

Terapi Farmakologi Profilaksis Tuberkulosis

Chairatun Hisyani Putri¹, B. Novia Rahmadita Sutanti¹, Muhammad Iqbal Farrobi¹, Baiq Irzana Putri Alamanda¹, I Gede Eka Surya Buana¹, Eti Agustiani¹, Nurhidayati², Siti Rahmatul Aini³

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Indonesia

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Indonesia

³ Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Indonesia

*Email korespondensi : saniputri1484@gmail.com

Abstract

Introduction: Tuberculosis (TB) remains a major global public health problem, particularly in developing countries, including Indonesia. Preventive efforts through pharmacological prophylactic therapy in high-risk individuals, such as household contacts of TB patients and individuals with latent TB infection, play an important role in reducing the incidence of active TB.

Objective: This study aims to review pharmacological therapies used for tuberculosis prophylaxis based on available scientific evidence.

Method: This study is a literature review conducted by searching national and international journal articles through the Google Scholar and PubMed databases. The search was performed using keywords related to tuberculosis, prophylaxis, isoniazid, and rifampentine. Articles published within the last ten years were included and selected based on the relevance of their titles, abstracts, and full texts to the study objectives. The selected articles were systematically analyzed through data collection, content evaluation, and synthesis of research findings.

Results: The review indicates that isoniazid and rifampentine are effective agents for tuberculosis prophylactic therapy. A three-month combination regimen of isoniazid and rifampentine demonstrates comparable effectiveness to nine months of isoniazid monotherapy, with higher treatment adherence and a lower risk of adverse effects, particularly hepatotoxicity.

Conclusion: Tuberculosis prophylactic therapy using a combination of isoniazid and rifampentine is effective in preventing the progression to active TB and is more strongly recommended than isoniazid monotherapy.

Abstrak

Pendahuluan: Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan masyarakat utama di dunia, khususnya di negara berkembang, termasuk Indonesia. Upaya pencegahan melalui terapi farmakologi profilaksis pada individu berisiko, seperti kontak serumah pasien TB dan penderita infeksi TB laten, berperan penting dalam menekan angka kejadian TB aktif.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk meninjau terapi farmakologi yang digunakan sebagai profilaksis tuberkulosis berdasarkan bukti ilmiah yang tersedia.

Metode: Penelitian ini merupakan literature review dengan penelusuran artikel dari jurnal nasional dan internasional melalui database Google Scholar dan PubMed. Penelusuran dilakukan menggunakan kata kunci terkait tuberkulosis, profilaksis, isoniazid, dan rifampentin. Artikel dibatasi pada publikasi sepuluh tahun terakhir dan diseleksi berdasarkan kesesuaian judul, abstrak, serta isi artikel dengan tujuan penelitian. Artikel terpilih dianalisis secara sistematis melalui tahap pengumpulan data, evaluasi isi, dan sintesis hasil penelitian.

Hasil: Hasil kajian menunjukkan bahwa isoniazid dan rifampentin merupakan obat yang efektif sebagai terapi profilaksis tuberkulosis. Regimen kombinasi isoniazid dan rifampentin selama tiga bulan menunjukkan efektivitas yang sebanding dengan terapi isoniazid tunggal selama sembilan bulan, dengan tingkat kepatuhan yang lebih tinggi dan risiko efek samping, khususnya hepatotoksitas, yang lebih rendah.

Kesimpulan: Terapi profilaksis tuberkulosis menggunakan kombinasi isoniazid dan rifampentin efektif dalam mencegah perkembangan TB aktif serta lebih direkomendasikan dibandingkan terapi tunggal isoniazid.

Kata Kunci: *mycobacterium tuberculosis*, isoniazid, prophylaxis, rifampisin, tuberkulosis.

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang menjadi penyebab utama kesakitan dan salah satu penyebab kematian di dunia. TB disebabkan oleh bakteri basil *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis merupakan masalah kesehatan masyarakat yang menjadi tantangan global (Zulfian et al., 2020). Penyebaran penyakit ini ketika orang sakit TB mengeluarkan bakteri di udara, contohnya ketika batuk. Penyakit TB biasanya mengenai paru-paru atau disebut dengan *pulmonary TB*. Namun, dapat juga mengenai bagian tubuh lain atau disebut *extrapulmonary TB* (Meliasari, 2021). Gejala utama penyakit ini yaitu batuk selama 2 minggu atau lebih, batuk disertai dengan gejala tambahan seperti dahak, dahak bercampur darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat pada malam hari tanpa kegiatan fisik, demam lebih dari 1 bulan (Fitri et al., 2018).

