

**POLA RESISTENSI *Mycobacterium tuberculosis* TERHADAP
OBAT ANTITUBERKULOSIS LINI PERTAMA
DI SUMATERA SELATAN PERIODE
JANUARI 2010-DESEMBER 2012**

Skripsi

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



**Oleh:
IMANDA HUSNA SILALAH
04101001106**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2014**

S
615.407
SM

25904/2014



P
2014

**POLA RESISTENSI *Mycobacterium tuberculosis* TERHADAP
OBAT ANTITUBERKULOSIS LINI PERTAMA
DI SUMATERA SELATAN PERIODE
JANUARI 2010-DESEMBER 2012**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:

IMANDA HUSNA SILALAH
04101001106

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2014**

HALAMAN PENGESAHAN

**POLA RESISTENSI *Mycobacterium tuberculosis* TERHADAP
OBAT ANTITUBERKULOSIS LINI PERTAMA
DI SUMATERA SELATAN PERIODE
JANUARI 2010-DESEMBER 2012**

Oleh:

**Imanda Husna Silalahi
04101001106**

SKRIPSI

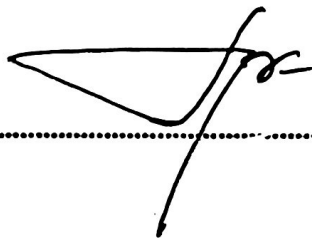
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 23 Januari 2014

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Pembimbing I
Merangkap Penguji I**

**dr. Zen Ahmad, SpPD-KP
NIP.19620308 198910 1 001**



.....

**Pembimbing II
Merangkap Penguji II**

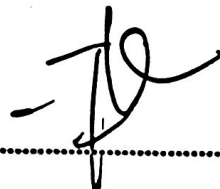
**dr. Siti Hildani Thaib, M.Kes
NIP.19511215 198403 2 001**



.....

Penguji III

**dr. Sudarto, SpPD
NIP. 19701110 200012 1 002**



.....

**Mengetahui,
Pembantu Dekan I**



**dr. Mutiara Budi Azhar, SU, MMedSc
NIP. 19520107 198903 1 001**

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapat gelar akademik (sarjana, magister dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan, dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebut nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi.

Palembang, 30 Januari 2014

Yang membuat pernyataan



(Imanda Husna Silalahi)

ABSTRAK

POLA RESISTENSI *Mycobacterium tuberculosis* TERHADAP OBAT ANTITUBERKULOSIS LINI PERTAMA DI SUMATERA SELATAN PERIODE JANUARI 2010-DESEMBER 2011

(Imanda Husna Silalahi, Januari 2014, 56 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: TB merupakan masalah kesehatan dunia yang utama karena hampir 1/3 penduduk dunia terinfeksi oleh *M. tuberculosis*. Indonesia merupakan negara keempat dengan prevalensi TB terbanyak setelah Cina, Madagaskar, dan India, sedangkan Sumatera Selatan merupakan provinsi ketujuh dengan prevalensi TB tertinggi di Indonesia. Sampai saat ini sudah banyak kemajuan dalam penatalaksanaan TB, tetapi TB tetap menjadi masalah global yang diperberat dengan adanya resistensi obat.

Tujuan: Mengetahui angka kejadian dan pola perkembangan resistensi *M. tuberculosis* sejak tahun 2010-2012 di Sumatera Selatan.

Metode: Penelitian ini menggunakan data sekunder dari laboratorium BBLK Palembang periode Januari 2010 hingga Desember 2012. Terdapat 109 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan kemudian diolah dengan metode analisis regresi linear sederhana menggunakan program SPSS versi 21.0.

Hasil: Angka kejadian resistensi di Sumatera Selatan adalah 56,90% dengan pola 45,30% monoresisten, 43,50% poliresisten, dan 11,20% MDR. Terdapat peningkatan angka kejadian resistensi di Sumatera Selatan yaitu 52,50% pada 2010, 58,69% pada tahun 2011 dan 60,87% pada tahun 2012.

Kesimpulan: Angka kejadian resistensi di Sumatera Selatan sejak tahun 2010 hingga 2012 mengalami peningkatan.

