

STUDI LITERATUR : PATOGENESIS DAN DIAGNOSIS TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT

Annisa Diyanabila Indrasari^{1*}, Prima Belia Fathana²

^{1*}Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

²Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

[*Email korespondensi: annisadiyanabila25@gmail.com]

Abstract: Literature Review: Pathogenesis and Diagnosis Of Drug-Resistant Tuberculosis. *Drug-resistant tuberculosis is a condition where a person has been infected by Mycobacterium tuberculosis bacteria that have become resistant to first-line OAT. Drug-resistant tuberculosis (DR-TB) is currently one of the major public health problems in many countries around the world and remains a threat to tuberculosis control. Indonesia is among the seven highest burden countries in terms of the number of MDR/RR-TB cases. Compared to new cases, DR-TB is most prevalent in cases with a previous TB treatment. Therefore, it is necessary to understand the diagnosis of drug-resistant tuberculosis disease and its resistance mechanisms. This article was written to discuss DR-TB as a whole based on the existing literature.*

Keywords : *Diagnosis, Pathogenesis, Drug-Resistant Tuberculosis*

Abstrak: Studi Literatur : Patogenesis dan Diagnosis Tuberkulosis Resistan Obat. Tuberkulosis yang resistan terhadap obat adalah suatu kondisi di mana seseorang telah terinfeksi oleh bakteri Mycobacterium tuberculosis yang telah resisten terhadap OAT lini pertama. Tuberkulosis resisten obat (TB RO) saat ini merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang utama pada banyak negara di seluruh dunia dan masih menjadi ancaman bagi pengendalian tuberkulosis. Indonesia termasuk salah satu dari tujuh negara dengan beban tertinggi dalam hal jumlah kasus TB-MDR. Dibandingkan dengan kasus baru, TB RO lebih banyak terjadi pada kasus yang pernah menjalani pengobatan TB sebelumnya. Oleh karena itu, penting untuk memahami tanda-tanda dan diagnosis penyakit TB resisten obat dan mekanisme resistensinya. Artikel ini ditulis untuk membahas TB RO secara keseluruhan berdasarkan literatur yang ada.

Kata Kunci : Diagnosis, Patogenesis, Tuberkulosis Resistan Obat

PENDAHULUAN

Hingga tahun 2021, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan 10.6 juta orang terkena tuberkulosis di seluruh dunia dan Indonesia menjadi negara penyumbang dua per tiga kasus global kedua setelah India (WHO, 2022). Tuberkulosis (TB) adalah penyakit yang dapat diobati dan penderitanya dapat sembuh. Dalam menjalani proses pengobatan TB bukan hal yang mudah sebab pemberian pengobatan memerlukan waktu yang lama dan intensif. Sehingga apabila tidak dilakukan secara tepat dapat menyebabkan penderitanya resisten

terhadap obat (Zimmer et.al, 2021)

Tuberkulosis Resistan Obat (TB RO) saat ini menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat utama di banyak negara di dunia dan masih menjadi ancaman dalam pengendalian TB. Kategori TB RO yang menjadi perhatian terbesar dalam masalah kesehatan di dunia adalah TB resistensi terhadap rifampisin (TB RR). Dan bila disertai dengan resistensi terhadap isoniazid maka disebut multidrug resistant TB (TB MDR). Dibandingkan kasus baru MDR/RR-TB lebih banyak diderita pada pasien TB yang memiliki riwayat

pengobatan TB sebelumnya (WHO, 2022).

Indonesia termasuk ke dalam tujuh negara dengan beban tertinggi dalam hal jumlah kasus MDR/RR-TB. Kasus TB RR/MDR di Indonesia diperkirakan mengalami kenaikan sebesar 17% (24.000) pada tahun 2020 menjadi 24.000 pada tahun 2021. Dari 24.000 kasus 2.2% diantaranya pasien baru, dan 25% pasien kambuh. Kasus Pre-XDR/XDR TB juga mengalami peningkatan kasus dari 272 kasus pada tahun 2020 menjadi 392 kasus pada tahun 2021 (WHO, 2022).

Faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian TB RO di antaranya terdapat riwayat pengobatan tuberkulosis, kontak dengan penderita TB RO, merokok, usia, jenis kelamin, dan komorbiditas (Alene *et al.*, 2019; Manggasa and Suharto, 2022; Xi *et al.*, 2022). Sebagian besar pasien tuberkulosis dapat disembuhkan apabila pasien tersebut meminum obat dengan rutin dan diawasi dengan ketat sehingga dapat melakukan pengobatan hingga tuntas. Namun, jika pasien melakukan pemberhentian pengobatan secara sepihak dan formula obat atau penggunaan obat yang diberikan tidak tepat dan efektif seperti kondisi penyimpanan obat yang tidak terpat ataupun kualitas obatnya butuk maka dapat menyebabkan risiko pasien tuberkulosis terkena tuberkulosis resisten obat semakin besar yang kemudian dapat menularkan kembali ke orang lain (Jang and Chung, 2020).

Kejadian TB RO yang mengalami peningkatan setiap tahunnya dengan berbagai faktor risiko di dalamnya maka diperlukan adanya pemahaman mengenai definisi, mekanisme resistensi, manifestasi klinis dan tatalaksana terkait tuberkulosis resisten obat. Penulisan artikel ini bertujuan untuk membahas diagnosis dan patogenesis tuberkulosis resisten obat dengan mengacu pada literatur yang ada

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah narative review dengan cara mengumpulkan literatur yang relevan dari berbagai referensi dan terfokus pada topik yang diangkat yaitu tuberkulosis resisten obat. Pencarian literatur dilakukan melalui website *Google Scholar*, *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), dan ProQuest dengan kata kunci pencarian yaitu tuberkulosis, tuberkulosis resisten obat, epidemiologi, patogenesis, dan kriteria suspek tuberkulosis resisten obat. Berbagai jenis artikel mulai dari case report, original article, buku maupun artikel review digunakan sebagai sumber pustaka dengan yang berbahasa Indonesia dan Inggris yang memiliki tahun terbit antara 2013-2023.

HASIL

Definisi

Tuberkulosis resisten obat merupakan suatu kondisi dimana seseorang telah terinfeksi oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang telah kebal terhadap OAT lini pertama (Kemenkes RI, 2021b). *Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri yang dikenal sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA) berbentuk batang yang sangat peka terhadap paparan sinar ultraviolet dan panas. Sehingga bakteri yang berada dalam dahak pada suhu antara 30-37° akan mati dalam kurun waktu seminggu (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

Klasifikasi

Tuberkulosis dapat diklasifikasikan berdasarkan hasil pemeriksaan dan pengujian kepekaan obat atau *drug susceptibility testing* (DST). Berdasarkan hasil pemeriksaan TB dapat dibagi menjadi dua yaitu yang terdiagnostis secara bakteriologis dan secara klinis. Pasien TB yang terdiagnostik secara bakteriologis merupakan pasien TB baik TB anak, TB paru maupun esktrparu yang hasil pemeriksaannya positif melalui pemeriksaan mikroskopis langsung BTA, kultur/biakan, ataupun tes cepat

molekuler (TCM TB). Sementara itu, pasien TB yang terdiagnostik secara klinis merupakan pasien TB paru yang hasil BTA-nya negatif dengan hasil pemeriksaan foto toraksnya mendukung TB ataupun setelah diberikan antibiotika non OAT tidak menunjukkan tanda-tanda perbaikan secara klinis disertai memiliki faktor risiko TB. Selain itu juga pada pasien TB ekstra paru yang terdiagnostik secara klinis maupun laboratoris dan histopatologis tanpa konfirmasi bakteriologis (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2019)

