

Menilai Keamanan Produk Obat yang Beredar di Indonesia : Refleksi dari Kasus GGAPA

Lukman Prayitno, Novi Budiyantri, Nariyah Handayani, Nirmala Ahmad Ma'ruf
Sekretariat Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan

Ringkasan Eksekutif

Berkaca dari kejadian Kasus Gagal Ginjal Akut Progresif Atipikal (GGAPA), *bi-weekly analysis* ini menekankan pentingnya dilakukan farmakovigilans aktif pada obat yang sudah beredar di Indonesia. Rekomendasi ditujukan kepada BPOM dan Kementerian Kesehatan, agar lebih menyempurnakan pelaksanaan farmakovigilans yang selama ini sudah ada.

Pesan Kunci dan Rekomendasi

- **Masalah:** Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) merupakan salah satu masalah yang berkaitan dengan penggunaan obat dan termasuk kedalam cakupan farmakovigilans. Kasus gagal ginjal akut progresif atipikal (GGAPA) pada anak di Indonesia dicurigai akibat KTD. Salah satu dugaan kuat penyebabnya adalah keracunan bahan kimia yang merupakan cemaran pelarut dalam produk obat cair yakni etilen glikol dan dietilen glikol.
Menurut WHO, terdapat enam kegiatan farmakovigilans yakni KTD, kesalahan pengobatan, obat palsu atau substandard, obat yang kurang berkhasiat, penyalahgunaan dan salah penggunaan. Kegiatan farmakovigilans dipengaruhi oleh jumlah penduduk, fasyankes, tenaga kesehatan, industri dan produk. Pelaporan KTD/ efek samping oleh nakes dan industri belum di rinci sesuai produk yang menjadi cakupan kegiatan farmakovigilans. Saat ini sudah ada kegiatan pemantauan obat palsu dan interaksi obat meskipun tidak setiap tahun ditemukan kasus. Namun yang belum ada saat ini adalah data kegiatan pemantauan *medication error*, pemantauan efektivitas obat dan penyalahgunaan serta salah guna obat. Tiga kegiatan ini merupakan bagian kegiatan farmakovigilans dan sangat mempengaruhi penilaian keamanan produk obat. Setiap tahun sudah dilaporkan kegiatan *postmarketing surveillance* dan ada yang berdampak pada recall produk.
Analisis ini merupakan kajian penerapan farmakovigilans dalam Peraturan Kepala BPOM No 15 Tahun 2022 dengan menggunakan *tool assessment pharmacovigilance* yang dikeluarkan oleh WHO. Penerapan farmakovigilans dalam Peraturan Kepala BPOM tidak melibatkan masyarakat dan tidak mendasarkan pada pelaporan rutin pelayanan terkait obat di fasyankes. Sistem pelaporan spontan dalam peraturan Kepala BPOM bisa diartikan menerapkan sistem *surveillance* pasif.
- **Rekomendasi :**
 1. Perlu di pertimbangkan untuk menerapkan sistem farmakovigilans aktif dengan melibatkan tenaga kesehatan dan sistem farmakovigilans spontan dengan melibatkan masyarakat yang sudah di latih.
 2. Perlu dipertimbangkan untuk merubah format form pelaporan ADR (Form Kuning) dengan melengkapi komponen medication errors, obat yang kurang efektif, penyalahgunaan obat dan obat salah penggunaan, interaksi obat.
 3. Perlu di pertimbangkan untuk bekerja sama dengan Dinas Kesehatan untuk membentuk unit farmakovigilans di fasyankes primer dan fasyankes sekunder.
 4. Melakukan telaah regulasi standard pelayanan kefarmasian di apotek, puskesmas dan klinik serta rumah sakit agar apoteker terlibat aktif dalam pelaporan dan edukasi farmakovigilans kepada pasien yang sedang di rawat atau pun masyarakat yang ada di wilayah kerjanya.
 5. Melakukan telaah regulasi akreditasi pelayanan kesehatan primer dan sekunder untuk memasukkan kegiatan dan pelaporan farmakovigilans sebagai kegiatan utama.
 6. Perlu dipertimbangkan untuk bekerjasama dengan organisasi profesi kesehatan untuk memasukkan kegiatan dan pelaporan farmakovigilans sebagai Satuan Kredit Partisipasi (SKP) wajib bulanan yang harus dikumpulkan oleh anggotanya.

