

Kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap obat antituberkulosis

Ning Rintiswati* dan Yanri Wijayanti**

*Bagian Mikrobiologi, **Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Ning Rintiswati dan Yanri Wijayanti - *Sensitivity of Mycobacterium tuberculosis to antituberculosis drugs*

Background: The tuberculosis control efforts have been alarmed by trend of the widespread emergence of multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. To anticipate the problem it is very important to provide clinicians with data on drugs susceptibility of *M. tuberculosis* periodically.

Objectives: This study reviewed the pattern of susceptibility of *M. tuberculosis* to various antituberculosis drugs, for monitoring of antituberculosis drugs resistant strains of *M. tuberculosis*, especially in Yogyakarta.

Method: Eighty four isolates of *M. tuberculosis* - collection of the Laboratory of Microbiology Faculty of Medicine Gadjah Mada University - were evaluated for their susceptibility to various drugs, both the first line drugs (INH, streptomycin, rifampicin, and ethambutol), and the second line drugs (kanamycin). Suspension of *M. tuberculosis* at density of approximately Mac Farland no. 1 standard (10^8 cfu/ml) were cultured on drugs containing medium as well as control medium of Middlebrook 7H10 and incubated for 3 weeks. The number of colony on the drugs containing medium and control medium was reported.

Result: The results showed that range of resistance of *M. tuberculosis* to the overall drugs were 16% to 62%. Resistance to INH was the lowest (16.66%), whereas the resistant isolates to streptomycin, ethambutol, rifampicin and kanamycin were 27.38%, 34.21%, 62.50% and 45.78% respectively.

Conclusion: 88.10% of isolates were resistant to one or more antituberculosis, 3.58% were resistant to all of the drugs, and only 11.90% of the isolates still sensitive to all of the drugs.

Key words: Mycobacterium tuberculosis - resistance - antituberculosis

ABSTRAK

Ning Rintiswati dan Yanri Wijayanti - *Kepekaan M. tuberculosis terhadap obat antituberkulosis*

Latar belakang: Upaya penanggulangan tuberkulosis waktu ini sering terhambat oleh penyebaran strain bakteri yang resisten terhadap beberapa obat. Salah satu upaya untuk mengantisipasi masalah tersebut adalah pemantauan berkala dan penyampaian informasi mengenai data resistensi kuman kepada para klinisi.

Tujuan penelitian: Penelitian ini dilakukan dengan tujuan mengetahui pola kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* terhadap beberapa obat antituberkulosis, dalam rangka pemantauan strain *M. tuberculosis* yang resisten terhadap obat, di Yogyakarta.

Bahan dan cara: Penelitian dilaksanakan pada Februari 1998 sampai Januari 1999 dengan menggunakan 84 isolat *M. tuberculosis* koleksi Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran UGM. Suspensi bakteri dengan kepadatan 10^8 cfu/ml ditanam pada 5 medium Middlebrook 7H10 yang telah mengandung masing-masing obat antituberkulosis pilihan utama yaitu isoniazid/INH (0,2 µg/ml), rifampisin (1,0 µg/ml), streptomisin (2,0 µg/ml), etambutol (6 µg/ml), dan obat pilihan kedua yaitu kanamisin (5,0 µg/ml). Sebagai kontrol suspensi bakteri ditanam pada medium yang sama tanpa obat. Setiap minggu pertumbuhan diamati sampai dengan minggu ke 3. Koloni yang tumbuh pada masing-masing medium obat dihitung dan dibandingkan dengan medium tanpa obat.

Hasil: Pengamatan terhadap kepekaan *M. tuberculosis* menunjukkan bahwa sejumlah isolat telah resisten terhadap obat antituberkulosis yang diujikan, dengan kisaran 16% sampai 62%. Resistensi terendah adalah

Ning Rintiswati* & Yanri Wijayanti**

*Department of Microbiology, **Department Internal Medicine
Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta,
Indonesia

terhadap INH yakni 16,6%, sedangkan 27,38% isolat resisten terhadap streptomisin, 34,21% isolat resisten terhadap etambutol, dan 45,78% resisten terhadap kanamisin. Resistensi tertinggi adalah terhadap rifampisin, yakni 62,50%.

