

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ
УХААН, СПОРТЫН ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

Гар бичмэлийн эрхтэй ©

БОРОЛЗОЙН ЦЭЦЭГТУЯА

**ХӨДӨӨГИЙН ХҮН АМААС ЯЛГАСАН *M.TUBERCULOSIS*
КОМПЛЕКСЫН ОМОГТ ЭМЭНД ТЭСВЭРЖИЛТ
ТОДОРХОЙЛСОН ДҮН**

Е 09120108 Бичил амь судлал

Анагаах Ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар хот
2017 он

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ
УХААН, СПОРТЫН ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

БОРОЛЗОЙН ЦЭЦЭГТУЯА

**ХӨДӨӨГИЙН ХҮН АМААС ЯЛГАСАН *M.TUBERCULOSIS*
КОМПЛЕКСЫН ОМОГТ ЭМЭНД ТЭСВЭРЖИЛТ
ТОДОРХОЙЛСОН ДҮН**

Эрдэм шинжилгээний ажлын удирдагч:

АУ-ны доктор, профессор Ж.Сарантуяа

Эрдэм шинжилгээний ажлын зөвлөх:

АУ-ны доктор Б.Буянхишиг

Эрдэм шинжилгээний ажлын шүүмжлэгч:

АУ-ны доктор Г.Дариймаа

Улаанбаатар хот
2017 он

ГАРЧИГ

ТОВЧ ХУРААНГУЙ	5
ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ	9
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ	10
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	11
УДИРТГАЛ	12
Судалгааны ажлын үндэслэл	12
Судалгааны ажлын зорилго	14
Судалгааны ажлын зорилтууд	14
Судалгааны шинэлэг тал	14
Судалгааны ажлын практик ач холбогдол	14
Судалгааны үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал	15
Судалгааны ажлын үр дүнгээр хэвлэн нийтлүүлсэн бүтээл	15
НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ	17
1.1. Сүрьеэтэй тэмцэж ирсэн товч түүхээс	17
1.2. Сүрьеэгийн үүсгэгч, түүний онцлог	17
1.3. Сүрьеэгийн тохиолдол ба түүний ангилал	18
1.4. Сүрьеэгийн тархвар судлал	19
1.5. Сүрьеэгийн өвчлөлийн байдал	21
1.6. Сүрьеэгийн эсрэг нэгдүгээр эгнээний эмүүд, тэдгээрийн хэрэглээ	24
1.7. Сүрьеэгийн эсрэг нэгдүгээр эгнээний эмүүдийн үйлдлийн механизм	25
1.8. Сүрьеэгийн микобактерийн эмэнд тэсвэржих механизм	27
1.9. Сүрьеэгийн лабораторийн шинжилгээний аргууд	32
ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ	34

2.1. Судалгааны загвар	34
2.2. Судалгааны хүрээ ба түүвэр	34
2.3. Судалгааны ажлын хэрэглэгдэхүүн	35
2.4. Судалгааны материал цуглуулалт, судалгаа хийсэн аргачлал	35
2.5. Үр дүнгийн статистик боловсруулалт	40
ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН	41
3.1. Лабораторийн шинжилгээний үндсэн үзүүлэлтүүд	42
3.2. Нян судлалын шинжилгээгээр батлагдсан сүрьеэгийн тархалт	45
3.3. Сүрьеэгийн эсрэг 1-р эгнээний эмэнд тэсвэржилт тодорхойлсон дүн	48
3.4. Эмэнд тэсвэржилт тодорхойлсон аргуудын үр дүнгийн харьцуулалт	51
3.5. Эмэнд тэсвэржилтийн тархалт	51
3.6. Сүрьеэгийн эсрэг 2-р эгнээний эмэнд тэсвэржилт тодорхойлсон дүн	53
ДӨРӨВДҮГЭЭР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮНГИЙН ХЭЛЦЭМЖ	55
СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ДҮГНЭЛТ	64
НОМЗҮЙ	65
ТАЛАРХАЛ	68

ТОВЧ ХУРААНГУЙ

“Хөдөөгийн хүн амаас ялгасан *M.tuberculosis* комплексын омогт эмэнд тэсвэржилт тодорхойлсон дүн”

Үндэслэл:

