

***POTENTIAL OF PLANT-DERIVED ANTIMICROBIAL COMPOUND
AGAINST MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR-TB): A
LITERATUR REVIEW***

***POTENSI SENYAWA ANTIMIKROBA PADA TUMBUHAN
TERHADAP MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR-TB):
A LITERATUR REVIEW***

Rizqi Yanuar Pauzi^{1*}, Suci Ihtiarinyas², Wahyudin³

¹*Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman*

²*Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman*

³*Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman*

*Jl. Dr. Gumbreg No.1, Kelurahan Mersi, Kecamatan Purwokerto Selatan, Kabupaten Banyumas,
Jawa Tengah, Indonesia*

ABSTRACT

Antibiotic resistance is currently a global challenge, especially in the healthcare. Tuberculosis is a disease caused by Mycobacterium tuberculosis that has developed to resistant strains against antibiotic. Multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) is a Mycobacterium strain that is resistant to first-line TB drugs such as isoniazid and rifampicin. More than 10 million people suffer from TB every year, while MDR-TB sufferers in 2022 about 410,000 people. Treatment for MDR-TB patients has side effects in the form of toxicity. Plant-derived antimicrobial compounds have the potential to inhibit the growth of MDR-TB so they can be used as alternative treatments. Recent studies discuss several potential plant compounds against MDR-TB in a country. This article presents several antimicrobial compounds from various plant species from various countries against MDR-TB. The results of the study showed that around 20 compounds from various plant species had the potential to inhibit MDR-TB. These compounds can be developed further, especially by examining their side effects on the body so that they can be used as an alternative treatment for MDR-TB.

Keywords: *Antimicrobial, multi-drug resistant, tuberculosis, plant*

ABSTRAK

Resistensi antibiotik saat ini menjadi tantangan global terutama di bidang kesehatan. *Tuberculosis* merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang saat ini telah berevolusi menjadi strain-strain yang resisten terhadap antibiotik. *Multi-drug resistant tuberculosis* (MDR-TB) merupakan strain *Mycobacterium* yang memiliki resistensi terhadap obat-obat TB garis pertama seperti isoniazid dan rifampicin. Penderita TB lebih dari 10 juta orang setiap tahun, sedangkan penderita MDR-TB pada tahun 2022 sekitar 410.000 orang. Pengobatan pada pasien MDR-TB memiliki efek samping berupa toksisitas. Senyawa antimikroba yang berasal dari tumbuhan memiliki potensi dalam menghambat pertumbuhan MDR-TB sehingga bisa digunakan sebagai alternatif pengobatan. Telaah terkini membahas beberapa potensi senyawa tumbuhan terhadap MDR-TB di suatu negara. Artikel ini menyajikan beberapa senyawa antimikroba dari berbagai spesies tumbuhan dari berbagai negara terhadap MDR-TB. Hasil telaah didapatkan sekitar 21 senyawa dari berbagai spesies tumbuhan yang memiliki potensi dalam menghambat MDR-TB. Senyawa-senyawa ini dapat dikembangkan lebih lanjut terutama meneliti efek sampingnya terhadap tubuh sehingga bisa digunakan sebagai alternatif pengobatan MDR-TB.

Kata kunci: Antimikroba, *multi-drug resistant*, tuberculosis, tumbuhan

Penulis korespondensi:

Rizqi Yanuar Pauzi,
Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman,
Jl. Dr. Gumbreg No.1, Kelurahan Mersi, Kecamatan Purwokerto Selatan, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah, Indonesia - 53147.
Email: rizqi.yanuar@unsoed.ac.id

PENDAHULUAN

Resistensi antibiotik merupakan ancaman global yang penuh tantangan pada bidang kesehatan dan kesehatan masyarakat (Haque 2019). Evolusi resistensi antibiotik merupakan proses kompleks yang dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti genetik dan kimia. Perubahan pada struktur populasi bakteri dan *mobile genetic elements* di lingkungan juga menjadi efek evolusi ini (González-Candelas et al. 2017). Penyebaran gen-gen resistensi antibiotik terjadi melalui transfer gen horizontal menyebabkan suatu bakteri resisten dapat menempati populasi bakteri lain (Aminov and Mackie 2007). Bakteri telah mengembangkan mekanisme resistensi terhadap antibiotik yang mengarah pada munculnya *multidrug-resistant strains* (Sengupta and Chattopadhyay 2012). Selain transfer gen horizontal, *quorum sensing* juga berperan dalam meregulasi mekanisme resistensi mikroba terhadap antibiotik seperti *drug efflux pumps* dan pembentukan biofilm (Zhao et al. 2020). Mekanisme resistensi yang berbeda-beda ini menyebabkan terbentuknya strain-strain baru yang resisten terhadap antibiotik tertentu. Oleh karena itu, diperlukan antibiotik baru untuk menghadapi strain-strain resisten ini.

Multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) saat ini menjadi masalah global dan setidaknya terdapat 410.000 orang yang terinfeksi MDR-TB pada tahun 2022 dan lebih dari 10 juta orang menderita TB setiap tahun (WHO 2023). Laju kematian dari penyakit TB cukup tinggi sekitar 50% jika tanpa pengobatan sedangkan dengan pengobatan yang dilakukan berdasarkan rekomendasi *World Health Organization* (WHO) yakni 4-6 bulan mengonsumsi obat anti-TB sekitar 85% orang dapat disembuhkan (WHO, 2023). Pengobatan yang saat ini yang direkomendasikan oleh WHO untuk penderita MDR-TB yaitu penggunaan obat bedaquiline, pretomanid, linezolid, dan moxifloxacin (BpaLM) selama 6 bulan (WHO 2022). Penggunaan obat-obat MDR-TB ini menunjukkan adanya efek samping toksisitas seperti pretomanid menunjukkan toksisitas pada organ reproduktif (WHO 2022). Adanya efek samping berupa toksisitas menunjukkan bahwa obat yang saat ini digunakan untuk menangani MDR-TB tidak aman jika dikonsumsi secara terus menerus dalam jangka waktu yang lama. Perlu adanya obat lain yang tidak memiliki efek samping toksisitas namun juga memiliki efektivitas yang baik dalam mengobati MDR-TB.

Tumbuhan memiliki beberapa senyawa yang berpotensi menghambat pertumbuhan patogen MDR (Subramani et al. 2017). Senyawa-senyawa ini dapat menjadi alternatif untuk pengobatan pada penderita MDR-TB seperti di Afrika yang terdapat beberapa tumbuhan obat yang memiliki potensi menghambat bakteri MDR-TB (Moiketsi et al. 2023). Oleh karena itu, telaah mengenai potensi senyawa antimikroba pada berbagai spesies tumbuhan di berbagai negara diperlukan untuk pengembangan lanjutan dalam pengobatan TB. Dalam artikel ini disajikan beberapa spesies tumbuhan yang memiliki potensi antimikroba terhadap MDR-TB dari berbagai negara. Mekanisme resistensi beserta gen-gen yang terlibat pada MDR-TB juga dibahas disertai dengan mekanisme aksi senyawa antimikroba tumbuhan terhadap MDR-TB.

METODE PENELITIAN

Pencarian literatur mengenai MDR-TB termasuk mekanisme pembentukan resistensi serta metabolit sekunder tumbuhan yang memiliki potensi dalam melawan MDR-TB dilakukan pada basis data, seperti PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Pencarian pada basis data menggunakan kata kunci sendiri atau kombinasi: *multi-drug resistant tuberculosis*; *plant antimicrobial compound*; *plant secondary metabolites*. Literatur yang digunakan dalam artikel ini diambil baik dari artikel orisinal maupun review. Artikel yang didapat dari hasil pencarian di basis data selanjutnya dilakukan seleksi berdasarkan kesesuaian dengan topik review. Literatur yang terpilih dikaji secara komprehensif kemudian disusun secara sistematis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

***Multi-drug resistant tuberculosis* (MDR-TB)**

MDR-TB merupakan strain *Mycobacterium* yang non reaktif terhadap obat-obatan garis pertama seperti isoniazid dan rifampicin (Kherabi et al. 2022). *Mycobacterium tuberculosis* telah berevolusi menjadi bakteri yang resisten terhadap obat-obat antagonis dan mengarah pada wabah strain yang resisten seperti *multi-drug resistant* dan *extensively drug resistant* yang masih dapat disembuhkan dengan tingkat keberhasilan yang rendah (Khawbung et al. 2021). Keberhasilan evolusi bakteri MDR-TB tentu didukung oleh berbagai mekanisme yang dimiliki oleh bakteri dalam memperoleh gen resistens baik dari hasil mutasi gen maupun dari bakteri lain. Koch et al. 2018 menyebut bahwa *single nucleotide polymorphisms*

(SNP) merupakan salah satu penyebab resistensi obat pada *Mycobacterium*, setiap strain bakteri memiliki SNP unik yang dapat memetabolisme target obat dengan enzim yang dihasilkan.

