

REVIEW: EFEK SAMPING OBAT ANTITUBERKULOSIS ORAL LINI PERTAMA PADA ANAK

Shintani Ayunda Khairunnisa^{1*}, Irma Melyani Puspitasari²

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

shintaniayunda@gmail.com

diserahkan 26/03/2023, diterima 29/05/2023

ABSTRAK

World Health Organization (WHO) melaporkan tingginya tingkat kematian pada anak (<15 tahun) akibat tuberkulosis pada tahun 2021. Tingginya kasus disebutkan karena akses yang buruk terhadap diagnosis dan pengobatan. Pengobatan tuberkulosis memerlukan penggunaan obat antituberkulosis (OAT) dalam jangka panjang, namun pembahasan tentang efek samping OAT tersebut terhadap anak jarang dibahas. Penulisan artikel *review* ini bertujuan untuk mengetahui efek samping OAT lini pertama pada anak untuk mencegah risiko efek samping serius hingga kematian pada anak akibat penggunaan OAT lini pertama. Artikel *review* ini disusun dari artikel atau laporan kasus terkait efek samping OAT lini pertama pada anak yang telah terbit pada situs *ScienceDirect*, *PubMed-NCBI*, dan *Google Scholar*. Berdasarkan artikel yang ditinjau, didapatkan bahwa efek samping serius OAT lini pertama pada anak jarang terjadi, dengan efek samping yang paling banyak dilaporkan adalah hepatotoksitas. Walaupun kejadian efek samping pada anak jarang dilaporkan, tenaga kesehatan tetap harus waspada terhadap kemungkinan tersebut melalui *follow up* rutin pasien.

Kata kunci: Obat antituberkulosis, efek samping, anak.

ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) reported a high morbidity rate in children (<15 years) from tuberculosis in 2021. The high number of cases is due to poor access to diagnosis and treatment. Treatment of tuberculosis requires the use of anti-tuberculosis drugs (ATBD) in the long term, but discussions about the adverse effects of these ATBD on children are rarely discussed. This review article aims to determine the adverse effects of first-line ATBD in children to prevent the risk of serious adverse effects to death due to the use of first-line ATBD. This review article is compiled from articles or case reports regarding the adverse effects of first-line ATBD in children that have been published on the *ScienceDirect*, *PubMed-NCBI*, and *Google Scholar* websites. Based on the reviewed articles, it was found that severe adverse effects of first-line anti-tuberculosis drugs in children were rare, with the most reported adverse effect being hepatotoxicity. Although the incidence of adverse effects in children is rarely reported, health workers must still be aware of this possibility through routine follow-ups of patients.

Keywords: Antituberculosis drugs, adverse effect, child.

PENDAHULUAN

World Health Organization (2022) melaporkan terdapat 10,6 juta populasi dunia yang mengidap penyakit tuberkulosis (TB) pada tahun 2021, dengan populasi anak (<15 tahun) sebesar 11%. Jumlah populasi yang meninggal akibat TB-non HIV pada anak adalah 14%, sedangkan akibat TB-HIV sebesar 11%. Jumlah kasus kematian yang lebih tinggi dibandingkan perkiraan total kasus TB pada anak menunjukkan akses yang buruk terhadap diagnosis dan pengobatan.

Anak umumnya dapat mentoleransi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dengan baik bila diberikan pada dosis yang dianjurkan. Namun, risiko efek samping akan meningkat pada pasien anak yang mengalami malnutrisi atau terinfeksi HIV. Anak di bawah 5 tahun juga memiliki risiko prognosis penyakit menjadi TB berat, seperti TB meningitis dibandingkan dengan anak yang lebih dewasa (5 – 14 tahun) (Kautsar dan Intani, 2016).

