

GAMBARAN EFEK SAMPING PANDUAN STANDAR JANGKA PENDEK DAN PANJANG PADA TUBERKULOSIS RESISTEN OBATAnnisa Nurfauliah¹, Ferdy Ferdian², Basti Andriyoko³¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran²Divisi Respirologi, Departemen Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Hasan sadikin, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung.³Departemen Patologi Klinik, Rumah Sakit Umum Hasan sadikin, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung.**ABSTRACT**

Drug resistant TB treatment requires more drugs, longer duration and more side effects. In 2020 WHO introduced an all-oral combination with a higher success rate but with additional side effect challenges. It is a descriptive observational study with a cross-sectional study design. The data used are medical records of patients aged over 18 years who have been declared complete treatment of TB-RO in January 2020 – June 2022 with an oral regimen of short-term and long-term treatment. Abnormal data results at the initial examination before starting treatment and incomplete or missing medical record data were not included in the study. The number of samples is determined by the total sampling method. The result from 69 patients who received short-term treatment combinations, nausea was the most common side effect (76.19%), followed by hyperuricemia (69.8%), vomit (55.56%), and QTc interval prolongation (44.44%). Out of 16 patients who received a combination of long-term treatment, the highest incidence was nausea (75%), arthralgia (62.5%) rash, itching, and headache (56.25%). The incidence of gastrointestinal disturbances, QTc prolongation, skin discoloration, hyperuricemia, hepatotoxicity, chest pain and tightness, and psychiatric disorders was higher in the short-term group. Meanwhile in the long-term regimen, tachycardia, itching and rash, arthralgia, visual and hearing impairment, neurological disorders, and neuropathy. Peripheral anemia and anemia were more common.

Keywords: Side Effects; Drug Resistant Tuberculosis; STR; LTR

ABSTRAK

Pengobatan tuberkulosis resisten obat memerlukan komposisi obat lebih banyak, berdurasi panjang, dan efek samping lebih banyak. Tahun 2020 WHO memperkenalkan paduan all oral dengan angka keberhasilan lebih tinggi namun dengan adanya tantangan efek samping tambahan. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional cross-sectional. Data yang digunakan adalah rekam medis pasien berusia lebih dari 18 tahun yang menuntaskan pengobatan TB-RO pada Januari 2020 – Juni 2022 dengan rejimen oral STR atau LTR. Data abnormal pada pemeriksaan awal dan rekam medis tidak lengkap atau hilang tidak dimasukkan ke dalam penelitian. Sampel ditentukan dengan metode total sampling. Dari 69 pasien yang mendapat paduan pengobatan jangka pendek, efek samping dengan angka kejadian paling tinggi adalah mual (76,19%), hiperurisemia (69,8%), muntah (55,56%), pemanjangan interval QTc (44,44%). Dari 16 pasien yang mendapat paduan pengobatan jangka panjang, angka kejadian paling tinggi adalah mual (75%), arthralgia (62,5%) ruam, gatal, nyeri kepala (56,25%). angka kejadian gangguan pencernaan, pemanjangan QTc, perubahan warna kulit, hiperurisemia, hepatotoksisitas, dada nyeri dan sesak serta gangguan psikiatri lebih tinggi pada kelompok

paduan jangka pendek sedangkan efek samping takikardia, gatal dan ruam, arthralgia, gangguan penglihatan dan pendengaran, gangguan neurologis, neuropati perifer dan anemia lebih banyak terjadi pada paduan pengobatan jangka panjang.

Kata Kunci: Efek Samping; Tuberkulosis Resistensi Obat; STR; LTR

Correspondence :

Annisa Nurfauliah¹, Ferdy Ferdian², Basti Andriyoko³
¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran
²Divisi Respirologi, Departemen Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Hasan sadikin, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung.
³Departemen Patologi Klinik, Rumah Sakit Umum Hasan sadikin, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung.
 Email : INA.j.CHEST@GMAIL.COM

How to cite this article :

GAMBARAN EFEK SAMPING PANDUAN STANDAR JANGKA PENDEK DAN PANJANG PADA TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT

