (20%) dengan rata-rata usia 21- 60 tahun (56%), dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian obat PZA dengan serum transaminase dan kadar asam urat pada pasien MDR-TB. Kesimpulan: Hasil pemeriksaan serum transaminase dan kadar asam urat pada pasien MDR-TB memperlihatkan adanya peningkatan serum transaminase dan kadar asam urat jika dibandingkan sebelum mendapatkan PZA dengan setelah 4 minggu dan 8 minggu mendapatkan PZA, namun tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pemberian obat PZA dengan serum transaminase dan kadar asam urat pada pasien MDR-TB

**Kata kunci: Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB), Pyrazinamide (PZA), Serum Transaminase, Kadar Asam Urat**

### **1. PENDAHULUAN**

Fenomena terjadinya resistensi *M. tuberculosis* terhadap obat dapat disebabkan oleh penghambatan aktivitas obat secara enzimatik, perubahan protein yang merupakan target obat, perubahan jalur metabolik, effluks obat dan lain-lain.<sup>1,4,6</sup>

Pyrazinamide (PZA) merupakan analog struktur nikotinamida, obat ini bekerja sebagai bakteriostatik atau bakteriosidal yang membunuh *M. tuberculosis* dan bekerja efektif membunuh basil tuberkel semidorman secara invitro pada pH asam (pH 5,0 - 5,5).<sup>4,5</sup>

Dalam keadaan asam, basil tuberkel ini menghasilkan suatu enzim yaitu Pyrazinamidase (Pzase) yang dikodekan oleh gen *pncA*, enzim ini merupakan

enzim yang mengubah PZA menjadi bentuk aktif yaitu asam pirazinoat (POA/PA) sehingga PZA dianggap sebagai prodrug.<sup>5,10,11</sup>

Resistensi obat Tuberculosis (TB) beresiko terjadi pada pasien yang pernah mendapatkan obat sebelumnya atau pada pasien-pasien relaps/ kambuh/ gagal. Terapi pada pasien Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) yang mengkonsumsi beberapa jenis obat sekaligus dapat menyebabkan beberapa permasalahan dalam hal toleransi terhadap obat - obatan tersebut. Efek samping yang umum dari pemberian obat PZA adalah terjadinya hepatotoksitas dan pemblokiran sekresi asam urat.<sup>3,6,9</sup>

Hepatotoksisitas adalah efek yang paling serius terjadi pada pasien TB, sehingga American Thoracic Society (ATS) merekomendasikan untuk melakukan pemeriksaan awal serum transaminase sebelum pemberian awal obat anti tuberkulosis (OAT). Penanda dini dari hepatotoksisitas adalah peningkatan enzim transaminase didalam serum yang terdiri dari aspartate amino transaminase/glutamate oxaloacetate transaminase (AST/SGOT) yang disekresikan secara paralel dengan alanin amino transferase / glutamate pyruvate transaminase (ALT/ SGPT) yang merupakan penanda yang lebih spesifik untuk mendeteksi adanya kerusakan hepar.<sup>3,6,15</sup>

Penelitian yang dilakukan di taiwan mengungkapkan terjadinya suatu insiden yang tinggi mengenai hepatotoksisitas pada pasien TB, kejadian tersebut berkaitan dengan dosis pemberian dan lamanya penggunaan dari PZA. Pemakaian PZA yang lama mengakibatkan terjadinya peningkatan serum transaminase pada pasien TB paru.<sup>11</sup>Selain itu PZA merupakan agen/bahan yang kuat yang dapat membentuk asam urat didalam tubuh, metabolit dari POA akan mengalami oksidasi oleh xanthine oksidase dan cenderung bertanggung jawab terhadap efek hiperurisemia pada pasien TB. Hiperurisemia pada pasien TB pernah dilaporkan terjadi hingga 43% sampai 100% jika pasien TB diberikan/diobati dengan PZA. Meskipun sering dianggap sebagai asimtomatik, kasus hyperuricemia yang parah/berat dapat menyebabkan gagal ginjal.<sup>3,12,16</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya pengaruh pemberian obat PZA terhadap serum transaminase dan kadar asam urat pada pasien Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) sebelum dan sesudah mendapatkan PZA.

