

**FALL AND RISE PHENOMENON PADA TUBERKULOSIS PARU POLIRESISTEN DENGAN INTOLERANSI RIFAMPISIN : SEBUAH TANTANGAN DALAM DIAGNOSTIK DAN TERAPEUTIK**

Nabila Nauli Asriputri<sup>1</sup>, Naufal Fauzan Ihsan<sup>2</sup>, Arto Yuwono Soeroto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran / RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung  
<sup>2</sup>Tuberculosis Working Group, Pusat Riset Pengelolaan dan Pengendalian Penyakit Infeksi (PRP3I) Universitas Padjadjaran  
<sup>3</sup>Divisi Pulmonologi dan Respirasi Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran / RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

**ABSTRACT**

**Introduction:** Inadequate treatment of tuberculosis (TB) can result in a rise in the number of Mycobacterium tuberculosis (MTB) bacteria, increasing the risk of recurrence and drug resistance. This phenomenon is known as the fall and rise phenomenon. Rifampicin intolerance makes treatment more challenging.

**Case Presentation:** A 43-year-old woman with a history of recurrent treatment for TB was referred to Dr. Hasan Sadikin Bandung because of drug-resistant TB (DR-TB) suspected. Despite receiving TB therapy from 2009 to 2022, the patient's problems continue to persist and worsen. A history of rifampicin intolerance makes selecting an OAT regimen more challenging. Phenotypic and genotypic drug sensitivity tests showed resistance to isoniazid, ethambutol, pyrazinamide, and fluoroquinolones. Treatment of TB was decided with individualized regimen due to polyresistance.

**Discussion:** Polyresistant TB defined as a condition in which a person develops concurrent resistance to more than one first-line medication other than isoniazid and rifampin. This condition may be caused by the fall and rise phenomenon, wherein insufficient TB therapy may initially result in a reduction in the number of MTB germs, but the surviving organisms may then multiply and undergo mutations, raising the chance of recurrence and resistance. Phenotypic and genotypic drug sensitivity testing were used to detect DR-TB. However, since the access to this examination is still limited, the diagnosis of DR-TB is still difficult. Rifampicin intolerance makes choosing a therapy regimen more challenging. In this case, treatment with an individual regimen of multi-drug resistant TB (MDR-TB) may be an option.

**Conclusion:** Detailed history and physical examination, as well as access to supporting examinations play important roles in the diagnosis of TB, particularly in cases of repeated recurrence. Providing a treatment regimen that is in accordance with the guidelines can prevent failure and resistance.

**Keywords:** tuberculosis, polyresistant, intolerance, rifampicin

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Penanganan tuberkulosis (TB) yang tidak tepat dapat menyebabkan fall and rise phenomenon, yaitu peningkatan kembali jumlah bakteri Mycobacterium tuberculosis (MTB) karena pengobatan tidak adekuat yang meningkatkan kemungkinan kekambuhan dan kekebalan obat. Penanganan semakin sulit dengan adanya intoleransi terhadap rifampisin.

**Laporan Kasus:** Seorang wanita 43 tahun dengan riwayat pengobatan TB paru berulang dirujuk ke RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung karena diduga mengalami TB resisten obat (TB-RO). Pasien mempunyai riwayat pengobatan TB sejak tahun 2009 – 2022, namun keluhan terus berulang dan semakin memberat. Pemilihan regimen OAT menjadi semakin sulit karena adanya riwayat intoleransi terhadap rifampisin. Uji kepekaan obat fenotipik dan genotipik menunjukkan adanya resistensi isoniazid, ethambutol, pirazinamid, serta fluorokuinolon. Pengobatan TB diputuskan menggunakan regimen individual karena adanya poliresistensi.