PENDAHULUAN

Saat ini pengobatan TB-RO memiliki persentase kesembuhan yang rendah (54%), dibandingkan TB-SO (85%).¹ Pengobatan TB-RO memerlukan komposisi obat lebih banyak, durasi lebih lama dan efek samping lebih banyak.¹ Tahun 2020 WHO memperkenalkan paduan *all oral* dengan angka keberhasilan lebih tinggi namun dengan adanya tantangan efek samping tambahan.^{1,2,3} Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk membahas efek samping paduan STR dan LTR untuk mewujudkan penanganan efek samping yang

lebih baik dan adekuat sehingga dapat meningkatkan angka keberhasilan terapi TB.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional retrospektif, *cross-sectional, total sampling* dari rekam medis dari 89 pasien poli TB-MDR RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung yang memenuhi kriteria inklusi berupa rekam medis pasien >18 tahun yang tuntas pengobatan TB-RO *all oral* STR atau LTR Januari 2020–Juni 2022 dengan kriteria eksklusi berupa hasil *baseline* abnormal dan data rekam medis yang tidak lengkap atau hilang.

Tabel 1. Definisi Operasional

| Variabel | Definisi Operasional |
|---|--|
| Gangguan saluran cerna | mual, muntah, diare, nyeri abdomen, kembung, dan penurunan nafsu makan yang dilaporkan oleh pasien pada laporan harian efek samping obat. ¹ |
| Pemanjangan Interval Qtc | Pemanjangan interval QTc : >450ms |
| Gangguan Dermatologis | Keluhan pada kulit meliputi ruam, gatal dan perubahan warna kulit yang dilaporkan oleh pasien secara mandiri pada laporan harian efek samping obat. ⁴ |
| Hiperurisemia | Asam urat >7mg/dl (laki laki) dan >6 mg/dl (perempuan) pada monitoring bulanan. ⁵ |
| Artralgia | Nyeri sendi, kemerahan atau bengkak pada laporan efek harian efek samping obat. ⁴ |
| Gangguan penglihatan | Penurunan atau hilangnya tajam penglihatan mata yang dilaporkan oleh pasien pada laporan harian efek samping obat. ⁴ |
| Gangguan pendengaran | Penurunan ambang batas dengar oleh pasien dan dikonfirmasi secara klinis melalui pemeriksaan audiometri pada monitoring bulanan efek samping obat. ^{6,7} |
| Hepatotoksitas | Peningkatan serum (AST/SGOT) > 5 kali dari ambang batas normal. ^{6,8} |
| Gangguan neurologis | Pusing, nyeri kepala, kejang yang dilaporkan oleh pasien pada laporan harian efek samping obat. ⁴ |
| Neuropati Perifer | Kesemutan kebas yang dilaporkan pasien pada laporan harian efek samping obat. ⁴ |
| Gangguan respirasi toraks dan mediastinal | Suatu keadaan nyeri yang dirasakan pasien pada daerah dada dan mediastinal berupa keluhan nyeri dada dan sesak yang dilaporkan oleh pasien pada laporan harian efek samping obat. ³ |
| Anemia | Hb <8 mg/dl pada pemeriksaan darah lengkap monitoring bulanan efek samping. ⁹ |
| Gangguan psikiatri | insomnia, depresi, halusinasi, perubahan perilaku yang dilaporkan secara mandiri dan telah terdiagnosis klinis |

HASIL

Tabel 2. Hasil Karakteristik Dasar Pasien TB-RO Paduan STR dan LTR

| Variabel | STR | LTR |
|-------------|------------|-----------|
| | N (%) | N (%) |
| Usia | | |
| 18-30 tahun | 18 (28,57) | 3 (18,75) |
| 30-40 tahun | 16 (25,40) | 7 (43,75) |
| 40-50 tahun | 13 (20,63) | 6 (37,5) |
| 50-60 tahun | 11 (17,46) | 0 |
| >65 tahun | 5 (7,94) | 0 |
| Jenis TB-RO | | |
| TB RR | 43 (68,25) | 3 (18,75) |
| TB MDR | 20 (31,74) | 8 (50) |
| TB XDR | - | 3 (18,75) |
| TB Pre-XDR | - | 2 (12,5) |

Tabel 3. Rerata Hasil Pemeriksaan Awal Sebelum Melakukan Pengobatan TB-RO STR dan LTR

| Variabel | STR | LTR |
|------------|-------------|-------------|
| Asam Urat | 5,8 mg/dl | 5,4 mg/dl |
| SGOT | 38 U/L | 30U/L |
| Hemoglobin | 11,52 mg/dl | 10,02 mg/dl |

