



Tuberculosis Multidrug-Resistant (TB-MDR): Diagnosis and Treatment

Baiq Ayu Rahmawati¹, Rina Lestari²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

² Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

DOI: <https://10.29303/lmj.v3i2.3223>

Article Info

Received : October 11, 2023

Revised : April 26, 2024

Accepted : May 12, 2024

Abstract: Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) is a TB disease that is resistant to rifampicin and isoniazid with or without other first-line Anti-Tuberculosis Drugs (OAT). Accurate MDR-TB diagnosis and treatment methods are very important to minimize the impact of the disease. The aim of this literature review is to increase understanding of MDR-TB, with a focus on discussing methods of diagnosing and treating MDR-TB. Diagnosis in MDR-TB patients can be done using TCM and sensitivity testing using the Line-2 LPA (Line Probe Assay) method or conventional methods. Treatment is in the form of the use of bedaquiline, prothionamide, linezolid, and moxifloxacin regimens for 6 months; all-oral regimen for 9 months; and long-term regimens for MDR-TB patients.

Keywords: Multidrug-Resistant Tuberculosis, diagnosis, treatment

Introduction

Tuberkulosis (TB) yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* merupakan salah satu penyakit menular mematikan yang sebagian besar menyerang paru (Budi et al., 2018). Data dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019 memperkirakan sekitar 10 juta orang di dunia terinfeksi TB dan terdapat 1,2 juta kematian akibat TB. Indonesia menempati peringkat kedua di dunia dengan kasus TB terbanyak setelah India. Kasus TB di Indonesia sejak tahun 2019 hingga tahun 2015 meningkat sebesar 69%, yakni dari 331.703 kasus menjadi 562.049 kasus (WHO, 2020).

Salah satu yang menjadi hambatan dalam pemberantasan kasus TB adalah munculnya varian *Mycobacterium tuberculosis* yang resistan terhadap obat (Khawbung et al., 2021). Tuberkulosis *Multidrug-Resistant* (TB-MDR) merupakan penyakit TB yang resistan terhadap rifampisin dan isoniazid dengan atau tanpa Obat Anti Tuberkulosis (OAT) lini pertama yang lain (WHO, 2020). Munculnya strain resistansi terhadap

obat anti-TB yang umum digunakan telah menyebabkan dilema bagi para peneliti. Tuberkulosis dilaporkan memiliki angka kematian tertinggi di dunia diantara semua penyakit menular melebihi *Human Immunodeficiency/Acquired Immuno-Deficiency Syndrom* (HIV/AIDS) (Khawbung et al., 2021). Pada tahun 2019, diperkirakan sekitar 3,3% dari pasien tuberkulosis (TB) yang baru terdiagnosis dan sekitar 17,7% dari pasien TB yang pernah diobati mengalami resistansi obat. Pada tahun yang sama, jumlah kasus TB yang resistan terhadap obat di seluruh dunia mencapai sekitar 465.000 dari total 9,96 juta kasus TB. Jumlah perkiraan dari 465.000 pasien TB yang resistan terhadap obat, hanya sekitar 206.030 kasus yang berhasil diidentifikasi, dan sebanyak 177.099 kasus (86%) diobati dengan tingkat keberhasilan pengobatan global sebesar 57%. (Kemenkes, 2020b).

Kasus TB-MDR di Indonesia diperkirakan mencakup sekitar 2,4% dari seluruh pasien TB yang baru terdiagnosis dan sekitar 13% dari pasien TB yang sebelumnya telah diobati. Jumlah total perkiraan insiden kasus TB-MDR mencapai sekitar 24.000 kasus

Email: baigayurstudy@gmail.com (*Corresponding Author)

Copyright © 2024, The Author(s).

This article is distributed under a [Lisensi Creative Commons Atribusi 4.0 Internasional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

atau sekitar 8,8% dari 100.000 penduduk. Tahun 2019, sekitar 11.500 pasien TB resistan rifampisin (TB RR) berhasil terdeteksi dan dilaporkan. Hanya sekitar 48% dari pasien jumlah pasien tersebut memulai pengobatan menggunakan obat TB lini kedua. Tingkat keberhasilan pengobatan untuk kasus TB resistan tersebut mencapai 45% (Kemenkes, 2020b).