Simpulan: Sejumlah 88,10% isolat uji telah resisten terhadap satu atau lebih obat antituberkulosis, 3,58% di antaranya telah resisten terhadap semua obat uji, sedangkan 11,90% isolat masih sensitif terhadap semua obat yang diujikan.

(B.I.Ked. Vol. 31, No. 2:77-83, Juni 1999)

PENGANTAR

Mycobacterium tuberculosis banyak menimbulkan masalah kesehatan yang kompleks. Meskipun telah digunakan obat antituberkulosis secara efektif, tetapi kasus tuberkulosis masih meningkat setiap tahun.¹

Pada akhir abad duapuluh ini diperkirakan terdapat 90 juta kasus tuberkulosis yang diduga akan mengakibatkan 30 juta kematian. Angka di atas relatif tinggi dibanding kasus infeksi oleh bakteri patogen lain. Tuberkulosis tidak hanya terjadi di negara berkembang, tetapi juga di negara industri. Pada dekade berikutnya insidensi tuberkulosis diperkirakan akan meningkat seperti lebih tinggi dari dekade sebelumnya¹.

Pengobatan tuberkulosis sering mengalami hambatan karena beberapa faktor, antara lain kurangnya daya tahan inang terhadap mikobakteria, lama pengobatan, kurangnya pemahaman penderita, kemiskinan, kurangnya daya bakterisidal obat yang beredar, dan berkembangnya strain bakteri resisten antituberkulosis, di samping efek samping antituberkulosis yang digunakan.^{2,3,4,5,6}

Sejak 1990 telah dilaporkan beberapa *out-break* tuberkulosis multiresisten (*Multidrug resistant Tuberculosis/MDRTB*) di beberapa kawasan dunia, dengan angka kematian 50%-80%. Kematian terjadi dengan selang waktu hanya 4-16 minggu setelah diagnosis. Karena tingginya angka kematian tersebut, maka sejak saat itu para ahli tuberkulosis (WHO) mulai melakukan usaha pengembangan metode deteksi resistensi terhadap obat, di samping usaha peningkatan terapi dengan antituberkulosis secara efektif dan adekuat.^{7,11} Untuk menanggulangi strain bakteri resisten, diperlukan penemuan obat antituberkulosis baru, di samping pemantauan secara berkala dan berkesinambungan terhadap pola kepe-

kaan *M. tuberculosis* di suatu daerah tertentu. Laporan hasil pemantauan dapat digunakan oleh para klinisi sebagai bahan pertimbangan pemberian obat. Meskipun idealnya perlu dilakukan uji kepekaan bakteri sebelum pengobatan, hal ini sering sulit dilakukan mengingat lama biakan dan pengujian kepekaan bakteri, serta mahalanya pemeriksaan.

Pada penelitian ini telah diteliti sejumlah isolat *M. tuberculosis* yang dipaparkan terhadap beberapa obat antituberkulosis secara *in vitro*, dengan tujuan mengetahui pola kepekaan bakteri, dalam rangka pemantauan strain bakteri resisten obat di Yogyakarta.

CARA PENELITIAN

Sebagai subjek penelitian digunakan 84 isolat *M. tuberculosis*, koleksi Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran UGM. Terhadap subjek penelitian diberikan 5 perlakuan berupa 4 obat dari *the first line drugs*: isoniazid/INH (0,2 µg/ml) rifampisin (1,0 µg/ml), streptomisin (2,0 µg/ml), etambutol (6 µg/ml), dan dari *the second line drugs*, kanamisin (5,0 µg/ml).¹⁷

Masing-masing obat dicampurkan pada medium perbenihan bakteri. Sebagai kontrol, bakteri ditanam pada medium kontrol tanpa obat. Adapun tahapan penelitian adalah sebagai berikut: dibuat suspensi bakteri dalam larutan ringer dengan kepadatan 10^8 cfu/ml, disesuaikan dengan standar Mac Farland no.1. Suspensi kemudian ditanam pada 5 medium Midlebrook 7H10 yang telah mengandung masing-masing obat, dan medium yang sama tanpa obat (kontrol). Setiap minggu pertumbuhan diamati sampai dengan minggu ketiga setelah penanaman. Koloni yang tumbuh pada medium obat dan medium kontrol dihitung dan dibandingkan dengan formula sbb¹⁷:

