

## Hubungan antara Pola Resistensi OAT Lini Pertama dan Gradasi Gambaran Foto Toraks Penderita TB Paru MDR

**Pramanindyah Bakti Anjani, Soedarsono**

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

### ABSTRACT

**Background,** Tuberculosis (TB) is a disease which has long been known and is still a cause of death in the world. The emergence of the drug resistance in TB treatment, particularly Multi drug-Resistance Tuberculosis (MDR TB) become a significant public health problem in many countries. The diagnosis of MDR TB based on culture results. In some cases radiographic feature with severe abnormalities considered as MDR TB. From this phenomenon, there is no research that connects the resistance pattern of first line ATD with chest x-ray feature in patients with MDR TB. **Methods,** The research design are analytical observational with cross-sectional study conducted in outpatient clinic of MDR TB in Dr. Soetomo hospital. Subjects were patients who are following a therapy program in outpatient clinic of MDR TB in Dr. Soetomo hospital from 2012 to 2014 who meet the inclusion and exclusion criteria. A total of 65 patients. **Result,** the result of this study showed that of all patterns of resistance, most of the MDR TB patients were classified as having severe chest radiograph. 27 patients with RH resistance patterns, there were 14(51.9%) who had a chest radiograph are classified as severe. 5 patients with RHS resistance patterns, 2(60%) who had a chest radiograph are classified as severe. 13 patients RHES resistance patterns, 8(61.5%) who had a chest radiograph are classified as severe. 20 patients with RHE resistance patterns, 14(70%) who had a chest radiograph are classified as severe. **Conclusion,** There were no significant association between resistance pattern of first line ATD and chest x-ray feature in patient with MDR TB.

**Key words:** MDR TB, resistance pattern, chest X-ray feature

Correspondence: Pramanindyah Bakti Anjani, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Jl. Mayjen. Prof Dr. Moestopo 6–8 Surabaya 60286. E-mail: anindyahanjani@gmail.com

### PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) telah menjadi salah satu masalah kesehatan global yang utama. TB menyebabkan kondisi kesehatan yang buruk di antara jutaan manusia per tahun dan menempati urutan kedua penyebab kematian akibat infeksi, setelah HIV. Dalam laporan World Health Organization (WHO) terbaru tahun 2011 diperkirakan terjadi hampir 9 juta kasus baru dan 1,4 juta kematian akibat TB paru.<sup>1</sup> Berdasarkan Global Report TB WHO tahun 2011 angka prevalensi semua tipe TB di Indonesia sebesar 289 per 100.000 penduduk, sedangkan kematian TB sebesar 27 per 100.000 penduduk.<sup>2</sup>

Munculnya kekebalan terhadap obat dalam pengobatan TB, khususnya Multidrug-Resistant Tuberculosis (TB MDR) dan TB yang mengalami Extensive Drug-Resistant

(XDR) atau TB-XDR menjadi masalah kesehatan masyarakat yang bermakna di sejumlah negara. Secara global, hal ini menjadi hambatan terhadap laju program pengendalian TB.<sup>3</sup> Menurut Global Report WHO 2012, di tingkat dunia diperkirakan terdapat 310.000 (antara 220.000–400.000) kasus TB MDR di antara kasus TB paru pada tahun 2011.<sup>4</sup>

Gejala klinis dari infeksi tuberkulosis seringkali bervariasi. Hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya adalah adanya sitokin proinflamasi, di mana salah satu sisi merupakan mekanisme protektif dan penting untuk kontrol infeksi, tetapi di sisi lain memberikan efek imunopatologi berupa kerusakan jaringan dan menimbulkan gejala klinis yang seringkali dikeluhkan oleh yang terinfeksi.<sup>5</sup>

Diagnosis tuberkulosis paru seringkali sulit dikarenakan adanya variasi keluhan mulai asimtomatik, ringan maupun berat. Pada pemeriksaan dahak untuk menemukan bakteri tahan asam sering negatif, sehingga pemeriksaan radiologi digunakan untuk mendiagnosis tuberkulosis paru. Adanya kelainan pada foto toraks yang dicurigai sebagai lesi tuberkulosis aktif antara lain adanya bayangan berawan/nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah paru, adanya kavitas terutama lebih dari satu, dikelilingi oleh bayangan berawan atau nodular, adanya bayangan bercak milier dan kadang terdapat efusi pleura.<sup>6</sup>

