

Faktor Risiko Tuberkulosis *Multidrug Resistant* (TB-MDR)

Mohammad Syahrezki

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. TB masih merupakan masalah global kesehatan. Penyakit ini merupakan penyakit infeksi kedua yang menyebabkan kematian diseluruh dunia setelah penyakit *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Estimasi terakhir pada tahun 2013 terdapat 9 juta kasus baru TB dan 1,5 juta kematian yang diakibatkan TB. Prevalensi penduduk Indonesia yang didiagnosis TB oleh tenaga kesehatan tahun 2013 adalah 0.4 persen. Dari seluruh penduduk yang didiagnosis TB paru oleh tenaga kesehatan, hanya 44.4% diobati dengan obat program. *Multi Drug Resistant* (TB-MDR) merupakan masalah terbesar dalam pencegahan dan pemberantasan TB dunia. TB-MDR adalah penyakit yang disebabkan *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten minimal terhadap rifampisin dan isoniazid. Indonesia berada di peringkat 8 dari 27 negara dengan TB-MDR terbanyak di dunia. Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya TB-MDR antara lain faktor dokter, pasien, obat, dan program nasional TB. [J Agromed Unila 2015; 2(4):413-418]

Kata kunci: tuberkulosis, resistensi obat, TB-MDR, faktor risiko

Risk Factor of MultiDrug Resistant Tuberculosis (TB-MDR)

Abstract

Tuberculosis (TB) is infectious disease which caused by Mycobacterium tuberculosis. TB is a global health problem. This infectious disease is the second disease that caused death around the world after Immunodeficiency Virus (HIV). The latest estimation in 2013 showed 9 millions new cases of TB and 1,5 Millions death caused by TB. Indonesian citizen prevalence that diagnosed by TB by medical personel in 2013 is only 0,4 percent. Of all the people diagnosed TB by medical personel, only 44.4% is treated by programmed drug. Multi Drug Resistant (TB-MDR) is the biggest obstacle in prevention and eradication of TB in the world. TB-MDR is a disease caused by resistant Mycobacterium tuberculosis of rifampisin or isoniazid. Indonesia is number 8th of 27 country with the highest number of TB-MDR all over the world. There is many factor that can caused TB-MDR such as factor of doctor, patient, drug, and the national TB program. [J Agromed Unila 2015; 2(4):413-418]

Keywords: drug resistant, MDR-TB, risk factor, tuberculosis

Korespondensi: Mohammad Syahrezki | JL.Untung Suropati Gg Somad no 23 | HP 081271283443
e-mail: syahrezki@gmail.com

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* penyakit ini menyebar melalui droplet yang dikeluarkan oleh penderita TB lainnya. Penyakit ini merupakan penyakit infeksi kedua yang menyebabkan kematian diseluruh dunia setelah penyakit *human immunodeficiency virus* (HIV), hal ini menyebabkan TB menjadi salah satu masalah kesehatan dunia. Perkiraan terakhir pada tahun 2013 terdapat 9 juta kasus baru TB dan 1,5 juta kematian yang diakibatkan TB. Kebanyakan kasus yang diestimasi pada tahun 2013 terjadi di Asia (56%) dan daerah Afrika (29%), sebagian kecil dari kasus terjadi di daerah Mediterania timur (8%), daerah Eropa

(4%) dan daerah Amerika (3%). Terdapat enam negara yang memiliki insidensi kasus TB terbesar pada tahun 2013 India sebanyak 2,3 juta, Cina sebanyak 1,1 juta, Nigeriasebanyak 880,000, Pakistan sebanyak 650,000, Indonesia sebanyak 520,000 dan Afrika selatansebanyak 440,000. India dan Cina bertanggung jawab atas 24% and 11% dari kasus global, dari 9 juta insidensi kasus, diperkirakan 550 000 adalah anak-anak and 3,3 juta adalah wanita. Prevalensi penduduk Indonesia yang didiagnosis TB paru oleh tenaga kesehatan tahun 2013 adalah 0.4 persen, Lima provinsi dengan TB paru tertinggi adalah Jawa Barat (0.7%), Papua (0.6%), DKI Jakarta (0.6%), Gorontalo (0.5%), Banten (0.4%) dan Papua Barat (0.4%). Dari seluruh penduduk yang

didiagnosis TB paru oleh tenaga kesehatan, hanya 44.4% menerima pengobatan melwati program kesehatan. Lima provinsi terbanyak yang mengobati TB dengan obat program adalah DKI Jakarta (68.9%). Di Yogyakarta (67,3%), Jawa Barat (56,2%), Sulawesi Barat (54,2%) dan Jawa Tengah (50.4%).^{1,2}

