

Multi Drug Resistant Tuberculosis pada Pasien *Drop Out* dan Tatalaksana OAT Lini Kedua

Novita Carolia¹, Annisa Mardhiyyah²

¹Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Multi drug resisten (MDR) Tuberkulosis merupakan resistensi kuman TB terhadap obat anti Tuberkulosis. Kuman ini telah mengalami resistensi terhadap pengobatan dengan isoniazid (INH) dan rifampisin serta satu atau lebih obat anti tuberkulosis (OAT) berdasarkan pemeriksaan laboratorium yang terstandar. Indonesia berada pada urutan ke delapan kasus MDR TB dari 27 negara dengan kasus MDR TB terbanyak. Penghentian pengobatan sebelum waktunya (*drop out*) di Indonesia merupakan faktor terbesar dalam kegagalan pengobatan penderita TB yang besarnya 50%. *Drop out* adalah pasien yang telah berobat dan putus berobat 2 bulan atau lebih dengan BTA positif. Masalah yang di timbulkan oleh *drop out* tuberkulosis adalah resistensi obat yaitu kemunculan *strain* resisten obat dalam tahap pengobatan. Faktor yang menyebabkan banyaknya kasus MDR TB pada pasien *drop out* adalah setelah melakukan pengobatan tahap intensif biasanya pasien merasa sembuh dan menghentikan pengobatannya. Pasien dengan MDR TB diobati dengan paduan obat khusus yang mengandung obat anti tuberkulosis lini kedua. Prinsipnya yaitu paling tidak harus digunakan empat obat yg masih efektif dan pengobatan harus diberikan paling sedikit 18 bulan. Penentuan dosis OAT lini kedua berdasarkan berat badan pasien. Sehingga panduan obat TB MDR yang akan diberikan kepada semua pasien yang sudah terbukti TB MDR dengan pemberian OAT lini kedua.

Kata Kunci: oat lini kedua, putus pengobatan, resistensi ganda tb

Multi Drug Resistant Tuberculosis in Patients Drop Out and Management of Second Line Anti Tuberculosis

Abstract

Multi-drug resistant (MDR) Tuberculosis is a TB bacterial resistance to anti-tuberculosis drugs. These bacteria have experienced resistance to treatment with isoniazid (INH) and rifampin as well as one or more anti-tuberculosis drugs (OAT) is based on standardized laboratory tests. Indonesia is on the order of eight cases of MDR TB from 27 countries with the most cases of MDR TB. Discontinuation of treatment prematurely (*drop out*) in Indonesia is the biggest factor in the treatment failure of TB patients in the amount of 50%. *Drop out* are patients who have been treated and stopping treatment 2 months or more with positive sputum smear microscopy. The problem that caused the *drop out* cases of tuberculosis is the emergence of drug-resistant strains in the treatment stage. Factors that cause many cases of MDR TB in patients *drop out* is after intensive phase of treatment is usually the patient was felt cured and stopped the treatment. Patients with MDR TB be treated with specialized regimens containing second-line anti-tuberculosis drugs. The principle of treatment that should be used at least four drugs that are still effective and the treatment should be given for at least 18 months. Dose determination of second-line anti-tuberculosis drugs is based on the patient's weight. So that MDR TB medication guide to be given to all patients who have proven MDR TB by administration of second-line anti-tuberculosis drugs.

Keywords: drop out, multi drug resistant, second-line anti-tuberculosis drugs

Korespondensi: Annisa Mardhiyyah, alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 085769841095, e-mail: nismar.lampung@gmail.com

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit yang telah lama dikenal dan sampai saat ini masih menjadi penyebab utama kematian di dunia.¹ Prevalensi TB di Indonesia dan negara sedang berkembang lainnya cukup tinggi.²

Indonesia sekarang berada pada ranking kelima negara dengan beban TB tertinggi di dunia. Estimasi prevalensi TB semua kasus

adalah sebesar 660,000.³ Sedangkan estimasi insidensi berjumlah 430,000 kasus baru per tahun. Jumlah kematian akibat TB diperkirakan 61,000 kematian per tahunnya.⁴

