

Tujuan penelitian: Penelitian dilakukan dengan tujuan mengetahui pola resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap beberapa obat antituberkulosis, dalam rangka pemantauan strain bakteri resisten obat, terutama di Yogyakarta.

Bahan dan cara: Penelitian dilaksanakan sejak Januari 2000 sampai Desember 2004 dengan menggunakan 99 isolat *Mycobacterium tuberculosis* di Laboratorium Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran UGM. Resistensi isolat-isolat tersebut terhadap obat pilihan pertama dan pilihan kedua dievaluasi. Suspensi bakteri dengan kepadatan setara dengan standar Mac Farland 1 (10^8 cfu/ml) ditanam pada medium Lowenstein Jensen yang mengandung masing-masing obat antituberkulosis (OAT) pilihan pertama yaitu: Isoniazid/INH (1,0ug/ml), Streptomisin (2,0ug/ml), Rifampisin (1,0ug/ml), Ethambutol (2,0ug/ml), dan obat pilihan kedua, yaitu: Kanamisin (1ug/ml), Siprofloksasin (1ug/ml), Ofloksasin (5ug/ml). Sebagai kontrol suspensi bakteri ditanam di medium yang sama tanpa obat.

Hasil: Pengamatan terhadap resistensi *Mycobacterium tuberculosis* menunjukkan bahwa sejumlah isolat telah resisten terhadap obat pilihan pertama yang diujikan, dengan kisaran 24,24% sampai 43,43%. Resistensi terendah adalah terhadap INH (24,24%) dan tertinggi Rifampisin (43,43%), sedangkan terhadap Streptomisin terdapat resistensi sebesar 33,33% dan terhadap Ethambutol 26,26%. Resistensi terhadap OAT pilihan kedua berkisar antara 14,29% sampai 49,50%. Resistensi tertinggi terhadap Kanamisin dan terendah terhadap Ofloksasin.

Simpulan: Terhadap obat pilihan pertama, 74,75% dari isolat uji telah resisten terhadap satu OAT atau lebih, 15,15% telah resisten terhadap semua OAT, dan hanya 25,25% isolat masih peka terhadap obat yang diujikan. Sementara itu 4,04% isolat merupakan strain resisten multi-obat (MDR-TB) karena resisten terhadap INH dan Rifampisin.

(B.I.Ked. Vol. 37, No. 4: 190-197, 2005)

PENGANTAR

Mycobacterium tuberculosis banyak menimbulkan masalah kesehatan yang kompleks. Meskipun telah digunakan antituberkulosis (OAT) yang terbukti efektif sejak beberapa dekade, namun penyakit yang ditimbulkan belum berhasil dituntaskan sampai dewasa ini.

Pada tahun 2000 terdapat 8 sampai 9 juta kasus TB baru dengan lebih dari 50% adalah pasien dengan BTA positif. Penyakit ini merupakan penyebab kedua kematian di dunia. Pada tahun 1997 terdapat kira-kira 1,87 juta kematian dengan rata-rata mortalitas sebesar 23%. Diduga 32% populasi dunia (1,86 milyar) telah terinfeksi kuman *M.tuberculosis*. Kebanyakan di antaranya mengalami infeksi laten penyakit ini^{1,2,3,4,5}.

Penyakit TB merupakan masalah serius di beberapa negara dengan insidensi TB tinggi, dan meningkat pesat di negara-negara dengan ko-epidemi HIV/AIDS¹. Faktor lain yang berkontribusi meningkatkan insidensi TB di negara berkembang adalah kemiskinan, malnutrisi, kepadatan penduduk, perumahan yang tidak memadai. Lebih-lebih ditambah dengan akses kesehatan yang sulit atau penyediaan layanan kesehatan yang tidak memadai termasuk kemampuan diagnostik, kemampuan, dan ketrampilan petugas kesehatan yang terbatas^{2,3,4}.

WHO/IUATLD, 2002 melaporkan bahwa telah terjadi peningkatan frekuensi munculnya strain *M.tuberculosis* yang resisten terutama terhadap lebih dari satu obat yang biasa digunakan dalam terapi. Kurang lebih 13% kasus tuberkulosis baru telah resisten setidaknya-tidaknya terhadap satu macam obat (INH, Rifampisin, Streptomisin, Ethambutol, dan atau Prazinamid). Terdapat 3,2% strain yang resisten terhadap INH dan Rifampisin³.