Indonesia merupakan negara pertama diantara *High Burden Country* (HBC) di wilayah Asia Tenggara yang mampu mencapai target global TB dalam hal keberhasilan pengobatan serta deteksi pada tahun 2006. Tercatat sejumlah sejumlah 294.732 kasus TB telah ditemukan dan diobati dan lebih dari 169.213 diantaranya terdeteksi BTA positif pada tahun 2009. Rerata pencapaian angka keberhasilan pengobatan selama 4 tahun terakhir adalah sekitar 90% dan pada kohort tahun 2008 mencapai 91%. Pencapaian target global tersebut menjadi hasil pencapaian program pengendalian TB nasional yang utama. Hasil survei prevalensi TB pada tahun 2004 mengenai pengetahuan, sikap dan perilaku menunjukkan bahwa 96% keluarga merawat anggota keluarga yang menderita TB dan hanya 13% yang menyembunyikan keberadaan mereka. Meskipun 76% keluarga pernah mendengar tentang TB dan 85% mengetahui bahwa TB dapat disembuhkan, Tetapi hanya 26% yang dapat menyebutkan minimal dua tanda dan gejala utama TB. Hanya 19% yang mengetahui bahwa obat TB disediakan pemerintah secara gratis.³

MDR-TB merupakan suatu permasalahan yang menjadi hambatan utama dunia dalam pemberantasan TB. Terdapat beberapa faktor yang ikut berkontribusi dalam meningkatnya jumlah penderita TB-MDR yaitu tingkat pengetahuan penderita dan keluarga terhadap penyakitnya, buruknya tingkat kepatuhan minum obat anti tuberkulosis, pemberian terapi tunggal yang tidak adekuat, keteraturan berobat yang rendah, motivasi penderita kurang, kurang teraturnya suplai obat, *bioavailibity* yang buruk dan kualitas obat memberikan kontribusi terhadap terjadinya resistensi obat sekunder. Resistensi obat antituberkulosis (OAT) sangat erat hubungannya dengan riwayat pengobatan sebelumnya. Pasien yang pernah diobati sebelumnya mempunyai kemungkinan resisten 4 kali lebih tinggi dan untuk TB-MDR lebih 10 kali lebih tinggi daripada pasien yang belum pernah menjalani pengobatan. Harus diakui

bahwa pengobatan terhadap tuberkulosis dengan resistensi ganda ini amat sulit dan memerlukan waktu yang lama bahkan sampai 24 bulan. Hasil pengobatan terhadap resistensi ganda tuberkulosis ini juga kurang mengembirakan. Faktor ketidakpatuhan pasien TB dalam pengobatan diyakini menjadi faktor utama bersama faktor pengobatan tidak adekuat yang menjadi.^{4,5}

Isi

Tuberkulosis merupakan suatu infeksi *airborne* yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* sebuah bakteri tahan asam yang dapat menyerang paru-paru maupun jaringan lainnya (TB ekstrapulmoner). TB dapat diklasifikasikan menjadi dua kelas berdasarkan cara pemaparan patogennya yaitu primer dan post-primer. *Mycobacterium tuberculosis* memiliki bentuk rampingbatang tahan asam yang dapat diwarnai dengan pewarna Ziehl-nielsen karena memiliki lemak kompleks yang mengikat pewarna secara kuat sehingga tidak didekolorisasi. Lemak ini memiliki ketahanan yang baik terhadap gangguan fisik dan kimia sehingga memiliki kemampuan bertahan hidup yang baik. Saat kuman ini berada dilingkungan udara bebas, kuman ini merubah sifatnya kedalam sifat *dormant* sehingga kuman ini dapat bertahan hidup dalam cuaca dingin maupun udara kering, kemampuan ini pula yang menyebabkan penyakit memiliki kemampuan timbul kembali.^{6,7}

