

## HASIL PENELITIAN

# Resistensi *M. tuberculosis* terhadap Obat Anti Tuberkulosis Bahan Baku dan Obat Generik di Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unrversitas Padjadjaran/ RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Hotman Sinaga, Idaningroem Sjahid, Nonang Siahaarv,ida Parwati Santoso

*Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran  
Rumah Sakit Umum Dr. Hasan Sadikin Bandung*

## ABSTRAK

Pengobatan penderita TB yang tidak tepat dapat menyebabkan kuman *M. tuberculosis* menjadi resisten dan sulit diobati. Pengobatan yang tepat antara lain dapat dicapai dengan bantuan hasil uji kepekaan; sayangnya pemeriksaan uji kepekaan tidak mudah dilakukan karena mahal. Oleh karena itu perlu diteliti uji kepekaan obat anti tuberkulosis (OAT) yang murah dan mudah didapat.

Dari 50 isolat *M. tuberculosis* yang diteliti menggunakan OAT-bahan baku dan OAT-obat generik pada media Ogawa 1% dengan metode proporsi secara tidak langsung di Bagian Patologi Klinik FK UNPAD/RSHS Bandung didapatkan hasil uji kepekaan dengan OAT-bahan baku dan OAT-obat generik adalah sama. Dua puluh enam isolat (52%) sensitif dan 24 isolat (48%) resisten terhadap satu atau lebih OAT, 19 (38%) resisten terhadap streptomisin, 17 (34%) resisten terhadap pirazinamid, 13 (26%) resisten rifampisin, 4 (8%) resisten INH, 2 (4%) resisten terhadap etambutol, 8 (16%) resisten terhadap satu jenis OAT, 6 (12%) resisten terhadap dua jenis OAT, 7 (14%) resisten terhadap tiga jenis OAT, 1 (2%) resisten terhadap 4 jenis OAT, 2 (4%) resisten terhadap 5 jenis OAT dan 16 (32%) resisten terhadap atau lebih OAT. Isolat yang resisten terhadap satu jenis OAT, 4 (8%) resisten terhadap streptomisin, 3 (6%) adalah MDR-TB. Uji kepekaan dengan bahan baku dan obat generik mempunyai ketepatan 100% dan persentase resistensi isolat terhadap masing-masing OAT-bahan baku dan OAT-obat generik tidak berbeda bermakna ( $p>0,05$ ).

Dari hasil penelitian ini disimpulkan bahwa OAT-obat generik dapat digunakan untuk uji kepekaan *M. tuberculosis*.

*Kata Kunci : Obat anti tuberkulosis bahan baku - obat generik - resistensi obat*

## PENDAHULUAN

Sejak ditemukannya *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) 107 tahun yang lalu, telah banyak upaya yang dilakukan untuk memberantas penyakit tuberkulosis. Namun sampai saat ini penyakit tuberkulosis paru (TBP) masih menjadi masalah kesehatan baik di Indonesia maupun di dunia<sup>(1-5)</sup>. Pada awal tahun 1990, dilaporkan terdapat 16 juta penduduk

dunia menderita TBP, 8 juta kasus baru pertahun dan 3 juta kematian, sehingga pada tahun 2000 diperkirakan akan terjadi kira-kira 90 juta penderita TBP dengan 30 juta kematian<sup>(5-7)</sup>. Bila penanganan kasus-kasus TBP tidak ditingkatkan, maka pada tahun 2020 diperkirakan hampir satu miliar penduduk dunia akan terinfeksi, 200 juta akan menderita TBP dan 70 juta akan meninggal<sup>(8)</sup>. Di negara sedang berkembang diperkirakan

terjadi sekitar 7 juta kasus TB baru dan 2-3 juta akan meninggal tiap tahunnya<sup>(9)</sup>. Di Indonesia, Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) Departemen Kesehatan RI tahun 1992 menunjukkan, penyakit TB merupakan penyebab kematian nomor 2 setelah penyakit kardiovaskuler atau urutan pertama pada kelompok penyakit infeksi<sup>(10)</sup>. Dari hasil evaluasi bersama Indonesia - WHO pada tahun 1994, disimpulkan bahwa di Indonesia terdapat 500.000 penderita TB-Paru-baru setiap tahunnya dengan kematian 175.000 penderita per tahun dan terdapat 260.000 penderita yang tidak terdiagnosis setiap tahunnya. Karena pengobatan yang tidak adekuat, diperkirakan terdapat 560.000 penderita TBP kronik yang merupakan sumber penularan di masyarakat<sup>(11)</sup>.

