

KARAKTERISTIK PASIEN TUBERKULOSIS PARU DI PUSKESMAS KOTA BAUBAU SULAWESI TENGGARA

Wa Ode Nur Hikmah Arif¹, Elly Wahyudin², Irawaty Djaharuddin³

¹ Mahasiswa Pascasarjana, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

² Departemen Farmakologi dan Toksikologi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

³ Departemen Paru, Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo Makassar, Makassar

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) adalah salah satu penyakit infeksi menular melalui udara yang paling mematikan. Penyakit TB disebabkan terutama oleh bakteri patogen *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik pasien sebagai data pendukung untuk evaluasi tatalaksana terapi pada pasien TB paru. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang dilakukan di Puskesmas Kota Baubau Sulawesi Tenggara sejak Desember 2020-Februari 2021. Sampel Penelitian berjumlah 49 orang. Pengumpulan data dilakukan dengan bersumber dari data rekam medis, SITB (Sistem Informasi Tuberkulosis) dan kuesioner. Data penelitian kemudian dianalisis dengan menggunakan uji statistik SPSS. Hasil penelitian berupa data karakteristik pasien tuberkulosis paru di Puskesmas kota Baubau yang menunjukkan bahwa pasien tuberkulosis paru terbanyak pada jenis kelamin laki-laki (65,3%), umur 15-35 tahun (65,3%), pendidikan dasar dan menengah (73,5%), pekerjaan wiraswasta (51%), penghasilan >Rp 500.000 (75,5%), pemeriksaan akhir bulan ke enam BTA(-) (95,9%), pasien BTA(+) (4,1%), kepatuhan pasien (89,8%), pengetahuan responden tinggi (51%), efek samping obat terbanyak badan lemas (28,6%), mual (28,6%). Sebanyak (26,53%) pasien dengan penyakit penyerta dan 14,29% dengan keluhan gangguan asam lambung telah menerima Antasida.

Kata Kunci:

Karakteristik pasien, Tuberkulosis Paru, Puskesmas, Kota Baubau

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah salah satu infeksi menular melalui udara yang paling mematikan. Penyakit TB disebabkan terutama oleh bakteri patogen *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) (1). Menurut WHO, sekitar 10,0 juta (kisaran, 9,0–11,1 juta) orang menderita TB pada tahun 2018, jumlah yang relatif stabil dalam beberapa tahun terakhir. Beban penderita sangat bervariasi di setiap negara, kurang dari lima hingga lebih dari 500 kasus baru per 100.000 penduduk per tahun dengan rata-rata dunia sekitar 130. Beberapa negara memiliki sekitar 80% dari kasus TB, seperti India (25%), Nigeria (12%), Indonesia (10%) dan Filipina (8%) memiliki lebih dari setengah total kasus TB. Di negara-negara tersebut diperlukan upaya untuk meningkatkan pelaporan kasus TB yang terdeteksi dan terdiagnosis pengobatan (2).

Pada tahun 2017 di Sulawesi Tenggara ditemukan 2.587 kasus baru BTA positif (BTA+) menurun dibandingkan tahun 2016 dengan 3.105 kasus. Tidak seperti trend yang terjadi pada tahun-tahun sebelumnya, penemuan kasus baru tertinggi dilaporkan pada tahun 2017 berasal dari 5 kabupaten yaitu Kota Kendari, Kabupaten Konawe, Kolaka, Baubau, dan Bombana. Proporsi tersebut terjadi di hampir semua kabupaten. Jumlah kasus baru BTA+ di kota Baubau tahun 2017 ialah 228 kasus (3). Adanya peningkatan kasus pada data Profil Kesehatan Kota Baubau tahun 2019, kasus TB terdaftar dan berobat berjumlah 350 pasien (4).

Dari banyaknya kasus TB di Kota Baubau dan adanya program pengendalian TB di Puskesmas serta setelah peneliti melakukan observasi sehingga dilakukan penelitian tentang karakteristik pasien tuberkulosis paru di Puskesmas Kota Baubau Sulawesi Tenggara. Dengan tujuan penelitian untuk mengetahui karakteristik pasien sebagai data pendukung untuk evaluasi tatalaksana terapi pada pasien TB paru.