Pasien TB memerlukan pengobatan dengan OAT dalam jangka panjang, namun pembahasan tentang efek samping OAT tersebut terhadap anak jarang dibahas. 3-10% populasi anak dalam pengobatan TB dilaporkan mengalami hepatotoksisitas, yang merupakan efek samping paling sering terjadi pada anak (Şişmanlar et al., 2015). Reaksi efek samping serius yang disebabkan OAT dapat menyebabkan rawat inap yang lebih lama, peningkatan resistensi obat dan prognosis yang buruk (Li et al., 2017).

METODE

Penyusunan artikel review dilakukan dengan melakukan penelusuran artikel dan jurnal yang berkaitan dengan efek samping OAT lini pertama pada anak, termasuk dalam bentuk laporan kasus. Situs yang digunakan dalam pencarian jurnal dan artikel meliputi *PubMed-*

NCBI, *ScienceDirect*, dan *Google Scholar* dengan menggunakan kata kunci “*Isoniazid adverse effect child*”, “*Rifamycin adverse effect child*”, “*Pyrazinamide adverse effect child*”, dan “*Ethambutol adverse effect child*”.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Regimen Terapi Tuberkulosis untuk Anak

Salah satu tujuan terapi TB pada anak adalah mencapai seluruh keberhasilan pengobatan dengan toksisitas seminimal mungkin. Pengobatan TB pada anak penting dimulai sejak awal karena kemungkinan penyebaran penyakit yang lebih cepat, gejala yang parah, dan kematian. Dengan tatalaksana terkini untuk pasien TB anak berdasarkan WHO (2014) dan Kemenkes RI (2016) sebanding dengan orang dewasa, yakni dengan pemberian paduan isoniazid, rifampisin, dan pirazinamid untuk 2 bulan pertama (fase intensif, kemudian dilanjutkan dengan rifampisin dan isoniazid selama 4 bulan (fase lanjutan). Khusus untuk pasien anak dengan hasil pengujian BTA (Bakteri Tahan Asam) positif, TB berat, dan TB tipe dewasa, maka akan diberikan tambahan OAT berupa etambutol. Paduan OAT untuk tiap kategori diagnostik TB dan lama pengobatan pada anak disebutkan pada Tabel 1.

Dalam mempermudah pengobatan dengan tujuan meningkatkan keteraturan minum obat, OAT disediakan dalam bentuk Kombinasi Dosis Tetap (KDT). KDT berisikan beberapa OAT yang dikemas dalam satu tablet sehingga pasien akan meminum lebih sedikit tablet (1-2 tablet) dibandingkan dengan OAT tunggal, tetapi efektivitas pengobatan tetap terjaga (Kautsar & Intani, 2016). Dosis OAT KDT pada TB anak sesuai dengan berat badan disebutkan pada Tabel 2.

Tabel 1. Paduan OAT sesuai kategori diagnostik TB pada anak (Kemenkes RI, 2016)

Kategori Diagnostik	Fase Intensif	Fase Lanjutan
TB Paru BTA (-) / TB Klinis		
TB Kelenjar	2HRZ	4HR
Efusi Pleura TB		
TB Paru BTA (+) / terkonfirmasi bakteriologis		
TB Paru dengan Kerusakan Luas	2HRZE	4HR
TB Ekstraparu (Selain TB Meningitis dan TB Tulang/Sendi)		
TB Tulang/Sendi		
TB Milier	2HRZE	10 HR
TB Meningitis		

Keterangan : H = Isoniazid, R = Rifampisin, Z = Pirazinamid, E = Etambutol

Tabel 2. Dosis OAT KDT pada TB anak (Kemenkes RI, 2016)

Berat Badan (kg)	Fase Intensif RHZ (75/50/150)	Fase Lanjutan RH (7550)
5 - 7	1 tablet	1 tablet
8 - 11	2 tablet	2 tablet
12 - 16	3 tablet	3 tablet
17 - 22	4 tablet	4 tablet
23 - 30	5 tablet	5 tablet
>30	OAT Dewasa	

Keterangan : R = Rifampisin, H = Isoniazid, Z = Pirazinamid

Efek Samping Isoniazid

Dalam pengobatan TB, isoniazid bersifat bakteriostatik terhadap *Mycobacterium* yang tumbuh lambat dan bakterisidal terhadap *Mycobacterium* yang tumbuh cepat. Isoniazid bekerja dengan menghambat senyawa yang berguna dalam sintesis dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), yakni asam mikolat. Gangguan sintesis asam mikolat ini akan menyebabkan kematian Mtb (Unissa et al., 2016).