TB paru MDR seringkali dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi dan dianggap sebagai ancaman yang menakutkan dibandingkan TB paru biasa, namun beberapa peneliti melihat sebagai masalah lokal yang dapat dikelola oleh implementasi yang tepat dari strategi pengobatan yang telah direkomendasikan. Bila terjadi mutasi yang menyebabkan resistensi maka akan menyebabkan perubahan pada efektivitas reproduksi organisme tersebut, yaitu berkurangnya daya penularan dibandingkan dengan strain yang masih sensitif obat.<sup>7</sup>

Adanya suatu “medical dogma”, yang menyatakan bahwa apabila suatu organisme terjadi resistensi obat, maka akan mengalami kelemahan atau penurunan “fitness” pada bakteri mutan, sehingga membuat bakteri tersebut kurang mampu bertahan dibandingkan dengan yang tidak mengalami mutasi.<sup>8</sup> Berdasar pada studi laboratorium menunjukkan bahwa pada strain *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten obat cenderung mati ketika dipaksa untuk bersaing untuk makanan dengan bakteri yang masih sensitif dengan obat.<sup>8</sup> Pada studi dengan menggunakan model guinea pig, strain yang resisten terhadap INH menunjukkan kerusakan yang kurang dibandingkan dengan strain H37Rv.<sup>30</sup>

Diagnosis TB paru MDR berdasarkan pada hasil kultur DST yang dilaksanakan oleh laboratorium yang terstandarisasi. Pada beberapa kasus seringkali gambaran foto toraks dengan kelainan yang berat dianggap sebagai TB paru MDR. Pada poliklinik TB paru MDR RSUD Dr. Soetomo, sering mendapatkan rujukan dari beberapa fasilitas pelayanan kesehatan tentang adanya suatu kecurigaan TB paru MDR hanya berdasarkan gambaran foto toraks dengan kelainan berat, sedangkan pada observasi 30 penderita di poli TB paru MDR RSUD Dr. Soetomo 60% menunjukkan kelainan foto toraks berat, 30% dengan kelainan sedang dan 10% dengan kelainan ringan.

Hal inilah yang mendorong untuk dilakukan penelitian ini, yang bertujuan untuk menganalisis tentang hubungan antara pola resistensi OAT lini pertama pada penderita TB paru MDR dengan gradasi gambaran foto toraks.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain studi *Cross Sectional* yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo. Subjek penelitian adalah

penderita TB paru MDR yang sedang mengikuti program terapi pengobatan di poli MDR RSUD Dr. Soetomo Surabaya, serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian bersedia mengikuti penelitian ini. Kriteria inklusi adalah Penderita TB paru MDR yang menjalani terapi di poli MDR RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan penderita tidak keberatan data rekam medik diambil melalui tanda tangan *informed consent*, sedangkan kriteria eksklusi adalah Penderita TB paru MDR dengan HIV, diabetes melitus.

Instrumen yang digunakan pada penelitian adalah lembar pengumpul data, dokumen medik rawat jalan, dan foto torak. Pengumpulan data dilakukan dengan cara langsung ke Poli TB paru MDR RSUD Dr. Soetomo. Data primer diperoleh dengan pemeriksaan foto toraks sekaligus menilai derajat lesinya. Data sekunder diperoleh dari rekam medik penderita dan data yang diperoleh diolah dan dianalisis dengan menggunakan bantuan perangkat lunak statistik komputer dan hasilnya disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

Analisis data menggunakan SPSS 15.0. Data penelitian dilakukan uji normalitas dengan One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test. Analisa statistik dengan menggunakan tabulasi silang Chi-Square Test. Di mana hasil dikatakan hubungan bermakna bila  $p < 0,05$ .

## HASIL

Subjek pada penelitian ini adalah penderita TB paru MDR yang sedang mengikuti program terapi pengobatan di poli MDR RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, serta bersedia mengikuti penelitian ini, dengan jumlah sampel sebanyak 65 penderita. Dari 65 penderita TB paru MDR terdapat 31 penderita (47,7%) adalah laki-laki dan 34 penderita (52,3%) adalah perempuan.

