

Tuberkulosis dan faktor risiko kejadian *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR TB/Resistensi Ganda)

Lia Herlina

Mahasiswa Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Masyarakat Peminatan Epidemiologi Komunitas,

Abstrak

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri Mycobacterium tuberculosis, bakteri ini dapat menyerang paru paru dan organ lainnya seperti otak tulang limfa dan organ lainnya. Berbagai obat anti tuberkulosis (OAT) telah ditemukan untuk mengobati penyakit yang dapat menyebabkan kematian ini. Lamanya pengobatan TB berkisar 6-8 bulan ini mengakibatkan pengobatan TB mengalami permasalahan terutama yang berkaitan dengan resistensi terhadap OAT diantaranya adalah Multi drug resistant (MDR TB). Proporsi kejadian MDR TB di dunia berkisar antara 0-32,3 % untuk pasien dengan TB baru dan 0-65 % proporsi kejadian MDR TB pada pasien TB yang pernah mengalami pengobatan TB sebelumnya. Tujuan dari penelaahan kepustakaan ini mengetahui berbagai faktor risiko berhubungan dengan kejadian MDR TB.

Hasil penelaahan berbagai sumber kepustakaan menunjukkan bahwa Tuberkulosis merupakan penyakit yang dapat diobati dengan menggunakan paduan standar untuk kategori 1 dan kategori 2 sesuai dengan riwayat pengobatan sebelumnya. Dari hasil kajian literatur didapatkan berbagai faktor risiko berhubungan dengan kejadian MDR TB diantaranya adalah Umur, Gender, Riwayat pengobatan, efek samping,

Kata kunci: Tuberkulosis, *multi drug resistant*, faktor risiko.

Penyakit Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) bukan merupakan penyakit yang baru, penyakit ini sudah ada sejak jaman kuno, diperkirakan organisme ini ada sekitar 15.000 – 20.000 tahun yang lalu yang dapat kita temukan dalam berbagai peninggalan Mesir kuno, beberapa bentuk kelaianan tulang belakang sesuai TB spinal pada mummi. Di Indonesia catatan paling tua ditemukan pada salah satu relief candi yang menggambarkan kasus TB.¹

Setelah ditemukannya Postulat Koch keberadaan suatu penyebab penyakit membuat manusia menyadari tentang keberadaannya merupakan masa dimana penyakit infeksi mulai mewabah dan memakan banyak korban.²

Dengan diketahui penyebab penyakit tuberkulosis disebabkan oleh suatu bakteri yaitu *Mycobacterium tuberculosis* maka dapat diupayakan berbagai tindakan baik pencegahan maupun pengobatan yang terkait dengan penyakit ini.

Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri yang dapat menyebar dari seseorang penderita ke orang lain melalui udara. Pada umumnya menginfeksi paru paru, namun dapat juga menginfeksi bagian lain seperti otak, tulang, ginjal dan bagian tubuh lainnya. Penyakit ini dapat diobati, namun dapat menyebabkan kematian jika tidak mendapatkan pengobatan yang tepat.³

Cara penularan penyakit ini adalah melalui sumber penularan yaitu pasien TB BTA positif. Ditularkan melalui media udara dari percikan dahak (*droplet nuclei*), dimana sekali batuk/bersih dapat menghasilkan 3000 percikan dahak, percikan ini dapat bertahan lama, namun dengan sinar matahari langsung kuman dapat dimatikan. Makin tinggi derajat keposistifan dari hasil pemeriksaan dahaknya maka makin banyak pula kuman yang dapat dikeluarkan.⁴

Gejala klinis penyakit Tuberculosis, yaitu:

1. Gejala klinik

Gejala klinis tuberkulosis dapat dibagi menjadi 2 golongan, yaitu **gejala lokal** dan gejala sistemik, bila organ yang terkena adalah paru maka gejala lokal ialah gejala respiratori (gejala lokal sesuai organ yang terlibat), dimana gejala tersebut adalah batuk lebih dari 3 minggu, batuk berdarah, sesak nafas dan nyeri pada bagian dada. Gejala ini sangat bervariasi: tergantung dari berat atau tidaknya luas lesi yang ditimbulkan oleh kuman tersebut. **Gejala Sistemik**, dapat berupa demam, keringat malam, anoreksia, dan berat badan menurun

