

Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler pada Pasien Suspek TB Paru di Puskesmas Ngadirejo, Temanggung

Molecular Rapid Test Examination on Suspected Pulmonary TB Patients at Ngadirejo Community Health Center, Temanggung

¹Abdullah Azam Mustajab, ²Cuk Husni Kuswanto, ³Anindita Paramastui Azuma, ⁴Fariyah Indriani

^{1,3,4}Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Sains Al-Qur'an Wonosobo, Jawa Tengah, Indonesia

²Puskesmas Ngadirejo, Temanggung, Jawa Tengah, Indonesia

E-mail: abdullahazammustajab@gmail.com

Submisi: 1 Januari 2024; Penerimaan: 1 Juli 2024; Publikasi: 11 Agustus 2024

Abstrak

Penyakit tuberculosis (TB) menjadi penyakit menular yang mematikan di dunia. Penyakit ini terbanyak disumbangkan oleh orang dewasa sisanya oleh anak-anak. Seiring perkembangannya muncul masalah lain yaitu penderita mengalami resisten terhadap obat anti tuberculosis. Kondisi ini memerlukan langkah dalam pendiagnosisan yang akurat sehingga dapat diberikan penanganan yang tepat dan tidak terjadi masalah fatal di kemudian hari. Salah satu metode yang bisa digunakan dalam mendiagnosis tuberculosis dengan Tes Cepat Molekuler (TCM) dikarenakan mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi dan hasilnya bisa diketahui lebih cepat. Tujuan penelitian ini menggambarkan hasil pemeriksaan TCM pada pasien suspek TB paru di Puskesmas Ngadirejo, Temanggung. Metode penelitian deskriptif kuantitatif dengan pendekatan *cross-sectional* dengan melakukan observasi data sekunder dari hasil pemeriksaan TCM pasien suspek TB paru pada bulan Januari-November 2022. Hasil penelitian menunjukkan dari 463 pasien suspek TB paru yang dilakukan pemeriksaan TCM didapatkan pasien *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) negatif sejumlah 455 (98,27%), pasien MTB rifampisin sensitif sejumlah 7 (1,51%), pasien MTB rifampisin intermediet sejumlah 0 (0%) dan terdapat 1 (0,22%) pasien terdeteksi rifampisin resisten. Kesimpulan penyakit TB masih menjadi permasalahan yang serius, selain permasalahan TB aktif terdapat juga permasalahan TB laten, MTB resisten obat dan MTB resisten obat secara ekstensif. Temuan penelitian menunjukkan terdapat TB paru rifampisin sensitif, TB paru anak dan TB paru resisten rifampisin.

Kata kunci: TB, TCM, TB MDR, Tuberculosis

Abstract

Tuberculosis became a deadly infectious disease in the world. The disease is mostly contributed by adults, with the remainder donated by children. As another problem arises, people are resistant to anti-tuberculous drugs. These conditions require steps in accurate diagnosis so that proper treatment can be given and no fatal problems occur later. One way of diagnosing tuberculosis is by examining Molecular Quick Tests because of its high sensitivity and specificity and its results can be known faster. The purpose of this study illustrates the results of TCM examination on pulmonary TB suspect patients at the Public Health Center Ngadirejo, Temanggung. The research method is a descriptive quantitative with cross sectional approach to observing secondary data from TCM examinations on suspected pulmonary TB patients examined in January–November 2022. The results of the study showed that of 463 patients with suspected pulmonary TB who underwent TCM examination, 455 (98,27%) had negative MTB patients, 7 (1,51%) sensitive rifampicin MTB patients, and there was 1 (0,22%) patient who was detected to be rifampicin resistant. The conclusion of TB disease is still a serious problem, in addition to active TB problems, latent TB problems, MDR-TB and

XDR-TB problems. Research findings suggest sensitive pulmonary rifamycin, pediatric pulmonary TB and rifampicin-resistant pulmonary TB.