Rerata umur Subjek penderita TB paru MDR adalah 39,3 (39 tahun), dengan umur termuda 17 tahun dan umur tertua 64 tahun. Berdasarkan pengelompokan umur adalah Kelompok umur terbanyak terdapat pada sekitar umur 31–40 tahun yaitu 21 penderita (32,3%), selanjutnya adalah kelompok umur 41–50 orang sebanyak 19 penderita (29,2%). Kelompok umur 17–20 tahun sebanyak 6 penderita (9,2%), umur 21–30 sebanyak 8 penderita (12,3%), umur 51–60 tahun sebanyak 8 penderita (12,3%), dan hanya 3 penderita (4,6%) yang berada pada kelompok umur 60 ke atas.

Rerata IMT penderita TB paru MDR Subjek penelitian adalah 17,5, dengan IMT terendah 14,1 dan IMT tertinggi 26,4. Sebagian besar penderita TB paru MDR Subjek penelitian tergolong kurus sekali yaitu 28 penderita (43,1%), sebanyak 16 penderita (24,6%) tergolong kurus dan 20 penderita (30,8%) tergolong normal, hanya 1 penderita (1,5%) yang tergolong gemuk.

Dari 65 penderita TB paru MDR Subjek penelitian, sebanyak 22 penderita (33,8%) memiliki riwayat terapi gagal kat. 1. Terdapat 19 penderita (29,2%) yang memiliki

riwayat terapi kambuh dan 11 penderita (16,9%) yang memiliki riwayat terapi kronik. Sebanyak 5 penderita (7,7%) memiliki riwayat terapi non DOTS, 4 penderita (6,2%) memiliki riwayat terapi BTA + bln3 kat.2, 2 penderita (3,1%) memiliki riwayat terapi DO, dan masing-masing 1 penderita (1,5%) memiliki riwayat terapi BTA+ post sisip kat.1 dan tinggal dg MDR konfirm.

Dari 65 penderita TB paru MDR Subjek penelitian, terdapat 27 penderita (41,5%) yang memiliki pola resistensi RH, 20 penderita (30,8%) memiliki pola resistensi RHE, dan 13 penderita (20%) memiliki pola resistensi RHES, sedangkan yang memiliki pola resistensi RHS hanya 5 penderita (7,7%).

Hasil pembacaan foto toraks dikelompokkan menjadi 3 katagori berdasarkan *American Thoracic Society* dan *National Tuberculosis Association*: (1) Lesi minimal yang berarti bercak dapat mengenai satu atau kedua paru, tetapi luas bercak tidak melebihi daerah yang dibatasi oleh garis tengah, apeks dan iga kedua depan atau di atas *second chondrosternal junction* dan vertebra torakal keempat atau kelima. Tidak ditemukan adanya kavitas, (2) Lesi sedang yang berarti bercak dapat mengenai satu atau kedua paru, tetapi tidak melebihi luas satu paru. Bila ditemukan kavitas, diameter tidak melebihi 4 cm. Kalau terdapat konsolidasi yang homogen, luasnya tidak melebihi luas satu lobus paru atau sepertiga volume satu paru, (3) Lesi luas yang berarti luas bercak lebih dari luas bercak kesi sedang atau bila ada kavitas yang berdiameter lebih dari 4 cm.

Berdasarkan data, dari 65 penderita TB paru MDR Subjek penelitian, terdapat 39 penderita (60%) memiliki foto toraks yang tergolong berat dan 22 penderita (33,8%) memiliki foto toraks yang tergolong sedang, hanya 4 penderita (6,2%) yang memiliki foto toraks tergolong ringan.

Berdasarkan data, dari 4 penderita yang memiliki foto toraks tergolong ringan, terdapat 2 penderita (50%) memiliki pola resistensi RH, 1 penderita (25%) memiliki pola resistensi RHES, dan 1 penderita (25%) memiliki pola resistensi RHE.

Berdasarkan data, dari 22 penderita yang memiliki foto toraks tergolong sedang, terdapat 11 penderita (50%) memiliki pola resistensi RH, 2 penderita (9,1%) memiliki pola resistensi RHS, 4 penderita (18,2%) memiliki pola resistensi RHES, dan 5 penderita (22,7%) memiliki pola resistensi RHE.

Berdasarkan data, dari 39 penderita yang memiliki foto toraks tergolong berat, terdapat 14 penderita (35,9%) memiliki pola resistensi RH, 3 penderita (7,7%) memiliki pola resistensi RHS, 8 penderita (20,5%) memiliki pola resistensi RHES, dan 14 penderita (35,9%) memiliki pola resistensi RHE.

