

MULTI DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS (MDR-TB); SEBUAH TINJAUAN KEPUSTAKAAN

Said Khalilullah Alfin
Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala

Page | 1 **Pendahuluan**

Multi drug resistant TB (MDR TB) didefinisikan sebagai resistensi terhadap dua agen anti-TB lini pertama yang paling poten yaitu isoniazide (INH) dan rifampisin. MDR TB berkembang selama pengobatan TB ketika mendapatkan pengobatan yang tidak adekuat. Hal ini dapat terjadi karena beberapa alasan; Pasien mungkin merasa lebih baik dan menghentikan pengobatan, persediaan obat habis atau langka, atau pasien lupa minum obat. Awalnya resistensi ini muncul sebagai akibat dari ketidakpatuhan pengobatan. Selanjutnya transmisi strain MDR TB menyebabkan terjadinya kasus resistensi primer. Tuberkulosis paru dengan resistensi dicurigai kuat jika kultur basil tahan asam (BTA) tetap positif setelah terapi 3 bulan atau kultur kembali positif setelah terjadi konversi negatif. *Directly observed therapy* (DOTS) merupakan sebuah strategi baru yang dipromosikan oleh *World Health Organization* (WHO) untuk meningkatkan keberhasilan terapi TB dan mencegah terjadinya resistensi.

Definisi dan faktor yang mempengaruhi MDR TB

TB dengan resistensi terjadi dimana basil *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap rifampisin dan isoniazid, dengan atau tanpa OAT lainnya (World Health Organization, 1997). TB resistensi dapat berupa resistensi primer dan resistensi sekunder. Resistensi primer yaitu resistensi yang terjadi pada pasien yang tidak pernah mendapat OAT sebelumnya. Resistensi primer ini dijumpai khususnya pada pasien-pasien dengan positif HIV. Sedangkan resistensi sekunder yaitu resistensi yang didapat selama terapi pada orang yang sebelumnya sensitif obat (Mc Donald, *et al.* 2003).

Jalur yang terlibat dalam perkembangan dan penyebaran MDR TB akibat mutasi dari gen *mikobakterium tuberculosis*. Basil tersebut mengalami mutasi menjadi resisten terhadap salah satu jenis obat akibat mendapatkan terapi OAT tertentu yang tidak adekuat. Terapi yang tidak adekuat dapat disebabkan oleh konsumsi hanya satu jenis obat saja (monoterapi direk) atau konsumsi obat kombinasi tetapi hanya satu saja yang sensitif terhadap basil tersebut (indirek monoterapi). Pasien TB dengan resistensi obat sekunder dapat menginfeksi yang lain dimana orang yang terinfeksi tersebut dikatakan resistensi primer. Transmisi difasilitasi oleh adanya infeksi HIV, dimana perkembangan penyakit lebih cepat, adanya prosedur kontrol infeksi yang tidak adekuat; dan terlambatnya penegakkan diagnostik (Leitch, 2000). Ada beberapa hal penyebab terjadinya resistensi terhadap OAT yaitu (Aditama, *et al.* 2006):

1. Pemakaian obat tunggal dalam pengobatan tuberkulosis.
2. Penggunaan paduan obat yang tidak adekuat, yaitu jenis obatnya yang kurang atau di lingkungan tersebut telah terdapat resistensi terhadap obat yang digunakan, misalnya memberikan rifampisin dan INH saja pada daerah dengan resistensi terhadap kedua obat tersebut.
3. Pemberian obat yang tidak teratur, misalnya hanya dimakan dua atau tiga minggu lalu berhenti, setelah dua bulan berhenti kemudian berpindah dokter mendapat obat kembali selama dua atau tiga bulan lalu berhenti lagi, demikian seterusnya.
4. Fenomena "*addition syndrome*" yaitu suatu obat ditambahkan dalam suatu paduan pengobatan yang tidak berhasil. Bila kegagalan itu terjadi karena kuman TB telah resisten pada paduan yang pertama, maka "penambahan" (*addition*) satu macam obat hanya akan menambah panjangnya daftar obat yang resisten saja.

5. Penggunaan obat kombinasi yang pencampurannya tidak dilakukan secara baik sehingga mengganggu bioavailabilitas obat.
6. Penyediaan obat yang tidak reguler, kadang-kadang terhenti pengirimannya sampai berbulan-bulan.