**Diskusi:** TB poliresisten merupakan kondisi dimana seseorang mengalami resistensi terhadap lebih dari satu OAT lini pertama selain isoniazid dan rifampisin secara bersamaan. Kondisi ini dapat dilatarbelakangi terjadinya fall and rise phenomenon, dimana pengobatan TB yang tidak adekuat dapat menurunkan jumlah kuman MTB di awal, namun organisme yang bertahan dapat berproliferasi dan bermutasi, sehingga meningkatkan risiko kekambuhan dan resistensi. Deteksi TB-RO dilakukan dengan uji kepekaan obat fenotipik dan genotipik. Akan tetapi,

akses pemeriksaan ini masih terbatas sehingga diagnosis TB-RO masih menjadi tantangan. Penentuan regimen dipersulit dengan intoleransi rifampisin. Pada kasus ini, tatalaksana dengan regimen individual TB multi drug resistant (TB-MDR) dapat menjadi pilihan

**Kesimpulan:** Anamnesis dan pemeriksaan fisik mendetail, serta akses pemeriksaan penunjang berperan penting pada diagnosis TB, terutama pada kasus kekambuhan berulang. Pemberian regimen pengobatan yang sesuai dengan panduan dapat mencegah terjadinya kegagalan dan resistensi.

**Kata Kunci:** tuberkulosis, poliresisten, intoleransi, rifampisin

**Correspondence :**

Nabila Nauli Asriputri  
 Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran  
 Universitas Padjadjaran / RSUP Dr Hasan Sadikin, Bandung  
 Email: nabilanauli@gmail.com  
 Telp: 08111182012

**How to cite this article :**

**FALL AND RISE PHENOMENON PADA TUBERKULOSIS PARU POLIRESISTEN DENGAN INTOLERANSI RIFAMPISIN: SEBUAH TANTANGAN DALAM DIAGNOSTIK DAN TERAPEUTIK**

## LATAR BELAKANG

Tuberkulosis (TB) masih menjadi penyakit yang membutuhkan perhatian khusus, dimana Indonesia termasuk ke dalam 8 besar negara dengan kasus TB terbanyak di dunia.<sup>1</sup> Berdasarkan Global Report pada tahun 2021, World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa Indonesia berkontribusi sebanyak 8.4% dari dua per tiga keseluruhan kasus TB di dunia, setelah India dan Tiongkok dengan 26% dan 8.5%.<sup>1</sup> Pedoman tatalaksana juga selalu diperbaharui oleh WHO setiap tahunnya, karena pencegahan dan penanganan yang tepat menjadi kunci utama dalam menurunkan prevalensi TB di dunia.<sup>1</sup> Penanganan yang tidak tepat dapat menyebabkan terjadinya *fall and rise phenomenon*, yaitu peningkatan kembali jumlah bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) karena pengobatan yang tidak adekuat.<sup>2</sup> Hal ini meningkatkan probabilitas kekambuhan dan resistensi obat, yang biasa disebut dengan TB resisten obat atau TB-RO.<sup>2</sup>

WHO membagi TB resisten obat menjadi beberapa istilah sesuai dengan jenis obat yang resisten, yakni TB resisten rifampisin (TB-RR), resisten isoniazid (TB-HR), *multi-drug resistant* (TB-MDR), *pre-extensively drug resistant* (TB-pre XDR), dan *extensively drug resistant* (TB-XDR).<sup>3</sup> Selain itu, terdapat tipe TB resisten obat lainnya, yakni monoresistensi dan poliresistensi.<sup>4</sup> TB monoresisten merupakan kondisi dimana seseorang resisten terhadap satu jenis OAT lini pertama selain isoniazid atau rifampisin, dan TB poliresisten jika resisten terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama selain isoniazid dan rifampisin secara bersamaan.<sup>4</sup>