Tuberkulosis masuk dalam jajaran 10 penyebab kematian dan berada pada posisi puncak untuk agen infeksi tunggal. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan pada 2020 terdapat 9,9 juta kasus TB yang setara 127 kasus dalam 100.000 populasi (Mustika Alamanda et al., 2023). Diperkirakan 95% kasus dan 98% kematian akibat TB di dunia, terjadi di negara berkembang (Alif et al., 2023). 2 per 3 kasus baru TB berada pada delapan negara High burden countries yaitu India (27%), Cina (9%), Indonesia (8%), Filipina (6%), Pakistan (5%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%) dan Afrika Selatan (3%). Indonesia menduduki Peringkat 3 dunia angka kasus TB paru dengan persentase jumlah kasus 8%. Prevalensi tuberkulosis Indonesia pada 2018

sebesar 0,4%. Prevalensi tertinggi pada tiga provinsi yakni papua (0,77%), banten (0,76%) dan jawa barat (0,63%) (Abbas, 2022). Indonesia memiliki insiden tuberkulosis pada 2017, sebanyak 420.994 kasus pada laki-laki 1,4 kali $\geq$ perempuan (Bellytra et al., 2021). Berdasarkan data WHO, kasus tuberkulosis Indonesia pada 2017 terdapat 100.000 kematian per tahun (Armawan & Nur, 2022). Faktor yang mempengaruhi angka kasus TB di indonesia tinggi diantaranya faktor kependudukan, faktor lingkungan, dan faktor perilaku (Siregar et al., 2023).

Tahap Patofisiologi tuberkulosis Aerolisasi menjadi awal dan akhir dari siklus tuberkulosis. Aerosolisasi berasal dari penderita TB aktif yang (batuk, bersin, bersiul, berdahak, dan meludah). *M.tuberculosis* dapat bertahan di udara, dan terhirup oleh individu lain melalui droplet yang kemudian masuk ke kantong alveoli. Bakteri yang telah terhirup bertahan di lobus alveolus. Sistem imun tubuh akan merespon dengan reaksi inflamasi. Reaksi sel fagosit dan limfosit akan menimbulkan penumpukan eksudat di dalam jaringan alveoli sehingga dapat terjadi bronchopneumonia. Infeksi awal ini pada umumnya timbul dalam waktu dua sampai sepuluh minggu setelah paparan bakteri. Granuloma *Mycobacterium tuberculosis* dapat bertahan dalam waktu tahunan pada individu yang sehat dengan Laten tuberkulosis (LTBI). Granuloma akan menjadi nekrosis sehingga patogen tidak dapat dikontrol dan berproliferasi secara masif pada inti lesi. Pecahnya lesi, akan berakibat patogen memasuki aliran darah dan bisa menginfeksi organ lainnya. Keadaan laten TB berubah menjadi TB aktif dan pasien menjadi infeksius (Putri, 2023).

Metode

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan mengkaji artikel ilmiah dari jurnal nasional dan internasional yang relevan dengan topik penelitian. Penelusuran literatur dilakukan melalui beberapa database ilmiah, yaitu Google Scholar dan PubMed, menggunakan kata kunci yang sesuai dengan fokus penelitian. Artikel yang diperoleh kemudian diseleksi

berdasarkan kesesuaian judul, abstrak, dan isi artikel, serta tahun publikasi.

Artikel yang telah terpilih dianalisis secara sistematis melalui tahap pengumpulan data, penilaian isi artikel, dan peringkasan hasil penelitian. Informasi penting dari setiap artikel dibandingkan dan disintesis untuk memperoleh gambaran umum, temuan utama, serta kesimpulan yang sesuai dengan tujuan penelitian.