Mekanisme awal terbentuknya MDR-TB disebabkan adanya akumulasi mutasi pada gen-gen yang terkait dengan target obat atau enzim-enzim yang mengkonversi obat (Doorn et al. 2001). Resistensi fenotip dan genetik merupakan tipe resistensi dasar yang ditemukan secara luas. Mekanisme resistensi obat pada bakteri *Mycobacterium tuberculosis* terdiri dari resistensi intrinsik dan resistensi yang diperoleh (Khawbung et al. 2021). Resistensi intrinsik terjadi karena *Mycobacterium* memiliki struktur kompleks berupa asam mikolat yang menyebabkan permeabilitas yang rendah untuk menyerap berbagai agen terapeutik (Almeida Da Silva and Palomino 2011). Paparan yang terjadi secara terus menerus dengan dosis yang rendah menjadikan bakteri dapat mengaktifasi protein *transporter* yang kemudian menjadi diekspresikan secara berlebih mengarah pada perkembangan resistensi yang tidak dapat balik (Miotto et al. 2015). Kepemilikan enzim tertentu yang dapat memetabolisme obat seperti enzim beta laktamase yang menghambat pembentukan dinding sel bakteri juga dapat menyebabkan resistensi (Flores et al. 2005). Resistensi yang diperoleh bisa terjadi karena lamanya pengobatan, konsumsi obat yang tidak teratur, kekurangan obat, atau kemiskinan di komunitas dengan pendapatan rendah (Lipsitch and Levin 1998). Ketidakhati-hatian dalam memberikan dosis obat anti-TB menjadi faktor penyebab timbulnya strain resisten. Obat-obatan yang tidak efektif atau dosis anti-TB yang rendah dapat membuat bakteri dengan strain resisten lebih mudah untuk memperbanyak diri (Wrande et al. 2008).

Faktor lain yang menjadi penyebab resistensi tentunya adalah kepemilikan gen-gen resisten. Gen *rpoB* bertanggung jawab terhadap munculnya resistensi pada obat rifampicin. Mutasi gen *rpoB* pada kodon 426-425 dapat menyebabkan resistensi pada rifampicin (Miotto et al. 2018). Mutasi pada gen *katG*, *AhpC*, dan *inhA* dapat menyebabkan resistensi terhadap obat isoniazid. Gen-gen ini menghasilkan enzim yang mendukung kerja dari isoniazid dalam menghambat sintesis asam mikolat (Zhang et al. 1992). Mutasi gen *katG* pada posisi S315 T meningkatkan resistensi pada isoniazid yang ditemukan di 50-90% strain resisten isoniazid (Fenner et al. 2012). Resistensi pada ethambutol disebabkan oleh mutasi gen *emb* dengan mengubah struktur protein sehingga kehilangan efisiensinya (Telenti et al. 1997). Ethambutol berfungsi dalam menghambat arabinosyltransferase dan mengganggu biosintesis arabinogalactam pada dinding sel (Takayama and Kilburn 1989). Mutasi pada gen *pncA* yang secara spesifik terjadi pada 561 bp dan 82 bp promoter putatif dapat menyebabkan resistensi pyrazinamide (Scorpio and Zhang 1996). Resistensi pada obat streptomycin disebabkan oleh mutasi gen *rpsL* yang menghasilkan destabilisasi 16S rRNA (Finken et al. 1993).

Pengobatan yang dilakukan pada infeksi MDR-TB harus berlangsung dengan durasi setidaknya 18 bulan (WHO 2008). Dalam petunjuk WHO dinyatakan bahwa terapi medis untuk pasien MDR-TB dilakukan sebagai berikut, (1) gunakan obat-obat garis kedua seperti fluoroquinolones-levofloxacin, moxifloxacin, dan gatifloxacin setelah rekam medis pasien diterima dan diperiksa, (2) gunakan kombinasi obat-obat garis kedua yang dapat disuntikan seperti amikacin, kanamycin, capreomycin, dan streptomycin, (3) dilanjutkan dengan penggunaan obat-obat ini garis kedua seperti ethionamide, prothionamide, cycloserine, dan linezolid, serta (4) terakhir gunakan agen-agen seperti para amino salicylic acid,

pyrazinamide, ethambutol, isoniazid dengan dosis tinggi, bedaquiline, dan delamanid (DLM) (Falzon et al. 2017).