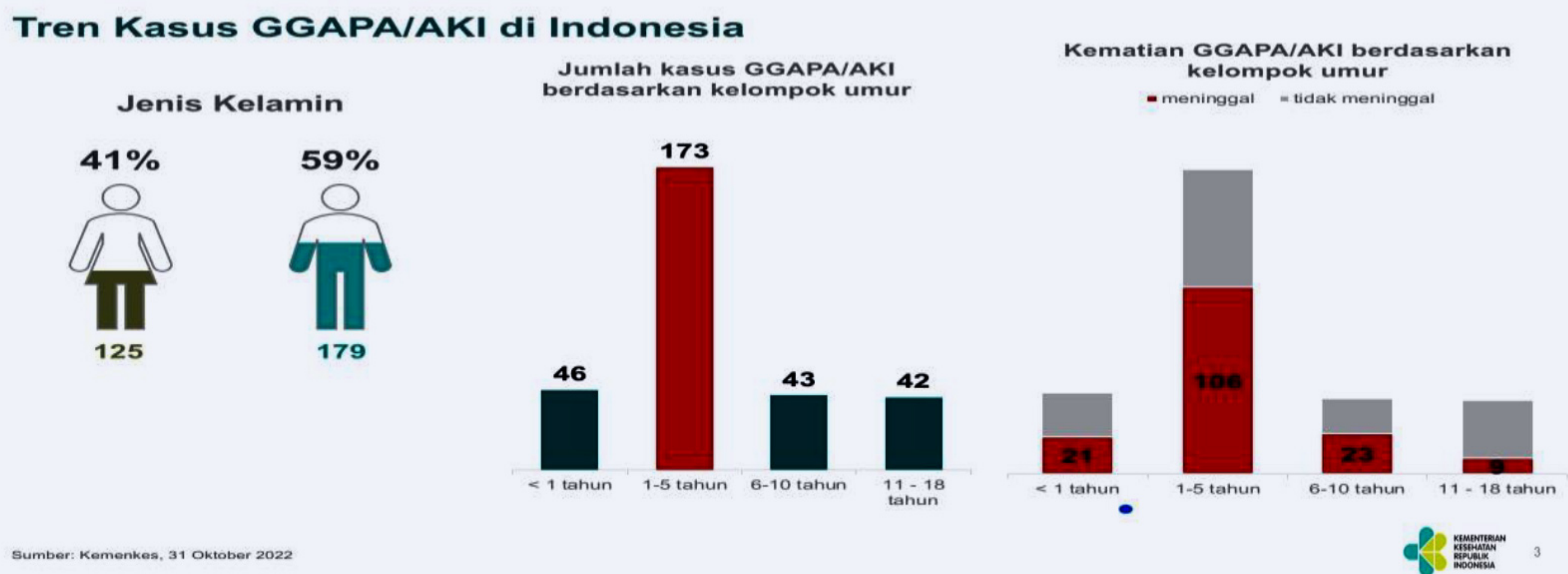
Latar Belakang

Indonesia sempat dikejutkan dengan kasus Gagal Ginjal Akut Progresif Atipikal (GGAPA) pada anak, berdasarkan data Kementerian Kesehatan hingga 31 Oktober 2022 telah ada 304 kasus GGAPA di Indonesia. Salah satu dugaan kuat penyebab GGAPA ini adalah keracunan bahan kimia yang merupakan cemaran pelarut dalam produk obat

“Obat ini memang memiliki kemungkinan untuk menjadi penyebab kematian atau kesakitan pada GGAPA, namun banyak aspek lain yang perlu kita alami¹.”

[Dr. Ir. Penny K. Lukito, MCP, 2022]

cair. Cemaran dalam pelarut yang diduga menjadi penyebab adalah etilen glikol dan dietilen glikol. Terdapatnya cemaran dalam pelarut produk obat salah satunya diduga karena lemahnya aspek pengawasan².



Gambar 1. Tren Kasus GGAPA/ AKI di Indonesia up date 31 Oktober 2022

Pemakaian obat berpotensi menimbulkan kejadian medis yang tidak diinginkan yang terjadi selama terapi menggunakan obat tetapi belum tentu disebabkan oleh obat tersebut. Hal ini di definisikan sebagai Kejadian Tidak Diinginkan (KTD)³. KTD merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia, bahkan dianggap sebagai penyebab utama kematian di Amerika Serikat⁴. KTD dapat memperumit kondisi medis pasien, meningkat jumlah hari rawat inap dan berkontribusi terhadap lebih banyak morbiditas, bahkan kematian⁵. Kasus gagal ginjal akut progresif atipikal (GGAPA) pada anak di Indonesia juga dicurigai akibat KTD. Kejadian keracunan senyawa dietilen glikol tercatat juga pernah terjadi di Negara lain. Seperti yang terlampir dalam tabel berikut.