Pembahasan

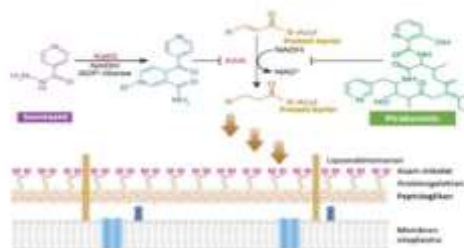
Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTb). Penularan dari penyakit ini dapat dicegah dengan menggunakan terapi pencegahan Tuberkulosis. Terapi pencegahan atau profilaksis yang dimaksud ialah apabila seorang pasien didiagnosa TBC, maka orang yang telah kontak dengan pasien harus diberikan terapi farmakologi dengan obat anti-TB. Tujuan dari terapi pencegahan ini ialah untuk mencegah resiko orang lain yang beresiko terinfeksi TB (Kemenkes RI, 2020). Adapun beberapa terapi farmakologi yang umum digunakan sebagai profilaksis yakni Rifapentin dan Isoniazid (INH).

Sebagai golongan antimikroba, rifamycin merupakan landasan pengobatan anti tuberkulosis karena kemampuannya mensterilkan lesi dan memberikan penyembuhan yang tahan lama. Rifapentin merupakan turunan siklopentil dari rifampisin, rifamycin yang paling banyak digunakan di seluruh dunia. Rifapentine memiliki aktivitas melawan *Mycobacterium tuberculosis* (Dorman et al., 2021). Rifapentine merupakan turunan rifamycin dengan waktu paruh lebih lama dan potensi meningkat dibandingkan dengan rifampisin. Regimen kombinasi isoniazid-rifapentine tidak kalah dengan isoniazid dalam mencegah penyakit TBC. Risiko hepatotoksitas lebih rendah pada kelompok kombinasi isoniazid-rifapentine dibandingkan dengan isoniazid. Tingkat penyelesaian pengobatan lebih tinggi dengan kombinasi isoniazid-rifapentine dibandingkan dengan isoniazid. Rifapentine adalah penginduksi CYP3A yang kuat (kira-kira 85% lebih kuat dari rifampisin). Rifapentine dan rifampisin memiliki interaksi obat dan profil toksisitas yang serupa (Huaman & Sterling, 2019). Isoniazid dan rifapentine dapat menyebabkan peningkatan transaminase hati. Pasien harus dipantau tanda dan gejalanya dan disarankan untuk menghentikan pengobatan dan menghubungi penyedia layanan kesehatan jika terjadi mual,

muntah, anoreksia, sakit perut, atau penyakit kuning. Rifapentine dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas. Rifapentine dapat menyebabkan perubahan warna oranye kemerahan pada cairan dan/atau jaringan tubuh (misalnya air mata, keringat, air liur, urin, gigi, lidah, dll.). Rifapentine adalah penginduksi enzim oksidatif sitokrom P-450 serta sistem transpor P-glikoprotein. Akibatnya, penggunaan penggunaan rifapentine secara bersamaan dengan obat lain dimetabolisme melalui mekanisme ini dapat menyebabkan penurunan konsentrasi plasma yang signifikan dan hilangnya efek terapeutik dari obat yang diberikan secara bersamaan bersamaan (Ontario Agency for Health Protection and Promotion, 2018). Karena potensi interaksi obat belum diteliti secara komprehensif, rifapentine dikontraindikasikan dengan penggunaan sebagian besar obat antiretroviral kecuali efavirenz dan raltegravir (Borisov et al., 2019).

Isoniazid merupakan obat pertama pada tahun 1952 yang digunakan sebagai terapi farmakologi Tuberkulosis (TB) (Erwin et al., 2019). Sejak tahun 1998, *World Health Organization* (WHO) sudah merekomendasikan INH sebagai terapi profilaksis untuk pencegahan infeksi TB (WHO, 2020). INH merupakan obat yang bersifat bakterisid terhadap bakteri intraseluler dan ekstraseluler sehingga obat ini digunakan sebagai terapi profilaksis TB.

Isoniazid merupakan *prodrug* yang akan diaktivasi oleh enzim katalase bakterial yang bekerja dengan menghambat sintesis asam mikolat *Mycobacterium tuberculosis*



(MTb), dimana ini merupakan komponen penting pada dinding sel MTb yang menentukan kesintasan bakteri. INH juga mampu mengganggu sintesis dan metabolisme DNA, lipid, karbohidrat, nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) (Banjuradja & Singh, 2020; Vilchèze & Jacobs, 2019).

