

FACTORS ASSOCIATED WITH SPUTUM CULTURE RESULTS IN PATIENTS SUSPECTED OF HAVING PULMONARY TUBERCULOSIS AT NATIONAL LUNG HOSPITAL IN 2022

Nguyen Kim Cuong^{1,2*}, Nguyen Manh The¹

¹National Lung Hospital - No 463 Hoang Hoa Tham, Ba Dinh, Hanoi, Vietnam

²Hanoi Medical University - No 1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received: 22/02/2024

Revised: 18/03/2024; Accepted: 11/04/2024

ABSTRACT

Introduction: Diagnosing pulmonary tuberculosis in patients without bacteriological and histopathological evidence is a challenge for physicians.

Objective: Analyze some factors associated with sputum culture results in patients suspected of pulmonary tuberculosis at National Lung Hospital in 2022.

Methods: A cross-sectional, descriptive study of 179 patients with suspected of having pulmonary tuberculosis at National Lung Hospital, without bacteriological evidence. Patients were divided into two groups: A culture-positive group and a culture-negative one. Using univariate and multivariate regression techniques to identify factors associated with culture results.

Results: The male-to-female ratio was 2,5 to 1. The rate of tuberculosis bacteria culture positivity in liquid medium was 56%, while 44% tested negative. Common symptoms included productive cough (53,6%); moist rales (46,9%); afternoon fever (41,9%); and chest pain (40,8%). There was no difference in risk factors for tuberculosis and suspected tuberculosis lesions on chest CT scans between culture-positive and culture-negative groups. The multivariate model included 7 independent variables: Weight loss, night sweats, hemoptysis, productive cough, smoking, history of tuberculosis, and chest CT lesions. Hemoptysis is a symptom significantly associated with positive sputum culture results.

Conclusion: Consider tuberculosis treatment for patients with signs of hemoptysis, along with weight loss, night sweats, productive cough, smoking, history of tuberculosis and suspected tuberculosis lesions on chest CT scan.

Keywords: Hemoptysis, sputum culture, pulmonary tuberculosis.

*Corresponding author

Email address: Cuongoc@hmu.edu.vn

Phone number: (+84) 916114488

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1098>

YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ NUÔI CẤY ĐỜM TÌM VI KHUẨN LAO Ở NHỮNG TRƯỜNG HỢP NGHI LAO PHỔI TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG NĂM 2022

Nguyễn Kim Cương^{1,2,*}, Nguyễn Mạnh Thế¹

¹Bệnh viện Phổi Trung ương - 463 Hoàng Hoa Thám, Ba Đình, Hà Nội, Việt Nam

²Đại học Y Hà Nội - Số 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 22/02/2024

Chỉnh sửa ngày: 18/03/2024; Ngày duyệt đăng: 11/04/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Chẩn đoán lao phổi ở bệnh nhân không có bằng chứng vi khuẩn học và mô bệnh học là một thách thức với các bác sĩ lâm sàng.

Mục tiêu: Phân tích một số yếu tố có liên quan đến kết quả nuôi cấy đờm tìm vi khuẩn lao ở những trường hợp nghi lao phổi tại Bệnh viện Phổi Trung ương năm 2022.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 179 bệnh nhân nghi lao phổi tại Bệnh viện Phổi Trung ương, không có bằng chứng vi khuẩn học. Bệnh nhân được chia thành hai nhóm: Nhóm nuôi cấy dương tính và nhóm nuôi cấy âm tính. Sử dụng kỹ thuật hồi quy đơn biến và đa biến xác định các yếu tố có liên quan đến kết quả nuôi cấy.

Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ nam/nữ: 2,5/1. Tỷ lệ nuôi cấy vi khuẩn lao môi trường lỏng dương tính 56%, âm tính 44%. Các triệu chứng hay gặp: Ho khạc đờm 53,6%; ran ẩm ran nổ 46,9%; sốt về chiều 41,9%; đau ngực 40,8%. Không có sự khác biệt về các yếu tố nguy cơ mắc lao, tổn thương nghi lao trên phim CT ngực giữa nhóm nuôi cấy dương tính và nuôi cấy âm tính. Mô hình đa biến gồm 7 biến độc lập được đưa vào mô hình: Gây sút cân, ra mồ hôi về đêm, ho ra máu, ho khạc đờm, hút thuốc lá, tiền sử mắc bệnh lao, tổn thương trên CT ngực. Trong đó ho ra máu là triệu chứng liên quan có ý nghĩa với kết quả nuôi cấy đờm dương tính.

