

A case report: drug-resistant tuberculosis with drug eruption skin due to second line anti tuberculosis drug and haemoptysis

¹Nurrahmah Yusuf, ²Saiful Hadi, ³Dewi Behtri Yanifitri, ⁴Yunita Arliny

^{1,3,4} Department Pulmonology and Respiratory Medicine, School of Medicine, Syiah Kuala University

²Resident of Pulmonology and Respiratory Medicine Program Study, School of Medicine, Syiah Kuala University

Email: nurrahmahlbk@usk.ac.id

Abstrak. Tuberkulosis resistan obat (TB-RO) adalah kasus tuberkulosis yang resistan terhadap rifampisin dengan atau tanpa resistansi terhadap obat antituberkulosis (OAT) lain. Penatalaksanaan TB-RO menggunakan kombinasi beberapa OAT dalam jangka waktu panjang dengan efek samping pengobatan yang sering menjadi masalah serius sehingga menyebabkan kegagalan pengobatan. Tulisan ini melaporkan kasus laki-laki, 60 tahun, dengan riwayat TB putus obat, datang dengan keluhan batuk darah serta ruam merah gatal di badan dan ekstremitas setelah minum obat TB RO regimen jangka pendek. Pemeriksaan sputum Xpert MTB/Rif dengan hasil *MTB detected medium rifampicin resistance detected*. Dari hasil rontgen toraks didapatkan lesi luas, berupa infiltrat, multipel kavitas dan ukuran kavitas 5,7 cm. Pasien didiagnosis dengan TB Paru Resisten Obat dengan indeks kasus putus obat dan erupsi kulit yang diduga alergi OAT dengan komplikasi hemoptisis. Penatalaksanaan penyebab utama penyakit dengan mengganti regimen jangka pendek dengan panduan regimen individual. Pemberian Regimen individual menggunakan metode *single step daily dose escalation* sehingga didapatkan alergi clofazime. Setelah perbaikan klinis, selanjutnya pasien akan dilakukan pemantauan terkait efek samping OAT selama pengobatan melalui evaluasi rutin setiap bulan. Efek samping sering terjadi selama pengobatan TB RO dan mempengaruhi tingkat keberhasilan pengobatan. Pemilihan regimen terapi yang tepat dan pemantauan gejala klinis selama pengobatan sangat penting untuk mempercepat perbaikan klinis pasien. Kata kunci : Tuberkulosis resistan obat, efek samping OAT, erupsi kulit, *single step daily dose escalation*, lesi luas, regimen individual.

Abstracts. Drug-resistant tuberculosis (DR-TB) is a case of rifampicin-resistant tuberculosis with or without resistance to other antituberculosis drugs (ATD). The management of DR-TB using a combination of several ATD in the long term with treatment side effects that arise often becomes a serious problem that causes treatment failure. A case reports of a man, 60 years old, with a history of drug withdrawal, who came with complaints of coughing up blood and itchy red rash on the body and extremities after taking short-term regimens of TB drugs. Xpert MTB/Rif sputum examination with results *MTB detected medium rifampicin resistance detected*. The chest x-ray, it was found that there were extensive lesions, in the form of infiltrates, multiple cavities and the size of the cavities was 5.7 cm. The patient was diagnosed with drug-resistant pulmonary TB with an index of withdrawal cases and skin eruptions suspected to be allergic to ATD with complications of hemoptysis. Management of the main cause of disease by replacing short-term regimens with individualized regimen guidelines. Individual regimens were administered using the *single step daily dose escalation* method to obtain drugs that cause skin eruptions due to clofazime allergy. After clinical improvement, the patient will be monitored for OAT side effects during treatment through regular monthly evaluations. The side effects often occur during TB RO treatment and affect the success rate of treatment. Selection of the right therapeutic regimen and monitoring of clinical symptoms during treatment are very important to accelerate the patient's clinical improvement.