Selama dekade terakhir, WHO telah mengembangkan dan mengeluarkan rekomendasi kebijakan berbasis bukti untuk pengobatan dan perawatan bagi pasien TB-MDR yang diterbitkan dalam berbagai dokumen (WHO, 2022). Indonesia sendiri telah menjalankan penanganan pasien TB-MDR sejak tahun 2009. Pengobatan TB MDR telah menjadi bagian dari Program Pengendalian Tuberkulosis Nasional melalui penerbitan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 565/MENKES/PER/III/2011 yang mengatur tentang Strategi Nasional Pengendalian TB tahun 2011-2014. Strategi ini memberikan panduan dan langkah-langkah untuk mengatasi masalah TB-MDR di negara ini (Kemenkes, 2020b). Tatalaksana klinis yang dijalankan oleh pasien TB-MDR sering dihubungkan dengan kejadian efek samping mulai dari yang ringan hingga berat. Hal ini dikarenakan tatalaksana klinis TB-MDR menggunakan OAT lini I dan lini II dengan jangka waktu yang lebih lama dan rumit apabila dibandingkan dengan TB yang sensitif (Khawbung et al., 2021). Pemahaman yang memadai terkait dengan diagnosis dan tatalaksana pasien TB-MDR yang sesuai dengan panduan terbaru yang dikeluarkan oleh WHO dan Kemenkes sangat diperlukan untuk mencegah perkembangan penyakit menjadi komplikasi yang serius.

Materials and Methods

Metode yang dipergunakan adalah studi literature yang terkait serta relevan dari berbagai sumber dan referensi. Difokuskan pada bahasan diagnosis dan tatalaksana Tuberkulosis *Multidrug-Resistant* (TB-MDR). Mesin pencarian yang dipergunakan dalam pengkajian literatur meliputi National Center for Biotechnology Information (NCBI), dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci Tuberkulosis *Multidrug-Resistant* (TB-MDR), diagnosis, dan treatment. Referensi dipublikasikan pada PubMed, ScienceDirect, serta Researchgate. Literatur yang dipilih dan dimasukkan berjumlah 13 sumber yang didapatkan dari berbagai basis data.

Result and Discussion

Patogenesis TB-MDR

Mayoritas resistansi obat pada kasus TB-MDR dikaitkan dengan adanya kejadian mutasi kromosom.

Beberapa mekanisme utama resistansi yang menyebabkan terjadinya resistansi obat antara lain meliputi perubahan target obat, ekspresi target obat yang berlebihan, gangguan aktivasi prodrug, dan adanya aktivasi *efflux pump*. Setiap resistansi yang terjadi pada obat TB memiliki gen terkait yang berbeda-beda. Hal ini menyebabkan terjadinya resistansi pada setiap obat TB memiliki mekanisme yang berbeda-beda pula. (Miotto et al., 2018).

Rifampisin pertama kali diperkenalkan pada tahun 1972 sebagai obat anti TB dan sangat bakterisida untuk *Mycobacterium tuberculosis* yang sedang tumbuh dan yang tidak tumbuh (Miotto et al., 2018). Rifampisin menghambat pemanjangan messenger RNA (Nguyen, 2016). Sebagian besar strain TB-MDR yang resistan terhadap rifampisin menyimpan mutasi terkait resistansi di wilayah struktural pengkodean *rpoB* untuk b-subunit RNA polimerase, terutama di wilayah penentu resistansi rifampisin dari kodon 426 hingga 452 *rpoB*. Mutasi pada kodon 450, 445 dan 435 adalah yang paling umum terkait dengan resistansi rifampisin. Mutasi pada *rpoB* juga dapat menyebabkan resistansi silang dengan turunan rifampisin lainnya, seperti rifabutin (Miotto et al., 2018).