Pengobatan penderita yang tidak adekuat dapat menyebabkan *M. tuberculosis* menjadi resisten terhadap satu atau lebih OAT<sup>(8)</sup>. Kuman yang resisten atau resisten multipel sulit diobati dengan kombinasi OAT biasa. Untuk penderita demikian kombinasi OAT sebaiknya didasarkan pada hasil uji kepekaan.

Dalam kepustakaan disebutkan, pemeriksaan uji kepekaan harus menggunakan OAT-bahan baku, sayangnya OAT-bahan baku selain sulit didapat harganya pun sangat mahal<sup>(12-13)</sup>. Berdasarkan harga pembelian pada bulan September - Oktober 1998, untuk tiap mg OAT-bahan baku rifampisin lebih mahal 2208 kali, INH-baku lebih mahal 155 kali, etambutol-baku lebih mahal 82 kali, pirazinamid-baku lebih mahal 76 kali dan streptomisin-baku lebih mahal 73 kali dari OAT-generik. Oleh karena itu, jika menggunakan OAT-bahan baku biaya pemeriksaan uji kepekaan *M. tuberculosis* menjadi sangat mahal dan sulit terjangkau. Mempertimbangkan bahwa pemeriksaan uji kepekaan sangat penting dalam menentukan kombinasi OAT yang akan diberikan, khususnya pada penderita yang pernah mendapat pengobatan OAT, maka perlu dicari upaya agar biaya pemeriksaan uji kepekaan menjadi terjangkau oleh penderita. Karena OAT yang mudah didapat dan lebih murah adalah OAT-generik, maka perlu diteliti apakah OAT-generik dapat digunakan untuk uji kepekaan terhadap isolat *M. tuberculosis*.

## BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik, dilakukan di Bagian Patologi Klinik FKUP/RSHS Bandung dari bulan Agustus 1998 - April 1999. Dari isolat *M. tuberculosis* yang berhasil diisolasi dari penderita yang melakukan pemeriksaan biakan *M. tuberculosis* di Bagian Patologi Klinik dilakukan uji kepekaan dengan metode proporsi menggunakan OAT-bahan baku dan OAT-generik pada media Ogawa 1%.

Dari isolat *M. tuberculosis* dibuat suspensi kuman dalam akuades steril, lalu kekeruhannya disamakan dengan kekeruhan McFarland nomor 1; kemudian diencerkan  $10^{-2}$  kali dan  $10^{-4}$  kali dengan akuades steril sebagai inokulum kerja. Tiap inokulum kerja diinokulasikan 0,1 mL pada media kontrol (tanpa obat) dan media yang diuji yang mengandung OAT-bahan baku dan OAT-generik. Kadar obat dalam media : INH 0,2 ug/mL; streptomisin 2,0 ug/mL; etambutol 5,0 ug/mL; rifampisin 1,0 ug/ mL dan pirazinamid 25 ug/mL<sup>(12)</sup>. OAT-bahan baku yang digunakan dari SIGMA, semua bentuk bubuk, potensi masing-masing sebagai berikut; INH 980 ug/mg, streptomisin 746 ug/mg, etambutol 980 ug/mg, rifampisin 980 ug/mg dan