MDR-TB (Multidrug-resistant-TB) ditentukan dari resistensi *M.tuberculosis* terhadap INH dan Rifampisin. Sejak tahun 1990 telah dilaporkan beberapa *outbreak* tuberkulosis MDR-TB di beberapa kawasan dunia, dengan kematian 50%-80%. Kematian terjadi dengan selang waktu hanya 4-16 minggu setelah diagnosis. Sejak waktu itu WHO mulai melakukan usaha pengembangan metode deteksi resistensi terhadap obat, di samping usaha peningkatan terapi dengan antituberkulosis secara efektif dan adekuat^{6,7,8}.

Resistensi terhadap OAT terutama disebabkan karena penggunaan obat pada pengobatan tuberkulosis yang tidak adekuat. Terapi yang tidak adekuat ini disebabkan oleh manajemen terapi yang tidak memadai, baik diakibatkan oleh karena petugas kesehatan ataupun karena pengawasan minum obat yang tidak dilaksanakan dengan baik^{1,2,3}.

Terdapat dua macam resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT, yakni resistensi primer dan resistensi sekunder. Resistensi primer adalah resistensi yang terjadi pada penderita TB yang belum pernah mendapat OAT atau mendapat terapi kurang dari 1 bulan. Resistensi sekunder adalah resistensi penderita yang pernah mendapat OAT lebih dari 1 bulan. Jika sampai terjadi MDR-TB baik yang primer maupun sekunder maka penyakit akan sulit diobati dengan persentase keberhasilan hanya kurang lebih 50%. Selain itu, biaya pengobatannya dapat menjadi 100 kali lebih mahal^{10,11}.

Untuk menanggulangi strain bakteri resisten, diperlukan penemuan obat antituberkulosis baru di samping pemantauan secara berkala terhadap pola kepekaan *M.tuberculosis* di setiap daerah. Informasi tentang resistensi *M.tuberculosis* terhadap OAT sangat diperlukan bagi negara dengan prevalensi TB tinggi seperti Indonesia. Surveilans resistensi obat sebenarnya harus merupakan komponen penting pada program penanggulangan TB Nasional. Bahkan bila dimungkinkan kultur dan uji kepekaan kuman untuk setiap pasien selalu dilakukan. Bila hal tersebut tidak mungkin dapat dilakukan, maka survei secara periodik dengan *sampling* bagi kasus baru dan pengobatan ulang sebaiknya dilaksanakan³.

Pada penelitian ini diperiksa sejumlah isolat *M.tuberculosis* yang dipaparkan terhadap beberapa obat antituberkulosis secara *in vitro*, dengan tujuan mengetahui pola resistensi bakteri TB di Yogyakarta.

CARA PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan subyek berupa isolat *M.tuberculosis* koleksi Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran UGM. Isolat-isolat tersebut berasal dari penderita tuberkulosis di beberapa rumah sakit dan dokter praktek swasta di DIY, pada periode 2000-2004. Bahan pemeriksaan berupa sputum penderita BTA positif yang pernah mendapat OAT sebelumnya. Dilakukan homogenisasi dan dekontaminasi pada sputum penderita, kemudian ditanam pada medium LJ selama 3-6 minggu. Apabila terjadi pertumbuhan kuman *M. tuberculosis*, terhadap koloni yang tumbuh dilakukan uji kepekaan bakteri.