Mekanisme resistensi

Ungkapan terhadap "tahap MDR" pada mikrobakteriologi mengarah pada resisten secara simultan terhadap Rifampisin dan Isoniazide (dengan atau tanpa resistensi pada obat anti tuberkulosis lainnya) (Vareldzis, *et al.* 1994). Analisa secara genetik dan molekuler pada mikobakterium tiberkulosis menjelaskan bahwa mekanisme resistensi biasanya didapat oleh basil melalui mutasi terhadap target obat (Spratt, 1994) atau oleh titrasi dari obat akibat overproduksi dari target. MDR TB menghasilkan secara primer akumulasi mutasi gen target obat pada individu (lihat tabel 1).

Tabel 1. Lokus gen yang terlibat dalam resistensi obat pada mikobakterium tuberkulosis

Drug	Gene	Product	Reported frequency in resistant strains ^a (%)	Reference
Rifampicin	<i>rpoB</i>	B-subunit of RNA polymerase	>95	45-48,68-71
Isoniazid	<i>katG</i>	Catalase-peroxidase	60-70	39-48
	<i>oxyR-ahpC</i>	Alky hydro-reductase	~20	36
INH-Ethionamide	<i>inhA</i>	Enoyl-ACP reductase	<10	46-48
Streptomycin	<i>rpsL</i>	Ribosomal protein S12	60	46-48
	<i>rrs</i>	16s rRNA	<10	113-117
Fluoroquinolone	<i>gyrA</i>	DNA gyrase	>90	107
Pyrazinamide	<i>pncA</i>	Amidase	70-100	92-94
Ethambutol	<i>embCAB</i>	EmbCAB	69	88

^aMutation frequencies are as determined by sequencing and polymerase chain reaction-single strand conformational polymorphism (PCR-SSCP) analysis.

A. Mekanisme Resistensi Terhadap INH (Isoniazide)

Isoniazid merupakan hydrasilasi dari asam isonikotinic, molekul yang larut air sehingga mudah untuk masuk ke dalam sel. Mekanisme kerja obat ini dengan menghambat sintesis dinding sel asam mikolik (struktur bahan yang sangat penting pada dinding sel mykobakterium) melalui jalur yang tergantung dengan oksigen seperti rekasi katase peroksidase (Riyanto, *et al.* 2006).

Mutasi *mikobakterium tuberkulosis* yang resisten terhadap isoniazid terjadi secara spontan dengan kecepatan 1 dalam 10⁵-10⁶ organisme. Mekanisme resistensi isoniazid diperkirakan oleh adanya asam amino yang mengubah gen katalase peroksidase (*katG*) atau promotor pada lokus 2 gen yang dikenal sebagai *inhA*. Mutasi missense atau delesi *katG* berkaitan dengan berkurangnya aktivitas katalase dan peroksidase (Wallace, *et al.* 2004).

B. Mekanisme Resistensi Terhadap Rifampisin

Rifampisin merupakan turunan semisintetik dari *Streptomyces mediterranei*, yang bekerja sebagai bakterisid intraseluler maupun ekstraseluler (Riyanto, *et al.* 2006. Wallace, *et al.* 2004). Obat ini menghambat sintesis RNA dengan mengikat atau menghambat secara khusus RNA polymerase yang tergantung DNA.

Rifampisin berperan aktif invitro pada kokus gram positif dan gram negatif, mikobakterium, chlamydia, dan poxvirus. Resistensi mutannya tinggi, biasanya pada semua populasi miikobakterium terjadi pada frekuensi 1: 10⁷ atau lebih 12. Resistensi terhadap rifampisin ini disebabkan oleh adanya permeabilitas barrier atau adanya mutasi dari RNA polymerase tergantung DNA. Rifampisin menghambat RNA polymerase tergantung DNA dari

mikobakterium, dan menghambat sintesis RNA bakteri yaitu pada formasi rantai (chain formation) tidak pada perpanjangan rantai (chain elongation), tetapi RNA polymerase manusia tidak terganggu. Resistensi rifampisin berkembang karena terjadinya mutasi kromosom dengan frekuensi tinggi dengan kecepatan mutasi tinggi yaitu 10^{-7} sampai 10^{-3} , dengan akibat terjadinya perubahan pada RNA polymerase. Resistensi terjadi pada gen untuk beta subunit dari RNA polymerase dengan akibat terjadinya perubahan pada tempat ikatan obat tersebut (Riyanto, *et al.* 2006).