Menurut Departemen Kesehatan, kini penanggulangan TB di Indonesia menjadi lebih baik, data statistik *World Health Organization* (WHO) menunjukkan Indonesia turun dari peringkat tiga menjadi peringkat ke lima dunia dengan jumlah insiden terbanyak TB pada

tahun 2009 setelah India, China, Afrika Selatan, dan Nigeria. Beberapa hasil dan pencapaian program TB, menurut Tjandra Yoga angka keberhasilan pengobatan TB di Indonesia naik sebesar 91% pada tahun 2008.⁵

Namun masih terdapat pula tantangan dalam pengobatan TB di dunia dan Indonesia, antara lain kegagalan pengobatan, putus pengobatan, pengobatan yang tidak benar sehingga mengakibatkan terjadinya kemungkinan resistensi primer kuman TB terhadap obat anti Tuberkulosis atau *Multi Drug Resistance* (MDR).^{3,6}

Isi

MDR TB merupakan penyakit TB yang telah mengalami resisten terhadap isoniazid (INH) dan rifampisin serta satu atau lebih obat anti tuberkulosis (OAT) berdasarkan pemeriksaan laboratorium yang terstandar.⁶

Secara umum resistensi terhadap obat anti tuberkulosis dibagi menjadi resistensi primer, initial dan sekunder. Resistensi primer ialah apabila pasien sebelumnya tidak pernah mendapat pengobatan OAT atau telah mendapat pengobatan OAT kurang dari 1 bulan. Resistensi initial ialah apabila kita tidak tahu pasti apakah pasien sudah ada riwayat pengobatan OAT sebelumnya atau belum pernah. Resistensi sekunder ialah apabila pasien telah mempunyai riwayat pengobatan OAT minimal 1 bulan.⁷

Estimasi jumlah kasus MDR TB di dunia mencapai 440.000 pada tahun 2008.³ Untuk Indonesia sendiri berada pada urutan ke delapan kasus MDR TB dari 27 negara dengan kasus MDR TB terbanyak.⁵

Angka MDR-TB diperkirakan sebesar 2% dari seluruh kasus TB baru dan 20% dari kasus TB dengan pengobatan ulang. Diperkirakan terdapat sekitar 6.300 kasus MDR TB setiap tahunnya.⁵

Penghentian pengobatan sebelum waktunya (*drop out*) di Indonesia merupakan faktor terbesar dalam kegagalan pengobatan penderita TBC yang besarnya 50%. *Drop out* adalah pasien yang telah berobat dan putus berobat 2 bulan atau lebih dengan BTA positif. Masalah yang di timbulkan oleh *drop out* tuberkulosis adalah resistensi obat yaitu kemunculan strain resisten obat selama kemoterapi, dan penderita tersebut merupakan sumber infeksi untuk individu yang tidak terinfeksi. Angka

drop out tidak boleh lebih dari 10%, karena akan menghasilkan proporsi kasus *retreatment* yang tinggi dimasa yang akan datang yang disebabkan karena ketidakefektifan dari pengendalian tuberkulosis. Menurunnya angka *drop out* karena peningkatan kualitas penanggulangan TB akan menurunkan proporsi kasus pengobatan ulang antara 10-20 % dalam beberapa tahun.⁸

Hasil pengobatan TB di Indonesia, proporsi angka kesembuhan pada tahun 2008 - 2009 mengalami penurunan sebesar 2,8%, sedangkan angka *drop out* mengalami peningkatan sebesar 0,1%.⁸

Terdapat empat jenis kategori resistensi terhadap obat TB (1) Mono-resisten yaitu kekebalan terhadap salah satu OAT. (2) Poliresisten kekebalan terhadap lebih dari satu OAT, selain kombinasi isoniazid dan rifampisin. (3) *Multidrug* resisten (MDR) kekebalan terhadap sekurang-kurangnya isoniazid dan rifampisin. (4) *Extensive drug-resistance* (XDR) jika TB- MDR ditambah kekebalan terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon, dan sedikitnya salah satu dari OAT injeksi lini kedua (kapreomisin, kanamisin, dan amikasin)⁹