Sebagai gejala TB akan ditemukannya kelainan jaringan terjadi yang terbentuk akibat respons tubuh terhadap kuman patogen. Reaksi jaringan yang memiliki karakteristik khusus ialah terbentuknya granuloma. Granuloma merupakan suatu kumpulan padat sel makrofag. Pada infeksi primer respons awal yang akan timbul pada jaringan ialah berupa sebaran sel-sel radang, baik sel leukosit *polimorfonukleus* (PMN) maupun sel fagosit *mononukleus* (MN). Namun kuman TB memiliki kemampuan yang baik dalam bertahan hidup didalam sel fagosit yang menyebabkan kuman ini mampu berpliriferasi dalam sel dan mematikan sel fagosit. Setelah itu sel fagosit *mononukleus* baru masuk dalam jaringan dan menelan kuman yang baru terlepas sehingga terjadi pertukaran sel fagosit *mononukleus* yang intensif dan berkesinambungan. Secara selluler didapatkan sel monosit akan semakin membesar, intinya menjadi eksentrik,

sitoplasmanya bertambah banyak dan tampak pucat, disebut sel *epiteloid*. Sel tersebut membentuk kelompok dengan konsistensi padat sehingga menyerupai sel epitel tanpa jaringan diantaranya, namun tidak ada ikatan interseluler dan bentuknya pun tidak sama dengan sel epitel. Sebagian dari sel *epiteloid* ini akan membentuk sel *datia* yang memiliki banyak inti, dan sebagian sel *datia* ini berbentuk sel *datia Langhans* yaitu sel yang memiliki inti melingkar ditepi dan sebagian berupa sel *datia benda asing* yang memiliki inti tersebar dalam sitoplasma. Granuloma ini nantinya akan dikelilingi oleh sel limfosit, sel plasma, kapiler dan fibroblas. Di bagian tengah selnya akan mengalami nekrosis yang disebut perkijuan, dan jaringan di sekitarnya menjadi sembab serta terjadi penurunan jumlah mikroba. Granuloma ini dapat mengalami beberapa perkembangan, bila jumlah mikroba terus berkurang maka granuloma membentuk simpai jaringan ikat mengelilingi reaksi peradangan sehingga terjadi penimbunan garam kalsium pada bahan perkijuan. Bila garam kalsium berbentuk konsentrik maka disebut cincin *Liesegang*. Bila mikroba virulen atau resistensi jaringan rendah, granuloma akan membesar secara sentrifugal dan akan membentuk granuloma satelit yang dapat menyatu sehingga granuloma membesar. Sel *epiteloid* dan makrofag menghasilkan enzim protease dan hidrolase yang dapat mencairkan bahan kaseosa. Ketika isi granuloma mencair, kuman tumbuh secara cepat dalam jaringan ekstrasel dan terjadi perluasan penyakit. Reaksi jaringan yang dialami antara individu yang belum pernah terinfeksi dan yang sudah pernah terinfeksi akan berbeda. Pada individu yang telah terinfeksi sebelumnya reaksi jaringan terjadi lebih cepat dan keras dengan disertai nekrosis jaringan. Akan tetapi pertumbuhan kuman tertahan dan penyebaran infeksi terhalang. Ini merupakan manifestasi reaksi hipersensitivitas dan imunitas.⁸

Gejala penyakit TB dapat diklasifikasi menjadi gejala umum dan gejala khusus yang timbul sesuai dengan organ yang terlibat. Gambaran secara klinis tidak terlalu khas pada kasus baru, sehingga cukup sulit untuk menegakkan diagnosa secara klinis. Gejala utama pasien TB paru yang biasa dialami adalah batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak yang bercampur darah,

batu darah, badan lemas, sesak nafas, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, demam meriang lebih dari satu bulan. Gejala-gejala tersebut dapat dijumpai pula pada penyakit paru-paru selain TB, seperti asma, bronkiektasis, asma, kanker paru, bronkitis kronis, dan lain-lain. Karena tingginya prevalensi TB paru di Indonesia, maka setiap orang yang datang ke unit pelayanan kesehatan dengan gejala tersebut diatas, dianggap sebagai tersangka (suspek) pasien TB, sehingga perlu dilakukan skoring pada pasien anak dan pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung pada pasien remaja dan dewasa.^{9,10}