Key words: drug-resistant tuberculosis, side effects of ATD, skin eruption, single step daily dose escalation, extensive lesions, individual regimen

Pendahuluan

Tuberkulosis resistan obat (TB-RO) adalah kasus tuberkulosis resistan terhadap rifampisin yang terdeteksi menggunakan metode fenotipik ataupun genotipik, dengan atau tanpa resistansi terhadap

obat antituberkulosis lain. Berdasarkan uji kepekaan obat anti tuberkulosis (OAT), resistensi *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) terdiri dari TB yang resistan terhadap isoniazid (Hr-TB), TB resistan Rifampicin (TB-RR) dan TB *multidrug resistance* (TB-MDR), TB yang resisten terhadap

rifampisin dan semua *fluorokuinolone* (TB pre-XDR) dan TB yang resisten terhadap rifampisin, ditambah *fluoroquinolone*, ditambah setidaknya satu obat bedaquiline dan linezolid (TB XDR)^{1,2}

Secara global pada tahun 2020, terdapat 132.222 kasus TB RR/MDR dan 25.681 kasus TB pre-XDR atau TB-XDR. Di Indonesia, tahun 2019 didapatkan 7.900 TB RR/MDR, 5.200 kasus telah memulai terapi. Sedangkan TB pre XDR/XDR tercatat 293 kasus dan 272 kasus telah mendapatkan terapi. Angka kesuksesan pengobatan TB RR/MDR hanya 47%.¹

Deteksi resistensi *M.tb* memerlukan pemeriksaan sputum untuk konfirmasi bakteriologis *M.tb* dan uji resistensi obat menggunakan tes cepat molekuler (TCM), Pengobatan memerlukan regimen obat lini kedua setidaknya selama 9 bulan hingga 20 bulan, didukung oleh konseling dan pemantauan untuk efek samping.³ Insiden efek samping serius diperkirakan 18% pada pasien yang mendapat terapi TB RR/MDR.^{4,5}

Tatalaksana pengobatan TB yang tidak sesuai standar merupakan salah satu faktor penyebab resistensi kuman terhadap OAT dan menyebabkan kegagalan pengobatan. Laporan kasus ini bertujuan mempelajari manajemen dan tatalaksana TB resisten obat dengan lesi luas yang disertai efek samping OAT berupa reaksi alergi terhadap salah satu OAT lini kedua.

Deskripsi kasus

Seorang laki-laki berusia 60 tahun, masuk IGD Rumah Sakit Umum dr.Zainoel Abidin dengan keluhan batuk darah yang memberat sejak 4 hari dengan jumlah sebanyak 1 gelas minum. Riwayat batuk berdarah bercampur darah sudah dirasakan sejak 8 bulan dengan jumlah satu sendok teh 3-4 kali sehari. Sesak napas tidak dikeluhkan. Nyeri dada dirasakan terutama saat batuk. Demam naik turun sejak 3 bulan, terutama saat malam hari. Nafsu makan menurun disertai penurunan berat badan sekitar 5 Kg dalam 1 bulan terakhir. Pasien sudah dirawat di rumah sakit daerah dua minggu sebelum masuk RSU dr.Zainoel Abidin. Hasil pemeriksaan TCM Sputum dari rumah sakit daerah didapatkan *M.Tb Detected Medium Rifampicin Resistance Detected*. Pasien terdiagnosis tuberkulosis paru resisten obat dengan indeks kasus TB putus obat dan mendapatkan pengobatan TB RO jangka pendek fase awal yaitu bedaquiline, levofloxacin, clofazimine, isoniazid, pirazinamid,

etambutol, dan etionamid. Setelah perbaikan klinis, pasien diperbolehkan berobat jalan. Namun, setelah minum OAT selama 4 hari di rumah, timbul gatal seluruh badan disertai ruam kemerahan.

Pasien juga dengan riwayat TB paru terkonfirmasi klinis 7 bulan yang lalu dengan riwayat minum OAT lini I lebih 1 bulan namun berhenti minum OAT. Pasien bekerja sebagai sopir bus selama lebih 35 tahun dengan kebiasaan merokok selama 40 tahun sebanyak 20 batang perhari.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien tampak sakit sedang dengan kesadaran kompos mentis, dan hemodinamik stabil. Pemeriksaan fisik paru didapatkan dinding dada simetris saat statis dan dinamis. Stem Fremitus kiri lebih tinggi dari kanan. Auskultasi didapatkan suara pernafasan dasar bronkovesikuler pada kedua lapangan paru disertai suara napas tambahan berupa *ronkhi* pada lapangan atas dan tengah paru kiri dan *rhonki* pada lapangan tengah paru kanan, tidak ditemukan adanya *wheezing*.