ДЭМБ-ын тооцоолсноор 2015 оны байдлаар дэлхий дээр 10.4 сая хүн сүрьеэгээр өвдсний 61% нь НДББ, Зүүн өмнөд Азид бүртгэгдсэн.¹ Монгол Улс НДББ-ийн сүрьеэгийн өвчлөл өндөртэй долоон орны нэгд тооцогдож, тохиолдлын түвшингөөр гуравдугаарт, нас баралтын түвшингөөр нэгдүгээрт орж байна.² МУ-ын хэмжээнд 2015 онд сүрьеэгийн шинэ тохиолдол 4270 бүртгэгдэж, нас баралт 1.2%, олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн 243 тохиолдол бүртгэгдэж, нас баралт 5% (18)-тай байна.³ Эмэнд тэсвэртэй сүрьеэ сүүлийн жилүүдэд ихэсч байгаа нь дэлхий нийтийн эрүүл мэндийн тулгамдсан асуудал болж байна.^{1,4}

Зорилго:

Хөдөөгийн хүн амаас цуглуулсан цэрнээс *M.tuberculosis* комплексыг илрүүлж, эмэнд тэсвэржилтийг тодорхойлох

Материал аргазүй:

Хүн амд суурилсан агшингийн судалгааны загвараар 18 аймгийн 15 баг, 32 сумыг кластерчилсан хоёр үет санамсаргүй түүврийн аргаар сонгон, ≥ 15 насны хүн амаас асуумж, цээжний гэрлийн шинжилгээгээр сүрьеэгийн болзошгүй тохиолдлыг илрүүлж, цэр цуглуулж, нян судлал, молекул биологийн шинжилгээ хийсэн.

Үр дүн:

Судалгаанд 47 кластерийн 23197 хүн оролцсоноос 13948 (60.1.3%) нь эмэгтэй, дундаж нас 42(± 15) байлаа. Сүрьеэгийн болзошгүй 4542 (19.6%) тохиолдол бүртгэгдсэнээс 4285 (94.3%) хүний 8360 цэр цуглуулсан. Нян судлалын шинжилгээгээр 2.6% (113) нь эерэг илэрснээс 38.1% (43) түрхэц эерэг байсан.

Кластерийн түвшинд түрхэц эерэг сүрьеэгийн тархалт 100000 хүн амд 173.3 (95%CI 90.6-256.0), нян судлалын шинжилгээгээр батлагдсан сүрьеэгийн тархалт 460.0 (95%CI 322.7-597.3) байна. Ялгасан 102 өсгөврийн 38.2% (39/102)-д эмэнд тэсвэржилт тодорхойлогдсон. Эдгээрийн 71.8% (28/39) нь шинэ тохиолдол байна. Эмэнд тэсвэртэй тохиолдлын тархалтыг авч үзвэл шинэ тохиолдлын дунд 33.3% (28/84), өмнө нь эмчлэгдсэн тохиолдлын дунд 61.1% (11/18) байна.

Изониазидад тэсвэртэй тодорхойлогдсон 29 омгийн 41.4% (12)-д *katG*, 58.6% (17)-д *inhA* генийн мутаци илэрлээ. Рифампицинд тэсвэржилтийг нөхцөлдүүлэгч *proB* генийн мутаци S531L(MUT3) дээр, изониазидад тэсвэржилтийг

нөхцөлдүүлэгч *inhA* генийн мутаци C15T(MUT1) дээр, *katG* генийн мутаци S315T1(MUT1) дээр тус тус илэрсэн.

Дүгнэлт

Хөдөөгийн хүн амын дунд нян судлалын шинжилгээгээр батлагдсан сүрьеэгийн тархалт аймгуудад бүртгэгдсэн тохиолдлын түвшингөөс 2 дахин өндөр байна. Хүн амын дунд эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн тархалт өндөр, ялангуяа өмнө нь эмчлэгдсэн тохиолдлын дунд өндөр байна. Эмэнд тэсвэржилт үүсэхэд изониазидад *inhA* генийн мутаци давамгайлан, рифампицинд тэсвэржилтийг *proB* генийн мутаци нөхцөлдүүлсэн.

Түлхүүр үг: Сүрьеэгийн микобактери, түрхэц эерэг, нян судлалын шинжилгээгээр батлагдсан, тархалт, эмэнд тэсвэржилт, GenoType®MTBDR*plus* арга, рифампицин, изониазид

“The detection of *M.tuberculosis* complex and their drug resistance in rural population of Mongolia”

Introduction:

WHO estimates that 10.4 million people in the world by 2015 had tuberculosis, from them registered in 61% of the region of Southeast Asia and Western Pacific. Mongolia is considered as an one of the seven countries with high incidence of tuberculosis in Western Pacific region, in the third by level of incidence cases, and first by death. Endorsement registered 4270 new cases of tuberculosis and death rate of 1.2% recorded in 2015, 243 cases of multi-drug resistant TB and mortality of 5% (18). Drug-resistant tuberculosis is increasing in recent years, it has become a global health problem.