Pemeriksaan dahak dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis, menentukan potensi penularan dan menilai keberhasilan pengobatan. Pemeriksaan dilakukan dengan mengumpulkan 3 spesimen dahak yang dikumpulkan dalam dua hari kunjungan yang berurutan berupa dahak Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS). Diagnosis TB Paru ditegakkan dengan ditemukannya kuman TB (BTA). Penemuan Bakteri tahan asam melalui pemeriksaan dahak merupakan diagnosis utama, pemeriksaan lain seperti foto toraks, biakan dan uji kepekaan dapat digunakan sebagai diagnosis penunjang jika sesuai dengan indikasinya. Diagnosis yang hanya didasarkan dengan pemeriksaan foto toraks tidak dapat dibenarkan karena foto toraks tidak selalu menampilkan gambaran yang khas pada TB. Gambaran kelainan radiologik Paru tidak selalu menunjukkan aktifitas penyakit. pemeriksaan radiologis bertujuan untuk mengidentifikasi seseorang dengan TB Paru aktif atau untuk mengetahui hasil pengobatan TB yang sudah dilakukan. Seringkali pemeriksaan radiologis digunakan untuk mendampingi pemeriksaan tes kulit tuberkulin, namun sering kali hal ini sering tidak reliabel dan sering pembacaan hasil dari pemeriksaan ini sering tidak dapat dipraktekan.^{11,12}

Pada sebagian besar kasus TB paru, diagnosis dapat ditegakkan dengan hanya pemeriksaan dahak secara mikroskopis. Namun pada kondisi tertentu pemeriksaan foto toraks perlu dilakukan bila terdapat beberapa indikasi yaitu Hanya terdapat 1 dari 3 spesimen dahak SPS yang hasil pemeriksaannya BTA positif. Pada kasus ini pemeriksaan foto toraks dada diperlukan untuk mendapatkan diagnosis

definitif TB paru BTA positif. Indikasi lainnya adalah jika Ketiga spesimen dahak hasilnya tetap negatif setelah dilakukan pemeriksaan 3 spesimen dahak SPS pada pemeriksaan sebelumnya yang menghasilkan BTA negatif dan tidak ada perbaikan klinis setelah pemberian antibiotika non Obat anti tuberkulosis dan non fluoroquinolon. indikasi terakhir adalah bila pasien diduga mengalami komplikasi sesak nafas berat yang memerlukan penanganan khusus seperti pneumotorak, efusi perikarditis, efusi pleural atau pleuritis eksudativa dan untuk menyingkirkan diagnosis banding bronkiektaksis atau aspergiloma pada pasien yang mengalami hemoptisis.^{10,12}

Uji tuberkulin memperlihatkan bahwa infeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis* dapat menyebabkan reaksi delayed-type hypersensitivity terhadap komponen antigen yang berasal dari ekstrak *Mycobacterium tuberculosis* atau tuberkulin. Pada anak, uji tuberkulin merupakan salah satu pemeriksaan yang paling bermanfaat untuk mendiagnosis apakah dia pernah terinfeksi ataupun sedang terinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis* sehingga pemeriksaan ini sering digunakan sebagai Screening TB bagi anak. Efektifitas uji tuberkulin dalam mendiagnosis penyakit TB adalah sebesar 90%. Penderita anak umur kurang dari 1 tahun yang menderita TB aktif uji tuberkulin menghasilkan hasil positif dengan presentase 100%, umur 1–2 tahun presentase 92%, 2–4 tahun presentase 78%, 4–6 tahun presentase 75%, dan umur 6–12 tahun presentase 51%. Dari persentase tersebut dapat dilihat bahwa hasil uji tuberkulin semakin tidak efektif dengan berjalannya usia seorang anak.^{10,13}

Strategi pemberantasan TB global sudah sangat berkembang sejak diimplementasikannya DOTS secara luas, namun secara statistik penggunaan DOTS saja tidak dapat memberikan hasil yang maksimal. *The World Health Assembly* membentuk suatu strategi baru berdasarkan pengembangan dari DOTS yaitu *The stop TB strategy*, strategi ini dikeluarkan secara resmi pada hari TB dunia pada tahun 2006 yang dirancang untuk mencapai *Millenium Development Goal* (MDG) yang terkait dengan TB. Strategi ini diharapkan dapat memberantas TB pada periode 2006-2015.¹⁴