Kata kunci: *Tuberculosis, resistensi M.tuberculosis, monoresisten, poliresisten, MDR.*

ABSTRACT

RESISTANCE PATTERN OF *Mycobacterium tuberculosis* AGAINST FIRST LINE ANTITUBERCULOSIS DRUGS IN SOUTH SUMATERA FROM JANUARY 2010-DECEMBER 2012

(Imanda Husna Silalahi, January 2014, 56 pages)
Faculty of Medicine Sriwijaya University

Background: TB is a major global health problem, approximately one third of the world population is infected by *M. tuberculosis*. Indonesia is the fourth country with the highest prevalence of tuberculosis after China, Madagascar, and India. At the same time, South Sumatera has been the seventh highest TB prevalence in Indonesia. Nowadays there are a lot of progress in TB management, but TB remains a global problem that is exacerbated by drugs resistance.

Objective: This study aimed to determine resistance prevalence of *M. tuberculosis* against first line antituberculosis drugs and its progression pattern from 2010-2012 in South Sumatera .

Method: This study used secondary data from BBLK Palcmbang from January 2010 to December 2012. There were 109 samples that fulfilled inclusion criteria. All cases were analysed by simple linear regression method using SPSS version 21.0.

Results: Prevalence of first line drugs resistance to *M.tuberculosis* in South Sumatera is 56,90%. And its pattern were 45,30% monoresistance, 43,50% polyresistance, and 11,20% MDR. There were increased prevalence resistance in South Sumatera, 52,50% in 2010, 58,69% in 2011 and 60,87% in 2012.

Conclusion: Antituberculosis drugs resistance prevalence in South Sumatera from 2010-2012 slightly increase.

Keywords: *Tuberculosis, M. tuberculosis resistance, monoresistance, polyresistance, MDR.*

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil'alamin. Segala puji bagi Allah tuhan seru sekalian alam. Tuhan yang Maha, terimakasih, untuk memelihara diri ini dari segala ranjau putus asa dan menyerah, terimakasih untuk kemudahan, kelancaran, nikmat yang datang tiba-tiba dan tak terduga dalam proses pembuatan skripsi ini. Terimakasih, untuk mengirim bala bantuan lewat orang-orang hebat di samping Manda, lewat situasi, lewat kondisi, lewat apapun, yang hanya Allah lah satu-satunya yang bisa menjadikan begitu. Allahuakbar.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran, biar putri sulungnya Bamak jadi sarjana, biar kakaknya Kimbon dan Ari bisa diwisuda.

Pada kesempatan ini, Manda ingin menyampaikan ucapan terimakasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

dr. Zen Ahmad SpPD-KP selaku pembimbing 1. Terimakasih dok, untuk pencerahan terus menerus, untuk kebijakan, untuk kebijaksanaan, terlebih kesediaan menerima saya sebagai anak bimbingan. Terimakasih untuk gagasan pengambilan data, untuk keyakinan bahwa 'Pola Resistensi *Mycobacterium tuberculosis* Terhadap Obat Antituberkulosis Lini Pertama di Sumatera Selatan Periode Januari 2010-Desember 2012' tetap bisa saya pertahankan sebagai judul milik saya. Terimakasih dokter Zen.

dr. Siti Hildani Thaib, M.Kes selaku pembimbing 2. Terimakasih dok untuk koreksi penulisannya, kemurahan dan kebaikan hatinya meluangkan waktu untuk menguji proposal dan skripsi saya juga cerita masa mudanya yang membangkitkan semangat pada diri saya pribadi. Terimakasih dokter Hilda.

dr. Sudarto SpPD, selaku penguji saat seminar proposal maupun ujian skripsi. Terimakasih untuk kelapangan waktu dan koreksi dalam pembuatan tugas akhir ini.

Bamak Drs. Henray Silalahi dan Salmah BSc, orangtua yang selalu menyokong baik dari segi moril maupun materil, yang menopang dan menenangkan bagaimanapun resahnya keadaan Manda selama perkuliahan dan pembuatan skripsi ini. Juga kepada dua adek kesayangan. Terimakasih untuk doa tak henti dan keyakinan yang selalu ditularkan. *Akankah sama jadinya bila bukan kamu?*

Ibu Nelly dan Kak Jun yang membantu dalam pengambilan data di BBLK Palembang, Pak Jonny yang siap sedia memberi kabar seputar pdl, Mba Ella yang memberi pencerahan dalam dunia mikrobiologi, om yang menyemangati dan ikut-ikutan mikirin skripsi Manda, terimakasih.