Dari pemeriksaan laboratorium RSUD dr Zainoel Abidin didapatkan data *Hb*: 12,6 g/dl, *Hematokrit*: 39 %, *Leukosit* 6.060/mm³, *Trombosit*: 375.000/mm³. *MCV* 79 fL, *MCH* 26 pg, *MCHC* 32%, *RDW* 16,0 %, *Eosinofil* 0%, *Basofil* 0%, *Netrofil Batang* 0%, *Netrofil Segmen* 70 %, *Limfosit* 27%, *Monosit* 3%, *Ureum* 16 mg/dl, *Kreatinin* 0,8 mg/dl, asam urat 4,7 mg/dl, *Bilirubin Total* 0,16, *SGOT* 23 U/L, *SGPT* 18 U/L. *Protrombin time* 13,30 detik, *activated partial thromboplastin time* (APTT) 31,00. *KGDS* 98 mg/dL, *Hb-A1c* 5,9 %, *TSH* 0,32, *HBsAg* Non reaktif, *Natrium* 141 mmol/L, *Kalium* 4,2 mmol/L, *Clorida* 105 mmol/L, albumin 3,95 g/dL.

Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) sputum di rumah sakit daerah didapatkan *MTB Detected Medium* dan *Rifampicin Resistance Detected*. Pemeriksaan paket standar uji kepekaan dan LPA lini 2 masih menunggu hasil. Pemeriksaan EKG didapatkan irama sinus, normoaxis, dengan QTC 436 msec.

Pada pemeriksaan foto rotgen torak tampak kavitas multipel di suprahilar kiri dan apek paru kiri. Terdapat kavitas berdinding tebal ukuran 5,7 cm di parahilar kiri. Terdapat gambaran *fibroinfiltrat* pada lapangan paru atas dan tengah paru kanan. Kesan: tuberkulosis paru lesi luas dengan multipel kavitas.



(A)



(B)

Gambar 1. (A) Foto torak, tanda panah menunjukkan kavitas berdinding tebal ukuran 5,7 cm pada parahiler paru kiri, dan multiple kavitas pada apek paru kiri, serta gambaran fibroinfiltrat para hilar kanan. (B) Foto torak lateral kiri, tanda panah menunjukkan kavitas pada parahiler kiri. Kesan : Lesi tuberkulosis paru lesi luas

Pasien didiagnosis dengan tuberkulosis paru resisten rifampicin dengan komplikasi hemoptisis non massif dan erupsi obat alergi obat anti tuberkulosis. Terapi medikamentosa yang diberikan adalah: 1) IV asam traneksamat 500 mg/8 jam; 2) Injeksi intravena vitamin K 2 mg/8 jam; 3) Injeksi intravena vitamin C 500 mg/8 jam; 4) Injeksi intravena omeprazole 40 mg/24 jam; 5) Injeksi intravena ondansetron 4 mg/8 jam; 3) ; 6) Ceterizin 1x10 mg; 7) Codein 3x10 mg; 8) Curcuma 3x 1 tablet 9) Pyridoksin 1x 100 mg.

Panduan regimen jangka pendek fase awal digantikan regimen individual. Tata laksana pemberian obat menggunakan metode *drug*

challenge test yaitu dengan cara *single step daily dose escalation*. Sehari diberikan satu jenis obat dengan dosis bertahap. Hari-1 diberikan obat dengan potensi efek samping paling sedikit yaitu levofloxacin. Hari-2 diberikan linizolid, sikloserin diberikan dalam tiga hari dimulai dosis bertahap pada hari-3, hari-4, hari-5 untuk mengurangi efek neuropsikiatri. Pada hari-4 pasien mendapatkan clofazimin dan didapatkan terjadi reaksi alergi berupa ruam makulopapular pada kulit badan dan lengan (Gambar 2). Pada pemeriksaan dermatologis regio torakoabdominalis, brachii dextra et sinistra, antebrachii dextra et sinistra, tampak makula serta papul eritem berbatas tegas, multipel, berukuran miliar, berbentuk bulat hingga tidak beraturan,



(A)



(B)



(C)

