

MODEL PENCEGAHAN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT (TB – MDR) UNTUK MENURUNKAN ANGKA KEJADIAN TB-MDR

Ariska P.Hidayathillah¹, Chatarina U. Wahyuni²

¹ STIKes Surabaya, Medokan Semampir Indah 27, Surabaya

² Universitas Airlangga, Mulyorejo Kampus C, Surabaya
e-mail : ariska217@gmail.com

Pendahuluan: Kuman yang menyebabkan tuberkulosis dapat menjadi resisten terhadap obat antimikroba yang digunakan untuk membunuh kuman TB. Resistansi kuman *M.tuberculosis* terhadap obat anti tuberkulosis (OAT) adalah keadaan di mana kuman tersebut sudah tidak dapat lagi dibunuh dengan OAT lini pertama, setidaknya terhadap isoniazid dan rifampicin. Indonesia menduduki rangking ke 8 dari 27 negara-negara yang mempunyai beban tinggi TB - MDR. Kabupaten Gresik tidak termasuk ke dalam 10 besar kabupaten di Jawa Timur yang mempunyai insiden TB terbanyak, namun Kabupaten Gresik merupakan kabupaten dengan proporsi kasus TB – MDR diantara kasus TB tertinggi di Jawa Timur pada tahun 2015. **Metode:** Penelitian ini menggunakan desain penelitian *case – control*. Populasi kasus penelitian adalah seluruh penderita TB-MDR dan populasi kontrol adalah seluruh penderita TB yang dinyatakan sembuh. **Hasil:** Berdasarkan hasil analisis model pencegahan TB-MDR yaitu penghasilan keluarga (OR = 2,752 CI95% (1,117-6,781), DM (OR = 5,635 CI95% (1,838-17,278), PMO (OR = 4,626 CI95% (1,671-12,806) dan waktu tempuh (OR = 2,708 CI95% (1,109-6,615). Variabel yang bukan merupakan model pencegahan TB-MDR adalah umur, jenis kelamin dan pendidikan. **Kesimpulan:** Pencegahan terjadinya TB-MDR dapat dilihat dari aspek penghasilan keluarga, diabetes mellitus, PMO dan waktu tempuh ke pelayanan kesehatan.

Kata Kunci : TB-MDR, Model Pencegahan, Kabupaten Gresik

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (CDC, 2013). Tuberkulosis adalah penyakit yang dapat diobati dan disembuhkan, namun penyakit ini merupakan penyakit penyebab kematian nomor dua dari penyakit menular di dunia (Depkes RI, 2007). Kuman yang menyebabkan tuberkulosis dapat menjadi resisten terhadap obat antimikroba yang digunakan untuk membunuh kuman TB. Resistansi kuman *M.tuberculosis* terhadap obat anti tuberkulosis (OAT) adalah keadaan di mana kuman tersebut sudah tidak dapat lagi dibunuh dengan OAT lini pertama, setidaknya terhadap isoniazid dan rifampicin. Tuberkulosis *multidrug resistance* menjadi tantangan baru dalam program pengendalian TB karena penegakan diagnosis yang sulit, tingginya angka kegagalan terapi dan kematian (Kemenkes RI, 2011).

Di tingkat global, proporsi kasus baru dengan TB–MDR pada tahun 2013 adalah 3.5%, hal ini tidak mengalami perubahan dari beberapa tahun sebelumnya. Di dunia, sekitar 3,7% dari kasus baru TB memiliki resisten terhadap obat TB. Proporsi TB–MDR pada kasus TB lama lebih besar yaitu sekitar 20%. Secara global, kasus TB–MDR diperkirakan 3,5% berasal dari kasus baru dan 20,5% berasal dari pasien TB yang telah diobati sebelumnya. Indonesia menduduki peringkat ke 8 dari 27 negara-negara yang mempunyai beban tinggi TB-MDR. Pada tahun 2013, WHO memperkirakan di Indonesia terdapat 6.800 kasus baru TB-MDR setiap tahun. Kasus TB-MDR diperkirakan 2% berasal dari kasus TB baru dan 12% dari kasus TB pengobatan ulang dan lebih dari 55% pasien TB-MDR belum terdiagnosis atau mendapat pengobatan dengan baik dan benar (Riskesdas, 2010).