Gambar 1. Mekanisme Kerja Isoniazid terhadap MTb

Mycobacterium tuberculosis yang sudah masuk ke dalam alveolus akan mengalami fagositosis sehingga akan terjadi respon imun yang akan membentuk granuloma. Granuloma merupakan struktur yang tersusun dari makrofag, limfosit, sel dendrit dan neutrofil yang berfungsi sebagai pelindung dari *M. tuberculosis* yang akan menghambat seluruh proses replikasi (Bustamam & Setiawan, 2021).

Metabolisme utama dari isoniazid terjadi di hati melalui peran sistem enzim N-asetiltransferase (NAT), dimana dapat memindahkan gugus asetil dari asetil CoA ke gugus nitrogen dari substrat arylamin dan mampu mengubah isoniazid menjadi asetil. Isoniazid yang selanjutnya akan mengalami hidrolasi membentuk asam isonikotinat dan monoasetil hidrazin. Asam isonikotinat kemudian dikonjugasi oleh glisin dan diekskresikan keluar tubuh. Sedangkan monoasetil-hidrazin akan melewati salah satu dari 3 jalur metabolisme membentuk baik diasetil - hidrazin, hidrazon, ataupun produk teroksidasi. Dua senyawa pertama mampu diekskresikan keluar, namun produk teroksidasi bersifat reaktif elektrofilik, dimana dapat berikatan secara kovalen dengan hepatosit. Selanjutnya terbentuk makromolekul antigenik yang menstimulasi respon imun yang akan merusak kompleks metabolit-protein. Proses ini kemungkinan merupakan salah satu mekanisme hepatotoksitas yang terjadi akibat pengobatan dengan isoniazid (Ardiani & Azmi, 2021).

Dosis dewasa harian yaitu Isoniazid dosis tunggal, 5 mg/kgBB/hari, maksimal 300 mg/hari (Kemenkes RI, 2020). Dosis untuk terapi menggunakan INH selama 3 bulan yakni 900 mg, 1 kali seminggu dan dosis untuk terapi selama 9 bulan yakni 300 mg per hari untuk terapi tunggal (Huaman & Sterling, 2019).

Dosis: INH dapat diberikan sebagai terapi profilaksis TB pada anak-anak maupun dewasa. Pada anak-anak, dosis terapi profilaksis isoniazid yang diberikan yakni 10 mg/kgBB/hari selama 6 bulan (Kemenkes RI, 2020).

Isoniazid merupakan obat yang baik digunakan dalam terapi profilaksis maupun terapi infeksi tuberkulosis. Namun, tidak sedikit juga efek samping yang timbul setelah penggunaan INH jangka panjang. INH apabila dikonsumsi jangka panjang dan telah mencapai fase *steady state* di dalam tubuh akan menimbulkan reaksi hepatotoksik karena respon terapi INH yang berkesinambungan dengan konsentrasi obat di dalam darah (Shah et al., 2019). Isoniazid juga dapat menyebabkan defisiensi piridoksin sehingga dapat menyebabkan gangguan neuropati. Hal tersebut terjadi karena INH bersaing dengan piridoksin yang akan berperan sebagai kofaktor dalam proses sintesis neurotransmitter (Carvalho et al., 2018) Menurut Sharawat dan Dawman (2021) penggunaan INH dapat menyebabkan gangguan psikis yang disebabkan oleh INH yang bersifat sebagai *Monoamine Oxidase Inhibitors* (MAOIs) yang dapat menyebabkan terjadinya defisiensi serotonin dan katekolamin. Hal ini berkesinambungan dengan peran INH sebagai kofaktor dalam proses sintesis neurotransmitter sehingga dapat menimbulkan efek kejang dan kejang (Sharawat & Dawman, 2021).

Terapi pada profilaksis TB dapat dilakukan dengan terapi isoniazid selama 9 bulan sebagai terapi lini pertama. Namun, efek hepatotoksitas terkait isoniazid dan durasi

terapi yang lama merupakan hambatan dalam penerimaan dan penyelesaian pengobatan (Ontario Agency for Health Protection and Promotion, 2018). Oleh karena itu, dapat digunakan terapi kombinasi antara isoniazid 900 mg dan rifapentine 900 mg selama 3 bulan. Risiko hepatotoksitas lebih rendah pada kelompok kombinasi isoniazid-rifapentin dibandingkan dengan isoniazid dan tingkat penyelesaian pengobatan lebih tinggi dengan kombinasi isoniazid-rifapentin dibandingkan dengan isoniazid (Huaman & Sterling, 2019). Oleh karena itu, terapi profilaksis TB lebih direkomendasikan menggunakan terapi kombinasi yakni isoniazid-rifapentin dibandingkan dengan terapi tunggal.