Senyawa pada tumbuhan yang dapat menghambat MDR-TB

Agen antimikroba adalah senyawa yang memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan mikroba terutama bakteri. Agen-agen ini sangat penting di berbagai bidang seperti medis, peternakan, dan pertanian yang berfungsi untuk mengobati infeksi bakteri dan mencegah timbulnya resistensi antimikroba (Lyle et al. 2014; Nolte 2014; Tabah et al. 2015; Nor et al. 2018; Gibson et al. 2020). Salah satu agen antimikroba ditemukan pada tumbuhan obat yang telah lama digunakan untuk mengobati infeksi bakteri pada manusia. Ekstrak metanol dari tumbuhan obat seperti *M. oleifera*, *A. indica* dan *L. sativum* menunjukkan adanya aktivitas antimikroba (Ibrahim and Kebede 2020). Terdapat sekitar 110 senyawa yang telah dipurifikasi dan 60 ekstrak tumbuhan dari 112 tumbuhan berbeda yang memiliki potensi dalam melawan patogen MDR termasuk methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), MDR-TB, dan *Plasmodium* spp. (Subramani et al. 2017). Dalam artikel ini dibahas beberapa senyawa pada tumbuhan yang memiliki aktivitas dalam menghambat pertumbuhan MDR-TB berdasarkan literatur dari tahun 2013-2023 (Tabel 1).

Tumbuhan juga dapat mensintesis berbagai macam senyawa organik yang terlibat dalam fungsi metabolismenya yang dikenal dengan metabolit sekunder (Hübsch et al. 2014). Beberapa metabolit sekunder tumbuhan yang memiliki potensi antimikroba, yaitu alkaloids, polyphenols, dan terpenes (Moiketsi et al. 2023). Metabolit sekunder memiliki mekanisme dan mode aksi yang berbeda-beda dalam menghambat pertumbuhan bakteri, seperti (1) penghambatan dan disrupti sintesis dinding sel, (2) penghambatan replikasi DNA dan sintesis ATP, (3) penghambatan *quorum sensing*, penghambatan AHL atau pembangkitan sinyal oligopeptida, penyiaran, dan penerimaan, (4) penghambatan pembentukan biofilm, (5) disrupti aktivitas patogenisitas, serta (6) pembentukan spesies oksigen reaktif (Moiketsi et al. 2023).

Tabel 1. Senyawa pada tumbuhan yang berpotensi menghambat pertumbuhan MDR-TB yang dilaporkan selama 2013-2023

No	Senyawa	Tumbuhan	Sumber	Referensi
1	Obtusfoliol	<i>Struthanthus marginatus</i>	Bagian aerial	(Leitão et al. 2013)
2	3-O-n-acil-lup-20(29)-en-3b,7b,1 5a-triol	<i>Struthanthu sconcinus</i>	Daun	(León-Díaz et al. 2013)
3	(-) Licarin A	<i>Aristolochia taliscana</i>	Akar	(Nogueira et al. 2013)
4	Ekstrak ethanol	<i>Hypericum sp.</i>	Bagian aerial	(Jiménez-Arellanes et al. 2013)
5	Asam ursolic dan oleanolic	<i>Chamaedorea tepejilote</i>	Bagian aerial	(Uc-Cachón et al. 2014)
6	Maritinone and 3,3 ⁰ -biplumbagin	<i>Diospyros anisandra</i>	Batang dan kulit	

7	70% Ethanol	<i>Ranunculi ternati Radix</i>	Seluruh bagian	(Zhang et al. 2015)
8	Ekstrak methylene chloride, ethanol, n-hexane dan ethyl acetate	<i>Andrographis paniculata, Annona muricata, Centella asiatica, Pluchea indica and Rhoee spathacea</i>	Seluruh bagian dan daun kering	(Radji et al. 2015)
9	Diterpenoids termasuk ent-kaurane, kaurane, dan grayanane	<i>Croton tonkinensis</i>	Seluruh bagian atau daun	(Jang et al. 2016)
10	Alkaloids, flavonoids	<i>Urtica dioica</i>	Daun	(Singh et al. 2013)
11	Plumericin dan iso-Plumericin	<i>Plumeria bicolor</i>	Kulit pohon	(Kumar et al. 2013)
12	Diospyrin	<i>Diospyros montana</i>	Batang dan kulit	(Dey et al. 2014)
13	Andrographolide	<i>Andrographis paniculata</i>	Seluruh pohon	(Prabu et al. 2015)
14	Ekstrak methanol	<i>Punica granatum</i>	Buah	(Dey et al. 2015)
15	Phloretin	<i>Malus domestica</i>	Buah	(Jeon et al.)
16	EGCG	<i>Camelia sinensis</i>	-	(Ansari et al. 2023)
17	Curcumin	<i>Curcuma longa</i>	-	(Ansari et al. 2023)
19	Bisbenzylisoquinoline alkaloids	<i>Tiliacora triandra</i>	-	(Ansari et al. 2023)
20	Vasicine acetate 2-acetyl benzylamine	<i>Adhatoda vasica</i>	-	(Ansari et al. 2023)
21	Allicin	<i>Allium sativum</i>	-	(Dwivedi et al. 2019)