Indonesia telah melakukan beberapa survei resistensi OAT untuk mendapatkan data TB resistensi obat di beberapa kota. Dari hasil survey tersebut menunjukkan bahwa data kasus TB–MDR diantara kasus baru TB adalah sebesar 2%. Hasil survei terbaru yang dilakukan di Jawa Timur pada tahun 2010 menunjukkan kasus TB–MDR diantara kasus TB pengobatan ulang sebesar 2%. Proporsi kasus TB pengobatan ulang di Jawa Timur sekitar 10% (Kemenkes RI, 2014). Kota Pasuruan merupakan kota dengan insiden TB tertinggi di Jawa Timur pada tahun 2015, yaitu sekitar 333 kasus per 100.000 penduduk, sedangkan Kabupaten Gresik tidak termasuk ke dalam 10 besar kabupaten di Jawa Timur yang mempunyai insiden TB terbanyak. Namun, Kabupaten Gresik merupakan kabupaten dengan proporsi kasus TB–MDR diantara

kasus TB tertinggi di Jawa Timur pada tahun 2015, yaitu setiap 100 kasus TB di Kabupaten Gresik, terdapat 10 penderita TB–MDR.

Penyebab terjadinya resistensi kuman adalah akibat pemberian terapi TB yang tidak adekuat sehingga menyebabkan mutan resisten. Selain itu keterlambatan diagnosis akan menyebabkan penyebaran galur resistensi obat semakin panjang. Alasan mengapa TB-MDR terus muncul dan menyebar adalah karena kesalahan dalam pelaksanaan pengobatan TB dan penularan dari orang ke orang.

Penggunaan OAT yang salah atau efektivitas obat yang kurang baik (misalnya penggunaan obat tunggal, obat kualitas buruk atau kondisi penyimpanan obat yang buruk) dan penghentian pengobatan dini dapat menyebabkan resistensi obat, yang kemudian dapat ditularkan, terutama dalam keadaan padat hunian (WHO, 2014). Faktor utama penyebab terjadinya resistensi kuman terhadap OAT adalah ulah manusia sebagai akibat tatalaksana pengobatan pasien TB yang tidak dilaksanakan dengan baik. Penatalaksanaan pasien TB yang tidak adekuat tersebut dapat ditinjau dari sisi petugas, pasien dan program pengendalian TB (Kemenkes RI, 2014).

TB–MDR primer disebabkan jika seseorang terinfeksi dengan bakteri TB resisten obat. Prevalensi tinggi pada TB resisten obat di suatu komunitas, akan meningkatkan paparan TB resisten obat di komunitas tersebut. Seseorang yang terinfeksi kuman TB yang sudah resistensi terhadap OAT, maka orang tersebut akan langsung terinfeksi kuman TB yang sudah resisten terhadap OAT. Kondisi lingkungan penderita yang kurang baik, seperti kondisi lingkungan rumah kurang baik dan kepadatan hunian, merupakan faktor yang dapat menyebabkan transmisi bakteri resisten obat (WHO, 2014).

Penyakit penyerta HIV/AIDS pada pasien TB merupakan faktor risiko terjadinya TB-MDR. Selain itu, penderita TB dengan DM juga merupakan faktor risiko terjadinya TB-MDR. Pada penderita TB dengan DM dijumpai MDR-TB sebanyak 8 orang, berbeda pada penderita TB tanpa DM ditemukan TB-MDR sebanyak 1 orang (Sembiring, 2008). Faktor lain yang menyebabkan terjadinya TB–MDR yaitu ketersediaan PMO. PMO pada penderita TB bertugas untuk mengawasi agar OAT benar – benar diminum oleh penderita. Selain itu, motivasi dari PMO dan keluarga merupakan hal yang sangat penting bagi keteraturan penderita TB dalam meminum OAT (Andriyanti, *et al*, 2013). Motivasi yang rendah selama pengobatan merupakan faktor risiko terjadinya TB-MDR (Sembiring, 2008).

Motivasi penderita TB juga dipengaruhi oleh waktu tempuh penderita TB dari rumah menuju ke fasilitas kesehatan. Penelitian mengenai karakteristik penderita TB-MDR sangat diperlukan untuk mengetahui profil dan keadaan penderita TB di sebuah fasilitas pelayanan kesehatan. Karakteristik responden yang akan diteliti dalam penelitian ini yaitu umur, jenis kelamin, pendidikan, jenis pekerjaan dan jumlah pendapatan keluarga penderita TB.