2. **Gejala tuberkulosis ekstra paru**, misalnya pada lifadenitis tuberkulosis akan terjadi pembesaran pada organ limfa, pada meningitis tuberkulosis akan terlihat gejala meningitis, sesuai dengan organ yang terserang.⁵

Riwayat alamiah penyakit Tuberkulosis, apabila tidak mendapatkan pengobatan sama sekali, dalam kurun waktu lima tahun adalah sebagai berikut:

1. Pasien 50 % meninggal
2. 25% akan sembuh dengan daya tahan tubuh yang tinggi
3. 25 % menjadi kasus kronik yang tetap menular⁴

Diagnosis Tuberkulosis

Di Indonesia, pemeriksaan dahak merupakan penentuan diagnosa TB yang paling utama, pemeriksaan berfungsi untuk menegakkan diagnosis, menilai keberhasilan pengobatan dan menentukan potensi penularan. Pemeriksaan dahak untuk penegakkan diagnosis ini dilakukan dengan mengumpulkan 3 spesimen dahak yang dikumpulkan dalam dua hari kunjungan yang berurutan berupa Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS). S pertama dikumpulkan pada saat berkunjung pertama kali, P dikumpulkan saat pagi pagi pada hari kedua setelah bangun tidur. S ke dua, dahak dikumpulkan saat menyerahkan dahak pagi. Pemeriksaan mikrobiologi lain adalah kultur BTA. Pemeriksaan kultur BTA merupakan pemeriksaan yang paling baik mencerminkan keberadaan kuman tersebut pada seorang penderita TB, namun selain membutuhkan waktu juga membutuhkan biaya yang lebih banyak dibanding pemeriksaan dahak. Pemeriksaan tubekulin dapat dipakai untuk menegakkan diagnosa namun di Indonesia merupakan daerah dengan prevalensi cukup tinggi uji ini kurang berarti pada orang dewasa. Pada anak-anak uji ini masih dapat digunakan sebagai diagnosa TB. Uji tuberkulin pada anak-anak digunakan sebagai salah satu penilaian skoring TB pada anak. Diagnosa penunjang lain yang dipakai dapat berupa pemeriksaan radiologik, reaksi serologi, pemeriksaan histopatologi jaringan.⁵

Pengobatan Tuberkulosis

Pengobatan obat Sanatorium memberikan langkah yang nyata dalam pengobatan pertama melawan Tuberkulosis. Herman Brehner, seorang mahasiswa Botani yang menderita TB, diperintahkan untuk mencari iklim yang sehat, dia pergi melakukan perjalanan ke gunung Himalaya untuk mencoba melepaskan diri dari penyakit ini sambil meneruskan kuliahnya. Dia kembali ke rumahnya dengan sembuh, kemudian beliau belajar kedokteran dan menyelesaikan disertasinya dengan predikat memuaskan mengambil tema bahwa Penyakit Tuberkulosis merupakan penyakit yang dapat diobati. Hingga ia membangun sebuah institute yang berdiri ditengah tengah pepohonan agar mendapatkan udara yang bersih terus menerus dan perbaikan gizi menjadi landasan penting untuk pertempuran melawan penyakit TB.

Semenjak penemuan besat Robert Koch tentang konsep penyebab penyakit infeksi, kemajuan ilmu kedokteran berkembang pesat dalam memerangi berbagai penyakit infeksi yang merajalela dan mewabah pada zaman revolusi industri. Semenjak penyakit infeksi dapat diisolasi dan dicari penyebabnya dan dibantu dengan mengembalikan diet dan lingkungan yang baik merupakan upaya pengobatan TB pada konsep sanatorium.²

Pada tahun 1944, antibiotik pertama diberikan pada pasien TB kritis dengan menggunakan Streptomysin, dan memberikan efek yang sangat mengesankan dan menunjukkan pemulihan yang cepat dari penderita, namun memiliki efek samping pada pendengarannya (terdapat gangguan pada telinga bagian dalam). Ternyata dalam perkembangannya, penggunaan satu macam obat antibiotik memunculkan mutan resistensi obat dalam beberapa bulan. Maka pengobatan TB pada saat ini menggunakan 2-4 paduan regimen antibiotik untuk menghindari timbulnya resistensi.