% pertumbuhan pada medium obat:

$$\frac{\text{jumlah koloni pada medium obat}}{\text{jumlah koloni pada medium kontrol}} \times 100$$

Formula di atas digunakan untuk menentukan tingkat kepekaan masing-masing isolat uji. Bakteri dinyatakan resisten bila terdapat pertumbuhan lebih dari 5%, dan sensitif bila persentase pertumbuhan pada medium obat sama atau di bawah 5%, atau tidak pertumbuhan sama sekali.

Penelitian dilaksanakan pada Februari 1998 sampai dengan Januari 1999.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari data pada TABEL 1 dapat ditunjukkan bahwa pola resistensi isolat *M. tuberculosis* yang diperiksa menyebar dengan kisaran 16% sampai 62%. Diantara *the first line drugs*, resistensi terhadap rifampisin mencapai angka tertinggi yakni 62,50%, disusul etambutol dan streptomisin, sedangkan resistensi terendah adalah terhadap INH, yakni 16,66%. Terhadap kanamisin sebagai wakil dari *the second line drugs*, 45,78% isolat telah resisten. Hal ini sangat menarik mengingat kanamisin relatif jarang digunakan untuk pengobatan tuberkulosis, namun telah menunjukkan resistensi yang cenderung tinggi.

Penelitian terdahulu oleh Aditama dan Wijanarko, 1994 di R.S Persahabatan Jakarta, menunjukkan bahwa resistensi *M. tuberculosis* terhadap INH mencapai 23,35%, rifampisin 16,83%, strep-

tomisin 11,75%, dan terhadap etambutol 1,39%, sedangkan terhadap kanamisin adalah 1,98%. Pada penelitian tersebut INH merupakan obat yang menunjukkan resistensi kuman tertinggi. Kisaran resistensi semua obat lebih rendah dibanding penelitian ini, yakni antara 1% sampai 23%.⁸

Penelitian lain mengenai *M. tuberculosis* adalah di R.S Pirngadi Medan oleh Tanjung dan Keliat pada tahun 1993-1994, yang menunjukkan bahwa resistensi terhadap INH adalah 56,87%, terhadap etambutol 83,33%, rifampisin 63,33% dan terhadap streptomisin 46,65%. Kisaran resistensi seluruh obat sekitar 46% sampai 83%.⁹ Bila diperbandingkan, resistensi terhadap INH pada penelitian ini jauh lebih rendah, demikian pula untuk etambutol, sedangkan untuk rifampisin hampir sama.

Hasil laporan Agus Triwidiantara, 1996 yang mengumpulkan data hasil uji kepekaan *M. tuberculosis* di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran UGM dari tahun 1992 sampai 1994, menunjukkan bahwa resistensi bakteri terhadap INH pada periode 1992, 1993, 1994 berturut-turut adalah 35%, 28,95%, dan 22,22%; terhadap streptomisin adalah 12,50%, 5,26%, dan 11,11%, sedangkan terhadap etambutol adalah 15%, 10,53%, dan 16,67%.¹⁰ Mengacu pada data tersebut, dibanding dengan hasil penelitian ini, tampak telah terjadi peningkatan resistensi terhadap etambutol dan streptomisin. Resistensi bakteri terhadap INH mengalami penurunan dibanding periode tersebut.