Tabel 3. Persentase Efek Samping Paduan STR dan LTR

| Efek Samping | STR | LTR |
|---|-------------|------------|
| | n (%) | n (%) |
| Gangguan sistem gastrointestinal | | |
| Mual | 48 (76,19%) | 12 (75%) |
| Muntah | 35 (55,56%) | 8 (50%) |
| Diare | 6 (9,52%) | 2 (12,5%) |
| Nyeri Abdomen | 12 (19,05%) | 2 (12,5%) |
| Kembung | 7 (11,11%) | 4 (25%) |
| Nafsu Makan Berkurang | 16 (25,40%) | 8 (50%) |
| Pemanjangan interval QT | 28 (44,44%) | 6 (37,5%) |
| Gangguan Dermatologis | | |
| Gatal | 15 (23,81%) | 9 (56,25%) |
| Ruam | 15 (23,81%) | 9 (56,25%) |
| Perubahan Warna Kulit | 9 (14,29%) | 3 (18,75%) |
| Hiperurisemia | 44 (69,8%) | 5 (31,25%) |
| Artralgia | 22 (34,92%) | 10 (62,5%) |
| Gangguan Pendengaran | 7 (11%) | 2 (12,5%) |
| Gangguan Penglihatan | - | 2 (12,5%) |
| Hepatotoksitas | 2 (3,17%) | - |
| Gangguan Neurologis | | |
| Pusing | 13 (20,63%) | 5 (31,25%) |
| Nyeri kepala | 26 (41,27%) | 9 (56,25%) |
| kejang | - | 3 (18,75%) |
| Neuropati Perifer | | |
| Kesemutan | 10 (15,87%) | 5 (31,25%) |
| kebas | 8 (12,70%) | 4 (25%) |
| Gangguan Respiratorik, Toraks, dan Mediastinal | | |
| Nyeri dada | 8 (12,7%) | 2 (12,5%) |
| Sesak Napas | 3 (4,76%) | 2 (12,5%) |
| Anemia | 3 (4,76%) | 3 (18,75%) |
| Gangguan Psikiatri | | |
| Gangguan Tidur | 5 (7,94%) | - |
| Depresi | 5 (7,94%) | 1 (6,25%) |
| Halusinasi | 2 (3,17%) | - |
| Perubahan perilaku | 4 (6,35%) | 1 (6,25%) |

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini mual dan muntah merupakan efek samping dengan angka kejadian paling tinggi pada kedua kelompok pengobatan. Penelitian paduan LTR dengan bedaquiline di Filipina menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda, muntah (70%) dan mual (50%).¹⁰ Keluhan saluran cerna ini dapat disebabkan oleh beberapa obat (E,Pto,Cfz,Inh,Z,Mfx/Lfx,Lzd,Bdq).¹ Hasil yang masih beragam dapat terjadi karena adanya *background regimen* yang berbeda pada masing masing penelitian, gejala saluran cerna yang bersifat tumpang tindih.^{1,11}

Pemanjangan interval QTc banyak dialami pasien kelompok STR (44,44%).

Hal ini terutama disebabkan oleh (Bdq,Mfx/Lfx,Cfz).^{1,14} Nunn et al., menunjukkan angka cukup rendah pada paduan tanpa bedaquiline (11%, 6,4%).³ Berbeda pada kelompok STR *all oral* Liang Fu dkk., (22,86%).¹⁴ Angka lebih tinggi ditemukan pada kelompok LTR *Bdq based* di Filipina (48,4%), dan China (45,7%).^{10,15} Pemanjangan interval QTc lebih tinggi pada paduan dengan Bdq namun angka kejadian pada kedua kelompok masih beragam, hal ini berkaitan dengan adanya perbedaan pemilihan paduan obat pada paduan LTR berkaitan dengan pola resistansi kontraindikasi obat pada pasien yang berbeda beda pada masing masing penelitian.^{1,10}