## 2. METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah studi Quasi Eksperimental dengan desain satu kelompok berpasangan (paired) yang akan mendapatkan perlakuan dua kali pengukuran pre test dan post test (Pre test-Post test Design Without Control) dan subjek pada penelitian ini adalah 25 orang pasien MDR-TB yang datang ke poliklinik MDR-TB di RSUP. Haji Adam Malik Medan.

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik Consecutive Sampling sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien MDR-TB yang mempunyai hasil GeneXpert MTB/RIF positif dari Laboratorium Mikrobiologi RSUP HAM dan memiliki hasil pemeriksaan serum transaminase dan kadar asam urat dalam batas normal berdasarkan pemeriksaan laboratorium patologi klinik RSUP HAM sebelum di berikan obat PZA serta mengkonsumsi PZA minimal 8 minggu. Pencatatan tambahan pada pasien MDR-TB meliputi umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, kebiasaan merokok, penggunaan narkoba, riwayat pengobatan OAT, dan penyakit penyerta seperti Diabetes melitus serta status HIV. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah tidak bersedia ikut penelitian dan memiliki kelainan fungsi hati pada awal pengobatan, dimana serum transaminase dan kadar asam urat diatas batas normal. Pemeriksaan dilakukan dengan mengukur Enzim transaminase dan kadar asam urat yang menggunakan alat spektrofotometer ABBOTT dengan hasil yang dinyatakan dalam satuan U/L sedangkan proses pemeriksaan kadar asam urat dilakukan dengan metode enzimatik, hasil kadar asam urat dinyatakan dalam satuan mg/dL.

### 3. HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian pada distribusi frekuensi berdasarkan karakteristik, demografi, riwayat penyakit dan kriteria suspek pasien MDR-TB di RSUP. HAM medan pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1. Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan karakteristik pasien MDR-TB**

Karakteristik	n	%
Jenis Kelamin		
Laki - laki	20	80
Perempuan	5	20
Usia		
21- 40	14	56
41- 60	10	40
> 60	1	4
Riwayat Penyakit		
Diabetes	6	24
Hipertensi	5	20
Tidak ada penyakit kormobid	14	56
Kriteria suspek MDR-TB		
Gagal berobat kategori I	2	8
Gagal berobat Kategori II	7	28
Lalai pengobatan	3	12
Kambuh	10	40
BTA (+) setelah sisipan	3	12
Konsumsi alkohol		
Bukan peminum	14	56
Peminum alkohol	11	44
Narkoba		
Tidak menggunakan narkoba	20	80
Pengguna narkoba	5	20
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>

Dari hasil analisa pada penelitian ini didapatkan bahwa pemberian obat PZA tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan peningkatan serum *transaminase* (SGOT&SGPT) dan kadar asam urat tetapi pemberian obat PZA memiliki hubungan yang bermakna dengan peningkatan serum SGOT pada pasien MDR-TB, jika dinilai dari analisa waktu pemberian obat PZA sebelum (baseline) dan setelah mendapatkan obat PZA (4 minggu & 8 minggu), sedangkan hasil pemeriksaan pada serum kadar urat menunjukkan setelah pemberian obat PZA 4 minggu dan 8 minggu terjadi peningkatan kadar asam urat pada pasien yang mendapatkan obat PZA, dan terdapat hubungan yang bermakna pada pasien MDR-TB yang jika dibandingkan keadaan sebelum mendapatkan obat PZA (baseline) dengan 4 minggu minum obat PZA.

**Tabel 2. Hubungan pemberian PZA terhadap Serum Trasaminase & serum Asam Urat pada pasien MDR-TB**

Pasien MDR-TB	Serum	Mean ± SD					
		Serum Trasaminase & Serum Asam Urat					
		Baseline	P	4 minggu	P	8 minggu	P
PZA	Serum SGOT	17,3 ± 5,6	0,864	24,7 ± 8,1	0,798	33,8 ± 16,4	0,630
	Serum SGPT	18,9 ± 12,7	0,690	21,3 ± 13,1	0,550	20,9 ± 11,9	0,712
	Serum Asam urat	7,4 ± 2,36	0,610	11 ± 3,04	0,734	10,8 ± 4,05	0,843

**Tabel 3. Hubungan pemberian PZA terhadap serum Trasaminase & serum Asam Urat berdasarkan waktu pemberian PZA pada pasien MDR-TB**