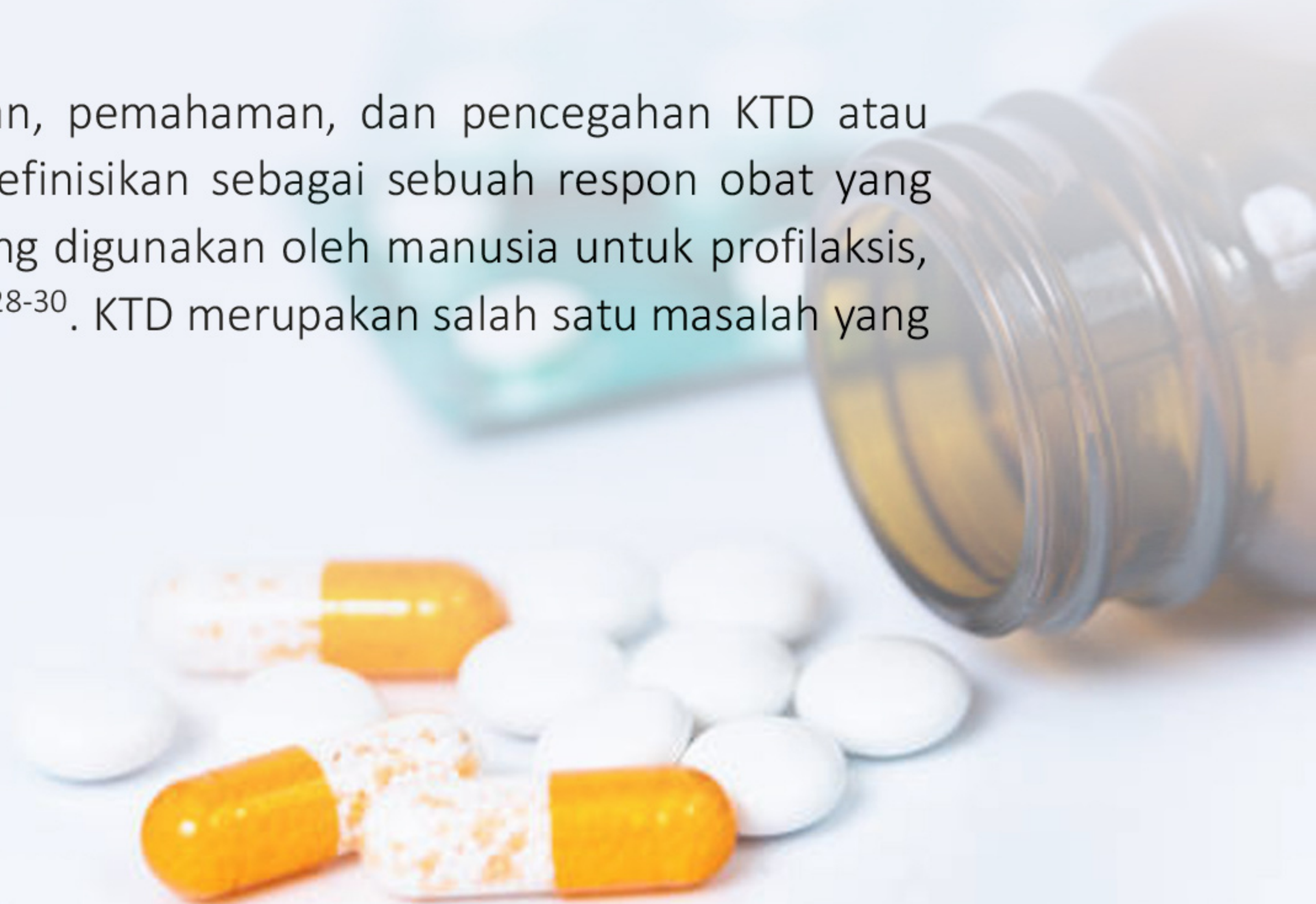
Produk Obat adalah produk yang dihasilkan oleh industri farmasi. Industri farmasi merupakan badan usaha yang memiliki izin sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan untuk melakukan kegiatan pembuatan obat atau bahan obat, oleh karena itu Industri Farmasi wajib melakukan pemantuan keamanan produk yang dihasilkan saat proses pembuatan (*pre-marketing*) maupun setelah produk dipasarkan (*post-marketing*). Tenaga kesehatan dan masyarakat (pasien) sebagai pengguna produk obat juga harus mengetahui pentingnya untuk melakukan monitoring selama pemakaian obat.

Tabel 1. Ringkasan Kejadian Keracunan Massal Akibat Paparan Obat Preparat yang Terkontaminasi dengan Dietilena Glikol

Tahun	Negara	Produk Terkontaminasi	Jumlah Kematian
1937	USA ^{6,7,8}	Sulfanilamide	105
1969	South Africa ⁹	Sedatives	7
1985	Spain ¹⁰	Silver Sulfadiazine	5
1986	India ¹¹	Glycerine	21
1990	Nigeria ¹²	Acetaminophen	47
1990 - 1992	Bangladesh ¹³	Acetaminophen	236
1992	Argentina ^{14,15}	Propolis	29
1996	Haiti ¹⁶	Acetamoniphen	88
1998	India ¹⁷	Cough Expectorant	33
1998	India ¹⁸	Acetaminophen	8
2006	Panama ¹⁹	Cough Syrup	78
2006	China ^{20,21}	Armilarisin - A	12
2008	Nigeria ²²⁻²⁴	Teething Syrup	84

Deskripsi Masalah

Farmakovigilans adalah ilmu dan aktivitas pendeteksian, penilaian, pemahaman, dan pencegahan KTD atau masalah lain yang terkait dengan penggunaan obat²⁵⁻²⁷. KTD didefinisikan sebagai sebuah respon obat yang berbahaya dan tidak diinginkan yang terjadi pada dosis normal yang digunakan oleh manusia untuk profilaksis, diagnosa, dan terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologi²⁸⁻³⁰. KTD merupakan salah satu masalah yang



berkaitan dengan penggunaan obat dan termasuk kedalam cakupan farmakovigilans. Pelaporan KTD merupakan bagian dari farmakovigilans. Pelaksanaan farmakovigilans perlu melibatkan Industri Farmasi dan tenaga kesehatan di fasilitas pelayanan kesehatan, misalnya puskesmas, apotek, dan rumah sakit. Hanya saja, saat ini pelaksanaan kegiatan farmakovigilans oleh tenaga kesehatan pada Peraturan Kepala BPOM No 15 Tahun 2022⁴ bersifat spontan (pasif). Sehingga, potensi terdeteksinya KTD pada produk obat sebelum berakibat fatal seperti pada kasus GGAPA menjadi berkurang. Sementara itu meskipun pelaksanaan kegiatan farmakovigilans oleh industri farmasi bersifat aktif dengan memberikan laporan berkala, masih terdapat permasalahan seperti adanya obat palsu yang beredar, adanya laporan KTD/ efek samping dari tenaga kesehatan yang cenderung meningkat dari tahun ke tahun, adanya laporan interaksi obat, dan lain-lain.

