

Faktor yang Berhubungan dengan Kematian Pasien TB MDR Selama Masa Pengobatan di Indonesia Tahun 2015-2017

Zulfa Ayuningsih¹, Tri Yunis Miko Wahyono²

¹ Magister Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

² Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia

Info Artikel : Diterima Juni 2019 ; Disetujui Juli 2019 ; Publikasi Juli 2019

ABSTRAK

Insiden kasus TB di Indonesia pada tahun 2014 adalah 399 per 100.000 penduduk dengan angka kematian akibat TB sebesar 41 per 100.000 penduduk. Insidens TB MDR di Indonesia sebanyak 1,9% kasus baru dan 12% kasus yang berasal dari pengobatan sebelumnya. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor-faktor yang berhubungan dengan kematian pasien TB MDR selama masa pengobatan di Indonesia. Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif. Data diperoleh dari 33 RS Rujukan TB MDR tahun 2015-2017. Subjek penelitian adalah data pasien yang memiliki usia ≥ 15 tahun, terdiagnosa positif TB MDR, dan memiliki data yang lengkap. Pemilihan sampel dilakukan dengan metoda total sampling. Variabel dependen adalah meninggal, sedangkan variabel independen penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, penundaan pengobatan, riwayat pengobatan, gradasi sputum diawal pengobatan, konversi sputum dua bulan pertama, dan jumlah resistensi. Analisis yang dilakukan berupa analisis deskriptif, Kaplan Meier, dan regresi cox. Probabilitas survival pasien TB MDR adalah 94,8% pada 6 bulan pengobatan; 91,2% pada 12 bulan pengobatan; 90% pada 18 bulan pengobatan; 87% pada 24 bulan pengobatan, 83,6% pada 30, 36, 42, dan 48 bulan pengobatan. Analisis multivariat, diperoleh variabel yang bermakna secara statistik dengan kematian pasien TB MDR adalah usia >45 tahun berisiko mengalami kematian lebih cepat 1,71 kali dibandingkan dengan pasien yang berusia ≤ 45 tahun. dan jumlah resistensi OAT >2 berisiko mengalami kematian lebih cepat 0,71 kali dibandingkan dengan pasien yang memiliki resistensi OAT 2. Upaya penemuan dini pasien TB resisten obat pada usia ≤ 45 tahun diharapkan dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien TB MDR pada masa pengobatan.

Kata kunci: tuberkulosis, *multidrug resistant*, kematian

ABSTRACT

The incidence of TB cases in Indonesia in 2014 was 399 per 100,000 people with a mortality rate due to TB of 41 per 100,000 population. The incidence of MDR TB in Indonesia is 1.9% of new cases and 12% of cases are from previous treatment. This study discusses the factors associated with MDR TB patient deaths during treatment in Indonesia. This study used a retrospective cohort design. Data were obtained from 33 MDR TB Referral Hospitals in 2015-2017. The research subjects were data on patients who had ≥ 15 years of age, were diagnosed with positive MDR TB, and had complete data. Sample selection is done by total sampling method. The dependent variable is death, while the independent variables of this study are age, gender, discussion, treatment, sputum gradation at the beginning of treatment, sputum conversion in the first two months, and the number of resistance. The analysis carried out consisted of descriptive analysis, Kaplan Meier, and Cox regression. The probability of survival of MDR TB patients is 94.8% at 6 months of treatment; 91.2% at 12 months of treatment; 90% at 18 months of treatment; 87% at 24 months of treatment, 83.6% at 30, 36, 42, and 48 months of treatment. Multivariate analysis, obtained variables that support statistics with the death of MDR TB patients $> old > 45$ years the risk of death is 1.71 times faster with patients who increase ≤ 45 years. and the amount of OAT resistance > 2 risk of compensation is 0.71 times faster than patients who have OAT resistance 2. Efforts to find out early TB patients against drugs at the age of ≤ 45 years are expected to reduce the morbidity and mortality of MDR TB patients during treatment.

