

Pola Resistansi Kuman Tuberkulosis dan Regimen Pengobatan Pada Pasien Tuberkulosis Resisten Obat Di Rumah Sakit Pusat Rujukan Respirasi Nasional Persahabatan Jakarta

Adityo Wibowo^{1,2}, Erlina Burhan³, Andika Chandra Putra³

¹Departemen Pulmonologi and Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

² Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Departemen Pulmonologi and Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

Abstrak

Tuberkulosis resisten obat (TB-RO) adalah jenis *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) yang kebal terhadap minimal salah satu jenis obat anti tuberkulosis (OAT). Angka kejadiannya terus bertambah karena kondisi penyakit yang sering tidak tertangani dengan baik termasuk akibat kasus pengobatan dengan rejimen atau dosis yang tidak adekuat dan kasus putus obat serta gagal pengobatan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik pasien TB-RO termasuk didalamnya adalah pola resistensi kuman dan regimen pengobatan yang diberikan. Penelitian ini menggunakan metode potong lintang pada pasien TB-RO yang berobat di poliklinik TB *multi-drug resistant* (MDR) RSPRRN Persahabatan Jakarta. Pengambilan sampel dilakukan secara primer dan sekunder dalam kurun waktu Agustus sampai dengan Oktober 2020. Pada penelitian ini yang memenuhi kriteria inklusi sebesar 65 pasien TB-RO. Jenis kelamin subjek dominan laki-laki sebanyak 50,7%, usia terbanyak adalah kelompok 18-40 tahun sebanyak 80%, Indeks massa tubuh (IMT) subjek penelitian terbanyak dalam rentang normal yaitu sebanyak 32 subjek (49,2%). Subjek penelitian dengan riwayat pengobatan TB sensitif obat sebelumnya sejumlah 47 subjek (73,8%). Subjek yang memiliki penyakit penyerta sejumlah 8 subjek (12,3%). Pola resistensi kuman terbanyak adalah kelompok MDR sebanyak 93,8%. Regimen pengobatan yang diberikan jumlah terbanyak yaitu pengobatan regimen individual injeksi pada 22 subjek (33,8%). Biakan kuman pasien TB-RO paling banyak tergolong dalam kelompok MDR dan pengobatan yang diberikan paling banyak adalah regimen individual injeksi.

Kata kunci: TB-RO, pola resistensi, regimen obat

Patterns of Tuberculosis Germ Resistance and Treatment Regimens in Drug-Resistant Tuberculosis Patients at National Respiratory Referral Center Persahabatan Hospital, Jakarta

Abstract

Background: Drug-resistant tuberculosis (DR-TB) is type of *Mycobacterium tuberculosis* (MTb) that is resistant to at least one of anti-tuberculosis drug (ATD). The incidence continues to increase due to improperly treated patients, including cases of inadequate regimens or doses also drug withdrawal and treatment failure. This study aims to determine the characteristics of DR-TB patients including the pattern of bacterial resistance and the treatment regimen.

Methods: This study was a cross-sectional study of DR-TB patients who were treated at the MDR TB polyclinic at Persahabatan Hospital, Jakarta. Samples was recruited between August and October 2020 primarily and secondarily.

Results: In this study, 65 DR-TB patients met the inclusion criteria. Male subject was dominant at 50.7%, the age group was 18-40 years in total 80%, the body mass index (BMI) of the most subjects was within the normal range as many as 32 subjects (49.2%). The study subjects with a history of previous drug-sensitive TB treatment were 47 subjects (73.8%) and subjects who had comorbidities were 8 subjects (12.3%). The Resistance patterns of the most MTb were in the MDR group as much as 93.8%. The highest number of treatment regimens given was individual injection regimen in 22 subjects (33.8%).

Conclusion: Most TB-RO patients belong to the MDR group and the most treatment given is the individual injection regimen.