Objective:

To detect *M.tuberculosis* complex from sputum samples, collected from rural population and determine their drug resistance.

Materials and methods:

In this population-based cross-sectional study were enrolled 15 teams and 32 soums from 18 provinces and they were selected by two staged randomized method, among above 15 aged population were identified potential TB cases by questionnaires, chest radiography, and collected their sputum samples, performed bacteriological and molecular biological analysis.

Results:

In this study participated 23197 eligible individuals of 47 clusters, of which 13948 (60.1.3%) were women and the average age was 42($\pm$ 15). Registered 4542 (19.6%) suggestive TB cases and collected 8360 samples from 4285 (94.3%) participants. Bacteriological tests found positive in 2.6% (113), among them in 38.1% (43) were smear positive.

Cluster-level prevalence of smear positive TB per 100000 population were 173.3 (95% CI 90.6-256.0), the 460.0 (95% CI 322.7-597.3) incidences of tuberculosis bacteriological confirmed cases. Isolated 102 strains, in which 38.2% (39/102) drug resistance. Of these, 71.8% (28/39) were new cases. The drug-resistant cases were in 33.3% (28/84) among new cases and in 61.1% (11/18) of previously treated cases.

The 29 strains were identified as a resistant to isoniazid, the gene mutations detected in 41.4% (12) in the *katG*, and 58.6% (17) *inhA*. The *rpoB* gene mutation S531L

(MUT3), for rifampicin resistance, *inhA* gene mutation C15T (MUT1), *katG* gene mutations S315T1 (MUT1) for isoniazid resistance were observed.

Conclusion:

The bacteriological confirmed TB prevalence rate was approximately 2 times higher than notified cases in routine TB surveillance in 2015. DR-TB cases was high among rural population, especially, in previously-retreated cases. Rifampicin resistant strains have a mutation of the *rpoB* gene and resistance to isoniazid is predominantly associated with the *inhA* gene mutation.

Key words: Mycobacterium tuberculosis, smear positive, bacteriological confirmed, prevalence, drug resistance, GenoType®MTBDR*plus*, rifampicin, isoniazid

НОМЗҮЙ

1. WHO. *Global tuberculosis report*. 2016.
2. Б.Буянхишиг ДО. *Эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн сургалтын гарын авлага*. 2013
3. СТСА. *Сүрьеэгийн тандалтын тайлан мэдээний эмхтгэл 2011-2015*. 2016.
4. Brown H. WHO identifies drug-resistant tuberculosis “hotspots”. *The Lancet*. 2004;363(9413):951.
5. *Сүрьеэтэй тэмцэх, сэргийлэх үндэсний стратеги (2010-2015)-ийн дунд хугацааны үнэлгээний тайлан*. 2013.
6. СТСА. *2015 онд улсын хэмжээнд бүртгэгдсэн эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн тайлан*. 2015.
7. Rattan A, Kalia A, Ahmad N. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis: molecular perspectives. *Emerging infectious diseases*. 1998;4(2):195.
8. Zhang Y, Yew W. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: update 2015. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(11):1276-1289.
9. Б.Буянхишиг ТО, Б.Цэрэлмаа, Н.Наранбат, Ж.Сарантуяа, С.Митарай Олон эмэнд дасалтай сүрьеэг молекул генетикийн хурдавчилсан аргаар илрүүлж уламжлалт аргатай харьцуулан судалсан судалгааны дүн. *Халдварт өвчин судлалын монголын сэтгүүл*. 2010;1(32): <http://www.mongolmed.mn.cp-1.webhostbox.net/article/39>.
10. Б.Буянхишиг ТО, Б.Цэрэлмаа, Н.Наранбат, Ж.Сарантуяа, С.Митарай Улаанбаатар хотын хүн амын дундах ОЭДС-ийн сэжигтэй тохиолдлын сорьцноос 2009-2010 онд ялгасан M.tuberculosis -ын молекул генетикийн судалгааны дүн. *Монголийн анагаах ухаан сэтгүүл*. 2011;4(158):56.
11. Cambau E, Drancourt M. Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(3):196-201.
12. Cheon SA, Cho HH, Kim J, Lee J, Kim H-J, Park TJ. Recent tuberculosis diagnosis toward the end TB strategy. *Journal of microbiological methods*. 2016;123:51-61.
13. *Мэргэжлийн эмч нарт зориулсан сүрьеэгийн гарын авлага*. 2007.
14. Б.Буянхишиг БЦ. Сүрьеэг оношлох түрхцийн шинжилгээ. Улаанбаатар:Х. 5-6.
15. ЭМС-ын 319 дугаар тушаал "Сүрьеэгийн тусламж үйлчилгээний заавар". 2014:1-47.
16. Islam T, Hiatt T, Hennig C, Nishikiori N. Drug-resistant tuberculosis in the WHO Western Pacific Region. *Western Pacific surveillance and response journal: WPSAR*. 2014;5(4):34.
17. *Сүрьеэ өвчний хяналтын тархвар судлалын үндэс*. 2002.
18. Al-Orainey IO. Diagnosis of latent tuberculosis: Can we do better? *Annals of thoracic medicine*. 2009;4(1):5.
19. Hiatt T, Nishikiori N. Epidemiology and control of tuberculosis in the Western Pacific Region: update with 2013 case notification data. *Western Pacific Surveillance and Response*. 2016;7(2).
20. Buyankhishig B, Naranbat N, Mitarai S, Rieder H. Nationwide survey of anti-tuberculosis drug resistance in Mongolia. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2011;15(9):1201-1205.
21. WHO. *Treatment of tuberculosis guidelines*. World Health Organization; 2010.
22. Palomino JC, Martin A. Drug resistance mechanisms in Mycobacterium tuberculosis. *Antibiotics*. 2014;3(3):317-340.
23. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in Mycobacterium tuberculosis: 1998 update. *Tubercle and Lung disease*. 1998;79(1):3-29.
24. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*. 2001;104(6):901-912.
25. М.Чүлтэмсүрэн ЧЕ. *Эм судлал*. Улаанбаатар 2005.
26. Sheen P, Lozano K, Gilman RH, et al. pncA gene expression and prediction factors on pyrazinamide resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis*. 2013;93(5):515-522.