Keywords: Tuberculosis, multidrug resistant, death

PENDAHULUAN

Tuberkulosis adalah infeksi penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis*. TB masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di dunia meskipun upaya pengendalian dengan strategi DOTS sudah dilaksanakan di banyak negara sejak tahun 1995.¹

Indonesia merupakan negara berkembang yang termasuk ke dalam enam negara penyumbang TB sebesar 60%. Berdasarkan estimasi WHO, Indonesia masuk kedalam negara dengan tiga beban TB tertinggi pada periode 2016-2020, yaitu beban TB sensitive obat, TB-HIV, dan TB MDR.² Dampak pandemi HIV/AIDS akan menambah permasalahan TB. Koinfeksi dengan HIV akan meningkatkan risiko kejadian TB secara signifikan. Pada saat yang sama, kekebalan ganda kuman TB terhadap obat anti TB semakin menjadi masalah akibat kasus yang tidak berhasil disembuhkan.³

Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) pada tahun 1992 TB paru di Indonesia menduduki urutan kedua penyebab kematian terbanyak (11,4%). Berdasarkan laporan WHO, insidens kasus TB di Indonesia pada tahun 2014 adalah 399 per 100.000 penduduk dengan angka kematian akibat TB sebesar 41 per 100.000 penduduk. Sementara itu, diestimasikan jumlah insidens TB MDR di Indonesia sebanyak 1,9% kasus baru dan 12% kasus yang berasal dari pengobatan sebelumnya.³

Berbagai upaya pengendalian TB telah dilakukan, namun penyakit ini sulit diberantas karena salah satu faktornya yaitu adanya koinfeksi HIV/AIDS yang membuat pasien TB sulit untuk disembuhkan. Selain itu, masih ditemukannya kasus gagal pengobatan TB dapat menyebabkan peluang untuk terjadinya penularan penyakit dan munculnya kasus resistensi yang dapat menyebabkan berkembangnya penyakit menjadi TB MDR yang lebih sulit diobati serta dapat meningkatkan angka mortalitas.

Berdasarkan fakta yang telah diuraikan di atas, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor-faktor yang berhubungan dengan kematian pasien TB MDR selama masa pengobatan di Indonesia.

MATERI DAN METODE

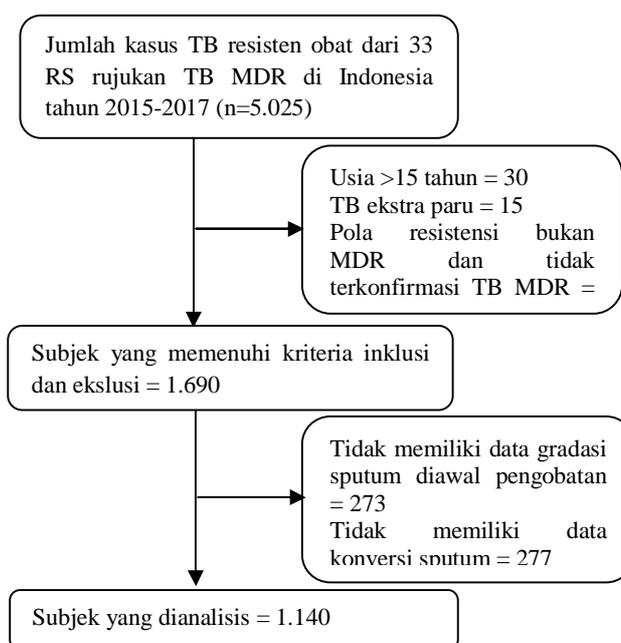
Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kematian pasien TB MDR.

Populasi studi adalah semua data pasien yang berasal dari 33 rumah sakit rujukan TB MDR di Indonesia. Data diperoleh dari aplikasi e-TB *manager* yang terdapat di Subdit Tuberkulosis – Direktorat P2ML – Ditjen P2P Kementerian Kesehatan RI tahun 2015-2017. Subjek penelitian adalah data pasien yang memenuhi kriteria inklusi

dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah memiliki usia ≥ 15 tahun dan terdiagnosa positif TB MDR, sementara kriteria eksklusi adalah pasien TB ekstra paru dan memiliki data yang lengkap.

Pemilihan sampel dilakukan dengan metoda total sampling. Dari sampel yang terpilih, akan dikumpulkan data-data pasien yang berisi variabel yang akan diteliti. Variabel dependen penelitian ini adalah meninggal. Variabel independen penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, penundaan pengobatan, riwayat pengobatan, gradasi sputum diawal pengobatan, konversi sputum dua bulan pertama, dan jumlah resistensi. Pengukuran variabel dependen dan independen dilakukan dengan melihat evaluasi pengobatan pada formulir TB 03 yang ada di e-TB *manager*.