Pemberian obat-obatan tidak lepas dari efek samping yang dapat muncul, termasuk juga dengan pemberian OAT. Reaksi intoleransi merupakan salah satu efek samping yang dapat terjadi, dimana reaksi ini timbul dan memberat seiring dengan pemberian obat yang terus menerus.<sup>5</sup> Rifampisin merupakan salah satu OAT yang paling sering menimbulkan reaksi tersebut.<sup>6</sup> Manifestasi yang muncul dapat berupa gangguan saluran cerna seperti mual, muntah,

atau diare, pusing, nyeri kepala, atau manifestasi pada subkutan seperti gatal dan kemerahan.<sup>6, 7</sup> Selain resistensi, reaksi intoleransi juga harus menjadi pertimbangan untuk pemberian terapi, untuk meminimalisir risiko putus berobat karena adanya reaksi yang dapat timbul saat pengobatan nantinya.

Tatalaksana pasien dengan TB poliresisten menjadi sebuah tantangan tersendiri, terutama jika diperberat dengan reaksi intoleransi terhadap regimen alternatif pengobatan yang diberikan. Laporan kasus ini membahas seorang wanita dengan intoleransi rifampisin dan kekambuhan TB paru berulang akibat poliresistensi yang diduga akibat pemberian obat antituberkulosis (OAT) yang tidak adekuat.

## LAPORAN KASUS

Seorang wanita berusia 43 tahun datang ke Poli MDR RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan keluhan batuk yang terus menerus sejak lebih dari 1 tahun yang lalu. Pasien mengatakan batuk berdahak, kadang warna putih atau kehijauan, tidak disertai dengan darah. Keluhan batuk juga disertai dengan sesak nafas bahkan saat pasien sedang beristirahat. Sesak nafas dirasakan sepanjang hari dan tidak dipengaruhi oleh perubahan posisi. Pasien juga mengeluhkan badan terasa lemas, meriang, hilangnya nafsu makan, dan adanya penurunan berat badan yang terus memberat. Pasien tidak merasakan adanya benjolan pada seluruh tubuh pasien.

Pasien sebelumnya telah melakukan pengobatan TB paru berulang sebanyak 5 kali. Pada tahun 2009, pasien pertama kali didiagnosa dengan TB paru sensitif obat. Pasien sedang hamil saat itu. Pasien awalnya mendapat regimen terapi dengan rifampisin, isoniazid dan ethambutol. Namun, setelah beberapa hari mengonsumsi ketiga obat tersebut, pasien mengeluhkan adanya kulit kemerahan yang terasa gatal, yang semakin meluas ke seluruh tubuh pasien. Pasien dikatakan mengalami reaksi intoleransi rifampisin, sehingga pengobatan dilanjutkan hanya dengan isoniazid dan ethambutol. Setelah pengobatan selama 6 bulan, pasien

dinyatakan sembuh. Pasien kembali mengalami keluhan yang sama pada tahun 2011, kemudian pasien didiagnosa TB paru relaps, dan mendapatkan terapi dengan regimen isoniazid, ethambutol, pirazinamid dan levofloksasin selama 6 bulan. Pada tahun 2014, pasien kembali didiagnosa TB paru relaps, lalu pasien mendapat regimen terapi yang sama seperti pada tahun 2011 dan dinyatakan sembuh setelah 6 bulan pengobatan.