TABEL 1. - Hasil uji kepekaan isolat *M. tuberculosis* terhadap obat antituberkulosis

Jenis obat	dosis (ug/ml)	Jumlah isolat	resisten	%
The first line drugs				
INH	0,2	84	14	16,66
Streptomisin	2,0	84	23	27,38
etambutol	6,0	76	26	34,21
rifampin	1,0	80	50	62,50
The second line drug				
kanamisin	5,0	83	38	45,78

TABEL 2. - Pola kepekaan 84 isolat *M. tuberculosis* terhadap obat anti tuberkulosis (INH, streptomisin, rifampisin, etambutol, kanamisin)

Pola kepekaan	Jumlah isolat	%
peka semua obat	10	11,90
resisten 1 obat	23	27,38
resisten 2 obat	28	33,33
resisten 3 obat	16	19,05
resisten 4 obat	4	4,76
resisten 5 obat	3	3,56
Total	84	100,00

Pada TABEL 2 terlihat bahwa resistensi terhadap 2 obat mencapai frekuensi tertinggi yakni 33,33%, dan terdapat 3 isolat (3,58%) telah resisten terhadap semua obat uji. Ditemukan pula bahwa 11,90% isolat uji masih sensitif terhadap semua obat yang digunakan. Bila dilakukan penjumlahan (pada data TABEL 2) terhadap isolat resisten obat, maka ternyata 88,10% isolat telah resisten terhadap 1 atau lebih obat antituberkulosis.

Penelitian dari Aditama dan Wijanarko (1994) memperoleh temuan bahwa resistensi terhadap satu obat menduduki urutan tertinggi, sedangkan penelitian Tanjung dan Keliat 1993-1994 memperoleh data bahwa urutan pertama resistensi *M. tuberculosis* adalah terhadap 4 macam obat^{8,9}. Data penelitian ini tidak sesuai dengan hasil kedua penelitian tersebut.

Pada penelitian ini, gambaran pola resistensi *M. tuberculosis* terhadap *the first line drugs* bahwa isolat yang resisten terhadap 4 macam obat uji yakni INH, etambutol, streptomisin, dan rifampisin mencapai 4,76%, sedangkan resisten tunggal yang tertinggi adalah terhadap rifampisin yakni mencapai 29,76%, menyusul etambutol (14,28%). Resistensi terhadap 2 macam obat, frekuensi tertinggi adalah terhadap rifampisin dan streptomisin yakni 15,47%

Tanjung dan Keliat pada penelitiannya menunjukkan bahwa resistensi terhadap 4 obat yakni INH, streptomisin, etambutol dan rifampisin adalah 13,32%. Resistensi terhadap 3 obat INH, rifampisin dan etambutol mencapai 10%.⁹

Peneliti lain, Aditama dan Wijanarko memperoleh data bahwa resistensi terhadap 4 obat dari golongan *the first line drugs* yakni etambutol, INH, streptomisin dan rifampisin adalah 0,26%. Sedangkan resisten terhadap 3 obat (INH, rifampisin, streptomisin) adalah 14,20%. Di samping itu, resistensi terhadap 2 obat (INH, rifampisin) mencapai 22,78%. Resistensi terhadap INH, streptomisin: 9,91%, dan resisten terhadap 2 obat yang lain adalah di bawah 5%.⁸ Pada penelitian ini, resistensi gabungan 3 dan 4 obat hanya berkisar antara 3% sampai 5%.

Perbedaan data antara penelitian-penelitian sebelumnya (oleh peneliti lain), dengan data pada penelitian ini diduga disebabkan oleh beberapa faktor. Faktor-faktor tersebut antara lain, isolat uji

berbeda strain, kondisi sosial dan ekonomi pasien, serta dosis dan metode yang digunakan.

TABEL 3. - Pola kepekaan 84 isolat *M. tuberculosis* terhadap *the First Line Drugs*

No	antituberkulosis	Jumlah resisten	% resisten
1	INH, E,S,R	4 isolat	4,76
2	INH,S,R	2 isolat	2,38
3	INH,E,R	2 isolat	2,38
4	INH,E,S	0 isolat	0
5	E,R,S	2 isolat	2,38
6	INH,S	1 isolat	1,19
7	INH,E	1 isolat	1,19
8	INH,R	4 isolat	4,76
9	R,S	13 isolat	15,47
10	R,E	4 isolat	4,76
11	E,S	1 isolat	1,19
12	E	12 isolat	14,28
13	S	25 isolat	29,76
14	R	1 isolat	1,29
15	INH	2 isolat	2,38
16	sensitif semua obat	10 isolat	11,93
Jumlah		84 isolat	100,00