Orang-orang di sekitar yang ihwaw sungguh, Ebay, Dimbul yang bolak-balik nemenin dan jadi ember juga *tissue*, yayas dan jenny, teman seayah bimbingan yang baiknya pake banget (semoga kita tetap sodaraan!), anak kosan -atun, ora, choi, tari- pclipur lara dan pmasok doa, kiki amik, kiki Avicenna, azka, jujuk, nurul, arini, novi, juga teman-teman yang lain yang tak bisa disebutkan namanya satu persatu. Dan Orion, motor kesayangan Manda yang setia nemenin madang-bukit-kenten-plaju, sehat terus yak Orion...

Akhir kata, semuanya, terimakasih untuk setiap hal yang tak bisa Manda hitung, semoga Tuhan yang Maha membalas semua kebajikannya. Sehat, keren dan bahagialah selalu, I love you \m/

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GRAFIK	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1.Latar Belakang	1
1.2.Rumusan Masalah	4
1.3.Tujuan Penelitian.....	4
1.4.Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Definisi	6
2.2 Epidemiologi.....	7
2.3 Patogenesis	8
2.3.1 Resistensi Mikroba Terhadap Antimikroba	9
2.3.2 Asal Resistensi Obat	9
2.3.3 Mekanisme Resistensi Obat Antituberkulosis	10
2.4 Mikobakterium Tuberkulosis.....	13
2.4.1 Morfologi	13
2.4.2 Sifat Biokimia dan Fisiologi	13
2.4.3 Struktur Antigen.....	14
2.4.4 Klasifikasi	15
2.5 Deteksi <i>M.tuberculosis</i> Resistensi OAT.....	15
2.5.1 Metode Fenotiping	16
2.5.2 Metode Genotiping	18
2.6 Rekam Medis	18
2.7 Kerangka Teori	19
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Jenis Penelitian	20
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	20
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	20
3.3.1 Populasi.....	20
3.3.2 Sampel.....	20

3.3.3 Kriteria Inklusi	21
3.3.4 Kriteria Eksklusi	21
3.4 Variabel Penelitian.....	21
3.5 Definisi Operasional	21
3.6 Cara Kerja.....	22
3.7.Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	23
3.8.Kerangka Operasional	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil Penelitian	25
4.1.1 Data Kejadian Resistensi <i>M.tuberculosis</i>	25
4.1.2 Pola Resistensi <i>M.tuberculosis</i>	26
4.1.2.1 Monoresisten <i>M.tuberculosis</i>	27
4.1.2.2 Poliresisten <i>M.tuberculosis</i>	27
4.1.2.3 MDR <i>M.tuberculosis</i>	28
4.1.3 Perkembangan Resistensi.....	29
4.2 Pembahasan	32
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	37
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	42
BIODATA	56

DAFTAR TABEL

Tabel

1. Perkembangan Angka Kejadian Resistensi *M. tuberculosis* 29
2. Perkembangan Pola Kejadian Resistensi *M. tuberculosis* 30
3. Perkembangan Pola Kejadian Monoresistensi *M. tuberculosis* 31

DAFTAR GRAFIK

Grafik

1. Hasil Uji Kepekaan <i>M.tuberculosis</i>	25
2. Pola Kejadian Resistensi <i>M.tuberculosis</i>	26
3. Pola Kejadian Monoresisten <i>M.tuberculosis</i>	27
4. Pola Kejadian Poliresisten <i>M.tuberculosis</i>	28
5. Pola Kejadian MDR <i>M.tuberculosis</i>	29
6. Perkembangan Angka Kejadian Resistensi <i>M.tuberculosis</i>	30
7. Perkembangan Resistensi <i>M.tuberculosis</i>	31

DAFTAR SINGKATAN

BTA	: Basil Tahan Asam
DNA	: Deoxyribonucleic acid
DOTS	: Directly Observed Treatment Short Course
EMB	: Ethambutol
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
INH	: Isoniazid
KHM	: Kadar Hambat Minimum
LJ	: Lowenstein Jensen
M. tuberculosis	: Mycobacterium tuberculosis
MDR	: Multi Drug Resistant
MGIT	: Mycobacterial Growth Indicator Tube
OAT	: Obat Antituberkulosis
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PZA	: Pyrazinamide
RIF	: Rifampicin
RNA	: Ribonucleic Acid
RRDR	: Rifampicin Resistance Determining Region
SPSS	: Statistical Program for Social Science
STREP	: Streptomycin
TB	: Tuberkulosis
XDR	: Extensive Drug Resistant