Secara teoritis ada 5 faktor yang dianggap berperan menyebabkan wabah TB-MDR, yaitu (1). Pengobatan tidak adekuat (menimbulkan mutan *M. tuberculosis* yg resisten), (2). Pasien yang terlambat terdiagnosis MDR, sehingga menjadi sumber penularan terus menerus, (3). Pasien dengan resistensi obat TB yang tidak bisa disembuhkan, akan meneruskan penularan, (4). Pasien dengan resistensi obat Tb meskipun diobati terus tetapi dengan obat yang tidak adekuat mengakibatkan penggandaan bakteri yang resisten, (5). Koinfeksi HIV mempermudah terjadinya resistensi primer maupun sekunder.¹⁰

Beberapa hal untuk mendiagnosis MDR TB. Diagnosis MDR TB dipastikan berdasarkan uji kepekaan. Semua suspek MDR TB diperiksa dahaknya untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan biakan dan uji kepekaan. Jika hasil uji kepekaan terdapat *M. tuberculosis* yang resisten minimal terhadap rifampisin dan INH maka dapat ditegakkan diagnosis MDR TB.⁹

Penilaian kemungkinan resistensi obat, berdasarkan riwayat pengobatan terdahulu, pajanan dengan sumber yang mungkin resisten obat dan prevalensi resistensi obat dalam

masyarakat seharusnya dilakukan pada semua pasien. Pasien gagal pengobatan dan kasus kronik seharusnya selalu dipantau kemungkinannya akan resistensi obat. Untuk pasien dengan kemungkinan resistensi obat, biakan dan uji sensitiviti obat terhadap isoniazid, rifampisin, dan etambutol seharusnya dilaksanakan segera.¹¹

Kejadian *drop out* penderita TB paru dari program pengobatan merupakan respon penderita terhadap rendahnya pengetahuan tentang penyakit TB dan pengobatan pengobatan TB paru. Sebagai asumsi, semakin baik tingkat pengetahuan yang berhubungan dengan penyakit TB paru dan pengobatannya, maka penderita akan sadar untuk menjalani program pengobatan secara teratur.^{12,13}

Pengobatan TB diberikan dalam 2 tahapan, yaitu tahap awal (intensif), dan tahap lanjutan. Pada tahap awal atau intensif pasien mendapat obat setiap hari, bila pengobatan tahap intensif tersebut diberikan secara tepat, maka pasien TB yang menular menjadi tidak menular dalam kurun waktu 2 minggu. Sebagian besar pasien BTA positif akan menjadi BTA negatif (konversi) dalam waktu 2 bulan. Sedangkan pada tahap lanjutan pasien mendapat obat yang lebih sedikit. Pada tahap lanjutan berguna untuk membunuh kuman *persisten* sehingga mencegah terjadinya kekambuhan.⁸

Pengobatan lebih dari 2 bulan dapat mengakibatkan pasien *drop out* dari pengobatan TB karena setelah melakukan pengobatan tahap intensif tersebut biasanya pasien merasa sembuh dan menghentikan pengobatannya. Pengobatan TB membutuhkan waktu yang lebih lama dibandingkan dengan mengobati infeksi bakteri lainnya. Jika terinfeksi TB, penderita harus minum antibiotik setidaknya enam bulan sampai sembilan bulan, jika pengobatan TB tidak dilakukan sampai selesai maka akan terjadi resistensi obat. Oleh karena itu, perlu adanya edukasi atau penyuluhan kepada pasien TB tentang pentingnya menyelesaikan setiap tahapan pengobatan TB, sehingga pasien dapat menyelesaikan pengobatan TB.^{14,15}

Resistensi obat berhubungan dengan riwayat pengobatan sebelumnya. Pada pasien dengan riwayat pengobatan sebelumnya,

kemungkinan terjadi resistensi sebesar 4 kali lipat sedangkan terjadinya TB-MDR sebesar 10 kali lipat atau lebih dibandingkan dengan pasien yang belum pernah diobati. Prevalensi kekebalan obat secara keseluruhan berhubungan dengan banyaknya pasien yang diobati sebelumnya di negara tersebut. Lebih lanjut, pasien TB-MDR sering tidak bergejala sebelumnya sehingga dapat menularkan penyakitnya sebelum ia menjadi sakit. Oleh karena itu, prevalensi TB-MDR dapat 3 kali lebih besar dari insidensi sebenarnya yaitu mendekati atau melampaui 1 juta.¹⁶

Berdasarkan ISTC (*International Standards for Tuberculosis Care*) terdapat beberapa prinsip pengobatan pada pasien dengan MDR TB.

