

Artikel Penelitian

Evaluasi Metode *GeneXpert MTB/RIF* dengan Sampel *Raw Sputum* untuk Mendeteksi Tuberkulosis Paru

Evaluation of GeneXpert MTB/RIF Method Using Raw Sputum Samples for Detecting Pulmonary Tuberculosis

Tri Nugraha Susilawati^{a*}, Leli Saptawati^a, Kusmadewi Eka Damayanti^b, Riska Larasati^c^aLaboratorium Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia^bLaboratorium Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia^cProgram Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang masih menjadi masalah utama di Indonesia dan dunia. Tantangan utama dalam mendiagnosis TB secara konvensional yaitu rendahnya sensitivitas deteksi pada pemeriksaan mikroskopis dan lamanya waktu yang diperlukan untuk kultur. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi metode *GeneXpert MTB/RIF* untuk mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan sampel dahak langsung di RSUD Dr. Moewardi (RSDM), Surakarta. Analisis observasional dengan pendekatan kohort retrospektif menggunakan data sekunder hasil pemeriksaan *GeneXpert MTB/RIF* pada sampel dahak langsung di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSDM pada tahun 2012-2015. Sampel didapatkan dari pasien yang memenuhi kriteria suspek multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) dan sampel tersebut telah dikultur di Balai Laboratorium Kesehatan (BLK), Jawa Tengah. Data dianalisis dengan OpenEpi versi 3, Epi Info 7, dan MedCalc. Pada penelitian ini didapatkan sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif dan negatif (NDP dan NDN) serta akurasi metode *GeneXpert MTB/RIF* sebesar 93,62%, 27,17%, 68,89%, 71,21%, dan 69,21%. Prevalensi TB paru pada sampel yang diperiksa sebesar 63,27%. Rendahnya spesifisitas *GeneXpert MTB/RIF* mengindikasikan perlunya kultur sebagai baku emas. Namun demikian, perlu standarisasi pemrosesan sampel dahak dalam segi teknik dan waktu pengambilan sampel disertai data klinis yang memadai untuk melihat riwayat terapi yang telah diberikan pada pasien.

Kata kunci: tuberkulosis; *GeneXpert MTB/RIF*; dahak langsung; kultur

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC).¹ MTBC terdiri dari beberapa spesies seperti *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti* dan *M. bovis*.² Angka kematian akibat TB masih tercatat tinggi karena diagnosis yang terlambat serta sulitnya menekan transmisi sehingga menyebabkan penyebaran kuman terus berlanjut.³ Tantangan utama dalam mendiagnosis TB secara konvensional adalah rendahnya sensitivitas deteksi pada pemeriksaan mikroskopis, yaitu sebesar 20-80%, dan lamanya waktu yang diperlukan untuk mendapatkan hasil kultur.^{3,4} Meskipun merupakan baku emas untuk diagnosis TB, diperlukan 2-8 minggu untuk melakukan kultur dengan infrastruktur yang tepat dan tenaga ahli yang profesional.^{5,6}

GeneXpert MTB/RIF assay (Cepheid, Sunnyvale USA) merupakan metode untuk mendeteksi

ABSTRACT

Infection with tuberculosis (TB) remains a major problem in Indonesia and globally. Conventional methods of TB diagnosis pose a great challenge due to the low sensitivity of microscopic examination and the time lag for culture. This research aimed to evaluate the use of *GeneXpert MTB/RIF* assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis* using raw sputum samples at Dr. Moewardi Hospital (RSDM), Surakarta. This observational analytic research employed cohort retrospective approach to examine secondary data of the results of *GeneXpert MTB/RIF* assay at the Clinical Microbiology Laboratory, RSDM during the period of 2012-2015. The assay examined raw sputum samples of suspected multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) patients that had been cultured at the Health Laboratory Centre (BLK), Central Java. The data were analyzed using OpenEpi Version 3, Epi Info 7, and MedCalc. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value (PPV and NPV), and accuracy of *GeneXpert MTB/RIF* assay were 93,62%, 27,17%, 68,89%, 71,21%, and 69,21%, respectively. The TB prevalence in the samples analyzed was 63,27%. The low specificity of *GeneXpert MTB/RIF* assay necessitates cultivation as the gold standard for diagnosing TB. Standardization in sample processing, including technical issues and appropriate timing of sample collection, is needed. In addition, adequate clinical data are important for evaluating therapy that has been administered.