Pasien TB yang telah terkonfirmasi secara bakteriologis maupun terdiagnostik secara klinis dapat diklasifikasikan menjadi 5 berdasarkan pengujian kepekaan obat atau drug susceptibility testing (DST) yaitu TB MR (*Monoresistant TB*), TB PR (*Poliresistant TB*), TB RR (TB Resistensi Rifampisin), TB MDR (*Multidrug resistant TB*), Pre-XDR TB (*Pre-Extensive drug resistant*), dan TB-XDR (*Extensive drug resistant TB*). TB MR ialah pasien yang resistensi terhadap salah satu OAT lini pertama saja. Apabila resistensi terhadap lebih dari satu OAT lini pertama selain isoniazid (H) dan rifampisin (R) secara bersamaan disebut sebagai TB PR. Pasien yang resistensi terhadap rifampisin saja disebut TB RR. Sementara itu, pasien TB yang resisten terhadap setidaknya isoniazid (H) dan rifampisin (R) disebut sebagai TB MDR (Kemenkes RI, 2020b).

Pasien TB MDR disertai dengan resistensi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon dapat diklasifikasikan sebagai pasien TB PRE-XDR (World Health Organization, 2021). Namun, apabila pasien TB MDR yang juga resistensi terhadap OAT golongan fluorokuinolon dan setidaknya salah satu obat golongan A yaitu levofloxacin (LFX), moxifloxacin (MFX), bedaquiline (BDQ) dan linezolid (LZD) termasuk dalam pasien TB XDR. Obat golongan A merupakan salah satu kelompok OAT lini kedua untuk pengobatan TB RO lama (World Health Organization, 2021)

Patogenesis

Mekanisme resistensi obat anti tuberkulosis terjadi melalui dua mekanisme utama yaitu resistensi obat primer (resistensi yang terjadi pada pasien baru yang tertular dan terinfeksi pasien resisten obat) dan resistensi obat sekunder (resistensi yang terjadi pada pasien yang pernah diobati sebelumnya yang mengalami mutasi strain resisten obat (Dookie *et al.*, 2018). Pasien resistensi obat primer dapat tertular melalui aerosol dan jarang melalui cara lain seperti dari makan makanan yang terkontaminasi bakteri atau inokulasi bakteri ke permukaan mukosa (misalnya melalui laboratorium atau yang lainnya), atau saat transplantasi organ padat/solid (hepar dan limpa) dan sum-sum tulang (Long, Divangahi and Schwartzman, 2022).

Droplet nuclei atau tetesan dalam aerosol ini keluar saat batuk, bersin, bernyanyi, berbicara atau manuver ekspirasi kuat lainnya yang menghasilkan pelepasan partikel udara ke lingkungan) serta melalui prosedur pemeriksaan pada TB paru yang pada saat prosedur tersebut dilakukan dapat keluar produk aerosol seperti saat dilakukannya bronkoskopi, induksi sputum dan lain sebagainya tetapi batuk merupakan cara utama Mycobacterium tuberculosis dikeluarkan dari paru-paru dan dilepaskan ke lingkungan (Churchyard *et al.*, 2017; Kemenkes RI, 2020a). Resistensi obat sekunder didapat karena pasien tidak patuh terhadap pengobatan, malabsorpsi OAT (rifampisin diminum setelah makan), dan regimen pengobatan yang tidak memadai (Jang and Chung, 2020). Mekanisme terjadinya resistensi terhadap obat anti tuberkulosis yang memiliki riwayat pengobatan tuberkulosis adalah adanya mutasi pada gen yang mengkode target obat atau enzim pengaktif obat. Mekanisme mutasi gen setiap obat, yaitu sebagai berikut;

- a. Pada rifampisin terjadi mutasi gen *rpoB* (RNA Polymerase β -Subunit) yang mengakibatkan perubahan struktural subunit β dan membuat

RIF sulit atau tidak mampu berikatan dengan subunit β RNAP, sehingga menyebabkan resistensi RIF.