piramizamid 990 ug/mg. OAT-generik yang digunakan adalah INH tablet, streptomisin bubuk, etambutol tablet, rifampisin kapsul dan piramizamid tablet. Masing-masing OAT-generik ditimbang berat aktualnya, lalu dihitung potensi dari masing-masing OAT-generik, selanjutnya digerus dan disaring dengan kain kasa. Hasil saringan ditimbang sesuai dengan yang dibutuhkan untuk pembuatan larutan obat yang akan dicampurkan ke media Ogawa 1%. Media kontrol dan media uji yang telah diinokulasi diinkubasi 3-6 minggu pada suhu 37°C, dilihat ada tidaknya pertumbuhan (koloni), jika ada pertumbuhan, jumlah koloni dihitung. Pertumbuhan pada media uji dibandingkan dengan pertumbuhan pada media kontrol dan dinyatakan dalam persen. Bila persentase pertumbuhan pada media uji  $\geq 1\%$  disebut resisten dan jika  $< 1\%$  atau tidak ada pertumbuhan disebut sensitif<sup>(12)</sup>. Data yang telah dikumpulkan diolah, untuk tingkat resistensi terhadap OAT dinyatakan dalam persen, kesesuaian hasil uji kepekaan antara OAT-bahan baku dengan OAT-obat generik dengan tabel kontingensi 2 x 2 dan untuk mengetahui adanya perbedaan persentase resistensi terhadap OAT-bahan baku dan OAT-obat generik dengan Wilcoxon.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama masa penelitian telah berhasil dilakukan uji kepekaan terhadap 51 isolat. Dari 51 isolat yang dilakukan uji kepekaan, satu (1,96%) dikeluarkan dari analisis karena terkontaminasi dengan jamur. Jadi yang dinilai dan dianalisis lebih lanjut adalah hasil uji kepekaan dari 50 isolat.

Pada **tabel 1** diperlihatkan hasil uji kepekaan 50 isolat *M. tuberculosis* terhadap 5 jenis OAT-bahan baku dan OAT-obat generik. Dari penelitian ini didapatkan, isolat *M. tuberculosis* yang sensitif terhadap OAT-bahan baku juga sensitif terhadap OAT-obat generik, sebaliknya isolat yang resisten terhadap OAT-bahan baku juga resisten terhadap OAT generik. Dari 50 isolat yang diuji, 26 (52%) masih sensitif terhadap semua OAT yang diuji dan 24 (48%) telah resisten terhadap salah satu atau lebih OAT yang diuji. Persentase isolat yang resisten pada penelitian ini lebih tinggi dibanding dengan penelitian Bloch dkk. di 50 negara bagian Amerika Serikat tahun 1991 dan penelitian Wahid dkk. di Bagian Mikrobiologi FKUI tahun 1995.

**Tabel 1.** Hasil uji kepekaan 50 isolat *M. tuberculosis* terhadap OAT bahan baku dan OAT obat generik.

Hasil	Obat Anti Tuberkulosis			
	Baku		Generik	
	Jumlah	%	Jumlah	%
Sensitif	26	52	26	52
Resisten	24	48	24	48
Jumlah	50	100	50	100

Pada penelitian Bloch dkk. mendapatkan yang resisten 472 isolat (14,2%) dan Wahid dkk. mendapatkan yang resisten 25 isolat (15,92%) terhadap salah satu atau lebih OAT<sup>(14-15)</sup>. Angka resisten yang tinggi pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh isolat yang diuji berasal dari penderita yang sudah pernah mendapat pengobatan OAT (resistensi sekunder). Penelitian di

RS Persahabatan pada tahun 1994 mendapatkan, angka resistensi sekunder hampir sama dengan penelitian ini yakni 44,89%<sup>(16)</sup>.

Uji kepekaan terhadap masing-masing OAT mendapatkan, yang resisten terhadap INH mungkin juga resisten terhadap OAT lain 4 (8%), terhadap streptomisin (mungkin juga resisten terhadap OAT lain) 19 (38%), terhadap etambutol (mungkin juga resisten terhadap OAT lain) dua (4%) (**Tabel 2**).

**Tabel 2. Hasil uji kepekaan 50 isolat *M. tuberculosis* terhadap OAT-bahan baku dan obat generik.**

OAT	Sensitif		Resisten	
	Jumlah	%	Jumlah	%
INH				
Baku	46	92	4	8
Generik	46	92	4	8
Streptomisin				
Baku	31	62	19	38
Generik	31	62	19	38
Etambutol				
Baku	48	96	2	4
Generik	48	96	2	4
Rifampisin				
Baku	37	74	13	26
Generik	37	74	13	26
Pirazinamid				
Baku	33	66	17	34
Generik	33	66	17	34

Isolat yang resisten terhadap rifampisin (mungkin juga resisten terhadap OAT lain) 17 (34%). Angka resistensi tertinggi pada penelitian ini, adalah terhadap streptomisin kemudian pirazinamid dan rifampisin.