Keywords: TB, TCM, Multi drug resistant, Tuberculosis

Pendahuluan

Penyakit tuberkulosis (TB) menjadi salah satu penyakit menular paling mematikan di dunia, setiap hari lebih dari 4.100 jiwa meninggal dunia akibat penyakit TB dan hampir 28.000 jiwa terkena sakit TB (WHO, 2022). Orang dewasa menyumbang 88% dan sisanya 12% diderita anak-anak umur <15 tahun dari semua penderita penyakit TB. Pada tahun 2019 WHO menyebutkan angka kejadian TB di Asia tenggara 44%, Afrika 25 %, dan Pasifik Barat 18%, selanjutnya dengan prosentase yang lebih kecil berada di Mediterania Timur 8,2%, Amerika 2,9% dan Eropa 2,4%. Delapan negara penyumbang dua pertiga dari data total global meliputi India 26%, Indonesia 8,5%, China 8,4%, Filipina 6,0%, Pakistan 5,7%, Nigeria 4,4%, Bangladesh 3,6% dan Afrika Selatan 3,6% (Chakaya *et al.*, 2021). Meskipun dalam penegakkan diagnosis dan pemberian terapi TB mengalami kemajuan namun, diperkirakan hampir 1,7 miliar orang diseluruh dunia terinfeksi TB secara laten dan sekitar 10% dari orang-orang ini akan berkembang menjadi penyakit TB dalam hidup mereka (Horsburgh, 2004; Houben & Dodd, 2016).

Indonesia menjadi negara urutan kedua setelah India dengan kasus TB terbesar di dunia, termasuk dalam Negara dengan beban tinggi dengan pembiayaan total yang digunakan dalam penanggulangan TB sejumlah US\$ 117 juta (UnitAid, 2015; WHO, 2018b). Di Indonesia sendiri pembiayaan untuk pengobatan penderita TB mencapai sekitar 1,8 juta yang sebagian besar dihabiskan untuk biaya pengobatan (Sari *et al.*, 2018). Angka kejadian TB nasional tahun 2021 di Indonesia mencapai 824.000 penderita, di Jawa tengah tahun 2021 per 100.000 penduduk sejumlah 114 penderita dan penderita TB di Kabupaten Temanggung per 100.000 penduduk sejumlah 59 penderita (BPS Provinsi Jawa Tengah, 2022). Penyakit TB ini dapat menular melalui *droplet* dari batuk atau bersin penderita yang terinfeksi

Mycobacterium tuberculosis (MTB) (NHS, 2019).

Orang yang terinfeksi MTB tidak semuanya akan menjadi sakit. Kondisi ini menunjukkan dua kemungkinan yaitu infeksi laten TB dan penyakit TB. Jika tidak diberikan penatalaksanaan dengan baik, penyakit ini dapat mengakibatkan kondisi yang fatal. Seseorang yang mempunyai kekebalan tubuh yang lemah seperti orang yang terinfeksi HIV memiliki risiko lebih tinggi terkena penyakit TB daripada orang yang memiliki kekebalan tubuh normal (CDC, 2016). Pengobatan bagi para penderita TB membutuhkan waktu yang lama karena terdapat fase dorman yaitu fase istirahat MTB yang dapat menyebabkan kebosanan dan putus obat bagi penderita TB dalam mengkonsumsi obat anti tuberkulosis (OAT). Keadaan ini yang dapat menyebabkan MTB menjadi resisten terhadap beberapa jenis OAT yang dikenal dengan istilah *Multi Drug Resistant TB* (MDR TB) (PDPI, 2021; Sudoyo *et al.*, 2014).

Indikator keberhasilan dalam program pengendalian TB paru salah satunya ialah dengan melakukan penemuan kasus (Kemenkes RI, 2015b). Sekarang sudah ada Tes Cepat Molekuler (TCM) yang digunakan untuk mendiagnosis TB secara tepat dan cepat dengan menggunakan metode PCR. Pemeriksaan TCM merupakan pemeriksaan molekuler satu-satunya yang bisa mencakup semua elemen reagen dan reaksi yang dibutuhkan dalam proses PCR dalam satu *cartridge*. Penggunaan TCM dapat mendeteksi keberadaan MTB dan secara simultan bisa mendeteksi resistensi terhadap obat rifampisin, sehingga menginisiasi dini dalam pemberian terapi yang tepat untuk mendukung program pengendalian TB MDR dan bisa mengurangi insiden kasus TB secara umum (Kemenkes RI, 2015a). TCM untuk mendiagnosis TB paru dewasa memiliki sensitifitas dan spesifitas sebesar 88% dan 99% sedangkan sebesar 95% dan 98% mampu mendeteksi rifampisin resisten (WHO, 2013). Berdasarkan fenomena

tersebut membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang Gambaran Hasil Pemeriksaan TCM Pada Pasien Suspek TB Paru di Puskesmas Ngadirejo, Temanggung.