ANALISIS SITUASI

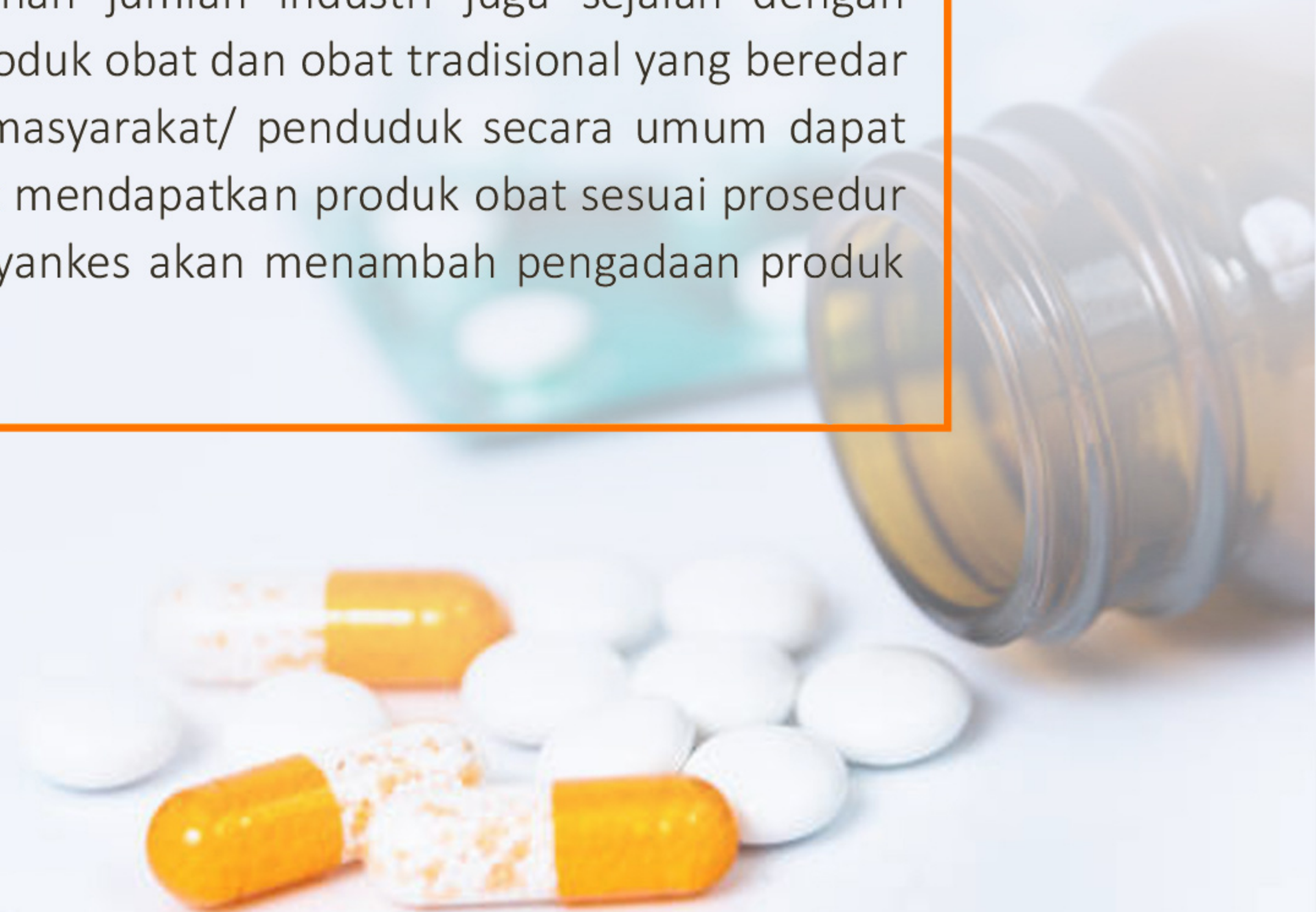
Potensi pelaksanaan farmakovigilans secara aktif

Menurut WHO dalam buku “*Indicators: A Practical Manual For The Assessment Of Pharmacovigilance Systems*”, enam kegiatan farmakovigilans adalah KTD, kesalahan pengobatan, obat palsu atau substandard, obat yang kurang berkhasiat, penyalahgunaan dan salah penggunaan. Adapun produk yang diamati dalam kegiatan farmakovigilans adalah obat, obat herbal, produk tradisional dan komplementer lainnya, produk biologi, produk vaksin, produk darah dan alat kesehatan. Oleh karena itu, pemantauan keamanan produk obat melalui kegiatan farmakovigilans bisa di kaji dari sudut pandang input, proses dan output. Adapun variabel input yang menjadi pertimbangan dalam penerapan kegiatan farmakovigilans dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Variabel Input dalam Penerapan Kegiatan Farmakovigilans ^{31,32}

No	Variabel Input	Jumlah				
		2017	2018	2019	2020	2021
Jumlah Penduduk						
1	Laki	131.579.184	133.136.131	133.136.131	136.142.501	138.303.472
2	Perempuan	130.311.688	131.879.182	133.416.946	134.923.865	135.576.278
Fasyankes						
1	Rumah Sakit	2776	2813	2877	2985	3042
2	Klinik	8610	8841	9205	11347	7614
3	Puskesmas	9825	9993	10134	10203	10292
4	Apotek	26658	28233	30260	30199	30199
5	Praktik Mandiri Nakes	6427	10980	-	5862	6041
Tenaga Kesehatan						
1	dokter	99703	93628	81011	106316	104225
2	dokter gigi	14455	16412	13721	15588	23972
3	Tenaga Kefarmasian	45389	65153	62153	77631	87093
4	Perawat	345276	354218	345508	438234	511191
5	Bidan	198110	217726	210268	249204	288686
Industri						
1	Obat	213	227	225	230	243
2	Obat Tradisional & Komplementer	1235	2111	2092	2093	2085
Produk						
1	Obat	-	3815	4419	3857	3630
2	Obat Tradisional	-	4584	4801	5564	5432

Dari data tersebut di atas, dapat terlihat adanya kenaikan jumlah penduduk dan industri farmasi juga cenderung meningkat, hal ini menyebabkan terjadinya kenaikan penggunaan produk obat. Penambahan jumlah industri akan mempengaruhi jumlah produk yang beredar. Penambahan jumlah industri juga sejalan dengan penambahan pusat farmakovigilans di masing-masing industri. Produk obat dan obat tradisional yang beredar sudah lebih dari 9000 item pada tahun 2021. Sementara itu, masyarakat/ penduduk secara umum dapat mengakses produk obat pada fasyankes yang merupakan tempat mendapatkan produk obat sesuai prosedur yang telah ditetapkan. Oleh karena itu penambahan jumlah fasyankes akan menambah pengadaan produk obat.