Keywords: TB-RO, resistance pattern, drug regimen

Korespondensi : Adityo Wibowo | adityowibowo@fk.unila.ac.id

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri

Mycobacterium tuberculosis (Mtb). Tuberkulosis dinyatakan sebagai epidemi global oleh *World Health Organization* (WHO)

pada tahun 1993 dan dapat mempengaruhi semua sistem organ. Tuberkulosis menjadi penyebab terbesar kematian di dunia khususnya di Afrika dan Asia. Data WHO pada 81 negara menunjukkan angka TB yang lebih tinggi dari yang diperkirakan, dengan angka tertinggi terdapat pada China, India dan negara-negara bekas Federasi Rusia. Pada tahun 2003, WHO menyatakan insidens TB meningkat menjadi 2% per tahun, dengan prevalens TB di negara berkembang berkisar antara 4,6%-22,2%. Pada tahun 2016, diperkirakan 1,3 juta orang meninggal karena TB dengan wilayah yang memiliki insidens TB terbanyak menurut data tahun 2016 adalah wilayah Asia Tenggara (45%), Afrika (25%) dan Pasifik Barat (17%). Menurut data terbaru, negara dengan kasus terbanyak adalah India, Indonesia, Cina, Filipina dan Pakistan.^{1,2}

Penyakit TB di Indonesia menjadi salah satu masalah utama kesehatan masyarakat. Prevalens kasus TB di Indonesia pada tahun 2006 mencapai 235 per 100.000 penduduk dengan angka kematian 38 per 100.000 penduduk. Munculnya ketidakpatuhan minum obat serta keengganan masyarakat untuk melakukan pemeriksaan menjadi faktor pemicu terjadinya pertambahan jumlah kasus TB serta munculnya kuman yang resistan terhadap obat. Kasus Tuberkulosis resistan obat (TB-RO) menjadi masalah yang menyebabkan peringkat penyakit TB Indonesia semakin memuncak. Kondisi ini jelas semakin berbahaya karena penularan yang dihasilkan dari kuman yang resistan obat ini akan menyebabkan penularan sekunder yang juga resistan terhadap obat. Akibatnya akan semakin banyak kasus penyakit TB-RO yang berkembang di masyarakat.³

Penyebab penyakit ini adalah *Mtb* yang secara genetik menunjukkan ketahanan tubuh terhadap rifampisin dan isoniazid dengan atau tanpa obat anti tuberkulosis (OAT) lainnya. Pada saat ini 79% kasus TB-RO adalah *super strain* yang resistan terhadap paling sedikit 3 atau 4 obat anti tuberkulosis. Terdapat dua kelompok kasus resistansi obat yaitu, kasus baru (primer) dan kasus telah diobati sebelumnya (sekunder). Pola pasien TB-RO di Indonesia khususnya Rumah Sakit Pusat Rujukan Respirasi Nasional (RSPRRN)

Persahabatan tahun 1995-1997 adalah kasus resistansi primer sebanyak 4,6-5,8% dan kasus resistansi sekunder 22,95-26,07%.^{1,3,4} Jenis resistansi *Mtb* terhadap obat terbagi menjadi Monoresistan, Poliresistan *Multi drug resistance* (MDR), *Pre Extensive drug resistance* (Pre XDR), *Extensive drug resistance* (XDR) dan *Total drug resistance* (TDR).⁵

Metode

Desain yang digunakan pada penelitian ini adalah studi potong lintang. Penelitian dilakukan bulan Agustus hingga Oktober 2020 di Poliklinik TB MDR, RSPRRN Persahabatan, Jakarta. Subjek penelitian adalah pasien TB-RO yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi antara lain Pasien TB resistan obat terkonfirmasi dari tes cepat molekular dan dilakukan pemeriksaan biakan kuman dengan *Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT)*, Pasien usia dewasa (>18 tahun), Pasien berobat ke poliklinik TB MDR RSUP Persahabatan, Kooperatif dan bersedia ikut dalam penelitian serta menandatangani *informed consent*. Data karakteristik pasien didapatkan dari rekam medis dan wawancara. Informasi yang dibutuhkan antara lain usia, jenis kelamin, penghitungan indeks massa tubuh (IMT) dengan indeks gizi nasional, riwayat pengobatan TB sensitif obat, penyakit penyerta, kategori resistan obat dan regimen obat yang diberikan.