Di Indonesia pada awal abad 20 pembangunan sanatorium oleh pemerintah Belanda dalam memerangi penyakit TB, yaitu berdirinya *Stiching Centrale vereniging der Tuberculose (SCVT)*. Setelah perang berakhir telah berdiri 20 unit diagnostik dan 15 sanatorium, dan hampir sebagian besar berada di Pulau Jawa.³

Setelah merdeka ada 53 TB center dan Santorium dibangun dan para penderita diobati dengan menggunakan antibiotik Para amino salisilat, Isoniazid dan Streptomysin. Pada tahun 1969 dan 1970 dilakukan pengobatan TB modern. Diagnosis tidak hanya berdasarkan radiologis namun berdasarkan pemeriksaan

dahak. Diobati dengan menggunakan rejimen HS/ 11 H2S2/12 H2 selama 2 tahun dan dikelola di sanatorium.³

Tahun 1976 diperkenalkan rifampisin dengan rejimen HR/5H2R selama 6 bulan, dan pada tahun 1980 ditambahkan obat pyrazinamide dengan rejimen 2 HSZ/10 H2S2 dan dapat mengobati lebih dari 90% penderita TB.

Pada tahun 1977-1995 ada 2 rejimen pengobatan TB yang digunakan, yaitu 2HSZ/10H2S2 dan HRE/5 H2R2. Dan dari tahun 1995 sampai dengan sekarang yaitu 2 HRZE/4 H3 R3.

Saat ini pengobatan TB diberikan dalam 2 tahap, yaitu tahap intensif dan lanjutan. **Tahap intensif**, pasien mendapat obat setiap hari dan diawasi secara langsung mencegah terjadinya resistensi obat, jika diberikan secara tepat maka dalam 2 minggu pasien menjadi tidak menular. Dan sebagian besar pasien TB BTA + menjadi BTA - (konversi) dalam 2 bulan.

Pada **tahap lanjutan** pasien akan mendapatkan jenis obat lebih sedikit namun dengan jangka waktu yang lebih lama, hal ini dilakukan untuk membunuh kuman persisten sehingga mencegah kekambuhan.⁴

Paduan OAT yang digunakan oleh Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis di Indonesia menggunakan 2 kategori/kriteria ditambah dengan paduan obat sisipan (HRZE).⁴

Kategori 1 : 2HRZE/4H3R3

Selama 2 bulan minum obat INH, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol setiap hari (tahap intensif), dan 4 bulan selanjutnya minum obat INH dan rifampisin tiga kali dalam seminggu (tahap lanjutan). Diberikan kepada Penderita baru TBC paru BTA positif dan Penderita TBC ekstraparu (TBC di luar paru-paru) berat.

Kategori 2 : HRZE/5H3R3E3

Diberikan kepada Penderita kambuh, Penderita gagal terapi atau Penderita dengan pengobatan setelah lalai minum obat.

Kategori 3 : 2HRZ/4H3R3

Diberikan kepada Penderita BTA (-) dan rontgen paru mendukung aktif

Obat yang digunakan untuk TB digolongkan atas dua kelompok yaitu :

Obat primer : INH (isoniazid), Rifampisin, Etambutol, Streptomisin, Pirazinamid. Memerlihatkan efektifitas yang tinggi dengan toksisitas yang masih dapat ditolerir, sebagian besar penderita dapat disembuhkan dengan obat-obat ini.

Obat sekunder : Exionamid, Paraaminosalisilat, Sikloserin, Amikasin, Kapreomisin dan Kanamisin.

Tabel 1 : Dosis obat anti tuberkulosis (OAT)

Obat	Dosis harian (mg/kgbb/hari)	Dosis 2x/minggu (mg/kgbb/hari)	Dosis 3x/minggu (mg/kgbb/hari)
INH	5-15 (maks 300 mg)	15-40 (maks. 900 mg)	15-40 (maks. 900 mg)
Rifampisin	10-20 (maks. 600 mg)	10-20 (maks. 600 mg)	15-20 (maks. 600 mg)
Pirazinamid	15-40 (maks. 2 g)	50-70 (maks. 4 g)	15-30 (maks. 3 g)
Etambutol	15-25 (maks. 2,5 g)	50 (maks. 2,5 g)	15-25 (maks. 2,5 g)
Streptomisin	15-40 (maks. 1 g)	25-40 (maks. 1,5 g)	25-40 (maks. 1,5 g)

