

## 결핵의 새로운 진단법

서울대학교 의과대학 내과학교실, 분당서울대학교병원 내과

임효정 · 이재호

### New Diagnostic Methods for Tuberculosis

Hyo-Jeong Lim and Jae Ho Lee

*Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine and Lung Institute of Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea*

Tuberculosis (TB) is one of the most important public issues for its global burden of mortality and morbidity. Rapid diagnosis and treatment of active TB are crucial in effective TB control because of lacking truly effective preventive strategy. In recent decades, drug-resistant TB (DR-TB) has emerged as an expanding threat, prompt and reliable laboratory detection of DR-TB are urgently needed to limit the spread of them. Recently, nonmolecular and molecular assays has been developed for early detection of active TB with or without detection of drug resistance. Broth-based culture systems are capable of producing positive results in 3 weeks or less and many automated system can be widely used for drug susceptibility test. Nucleic acid amplification (NAA) assays have high specificity and positive predictive value, high sensitivity in smear positive specimens. Line probe assays shows high sensitivity for detecting resistance to rifampin and variables sensitivity for detecting resistance to isoniazid. XpertMTB/RIF assay, an automated rapid PCR device, showed high sensitivity and specificity for TB and rifampin resistance. Although new diagnostic methods can decrease turn-around time with considerable diagnostic accuracy and convenience, they are not a replacement for culture and conventional drug susceptibility test for diagnostic limitation in special situations. (Korean J Med 2012;82:263-268)

**Keywords:** Nucleic acid amplification; Line probe assays; Xpert MTB/RIF

#### 서 론

결핵은 전 세계적으로 단일 감염 질환으로는 가장 높은 유병률과 사망률을 보이는 질환으로 과거는 물론이고 현재 까지도 여전히 공공보건의 가장 중요한 문제가 되고 있다.

아직까지 결핵에 대한 효과적인 예방책이 없기 때문에 결핵 관리를 위해 가장 중요한 것은 활동성 결핵 환자를 신속히 진단하고 적절한 치료를 시행하여 결핵균 전파에 의한 새로운 환자의 발생을 막는 것이다. 문제는 결핵의 증상이 비특이적이며 흉부 방사선 검사만으로는 진단하기 어려운 경우

Correspondence to Jae Ho Lee, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine and Lung Institute of Medical Research Center, Seoul National University College of Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea  
Tel: +82-31-787-2120, Fax: +82-31-787-2204, E-mail: jhlee7@snuh.org

가 많고, 검체를 얻을 수 없는 경우도 드물지 않아서 진단이 늦어지는 경우가 많다는 점이다.

결핵이 의심되는 경우에는 흉부 X-선 검사를 시행하고 객담 도말 및 배양 검사를 시행하고, 배양 검사에서 결핵균이 동정되었을 때 확진한다. 항산균 도말 검사는 전염력이 높은 환자를 신속하게 선별할 수 있다는 장점이 있지만, 민감도는 배양과 비교 시 25-80% 정도로 낮은 편이다[1-3]. 또한 국내에서도 비결핵항산균의 분리 빈도가 증가하는 추세로, 객담 도말 검사 결과만으로는 활동성 결핵으로 진단하기 불충분하다[4,5]. 결핵 확진 검사인 배양 검사에서는 결핵균이 사라지기까지 2-6주 정도 소요되기 때문에 항산균 도말 검사에서 음성이 나온 경우에는 임상적으로 진단을 해서 치료 시작 여부를 결정해야 한다. 최근에 항산균 도말 검사보다 높은 민감도를 보이면서 기존의 배양 검사보다 신속하게 결핵을 진단할 수 있으며, 약제 내성 여부를 함께 평가할 수 있는 다양한 검사법이 개발되어 진단적 유용성에 대한 평가가 이루어지고 있다. 최근 발표된 여러 연구 결과들을 바탕으로 결핵의 새로운 진단법에 대해서 알아보고자 한다(Fig. 1).