*Chi-square test* antara pola resistensi dengan foto toraks penderita TB paru MDR Subjek penelitian menghasilkan nilai  $p > 0,05$ . Hasil ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara pola resistensi dengan foto toraks penderita TB paru MDR Subjek penelitian.

Berdasarkan data terdapat 27 penderita dengan pola resistensi RH, terdapat 14 penderita (51,9%) yang memiliki foto toraks tergolong berat. Dari 5 penderita dengan pola resistensi RHS, terdapat 3 penderita (60%) yang memiliki foto toraks tergolong berat. Dari 13 penderita dengan pola resistensi RHES, terdapat 8 penderita (61,5%) yang memiliki foto toraks tergolong berat. Dari 20 penderita dengan pola resistensi RHE, terdapat 14 penderita (70%) yang memiliki foto toraks tergolong berat.

*Chi-square test* antara foto toraks dengan pola resistensi penderita TB paru MDR Subjek penelitian menghasilkan nilai  $p > 0,05$ . Hasil ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara foto toraks dengan pola resistensi penderita TB paru MDR Subjek penelitian.

Berdasarkan data, dapat dilihat bahwa dari 4 penderita yang memiliki foto toraks tergolong ringan, terdapat 2 penderita (50%) yang memiliki pola resistensi RH. Dari 22 penderita yang memiliki foto toraks tergolong sedang, terdapat 11 penderita (50%) yang memiliki pola resistensi RH. Dari 39 penderita yang memiliki foto toraks tergolong berat, terdapat 14 penderita (35,9%) yang memiliki pola resistensi RH dan 14 penderita (35,9%) yang memiliki pola resistensi RHE.

## PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*, dengan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 65 orang. Analisis penelitian ini untuk menganalisis hubungan antara pola resistensi OAT lini pertama dan gambaran foto toraks pada penderita TB paru MDR. Pengambilan sampel dilakukan dengan memeriksa data rekam medis penderita yang berobat di poli MDR dilakukan pengambilan data sekunder dan penilaian derajat foto toraks sesuai dengan *American Thoracic Society dan National Tuberculosis Association*.<sup>36</sup>

Karakteristik Subjek pada penelitian ini didapatkan penderita laki-laki sebanyak 31 orang (47,7%) dan penderita perempuan 34 orang (52%). Berdasarkan kelompok umur pasien TB MDR terbanyak terdapat pada umur 31–40 tahun sebanyak 21 orang (32,3%).

Berat badan penderita diukur saat penderita terdiagnosis TB MDR di mana menunjukkan indeks masa tubuh (IMT) dengan katagori kurus sekali sebanyak 28 orang (43%). Infeksi tuberkulosis mengakibatkan penurunan asupan makanan dan malabsorpsi nutrien serta perubahan metabolisme tubuh sehingga terjadi proses penurunan massa otot dan lemak (*wasting*) sebagai manifestasi malnutrisi energi protein. Malnutrisi pada infeksi tuberkulosis memperberat perjalanan penyakit dan mempengaruhi prognosis pengobatan dan kematian.<sup>37</sup> Karyadi dkk 2000 menunjukkan bahwa penderita dengan infeksi tuberkulosis mempunyai BMI yang rendah dan ketebalan kulit yang rendah.<sup>38</sup> Malnutrisi pada penderita TB paru MDR berkaitan dengan tingkat kematian hingga

1,9 kali lebih tinggi dibandingkan dengan penderita TB aru MDR tanpa malnutrisi.<sup>39</sup>

Riwayat pengobatan tuberkulosis paru sebelumnya pada penderita TB paru MDR paling banyak adalah kasus gagal katagori 1 sebanyak 22 orang (33,8%). Resistensi obat berhubungan dengan riwayat pengobatan sebelumnya. Kemungkinan terjadi resisten pada penderita dengan riwayat pengobatan sebelumnya sebesar 4 kali lipat, sedangkan untuk terjadinya TB paru MDR sebesar 10 kali lipat atau lebih dibandingkan dengan penderita yang belum pernah diobati.<sup>40</sup> WHO membuat klasifikasi kelompok yang mempunyai risiko berkembangnya resistensi obat sebagai kelompok dalam *case finding* kasus TB paru MDR yaitu: kelompok risiko sangat tinggi, kelompok resiko tinggi dan kelompok risiko sedang.<sup>40</sup> Pada penelitian ini tingginya angka kejadian TB paru MDR yang diakibatkan oleh gagal terapi katagori 1 sesuai dengan kriteria WHO yang masuk dalam kriteria resiko tinggi.