Standar 10 tentang standar untuk pengobatan. Semua pasien harus dimonitor responsnya terhadap terapi; penilaian terbaik pada pasien tuberkulosis ialah pemeriksaan dahak mikroskopik berkala (dua spesimen) paling tidak pada waktu fase awal pengobatan selesai (dua bulan), pada lima bulan, dan pada akhir pengobatan. Pasien dengan sediaan apus dahak positif pada pengobatan bulan kelima harus dianggap gagal pengobatan dan pengobatan harus dimodifikasi secara tepat.¹⁷

Standard 15 berupa penatalaksanaan TB Resistensi Obat. Pasien tuberkulosis yang disebabkan kuman resisten obat (khususnya MDR) seharusnya diobati dengan paduan obat khusus yang mengandung obat anti tuberkulosis lini kedua. Paling tidak harus digunakan empat obat yg masih efektif dan pengobatan harus diberikan paling sedikit 18 bulan. Cara-cara yang berpihak kepada pasien disyaratkan untuk memastikan kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Konsultasi dengan penyelenggara pelayanan yang berpengalaman dalam pengobatan pasien dengan MDR-TB harus dilakukan.¹⁷

Strategi Pengobatan TB MDR meliputi tiga pendekatan pengobatan yaitu panduan standard, panduan empirik serta paduan disesuaikan masing-masing pasien (Ideal, tapi tergantungn sumber daya dan sarana). Sedangkan pilihan berdasarkan ketersediaan OAT lini kedua (*second-line*), pola resistensi setempat dan riwayat penggunaan OAT lini kedua. Uji kepekaan obat lini pertama dan kedua.¹⁸

Program TB MDR yang akan dilaksanakan saat ini menggunakan strategi pengobatan yang standard (standardized treatment). Klasifikasi obat anti tuberkulosis dibagi atas 5 kelompok berdasarkan potensi dan efikasinya, yaitu (1). Kelompok 1 sebaiknya digunakan karena kelompok ini paling efektif dan dapat ditoleransi dengan baik (Pirazinamid, Etambutol), (2). Kelompok 2 bersifat bakterisidal (Kanamisin atau kapreomisin jika alergi terhadap kanamisin), (3). Kelompok 3 yaitu Fluorokuinolon yang bersifat bakterisidal tinggi (Levofloksasin), (4). Kelompok 4 bersifat bakteriostatik tinggi (PAS, Ethionamid, Sikloserin), (5). Kelompok 5 obat yang belum jelas efikasinya. Tidak disediakan dalam program ini.¹⁹

Paduan obat TB MDR yang akan diberikan kepada semua pasien yang sudah terbukti TB MDR (standardized treatment) adalah: 6 Km - E - Etho - Levo - Z - Cs / 18 E - Etho - Levo - Z - Cs.¹⁹

Prinsip panduan pengobatan TB MDR meliputi (1). Setiap rejimen TB MDR terdiri dari paling kurang 4 macam obat dengan efektifitas yang pasti atau hampir pasti, (2). PAS ditambahkan ketika ada resistensi diperkirakan atau hampir dipastikan ada pada fluorokuinolon. Kapreomisin diberikan bila terbukti resisten kanamisin, (3) Dosis obat berdasarkan berat badan, (4). Obat suntikan (kanamisin atau kapreomisin) digunakan sekurang-kurangnya selama 6 bulan atau 4 bulan setelah terjadi konversi biakan. Periode ini dikenal sebagai fase intensif, (5). Lama

pengobatan minimal adalah 18 bulan setelah konversi biakan, (6). Definisi konversi dahak: pemeriksaan dahak dan biakan 2 kali berurutan dengan jarak pemeriksaan 30 hari menunjukkan hasil negatif, (7). Suntikan diberikan 5x/minggu selama rawat inap dan rawat jalan. Obat per oral diminum setiap hari. Pada fase intensif obat oral diminum didepan petugas kesehatan kecuali pada hari libur diminum didepan PMO. Sedangkan pada fase lanjutan obat oral diberikan maksimum 1 minggu dan diminum didepan pengawas minum obat. Setiap pemberian suntikan maupun obat oral dibawah pengawasan selama masa pengobatan, (8). Pada pasien yang mendapat sikloserin harus ditambahkan Piridoxin (vit. B6), dengan dosis 50 mg untuk setiap 250 mg sikloserin, (9). Semua obat sebaiknya diberikan dalam dosis tunggal.¹⁹