Pada penelitian ini, ruam dan gatal lebih tinggi pada paduan LTR (56,25%), berbeda dengan penelitian LTR *bedaquiline based* di china (9,8, 8,6%).^{15,16} Keluhan ruam dan gatal pada penelitian STR Kashongwe dkk., (2,5%).⁶ Perubahan warna kulit lebih tinggi pada kelompok LTR (18,75%), hal ini disebabkan oleh clofazimine.^{1,16} Hasil berbeda ditunjukkan pada penelitian STR *all oral* oleh L. Fu dkk., (12,20%). Hasil penelitian masih beragam, hal ini terjadi akibat variasi rejimen, dan pemberian obat untuk mengurangi efek samping.^{4,17}

Hiperurisemia lebih tinggi pada paduan STR (69,84%). Penelitian serupa di Cina (65,71%).¹⁴ hal ini terutama disebabkan oleh obat pyrazinamide.¹⁸ Penelitian LTR di Filipina lebih rendah (14,3%).¹⁰ Penggunaan pirazinamid paduan STR yang tidak dapat diubah ini mengakibatkan angka kejadian hiperurisemia lebih tinggi pada kelompok tersebut. Artralgia lebih banyak pada kelompok LTR (56,25%). Penelitian paduan STR menunjukkan kejadian lebih rendah, 30% di Filipina dan 15,4% di Kongo.^{10,6} Keluhan ini terutama disebabkan oleh (Z,Mfx/Lfx,Eto,Inh,Bdq) sehingga dijumpai lebih banyak pada kelompok LTR.¹

Pada penelitian ini gangguan pendengaran pada kedua kelompok tidak jauh berbeda. Kondisi ini bertolak belakang dengan penelitian LTR injeksi di India (39,5%).²⁰ Hal ini berkaitan erat dengan antibiotik injeksi aminoglikosida, berbeda dengan paduan *all oral*, gangguan pendengaran ditemukan jauh lebih rendah.¹ Gangguan penglihatan ditemukan hanya pada kelompok LTR (12,5%), hal ini disebabkan oleh linezolid.²¹ Penelitian LTR tanpa linezolid menunjukkan angka kejadian lebih rendah (2,63%).²²

Pada penelitian ini, hepatotoksitas pada kelompok STR tercatat sebanyak 3,17%. Berbeda dengan penelitian STR di Nepal dan cina (2,2%, 2,44%).^{14,23} Berbeda dengan hasil ini, Lo Franco dkk., melaporkan 6,3% kejadian hepatotoksitas pada kelompok LTR dengan *bedaquiline*.¹⁰

Hasil lebih tinggi ditemukan pada penelitian Trubnikov dkk., (17%). Hal ini disebabkan terutama oleh (Z,Inh,Eto,Pto,Mfx/Lfx,Bdq,Lzd).¹ Menurut Zhang dkk., hasil yang beragam terjadi akibat perbedaan definisi standar hepatotoksitas pada setiap penelitian.²⁴

Gangguan neurologis secara umum lebih tinggi pada paduan LTR. hal ini berbeda dengan penelitian STR *all oral bedaquiline based* di China, gabungan keluhan pusing dan nyeri kepala (32,43)%.¹⁴ Efek samping ini berkaitan dengan penggunaan obat sikloserin.¹ Hasil yang beragam ini kemungkinan terjadi akibat perbedaan persepsi, variasi rejimen obat, pemberian obat untuk mengurangi efek samping, dan perbedaan definisi operasional.^{4,10}

Keluhan kebas dan kesemutan lebih tinggi pada kelompok LTR dibandingkan STR. tidak jauh berbeda pada penelitian LTR oleh Hewison dkk., (26,4%).⁷ Neuropati perifer ini terutama disebabkan oleh (Lzd,Inh,Eto,Pto,Cs).¹ Tingginya angka tersebut pada kelompok LTR disebabkan oleh lebih banyaknya jenis obat yang mengakibatkan efek samping tersebut (Lzd,Pto,Eto) sedangkan pada paduan STR hanya (Inh,Eto) dalam fase intensif (4-6 bulan).⁷