Analisis data menggunakan perangkat lunak statistik. Analisis deskriptif untuk mengetahui karakteristik subjek penelitian, disajikan dalam jumlah absolut dan persentase. Metode Kaplan Meier digunakan untuk mengetahui probabilitas survival pasien TB MDR. Waktu *follow up* adalah waktu mulai pengobatan sampai selesai pengobatan, dianalisis dalam orang-bulan. Uji regresi cox digunakan untuk mengestimasi *hazard ratio* antara variabel dependen dan independen. Variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat dimasukkan ke dalam model multivariat. Analisis multivariat untuk mengetahui variabel yang berhubungan dengan kematian pasien TB MDR selama masa pengobatan. Metode *backward* digunakan untuk skrining dan eliminasi variabel yang tidak berkontribusi terhadap kematian TB MDR.



Gambar 1. Alur Pemilihan Sampel Penelitian

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 1.690 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, 1.140 pasien dilakukan analisis, sehingga *participation rate* pada penelitian ini sebesar 67,64% (gambar 1.) Distribusi frekuensi subjek penelitian disajikan pada tabel 1. Sebagian besar pasien TB MDR berusia <45 tahun, berjenis kelamin laki-laki, penundaan pengobatan ≤ 30 hari, memiliki gradasi sputum awal pengobatan positif, memiliki riwayat pengobatan TB, tidak mengalami konversi sputum dua bulan pertama, jumlah resistensi >2 OAT, dan status HIV negatif.

Probabilitas survival pasien TB MDR adalah 94,8% pada 6 bulan pengobatan; 91,2% pada 12 bulan pengobatan; 90% pada 18 bulan pengobatan; 87% pada 24 bulan pengobatan, 83,6% pada 30, 36, 42, dan 48 bulan pengobatan (gambar 2).

Hasil analisis bivariat diperoleh variabel usia, konversi sputum, dan jumlah resistensi OAT merupakan kandidat untuk analisis multivariat (tabel 2.) Berdasarkan model akhir analisis multivariat, kami menemukan variabel yang bermakna secara statistik dengan kematian pasien TB MDR adalah usia dan jumlah resistensi OAT (tabel 3).

Usia memiliki HR 1,71 (IK95% 1,18 - 2,48), artinya pasien yang memiliki usia >45 tahun berisiko mengalami kematian lebih cepat 1,71 kali dibandingkan dengan pasien yang berusia ≤ 45 tahun. Jumlah resistensi OAT memiliki HR 0,71 (IK95% 0,49 - 1,03), artinya pasien yang memiliki resistensi >2OAT berisiko mengalami kematian lebih cepat 0,71 kali dibandingkan dengan pasien yang memiliki resistensi 2 OAT.

Tabel 1. Karakteristik Subjek

	Deskripsi
Usia	
≥ 45 tahun	436 (38,2)
<45 tahun	704 (61,8)
Jenis kelamin	
Laki-laki	663 (58,2)
Perempuan	477 (41,8)
Penundaan pengobatan	
>30 hari	263 (23,1)
≤ 30 hari	877 (76,9)
Gradasi sputum awal pengobatan	
Positif	855 (75,0)
Negatif	285 (25,0)
Riwayat pengobatan TB	
Memiliki riwayat	1.044 (91,6)
Tidak memiliki riwayat	96 (8,4)
Konversi sputum 2 bulan pertama	
Tidak konversi	751 (65,9)
Konversi	389 (34,1)
Jumlah resistensi OAT	
>2 OAT	664 (58,2)
2 OAT	476 (41,8)
Status HIV	
Positif	12 (1,1)
Negatif	1.128 (98,9)

Usia merupakan faktor prediktor untuk terjadinya kematian pada pasien TB MDR. Hal ini dikarenakan makin bertambah usia (penuaan) terjadi penurunan fungsi imun tubuh, kecepatan respon imun tubuh dalam melawan infeksi