Gambar 2. Ruam maculopapular disertai rasa gatal di badan dan di regio brachialis (A) dan di regio Antebrachialis (B). Keluhan ini muncul setelah pasien mendapatkan OAT Clofazimin. Selama 3 hari kemudian Clofazimin dihentikan, tampak ruam maculopapular perbaikan dan rassa gatal menghilang (C)

Pasien didiagnosis dengan tuberkulosis paru resisten rifampicin dan erupsi obat alergi obat clofazimin dengan hemoptisis. Pada hari-5 clofazimin dihentikan. Pada hari ke 7 dari proses

drug challenge test, setelah keluhan gatal dan ruam merah di kulit menghilang, regimen ditambahkan etambutol, dan pada hari-8 ditambahkan bedaquilin. Sehingga diputuskan panduan regimen

individual 3A+1B+1C. Regimen OAT diminum pagi dan tiap obat diminum dengan jarak waktu minimal 15 menit tiap jenis obat, sesuai urutan: bedaquilin, linezolid, sikloserin, etambutol dan levofloxacin.

Setelah dievaluasi selama perawatan tidak ada efek samping serius dari regimen yang diberikan. Pasien selanjutnya mengalami perbaikan secara klinis dan diperbolehkan pulang untuk berobat jalan dan akan dilakukan pemantauan selama minum OAT melalui Poli TB MDR.

Diskusi

Resistensi kuman *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*) terhadap obat antituberkulosis (OAT) merupakan keadaan dimana kuman sudah kebal terhadap obat antituberkulosis.^{2,5} *Mycobacterium tuberculosis* memiliki banyak fitur intrinsik yang memungkinkan untuk menghindari aktivitas antibiotik, termasuk *M.tb* memiliki dinding sel kedap (*innate impermeable cell wall*) yang terdiri dari lapisan *arabinogalactan hidrofilik* yang sulit dihancurkan oleh antibiotik. Selain itu mekanisme resistensi juga terkait adanya mutasi gen dan aktivitas metabolisme pertumbuhan *M.tb* yang lambat selama tahap dorman yang berkepanjangan. Resistensi *M.tb* terhadap rifampisin karena adanya mutasi pada *rpoB* afinitas penghambat RNA polimerase untuk rifampisin. Beberapa penelitian telah mampu mengidentifikasi kodon spesifik yang dapat menyebabkan resistensi rifampisin ketika terjadi mutasi di dalamnya.⁶

Setiap gen target obat berbeda kecepatan mutasi, terdapat 1 dari 10⁵ populasi *M.tb* resisten terhadap isoniazid, 1 dalam 10⁸ resisten terhadap rifampisin, 1 dalam 10^{8-10⁹} resisten terhadap streptomycin, 1 dalam 10⁷ resisten terhadap etambutol, dan 1 dalam 10⁷ resisten terhadap sikloserin. Populasi *M.Tb* dapat berlindung pada lesi kavitas paru mencapai jumlah 10⁹ sehingga memungkinkan basil yang resisten terhadap obat anti tuberkulosis. Namun kecepatan mutasi spontan kedua obat isoniazid dan rifampisin secara bersamaan sejumlah 1 dalam 10¹⁴. Sehingga kecil peluang potensi terjadi TB MDR pada pasien yang mendapatkan pengobatan kombinasi OAT yang tepat.⁷

Diagnosis TB RO

Semua orang yang mempunyai gejala tuberkulosis dengan satu atau lebih riwayat pengobatan dapat ditetapkan sebagai terduga TB RO, pada laporan kasus ini pasien dengan indeks kasus TB putus obat dan kembali datang untuk mendapatkan pengobatan dengan gejala klinis batuk darah, demam naik turun, dan penurunan berat badan.

Hasil pemeriksaan Tes cepat Molekuler (TCM) sputum didapatkan hasil *M.Tb detected medium, Rifampicin resistance detected*.