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Jenis penelitian merupakan penelitian deskriptif. Data yang dikumpulkan bersumber dari data rekam medis, SITB (Sistem Informasi Tuberkulosis) dan kuesioner.

Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian bertempat di Puskesmas Kota Baubau meliputi Puskesmas Wajo, Puskesmas Bataraguru, Puskesmas Betoambari, Puskesmas Katobengke, Puskesmas Meo-Meo, Puskesmas Kampeonaho, Puskesmas Sorawolio, dan Puskesmas Waborobo. Waktu penelitian sejak Desember 2020- Februari 2021.

Populasi dan Sampel

Sampel penelitian merupakan hasil perhitungan sampel menggunakan rumus slovin dan memenuhi kriteria inklusi, maka didapatkan jumlah sampel penelitian berjumlah 49 pasien. Kriteria inklusi meliputi pasien yang terdiagnosa baru menderita TB Paru, berusia ≥ 15 tahun, berjenis kelamin laki-laki dan perempuan, pasien yang sementara berobat pada saat penelitian, pasien diamati dan memiliki hasil pemeriksaan hingga bulan keenam, serta pasien yang memiliki penyakit penyerta. Sedangkan kriteria eksklusi seperti pasien TB MDR dan pasien meninggal saat pengobatan. Teknik pengambilan untuk Puskesmas menggunakan Cluster sampling, dengan mengamati letak geografis Puskesmas. Teknik pengambilan sampel menggunakan teknik pengambilan Insidental sampling dengan pengambilan data dan kuesioner pasien yang sementara berobat pada saat penelitian.

Masuk 29-07-2021

Revisi 19-08-2021

Diterima 26-04-2022

DOI: 10.20956/mff.v26i1.14759

Korespondensi

Wa Ode Nur Hikmah Arif

hikmaharif92@gmail.com

Copyright

© 2022 Majalah Farmasi Farmakologi Fakultas Farmasi - Makassar

Diterbitkan tanggal

30 April 2022

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan berupa data keseluruhan rekam medis pasien TB, SITB pasien (seluruh data seperti identitas pasien, riwayat kontak, pengobatan, data kasus, penyakit penyerta, hasil pemeriksaan dan riwayat kasus) serta kuesioner (riwayat data pasien, riwayat pengobatan seperti efek samping, kepatuhan, penyakit penyerta serta pengobatannya, riwayat kontak keluarga, pengetahuan responden). Penelitian ini telah mendapatkan ethical approval dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dengan nomor 789/UN4.6.4.5.31/PP36/2020.

Analisis Data

Data dikumpulkan dan dirangkum menggunakan microsoft excel kemudian dilakukan analisis dengan menggunakan software SPSS untuk uji statistik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pengumpulan data dan kuesioner yang dihitung dengan menggunakan rumus slovin dan memenuhi kriteria inklusi, maka diperoleh jumlah sampel penelitian 49 orang. Pengambilan sampel data dan kuesioner pada pasien yang sementara aktif berobat dan dilakukan observasi hingga selesai pengobatan serta didapatkan data hasil pemeriksaan terakhir penggunaan obat.

Kelengkapan pemeriksaan di setiap Puskesmas memiliki pemeriksaan mikroskopis terhadap BTA (Bakteri Tahan Asam) dan terdapat satu Puskesmas memiliki pemeriksaan penunjang berupa TCM (Tes Cepat Molekuler). Pemeriksaan ini juga ditunjang dari hasil radiologi beberapa Rumah Sakit yang berada di Kota Baubau meliputi RS. Siloam Buton dan RSUD Kota Baubau. Dalam pengobatan pasien menggunakan kategori Lini Pertama untuk pasien kasus baru TB Paru dengan fase awal (2HRZE) dan fase lanjutan (4H3R3). Jenis obat di Puskesmas dalam bentuk FDC (Fixed Dose Combination) sehingga memudahkan pasien dalam mengkonsumsi obat tanpa harus mengkonsumsi banyak obat.