Metode Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini ialah penelitian deskriptif kuantitatif menggunakan pendekatan *cross-sectional* dengan melakukan observasi data sekunder untuk mengetahui gambaran hasil pemeriksaan TCM pada pasien suspek TB paru di Puskesmas Ngadirejo, Temanggung. Sampel penelitian ini adalah pasien suspek TB paru yang kontak langsung dengan penderita TB dan/ memiliki tanda gejala batuk lebih dari 2 minggu serta mengalami penurunan berat badan dengan jumlah responden 463 pasien.

Prinsip pemeriksaan TCM menggunakan metode *real time* PCR dengan menyederhanakan uji molekuler, integrasi dan otomatisasi tiga proses secara bersamaan yaitu persiapan, sampel dan deteksi. Alat pemeriksaan TCM menggunakan *cartridge*, reagen, cairan *buffer* dan pembersih. Terdapat juga laser enam warna digunakan untuk menentukan hasil pengujian. Bahan

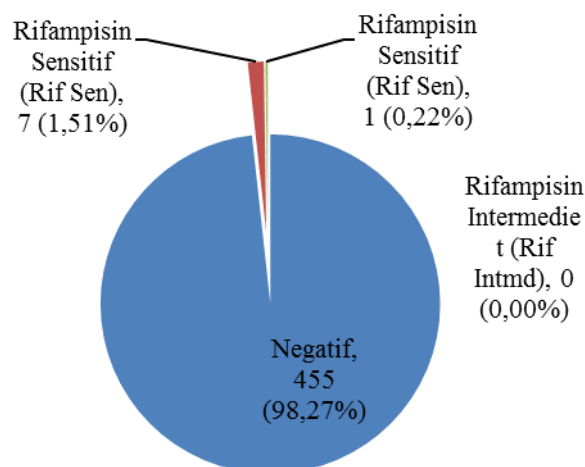
pemeriksaan yaitu sputum pasien yang terduga terkena infeksi *mycobacterium tuberculosis*. Pemeriksaan TCM dilakukan mulai bulan Januari sampai dengan Nopember 2022. Hasil pemeriksaan TCM dikelompokkan menjadi empat kategori yaitu MTB negatif (*MTB Not Detected*), MTB rifampisin sensitif (*MTB Detected, Rif Resistant Not Detected*), MTB rifampisin resistan (*MTB Detected, Rif Resistant Detected*) dan MTB rifampisin intermediet (*MTB Detected, Rif Resistant Intermediet Detected*) (Kemenkes RI, 2015a).

Hasil dan Pembahasan

Hasil Penelitian

Hasil penelitian didapatkan dari observasi data sekunder hasil pemeriksaan pada pasien suspek TB paru dengan menggunakan TCM di Puskesmas Ngadirejo, Temanggung. Data distribusi hasil pemeriksaan TCM pasien suspek TB paru dapat dilihat pada diagram 1, data distribusi hasil pemeriksaan TCM pasien suspek TB paru berdasarkan jenis kelamin pada diagram 2 dan data distribusi hasil pemeriksaan TCM pasien suspek TB paru berdasarkan umur pada tabel 3.