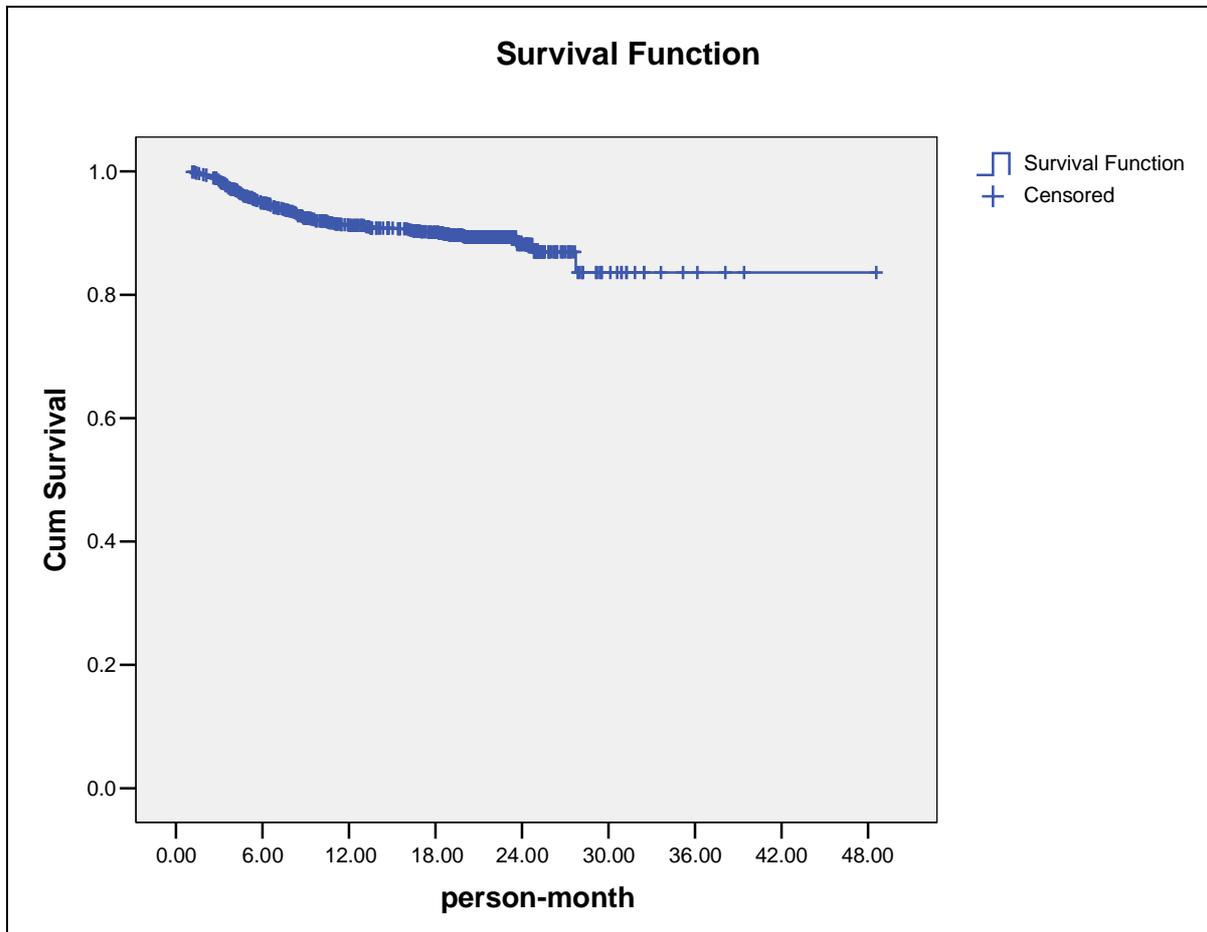
menurun, sehingga respon terhadap OAT berkurang dan waktu pemulihan lebih lambat. Tubuh dalam hal ini harus menangani dua masalah sekaligus yakni melawan baksil tuberkulosis yang merusak jaringan juga terhadap OAT itu sendiri

dan keadaan ini bertambah berat apabila ada penyakit-penyakit yang mengganggu fungsi ginjal, hati, dan sistem kardiovaskuler.⁴ Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya, dimana usia merupakan faktor prediktor terjadinya kematian pada pasien TB MDR. Hasil penelitian TB MDR di surakarta yang berusia ≥ 40 tahun dengan bertambahnya umur setiap tahunnya dapat meningkatkan kematian 4,30 kali lebih cepat dibanding usia < 40 tahun.⁵