- b. Pada isoniazid terjadi mutasi gen *katG*, *inh*, *kasA* dan *NDH*. Isoniazid agar dapat teraktivasi memerlukan produk gen struktural *katG* yang berperan dalam mengkode enzim katalase peroksidase. Isoniazid yang telah teraktivasi memiliki target kerja dalam menghambat sintesis mycolic acid sehingga menghambat enzim NADH-dependent enoyl-ACP reductase. Enzim ini dikode oleh gen *inhA*. Sehingga mutasi gen *katG* dan *inhA* ialah mekanisme molekuler resistensi utama isoniazid.
- c. Pada pirazinamid terjadi mutasi pada gen *pncA* yang mengkode enzim pirazinamidase yang menyebabkan pirazinamid dapat teraktivasi
- d. Etambutol terjadi mutasi pada gen *embB* yang mengkode enzim arabinosyl transferase yang berperan dalam sintesis arabinogalactan. Mekanisme kerja etambutol bermultiplikasi basil yang mengganggu biosintesis arabinogalactan di dinding sel sehingga bersifat bakteristatik.
- e. Streptomisin terjadi mutasi pada gen pengkode protein ribosom S12 dan 16S rRNA yaitu gen *rpsL* dan *rrs*. Streptomisin bekerja pada sub unit 30S dari ribosom pada protein ribosom S12 dan 16S rRNA yang secara aktif melawan bakteri dengan menghambat inisiasi sintesis protein.
- f. Fluoroquinolon terjadi mutasi pada gen *gyrA* atau *gyrB* yang mengkode DNA gyrase sub unit A dan B. Mekanisme kerja fluoroquinolon yaitu perubahan bentuk topologi (sifat) dna yaitu dna topoisomerases terutama DNA gyrases (Mertaniasih, 2010; Siregar, 2019).

Diagnosis

Karakteristik kriteria suspek TB RO adalah yang memenuhi kriteria sebagai berikut;

- a. Pasien TB gagal pengobatan OAT kategori 2, yaitu pada pasien yang saat dilakukan pemeriksaan dahak di bulan ke-5 atau saat akhir pengobatan hasilnya positif
- b. Pasien TB pengobatan OAT kategori 2 yang tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan
- c. Pasien TB yang memiliki riwayat pengobatan TB sebelumnya tetapi tidak sesuai standar panduan OAT, dan atau yang setidaknya minimal selama 1 bulan menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua
- d. Pasien TB gagal pengobatan OAT kategori 1, yaitu pada pasien yang saat dilakukan pemeriksaan dahak di bulan ke-5 atau saat akhir pengobatan hasilnya positif
- e. Pasien TB pengobatan OAT kategori 1 tidak konversi, yaitu pasien TB setelah 3 bulan (pengobatan tahap awal) pengobatan hasilnya tetap positif
- f. Kasus pasien TB yang relaps (kambuh) setelah pemberian OAT kategori 1 dan 2, yaitu pasien yang sebelumnya mendapatkan pengobatan lengkap dan dinyatakan sembuh tetapi saat dilakukan pemeriksaan secara bakteriologis maupun klinis didiagnosis TB kembali
- g. Pasien TB setelah putus berobat (*loss to follow up*, pasien yang mendapatkan OAT tetapi karena lalai berobat selama dua bulan berturut-turut atau lebih) kembali lagi
- h. Pasien terduga TB yang sebelumnya memiliki riwayat TB atau pasien terduga TB yang kontak erat dengan pasien TB RO
- i. Pasien yang terkena dua infeksi secara bersamaan (ko-infeksi) yaitu infeksi TB bersamaan dengan HIV yang di awal penegakan diagnosis tidak menggunakan TCM yang selama 2 minggu saat

diberikan OAT tidak terdapat respon secara klinis maupun bakteriologi (Kemenkes RI, 2020b)

Selain yang memenuhi kriteria diatas, pasien dapat dikatakan suspek TB RO jika pasien TB dan non TB yang memiliki gejala TB dengan satu atau lebih riwayat pengobatan TB sebelumnya (Kemenkes RI, 2020b). Ketika seseorang terinfeksi TB gejala yang ditimbulkan tergantung dari organ tubuh mana yang terinfeksi oleh bakteri. Misalnya pada TB paru gejala yang sering muncul yaitu batuk yang tidak kunjung sembuh, demam, keringat malam dan penurunan berat badan dengan onset dan durasinya bertahap dan bervariasi dari mingguan hingga bulanan (Heemskerck *et al.*, 2015).