## 본 론

### Acid Fast bacilli smear microscopy

항산균 염색으로는 carbolfuchsin을 이용한 염색과 형광염색이 있다. Carbolfuchsin을 이용한 검사는 우리가 흔하게 알고 있는 Ziehl-Neelsen (ZN) 염색과 kinyoun 염색이 있으며 광학 현미경을 사용하여 1,000배의 배율로 관찰한다. ZN 염색 후 광학 현미경에서 관찰하는 것의 한계를 극복하기 위해 형광 물질 염색이 시도되었는데, 형광염색은 auramine O나 rhodamine을 이용한 염색법으로 형광 현미경을 이용해 250 배 혹은 450배에서 관찰한다. 염색에 필요한 시간이 짧고 ZN 염색에 비해 10% 정도 민감도가 높으며, 보다 저배율에서 관찰 가능하며, 검사자의 업무량이 적은 장점이 있어서 선진국에서 특히 검사량이 많은 기관에서 사용을 권고하였다. 그러나 진단을 위해서 형광 현미경과 고가의 광원, 어두운 방 등이 필요하기 때문에 실제로 설비가 잘 갖춰지지 않은 많은 국가들에서는 널리 시행되지 못하였다[6]. 최근에 형광 현미경의 장점은 지니면서 광원으로 더 저렴하고, 전기

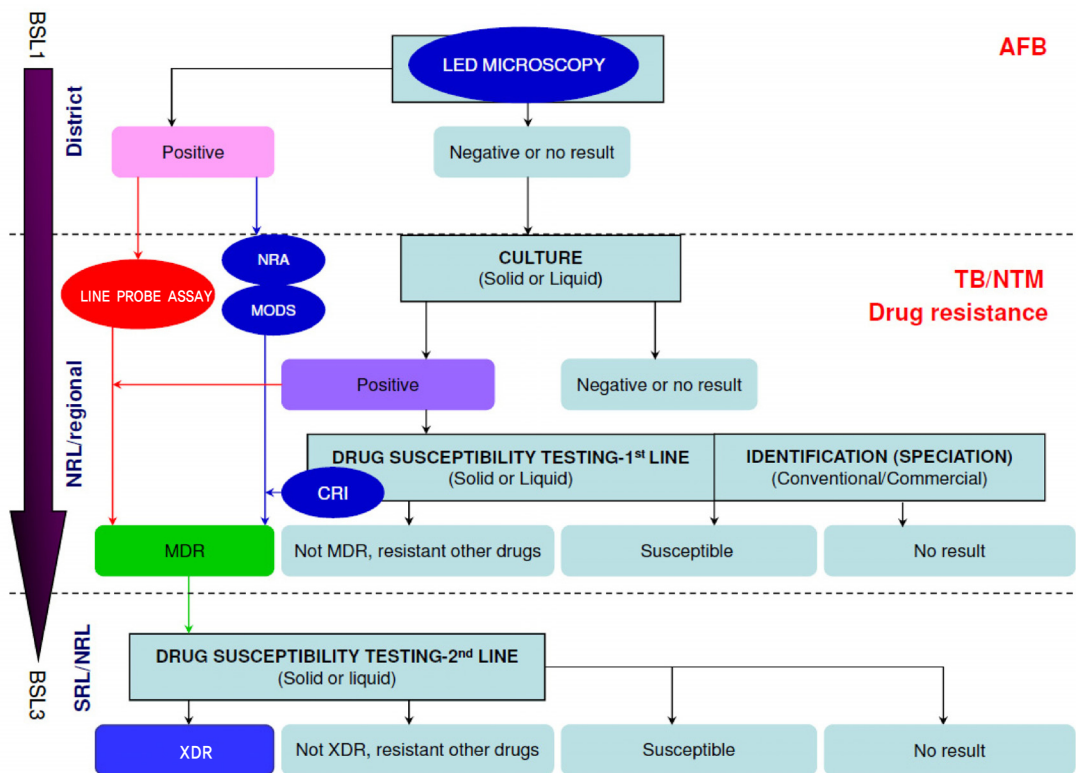


Figure 1. Algorithm for use of selected noncommercial culture and drug susceptibility testing methods from WHO Policy Framework 2010.

소모가 적은 발광 다이오드 현미경이 개발되어 결핵 진단에 사용되고 있다. 발광 다이오드 현미경은 형광 물질을 염색에 이용하지만, 광원으로는 LED (light-emitting diode) 기술을 이용하는 검사법으로 기존의 광학 현미경 또는 형광 현미경에 비해 높은 민감도를 보이면서 동등한 특이도를 보임이 알려졌다[7-9]. 이를 바탕으로 2010년부터 WHO에서는 형광 현미경 대신 발광 다이오드 현미경을 사용할 것을 권고하고 있지만, 아직 ZN 검사를 대체하지는 못한다[10]. 아직 국내의 결핵 진료지침에서는 이러한 새로운 현미경 사용에 대한 언급이 없는 실정이다[11].

