ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAĞDAT ŞEHİR POPÜLASYONUNDA TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ İLE İNSAN SİTOMEGALOVİRÜS EPİDEMİYOLOJİSİ ARASINDAKİ KORELASYON

Ali Hilo Mohammed AL-ATTWANI

BIYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2023

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Ali Hilo Mohammed AL-ATTWANI tarafından hazırlanan "**Bağdat Şehir Popülasyonunda Tüberküloz Hastalığı Risk Faktörleri İle İnsan Sitomegalovirüs Epidemiyolojisii Arasındaki Korelasyon**" adlı tez çalışması 01/06/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Mühendisliği Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Oral DÜZDEMİR

Eş Danışman : Dr. Loqman Juma Tawfiq

Jüri Üyeleri :

Başkan : Prof. Dr. Oral DÜZDEMİR
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Gökhan NUR
Biyomedikal Anabilim Dalı
İskenderun Technıcal Üniversitesi

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Pınar ARSLAN
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hamit ALYAR

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Bağdat Şehir Popülasyonunda Tüberküloz Hastalığı Risk Faktörleri İle İnsan Sitomegalovirüs Epidemiyolojisii Arasındaki Korelasyon**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu, çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (01/06/2023).

Ali Hilo Mohammed AL-ATTWAN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAĞDAT ŞEHİR POPÜLASYONUNDA TÜBERKÜLOZ HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ İLE İNSAN SİTOMEGALOVİRÜS EPİDEMİYOLOJİSİ ARASINDAKİ KORELASYON

Ali Hilo Mohammed AL-ATTWANI

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Oral DÜZDEMİR
Eş Danışman **:** Dr. Loqman Juma Tawfiq

Çalışmamızın amacı tüberküloz hastalığı (TB) ile sitomegalovirüs (CMV) arasındaki ilişkiyi belirlemektir. Diğer çalışmalar Bağdat'ta tüberküloz hastalıklarının aynı korelasyonunu ve prevalansını araştırmıştır. Pozitif tüberküloz vakaları taranmış olup, CMV IgG ve IgM için pozitif sonuçlar bulunmuştur. Özel bir şerit kullanılarak, 100 pozitif TB vakasından 62'sinde CMV IgG (%62) ve 16'sında (%16) pozitif IgM olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile ilgili olarak, 17'si IgG pozitif (%17) ve sadece 5'i IgM pozitif (%5) olmuştur. ELISA KIT'i ile, 100 pozitif TB vakasını, pozitif CMV IgG sonucu olan 65 vakayı (%65) ve pozitif IgM'si olan 17 vakayı (%17) incelenmiştir. Kontrol grubunda IgG antikorları pozitif olan 18 kişi (%18) ve sadece IgM pozitif vakaları olan 6 kişi (%6) söz konusu olmuştur. Bulgular, tüberkülozlu hastalar ile kontrol vakaları arasında anlamlı bir fark olduğunu ($p< 0.001$) göstermiştir. Tespit (TB) için en iyi prosedür, Ziehl Neelsen (ZN) ve Oramin O (AO) teknolojisi olmuştur. Şüpheli TB hastalarından rastgele 315 balgam örneği toplanmış olup, bulgular, doğrudan ZN boyası pozitif vakaların 50/315'e eşit olduğunu göstermiştir. Pozitif AO testi sayısı 72/315'tir. AO için duayrlılık %65 ve ZN için %54 olmuştur. Bu yüzden AO yöntemini kullanmak daha iyidir. İlaçların TB hastalığına direncinin belirlenmesi (GenoType MTBDRsI), moksifloksasin ve amikasin gibi ilaçlar için dirençli gen tedavilerini tanımlamanın en iyi yöntemidir.

2023, 69 Sayfa

Anahtar kelimeler: Aurmine O stain, Cytomegalovirus (CMV), Ziehl- Neelsen stain(ZN), Tuberculosis (TB), Acid fast bacilli (AFB)

ABSTRACT

Master of Science Thesis

THE CORRELATION BETWEEN TUBERCULOSIS DISEASE RISK FACTORS AND THE HUMAN CYTOMEGALOVIRUS EPIDEMIOLOGY IN THE CITY POPULATION OF BAGHDAD

Ali Hilo Mohammed AL-ATTWANI

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Prof. Dr. Oral DÜZDEMİR
Co-Advisor**:** Dr. Loqman Juma Tawfiq

The aim of our study is to determine the relationship between tuberculosis disease (TB) and cytomegalovirus (CMV). Other studies investigated the same correlation and prevalence of tuberculosis diseases in Baghdad. Positive cases for tuberculosis were screened and positive results for CMV IgG and IgM were found. Using a special strip, it was found that in the 100 positive TB cases, 62 had positive results for CMV IgG (62%) and 16 had positive IgM (16%). Regarding the control group, 17 were IgG positive (17%) and only 5 were IgM positive (5%). By an ELISA KIT, we investigated 100 positive TB cases, 65 cases with positive CMV IgG results (65%), and 17 cases with positive IgM (17%). In the control group, there were 18 people with positive IgG antibodies (18%) and only 6 with IgM-positive cases (6%). The results showed that there is a significant difference ($p < 0.001$) between tuberculosis patients and control cases. The best procedure for the detection (of TB) was Ziehl Neelsen (ZN) and Auramine O (AO) technology. 315 sputum samples were collected randomly from suspected TB patients. The results showed that direct ZN stain-positive cases equaled 50/315. The number of positive AO tests is 72/315. The sensitivity for AO was 65%, and the sensitivity for ZN was 54%. So it is better to use the AO method. The determination of the resistance of drugs to TB disease (GenoType MTBDRsI) is the best method to describe resistant gene therapies for drugs such as moxifloxacin and amikacin.

2023, 69 pages

Keywords: Aurmine O stain, Cytomegalovirus (CMV), Ziehl- Neelsen stain(ZN), Tuberculosis (TB), Acid fast bacilli (AFB)

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez Danışmanın Prof. Dr. Oral Dizdemir'e saygı ve hürmetlerimi sunarım. Bilginizden, biliminizden ve diğer iyi şeylerden yararlandım. Sizin sayenizde, yep yeni bir iyi hayata başlıyorum. Sizlerin samimi çabaları olmasaydı, bu bilgi düzeyine ulaşamazdım.

Ayrıca sonsuz sabır ve sınırsız desteğe göğüs geren cömert aileme en içten sevgilerimi ve şükranlarımı sunuyorum. Tüm aile üyelerinin özverisi olmasaydı, bilimsel ve bilişsel ilerleme sağlayamazdım. Kalpten teşekkür ederim.

Bugün ulaştığım yere ulaşmak için benim için yaptığın her şeyi hatırladığımda, kelimeler yetersiz kalıyor, şükürler az, övgüler senin hakkını yerine getiremiyor. Babamın ruhu ve anneminkine, bu hayatta, yaptıkların için sana teşekkür ediyor, en derin saygı ve takdirlerimi sunuyorum.

Bana ne kadar güzel ve minnettar olduğunu kelimeler ifade edemez.

Ali Hilo Mohammed AL-ATTWANI
Çankırı-2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET i
ABSTRACT ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR iii
İÇİNDEKİLER iv
SİMGELER LİSTESİ vi
KISATLMALAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER LİSTESİ viii
ÇİZELGELER LİSTESİ ix
1. GİRİŞ 1
2. LİTERATÜR İNCELEMESİ 3
2.1 *Mycobacterium tuberculosis* 3
2.2 Sitomegalovirüs (CMV) 6
2.3 Tüberküloz ve Sitomegalovirüs 9
2.4 *Mycobacterium tuberculosis* Tespit Etme Teknikleri 13
2.4.1 Ziehl-Neelsen ile boyama (ZN) 13
2.4.2 Auramine O boyası 14
2.5 Kültür Testi ile Tüberküloz Teşhisi 16
2.6 Tüberküloz İlaçlarının Direnç Testi 18
3. MATERYAL ve YÖNTEM 20
3.1 Hastalarda TB Tespiti 20
3.2 CMV IgM and IgG Hızlı Test Kaseti (Serum/Plazma) Prospektüsü (JUSCHEK) 24
3.2.1 Sonuçların yorumlanması 25
3.3 CMV IgG ELISA Prosedürü 25
3.4 CMV IgM ELISA Prosedürü 29
4. BULGULAR VE TARTIŞMA 32
4.1 Bulgular 32
4.1.1 Aside dayanıklı boya (Ziehl-Neelsen) veya Kinyoun prosedürü kullanılarak TB tespiti 32
4.1.2 Oramin O boyama prosedürü ile TB tespiti 33