Sementara pada TB ekstra paru gejala khas yang muncul seperti demam, batuk dan nyeri dada pleuritik lokal atau nyeri dada yang terasa tajam dan menusuk pada TB pleura, malaise, demam, penurunan berat badan, keringat malam, dan anoreksia pada TB milier, terabanya massa atau pembengkakan kelenjar getah bening dengan ukuran lebih besar dari 2 × 2 cm dan paling sering ditemukan di daerah serviks pada TB limfadenitis serviks, adanya bentuk kelainan tulang belakang (kifosis) hingga mengalami hilangnya rasa dan tidak dapat menggerakkan ekstremitas bawah pada TB tulang belakang dan lain sebagainya (Heemskerck *et al.*, 2015). Namun, secara umum manifestasi klinis TB RO adalah batuk berdahak ≥ 2 minggu, batuk darah, sesak napas, nafsu makan yang menurun, berkeringat pada malam hari tanpa melakukan aktivitas fisik, demam lebih dari 1 bulan, nyeri dada dan badan terasa lemas (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021).

Diagnosis TB RO secara konvensional dapat menggunakan cara kultur/biakan dan uji resistensi. Namun prosedur ini memerlukan prosedur khusus dan waktu yang relatif lama. Sehingga selama pemeriksaan berlangsung, kemungkinan pasien tidak mendapat pengobatan yang sesuai

menjadi tinggi yang menyebabkan meningkatnya kemungkinan kejadian resistensi obat. Dengan adanya kekurangan dari pemeriksaan secara konvensional ini maka diharapkan dapat ditangani dengan menggunakan pemeriksaan tes cepat molekuler (TCM) agar pasien dapat mendapatkan terapi yang tepat dan akurat secepat mungkin (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Tes Cepat Molekuler (TCM) merupakan pemeriksaan diagnosis awal TB dan deteksi resistensi rifampisin yang direkomendasikan oleh WHO baik pada anak-anak maupun dewasa. Salah satu TCM yang direkomendasikan WHO saat ini adalah dengan menggunakan Xpert MTB/RIF (World Health Organization, 2021). Saat ini di Indonesia penegakan diagnostik TB dan untuk mengetahui status resistensi terhadap rifampisin harus menggunakan TCM. Fasilitas pelayanan kesehatan yang belum/tidak memiliki TCM maka pasien harus dirujuk ke fasilitas pelayanan kesehatan yang memiliki TCM. Dan jika keterbatasan transportasi, jarak dan kondisi geografis dapat menggunakan pemeriksaan bakteriologis mikroskopis dan apabila telah terkonfirmasi terdiagnosis maka harus dilanjutkan pemeriksaan lanjutan menggunakan TCM dengan tujuan (Kemenkes RI, 2021a).

Xpert MTB/RIF merupakan tes cepat molekuler otomatis dengan cara mendeteksi DNA *Mycobacterium tuberculosis* oleh PCR (Polymerase Chain Reaction) secara kompleks dan deteksi mutasi gen *rpoB* (resistensi rifampisin) dari spesimen langsung baik melalui sputum atau bukan yang pengujiannya dilakukan di dalam katrid (katrid Xpert MTB/RIF) secara otomatis dengan menggunakan teknologi GeneXpert dalam waktu 2 jam setelah tes dimulai (Kementerian Kesehatan RI, 2017; World Health Organization, 2021). Spesimen yang digunakan dalam pemeriksaan diagnostik TCM dapat menggunakan spesimen dahak (untuk terduga TB paru) dan non dahak (untuk terduga TB ekstra paru, yaitu dari kelenjar limfe, jaringan dan cairan