Isoniazid (H) yang ditemukan pada tahun 1952 merupakan suatu prodrug yang diaktifkan oleh enzim katalase/peroksidase (KatG) yang dikodekan oleh *katG8* untuk menghasilkan adisi nicotinoyl-NAD. Kompleks teraktivasi tersebut terikat erat dengan enoilasil pembawa protein reduktase (InhA) dan menghambat sintesis asam mikolat. Mayoritas galur yang resistan terhadap INH dikaitkan dengan mutasi missense pada kodon 315 KatG. Resistansi terhadap isoniazid sebanyak 60-95% disebabkan oleh mutasi S315T dan merupakan mutasi yang paling umum menyebabkan terjadinya resistansi isoniazid (Miotto et al., 2018).

Pirazinamid (Z) merupakan salah satu jenis obat anti TB lainnya yang banyak digunakan sejak tahun 1972. Pirazinamid merupakan prodrug yang aktivitas antimikobakterialnya memerlukan hidrolisis oleh *Mycobacterium tuberculosis pyrazinamidase* (PZase) yang dikode oleh *pncA* untuk diubah menjadi bentuk aktifnya pyrazinoic acid (POA) yang menyebabkan pengasaman sitoplasma dan penipisan potensial membran (Miotto et al., 2018; Zhang et al., 2015). Mekanisme molekuler utama untuk resistansi pirazinamid adalah terjadinya mutasi pada *pncA* yang mengakibatkan hilangnya fungsi dari PZase (Miotto et al., 2018). Tidak semua mutasi pada gen *pncA* menyebabkan resistansi pirazinamid pada *Mycobacterium tuberculosis* (Whitfield et al., 2015). Pirazinamid ditemukan menghambat translasi di *Mycobacterium tuberculosis* dengan menargetkan protein

ribosom I (RpsA). Pirazinamid juga menghambat dekarboksilase aspartat (PanD) sebagai target obat. Adanya mutasi pada RpsA dan PanD merupakan mekanisme molekuler lainnya yang menyebabkan terjadinya resistansi pirazinamid (Miotto et al., 2018).

Etambutol (E) merupakan obat anti TB yang menghambat biosintesis arabinogalaktan di dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* dengan target pada arabinosyltransferase yang dikodekan oleh operon embCAB (Miotto et al., 2018). Resistansi terhadap etambutol umumnya disebabkan oleh mutasi missense pada operon embCAB, khususnya pada kodon 306, 406 dan 497 dari embB (Cheng et al., 2014). Mutasi paling umum terkait resistensi etambutol adalah embB M306V. Selain itu, mutasi missense pada Rv3806c (ubiA) V188A, A237V, R240C dan A249G serta ekspresi berlebih gen dipastikan menyebabkan peningkatan resistansi etambutol (He et al., 2015; Miotto et al., 2018).

Diagnosis TB-MDR

Individu yang dicurigai menderita TB resistan obat meliputi semua orang yang menunjukkan gejala TB dan memenuhi salah satu atau lebih dari kriteria berikut, yaitu pasien TB yang mengalami kegagalan pengobatan kategori 2, pasien TB yang pengobatan kategori 2 yang tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan, pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB yang tidak memenuhi standar serta menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua minimal selama 1 bulan, pasien TB yang gagal dalam pengobatan kategori 1, pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak terkonversi, pasien TB kasus kambuh (*relaps*) setelah pengobatan kategori 1 dan kategori 2, pasien TB yang kembali setelah *loss to follow-up* (lalai berobat/*default*), terduga TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB resistan obat, pasien koinfeksi TB-HIV yang tidak respons secara klinis maupun bakteriologis terhadap pemberian OAT (bila penegakan diagnosis awal tidak menggunakan TCM) (Kemenkes, 2020b).

Penegakan diagnosis TB pada terduga TB dilakukan dengan pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM). Pasien dengan hasil resistan rifampisin dari kelompok resiko rendah TB resistan obat harus dilakukan pemeriksaan ulang TCM menggunakan spesimen dahak baru dengan kualitas yang lebih baik. Apabila terdapat perbedaan hasil pertama dan kedua, maka hasil pemeriksaan TCM terakhir yang memberikan hasil positif menjadi acuan tindakan selanjutnya. Terapi diserahkan kepada pertimbangan klinis apabila hasil pemeriksaan kedua adalah negatif, *invalid*, *no result*, atau *error*. Pemeriksaan TCM dilakukan ulang apabila hasil TCM *indeterminate*. Pasien diberikan pengobatan TB Lini 1 serta dilakukan biakan dan uji kepekaan apabila didapatkan hasil tetap sama.