Diagnosis TB resistan obat dipastikan berdasarkan uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, baik menggunakan metode fenotipik maupun genotipik.^{2,3} Uji Xpert MTB/RIF atau TCM sputum digunakan untuk deteksi resistensi rifampisin, namun resistensi obat lain (isoniazid, fluoroquinolon, injeksi lini kedua) menggunakan LPA.^{3,10}

Semua pasien TB RO perlu menjalani pemeriksaan awal atau *baseline*. Persiapan awal pengobatan meliputi pemeriksaan penunjang yang bertujuan untuk mengetahui kondisi awal berbagai fungsi organ (ginjal, hati, jantung, dan mata), pemeriksaan elektrolit, dan berbagai pemeriksaan laboratorium lain. Selanjutnya pasien juga perlu dikonsultasikan kepada sejawat ahli kedokteran jiwa untuk menilai toleransi terhadap OAT yang berpotensi menyebabkan gangguan neuropsikiatri.^{2,3}

Panduan pengobatan TB RO

Pengobatan TB RO di Indonesia terbagi menjadi dua, yaitu paduan pengobatan jangka pendek (9–11 bulan) dan jangka panjang (18–20 bulan).² Paduan pengobatan TB RO jangka pendek terdiri dari 7 jenis obat pada tahap awal dan 4 jenis obat pada tahap lanjutan, dengan komposisi sebagai berikut: 4-6 BDQ (^{6 bulan})-Lfx-Cfx-Hdt-Z-E-Eto /5 Lfx-Cfx-Z-E. Total terapi TB MDR/RR jangka pendek adalah 9-11 bulan.³

Pada pasien dalam laporan kasus ini tidak memenuhi kriteria mendapatkan panduan regimen jangka pendek karena pasien termasuk TB dengan lesi paru luas berdasarkan pemeriksaan foto torak tampak infiltrat luas disertai kavitas multipel, dengan ukuran kavitas 5,7 cm. Kriteria lesi luas adalah jika didapatkan infiltrat lebih dari luas dua sela iga ke-2 atau kavitas lebih 4 cm.² Selain itu pasien dengan riwayat pengobatan TB RO menggunakan regimen jangka pendek namun dihentikan karena intoleransi OAT berupa reaksi alergi erupsi kulit yang diduga disebabkan oleh salah satu jenis OAT lini 2 fase awal regimen jangka pendek. Maka selanjutnya pasien mendapatkan panduan regimen jangka panjang atau regimen individual.

Pengobatan TB RO panduan jangka panjang disebut juga regimen individual karena terdapat pilihan obat yang dapat dimodifikasi sesuai kondisi pasien (*individualized*). Regimen dapat dialihkan ke jangka panjang apabila menunjukkan resistensi sejumlah agen obat, respon terapi kurang baik, pasien putus obat 2 bulan atau riwayat terapi sebelumnya lebih dari 1 bulan, kehamilan,

intoleransi/toksisitas obat, dan terjadi perburukan klinis.^{3,10,11}

Pasien TB RR/MDR paru dengan lesi luas, kavitas di kedua lapang paru atau pasien TB RR/MDR ekstra paru berat, ibu hamil atau menyusui harus diberikan pengobatan TB RO panduan individual^{2,3}

Prinsip pemberian paduan jangka panjang ialah pengobatan dimulai dengan lima obat TB yang diperkirakan efektif dan terdapat setidaknya tiga obat setelah penggunaan bedaquiline dihentikan. Paduan pengobatan yang ideal terdiri dari tiga obat Grup A dan dua obat Grup B. Bila dari Grup A dan Grup B tidak memenuhi lima (5) obat maka diambikan obat dari grup C untuk melengkapi jumlah obat dalam paduan. Obat pada Grup C diurutkan berdasarkan urutan atas yang paling direkomendasikan penggunaannya.^{2,3,10}

Berdasarkan hasil *drug challenge test* diduga pasien alergi clofazimin. Maka sesuai rekomendasi WHO dan panduan TB nasional, pasien diputuskan mendapatkan terapi panduan pengobatan individual, yaitu regimen 6 Bdq-Lfx-Lzd-Cs-E/14 Lfx-Lzd-Cs-E.

Hasil penelitian di Korea terkait efek samping OAT pada TB RR/MDR menunjukkan hanya 2% pasien dengan reaksi alergi kulit, yang terbanyak adalah gangguan gastrointestinal (18.4%).⁴ Efek samping serius OAT lebih sering pada subjek yang diobati dengan regimen OAT lini kedua (16%) dibandingkan dengan regimen OAT lini pertama (2,5%). Fluoroquinolon paling sedikit menyebabkan efek samping (1/377, 0,003%). Dalam analisis multivariat, riwayat pengobatan anti-tuberkulosis sebelumnya merupakan faktor risiko untuk efek samping serius.^{9,10}