Pada tahun 2020, pasien mengeluhkan adanya batuk berdahak, disertai sesak nafas, penurunan nafsu makan dan berat badan selama lebih dari 3 bulan. Pasien akhirnya melakukan rontgen dada ulang dan tes dahak pada bulan Oktober 2020 dan dinyatakan TB paru relaps. Awalnya, pasien mendapat regimen terapi 4FDC sebanyak 3 tablet dan injeksi streptomisin. Pada minggu pertama setelah pengobatan, pasien mengeluhkan tubuhnya mulai terasa gatal. Keluhan berlanjut dengan munculnya bintik kemerahan di bagian dada dan perut sampai minggu ke-4 setelah pengobatan (**Gambar 1**). Saat memasuki bulan ke-2, pasien merasa semakin gatal serta kemerahan semakin meluas sampai ke punggung (**Gambar 2**), disertai dengan sesak nafas setiap setelah mengonsumsi 4FDC, sehingga regimen pengobatan diganti dengan isoniazid, ethambutol dan levofloksasin. Keluhan gatal dan kemerahan pada tubuh tidak muncul kembali. Setelah 12 bulan pengobatan dengan regimen tersebut, keluhan tidak kunjung membaik, dan hasil tes dahak menunjukkan belum konversi negatif. Pasien selanjutnya dirujuk untuk penanganan lebih lanjut dan mendapat advis untuk melanjutkan OAT dengan regimen isoniazid, ethambutol dan pirazinamid. Setelah 3 bulan, tidak terdapat perbaikan pada kondisi klinis pasien, sehingga pasien dirujuk ke Poli MDR RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.



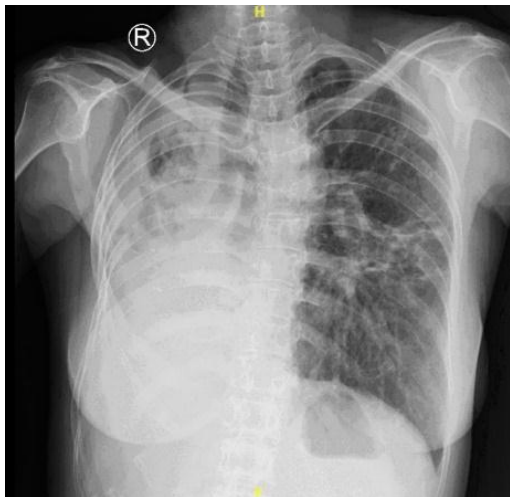
**Gambar 1.** Reaksi intoleransi rifampisin saat minggu awal pengobatan



**Gambar 2.** Kemerahan pada tubuh pasien semakin meluas pada bulan kedua pengobatan dengan regimen yang mengandung rifampisin

Pemeriksaan lengkap dilakukan untuk menegakkan diagnosa dan tatalaksana yang akan diberikan, dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan juga penunjang. Dari pemeriksaan fisik didapatkan adanya ronkhi sedang nyaring pada kedua lapang paru. Hasil laboratorium didapatkan Hb 10.8, Ht 34.1,

Eritrosit 4.0, Leukosit 12.330, Trombosit 410.000, SGOT 14, SGPT 17, Ureum 18.1, dan Kreatinin 0.55. Hasil urinalisis dan EKG dalam batas normal. Pemeriksaan psikiatri dan pendengaran juga tidak menunjukkan adanya kelainan dan kontraindikasi untuk pemberian OAT. Pemeriksaan rontgen dada menunjukkan kesan TB paru lama aktif, bronkiektasis dan penebalan pleura (**Gambar 3**).



**Gambar 3.** Rontgen dada

Pemeriksaan kultur sputum dilakukan, dengan hasil positif *M. tuberculosis*. Uji kepekaan obat fenotipik dengan uji DST (*drug susceptibility testing*) dan genotipik dengan uji GeneXpert dan LPA (*line probe assay*) juga dilakukan untuk menegakkan diagnosis TB resisten obat, dengan hasil adanya resistensi isoniazid, ethambutol, pirazinamid, serta fluorokuinolon. Hasil lengkap dari pemeriksaan mikrobiologis terlampir pada **Tabel 1, Tabel 2 dan Tabel 3**.