Tabel 1. Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin, umur, pendidikan, pekerjaan, penghasilan, hasil pemeriksaan bulan ke-6, kepatuhan, pengetahuan responden, efek samping obat

Karakteristik	Jumlah Pasien (n=49)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-Laki	32, 65,3
	Perempuan	17, 34,7
Umur	15-35 tahun	32, 65,3
	36-59 tahun	13, 26,5
	≥ 60 tahun	4, 8,2
Pendidikan	D3, S1, S2	13, 26,5
	SD, SMP, SMA	36, 73,5
	PNS	5, 10,2
Pekerjaan	Wiraswasta	25, 51,0
	Ibu Rumah Tangga	7, 14,3
	Pelajar	12, 24,5
	>Rp 500.000	37, 75,5
Penghasilan	≤Rp 500.000	12, 24,5
	BTA+	2, 4,1
Hasil Pemeriksaan Akhir Bulan Ke-6	BTA-	47, 95,9
	Patuh	44, 89,8
	Tidak Patuh	5, 10,2
Kepatuhan	Rendah	5, 10,2
	Sedang	19, 38,8
	Tinggi	25, 51,0
Pengetahuan Responden	Mual	14, 28,6
	Badan Lemas	14, 28,6
	Kehilangan Nafsu Makan	2, 4,1
	Gangguan Kecemasan	10, 20,4
	Gangguan Tidur	9, 18,4

Berdasarkan hasil penelitian, karakteristik jenis kelamin laki-laki lebih banyak terinfeksi TB daripada perempuan. Hal ini sebanding dengan penelitian Narasimhan bahwa secara sosial dan risiko pekerjaan berbeda secara signifikan antara budaya sehingga menjelaskan secara global penderita TB lebih pada laki-laki daripada perempuan (5). Hasil karakteristik umur menunjukkan usia produktif lebih mudah terinfeksi TB daripada usia dewasa atau lansia dengan usia

produktif 15-35 tahun. Pada penelitian yang dilakukan dinegara berkembang bahwa TB menyerang di usia produktif (6, 7).

Pendidikan tinggi juga bisa terinfeksi TB walaupun pendidikan dasar dan menengah lebih banyak terinfeksi. Pada penelitian pendidikan SD, SMP, SMA mudah terinfeksi tuberkulosis karena kekurangan pengetahuan dan informasi mengenai penyebaran tuberkulosis. Pekerjaan setiap pasien tidak menjamin untuk tidak terinfeksi TB karena kontaminan ditempat kerja juga lebih besar pengaruhnya sama dengan daerah rumah. Penghasilan menunjukkan berpenghasilan lebih ataupun rendah dapat berpengaruh pada gizi dan kehidupan sehari-hari. Seperti halnya, pasien lebih banyak berasal dari pekerjaan wiraswasta. Pendidikan, pekerjaan dan penghasilan sangat berhubungan, sehingga dari pekerjaan bisa mengakibatkan kurangnya keuangan dan dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien TB (8) jadi dari hal tersebut, pekerjaan dan keuangan yang minim dapat mempengaruhi kualitas hidup seseorang ditambah dengan minimnya pendidikan. Selain itu, risiko keuangan bisa mempengaruhi psikologis keuangan (9).

Hasil pemeriksaan bulan ke enam menunjukkan bahwa penyebab adanya hasil positif karena pemutusan obat sehingga terjadi kegagalan pengobatan. Pada hasil penelitian, ditemukan 2 pasien BTA (+) dan 47 pasien BTA (-). Penghentian pengobatan pasien dengan positif TB Paru yang tidak patuh minum obat selama 2 bulan atau lebih pada fase awal atau lanjutan adalah salah satu penyebab kegagalan pengobatan yang berpotensi meningkatkan kasus TB yang resistan terhadap obat (10). Kepatuhan pasien menunjukkan beberapa pasien yang positif dan tidak patuh dikarenakan putus selama 1-2 bulan pengobatan, serta adanya pasien yang telat atau lupa waktu minum obat. Dari hasil data diketahui bahwa pasien yang tidak patuh sebanyak 5 pasien setelah dianalisis dari kuesioner maka didapatkan bahwa 2 pasien putus berobat dan 3 pasien tidak patuh terhadap waktu minum obat tetapi memiliki hasil pemeriksaan akhir negatif. Dinilai dalam hal pengobatan, kepatuhan minum obat merupakan salah satu kendala utama dihadapi oleh pasien karena efek samping, jangka panjang, terapi dan persepsi awal penyembuhan, yang melemahkan kepatuhan dan mengabaikan kontribusi pada pengobatan. Oleh karena itu, kepatuhan terhadap TB telah menjadi tantangan bagi pasien, serta untuk pelayanan kesehatan dan perlu dirumuskan strategi yang meminimalkan kesulitan yang dihadapi (11).