Keywords: tuberculosis; *GeneXpert MTB/RIF*; raw sputum; culture

M. tuberculosis yang lebih cepat dan praktis dibandingkan kultur.⁷ Metode *GeneXpert MTB/RIF* menggunakan prinsip *quantitative real-time polymerase chain reaction* (qRT-PCR) untuk mendeteksi kuman *M. tuberculosis* sekaligus mendeteksi resistensi rifampisin. Waktu yang diperlukan untuk pemeriksaan dengan metode ini relatif singkat, yaitu kurang dari 2 jam.⁷⁻¹⁰

Terdapat 2 jenis sampel yang dapat dipakai untuk pemeriksaan dengan metode *GeneXpert MTB/RIF*, yaitu *raw sputum* (dahak langsung) dan *pellet sputum*. *Pellet sputum* merupakan sampel dahak yang mengalami pemrosesan lebih lanjut melalui tahap pengenceran, dekontaminasi dengan *N-acetyl-l-cysteine* dan *sodium hydroxide* (NALC/NaOH),

*Korespondensi: Tri Nugraha Susilawati, Laboratorium Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Jawa Tengah 57126, Indonesia; Email: tri.susilawati@staff.uns.ac.id; Telepon: +62 271 632489

sentrifugasi.⁴ *Pellet sputum* ini lazim digunakan dalam pemeriksaan *GeneXpert MTB/RIF*. Sedangkan sensitivitas dan spesifisitas *GeneXpert MTB/RIF* pada sampel *raw sputum* di Jawa Tengah belum diketahui.

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan informasi mengenai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif (NDP), nilai duga negatif (NDN), akurasi dan prevalensi metode *GeneXpert MTB/RIF* untuk mendeteksi *M. tuberculosis* pada sampel *raw sputum*.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan pendekatan kohort retrospektif untuk mengevaluasi data sekunder berupa hasil pemeriksaan *GeneXpert MTB/RIF* tahun 2012-2015 di Laboratorium Mikrobiologi Klinik Moewardi (RSDM) Surakarta. Subjek penelitian merupakan pasien tersangka tuberkulosis paru yang memenuhi kriteria suspek *multidrug resistant tuberculosis* (MDR-TB) yang melakukan pemeriksaan *GeneXpert MTB/RIF* di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan kultur dahak di Balai Laboratorium Kesehatan (BLK) Provinsi Jawa Tengah. Pada penelitian ini terdapat dua variabel yang digunakan yaitu, pertama variabel prediktor berupa uji *GeneXpert MTB/RIF*, kedua variabel *outcome* berupa *M. tuberculosis* positif atau *M. tuberculosis* negatif. Data dikumpulkan dari rekapitulasi hasil pemeriksaan sputum di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSDM pada pasien yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

Pertama, sampel penelitian berupa *raw sputum* yang diperoleh dari pasien berusia ≥ 18 tahun dengan suspek MDR-TB. Kedua, pasien telah diperiksa kultur dahaknya di Balai Laboratorium Kesehatan (BLK) Provinsi Jawa Tengah. Ketiga, sampel diperiksa untuk pertama kalinya dengan *GeneXpert MTB/RIF* di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSDM pada kurun waktu tahun 2012-2015. Pasien TB paru dengan data laboratorium yang tidak lengkap kemudian dieksklusi dari analisis. Data tidak lengkap tersebut dapat berupa kurang/hilangnya data demografis, data laboratoris maupun data administratif. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *total sampling* dari data di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSDM sehingga seluruh pasien yang memenuhi kriteria akan menjadi sampel dalam penelitian ini.