**Tabel 1.** Hasil pemeriksaan tes cepat molekuler (TCM)

14/7/22	MTB DETECTED; Rif. Resistance NOT DETECTED
03/8/22	MTB DETECTED; <b>INH, FLQ Resistance DETECTED</b> ; AMK, KAN, CAP, ETH Resistance NOT DETECTED

Keterangan: MTB: Mycobacterium tuberculosis; Rif: Rifampisin; INH: Isoniazid; FLQ: Flurokuionolon; AMK: Amikasin; KAN: Kanamisin; CAP: Kapreomisin; ETH: Etambutol

**Tabel 2.** Hasil pemeriksaan *line probe assay (LPA)* lini 2

LPA lini 2	MTB	Lfx	Mfx DT	Km	Amk	Cm
20/7/22	D	RD	RD	RND	RND	RND

Keterangan: LPA: Line probe assay; MTB: Mycobacterium tuberculosis; Lfx: Levofloksasinl Mfx DT: Moksifloksasin dosis tinggi; Km: Kanamisin; Amk: Amikasin; Cm: Kapreomisin; D: Detected; RD: Resistance Detected; RND: Resistance Not Detected

**Tabel 3.** Hasil pemeriksaan uji kepekaan obat (*drug susceptibility testing / DST*)

DST	R	E	S	H	H DT	Mfx DT	Bdq	Lzd	Cfz	Lfx	Z
14/7/22	Sen	Res	Sen	Res	Res		Sen	Sen	Sen		Res
12/8/22				Res	Res	Res	Sen	Sen	Sen	Res	Res

Keterangan: R: Rifampisin; E: Etambutol; S: Streptomisin; H: Isoniazid; H DT: Isoniazid dosis tinggi; Mfx DT: Moksifloksasin dosis tinggi; Bqd: Bedaquiline; Lzd: Linezolid; Cfz: Klofazimin; Lfx: Levofloksasin; Z: Pirazinamid; Res: Resistensi; Sen: Sensitif

Dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang, pasien didiagnosa mengalami TB poliresisten dengan intoleransi rifampisin, sehingga diputuskan pasien mendapatkan terapi regimen individual dengan bedaquiline, linezolid, klofazimine, sikloserin, dan delamanid selama 18 – 24 bulan. Setelah pengobatan selama 1 bulan, keluhan batuk dan sesak berkurang, nafsu makan membaik, dan berat badan pasien mengalami kenaikan sebanyak 0,5 kg.

## DISKUSI

Tuberkulosis resisten obat (TB-RO) merupakan kondisi dimana seseorang mengalami resistensi terhadap satu atau lebih jenis OAT. Latar belakang terjadinya resistensi obat ialah pengobatan sebelumnya yang tidak adekuat, yang menyebabkan awalnya sebagian kuman mati dan kondisi seseorang dapat membaik, namun organisme yang bertahan dapat berproliferasi dan bermutasi, sehingga meningkatkan risiko kekambuhan dan resistensi terhadap pengobatan yang diberikan. Kejadian ini dinamakan sebagai *fall and rise phenomenon*.<sup>2,8</sup>

Pada penyakit TB, pengobatan sebaiknya diberikan dengan minimal kombinasi dari 3 jenis obat.<sup>9</sup> Studi sebelumnya menyatakan faktor utama yang berkontribusi terhadap keberhasilan dari kombinasi ketiga jenis obat tersebut adalah kecilnya kemungkinan terjadinya resistensi terhadap ketiga jenis obat secara bersamaan saat awal pengobatan, dimana hal ini hanya terjadi pada 1 dari 10<sup>15</sup> batang MTB.<sup>9</sup> Pemberian terapi dengan kombinasi 3 obat juga terbukti masih efektif pada pasien dengan resistensi primer terhadap salah satu dari ketiga obat tersebut, dimana 2 obat lainnya masih dapat bermanfaat untuk