Kết luận: Cần nhắc điều trị bệnh lao đối với bệnh nhân có dấu hiệu ho ra máu, khi đi kèm với các triệu chứng gây sút cân, ra mồ hôi về đêm, ho khạc đờm, hút thuốc lá, có tiền sử mắc bệnh lao và có tổn thương nghi lao trên phim CT ngực.

Từ khóa: Ho ra máu, nuôi cấy đờm, lao phổi.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lao là bệnh được phát hiện từ rất lâu, có khả năng lây lan, tỷ lệ tử vong cao. Chẩn đoán xác định lao phổi dựa trên tìm thấy vi khuẩn lao trong đờm bằng soi trực tiếp hoặc nuôi cấy tìm thấy vi khuẩn lao. Độ nhạy của kỹ thuật nhuộm soi đờm trực tiếp từ 40-80%, phụ thuộc vào khả năng ho khạc và giai đoạn bệnh. Tỷ lệ người bệnh lao phổi AFB âm tính chiếm từ 20-50% số người mắc lao hoạt động, chiếm 17% nguồn lây lan trong cộng đồng [1]. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã khuyến cáo những bệnh nhân ho kéo dài trên 2 tuần nên được xét

nhuộm soi đờm trực tiếp tìm AFB hoặc xét nghiệm Xpert MTB/RIF. Việc sử dụng xét nghiệm nhuộm soi AFB và việc phát hiện lao phổi chỉ dựa trên triệu chứng ho kéo dài cho thấy độ chính xác thấp trong nhóm bệnh nhân lao phổi AFB âm tính. Tuy nhiên, khi sàng lọc bệnh nhân lao phổi AFB âm tính mà không có công cụ lâm sàng được chuẩn hóa, tỷ lệ chẩn đoán nhầm lên tới 38% ở những trường hợp có bất thường trên XQ ngực [2]. Các kỹ thuật nuôi cấy lỏng, đặc đòi hỏi yêu cầu về trang thiết bị kỹ thuật, thời gian có kết quả kéo dài. Ngoài ra, vì phụ thuộc vào bệnh phẩm đờm do đó những trường hợp ở giai đoạn sớm, hoặc

*Tác giả liên hệ

Email: Cuongoc@hmu.edu.vn

Điện thoại: (+84) 916114488

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD3.1098>

► CHUYÊN ĐỀ LAO ◀

bệnh nhân không ho khạc đờm kể cả bằng các can thiệp như khí dung lây đờm tác động khi đó việc kết hợp các yếu tố nguy cơ và các triệu chứng của lao phổi và đặc biệt là hình ảnh X-quang, CT ngực rất có giá trị trong chẩn đoán hoặc loại trừ căn nguyên do vi khuẩn lao. Trên thực tế, chẩn đoán lao phổi ở bệnh nhân không có bằng chứng vi khuẩn học và mô bệnh học là một thách thức với các bác sĩ lâm sàng. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu phân tích một số yếu tố có liên quan đến kết quả nuôi cấy đờm tìm vi khuẩn lao.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu, địa điểm, thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang bệnh nhân nghi lao phổi tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ năm 2020 đến năm 2022.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân có dấu hiệu nghi lao phổi nhập viện tại Bệnh viện Phổi Trung ương, không có bằng chứng vi khuẩn học bằng các phương pháp xét nghiệm nhuộm soi đờm tìm AFB và bằng các kỹ thuật sinh học phân tử (Xpert, LPA, TRC), không có bằng chứng mô bệnh học và được làm xét nghiệm nuôi cấy đờm môi trường lỏng.

Bệnh nhân nghi lao phổi khi có các triệu chứng sau:

- Ho kéo dài trên 2 tuần (ho khan, ho có đờm, ho ra máu) là dấu hiệu nghi lao quan trọng nhất.
- Ngoài ra có thể có: Gầy sút cân, chán ăn, mệt mỏi; Sốt nhẹ về chiều; Ra mồ hôi trộm về đêm; Đau ngực, đôi khi khó thở

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân được điều trị các thuốc chống lao trong vòng 1 tháng qua; Bệnh nhân HIV; Bệnh nhân dưới 16 tuổi.