C. Mekanisme Resistensi Terhadap Pyrazinamide

Pyrazinamid merupakan turunan asam nikotinic yang berperan penting sebagai bakterisid jangka pendek terhadap terapi tuberkulosis¹⁴. Obat ini bekerja efektif terhadap bakteri tuberkulosis secara invitro pada pH asam (pH 5,0-5,5). Pada keadaan pH netral, pyrazinamid tidak berefek atau hanya sedikit ber efek (Riyanto, *et al.* 2006). Obat ini merupakan bakterisid yang memetabolisme secara lambat organisme yang berada dalam suasana asam pada fagosit atau granuloma kaseosa. Obat tersebut akan diubah oleh basil tuberkel menjadi bentuk yang aktif asam pyrazinoat (Wallace, *et al.* 2004).

Mekanisme resistensi pyrazinamid berkaitan dengan hilangnya aktivitas pyrazinamidase sehingga pyrazinamid tidak banyak yang diubah menjadi asam pyrazinoat. Kebanyakan kasus resistensi pyrazinamide ini berkaitan dengan mutasi pada gen *pncA*, yang menyandikan pyrazinamidase (Wallace, *et al.* 2004).

D. Mekanisme Resistensi Terhadap Ethambutol

Ethambutol merupakan turunan ethylenediamine yang larut air dan aktif hanya pada mycobakteria. Ethambutol ini bekerja sebagai bakteriostatik pada dosis standar. Mekanisme utamanya dengan menghambat enzim arabinosyltransferase yang memperantarai polymerisasi arabinose menjadi arabinogalactan yang berada di dalam dinding sel.

Resistensi ethambutol pada M.tuberculosis paling sering berkaitan dengan mutasi missense pada gen *embB* yang menjadi sandi untuk arabinosyltransferase. Mutasi ini telah ditemukan pada 70% strain yang resisten dan keterlibatan pengganti asam amino pada posisi 306 atau 406 pada sekitar 90% kasus (Wallace, *et al.* 2004).

E. Mekanisme Resistensi Terhadap Streptomysin

Streptomysin merupakan golongan aminoglikosida yang diisolasi dari *Streptomyces griseus*. Obat ini bekerja dengan menghambat sintesis protein dengan mengganggu fungsi ribosomal¹⁴. Pada 2/3 strain M.tuberculosis yang resisten terhadap streptomysin telah diidentifikasi oleh karena adanya mutasi pada satu dari dua target yaitu pada gen 16S rRNA (*rrs*) atau gen yang menyandikan protein ribosomal S12 (*rpsL*). Kedua target diyakini terlibat pada ikatan streptomysin ribosomal¹⁴. Mutasi yang utama terjadi pada *rpsL*. Mutasi pada *rpsL* telah diidentifikasi sebanyak 50% isolat yang resisten terhadap streptomysin dan mutasi pada *rrs* sebanyak 20%¹⁵. Pada sepertiga yang lainnya tidak ditemukan adanya mutasi. Frekuensi resistensi mutan terjadi pada 1 dari 105 sampai 107 organisme. Strain M.tuberculosis yang resisten terhadap streptomysin tidak mengalami resistensi silang terhadap capreomysin maupun amikasin (Wallace, *et al.* 2004).

Diagnosis MDR TB

Tuberkulosis paru dengan resistensi dicurigai kuat jika kultur basil tahan asam (BTA) tetap positif setelah terapi 3 bulan atau kultur kembali positif setelah terjadi konversi negatif. Beberapa gambaran demografik dan riwayat penyakit dahulu dapat memberikan kecurigaan TB paru resisten obat, yaitu 1) TB aktif yang sebelumnya mendapat terapi, terutama jika

terapi yang diberikan tidak sesuai standar terapi; 2) Kontak dengan kasus TB resistensi ganda; 3) Gagal terapi atau kambuh; 4) Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV); 5) Riwayat rawat inap dengan wabah MDR TB (Riyanto, *et al.* 2006).