Beberapa senyawa metabolit sekunder memiliki mekanisme yang berbeda-beda dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Alkaloids memiliki aktivitas antimikroba dalam menghambat pompa efflux, menghambat sintesis dinding sel, merubah permeabilitas membran, menghambat metabolisme, sintesis protein, dan asam nukleat. Alkaloids ini merupakan senyawa heterocyclic yang mengandung nitrogen. Berdasarkan struktur utama kimiawinya, alkaloids diklasifikasikan sebagai isoquinolines, quinolines, indoles, piperidine, dan sebagainya (Yan et al. 2021). Alkaloid juga menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap MDR-TB (Singh et al. 2013). Senyawa metabolit sekunder lain yang memiliki aktivitas antimikroba adalah polyphenols. Mekanisme aksi polyphenols bervariasi seperti menargetkan dinding sel, membran lipid, reseptor membran dan saluran ion, metabolit bakteri, serta pembentukan biofilm (Álvarez-Martinez et al. 2020). Polyphenols merupakan senyawa yang secara alami ditemukan pada buah-buahan, sayuran, sereal, dan minuman. Berdasarkan strukturnya, polyphenols diklasifikasikan menjadi *phenolic acids*, *flavonoids*, *stilbenes*, dan *lignans* (Spencer et al. 2008). Polyphenols juga menunjukkan adanya aktivitas antimikroba terhadap MDR-TB (Singh et al. 2013). Terpenes juga merupakan senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antimikroba dengan cara

potensi senyawa antimikroba pada tumbuhan terhadap multi-drug resistant tuberculosis (mdr-tb): literature review (**rizqi yanmar pauzi**)

menghilangkan fungsi dari integritas membran sel sehingga menyebabkan kematian sel (Guimarães et al. 2019).

KESIMPULAN

MDR-TB memerlukan penanganan yang tepat termasuk dalam pemberian antibiotik sehingga akan mengurangi resiko resistensi terulang. Pemberian antibiotik garis kedua pada penderita MDR-TB saat ini tentunya tidak terlepas dari efek samping yang ditimbulkan. Oleh karena itu, dalam artikel ini disajikan beberapa alternatif senyawa antimikroba yang berasal dari tumbuhan dan bisa dijadikan sebagai referensi untuk penelitian lanjutan. Pengembangan lebih lanjut dari senyawa-senyawa yang memiliki potensi antimikroba ini akan memberikan peluang kepada tersedianya alternatif pengobatan untuk MDR-TB yang aman untuk tubuh. Penelitian mengenai potensi senyawa antimikroba baru terutama dalam melawan MDR-TB sangat diperlukan secara berkelanjutan untuk membasmi penyebaran bakteri ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Almeida Da Silva PE, Palomino JC. 2011. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: classical and new drugs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 66(7):1417–1430. doi:10.1093/jac/dkr173. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr173>.
- Álvarez-Martínez FJ, Barrajón-Catalán E, Encinar José Antonio and Rodríguez-Díaz JC, Micol V. 2020. Antimicrobial capacity of plant polyphenols against Gram-positive bacteria: A comprehensive review. *Curr Med Chem*. 27(15):2576–2606.
- Aminov R, Mackie RI. 2007. Evolution and Ecology of Antibiotic Resistance Genes. *FEMS Microbiol Lett*. doi:10.1111/j.1574-6968.2007.00757.x.
- Ansari MA, Shoaib S, Alomary MN, Ather H, Ansari SMA, Hani U, Jamous YF, Alyahya SA, Alharbi JN, Imran MA, et al. 2023. Deciphering the emerging role of phytocompounds: Implications in the management of drug-resistant tuberculosis and ATDs-induced hepatic damage. *J Infect Public Health*. 16(9):1443–1459. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.07.016>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034123002502>.
- Dey D, Ray R, Hazra B. 2014. Antitubercular and Antibacterial Activity of Quinonoid Natural Products Against Multi-Drug Resistant Clinical Isolates. *Phytotherapy Research*. 28(7):1014–1021. doi:<https://doi.org/10.1002/ptr.5090>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.5090>.
- Dey D, Ray R, Hazra B. 2015. Pharmaceutical Biology Antimicrobial activity of pomegranate fruit constituents against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. doi:10.3109/13880209.2014.986687. <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ipb20>.
- Doorn HR van, Kuijper EJ, Ende A van der, Welten AGA, Soolingen D van, Haas PEW de, Dankert J. 2001. The Susceptibility Of *Mycobacterium Tuberculosis* to Isoniazid and the Arg→Leu Mutation at Codon 463 Of katG Are Not Associated. *J Clin Microbiol*. doi:10.1128/jcm.39.4.1591-1594.2001.
- Dwivedi VP, Bhattacharya D, Singh M, Bhaskar A, Kumar S, Fatima S, Sobia P, Kaer L Van, Das G. 2019. Allicin enhances antimicrobial activity of macrophages during