2.3. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu của nghiên cứu được áp dụng theo công thức tính cỡ mẫu so sánh 2 tỉ lệ trong quần thể, với n: Cỡ mẫu, p1: Tỉ lệ bệnh nhân có kết quả nuôi cấy dương tính trong nhóm có triệu chứng ho kéo dài trên 2 tuần, p2: Tỉ lệ bệnh nhân có kết quả nuôi cấy dương tính trong nhóm không có triệu chứng ho kéo dài trên 2 tuần, $Z_{1-\alpha/2}$ là giá trị từ phân bố chuẩn, được tính trên xác suất sai lầm loại 1 lấy $\alpha = 0,05$ và kiểm định 2 phía. $Z_{1-\beta}$ là giá trị được tính dựa trên lực thống kê ($1-\beta = 0,8$). Dựa trên ước tính về tỉ lệ p1=0,47 và p2=0,15 từ nghiên cứu của J.B de O.Souza Filho và cộng sự (2016) [3], chúng tôi đã đưa ra kết quả với số lượng bệnh nhân

n= 179.

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

$$n_1 = n_2 \geq \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

$$N_{\text{Tổng}} \geq n_1 + n_2$$

2.4. Nội dung nghiên cứu, kỹ thuật thu thập số liệu và biến số

Các bệnh nhân nghi lao được tuyển chọn vào nghiên cứu sẽ được làm xét nghiệm nhuộm soi trực tiếp AFB đờm, xét nghiệm sinh học phân tử Xpert MTB/Rif và xét nghiệm nuôi cấy môi trường lỏng tìm vi khuẩn lao. Các bệnh nhân có bằng chứng vi khuẩn (AFB, Xpert) sẽ được điều trị lao phổi theo phác đồ của CLCLQG và loại ra khỏi nghiên cứu. Các bệnh nhân HIV được loại ra khỏi nghiên cứu và tư vấn chuyển các cơ sở điều trị ARV. Bệnh nhân không thu thập đủ biến số nghiên cứu bị loại ra khỏi nghiên cứu.

- Thông tin về nhân chủng học: Tuổi, giới, nghề nghiệp
- Tiền sử: Hút thuốc lá, lạm dụng rượu, tiền sử mắc bệnh mạn tính, tiền sử tiếp xúc hộ gia đình với người mắc lao, tiền sử dùng thuốc ức chế miễn dịch
- Triệu chứng cơ năng: Ho khạc đờm, ho ra máu, tức ngực, khó thở
- Triệu chứng toàn thân: sốt, mệt mỏi, ăn kém, ra mồ hôi trộm
- Triệu chứng thực thể: Ran ẩm ran nổ, ran rít ran gáy
- XQ ngực: Bất kì dấu hiệu nào sau đây: Tổn thương dạng thâm nhiễm vùng đỉnh phổi, tổn thương dạng kê, dạng hang, xẹp phổi, tràn dịch màng phổi
- CT ngực: Đặc điểm tổn thương nhu mô, vị trí tổn thương

2.5. Xử lý số liệu

Bộ số liệu được xử lý trên máy vi tính bằng các phần mềm thông dụng và chuyên biệt: Microsoft Office Excel, Stata 16. Sử dụng kỹ thuật hồi quy logistic đơn biến và đa biến để đưa ra các yếu tố có liên quan tới kết quả nuôi cấy.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng khoa học và Hội đồng đạo đức Bệnh viện Phổi Trung ương.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm về giới, tuổi của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	n	%
Giới		
Nữ	51	28,5
Nam	128	71,5
Tuổi		
≤ 60	130	72,6
>60	49	27,4

Nhận xét: Trong 179 bệnh nhân đưa vào nghiên cứu, nam giới chiếm ưu thế (71,5%). Tuổi trung bình 48,2 ± 16,7; nhóm ≤ 60 tuổi chiếm ưu thế (72,6%).