4.1.3 Balgamın Aside Danayıklı Basil İncelemesinde LED floresan mikroskobu kullanılarak Auramine O boyamasının ve Ziehl-Neelsen boyamasının Karşılaştırılması 34
4.1.4 Balgam kültürü ile TB tespiti 35
4.1.5 Hat inceleme prosedürü ile *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi tespiti ... 37
4.1.6 Özel kaset ile CMV tayini 41
4.1.7 ELISA prosedürü ile CMV'nin belirlenmesi 42
4.1.8 Kaset yöntemi ile ELISA prosedürü arasındaki duyarlılık derecesinin karşılaştırılması 42
4.2 Tartışma 43
4.2.1 İlaç duyarlılığı testi 46
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 47
KAYNAK LİSTESİ 49
EKLER 62
ÖZGEÇMİŞ 67

SİMGELER LİSTESİ

%	Yüzde
C°	Santigrat derece
CC	Santimeteküp
CM	Santimetre
ML	Mililitre
MM	Milimetre
NM	Nanometre

KISATLMALAR DİZİNİ

AFB	Aside dirençli basil
AO	Oramin O
CCMV	Konjenital sitomegalovirüs
CMV	Sitomegalovirüs
DOT	Doğrudan gözetimli tedavi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein Barr virüsü
HHV-5	İnsan herpes virüsü 5
IGA	İmmünoglobulin A
IGG	İmmünoglobulin G
IGM	İmmünoglobulin M
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
LAM	Lipo-arabinomannan
LJ	Lowenstein-Jensen seçici besiyeri
M VA85A	Modifiye aşı ankara 85A
MGIT sistemi	Mikobakteri üreme indikatör tüpü
NTP	Ulusal Tüberküloz programlandı
TB	Tüberküloz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 Enfeksiyonun ilerlemesi 4
Şekil 2.1 Tipik akciğer tüberkülozu bulguları olan 42 yaşında bir kadın hastanın (A) sağ üst akciğerde ve her iki orta akciğer bölgesinde çok sayıda küçük nodül gösterilmektedir. (B) Trakea ve sağ orta lob bronş seviyelerinde elde edilen bilgisayarlı tomografi taramalarında kavite nodülleri görülmektedir (Yeon *et al.* 2017) 5
Şekil 2.2 Sitomegalovirüs virüsü ile akciğer pnömosit enfeksiyonu. Merkezdeki merkezi hücre, CMV'nin ayırt edici özelliğini yansıtan genişlemiş çekirdekleri görünmektedir (Staeheli *et al.* 2021) 7
Şekil 2.3 Bir Sitomegalovirüsün şeması (Olbrich *et al*. 2021) 8
Şekil 2.4 CMV ve *Mycobacterium tuberculosis* manipülasyonu12 (Olbrich *et al*. 2021) 13
Şekil 2.5 ZN lekesi veya (aside dirençli) leke: bazal adımlar (Sandman *et al*. 2020) 14
Şekil 2.6 Oramin-rodamin florokrom boyama (ClinMed 2022) 14
Şekil 2.7 ZN Boyama ve Florokrom Boyamanın Karşılaştırılması (Rekha *et al*. 2021) 16
Şekil 2.8 ZN ve Auramine O Boyama için ikinci örnek (Rekha *et al*. 2021) 16
Şekil 2.9 GenoType MTBDRsl VER 1.0 ve VER 2.0 ile XDR-TB tespiti 19
Şekil 3.1 ZN ile boyanmış slaytlar 21
Şekil 3.2 *Mycobacterium tuberculosis* saptanması için hat inceleme testi (LPA) 23
Şekil 3.3 IgG ve IgM tespiti için kaset 24
Şekil 3.4 Standart çözümler ve negatif ve pozitif kontrol ekleme 27
Şekil 3.5 Eşlenik enzim eklenmesiyle reaksiyonun beş aşaması 27
Şekil 3.6 Substrat çözeltisi eklenmesiyle reaksiyonun sekizinci aşaması 28
Şekil 3.7 Durdurma enzimi eklenmesiyle reaksiyonun durdurulması için son aşama 28
Şekil 4.1 Aside dayanıklı boya kullanılmasıyla TB'nin pozitif sonuçları (Ziehl-Neelsen) 32
Şekil 4.2 Oramin O boyama prosedürü kullanılmasıyla TB'nin pozitif sonuçları 33
Şekil 4.3 8 hafta sonra bir kültürde *Mycobacterium tuberculosis* kolonilerinin üremesi 36
Şekil 4.4 TB kültür testinin bir parçası olarak, *Mycobacterium tuberculosis* kolonilerinin tüplerde büyümesi 36
Şekil 4.5 Çalışmada kullanılan kit 38
Şekil 4.6 Örnek tespitine bağlı standart şerit 38
Şekil 4.7 Test sonuç örneği 39
Şekil 4.8 Yaş ve TB ilerlemesi arasındaki ilişki 40
Şekil 4.9 Kaset ile CMV IgG pozitif sonuç örneği 43

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 2.1 Tüberküloz basilinin saptanmasında boya seçimi ve kültür yönteminin karşılaştırılması 18
Çizelge 4.1 Simirlerin incelenmesi ve derecelendirilmesi: NTP Yönergeleri 34
Çizelge 4.2 ZN boyama ve kültür prosedürünün doğrudan ve konsantre AO lekeli simirlerle karşılaştırılması (N = 315) 35
Çizelge 4.3 İki teknik ve Üreme süreleri için LJ ve MGIT prosedürünü karşılaştıran önceki çalışmalar 37
Çizelge 4.4 Çalışmada yer alan farklı faktörler 40
Çizelge 4.5 TB hastası ve TB olmayan kişiler arasında CMV pozitif ve negatif karşılaştırması 41
Çizelge 4.6 ELISA kiti ile CMV pozitif ve negatif için TB hastası ve TB olmayan bireyler arasında karşılaştırma 42
Çizelge 4.7 Kaset yöntemi ile ELISA prosedürü arasındaki duyarlılık derecesinin karşılaştırılması 43

1. GİRİŞ

Bir popülasyonun *Mycobacterium tuberculosis* hastalığı (M. tb) ile enfekte olma olasılığını, TB hastalığına yakalanma riskini ve ölüm riskini birçok faktör etkilemektedir (Ali and Ekterina 2016, Hassan *et al.* 2019). Bununla birlikte, giderek artan sayıda araştırma, yaygın bir herpes virüsü olan sitomegalovirüs (CMV) ile koenfeksiyonun, konakçının M. tuberculosis'e verdiği yanıtı etkilediğini göstermektedir (Tareef *et al.* 2022). Virüs potansiyel olarak hastalık gelişimini, TB hastalığını ve hastalık prognozunu etkilemektedir (Stockdale *et al.* 2019). M. tuberculosis enfeksiyonunun CMV patogenezini etkilemesi de mümkündür. Bağdat popülasyonunda bu iki hastalığın prevalansına, bunların altında yatan immünolojik etkileşimlere ve koenfeksiyonun klinik sonuçlarına ilişkin mevcut anlayış sınırlıdır. Prospektif tedavilerin TB veya CMV hastalığı gelişimini ve prognozunu nasıl değiştirebileceği de bilinmemektedir (Olbrich *et al.* 2021). Tutarsız terminoloji, araştırma tasarımları ve laboratuvar teknikleri mevcut araştırmaları engellese de, araştırmacılar arasında artan tekdüzelik ve işbirliği daha iyi netliğe yol açabilir.

Tüberkülozu, toplumun tüm üyeleri için ciddi bir tehlike oluşturması nedeniyle, saptanması için uygun yöntem veya yöntemlerin seçilmesi önemlidir. Bu nedenle, hastalığı tespit etmek için farklı boyalar geliştirilmiştir.

En ünlülerinden biri, normal bir mikroskopla tüberküloz basilinin ayırt edilmesinde yüksek doğruluğa sahip, yaklaşık %44,6 tanısal duyarlılığı ve %99,6 özgüllüğü olan Ziehl-Neelsen Aside dayanıklı Boyadır (ZN). Auramine O, duyarlılığı (%62,7) ve özgüllüğü (%98,7) olan hastalığın saptanmasına yönelik başka bir prosedürdür (Gizaw *et al*. 2019). Kültürleme ayrıca, (% 55,6) ile pozitif tespit edilebilen teşhis özelliği için en iyi yöntem olan TB bakterisinin tanımlanmasına yardımcı olur (Wright *et al*. 1998). Genotype MTBDRsl kitlerinin 2. versiyonunun kullanımından dolayı kültür sonuçları ilaç direnci açısından da önemlidir (Wu *et al*. 2022).