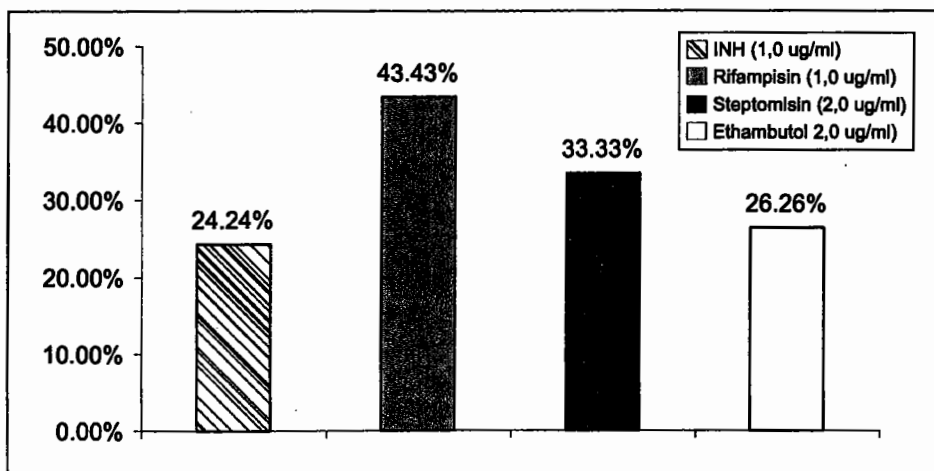
Metode uji kepekaan yang digunakan adalah modifikasi Proporsional Tidak Langsung dengan media perbenihan Löwenstein Jensen dan Middlebrook 7H10. Setiap subyek penelitian ditanam pada medium satu seri medium LJ yang mengandung OAT pilihan pertama yakni: Streptomisin, INH, Etambutol; juga OAT pilihan kedua yakni Kanamisin, Siprofloksasin, Ofloksasin. Khusus untuk rifampisin, medium yang digunakan adalah Midlebrook 7H10. Di samping itu setiap isolat ditanam pula pada medium LJ dan Middlebrook 7H10 tanpa obat sebagai kontrol. Seri tabung yang telah diinokulasi kuman kemudian diinkubasi pada 37°C selama 3 minggu, setiap minggu diamati adanya pertumbuhan. Pada media kontrol (media tanpa OAT) kuman akan tumbuh secara konfluen, ini dianggap tumbuh 100%. Pada metode ini dasar penentuan resistensi dan sensitivitas adalah dengan membandingkan persentase pertumbuhan kuman pada medium obat dibanding kontrol. Bila persentase jumlah koloni kuman yang tumbuh pada media mengandung OAT lebih dari 1%, maka kuman dianggap resisten. Kuman dianggap sensitif bila persentase pertumbuhan dalam media mengandung OAT jumlahnya kurang dari 1% dibanding isolat yang tumbuh pada medium kontrol.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama periode Januari 2002 sampai Desember 2004 telah berhasil ditumbuhkan 99 isolat *M.tuberculosis*. Dilakukan uji kepekaan kuman terhadap 2 golongan obat yakni OAT pilihan pertama dan OAT sekunder.

1. Resistensi *M.tuberculosis* terhadap OAT pilihan utama

Dari GAMBAR 1, dapat ditunjukkan bahwa pola resistensi isolat uji terhadap OAT pilihan pertama adalah berkisar antara 24,24 sampai 43,43%. Pada penelitian ini resistensi tertinggi diperoleh dari isolat yang ditanam pada Rifampisin yakni 43,43%, resistensi berikutnya terhadap Streptomisin 33,33%, Ethambutol 26,26%, INH sebesar 24,24%, dengan urutan RSEI.



GAMBAR 1. Resistensi 99 isolat *M.tuberculosis* terhadap antituberkulosis pilihan pertama.

WHO/IUATLD pada periode 1999-2002 telah melakukan survei resistensi *M.tuberculosis* di beberapa kawasan dunia (Global Project in Anti TB Drug Resistance Surveillance). Dari analisis terhadap hampir 90.000 strain dapat ditunjukkan bahwa kebanyakan strain adalah resistensi terhadap INH lebih tinggi dibanding obat lain (0-42%). Umumnya resistensi INH dan Streptomisin lebih banyak daripada terhadap Rifampisin dan Ethambutol. Urutan resistensi HSRE merupakan pola paling sering di antara kasus yang telah diobati dan proporsi strain resisten terhadap 3 macam obat atau 4 macam obat lebih besar di antara kasus baru. Diduga monoresistensi terhadap INH dan Streptomisin merupakan jalan pembuka untuk terjadinya resistensi terhadap obat lainnya^{3,21}. Hasil penelitian ini menunjukkan pola/urutan resistensi berbeda dengan temuan yang diperoleh WHO/IUATLD.