Data dianalisis dengan OpenEpi versi 3 dan Epi Info 7 untuk menilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif (NDP), nilai duga negatif (NDN) dan akurasi suatu metode diagnosis (*GeneXpert MTB/RIF*) dibandingkan dengan metode baku emas (kultur pada media Lowenstein Jensen). Program MedCalc digunakan untuk menilai prevalensi tuberkulosis pada sampel yang diperiksa.

Penelitian ini sudah disetujui untuk dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dengan diterbitkan surat kelaikan etik yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD. Dr. Moewardi Surakarta/Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Surat dikeluarkan pada tanggal 2 Juni 2018, dengan nomor 504/VI/HREC/2017. Tim peneliti memastikan bahwa data yang diperoleh pada penelitian ini dijamin keamanan dan kerahasiaannya, baik pada saat penyimpanan data maupun saat publikasi hasil penelitian.

Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan, total sampel yang dipakai dalam penelitian ini berjumlah 471 dan distribusinya tercantum pada Tabel 1. Secara demografis, terlihat bahwa pasien tersangka MDR-TB yang melakukan pemeriksaan *GeneXpert MTB/RIF* di RSDM pada tahun 2012-2015 didominasi oleh laki-laki dan rentang usia yang dominan adalah pada usia produktif (18-50 tahun). Dari keseluruhan tersangka MDR-TB, sebagian besar (>50%) terdeteksi positif MDR-TB pada pemeriksaan *GeneXpert MTB/RIF* dan kultur.

Hasil

Hasil dari uji diagnostik pasien yang diperiksa menggunakan *GeneXpert MTB/RIF* dibandingkan dengan hasil kultur dahak sebagai baku emas diagnosis TB dapat dilihat pada Tabel 2 dan Tabel 3. Dari hasil analisis data, dapat diketahui bahwa metode pemeriksaan TB paru dengan *GeneXpert MTB/RIF* di RSDM pada tahun 2012-2015 mempunyai sensitivitas sebesar 93,62%, spesifisitas 27,17%, nilai duga positif 68,89%, nilai duga negatif 71,21% dan akurasi 69,21%. Prevalensi TB paru pada sampel yang diperiksa sebesar 63,27%.

Diskusi

Pada penelitian ini, didapatkan sensitivitas yang tinggi pada pemeriksaan *GeneXpert MTB/RIF* dengan menggunakan sampel *raw sputum*, yaitu sebesar 93,62%. Penelitian terdahulu dengan menggunakan *pellet sputum*, didapatkan sensitivitas sebesar 80% dan 82,3%.^{4,12} Terlihat bahwa pemeriksaan *GeneXpert MTB/RIF* dengan menggunakan sampel *raw sputum* lebih sensitif dalam mendiagnosis TB dibandingkan dengan *pellet sputum*. Hal ini selaras dengan penelitian terdahulu yang menemukan bahwa sensitivitas pemeriksaan *GeneXpert MTB/RIF* dengan menggunakan sampel *raw sputum* sebesar 87,5%.¹³ Selain lebih sensitif, penggunaan *raw sputum* sebagai sampel pemeriksaan lebih praktis karena tidak perlu melalui tahap pengenceran, dekontaminasi dengan *N-acetyl-l-cysteine and sodium hydroxide* (NALC/NaOH), serta proses sentrifugasi.¹¹