Çalışmanın amacı

1- Bağdat şehri popülasyonunda TB hastalığının yüksek prevalansı nedeniyle, araştırılan popülasyondaki bu enfeksiyonun yeni insidansını bilmek için çalışmada bu hastalık hedeflenmiştir.
2- Tüberküloz hastalığının yanı sıra CMV hastalığı da Bağdat şehrinde yaygın olduğu için TB enfeksiyonunu etkileyebilecek bu virüse odaklanılmıştır.
3- Çalışmanın bir diğer önemli amacı da, hastalığın insanlar arasında yayılmasını önlemek amacıyla, hastalığın doğru ve güvenilir bir şekilde teşhis edilmesine yardımcı olabilecek farklı yöntemleri ortaya koymaktır.
4- Çalışmanın bir diğer önemli amacı da hastalık konusunda uzmanlaşmış tedavi merkezinde mevcut olan, hastalığı hızlı bir şekilde tedavi edecek ve ilaç israfını azaltacak tedavilere mikrobun direncinin belirlenmesidir.

2. LİTERATÜR İNCELEMESİ

2.1 *Mycobacterium tuberculosis*

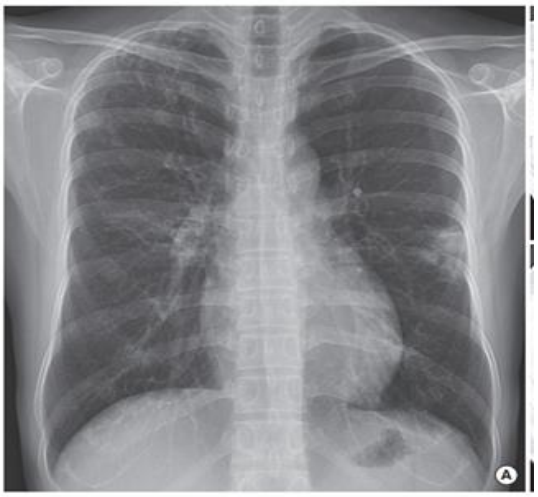
Patojenik *Mycobacterium tuberculosis* (M. tb), Mycobacteriaceae ailesinin bir üyesi olup, tüberküloz etkeni olan bir bakteri türüdür (Gordon and Parish 2018, Ryan and Ray 2004). Ünlü bilim adamı Robert Koch, bakterinin ilk keşfini 1882'de yapmıştır. Mikolik asit bulunduğundan, patojenin hücre yüzeyi mumsu bir kaplamaya sahiptir. Bu mumsu kaplama nedeniyle, hücreler Gram boyamaya dirençlidir ve M. ts'nin hafif Gram pozitif görünmesine neden olur (Fu and Fu-Liu 2002). Mikrobu mikroskop ile bulmak için, aside dayanıklı bir leke türü olan Ziehl-Neelsen veya Auramine O (AO) gibi parlak lekeler kullanılır. M. tuberculosis aerobik bir mikrop olduğu için çok fazla oksijene (O_2) ihtiyaç duyar. Memeli gruplarının solunum sistemleri en yaygın olarak bu enfeksiyondan etkilenir. Aside dayanıklı boyama, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), kültürleme ve kutanöz tüberkülin testi en yaygın tanı tekni̇kleridir (Ray and Ryan 2004, Cudahy and Shenoi 2016).

Güneydoğu Asya'da en önemli halk sağlığı sorunu tüberküloz (TB) olmaya devam etmektedir. Dünyadaki tüberküloz vakalarının %39'u yukarıda bahsedilen bölgede olmakla beraber, bu vakaların %26'sını Hindistan oluşturmaktadır (WHO 2014). Ek olarak, bunların %45'i Nepal'den ve %2'si üretken yaş aralığındadır (15 ila 45). Dünyada her yıl yaklaşık 40.000 kişi aktif tüberküloza yakalanmaktadır (Bhatt *et al.* 2009). Dünya çapında tüberküloza yakalanmış bir milyar insan olabilir ve 2000–2020 döneminde (35 milyon kişinin öleceği düşünülerek), 200 milyon kişi bu hastalığa yakalanacaktır (Floyd *et al*. 2014).

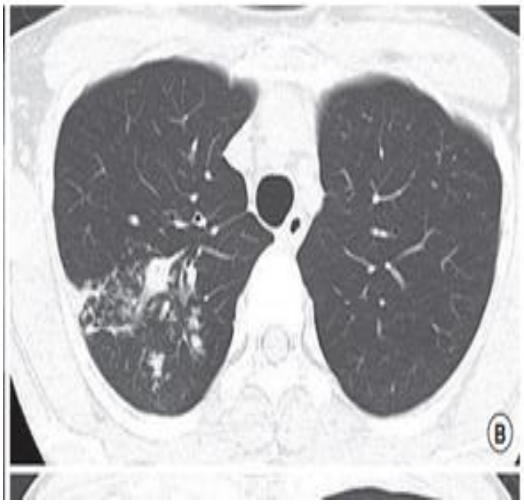
İlk on küresel öldürücüden biri ve en yaygın bulaşıcı hastalık olan tüberküloz, dünya çapında milyonlarca insanı etkilemektedir (sıralama olarak AIDS'in üzerindedir). Basil bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, TB'ye neden olan şeydir (Jorge *et al.* 2022). Tüberküloz hastaları öksürdüklerinde bakteriyi havaya salar ve başkalarına bulaştırırlar. Akciğer tüberkülozu olarak da bilinen hastalık önce akciğerleri enfekte eder, ancak mide ve kemikler gibi diğer organları da etkileyebilir. Dünya çapındaki insanların

yaklaşık %25'i TB ile enfektedir (Floyd *et al.* 2018). Çoğu insan önce yetişkinlerin enfekte olacağı eğiliminde olsa da, herkes herhangi bir yerde tüberküloz hastalığına yakalanabilir. Yoksulluk, yerlilik, duyarlılık, marjinalleşme ve ayrışma hastalığı olarak TB sıklıkla bu grupları etkilemektedir (Yingjie *et al.* 2019). Durum tedavi edilebilir ve önlenebilir ve hastaların kabaca %85'i tedaviye altı ay içinde iyi yanıt vermektedir. 2000 yılından bu yana TB tedavisi ile 60 milyondan fazla hayat kurtarılmış olsa da, milyonlarcası da teşhis ve bakım olmadan vefat etmiştir. Tüberküloz enfeksiyonu olan kişiler koruyucu bakım alırlar.

Birçok çalışma, dünyadaki tüberküloz hastalığı prevalansının düşük bir orana indirilmesini hızlandırmak için etkili bir aşının bulunması gerektiğini ve bunun sonucunda hastalığın geçmişte kalacağını vurgulamaktadır (Global 2020). DSÖ tarafından bildirildiği üzere, tüberküloz hastalığı 1997'den beri her yıl küresel olarak azalmıştır. Raporun avantajı, TB hastalığı salgını yüzdesinin kapsayıcı ve güncel bir tahmininden bahsetmesi olup, her küresel ve bölgesel soruna yanıt vermekte ve tüm anormal koşullar ele alınmaktadır (Gordon 2018). Dünya nüfusunun %99'unu 198 ülke oluşturmaktadır. Bu sayı birçok araştırmacı tarafından örneğin TB vakaları için bildirilmiştir (Parish *et al.* 2018, Gordon 2020). Raporlar, küresel testlere ek olarak tüberküloz salgınının hastalığı ve tüberkülozlu hastaları etkilediğini gösteren bir ara testi vurgulamaktadır.