Studi terdahulu telah dilakukan oleh Rintiswati dan Subronto, 1999, di Laboratorium Mikrobiologi FK UGM; bahan pemeriksaan berupa sputum penderita TB yang berasal dari rumah sakit dan dokter praktek di DIY pada tahun 1999. Dari penelitian tersebut diperoleh kisaran resistensi kuman antara 16% sampai 62%. Bila dibandingkan tampak kisaran resistensi pada penelitian ini cenderung lebih rendah. Pada studi tersebut resistensi tertinggi adalah terhadap Rifampisin (1ug/ml) 62,50%, sedangkan resistensi terhadap Ethambutol (6,0ug/ml) 34,21%, Streptomisin (2,0ug/ml)

27,38%, dan INH (0,2ug/ml) adalah 16,66%, terendah resistensinya. Urutan tersebut (RESI) berbeda dengan penelitian ini¹².

Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian Lestari *et al* pada tahun 2002 di laboratorium yang sama, dengan metode sama, namun bahan berasal dari Puskesmas wilayah DIY. Pada penelitian tersebut dilaporkan bahwa resistensi yang tertinggi adalah terhadap INH sebesar 61,35%, sedangkan resistensi Streptomisin dan Ethambutol, masing-masing 46,2% dan 30,8%. Pada penelitian itu dilaporkan bahwa tidak terjadi resistensi terhadap Rifampisin sama sekali (0%).

Perbedaan mencolok antara hasil penelitian ini dengan penelitian Lestari *et al* terutama adalah pada resistensi terhadap Rifampisin. Hal ini diduga karena bahan pemeriksaan pada penelitian ini berasal dari rumah sakit dan dokter swasta yang semuanya merupakan kasus sekunder yang telah mendapat OAT sebelumnya (minimal pernah mendapat pengobatan selama satu bulan). Sedangkan, bahan pemeriksaan pada penelitian Lestari *et al* diperoleh dari Puskesmas yang semuanya adalah kasus primer yang belum mendapat pengobatan OAT sebelumnya atau apabila mendapat OAT sebelumnya lama pengobatan kurang dari 1 bulan¹³.

Nurhayati, 2004, telah meneliti resistensi 61 kuman *M.tuberculosis* yang berasal dari penderita BTA positif di Puskesmas Donggala, Sulawesi Tengah terhadap Rifampisin, Streptomisin,

Etambutol, dan INH menunjukkan hasil secara berurutan: 36,1%, 31,1%, 31,1%, dan 22,9% (RSEI). Penelitian dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi FK UGM dengan metode yang sama. Kisaran resistensi pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Nurhayati, walaupun bahan pemeriksaan pada penelitian Nurhayati berasal dari penderita yang belum mendapat pengobatan di Puskesmas.

Khaerudin, 2002, telah melakukan penelitian pula di Lab. Mikrobiologi FK UGM dengan bahan pemeriksaan berasal dari Puskesmas Kabupaten Tapin Kalimantan Selatan. Dari penelitian terhadap 69 isolat *M.tuberculosis* didapatkan resistensi terhadap Ethambutol sebesar 14,49%, INH 10,14%, terhadap Streptomisin 8,69%, dan Rifampisin 0,0% (EISR). Perbedaan dengan penelitian ini tampak pada kisaran resistensi, pola resistensi dan terutama pada resistensi isolate uji terhadap Rifampisin, tidak ada satupun yang resisten. Kisaran persentase resistensi pada penelitian Khaerudin jauh lebih rendah (0%-14,49%) dibanding hasil yang diperoleh dari penelitian ini. Hal ini diduga karena bahan berasal dari penderita baru yang belum mendapat OAT, diduga karena program penanggulangan TB di daerah tersebut cukup baik.

Resistensi bakteri terhadap OAT dibagi dalam dua golongan menurut asalnya, yaitu resistensi primer dan sekunder. Resistensi primer adalah resistensi yang disebabkan oleh karena sifat alamiah dari strain *M.tuberculosis* (*initial resistance*). Resistensi ini telah ada pada bakteri sebelum terpapar oleh obat, sedangkan resistensi yang sekunder atau dapat muncul setelah bakteri terpapar obat. Resistensi primer lebih jarang terjadi dibanding resistensi sekunder. Biasanya frekuensi resisten primer pada pasien baru lebih rendah dibanding resisten dapat¹⁰.