Hasil

Penelitian dilakukan dengan pengambilan data primer dan sekunder di poliklinik TB MDR RSPRRN Persahabatan, Jakarta. Pada penelitian ini didapatkan jumlah sampel sebesar 67 subjek. Sebanyak dua subjek tereksklusi karena data kultur tidak tumbuh sehingga total pasien yang memenuhi kriteria inklusi adalah 65 orang.

Pada penelitian ini didapatkan sebaran jenis kelamin subjek dengan jumlah laki-laki sebanyak 33 orang (50,7%) dan perempuan 32 orang (49,3%) seperti terlihat pada tabel 1. Usia subjek paling banyak berada pada kisaran 18-40 tahun dengan total sebanyak 52 subjek

(80%) dan usia diatas 40 tahun sebanyak 13 subjek (20%). Indeks massa tubuh subjek penelitian berdasarkan pedoman gizi nasional 2014, sebagian besar masih dalam rentang yang normal yaitu sebanyak 32 subjek (49,2%), sangat kurus 18 subjek (27,7%), kurus ringan 10 subjek (15,4%), 3 subjek (4,7%) dengan angka gemuk ringan dan 2 subjek (3%) pada kelompok sangat gemuk.

Subjek penelitian yang memiliki riwayat pengobatan TB sensitif obat sebelumnya adalah 47 subjek (73,8%) dan 18 subjek (26,2%) merupakan pasien TB resistan obat primer tanpa riwayat TB sensitif obat sebelumnya. Sejumlah subjek memiliki penyakit penyerta lain selain TB-RO yaitu 8 subjek (12,3%) dan 57 subjek (87,7%) tidak memiliki penyakit penyerta.

Karakteristik golongan resistan obat yang dominan muncul pada penelitian ini adalah *multi drug resistance* (MDR) sebanyak 61 subjek (93,8%) dan *pre extensive drug resistance* (pre XDR) sebanyak 4 subjek (6,2%), tidak ditemukan pasien dengan kategori monoresistan, poliresistan, *extensive drug resistance* (XDR) dan *total drug resistance* (TDR). Sebanyak 11 subjek (16,9%) mendapatkan pengobatan TB resistan obat dengan bedaquiline jangka pendek, pengobatan injeksi jangka pendek diberikan kepada 12 subjek (18,5%), individual injeksi pada 22 subjek (33,8%) dan individual bukan injeksi diberikan kepada 20 subjek (30,8%). Karakteristik pasien tercantum pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek dan pola resistansi kuman

Karakteristik pasien	Jumlah (n)	Persen (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	33	50,7
Perempuan	32	49,3
Usia		
18-40 tahun	52	80
>40 tahun	13	20
Indeks massa tubuh		
Sangat kurus (<17)	18	27,7
Kurus ringan (17-18,4)	10	15,4
Normal (18,5-25)	32	49,2
Gemuk ringan (25,1-27)	3	4,7
Sangat gemuk (>30)	2	3
Riwayat TB sensitif obat		
Ya	47	73,8
Tidak (primer)	18	26,2
Penyakit penyerta		
Ya	8	12,3
Tidak	57	87,7
Kategori resistan obat		
Monoresistan	0	0
Poliresistan	0	0
MDR	61	93,8
Pre XDR	4	6,2
XDR	0	0
TDR	0	0
Regimen obat		
Bedaquiline jangka pendek	11	16,9
Injeksi jangka pendek	12	18,5
Individual injeksi	22	33,8
Individual bukan injeksi	20	30,8