Jika dibandingkan dengan penelitian lain, hasil penelitian ini berbeda dalam urutan resistensi tertinggi terhadap OAT yang diteliti. Wahid dkk. tahun 1995 mendapatkan, yang resisten terhadap rifampisin 14,0%; terhadap INH 10,2%; streptomisin 8,9% dan terhadap etambutol 7,0%. Aditama dan Wijanarko tahun 1994 mendapatkan, yang resisten terhadap INH 23,35%; terhadap rifampisin 16,83%; terhadap streptomisin 11,75% dan terhadap etambutol 1,39%<sup>(15,16)</sup>. Pada penelitian Burns dkk di Kazakstan tahun 1993 didapatkan, angka resistensi terhadap streptomisin 66%; terhadap etambutol 45%; terhadap INH 20% dan terhadap rifampisin 19%<sup>(17)</sup>. Pada penelitian Aditama dkk tahun 1992 didapatkan, angka resistensi terhadap INH 5,98%; terhadap rifampisin 3,96%; terhadap streptomisin 3,87%; terhadap pirazinamid 0,3% dan terhadap etambutol 0,15%<sup>(18)</sup>. Resistensi terhadap streptomisin pada penelitian Burns dkk sejalan dengan penelitian ini, namun angka resistensi untuk jenis OAT lain berbeda. Adanya perbedaan ini mungkin disebabkan oleh perbedaan dalam jenis dan ukuran sampel, metode dan cara pemeriksaan uji kepekaan.

Gambaran resistensi *M. tuberculosis* berdasarkan jumlah OAT dari 5 macam OAT yang diuji diperlihatkan pada **tabel 3**. Isolat yang resisten terhadap satu jenis OAT saja secara berturut-turut adalah, terhadap streptomisin 4 isolat (8%), terhadap pirazinamid 3 isolat (6%), terhadap INH satu isolat (2%), sedangkan terhadap etambutol dan rifampisin tidak ada (0%). Hasil penelitian ini tidak begitu berbeda dengan hasil penelitian lain baik di negara maju maupun di daerah lain di

Indonesia (**Tabel 4**). Pada penelitian Bloch dkk didapatkan angka resistensi terhadap INH 3,77%; terhadap streptomisin 2,4%; lalu terhadap etambutol 0,39%; terhadap pirazinamid 0,27% dan terhadap rifampisin 0,24%<sup>(14)</sup>. Penelitian Tanjung dan Keliat mendapatkan angka resistensi terhadap etambutol 13,33%; terhadap rifampisin 6,6%; terhadap streptomisin 3,33% dan terhadap INH 0%<sup>(19)</sup>.

**Tabel 3. Gambaran resistensi isolat *M. tuberculosis* terhadap OAT berdasarkan jumlah OAT yang digunakan.**

Resistensi terhadap	Obat	Jumlah isolat	%
1 macam obat	H	1	2
	S	4	8
	E	0	0
	R	0	0
	Z	3	6
Total		8	16
2 macam obat	S dan R	2	4
	S dan Z	3	6
	R dan Z	1	2
Total		6	12
3 macam obat	S, R dan Z	7	14
4 macam obat	H, S, R dan Z	1	2
5 macam obat	H, S, E, R dan Z	2	4

Keterangan :

H : INH, S : streptomisin, E : etambutol, R : rifampisin, Z : pirazinamid.

**Tabel 4. Hasil penelitian *M. tuberculosis* terhadap satu jenis OAT oleh beberapa peneliti.**

Peneliti	Resisten terhadap (%)					Keterangan
	H	S	E	R	Z	
Aditama dan Wijanarko	7,3	2,38	0	3,1	-	RP & RS
Aditama dkk	1,62	0,59	0	0,57	0,057	RP & RS
Bloch dkk	3,77	2,4	0,39	0,24	0,27	RP & RS
Tanjung dan Keliat	0	3,33	13,33	6,67	-	RS
Penulis	2	8	0	0	6	RP & RS

Keterangan :

H : INH, S : streptomisin, E : etambutol, R : rifampisin, Z : pirazinamid RP : resistensi primer, RS : resistensi sekunder.