Şekil 2.1 Enfeksiyonun ilerlemesi



Şekil 2.1 Tipik akciğer tüberkülozu bulguları olan 42 yaşında bir kadın hastanın (A) sağ üst akciğerde ve her iki orta akciğer bölgesinde çok sayıda küçük nodül gösterilmektedir. (B) Trakea ve sağ orta lob bronş seviyelerinde elde edilen bilgisayarlı tomografi taramalarında kavite nodülleri görülmektedir (Yeon *et al.* 2017)

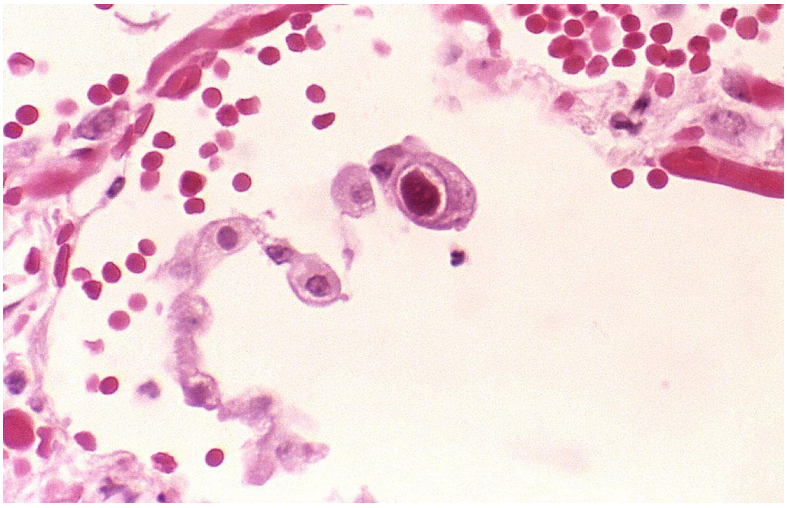
2016 yılında DSÖ, yaklaşık 1,8 milyon hastanın tüberküloz hastalığı nedeniyle öldüğünü ve 2015 yılında dünya çapında 10,4 milyon yeni tüberküloz vakası olduğunu bildirmiştir. Verem aşısına izin verilen tek aşı BCG aşısı olmakla beraber, BCG'yi yeni, etkili bir aşı ile değiştirme planları çok yavaş ilerlemektedir (Abebe 2012, Kaufmann *et al.* 2017). Bağışıklık hücrelerine (CD4+ T hücreleri tarafından üretilen Gamma interferon gibi) dayalı yeni bir aşı geliştirmek için çaba gösterilmektedir. Bununla birlikte, yıllar sonra, hayvanlar üzerinde yapılan birçok çalışma, antikor izotiplerinin (IgA gibi) tüberküloz hastalığına karşı koruyucu olduğu fikrini ortaya koymuştur (Abebe and Bjune 2009, Jacobs *et al*. 2016). *Mycobacterium tuberculosis*'in konakçı hücreleri istila etmek ve konakçının hücrelerinde kalıp farklılaşmak için antijenler gibi kullandığı farklı yöntemler vardır. *Mycobacterium tuberculosis* hücre duvarlarındaki ana yapı olan lipo-arabinomannan (LAM), patoloji ve virülans ile ilişkilidir (Julio F., *et al* 2021). Başka bir mekanizma, interferon-gama aracılı makrofaj inhibisyonudur (Sibley *et al.* 1988). Ayrıca T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etme (Moreno *et al.* 1988), T hücresi anerji indüksiyonu (Athman *et al.* 2017, Sande *et al.* 2016). IL-12 üretimi inhibisyonu Pathak *et al.* (2005) ve nötrofil inhibisyonu Blattes *et al.* (2013) ve nervus dendritik hücre fonksiyonunun inhibisyonu ve Mtb kaynaklı apoptoz

Nigou *et al.* (2002) LAM aktivitelerinde ve oksijensiz sitotoksik radikal temizlemede yer alan en önemli enzim olan Kinaz C'nin inhibisyonu Chan *et al.* (1991) ve fagozomun olgunlaşması Wilen *et al.* (2008) da söz konusudur. Ayrıca, kilo kaybı, ateş ve doku nekrozu ile ilişkili hastalık, LAM kaynaklı sitokin üretimi ile ilişkilendirilmiştir (Rook *et al.* 1989).

2.2 Sitomegalovirüs (CMV)

Bu önemli virüs, Herpesvirales takımına ve Herpesviridae familyasına aittir (Anshu *et al.* 2017). Virüsün doğal konakçıları insan ve primatlardır. Human betaherpesvirus 5 (HCMV5), bu cinsteki 11 türden biridir (Ryan and Ray 2004). Herpes virüsleri için önemli bir kısıtlama faktörü, MX2/MXB olarak bilinen replikasyonun çok erken bir aşamasıdır ve bu GTPaz aktivitesini içermektedir (Staeheli and Haller 2018).

Sitomegalovirüse ilk bakış, 1881'de Alman patolog Hugo Ribbert tarafından yapılmıştır. Bir bebekte mevcut olan çekirdekleri ve hücre büyümesini fark etmiştir (Reddehase *et al.* 2006). Daha sonraki yıllarda Thomas H. Weller, 1956-1957 yılları arasında Smith ve Rowe ile birlikte virüsü bağımsız olarak izole etmiştir (Craig *et al.* 1957). HCMV genomunun ilk iskeleti 1990 yılında elde edilmiş ve yayınlanmıştır (Şekil 2.2) (Martí-Carreras and Maes 2019).



Şekil 2.2 Sitomegalovirüs virüsü ile akciğer pnömosit enfeksiyonu. Merkezdeki merkezi hücre, CMV'nin ayırt edici özelliğini yansıtan genişlemiş çekirdekleri görünmektedir (Staeheli *et al.* 2021)

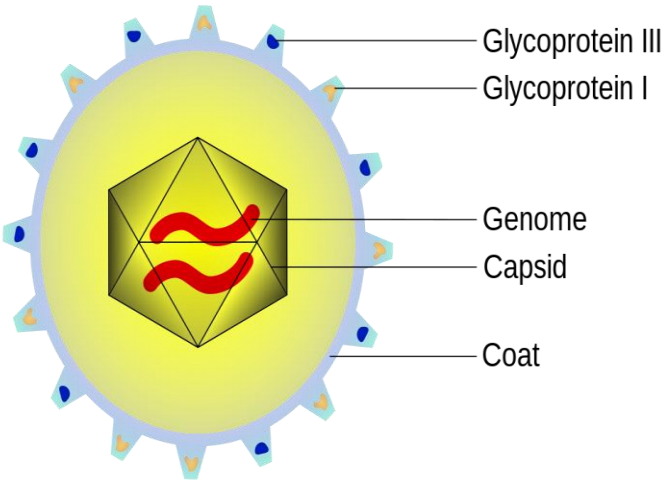
Virüslerin replikasyonu nükleer ve lizojeniktir. Viral glikoproteinler, konak hücrede bulunan reseptörlere yapışarak konak hücreye girebilir ve bu da endositoz işlemlerini kolaylaştırır. dsDNA modelinin replikasyonu, replikasyonu yönetir. Transkripsiyon yöntemi, şablonlu transkripsiyon DNA'sının yanı sıra alternatif bir ekleme mekanizması kullanır. Çeviri süreci, akışlı taramayı içerir. Bu mekanizma ile virüs, enfekte konakçının hücrelerini tomurcuklanma ve nükleer çıkış yoluyla terk eder. Doğal konakları insanlar ve maymunlardır.

Geçmişe dönük enfekte kişilerin tükürük, idrar ve vajinal sekresyonlarının teması ve kontaminasyonu bulaşma kanalları için bir gerekliliktir.

Tüm herpes virüsleri, vücutta uzun süre hareketsiz kalma yeteneğine sahiptir. Vücudun her yerinde ortaya çıkabilmelerine rağmen, insanlardaki ve diğer memelilerdeki CMV enfeksiyonları genellikle tükürük bezleriyle bağlantılıdır.

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve yetersiz beslenme, epidemiyolojik araştırmalarda tüberküloz için anahtar risk faktörleri olarak kabul edilmiştir (Harries *et al.* 2015, Cegielski *et al.* 2004). Dünya çapında tüberküloz hastalarının çoğunluğu HIV

enfeksiyonu için pozitif değildir, diyabetik değildir ve yeterli bağışıklığa sahiptir (Şekil 2.3) (Safari *et al.* 2022).



Şekil 2.3 Bir Sitomegalovirüsün şeması (Olbrich *et al*. 2021)

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve yetersiz beslenme, epidemiyolojik araştırmalarda tüberküloz için anahtar risk faktörleri olarak kabul edilmiştir (Harries *et al.* 2015, Cegielski *et al.* 2004).

Temaslılar, bir kişiden diğerine bulaşma için önemli bir yoldur (Cobelens *et al.* 2018, Amran *et al.* 2016). Cobelens vd. (2018), HCMV'nin tüberküloz hastalığına olası katılımını değerlendirmek için kırsal Ugandalılardan oluşan boylamsal bir kohorta dayalı bir vaka kontrol çalışması kullanmıştır. HCMV enfeksiyonunun yaygınlığı, tüberküloz yükünün en yüksek olduğu bölgelerde neredeyse evrenseldir ve iki hastalığın yakınsak epidemiyolojilere sahip olduğuna dair kanıtlar vardır (Cobelens *et al.* 2018). Mycobacterium TB ile enfekte olanlar da dahil olmak üzere birçok farklı hücre tipinde, enfekte olduktan sonra HCMV kalıcı bir gecikme geliştirmektedir. Bağışıklığı yeterli olmayan bireyler nadiren enfeksiyondan kaynaklanan büyük olumsuz etkiler yaşarlar (Marsico and Kimberlin 2017). HCMV bir kez enfekte olduktan sonra, Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu olanlar da dahil olmak üzere birçok farklı hücre tipinde ömür boyu süren bir gecikme geliştirmektedir (Lichtner *et al.* 2015). İşleyen bir bağışıklık

sistemine sahip bireyler, hastalıktan neredeyse hiç önemli yan etkilere maruz kalmazlar (Ljungman *et al.* 2002).