Tingkat pengetahuan responden berdasarkan hasil kuesioner menunjukkan bahwa tingginya pengetahuan sangat berpengaruh pada tingkat keberhasilan pengobatan, begitu pula pada pengetahuan rendah maupun sedang. Sebanding dengan peneliti sebelumnya bahwa pengetahuan TB yang tidak memadai serta persepsi dan sikap terhadap pengobatan dapat mempengaruhi pengetahuan pasien. Kurang optimalnya pasien adalah bagian penting dari pengetahuan TB yang buruk. Secara nyata, pasien mengamati peningkatan kesehatan mereka yang timbul dari penggunaan pengobatan TB yang efektif dalam beberapa minggu pengobatan (12, 13).

Efek samping obat TB berpengaruh pada pengobatan pasien. Dari hasil pengamatan, efek samping badan lemas dan mual sangat berpengaruh pada pasien. Sesuai literatur bahwa efek samping pada obat OAT seperti tidak ada nafsu makan, mual, sakit perut penyebabnya Isoniazid, Rifampisin, dan Pyrazinamid dengan penatalaksanaan OAT ditelan malam sebelum tidur. Efek samping nyeri sendi, penyebabnya Pyrazinamid dengan penatalaksanaan diberikan aspirin, parasetamol atau obat anti radang nonsteroid. Efek samping kesemutan/rasa terbakar ditelapak kaki atau tangan, penyebabnya Isoniazid dengan penatalaksanaan diberikan

vitamin B6 (piridoksin) 50-75mg per hari. Efek samping Rifampisin yaitu warna kemerahan pada air seni (urin). Efek samping sindrom flu (demam, menggigil, lemas, sakit kepala, nyeri tulang), penyebabnya Rifampisin dosis intermiten (14).

Tabel 2. Karakteristik pasien berdasarkan TB dan Penyakit Penyerta serta Obat yang Digunakan

TB dan Penyakit Penyerta	Jenis Obat	Jumlah Pasien (n=49)	Persentase (%)
TB	FDC (HRZE, HR)	36	73,47
HIV + TB	Duviral	2	4,08
	Efavirenz		
DM +TB	Metformin	2	4,08
Gangguan Asam Lambung + TB	Antasida	7	14,29
	Omeprazole	1	2,04
Jantung +TB	Nitroglycerin	1	2,04
	Simvastatin		
	Asam asetilsalisilat		

Penyakit penyerta banyak ditemukan karena gaya hidup dan pola makan yang kurang sehat. Menurut penelitian Harries et al, bahwa HIV meningkatkan risiko TB sekitar 30 kali lipat dibandingkan dengan populasi normal, dan TB pasien yang tidak terinfeksi HIV dan menerima hanya kemoterapi standar untuk TB yang buruk hasil dibandingkan dengan mereka yang hanya memiliki TB. Selain HIV, DM juga berperan penting (15). Berdasarkan penelitian Lonroth et al, bahwa pada tahun 2012 penyakit diabetes disebabkan oleh banyaknya penyakit TB dewasa sedunia yang diperkirakan 15% dan jumlah kasus TB dewasa yang terkait dengan diabetes sebanyak 1.042.000, hampir sama dengan jumlah pengamatan untuk TB terkait HIV (16). Peneliti lain melakukan sebuah tinjauan otopsi yang dilakukan pada pasien yang meninggal dengan TB di London menetapkan bahwa 35 dari 46 kasus memiliki penyakit penyerta, yang terutama adalah virus hepatitis C dan infeksi HIV, kanker, penyakit kardiovaskular, dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) (17). Pertimbangan dengan adanya makanan dapat mengurangi cedera mukosa lambung, pemberian obat setelah perut kosong semalaman akan mempercepat terjadinya gangguan gastrointestinal pada orang dengan penyakit gastrointestinal (18). Pada penelitian Saktiawati et al disimpulkan bahwa tingkat keberhasilan pengobatan yang dilaporkan berkisar dari 60% hingga 90% tergantung pada penyakit penyerta dan kepatuhan pasien (19).