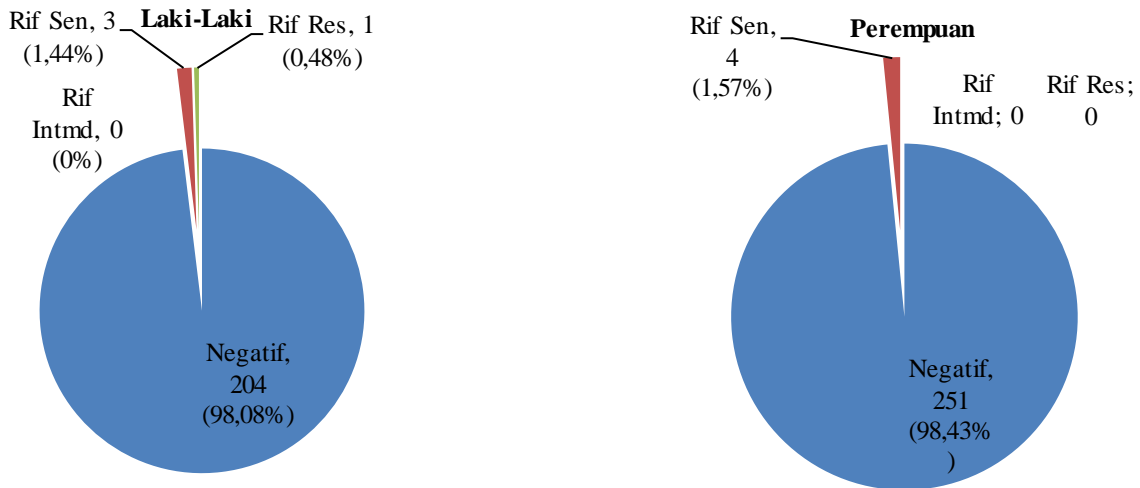
Diagram 1. Distribusi Hasil Pemeriksaan TCM Pasien Suspek TB Paru



Berdasarkan diagram 1 diatas menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan TCM dari 463 pasien suspek TB paru dengan MTB negatif sejumlah 455 (98,27%) pasien, MTB

dengan rifampisin sensitif sejumlah 7 (1,51%), terdapat 1 (0,22%) pasien terdeteksi rifampisin resistan (TB MDR) dan MTB terdeteksi rifampisin intermediet sejumlah 0 (0%) pasien.

Diagram 2. Distribusi Hasil Pemeriksaan TCM Pasien Suspek TB Paru Berdasarkan Jenis Kelamin



Berdasarkan diagram 2 diatas menunjukkan hasil pemeriksaan TCM dari 463 pasien suspek TB paru dengan jenis kelamin laki-laki dengan MTB negatif sejumlah 204 (98,08%), MTB rifampisin sensitif sejumlah 3 (1,44%), MTB rifampisin

resisten sejumlah 1 (0,48%) dan MTB rifampisin intermediet sejumlah 0 (0%). Sedangkan pada perempuan dengan MTB negatif sejumlah 251 (98,43%), MTB rifampisin sensitif sejumlah 4 (1,57%), MTB rifampisin resisten sejumlah 0 (0%) dan MTB rifampisin intermediet sejumlah 0 (0%).

Tabel 3. Distribusi Hasil Pemeriksaan TCM Pasien Suspek TB Paru Berdasarkan Umur

Umur	Hasil Pemeriksaan TCM								Total	
	Negatif		Rif Sen		Rif Res		Rif Intmd		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
<15 tahun	26	96.30%	1	3.70%	0	0%	0	0%	27	100%
15-59 tahun	334	98.52%	4	1.18%	1	0.30%	0	0%	339	100%
>60 tahun	95	97.94%	2	2.06%	0	0%	0	0%	97	100%
Jumlah	455	98.27%	7	1.51%	1	0.22%	0	0%	463	100%

Berdasarkan tabel 3 diatas menunjukkan hasil pemeriksaan TCM dari 463 pasien suspek TB paru pada usia anak-anak (umur <15 tahun) dengan MTB negatif sejumlah 26 (96,30%), MTB rifampisin sensitif sejumlah 1 (3,70%), MTB rifampisin resisten sejumlah 0 (0%) dan MTB rifampisin intermediet sejumlah 0 (0%). Hasil pemeriksaan pada usia produktif (umur 15-59 tahun) dengan negatif sejumlah 334 (98,52%), MTB rifampisin sensitif sejumlah 4 (1,18%), MTB rifampisin resisten sejumlah 1 (0,30%) dan MTB rifampisin intermediet sejumlah 0 (0%). Sedangkan pada lansia (umur >60 tahun) dengan MTB negatif sejumlah 95 (97,94%), MTB rifampisin sensitif sejumlah 2 (2,06%), MTB rifampisin resisten sejumlah 0 (0%) dan MTB rifampisin intermediet sejumlah 0 (0%).