Pembahasan

Jumlah laki-laki dan perempuan penderita TB-RO pada penelitian ini

jumlahnya hampir sama yaitu 33 subjek laki-laki dan 32 subjek perempuan. Munir dkk pada tahun 2010 juga menemukan jumlah

pasien yang tidak berbeda antara laki-laki dan perempuan di RSUP Persahabatan.⁶ Namun hasil ini memiliki perbedaan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dewi di Halmahera Selatan dan Lu dkk di Cina yang menyatakan bahwa jumlah penderita TB-RO lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan.^{7,8} Perbedaan karakteristik demografi ini merupakan variasi yang mungkin muncul akibat faktor ekonomi, sosial dan kultural terkait stigma penyakit paru.⁶ Paparan infeksi tuberkulosis pada lingkungan pekerjaan lebih dominan pada laki-laki dibandingkan perempuan.⁹ Namun pada akhirnya, pengobatan TB-RO yang tidak dikenakan biaya dan tidak perlu strata rujukan memudahkan semua kalangan pasien untuk berobat ke fasilitas kesehatan terdekat.⁹

Usia subjek paling banyak berada pada kisaran 18-40 tahun dengan total sebanyak 52 subjek (80%) dan usia diatas 40 tahun sebanyak 13 subjek (20%). Jumlah sebaran usia subjek pada penelitian ini hampir serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Lu dkk dan Munir dkk yang menyebutkan bahwa jumlah pasien yang menderita TB-RO sebagian besar berada pada rentang usia dibawah 40 tahun.^{6,8} usia produktif merupakan kelompok tertinggi yang sering mengalami infeksi TB-RO akibat dua hal utama yang pertama adalah tingginya angka penularan karena seringnya aktivitas di luar rumah dan interaksi pasien TB-RO dengan orang lain dan penyebab kedua adalah pasien TB sensitif obat sering lupa untuk mengonsumsi obat sehingga menjadi risiko penyebab resistansi meningkat.^{10,11}

Indeks massa tubuh subjek penelitian berdasarkan pedoman gizi nasional 2014, sebagian besar masih dalam rentang yang normal yaitu sebanyak 32 subjek (50,2%), sangat kurus 18 subjek (27,7%), kurus ringan 10 subjek (15,4%), 3 subjek (4,7%) dengan angka gemuk ringan dan 2 subjek (3%) pada kelompok sangat gemuk. Hasil ini serupa dengan penelitian Santy dkk di Medan yang menemukan kelompok IMT paling banyak berada pada rentang IMT normal.¹² Penelitian mengenai berat badan pasien TB-RO juga diteliti oleh Munir dkk yang menemukan bahwa ada > 50% pasien memiliki berat badan kurang.⁶ Penelitian lain yang dilakukan oleh

Zachariah dkk dan Bhargava dkk di India mendapatkan lebih dari 50% pasien TB memiliki IMT rendah dan lebih dari 10% memiliki IMT sangat rendah hal ini menjadi faktor risiko timbulnya kasus resisten obat.^{13,14} Status gizi pasien diketahui memiliki peran yang penting dalam pengobatan TB dan pasien dengan status gizi baik memiliki respon pengobatan yang lebih baik. Salah satu metode pengukuran status gizi yang dapat digunakan adalah indeks massa tubuh (IMT).^{12,15} Peningkatan berat badan selama masa pengobatan dapat mempercepat perbaikan status gizi pasien sehingga menunjang terjadinya konversi sputum yang lebih cepat, perbaikan gambaran radiologis, dan peningkatan fungsi tubuh.¹⁶

Riwayat pengobatan TB sensitif obat sebelumnya ada 47 subjek (73,8%) dan 18 subjek (26,2%) merupakan pasien primer tanpa riwayat TB sensitif obat sebelumnya. Jumlah pasien TB-RO sekunder sesuai dengan penelitian Munir dkk dan Dewi yang mendapatkan bahwa sebagian besar pasien TB-RO memiliki riwayat TB SO dengan persentase sebesar 77,2% dan 61,5% namun selebihnya merupakan kasus primer.^{6,7} Pasien dengan TB-RO primer paling banyak disebabkan oleh penularan langsung dari pasien TB-RO lain, seperti penelitian yang dilakukan oleh Adiwinata dkk di Balikpapan dan Munir dkk di Persahabatan yang mendapatkan angka TB-RO primer sekitar 10% dan 22%.^{7,17} Kejadian resisten obat sekunder disebabkan oleh dosis obat yang tidak adekuat dan kepatuhan minum obat yang kurang.⁷