### 항산균 배양 검사

항산균 배양 검사는 결핵을 확진할 수 있는 검사이다. 배양 검사에 사용되는 배지의 종류는 크게 고체배지와 액체배지로 나눌 수 있는데, 고체배지는 계란 성분의 배지인 Löwenstein-Jensen 배지가 표준배지이며, 한천 고체배지인 Middlebrook 7H10/11이 있다. 고체배지는 오래 전부터 사용되어 온 방법으로 안정적이지만, 배양 여부를 확인하는데 3-8주의 시간이 소요되는 한계가 있었다. 최근 액체배지의 개발로 배양 양성 보고에 소모되는 시간을 줄일 수 있게 되었는데, 기존 액체배지(Middlebrook 7H12)뿐만 아니라 다양한 자동화된 액체배지(BACTEC460, MGIT, Septi-Check, Myco-ESP culture System II, BacT/ALERT MB Susceptibility Kit)들이 개발되었다. 이들 액체배지의 경우, 도말 양성인 경우 2주, 도말 음성인 검체의 경우 약 3주면 배양 양성이 보고된다[12,13]. 액체배지는 비싸고, 세균이나 비결핵항산균에 의한 교차감염의 비율이 높은 단점이 있긴 하지만, 빠른 결과보고와 높은 양성률 때문에 국내 여러 기관에서도 널리 도입되고 있으며, 2011년 결핵 진료지침에도 고체배지와 액체배지에 각각 접종할 것을 권고하고 있다[11]. 다양한 종류의 자동화된 액체배지는 결핵의 진단뿐 아니라 약제 내성 결핵의 신속한 진단에도 이용되고 있다.

#### *Mycobacteria growth indicator tube (MGIT)*

MGIT system은 변형된 액체배지인 Middlebrook 7H9 broth가 들어있는 유리 튜브로서 바닥에 형광물질을 묻은 실리콘이 있다. 형광물질은 산소에 민감하여 처음에는 배지 내의 풍부한 산소에 의해 발광이 억제되어 있다가 객담을 접종했을 때 결핵균이 자라나 산소를 소모할 경우 형광물질이 발광하여

UV 램프하에서 오렌지색으로 보이도록 고안되었으며, 최근에는 전 자동화된 시스템인 BACTEC MGIT 960이 개발되었다.

약제 내성 여부를 진단하는 데에도 사용할 수 있는데, 이는 배양된 결핵균을 약제가 들어있는 배지에 접종한 후 색깔의 변화를 확인한다. 최근 메타분석에 의하면 항결핵약제 일차 약제에 대해서 BACTEC MGIT 960 system의 정확도와 예측도가 모두 우수하였다[14-16]. 내성 검사를 얻을 때까지 걸리는 시간은 짧게는 5-8.2일 정도이다.

### Microscopic observation drug susceptibility (MODS) assay

MODS는 결핵균이 고체배지보다 액체배지에서 빠르게 자라며, 특징적으로 형성하는 cord 모양을 액체배지에서 조기에 현미경적으로 관찰 가능한 점을 결핵 진단 및 약제내성결핵의 진단에 이용하는 검사법이다[17]. Middlebrook 7H9 액체배지, 성장 보충제, 오염 균의 과성장을 막기 위한 각종 항균제가 채워진 24 well plate에 검체를 넣고, 오염되지 않도록 봉한 뒤 매일 inverted light microscopy를 이용하여 결핵균의 특징적인 모양인 cord가 형성되었는지 확인하여 결핵균을 조기에 진단한다. 균 배양까지 소요되는 시간도 약 7일 정도에 불과하며, 24개의 well 중 일부에 다양한 농도의 항결핵약제를 넣은 뒤 검체를 접종하여, isoniazid와 rifampin에 대한 내성 검사를 빠르게 시행할 수 있다는 장점이 있다. 가격이 비싸지 않고, 간편하다는 장점이 있으나 매일 직접 관찰해야 하고 숙련된 인력이 필요하며, biosafety Level 3 이상의 실험실이 갖춰져야 하기 때문에 이미 결핵 진단에 필요한 요건들을 갖춘 비교적 큰 검사실이 적당하며, 이 때문에 아직 방법적으로 표준화되지 못하였다. 균 배양 민감도는 87.4-97.8%이고[18] isoniazid 내성에 대한 민감도는 90.3%, 특이도는 98.6%, rifampin 내성에 대한 민감도는 98%, 특이도는 99.4%였다[17,19].