Pasien MDR-TB	Serum	Mean ± SD					
		Serum Trasaminase & Serum Asam Urat					
		Baseline VS 4 minggu	P	Baseline VS 8 minggu	p	4 minggu VS 8 minggu	P
PZA	Serum SGOT	7,2 ± 6,1	0,007	16,4 ± 17,5	0,023	9,1 ± 17,1	0,149
	Serum SGOT	1,897		0,70		0,535	
	serum Asam urat	3,53 ± 3,13	0,011	3.36 ± 5,14	0,086	0,18 ± 4,36	0,906

#### 4. PEMBAHASAN

Jumlah pasien MDR-TB yang menjadi subjek dalam penelitian ini adalah 25 orang yang terdiri dari 20 orang (80%) laki-laki dan 5 orang (20%) perempuan. Beberapa penelitian telah dilakukan sebelumnya di RS. Hasan Sadikin Bandung (56,8%), RSU Arifin Riau (72,5%) dan RSUP. Haji Adam Malik Medan (69,42%; 71,43%), hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan pasien perempuan (43,2%, 27,5%, 30,58%) pada pasien MDR-TB.<sup>9,12,13</sup>

Dalam laporan Global TB Report tahun 2013, WHO menyebutkan rasio kejadian TB pada laki-laki: perempuan (1.5) dengan TB smear positif (TB paru), sedangkan pada hasil smear negatif rasio (1.3) dan pada TB extraparu (0.9) dengan jumlah populasi 247.000.000 jiwa.<sup>14</sup>

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Jen Suo et al di Taiwan dalam Nofizar et al yang menunjukkan bahwa perempuan lebih banyak menderita MDR-TB dibandingkan laki-laki dengan 11 (64%) : 7 (36%). Menurut Masniari et al dalam Nofizar et al, perempuan lebih sering terlambat berobat atau datang ke fasilitas kesehatan karena berhubungan dengan rasa malu yang lebih dibandingkan dengan laki-laki serta adanya rasa khawatir akan dikucilkan dari keluarga dan lingkungan sekitarnya.<sup>7</sup>

Penelitian yang dilakukan di Bangladesh menunjukkan hasil yang sama, bahwa jenis kelamin mempunyai hubungan yang tidak bermakna dengan kasus MDR-TB dan jenis kelamin bukan merupakan faktor resiko terhadap kasus pasien MDR-TB.<sup>8</sup>

Rentang usia pada subjek penelitian ini adalah 23 tahun hingga 63 tahun. Jumlah kelompok usia 21 – 40 tahun didapatkan paling banyak yaitu 14 orang (56%), kelompok usia 41 – 60 tahun yang berjumlah 10 orang (40%) dan kelompok usia diatas 60 tahun yang berjumlah 1 orang (4%). Penelitian yang dilakukan di Cina pada 175 pasien MDR-TB, hasil penelitian menunjukkan pasien MDR-TB yang datang

berobat dengan rentang usia 20 – 40 tahun lebih banyak terjadi yaitu 60 pasien (34,7%), sedangkan pada rentang usia 41 – 60 persentase pasien MDR-TB yang berobat adalah 58 pasien (33,2%) dan pada usia diatas 60 tahun pasien yang datang berobat adalah 36 pasien (20,5%).<sup>6</sup> Penelitian yang dilakukan di RSUP HAM Medan dan RSUP. Persahabatan Jakarta, dalam hasil laporan penelitian menyebutkan bahwa jumlah pasien MDR-TB terbanyak terjadi pada usia 24 – 45 (73,80% dan 60,52%).<sup>13</sup>

Hal ini sesuai dengan pernyataan WHO dalam Global tuberculosis report tahun 2014 yang menyatakan bahwa insidensi TB paru terbanyak terjadi pada usia produktif, yaitu usia 20 – 40 tahun.<sup>14</sup>