Pemeriksaan untuk uji kepekaan dilakukan apabila pasien dinyatakan positif resistan terhadap rifampisin. Pemeriksaan uji kepekaan menggunakan metode LPA (*line probe assay*) Lini-2 atau dengan metode konvensional (Kemenkes, 2020a).

Setelah hasil uji kepekaan sudah tersedia, selanjutnya akan dilakukan evaluasi apakah paduan pengobatan dapat dilanjutkan atau diperlukan penyesuaian berdasarkan hasil uji kepekaan. Sebelum memulai pengobatan, perlu dilakukan pengkajian apakah pasien akan mendapatkan paduan jangka pendek atau paduan individual. Beberapa aspek yang perlu dikaji meliputi salah satu atau lebih aspek berikut, yaitu ada tidaknya resistansi terhadap fluorokuinolon (FQ) dan atau obat injeksi lini kedua (SLI) baik melalui anamnesis dan atau berdasarkan hasil uji kepekaan, ada tidaknya risiko intoleransi terhadap obat yang akan digunakan pada paduan jangka pendek, ada tidaknya faktor risiko hasil pengobatan buruk (seperti TB berat). Pengobatan dengan paduan jangka pendek dilakukan apabila terdapat salah satu atau lebih dari kemungkinan di atas. Pasien harus diberikan paduan individual apabila terdapat salah satu atau lebih kemungkinan di atas, maka (Kemenkes, 2020a).

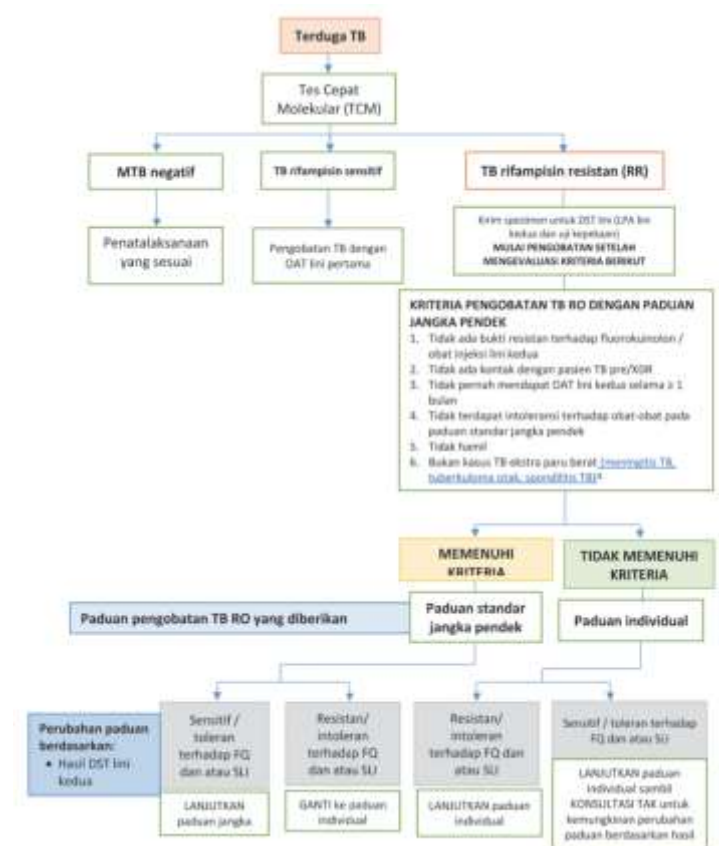


Figure 1. Alur Diagnosis TB Resistan Obat (Kemenkes, 2020a)

Tatalaksana TB-MDR

Berikut ini merupakan beberapa tatalaksana untuk pasien TB-MDR yang direkomendasikan berdasarkan panduan terbaru yang dikeluarkan oleh WHO dan Kemenkes.