OAT dan dosisnya mencakup tentang beberapa hal. Penentuan dosis OAT oleh dokter yang menangani dan berdasarkan berat badan pasien. Penentuan dosis dapat dilihat tabel 1. Obat akan disediakan dalam bentuk paket (disiapkan oleh petugas farmasi UPK pusat rujukan TB MDR) untuk 1 bulan mulai dari awal sampai akhir pengobatan sesuai dosis yang telah dihitung oleh dokter yang menangani. Paket obat yang sudah disiapkan untuk 1 bulan tersebut akan di simpan di Poliklinik DOTS Plus UPK pusat rujukan TB MDR. Penyerahan obat setiap minggu kepada pasien pada fase lanjutan dibawah pengawasan dokter yang menangani. Perhitungan dosis OAT dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Dosis OAT pada MDR TB Sesuai BB

OAT	BB			
	<33kgmg/kg/hari	33-50kg mg/kg/hari	51-70kg mg/kg/hari	>70kgmg/kg/hari
Pirazinamid	30-40	1000-1750	1750-2000	2000-2500
Kanamisin	15-20	500-750	1000	1000
Kapreomisin	15-20	500-750	1000	1000
Levofloksasin	750	750	750	750-1000
Sikloserin	15-20	500	750	750-1000
Etionamid	15-20	500	750	750-1000
PAS	150	8000	8000	8000

Lama pengobatan yang dianjurkan ditentukan oleh konversi dahak dan kultur. Anjuran minimal adalah pengobatan harus berlangsung sekurang-kurangnya 18 bulan setelah konversi kultur sampai ada bukti-bukti lain untuk memperpendek lama pengobatan.

Hasil pengobatan TB MDR (atau kategori IV). Sembuh yaitu pasien kategori IV yang telah menyelesaikan pengobatan sesuai protokol program dan telah mengalami sekurang-kurangnya 5 kultur negatif berturut-turut dari sampel dahak yang diambil berselang 30 hari dalam 12 bulan terakhir pengobatan. Jika hanya satu kultur positif dilaporkan selama waktu tersebut, dan bersamaan waktu tidak ada bukti klinis memburuknya keadaan pasien, pasien masih dianggap sembuh, asalkan kultur yang positif tersebut diikuti dengan paling kurang 3 hasil kultur negatif berturut-turut yang diambil sampelnya berselang sekurang-kurangnya 30 hari. Pengobatan lengkap. Pasien kategori IV yang telah menyelesaikan pengobatan sesuai protokol program tetapi tidak memenuhi definisi sembuh karena tidak ada hasil pemeriksaan bakteriologis. Meninggal yaitu pasien kategori IV meninggal karena sebab apapun selama masa pengobatan TB MDR. Gagal apabila pengobatan dianggap gagal jika 2 atau lebih dari 5 kultur yang dicatat dalam 12 bulan terakhir masa pengobatan adalah positif, atau jika salah satu dari 3 kultur terakhir hasilnya positif. Pengobatan juga dapat dikatakan gagal apabila tim ahli klinis memutuskan untuk menghentikan pengobatan secara dini karena perburukan respons klinis, radiologis atau efek samping. *Lalai/Defaulted* apabila pasien kategori IV yang pengobatannya terputus selama berturut-turut dua bulan atau lebih dengan alasan apapun tanpa persetujuan medik. Pindah jika pasien kategori IV yang pindah ke unit pencatatan dan pelaporan lain dan hasil pengobatan tidak diketahui.¹⁸