Dari hasil analisa pada penelitian ini didapatkan bahwa pemberian obat PZA terbukti tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan peningkatan serum transaminase tetapi pemberian obat PZA memiliki hubungan yang bermakna dengan peningkatan serum SGOT pada pasien MDR-TB jika dinilai dari analisa waktu pemberian obat PZA sebelum (baseline) dan setelah mendapatkan obat PZA. Secara statistik peningkatan serum SGOT dinilai bermakna pada saat pasien MDR-TB yang diperiksa serum SGOT sebelum mendapatkan obat PZA/baseline dan kemudian dibandingkan dengan serum SGOT setelah mendapatkan obat PZA 4 minggu dan 8 minggu, tetapi peningkatan serum SGOT dinilai tidak bermakna pada pasien yang mendapatkan obat PZA 4 minggu dan kemudian dibandingkan dengan serum SGOT setelah 8 minggu mendapatkan obat PZA

Hasil penelitian yang dilakukan oleh beberapa penelitian sebelumnya, yaitu di Spanyol, Belanda dan India menunjukkan hasil bahwa pemberian PZA selama 6 hingga 12 minggu dapat meningkatkan serum transaminase dan berhubungan secara bermakna dengan kejadian hepatotoksik pada pasien TB. Hepatotoksisitas diketahui dapat terjadi pada seseorang jika adanya peningkatan serum transaminase 3 kali lebih tinggi dari dari serum normalnya.<sup>4,6,15,16</sup>

Penelitian dilakukan di Cina membuktikan terdapat gangguan fungsi hati yang parah dan adanya peningkatan serum transaminase pada pasien TB, hal ini berkaitan dengan program penanganan pasien TB yang mendapatkan obat PZA selama 8 minggu dan PZA menyebabkan kejadian hepatotoksisitas yang parah/berat pada pasien, hal ini berkaitan dengan dosis pemberian PZA.<sup>19</sup> Penelitian yang dilakukan di India, menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara pemberian PZA pada pasien TB dengan peningkatan serum transaminase, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa PZA dapat menyebabkan peningkatan serum transaminase sebanyak 16%.<sup>3,5</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Shih et al membuktikan bahwa peningkatan serum transaminase pada pasien TB dapat terjadi karena pemberian PZA secara oral dan peningkatan serum transaminase berhubungan dengan dosis pemberian PZA yang tinggi. Dalam penelitian tersebut dari 114 pasien yang mendapat terapi PZA selama 8 minggu, 16% pasien TB mengalami peningkatan serum transaminase di hati, dimana 7,9% dari kejadian mengalami peningkatan serum transaminase 5 kali lebih tinggi dari batas normal dan 5,3 % mengalami kasus hepatitis.<sup>3</sup>

Pada penelitian ini, hasil penelitian menunjukkan bahwa pada sampel memperlihatkan adanya peningkatan serum SGPT setelah pasien mendapatkan PZA selama 4 minggu dan 8 minggu, tetapi tidak terdapat hubungan yang bermakna antara peningkatan serum SGPT dengan pemberian obat PZA. Mekanisme PZA dalam menyebabkan toksisitas serta meningkatnya serum transaminase masih belum diketahui secara pasti, namun diduga berasal dari metabolit toksik OAT yang menyebabkan jejas hepatoseluler. Berdasarkan uji yang dilakukan pada mencit diketahui bahwa PZA menghambat CYP450.<sup>3,10</sup>

Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian hepatotoksisitas menurut Totsman adalah ras, usia, penggunaan alkohol, faktor

komorbiditas seperti HIV, penyakit hepar, dan status asetilator obat. Mekanisme OAT dapat menyebabkan hepatotoksisitas tidak diketahui secara pasti, hal ini dianggap sebagai reaksi idiosinkratik atau merupakan reaksi efek samping obat yang tidak berhubungan dengan sifat farmakologi obat. Hepatotoksisitas terjadi tergantung dosis pada individu tertentu, tetapi hepatotoksisitas tidak terjadi pada semua individu.<sup>1,5,6,15</sup>

Dalam penelitian ini semua kemungkinan faktor peranan yang mempengaruhi peningkatan serum transaminase telah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dengan demikian peningkatan serum transaminase pada pasien MDR-TB diyakini hanya disebabkan oleh pemberian obat PZA.