Sejumlah subjek memiliki penyakit penyerta lain selain TB-RO yaitu 8 subjek (12,3%) dan 57 subjek (87,7%) tidak memiliki penyakit penyerta. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Munir dkk dengan hasil sekitar 14,9% pasien TB-RO memiliki penyakit penyerta.⁶ Adiwinata dkk mendapatkan sekitar 75% pasien TB-RO memiliki penyakit penyerta dengan obat yang dikonsumsi bersamaan.¹⁷ Meta analisis yang dilakukan oleh Samuels dkk menemukan bahwa diabetes mellitus, HIV dan gangguan ginjal menjadi penyakit penyerta yang paling sering muncul pada pasien TB-RO. Hasil penelitian

telah mendapatkan data bahwa penyakit penyerta dapat menimbulkan efek yang tidak baik terkait kemajuan pengobatan. Kemungkinan resistansi kuman bertambah dan kegagalan pengobatan. Pemantauan khusus harus dilakukan terkait pasien-pasien dengan penyakit penyerta.¹⁸

Karakteristik golongan resistan obat yang dominan muncul pada penelitian ini adalah *multi drug resistance* (MDR) sebanyak 61 subjek (93,8%) dan *pre extensive drug resistance* (pre XDR) sebanyak 4 subjek (6,2%), tidak ditemukan pasien dengan kategori monoresistan, poliresistan, *extensive drug resistance* (XDR) dan *total drug resistance* (TDR). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Munir dkk dan Soepandi yang mendapatkan nilai proporsi pasien TB-MDR yang lebih tinggi pada pasien di RS Persahabatan.^{6,19} Adiwinata dkk yang menunjukkan sebaran pasien TB-RO di Balikpapan didominasi oleh kelompok MDR berdasarkan kultur dan tes cepat molekular.¹⁷ Resistansi kuman terhadap obat fluorokuinolon atau injeksi lini 2 pada pasien pre XDR terkait dengan mutasi genetik yang timbul secara langsung pasca pemberian obat. Variabilitas farmakokinetik obat, penetrasi obat yang tidak optimal ke daerah lesi TB dan pompa *efflux* yang terdapat pada dinding sel *Mycobacterium* menjadi faktor yang diketahui menyebabkan timbulnya mekanisme resistensi obat.^{20,21}

Sebanyak 11 subjek (16,9%) mendapatkan pengobatan TB resistan obat dengan regimen bedaquiline jangka pendek,

pengobatan injeksi jangka pendek diberikan kepada 12 subjek (18,5%), individual injeksi pada 22 subjek (33,8%) dan individual bukan injeksi diberikan kepada 20 subjek (30,8%). Penelitian lain yang menyebutkan tentang jenis regimen pengobatan dilakukan oleh Dewi dengan hasil lebih banyak pasien yang mendapatkan terapi injeksi jangka pendek sebanyak 84,5%.⁷ Terapi yang dapat diberikan pada pasien TB-RO harus menyesuaikan dengan kondisi klinis, ada tidaknya kontraindikasi pasien terhadap obat, riwayat penggunaan terapi lini kedua sebelumnya dan pola resistansi kuman, sehingga diharapkan hasil pengobatan tidak berbeda dari segi luaran klinis karena sudah menyesuaikan dengan syarat pemilihan jenis pengobatan.^{7,22} Keterbatasan dalam penelitian ini adalah jumlah sampel sedikit dan metode penelitian potong lintang tidak dapat mengikuti pasien sampai akhir pengobatan dan tidak melihat jika terdapat perubahan regimen pengobatan.

Simpulan

Pasien TB-RO paling banyak berasal dari kelompok resistansi sekunder atau yang memiliki riwayat pengobatan TB sensitif obat sebelumnya. Hasil biakan kuman dari Pasien TB-RO paling banyak berada dalam kelompok MDR dan pengobatan individual injeksi menjadi regimen obat yang paling sering digunakan.