Hasil Pemeriksaan TCM Pada Pasien Suspek TB Paru

Hasil pemeriksaan TCM pada pasien suspek TB paru di Puskesmas Ngadirejo, Temanggung didapatkan hasil dari 463 pasien suspek TB paru dengan MTB negatif sejumlah 455 (98,27%) pasien, MTB dengan rifampisin sensitif sejumlah 7 (1,51%) dan terdapat 1 (0,22%) pasien terdeteksi rifampisin resisten (TB MDR). Keterlambatan dalam melakukan diagnosis bisa memperluas penyebaran TB di masyarakat, ditambah juga minum OAT yang tidak teratur dapat mengakibatkan terjadi resisten obat MTB (TB MDR) dan resisten obat secara ekstensif (TB XDR) (Simarmata *et al.*, 2018). Gambaran hasil pemeriksaan pada pasien dengan MTB negatif atau MTB tidak terdeteksi berarti pada proses PCR DNA dari MTB tidak ditemukan. Pada pasien yang menunjukkan hasil MTB rifampisin sensitif

Pembahasan

berarti pasien sensitif terhadap OAT dan masih bisa dilakukan pemberian pengobatan dengan OAT lini pertama. Selanjutnya, pasien dengan MTB rifampisin resisten berarti pasien resisten terhadap rifampisin sehingga pengobatan lini kedua harus dilakukan supaya regimen pengobatan lebih efektif. Kemudian, pasien dengan MTB rifampisin intermediet berarti tes yang dilakukan belum secara akurat untuk menentukan apakah MTB resisten atau masih sensitif rifampisin, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan kultur pada OAT lini pertama untuk melihat apakah MTB resisten (Kemenkes RI, 2017). Kondisi itu juga bisa karena sampel tidak cukup dalam menunjukkan hasil mutasi gen bagian *rpoB* yang menjadi salah satu lokus gen MTB yang mudah bermutasi (Ruditya, 2015).

Penderita tuberkulosis yang resisten obat menjadi ancaman utama bagi upaya pengendalian TB. Setiap tahun lebih dari setengah juta orang menderita TB resisten obat rifampisin. Pada tahun 2017 terdapat 160.684 orang yang terdiagnosis TB dan hanya 139.114 yang memulai pengobatan (WHO, 2018b). Jika tidak tepat dalam pendidagnosisan dan pengobatan untuk penderita TB yang resisten obat rifampisin dapat mengakibatkan insiden tuberkulosis terus meningkat (Law et al., 2017; Mehra et al., 2013; Trauer et al., 2014). Saat ini, prevalensi penderita TB resisten obat rifampisin meningkat di beberapa negara seperti Rusia, Myanmar, China dan Afrika Selatan (Ismail et al., 2018).

Dengan perkiraan insiden kasus TB sejumlah 842.000 pertahun dan adanya notifikasi kasus TB sejumlah 514.773 kasus, maka masih terdapat sekitar 39% kasus yang belum ternotifikasi dengan baik, belum terjangkau, belum terdeteksi dan tidak dilaporkan. Dari jumlah tersebut diperkirakan di Indonesia terdapat insiden kasus TB MDR sejumlah 23.000. Pada tahun 2018 kasus tuberkulosis resisten obat (TB RO) yang tercatat dalam program sejumlah 4.400 kasus, padahal kasus yang terkonfirmasi sebanyak 8.884 kasus. TB RO tidak bisa dianggap ringan karena lebih ganas daripada TB biasa dan penderita TB RO bisa menularkan MTB yang resistensi obat kepada orang lain serta

pembiayaan yang dibutuhkan untuk pengobatan penderita TB RO sekitar 95-120 juta dan membutuhkan waktu dalam 12-20 bulan dan harus minum minimal 6 obat sekali minum dengan atau tanpa suktilan tiap hari sesuai panduan obat yang diberikan (Kemenkes RI, 2019).