Herpesvirüs olarak da bilinen, Herpesviridae alt ailesinin sitomegalovirüsü (HCMV) insanlarda yaygın olarak görülür (Cobelens *et al.* 2018). Tüberküloz olmayan Mikobakteriyel hastalığı olan kişilerde ve tüberküloz dünyanın çeşitli yerlerinde yaygındır (Amran *et al*. 2016). TB hastalığı ile enfekte olanlar da dahil olmak üzere birçok farklı hücre tipinde, enfekte olduktan sonra HCMV kalıcı bir gecikme geliştirir. Bağışıklığı yeterli olmayan kişilerde enfeksiyondan nadiren ciddi yan etkiler görülür, ancak bu durum yenidoğanlarda nörolojik ve kalıcı işitme hasarına (Marsico and Kimberlin 2017, Lichtner *et al.* 2015). Ve katı organ nakli alıcılarında önemli klinik sorunlara Ljungman *et al.* (2002) neden olabilir. HCMV enfeksiyonu, immünolojik varyasyonla güçlü bir şekilde bağlantılıdır (Brodin *et al.* 2015). T-hücre aktivasyonu Slyker *et al.* (2012), bağışıklık yaşlanması Berg *et al.* (2010) ve hafıza şişmesi Chidrawar *et al.* (2009) yaygın ve genellikle iyi huylu viral hastalıklar olmasına rağmen ortaya çıkar. Artan sitomegalovirüs immünoglobülinin biyolojik temelidir (Ig) (Lisa *et al.* 2020, Savva *et al.* 2013). Seropozitiflik, daha yüksek genel ölüm oranları ile ilişkilidir ve Nikitskaya *vd.* (2016), virüsü içerebilen kandaki virüsler, çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Ek olarak, bir epidemiyolojik rehber, tüberkülozlu bireylerin HCMV'ye özgü IgG düzeylerinin yüksek olduğunu öne sürmektedir (Stockdale *et al.* 2018). İki çalışma, hastalığın gizli ve aktif fazları da dahil olmak üzere CMV ve TB arasında bir bağlantı keşfetmiştir (Lisa *et al.* 2020).

2.3 Tüberküloz ve Sitomegalovirüs

Tüberküloz ve CMV virüsü arasındaki ilişki ile ilgili olarak, bu tür ilişkiyi inceleyen bir grup önceden yapılmış çalışma vardır. İlk çalışma Bayer vd. (2013) tarafından yapılmıştır. TB ve CMV virüsü arasındaki potansiyel bir etkileşimin biyolojik uygulanabilirliğini vurgulamaktadır. Her iki enfeksiyon da bu akciğer hücrelerinde kronik latans oluşturabilir ve aynı organda aynı hücre tiplerini enfekte edebilir. Ayrıca 2018 yılında Cobelens vd. iki enfeksiyonun dikkate değer derecede benzer yaş-cinsiyet dağılımlarının ve ilgili risk faktörlerinin, CMV ve TB'nin immünolojik bir bağlantıyı

paylaştığı hipotezini desteklediğini savunmuştur. İki hastalık arasındaki bu korelasyonda yer alan mekanizmalar, antiviral bağışıklığın anahtar unsurlarının tip I IFN'leri içermesidir. Konak hücreler CMV'ye maruz kaldıktan sonra, IFN- ve IFN- hızla indüklenir (Weber *et al.* 2004). CMV'nin 72-kDa IE1 proteininin (IE1-72 kDa), bu antiviral sitokinlere kısmi direnç sağlaması önemlidir, çünkü birçok virüs, tip I IFN'lerin antiviral aktivitesini bloke edecek mekanizmalar bulmuştur (Paulus 2006). Moreira-Teixeira vd., tip I IFN'lerin TB hastalığında potansiyel koruyucu ve zararlı etkilerine dair kanıtları incelemişlerdir (Moreira-Teixeira *et al.* 2018). Apoptotik hücre ölümü yerine nekrotik hücre ölümünü indükleyerek artan tip I IFN'ler ayrıca insanlarda ve fare modellerinde TB hastalığının kötüleşmesiyle ilişkilendirilmiştir (Mayer-Barber *et al.* 2014). Bu durum, bakteriyel kaçışa ve daha fazla hücresel enfeksiyona yol açar. Şekil 2.4'te, TB ve CMV'nin immünolojik manipülasyon mekanizmalarının nasıl örtüştüğüne dair birkaç örnek gösterilmektedir. TB ve CMV'nin etkileşime girdiğine dair epidemiyolojik ve immünolojik kanıtlar vardır. Bir bağlantıyı doğrulamak, etkileşimin kapsamını anlamak ve CMV-TB birlikte bulaşma süreçlerini netleştirmek için daha doğru verilere ihtiyaç vardır (Olbrich *et al.* 2021).

Konjenital sitomegalovirüs (cCMV), Amerika Birleşik Devletleri'nde çoğunlukla konjenital bir enfeksiyon olarak yaygın olmaya devam etmekle beraber, her yıl 1.000 canlı doğumda 3 ila 6'sını etkilemektedir. cCMV'den etkilenen gebeliklerde spontan düşük ve rahim içinde fetal ölüm riski daha yüksektir. Klinik olarak bariz bir hastalığı olmadan doğan yenidoğanlar, sinir sistemi gelişimi ve sensörinöral işitme kaybı gibi engeller açısından önemli tehlikelere sahiptir (Megan and Pesch 2022). Bir araştırmaya göre, 15 ila 20 yaş arasındaki yanıt verenlerin %100'ünde HCMV seropozitifliği söz konusu olmuştur. Yaşlı hastaların (40 yaş üstü olanlar) %99,2'si HCMV seropozitif bulunmuştur. 18-26 yaş gruplarında seropozitiflik oranı %96,7 ile %97,9 arasında değişiklil göstermiştir. Tüberküloz ve CMV virüsü arasındaki ilişki ile ilgili olarak, bu tür ilişkiyi inceleyen bir grup önceki çalışma vardır. İlk çalışma Bayer vd. (2013) yapılmış olup, TB ve CMV virüsü arasındaki potansiyel bir etkileşimin biyolojik uygulanabilirliğini vurgulamaktadır. Her iki enfeksiyon da bu akciğer hücrelerinde kronik latans oluşturabilir ve aynı organda aynı hücre tiplerini enfekte edebilir. Ayrıca 2018 yılında Cobelens vd. (2018), iki enfeksiyonun dikkate değer derecede benzer yaş-

cinsiyet dağılımlarının ve ilgili risk faktörlerinin, CMV ve TB'nin immünolojik bir bağlantı paylaştığı hipotezini desteklediğini tartışmıştır. İki hastalık arasındaki bu korelasyonda yer alan mekanizmalar, antiviral bağışıklığın Anahtar unsurlarının tip I IFN'leri içermesidir. Konak hücreler CMV'ye maruz kaldıktan sonra, IFN- ve IFN- hızla indüklenir (Weber *et al.* 2004).

CMV'nin 72-kDa IE1 proteininin (IE1-72 kDa), bu antiviral sitokinlere kısmi direnç sağlaması önemlidir, çünkü birçok virüs, tip I IFN'lerin antiviral aktivitesini bloke edecek mekanizmalar bulmuştur (Paulus 2006). Moreira-Teixeira vd, tip I IFN'lerin TB hastalığı üzerindeki potansiyel koruyucu ve zararlı etkilerine dair kanıtları incelemişlerdir (Moreira-Teixeira *et al.* 2018). Apoptotik hücre ölümü yerine nekrotik hücre ölümünü indükleyerek artan tip I IFN'ler, insan ve fare modellerinde TB hastalığının kötüleşmesiyle de ilişkilendirilmiştir (Mayer-Barber *et al.* 2014).