The Stop TB Strategy memiliki visi dunia yang bebas TB dengan tujuan utama

menurunkan beban dunia dari TB pada tahun 2015 dengan mencapai MDG, tujuan ini diharapkan dapat dicapai dengan mencapai 4 objektif yaitu menurunkan penderitaan dan beban sosial ekonomi yang berkaitan dengan TB, melindungi populasi yang terancam dari TB, TB/HIV dan TB-MDR, mendukung perkembangan penelitian. Istilah DOT diartikan sebagai pengawasan langsung menelan obat jangka pendek setiap hari oleh Pengawas Menelan Obat (PMO). Pengawasan pada penderita yang berobat jalan dapat dilakukan dengan melakukan penelanan langsung didepan dokter, PMO oleh petugas kesehatan, suami/istri/orang serumah. Bagi penderita rawat inap dapat dilakukan oleh petugas rumah sakit.^{15,16}

Obat anti tuberkulosis adalah antimikroba yang digunakan untuk mengeradikasi kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Pengobatan tuberkulosis dapat dibedakan menjadi dua fase yaitu fase fase intensif yang berjalan 2 hingga 3 bulan dan dilanjutkan dengan fase tambahan 4 atau 7 bulan.¹⁷

Resistensi obat pada strain *Mycobacterium tuberculosis* merupakan suatu kemampuan kuman dalam beradaptasi dari kemampuan OAT yang digunakan. Terdapat beberapa tingkatan dalam resistensi obat, rifampisin monoresisten yang merupakan strain yang resisten terhadap OAT rifampisin, TB-MDR yaitu strain yang resisten terhadap rifampisi dan isoniazid, dan TB-XDR yaitu TB-MDR yang resisten juga terhadap fluoroquinolon dan minimal salah satu dari OAT injeksi lini kedua.^{13,18}

TB-MDR merupakan masalah terbesar terhadap pencegahan dan pemberantasan TB didunia. Indonesia memiliki prevalensi penderita TB sebesar 253/100.000 penduduk pada tahun 2006 dengan angka kematian 38/100.000 penduduk. Angka penderita TB kasus baru didapatkan TB-MDR 2% dan kasus TB yang telah mendapat terapi didapatkan MDR 19%. Insidens TB-MDR diperkirakan meningkat 2% setiap tahunnya. Secara keseluruhan prevalens TB-MDR di dunia diperkirakan 4,3%. Resistensi yang dimiliki oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan berkurangnya efektifitas kemoterapi sehingga angka kesembuhan hanya sekitar 59-70% sehingga menyulitkan

suksesnya program penyembuhan bagi penderita TB-MDR.¹⁹

Secara besar faktor risiko terjadinya resistensi obat pada pasien TB-MDR pada umumnya terdapat 4 faktor yaitu faktor pasien, faktor dokter, faktor obat, dan faktor pelayanan kesehatan. Faktor dokter meliputi seberapa baik dokter dalam memberikan edukasi meliputi penyakit TB itu sendiri, penobatan, maupun TB-MDR atau kemungkinan terjadinya resistensi obat. Faktor pasien meliputi ada tidaknya pengawas minum OAT, dukungan keluarga, tingkat kemampuan ekonomi pasien, jarak rumah ketempat pelayanan kesehatan, tingkat pendidikan dan pengetahuan pasien terhadap TB itu sendiri. Faktor obat meliputi pengetahuan pasien mengenai jenis, dosis, pemakaian, serta efek samping dari OAT. Faktor pelayanan sistem kesehatan meliputi jarak dari rumah ke tempat pelayanan kesehatan, program kesehatan, dan ketersediaan obat.¹⁹

Menurut Sarwani faktor risiko untuk terjadinya MDR-TB adalah infeksi HIV, sosial ekonomi, kelompok umur, jenis kelamin, konsumsi rokok dan alkohol, adanya penyakit diabetes, dosis obat yang tidak tepat sebelumnya dan pengobatan terdahulu dengan suntikan dan fluoroquinolon. Penelitian Liu di China menyebutkan bahwa faktor risiko MDR-TB adalah jenis kelamin perempuan, usia muda, sering bepergian, pernah menjalani pengobatan sebelumnya, ditinggal pada lingkungan rumah padat penduduk.^{20,21}