Rekomendasi dosis isoniazid untuk TB anak oleh WHO (2010) adalah 10 mg/kg (rentang 10-15 mg/kg), dengan maksimum dosis 300 mg/hari. Kadar isoniazid di darah bergantung pada kadar asetilasi yang ditentukan oleh genotip N-asetiltransferase 2. Pasien anak tergolong asetilator cepat, di mana efek samping dari isoniazid umumnya ditemukan pada pasien asetilator lambat (Carvalho et al., 2018).

Pada saat isoniazid mencapai kadar farmakokinetik kondisi tunak (*steady state*) dalam tubuh, terdapat resiko hepatotoksisitas khususnya pada pasien anak karena respon terapi isoniazid yang berhubungan dengan konsentrasi puncak obat di dalam darah (Shah et al., 2019). Karena hal ini, efek samping yang paling banyak dilaporkan terkait penggunaan isoniazid pada pasien anak adalah hepatotoksisitas.

Karakteristik klinis hepatotoksisitas akibat isoniazid di pasien anak masih belum diketahui. Berdasarkan penelitian dari Chang et al. (2014), frekuensi hepatotoksisitas akibat isoniazid tidak signifikan pada gender, umur, atau ras yang berbeda. Dengan hasil penelitian menunjukkan peningkatan ALT dan AST pada seluruh pasien anak yang mendapatkan terapi isoniazid, dengan waktu rata-rata efek samping terjadi yakni pada hari ke-69. Namun pada beberapa pasien anak,

hepatotoksitas baru terjadi pada bulan ke-6 dihitung sejak awal terapi. Hal ini menunjukkan pentingnya *monitoring* gejala dan kadar serum transaminase selama terapi untuk mendeteksi *Drug Induced Liver Injury* (DILI).

Hepatoksitas juga dilaporkan oleh Science et al. (2013) pada pasien anak berumur 5 tahun dengan gejala klinis berupa penyakit kuning (jaundis), muntah, dan nyeri abdomen. Hepatotoksitas yang menyebabkan gagal hati akut pada pasien ini terjadi di bulan ke-5 setelah terapi isoniazid.

Efek samping lanjutan dari hepatotoksitas akibat isoniazid dilaporkan di penelitian Qu et al. (2015) tentang *hyperpyrexia* pada salah satu pasien anak. Kasus *hyperpyrexia* merupakan kasus yang jarang terjadi sebagai efek samping dari isoniazid. Pada kasus ini, *hyperpyrexia* ditandai dengan kenaikan suhu tubuh di atas 40°C.

Penggunaan isoniazid juga diasosiasikan dengan gangguan psikiatri diduga disebabkan oleh sifat isoniazid sebagai *Monoamine Oxidase Inhibitors* (MAOIs), yang menyebabkan penurunan serotonin dan katekolamin. Dugaan lainnya yaitu isoniazid menyebabkan defisiensi piridoksal fosfat yang merupakan koenzim penting dalam metabolisme neurotransmitter. Kedua mekanisme ini sama dapat menyebabkan penurunan neurokimia yang dapat menyebabkan psikosis dan kejang. Gangguan psikiatri yang paling umum dilaporkan adalah gangguan psikosis, dengan laporan pada pasien anak berumur 3 tahun (Sharawat dan Dawman, 2021) dan pada pasien anak berumur 11 tahun dengan disertai gejala *schizophrenia* dan *obsessive compulsive disorder* (OCD) (Baytunca et al., 2015). Kedua pasien anak ini mengalami gejala perubahan perilaku yang mengarah ke psikosis setelah terapi isoniazid selama 2 minggu.