Bu durum, bakteriyel kaçışa ve daha fazla hücresel enfeksiyona yol açar. Şekil 2.4'te, TB ve CMV'nin immünolojik manipülasyon mekanizmalarının nasıl örtüştüğüne dair birkaç örnek gösterilmektedir. TB ve CMV'nin etkileşime girdiğine dair epidemiyolojik ve immünolojik kanıtlar vardır. Bir bağlantıyı doğrulamak, etkileşimin kapsamını anlamak ve CMV-TB birlikte bulaşma süreçlerini netleştirmek için daha doğru verilere ihtiyaç vardır (Olbrich *et al.* 2021). Bilim insanları daha sonra CMV antikor ölçümleri içeren araştırmalardan elde edilen bilgileri değerlendirmiştir. Birleştirilmiş veriler, önemli ölçüde daha yüksek CMV antikor konsantrasyonları olan hastalarda daha yüksek TB enfeksiyonu olasılığını göstermiştir (OR, 4,07, %99 GA, -0,70 ila 8,84) (Kua *et al.* 2022). Klinik bağlantı nadiren açıklanmasına rağmen, CMV ve TB arasındaki genetik bağlantıyı açıklamak için genetik kullanılır. Uygun klinik durumda, herhangi bir enfeksiyonun varlığı, karşılık gelen diğer hastalık şüphesini artırmalıdır (Sugeesha 2022). Akciğer tüberkülozu olan bireylerde CMVI prevalansı nispeten yüksektir ve HIV enfeksiyonunun varlığı ile ilgisi yoktur. Özellikle HIV negatif olan tüberküloz hastalarında, yüksek CMVI belirteçleri ölümün habercisi olabilir (Alexey 2018).

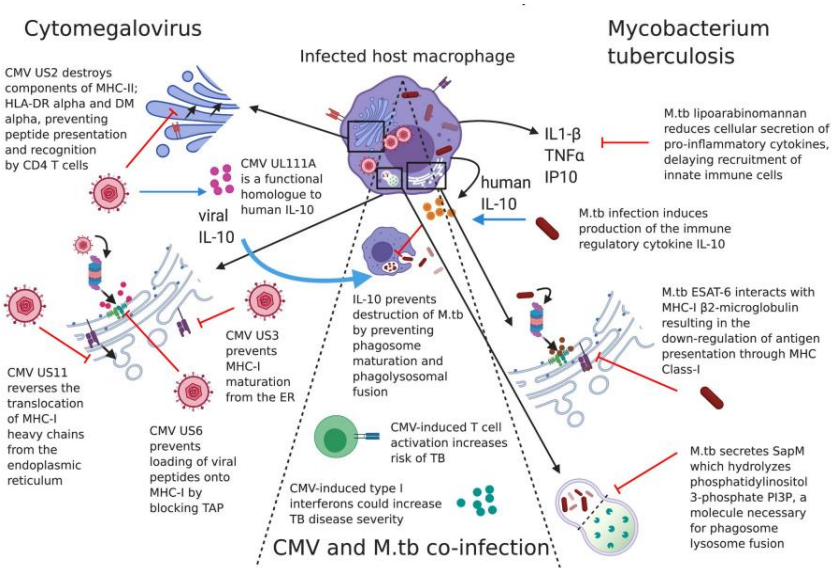
NK tahlilleri, NK'nın yüksek aktivitesini göstermektedir, ancak saf ve CMV ile enfekte farelerin pulmoner sistemlerinin mikrodizi incelemesi, fareler gibi enfekte hayvan

numunelerinde daha yüksek IL-21 mRNA'yı ortaya çıkarmaktadır. Bu bulgular, doğal öldürücü hücrelerin bu aktivasyonunu göstererek, temel bağışıklık sisteminin M. tuberculosis'e karşı hem doğal hem de aşı kaynaklı korumada önemli bir rol oynadığı fikrini desteklemektedir.

(NK), CMV tarafından Tb M için spesifik olmayan erken koruma sağlar. Bu koruma, bir T hücresi yanıtı ile etkinleştirilir (Peter *et al.* 2021). Literatürde birkaç IgA nefropatisi ve CMV veya TB reaktivasyonu vakası bildirilmiştir, bu vakalarda CMV ve tüberkülozun reaktivasyonu yardımıyla IgA vaskülitinden kaynaklanan komplikasyonlar belgelenmiştir (Magorzata *et al.* 2021).

Yaşamın ilk yılında CMV ile enfekte olan bebekler, daha sonra TB'ye yakalanma açısından yüksek risk altındadır. Küçük bebeklerde akciğer tüberkülozu gelişimini ertelemek veya önlemek için, yükün yüksek olduğu ülkelerde gebelik sırasında veya yaşamın ilk birkaç ayında CMV'nin önlenmesi gerekli olabilir (Leonardo *et al.* 2021). Sitomegalovirüs (CMV) ile latent TB enfeksiyonu (LTBI) arasındaki ilişki kesin olmamakla birlikte CMV, tüberküloz (TB) gelişme şansını artırmakatdır. CMV'nin, ulusal olarak temsili olan ABD verilerini kullanarak bağımsız olarak LTBI ile bağlantılı olduğunu bildirilmektedir (Yur *et al.* 2022). Düzeltmeli analizlerde, kadın cinsiyet, HIV pozitiflik durumu ve aktif akciğer tüberkülozu (TB), HCMV IgG düzeylerindeki artışla ilişkilendirilmiştir (Lisa *et al.* 2018). Küresel ölçekte başlıca bulaşıcı hastalık öldürücülerinden biri tüberkülozdur. Bulgular, CMV enfeksiyonu öyküsü olanların TB geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (Kok *et al.* 2022).

Özellikle yoksulluğun sorun olduğu bölgelerde, özellikle küçük çocuklarda yaygın olan virüs sitomegalovirüs (CMV), artık bağışıklık sisteminin tüberküloza (TB) neden olan mikroplara verdiği tepkiye müdahale ederek bir çocuğun hastalığa yakalanma riskini artırdığı bilinmektedir (Laura *et al.* 2021). Ek olarak CMV, TB'nin çocuklarda ne kadar kolay tespit edildiğini, bu çocuklarda nasıl ortaya çıktığını ve TB'li çocukların nasıl ilerlediğini değiştirebilir. Tutarsız araştırma yöntemleri ve laboratuvar prosedürleri, çocuklarda TB ve CMV arasındaki ilişki hakkındaki mevcut çalışmaları sınırlandırmaktadır (Laura *et al.* 2021).



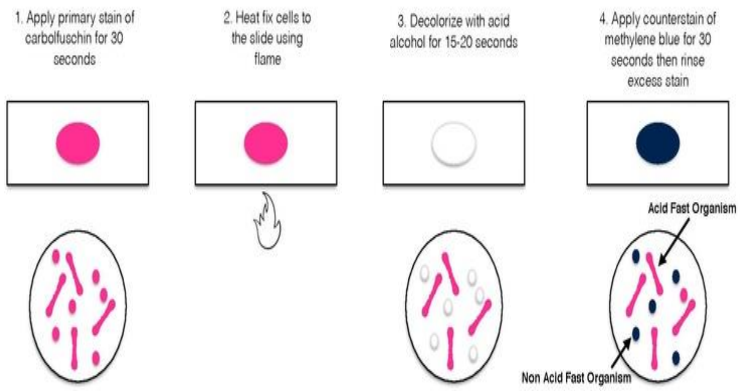
Şekil 2.4 CMV ve *Mycobacterium tuberculosis* manipülasyonu12 (Olbrich *et al.* 2021)

2.4 *Mycobacterium tuberculosis* tespit etme teknikleri

Tüberküloz hastalığı tahlilleri, bakterilerin açık ve kesin olarak ayırt edilebildiği, aşağıdakileri içeren farklı türde yöntemlerle belirlenir:

2.4.1 Ziehl-Neelsen ile boyama (ZN)

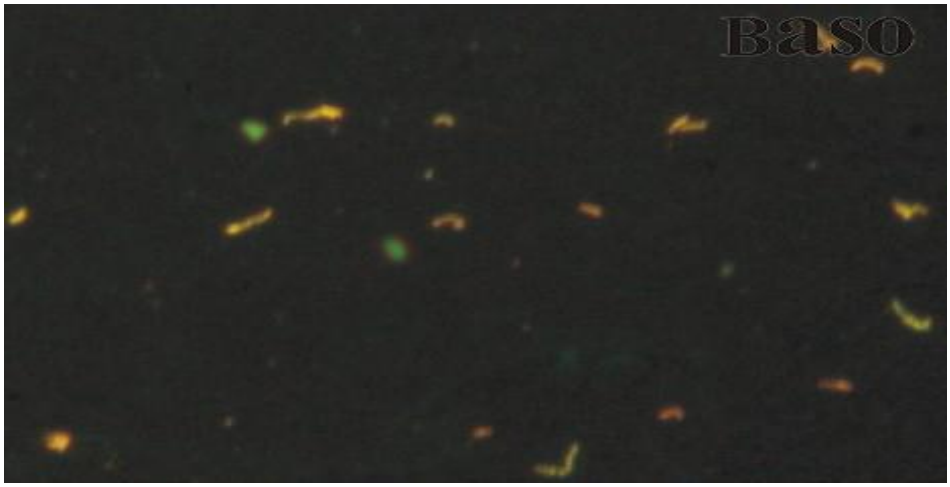
İlk olarak Paul Ehrlich tarafından tanımlanan, aside dayanıklı olarak bilinen bir leke türü, TB mikroplarının tespiti için kullanılır. Başta Mycobacteria tuberculosis organizmaları olmak üzere asitte hızla üreyen organizmaları tanımlamak için Ziehl-Neelsen adlı bakteriyolojik bir boya kullanılır. Lekenin adı, bu kimyasal boyayı geliştiren iki Alman doktordan alınmıştır: patolog Friedrich Neelsen (1854–1898) ve bakteriyolog Franz Ziehl (1859–1926) (Şekil 2.5) (Crothers *et al.* 2021).