Penggunaan pengobatan TB dan penyakit penyerta dapat menyebabkan kegagalan pengobatan maupun meningkatkan efektivitas obat. Puskesmas kota Baubau menggunakan obat TB FDC dari pemerintah untuk memudahkan penggunaan obat terhadap pasien. Obat TB FDC pada penelitian ini menggunakan obat Lini Pertama untuk pasien baru terinfeksi TB. Obat TB FDC dikombinasikan dengan Vitamin B6 untuk mengurangi efek samping dari obat Isoniazid.

Pengobatan penyakit penyerta pada pasien HIV yakni Duviral/NRTI (Lamivudine 150 mg dan Zidovudine 300 mg) dan Efavirenz dengan paket TB FDC bahwa pada beberapa penelitian menunjukkan dosis standar efavirenz dewasa (600 mg setiap hari) bersama dengan 2 NRTI berkehasiat dengan baik dan sangat manjur dalam mencapai penekanan virus lengkap di antara orang dewasa yang menggunakan pengobatan TB berbasis rifampisin secara bersamaan (20, 21).

Pengobatan penyakit penyerta DM Metformin dengan obat paket TB FDC. Metformin adalah obat lini pertama untuk

diabetes tipe 2 dan biasanya tidak menyebabkan hipoglikemia. Secara farmakokinetik, metformin tidak dimetabolisme oleh enzim P450 (22). Secara farmakodinamik bahwa Superoksida Dismutase (SOD) merupakan salah satu faktor penting untuk mencegah resistensi isoniazid (23), sehingga dapat disimpulkan bahwa metformin memiliki potensi untuk meningkatkan efektivitas OAT. Pengobatan metformin dikaitkan dengan peningkatan kontrol infeksi *Microbacterium tuberculosis* dan penurunan keparahan penyakit (24, 25).

Pengobatan penyakit penyerta gangguan asam lambung obat Antasida dengan obat paket TB FDC. Obat-obatan yang meningkatkan pH lambung menunda penyerapan isoniazid. Antasida mengandung aluminium hidroksida memperlambat penyerapan rifampisin. Antasida tidak mengganggu penyerapan dari pirazinamid. Antasida dapat mengurangi maksimal konsentrasi etambutol sebanyak 28%. Oleh karena itu, obat-obatan harus diberikan pada interval yang lebih panjang (26). Obat Omeprazole dengan obat paket TB FDC secara farmakokinetik yaitu rifampisin mempengaruhi metabolisme enzim hati CYP2C19 dari omeprazole, sehingga efek atau kadar serum dari omeprazole akan menurun. Sedangkan mekanisme interaksi isoniazid dengan omeprazole jika digunakan bersamaan yaitu isoniazid mempengaruhi metabolisme enzim hati CYP2C19, sehingga efek dari omeprazole meningkat (27).