Jenis kelamin bukan faktor prediktor terjadinya kematian pada pasien TB MDR. Hasil penelitian tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Taiwan, dimana diperoleh HR 1,78 (IK95% 1,19-2,26), artinya subjek yang mempunyai jenis kelamin laki-laki berisiko mengalami kematian 1,78 kali dibanding subjek perempuan.⁶ Menurut WHO, pengaruh jenis kelamin terhadap kejadian TB maupun hasil pengobatan merupakan hal yang kompleks untuk dinilai. Tidak hanya terkait perbedaan biologis

antara laki-laki dan perempuan tetapi juga meliputi faktor terkait risiko pajanan, perilaku pengobatan, dan konsekuensi ekonomi serta sosial budaya.⁷

Penundaan pengobatan merupakan jarak waktu antara ketika terdiagnosis TB sampai melakukan pengobatan. Menunda melakukan pengobatan sejak pertama kali terdiagnosis dapat meningkatkan angka kematian. Selain itu, menunda pengobatan dengan waktu yang lebih lama menjadikan hasil pengobatan akan lebih lama untuk sembuh. Pada penelitian ini penundaan pengobatan bukan merupakan prediktor kematian pada pasien TB MDR. Hasil penelitian sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Afianti, bahwa pasien yang melakukan penundaan pengobatan > 30 hari tidak berbeda dengan pasien yang menunda pengobatan ≤ 30 hari.⁸ Penelitian di Guinea juga menunjukkan tidak ada korelasi antara antara penundaan pengobatan dengan kematian pasien TB baik dari segi pasien maupun dokter.



Gambar 2. Kurva Kaplan Meier Pasien TB MDR

Tabel 2. Analisis Bivariat Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kematian Pasien TB MDR

	N total	N meninggal	Waktu follow up (orang-bulan)	Nilai p	HR	IK95%
Usia						
≥45 tahun	436	55 (12,6)	7.065,83	0,004	1,72	1,19 - 2,50
<45 tahun	704	57 (8,1)	12.718,57			
Jenis kelamin						
Laki-laki	663	60 (9,0)	11.499,57	0,308	0,82	0,57 - 1,20
Perempuan	477	52 (10,9)	8.284,83			
Penundaan pengobatan						
>30 hari	263	24 (9,1)	4.569,80	0,676	0,91	0,58 - 1,43
≤30 hari	877	88 (10,0)	15.214,60			
Gradasi sputum						
Positif	855	83 (9,7)	14.829,867	0,842	0,96	0,63 - 1,46
Negatif	285	29 (10,2)	4.954,5333			
Riwayat pengobatan TB						
Memiliki riwayat	1044	103 (9,9)	18.200,63	0,969	1,01	0,51 - 2,00
Tidak memiliki riwayat	96	9 (9,4)	1.583,77			
Konversi sputum						
Tidak konversi	751	79 (10,5)	12.796,70	0,200	1,30	0,87 - 1,96
Konversi	389	33 (8,5)	6.987,70			
Jumlah resistensi OAT						
>2 OAT	664	56 (8,4)	11.681,8	0,064	0,70	0,49 - 1,02
2 OAT	476	56 (11,8)	8.102,6			
Status HIV						
Positif	12	2 (16,7)	179,17	0,349	1,95	0,48 - 7,91
Negatif	1128	110 (9,8)	19.605,23			

Tabel 3. Model Akhir Faktor Prediktor Kematian Pasien TB MDR

	Koefisien	S.E	Nilai p	HR	IK95%
Usia	0,54	0,19	0,004	1,71	1,18 - 2,48
Jumlah reistensi OAT	-0,34	0,19	0,070	0,71	0,49 - 1,03

Hasil pemeriksaan sputum merupakan salah satu indikasi awal untuk dapat mengetahui jumlah basil dan dapat menentukan dosis obat, lamanya terapi, serta pemantauan lebih lanjut. Pada penelitian ini, gradasi sputum awal pengobatan tidak berhubungan dengan kematian pada pasien TB MDR. Hasil penelitian sejalan dengan yang dilakukan di Washington menunjukkan sputum dahak positif tidak berhubungan dengan kelangsungan hidup pasien.⁹ Hasil gradasi sputum BTA positif saat inisiasi awal pengobatan mencerminkan luasnya lesi atau ukuran kavitas pada bagian paru. Terdapatnya basil sebanyak 3+

pada pre pengobatan awal BTA dijadikan sebagai prediktor untuk sulit terjadinya konversi setelah dua bulan pengobatan. Pasien yang memiliki hasil pemeriksaan gradasi sputum yang tinggi berisiko untuk dapat menghasilkan hasil pengobatan yang buruk (rendahnya kemungkinan untuk berhasil pengobatan dan meningkatkan risiko terhadap kematian). Tidak adanya hubungan antara gradasi sputum dengan kematian pada penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh pengkategorian yang terlalu kecil, peneliti hanya membuat kategori positif dan negatif.