Keterangan:

INH: isoniazid S: streptomisin
R : rifampin E: etambutol

Ada pendapat yang menyatakan bahwa deteksi strain bakteri multiresisten/MDR (*Multi Drugs Resistant*) didasarkan pada resistensi bakteri terhadap 2 obat utama atau lebih (paling tidak terhadap INH dan rifampisin)⁷. Memperhatikan hasil penelitian pada TABEL 3, bila dilakukan penjumlahan, terdapat 40,46% isolat telah resisten terhadap 2 obat atau lebih (dari *The first line drugs*). Hal ini merupakan indikasi bahwa strain multiresisten/MDR telah berkembang di lingkungan kita. Dengan demikian penggunaan obat dari golongan *the first line drugs* hendaknya mulai dicermati.

Gambaran pola resistensi *M. tuberculosis* terhadap Kanamisin sebagai salah satu obat *The second line drug*, dapat diamati pada TABEL 4

Pengamatan terhadap 94,73% isolat resisten kanamisin menunjukkan bahwa resistensi yang terjadi bukan resistensi tunggal namun gabungan. Gabungan resistensi kanamisin dengan rifampisin mencapai persentase tertinggi, yakni 28 isolat (73,68%). Hal ini memberi petunjuk bahwa gena penyandi resistensi kedua obat saling terkait, atau berada pada lokus yang berdekatan. Mengacu data di atas, disarankan bahwa pemberian kanamisin pada kasus tuberkulosis resisten rifampisin perlu mendapat perhatian.

TABEL 4. – Pola kepekaan di antara 38 isolat *M. tuberculosis* resisten kanamisin

No	Resisten	Jml isolat	%
1.	Kanamisin (resistensi tunggal)	2	5,27
2.	Terhadap 2 obat (44,74%):		
	K,R	10	26,31
	K,S	1	2,63
	K,E	6	15,78
3.	Terhadap 3 obat (42,10%):		
	K,S,R	10	26,31
	K,I,R	2	5,26
	K,R,E	3	7,89
	K,E,I	1	2,63
4.	Terhadap 4 obat (7,89%):		
	K,I,R,E	1	2,63
	K,I,R,S	2	5,26
	Jumlah	38	100,00

Keterangan : Persentase didasarkan dari jumlah isolat resisten Kanamisin: 38 isolat.
K: kanamisin; I:INH; S: streptomisin; E: etambutol; R: rifampin.

Beberapa literatur menyatakan bahwa terhadap kelima obat yang digunakan pada penelitian ini yakni INH, streptomisin, etambutol, rifampisin, kanamisin, memiliki peluang untuk timbul resistensi pada *M. tuberculosis*.^{11,12,13,14}

INH aktif terhadap organisme pada fase membelah, berefek pada lipid terutama asam mikolat dan menghambat biosintesis asam nukleat, dan proses glikolisis. Penggunaan tunggal memungkinkan timbulnya resistensi dengan probabilitas 1 kuman setiap 10^6 . Resistensi yang timbul sering dihubungkan dengan perubahan gen penyandi katalase-peroksidase (kat-G), atau inh-A, yang menyandi biosintesis asam mikolat.^{6,11}

Berbeda dengan INH, rifampisin berefek menghambat polimerase RNA. Satu di antara 10^7 sampai 10^8 bakteri resisten terhadap rifampisin. Resistensi yang terjadi diakibatkan oleh perubahan sub unit-beta dari enzim polimerase RNA (gena rpo-B).^{11,14,15}

Streptomisin termasuk golongan aminoglikosida yang bersifat bakterisida pada lingkungan basis. Resistensi disebabkan oleh adanya mutasi gen penyandi protein ribosom 12-S atau 16-S r-RNA. Resistensi primer terjadi pada 2% isolat, dan 80% pasien menjadi resisten setelah pengobatan 4 bulan dengan terapi tunggal. Berkurangnya sensitivitas bakteri terhadap streptomisin dapat terjadi karena adanya protein yang terlibat pada modifikasi aminoglikosida yang dikode oleh plasmid dan transposon. Kasus tersebut jarang terjadi karena plasmid dan elemen transposon

sangat langka pada *M. tuberculosis*. Resistensi dapat pula terjadi karena perubahan dinding sel bakteri yang memungkinkan penurunan permeabilitas, atau pengurangan *uptake* obat.^{11,14,15}