Distribusi resistensi *M.tuberculosis* terhadap OAT pada penelitian ini dapat ditunjukkan pada TABEL 1, tampak bahwa distribusi terbesar adalah resistensi kuman terhadap 1 OAT, yakni 31,31%, sedangkan terendah terhadap 3 OAT yakni 11,11%. Resistensi 2 OAT mencapai 17,17%. Keseluruhan isolate resisten adalah 74,75%, sisanya 25,25% masih peka terhadap obat yang diujikan.

TABEL 1. Distribusi resistensi *M.tuberculosis* terhadap OAT pilihan utama

Pola Kepekaan	Jumlah resisten	%
Peka terhadap semua obat	25	25,25
Resisten 1 OAT	31	31,31
Resisten 2 OAT	17	17,17
Resisten 3 OAT	11	11,11
Resisten 4 OAT	15	15,15
Total	99	100,00

MDR merupakan kondisi resistensi terhadap 2 macam OAT pilihan utama atau lebih, terutama Rifampisin bersama INH. Secara molekular MDR TB dapat diakibatkan oleh terjadinya perubahan gen penyandi multi-resisten pada lokus tunggal atau adanya akumulasi mutasi pada gen-gen kromosomal penyandi sasaran obat^{8,16,17,18}.

Frekuensi MDR pada penelitian ini adalah 4,04% (TABEL 2). Bila dibandingkan penelitian sebelumnya oleh Rintiswati dan Subronto tahun 1999 yang memperoleh frekuensi resistensi *M.tuberculosis* terhadap INH dan Rifampisin (MDR) sebesar 4,76%, hampir setara dengan penelitian ini. Sedangkan, pada penelitian Lestari *et al* pada penderita dari Puskesmas tidak terdapat resistensi terhadap INH bersama dengan Rifampisin.

TABEL 2. Pola kepekaan 99 isolat *M.tuberculosis* terhadap OAT pilihan pertama

No.	OAT	Jumlah resisten	% resisten
1.	H	3	3,03
2.	R	20	20,20
3.	S	5	5,05
4.	E	3	3,03
5.	H dan R	4	4,04
6.	H dan S	1	1,01
7.	H dan E	1	1,01
8.	R dan S	7	7,07
9.	R dan E	4	4,04
10.	S dan E	0	0,00
11.	H, R dan S	1	1,01
12.	H, R dan E	3	3,03
13.	H, S dan E	3	3,03
14.	R, S dan E	4	4,04
15.	H, R, S, dan E	15	15,15
16.	Peka terhadap semua obat	25	25,25
		99	100,00

Keterangan: H = INH atau Isoniazid S = Streptomisin
 R = Rifampisin E = Ethambutol

Pada survei global resistensi *M.tuberculosis* terhadap OAT di beberapa kawasan dunia oleh WHO/IUATLD periode 1999-2002, dilaporkan bahwa dari 55.779 pasien baru yang disurvei terdapat kisaran dari 0% sampai 57,1% kasus yang resisten setidaknya terhadap satu macam OAT. Medium prevalensi terhadap obat tertentu adalah Streptomisin 6,3%, INH 5,9%, Rifampisin 1,4%, Ethambutol 0,8%. Prevalensi MDR berkisar antara 0% sampai 14%. Prevalensi MDR tertinggi pada kasus baru terdapat di beberapa kawasan yakni Oblast (Rusia) 13,7%; Karakalpakstan (Uzbekistan) 13,2%, Estonia 12,2%, Liaoning (China) 10,4%, Lithuania 9,4%, Latvia 9,3%, Henan (China) 7,8%, dan Equador 6,6%.

Dari 81.405 pasien yang telah mendapat pengobatan sebelumnya terdapat data bahwa median prevalensi resistensi terhadap obat tertentu adalah: INH 11,4%, Rifampisin 8,7% dan Ethambutol 3,5%. Median prevalensi untuk MDR adalah 7,0%. Negara dengan prevalensi tertinggi adalah Oman 58,3%, sedangkan Kazakstan 56,4%. Di antara negara bekas Uni Soviet, median prevalensi resistensi terhadap 4 macam OAT adalah 30%, sangat tinggi dibanding median dari kawasan lain yang hanya 1,3%.