serebro spinal), mikroskopis BTA apusan/biakan dari sputum, cairan tubuh dan jaringan (Kemenkes RI, 2021a). Setelah dilakukan pemeriksaan tes cepat molekuler (TCM) dan didapatkan hasil positif resisten terhadap rifampicin, maka akan dilanjutkan dengan uji kepekaan MTB. Terdapat dua metode standar pemeriksaan laboratorium untuk uji kepekaan MTB yang tersedia di Indonesia yaitu metode fenotipik dan metode genotipik sebagai berikut;

a. Metode fenotipik / Metode konvensional

Metode fenotipik adalah metode yang pemeriksaannya menggunakan media padat (*Lowenstein Jensen/LJ*) atau media cair (*mycobacteria growth indicator tube / MGIT*). Berdasarkan program standar TB saat ini, terdapat lima jenis obat yang diuji dengan menggunakan paket standar uji kepekaan, diantaranya yaitu; INH (dosis rendah dan dosis tinggi), ofloksasin/levofloksasin, kanamisin, kapreomisin, moksifloksasin (dosis rendah dan dosis tinggi)

b. Metode genotipik/ Metode tes cepat (*rapid test*)

Metode genotipik yang direkomendasikan oleh WHO terdapat beberapa diantaranya yaitu,

- Penggunaan Xpert MTB/RIF atau yang dikenal dengan TCM merupakan tes dengan tujuan untuk deteksi TB dan uji kepekaan untuk rifampicin dengan cara menggandakan asam nukleat didalam kuman sehingga terdeteksi keberadaan kumannya secara otomatis yang hasilnya dapat diketahui dalam waktu \pm 2 jam.
- Penggunaan Line Probe Assay (LPA) yang dikenal dengan *Hain test/Genotype MTBDR plus* (LPA lini pertama) yang dapat mendeteksi resistansi terhadap obat rifampisin dan isoniazid dan MTBDRsl (LPA lini kedua) untuk mendeteksi resistansi pada obat golongan fluoroquinolon dan obat injeksi lini kedua. Program TB saat ini hanya menggunakan LPA

lini kedua. Hasil pemeriksaan ini dapat diketahui dalam waktu \pm 48 jam. LPA lini kedua hasilnya menunjukkan bahwa MTB atau non MTB (NTM), sensitif atau resisten fluoroquinolon atau obat injeksi lini kedua (Kemenkes RI, 2020a).

KESIMPULAN

Tuberkulosis Resistensi Obat merupakan suatu kondisi dimana seseorang telah terinfeksi oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang telah kebal terhadap OAT lini pertama. Mekanisme resistensi obat anti tuberkulosis terjadi melalui dua mekanisme utama yaitu resistensi obat primer dan sekunder. Pada pasien yang memiliki riwayat pengobatan tuberkulosis dapat menderita TB RO dikarenakan adanya mutasi pada gen yang mengkode target obat atau enzim pengaktif obat. Diagnosis TB RO menggunakan pemeriksaan TCM Xpert MTB/RIF merupakan tes cepat molekuler otomatis dengan cara mendeteksi DNA *Mycobacterium tuberculosis* oleh PCR (Polymerase Chain Reaction) secara kompleks dan deteksi mutasi gen *rpoB* (resistensi rifampisin).