Untuk mencegah semakin meningkatnya kejadian TB – MDR, maka perlu diketahui faktor risiko terjadinya TB–MDR.

Bahan Dan metode

Jenis penelitian yang dilakukan adalah observasional analitik menggunakan rancang bangun *cross sectional*. Lokasi penelitian dilakukan di puskesmas di wilayah kerja Dinas Kesehatan Kabupaten Gresik. Populasi kasus pada penelitian adalah semua penderita TB-MDR yang ada di wilayah kerja Dinas Kesehatan Kabupaten Gresik, sedangkan populasi kontrol pada penelitian ini adalah semua penderita TB yang dinyatakan sudah sembuh serelah melakukan pengobatan.

Pengumpulan data dilakukan dengan cara mewawancarai responden penelitian mengenai karakteristik responden (umur, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan dan pendapatan), penyakit penyerta (HIV/AIDS dan DM), PMO dan waktu tempuh sebagai variable bebas dan kejadian TB-MDR sebagai variabel terikat. Data diolah dan dianalisis secara deskriptif dan secara bivariat. Analisis bivariat antar 2 variabel untuk melihat pengaruh antara 2 variabel menggunakan uji Chi-square dengan $\alpha=0,05$ sehingga nilai OR juga akan dapat diperoleh dari hasil uji ini.

Hasil dan Pembahasan

Hasil

Adapun hasil analisis dari penelitian ini sebagai berikut:

Tabel 1. Distribusi Kejadian TB-MDR Berdasarkan Variabel Penelitian di Kabupaten Gresik

Variabel		MDR (n = 41)	Non TB-MDR (n = 41)	p - value	OR CI95%
Umur	≤ 45 tahun	23 (56,1%)	19 (46,3%)	0,337	0,676 (0,283-1,614)
	> 45 tahun	18 (43,9%)	22 (53,7%)		
Jenis kelamin	Laki – laki	22 (53,7%)	18 (43,9%)	0,337	1,480 (0,620-3,532)
	Perempuan	19 (46,3%)	23 (56,1%)		
Pendidikan	Tinggi	14 (34,1%)	22 (53,7%)	0,075	2,233 (0,916-5,442)
	Rendah	27 (65,9%)	19 (46,3%)		
Pekerjaan	Bekerja	13 (31,70%)	15 (36,60%)	0,641	0,805 (0,322-2,009)
	Tidak bekerja	28 (68,30%)	26 (63,40%)		
Penghasilan	Tinggi	13 (31,70%)	23 (56,10%)	0,026	2,752 (1,117-6,781)
	Rendah	28 (68,30%)	18 (43,90%)		
DM	Ada	18 (43,90%)	5 (12,20%)	0,001	5,635 (1,838-17,278)
	Tidak ada	23 (56,10%)	36 (87,80%)		
PMO	Ada	21 (51,20%)	34 (82,90%)	0,002	4,626 (1,671-12,806)
	Tidak ada	20 (48,80%)	7 (17,10%)		
Waktu tempuh	≤ 15 menit	16 (39,0%)	26 (63,40%)	0,027	2,708 (1,109-6,615)
	> 15 menit	25 (61,0%)	15 (36,60%)		

Tabel 1 hasil analisis chi-square, menunjukkan bahwa terdapat pengaruh signifikan antara penghasilan, DM, PMO dan waktu tempuh terhadap kejadian TB-MDR karena nilai p value nya <0,05. sedangkan variabel umur, jenis kelamin, pendidikan dan pekerjaan tidak berpengaruh terhadap kejadian TB-MDR karena nilai p value nya >0,05.

Pembahasan

1. Umur

Rata – rata umur responden dalam penelitian ini yaitu usia 45 tahun dan responden dengan umur 15 - 45 tahun lebih banyak daripada responden dengan umur 45 - 70 tahun. Dalam penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh umur pada kelompok TB-MDR dan kelompok Non TB-MDR dikarenakan proporsi kelompok usia 15 – 45 tahun dan kelompok usia di atas 45 tahun hampir sama, yaitu hanya mempunyai selisih 2,4%. Pasien TB-MDR terbanyak yaitu pada kelompok usia produktif karena seorang dengan usia produktif memiliki mobilitas yang tinggi sehingga pasien cenderung tidak patuh meminum OAT pada pengobatan TB sebelumnya (Salindria, 2013).