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran

1. Data Hasil Uji Resistensi <i>M.tuberculosis</i>	42
2. Surat Keterangan Penelitian	45
3. Justifikasi Etik	46
4. Sertifikat Persetujuan Etik.....	48
5. Artikel Ilmiah	49

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi menular yang biasa menyerang paru. Sumber penularan berupa droplet yang berasal dari orang yang terinfeksi, saat batuk maupun bersin. Penyakit ini disebabkan oleh bakteri yang disebut *Mycobacterium tuberculosis*. Pada saat diagnosis ditegakkan, orang dengan TB biasanya memiliki berbagai gejala seperti batuk terus menerus, berdahak, keringat malam, dan penurunan berat badan (Punnoose, 2013).

Sampai saat ini, TB merupakan masalah kesehatan dunia yang utama karena hampir 1/3 penduduk dunia terinfeksi oleh *M. tuberculosis*. Sebagian besar dari kasus TB ini (95%) dan kematiannya (98%) terjadi di negara berkembang (Amin, Bahar 2009). Diperkirakan 12 juta kasus terjadi di tahun 2011, dan sekitar 5 juta kasus di Asia Tenggara, dengan angka kematian global 990.000 pada tahun yang sama (WHO 2013).

Laporan Departemen Kesehatan tahun 2009 menyatakan bahwa TB paru merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit jantung dan pernapasan akut, serta nomor satu dari golongan penyakit infeksi menular (Depkes, 2009).

Indonesia merupakan negara keempat dengan prevalensi TB terbanyak setelah Cina, Madagaskar, dan India. Estimasi prevalensi TB di Indonesia pada semua kasus di tahun 2011 adalah sebesar 680.000, dan estimasi insidensi berjumlah 450.000 dengan angka kematian 65.000 kasus (WHO 2013).

Profil data kesehatan Indonesia tahun 2011 memperlihatkan bahwa Sumatera Selatan adalah provinsi dengan prevalensi TB tertinggi setelah Jawa Barat, Jawa Timur, Jawa Tengah, Sumatera Utara, Sulawesi Selatan, dan Lampung. Diperkirakan terdapat 5.546 kasus baru dengan BTA (+) (Kemenkes 2012).

Pada tahun 1994, WHO memperkenalkan strategi DOTS sebagai strategi global pemberantasan TB paru yang terbukti efektif di beberapa negara berkembang. Departemen Kesehatan Republik Indonesia bekerjasama dengan WHO mulai menerapkan strategi DOTS sebagai program penanggulangan TB paru sejak tahun 1995. Evaluasi tahun 1998 memperlihatkan angka kesembuhan tinggi (87%), tetapi dengan cakupan yang masih rendah (37%) (Depkes 2009).

Meskipun sudah banyak kemajuan dalam penatalaksanaan TB, penyakit infeksi ini tetap menjadi masalah kesehatan global yang diperberat dengan resistensi. Fenomena resistensi terhadap OAT sudah dikenal sejak 50 tahun lalu, tetapi situasi yang mengancam saat ini adalah ditemukannya strain *M. tuberculosis* yang resisten terhadap rifampicin dan isoniazid yang dikenal dengan istilah Multi Drug Resistant (MDR TB) (Sjahrurachman, 2010).

Kejadian resistensi *M. tuberculosis* terhadap OAT adalah akibat mutasi alami. Penyebaran selanjutnya disebabkan oleh kesalahan pengelolaan penyakit, seperti: Kesalahan pengelolaan OAT, kesalahan manajemen kasus TB, kesalahan proses penyampaian OAT kepada pasien, kesalahan hasil uji sensitivitas obat, pemakaian OAT dengan mutu rendah, serta kurangnya keteraturan pengobatan atau pengobatan yang tidak selesai (Nawas 2010).

Menurut Dye Christopher dan William, B.G., (2000) penanggulangan TB paru pada penderita dengan kuman TB sensitif memerlukan waktu pengobatan 6 bulan, namun untuk penderita TB yang resisten (MDR TB) harus menggunakan OAT lini kedua yang mahal dan kesembuhan yang tidak dijamin serta efek samping yang toksis, dan waktu penyembuhan hingga 24 bulan.

Laporan WHO tahun 2007 menyatakan persentase resistensi primer di seluruh dunia yaitu: Poliresistensi 17,0%, monoresistensi 10,3%, dan MDR TB 2,9 % (WHO 2007).