Rejimen 6 Bulan Bedaquiline, Protionamid, Linezolid, dan Moksifloksasin (BPaLM) Untuk TB-MDR

Penggunaan rejimen pengobatan 6 bulan yang disarankan oleh WHO terdiri dari bedaquiline, protionamid, linezolid (600 mg) dan moksifloksasin (BPaLM) daripada rejimen 9 bulan atau lebih (18 bulan) pada pasien TB-MDR. Rekomendasi ini berlaku untuk hal-hal berikut, yaitu: orang dengan TB-MDR/RR atau orang dengan TB-MDR/RR dan resistan terhadap fluorokuinolon (pre-XDR-TB); orang dengan TB paru yang terkonfirmasi dan semua bentuk TB ekstraparu kecuali TB melibatkan susunan saraf pusat, osteoartikular dan TB diseminata (milier); orang dewasa dan remaja berusia 14 tahun ke atas; semua orang tanpa memandang status HIV; pasien dengan paparan bedaquiline, linezolid, protionamid, atau delamanid sebelumnya kurang dari 1 bulan; rekomendasi tidak berlaku untuk wanita hamil dan menyusui karena terbatasnya bukti keamanan protionamid; dosis linezolid yang dianjurkan adalah 600 mg sekali sehari, baik untuk rejimen BPaLM maupun BPaL (WHO, 2022).

Rejimen Semua-Oral Selama 9 Bulan Untuk TB-MDR

Panduan yang dikeluarkan oleh WHO merekomendasikan penggunaan rejimen semua-oral selama 9 bulan daripada rejimen yang lebih lama (18 bulan) pada pasien dengan TB-MDR. Rekomendasi ini berlaku untuk hal-hal berikut:

Table 1. Rekomendasi Penggunaan Rejimen Semua-Oral Selama 9 Bulan Untuk TB-MDR (WHO, 2022)

No	Rekomendasi
1	Rejimen semua oral selama 9 bulan terdiri dari bedaquiline (digunakan selama 6 bulan), dikombinasikan dengan levofloxacin/moksifloksasin, etionamid, etambutol, isoniazid (dosis tinggi), pirazinamid dan klorfazimin (selama 4 bulan, dengan kemungkinan diperpanjang hingga 6 bulan jika apusan dahak pasien tetap positif pada akhir 4 bulan), diikuti dengan pengobatan dengan levofloxacin/moksifloksasin, klorfazimin, etambutol dan pirazinamid (selama 5 bulan). Etionamid dapat diganti dengan linezolid selama 2 bulan (600 mg setiap hari)
2	Rejimen 9 bulan dengan linezolid sebagai pengganti etionamid dapat digunakan pada wanita hamil, tidak seperti rejimen dengan etionamid
3	Berlaku untuk:

- Orang dengan TB-MDR dan tanpa resistansi terhadap fluorokuinolon;
- Pasien tanpa penyakit TB yang luas dan tanpa TB ekstraparu berat;
- Pasien dengan paparan bedaquiline, fluorokuinolon, etionamid, linezolid dan klorfazimin kurang dari 1 bulan;
- Semua orang tanpa memandang status HIV;
- Anak-anak (dan pasien dalam kelompok usia lain) yang tidak memiliki konfirmasi bakteriologis TB atau pola resistansi tetapi memiliki kemungkinan tinggi TB-MDR (berdasarkan tanda dan gejala klinis TB, dikombinasikan dengan riwayat kontak dengan pasien dengan konfirmasi TB-MDR)

Rejimen Jangka Panjang untuk TB-MDR

Pada rejimen jangka panjang, pengobatan yang diberikan pada pasien TB-MDR dibedakan menjadi beberapa Grup A, Grup B, dan Grup C. Grup A terdiri dari levofloxacin atau moxifloxacin, bedaquiline dan linezolid. Grup B terdiri dari klorfazimin, dan sikloserin atau terizidone. Sedangkan, Grup C terdiri dari etambutol, delamanid, pirazinamid, imipenem-silastatin atau meropenem, amikasin (atau streptomisin), etionamid atau protionamid, dan p-asam aminosalisilat (Kemenkes, 2020b; WHO, 2022).

Berikut ini merupakan panduan untuk penggunaan rejimen jangka panjang untuk TB-MDR.