Pada penelitian ini, ditemukan banyak sampel yang tidak tumbuh pada media kultur

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Variabel	2012 n (%)	2013 n (%)	2014 n (%)	2015 n (%)
Jenis kelamin				
Laki-laki	92 (65,7)	130 (58,6)	57 (58,2)	9 (81,8)
Perempuan	48 (34,3)	92 (41,4)	41 (41,8)	2 (18,2)
Usia (tahun)				
18-30	26 (18,6)	48 (21,6)	26 (26,5)	1 (9,1)
31-40	31 (22,1)	56 (25,2)	12 (12,2)	4 (36,4)
41-50	42 (30)	46 (20,7)	21 (21,4)	3 (27,3)
> 50	41 (29,3)	72 (32,4)	39 (39,8)	3 (27,3)
<i>GeneXpert MTB/RIF</i>				
Positif	122 (87,1)	175 (78,8)	97 (99)	11 (100)
Negatif	18 (12,9)	47 (21,2)	1 (1)	0 (0)
Kultur				
Positif	77 (55)	132 (60)	81 (82,7)	8 (72,7)
Negatif	63 (45)	90 (40)	17 (17,3)	3 (27,2)

Tabel 2. Proporsi Kejadian Hipertensi Derajat 1 menurut Variabel Obesitas di Posbindu PTM KKP Bandung

	Kultur		Total
	Positif	Negatif	
Positif	279	126	405
<i>GeneXpert MTB/RIF</i> Negatif	19	47	66
Total	298	173	471

(n=173/471 atau 36.73%). Pada pemeriksaan *GeneXpert MTB/RIF* dengan menggunakan sampel *raw sputum* ini, spesifisitas yang ditunjukkan sebesar 27,17%. Nilai spesifisitas tersebut lebih rendah dibandingkan dengan yang menggunakan *pellet sputum*, dimana didapatkan spesifisitasnya sebesar 100% dan 73.3%.^{12,13} Dari penelitian-penelitian tersebut terlihat bahwa pemeriksaan *GeneXpert MTB/RIF* dengan menggunakan *raw sputum* mempunyai spesitivitas yang jauh lebih rendah dibandingkan pemeriksaan *GeneXpert MTB/RIF* dengan menggunakan *pellet sputum*.

Spesifisitas *raw sputum* yang rendah pada penelitian ini dapat disebabkan oleh beberapa hal. Pertama, pada saat proses PCR, rasio sampel dan reagen yang berisi *sodium hydroxide* (NaOH) dan isopropanol adalah 1:3.^{14,15} Penambahan reagen pada proses ini bertujuan untuk mengencerkan sampel, mengurangi bahaya, serta menginaktivasi penghambat PCR.⁴ Volume reagen yang kurang adekuat dapat menyebabkan penghambat PCR tidak diinaktivasi sehingga mengganggu proses PCR. Kedua, *raw sputum* yang tidak diproses dengan NALC/NAOH tidak mengalami digesti, dekontaminasi dan konsentrasi sehingga dapat mengurangi kepekaan PCR pada sampel.¹⁶ Ketiga, pemberian obat anti-tuberkulosis (OAT) dapat mempengaruhi rendahnya spesifisitas.¹⁵ Data sekunder yang didapatkan dari Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSDM tidak mencantumkan informasi mengenai riwayat terapi yang telah diberikan kepada pasien sehingga pasien yang telah mendapatkan OAT tidak dapat diketahui dan tidak dapat dieksklusi dari penelitian ini. Hal ini mungkin berpengaruh terhadap hasil penelitian karena OAT

Tabel 3. Hasil Uji Diagnostik dengan *OpenEpi* versi 3 dan *Epi Info 7*

Parameter	(%)	CI (%)
Sensitivitas	93,62	90,26 – 95,88
Spesifisitas	27,17	21,09 – 34,24
NDP	68,89	64,22 – 73,20
NDN	71,21	59,36 – 80,73
Akurasi	69,21	64,90 – 73,21
Prevalensi	63,27	58,74 – 67,63

yang diberikan dapat menyebabkan viabilitas *M. tuberculosis* berkurang sehingga tidak dapat tumbuh dalam media kultur.¹⁶