Pasien tuberkulosis dapat mengalami beberapa komplikasi berupa batuk darah, pneumotoraks hingga gagal napas. Pada pasien dalam loporan kasus ini didapatkan gejala hemoptisis non massif namun tetap memerlukan tata laksana yang tepat. Infeksi merupakan penyebab tersering dari hemoptisis, yaitu sekitar 60-70%. Dari infeksi tersebut hanya 8% hemoptisis akibat tuberkulosis.¹³ Penatalaksanaan hemoptisis non massif dilakukan secara konvensional menggunakan modalitas terapi antifibrinolitik, obat yang paling sering digunakan adalah asam traneksamat.^{13,14}

Kesimpulan

Tuberkulosis resisten obat menjadi tantangan dalam pengendalian infeksi tuberkulosis sehingga dibutuhkan pengetahuan dan keterampilan klinis yang baik untuk memberikan modalitas terapi sesuai standar kepada pasien TB RR/MDR.

Keberhasilan terapi TB RO dipengaruhi oleh ketepatan diagnosis dan tatalaksana pengobatan dan komitmen kepatuhan penderita dalam minum obat. Tingkat kepatuhan penderita dipengaruhi oleh tingkat pengetahuan terkait penyakit TB RO dan efek samping OAT yang muncul. Penanganan efek samping yang tepat diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien dan dengan demikian meningkatkan keberhasilan terapi.

Pada pasien dengan efek samping serius, terapi harus dihentikan dan dilakukan evaluasi dan pemantauan. Obat OAT dapat dimulai kembali secara bertahap dan dapat dilakukan *drug challenge test* untuk mengidentifikasi obat yang mempunyai potensi menyebabkan efek samping dan selanjutnya jenis OAT tersebut dihentikan dan diganti dengan pilihan OAT lain sesuai urutan rekomendasi. Meskipun penatalaksanaan TB RO saat ini sudah menunjukkan kemajuan dalam metode diagnosis dan pengobatan, namun diperlukan investasi penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan pedoman tatalaksana TB MDR/RR dengan regimen obat dan jangka waktu lebih efisien dan efektif.

Daftar Pustaka

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistensi Obat di Indonesia. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI
3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment drug resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2021.
4. Yang, TW. Et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea. A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul; 96(28): e7482.
5. Zhang, Y. et al. Adverse Events Associated with Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in China: An Ambispective Cohort Study. *Med Sci Monit*. 2017; 23: 2348–2356.
6. Ayanwale O Abraham, Mechanism of Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis. 2020 - 7(5). *AJBSR.MS.ID.001181*. DOI: 10.34297/AJBSR.2020.07.001181. *Am J Biomed Sci & Res*.
7. Ni Made Mertaniasih. 2010. Resistance mechanism of Microbacterium Tuberculosis drugs and multi drugs resistant tuberculosis. Microbiology Department, Airlangga university Majalah kedokteran Respirasi. Vol 1. Mei 2010

8. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI).2021.Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Tuberkulosis di Indonesia. .Edisi Revisi 2. Jakarta: PDPI
9. Carroll M W, Lee M, Cai Y et al: Frequency of adverse reactions to first- and second-line anti-tuberculosis chemotherapy in a Korean cohort. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012; 16(7): 961–66
10. American Thoracic Society. 2019. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guidelin. American Thoracic Society Documents
11. Miglioria, G, Simon T , Alimuddin Z. 2020. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020. clinical update by the Global Tuberculosis Network. G.B. Migliori et al. / *International Journal of Infectious Diseases* 92S (2020) S15–S2
12. Cordovilla R, Bollo de Miguel E, Nunez Ares A, Cosano P, Herráez Ortega I. Diagnosis and Treatment of Hemoptysis i. *Arch Bronconeumol*. 2016;52:368–377.
13. Yulisar RN , Telly K. Diagnosis dan Tata Laksana Terkini Hemoptisis. Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM . Ina *J CHEST Crit and Emerg Med* | Vol. 3, No. 2 | Apr - Jun 2016
14. Ittrich H, Maximilian Bo, Hans K. The Diagnosis and Treatment of Hemoptysis. Department of Pulmonology, II. Medical Clinic, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg: Dr. Klose, Dr. Simon. *Deutsches Ärzteblatt International* | *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 371–81