2. Jenis kelamin

Berdasarkan hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat pengaruh antara jenis kelamin dengan kejadian TB-MDR. Tidak ada teori dan bukti klinis yang jelas yang menjelaskan hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian TB-MDR. Penderita TB-MDR didominasi oleh laki – laki bisa dikarenakan oleh banyak faktor, diantaranya karena laki – laki cenderung tidak patuh pada saat pengobatan dengan menggunakan OAT. ⁽¹¹⁾ Ketidakpatuhan ini yang bisa menyebabkan resisten terhadap OAT (Bello dan Italia, 2010)

Walaupun mayoritas penderita TB-MDR adalah laki – laki, namun tidak menutup kemungkinan bahwa perempuan tetap beresiko menderita TB-MDR. Hal ini bisa terjadi karena permasalahan ketimpangan gender yang mana perempuan memiliki keterbatasan akses ke tempat pelayanan kesehatan (WHO, 2010).

3. Tingkat Pendidikan

Tingkat pendidikan adalah pendidikan formal yang pernah ditempuh oleh seseorang. Dalam penelitian ini tidak terdapat pengaruh antara jenjang pendidikan dengan kejadian TB-MDR. Penelitian lain menghasilkan hal yang berbeda yaitu bahwa tingkat pendidikan mempunyai hubungan dengan kejadian *drop out* pada pasien TB (Mediana, 2002). Tingkat pendidikan yang tinggi dapat mempengaruhi tingkat kepatuhan pasien TB dalam menjalani pengobatan dengan OAT, sebaliknya, semakin rendah tingkat pengetahuan seseorang, maka semakin rendah pula kecenderungan penderita TB untuk patuh dalam menjalankan pengobatan dengan OAT.

4. Pekerjaan

Pekerjaan adalah kegiatan fisik dan mental manusia untuk menghasilkan barang atau jasa bagi orang lain maupun dirinya yang dilakukan atas kemauan sendiri atau di bawah perintah orang lain dengan menerima upah. Dalam penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat pengaruh antara status pekerjaan dengan kejadian TB-MDR. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di RSUP Persahabatan Jakarta mengemukakan bahwa berdasarkan hasil analisis tidak terdapat pengaruh antara status pekerjaan dengan kejadian TB-MDR (Fauzia, 2013).

Penelitian lain menjelaskan bahwa tidak terdapat hubungan antara jenis pekerjaan dengan kejadian *drop out* pada penderita TB (Mediana, 2002). Orang yang bekerja pasti mempunyai mobilitas dan kesibukan yang tinggi, sehingga pasien cenderung tidak patuh dalam menjalankan pengobatan dengan menggunakan OAT. ⁽¹⁰⁾ Ketidakpatuhan seseorang dalam menjalankan pengobatan dengan OAT akan meningkatkan risiko mengalami TB-MDR. Demikian juga bagi penderita TB paru yang tidak bekerja juga akan sibuk mencari pekerjaan atau sibuk dengan

pekerjaan rumahnya untuk menghidupi penghidupan rumah, sehingga tidak ada perbedaan dalam status pekerjaan antara penderita TB paru yang bekerja dan tidak bekerja (Mediana, 2002).

5. Penghasilan

Rata – rata penghasilan keluarga responden, baik penderita TB-MDR maupun Non TB-MDR yaitu 2 juta rupiah. Kelompok berpenghasilan rendah ($\leq$ 2 juta rupiah) paling banyak terdapat pada kelompok TB-MDR, sedangkan kelompok berpenghasilan tinggi ($>$ 2 juta rupiah) paling banyak terdapat pada kelompok Non TB-MDR. Berdasarkan penelitian ini, menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara penghasilan keluarga dengan kejadian TB-MDR. Penelitian lain mengemukakan bahwa terdapat hubungan antara kemiskinan yang diteliti dengan menggunakan indikator penghasilan keluarga dalam satu bulan dengan kejadian TB-MDR (Barroso, 2003)

Rendahnya tingkat penghasilan berhubungan dengan kejadian TB-MDR terjadi melalui beberapa mekanisme, antara lain karena keterbatasan akses pelayanan kesehatan bagi mereka yang mempunyai latar belakang ekonomi rendah dan kemampuan daya beli keluarga baik dari segi nutrisi ataupun pemenuhan fasilitas perumahan yang memadai dan sehat. Penghasilan yang tinggi memungkinkan seseorang untuk memenuhi kebutuhan pemenuhan nutrisi, kebutuhan keluarga dan akses terhadap pelayanan kesehatan yang memadai (Salindria, 2009).

6. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan salah satu faktor terjadinya diabetes mellitus. Penderita TB yang mempunyai riwayat diabetes mellitus mempunyai risiko 5,635 kali lebih besar untuk menjadi TB-MDR daripada penderita TB yang tidak mempunyai riwayat diabetes mellitus. Pasien dengan diabetes mellitus lebih rentan terhadap infeksi tuberculosis dengan rangkaian yang lebih agresif. Pasien dengan diabetes mellitus dimungkinkan menderita kerusakan pada saluran pencernaan yang mempengaruhi absorpsi OAT. Kondisi kadar glukosa darah yang tinggi dapat mempengaruhi pencapaian obat pada jaringan dan juga bisa mengganggu fungsi sel makrofag (Bashar, *et al*, 2001). Seorang penderita TB dengan diabetes mellitus dapat mempengaruhi farmakokinetik dari rifampicin sehingga konsentrasinya pada pasien TB dengan DM tidak bisa maksimum (Alisjahbana, 2007) dan hal inilah yang memberikan *outcome* yang buruk terhadap pengobatan TB dan dapat menyebabkan resistensi obat.

7. HIV/AIDS

Pada penelitian ini penyakit penyerta HIV tidak dapat dianalisis lebih lanjut dikarenakan hanya ada satu penderita TB yang mempunyai riwayat penyakit penyerta HIV. Penderita yang

mempunyai riwayat HIV tersebut terdapat pada kelompok TB-MDR. Untuk memastikan keberadaan penyakit HIV tersebut perlu dilakukan tes HIV kepada seluruh penderita TB.

8. PMO

Keberadaan PMO merupakan salah satu faktor terjadinya TB-MDR. Penderita TB yang tidak mempunyai PMO mempunyai risiko 4,626 kali lebih besar untuk menjadi TB-MDR dibandingkan dengan penderita TB yang mempunyai PMO. Penderita TB yang tidak mempunyai PMO akan berisiko 4,5 kali lebih besar untuk sembuh daripada penderita TB yang tidak mempunyai PMO (Sondakh, 2014).

Penelitian yang sama juga menghasilkan bahwa terdapat hubungan antara PMO dengan kejadian TB-MDR. Penderita TB yang tidak mempunyai PMO mempunyai risiko 19 kali lebih besar daripada penderita TB yang tidak mempunyai PMO (Wulandari, 2009). PMO yang berasal dari bukan keluarga merupakan faktor protektif di mana pasien dengan PMO bukan keluarga memiliki risiko 0,56 lebih rendah untuk mengalami ketidakteraturan minum obat dibandingkan PMO yang berasal dari keluarga (Farmani, 2015).

Pengobatan TB membutuhkan waktu yang lama dan harus dilakukan setiap hari. Selain itu, pengobatan TB juga akan menimbulkan efek samping bagi yang mengkonsumsinya dan akan menimbulkan rasa bosan serta jenuh. Penderita TB akan merasa bosan jika tidak didukung oleh anggota keluarganya. Salah satu upaya yang dapat dilakukan agar penderita TB teratur dalam minum obat adalah dengan adanya PMO. Adanya pengawas minum obat sangat dibutuhkan untuk memastikan apakah obat tersebut benar – benar diminum atau tidak. PMO sangat berperan dalam menjamin kepatuhan seorang penderita TB untuk minum obat secara teratur (Pratiwi, 2008).

9. Waktu Tempuh

Penderita TB yang memiliki waktu tempuh lebih dari 15 menit menuju ke pelayanan kesehatan memiliki risiko 2,708 kali lebih besar untuk menjadi TB-MDR daripada penderita TB yang memiliki waktu tempuh kurang dari 15 menit menuju ke pelayanan kesehatan. Lokasi tempat tinggal penderita terhadap tempat pelayanan kesehatan akan mempengaruhi keteraturan penderita TB dalam pengambilan obat. Adanya pengaruh akses pelayanan kesehatan dengan kejadian TB-MDR pada penelitian ini karena makin jauh lokasi tempat tinggal akan membuat penderita lebih sulit mengambil obat setiap bulannya. Waktu tempuh responden yang lama mengindikasikan bahwa akses menuju ke pelayanan kesehatan juga jauh dan membutuhkan waktu yang lebih lama.