Diagnosis TB resistensi tergantung pada pengumpulan dan proses kultur spesimen yang adekuat dan harus dilakukan sebelum terapi diberikan. Jika pasien tidak dapat mengeluarkan sputum dilakukan induksi sputum dan jika tetap tidak bisa, dilakukan bronkoskopi. Tes sensitivitas terhadap obat lini pertama dan kedua harus dilakukan pada laboratorium rujukan yang memadai (Riyanto, *et al.* 2006).

Beberapa metode telah digunakan untuk deteksi resistensi obat pada TB. Deteksi resistensi obat di masa lalu yang disebut dengan metode konvensional berdasarkan deteksi pertumbuhan *M.tuberculosis*. Akibat sulitnya beberapa metode ini dan membutuhkan waktu yang lama untuk mendapatkan hasilnya, maka belakangan ini diusulkanlah teknologi baru. Yang termasuk metode terbaru ini adalah metode fenotipik dan genotipik. Pada banyak kasus, metode genotipik khususnya telah mendeteksi resistensi rifampisin, sejak saat itu metode ini dipertimbangkan sebagai petanda TB resisten khususnya pada suasana dengan prevalensi TB resisten tinggi. Sementara metode fenotipik, di lain sisi, merupakan metode yang lebih sederhana dan lebih mudah diimplementasikan pada laboratorium mikrobiologi klinik secara rutin (Martin, *et al.* 2007).

Penatalaksanaan MDR TB

Dasar pengobatan terutama untuk keperluan membuat regimen obat-obat anti TB, WHO guidelines membagi obat MDR-TB menjadi 5 group berdasarkan potensi dan efikasinya, sebagai berikut (World Health Organization, 2008) :

1. Grup pertama, pirazinamid dan ethambutol, karena paling efektif dan dapat ditoleransi dengan baik. Obat lini pertama yang terbukti sebaiknya digunakan dan digunakan dalam dosis maksimal.
2. Grup kedua, obat injeksi bersifat bakterisidal, kanamisin (amikasin), jika alergi digunakan kapreomisin, viomisin. Semua pasien diberikan injeksi sampai jumlah kuman dibuktikan rendah melalui hasil kultur negative
3. Grup ketiga, fluorokuinolon, obat bakterisidal tinggi, misal levofloksasin. Semua pasien yang sensitif terhadap grup ini harus mendapat kuinolon dalam regimennya
4. Grup empat, obat bakteriostatik lini kedua, PAS (paraaminosalicylic acid), ethionamid, dan sikloserin. Golongan obat ini mempunyai toleransi tidak sebaik obat-obat oral lini pertama dan kuinolon.
5. Grup kelima, obat yang belum jelas efikasinya, amoksisilin, asam klavulanat, dan makrolid baru (klaritromisin). Secara *in vitro* menunjukkan efikasinya, akan tetapi data melalui uji klinis pada pasien MDR TB masih minimal.

Ada tiga cara pendekatan pembuatan regimen didasarkan atas riwayat obat TB yang pernah dikonsumsi penderita, data *drug resistance surveillance* (DRS) di suatu area, dan hasil DST dari penderita itu sendiri. Berdasarkan data di atas mana yang dipakai, maka dikenal pengobatan dengan regimen standar, pengobatan dengan regimen standar yang diikuti dengan regimen yang sesuai dari hasil DST individu penderita tersebut, dan pengobatan secara empiris yang diikuti dengan regimen yang sesuai dari hasil DST individu penderita tersebut.

Pengobatan dengan regimen standar : pembuatan regimen didasarkan atas hasil DRS yang bersifat representative pada populasi dimana regimen tersebut akan diterapkan. Semua pasien MDR TB akan mendapat regimen sama.

Pengobatan dengan regimen standar yang diikuti dengan regimen yang sesuai dari hasil DST individu penderita : awalnya semua pasien akan mendapat regimen yang sama selanjutnya

regimen disesuaikan berdasarkan hasil uji sensitivitas yang telah tersedia dari pasien yang bersangkutan.

Pengobatan secara empirik yang diikuti dengan regimen yang sesuai dari hasil DST individu pasien : tiap regimen bersifat individualis, dibuat berdasarkan riwayat pengobatan TB sebelumnya, selanjutnya disesuaikan setelah hasil uji sensitivitas obat dari pasien yang bersangkutan tersedia.

