

Identifikasi Mutasi Gen *rpoB* Isolat MDR *Mycobacterium tuberculosis* Menggunakan *Real-time PCR* di Semarang

*Identification of *rpoB* Gene Mutations in MDR *Mycobacterium tuberculosis* Isolates Using Real-time PCR in Semarang*

RONI AFRIANSYA¹
ANUNG SUGIHANTONO²
WIDODO³
TIARA DINI HARLITA⁴

Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang^{1,2,3}
Jl. Wolter Monginsidi No. 115 Pedurungan Tengah, Semarang
Politeknik Kesehatan Kemenkes Kalimantan Timur⁴
Email: roniafriansya2@gmail.com

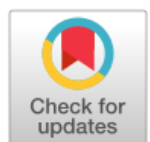
Abstrak

Indonesia termasuk dalam negara dengan beban MDR-TB yang tinggi. Sebagian besar resistensi terhadap rifampisin pada Mikobakterium tuberculosis (>95%) disebabkan oleh mutasi pada gen *rpoB* yang mengkode sub unit beta RNA polimerase pada wilayah hot spot sepanjang 81 basa. Tujuan penelitian ini mengidentifikasi mutasi gen *rpoB* pada isolat MDR-TB menggunakan *Real-Time PCR*. Penelitian ini merupakan studi deskriptif observasional dengan pendekatan laboratorium yang menggunakan metode *real time PCR*. Sampel dipilih menggunakan teknik *consecutive sampling*. Spesimen berupa sputum pasien Positif TB sebanyak 40 sampel. Pengambilan sampel dilakukan di Balkesmas Wilayah Kota Semarang dan Balkesmas Wilayah Ambarawa, sedangkan pemeriksaan mutasi gen dilakukan di Laboratorium Jurusan Analis Kesehatan Poltekkes Kemenkes Semarang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mutasi gen *rpoB* mendominasi sebagai penanda resistensi rifampisin yang terdeteksi pada 87,5% sampel (35 dari 40 sampel). Sebanyak lima sampel tidak menunjukkan hasil deteksi yang kemungkinan disebabkan oleh degradasi DNA target selama proses penelitian. Penelitian ini menunjukkan adanya mutasi gen *rpoB* sebagai indikator resistensi terhadap rifampisin pada kasus TB di wilayah Semarang dan Ambarawa.

Kata Kunci: *Mycobacterium tuberculosis* ; Gen *rpoB* ; Resistensi rifampisin ; MDR-TB ;
Real time-PCR

Abstract

Indonesia is among the countries with a high burden of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). The majority of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* (>95%) is caused by mutations in the *rpoB* gene which encodes the beta subunit of RNA polymerase specifically within an 81-base-pair "hotspot" region. This study aimed to identify *rpoB* gene mutations in MDR-TB isolates using real-time PCR. It was a descriptive observational study employing a laboratory-based approach. Samples were selected using a consecutive sampling technique, consisting of 40 sputum specimens from TB-positive patients. Sample collection was conducted at the Community Health Centers (Balkesmas) in the Semarang City and Ambarawa regions, while mutation analysis was performed at the Laboratory of the Medical Laboratory Technology Department, Poltekkes Kemenkes Semarang. The results showed that the *rpoB* gene drug dominated as a marker of rifampicin resistance detected in 87.5% of samples (35 out of 40). Five samples yielded no detection results, likely due to target DNA degradation during the study process. This study demonstrates the presence of *rpoB* gene mutations as an indicator of rifampicin resistance in TB cases within the Semarang and Ambarawa regions.



Keyword: *Mycobacterium Tuberculosis* ; *rpoB* gene ; rifampicin resistance ; MDR-TB ; Real-time PCR

1. Pendahuluan

Permasalahan TBC semakin kompleks dengan munculnya kasus tuberkulosis resisten obat, khususnya multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Pada tahun 2021, jumlah kasus MDR/RR-TB diperkirakan mencapai 28.000 kasus atau sekitar 10 kasus per 100 ribu penduduk. Jika dibandingkan dengan tahun 2020, angka tersebut mengalami peningkatan sekitar 17% dari 24.000 kasus, dengan peningkatan rate sebesar 15% per 100.000 penduduk. Sementara itu, penemuan kasus TBC resisten obat tercatat sebanyak 12.531 kasus dengan cakupan penemuan sekitar 51% (WHO, 2023; Kemenkes RI, 2023).