Defisiensi piridoksin akibat isoniazid

juga dapat menyebabkan gangguan neuropati. Gangguan ini dapat terjadi karena isoniazid akan berkompetisi dengan piridoksin sebagai kofaktor dalam sintesis neurotransmitter (Carvalho et al., 2018). Kasus ini dilaporkan oleh Shetty dan Shah (2019) pada pasien anak berumur 12 tahun yang merasakan kesemutan dan mati rasa pada tungkai bawah setelah mengonsumsi isoniazid selama 2 minggu. Risiko gangguan neuropati akibat isoniazid juga meningkat akibat kondisi malnutrisi dari pasien anak ini.

Efek Samping Rifampisin

Rifampicin bekerja secara bakterisida pada Mtb dan memiliki aktivitas sterilisasi terbaik diantara OAT lainnya (Carvalho et al., 2018). Kemampuan untuk sterilisasi luka dan mencegah kekambuhan TB inilah yang membuat rifampisin menjadi komponen penting dalam regimen TB jangka pendek (Garcia-Prats et al., 2021).

Sebagai anti-TB, rifampisin bekerja dengan cara berikatan dengan subunit β dari RNA polimerase DNA-dependen sehingga menghambat proses transkripsi (Koch et al., 2014). Dosis rifampisin untuk terapi TB pada anak yang direkomendasikan oleh WHO (2010) adalah 15 mg/kg (rentang 10-20 mg/kg), dengan maksimum dosis 600 mg/hari. Hingga saat ini, dosis rifampisin yang direkomendasikan dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien anak. Efek samping dari rifampisin lebih banyak dilaporkan pada pasien dewasa, terutama pada pasien dengan dosis tinggi (Carvalho et al., 2018).

Efek samping rifampisin yang paling banyak dilaporkan pada pasien anak adalah gangguan gastrointestinal yang disebabkan oleh reaksi imunoalergi, umumnya akibat pemberian rifampisin dengan jeda. Efek samping ini dimediasi oleh antibodi IgM dan IgG yang berperan melawan sel yang mengekspresikan

antigen golongan darah I, sehingga menyebabkan kerusakan pada sel darah merah, trombosit dan epitel sel ginjal (Sadanshiv et al., 2018).

Manifestasi gangguan gastrointestinal pada anak yang dilaporkan oleh Garcia-Prats et al. (2021) berupa muntah, mual, dan sakit perut yang dialami oleh 13 pasien anak dari 62 pasien anak studi selama 14 hari pemberian rifampisin. Reaksi hipersensitivitas lainnya dapat berupa ruam pada kulit yang dilaporkan oleh Atkinson & Kitai (2014) terjadi pada pasien anak berumur 2 tahun yang mengalami angioderma pada wajah dan ruam gatal setelah 30 menit pemberian rifampisin dosis kelima.

Gangguan hematologis dan koagulasi juga sering diasosiasikan dengan penggunaan rifampisin, seperti koagulasi intravaskular diseminata, trombositopenia, dan trombositopenia purpura (Torres-Fernandez et al., 2020). Kasus trombositopenia pada anak dilaporkan menjadi efek samping terbesar yang dialami oleh pasien anak yang diberikan terapi rifampisin pada penelitian Arnold et al. (2015) sebanyak 2045 pasien anak (48% populasi studi), yang disusul oleh leukositosis sebagai efek samping terbesar kedua sebanyak 1567 pasien anak (37%). Laporan kasus dari Torres-Fernandez et al. (2020) berkaitan dengan gangguan koagulasi terjadi pada pasien anak umur 8 bulan dengan koagulopati berat dan anemia mikrositik ringan yang ditandai dengan manifestasi klinis berupa beberapa memar pada bagian kaki. Gangguan koagulopati ini diduga disebabkan defisiensi vitamin K yang disebabkan rifampisin.