Etambutol bersifat bakteriostatik, menekan pertumbuhan bakteri resisten INH dan streptomisin, dengan menghambat sintesis protein dan DNA serta menghambat transfer asam mikolat lewat dinding sel. Penggunaan tunggal sering menimbulkan resistensi bakteri.^{11,16}

Kanamisin merupakan aminoglikosida, digunakan sebagai substitusi dengan streptomisin. Resistensi yang timbul pada bakteri terhadap obat ini hampir sama dengan yang terjadi pada streptomisin.¹⁵

Resistensi bakteri terhadap obat dibagi dalam dua golongan menurut asalnya, yakni resistensi primer yang dapat disebabkan oleh karena sifat alamiah (*initial resistance*), dan resistensi dapatan (*acquired resistance*). Resistensi primer telah ada pada bakteri sebelum terpapar oleh obat, sedangkan resistensi dapatan muncul setelah bakteri terpapar obat. Resistensi primer lebih jarang terjadi dibanding resistensi dapatan. Biasanya frekuensi resistensi primer pada pasien baru lebih rendah dibanding resistensi dapatan.⁷

Di kawasan yang memiliki program penanggulangan tuberkulosis cukup memadai, biasanya angka resistensi primer hanya sekitar 5% atau kurang. Pada resistensi primer, umumnya bakteri hanya resisten terhadap satu macam obat (misalnya streptomisin atau isoniazid), walaupun kadang-kadang dapat terjadi resistensi terhadap 2 obat (misalnya streptomisin dan isoniazid). Jarang terjadi resisten terhadap 3 obat. Pada resistensi dapatan, bakteri biasanya resisten terhadap 2 obat atau lebih, bahkan sering terjadi multiresisten terhadap berbagai obat. Pada umumnya derajat resistensi pada resistensi primer lebih rendah dibanding resistensi dapatan. Pada uji potensi antibiotik terhadap bakteri, MIC (*Minimal Inhibition Concentration*) dari bakteri resisten primer biasanya lebih rendah daripada MIC dari bakteri dengan resistensi dapatan.⁷

Timbulnya kasus-kasus MDRTB (*multidrug resistant tuberculosis*) dianggap merupakan konsekuensi atas kegagalan penggunaan obat anti-tuberkulosis. Faktor utama timbulnya MDRTB lebih banyak disebabkan oleh kesalahan manusia. Hal ini disimpulkan dari kenyataan bahwa

MDRTB yang dijumpai, sering merupakan resistensi dapatan (85%)^{7,11}. Masalah di atas berkaitan dengan regimen kemoterapi yang tidak adekuat, hambatan ketersediaan obat, dan hambatan penanganan kasus. Faktor-faktor tersebut tentunya sangat tergantung pada berbagai hal, di antaranya manajemen penanggulangan tuberkulosis, kemiskinan, dan pemahaman penderita mengenai penyakit tersebut.⁷

Secara molekular MDRTB dapat diakibatkan oleh terjadinya perubahan gen penyandi multi-resisten pada lokus tunggal, atau adanya akumulasi mutasi pada gen-gen kromosomal penyandi sasaran obat.¹¹

Sebenarnya timbulnya resistensi terhadap obat dapat dihindari dengan cara-cara antara lain mempertahankan agar konsentrasi obat dalam jaringan tetap tinggi, sehingga pertumbuhan populasi bakteri dan mutannya tertekan. Dapat pula dengan memberikan dua macam obat yang tidak memberikan resistensi silang, sehingga mutan resisten terhambat (misalnya rifampisin dan isoniazid). Cara lain adalah membatasi penggunaan antibiotika, sehingga tidak terjadi kontak antara mikroorganisme dengan berbagai antibiotika¹⁴

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Di antara keterbatasan tersebut adalah isolat uji merupakan hasil isolasi dari para penderita tuberkulosis yang kemungkinan telah mendapat terapi antituberkulosis, bukan berasal dari penderita tuberkulosis primer.