Table 2. Rekomendasi Rejimen Jangka Panjang TB-MDR (Kemenkes, 2020b; WHO, 2022)

No	Rekomendasi
1	Pengobatan dimulai dengan setidaknya empat agen TB yang terdiri dari tiga agen dari Grup A dan setidaknya satu agen dari Grup B yang mungkin efektif. Setidaknya tiga agen disertakan untuk sisa pengobatan jika bedaquiline dihentikan. Jika hanya satu atau dua agen Grup A yang digunakan, kedua agen Grup B harus disertakan. Jika rejimen tidak dapat disusun dengan agen dari Grup A dan B saja, agen Grup C ditambahkan untuk melengkapinya.
2	Kanamisin dan kapreomisin tidak boleh dimasukkan dalam pengobatan pasien TB-MDR dengan rejimen jangka panjang
3	Levofloxacin atau moxifloxacin harus disertakan dalam pengobatan pasien TB-MDR dengan rejimen jangka panjang
4	Panduan penggunaan bedaquiline : <ol style="list-style-type: none"> Bedaquiline harus dimasukkan dalam rejimen untuk pasien berusia 18 tahun atau lebih Bedaquiline juga dapat dimasukkan dalam rejimen untuk pasien berusia 6-17 tahun. Pada anak-anak dengan usia di bawah 6 tahun, rejimen pengobatan oral yang mengandung bedaquiline dapat digunakan.

- 5 **Linezolid** harus disertakan dalam pengobatan pasien TB-MDR dengan rejimen jangka panjang
- 6 **Klofazimin dan sikloserin atau terizidone** dapat dimasukkan dalam pengobatan pasien TB-MDR dengan rejimen jangka panjang
- 7 **Etambutol** dapat dimasukkan dalam pengobatan pasien TB-MDR dengan rejimen jangka panjang
- 8 Panduan penggunaan **delamanid**:
 - a. **Delamanid** dapat dimasukkan dalam pengobatan pasien TB-MDR berusia 3 tahun atau lebih pada rejimen jangka panjang
 - b. Pada anak dengan TB-MDR berusia di bawah 3 tahun **delamanid** dapat digunakan sebagai bagian dari rejimen
- 9 **Pirazinamid** dapat dimasukkan dalam pengobatan pasien TB-MDR dengan rejimen jangka panjang
- 10 **Imipenem-silastatin atau meropenem** dapat dimasukkan dalam pengobatan TB-MDR dengan rejimen jangka panjang
- 11 **Amikasin** dapat dimasukkan dalam pengobatan pasien TB-MDR berusia 18 tahun atau lebih dengan rejimen jangka panjang. Jika amikasin tidak tersedia atau tidak memungkinkan, streptomisin dapat menggantikan amikasin dalam kondisi yang sama.
- 12 **Etionamid atau protionamid** dapat dimasukkan dalam pengobatan TB-MDR dengan rejimen jangka panjang hanya jika bedaquiline, linezolid, klofazimin atau delamanid tidak digunakan, atau jika pilihan yang lebih baik untuk menyusun rejimen tidak memungkinkan.
- 13 **P-asam aminosalisilat** dapat dimasukkan dalam pengobatan pasien TB-MDR dengan rejimen jangka panjang hanya jika bedaquiline, linezolid, klofazimin atau delamanid tidak digunakan, atau jika opsi yang lebih baik untuk menyusun rejimen tidak memungkinkan.
- 14 **Asam klavulanat** tidak boleh dimasukkan dalam pengobatan pasien TB-MDR dengan rejimen jangka panjang
- 15 Durasi pengobatan total selama 18-20 bulan disarankan untuk sebagian besar pasien; durasi dapat dimodifikasi sesuai dengan respons pasien terhadap terapi.
- 16 Pada pasien TB-MDR dengan rejimen jangka panjang, durasi pengobatan 15-17 bulan setelah konversi kultur disarankan untuk sebagian besar pasien; durasi dapat dimodifikasi sesuai dengan respons pasien terhadap terapi.
- 17 Pada pasien TB-MDR dengan rejimen jangka panjang mengandung amikasin atau streptomisin, **Fase intensif 6-7 bulan** disarankan untuk sebagian besar pasien; durasi dapat dimodifikasi sesuai dengan respons pasien terhadap terapi.