Keluhan nyeri dada pada paduan STR dan LTR berbeda tipis, hasil lebih rendah dilaporkan pada penelitian LTR dengan *bedaquiline* di India (5,5%, 2,3%, 9%).^{12,13,26} angka lebih tinggi pada penelitian ini terjadi karena adanya perbedaan jumlah sampel dan *recall bias* pada pelaporan mandiri oleh pasien.¹² Sementara itu, untuk keluhan sesak napas, angka kejadiannya lebih tinggi pada kelompok paduan LTR (12,50%). Hasil penelitian LTR dengan *bedaquiline* oleh Salhotra dkk., menunjukkan hasil yang mirip (13%).²⁶ Keluhan ini terutama disebabkan oleh Bdq.¹⁰ Hal ini dapat dilihat pada angka kejadian sesak yang lebih rendah (6,7%) pada paduan LTR tanpa *bedaquiline* di India.⁴ Pada penelitian ini, kelompok LTR lebih banyak mengalami anemia, hal serupa

dilaporkan di Surabaya, terdapat sebanyak 29%,²⁷ kejadian lebih rendah (5,1%), ditemukan di Kinshasha pada paduan STR *bedaquiline based all oral*.⁶ Perbedaan kejadian anemia ini terjadi terutama diakibatkan oleh penggunaan linezolid.²⁷

Kelompok gangguan psikiatri (gangguan tidur, depresi, perubahan perilaku, halusinasi) lebih tinggi pada paduan STR. Hasil penelitian paduan LTR Khan dkk., menunjukkan jumlah angka kejadian gangguan psikiatri secara keseluruhan (20,6%).¹¹ hasil penelitian gangguan psikiatri ini masih menunjukkan data yang beragam. Hal ini dapat diakibatkan oleh perbedaan rejimen (Cs,Eto) pada masing-masing penelitian.¹ Tidak semua paduan LTR menggunakan (Cs,Eto), berbeda dengan paduan STR yang mewajibkan penggunaan obat tersebut.

penelitian ini merupakan penelitian retrospektif sehingga terdapat variabel yang tidak tersedia, terdapat kemungkinan adanya *recall bias* pada pelaporan efek samping harian mandiri.^{4,10} Beberapa variabel yang tidak disertakan pada penelitian ini mungkin berpengaruh pada efek samping pengobatan, (merokok, konsumsi alkohol, konsumsi obat atau suplemen).¹⁰

KESIMPULAN

Berdasarkan pemaparan di atas, dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan gambaran efek samping paduan STR dan LTR.

REFERENSI

1. Pakan S. Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia. 2020. 978–979 p.
2. Organization WH. Global Tuberculosis Report 2021 [Internet]. Geneva; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
3. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang C-Y, Conradie F, Dalai D, et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;1–13.
4. Atif M, Ahmed W, Iqbal MN, Ahmad N, Ahmad W, Malik I, et al. Frequency and Factors Associated With Adverse Events Among Multi-Drug Resistant Tuberculosis Patients in Pakistan : A Retrospective Study. 2022;8(March):1–11.
5. National G, Pillars H. Harrison's principles of Internal Medicine. 20th Eitio. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. mc Graw Hill Education; 2018.
6. Kashongwe IM, Anshambi N, Maingowa N, Aloni M, Kaswa M, Marie J, et al. Use of Bedaquiline as Replacement for Aminoglycosides in the Shorter Regimen for Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients with Hearing Loss: A Report of 39 Cases in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. 2020;(July).
7. Hewison C, Khan U, Bastard M, Lachenal N, Coutisson S, Osso E, et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort. 2022;75.
8. Trubnikov A, Hovhannesian A, Akopyan K, Ciobanu A, Sadirova D, Kalendarova L, et al. Effectiveness and Safety of a Shorter Treatment Regimen in a Setting with a High Burden of Multidrug-Resistant Tuberculosis. 2021;
9. Abebe G, , Zegeye Bonsa WK. Treatment Outcomes and Associated Factors in Tuberculosis Patients at Jimma University Medical Center: A 5- Year Retrospective Study Gameda. *Int J Mycobacteriology*. 2017;6(3):239–45.
10. Lofranco VS, Torres-cervas MRA, Asence KA, Marianne K, Mundo A Del, Balanag VM, et al. Interim Outcomes and Adverse Events among Drug-Resistant Tuberculosis Patients