Riwayat pengobatan bukan merupakan prediktor kematian pada pasien TB MDR. Hasil penelitian tidak sejalan dengan yang dilakukan di Nigeria dimana riwayat pengobatan TB diperoleh HR 3,48 (IK95% 2,54–4,77), artinya subjek yang memiliki riwayat pengobatan TB sebelumnya berisiko meninggal lebih cepat 3,48 kali dibanding subjek yang tidak memiliki riwayat pengobatan.¹⁰ Namun penelitian ini sejalan dengan yang dilakukan di RS Hasan Sadikin Bandung, dimana riwayat pengobatan tidak berhubungan dengan ketahanan hidup pasien TB MDR.¹¹ Hal ini bisa saja dikarenakan pengobatan yang dilakukan sebelumnya tidak memberikan efek terhadap keparahan penyakit yang dapat menyebabkan kematian pasien TB-MDR.

Lama waktu konversi sputum dapat mempengaruhi lama pengobatan dan dapat meningkatkan terjadinya kematian pada masa pengobatan (5). Pada penelitian ini konversi sputum bukan merupakan faktor prediktor untuk terjadinya kematian pada pasien TB MDR. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan Iswati, dimana kasus TB MDR yang mengalami konversi kultur pada 3 bulan pengobatan memiliki HR 4,245 (95% CI: 1,347-13,373). Perbedaan hasil ini dapat disebabkan oleh klasifikasi waktu konversi yang digunakan. Waktu rata-rata untuk konversi sputum pada pasien TB MDR adalah 2 bulan, namun sebagian besar pasien menjadi negatif pada bulan keempat pengobatan. Kultur sputum yang masih positif setelah pengobatan bulan kedua atau ketiga diduga menjadi salah satu prediktor terhadap hasil pengobatan TB MDR yang buruk.¹² Pasien TB-MDR yang tidak mengalami konversi pada enam bulan pertama disebabkan tingkat keparahan penyakit dan cenderung kurang mengalami konversi untuk regimen obat apapun. Di Indonesia sendiri telah dilakukan uji pendahuluan untuk pengobatan 100 pasien TB-MDR dengan hasil angka konversi biakan sputum setelah menjalani pengobatan tahap awal (fase intensif) sebesar 75% dengan angka keberhasilan pengobatan mencapai 70%.¹³

Jumlah resistensi OAT merupakan prediktor terjadinya kematian pada pasien TB MDR. Jumlah resistensi OAT memiliki HR 0,71 (IK95% 0,49 – 1,03), artinya pasien yang memiliki resistensi >2 OAT berisiko mengalami kematian lebih cepat 0,71 kali dibandingkan dengan pasien yang memiliki resistensi 2 OAT. Hasil penelitian sejalan dengan yang dilakukan di RS Hasan Sadikin Bandung di mana pasien TB MDR yang resisten > 2 OAT 0,3 kali (95%CI 0,2-0,5) lebih berisiko meninggal dibanding yang resisten 1-2 OAT. Dengan kata lain pasien yang resisten 1-2 OAT 3,2 kali lebih berisiko meninggal dibanding yang resisten >2 OAT. Meskipun hasil penelitian ini signifikan namun kekuatan hubungan menunjukkan jumlah resistensi

OAT merupakan faktor protektif untuk terjadinya kematian pada pasien TB MDR. Secara logika seharusnya pasien TB MDR yang resisten > 2 OAT lebih berisiko meninggal daripada yang resisten 2 OAT saja. Hasil yang kebalikannya didapat pada penelitian ini. Hal tersebut bisa saja terjadi karena pasien yang resisten >2OAT sudah meninggal sehingga tidak masuk dalam sampel penelitian ini.