Menilik laporan WHO/IUATLD di atas, MDR yang dilaporkan pada penelitian ini masih cenderung rendah. Walaupun demikian munculnya strain

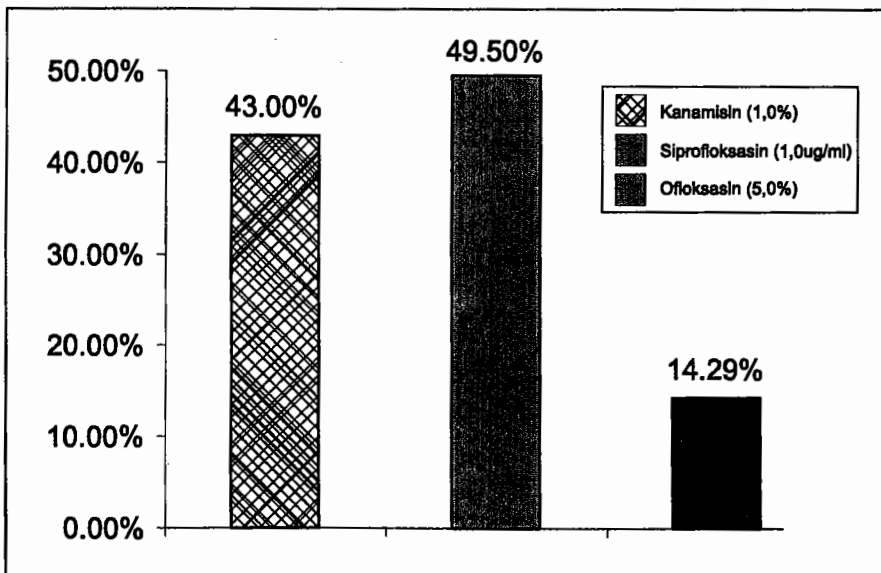
resisten OAT harus selalu diwaspadai dan ditangani secara serius agar tidak berkembang lebih lanjut.

Keempat OAT pilihan pertama yang diujikan pada *M.tuberculosis* pada penelitian ini adalah INH, Rifampisin, Streptomisin, serta Ethambutol masing-masing memiliki peluang untuk timbulnya resistensi.

Timbulnya kasus MDR TB juga dianggap merupakan konsekuensi dari kegagalan penggunaan OAT yang ada di masyarakat. Faktor utama timbulnya MDR TB lebih banyak disebabkan oleh kesalahan manusia. Hal ini disimpulkan dari kenyataan bahwa MDR TB yang dijumpai sering merupakan resistensi dapatan (85%). Masalah di atas berkaitan dengan regimen kemoterapi yang tidak adekuat, hambatan ketersediaan obat, dan hambatan penanganan kasus. Faktor-faktor tersebut tentunya sangat bergantung kepada berbagai hal seperti manajemen penanggulangan tuberkulosis, kemiskinan, dan pemahaman penderita mengenai penyakit tersebut.

2. Resistensi *M.tuberculosis* terhadap OAT pilihan kedua

Pola resistensi *M.tuberculosis* terhadap OAT pilihan kedua (Kanamisin dan Ciprofloksasin dan Ofloksasin) ditunjukkan pada GAMBAR 2, resistensi isolat-isolat uji berkisar antara 14,29% sampai 49,50%.



GAMBAR 2. Resistensi *M.tuberculosis* terhadap OAT pilihan kedua: Kanamisin, Siprofloksasin, Ofloksasin

Bila dibandingkan dengan hasil penelitian Rintiswati dan Subronto, 1999, hasil penelitian ini tidak jauh berbeda. Pada penelitian tersebut resistensi *M.tuberculosis* terhadap Kanamisin adalah 45,78%. Rintiswati, 2000, melaporkan bahwa resistensi 58 isolat *M.tuberculosis* terhadap Siprofloksasin mencapai 55,17%. Hasil penelitian tersebut tidak terlalu berbeda dengan hasil uji resistensi *M.tuberculosis* pada penelitian ini yang mencapai 49,5%.