Daftar Pustaka

1. McGoon MD, Kane GC. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. Mayo Clin Proc. 2009;84(2):191-207
2. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2018
3. Collins D, Hafidz F, Mustikawati D. The economic burden of tuberculosis in Indonesia. Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21(9):1041-48
4. Soepandi PZ. Diagnosis dan penatalaksanaan Tb-MDR. CDK. 2010;180:497-501
5. Barry MP, Cattamanchi A, Chen L, Chitnis AS, Daley CL, Flood MJ, et al. Dalam: Chen L, Schechter GF, editors. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians third edition. California: Curry International Tuberculosis Center; 2016. hal. 1-11
6. Munir SM, Nawas A, Soetoyo DK. Pengamatan pasien tuberkulosis paru dengan multidrug resistant (TB-MDR) di poliklinik paru RSUP Persahabatan. J Respir Ind. 2010;30(2):92-104
7. Dewi AP. Prevalence and characteristic of drug-resistant tuberculosis patients

- in South Halmahera district, Eastern Indonesia. *Eur Respir J*. 2020;56(64):505
8. Lu Z, Jiang W, Zhang J, Lynn HS, Chen Y, Zhang S, et al. Drug resistance and epidemiology characteristics of multidrug-resistant tuberculosis patients in 17 provinces of China. *PLoS ONE*. 2019;14(11):1-14
9. Rhines AS. The role of sex differences in the prevalence and transmission of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2013;93(1):104-7
10. Masniari L, Supandi PZ, Aditama TY. Faktor-faktor yang mempengaruhi kesembuhan pasien TB paru. *J Respirologi Indonesia*. 2007;27:176-85
11. Horter S, Stringer B, Reynolds L, Shoaib M, Kasozi S, Casas EC, et al. "Home is where the patient is": a qualitative analysis of a patient-centred model of care for multi-drug resistant tuberculosis. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:81
12. Santy D, Siagian P, Sinaga BYM, Eyanor PC. Hubungan indeks massa tubuh dengan waktu konversi sputum pada pasien tb mdr yang menjalani pengobatan dengan panduan jangka pendek di RSUP H. Adam Malik Medan. *J Respir Indo*. 2020;40(4):225-31
13. Zachariah, R, Spielmann MP, Harries AD, Salaniponi FML. Moderate to severe malnutrition in patients with tuberculosis as a risk factor associated with early death. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96(3):291-4
14. Bhargava A, Chatterjee M, Jain Y, Chatterjee B, Kataria A, Bhargava M, et al. Nutritional status of adult patients with pulmonary tuberculosis in rural central India and its association with mortality. *PLoS ONE*. 2013;8(10):1-14
15. Tama TD, Adisasmita AC, Burhan E. Indeks massa tubuh dan waktu terjadinya konversi sputum pada pasien tuberkulosis paru BTA positif di RSUP Persahabatan tahun 2012. *JEKI*. 2016;1(1):1-8
16. Bernabe-Ortiz A, Carcamo CP, Sanchez JF, Rios J. Weight variation over time and its association with tuberculosis treatment outcome: a longitudinal analysis. *PLoS One*. 2011;6(4):1-5
17. Adiwinata R, Rasidi J, Marpaung M. Profil klinis dan evaluasi pengobatan pasien rifampicin-resistant dan multidrug-resistant tuberculosis di RSUD dr. Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan. *J Respir Indo*. 2018;38(3):135-42
18. Samuels JP, Sood A, Campbell JR, Faiz Ahmad Khan FA, Johnston JC. Comorbidities and treatment outcomes in multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8:1-13
19. Soepandi P. Hasil pengobatan dan variasi biaya tb-mdr/xdr dengan strategi PMDT di RSUP Persahabatan. *ARSI*. 2014;1(1):19-25
20. Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(3):291-360
21. Qi Y-C, Ma M-J, Li D-J, Chen M-J, Lu Q-B, Li X-J, et al. Multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis in multi-ethnic region, Xinjiang Uygur autonomous region, China. *PLoS ONE*. 2012;7(2):1-6
22. Günther G. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review of current concepts and future challenges. *Clinical Medicine*. 2014; 14(3): 279-85