Efek hepatotoksisitas dari rifampisin tidak sebesar isoniazid dan pirazinamid. Dengan tingkat hepatotoksisitas terkait rifampisin adalah 0% - 2% jika diberikan sebagai monoterapi dan 0,7%–1,2% jika diberikan dalam kombinasi dengan isoniazid (Cruz et al., 2013). Risiko

hepatotoksisitas pada pemberian kombinasi isoniazid-rifampisin diakibatkan rifampisin dapat meningkatkan toksisitas isoniazid melalui peningkatan pembentukan metabolit toksik hidrazin (Faiz et al., 2020). Terdapat satu laporan hepatotoksisitas oleh Li et al. (2017) yang dialami oleh satu pasien anak setelah 16 hari pemberian rifampisin dan satu laporan risiko disfungsi hati oleh Arnold et al. (2015) yang ditandai dengan peningkatan kadar AST pada 7 pasien anak (0.1% populasi studi), peningkatan kadar ALT pada 15 pasien anak (0.5% populasi studi), serta peningkatan kadar bilirubin terkonjugasi pada 743 anak (17% populasi studi).

Efek Samping Pirazinamid

Dibandingkan dengan OAT lainnya, mekanisme kerja pirazinamid adalah yang paling sedikit dipahami. Secara *in vitro* pada pH asam, pirazinamid hanya akan membunuh Mtb. Sedangkan secara *in vivo*, pirazinamid memiliki aktivitas sterilisasi tinggi terhadap bakteri yang tahan pada lingkungan asam yang bertumbuh selama peradangan. Aktivitas sterilisasi dari pirazinamid juga ditemukan sama efektifnya dengan penggunaan rifampisin, sehingga efek dari keduanya bersifat sinergis. Durasi pengobatan TB dapat berkurang dari 12 bulan menjadi 9 bulan bila rifampisin atau pirazinamid digunakan. Namun bila keduanya dikombinasikan akan semakin mengurangi durasi pengobatan menjadi hanya 6 bulan (Zhang et al., 2014).

Dosis yang direkomendasikan WHO (2010) untuk penggunaan pirazinamid pada pasien anak yang mengidap TB adalah 35 mg/kg (rentang 30-40 mg/kg). Pirazinamid digunakan hanya pada 2 bulan pertama (fase intensif) dari 6 bulan terapi karena efeknya yang tidak terlalu signifikan setelah melewati bulan ke-2. Hal ini mungkin diakibatkan peradangan yang menyebabkan

lingkungan asam di luka berkurang setelah 2 bulan (Zhang et al., 2014).

Pirazinamid dapat meningkatkan asam urat pada 90% pasien anak yang diberikan pirazinamid. Namun, peningkatan asam urat ini jarang diasosiasikan dengan nyeri sendi (artralgia) pada anak (Cruz et al., 2013). Peningkatan ini disebabkan metabolit terbesar dari pirazinamid, yakni asam *pyrazinoic* dapat menyebabkan hiperurisemia lewat inhibisi sekresi tubular ginjal. Pada penelitian Şişmanlar et al. (2015) didapatkan 12 dari 23 pasien anak yang mengalami hiperurisemia dengan mean waktu 2.1 ± 1.4 minggu. 8 dari 12 pasien anak tersebut mengalami hiperurisemia lebih dari sekali, dengan satu pasien sebanyak 6 kali dan dua pasien lainnya sebanyak 4 kali selama dua bulan awal terapi.

Pemberian pirazinamid diasosiasikan dengan demam (*drug fever*) yang diakibatkan pemberian pirazinamid tunggal atau kombinasi. Penelitian Li et al. (2017) pada 599 pasien anak tuberkulosis, dilaporkan terdapat 3 kasus demam pada pasien anak yang diduga diakibatkan kombinasi pirazinamid dengan etambutol, pirazinamid dengan streptomisin, dan pirazinamid tunggal.