Kesimpulan

Terapi farmakologi yang umum digunakan untuk profilaksis yaitu Rifampisin dan Isoniazid (INH). Rifamycin termasuk antimikroba sebagai landasan pengobatan antituberculosis karena kemampuannya mensterilkan lesi dan memberikan penyembuhan yang tahan lama. Isoniazid obat yang bersifat bakterisid terhadap bakteri intraseluler dan ekstraseluler sehingga obat ini digunakan sebagai terapi profilaksis TB. Terapi profilaksis TB lebih direkomendasikan menggunakan terapi kombinasi yakni isoniazid-rifapentin karena risiko hepatotoksitas lebih rendah.

Referensi

- Abbas, A. (2022). Epidemiologi Kejadian Tuberculosis-Diabetes Mellitus (TB-DM) di Kota Kediri. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*, 11(03), 279–286.
<https://doi.org/10.33221/jikm.v11i03.1439>
- Alif, R., Bagaskara, A., & Peristiowati, Y. (2023). Kajian Deskriptif Epidemiologi kejadian Tuberculosis di Puskesmas Mojo Dinas Kesehatan Kabupaten Kediri. *Journal of Community Engagement in Health*, 6(1), 99–105.
<https://doi.org/10.30994/jceh.v6i1.470>
- Ardiani, T., & Azmi, R. N. (2021). Identifikasi Kejadian Hepatotoksik pada Pasien Tuberculosis dengan Penggunaan Obat Anti Tuberculosis di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahranie. *Borneo Student Research*, 3(1), 978–985.
- Armawan, L. V. A., & Nur, J. (2022). Studi Epidemiologi Kejadian Tuberculosis di Kecamatan Babelan Kota. *Klinikal Sains: Jurnal Analisis Kesehatan*, 10(2), 86–91.
https://doi.org/10.36341/klinikal_sains.v10i2.2666
- Banjuradja, I., & Singh, G. (2020). Mekanisme Hepatotoksitas dan Tatalaksana Tuberculosis pada Gangguan Hati. *Indonesia Journal Chest*, 7(2), 55–64.
- Bellytra, T., Lawalata, I. V., & Mantayborbir, N. B. (2021). Gambaran Epidemiologi Deskriptif Tuberculosis di Wilayah Kerja Puskesmas Dobo Tahun 2016-2019. *Jurnal Penelitian Kesehatan Suara Forikes*, 12(3), 354–360.
- Borisov, A. S., Morris, S. B., Njie, G. J., Winston, C. A., Burton, D., Goldberg, S., Woodruff, R. Y., Allen, L., LoBue, P., & Vernon, A. (2019). Update of the recommendations for the use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to latent mycobacterium tuberculosis infection. *Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 13(1), e45–e48.
<https://doi.org/10.5578/ced.67831>
- Bustamam, N., & Setiawan, I. (2021). Efek Proteksi Profilaksis Isoniazid terhadap Infeksi Tuberculosis pada Pasien HIV di Rumah Sakit Pengayoman Cipinang. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 10(2), 100.
<https://doi.org/10.15416/ijcp.2021.10.2.100>
- Carvalho, E., Rossoni, A., Tahan, T.,