Dari laporan 2007-2010, kasus MDR TB primer diperkirakan sekitar 0-28,9% dengan Belarus 25,7%, Estonia 18,3%, Rusia 28,3%, dan Tajikistan 16,5%. Sedangkan MDR TB sekunder berkisar 0-65%. Negara dengan proporsi tertinggi yaitu: Belarus 60,2%, Lithuania 51,5%, Republik Moldova 65,1%, Federasi Rusia dan Tajikistan (WHO 2007).

Munir mengutip hasil penelitian Aditama menyatakan bahwa resistensi primer di RSUP Persahabatan pada tahun 1994 sebesar 6,86%. Kodrat dalam penelitiannya pada 100 orang penderita baru TB Paru di BP 4 Medan 1996-1997 mendapatkan hasil resistensi terhadap rifampicin 85%, isoniazid 74 %, ethambutol 13%, pyrazinamide 69%, dan streptomycin 23% (Munir dkk, 2010). Misnadiarly dkk (2001) mengadakan penelitian tentang Pola Resistensi Basil Tuberkulosis dan *M. atipik* terhadap Obat Antituberkulosis (OAT) pada Penderita TB di 4UPK Pusat Diagnostik Jakarta dan Bandung, hasilnya didapatkan resistensi primer *M. tuberculosis* terhadap rifampicin dan ethambutol masing-masing 60%, sedangkan pada streptomycin dan isoniazid masing-masing 80%, resistensi multi obat 20% (Misnadiarly, 2001).

Di Palembang, Suyata (1999) mendapatkan frekuensi resistensi primer 40,2%, sekunder 67,9% dan ganda 12,7% (Suyata, 1999). Penelitian serupa dilakukan Ridhuan Irawan pada tahun 2006 untuk evaluasi program DOTS di Palembang didapatkan penurunan frekuensi resistensi primer menjadi 27,7% dan resistensi sekunder menjadi 52,7% (Irawan, 2006).

Lima belas tahun setelah pelaksanaan program DOTS perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui perkembangan kejadian MDR TB dan resistensi *M. tuberculosis*. Penelitian resistensi *M. tuberculosis* terhadap obat lini pertama ini diharapkan menjadi data yang dapat digunakan bagi pengambil kebijakan, khususnya bidang kesehatan, untuk menentukan langkah dalam penanggulangan dan pencegahan resistensi pada TB paru.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana angka kejadian dan perkembangan pola resistensi *M. tuberculosis* sejak tahun 2010-2012 di Sumatera Selatan.

1.3. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari pelaksanaan penelitian ini adalah sebagai berikut :

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui angka kejadian dan perkembangan pola resistensi *M. tuberculosis* (DR dan MDR) sejak tahun 2010-2012 di Sumatera Selatan.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui pola resistensi *M. tuberculosis* terhadap salah satu obat (monoresistensi)
2. Mengetahui pola resistensi *M. tuberculosis* terhadap kombinasi obat (poliresistensi)
3. Mengetahui pola resistensi *M. tuberculosis* terhadap rifampicin dan isoniazid (Multi Drug Resistant)

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Akademik:

1. Menambah wawasan dan pengetahuan peneliti tentang penyakit TB paru dan resistensi OAT.
2. Sumber informasi kepada dokter dan tenaga kesehatan serta segenap jajaran pendidikan yang berhubungan dengan dunia kesehatan sehingga dapat lebih meningkatkan kewaspadaan dan pengetahuan terhadap kasus resistensi.
3. Memperkaya khasanah ilmu pengetahuan dan menjadi dorongan serta bahan untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2. Masyarakat:

Meningkatkan kewaspadaan dan pengetahuan terhadap kasus resistensi, serta meningkatkan kepatuhan berobat.

1.4.3. Dinas/Instansi

1. Informasi bagi dokter dan tenaga kesehatan di rumah sakit dalam pertimbangan pemilihan OAT untuk pasien.
2. Masukan kepada pemerintah khususnya dinas kesehatan agar dapat meningkatkan perhatian dan dukungan terhadap program pencegahan kasus resistensi.