Selain itu, penggunaan pirazinamid juga diasosiasikan dengan hepatotoksisitas akibat obat, dengan resiko toksisitas paling besar bila dibandingkan dengan terapi tuberkulosis lini pertama lainnya. Dalam tubuh, pirazinamid akan dimetabolisme menjadi asam *pyrazinoic* dan akan dioksidasi menjadi *5-Hydroxy-Pyrazinoic Acid* (5-OH-PA). Kedua metabolit reaktif inilah yang dianggap menyebabkan efek hepatotoksik (Faiz et al., 2020). Kasus hepatotoksisitas terkait pemberian pirazinamid dilaporkan oleh Li et al. (2017) pada 2 pasien anak setelah pemberian selama 6 hari dan 7 hari.

Jarang terjadi efek samping PZA pada

kulit. Namun manifestasi efek samping pada kulit yang paling sering terjadi adalah ruam, dengan estimasi sebesar 2%. Resiko ini akan meningkat dengan penggunaan bersama rifampisin (Cruz et al., 2013). Ruam kulit terjadi pada 1 pasien anak setelah pemberian pirazinamid dengan streptomisin selama 12 hari (Li et al., 2017) dan 1 pasien anak berumur 10 tahun setelah 10 hari pemberian pirazinamid (Barrosa Maia et al., 2014).

Efek Samping Etambutol

Etambutol bekerja secara bakteriostatik terhadap *Mycobacterium* dengan cara menghambat produksi arabinogalactan yang merupakan penyusun dinding sel dari Mtb. Etambutol bekerja sinergis dengan isoniazid pada jalur biosintesis asam mikolat melalui penekanan *inhA*. Namun hal ini juga dapat menyebabkan toleransi silang, yakni Mtb yang toleran terhadap isoniazid juga akan toleran terhadap etambutol (Goossens et al., 2020).

Rekomendasi dosis etambutol pada pasien anak dengan TB berdasarkan WHO (2010) sebesar 20 mg/kg (rentang 15-25 mg/kg). Berdasarkan studi literatur dari Ezer et al. (2013), disebutkan bahwa tidak terdapat hubungan yang konsisten antara toksisitas etambutol dengan lama pengobatan. Namun toksisitas etambutol berupa berkurangnya kemampuan melihat warna meningkat seiring dengan meningkatnya dosis. Gangguan penglihatan ini umum ditemukan pada dosis etambutol sebesar 45 mg/kg/hari. Dosis ini jauh lebih tinggi dari dosis yang direkomendasikan oleh WHO untuk pasien anak.

Efek samping terbesar yang umum dilaporkan terkait etambutol adalah gangguan penglihatan, dengan efek samping paling serius dapat berupa neuritis optik. Sifat dari neuritis optik adalah reversibel, tergantung dari dosis

etambutol yang diberikan. Namun dalam jangka panjang, neuritis optik ini dapat menyebabkan kebutaan permanen. Hal ini disebabkan etambutol yang mengganggu rantai respirasi mitokondria pada saraf optik (Levy et al., 2015).

Kasus penurunan fungsi penglihatan ini dilaporkan oleh Levy et al. (2015) pada 3 pasien anak dengan 1 pasien mengalami gangguan pada jalur *visual retro chiasmatic* setelah 4 minggu pemberian etambutol dan 2 pasien lainnya mengalami neuritis optik setelah masing-masing 7 dan 36 minggu pemberian etambutol. Gangguan penglihatan ini menghilang setelah pemberhentian pemberian etambutol.