- Mycobacterium tuberculosis infection. *J Ethnopharmacol.* 243:111634. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.12.008>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037887411831763X>.
- Falzon D, Schünemann HJ, Harausz E, González-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, Weyer K. 2017. World Health Organization Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis, 2016 Update. *European Respiratory Journal.* doi:10.1183/13993003.02308-2016.
- Fenner L, Egger M, Bodmer T, Altpeter E, Zwahlen M, Jaton K, Pfyffer GE, Borrell S, Dubuis O, Bruderer T, et al. 2012. Effect of mutation and genetic background on drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 56(6):3047–3053. doi:10.1128/AAC.06460-11.
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84861172979&doi=10.1128%2fAAC.06460-11&partnerID=40&md5=138abcb6153a014ce4680afe2a1c4fd5>.
- Finken M, Kirschner P, Meier A, Wrede A, Böttger EC. 1993. Molecular basis of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: alterations of the ribosomal protein S12 gene and point mutations within a functional 16S ribosomal RNA pseudoknot. *Mol Microbiol.* 9(6):1239–1246. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1993.tb01253.x>.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2958.1993.tb01253.x>.
- Flores AR, Parsons LM, Pavelka MS. 2005. Genetic analysis of the β -lactamases of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium smegmatis* and susceptibility to β -lactam antibiotics. *Microbiology (N Y).* 151(2):521–532. doi:<https://doi.org/10.1099/mic.0.27629-0>.
<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.27629-0>.
- Gibson JS, Wai H, Oo SSML, Hmwe EMM, Wai SS, Htun LL, Lim HP, Latt ZM, Henning J. 2020. Antimicrobials Use and Resistance on Integrated Poultry-Fish Farming Systems in the Ayeyarwady Delta of Myanmar. *Sci Rep.* doi:10.1038/s41598-020-73076-2.
- González-Candelas F, Comas I, Martínez JL, Galán JC, Baquero F. 2017. The Evolution of Antibiotic Resistance. doi:10.1016/b978-0-12-799942-5.00012-3.
- Guimarães AC, Meireles LM, Lemos MF, Cesar M, Guimarães C, Coutinho Endringer D, Fronza M, Scherer R. 2019. Antibacterial Activity of Terpenes and Terpenoids Present in Essential Oils. *Molecules.* doi:10.3390/molecules24132471.
www.mdpi.com/journal/molecules.
- Haque M. 2019. Antibiotic Resistance: A Global Threat. doi:10.13140/rg.2.2.20529.33129.
- Hübsch Z, Van Zyl RL, Cock IE, Van Vuuren SF. 2014. Interactive antimicrobial and toxicity profiles of conventional antimicrobials with Southern African medicinal plants. *South African Journal of Botany.* 93:185–197. doi:<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2014.04.005>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254629914000799>.
- Ibrahim N, Kebede A. 2020. In vitro antibacterial activities of methanol and aqueous leave extracts of selected medicinal plants against human pathogenic bacteria. *Saudi J Biol Sci.* 27(9):2261–2268. doi:<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.06.047>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X20302862>.

