

Made
F.K. Wasoni

ISSN 0216-5899
770216 589903



MAJALAH KEDOKTERAN RESPIRASI

Volume 1 SUPL, Mei 2010
SUPLEMEN TB-UPDATE MEI 2010

DAFTAR ISI :

- * Multidrug-resistant Tuberculosis (MDR-TB) overview 1
dr. Slamet Hariadi, Sp.P(K)
- * Resistance Mechanism of Mycobacterium Tuberculosis to Anti-tuberculosis Drugs and Multidrug Resistant Tuberculosis 8
Prof. Dr. dr. Ni Made Mertaniasih, MS, Sp.MK
- * Genesis of Multidrug Resistant TB : Clinically and Program Aspect 12
dr. Soedarsono, Sp.P(K)
- * Deteksi Kasus TB-MDR 18
dr. Helmia Hasan, Sp.P(K)
- * Immunity, Nutrition and MDR-TB 22
Dr. dr. J.F. Palilungan, Sp.P(K)
- * Tuberculosis, Airborne Transmitted Disease 32
dr. Winariani, Sp.P(K), MARS

Majalah Kedokteran Respirasi	Vol. 1	SUPL	Hlm : 1 - 37	Mei 2010	I S S N 0216-5899
---------------------------------	--------	------	--------------	----------	----------------------

RESISTANCE MECHANISM of *Mycobacterium Tuberculosis* to ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS; AND MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

Ni Made Mertaniasih

Microbiology Department, School of Medicine Airlangga University

Abstract

The problem of multidrug resistance is worsening in 2008; WHO's global report on anti-tuberculosis drug resistance ever recorded the highest level of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) in a general population, with an estimated half a million cases occurring globally.

Understanding the emergence and transmission of drug resistant tuberculosis urge to develop and implement the strategic plans on prevention and control drug resistant tuberculosis in line with Stop TB Partnership's Global Plan to Stop TB 2006-2015.

Progress in understanding of the drug action and resistance is the important key to develop tuberculosis management program, i.e.: diagnostic strategies and treatment management. The acquisition of resistance on *Mycobacterium tuberculosis* to anti-tuberculosis drugs derives from randomized and spontaneous chromosomal mutation naturally events, reflects the stepwise accumulation of individual mutations in several independent genes; and crucial problems on inadequate treatment create the favorable conditions for the selection of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*, which develop acquired anti-TB drug resistance and multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB); and the transmission to contact persons will multiply primary resistance in a population.

Key words : resistance mechanism of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*, MDR-TB.

Pendahuluan

Problematik TB yang kompleks diperbesar dengan peningkatan kasus multidrug resistant-TB (MDR-TB) dan TB ko-infeksi HIV, berdampak peningkatan kegagalan pengobatan, morbiditas, dan mortalitas(5). Masalah MDR-TB memburuk pada tahun 2008; pada laporan WHO secara global tercatat suatu tingkat tertinggi dari MDR-TB dalam populasi umum, dengan estimasi setengah juta kasus MDR-TB secara global, diantaranya 50.000 kasus dengan extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) (17).

Tantangan bertambah berat dengan *emerging* XDR-TB yang berkaitan dengan penyakit fatal dan mortalitas tinggi terutama terjadi pada TB ko-infeksi HIV (5). Pemahaman *emerging* dan transmisi resistensi obat anti-TB mendorong pengembangan dan implementasi program strategik pada prevensi dan pengendalian resistensi obat anti-TB dalam koordinasi dengan program pengendalian TB nasional/Global Plan to Stop TB (17).

Perkembangan pada pemahaman target kerja obat dan mekanisme resistensi obat anti-TB merupakan kunci penting sebagai dasar

pengembangan program manajemen TB, meliputi strategi diagnostik, manajemen pengobatan, dan program strategik pencegahan dan pengendalian resistensi obat anti-TB.

Definisi MDR-TB

MDR-TB adalah strain *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap minimal 2 obat anti-TB lini pertama yang paling poten, isoniazid dan rifampicin, atau resisten isoniazid dan rifampicin plus resisten obat lini pertama lainnya(15).

XDR-TB adalah strain MDR-TB yang juga resisten suatu fluoroquinolone (ciprofloxacin atau/ dan ofloxacin), dan resisten terhadap 1 atau lebih obat injeksi (amikacin, kanamycin, capreomycin) (15).