TB MDR tidak hanya merupakan persoalan klinis dan epidemiologis yang serius, tetapi juga menimbulkan beban ekonomi yang besar dalam penanganannya. Oleh karena itu, terapi bagi pasien yang mengalami resistensi terhadap obat anti-TB lini utama, seperti rifampisin (RIF) dan isoniazid (INH), memerlukan biaya yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan pengobatan pada kasus TB yang masih sensitif terhadap obat lini pertama.

Sejumlah penelitian telah menjelaskan mekanisme resistensi terhadap RIF dan INH. Resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap RIF umumnya disebabkan oleh mutase pada gen *rpoB*, sedangkan resistensi terhadap INH berkaitan dengan mutasi pada beberapa gen, yaitu *katG*, *inhA*, *ahpC*, *kasA*, dan *ndh* (Ramaswamy and Musser, 1998; Telenti et al, 1993). Laporan dari berbagai wilayah di dunia menunjukkan bahwa distribusi geografis mutasi tersebut berbeda-beda (Rosales et al, 2012). Strain yang paling sering ditemukan umumnya memiliki mutasi pada kodon 531, 526, dan 516. Di negara dengan kondisi epidemiologi TB yang kurang baik, termasuk beberapa negara bekas Uni Soviet, strain dengan mutasi pada kodon 531 (Ser531→Leu) merupakan yang paling dominan dengan prevalensi sekitar 50–70% (Jiao et al, 2007; Jo et al, 2017). Sebaliknya, di negara lain frekuensi mutasi pada kodon ini biasanya tidak melebihi 30–48% (Adikaram et al, 2012; Minh et al, 2012; Sajduda et al, 2004).

Di Semarang belum tersedia dengan lengkap data mengenai pola resistensi mutasi gen pada mikobakterium tuberkulosis, terutama mutasi pada gen *rpoB* sehingga perlu dilakukan penelitian ini. Tujuan penelitian ini mengidentifikasi mutasi gen *rpoB* pada isolat MDR-TB menggunakan *Real-Time PCR*. Penelitian ini memberikan informasi terkait keberadaan mutasi gen *rpoB* yang merupakan petanda resisten terhadap obat anti tuberkulosis lini pertama yaitu golongan rifampisin.

2. Metode

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional dengan rancangan penelitian laboratorium guna melakukan identifikasi gen *rpoB*. Teknik deteksi gen tersebut menggunakan metode *real time-PCR*. Penelitian dilakukan dari Bulan April-Oktober 2024. Pemilihan sampel dalam penelitian ini menggunakan metode konsektif sampling. Jumlah sampel sebanyak 40 sampel yang terdiri dari 20 sampel dari Balikesmas Wilayah Kota Semarang dan 20 sampel dari Balikesmas Wilayah Ambarawa.

Isolasi DNA dilakukan dengan prosedur yang tertulis di *manual KIT Indigen MTB/NTM/DR-TB Real-time PCR kit* generasi 2. Pertama yaitu membuat larutan kerja ekstraksi, Larutan Likuefaksi Sputum, Isolasi DNA. Tahapannya isolasi DNA dilakukan mulai dari menyiapkan larutan Likuefaksi Sputum sampai didapatkannya DNA. Setelah selesai melakukan isolasi DNA, kemudian dilanjutkan dengan melakukan pemeriksaan sampel dengan metode Real-time PCR. Target gen dalam penelitian ini Adalah gen *rpoB* sebagai penanda resisten OAT jenis rifampisin.

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil

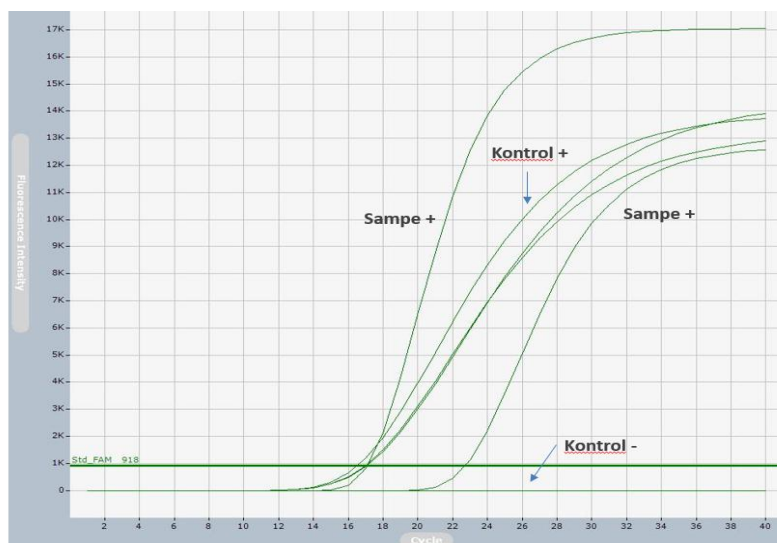
Penelitian ini menggunakan 40 sampel positif TBC yang diambil dari Balkesmas Wilayah Kota Semarang (20 sampel) dan Balkesmas Wilayah Ambarwa (20 sampel). Dengan karakteristik dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan usia dan jenis kelamin dari Balkesmas.