- Treated with Bedaquiline in the Philippines. 2022;61–74.
11. Khan FU, Khan A, Khan FU, Hayat K, Rehman A ur, Chang J, et al. Assessment of Adverse Drug Events, Their Risk Factors, and Management Among Patients Treated for Multidrug-Resistant TB: A Prospective Cohort Study From Pakistan. *Front Pharmacol*. 2022;13(May):1–10.
 12. Dutta S, Ghosh C, Mukhopadhyay S, Kumar TR. QT Changes of Unforeseen Section Implications and Bedaquiline: An Observational Study. *J Clin Diagnostic Res*. 2022;16(2):24–9.
 13. Dugad SR, Shinde RJ, Jaspreet K, Mohinderpal S. Study of Adverse Drug Reactions related to Pre Extremely Drug Resistant and Extremely Drug Resistant Tuberculosis on Bedaquiline drug within 14 days of admission. 2020;6691:4–9.
 14. Fu L, Weng T, Sun F, Zhang P, Li H, Li Y, et al. Insignificant difference in culture conversion between bedaquiline-containing and bedaquiline-free all-oral short regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021;111:138–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.055>
 15. Li J, Yang G, Cai Q, Wang Y, Xu Y, Zhang R, et al. International Journal of Infectious Diseases Safety , efficacy , and serum concentration monitoring of b e daquiline in Chinese patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2021;110:179–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.038>
 16. Nugraha RV, Yunivita V, Santoso P, Aarnoutse RE, Ruslami R. Clofazimine as a treatment for multidrug-resistant tuberculosis: A review. *Sci Pharm*. 2021;89(2).
 17. Dalcolmo M, Gayoso R, Sotgiu G, D’Ambrosio L, Rocha JL, Borga L, et al. Effectiveness and safety of clofazimine in multidrug-resistant tuberculosis: A nationwide report from Brazil. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;49(3):9–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02445-2016>
 18. Fang WC, Adler NR, Graudins L V., Goldblatt C, Goh MSY, Roberts SK, et al. Drug-induced liver injury is frequently associated with severe cutaneous adverse drug reactions: experience from two Australian tertiary hospitals. *Intern Med J*. 2018;48(5):549–55.
 19. Muhammad N, Mehboob S, Abbas M. Pyrazinamide Induced Hyperuricemia in the Induction Phase of Anti-Tuberculosis Therapy. *Pakistan J Med Heal Sci*. 2021;15(5):1136–8.
 20. Sarin R, Behera D, Khanna A, Singh V, Narang P, Deepak TS. Second-line injectable induced ototoxicity in drug resistant tuberculosis: A systematic review of Indian studies. *Indian J Tuberc* [Internet]. 2019;66(2):279–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2019.04.007>
 21. Brandariz-Núñez D, Hernández-Corredoira V, Guarc-Prades E, García-Navarro B. Optic neuropathy associated with linezolid: systematic review of cases. *Farm Hosp organo Of Expr Cient la Soc Esp Farm Hosp*. 2019 Mar;43(2):61–5.
 22. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, et al. Efficacy , safety and tolerability of linezolid for the

- treatment of XDR-TB: a study in China. 2015;(2009):161–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00035114>
23. Ghimire S, Karki S, Maharjan B, Kosterink JGW, Touw DJ, Van Der Werf TS, et al. Treatment outcomes of patients with MDR-TB in Nepal on a current programmatic standardised regimen: Retrospective single-centre study. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1):1–8.
 24. Res JM, Zhang MW, Zhou L, Zhang Y, Chen B, Peng Y, et al. Treatment outcomes of patients with multidrug and extensively drug - resistant tuberculosis in Zhejiang , China. *Eur J Med Res [Internet].* 2021;1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00502-0>
 25. Pang Y, Liu R, Song Y, Lv Z, Gao M, Nie L, et al. High Incidence of Psychiatric Disorders Associated with Cycloserine Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients: A Cohort Study in Beijing , High Incidence of Psychiatric Disorders Associated with Cycloserine Treatment of Multidrug-Resistant T. 2022;
 26. Salhotra VS, Sachdeva KS, Kshirsagar N, Parmar M, Kalaiselvan V, Shamim A, et al. ScienceDirect Original article Effectiveness and safety of bedaquiline under conditional access program for treatment of drug- resistant tuberculosis in India: An interim analysis. *Indian J Tuberc [Internet].* 2019;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2019.10.002>
 27. Pratama NYI, Zulkarnain BS, Soedarsono, Fatmawati U. Hematological side effect analysis of linezolid in MDR-TB patients with individual therapy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021 Jun;32(4):777–81.