Fasyankes merupakan tempat untuk menerapkan kegiatan farmakovigilans. Jumlah tenaga kesehatan juga cenderung meningkat. Hal ini akan mempengaruhi pelaksanaan kegiatan farmakovigilans. Oleh karena itu perlu penerapan kegiatan farmakovigilans secara berkala terhadap produk yang beredar. Adapun variable proses atau kegiatan farmakovigilans yang telah dilakukan seperti pada tabel terlampir.

Tabel 3. Variabel Proses dalam Penerapan Kegiatan Farmakovigilans ³²

No	Variabel Proses (Kegiatan Farmakovigilans)	Pelapor	Laporan pada Tahun				
			2017	2018	2019	2020	2021
1	KTD/ Efek Samping	Nakes	1.019	2181	4229	4315	4842
		Industri	1.351	1255	1919	1798	3849
2	Medication error	Nakes	-	-	-	-	-
3	Obat Palsu	-	4796 item (jenis temuan)	4 kasus	1 kasus	-	-
4	Obat kurang efektif	Nakes	-	-	-	-	-
5	Penyalahgunaan dan salah guna obat	Nakes	-	-	-	-	-
6	Interaksi obat	Nakes	3 hasil kajian			2 hasil kajian	-
7	Inspeksi kegiatan farmakovigilans industri farmasi dan obat tradisional	BPOM	-	8 industri farmasi	25 industri farmasi	432 Industri OT dan 33 industri farmasi	24 industri farmasi

Data pada tabel diatas diketahui bahwa pelaporan KTD/ efek samping ada kecenderungan meningkat. Jenis pelaporan KTD/ efek samping oleh tenaga kesehatan dan industri perlu di rinci sesuai produk yang menjadi cakupan kegiatan farmakovigilans. Sudah ada kegiatan pemantauan obat palsu meskipun tidak setiap tahun ditemukan kasus. Sudah ada kegiatan kajian interaksi obat meskipun tidak setiap tahun dilaporkan terjadi kasus interaksi obat dan memerlukan kajian. Saat ini belum ada data kegiatan pemantauan medication error, pemantauan efektivitas obat dan penyalahgunaan serta salah guna obat. Tiga kegiatan ini merupakan bagian kegiatan farmakovigilans dan sangat mempengaruhi penilaian keamanan produk obat. Adapun variabel output dari pelaksanaan kegiatan farmakovigilans seperti tabel terlampir.

Tabel 4. Variabel Proses dalam Penerapan Kegiatan Farmakovigilans ³²

No	Variabel Output	Jumlah				
		2017	2018	2019	2020	2021
1	Post Marketing Surveillance	Kajian Risiko Aspek Keamanan Obat Pasca Pemasaran : 10 bahan aktif	Hasil Kajian Risiko Aspek Keamanan Obat Pasca Pemasaran yang telah Dikomunikasikan : 5 bahan aktif	Hasil Kajian Risiko Aspek Keamanan Obat Pasca Pemasaran yang telah Dikomunikasikan : 6 bahan aktif	Hasil Kajian Risiko Aspek Keamanan Obat Pasca Pemasaran yang telah Dikomunikasikan terhadap 7 bahan aktif (hal 262)	Hasil Kajian Is Signal Keaman Obat beredar Dikomunikasik terhadap 17 (3 vaksin, 13 Oba drug interaction bahan aktif (ha 60)
2	Product Recall	Pada Tahun 2017, 118 batch obat TMS berdasarkan hasil sampling dan pengujian dan dilakukan recall. 99,18% obat memenuhi syarat.	Hasil kajian resiko, 3 bahan aktif ditarik	Penarikan obat valsartan, irbesartan dan losartan dengan sumber bahan baku Zhe Jiang. Penarikan produk ranitidin yang mengandung cemaran NDMA.	Pembatalan izin edar dan penarikan obat ulipristal acetat (hal 263)	Ada tiga kali periode pemanggilan untuk perintah penarikan obat tidak memenuhi syarat (4 industri farmasi : 7 bets industri farmas 17 bets; 6 indu farmasi : 8 bets

Setiap tahun sudah dilaporkan kegiatan postmarketing surveillance dan ada yang berdampak pada recall produk. Post marketing surveillance berupa kegiatan kajian keamanan obat pasca pemasaran. Hal ini didasarkan pada laporan KTD/ efek samping yang diterima. Proses recall produk sudah diinstruksikan ke industri terkait oleh BPOM dan sudah dilakukan penarikan.