- Rossoni, M., & Rodrigues, C. (2018). Treatment Regimens For Tuberculosis In Children And Related Adverse Effects. *Residência Pediátrica*, 8(1), 20–26. <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2018.v8n1-03>
- Dorman, S. E., Nahid, P., Kurbatova, E. V., Phillips, P. P. J., Bryant, K., Dooley, K. E., Goldberg, S. V, Phan, H. T. T., Hakim, J., Johnson, J. L., Lourens, M., Martinson, N. A., Muzanyi, G., Narunsky, K., Nerette, S., Nguyen, N. V, Pham, T. H., Pierre, S., Purfield, A. E., ... Corps, C. (2021). *Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis*. 384(18), 1705–1718. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033400>. Four-Month
- Erwin, E. R., Addison, A. P., John, S. F., Olaleye, O. A., & Rosell, R. C. (2019). Pharmacokinetics of isoniazid: The good, the bad, and the alternatives. *Tuberculosis*, 116(November 2018), S66–S70. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.04.012>
- Fitri, L. D., Marlindawani, J., & Purba, A. (2018). Kepatuhan Minum Obat pada Pasien Tuberculosis Paru. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*, 7(01), 33–42. <https://doi.org/10.33221/jikm.v7i01.50>
- Harries, A. D., Kumar, A. M. V., Satyanarayana, S., Thekkur, P., Lin, Y., Dlodlo, R. A., Khogali, M., & Zachariah, R. (2020). The growing importance of tuberculosis preventive therapy and how research and innovation can enhance its implementation on the ground. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 5(2), 1–16. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5020061>
- Huaman, M. A., & Sterling, T. R. (2019). Treatment of Latent Tuberculosis Infection—An Update. *Clinics in Chest Medicine*, 40(4), 839–848. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.07.008>
- Kemenkes RI. (2020a). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata laksana Tuberculosis*.
- Kemenkes RI. (2020b). *Petunjuk Teknis Penanganan Infeksi TB laten*. https://tbindonesia.or.id/wp-content/uploads/2021/01/Isi-Juknis-ILTB-FINAL-ok_published.pdf
- Meliasari. (2021). Terapi Tuberculosis. *Jurnal Medika Utama*, 03(01), 1571–1575.
- Mustika Alamanda, D., Maulidya Sari, S., & Arsyad, M. (2023). Gambaran Epidemiologis Tuberculosis Paru Periode 2020-2021 di Puskesmas Kecamatan Cempaka Putih dan Tinjauannya Menurut Pandangan Islam. *Jurnal Indonesia Sosial Sains*, 4(02), 113–120. <https://doi.org/10.36418/jiss.v4i02.773>
- Ontario Agency for Health Protection and Promotion. (2018). *Use of rifapentine and isoniazid combination therapy for the treatment of latent tuberculosis infection in Ontario. October*. <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/R/2018/rifapentin-e-isoniazid-combination-latent-tuberculosis-ontario.pdf>
- Putri, W. R. (2023). Peranan Sistem Imunitas Melawan Infeksi Tuberculosis Paru-Paru. *Meditory*, 11(1), 4469199. <http://ejournal.poltekkes-denpasar.ac.id/index.php/M>
- Shah, I., Jadhao, N., Mali, N., Deshpande, S., Gogtay, N., & Thatte, U. (2019). Pharmacokinetics of isoniazid in Indian children with tuberculosis on daily treatment. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 23(1), 52–57. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0463>
- Sharawat, I. K., & Dawman, L. (2021). Toddler with Intermittent Abnormal Behavior: Is It Isoniazid-Induced Psychosis? *Pediatric Emergency Care*, 37(1), E60–E61. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001555>

- Siregar, P. A., Farashati, J. I., Syafira, A. C., & Febrina, D. (2023). Konsep Epidemiologi Terjadinya Penyakit Tuberkulosis. *Zahra : Journal of Health and Medical Researches*, 3(3), 462–470.
- Vilchèze, C., & Jacobs, W. R. (2019). The Isoniazid Paradigm of Killing, Resistance, and Persistence in *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Molecular Biology*, 431(18), 3450–3461.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.02.016>
- WHO. (2020). *Global Tuberculosis Report*.
<https://doi.org/10.1787/f494a701-en>
- Yulianti, T. R., Sabila, A. A., Farha, B. M., Renhoran, C. R., Putri, C. N., Aini, D. R. N., Hasnanisa, N., Ashari, P., Umari, Q. M., Hakiki, R. N., Hasana, W. P., Makful, M. R., & Pohan, T. F. (2022). Pencegahan dan Pengendalian Tuberkulosis di Jabar. *Jurnal Pengabdian Kesehatan Masyarakat*, 2(1), 68–81.
- Zulfian, Hasbie, N. F., Effendi, A., & Salim, N. A. F. (2020). Korelasi Jumlah CD4 Pasien Yang Diberi Isoniazid Dengan Ko-infeksi TB Pada Pasien HIV/AIDS. *ARTERI : Jurnal Ilmu Kesehatan*, 1(4), 284–290.
<https://doi.org/10.37148/arteri.v1i4.8>