Definisi ini berdasar epidemiologis yang berkaitan dengan obat yang tersedia untuk terapi TB dengan obat anti-TB lini pertama, atau untuk MDR-TB dengan obat anti-TB lini kedua yang relatif kurang toksik dibanding obat lini kedua lain(15).

Mekanisme kerja obat dan resistensi pada *Mycobacterium tuberculosis*.

Mycobacterium tuberculosis secara alami resisten intrinsik terhadap banyak antibiotika dan kemoterapeutika seperti β -lactams, karena memiliki enzim hidrolitik dan enzim yang dapat memodifikasi obat seperti *periplasmic* β lactamase dan *amino-glycoside acetyl transferase*, serta kemampuan sistem *efflux* obat, selain itu memiliki suatu dinding sel yang sangat hidrofobik dan bekerja sebagai barier yang mempersulit pengobatan(9).

Kebanyakan *Mycobacterium tuberculosis* sensitiv terhadap isoniazid, ethambutol, aminoglycosides, rifampicins, dan fluoroquinolones, namun sudah terjadi peningkatan resistensi terhadap obat anti-TB ini.

Mekanisme resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap obat anti-TB diketahui berdasar mekanisme mutasi *chromosomal* secara random pada beberapa gen berbeda, terjadi secara spontan dan secara alami. Mutasi dapat berupa insersi, delesi, atau substitusi nukleotida(10). Resistensi obat pada pengobatan TB sudah terjadi sejak pertama dikenal obat anti-TB. Setelah 4 sampai 6 minggu pengobatan, keluhan sakit menghilang, menginduksi kebanyakan pasien memutus pengobatan, namun kebanyakan dari mereka berkembang rekurensi penyakit sehingga diperlukan mengawali suatu pengobatan baru yang mengakibatkan kondisi favorit untuk seleksi mikobakteria resisten obat (2); berkembang pada pasien ini resistensi sekunder yang didapat (*acquired drug-resistance*); yang kemudian dapat terjadi transmisi ke individu lain sehingga terjadi resistensi obat primer (*primary drug resistance*).

Setiap gen target kerja obat berbeda kecepatan mutasi (*mutation rate*), 1 dalam 10^5 populasi *Mycobacterium tuberculosis* resisten isoniazid, 1 dalam 10^8 untuk rifampicin, 1 dalam 10^8 - 10^9 untuk streptomycin, 1 dalam 10^7 untuk ethambutol, dan 1 dalam 10^9 untuk cycloserine (6). Pada lesi kavitas paru berlingkup sampai lebih dari 10^9 populasi *Mycobacterium tuberculosis*, sehingga memungkinkan keberadaan basil resisten obat anti-TB, namun kecepatan mutasi spontan kedua obat isoniazid dan rifampicin sekaligus 1 dalam 10^{14} , sehingga tidak mungkin terjadi MDR-TB pada pasien dengan pengobatan yang tepat. Monoterapi menginduksi seleksi populasi basil resisten obat (*acquired resistance*) dengan demikian perlu suatu terapi kombinasi yang tepat, karena memungkinkan strain yang berkembang resisten terhadap 2 atau lebih obat pada saat yang sama sangat kecil (10).

Isoniazid (INH), target kerja dan resistensi pada *Mycobacterium tuberculosis*

Target kerja isoniazid pada tahap pertama sintesis dinding sel, mycolic acid. Isoniazid adalah suatu sintetik pro-drug yang memerlukan produk gen struktural *katG* – penyandi enzim *catalase peroxidase* dari *M.tuberculosis* untuk aktivasi isoniazid.

Komponen aktif dapat menghambat enzim enoyl-ACP (CoA) reductase (yang disandi oleh gen *inhA*) pada NADH atau NAD⁺ yang berperan pada *elongasi fatty acids* (12). Resistensi terhadap isoniazid kompleks, meliputi 4 gen *katG*, *inhA*, *ahpC* (penyandi *alkyl hydroperoxide reductase*), *kasA*, *ndh* dan *oxyR* (berperan penting regulator stress oksidatif) (12).

Rifampicin, target kerja dan resistensi pada *Mycobacterium tuberculosis*

Target kerja rifampicin, secara spesifik mengikat sub unit β enzim *RNA polymerase*, mengakibatkan hambatan transkripsi menyebabkan kematian basil (4).