Hasil Pemeriksaan TCM Pada Pasien Suspek TB Paru Berdasarkan Jenis Kelamin

Hasil pemeriksaan TCM dari 463 pasien suspek TB paru di Puskesmas Ngadirejo, Temanggung didapatkan hasil pasien dengan jenis kelamin laki-laki dengan MTB negatif sejumlah 204 (98,08%), MTB rifampisin sensitif sejumlah 3 (1,44%) dan MTB rifampisin resisten sejumlah 1 (0,48%). Sedangkan pada perempuan dengan MTB negatif sejumlah 251 (98,43%) dan MTB rifampisin sensitif sejumlah 4 (1,57%). Dari hasil tersebut angka kejadian TB paru berdasarkan jenis kelamin antara laki-laki dengan perempuan sama yaitu sebanyak masing-masing 4 kasus, meski demikian terdapat 1 kasus pada laki-laki yang mengalami MTB rifampisin resisten. Di Indonesia, jenis kelamin laki-laki berisiko lebih tinggi terkena TB paru 1,6 kali dibandingkan perempuan (Depkes RI, 2007). Kondisi ini dikarenakan perbedaan beberapa faktor seperti perilaku merokok laki-laki sebesar 96,3% sedangkan perempuan sebesar 3,7% selain itu, faktor lain yaitu lingkungan tempat kerja karena laki-laki lebih banyak bekerja dan lebih sering berada dilingkungan diluar rumah (WHO, 2014). Kondisi tersebut sejalan dengan penelitian Amalia (2017) menyebutkan insiden TB paru lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan yaitu laki-laki sebesar 237 (63%) dan perempuan sebesar 132 (35%). Simarmata et al (2018) juga menyebutkan bahwa berdasarkan jenis kelamin insiden kasus TB rifampisin resisten yang tidak diobati dan tidak diketahui pada 44 fasilitas kesehatan periode 2014-juli 2018 sebesar 66,1% pasien laki-laki dan sebesar 33,9% pasien perempuan.

Hasil Pemeriksaan TCM Pada Pasien Suspek TB Paru Berdasarkan Umur

Hasil pemeriksaan TCM dari 463 pasien suspek TB paru DI Puskesmas Ngadirejo, Temanggung pada usia anak-anak (umur <15 tahun) dengan MTB negatif sejumlah 26 (96,30%) dan MTB rifampisin sensitif sejumlah 1 (3,70%). Hasil pemeriksaan pada usia produktif (umur 15-59 tahun) dengan negatif sejumlah 334 (98,52%), MTB rifampisin sensitif sejumlah 4 (1,18%) dan MTB rifampisin resisten sejumlah 1 (0,30%). Sedangkan pada lansia (umur >60 tahun) dengan MTB negatif sejumlah 95 (97,94%) dan MTB rifampisin sensitif sejumlah 2 (2,06%). Reaktivitas penyakit TB biasanya terjadi pada usia dewasa atau usia produktif tetapi infeksi primer TB yang paling sering didapat pada masa usia anak-anak. Oleh karena itu, langkah-langkah untuk mencegah penularan infeksi TB laten pada anak-anak perlu dilaksanakan jika pengurangan kejadian TB yang diinginkan ingin dicapai (Dye & Williams, 2008). WHO (2018) menyebutkan jumlah insiden TB anak (usia <15 tahun) sebesar 1.000.000 kasus per tahun dan 233.000 diantaranya meninggal dunia. Di Indonesia proporsi kasus TB anak sebesar 9% dari semua kasus TB sebesar 28.418 kasus (Rahajoe *et al.*, 2016). Pada tahun 2030, WHO membuat strategi TB yaitu berkurangnya angka kejadian TB sebesar 80% dan mortalitas akibat TB sebesar 90% dibandingkan tahun 2015. Di Indonesia membuat target capaian pada tahun 2030 yaitu berkurangnya jumlah mortalitas akibat TB sebesar 95% dan angka kejadian TB sebesar 90% dibandingkan tahun 2015 serta tidak ada masalah ekonomi dan katastrofik akibat TB pada keluarga (Menteri kesehatan RI, 2019). Pada tahun 2035 Program Penanggulangan TB mempunyai capaian cakupan eliminasi sebesar 1 kasus per 1 juta penduduk dan pada tahun 2050 akan bebas dari penyakit tuberkulosis (Kemenkes RI, 2016).