Gambaran foto toraks pada 65 penderita TB paru MDR Subjek penelitian, terdapat 39 penderita (60%) memiliki foto toraks yang tergolong berat dan 22 penderita (33,8%) memiliki foto toraks yang tergolong sedang, hanya 4 penderita (6,2%) yang memiliki foto toraks tergolong ringan. Pada studi di Argentina, dilaporkan gambaran radiologi pada penderita TB paru MDR menunjukkan gambaran lesi luas sebesar 75%.<sup>35</sup>

Pada penelitian ini analisa hubungan berdasarkan tabulasi silang *Chi-square test* antara pola resistensi dengan foto toraks penderita TB paru MDR Subjek penelitian menghasilkan nilai  $p > 0,05$ . Hasil ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara pola resistensi dengan foto toraks penderita TB paru MDR Subjek penelitian.

Dapat dilihat bahwa dari 27 penderita dengan pola resistensi RH, terdapat 14 penderita (51,9%) yang memiliki foto toraks tergolong berat. Dari 5 penderita dengan pola resistensi RHS, terdapat 3 penderita (60%) yang memiliki foto toraks tergolong berat. Dari 13 penderita dengan pola resistensi RHES, terdapat 8 penderita (61,5%) yang memiliki foto toraks tergolong berat. Dari 20 penderita dengan pola resistensi RHE, terdapat 14 penderita (70%) yang memiliki foto toraks tergolong berat. Hasil ini menunjukkan bahwa dari semua pola resistensi, baik mengenai 2 obat utama saja (RH) maupun yang mengenai 3 bahkan 4 obat (RHE, RHS, RHES) tidak menunjukkan perbedaan pada gambaran foto toraks di mana frekuensi terbesar pada foto toraks dengan lesi berat. Walaupun secara *in vitro* dengan model guinea pig, strain yang resisten menunjukkan kerusakan yang kurang dibandingkan dengan strain yang masih sensitif.<sup>30</sup> Pada penelitian ini menunjukkan bahwa kerusakan jaringan yang dideteksi melalui foto toraks tidak berbeda antara yang mengenai 2 obat utama saja dengan 2 obat utama ditambah obat lainnya dalam lini pertama.

Dari penelitian Subhan, 2014 yang membandingkan perubahan foto toraks waktu pengobatan TB paru dan saat terdiagnosis TB paru MDR didapatkan hasil yang tidak signifikan, dimana dari 21 penderita 17 orang (81%)

menunjukkan gambaran radiologi yang menetap di mana saat menderita TB paru dan saat terdiagnosa sebagai TB paru MDR.<sup>41</sup>

Pada penelitian ini analisa hubungan berdasarkan tabulasi silang *chi-square test* antara foto toraks dengan pola resistensi penderita TB paru MDR Subjek penelitian menghasilkan nilai  $p > 0,05$ . Hasil ini menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara gradasi gambaran foto toraks dengan pola resistensi penderita TB paru MDR Subjek penelitian.

Dapat dilihat bahwa dari 4 penderita yang memiliki foto toraks tergolong ringan, terdapat 2 penderita (50%) yang memiliki pola resistensi RH. Dari 22 penderita yang memiliki foto toraks tergolong sedang, terdapat 11 penderita (50%) yang memiliki pola resistensi RH. Dari 39 penderita yang memiliki foto toraks tergolong berat, terdapat 14 penderita (35,9%) yang memiliki pola resistensi RH dan 14 penderita (35,9%) yang memiliki pola resistensi RHE. Hasil ini menunjukkan bahwa dari semua katagori gradasi gambaran foto toraks baik ringan, sedang maupun berat, sebagian besar penderita TB paru MDR memiliki pola resistensi RH, dan pada gradasi gambaran foto toraks berat yang sebagian besar lainnya memiliki pola resistensi RHE.

Keterbatasan pada penelitian ini terjadi karena sampel penelitian yang berobat di poli MDR RSUD DR Soetomo adalah kasus TB paru MDR dengan riwayat terapi sebelumnya, sehingga gambaran pada foto toraks kemungkinan merupakan sisa (*sequele*) dari gambaran sebelumnya sehingga saat terdiagnosa dengan TB paru MDR gradasi gambaran foto toraks sebagian besar menunjukkan lesi yang berat.