Kesimpulan

Faktor risiko terjadinya TB-MDR di Kabupaten Gresik adalah penghasilan, keberadaan PMO, diabetes mellitus dan waktu tempuh. Variable yang terbukti bukan merupakan faktor risiko kejadian TB-MDR di Kabupaten Gresik adalah umur, jenis kelamin, pendidikan dan pekerjaan.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini, yaitu

1. Program Studi Magister Epidemiologi FKM Universitas Airlangga.
2. Dinas Kesehatan Kabupaten Gresik, Jawa Timur.
3. Dinas Kesehatan Kabupaten Bangkalan, Jawa Timur.

Daftar Pustaka

1. CDC. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know, Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination. 2013.
2. Depkes RI. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis, Jakarta: Kemenkes RI. 2007.
3. Kemenkes RI. Programatic Mangement of Drug Resistance Tuberculosis Pengendalian Tuberkulosis Indonesia : 2011 – 2014, Jakarta: Kemenkes RI. 2011.
4. Riskesdas. Riset Kesehatan Dasar 2010, Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2010.
5. Kemenkes RI. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis, Jakarta: Kemenkes RI Direktorat Jenderal P2PL. 2014.
6. WHO. Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB). 2014.
7. Sembiring, S. Multi-Drug Resistance (MDR – TB) Pada Penderita Tuberkulosis Paru dengan Diabetes Mellitus, *Tesis*, Universitas Sumatera Utara. 2008.
8. Sondakh, C. Determinan Faktor Spisial-Demografi dan Penyakit pada TB-MDR di Surabaya, *Tesis*, Universitas Airlangga. 2014.
9. Andriyanti, *et al.* Faktor Risiko Kejadian Tuberkulosis Resisten Obat Ganda (TB ROG), *Tesis*, Fakultas Kedokteran UNPAD. 2013.
10. Salindria. Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian MDR – TB di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Skripsi*. Universtas Airlangga. 2011.

11. Fauzia, L, et al. Faktor – faktor yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Tuberkulosis Multidrug Resistan di RSUP Persahabatan, *Tesis*, Universitas Indonesia. 2013.
12. Bello, S.I, dan Itiola. Drug Adherence amongst Tuberculosis Patient in the University of Ilorin Teaching Hospital. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010; 4 (3) : 109 – 114.
13. WHO. Multidrug and Extensively Drug Resistant TB 2010 Global Report on Surveillance and Response. Geneva: WHO Press. 2010.
14. Mediana. Faktor yang Berhubungan dengan Terjadinya DO pada Penderita TB Paru di Kabupaten Bangdung Tahun 2001, *Tesis*, Universitas Indonesia, Jakarta. Kemenkes, 2002.
15. Barroso, E, et al. Risk Factors For Acquired Multidrug-Resistant Tuberculosis, *Jornal de Pneumologia*. 2003; vol. 29 no. 2
16. Bashir, M, et al. Increase Incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Diabetic Patients on the Bellevue Chest Service. *Chest*. 2001; vol. 120 no.1514-1519.
17. Alisjahbana, B., (2007) The Effect Of Type 2 Diabetes Mellitus On The Presentation and Treatment Response of Pulmonary Tuberculosis. Jakarta : Dian Rakyat.
18. Sondakh, C. Determinan Faktor Spisial-Demografi dan Penyakit pada TB-MDR di Surabaya, *Tesis*, Universitas Airlangga. 2014.
19. Wulandari, W. Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Drop Out Pada Penderita TB Paru Di Kabupaten Situbondo Tahun 2009, *Skripsi*, Universitas Jember, Jawa Timur. 2013.
20. Farmani. Prediktor Ketidakteraturan Minum Obat Tuberkulosis (TB) Pada Pasien Dengan Pengobatan Kategori 1, *Skripsi*, Universitas Udayana. 2015.
21. Pratiwi, H. Hubungan Antara Partisipasi Pengawas Menelan Obat Keluarga dengan Sikap Penderita TB di Wilayah Kerja Puskesmas Banyuanyar, *Skripsi*, Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2008.