### Nitrate reductase assay (NRA)

고체배지를 사용한 검사법으로 결핵균이 nitrate를 nitrite로 환원시키는 것에 바탕을 둔 검사로, LJ 배지에 nitrate를 넣은 뒤, 결핵균이 자랄 경우 Griess 반응에 의해 배지의 색이 붉은 빛으로 변하는 것으로 진단한다. 약제 내성을 평가하는 데에도 사용될 수 있는데 항균제 처리한 뒤 결핵균을 접종한 뒤, 접종한지 10일째 되는 날 nitrate를 환원시키는 능

력을 측정한다. 내성균주는 nitrate를 nitrite로 환원시켜 배지의 색이 pink-red color로 변하며, 감수성 있는 균이 자란 배지는 무색으로 남는다. NRA는 rifampin 내성에 대한 민감도와 특이도가 각각 99%, 100%, isoniazid에 대한 민감도와 특이도는 94%, 100%일 정도로 매우 우수하다[20,21]. 검사가 쉽고 저렴하며 숙달된 인력이나 고급장비가 필요 없는 등 맹 유용하며 장점이 많으나 아직까지는 배양된 결핵균의 1차 약제 내성 검사에만 이용되고 있으며 연구가 더 필요하다.

#### 결핵균 핵산 증폭 검사(nucleic acid amplification, NAA testing)

결핵균 핵산 증폭검사는 결핵균에만 특이하게 존재하는 DNA나 RNA를 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 이용하여 측정하는 것으로 24-48시간 내에 결과를 알 수 있다. 일반적으로 매우 높은 특이도를 가지고 있으나 상대적으로 낮은 민감도를 가지고 있는데 항산균 도말 검사와 비교하였을 때 비결핵항산균이 혼한 환경에서 도말 양성 검체에서는 높은 양성 예측률(> 95%)을 보이나, 도말 음성 배양 양성인 검체의 경우 50-80%에서 양성률을 보인다. Amplified mycobacterium tuberculosis direct (MTD) test (Gen-Probe, San diego, CA)와 Amplicor M. tuberculosis test (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) 등이 임상적으로 결핵이 의심되는 환자의 도말 양성 호흡기계 검체에서 사용이 FDA에서 공인되었으며, 이외에도 In-house PCR method 등 다양한 형태의 NAA assay가 결핵 진단에 이용되고 있다. CDC는 결핵이 의심되지만 확진되지 않은 환자에서 호흡기계 검체에서 NAA를 시행할 것을 추천하고 있으며[22], 개정된 국내 결핵지침에서도 결핵균 핵산 증폭검사를 1) 폐결핵이 의심되나 도말 검사가 음성일 때 혹은 2) 항산균 도말 검사가 양성이지만 비결핵 항산균의 가능성이 있을 때 실시할 것을 추천하였고, 3) 폐외결핵인 경우에도 도움이 된다고 기술하였다. 최근에는 이러한 분자학적 기술의 발달로 진단과 약제 감수성 검사를 동시에 시행하게 되었다.

#### Line probe assay (LPA)

Reverse hybridization 검사로서 결핵균 또는 검체에서 직접 DNA를 추출하여 이를 PCR로 증폭하여 oligonucleotide probe를 이용하여 labeling을 하여 strip에 나타나는 색깔의 변화를 확인하는 검사법으로 결핵의 진단과 약제 내성 여부를 확인

하는데 사용한다[18]. 최초로 사용된 LPA는 INNO-LiPA Rif TB (Innogenetics NV)였으며, 2005년에 발표된 메타분석 결과에 따르면 결핵의 진단에 민감도는 95% 이상, 특이도는 100%였으며, 임상 검체에서는 민감도가 80-100%까지 다양하게 보고된 바 있다[23]. GenoType MTBDR (Hain Lifescience)가 두번째 개발된 LPA였는데, rifampin 및 isoniazid 내성을 진단하는데 만족도가 낮아, 더 많은 rpoB, inhA mutation을 찾아내는 GenoType MTBDR plus로 보완되었으며, isoniazid 내성 진단에 더 높은 민감도를 보임이 증명되었다[24,25]. 또한 최근에는 fluoroquinolone, ethambutol, kanamycin, amikacin 등에 대한 내성을 진단하는 검사인 GenoType MTBDRsl이 개발되어 2차 약제에 대한 내성 진단에 고무적인 결과를 보여주고 있다[26]. 현재까지 여러 연구 결과를 토대로 할 때 도말 음성 검체에서는 진단에 제한이 있고, rifampin 내성을 확인하는 데는 유용하나 INH 내성에 대해서는 진단의 변화 폭이 커서 LPA는 rifampin 내성에 대한 검사로 추천된다.