- Jang WS, Jyoti MdA, Kim S, Nam K-W, Ha TKQ, Oh WK, Song H-Y. 2016. In vitro antituberculosis activity of diterpenoids from the Vietnamese medicinal plant *Croton tonkinensis*. *J Nat Med.* 70(1):127–132. doi:10.1007/s11418-015-0937-1. <https://doi.org/10.1007/s11418-015-0937-1>.
- Jeon D, Jeong M-C, Nath Jnawali H, Kwak C, Ryoo S, Duk Jung I, Kim Y. molecules Phloretin Exerts Anti-Tuberculosis Activity and Suppresses Lung Inflammation. doi:10.3390/molecules22010183. www.mdpi.com/journal/molecules.
- Jiménez-Arellanes A, Luna-Herrera J, Cornejo-Garrido J, López-García S, Castro-Mussot ME, Meckes-Fischer M, Mata-Espinosa D, Marquina B, Torres J, Hernández-Pando R. 2013. Ursolic and oleanolic acids as antimicrobial and immunomodulatory compounds for tuberculosis treatment. *BMC Complement Altern Med.* 13(1):258. doi:10.1186/1472-6882-13-258. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-258>.
- Khawbung JL, Nath D, Chakraborty S. 2021. Drug resistant Tuberculosis: A review. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 74:101574. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101574>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147957120301636>.
- Kherabi Y, Fréchet-Jachym M, Rioux C, Yazdanpanah Y, Méchaï F, Pourcher V, Robert J, Guglielmetti L. 2022. Revised Definitions of Tuberculosis Resistance and Treatment Outcomes, France, 2006–2019. *Emerg Infect Dis.* doi:10.3201/eid2809.220458.
- Koch A, Cox H, Mizrahi V. 2018. Drug-resistant tuberculosis: challenges and opportunities for diagnosis and treatment. *Curr Opin Pharmacol.* 42:7–15. doi:<https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.05.013>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489217301571>.
- Kumar P, Singh A, Sharma U, Singh D, Dobhal MP, Singh S. 2013. Anti-mycobacterial activity of plumericin and isoplumericin against MDR Mycobacterium tuberculosis. *Pulm Pharmacol Ther.* 26(3):332–335. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.01.003>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094553913000059>.
- Leitão F, Leitão SG, de Almeida MZ, Cantos J, Coelho T, da Silva PEA. 2013. Medicinal plants from open-air markets in the State of Rio de Janeiro, Brazil as a potential source of new antimycobacterial agents. *J Ethnopharmacol.* 149(2):513–521. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.07.009>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874113004984>.
- León-Díaz R, Meckes-Fischer M, Valdovinos-Martínez L, Campos MG, Hernández-Pando R, Jiménez-Arellanes MA. 2013. Antitubercular Activity and the Subacute Toxicity of (–)-Licarin A in BALB/c Mice: A Neolignan Isolated from *Aristolochia taliscana*. *Arch Med Res.* 44(2):99–104. doi:<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.12.006>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0188440912003669>.
- Lipsitch M, Levin BR. 1998. Population dynamics of tuberculosis treatment: Mathematical models of the roles of non-compliance and bacterial heterogeneity in the evolution of drug resistance. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2(3):187 – 199. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0031914741&partnerID=40&md5=868819b2528788bf00b89ca2f3af57f0>.
- Lyle NH, Pena OM, Boyd JH, Hancock REW. 2014. Barriers to the Effective Treatment of Sepsis: Antimicrobial Agents, Sepsis Definitions, and Host-directed Therapies. *Ann N Y Acad Sci.* doi:10.1111/nyas.12444.

- Miotto P, Cirillo DM, Migliori GB. 2015. Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Molecular Mechanisms Challenging Fluoroquinolones and Pyrazinamide Effectiveness. *Chest*. 147(4):1135–1143. doi:<https://doi.org/10.1378/chest.14-1286>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215389649>.
- Miotto P, Zhang Y, Cirillo DM, Yam WC. 2018. Drug resistance mechanisms and drug susceptibility testing for tuberculosis. *Respirology*. 23(12):1098–1113. doi:<https://doi.org/10.1111/resp.13393>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/resp.13393>.
- Moiketsi BN, Makale KPP, Rantong G, Rahube TO, Makhzoum A. 2023. Potential of Selected African Medicinal Plants as Alternative Therapeutics against Multi-Drug-Resistant Bacteria. *Biomedicines*. 11(10). doi:10.3390/biomedicines11102605. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85175162358&doi=10.3390%2fbimed11102605&partnerID=40&md5=db9d0dc710b9063009cbd690c46c8e5b>.
- Nogueira T, Medeiros MA, Marcelo-Curto MJ, García-Pérez BE, Luna-Herrera J, Costa MC. 2013. Profile of antimicrobial potential of fifteen *Hypericum* species from Portugal. *Ind Crops Prod*. 47:126–131. doi:<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.03.005>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926669013001222>.
- Nolte O. 2014. Antimicrobial Resistance in the 21st Century: A Multifaceted Challenge. *Protein Pept Lett*. doi:10.2174/09298665113206660106.
- Nor YA, Johari F, Ariffin FNK, Ali AMM, Khairudin NH. 2018. Antimicrobial Applications in Agriculture: A Review. *J Pure Appl Microbiol*. doi:10.22207/jpam.12.4.17.
- Prabu A, Hassan S, Prabuseenivasan, Shainaba AS, Hanna LE, Kumar V. 2015. Andrographolide: A potent antituberculosis compound that targets Aminoglycoside 2'-N-acetyltransferase in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Mol Graph Model*. 61:133–140. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmgl.2015.07.001>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1093326315300243>.
- Radji M, Kurniati M, Kiranasari A. 2015. Comparative antimycobacterial activity of some Indonesian medicinal plants against multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Appl Pharm Sci*. 5(1):019–022. doi:10.7324/JAPS.2015.50104.
- Scorpio A, Zhang Y. 1996. Mutations in *pncA*, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in *tubercle bacillus*. *Nat Med*. 2(6):662 – 667. doi:10.1038/nm0696-662. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0029954860&doi=10.1038%2fnm0696-662&partnerID=40&md5=a85fb8c4633e6937f2db6d2d716b971c>.
- Sengupta SK, Chattopadhyay MK. 2012. Antibiotic Resistance of Bacteria: A Global Challenge. *Resonance*. doi:10.1007/s12045-012-0017-8.
- Singh R, Hussain S, Verma R, Sharma P. 2013. Anti-mycobacterial screening of five Indian medicinal plants and partial purification of active extracts of *Cassia sophera* and *Urtica dioica*. *Asian Pac J Trop Med*. 6(5):366–371. doi:[https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60040-1](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60040-1). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1995764513600401>.
- Spencer JPE, Abd El Mohsen MM, Minihaane A-M, Mathers JC. 2008. Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition

- research. *British Journal of Nutrition*. 99(1):12–22. doi:DOI: 10.1017/S0007114507798938. <https://www.cambridge.org/core/article/biomarkers-of-the-intake-of-dietary-polyphenols-strengths-limitations-and-application-in-nutrition-research/BBAB7EA49BCD0434EFB38098BDAA387C>.
- Subramani R, Narayanasamy M, Feussner K-D. 2017. Plant-derived antimicrobials to fight against multi-drug-resistant human pathogens. *3 Biotech*. 7(3):172. doi:10.1007/s13205-017-0848-9. <https://doi.org/10.1007/s13205-017-0848-9>.
- Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, Tacey M, Timsit J, Léone M, Zahar JR, et al. 2015. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-Escalation in the Intensive Care Unit. *Clinical Infectious Diseases*. doi:10.1093/cid/civ1199.
- Takayama K, Kilburn JO. 1989. Inhibition of synthesis of arabinogalactan by ethambutol in *Mycobacterium smegmatis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 33(9):1493 – 1499. doi:10.1128/AAC.33.9.1493. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0024431530&doi=10.1128%2fAAC.33.9.1493&partnerID=40&md5=7b38894d6ff1cc11b344df7e38fe6c92>.
- Telenti A, Philipp WJ, Sreevatsan S, Bernasconi C, Stockbauer KE, Wieleb B, Musser JM, Jacobs Jr. WR. 1997. The emb operon, a gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nat Med*. 3(5):567 – 570. doi:10.1038/nm0597-567. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0030913996&doi=10.1038%2fnm0597-567&partnerID=40&md5=f99835061b65659bc40179ef4d197a63>.
- Uc-Cachón AH, Borges-Argáez R, Said-Fernández S, Vargas-Villarreal J, González-Salazar F, Méndez-González M, Cáceres-Farfán M, Molina-Salinas GM. 2014. Naphthoquinones isolated from *Diospyros anisandra* exhibit potent activity against pan-resistant first-line drugs *Mycobacterium tuberculosis* strains. *Pulm Pharmacol Ther*. 27(1):114–120. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.08.001>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094553913001661>.
- World Health Organization. 2022. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: Drug-resistant tuberculosis treatment.
- World Health Organization. 2023. Global tuberculosis report 2023. [accessed 2023 Nov 11]. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>.
- Wrande M, Roth JR, Hughes D. 2008. Accumulation of mutants in “aging” bacterial colonies is due to growth under selection, not stress-induced mutagenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 105(33):11863–11868. doi:10.1073/pnas.0804739105. <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0804739105>.
- Yan Y, Li X, Zhang C, Lv L, Gao B, Li M. 2021. Research Progress on Antibacterial Activities and Mechanisms of Natural Alkaloids: A Review. *Antibiotics*. 10(3). doi:10.3390/antibiotics10030318. <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/3/318>.
- Zhang L, Li R, Li M, Qi Z, Tian J. 2015. In vitro and in vivo study of anti-tuberculosis effect of extracts isolated from *Ranunculi Ternati Radix*.
- Zhang Y, Heym B, Allen B, Young D, Cole S. 1992. The catalase - Peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature*. 358(6387):591 – 593. doi:10.1038/358591a0. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

0026705772&doi=10.1038%2f358591a0&partnerID=40&md5=50c88761657e10c462c5ce11879660e0.

Zhao X, Yu Z, Ding T. 2020. Quorum-Sensing Regulation of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *Microorganisms*. doi:10.3390/microorganisms8030425.