Toksisitas optik lainnya berupa buta warna reversibel dilaporkan oleh Eyuboglu et al. (2019) pada pasien anak 14 tahun yang mengalami buta warna merah-hijau berat setelah 7 minggu pemberian etambutol. Penglihatan pasien kembali normal setelah 2 bulan pemberhentian pemberian etambutol.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelusuran diketahui bahwa efek samping serius OAT lini pertama pada anak jarang terjadi. Efek samping yang paling banyak dilaporkan adalah hepatotoksisitas terutama pada penggunaan isoniazid dan pirazinamid. Hepatotoksisitas jarang dilaporkan pada penggunaan rifampisin, namun banyak keluhan terkait mual dan muntah. Efek dari penggunaan etambutol lebih kepada gangguan penglihatan, seperti buta warna dan neuritis optik. Walaupun kejadian efek samping pada anak jarang dilaporkan, tenaga kesehatan tetap harus waspada terhadap kemungkinan efek samping tersebut. *Follow up* rutin terhadap perkembangan pasien dapat menurunkan tingkat mortalitas dan morbiditas secara signifikan, serta meningkatkan kepatuhan pasien untuk melanjutkan pengobatan

tuberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Arnold., C., Ericson, J., Kohman, J., Corey, K., Oh, M., Onabanjo, J., Hornik, C., Clark, R., Benjamin, D., Smith, P., Chu, V., and on behalf of The Best Pharmaceuticals for Children Act–Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. (2015). Rifampin Use and Safety in Hospitalized Infants. *American Journal of Perinatology*, 32(06), 565–570. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1543955>.
- Atkinson, A., dan Kitai, I. (2014). Rifampin Hypersensitivity in a 2-year-old Child With Successful Rapid Oral Desensitization. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 33(7). <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000295>.
- Barrosa, M.E., Reis, S.T., Neves, N., Félix, M., dan Chaves, L. C. (2014). P25 - Hypersensitivity/adverse Reactions to Antituberculosis Drugs – A Case Report. *Clinical and Translational Allergy*, 4(S1). <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-S1-P80>.
- Baytunca, M. B., Erermis, S., Bildik, T., dan Kayahan, B. (2015). Isoniazid-Induced Psychosis with Obsessive-Compulsive Symptoms (Schizo-Obsessive Disorder) in a Female Child. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 25(10), 819–820. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0065>.
- 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>.

- Chang, S.-H., Nahid, P., dan Eitzman, S. R. (2014). Hepatotoxicity in Children Receiving Isoniazid Therapy for Latent Tuberculosis Infection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 3(3), 221–227. <https://doi.org/10.1093/jpids/pit089>.
- Cruz, A. T., Ahmed, A., Mandalakas, A. M., dan Starke, J. R. (2013). Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2(3), 248–258. <https://doi.org/10.1093/jpids/pit030>.
- Eyuboglu, T. Ş., Durmus, S. Y., Karamert, S. S., Kaman, A., Teke, T., Oz, F. N., & Tanır, G. (2019). Reversible Color Blindness due to Ethambutol in a Pediatric Patient with Pulmonary Tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 54(PA1063). <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA1063>.
- Ezer, N., Benedetti, A., Darvish-Zargar, M., & Menzies, D. (2013). Incidence of ethambutol-related visual impairment during treatment of active tuberculosis [Review article]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 17(4), 447–455. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0766>.
- Faiz, S. N., Haque, M., dan Hoque, S. M. K. (2020). Antitubercular Drug-Induced Hepatotoxicity: A Comprehensive Review. *Journal of Army Medical College Chattogram*, 3(1), 33–37.
- Garcia-Prats, A. J., Svensson, E. M., Winckler, J., Draper, H. R., Fairlie, L., van der Laan, L. E., Masenya, M., Schaaf, H. S., Wiesner, L., Norman, J., Aarnoutse, R. E., Karlsson, M. O., Denti, P., dan Hesselning, A. C. (2021). Pharmacokinetics and Safety of High-dose Rifampicin in Children with TB: The Opti-Rif Trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(12), 3237–3246. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab336>.
- Goossens, S. N., Sampson, S. L., dan Van Rie, A. (2020). Mechanisms of Drug-Induced Tolerance in Mycobacterium tuberculosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(1), e00141-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00141-20>.
- Kautsar, A. P., dan Intani, T. A. (2016). Compliance and Effectiveness of Single Tuberculosis Drugs and Fixed Dose Combination (FDC) on Pediatric Patients in a Hospital in Bandung. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 5(3), 215–224. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2016.5.3.215>.
- Kemenkes RI. (2016). *Petunjuk Teknis Manajemen dan Tatalaksana TB Anak*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Koch, A., Mizrahi, V., & Warner, D. F. (2014). The Impact of Drug Resistance on Mycobacterium Tuberculosis Physiology: What Can We Learn from Rifampicin? *Emerging Microbes & Infections*, 3(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/emi.2014.17>.
- Levy, M., Rigaudière, F., de Lauzanne, A., Koehl, B., Melki, I., Lorrot, M., & Faye, A. (2015). Ethambutol-related Impaired Visual Function in Children Less than 5 Years of Age Treated for a Mycobacterial Infection: Diagnosis and Evolution. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 34(4), 346–350. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000589>.
- Li, Y., Zhu, Y., Zhong, Q., Zhang, X., Shu, M., & Wan, C. (2017). Serious Adverse Reactions From Anti-tuberculosis Drugs Among 599 Children Hospitalized for Tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(8), 720–725. <https://doi.org/10.1097/>