3.2. Kết quả nuôi cấy vi khuẩn lao, triệu chứng và một số yếu tố nguy cơ mắc lao ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 2. Kết quả nuôi cấy vi khuẩn lao

	n	%
Nuôi cấy dương tính	79	44,1
Nuôi cấy âm tính	100	55,9
Tổng	179	100

Nhận xét: Trong 179 bệnh nhân có dấu hiệu nghi lao, 79 bệnh nhân có kết quả nuôi cấy đờm dương tính với MTB, chiếm 44,1%.

Bảng 3. Triệu chứng toàn thân, cơ năng, thực thể

Triệu chứng	n	%
Đau ngực	73	40,8
Khó thở	64	35,8
Ho khạc đờm	96	53,6
Ho ra máu	27	15,1
Ho khan	33	18,4
Sốt về chiều	75	41,9
Gầy sút cân	38	21,2
Ra mồ hôi về đêm	32	17,9
Ran ẩm, ran nổ	84	46,9

Nhận xét: Các triệu chứng hay gặp ở bệnh nhân nghi lao: Ho khạc đờm (53,6%); ran ẩm ran nổ (46,9%); sốt về chiều (41,9%); đau ngực (40,8%).

Bảng 4. Một số yếu tố nguy cơ mắc lao

Đặc điểm	Nuôi cấy dương tính	Nuôi cấy âm tính	p
Hút thuốc lá	21	18	0,774
Tiếp xúc với người mắc lao	12	7	0,498
Dùng thuốc UCMD	4	3	0,945
Lạm dụng rượu	10	6	0,575
Tiền sử mắc lao	6	15	0,126
Tiền sử mắc bệnh mạn tính (ĐTĐ, suy thận, ung thư)	18	25	0,73

Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa các yếu tố nguy cơ mắc lao ở nhóm nuôi cấy dương tính và nhóm nuôi cấy âm tính (p > 0,05).

Bảng 5. Tổn thương nghi lao trên phim CT ngực

Tổn thương nghi lao trên CT ngực	Nuôi cấy dương tính	Nuôi cấy âm tính	p
Có	43	36	0,376
Không	61	39	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tổn thương nghi lao trên phim CT ngực ở nhóm nuôi cấy dương tính và nhóm nuôi cấy âm tính.

3.3. Một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả nuôi cấy tìm vi khuẩn lao khi phân tích đa biến logistic

Bảng 6. Phương trình hồi quy đa biến các biến số độc lập liên quan tới kết quả nuôi cấy đờm môi trường lỏng tìm vi khuẩn lao

Yếu tố	n (%)	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến (n = 179, p ^{Hosmer-Lemeshow's} = 0,19; p ^{pseudo} R ² = 0,0381)	
		OR	95% CI	OR	95% CI
Đặc điểm chung của nhóm NC					
Tuổi (≤60)	130 (72,6%)	0,67	0,35 - 1,28		
Giới (nam)	128 (71,5%)	0,94	0,49 - 1,81		
Triệu chứng toàn thân					
Sốt	75 (41,9%)	0,82	0,45 - 1,49		
Gầy sút cân	38 (21,2%)	0,90	0,43 - 1,85	1,23	0,56 - 2,71
Ra mồ hôi đêm	32 (17,9%)	0,84	0,43 - 1,63	0,84	0,42 - 1,67
Triệu chứng cơ năng					
Đau ngực	73 (40,8%)	0,73	0,40 - 1,35		
Ho ra máu	27 (15,1%)	2,05	0,89 - 4,72	2,41	1,01 - 5,75
Ho khan	33 (18,4%)	0,67	0,30 - 1,47		
Khó thở	64 (35,8%)	1,18	0,64 - 2,19		
Ho đờm	96 (53,6%)	0,73	0,40 - 1,33	0,68	0,36 - 1,30
Triệu chứng thực thể					
Ran ẩm ran nổ	84 (46,9%)	0,90	0,50 - 1,63		
Yếu tố nguy cơ					
Tiếp xúc hộ gia đình	19 (10,6%)	2,57	0,22 - 28,8		
Hút thuốc lá	39 (21,8%)	2,61	0,46 - 14,6	3,27	0,54 - 19,8
Tiền sử mắc lao	21 (11,7%)	0,46	0,17 - 1,26	0,51	0,18 - 1,42
Tiền sử mắc bệnh mạn tính	43 (24%)	0,85	0,62 - 1,17		
Cận lâm sàng					
Tổn thương nghi lao trên CT ngực	79 (44,1%)	0,76	0,41 - 1,38	0,73	0,38 - 1,41