Ringkasan

TB merupakan suatu penyakit infeksi yang menjadi masalah global, penyakit ini merupakan penyakit infeksi kedua sebagai penyebab kematian setelah HIV. TB-MDR merupakan suatu komplikasi dimana terjadi proses resistensi oleh minimal satu jenis obat yaitu rifampisin dan isoniazid. Faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya resistensi antara lain infeksi HIV, jenis kelamin, kelompok umur, sosial ekonomi, merokok, diabetes, konsumsi alkohol, pasien TB paru dari daerah lain (pasien rujukan), dosis obat yang tidak tepat sebelumnya dan pengobatan terdahulu.

Simpulan

Terdapat 4 faktor risiko yang dapat mempengaruhi kejadian TB-MDR yaitu faktor

dokter, pasien, obat, dan sistem pelayanan kesehatan.

Daftar Pustaka

1. World Health Organisation. Global tuberculosis report [internet]. Geneva: WHO; 2014 [disitasi tanggal 6 Juni 2015]. tersedia dari www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset kesehatan dasar. Jakarta: Kemenkes RI; 2013.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Strategi nasional pengendalian tb di Indonesia 2010-2014. Jakarta: Kemenkes RI; 2011
4. Masniari L, Priyanti S, Tjandra Y. Faktor-faktor yang mempengaruhi kesembuhan penderita tb paru. *Respir Indo*. 2007; 3(27):176-85.
5. Nofizar D, Nawas A, Burhan E. Identifikasi faktor risiko turberkulosis multidrug resistant (tb-mdr). *Maj Kedokt Indones*. 2010; 60:537-45.
6. Santic Z, Kristina G. Epidemiology of tuberculosis during the period 1703–2011: honoring the world tuberculosis day. *Materia Socio-Medica*. 2013; 25(4):291.
7. Robbins S, Kumar V. Buku ajar patologi. Edisi ke-8. Jakarta: EGC; 2007.
8. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi, konsep klinis proses-proses penyakit. Edisi ke-6. Jakarta: EGC; 2003.
9. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi ke-5. Jakarta: Interna Publishing; 2009.
10. Kusuma HM. Diagnostik tuberkulosis baru. *Sari Pediatr*. 2007; 8(4):143-51.
11. Firmansyah R. hubungan uji igG anti-tb dengan foto thorax gambaran primer kompleks tb pada penderita tb paru [disertasi]. Solo: Universitas Sebelas Maret; 2010.
12. Rasad S. Radiologi diagnostik. Edisi ke-2. Jakarta: FKUI; 2006.
13. Biadlegne F, Sack U, Rodloff AC. Multidrug-resistant tuberculosis in Ethiopia: efforts to expand diagnostic services, treatment and care. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2014; 3(1):1-10.

14. World Health Organisation. Implementing the stop tb strategy. Geneva: WHO; 2008.
15. Bagiada I, Ni Luh Putri Primasari. Faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat ketidakpatuhan penderita tuberkulosis dalam berobat di poliklinik dots RSUP Sanglah Denpasar. *Journal of Internal Medicine*. 2010; 11(3):120-5.
16. World Health Organisation. The stop tb strategy. Geneva: WHO; 2006.
17. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, et al. *Harrison's principle of internal medicine*. Edisi ke-18. New York: Graw-Hill; 2012.
18. World Health Organisation. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. Geneva: WHO; 2008.
19. Munir SM, Arifin N, Dianiati KS. Pengamatan pasien tuberkulosis paru dengan multidrug resistant (tb-mdr) di poliklinik paru rsup persahabatan. *J Respirologi Indonesia*. 2008; 30(2):92-103.
20. Sarwani D, Nurlaela S, Zahrotul I. Faktor risiko multidrug resistant tuberculosis (mdr-tb). *J Kesehatan Masyarakat*. 2012; 8(1):60-6.
21. Liu Q, Zhu LM, Shao Y, Song H, Li G, Zhou Y, et al. Rates and risk factors for drug resistance tuberculosis in Northeastern China. *BMC Public Health*. 2013; 13(1):1711