Tinjauan Kebijakan

Peraturan tentang Penerapan Farmakovigilans ada dalam Peraturan Kepala (Perka) BPOM No. 15 Tahun 2022. Regulasi ini dikaji dengan menggunakan tool assessment farmakovigilans yang dikeluarkan oleh WHO. Adapun hasil telaah di tampilkan dalam tabel dibawah :

Tabel 5. Perbandingan Per Ka BPOM No 15 Tahun 2022 dan WHO Pharmacovigilance Indikator			
No	Keterangan	Per Ka BPOM No 15 Tahun 2022 ³	WHO Pharmacovigilance Indikator ³⁴
1	Definisi	seluruh kegiatan yang terkait dengan pendeteksian, penilaian, pemahaman, dan pencegahan efek samping atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan obat	ilmu dan kegiatan yang berkaitan dengan deteksi, penilaian, pemahaman dan pencegahan efek samping obat atau kemungkinan masalah terkait obat lainnya”
2	Pelaku	Industri farmasi, Tenaga kesehatan di fasyankes	Industri farmasi, Tenaga kesehata fasyankes dan masyarakat
3	Lingkup atau Kegiatan	1. Aspek keamanan obat dalam rangka deteksi, penilaian, pemahaman, minimalisasi risiko pencegahan efek samping atau masalah lain terkait dengan penggunaan; 2. aspek khasiat terkait dengan perubahan profil manfaat risiko Obat; dan/atau 3. aspek mutu yang berpengaruh terhadap keamanan dan efektivitas Obat	Adverse Drug Reactions/ events; medication errors; obat palsu, oba yang kurang efektif; penyalahgun; obat dan obat salah penggunaan; interaksi obat
4	Produk yang diamati	Obat, Obat baru; produk biologi termasuk biosimilar; obat generik tertentu; obat yang mengalami suatu perubahan yang dapat meningkatkan risiko keamanan	Obat; obat tradisional dan komplementer; alat kesehatan; produk darah; vaksin; produk biol herbal
5	Output atau laporan	Pelaporan elektronik dan non elektronik Industri Farmasi : 1. Pelaporan spontan 2. Pelaporan berkala pasca pemasaran 3. pelaporan studi keamanan pasca pemasaran 4. pelaporan publikasi/literatur ilmiah; 5. pelaporan tindak lanjut otoritas regulatori negara lain; 6. pelaporan tindak lanjut Pemilik Izin Edar di negara lain; 7. pelaporan pelaksanaan Perencanaan Manajemen Resiko dan/ atau 8. pelaporan sinyal keamanan Pelaporan elektronik dan non elektronik Tenaga kesehatan : 1. Pelaporan spontan yang dilaksanakan secara mandiri atau kolaboratif dengan tim/komite	1. Formulir pelaporan Adverse Dr Reaction 2. Formulir pelaporan dugaan medication errors/ kesalahan pengobatan 3. Formulir pelaporan dugaan oba palsu atau bahan sub standard 4. Formulir pelaporan ketidakefektifan pengobatan 5. Formulir pelaporan dugaan penyalahgunaan, penyalahgunaan dan/atau ketergantungan obat 6. Formulir ADR oleh anggota masyarakat umum 7. Pelaporan rutin pelayanan terka obat di fasyankes, mis : pelapor penggunaan obat, pelaporan peresepan, dll

Terdapat kesamaan antara Peraturan Kepala BPOM dan WHO terkait definisi, lingkup dan kegiatan. Menurut WHO, farmakovigilans melibatkan juga peran dari masyarakat sedangkan menurut Peraturan Kepala BPOM hanya melibatkan Industri Farmasi dan Tenaga Kesehatan di fasilitas pelayanan kesehatan. Produk yang diamati dalam kegiatan farmakovigilans dari WHO lebih luas daripada produk yang diamati dalam peraturan Kepala BPOM. Hal ini berkaitan dengan output atau laporan yang dibuat. Dalam farmakovigilans dari WHO terdapat formulir pelaporan dari masyarakat dan pelaporan rutin pelayanan terkait obat di fasyankes. Berdasarkan telaah ini, sistem pelaporan spontan dalam peraturan Kepala BPOM bisa diartikan menerapkan sistem surveillance pasif.

Kesimpulan

Salah satu dugaan kuat penyebab GGAPA adalah keracunan bahan kimia yang merupakan cemaran pelarut dalam produk obat cair. Industri Farmasi wajib melakukan pemantauan keamanan produk yang dihasilkan saat proses pembuatan (*pre-marketing*) maupun setelah produk dipasarkan (*post-marketing*). Tenaga kesehatan dan masyarakat (pasien) sebagai pengguna produk obat juga harus mengetahui pentingnya untuk melakukan monitoring selama pemakaian obat. Oleh karena itu perlu penerapan kegiatan farmakovigilans secara berkala terhadap produk obat yang beredar melibatkan Industri Farmasi dan Tenaga Kesehatan di fasilitas pelayanan kesehatan serta masyarakat.