Nhận xét: Mô hình hồi quy logistic gồm 7 biến số được đưa vào mô hình, bao gồm: Gầy sút cân, ra mồ hôi về

đêm, ho ra máu, ho khạc đờm, tiền sử hút thuốc lá, tiền sử mắc bệnh lao và tổn thương nốt nụ cây kết hợp dạng

hang trên phim CT ngực. Đánh giá độ phù hợp của mô hình bằng kiểm định Hosmer – Lemeshow với $p \geq 0,05$: Chấp nhận mô hình. Sau khi hiệu chỉnh với các yếu tố khác trong mô hình, kết quả cho thấy ho ra máu có liên quan tới kết quả nuôi cấy môi trường lỏng tìm vi khuẩn lao, với $p < 0,05$.

4. BÀN LUẬN

Nuôi cấy vi khuẩn lao là tiêu chuẩn vàng hiện nay để chẩn đoán lao phổi, nhưng tỷ lệ nuôi cấy vi khuẩn dương tính thấp trong chẩn đoán lao phổi AFB âm tính. Trong nghiên cứu của Wanli Kang trên 858 bệnh nhân lao phổi AFB âm tính, sau khi phân tích hồi quy đa biến, các tác giả đã xác định giới tính nam có liên quan đáng kể đến kết quả dương tính của nuôi cấy vi khuẩn ở bệnh nhân lao phổi AFB âm tính (OR = 1,529, 95% CI: 1,008–2,321), phù hợp với nhiều nghiên cứu cho rằng nam giới có nguy cơ mắc bệnh lao và tỷ lệ tử vong vì bệnh lao hơn nữ [4].

Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả của lao phổi nuôi cấy MGIT âm tính chưa được nghiên cứu đầy đủ. Trong số ít nghiên cứu trên đối tượng nuôi cấy âm tính, một nghiên cứu ở Hồng Kông năm 1981 đã phát hiện ra rằng lao phổi nuôi cấy âm tính có liên quan đến ít ho ra máu và bất thường trên X-quang hơn so với lao phổi xét nghiệm AFB âm tính và nuôi cấy dương tính [5]. Một nghiên cứu khác của tác giả Nguyễn Minh Vũ (2015) trên những bệnh nhân không nhiễm HIV mắc lao phổi đã phát hiện ra rằng những bệnh nhân nuôi cấy âm tính so với nuôi cấy dương tính ít bị ho, tiết đờm, giảm cân và tổn thương hang trên chụp cắt lớp vi tính ngực (CT), gợi ý rằng các triệu chứng lao kinh điển không phải lúc nào cũng liên quan đến bệnh xét nghiệm âm tính [6].

Tại Việt Nam, tác giả Trần Thị Minh Hằng (2008) nghiên cứu trên 54 bệnh nhân lao phổi AFB (-), khi tác giả phân tích đơn biến mối liên quan của một vài yếu tố với kết quả MGIT đã nhận thấy tỷ lệ nuôi cấy dương tính ở nam cao hơn ở nữ, sự khác nhau này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tuy nhiên tác giả cũng nhận thấy do nghiên cứu với số lượng bệnh nhân còn ít nên chưa phản ánh được hết mối tương quan của MGIT và các yếu tố liên quan.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích đơn biến mối liên quan của một số yếu tố với kết quả nuôi cấy vi khuẩn lao thì không nhận thấy có sự khác biệt giữa nhóm có và không có. Tuy nhiên bằng phân tích hồi quy đa biến, chúng tôi đã phát hiện ho ra máu có liên quan tới kết quả nuôi cấy môi trường lỏng tìm vi khuẩn lao ($p < 0,05$). Và nếu triệu chứng ho ra máu đi cùng với tiền sử mắc bệnh lao trước đó thì sẽ có khả năng xét nghiệm cấy đờm dương tính cao.