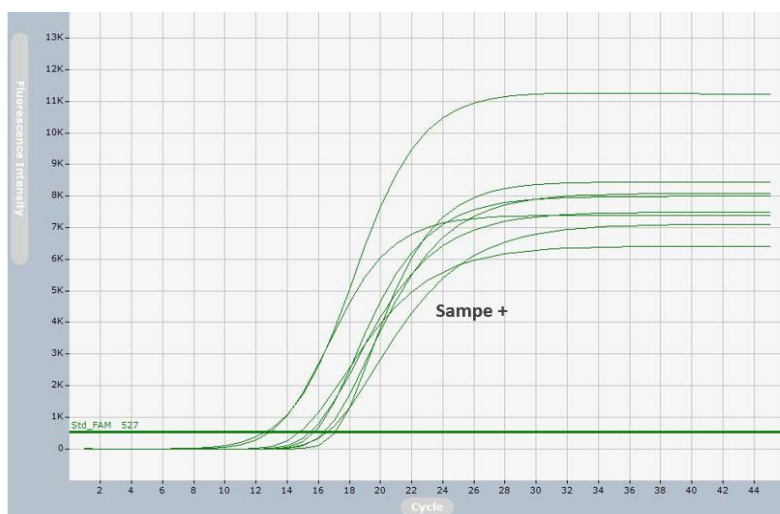
Karakteristik	Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia	18–29 tahun	6	15,0
	30–39 tahun	8	20,0
	40–49 tahun	10	25,0
	50–59 tahun	8	20,0
	≥60 tahun	8	20,0
Total		40	100,0
Jenis Kelamin	Laki-laki	24	60,0
	Perempuan	16	40,0
Total		40	100,0

Setelah proses amplifikasi menggunakan mesin *Real-Time Quantitative Thermal Block PCR system*, hasil identifikasi mutasi Gen *rpoB* sebagai petanda resistensi obat rifamfisn dan isoniazid pada sampel MDR Mikobakterium tuberkulosis dengan menggunakan *Kit Indigen MTB/MTM/DR-TB Real-time PCR kit Gen.2*, menunjukkan bahwa interpretasi nilai Ct hasil amplifikasi sampel baik pada PCR Mix A dan PCR mix B dari keempat target sinyal yaitu FAM (green), Cy5 (red), JOE (yellow) dan ROX (orange) menunjukkan hasil positif sesuai dengan tabel interpretasi pada kit yang digunakan. Kurva hasil interpretasi dapat dilihat pada gambar 1.

Gambar 1. Kurva interpretasi hasil Real-time PCR dari sampel, kontrol + dan kontrol negatif



Gambar 2. Hasil real time PCR deteksi mutase gen *rpoB* pada sampel



Semua sampel yang mengalami mutasi pada gen *rpoB* terdeteksi dengan melihat hasil kurva yang dibandingkan dengan hasil yang muncul. Untuk interpretasi nilai Ct hasil amplifikasi dengan hasil positif MTB dengan resistensi Rifamfisn dan Isoniazid dilihat dengan nilai Ct pada tabung MIX A adalah $FAM \leq 40$, $Cy5 \leq 35$, $JOE \leq 35$, dan ≤ 40 . Dan tabung MIX B adalah $FAM \leq -$, $Cy5 \leq 40$, $JOE \leq 40$, dan ≤ 40 . Hasil dari kurva menunjukkan bahwa semua hasil yang muncul sesuai dengan ketentuan dari kit yang digunakan. Hasil dari penelitian ini membuktikan bahwa pada sampel dengan MDR Tuberkulosis akan terdeteksi keberadaan mutasi Gen *rpoB* yang merupakan penanda dari resistensi terhadap Rifamfisn. Namun pada penelitian ini tidak dilakukan analisis mutasi segmen dan nomor kodon gen *rpoB*. Distribusi mutasi gen *rpoB* dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Distribusi mutasi gen *rpoB* setelah dilakukan pemeriksaan dengan menggunakan metode real time PCR.