Hasil penelitian ini menunjukkan pasien yang MTB rifampisin sensitif berjumlah 6 pasien dengan usia produktif dan 1 pasien dengan MTB rifampisin resisten. Hal tersebut sesuai dengan teori yang mengatakan bahwa di

negara berkembang insiden TB paru banyak menyerang orang usia produktif dan menyumbang peningkatan angka kematian (Kumar *et al.*, 2007). Insiden TB paru pada usia produktif dikarenakan pada usia tersebut banyak yang bekerja dan berinteraksi dengan lingkungan luar. Kondisi tersebut berisiko tinggi tertular MTB tanpa disadari karena MTB ditularkan melalui droplet yang berada diudara bebas (Kumar & Jena, 2014). Diketahui dari 1.171 insiden TB rifampisin resisten di Indonesia disebutkan 29% (340) *missing cases* yang terdiri dari 18% kasus tidak diobati dan 11% tidak diketahui tindak lanjut pengobatannya. *Missing cases* TB rifampisin resisten yang tidak dilakukan pengobatan dan tidak diketahui tersebut sebagian besar ialah usia produktif. Keadaan ini sangat berbahaya karena bisa terjadi transmisi kepada orang lain terutama terhadap anggota keluarga sebagai orang terdekat dan paling sering kontak. Keadaan lain, pada usia produktif memiliki mobilitas relatif tinggi sehingga memungkinkan penularan kepada orang lain semakin tinggi. *Missing cases* mengakibatkan transmisi yang berefek pada penularan di masyarakat (Simarmata *et al.*, 2018).

Kesimpulan dan Saran

Penyakit TB masih menjadi permasalahan yang serius diseluruh dunia. Selain permasalahan TB aktif terdapat juga permasalahan TB laten, MTB resisten obat dan MTB resisten obat secara ekstensif. Temuan penelitian menunjukkan terdapat pasien TB paru rifampisin sensitif, pasien TB paru anak dan pasien TB paru resisten rifampisin. Perlu dilakukan pemeriksaan TCM pada pasien suspek TB paru yang lebih luas dan dilakukan penelitian mengenai evaluasi pelaksanaan penanggulangan penyakit TB paru.

Daftar Pustaka

BPS Provinsi Jawa Tengah. (2022). *Jumlah kasus penyakit menurut Kabupaten/Kota dan jenis penyakit di Provinsi Jawa Tengah 2021*. Jateng.Bps.Go.Id.
Centers for Disease Control and Prevention.

- (2016). *Basic TB Facts*. CDC.Gov. <http://www.cdc.gov/tb/topic/basics/>
- Chakaya, J., Khan, M., Ntoumi, F., Aklillu, E., Fatima, R., Mwaba, P., Kapata, N., Sayoki, M., Ehtesham, S., Katoto, P. D. M. C., Bulabula, A. N. H., Sam-agudu, N. A., Nachega, J. B., Tiberi, S., Mchugh, T. D., & Abubakar, I. (2021). Global Tuberculosis Report 2020 – Reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *International Journal of Infectious Diseases*, xxx(xxxx), 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.107>
- Dye, C., & Williams, B. G. (2008). Eliminating human tuberculosis in the twenty-first century. *J R Soc Interface*, 5, 653–662.
- Horsburgh, C. R. (2004). Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the united States. *The New England Journal of Medicine*, 12(6), 381–382. <https://doi.org/10.1097/01.idc.0000144912.27311.19>
- Houben, R. M. G. J., & Dodd, P. J. (2016). The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Medicine*, 13(10), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>
- Ismail, N. A., Mvusi, L., Nanoo, A., Dreyer, A., Omar, S. V., Babatunde, S., Molebatsi, T., van der Walt, M., Adelekan, A., Deyde, V., Ihekweazu, C., & Madhi, S. A. (2018). Prevalence of drug-resistant tuberculosis and imputed burden in South Africa: a national and sub-national cross-sectional survey. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(7), 779–787. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30222-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30222-6)
- Kemenkes RI. (2015a). *Petunjuk Teknis Pemeriksaan Tuberkulosis Menggunakan Alat Genexpert* (pp. 1–12). Bhakti Husada.
- Kemenkes RI. (2015b). *Tuberkulosis, temukan obati sampai tuntas* (pp. 1–7). Pusdatin.
- Kemenkes RI. (2016). Permenkes RI Nomor 67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberkulosis. In *Dinas Kesehatan*.
- Kemenkes RI. (2017). *Penanggulangan tuberkulosis terpadu*. Tbindonesia.or.Id. <http://www.tbindonesia.or.id/tb-mdr/>
- Kementrian Kesehatan RI. (2019). *Penanganan TB Resisten Obat di Indonesia*. Mediakom Kemenkes RI. <https://mediakom.kemkes.go.id/2019/04/penanganan-tb-resisten-obat-di-indonesia/>
- Kumar, S., & Jena, L. (2014). Understanding Rifampicin Resistance in Tuberculosis through a Computational Approach. *Genomics & Informatics*, 12(4), 276. <https://doi.org/10.5808/gi.2014.12.4.276>
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Mitchell, R. N. (2007). *Robbins Basic Pathology* (8th ed.). Saunders Elsevier. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqx095>
- Law, S., Piatek, A. S., Vincent, C., Oxlade, O., & Menzies, D. (2017). Emergence of drug resistance in patients with tuberculosis cared for by the Indian health-care system: a dynamic modelling study. *The Lancet Public Health*, 2(1), e47–e55. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30035-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30035-4)
- Mehra, M., Cossrow, N., Kambili, C., Underwood, R., Makkar, R., & Potluri, R. (2013). Assessment of tuberculosis burden in China using a dynamic disease simulation model. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 17(9), 1186–1194. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0959>
- Menteri kesehatan RI. (2019). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No HK.01.07/Menkes/755/2019 tentang pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana tuberkulosis*. http://depkes.go.id/downloads/Kepmenkes/FORNAS_011113.pdf
- NHS. (2019). *Tuberculosis (TB)*. [www.Nhs.Uk](http://www.nhs.uk). <http://www.nhs.uk/conditions/Tuberculosis/Pages/Introduction.aspx>
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. (2021). *Tuberkulosis Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. In *Perhimpunan Dokter Paru Indonesia* (Vol. 001, Issue 2014).