- INF.0000000000001532.
- Qu, C., Li, X., Zheng, Z., & Zhu, J. (2015). Successful diagnosis of hyperpyrexia Induced by Isoniazid in A Child with Suspected Extra-pulmonary Tuberculosis. *Int J Clin Exp Med*, 8(5), 8249–8253.
- Sadanshiv, M., George, A. A., Mishra, A. K., dan Kuriakose, C. K. (2018). Rifampicin-induced immune allergic reaction. *Tropical Doctor*, 48(2), 156–159. <https://doi.org/10.1177/0049475517724689>.
- Science, M., Ito, S., & Kitai, I. (2013). Isoniazid Toxicity in A 5-year-old boy. *Canadian Medical Association Journal*, 185(10), 894–896. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121732>.
- Shah, I., Jadhao, N., Mali, N., Deshpande, S., Gogtay, N., dan Thatte, U. (2019). Pharmacokinetics of Isoniazid in Indian Children with Tuberculosis on Daily Treatment. *The 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>.
- Shetty, N. S., & Shah, I. (2019). Isoniazid-Induced Neuropathy in A Pre-pubertal Child. *Paediatrics and International Child Health*, 39(3), 216–218. <https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1482996>.
- Şişmanlar, T., Aslan, A. T., dan Budakoğlu, I. (2015). Is Hyperuricemia Overlooked when Treating Pediatric Tuberculosis Patients with Pyrazinamide? *Journal of Tropical Pediatrics*, 61(5), 351–356. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmv042>.
- Torres-Fernandez, D., de Pazos Azpeitia, B., Gijon Mediavilla, M., Lopez-Roa, P., Epalza, C., Grasa, L., C. D., dan Blazquez-Gamero, D. (2020). Severe Rifampicin-induced Vitamin K Deficiency Coagulopathy in a Child. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(9), 833–834. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002728>.
- Unissa, A. N., Subbian, S., Hanna, L. E., dan Selvakumar, N. (2016). Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Infection, Genetics and Evolution*, 45, 474–492. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.09.004>
- World Health Organization. (2010). Rapid advice: Treatment of Tuberculosis in Children. WHO/HTM/TB/2010.13. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44444>.
- World Health Organization. (2014). Guidance for National Tuberculosis Programmes on The Management of Tuberculosis in Children (2nd ed). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112360>.
- World Health Organization. (2022). *Global Tuberculosis Report 2022*. World Health Organization.
- Zhang, Y., Shi, W., Zhang, W., & Mitchison, D. (2014). Mechanisms of Pyrazinamide Action and Resistance. *Microbiology Spectrum*, 2(4), 2.4.03. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MGM2-0023-2013>.