Mekanisme resistensi rifampicin didasari mutasi spesifik pada regio gen *rpo β* (penyandi sub unit β *RNA polymerase*), perubahan konformasi protein sub unit β menurunkan afinitas ikatan rifampicin pada enzim polymerase (14).

Mutasi pada gen *rpoB* lebih dari 97% ditemukan pada isolat klinik *M.tuberculosis* resisten rifampicin (14).

Di Inggris ditemukan lebih dari 90% isolat resisten rifampicin juga resisten isoniazid, hal ini merupakan suatu indikator kuat dari MDR-TB (14). Kebanyakan isolat *M. avium* dan *M. intracellulare* resisten alamiah pada level signifikan terhadap rifampicin, karena barier eksklusif dan permeabilitas efisien. Pada *rapidly growing mycobacteria* terjadi resisten rifampicin, karena mekanisme degradasi (*ribosylation*) (12).

Streptomycin

Mekanisme resistensi *M.tuberculosis* terhadap streptomycin karena mutasi gen penyandi target streptomycin pada ribosom, terutama gen *rpsL* (penyandi protein S12). Loops 16S r-RNA yang berinteraksi pada protein S12 juga merupakan tempat mutasi. Mutasi tempat tersebut 50% dan 20% berkaitan dengan resistensi isolat klinik, mekanisme ketiga belum diketahui (12).

Ethambutol

Ethambutol secara spesifik menghambat biosintesis dinding sel mikobakteria komponen arabinogalactan dan lipoarabinomannan.

Resistensi terhadap ethambutol dikaitkan dengan mutasi regio gen *embCAB* (penyandi enzim *arabinosyl transferase*), diidentifikasi pada 65% isolat klinik *M. tuberculosis* resisten ethambutol (12).

Pyrazinamide

Pyrazinamide hanya berperan pada *M. tuberculosis*, tidak terhadap species mikobakteria lain. Resistensi *pyrazinamidase* karena mutasi pada gen *pncA* (penyandi *pyrazinamidase*, enzim yang menghidrolisa pyrazinamide menjadi aktif) (12).

Pyrazinamide memasuki *M. tuberculosis* secara difusi pasif, diubah menjadi *pyrazinoid acid* oleh enzim *pyrazinamidase* dan diekskresi dengan efflux pump lemah (16).

Protonated pyrazinoid acid kemudian direabsorpsi ke dalam basil di bawah kondisi asam dan akumulasi karena pump efflux tidak efisien, mengakibatkan kerusakan sel basil. *Pyrazinoid acid* dan *pyrazinamide* dapat berakibat *de-energize* membrane sel dengan cara menyebabkan kolaps potensial membran dan berpengaruh pada fungsi transport membrane pada pH asam. Sampai saat ini mekanisme kerja obat tersebut belum diketahui secara pasti (16).

Fluoroquinolones

Target kerja *fluoroquinolones* pada enzim yang berperan untuk konformasi topologic DNA, *DNA topoisomerases*, terutama *DNA gyrase*s. Resistensi terhadap Ciprofloxacin (*fluoroquinolon* yang paling aktif terhadap *M. tuberculosis*), diperankan oleh mutasi gen *gyrA*, *gyrB* (penyandi DNA gyrase sub unit A dan B), dan gen *lfrA* (penyandi suatu protein efflux) (12).

Kebanyakan strain MDR-TB sensitif terhadap *fluoroquinolones*, karena komponen bakterisidal ini meningkatkan aktifitas isoniazid dan rifampicin (12).

Obat anti-TB lini kedua seperti cycloserine sebaiknya tidak digunakan karena toksisitas lebih besar.

Mekanisme MDR-TB dan XDR-TB

MDR-TB dan XDR-TB merupakan refleksi akumulasi mutasi bertahap beberapa gen yang berbeda (*the stepwise accumulation of individual mutations in several independent genes*). Proses akumulasi mutasi terjadi secara spontan pada saat pembelahan secara aktif dari sel mikobakteria, kondisi ini terjadi pada penyakit aktif atau reaktivasi seperti pada kasus putus berobat atau pada kasus TB ko-infeksi HIV. Pada kondisi pengobatan sub optimal atau tidak adekuat, menginduksi kondisi

favorit untuk seleksi strain MDR-TB pada pengobatan obat anti-TB lini pertama; demikian juga pada kasus gagal pengobatan dengan suspek MDR-TB dan mendapat pengobatan obat anti-TB lini kedua yang tidak adekuat, berlanjut dapat terinduksi XDR-TB. Beberapa kemungkinan terjadi pengobatan suboptimal antara lain pasien tidak taat minum obat, tidak tersedia obat secara optimal, dan penulisan obat dari klinisi yang belum standar atau tidak sesuai standar atau pedoman pengobatan tuberkulosis (4,15).