Penelitian ini berdasarkan hasil rekam medik pasien MDR-TB, hasil pemeriksaan menunjukkan adanya peningkatan kadar asam urat pada pasien MDR-TB. Pemeriksaan kadar asam urat pada pasien MDR-TB sebelum mendapatkan obat PZA (Baseline) menunjukkan bahwa kadar kadar asam urat seluruh pasien pasien dalam batas normal. Namun setelah pemberian obat 4 minggu dan 8 minggu terjadi peningkatan kadar asam urat dan terdapat hubungan yang bermakna pada pasien MDR-TB jika dibandingkan keadaan sebelum mendapatkan obat PZA (baseline) dengan 4 minggu minum obat PZA (baseline vs 4 minggu/ p: 0,011).

Obat Anti Tuberkulosis seperti sebagai PZA dan EMB memiliki kaitan dengan peningkatan kadar asam urat, hiperuricemia parah dan dapat menyebabkan gagal ginjal Namun sering dianggap asimtomatik.<sup>17,18</sup> PZA sering digunakan dalam monoterapi atau terapi kombinasi dengan INH dan RMP pada pengobatan pasien TB, PZA dapat menghambat pengeluaran asam urat dengan cara menghambat sekresi tubular ginjal. Pemberian PZA dapat mengakibatkan hiperurisemia, arthralgia, atau gejala gout pada pasien yang diterapi dengan PZA dalam waktu yang lama.<sup>15,18,19</sup> Beberapa praktisi mendefinisikan hiperuricemia adalah

peningkatan dari konsentrasi kadar asam urat lebih besar dari nilai rata-rata tingkat tertingginya, yaitu 6,5 mg/dL yang diamati setelah 8 minggu diterapi dengan PZA. Penelitian yang dilakukan di India menunjukkan hasil bahwa pada pasien (19 sampel) TB Paru yang hanya di terapi dengan PZA mengalami peningkatan hiperuricemia (73,7%), sedangkan penelitian yang dilakukan pada pasien MDR-TB di Pakistan menunjukkan hasil penelitian 11 sampel (6,25%) dari 216 sampel mengalami kejadian hiperurisemia.<sup>8,9</sup>

Hasil penelitian yang dilakukan memperlihatkan bahwa adanya peningkatan kadar serum asam transaminase dan kadar asam urat pada pasien MDR-TB yang mengkonsumsi PZA.

Hasil penelitian membuktikan, apakah pemberian obat PZA mempunyai pengaruh terhadap serum transaminase dan kadar asam urat pada pasien MDR-TB jika dibandingkan berdasarkan waktu pemberian obat PZA sebelum (baseline) dengan setelah pemberian obat PZA maka dilakukan uji terhadap data tersebut. Hasilnya memperlihatkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara pemberian obat PZA dengan serum transaminase dan kadar asam urat pada pasien MDR-TB jika dibandingkan berdasarkan waktu pemberian obat PZA sebelum (baseline) dengan setelah pemberian obat PZA (4 minggu dan 8 minggu). Hal ini membuktikan bahwa pemberian obat PZA tidak berpengaruh terhadap peningkatan serum transaminase dan kadar asam urat, akan tetapi adanya peningkatan pada serum transaminase dan serum asam maka diperlukan pemantauan yang ketat terhadap serum transaminase dan kadar asam urat tetap diperlukan untuk meminimalisir dampak dari efek samping penggunaan obat PZA pada pasien MDR-TB.

## 5. SIMPULAN

Penelitian yang dilakukan terhadap pasien MDR-TB yang berobat di Poliklinik Paru RSUP HAM, berdasarkan analisa statistik dan pembahasan dapat disimpulkan

bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara mutasi pemberian obat PZA dengan serum transaminase.