Ho ra máu trong lao phổi là hậu quả của quá trình viêm loét và hoại tử liên tục hoặc của giãn phế quản. Nguồn

gốc chảy máu thường gặp nhất là trong các hang lao hoạt động. Nhưng hiện nay, viêm phổi lao là nguyên nhân gây ho ra máu thường gặp hơn là hang lao hoạt động. Lao phổi có thể gây ho ra máu do nhiều cơ chế. Lao phổi có hang hoặc không có hang đều có thể gây ra ho ra máu từ nhẹ đến nặng. Hầu hết các bệnh nhân này cho kết quả nhuộm soi AFB đờm dương tính. Lao phổi đang hoạt động có thể vỡ phình mạch Rasmussen đột ngột gây ho ra máu, là do chứng phình mạch Rasmussen được tạo thành do thành ngoài mạch máu của động mạch phổi có kích thước nhỏ hoặc trung bình bị ăn mòn các chất bã đậu, rồi vỡ vào hang kế bên gây ho ra máu [7].

Tại Việt Nam, ho ra máu ở bệnh nhân lao phổi AFB (-) trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh Sang (2018) gặp 7,3%. Nghiên cứu của Nguyễn Kim Cương trên 123 bệnh nhân lao phổi AFB (-) nhiễm HIV, tỷ lệ ho ra máu là 17,1%. Nghiên cứu của Đinh Thị Thanh Hồng (2011) trên bệnh nhân lao phổi thì ho máu gặp 18,3% số các trường hợp. Nghiên cứu của Kiyon E (2003) trên 143 bệnh nhân lao phổi nhận thấy tỷ lệ ho máu 18,8%. Nghiên cứu của Rakotosamimanana N (2019) ở châu Phi trên 548 người mắc lao phổi thì ho máu gặp 25% [8]. Nhìn chung, lao phổi AFB (-) là một thể lao ít hoạt động, ít phá huỷ nên triệu chứng ho ra máu ít gặp hơn lao phổi AFB (+).

5. KẾT LUẬN

Ho ra máu là triệu chứng liên quan có ý nghĩa với kết quả nuôi cấy đờm dương tính tìm vi khuẩn lao. Các bác sĩ nên cân nhắc điều trị bệnh lao đối với bệnh nhân có dấu hiệu ho ra máu, khi đi kèm với các triệu chứng gầy sút cân, ra mồ hôi về đêm, ho khạc đờm, hút thuốc lá, có tiền sử mắc bệnh lao và có tổn thương nghi lao trên phim CT ngực.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] WHO, Global Tuberculosis Report, 2023.
- [2] H. F. Swai, F. M. Mugusi, J. K. Mbwambo, Sputum smear negative pulmonary tuberculosis: sensitivity and specificity of diagnostic algorithm, BMC Res Notes, 4, 2011, p. 475.
- [3] O. Souza Filho J. B. de, J. M. de Seixas, R. Galiez et al., A screening system for smear-negative pulmonary tuberculosis using artificial neural networks, Int J Infect Dis, 49, 2016, p. 33-9.
- [4] Wanli K, Meiyang W, Kunyun Y et al., Factors associated with negative T-SPOT.TB results among smear-negative tuberculosis patients in China, Scientific Reports, 8(1), 2018, p. 4236.
- [5] M. H. Nguyen, N. S. Levy, S. D. Ahuja et al., Factors Associated With Sputum Culture-Negative vs Culture-Positive Diagnosis of Pulmonary

- Tuberculosis, *JAMA Netw Open*, 2(2), 2019, p. e187617.
- [6] M. V. Nguyen, E. R. Jenny-Avital, S. Burger et al., Clinical and Radiographic Manifestations of Sputum Culture-Negative Pulmonary Tuberculosis, *PLoS One*, 10(10), 2015, p. e0140003.
- [7] Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser et al., Cough and Hemoptysis, *Harrison's Manual of Medicine*, 19e, McGraw-Hill Education, New York, NY, 2016.
- [8] Niaina R, Simon GL, Vaomalala R et al., Performance and impact of GeneXpert MTB/RIF® and Loopamp MTBC Detection Kit® assays on tuberculosis case detection in Madagascar, *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 2019, p. 542.