#### Xpert MTB/RIF (cepheid)

자동화된 분자학적 검사로 플라스틱 카트리지 내에 세포 용해, 핵산 추출 및 증폭, 증폭 탐지에 필요한 모든 반응 용제가 들어있어 객담을 전 처치하여 MTB/RIF 카트리지에 넣고 이를 GeneXpert 기기에 넣기만 하면 자동적으로 PCR을 실행시켜 결핵균 확인과 rifampin 내성 여부를 2시간 내에 알 수 있게 된다[27]. 도말 양성 환자에서는 98.2-100% 민감도를 도말 음성/배양 양성 환자에서는 71.7-72.5%의 민감도를 보였다. 2번째 객담으로 12.6%, 세 번째 객담으로는 5.1%의 민감도를 증가시킬 수 있어 3개의 객담 검체를 이용하는 경우에는 90.2%의 민감도를 나타내며, 특이도는 99.2%에 이른다. Rifampin 내성에 대한 민감도, 특이도는 각각 97.6%, 100%로 높았으나 가격이 비싸고, isoniazid 내성을 확인할 수 없다는 단점이 있다[27]. 2011년 WHO는 MDR TB 관리를 위해서 적극적으로 사용할 것을 권고하고 있다.

#### 인터페론 감마 분비능 검사

과거 결핵균에 감염된 T 림프구에 결핵균 특이 항원을 자극하여 분비되는 인터페론감마를 측정하는 검사로 현재 사용되고 있는 검사법은 Quantiferon-TB Gold In-Tube<sup>®</sup> (Cellestis)와 T-SPOT.TB<sup>®</sup> (oxford immunotec)가 있다. Quantiferon-TB Gold In-Tube<sup>®</sup> 방법은 환자의 말초혈액을 채취해서 결핵균

항원(ESAT-6, CFP-10, TB7.7)이 들어 있는 튜브, 음성대조 튜브(Nil), 양성대조튜브(Mitogen)에 각각 첨가하여 16-24 시간 동안 자극하여 분비된 인터페론감마를 ELISA를 통하여 측정한다. T-SPOT.TB<sup>®</sup>의 경우에는 채취한 전혈에서 말초 단핵구를 추출하여 ESAT-6와 CFP-10 항원으로 자극한 후 ELISPOT 방법으로 spot의 숫자를 세어서 진단한다. 결핵 감염 여부를 진단하는 것으로, 결핵 감염률이 1% 미만인 국가에서는 임상적으로 결핵이 의심되어 시행한 경우 양성일 경우 결핵 가능성이 높지만, 우리나라와 같이 결핵 감염률이 높은 국가에서는 활동성 결핵의 진단에 대한 유용성은 떨어진다.

## 결 론

최근 개발된 여러 분자학적 또는 비분자학적 검사들을 통해 결핵을 좀더 신속하고 간단하게 진단하는 것이 가능해졌다. 기존의 배양 검사에 걸리던 시간을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라 최근 결핵관리에서 가장 중요한 문제인 내성결핵의 진단 역시 기존의 약제감수성 결과에 비해 빠르게 진단할 수 있어 결핵 관리에 긍정적인 기여를 할 것으로 기대된다. 그러나 이러한 새로운 검사법은 여전히 결핵균 배양 검사를 대체할 수는 없으며, 기존의 약제 감수성 검사 역시 대체할 수 없다. 이들 새로운 검사들은 도말 음성 결핵 또는 폐외 결핵 등 특수한 상황에서의 결핵에서 진단적 유용성에 차이가 있으며, 여건과 인력이 갖추어진 실험실이 필요하며 광범위 내성결핵의 진단을 위해서는 여전히 현재의 약제 감수성 결과가 필요하기 때문이다. 또한 이러한 검사 기술의 발달이 곧 효과적인 결핵 관리로 이어지는 것은 아니기 때문에 결핵의 신속하고 정확한 진단법에 대한 연구와 함께 결핵 환자의 관리 등 전반적인 결핵 관리 사업에도 함께 노력을 기울여야 하겠다.