## 6. DAFTAR PUSTAKA

- Mitchison D And Davies G. 2012. The Chemotherapy of Tuberculosis: Past, Present and Future. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*; 16 :724–732
- Muthuraj M, Sridharan J, Nisha A, Manupriya S, Sambamurthy S P, Usharani M, Kamatchiyammal S And Saroja V. 2010. Moleculer Epidemiological Study of Pyrazinamide-Resistance in Clinical Isolates of Mycobacterium tuberculosis from South India. *Int. J. Sci*; 11: 2670-2680.
- Shih T Y, Pai C Y, Yang P, Chang W L, Wang N C And Oliver Y P H. 2013. A Novel Mechanism Underlies the Hepatotoxicity of Pyrazinamide. *Antimicrob. Agents Chemother*; 57 (4): 1685-1690
- Momekov G, Dilyan F, Yulian V, Georgi S And Plamen P. 2014. Pyrazinamide-Phamaceutical, Biochemical and Pharmalogical Properties and Reappraisal of its Role in The Chemotherapy of Tuberculosis. *PHARMACIA*; 61(1)
- Joao P D S F, Fernando R P, ClariUse the "Insert Citation" button to add citations to this document.
- ce Q F L And Veni M A F. 2013. Synthesis and Evaluation of Pyrazinoic Acid Prodrug in Mycobacterium tuberculosis. *Saudi Pharmaceutical Journal*;12-005
- Tostmann A, J van den Boogaard, Semvua H, et al. 2010. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity is uncommon in Tanzanian hospitalized pulmonary TB patients. *Tropical Medicine and International Health*; Vol. 15 no 2 pp 268–272
- Nofizar D, Nawas A, Burhan E. Identifikasi faktor resiko tuberkulosis multidrug resistant (TB-MDR). *Maj Kedokt Indon*. 2012; 60 (12) : 537-545.

- Rifat M, Milton AH, Hall J, et al. 2014. Development of Multidrug Resistant Tuberculosis in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors. *Plos One*; 9(8).
- Numli Khaira Rusdi. 2011. Gambaran Efek Samping Kombinasi Obat dan Kesesuaian Dosis pada Pasien Multi Drug Resistance Tuberculosis (TB MDR) di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan tahun 2010. *FARMASISAINS*; vol 1 no. 4
- Farnia P, Taghavi K, Seif S H, Sheikholslami M, Varahram M, Masjedi M R and Velayati A A. 2014. Protokol Microbiology. *Mycobacteriology Research Center, NRITLD*; Protokol : 2
- Stoffels K, Vanessa M, Maryse F D, Rene W And Pablo B. Systematic Analysis of Pyrazinamide-Resistant Spontaneous Mutants and Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 56 (10): 5186-5193
- Annisa F, Fauzi A Z, Fridayenti. 2015. Perbedaan Kadar SGPT pada Pasien Tuberkulosis Paru Sebelum dan Sesudah Fase Intensif di poliklinik Paru RSUD ARIFIN ACHMAD Pekanbaru. *JOM FK . 2 Oktober 2015*; Vol. 2 NO.
- Susanty E, Amir Z, Siagian P, Yunita R, Eyanoe P C. 2015. Uji DIAGNOSTIK GENEXPERT MTB/RIF DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT HAJI ADAM MALIK MEDAN. [online] *Jurnal Biosains*; Vo. 1 No. 2 Agustus 2015 ISSN 2443-1230 (print). ISSN 2460-6804
- World Health Organization. 2014. Rapid implementation of the Xpert MTB/ RIF diagnostic test: technical and operational “How-to” practical consideration, Geneva.
- Ambreen K, Sharma R, Singh K P, Kumar S. 2014. Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *International Journal of Advanced Biotechnology and Research (IJBR)* ISSN 0976-2612, [Online]; ISSN 2278–599X, Vol5, Issue3, pp 423-437.
- Available at:<http://www.bipublication.com>
- Tarjinder Sahota And Oscar D P. 2012. Feasibility of a Fixed-Dose Regimen of Pyrazinamide and its Impact on Systemic Drug Exposure and Liver Safety in Patients with Tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother*; 56(11): 5442-5449
- Diana Nuraini, Elis Anggeria, Kristina L Silalahi, Ismail Husein, Sajaratud Dur, Sulaiman Sulaiman, Marischa Elveny, Rahmad Syah. 2020. DOTS STRATEGIS DENGAN METODE EXTREME MACHINE LEARNING DALAM KLASIFIKASI PENULARAN PENYAKIT PADA PASIEN TB. *Systematic Reviews in Pharmacy* 11 (3), 965-973.
- AP.Tarigan, Fannie Rizki Ananda, P. Pandia, Bintang YM Sinaga, Maryaningsih Maryaningsih, Anggriani Anggriani. 2019. The The Impact of Upper Limb Training with Breathing Maneuver in Lung Function, Functional Capacity, Dyspnea Scale, and Quality of Life in Patient with Stable Chronic Obstructive of Lung Disease. *Open Access macedonian Journal of Medical Sciences*. Vol 7, Issue 4. Pp 567-572. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6420952/>