Menurut WHO *guidelines* 2008 membuat pentahapan tersebut sebagai berikut (World Health Organization, 2008):

- Tahap 1 : gunakan obat dari lini pertama yang manapun yang masih menunjukkan efikasi
- Tahap 2 : tambahan obat di atas dengan salah satu golongan obat injeksi berdasarkan hasil uji sensitivitas dan riwayat pengobatan
- Tahap 3 : tambahan obat-obat di atas dengan salah satu obat golongan fluorokuinolon
- Tahap 4 : tambahkan obat-obat tersebut di atas dengan satu atau lebih dari obat golongan 4 sampai sekurang-kurangnya sudah tersedia 4 obat yang mungkin efektif
- Tahap 5 : pertimbangkan menambahkan sekurang-kurangnya 2 obat dari golongan 5 (melalui proses konsultasi dengan pakar TB MDR) apabila dirasakn belum ada 4 obat yang efektif dari golongan 1 sampai 4.

Selain itu, ada beberapa butir dalam pengobatan MDR TB yang dianjurkan oleh WHO (2008) sebagai prinsip dasar, antara lain (World Health Organization, 2008) : (1) Regimen harus didasarkan atas riwayat obat yang pernah diminum penderita. (2) Dalam pemilihan obat pertimbangkan prevalensi resistensi obat lini pertama dan obat lini kedua yang berada di area / negara tersebut. (3) Regimen minimal terdiri 4 obat yang jelas diketahui efektifitasnya. (4) Dosis obat diberikan berdasarkan berat badan. (5) Obat diberikan sekurang-kurangnya 6 hari dalam seminggu, apabila mungkin etambutol, pirazinamid, dan fluoro kuinolon diberikan setiap hari oleh karena konsentrasi dalam serum yang tinggi memberikan efikasi. (6) Lama pengobatan minimal 18 bulan setelah terjadi konversi. (7) Apabila terdapat DST, maka harus digunakan sebagai pedoman terapi. DST tidak memprediksi efektivitas atau inefektivitas obat secara penuh. (8) Pirazinamid dapat digunakan dalam keseluruhan pengobatan apabila dipertimbangkan efektif. Sebagian besar penderita MDR TB memiliki peradangan kronik di parunya, dimana secara teoritis menghasilkan suasana asam dan pirazinamid bekerja aktif. (9) Deteksi awal adalah faktor penting untuk mencapai keberhasilan

Pengobatan pasien MDR TB terdiri atas dua tahap, tahap awal dan tahap lanjutan. Pengobatan MDR TB memerlukan waktu lebih lama daripada pengobatan TB bukan MDR, yaitu sekitar 18-24 bulan. Pada tahap awal pasien akan mendapat Obat anti tuberkulosis lini kedua minimal 4 jenis OAT yang masih sensitif, dimana salah satunya adalah obat injeksi. Pada tahap lanjutan semua OAT lini kedua yang dipakai pada tahap awal.

Pemantauan selama pengobatan

Pasien harus dipantau secara ketat untuk menilai respons terhadap pengobatan dan mengidentifikasi efek samping pengobatan. Gejala klasik TB – batuk, berdahak, demam dan BB menurun – umumnya membaik dalam beberapa bulan pertama pengobatan. Penilaian respons pengobatan adalah konversi dahak dan biakan. Hasil uji kepekaan MDR TB dapat diperoleh setelah 2 bulan. Pemeriksaan dahak dan biakan dilakukan setiap bulan pada fase intensif dan setiap 2 bulan pada fase lanjutan. Evaluasi pada pasien MDR TB adalah; (1) penilaian klinis termasuk berat badan, (2) penilaian segera bila ada efek samping, (3) pemeriksaan dahak setiap bulan pada fase intensif dan setiap 2 bulan pada fase lanjutan, (4) pemeriksaan biakan setiap bulan pada fase intensif sampai konversi biakan, (5) uji kepekaan obat sebelum pengobatan dan pada kasus kecurigaan akan kegagalan pengobatan, (6)

Periksa kadar kalium dan kreatinin sepanjang pasien mendapat suntikan (Kanamisin dan Kapreomisin), (7) pemeriksaan TSH dilakukan setiap 6 bulan dan jika ada tanda-tanda hipotiroid

Pencegahan terjadinya resistensi obat

WHO merekomendasikan strategi DOTS dalam penatalaksanaan kasus TB, selain relative tidak mahal dan mudah, strategi ini dianggap dapat menurunkan risiko terjadinya kasus resistensi obat terhadap TB. Pencegahan yang terbaik adalah dengan standarisasi pemberian regimen yang efektif, penerapan strategi DOTS dan pemakaian obat FDC adalah yang sangat tepat untuk mencegah terjadinya resistensi OAT.