Status Mutasi Gen <i>rpoB</i>	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Mutasi <i>rpoB</i> terdeteksi	35	87,5
Tidak terdeteksi	5	12,5
Total	40	100,0

Dari hasil penelitian, menunjukkan mutasi pada gen *rpoB* sebanyak 87,5% (35 dari 40). Artinya bahwa jika pasien dengan hasil TCM resisten obat, maka pada pasien tersebut sudah bisa dipastikan terjadi mutasi gen *rpoB*. Pada penelitian ini terdapat 5 isolat yang negatif atau tidak terbaca menggunakan metode Real time PCR, hasil tersebut tidak muncul kemungkinan karena kesalahan saat proses penelitian, yang menyebabkan DNA target terdegradasi sehingga pada saat running menggunakan metode real time PCR hasil tidak muncul. Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Amalia dkk (2015) yang menunjukkan hasil bahwa dari 40 isolat gen *rpoB* didapatkan 70% (21 dari 30) terjadi mutasi. Di Cina, mutasi gen *rpoB* pada daerah Guangxi Zhuang terjadi sebanyak 35% dan di daerah Provinsi Jilin sebanyak 50%. Selain itu, di Polandia juga menunjukkan hasil bahwa prevalensi mutasi gen *rpoB* sebesar 32,4% (Amalia et al, 2015; Paluch et al, 2009; Yue et al, 2003; Bostanabad et al, 2007). Dan di Pakistan, mutasi pada gen *rpoB* dari total 702 sampel resisten rifamfisn, 96,1% isolat mengandung mutase gen *rpoB* (Qadir et al, 2021).

Secara global diseluruh dunia, mutasi yang paling sering terjadi adalah gen *rpoB* pada daerah Ser-531-Leu. Hasil uji yang dilakukan terhadap OAT rifamfisn dengan berbagai teknik diberbagai daerah menunjukkan adanya resisten terhadap rifamfisn dan dari semua jenis

isolat yang resisten tersebut membawa alel mutan dari *rpoB* pada kodon 531 (Ser531Leu). Sampai dengan saat ini sudah diidentifikasi adanya substitusi asam amino Serin (TCG) menjadi Leusin (TTG) pada kodon 531 (Ser531Leu) (42%) (Ramaswamy, 1998; Comas et al, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Isakova et al (2018) di Republik Kyrgyzstan juga menunjukkan hasil bahwa mutase yang paling umum pada strain rifamfisins adalah ser531-Leu pada gen *rpoB* (Isakova et al, 2018).

Penelitian yang terkait dengan mutasi gen *rpoB* Mikobakterium tuberculosis yang berhubungan dengan resistensi OAT jenis rifamfisins di Kota Semarang belum pernah dilakukan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat mutasi pada gen *rpoB* sebanyak 87,5%, hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian terdahulu, seperti penelitian yang dilakukan oleh Amalia dkk (2015) yang menunjukkan bahwa mutasi gen *rpoB* terjadi sebanyak 70%, hasil yang hampir sama juga terjadi di Sudan yaitu sebesar 61,5% dan di Iran sebesar 58,3%. Namun di beberapa daerah hasil identifikasi mutasi gen *rpoB* menunjukkan hal yang berbeda, yaitu jauh lebih sedikit. Seperti hasil yang dilakukan oleh Bostanabad et al (2007) di Iran menunjukkan bahwa hanya 6,78% dan penelitian oleh Freitas et al (2014) di Iran dengan hasil hanya 7% (Amalia, 2015).

Rifamfisins berikatan dengan subunit beta RNA *polymerase* dependen-DNA yang dimiliki bakteri sehingga menghambat sintesis RNA. Resistensi terjadi akibat salah satu dari beberapa mutasi titik pada *rpoB*, gen untuk subunit beta RNA *polymerase*. Telah diketahui bahwa resistensi terhadap RIF terjadi akibat mutasi pada segmen 81-bp gen *rpoB* dari kodon 507-533 yang disebut sebagai *Rifamycin Resistance Determining Region* (RRDR). Menurut Zaw et al (2018) dan Adikaram et al (2008), kodon-kodon yang paling sering mutasi pada RRDR gen *rpoB* kodon 531, 526, dan 516. Penelitian yang dilakukan oleh Tavanaee et al (2018) pada 27 kasus resisten, menyatakan bahwa mutasi gen *rpoB* yang paling sering muncul adalah pada kodon 531 dengan prevalensi 51,8% (Tavanaee et al, 2018).