Penghambat PCR dapat menyebabkan *probe* terlambat menempel pada target yang mengakibatkan perpendaran/fluorosensi pada *probe* terganggu sehingga dapat mempengaruhi kerja dan hasil PCR.¹⁶ Penghambat PCR dapat tercampur dengan sampel pemeriksaan saat pemrosesan sampel atau saat ekstraksi asam nukleat. Salah satu penghambat yang dapat masuk saat pemrosesan sampel yaitu bubuk yang berasal dari *handschoen*, garam seperti sodium klorida dan potassium klorida, deterjen maupun molekul organik seperti etanol, isopropil alkohol atau fenol. Zat-zat tersebut dapat berperan penting dalam melisis sel atau untuk menyiapkan asam nukleat murni yang akan digunakan dalam PCR, namun dalam konsentrasi tertentu dapat menghambat proses PCR.¹⁷ Hasil negatif yang ditunjukkan pada *GeneXpert MTB/RIF* namun pada kultur menunjukkan hasil positif dapat terjadi karena perbedaan *limit of detection* (LOD). *Limit of detection* pada *GeneXpert* mempunyai nilai yang lebih tinggi daripada kultur yaitu sebesar 131 CFU/mL. Sedangkan pada kultur, nilai LOD lebih rendah yaitu sekitar 10-100 CFU/mL.¹⁶ Hal tersebut menunjukkan bahwa kultur mempunyai kemampuan untuk mendeteksi basil dalam konsentrasi yang lebih kecil daripada *GeneXpert MTB/RIF* sehingga kultur merupakan metode diagnosis yang penting.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa jumlah kasus TB didominasi oleh laki-laki (Tabel 1), dimana jumlah kasus pada laki-laki sebesar 288 sedangkan pada perempuan sebesar 183 kasus. Terdapat

beberapa faktor yang menyebabkan infeksi TB berkembang menjadi penyakit TB yaitu virulensi *strain* TB, status nutrisi, kebersihan, umur, etnis, genetik serta status imunosupresi. Selain itu, terdapat faktor yang berkaitan dengan jenis kelamin yang menyebabkan laki-laki lebih mudah terinfeksi TB daripada perempuan yaitu hormon steroid, kromosom seks serta karakteristik metabolik yang spesifik terhadap jenis kelamin.¹⁸

Penelitian ini mempunyai keterbatasan seperti pemrosesan sampel yang tidak dilihat secara langsung oleh peneliti dan tidak adanya data riwayat penyakit dahulu serta riwayat pengobatan pasien. Selain itu, data yang tidak lengkap serta inkonsistensi dalam penulisan pada keterangan hasil diagnosis dapat mengurangi keakuratan hasil penelitian ini. Sampel yang didapat setiap tahun mempunyai variasi jumlah yang berbeda-beda, terutama pada tahun 2015 yang jumlahnya jauh lebih sedikit dibandingkan dengan tahun 2012, 2013 dan 2014. Sampel yang terlalu sedikit pada tahun 2015 disebabkan karena banyaknya pasien yang tidak diperiksa kultur dahak. Ketidaksetaraan jumlah sampel per tahun tersebut dapat mempengaruhi hasil perhitungan uji diagnostik dan menjadi kelemahan penelitian ini. Selain itu, sampel dahak yang dipakai pada pemeriksaan *GeneXpert MTB/RIF* dan kultur tidak diambil pada satu waktu sehingga kualitas sampel yang dipakai dalam pemeriksaan dapat berbeda seperti bentuk dan konsistensinya. Hal tersebut dapat mempengaruhi hasil analisis dan juga menjadi kelemahan penelitian ini.

Simpulan dan Saran

Penggunaan metode *GeneXpert MTB/RIF* dengan sampel *raw sputum* di RSDM pada tahun 2012-2015 mempunyai sensitivitas yang tinggi dalam mendeteksi *M. tuberculosis*, yaitu sebesar 93,62%. Hasil spesifisitas ditunjukkan dengan nilai yang rendah yaitu sebesar 27,17%. Nilai duga positif, nilai duga negatif, akurasi dan prevalensi didapatkan sebesar 68,89%, 71,21%, 69,21% dan 63,27%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa penggunaan *raw sputum* cukup sensitif sebagai sampel pemeriksaan metode *GeneXpert MTB/RIF* dalam mendeteksi *M. tuberculosis* dengan tetap memakai kultur sebagai baku emas untuk menghindari hasil positif palsu.