Pencegahan terjadinya MDR TB dapat dimulai sejak awal penanganan kasus baru TB antara lain : pengobatan secara pasti terhadap kasus BTA positif pada pertama kali, penyembuhan secara komplit kasih kambuh, penyediaan suatu pedoman terapi terhadap TB, penjaminan ketersediaan OAT adalah hal yang penting, pengawasan terhadap pengobatan, dan adanya OAT secara gratis. Jangan pernah memberikan terapi tunggal pada kasus TB. Peranan pemerintah dalam hal dukungan kelangsungan program dan ketersediaan dana untuk penanggulangan TB (DOTS). Dasar pengobatan TB oleh klinisi berdasarkan pedoman terapi sesuai "evidence based" dan tes kepekaan kuman.

Strategi DOTSPPlus

Penerapan strategi DOTS plus mempergunakan kerangka yang sama dengan strategi DOTS, dimana setiap komponen yang ada lebih ditekankan kepada penanganan MDR TB. Strategi DOTSPPlus juga sama terdiri dari 5 komponen kunci :

1. Komitmen politis yang berkesinambungan untuk masalah MDR (*multi drug resistance*)
2. Strategi penemuan kasus secara rasional yang akurat dan tepat waktu menggunakan pemeriksaan hapusan dahak secara mikroskopis ,biakan dan uji kepekaan yang terjamin mutunya.
3. Pengobatan standar dengan menggunakan OAT lini kedua ,dengan pengawasan yang ketat (*Direct Observed Treatment/DOT*).
4. Jaminan ketersediaan OAT lini kedua yang bermutu
5. Sistem pencatatan dan pelaporan yang baku. Setiap komponen dalam penanganan TB MDR lebih kompleks dan membutuhkan biaya lebih banyak dibandingkan dengan pasien TB bukan MDR Pelaksanaan program DOTS plus akan memperkuat Program Penanggulangan TB Nasional.

Daftar Pustaka

- Aditama TY, dkk. Tuberkulosis : Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia, PERPARI, Jakarta, 2006.
- Bell RT. Tuberculosis of the 1990s: the quiet public health threat. Pa Med 1992;95:24-5.
- Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: Commentary on a reemergent killer. Science 1992;257:1055-64.
- Freiden TE, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen JO, Dooley SW. The emergence of drugresistant tuberculosis in New York city. "New England Journal Medicine" 1993;328:521-6.
- Leitch GA. Management of tuberculosis in Seaton A, et al (eds) , Crofton and Douglas's Respiratory diseases Vol 1, 15th ed. Berlin.2000.

- Martin A, Portaels F. Drug Resistance and Drug Resistance detection in Palmino JC, et al (eds), Tuberculosis 2007 from basic science to patient care, 1st ed. www.textbookcom. 2007.
- Mc Donald RJ, Reichmann LB. Tuberculosis in Baum G.L., et al (eds), Baum's Textbook of Pulmonary Disease, 7th ed. Lippincot William and Wilkins Publisher, Boston, 2003.
- Rattan A, Kalia A, Ahmad N. Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis: Molecular Perspectives. "Emerging Infectious Diseases" Vol. 4, No. 2, April-June 1998.
- Riyanto BS, Wilhan. Management of MDR TB Current and Future dalam Buku Program dan Naskah Lengkap Konferensi Kerja Pertemuan Ilmiah Berkala. PERPARI. Bandung. 2006.
- Snyder DE Jr, Roper WL. The new tuberculosis. "New England Journal Medicine" 1992;326:703-5.
- Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. Science 1994;264:388-93.
- Vareldzis BP, Grosset J, de Kantor I, Crofton J, Laszlo A, Felten M, et al. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization recommendations. Tubercle and Lung Diseases 1994;75:1-7.
- Wallace RJ, Griffith DE. Antimicrobial Agents in Kasper DL, Braunwald E (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. Mc Graw Hill. New York. 2004.
- World Health Organization .Guidelines for the programmatic management drug -resistant tuberculosis emergency edition ,Geneve.2008.
- World Health Organization report on TB epidemic. Global TB programme. Geneva: The Organization; 1997.