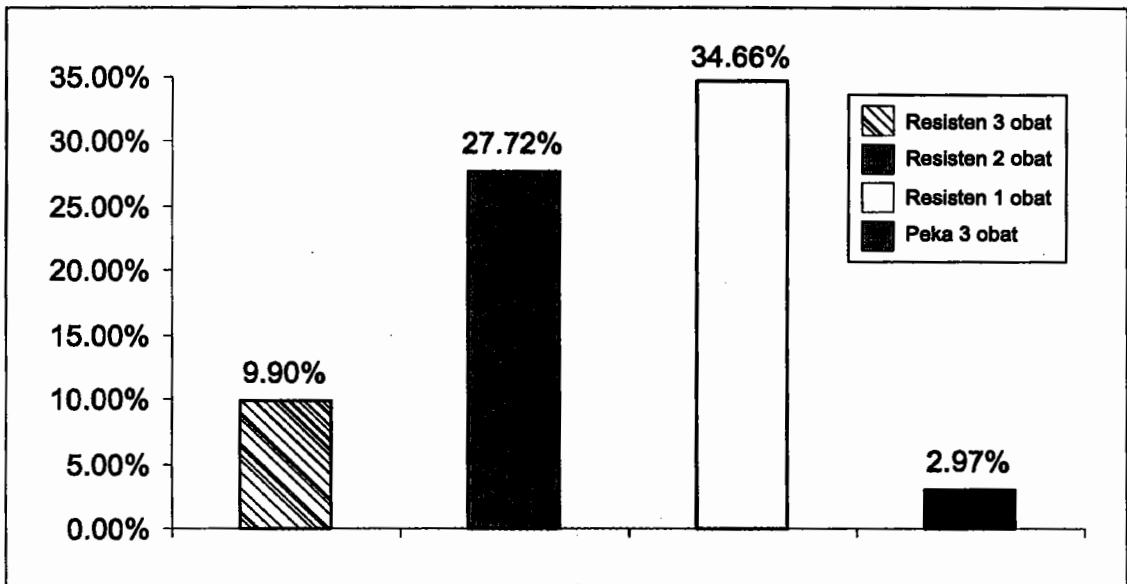
Melihat distribusi kepekaan *M.tuberculosis* terhadap obat pilihan kedua seperti terlihat pada GAMBAR 3, dapat ditunjukkan bahwa distribusi resistensi terbesar adalah terhadap 1 obat (moniresisten). Terdapat beberapa isolat telah resisten terhadap ketiga obat yang diujikan. Hal ini sangat mengkhawatirkan mengingat ketiga obat itu diharapkan merupakan obat yang ditambahkan pada regimen pengobatan untuk kasus TB yang telah resisten terhadap OAT pilihan pertama.

Perbedaan data antara penelitian-penelitian sebelumnya dengan data pada penelitian ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor antara lain adalah isolat uji yang berbeda strain, kondisi sosial ekonomi pasien, dosis yang digunakan, regimen terapi yang telah diberikan kepada pasien, penanggulangan

P2TB di wilayah yang bersangkutan serta metode yang digunakan.

Resistensi *M.tuberculosis* terhadap OAT disebabkan karena terjadi mutasi pada gen-gen yang berkaitan dengan target utama obat. INH bekerja dengan target utama asam mikolat; pada strain resisten asam mikolat berubah strukturnya karena terjadi mutasi beberapa gen yakni *katG*, *inhA*, *kasA* dan *ahpC*. Target Streptomisin adalah protein ribosom, pada strain resisten obat ini telah terjadi mutasi pada gen *rpsL* dan *rrs* tidak adekuat, imigrasi pasien dari satu area dengan resistensi tinggi, *outbreak* TB resisten obat, variasi metodologi survei. Persentase resistensi pada kasus yang telah diobati merupakan indikator *performance* program^{1,3,5}.

Sebenarnya timbulnya resistensi terhadap OAT dapat dihindari dengan cara-cara antara lain mempertahankan agar konsentrasi obat dalam jaringan tetap tinggi sehingga pertumbuhan populasi bakteri dan mutannya tertekan. Dapat pula dengan memberikan 2 macam obat yang tidak memberi resistensi silang sehingga mutan resistensi terhambat (seperti Rifampisin dan Isoniazid). Cara lain lagi adalah dengan membatasi penggunaan antibiotik sehingga tidak terjadi kontak antara mikroorganisme dengan berbagai antibiotika.