Hasil pengobatan pasien TB MDR secara signifikan dikaitkan dengan adanya infeksi HIV. Sistem kekebalan tubuh orang dengan HIV positif membuat TB MDR susah ditangani. Pada penelitian ini status HIV bukan prediktor terjadinya kematian pada pasien TB MDR. Hasil penelitian tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Amerika dimana diperoleh HR 4,2 (IK95% 2,8-6,2) artinya, subjek dengan status HIV positif berisiko meninggal 4,2 kali lebih cepat dibanding subjek yang memiliki status HIV negatif(9). Untuk kasus di Indonesia sendiri, status pasien TB-MDR dengan ko-infeksi HIV masih belum banyak di ketahui, sehingga hasil akhir pengobatan baik atau buruk pada pasien TB-MDR dengan positif HIV juga belum banyak diketahui, pemeriksaan, pencatatan, dan pevaloran mengenai status HIV pada pasien TB-MDR tentu sangatlah penting, mengingat bahwa beberapa penelitian dan fakta menemukan bahwa kematian pada pasien TB-MDR banyak terjadi pada pasien yang dinyatakan positif HIV.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan terkait penggunaan data sekunder. Peneliti terbatas dalam mengeksplorasi variabel yang ada, sehingga masih banyak variabel yang diduga menjadi prediktor kematian pada pasien TB MDR tidak dianalisis pada penelitian, seperti komorbiditas diabetes melitus, riwayat merokok, riwayat konsumsi alkohol, dan kepatuhan pengobatan. Banyaknya data yang tidak lengkap membuat peneliti harus mengeksklusi subjek yang tidak memiliki data tersebut untuk menjaga kualitas data, pada akhirnya subjek yang dianalisis hanya 67,64%. Angka participation rate kurang dari 80%, sehingga kemungkinan tidak representatif untuk digeneralisasikan pada populasi sumber.

SIMPULAN

Usia pasien TB MDR >45 tahun dan jumlah resistensi OAT merupakan faktor prediktor yang dapat memengaruhi kematian pada masa pengobatan. Upaya penemuan dini pasien TB resisten obat pada usia \leq 45 tahun diharapkan dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien TB MDR pada masa pengobatan. Perlu adanya penelitian lebih lanjut untuk meneliti faktor prognosis hasil pengobatan pasien TB MDR secara prospektif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Depkes. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta:2014.
2. WHO. Global Tuberculosis Report 2016. WHO. Geneva; 2016.
3. WHO. Global Tuberculosis Report 2015. WHO. Geneva; 2015.
4. Crofton J, Horne N, Miller F. Clinical Tuberculosis. Mac Millan Education Ltd; London:1992.
5. Firnawati AF, Ahmad RA, Retnowulan H. Ketahanan hidup dua tahun pasien tuberkulosis resisten obat di RS . Moewardi Surakarta tahun. *Ber Kedokt Masy.* 2014;33(8):371–6.
6. Chiu YC, Huang SF, Yu MC, Lee YC, Lee JJ, Feng JY, et al. Initial Presentations Predict Mortality in Pulmonary Tuberculosis Patients - A Prospective Observational Study. *PLoS One.* 2011;6(9):e23715.
7. WHO. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. WHO. Geneva; 2003
8. Hasanah NA. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kematian pada Pasien Tuberkulosis Multidrug Resistant (TB-MDR) Selama Masa Pengobatan di Indonesia Tahun 2010-2014. Universitas Indonesia; 2017.
9. Horne DJ, HUBard R, Narita M, Exarchos A, Park DR, Goss CH. Factors Associated with Mortality in Patients Tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2010.
10. Adamu AL, Gadanya MA, Abubakar IS, Jibo AM, Bello MM, Gajida AU, et al. High mortality among tuberculosis patients on treatment in Nigeria: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2017
11. Suryawati E. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Ketahanan Hidup Pasien TB MDR di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung (Analisis Data Rekam Medis). Universitas Indonesia; 2015.
12. Leimane V, Riekstina V, Holtz T. Clinical Outcome of Individualised Treatment of Multidrug Resistant Tuberculosis in Latvia : A Retrospective Cohort Study. *Lancet.* 2005.
13. Kementerian Kesehatan RI. Petunjuk Teknis Manajemen Terpadu Pengendalian Resistan Obat. Jakarta; 2014.