Pengobatan penyakit penyerta jantung obat Nitroglicerol dengan obat paket TB FDC, diketahui tidak adanya interaksi obat karena perbedaan dari rute pemberian obat. Secara farmakokinetik pemberian nitroglicerol rute sublingual merupakan golongan nitrat organik yang tidak mengalami metabolisme lintas pertama oleh hati, sehingga memiliki mula kerja cepat dan durasi kerja yang singkat yaitu sekitar 15-30 menit. Karena semakin cepat obat mencapai konsentrasi terapeutik dalam sistemik, maka semakin cepat pula obat tereliminasi dari tubuh (28). Penyakit penyerta jantung penggunaan obat simvastatin dengan obat paket TB FDC. Menurut Hennessy et al, secara farmakokinetik menunjukkan bahwa rifampisin dapat mempengaruhi kerja statin dengan menginduksi enzim sitokrom P450 (29). Penyakit penyerta jantung penggunaan obat asam asetilsalisilat dengan obat paket TB FDC, secara farmakodinamik menunjukkan bahwa *Mycobacterium tuberculosis* terhadap salisilat meningkatkan resistensi terhadap isoniazid, streptomisin, rifampisin dan etambutol umumnya meningkatkan kerentanan H37Ra (30).

Dari Hasil pengobatan TB menurut WHO merupakan hal yang baik dalam kualitas program TB secara keseluruhan. Setidaknya 90% dari kasus TB pada pengobatan perlu mencapai tingkat keberhasilan pengobatan (31). Dari hal tersebut, tingkat keberhasilan pengobatan Puskesmas kota Baubau mencapai 95,92%. Ini terbukti bahwa Kota Baubau dalam penanganan pengobatan TB sudah memenuhi syarat WHO dalam program TB. Sehingga pada kegagalan perlu ditingkatkan lagi program dan pendampingan yang maksimal agar tidak terjadi lagi kegagalan pengobatan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh karakteristik pasien tuberkulosis paru di Puskesmas kota Baubau menunjukkan bahwa pasien tuberkulosis paru terbanyak pada jenis kelamin laki-laki (65,3%), umur 15-35 tahun (65,3%), pendidikan dasar dan menengah (73,5%), pekerjaan wiraswasta (51%), penghasilan >Rp 500.000 (75,5%), pemeriksaan akhir bulan ke enam BTA(-) (95,9%), pasien BTA(+) (4,1%), kepatuhan pasien (89,8%), pengetahuan responden tinggi (51%), efek samping obat terbanyak badan lemas (28,6%), mual (28,6%). Sebanyak (26,53%) pasien