Mekanisme resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap obat anti-TB terjadi diawali suatu proses alami pada penyakit kronis dengan ulangan aktivasi/ reaktivasi penyakit sehingga terjadi multiplikasi aktif *Mycobacterium tuberculosis* dan menginduksi mutasi kromosomal secara random dan spontan dengan akibat didapat strain mutan *Mycobacterium tuberculosis* resisten obat anti-TB (*acquired anti-TB drug resistance*).

Pada kelemahan pelaksanaan program pengendalian TB atau sistem kesehatan secara keseluruhan seperti kelambatan deteksi dan penegakan diagnosis kasus TB, kelambatan pengobatan adekuat berdampak multiplikasi sel *Mycobacterium tuberculosis* berkelanjutan dengan kelanjutan mutasi bertahap (*stepwise mutation*) dan secara random, memungkinkan keberadaan mutan *Mycobacterium tuberculosis* resisten obat anti-TB ganda (MDR-TB).

Pada pengobatan yang tidak adekuat, pada praktek monoterapi obat anti-TB lini pertama atau penggunaan dosis yang tidak tepat atau pengobatan tidak lengkap menurut jadwal pengobatan, berakibat tekanan selektif (*selective pressure*) pada populasi *Mycobacterium tuberculosis* yang sensitif obat anti-TB tertentu dengan akibat seleksi strain *Mycobacterium tuberculosis* resisten obat anti-TB tertentu atau MDR-TB; penyakit berlangsung aktif dan multiplikasi *Mycobacterium tuberculosis* berlangsung dalam kondisi favorit untuk seleksi strain *Mycobacterium tuberculosis* resisten obat anti-TB atau MDR-TB yang bermultiplikasi dalam populasi (*acquired resistance* MDR-TB).

Pada kelemahan penanganan nara kontak terjadi transmisi strain MDR-TB ke nara kontak dan terjadi *primary anti-TB resistance* /primary MDR-TB. Dengan demikian kelemahan pelaksanaan program pengendalian TB atau sistem kesehatan secara keseluruhan mendorong laju *incidence rate* MDR-TB atau XDR-TB.

Pemahaman mekanisme resistensi *M. tuberculosis* terhadap obat anti-TB merupakan salah satu faktor penting dalam usaha maksimal pada pencegahan berkembangnya MDR-TB atau XDR-TB (4, 15).

ALOSTIL®

Amikacin Sulphate 500 mg

ALOSTIL® is an important antibacterial drug used to treat multidrug-resistant TB ¹

ALOSTIL® is active against mycobacteria which are resistant to streptomycin and capreomycin ²

Recommended Regimen for multidrug-resistant TB patients : ²

Resistant Drugs	Recommended Regimen	Treatment duration (months)
INH	RIF, PZA, EMB, FQN	6
RIF	INH, PZA, EMB, FQN	9
INH, RIF	PZA, EMB, FQN, AMIKACIN, PAS	18
INH, RIF, EMB	PZA, FQN, AMIKACIN, PAS, beta-lactam	18
INH, RIF, EMB, PZA	FQN, AMIKACIN, PAS, ETA, beta-lactam	18



REFERENCES :

1. Zaunbrecher et al. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase eis confers kanamycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. PNAS 2009; 106(47): 20004-9
2. Muchtar A. Farmakologi Obat Antituberkulosis (OAT) Sekunder. Jurnal Tuberkulosis Indonesia 2006; 3(2): 23-29



ALOSTIL®

Amikacin Sulphate 500 mg

ALOSTIL® is an important antibacterial drug used to treat multidrug-resistant TB¹

ALOSTIL® is active against mycobacteria which are resistant to streptomycin and capreomycin²

KOMPOSISI :

Tiap vial mengandung :
Amikasin Sulfat setara dengan Amikasin Base 500 mg

FARMAKOLOGI :

ALOSTIL® (Amikasin Sulfat) adalah antibiotik aminoglikosida semisintetik berspektrum luas yang aktif terhadap kuman-kuman Gram negatif dan kuman-kuman Gram positif.