Rekomendasi

BPOM

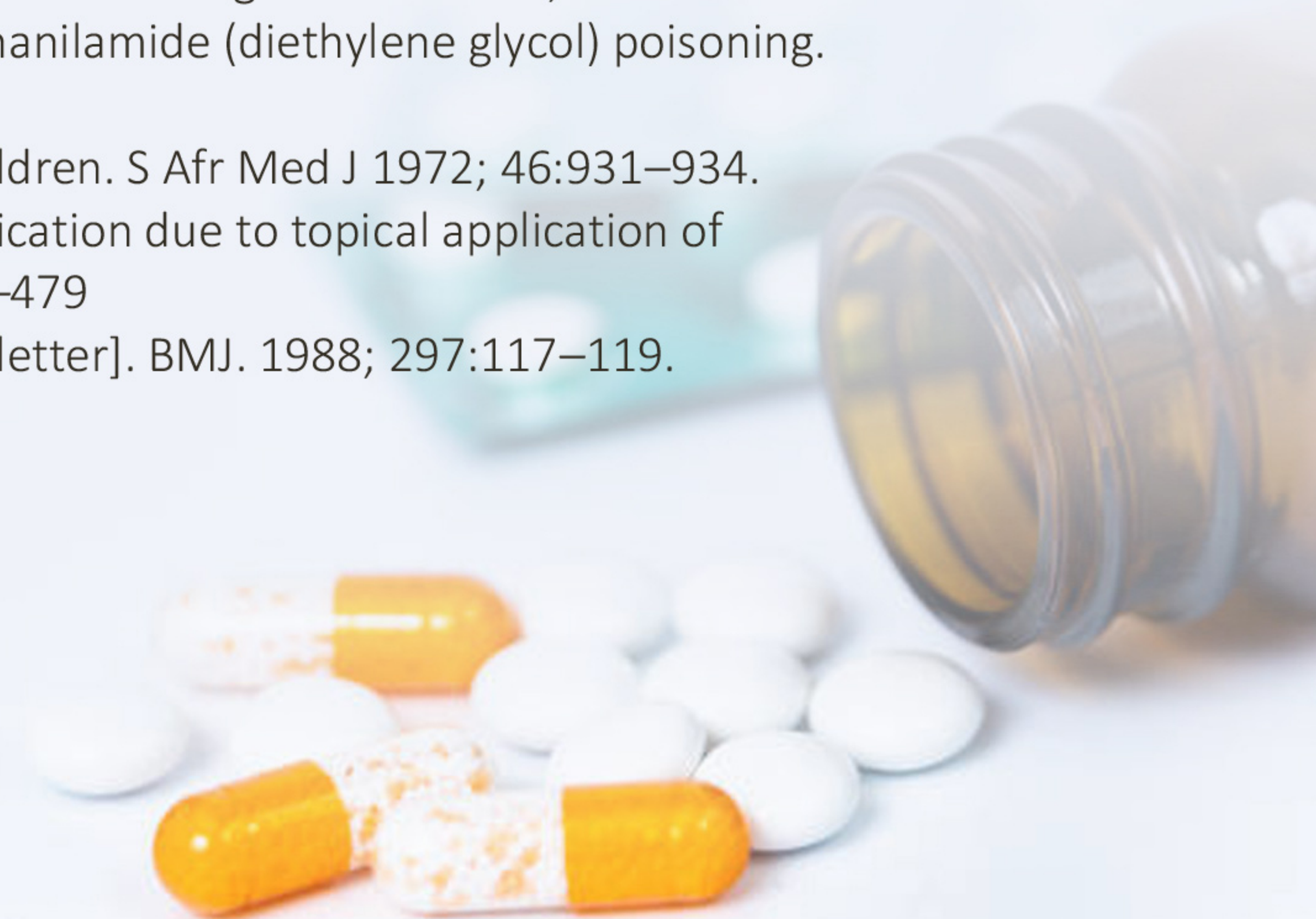
- Perlu di pertimbangkan untuk menerapkan sistem farmakovigilans aktif dengan melibatkan tenaga kesehatan dan sistem farmakovigilans spontan dengan melibatkan masyarakat yang sudah di latih.
- Perlu dipertimbangkan untuk merubah format form pelaporan ADR (Form Kuning) dengan melengkapi komponen medication errors, obat yang kurang efektif, penyalahgunaan obat dan obat salah penggunaan, interaksi obat

Kementerian Kesehatan

- Perlu di pertimbangkan untuk bekerja sama dengan Dinas Kesehatan untuk membentuk unit farmakovigilans di fasyankes primer dan fasyankes sekunder
- Dirjen Farmasi dan Alat Kesehatan hendaknya melakukan telaah regulasi standard pelayanan kefarmasian di apotek, puskesmas dan klinik serta rumah sakit agar apoteker terlibat aktif dalam pelaporan dan edukasi farmakovigilans kepada pasien yang sedang di rawat atau pun masyarakat yang ada di wilayah kerjanya
- Dirjen Yankes hendaknya melakukan telaah regulasi akreditasi pelayanan kesehatan primer dan sekunder untuk memasukkan kegiatan dan pelaporan farmakovigilans sebagai kegiatan utama
- Perlu dipertimbangkan untuk bekerjasama dengan organisasi profesi kesehatan untuk memasukkan kegiatan dan pelaporan farmakovigilans sebagai Satuan Kredit Partisipasi (SKP) wajib bulanan yang harus dikumpulkan oleh anggotanya.

Referensi

1. Berita online <https://www.fkm.ui.ac.id/kasus-gagal-ginjal-akut-pada-anak-dari-perspektif-kesehatan-masyarakat/>
2. Schier, J., Rubin, C., Miller, D. et al. Medication-associated diethylene glycol mass poisoning: A review and discussion on the origin of contamination. J Public Health Pol 30, 127–143 (2009). <https://doi.org/10.1057/jphp.2009.2>.
3. BPOM. 2022. Peraturan Kepala Badan POM No 15 Tahun 2022 Tentang Penerapan Farmakovigilans. Jakarta, Badan Pengawas Obat dan Makanan
4. Lazarou, J., Pomeranz, B. H., and Corey, P. N. 1998. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. J. Amer. Med. Assoc. 279, 15, 1200–1205.
5. Ji, Y., Ying, H., Dews, P., Farber, M. S., Mansour, A., Tran, J., and Massanari, R. M. 2010. A fuzzy recognition- primed decision model-based causal association mining algorithm for detecting adverse drug reactions in postmarketing surveillance. In Proceedings of the IEEE International Conference on Fuzzy Systems (FUZZ'10). 1–8.
6. Calvery HO, Klumpp TG. The Toxicity For Human Beings of Diethylene Glycol with Sulfanilamide. South Med J 1939; 32:1105–1109.
7. Leech PN. (AMA Chemical Laboratory). Elixir of Sulfanilamide-Massengill. JAMA 1937; 109:1531–1539.
8. Geiling EM, Cannon PR. Pathologic effects of elixir of sulphanilamide (diethylene glycol) poisoning. JAMA 1938; 111:919–926.
9. Bowie MD, McKenzie D. Diethylene glycol poisoning in children. S Afr Med J 1972; 46:931–934.
10. Cantarell MC, Fort J, Camps J, Sans M, Piera L. Acute intoxication due to topical application of diethylene glycol [letter]. Ann Intern Med. 1987; 106:478–479
11. Pandya SK. Letter from Bombay. An unmitigated tragedy [letter]. BMJ. 1988; 297:117–119.