**중심 단어:** 결핵의 새로운 진단법; 핵산증폭 검사; 엑스퍼트 티비

## REFERENCES

1. Aber VR, Allen BW, Mitchison DA, Ayuma P, Edwards EA, Keyes AB. Quality control in tuberculosis bacteriology: 1. Laboratory studies on isolated positive cultures and the efficiency of direct smear examination. *Tubercle* 1980;61: 123-133.
2. Siddiqi K, Lambert ML, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis* 2003;3: 288-296.
3. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children: this official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999: this statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1376-1395.
4. Kim S, Park EM, Kwon OJ, et al. Direct application of the PCR restriction analysis method for identifying NTM species in AFB smear-positive respiratory specimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1344-1346.
5. Park YS, Lee CH, Lee SM, et al. Rapid increase of non-tuberculous mycobacterial lung diseases at a tertiary referral hospital in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14:1069-1071.
6. Steingart KR, Henry M, Ng V, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006;6:570-581.
7. Marais BJ, Brittle W, Painczyk K, et al. Use of light-emitting diode fluorescence microscopy to detect acid-fast bacilli in sputum. *Clin Infect Dis* 2008;47:203-207.
8. Minion J, Sohn H, Pai M. Light-emitting diode technologies for TB diagnosis: what is on the market? *Expert Rev Med Devices* 2009;6:341-345.
9. Anthony RM, Kolk AH, Kuijper S, Klatser PR. Light emitting diodes for auramine O fluorescence microscopic screening of Mycobacterium tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1060-1062.
10. Strategic and technical advisory group on tuberculosis (STAG-TB). Report of the Ninth meeting. World Health Organization (WHO). 2009.
11. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis; Korea Centers of Disease Control and Prevention. Korean Guidelines for Tuberculosis. 2011.
12. Sharp SE, Lemes M, Sierra SG, Poniecka A, Poppiti RJ Jr. Löwenstein-Jensen media: no longer necessary for mycobacterial isolation. *Am J Clin Pathol* 2000;113:770-773.
13. Kanchana MV, Cheke D, Natyshak I, Connor B, Warner A, Martin T. Evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for the recovery of mycobacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;37:31-36.
14. Sanders CA, Nieda RR, Desmond EP. Validation of the use of Middlebrook 7H10 agar, BACTEC MGIT 960, and BACTEC 460 12B media for testing the susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to levofloxacin. *J Clin Microbiol*

- 2004;42:5225-5228.
15. Palomino JC, Traore H, Fissette K, Portaels F. Evaluation of Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:344-348.
  16. Palaci M, Ueki SY, Sato DN, Da Silva Telles MA, Curcio M, Silva EA. Evaluation of mycobacteria growth indicator tube for recovery and drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis isolates from respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1996;34:762-764.
  17. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med* 2006;355:1539-1550.
  18. Wilson ML. Recent advances in the laboratory detection of Mycobacterium tuberculosis complex and drug resistance. *Clin Infect Dis* 2011;52:1350-1355.
  19. Minion J, Leung E, Menzies D, Pai M. Microscopic-observation drug susceptibility and thin layer agar assays for the detection of drug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:688-698.
  20. Montoro E, Lemus D, Echemendia M, Martin A, Portaels F, Palomino JC. Comparative evaluation of the nitrate reduction assay, the MTT test, and the resazurin microtitre assay for drug susceptibility testing of clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:500-505.
  21. Martin A, Palomino JC, Portaels F. Rapid detection of ofloxacin resistance in Mycobacterium tuberculosis by two low-cost colorimetric methods: resazurin and nitrate reductase assays. *J Clin Microbiol* 2005;43:1612-1616.
  22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:7-10.
  23. Morgan M, Kalantri S, Flores L, Pai M. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in Mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2005;5:62.
  24. Ling DI, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008;32:1165-1174.
  25. Bwanga F, Hoffner S, Haile M, Joloba ML. Direct susceptibility testing for multi drug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2009;9:67.
  26. Hillemann D, Rüscher-Gerdes S, Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2009;47:1767-1772.
  27. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005-1015.