Conclusion

Tuberkulosis *Multidrug-Resistant* (TB-MDR) merupakan penyakit TB yang resistan terhadap rifampisin dan isoniazid dengan atau tanpa Obat Anti Tuberkulosis (OAT) lini pertama yang lain. Guna

meminimalisasi progresivitas dan perburukan penyakit diagnosis dan tatalaksana sedini mungkin memegang peranan krusial. Diagnosis pada pasien TB-MDR dapat dilakukan menggunakan TCM dan pemeriksaan uji kepekaan menggunakan metode LPA (*line probe assay*) Lini-2 atau dengan metode konvensional. Tatalaksana berupa penggunaan rejimen bedaquiline, protionamid, linezolid, dan moksifloksasin (BPaLM) selama 6 bulan; rejimen semua-oral selama 9 bulan; dan rejimen jangka panjang untuk pasien TB-MDR.

Acknowledgements

Penulis ucapkan terima kasih kepada pihak yang membantu dalam menyelesaikan artikel studi literatur ini, baik secara moral maupun materil.

References

- Budi, I. S., Ardillah, Y., Sari, I. P., & Septiawati, D. (2018). Analisis Faktor Risiko Kejadian penyakit Tuberculosis Bagi Masyarakat Daerah Kumuh Kota Palembang. *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia*, 17(2), 87-94. <https://doi.org/10.14710/jkli.17.2.87-94>
- Cheng, S., Cui, Z., Li, Y., & Hu, Z. (2014). Diagnostic Accuracy of a Molecular Drug Susceptibility Testing Method for the Antituberculosis Drug Ethambutol: A systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(8), 2913-2924. <https://doi.org/10.1128/JCM.00560-14>
- He, L., Wang, X., Cui, P., Jin, J., Chen, J., Zhang, W., & Zhang, Y. (2015). UbiA (Rv3806c) Encoding DPPR Synthase Involved in Cell Wall Synthesis is Associated with Ethambutol Resistance in Mycobacterium Tuberculosis. *Tuberculosis*, 95(2), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2014.12.002>
- Kemenkes. (2020a). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. <https://tbindonesia.or.id/pustaka/pedoman/um/um/pedoman-nasional-pelayanan-kedokteran-tata-laksana-tuberkulosis/>
- Kemenkes. (2020b). *Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

- Khawbung, J. L., Nath, D., & Chakraborty, S. (2021). Drug Resistant Tuberculosis: A review. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 74, 101574. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101574> 0023-2013
- Miotto, P., Zhang, Y., Cirillo, D. M., & Yam, W. C. (2018). Drug Resistance Mechanisms and Drug Susceptibility Testing for Tuberculosis. *Respirology*, 23(12), 1098-1113. <https://doi.org/10.1111/resp.13393>
- Nguyen, L. (2016). Antibiotic Resistance Mechanisms in *M. tuberculosis*: An Update. *Arch Toxicol*, 90(7), 1585-1604. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1727-6>
- Restinia, M., Khairani, S., & Manninda, R. (2021). Faktor Resiko Penyebab Multidrug Resistant Tuberculosis: Sistematis Review. *Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal (PBSJ)*, 3(1), 9-16. <https://doi.org/10.15408/pbsj.v3i1.20049>
- Whitfield, M. G., Warren, R. M., Streicher, E. M., Sampson, S. L., Sirgel, F. A., Van Helden, P. D., Mercante, A., Willby, M., Hughes, K., Birkness, K., Morlock, G., Van Rie, A., & Posey, J. E. (2015). Mycobacterium Tuberculosis pncA Polymorphisms That Do Not Confer Pyrazinamide Resistance at a Breakpoint Concentration of 100 Micrograms per Milliliter in MGIT. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(11), 3633-3635. <https://doi.org/10.1128/JCM.01001-15>
- WHO. (2020). *Global Tuberculosis Report 2020*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
- WHO. (2022). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. In *WHO Press*. World Health Organization.
- Zhang, Y., Shi, W., Zhang, W., & Mitchison, D. (2015). Mechanisms of Pyrazinamide Action and Resistance. *Molecular Genetics of Mycobacteria*, 2(4), 1-12. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MGM2->