Amikasin terutama sensitif terhadap kuman-kuman Gram negatif yang resisten terhadap Gentamisin seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus rettgeri*, *Serratia marcescens* dan *Providencia stuarti*. Amikasin efektif terhadap kuman-kuman yang resisten terhadap aminoglikosida termasuk kanamisin.

ALOSTIL® cepat diabsorpsi setelah pemberian intramuskular. Kadar puncak dalam serum mendekati 11 mcg/ml dan 20 mcg/ml dicapai 1 jam setelah pemberian intramuskular dengan dosis 250 mg dan 500 mg. Pemberian dosis tunggal 500 mg pada orang dewasa normal melalui infus intravena lebih dari 30 menit dihasilkan rata-rata kadar serum puncak yakni 38 mcg/ml pada akhir pemberian infus. Amikasin menyebar dengan cepat ke seluruh cairan ekstraseluler dan diekskresikan dalam urin dengan kadar yang tinggi dalam bentuk aktif dan efektif dalam pengobatan infeksi saluran kemih serius.

INDIKASI :

ALOSTIL® diindikasikan untuk infeksi bakteri yang disebabkan oleh :
- Resistensi terhadap Gentamisin : *Pseudomonas spp*, *Proteus spp*, *Serratia spp*, *Escheria coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Providencia spp*, *Actinobacter spp*,
- *Staphylococcus*.

ALOSTIL® diindikasikan untuk infeksi-infeksi :

- Septikemia, Bakteriemia, infeksi-infeksi yang serius pada kulit dan jaringan lunak, infeksi intra abdominal, luka bakar, infeksi-infeksi pasca operasi.
- Infeksi-infeksi yang serius dan infeksi saluran kemih yang berulang.

ATURAN PAKAI :

- Pemberian intramuskular :
Dosis pada penderita dengan fungsi ginjal normal :
Setara dengan 15 mg Amikasin per kg BB setiap hari diberikan dalam dosis terbagi, setiap 8 sampai dengan 12 jam. Untuk neonatus dan bayi prematur, dosis lazim 10 mg/kg BB diteruskan dengan 15 mg/kg BB per hari dalam dosis lazim 10 mg/kg BB diteruskan dengan 15 mg/kg BB per hari dalam dosis terbagi setiap 12 jam. Dosis sebaiknya tidak diberikan melebihi 1,5 g setiap hari atau diberikan lebih dari 10 hari.
Pada dosis yang direkomendasikan, infeksi-infeksi ringan oleh kuman-kuman sensitif akan memberikan respon pengobatan dalam 24 sampai 48 jam. Jika belum ada respon klinis dalam waktu 3 sampai 5 hari, sebaiknya dipertimbangkan untuk memberikan alternatif pengobatan pada infeksi saluran kemih ringan, setara dengan 2 dosis terbagi yang sama.

Pemberian intravena :

500 mg Amikasin Base diencerkan dengan 200 ml larutan Saline normal atau larutan Dextrosa 5 % yang diberikan selama lebih dari 30 menit sampai 1 jam pada dewasa dan anak, selama 1 sampai 2 jam pada bayi. Pemberian dapat diatur menurut usia dan keadaan penderita.

PERINGATAN DAN PERHATIAN :

Pemberian secara hati-hati diperlukan untuk :

- Penderita dengan kerusakan ginjal
- Penderita usia lanjut
- Selama kehamilan, karena Amikasin meningkatkan resiko kerusakan syaraf penglihatan pada bayi.

EFEK SAMPING :

- Sistem syaraf :
Pemberian obat sebaiknya dengan pengawasan karena kemungkinan dapat merusak syaraf penglihatan.
- Ginjal :
Nefrotoksisitas jarang dijumpai. Bila dijumpai tanda-tanda kerusakan ginjal, pemberian obat sebaiknya dihentikan.
- Obat sebaiknya dihentikan bila terjadi reaksi hipersensitivitas.
- Obat ini dapat menyebabkan sakit kepala dan kekakuan pada bibir.

KONTRAINDIKASI :

- Penderita dengan riwayat keluarga atau pribadi yang mengalami gangguan pendengaran yang disebabkan karena Streptomisin
- Penderita dengan riwayat alergi terhadap beberapa aminoglikosida seperti Streptomisin, Gentamisin, Kanamisin, fradimisin dan Basitrasin.