- Rahajoe, N. N., Nawas, A., Setyanto, B. D., & Kaswandani, N. (2016). *Petunjuk teknis manajemen dan tatalaksana TB anak*. Kementerian Kesehatan RI.
- Ruditya, D. N. (2015). *Hubungan Antara Karakteristik Penderita TB dengan Kepatuhan Memeriksa Dahak Selama Pengobatan*. Universitas Airlangga.
- Sari, I. D., Herman, M. J., Susyanty, A. L., & Su'udi, A. (2018). Analisis Biaya Tuberkulosis Paru Kategori Satu Pasien Dewasa di Rumah Sakit di DKI Jakarta. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 8(1), 44–54.
- Simarmata, O. S., Tobing, K. L., & Lolong, D. B. (2018). Tantangan Eliminasi Tuberculosis 2030: Temukan Missing Cases TBC dan Pengobatan Rifampisin Resisten. *Pusat Penelitian Dan Pengembangan Upaya Kesehatan Masyarakat Kementerian Kesehatan RI*, 1–4.
- Sudoyo, A. W., Setiati, S., Alwi, I., Simadibrata, M., Setiyohadi, B., & Syam, A. F. (2014). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid 2. In *Interna Publishing* (4th ed.). Interna Publishing.
- Trauer, J. M., Denholm, J. T., & McBryde, E. S. (2014). Construction of a mathematical model for tuberculosis transmission in highly endemic regions of the Asia-pacific. *Journal of Theoretical Biology*, 358(October), 74–84. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.05.023>
- UnitAid. (2015). *TB Diagnostics Market in Select High-Burden Countries: Current Market and Future Opportunities for Novel Diagnostics*. Vernier.
- WHO. (2013). *Xpert MTB/Rif assay for the Diagnosis Pulmonary and Extrapulmonary TB in Adults and Children*.
- WHO. (2018a). *Child and Adolescent TB*. www.who.int. <https://www.who.int/tb/areas-of-work/children/en>
- WHO. (2018b). *Global tuberculosis report 2018*. World Health Organization.
- WHO. (2022). *Hari Tuberkulosis Sedunia 2022*. [WHO.Int. https://www.who.int/indonesia/news/campaign/tb-day-2022](https://www.who.int/indonesia/news/campaign/tb-day-2022)