DAFTAR PUSTAKA

- Alene K. A, Viney K., McBryde E. S., Gray D. J. *et al.* (2019) 'Risk Factors for Multidrug Resistant Tuberculosis in Northwest Ethiopia: A case-Control Study', *Transboundary and Emerging Diseases*, 66(4), p. tbed.13188. doi: 10.1111/tbed.13188.
- Churchyard, G, Kim, P. Shah, N. S., *et al.* (2017) 'What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview', *The Journal of Infectious Diseases*, 216(Suppl 6), p. S629. doi: 10.1093/INFDIS/JIX362.
- Dookie, N., Rambaran, S., Padayatchi, N. *et al.* (2018) 'Evolution of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a Review on The Molecular Determinants of Resistance and Implications for

- Personalized Care', *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(5), pp. 1138–151. doi: 10.1093/JAC/DKX506.
- Heemskerk, D., Caws, M., Marais, B. et al. (2015) Clinical Manifestations - Tuberculosis in Adults and Children. London: Springer. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344404/> (Accessed: 31 July 2022).
- Jang, J. G. and Chung, J. H. (2020) 'Diagnosis and Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis', *Yeungnam University Journal of Medicine*, 37(4), p. 277. doi: 10.12701/YUJM.2020.00626.
- Kemkes RI (2020a) *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberculosis, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. Jakarta. Available at: https://yankes.kemkes.go.id/unduh/fileunduh_1610415708_653954.pdf/26 (Accessed: 4 September 2023).
- Kemkes RI (2020b) *Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberculosis Resistan Obat di Indonesia*. Available at: https://tbindonesia.or.id/wp-content/uploads/2021/06/TBRO_Buku-Juknis-Tuberculosis-2020-Website.pdf (Accessed: 1 January 2023).
- Kemkes RI (2021a) *Surat Edaran Nomor HK.02.02/III.I/936/2021 Tentang Perubahan Alur Diagnosis dan Pengobatan Tuberculosis di Indonesia, Kementerian Kesehatan RI*. Jakarta. Available at: <https://www.kemkes.go.id/articledetail/view/19093000001/penyakit-jantung-penyebab-kematian-terbanyak-ke-2-di-indonesia.html> (Accessed: 5 March 2021).
- Kemkes RI (2021b) *TB RO, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. Available at: <https://tbindonesia.or.id/apa-itu-tbc-ro/> (Accessed: 13 October 2023).
- Kementerian Kesehatan RI (2017) *Petunjuk Teknis Pemeriksaan TB dengan TCM, Kementerian Kesehatan RI*. Available at: www.tbindonesia.or.id (Accessed: 2 February 2023).
- Long, R., Divangahi, M. and Schwartzman, K. (2022) 'Chapter 2: Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis', *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*, 6(sup1), pp. 22–32. doi: 10.1080/24745332.2022.2035540.
- Manggasa, D. D. and Suharto, D. N. (2022) 'Riwayat Pengobatan dan Komorbid Diabetes Mellitus Berhubungan Dengan Kejadian Tuberculosis Resisten Obat', *Poltekita : Jurnal Ilmu Kesehatan*, 15(4), pp. 403–8. doi: 10.33860/jik.v15i4.659.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia (2016) *Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberculosis, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*.
- Mertaniasih, N. M. (2010) 'Resistance Mechanism of Mycobacterium Tuberculosis to Anti-Tuberculosis Drug and Multidrug Resistant Tuberculosis', in *Majalah Kedokteran Respirasi*. 1st edn, pp. 1–7.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2021) *Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Tuberculosis di Indonesia, Perhimpunan Dokter Paru Indonesia*.
- Siregar, S. R. (2019) 'Extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB)', *Jurnal Averrous Vol.5*, 5(2), pp. 26–43.
- WHO (2022) *Global Tuberculosis Report 2022*. Geneva: World Health Organization. Available at: <http://apps.who.int/bookorders>.
- World Health Organization (2021) *WHO Announces Updated Definitions of*

- Extensively Drug-Resistant Tuberculosis*. Geneva. Available at:
<https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis> (Accessed: 2 August 2022).
- World Health Organization (2021) *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis Module 3: Rapid Diagnostics for Tuberculosis Detection.*, World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>.
- Xi, Y., Zhang, W., Qiao, R. J. *et al.* (2022) 'Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Worldwide Systematic Review and Meta-Analysis', *Plos One*, 17(6). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0270003.