GAMBAR 3. Distribusi resistensi *M.tuberculosis* terhadap OAT pilihan kedua (Kanamisin, Ciprofloksasin, Ofloksasin)

SIMPULAN

1. Kisaran resistensi *M.tuberculosis* terhadap OAT pilihan pertama adalah 24,24 sampai 43,43%.
2. Frekuensi MDR adalah 4,04% di antara isolat *M.tuberculosis* yang diuji.
3. Resistensi terhadap 1 macam OAT pilihan pertama memiliki frekuensi tertinggi.
4. Kisaran resistensi terhadap OAT kedua adalah 14,29% sampai 43,0%.

KEPUSTAKAAN

1. Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: Molecular genetic insight. Clin Microb Review, Oct 1995, p: 496-514.
2. The WHO/IUATLD. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third Global Report. 1999-2002
3. Global Tuberculosis Programme WHO, and IUATLD, Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis, 1997.
4. Spelman D, Laren GM. Tuberculosis. ADF Health, 2004; 5(2): 73-77
5. Espinal MA. The global situation of MDR-TB. Tuberculosis, 2003; 83: 44-51.
6. Coker RJ. Review: Multidrug-resistant tuberculosis: public health challenges. Trop Med and Intern Health. 2005 9(1): 25
7. WHO. DOTS-Plus for multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Tuberculosis, strategy & operations, monitoring & evaluation. 2004. <http://www.who.int/gtb/policyrd/DOTSpplus.htm>
8. Day C, William BG, Espinal MA, Raviglione MC. Erasing the world's slow stain: Strategies to beat multi-drug-resistant tuberculosis. Science, 2002; 295 (5562): 2042-6.
9. Crofton SJ, Chaulet P, Maher D. Guidelines for management of drug-resisten tuberculosis. Global Tuberculosis Program. WHO. Geneva, Switzerland. 1997.
10. Nusbaduarktm Jabtukarasm Urawati. Pola resistensi basil tuberculosis dan M. Atipik terhadap obat anti tuberculosis (OAT) pada penderita TB di 4 UPK Pusat Diagnostik Jakarta dan Bandung. Puslitbang Pemberantasan Penyakit, Badan Litbang Kesehatan. NAMRU-2. Jakarta, 1997.
11. Rintiswati N, Subronto YW. Kepekaan *M.tuberculosis* terhadap obat antituberkulosis. B.I.Ked. 1999; 31(2):
12. Lestari SH, Rintiswati N, Nawi Ng. pola resistensi kuman *M.tuberculosis* terhadap obat antituberkulosis di Propinsi Daerah Istimewa Yogyakarta. Sains Kesehatan, 2004; 17(2):
13. Nurhayati. Pola resistensi *M.tuberculosis* terhadap OAT di Kabupaten Donggala Sulawesi Tengah. [Tesis], Program Pascasarjana UGM, 2004.
14. Khaerudin. Pola kepekaan *M.tuberculosis* terhadap obat antituberkulosis pada penderita tuberculosis paru di Kabupaten Tapin, Kalimantan Selatan. [Tesis], Program Pascasarjana UGM, 2002.
15. Morris S, Bai GH, Suffys P, Gomez PL. Molecular mechanism of multiple drugs resistance. In Clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. The Journal of Infectious Diseases, 1995; 171: 954-60.
16. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN, Jawetz Melnick & Adelberg. Medical microbiology. 20th ed. Appleton & Lange. 1995; 153-65 In Clinical isolates of *M.tbs*. Infect Dis. 2 Supl 2. March-April, 1989: S479-83.
17. Rintiswati N. Kepekaan beberapa isolate *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Ciprofloksasin. Fakultas Kedokteran UGM, (Laporan Penelitian), 2000.
18. Ozturk CE, Sanic A, Kay D, Ceyhan I. Molecular analysis of Isoniazid, Rifampisin, and Streptomycin resistance in *M.tuberculosis* isolates from patients with tuberculosis in Duzie, Turkey. JPN. J. Infect Dis. 2005; 58: 309-12.
19. Rouse DA and Morris SL. Molecular mechanism of isoniazid resistance in *M.tbc* and *M.bovis*. Infect and Immunity, 1995; 1427-33.
20. Spinal MA. Multidrug resistance TB. Basis for development of an evidence-based case management strategy for MDR TB within the WHO's DOTS strategy. Proceeding of 1998 Meeting and Proposal Recommendation (WHO Report)