Penelitian Aditama dan Wijanarko mendapatkan angka resistensi terhadap INH 7,3%; terhadap rifampisin 3,1%; terhadap streptomisin 2,38% dan terhadap etambutol 0%<sup>(16)</sup>. Pada penelitian Aditama dkk pada tahun 1992 didapatkan, angka resistensi terhadap INH 1,62%; terhadap streptomisin 0,59%; terhadap rifampisin 0,57%; terhadap pirazinamid 0,057% dan terhadap etambutol 0%<sup>(18)</sup>.

Berdasarkan jumlah OAT, isolat *M. tuberculosis* yang resisten terhadap 1 macam OAT menempati urutan pertama dengan 8 isolat (16%), kemudian terhadap 3 macam OAT 7 isolat (14%), lalu terhadap 2 macam OAT 6 isolat (12%), selanjutnya 5 dan 4 macam OAT masing-masing 2 isolat (4%) dan 1 isolat (2%). Isolat yang resisten terhadap dua macam OAT atau lebih ada 16 (32%). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Tanjung dan Keliat yang mendapatkan, angka resistensi terhadap 4 macam OAT 30%; terhadap 1 OAT dan 2 OAT 22,33% dan terhadap 3 macam OAT 20%<sup>(19)</sup>. Penelitian Aditama dan Wijanarko mendapatkan isolat *M. tuberculosis* yang resisten terhadap 1 macam OAT 12,86%; lalu

terhadap 2 macam OAT 10,40%; diikuti terhadap 3, 4 dan 5 macam OAT masing-masing 4,92% dan 0,15 %<sup>(16)</sup>. Pada penelitian Wahid dkk mendapatkan angka resistensi terhadap 1 macam OAT 5,73%; terhadap 4 macam OAT 5,10%; terhadap 3 macam OAT 3,82% dan terhadap 2 macam OAT 1,27%<sup>(15)</sup>. Dari hasil survei WHO tahun 1994-1997 di Thailand didapatkan, resistensi primer terhadap 1 macam OAT 21,4%; terhadap 2 macam OAT 11,5%; terhadap 3 macam OAT 3,1 % dan terhadap 4 macam OAT 0,8%. Di Vietnam didapatkan angka resistensi terhadap 1 macam OAT 19,1 %; terhadap 2 macam OAT 0,9%. Di Amerika Serikat didapatkan, angka resistensi terhadap 1 macam OAT 8,2; dan 2 macam OAT 2,8%; terhadap 3 macam OAT 0,7% dan terhadap 4 macam OAT 0,6%<sup>(20)</sup>. Persentase resistensi berdasarkan jumlah OAT pada penelitian ini lebih rendah dibanding hasil penelitian Tanjung dan Keliat, namun lebih tinggi jika dibandingkan dengan hasil penelitian Aditama dan Wijanarko, Wahid dkk dan hasil survei WHO di Thailand, Vietnam dan Amerika Serikat (**Tabel 5**). Resistensi obat ganda (*MDR-TB*) adalah resistensi yang terjadi minimal terhadap INH dan rifampisin pada penelitian ini *MDR-TB* didapatkan 3 isolat (6%).

**Tabel 5. Hasil penelitian resistensi *M. tuberculosis* berdasarkan jumlah OAT oleh beberapa peneliti.**

Peneliti	Resisten terhadap (%)					MDR-TB (%)
	1 OAT	2 OAT	3 OAT	4 OAT	5 OAT	
Aditama dan Wijanarko <sup>(16)</sup>	12,86	10,40	4,92	1,27	0,15	13,02
Tanjung dan Keliat <sup>(19)</sup>	22,33	22,33	20	30	-	8,9
Wahid dkk <sup>(15)</sup>	5,73	1,27	3,82	5,10	-	8,9
WHO <sup>(20)</sup>						2,2
Thailand	21,4	11,5	3,1	0,8	-	
Vietnam	19,1	11,6	0,9	0,9	-	
United States	8,2	2,8	0,7	0,6	-	
Bloch dkk <sup>(14)</sup>	-	-	-	-	-	9,5
Penulus	16	12	14	2	4	6