Dikutip dari panduan tata laksana pengobatan Tb, DepKes 2006

Resistensi Obat Anti Tuberkulosis

Resisten OAT adalah penyakit Tuberkulosis dimana *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap satu atau lebih obat anti tuberkulosis.⁶

Klasifikasi resistensi:

1. *Primary Resisten* (Pasien TB baru)

Terdapat resisten pada kultur pasien TB tanpa pengobatan sebelumnya atau seseorang yang kurang mendapatkan pengobatan TB dari 1 bulan. Biasanya terkena pada pasien dengan HIV AIDS

2. *Acquired resisten* (Resisten yang didapat)

Resisten pada pasien yang telah mendapatkan pengobatan TB lebih dari 1 bulan.

3. *Re treatment resisten*

Terjadi resisten pada pasien dengan pengobatan yang diulang, setelah pengobatannya selesai. Kejadiannya akan jauh lebih tinggi dibanding pada pasien yang baru mendapatkan pengobatan.

Klasifikasi resistensi obat TB berdasarkan *Guidelines WHO* (2008) dan direvisi pada tahun 2013.^{7,8}

1. *Rifampisin-resistant*: adanya resistensi terhadap obat rifampisin.
2. *Mono-resistant* : adanya resistensi terhadap satu jenis obat anti tuberkulosis lini pertama.
3. *Poli resistant* : resistensi terhadap lebih dari satu obat antituberkulosis lini pertama, selain isoniazid dan rifampicin.
4. *Multidrug resistant* (MDR) : resistensi terhadap paling sedikit isoniazid dan rifampisin.
5. *Highly drug resistant* (HDR) : MDR disertai resistensi terhadap minimal 2 dari 6 jenis obat lini kedua.
6. *Extensively drug-resistant* (XDR): MDR disertai resistensi terhadap semua jenis fluorokuinon dan paling sedikit terhadap satu dari tiga jenis obat suntikan lini kedua (capreomisin, kanamisin dan amikasin), MDR disertai resistensi terhadap minimal 3 dari 6 jenis obat lini kedua.

Mekanisme Resistensi

Secara mikrobiologi resistensi disebabkan oleh mutasi genetik dan hal ini membuat obat tidak efektif melawan basil mutan yang telah mengalami mutasi. Mutasi dapat terjadi spontan menghasilkan resistensi OAT. Diantara satu dalam 10^6 - 10^8 basil tuberkel adalah mutan spontan yang resisten terhadap obat OAT lini pertama, Populasi galur *Mycobacterium tuberculosis* resisten mutan dalam jumlah kecil dapat dengan mudah diobati, namun terapi TB yang tidak adekuat menyebabkan proliferasi dan meningkatkan populasi galur *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap obat anti tuberkulosis.

Resisten lebih dari 1 OAT jarang disebabkan genetik dan biasanya merupakan hasil penggunaan obat yang tidak adekuat, oleh karena itu sebelum penggunaan OAT sebaiknya dipastikan *Mycobacterium tuberculosis* sensitif terhadap OAT yang akan diberikan. Kemoterapi jangka pendek pun dapat menyebabkan galur lebih resisten terhadap obat yang digunakan atau sebagai efek penguat resistensi. Penularan galur resisten obat pada populasi juga merupakan sumber kasus resistensi obat baru. Selain

itu dengan meningkatnya koinfeksi TB HIV menyebabkan progresi awal infeksi MDR TB menjadi risiko MDR TB dan peningkatan penularan MDR TB⁹

Ada beberapa penyebab terjadinya resistensi terhadap obat tuberkulosis, yaitu:

1. Pemakaian obat tunggal dalam pengobatan tuberkulosis
2. Penggunaan paduan obat yang tidak adekuat, atau karena jenis obatnya atau komposisinya tak tepat
3. Pemberian obat yang tidak teratur.
4. Fenomena “addition syndrome” (Crofton, 1987), yaitu suatu obat ditambah dalam suatu paduan pengobatan yang tidak berhasil.
5. Penggunaan obat kombinasi yang pencampurannya tidak dilakukan secara baik, sehingga mengganggu bioavailabilitas obat¹⁰

Faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian MDR TB

Laporan pertama tentang resistensi ganda (*Multidrug Resistant TB*) datang dari Amerika Serikat, khususnya pada penderita HIV dan AIDS yang menimbulkan angka kematian 70%–90% dalam waktunya 4 sampai 16 minggu. “*WHO Report on Tuberculosis Epidemic 1995*” menyatakan bahwa resistensi ganda (MDR TB) kini menyebar di berbagai belahan dunia. Lebih dari 50 juta orang mungkin telah terinfeksi oleh kuman tuberkulosis yang resisten terhadap beberapa obat anti tuberkulosis khusus yaitu rifampisin dan INH, serta kemungkinan pula ditambah obat anti tuberkulosis yang lainnya. TB paru kronik sering disebabkan oleh MDR.¹⁰

Multidrug resistant (MDR TB) disebabkan oleh bakteri yang resisten terhadap isoniazid dan rifampisin, obat yang paling efektif sebagai obat anti tuberkulosis, baik itu sebagai hasil dari infeksi primer maupun terjadi akibat pengobatan pada pasien TB. Secara global, estimasi kejadian MDR TB pada kasus baru 3,7% dan 20% pada kasus pasien yang sudah mengalami pengobatan sebelumnya. Proporsi kejadian MDR pada kasus TB baru berkisar antar 0–32,3%, dan yang tertinggi di Belarus dengan 32,3%. Sedangkan proporsi kejadian MDR TB pada pasien yang pernah melakukan pengobatan TB berkisar 0–65%.¹⁰

The WHO and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) telah melakukan surveillance untuk Resistensi OAT, dilaporkan bahwa prevalensi kejadiannya pada MDR Primer hanya 1,4% sedangkan pada pasien dengan pengobatan 13 %. Prevalensinya 10 kali lipat lebih tinggi pada kasus resistensi pasien yang telah mendapatkan pengobatan sebelumnya.¹¹

Nepal adalah salah satu kota di India yang memiliki prevalensi yang tinggi penyakit Tuberkulosis, studi yang dilaksanakan sebagai penelitian pilot dihasilkan bahwa kejadian resisten obat anti tuberkulosis sangat tinggi, pada pasien TB baru kejadian resisten paling tidak pada satu obat mencapai 14,1 %. Riwayat pengobatan TB telah secara konsisten merupakan terjadinya MDR TB. Pada Penelitian Maharatta SB (Nepal) riwayat pengobatan TB berhubungan kuat dengan kejadian MDR TB OR =2.799 (95 % CI 1.159 to 6.667) (p=0.020). Beberapa studi yang lain pun menghasilkan hasil yang sama dengan OR yang bervariasi.¹²

Penelitian di Iran oleh Parvaneh, et al. Menyatakan bahwa riwayat pengobatan sebelumnya berhubungan dengan kejadian MDR TB 4,43 (0,77 - 2,68) P value 0,001. Kejadian resisten dapat terjadi karena regimennya yang tidak tepat, pemberian obat yang tidak teratur, pengobatan yang tidak memuaskan dari para klinisi, lemahnya pengawasan pengobatan dan kontrol yang lemah dari rumah sakit. Selain itu faktor umur, gender dan asal imigran pun mempengaruhi kejadian MDR TB.¹³

Di Indonesia estimasi kejadian MDR berkisar 1,8 (1,1-2,7) untuk kejadian TB Baru dan 17 % (8,1-26) pada kasus pasien TB yang pernah mengalami pengobatan. Hal ini tidak jauh berbeda dari estimasi MDR menurut WHO dan studi di atas.¹⁰

Faktor umur telah ditemukan memiliki hubungan secara *idenpendent* dengan kejadian *drug resistant*, dan meningkat proporsinya pada kelompok umur 45-64, lebih rendah lagi pada kelompok umur dibawahnya. Penelitian lain (Espinal et al) menemukan bahwa MDR TB prevalencinya lebih sering terjadi pada kelompok 35-64 tahun. Kejadian yang tinggi pada usia produktif akan menghilangkan kesempatan penderita berproduktif menghasilkan karya dan usahanya bagi keluarga dan bagi negara. Karena pengobatan MDR akan jauh lebih membutuhkan banyak biaya dan menghabiskan waktu yang lama untuk pengobatannya.¹⁴