27. First-Line Therapeutic Drugs. <http://www.immunopaedia.org.za/treatment-diagnostics/infections-treatment/tb-drugs/>.
28. Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis: Molecular Perspectives. <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/4/2/98-0207-f2>.
29. Lange C, Mori T. Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology*. 2010;15(2):220-240.
30. WHO. *Implementing tuberculosis diagnostics, Policy framework*. 2015.
31. WHO. *Mycobacteriology Laboratory Manual*. 2014.
32. partnership Gs. *Laboratory Diagnosis of Tuberculosis by Sputum Microscopy*. 2013.
33. Б.Буянхишиг БЦ, Т.Оюунтуяа, Н.Эрдэнэгэрэл, Ч.Лхасүрэн. Сүрьеэг оношлох нян судлалын шинжилгээ түүнд тавигдах чанарын хяналт. 2012.
34. WHO. *Tuberculosis prevalence surveys: a handbook*. 2 ed. in china: WHO; 2011.
35. Л.Энхбаатар. 1959-1961 онд явагдсан сүрьеэ эсэргүүцэх отрядын дүн Vol 42012.
36. Н.Наранбат ББ. *Сүрьеэ эдгэрдэг өвчин*. Улаанбаатар 2007.
37. Law I, Sylavanh P, Bounmala S, et al. The first national tuberculosis prevalence survey of Lao PDR (2010–2011). *Tropical Medicine & International Health*. 2015;20(9):1146-1154.
38. Den Boon S, White N, Van Lill S, et al. An evaluation of symptom and chest radiographic screening in tuberculosis prevalence surveys. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2006;10(8):876-882.
39. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell–based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Annals of internal medicine*. 2008;149(3):177-184.
40. Nienhaus A, Schablon A, Diel R. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection—analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. *PLoS One*. 2008;3(7):e2665.
41. Onozaki I, Law I, Sismanidis C, Zignol M, Glaziou P, Floyd K. National tuberculosis prevalence surveys in Asia, 1990–2012: an overview of results and lessons learned. *Tropical Medicine & International Health*. 2015;20(9):1128-1145.
42. Hoa NB, Sy DN, Nhung NV, Tiemersma EW, Borgdorff MW, Cobelens FG. National survey of tuberculosis prevalence in Viet Nam. *Bulletin of the World Health Organization*. 2010;88(4):273-280.
43. WHO. Xpert MTB/RIF implementation manual. In: WHO, ed2014.
44. Н.Эрдэнэгэрэл ТО, Э.Баасансүрэн, Б.Буянхишиг, Ж.Сарантуяа. Молекулбиологийн GeneXpert MTB/RIF аргаар уушгины болон уушгины бус сүрьеэг илрүүлсэн нь. *Халдварт Өвчин Судлалын Монголын сэтгүүл*. 2016;2(67):5.
45. Т.Оюунтуяа ББ, Н.Эрдэнэгэрэл, Б.Цолмон, Н.Наранбат, Ч.Баттогтох, С.Митарай. Сүрьеэг ЛАМП (Loop mediated isothermal amplification)-ын аргаар илрүүлэх эмнэлзүйн судалгааны дүн. *Халдварт Өвчин Судлалын Монголын сэтгүүл*. 2016;2(67):4.
46. Kapata N, Chanda-Kapata P, Ngosa W, et al. The prevalence of tuberculosis in Zambia: results from the First National TB Prevalence Survey, 2013–2014. *PloS one*. 2016;11(1):e0146392.
47. Berhe G, Enqueselassie F, Hailu E, et al. Population-based prevalence survey of tuberculosis in the Tigray region of Ethiopia. *BMC infectious diseases*. 2013;13(1):448.
48. Qadeer E, Fatima R, Yaqoob A, et al. Population based national tuberculosis prevalence survey among adults (> 15 years) in Pakistan, 2010–2011. *PloS one*. 2016;11(2):e0148293.
49. Ш.Гүндсүрэн БЦ, Т.Оюунтуяа, Б.Цэрэлмаа, б.Буянхишиг, Б.Цолмон, Д.Наранзул, Ж.Сарантуяа. Хотын хүн амын дундах сүрьеэг илрүүлж, эмэнд тэсвэржилтийг тодорхойлсон дүн. *Эрүүл мэндийн шинжлэх ухаан*. 2016;13-1(41):4.
50. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Jama*. 2000;283(19):2537-2545.
51. Espinal MA, Pérez EN, Baéz J, et al. Infectiousness of Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *The Lancet*. 2000;355(9200):275-280.

52. Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994–1997. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(23):1641-1649.
53. Sharma S, Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis. *Indian Journal of Medical Research*. 2004;120(4):354.
54. WHO. Global Tuberculosis Programme. 1994.
55. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest Journal*. 2009;136(2):420-425.
56. Farnia P, Masjedi MR, Merza MA, et al. Growth and cell-division in extensive (XDR) and extremely drug resistant (XXDR) tuberculosis strains: transmission and atomic force observation. *Int J Clin Exp Med*. 2010;3(4):308-314.
57. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with Extensive Resistance to Second-Line Drugs Worldwide, 2000-2004.
58. Migliori G, De Iaco G, Besozzi G, Centis R, Cirillo D. First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. *Euro surveill*. 2007;12(5):E070517.
59. Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *The Lancet*. 2010;375(9728):1830-1843.
60. Zhao Y, Xu S, Wang L, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(23):2161-2170.
61. Bojorquez-Chapela I, Bäcker C, Orejel I, et al. Drug resistance in Mexico: Results from the national survey on drug-resistant tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(4):514-519.
62. Gurjav U, Burneebaatar B, Narmandakh E, et al. Spatiotemporal evidence for cross-border spread of MDR-TB along the Trans-Siberian Railway line. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(11):1376-1382.
63. Buyankhishig B, Oyuntuya T, Tserelmaa B, Sarantuya J, Lucero MG, Mitarai S. Rapid molecular testing for multi-resistant tuberculosis in Mongolia: A diagnostic accuracy study. *International journal of mycobacteriology*. 2012;1(1):40-44.
64. Buyankhishig.B SJ, Oyuntuya.T, Dagvadorj.Ya, Naranbat.N. Drug resistant and genotype of tuberculosis commonly occurring in Mongolia. International conference dedicated to the 70th anniversary of health science univercity of Mongolia; 2012; Mongolia.
65. Barnard M, Albert H, Coetzee G, O'Brien R, Bosman ME. Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(7):787-792.
66. Tadesse M, Aragaw D, Dimah B, et al. Drug resistance-conferring mutations in Mycobacterium tuberculosis from pulmonary tuberculosis patients in Southwest Ethiopia. *International journal of mycobacteriology*. 2016;5(2):185-191.
67. Mokrousov I, Narvskaya O, Otten T, Limeschenko E, Steklova L, Vyshnevskiy B. High prevalence of KatG Ser315Thr substitution among isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from northwestern Russia, 1996 to 2001. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2002;46(5):1417-1424.
68. Wu X-q, Lu Y, Zhang J-x, et al. Detection of the mutations in katG315 and inhA-15 of Mycobacterium tuberculosis strains isolated from Chinese patients. *CHINESE MEDICAL JOURNAL-BEIJING-ENGLISH EDITION*-. 2006;119(3):230.
69. Anek-vorapong R, Sinthuwattanawibool C, Podewils LJ, et al. Validation of the GenoType® MTBDR plus assay for detection of MDR-TB in a public health laboratory in Thailand. *BMC infectious diseases*. 2010;10(1):1.