Angka NIDR-T ini lebih rendah dibanding hasil penelitian Wahid dkk yang mendapat 8,9%, Bloch dkk mendapat 9,5% serta Aditama dan Wijanarko mendapat angka *MDR-TB* 13,02%, namun lebih tinggi bila dibanding angka rata-rata *MDR-TB* (primer dan sekunder) pada 28 negara yang disurvei WHO (2,2%)<sup>(14-16,20)</sup>.

Pada **tabel 6** diperlihatkan ketepatan hasil uji kepekaan antara OAT-bahan baku dengan OAT generik. Pada penelitian ini didapatkan ketepatan hasil uji kepekaan antara OAT-bahan baku dengan OAT-obat generik terhadap 5 jenis OAT yang diuji semuanya 100%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa uji kepekaan menggunakan OAT-bahan baku sama baiknya dengan uji kepekaan menggunakan OAT-obat generik.

Perbedaan persentase resistensi isolat *M. tuberculosis* antara OAT-bahan baku dan OAT-obat generik dari 50 isolat *M. tuberculosis* yang diuji terhadap masing-masing OAT-bahan baku dan OAT-generik didapatkan sebagai berikut. Persentase resistensi rata-rata isolat *M. tuberculosis* terhadap INH-bahan baku dan INH-generik adalah 0,116% dan 0,11 % dengan simpang baku

**Tabel 6. Ketepatan hasil uji kepekaan isolat *M. tuberculosis* antara OAT bahan baku dengan OAT-obat generik (n = 50).**

Jenis Obat	Obat anti tuberkulosis				Ketepatan (%)
	Bahan Baku		Obat generik		
	Sensitif	Resisten	Sensitif	Resisten	
INH	46 (92%)	4 (8%)	46 (92%)	4 (8%)	100
Streptomisin	31 (62%)	19 (38%)	31 (62%)	19 (38%)	100
Etambutol	48 (96%)	2 (4%)	48 (96%)	19 (38%)	100
Rifampisin	37 (74%)	13 (26%)	37 (74%)	13 (26%)	100
Pirazinamid	33 (66%)	17 (34%)	33 (66%)	17 (34%)	100

masing-masing 0,413 dan 0,394. Hasil uji kepekaan antara INH-bahan baku dengan INH-obat generik tidak berbeda bermakna ( $Z_w = 1,095$ ;  $p = 0,273$ ). Persentase resistensi rata-rata isolat *M. tuberculosis* terhadap Streptomisin-bahan baku dan Streptomisin generik adalah 0,625% dan 0,614% dengan simpang baku masing-masing 0,706 dan 0,767. Hasil uji kepekaan antara Streptomisin-bahan baku dengan Streptomisin-generik tidak berbeda bermakna ( $Z_w = 1,769$ ;  $p = 0,077$ ). Persentase resistensi rata-rata isolat *M. tuberculosis* terhadap Etambutol-bahan baku dan Etambutol-generik adalah 0,091% dan 0,93% dengan simpang baku masing-masing 0,364 dan 0,388. Hasil uji kepekaan antara Etambutol-bahan baku dengan Etambutol-generik tidak berbeda bermakna ( $Z_w = 0,0$ ;  $p = 1,0$ ). Persentase resistensi rata-rata isolat *M. tuberculosis* terhadap Rifampisin-bahan baku dan Rifampisin-generik adalah 0,672% dan 0,712% dengan simpang baku masing-masing 1,231 dan 1,23. Hasil uji kepekaan antara Rifampisin-bahan baku dengan Rifampisin-generik tidak berbeda bermakna ( $Z_w = 1,728$ ;  $p = 0,084$ ). Persentase resistensi rata-rata isolat *M. tuberculosis* terhadap Pirazinamid-bahan baku dan Pirazinamid-generik adalah 0,729% dan 0,896% dengan simpang baku masing-masing 0,839 dan 1,549. Hasil uji kepekaan antara Pirazinamid-bahan baku dengan Pirazinamid-generik berbeda bermakna ( $Z_w = 0,409$ ;  $p = 0,682$ ).