dengan penyakit penyerta dan 14,29% dengan keluhan gangguan asam lambung telah menerima Antasida.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansumana, R dkk. 2017. Impact Of Infectious Disease Epidemics On Tuberculosis Diagnostic, Management, And Prevention Services: Experiences And Lessons From The 2014-2015 Ebola Virus Disease Outbreak In West Africa. *Int. J. Infect. Dis.* 56, 101.
- WHO. 2019. Global Tuberculosis Report. World Health Organization. Geneva.
- Dinkes, 2018. Profil Kesehatan Provinsi Sulawesi Tenggara Tahun 2017. Data dan Informasi Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Tenggara. Kendari.
- Dinkes. 2020. Profil Kesehatan Kota Baubau Tahun 2019. Dinas Kesehatan Kota Baubau. Baubau.
- Narasimhan P, Wood J, Macintyre CR, Mathai D. 2013. Risk factors for tuberculosis. *Pulm Med.* 2013:828939.
- Dogar, O. F., Shah, S. K., Chughtai, A. A., et al. 2012. Gender disparity in tuberculosis cases in eastern and western provinces of Pakistan. *BMC Infectious Diseases.* vol. 12, article 244.
- Severo, N. P., Leite, C. Q., Capela, M. V., et al. 2007. Clinical and demographic characteristics of patients hospitalized with tuberculosis in Brazil between 1994 and 2004. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, vol. 33, no. 5, pp. 565–571.
- Miller TL, McNabb SJ, Hilsenrath P, et al. 2009. Personal and societal health quality lost to tuberculosis. *PLoS One.* 4:e5080.
- Madan J, Lönnroth K, Laokri S, et al. 2015. What can dissaving tell us about catastrophic costs? linear and logistic regression analysis of the relationship between patient costs and financial coping strategies adopted by tuberculosis patients in Bangladesh, Tanzania and Bangalore, India. *BMC Health Serv Res.* 15:476.
- WHO. 2013. Global TB Report. WHO Library Cataloguing-Publication Data. 1. Tuberculosis Epidemiology. 2. Tuberculosis, Pulmonary-prevention and control. 3.Tuberculosis - economic. 4.Tuberculosis Multidrug Resistant, 5. Annual Report. I. World Health Organization. Geneva. ISBN 9789241564656.
- Carla, L., Oliveira, S., De Almeida Nogueira, J., Duarte De Sá, L., Palha, P. F., Alves Da Silva, C., Villa, S. 2015. The discourse of individuals on feelings associated with coping with tuberculosis* A discursividade do sujeito sobre sentimentos associados ao enfrentamento da tuberculose. *Revista Eletrônica de Enfermagem.* 17(1).
- Alobu I, Oshi SN, Oshi DC, Ukwaja KN. 2014. Risk factors of treatment default and death among tuberculosis patients in a resource-limited setting. *Asian Pacific J Trop Med.* 7(12):977-84.
- Fatiregun AA, Ojo AS, Bamgboye AE. 2009. Treatment outcomes among pulmonary tuberculosis patients at treatment centres in Ibadan, Nigeria. *Annals of African Med.* 8(2).
- Kemkes. 2017. Pengobatan Pasien Tuberkulosis. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. Jakarta.
- Harries AD, Zachariah R, Corbett EL, Lawn SD, Santos-Filho ET, Chimzizi R et al. 2010. The HIV-associated tuberculosis epidemic – when will we act? *Lancet.* 375:1906–19.
- Lonnroth K, Roglic G, Harries AD. 2014. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: from evidence to policy and practice. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2:730–9.
- Sbrana E, Grise J, Stout C, Aronson J. 2011. Co-morbidities associated with tuberculosis in an autopsy case series. *Tuberculosis.* 91: S38–S42.
- Rainsford KD, Bjarnason I. 2012. NSAIDs: take with food or after fasting? *J Pharm Pharmacol.* 64:465–9.
- Saktiawati AM, Sturkenboom MG, Stienstra Y, et al. 2016. Impact of food on the pharmacokinetics of first-line anti-TB drugs in treatment-naive TB patients: a randomized cross-over trial. *J Antimicrob Chemother.* 71:703–10.
- Bouille A, Van Cutsem G, Cohen K, et al. 2008. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA.* 300:530-9.
- Brennan-Benson P, Lyus R, Harrison T, Pakianathan M, Macallan D. 2005. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in the treatment of HIV and tuberculosis: one size does not fit all. *AIDS.* 19:1541–3.
- Sun H, Scott DO. 2011. Impact of genetic polymorphisms of cytochrome P450 2 C (CYP2C) enzymes on the drug metabolism and design of antidiabetics. *Chem Biol Interact.* 194:159–167.
- Hofmann-Thiel S, Van Ingen J, Feldmann K, Turaev L, Uzakova GT, et al. 2009. Mechanisms of heteroresistance to isoniazid and rifampin of *Mycobacterium tuberculosis* in Tashkent, Uzbekistan. *Eur Respir J.* 33: 368-374.
- Vashisht R, Brahmachari SK. 2015. Metformin as a potential combination therapy with existing front-line antibiotics for Tuberculosis. *J Transl Med.* 13: 83.
- Singhal A, Jie L, Kumar P, Hong GS, Leow MK, et al. 2014. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. *Sci Transl Med.* 6: 263ra159.
- Caminero Luna JA. 2003. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Paris.
- Baxter, Editor. 2008. Stockley's Drug Interactions. Eighth Edition. Pharmaceutical Press halaman 2, 9-11. London.
- Shargel, L., Yu, A., and Wu, S. 2005. Biofarmastika dan Farmakokinetika Terapan Edisi Kedua. Airlangga University Press. Surabaya.
- Hennessy E, Adams C, Reen FJ, O'Gara F. 2016. Is there potential for repurposing statins as novel antimicrobials? *Antimicrob Agents Chemother.* 60:5111–5121.
- Schaller, A., Z. Sun, Y. Yang, A. Somoskovi, and Y. Zhang. 2002. Salicylate reduces susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to multiple antituberculosis drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:2636–2639.
- WHO. 2018. Global Tuberculosis Report. World Health Organization. Geneva.