pengobatan TB.<sup>9</sup> Hal ini juga diperkuat dengan studi lain yang menyatakan bahwa jika penyakit tuberkulosis hanya ditangani dengan satu atau dua jenis obat saja, populasi batang MTB akan menurun secara tajam di awal, namun organisme yang bertahan akan bermutasi dan berproliferasi, lalu menyebabkan seluruh populasi batang MTB menjadi strain yang resisten terhadap OAT, sampai akhirnya mencapai jumlah yang dapat menyebabkan terjadinya kekambuhan.<sup>2</sup> Pada pasien ini, saat pasien pertama kali didiagnosa TB paru pada tahun 2009, pasien mendapatkan regimen dengan hanya 2 jenis obat, yakni isoniazid dan etambutol, yang menyebabkan terjadinya inadekuasi pada awal pengobatan TB. Resistensi primer pada MTB semakin meningkat, dimana monoresistensi terhadap isoniazid menempati urutan pertama pada resistensi primer MTB.<sup>10</sup> Hal ini dapat memperkuat dugaan terjadinya *fall and rise phenomenon*, dimana jika dari awal pasien mengalami resistensi primer terhadap isoniazid, maka terapi yang efektif hanyalah satu, yakni etambutol. Menurut panduan WHO pada tahun 2003, pirazinamid dapat diberikan pada kondisi kehamilan, sehingga pemberian regimen dengan isoniazid, etambutol dan pirazinamid saat awal pengobatan TB dapat menurunkan risiko terjadinya inadekuasi terapi.<sup>11</sup>

Resistensi obat pada TB dapat terjadi melalui dua mekanisme utama, yakni resistensi obat primer atau yang ditularkan, dimana proses ini terjadi ketika strain MTB yang resisten ditransmisikan kepada host baru. Mekanisme selanjutnya adalah resistensi obat sekunder atau yang didapat, yakni terjadinya resistensi melalui akuisisi dari mutasi strain yang resisten obat ke satu atau lebih jenis obat-obatan.<sup>12</sup> Studi yang meneliti tentang perkembangan resistensi obat menggunakan *whole genome sequencing (WGS)* menunjukkan bahwa pada pasien dengan resistensi isoniazid di awal, dapat diikuti dengan resistensi terhadap rifampisin atau etambutol, yang berlanjut dengan resistensi terhadap pirazinamid dan akhirnya resistensi terhadap obat lini kedua dan

ketiga.<sup>12</sup> Mekanisme ini yang dapat mendasari terjadinya TB poliresistensi pada pasien dan menyebabkan terjadinya kekambuhan TB paru berulang.

Diagnosis TB resisten obat dapat dilakukan dengan dua metode, yaitu metode fenotipik dengan menggunakan media padat (*Lowenstein Jensen* atau *LJ*) atau media cair (*mycobacteria growth indicator tube* atau *MGIT*), serta metode genotipik yakni tes cepat molekuler atau *line probe assay (LPA)*.<sup>4</sup> Saat ini, pemeriksaan yang sudah banyak dilakukan adalah tes cepat molekuler dengan memeriksa apakah adanya resistensi terhadap rifampisin atau tidak sebagai *screening* awal pada pasien TB-RR atau TB-MDR. Pada pasien ini, rifampisin masih sensitif, sehingga pada tahun 2020 pasien masih didiagnosa sebagai TB paru relaps sensitif obat dan diberikan pengobatan lini 2. Padahal, sebelumnya pasien sudah melakukan pengobatan TB paru berulang sebanyak 3 kali dengan regimen pengobatan pertama isoniazid dan ethambutol, lalu adanya penambahan pirazinamid dan ethambutol pada pengobatan kedua dan ketiga. Pada pasien dengan kekambuhan berulang, pemeriksaan mikrobiologis untuk menentukan resistensi obat sebaiknya dilakukan, guna memberikan terapi yang efektif dan luaran yang baik.<sup>4</sup> Namun, hal ini yang masih menjadi kendala, khususnya di daerah perifer, dimana pemeriksaan lengkap untuk penegakan diagnosis TB-RO masih sulit dan hanya ada di laboratorium pusat rumah sakit rujukan.