## KESIMPULAN

1. Isolat *M. tuberculosis* yang sensitif terhadap OAT-bahan baku juga sensitif terhadap OAT-obat generik; sebaliknya isolat yang resisten terhadap OAT-bahan baku juga resisten terhadap OAT-obat generik dan hasil uji kepekaan antara OAT-bahan baku dengan OAT generik tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ).
2. Secara umum dapat disimpulkan bahwa OAT-obat generik dapat digunakan untuk pemeriksaan uji kepekaan *M. tuberculosis*.

## KEPUSTAKAAN

1. Aditama TY. Perkembangan mutakhir diagnosis tuberkulosis paru. *Cermin Dunia Kedok*. 1995; 99: 29-31.
2. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis : Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA SEA* 1995; 22-7.
3. Tanjung A, Puteh AG. Masalah resistensi kuman tuberkulosis paru; beberapa hal yang perlu mendapat perhatian. *Majalah Kedokteran Bandung* 1997; 29 : 123-32.
4. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Eng*

- J Med 1994; 330 : 1179-84.
5. WHO. Vaccine approaches to tuberculosis. World Health Organization 1996; 1-10.
  6. Kent JH. The epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis in the United States. In: Bass JB, ed. The medical clinics of North America : Tuberculosis. vol. 77. Philadelphia: WB Saunders Co. 1993.
  7. Droniewski F. Is death inevitable with multiresistant TB plus HIV infection? Lancet 1997; 349: 71-2.
  8. EHO. Tuberculosis. Fact sheet No. 104. World Health Organization 1998; 1-4.
  9. Chowdhury AMR, Chowdhury S, Islam MN, Islam A, Vaughan JP. Control of tuberculosis by community health workers in Bangladesh. Lancet 1997; 350: 169-72.
  10. Dep Kes RI. 1997. Profil Kesehatan Indonesia 1997. Jakarta.
  11. Soemantri ES. Masalah penyakit TB (Tuberkulosis) di Indonesia dan pemberantasannya. Makalah Hari TB Sedunia (World TB day) di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. 1999.
  12. Hawkins JE, Wallace RJ, Brown BA. Antibacterial susceptibility test: Mycobacteria. In : Balows A, Hausler WJ, Herrmann KI, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. Manual of Clinical Microbiology, 5<sup>th</sup> ed. Washington DC. American Society for Microbiology, 1991.
  13. Inderlied CB, Salfinger M. Antimicrobial agents and susceptibility test: Mycobacteria. In: Murray PR, ed. Manual of Clinical Microbiology, 6<sup>th</sup> ed. Washington DC: ASM. 1995; 1385-404.
  14. Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM et al. Nationwide survey of drug resistant tuberculosis in the United States. JAMA 1994; 271: 665-71.
  15. Wahid MH, Harun BMH, Kiranasari A. Pemeriksaan mikrobiologik dan pola resistensi Mycobacterium tuberculosis di bagian Mikrobiologi FK UI selama tahun 1995. Maj Kedok Indon 1007; 47: 624-7.
  16. Aditama TY, Wijanarko P. Resistensi primer dan sekunder Mycobacterium tuberculosis di RSU Persahabatan Tahun 1994. J Respi Indo 1996; 16: 12-4.
  17. Burns DN, Bellert GA, Crone RK. Tuberculosis in Europe and the former Soviet Union: how concerned should we be ? Lancet 1994; 343: 1445-6.
  18. Aditama TY, Chairil AS, Herry BW. Resistensi primer dan sekunder Mikobakterium Tuberkulosis. Cermin Dunia Kedok. 1995; 101: 48-9.
  19. Tanjung A, Keliat EN. Resistensi M. tuberculosis terhadap obat anti tuberkulosis pada penderita tuberkulosis paru yang mendapat pengobatan. Maj. Kedok. Indon. 1996; 46: 242-7.
  20. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A. et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. N Eng J Med 1998; 338: 1641-9.