Keterbatasan lain dari penelitian ini juga terjadi karena penderita yang datang sebagai suspek TB paru MDR merupakan rujukan dari fasilitas kesehatan dengan sarana yang minim dan tidak mempunyai foto toraks sebelumnya saat terdiagnosa sebagai TB paru, sehingga perubahan gradasi gambaran foto toraks pada saat terdiagnosa sebagai TB paru dan saat terdiagnosa sebagai TB paru MDR tidak dapat didokumentasikan apakah gambaran foto toraks penderita tersebut merupakan stabil, membaik atau memburuk.

## KESIMPULAN

1. Distribusi dan frekuensi pola resisten pada TB paru MDR didapatkan pola resisten RH 27 orang (41%), pola resisten RHS 5 orang (7,7%), pola resisten RHES 13 orang (20%) dan pola resisten RHE 20 orang (30,8%)
2. Gambaran foto toraks berdasarkan kriteria *American Thoracic Society* dan *National Tuberculosis Association* terdapat 39 orang (60%) dengan kriteria berat, 22 orang (33,8%) dengan kriteria sedang dan 4 orang (6,2%) dengan kriteria ringan.
3. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pola resistensi OAT lini pertama dan gradasi gambaran

foto toraks pada penderita TB paru MDR di mana nilai  $p > 0,05$ .

4. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara gradasi gambaran foto toraks dan pola resistensi pada penderita TB paru MDR di mana nilai  $p > 0,05$ .