Timbulnya resistensi terhadap obat pada Mikobakterium tuberculosis juga disebabkan oleh mutasi random pada kromosom bakteri. Proses mutasi tersebut terjadi secara spontan. Resistensi terhadap RIF pada Mikobakterium tuberculosis sebagian besar (>95%) disebabkan mutasi gen *rpoB* yang menyandi RNA polimerase subunit beta. Adanya mutasi pada *rpoB* akan menyebabkan perubahan pada struktur dan aktivasi target obat (Rosilawati, 2007; Yuwono, 2005).

Ada beberapa faktor yang menyebabkan resisten terhadap OAT. Faktor utama yang menyebabkan resistensi obat selama terapi adalah sikap buruk pasien yang tidak mematuhi aturan dalam mengonsumsi obat (Brooks, 2008). Selain kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat, hal lain yang mempengaruhi atau dapat menjadi faktor penyebab resistensi adalah status nutrisi yang berhubungan dengan fungsi sistem kekebalan tubuh. Nutrisi yang buruk dapat menyebabkan tingkat obat serum sub terapi tidak responsif dan mempengaruhi penyerapan obat (Syaifudin et al, 2007). Kemudian resistensi juga dapat terjadi karena penggunaan obat yang tidak tepat dan tidak teratur serta penggunaan obat yang tidak sesuai dengan standar yang sudah ditetapkan (Syaifudin et al, 2007).

4. Simpulan dan Saran

Simpulan

Mutasi gen *rpoB* ditemukan pada sampel seputum penderita TBC yang diambil di Balai Kesehatan Masyarakat Wilayah Kota Semarang dan Balai Kesehatan Masyarakat Wilayah Ambara. Ditemukannya mutasi gen *rpoB* pada 87,5% sampel (35/40) menunjukkan bahwa perubahan genetik pada *rpoB* merupakan temuan yang dominan pada kelompok sampel yang diteliti. Penelitian ini berkontribusi dalam memperkuat pemanfaatan pemeriksaan berbasis molekuler untuk mendeteksi perubahan genetik yang berhubungan dengan resistensi obat antituberkulosis. Data yang dihasilkan dapat menjadi informasi pendukung bagi pengembangan penelitian lebih lanjut mengenai pola mutasi *rpoB*, karakteristik resistensi *Mycobacterium tuberculosis*, serta evaluasi metode diagnostik molekuler pada kasus TBC

resisten obat. Dan penelitian ini masih memiliki keterbatasan yaitu jumlah sampel kecil dan tidak dilakukan sequencing kodon mutasi.

Saran

Diperlukan pemantauan yang lebih ketat terhadap pasien TB yang terindikasi resisten obat guna mencegah penyebaran MDR-TB di Masyarakat serta penelitian selanjutnya disarankan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar dan cakupan wilayah yang lebih luas agar diperoleh gambaran yang lebih representatif mengenai pola mutasi gen *rpoB* pada Mikobakterium tuberculosis dan penelitian lanjutan berupa sequencing gen *rpoB* dan analisis kodon mutasi.