Ringkasan

Indonesia sekarang berada pada ranking kelima negara dengan beban TB tertinggi di dunia. Estimasi prevalensi TB semua kasus adalah sebesar 660,000. Terdapat tantangan dalam pengobatan TB di dunia dan Indonesia, antara lain kegagalan pengobatan, putus pengobatan, pengobatan yang tidak benar

sehingga mengakibatkan terjadinya kemungkinan resistensi primer kuman TB terhadap obat anti Tuberkulosis atau *Multi Drug Resistance* (MDR). Resistensi obat berhubungan dengan riwayat pengobatan sebelumnya. Pada pasien dengan riwayat pengobatan sebelumnya, kemungkinan terjadi resistensi sebesar 4 kali lipat sedangkan terjadinya TB-MDR sebesar 10 kali lipat atau lebih dibandingkan dengan pasien yang belum pernah diobati. Berdasarkan *ISTC (International Standards for Tuberculosis Care)* terdapat beberapa prinsip pengobatan pada pasien dengan MDR TB. Paduan obat TB MDR yang akan diberikan kepada semua pasien yang sudah terbukti TB MDR (standardized treatment) yaitu 6 Km - E - Etho - Levo - Z - Cs / 18 E - Etho - Levo - Z - Cs.

Simpulan

Multi Drug Resisten terhadap *Mycobacterium Tuberculosis* di Indonesia sebagian besar didapatkan dari kasus *drop out* dengan prinsip penatalaksanaan berdasarkan pedoman OAT lini kedua.

Daftar Pustaka

1. Departemen Kesehatan RI. *Pointers Menkes Menyambut Hari TBC Sedunia; 2007* [diakses tanggal 24 Oktober 2015]. Tersedia dari: www.depkes.go.id
2. Naning R. *Tuberculosis Infection in Infant and Children Who Have Contact with Positive Sputum Adult Tuberculosis; 2003* [diakses tanggal 24 Oktober 2015]. Tersedia dari: <http://puspasca.ugm.ac.id>
3. World Health Organization. *Global Tuberculosis Control: WHO Report; 2010* [diakses tanggal 27 Oktober 2015]. Tersedia dari: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Strategi Nasional Pengendalian Tb di Indonesia 2010-2014*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
5. Departemen Kesehatan RI. *Penanggulangan TB kini lebih baik; 2010* [diakses tanggal 28 Oktober 2015]. Tersedia dari: <http://www.depkes.go.id/article/print/13>

- 48/penanggulangan-tb-kini-lebih-baik.html#
6. Tulak A, Hudoyo A, Aditama TY. Pengobatan MDR-TB Dengan Ofloksasin. *Tuberkulosis Indonesia* [internet]. 2007 [diakses tanggal 28 Oktober 2015]; 4(2):14-18. Tersedia dari: <http://www.isjd.pdii.lipi.go.id/admin/jurnal/420761418.pdf>
 7. Riyanto BS, Wilhan. Managemen of MDR TB Current and Future dalam Buku Program dan Naskah Lengkap Konferensi Kerja Pertemuan Ilmiah Berkala. Bandung: PERPARI; 2006.
 8. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. Jakarta: Depkes RI; 2008.
 9. Priantini NN. MDR-TB Masalah dan Penanggulangannya. *Medicinal*. 2003;4:27-33.
 10. The Indonesian Association Against Tuberculosis. *Jurnal Tuberkulosis Indonesia*. 2012; 8: 1-40.
 11. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*. The Hague : Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. California: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance; 2006.
 12. Anton M, Adam T. Influence of Multidrug Resistance on Tuberculosis Treatment Outcomes with Standardized Regimens. *American J of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008 ;178(3):306-312.
 13. Mitnick, Carole D. *Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis*. *N Engl J Med*. 2008 ;359:563-574.
 14. Salim S, Abdool K. M.B. Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy. *N Engl J Med*. 2010 ;362:697-706.
 15. Guy T. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J of Infection*. 2009 ;59(3):167-187.
 16. Sub Direktorat Tuberkulosis. *Buku Modul Pelatihan Penanggulangan TB MDR*. Jakarta: Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Departemen Kesehatan RI; 2009.
 17. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. *International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)*. The Hague : Tuberculosis Coalition for Technical Assistance; 2014.
 18. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Buku pedoman pengobatan nasional*. Jakarta: Depkes RI; 2007.
 19. World Health Organization. *Guidelines for the programmatic management drug – resistant tuberculosis emergency edition*. Geneva: WHO; 2008.