DAFTAR PUSTAKA

- Al Marri M.R. 2001. *Pattern Of Mycobacterial Resistance To Four Anti-Tuberculosis Drugs In Pulmonary Tuberculosis Patients In The State Of Qatar After The Implementation Of DOTS And A Limited Expatriate Screening Programme*. Int J TB Lung Dis 5 (12):1116-1121. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11769769> diakses pada 14 Januari 2014)
- Amin, Z., Bahar, A., 2009. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam: "*Tuberkulosis Paru*". Internal Publishing, Jakarta, Indonesia, hal. 2231
- Brooks, G.F., J. S. Butel, S.A.Morse. 2008. Mikrobiologi Kedokteran: "*Mikobakterium*". Terjemahan oleh Hartanto, H., C. Rachman, A., Diani, A. Dimanti. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta, Indonesia, hal: 325-327
- Chambers, HF. 2007. Farmakologi Dasar dan Klinik: "*Obat Antimikobakterium*". Terjemahan oleh Nugroho A. W, L. Rendy, L. Dwijyanthi. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta, Indonesia, hal: 796-801
- Chambers, HF. 2007. Farmakologi Dasar dan Klinik: "*Aminoglikosida dan Spektinomisin*". Terjemahan oleh Nugroho AW, Rendy L, Dwijyanthi L. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta, Indonesia, hal: 779-784
- Comas I, S. Borrell, A. Roetzer, G. Rose, B. Malla, M.K. Maeda, J. Galagan, S. Niemann, S. Gagneux. 2012. *Whole-genome sequencing of rifampicin-resistant M.tuberculosis strains identifies compensatory mutations in RNA polymerase* . NIH Public Access Nat Genet. ; 44(1) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3246538>, diakses 16 Juli 2013)
- Departemen Kesehatan. 2009. *Keputusan Menteri Kesehatan RI Tentang Pedoman Penanggulangan TB*. Jakarta, hal. 5
- Christopher. D, B.G. William, M.A. Espinal, M. C. Raviglione. 2001. *Strategies to Beat Multi Drug Resistant Tuberculosis*, Sciene Journal 295 (5562)
- Garrity, G.M. 2001. *Bergey Manual of systematic 2nd ed*. Springer- Verlag, new York
- Gillespie, S.H., 2002. Evolution of Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis: "*Clinical and Molecular Perspective. Antimic Agents and Chemo*" 46 (2) hal.267-274
- Irawan, R. 2006. *Resistensi Mycobacterium Tuberculosis Terhadap Obat Anti Tuberkulosis di Palembang: Evaluasi Program DOTS*. Karya Tulis Akhir Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Unsri yang tidak dipublikasikan, hal.43-44.
- Kayser, F.H., K.A. Bienz, J. Eckert, R.M. Zinkernagel, 2005. Medical Microbiology: "*Tuberculosis Bacteria*". Thieme Flexibook. Newyork. hal: 263
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2012. *Profil Data Kesehatan Indonesia Tahun 2011*, Jakarta hal. 84-88
- Klinger B.V., M.D. Kroon, T.V. Laan, K. Kremer, D.V. Soolingen. 2007. Drug Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Complex by Use of