INTERAKSI OBAT :

- Pemberian cairan pengganti darah seperti Dakstran dan Natrium Alginat dengan Amikasin sebaiknya dihindari karena kemungkinan memperkuat efek nefrotoksik Amikasin.
- Harus diberikan hati-hati bila dikombinasikan dengan obat anestesi atau pelemas otot. Karena kombinasi dengan beberapa obat dapat menyebabkan depresi pernafasan karena efek menyerupai kurare (efek penghambat neuromuskular).

KEMASAN :

Box isi 10 vial @ 2 ml
No. Reg. DKL9020709643B1

REFERENCES :

1. Zaunbrecher et al. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase *eis* confers kanamycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. PNAS 2009; 106(47): 20004-9
2. Muchtar A. Farmakologi Obat Antituberkulosis (OAT) Sekunder. Jurnal Tuberkulosis Indonesia 2006; 3(2): 23-29



Informasi lebih lanjut hubungi :
PT. PHAROS INDONESIA
PO. BOX 1502 / JKT 10015
e-mail : marketing@pharos.co.id



Diproduksi oleh
Prafa



Kesimpulan

1. Mekanisme resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap obat anti-TB melalui proses mutasi gen kromosom secara random dan spontan terjadi secara alami pada penyakit kronis dengan reaktivasi berulang yang berakibat akumulasi gen mutan secara bertahap.
2. Acquired Resistance disebabkan oleh terapi tidak adekuat yang mendorong kondisi tekanan selektif pada populasi *Mycobacterium tuberculosis* yang sensitif obat anti-TB sehingga berakibat seleksi populasi *Mycobacterium tuberculosis* mutan resisten obat anti-TB atau MDR-TB
3. Primary Resistance terjadi oleh karena proses transmisi *Mycobacterium tuberculosis* resisten obat anti-TB (mutan)/ MDR-TB ke nara kontak, berakibat nara kontak terinfeksi MDR-TB.
4. Pemahaman emerging dan transmisi *Mycobacterium tuberculosis* resisten obat anti-TB menjadi dasar pengembangan dan implementasi program strategis pada prevensi dan pengendalian resisten obat anti-TB yang terkoordinasi dalam program pengendalian TB nasional/ Global Plan to Stop TB.

DAFTAR PUSTAKA

1. Belanger AK, Besra GS, Ford ME, et al. The emb AB genes of *mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall Arabian biosynthesis that is the target for the antimicrobial drug ethambutol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:11919-11924
2. Bloom BR, Murray CJL Tuberculosis: Commentary on reemergent killer. *Science* 1992; 257:1055-64
3. Cole ST. Rifamycin resistance in mycobacteria. *Res Microbiol* 1996; 147:48-52
4. Dabbs ER, Yazawa K, Mikami Y, et al. Ribosylation by mycobacterial strains as a new mechanism of rifampin inactivation. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1007-1009
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), September 2006. Extensively drug resistant TB (XDR-TB). Summary Risk Assessment.
6. Gangadharam PRJ. Drug Resistance in tubercle bacilli. In: Gangadharam PRJ and Jenkins PA. *Mycobacteria Chemotherapy*. International Thomson Publishing. 1998: 72 – 101.
7. Heym B, Honore N, Truffot-pernot C, et al. Implications of multidrug resistance for the future of short course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. *Lancet* 1994;344:293-298
8. Honore N, Cole ST. Streptomycin resistance in mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:238-242
9. Nikaido H. Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. *Science* 1994;264:382-388
10. Petrini B, Hoffner S, Drugs Resistant and multidrug resistant tubercle bacilli, *Int J Antimicrob Agents* 1999; 13:93-7
11. Telenti A, Honore N, Bernasconi C, et al. Genotypic assessment of isoniazid and rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a blind study at reference laboratory level. *J Clin microbial* 1997;35:719-723
12. Telenti A, Isemam M. Drug resistant tuberculosis; what do we do now? *Drugs* 2000. 59:171-179
13. Telenti A, Phillipp W, sreevatsan S, et al. The emb operon, a unique gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nature medicine* 1997;3:567-570
14. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, et al. Detection of rifampicin resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993;341:647-650
15. WHO Global Task Force on XDR-TB in October 2006
16. Zhang Y, Heym B, Allen B, et al. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992;358:501-503
17. WHO Report. A 62/ 20. April 2009.