Sebagian besar pasien yang menjalani pengobatan TB dapat menyelesaikan tanpa adanya reaksi yang tidak diinginkan, namun tidak jarang pasien yang mengalami reaksi dari obat yang dikonsumsi. Chantapakul et al. menemukan sekitar 34.6% pasien mengalami reaksi intoleransi dari pengobatan TB, dengan paling banyak adalah gangguan pencernaan seperti mual, muntah, nyeri abdomen dan diare, diikuti dengan ruam dan gatal pada kulit, gangguan fungsi liver, nyeri kepala serta gangguan neurologis.<sup>13</sup> Hal ini sangat penting dan harus menjadi pertimbangan dalam pemilihan terapi, karena

reaksi intoleransi obat berhubungan dengan meningkatkan angka putus obat sebanyak 5 kali lipat.<sup>14</sup> Studi sebelumnya melaporkan reaksi intoleransi yang paling sering adalah reaksi terhadap rifampisin dan pirazinamid.<sup>6, 14</sup>

## KESIMPULAN

Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang mendetail, serta akses pemeriksaan penunjang berperan penting pada diagnosis TB, terutama pada kasus kekambuhan berulang. Pemberian regimen pengobatan yang sesuai dengan panduan dapat mencegah terjadinya kegagalan dan resistensi, dimana tatalaksana untuk TB harus menggunakan regimen dengan minimal 3 jenis obat. Penegakan diagnosis dan penentuan terapi pada pasien TB poliresisten dengan intoleransi rifampisin merupakan tantangan tersendiri. Sampai saat ini, masih belum terdapat panduan terapi untuk TB poliresisten dengan intoleransi rifampisin, sehingga terapi dengan regimen individual TB-MDR dapat menjadi pilihan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization, 2021.
2. Pinto L., Menzies D. Treatment of drug-resistant tuberculosis. *Infection and drug resistance*. 2011;4:129-35.
3. WHO Operational Handbook on Tuberculosis, Module 4: Treatment. Geneva: World Health Organization, 2020.
4. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberculosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020.
5. Smith W. Adverse drug reactions - allergy? side-effect? intolerance? *Australian family physician*. 2013;42(1-2):12-6.
6. Shin H. J., Chang J. S., Kim M. S., Koh B. G., Park H. Y., Kim T. O., et al. Hypersensitivity reactions to multiple anti-tuberculosis drugs. *PloS one*. 2021;16(2):e0246291.

7. Nugroho N. P. K., Tutik;. Allergic Reaction due to Anti-Tuberculosis Drugs, How to Manage? *Jurnal Respirasi*. 2021;7(2):79-85.
8. Al-Humadi H. W., Al-Saigh R. J., Al-Humadi A. W. Addressing the Challenges of Tuberculosis: A Brief Historical Account. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8.
9. Kerantzas C. A., Jacobs W. R. Origins of Combination Therapy for Tuberculosis: Lessons for Future Antimicrobial Development and Application. *mBio*. 2017;8(2):e01586-16.
10. Villegas L., Otero L., Sterling T. R., Huaman M. A., Van der Stuyft P., Gotuzzo E., et al. Prevalence, Risk Factors, and Treatment Outcomes of Isoniazid- and Rifampicin- Mono-Resistant Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PloS one*. 2016;11(4):e0152933.
11. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. Geneva: World Health Organization, 2003.
12. Dookie N., Rambaran S., Padayatchi N., Mahomed S., Naidoo K. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a review on the molecular determinants of resistance and implications for personalized care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(5):1138-51.
13. Chantaphakul H., Cheungpasitporn W., Ruxrungham K., Klaewsongkram J. Adverse Reaction to Anti-tuberculosis Drugs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):AB154.
14. Smith C., Abubakar I., Thomas H. L., Anderson L., Lipman M., Reacher M. Incidence and risk factors for drug intolerance and association with incomplete treatment for tuberculosis: analysis of national case registers for England, Wales and Northern Ireland, 2001–2010. *Thorax*. 2014;69(10):956-8.