- a High-Throughput, Reproducible, Absolute Concentration Method. *Journal of Clinical Microbiology*. 2007 August; 45(8): 2662–2668. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc> Diakses pada 17 Juli 2013)
- Lakshmi V., M. A. Patil, K. Subhadha, V. Himabindu. 2006. *Isolation Of Mycobacteria By Bactec 460 Tb System From Clinical Specimens*. *Indian Journal of Medical Microbiology* 24 (2) (<http://bioline.org>, diakses 16 Juli 2013)
- Lecoeur H.F., Chantal T.P., Jacques H. G. 1998. *Experimental Short-course Preventive Therapy of Tuberculosis with Rifampin and Pyrazinamide*. *American Review of Respiratory Disease* 140 (5): 1189-1193 (www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm/ diakses pada 14 Januari 2014)
- Misnadiarly, K. Laras, Irawati. 2001. *Pola Resistensi Basil Tuberkulosis dan M. atipik terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT) pada Penderita TB di 4UPK Pusat diagnostic Jakarta dan Bandung*.
- Munir S.M, A. Nawas, D.K. Soetoyo. 2010. *Pengamatan pasien tuberculosis paru dengan TB MDR di poliklinik paru RSUP Persahabatan*. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 2010: 30(2):92-104.
- Muralidhar. S, L. Srivastava. 2004. *Evaluation of three methods to determine the antimicrobial susceptibility of Mycobacterium tuberculosis*. *Indian J Med Res* 120, November 2004, pp 463-467 (<http://www.icmr.nic.in/ijmr> Diakses pada 17 Juli 2013)
- Nawas, A. 2010. *Penatalaksanaan TB MDR dan Strategi DOTS Plus*. *Jurnal Tuberkulosis Indonesia* (7): 1
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Rekam Medis*. Jakarta, Indonesia.
- Palomino, J.C. 2006. *Newer Diagnostics for Tuberculosis and Multi-Drug Resistant Tuberculosis*. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12(3):172-178 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> Diakses pada 17 Juni 2013)
- Punnoose, A.R. 2013. *Tuberculosis*. Dalam: Golub, R. M. (Editor). *The Journal of the American Medical Association* 309 (9) (<http://jama.jamanetwork.com>, Diakses pada 7 Juli 2013)
- Said, H. M., N. Ismail, A. Osman, C. Velsman, A. A. Hoosen. 2011. *Evaluation of TBc Identification Immunochromatographic Assay for Rapid Identification of Mycobacterium tuberculosis Complex in Samples from Broth Cultures*. *Journal of Clinical Microbiology* 49 (5) (<http://jcm.asm.org> diakses pada 17 Juli 2013)
- Siddiqi S. H., S. R. Gerdes. 2006. *MGIT procedural manual*. (<http://www.finndiagnostics.org/> diakses pada 16 Juli 2013)
- Sjahrurachman, A. 2010. *Diagnosis "Multi Drug Resistant Mycobacterium" Tuberculosis*. *Jurnal Tuberkulosis Indonesia* Vol. 7: 8
- Soepandi, P.Z. 2010. *Diagnosis dan Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya MDR TB*. *Jurnal Tuberkulosis Indonesia* (7): 16-19
- Sugiyono. 2013. *Statistika Untuk Penelitian*. Alfa Beta. Bandung, Indonesia, hal: 69-71

- Susi. 2008. *Pola Resistensi Mycobacterium Tuberculosis Pada Narapidana di Lembaga Permasayarakatan Kelas 1 Pria Tanjung Gusta Medan Periode Juli-Desember 2007*. Tesis Program Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara yang tidak dipublikasikan, hal. 57-58
- Suyata. 1999. *Resistensi Mikobakterium tuberculosis terhadap antituberkulosis*. Karya Tulis Akhir Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bagian Ilmu Penyakit Dalam. Fakultas Kedokteran Unsri yang tidak dipublikasikan, hal. 63
- The Universal Protein Resource. 2013. Taxonomy: "*Species Mycobacterium Tuberculosis*". (<http://www.uniprot.org/taxonomy/> diakses pada 15 Juli 2013)
- Tirtana, B.T. 2011. *Faktor- Faktor Yang Mempengaruhi Keberhasilan Pengobatan Pada Pasien Tuberkulosis Paru Dengan Resistensi Obat Tuberkulosis Di Wilayah Jawa Tengah*. Artikel Ilmiah di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang tidak dipublikasikan, hal 7
- Utji, R. dan H. Harun. 1994. Buku Ajar Mikrobiologi Kedokteran: "*Kuman Tahan Asam*". Bina Rupa Aksara. Jakarta. Indonesia, hal: 190-193
- Wallace R.J., D. E. Griffith. 2005. Harrison's Principle 16th Edition: "*Antimycobacterial Agents*". Mcgraw-Hill Medical Publishing Division. New York, hal: 946-950.
- Winston C.A., K. Mitruka. 2012. *Treatment Duration for Patients with Drug Resistance TB*. Emerging Infectious Diseases 18 (7): 1201-1202. (<http://www.cdc.gov/eid> diakses pada 14 Desember 2013)
- World Health Organization. 2007. WHO Report 2007: "*2007 Global Tb Control Report: epidemic levelling off*". Geneva. 2007
- World Health Organization. 2013 *Global Tuberculosis control WHO Report 2013*. Tuberculosis Profile : Indonesia. (<http://who.int/tb/data>. Diakses pada 6 Juni 2013)
- Yuniarti, E. 2010. *Resistensi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Primer Pada Penderita Baru Tuberkulosis Paru Di Balai Pengobatan Penyakit Paru (bp4) Lubuk Alung Sumatera Barat*. Laporan Penelitian Jurusan Biologi Universitas Negeri Padang yang tidak dipublikasikan, hal. 37
- Zhang, Y., W. W. Yew. 2009. *Mechanism of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis*. Dalam: C.Y. Chiang (Editor). The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 13 (11): 1320-1330. (<http://szabojudit.web.elte.hu> diakses pada 17 Juli 2013)