Şekil 2.5 ZN lekesi veya (aside dirençli) leke: bazal adımlar (Sandman *et al*. 2020)

2.4.2 Auramine O boyası

Nebiyu vd. (2020), balgam konsantre edildiğinde ve Auramine O ile boyandığında, geleneksel Ziehl-Neelsen yaklaşımına (%45,5) kıyasla yüksek bir hassasiyet yüzdesi (%72,8) üretmiştir. Ek olarak, geleneksel ZN yaklaşımıyla karşılaştırıldığında, AO ile boyanmış konsantre balgam, seyrek dereceli yaymaları saptamada daha iyi bir kapasite göstermiştir. Bu nedenle, aside dirençli basillerin (AFB) tanımlanmasını iyileştirmek için LED mikroskopi ile birlikte Auramine O boyası kullanılmaktadır (Şekil 2.6) (Nebiyu *et al.* 2020).



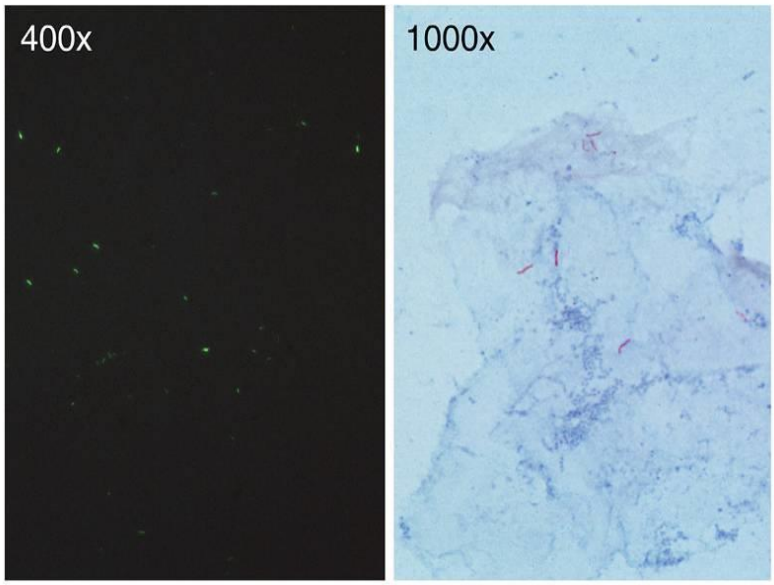
Şekil 2.6 Oramin-rodamin florokrom boyama (ClinMed 2022)

Acharya'ya (2022) göre, auramin-rodamin florokrom boyama olarak da bilinen "Truant boyama yöntemi", aside dayanıklı basilleri (AFB) tanımlamak için kullanılır. Gelişmemiş ülkelerde, Ziehl-Neelsen (sıcak) ve Kinyoun (soğuk) hala sıklıkla kullanılmaktadır. Birincil hasta numunelerinde AFB'yi belirlemek amacıyla, CDC florokrom boyamayı önerir. Mikobakteriler, mumlardan ve lipidlerden oluşan ve çok sayıda mikolik asit içeren kalın hücre duvarları nedeniyle aside dirençlidir.

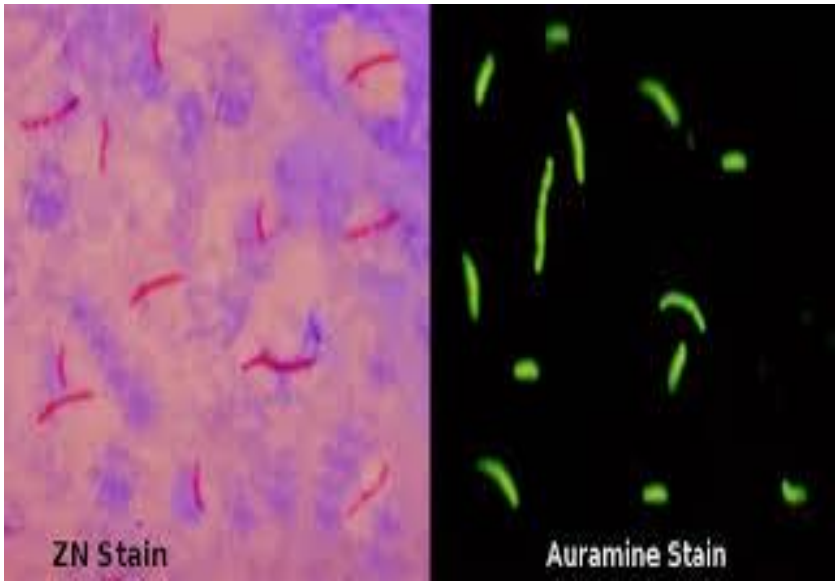
Acharya 2022'ye (AFB) göre genellikle "Truant boyama yöntemi" olarak tanımlanan auramin-rodamin florokrom boyama, AF basillerini tanımlamak için kullanılan bir tekniktir. Primer hasta örneklerinde AFB'yi belirlemek amacıyla CDC, florokrom boyamayı önerir. Mikobakterilerin lipit ve mumdan yapılan ve çok sayıda mikolik asit içeren kalın hücre duvarı, onları asitlere karşı dirençli hale getirmektedir (Shrestha 2018).

Akciğer tüberkülozu (PTB) tanısında floresan LED mikroskobunun etkinliğini ZN yöntemiyle karşılaştırmak ve aside dirençli basillerin saptanmasında hangi yaklaşımın daha hızlı olduğunu belirlemek için (Okonkwo 2015). Ulusal Tüberküloz Programı (NTP) her iki prosedürden elde edilen mikroskopi verilerini kaydetmek için IUALTD/WHO yönergelerini benimsemiştir. Bulgular benzer hassasiyetleri ortaya çıkarmış olup, ZN için pozitiflik oranı 51/630 (%8,1), FM için ise 55/630 (%8,7) olmuştur. Ancak FM'nin ZN yönteminden daha hızlı olduğu keşfedilmiştir (Okonkwo 2015).

Nebiyu vd. (2020), AO ile boyanan konsantre balgam, geleneksel ZN yaklaşımına (%44,5) kıyasla yüksek oranda hassasiyet (%71,8) ürettiğini bulmuştur. Ek olarak, geleneksel ZN yaklaşımıyla karşılaştırıldığında, AO ile boyanmış konsantre balgam, seyrek dereceli yaymaları saptamada daha iyi bir yetenek sergilemiştir. Etiyopya'da şüpheli TB vakalarında ve paucibaciller TB'li hastalarda Aside dayanıklı Basil'i (AFB) doğru şekilde teşhis etmek için, LED mikroskobu ile AO boyamasının kullanılması tavsiye edilmiştir (Şekil 2.7 ve Şekil 2.8) (Nebiyu *et al.* 2020).



Şekil 2.7 ZN Boyama ve florokrom boyamanın karşılaştırılması (Rekha *et al*. 2021)



Şekil 2.8 ZN ve Auramine O boyama için ikinci örnek (Rekha *et al*. 2021)

2.5 Kültür Testi ile Tüberküloz Teşhisi

Bir kültür testinde bakteriler, çalışılacak çeşitli substratlar üzerinde büyütülür. Bu, belirli bir bakterinin mevcut olup olmadığını belirleyecektir. Bir TB kültür testi

yaparken amaç, TB bakterisi *Mycobacterium tuberculosis*'in varlığını belirlemektir (Sorlozano *et al.* 2009).

Maddeler ya kültür plakaları üzerindeki katı maddeler ya da kültür sıvıları olarak bilinen sıvı şişeleridir. Maddeler, bakterilerin büyümesini mümkün olduğunca kolaylaştıracak şekilde seçilir (Esra *et al.* 2014).

Tipik olarak mikroplar, akciğerlerinde verem olduğu düşünülen bir hastadan alınan balgam örneğinde bulunur. Bununla birlikte, TB diğer vücut kısımlarını da etkileyebilir. İdrar, ekstra pulmoner TB'den (akciğerler dışındaki hastalık) şüphelenildiğinde analiz için gönderilebilecek birçok klinik örnekten biridir (Sorlozano *et al.* 2009).