SIMPULAN

1. Resistensi *M. tuberculosis* terhadap obat antituberkulosis, berkisar antara 16% sampai 62%. Resistensi tertinggi adalah rifampisin, diikuti terhadap kanamisin, etambutol, streptomisin, dan INH.
2. Di antara isolat uji, 88,10% telah resisten terhadap satu atau lebih obat antituberkulosis yang diujikan. Terdapat 11,90% isolat sensitif terhadap semua obat uji, dan 3,58% isolat resisten terhadap semua obat yang diujikan.
3. Pada isolat uji yang resisten kanamisin, 73,64% di antaranya resisten terhadap rifampisin.

4. Terdapat indikasi bahwa strain *M. tuberculosis* multiresisten obat telah berkembang di Yogyakarta.

SARAN

Sebaiknya penelitian dikembangkan untuk mengungkap:

1. Status resistensi yang timbul primer atau dapatan
2. Perkembangan strain *M. tuberculosis* multi-resisten obat.

KEPUSTAKAAN

1. Young DB, Duncan K. Prospect for new interventions in the treatment and prevention of mycobacterial disease. *Ann. Rev. Microbiol.* 1995;49:641-73.
2. Kemala S. Pengobatan tuberkulosis. *Hipokrates.* 1995.
3. Grosset JH. Present status of chemotherapy for tuberculosis *Rev Infect Dis* 1989, 1(suppl 2): S347-S352
4. Styblo K. Overview and epidemiologic assessment of current global tuberculosis situation with emphasis on control in developing countries. *Rev Infect Dis* 1989; (Suppl 2) S339-S346.
5. Manaf A. Permasalahan pemberantasan tuberkulosis di Indonesia Makalah Seminar Nasional tuberkulosis dan lepra. Pusat Kedokt. Tropis. UGM, Maret 1997.
6. Harding SM, Bailey WC. Chemotherapy of tuberculosis. *Tuberculosis*. 3th ed. Springer-Verlag NY. 1994, p:69-85.
7. Crofton SJ, Chaulet P, Maher D, Guidelines for the management of drug resistant tuberculosis. *Global Tuberculosis Program. WHO. Geneva. Switzerland.* 1997.
8. Aditama TY, Wijanarko P. Resistensi primer dan sekunder *M.tbc* di RSUP Persahabatan th 1994. *J Resp Ind.* vol 16 no 1, Jan.1996.
9. Tanjung A, dan Keliat EN. Resistensi *M.tbc* terhadap obat antituberkulosis pada penderita tbc paru yang telah mendapat pengobatan, *Maj Kedokt Indon.* 46(5). 1996.
10. Triwidiantara A. Resistensi *M.tbc* terhadap berbagai macam obat antituberkulosis. *Karya Tulis Ilmiah.* F.K.UGM.1996.
11. Morris S, Bai GH, Suffys P, Gomez PL, et al. Molecular mechanisms of multiple drugs resistance in clinical isolates of *M.tbc*. *Infect Dis.* 1995: 171:954-60.
12. Parenti F. New experimental drugs for treatment of tuberculosis *Rev. of Infect. Dis.* 2Supl.2. March-April, 1989. S 479-483.
13. Young DB. Strategic for new drugs development. *Tuberculosis pathogenesis, protection, and control.* Ed. by Barry R Bloom. 1994. Am Soc for Microbiol Washt DC. 2000: 559-567.

14. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN. Jawetz Melnick & Adelberg. Medical Microbiology. 20th ed. Appleton & Lange. 1995 p:153-165.
15. Greenwood D, O'Grady F. The scientific basis of antimicrobial chemotherapy. Cambridge University Press. 1985.p:56-57.
16. Mihich E. Drug resistance and selectivity. Biochemical and cellular basis. Academic Press NY Lond. 1973. p:49
17. Vestal AL. Procedures for the isolation and identification of mycobacteria. US Department of Health & Human Service Atlanta, Georgia. 1981.