Tidak ada hubungan yang jelas antara kejadian MDR TB dan jenis kelamin, akan tetapi beberapa studi menunjukkan bahwa laki laki sebagai faktor risiko sebagai

MDR TB, studi Hirpa et.al. di Ethiopia laki laki merupakan resiko untuk terjadinya MDR TB, begitu pula di Nigeria study menunjukkan bahwa laki laki merupakan faktor resiko terjadinya MDR TB, karena sebagian besar kegagalan pengobatan terjadi pada laki laki. Hal ini dihipotesakan bahwa perempuan lebih disiplin dan meminum obat teratur.¹⁵

Adanya efek samping obat anti tuberkulosis diketahui merupakan salah satu faktor risiko terjadinya *default* (CDC, 2007). Pada umumnya keluhan yang dirasakan dapat berupa gatal-gatal sekujur badan, mual, pusing, sakit persendian (kebas, sakit, pegal-pegal).¹⁶

Simpulan dan Saran

Dengan meningkatnya kejadian resistensi terhadap OAT di komunitas. Maka pemeriksaan DST secara rutin sebaiknya dilakukan pada awal penegakkan diagnosa menghindari penambahan obat pada / *fenomena addiction* pada pasien yang diperkirakan telah mengalami mutan resistensi/ terjangkit TB yang telah mengalami mutan resisten terhadap OAT, terutama di negara Indonesia yang termasuk 27 negara *High Burden disease TB* (negara penyumbang kasus Tb). Selain itu pengobatan TB dengan menggunakan OAT, perlu diperhatikan konsep lingkungan yang bersih dan diet yang baik untuk menunjang pengobatan TB, untuk mencegah penyakit Tb kambuh kembali, karena semakin lama penggunaan obat TB memungkinkan resistensi terhadap OAT akan semakin bertambah. Selain itu deteksi dini, kontrol pengobatan terutama di rumah sakit harus menjadi perhatian utama dalam keberhasilan pengobatan Tuberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ananya Mandal, MD, *History of Tuberculosis*, tersedia : <http://news.medical.net>
2. Global tuberculosis Institute, *a history of Tuberculosis Treatment*, New Jersey Medical School, tersedia : <http://globaltb.njms.rutgerse.edu>
3. World Health Organization, a history of Tuberculosis Control in Indonesia, WHO 2009, tersedia: <http://whq.doc.WHO.int>
4. Depkes RI, Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberculosis, 2006; tersedia: www.depkes.go.id
5. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Tuberkulosis (Pedoman diagnosis dan Penatalaksanaan) di Indonesia, PDPI; 2006; tersedia : <http://www.klikpdpi.com/konsensus/tb/tb.html>
6. Gilang Bagus P, Musrichan A, Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya resistensi Rifampisin dan atau isoniazid pada pasien Tuberculosis paru di BKPM Semarang, Universitas Diponegoro 2011
7. WHO, The Consolidated action plan to prevent and combat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region 2011–2015, WHO, 2011; tersedia : www.who/mdr
8. Dennis Falzon, *Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision* Global Forum of Xpert MTB/RIF Implementers Annecy – 17 April 2013, tersedia : <http://www.who/tb>
9. Arif R, Mekanisme dan Diagnostik MDR TB, Departemen Pulmonologi dan Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia , Jakarta, tersedia : <http://www.ppti.info>
10. World Health Organization, Multidrug and Extensively Drug Resistant- TB (M/XDR-TB), 2010
11. World Health Organization, *Global Tuberculosis report 2012*, WHO 2012, tersedia: www.who.int/tb
12. Marahatta SB et al, Risk factors of Multidrug Resistant Tuberculosis in central Nepal: A pilot study, Kathmandu University Medical Journal
13. Muayad A Merza, Anti-tuberculosis drug resistance and associated risk factors in a tertiary level TB centre in Iran: a retrospective analysis, *J Infect Dev Ctries* 2011; 5(7):511-519.
14. Selamawit Hirpa. et al, *Determinants of multidrug-resistant tuberculosis in patients who underwent first-line treatment in Addis Ababa: a case control study*, BMC Public Health 2013, 13:782, tersedia <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/782>
15. Centers for disease and preventive controls, TB Disease, CDC USA; tersedia: <http://www.cdc.gov/>