5. Daftar Pustaka

- Adikaram CP, Perera J, Wijesundera SS. Geographical profile of *rpoB* gene mutations in rifampicin resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Sri Lanka. *Microb Drug Resist.* (2012) Oct;18(5):525-30. doi: 10.1089/mdr.2012.0031. Epub 2012 Jun 25. PMID: 22731859.
- Amalia, E., Nindatama, M. R., Hayati, L., & Handayani, D. (2015). Identifikasi Mutasi Gen *rpoB* Ser531Leu *Mycobacterium tuberculosis* Yang Berhubungan Dengan Resistensi Rifampisin. *Biomedical Journal of Indonesia*, 1(1), 30-34.
- Bostanabad SZ, Fateh A, Seyedi K, Abdolrahimi F, Karimi, Tasbiti AH, et al. (2007) Frequency and molecular characterization of rifampicin-resistance in *rpoB* region of Multiple Drug Resistance (MDR) isolates from tuberculosis patients in southern endemic region of Iran. *Iranian Journal of Biotechnology* 5(4):212-217.
- Brooks GF, Butel JS, Morse SA. *Mikrobiologi Kedokteran Jawetz, Melnick, and Adelberg* (Ed 23rd). (2008). Terjemah oleh: Hartanto, H, et al. EGC, Jakarta, Indonesia, Hal: 325-333.
- Comas I, Borrell S, Roetzer A, Rose G, Malla B, Maeda MK, et al. (2012). Whole-Genome Sequencing of Rifampicin-Resistant *M. Tuberculosis* Strains Identifies Compensatory Mutations in RNA Polymerase. *Nat Genet*; 44(1):106–110.
- Isakova, J., Sovkhozova, N., Vinnikov, D., Goncharova, Z., Talaibekova, E., Aldasheva, N., & Aldashev, A. (2018). Mutations of *rpoB*, *katG*, *inhA* and *ahp* genes in rifampicin and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Kyrgyz Republic. *BMC microbiology*, 18(1), 22.
- Jiao W-W, Mokrousov I, Sun G-Z, Li M, Liu J-W, Narvskaya O, et al. (2007). Molecular characteristics of rifampin and isoniazid resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from Beijing. *China Chin Med J (Engl)*. 120:814–9.
- Jo K-W, Lee S, Kang MR, Sung H, Kim M-N, Shim TS. (2017). Frequency and type of disputed *rpoB* mutations in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from South Korea. *Tuberc Respir Dis.* 80:270–6.
- Kementerian Kesehatan RI. (2023). Pertemuan Monitoring dan Evaluasi Program Tuberculosis Tahun 2023. DKI Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI. (2023). Laporan Program Penanggulangan Tuberculosis Tahun 2022. Program Penanggulangan Tuberculosis. Jakarta :Kementerian Kesehatan RI. 2023.
- Minh NN, Van Bac N, Son NT, Lien VTK, Ha CH, Cuong NH, et al. (2012). Molecular characteristics of rifampin-and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Vietnam. *J Clin Microbiol.* 50:598–601.
- Paluch-Oles, Jolanta, Maria Koziol-Montewka, and Agnieszka Magrys. (2009). "Mutations in the *rpoB* gene of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Eastern Poland." *The new microbiologica* 32, no. 2 147-152.
- Ramaswamy S, Musser JM. (1998). Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. *Tuber Lung Dis.* 79(1):3-29.

- Rosales-Klitz S, Jureen P, Zalutskayae A, Skrahina A, Xu B, Hu Y, et al. (2012). Drug resistance-related mutations in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from diverse geographical regions. *Int J Mycobacteriology*. 1:124–30
- Rosilawati, M. L. (2007). Deteksi *Mycobacterium tuberculosis* dan resistensinya terhadap rifampisin dengan Metode nested polymerase chain reaction (PCR) dan sequencing. *Universa Medicina*, 26(1), 1-10.
- Sajduda A, Brzostek A, Popławska M, Augustynowicz-Kopeć E, Zwolska Z, Niemann S, et al. (2004). Molecular characterization of rifampin-and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Poland. *J Clin Microbiol*. 42:2425–31.
- Syaifudin M, Rosilawati M, Irawan H, Bela B. (2007). Identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* dan analisis mutasi gen *rpoB* dan *katG* penyebab resistensi ganda dengan teknik molekuler. Laporan Penelitian Balitbang BATAN. Jakarta, 1-15.
- Tavanaee Sani A, Ashna H, Kaffash A, Khaledi A, Ghazvini K. (2018). Mutations of *rpoB* Gene Associated with Rifampin Resistance among *Mycobacterium Tuberculosis* Isolated in Tuberculosis Regional Reference Laboratory in Northeast of Iran during 2015-2016. *Ethiop J Health Sci*. May;28(3):299-304. doi: 10.4314/ejhs.v28i3.7. PMID: 29983529; PMCID: PMC6016358.
- Telenti, A., Imboden, P., Marchesi, F., Matter, L., Schopfer, K., Bodmer, T., ... & Cole, S. (1993). Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *The Lancet*, 341(8846), 647-651.
- World Health Organization. (2022). Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: World Health Organization.
- WHO. (2023). Global Tuberculosis Report 2023.
- Yue, J., Shi, W., Xie, J., Li, Y., Zeng, E., & Wang, H. (2003). Mutations in the *rpoB* gene of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from China. *Journal of clinical microbiology*, 41(5), 2209-2212
- Yuwono T. (2005). *Biologi Molekuler*. Erlangga, Jakarta, Indonesia.
- Zaw MT, Emran NA, Lin Z. (2018). Mutations inside rifampicin-resistance determining region of *rpoB* gene associated with rifampicin-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Public Health*. 2018 Sep-Oct;11(5):605-610. doi: 10.1016/j.jiph.2018.04.005. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29706316.