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO Report 2011: Global Tuberculosis Control. Geneva: WHO 17.12.2012 Available at [http://whqlibdoc.who.int/puplication/2011/9789241564380\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/puplication/2011/9789241564380_eng.pdf)
2. DITJEN PP & PL KEMENTERIAN KESEHATAN RI. Laporan situasi terkini perkembangan tuberkulosis di Indonesia Januari–Desember 2012.
3. World Health Organization: The Global TB-MDR and XDR Response Plan 2007–2008. WHO Library 2006, pp. 2–3.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO reports 2012.
5. Smith I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinant of virulence. *Clinical Microbiology Reviews*, Juli 2003. Vol. 16, No. 3. p. 463–496.
6. PDPI. Tuberkulosis. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. 2011.
7. Cohen T, Sommers. B, Murray. M. The effect of drug resistance on the fitness of mycobacterium tuberculosis. *The Lancet Infectious Disease*. Vol. 3 January 2003.
8. Shwartz M. Drug resistant strain of tuberculosis are more virulent than experts assumed. Available at [www.news.stanford.edu/news/2006/august9/tbstudy.080906.html](http://www.news.stanford.edu/news/2006/august9/tbstudy.080906.html).
9. Edward Khan A, Michael E. Chemotherapy of tuberculosis In *Tuberculosis and nontuberculosis infections*, edited David 5<sup>th</sup>, McGraw-Hill. USA 2006; 77–90.
10. Hasan H. Tuberkulosis Paru Dalam: Wibisono MJ, Winariani, Hariadi S, ed. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru*. Edisi ke-2. Departemen Ilmu Penyakit Paru FK Unair-RSUD Dr. Soetomo. Surabaya 2010: h. 9–30.
11. Roitt. *Immunology*. 6<sup>th</sup> ed. Mosby. New York. 2001: 1–36.
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Immunity to microbes*. In: *cellular and molecular immunology*. 2<sup>nd</sup> ed. WE Saunders Company Philadelphia. 1994: p. 320–33.
13. Barnes PF, Wize B. Type 1 cytokines and the pathogenesis of tuberculosis. *A, J Respir Crit care Med*. 2000; 161: 1773–4.
14. Baratawidjaja KG. Sitokin. Dalam: *Imunologi dasar*. Edisi 4. Balai penerbit FKUI. Jakarta. 2000: h. 93–105.
15. Iseman MD. Immunity and pathogenesis. In: Iseman MD, editor. *A clinician's Guide to Tuberculosis*. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2000: p. 63–96.
16. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis – state of the art. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 679–91.
17. Tomasheki JF, Dannenberg AM. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al., editors. *Fishman Pulmonary disease and disorders*. 3<sup>rd</sup> ed. McGraw-Hill. New York. 1998: p. 2447–71.
18. Mattheas L, Steinmuller C, Ulliman GF. Pulmonary macrophage. *Eur Respir J*. 1994; 7: 1683–4.
19. Toews GB. Cytokines and the lung. *Eur Respir J*. 2001; 34: 3–175.
20. Brodin P. Virulence mechanism in tuberculosis. Available at [www.molecular.tb.org/gb/pdf/transcriptions/12\\_P\\_Brodin.pdf](http://www.molecular.tb.org/gb/pdf/transcriptions/12_P_Brodin.pdf)
21. Forrellad MA, Klepp LI, Giofre A, et al. Virulence factors of the mycobacterium tuberculosis complex. *Virulence* 2013; 4(1): 1–64.
22. Dachlan YP. *Imunologi tuberkulosis: sistem imun, pembentukan granuloma, dormansi, reaktivasi infeksi laten MDR tuberkulosis*. Dalam: Soedarsono, Widodo ADW, Hidayat B, ed. *The problems of TB PARU MDR from basic to clinic and community*. Rumah Sakit Penyakit Tropik Infeksi Universitas Airlangga. Surabaya. 2013: h. 1–16.
23. World Health Organization: *Guidlines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis*. WHO library. 2008.
24. Camiero JA. *Guidlines for clinical and operational management of drug resistant tuberculosis 2013*. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.
25. Kemenkes RI. *Strategi nasional pengendalian TB di Indonesia*. 2011.
26. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2009; 13: 1320–1330.
27. Petrini B, Hoffner S. Drug resistant and multidrug resistant tubercle bacilli. *International Journal Antimicrobial Agents* 1999; 13: 93–7.
28. Chan EWC, Chan RY, Au. MTK, Lai RWM. Physiological fitness of drug resistant mycobacterium tuberculosis isolates in Hongkong. *Hongkong Med. J*. 2013; 19(5): S4–7.
29. Borrel S, Gagneux S. infectiousness, reproductive fitness and evolution of drug resistant mycobacterium tuberculosis. *Int. J. Tuberc Lung Dis*. 2009. 13 (12): 1456–1466.
30. Gillespie SH. Evolution of drug resistance in mycobacterium tuberculosis: Clinical and molecular perspective. *Antimicrob. Agents. Chemother*. 2002, 46(2): 267–274.
31. Billington OJ, Mc Hugh TD and Gillespie SH. Physiological cost of rifampin resistance induced in vitro in mycobacterial tuberculosis. *Antimicrob. Agent. Chemother*. 1999, 43: 1866–1869.
32. Hopewill PC. Overview of clinical tuberculosis. In Bloom BR (ed), *Tuberculosis: Pathogenesis, Protections and control*. ASM press. Washington DC. USA 1994.
33. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up to date imaging and management. *AJR* 2008, 191: 834–844.
34. Saeed W. Cavitating pulmonary tuberculosis: a global challenge. *Clinical Medicine* 2012. Vol. 12 No1: 40–41.
35. Zahirifard S, Amiri VM, Bakhshayesh KM, et al. The radiological spectrum of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in HIV-negative patients. *Iran J. Radiol*. December 2003.
36. National Tuberculosis Association of USA. *Diagnostic standarts and classification of tuberculosis*. 1961. New York: National Tuberculosis Association.
37. Papatthaks P, Piwoz E, Editors. *Nutrition and tuberculosis: a review of the literature and consideration for tuberculosis control programs*. Chapter 3, Malnutrition, immunity and tuberculosis. Washington: United status for international development. 2008. p. 11–7.
38. Karyadi E, Schultink W, Nelwan RH, et al. Poor micronutrient status of active pulmonary tuberculosis patients in indonesia. *The Journal of Nutrient* 2000.
39. Podewils LJ, Holtz T, Rieckstore V, et al. Impact of malnutrition on clinical presentation, clinical course and mortality in multidrug resistant tuberculosis patient. *Epidemiol Infect*. 2011; 139(1): 113–20.
40. Caminero JA. Multidrug resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case findings. *Int. J tuberc lung disease* 2010; 14(4): p. 382–90.
41. Subhan M, Soedarsono. *Perubahan gambaran foto toraks waktu pengobatan TB paru dan saat terdiagnosa TB paru MDR*. 2014.