Referensi

1. Yruela I, Contreras-Moreira B, Magalhães C, Osório NS, Gonzalo-Asensio J. *Mycobacterium tuberculosis* complex exhibits lineage-specific variations affecting protein ductility and epitope recognition. *Genome Biol Evol.* 2017;8(12): 3751-3764.
2. Goldman E, and Green LH. Practical handbook of microbiology. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2009.
3. Piatek AS, Van Cleeff M, Alexander H, Coggin WL, Rehr M, Van Kampen S, et al. GeneXpert for TB diagnosis: planned and purposeful implementation. *Glob Health Sci*

- and Pract. 2013;1(1):18-23.
4. Dharan NJ, Amisano D, Mboowa G, Ssengooba W, Blakemore R, Kubiak RW, et al. Improving the sensitivity of the Xpert MTB/RIF assay on sputum pellets by decreasing the amount of added sample reagent: A laboratory and clinical evaluation. *J Clin Microbiol.* 2015;53(4):1258-1263.
5. Agrawal M, Bajaj A, Bhatia V, Dutt S. Comparative study of GeneXpert with ZN stain and culture in samples of suspected pulmonary tuberculosis. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(5): 09-12.
6. Guenaoui K, Harir N, Ouadi A, Zeggai S, Sellam F, Bekri F, et al. Use of GeneXpert Mycobacterium tuberculosis/rifampicin for rapid detection of rifampicin resistant Mycobacterium tuberculosis strains of clinically suspected multi-drug resistance tuberculosis cases. *Ann Transl Med.* 2016;4(9):168.
7. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2016. Geneva. 2016.
8. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol.* 2010;48(1):229-237.
9. Lawn SD dan Nicol MP. Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future Microbiol.* 2011;6(9):1067-1082.
10. Nikam C, Kazi M, Nair C, Jaggannath M, Manoj MM, Vinaya R V, et al. Evaluation of the Indian TrueNAT micro RT-PCR device with GeneXpert for case detection of pulmonary tuberculosis. *Int J Mycobacteriol.* 2014;3(3):205-210.
11. Cepheid®. Xpert® MTB/RIF package insert ref GXMTB/RIF-US-10. 2015;(Feb):1-48. Available from: URL:<http://www.cepheid.com/manageddownloads/xpert-mtb-rif-english-package-insert-301-1404-rev-b-february-2015.pdf>.
12. Zeka AN, Tasbakan S, Cavusoglu C. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF assay for rapid diagnosis of tuberculosis and detection of rifampin resistance in pulmonary and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol.* 2011;49(12):4138-4141.
13. Ghariani A, Jaouadi T, Smaoui S, Mehiri E, Marouane C, Kammoun S, et al. Diagnosis of lymph node tuberculosis using the GeneXpert MTB/RIF in Tunisia. *Int J Mycobacteriol.* 2015;4(4):270-275.
14. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1(1): 1-166.
15. Pandey S, Congdon J, McInnes B, Pop A, Coulter C. Evaluation of the GeneXpert MTB / RIF assay on extrapulmonary and respiratory samples other than sputum/ : a low burden country experience. *Pathology.* 2017;49(1):70-74.
16. Marlowe EM, Novak-Weekley SM, Cumpio J, Sharp SE, Momeny MA, Babst A, et al. Evaluation of the cepheid xpert MTB/RIF assay for direct detection of mycobacterium tuberculosis complex in respiratory specimens. *J Clin Microbiol.* 2011;49(4):1621-1623.
17. Schrader C, Schielke A, Ellerbroek L, Johne R. PCR inhibitors - occurrence, properties and removal. *J Appl Microbiol.* 2012;113(5):1014-1026.
18. Neyrolles O, Quintana-murci L. Sexual Inequality in Tuberculosis. *PLoS Med.* 2009;6(12): e1000199.