12. Okuonghae HO, Ighogboja IS, Lawson JO, Nwana EJC. Diethylene Glycol Poisoning in Nigerian Children. *Ann Trop Paediatr* 1992; 12:235–238.
13. Hanif M, Mobarak MR, Ronan A, Rahman D, Donovan JJ, Bennish ML. Fatal Renal-Failure Caused by Diethylene Glycol in Paracetamol Elixir – the Bangladesh Epidemic. *BMJ* 1995; 311:88–891.
14. Drut R, Quijano G, Jones MC, Scanferla P. Pathologic findings in diethylene glycol poisoning [Spanish]. *Medicina (B Aires)* 1994; 54:1–5.
15. Ferrari LA, Giannuzzi L. Clinical Parameters, Postmortem Analysis and Estimation of Lethal Dose in Victims of a Massive Intoxication with Diethylene Glycol. *Forensic Sci Int* 2005; 153:45–51.
16. O'Brien KL, Selanikio JD, Hecdivert C, Placide MF, Louis M, Barr DB, Barr JR, Hospedales CJ, Lewis MJ, Schwartz B, Philen RM, St Victor S, Espindola J, Needham LL, Denerville K. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. Acute Renal Failure Investigation Team. *JAMA* 1998; 279:1175–1180.
17. Singh J, Dutta AK, Khare S, Dubey NK, Harit AK, Jain NK, Wadhwa TC, Gupta SR, Dhariwal AC, Jain DC, Bhatia R, Sokhey J. Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, India, 1998. *Bull World Health Organ* 2001; 79:88–95.
18. Hari P, Jain Y, Kabra SK. Fatal Encephalopathy and Renal Failure Caused by Diethylene Glycol Poisoning. *J Trop Pediatr* 2006; 52:442–444.
19. Rentz ED, Lewis L, Mujica OJ, Barr DB, Schier JG, Weerasekera G, et al. Outbreak of acute renal failure in Panama in 2006: a case-control study. *Bull World Health Organ* 2008; 86:749–756
20. Lin BL, Zhao ZX, Chong YT, Li JG, Zuo X, Tao Y, et al. Venous Diethylene Glycol Poisoning in Patients with Preexisting Severe Liver Disease in China. *World J Gastroenterol* 2008; 14:3236–3241.
21. Peng XM, Huang MX, Gu L, Lin BL, Chen GH. Characteristics of Patients with Liver Disease Intravenously Exposed to Diethylene Glycol in China 2006. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47:124–131.
22. BBC. Arrests in Nigeria Baby Poisoning. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/africa/7884202.stm>
23. Accessed on 01 March 2023. London: BBC; 2009.
24. Polgreen L. 84 Children Are Killed by Medicine in Nigeria. <http://www.nytimes.com/2009/02/07/world/africa/07nigeria.html>. Accessed 01 March 2023. New York: New York Times; 2009.
25. Riska O. Children are killed by poisoned drugs in Nigeria [Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2009; 129:546
26. Abdel-Latif, M.M.M., and Abdel-Wahab, B.A. (2015). Knowledge and awareness of adverse drug reactions and farmakovigilans practices among healthcare professionals in Al- Madinah Al-Munawwarah, Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23(2), pp. 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.07.005>
27. Jaiswal, P. (2014). A Review on Adverse Drug Events to Create Awareness Pallavi. *Journal of Farmakovigilans*, 2(3). <https://doi.org/10.4172/2329-6887.1000R-001>
28. Liu, X., and Chen, H. (2015). A Research Framework for Farmakovigilans in Health Social Media : Identification and Evaluation of Patient Adverse Drug Event Reports. *Journal Of Biomedical Informatics*, 58, pp. 268–279. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2015.10.011>
29. Green, C.F., Mottram, D.R., Rowe, P.H., and Brown, A.M. (1999). Adverse drug reaction monitoring by United Kingdom hospital pharmacy departments: impact of the introduction of “yellow card” reporting for pharmacists. *International Journal of Pharmacy Practice*. (5), pp. 238-246.
30. BPOM. (2019). Panduan Deteksi dan Pelaporan Efek Samping Obat untuk Tenaga Kesehatan. Jakarta, Badan Pengawas Obat dan Makanan
31. Voss, E.A., Boyce, R.D., Ryan, P.B., Lei, J.V.D., Rijnbeek, P.R., and Schumie, M.J. (2017). Accuracy of an Automated Knowledge Base for Identifying Drug Adverse Reactions. *Journal of Biomedical Informatics*, 66, pp. 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2016.12.005>
32. Kementerian Kesehatan, Profil Kesehatan Tahun 2017 – 2021
33. BPOM, Laporan Tahunan 2017 – 2021
34. BPOM, website : <https://cekbpom.pom.go.id/>
35. WHO, WHO Pharmacovigilance Indicators: A Practical Manual for the Assessment of Pharmacovigilance Systems, 2015.