Mycobacterium tuberculosis asitle yıkamanın ardından lekenin rengini koruduğu için aside dirençli basil (AFB) olarak bilinirler. Daha sonra mikroskop kullanılarak incelenebilirler (Esra *et al.* 2014).

Hızlı, otomatik, radyometrik olmayan bir yöntem olan MGIT sisteminin LJ yöntemiyle birlikte rutin olarak uygulanması, TB kontrolü için gerekli olan akciğer tüberkülozunun erken teşhisi yoluyla tüberküloz salgınlarını kontrol altına almak için tanı oranını önemli ölçüde artıracaktır (Esra 2014).

Pozitif olarak tanımlanan 91 olgunun TB kültürlerinin üreme oranları LJ veya MGIT teknikleri kullanılarak sırasıyla %69,2 ve %92,3 olarak bulunmuştur (p=0,116). Bu benzer kültürlerin üreme süreleri sırasıyla 29.710.0 gün ve 12.16.1 gün olarak bulunmuştur (p>0.0001). LJ ve MGIT prosedürlerini birleştirerek ölçülen kültür pozitifliği oranının, tek başına LJ veya MGIT ile elde edilen orandan önemli ölçüde daha yüksek olduğu keşfedilmiştir (p> 0.0001) (Çizelge 2.1) (Esra 2014).

Çizelge 2.1 Tüberküloz basilinin saptanmasında boya seçimi ve kültür yönteminin karşılaştırılması

Gizlilik	**balgam simirleri**	**Kültürleme**
Araçlar	1- Lamlar 2- Farklı boyalar 3- Mikroskop	1- 37 °C İnkübatörler 2- Kültür Tabakları. 3- Kültür besiyeri
Rapor oluşturma süresi	Bir gün	4 gün - 12 hafta
Temel Prosedür	• AFB'nin mikroskopla bulunması	• TB mikroplarının tanımlanması için büyüme
Olumsuz rapor Anlamlı	1- Kişi enfekte olmayabilir. 2- Tüberküloz hastalığı reddedilemez (pozitif kültür mevcut olabilir)	1- Numunede canlı TB basili bulunamadı 2- Tüberküloz hastalığını ortadan kaldırmaz (canlı tüberküloz bulunabilir)
Olumlu rapor Anlamlı	1- Kişide enfeksiyon olabilir (AFB tüberküloz basili ise) 2- AFB belki TB yok	Tüberküloz hastalığının teşhisi için kanıt

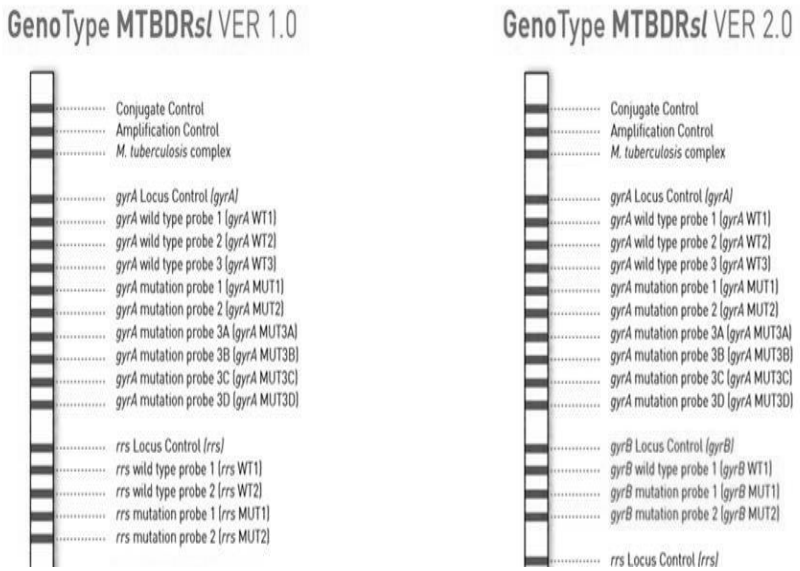
2.6 Tüberküloz İlaçlarının Direnç Testi

Kültür bakterileri, genellikle ilaç direncini ifade eden bir ilaç duyarlılık testi sunabilir. Bu, kişinin MDR TB veya XDR TB alacağı tüberkülozu tedavi etmek için kullanılabilecek herhangi bir ilaca direnç olup olmadığını belirlemek için bir yöntem gereklidir (WHO 2014).

Tüberküloz mikrobunun tüberküloz önleyici ilaçların varlığında kültürlenmesi, tüberküloz enfeksiyonuna karşı ilaç direncini test etmenin bir yöntemidir. Mikroplar çoğalırsa, ilaçlara dirençli olduklarını gösterir. Mikroplar çoğalmıyorsa ilaçlar işe yaramakta olup, onlara karşı dirençli değildir. Duyarlılık testi için konsantre örneklerin ilaç içeren ve içermeyen bir dizi maddeye doğrudan enjeksiyonu kullanılır. Dolaylı bir ilaç duyarlılık testinde, bir madde koleksiyonunun (bazıları uyuşturucu içerir, bazıları içermez) her ikisi de konsantre bir örnek ile doğrudan enfekte edilir. Dolaylı ilaç

duyarlılık testi, orijinal numuneden geliştirilen saf kültürlerin ilaç içeren maddelere enjekte edilmesini içermektedir (Syed 2020). Yakın zamana kadar dolaylı testler, ilaç duyarlılık testleri için "altın" standart olarak düşünülmüştür. Bununla birlikte, bu testler için gereken zaman ve ekipman önemli bir dezavantajdır (Jiyong 2018).

Kesin ve çok doğru bir TB teşhisi, M. tuberculosis bakterisinin yetiştirilmesi ve saptanmasıyla yapılır. Buna karşılık, diğer TB testlerindeki doğruluk ve kesinlik eksikliği önemli bir sorundur (Şekil 2.9) (Liu 2018).



Şekil 2.9 GenoType MTBDRsl VER 1.0 ve VER 2.0 ile XDR-TB tespiti

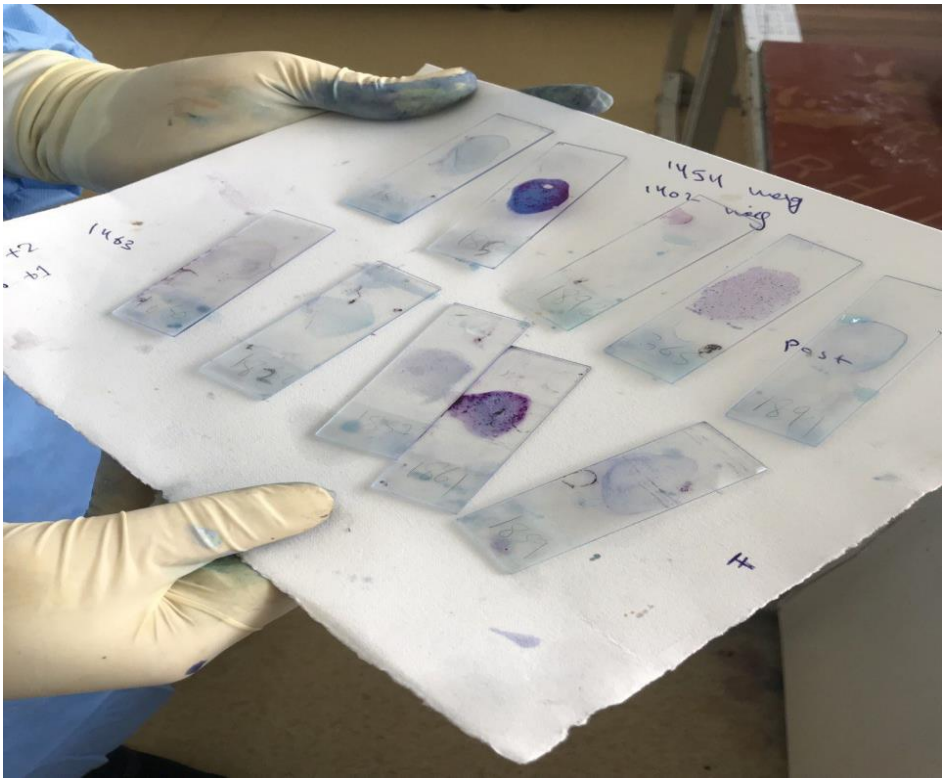
3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bağdat'ta Verem Enstitüsünü (Bölgesel Tüberküloz Kontrol Merkezi) ziyaret eden 315 kişinin balgamı incelenmiştir. IgG ve IgM antikorları için ELISA kitini kullanarak, IgM antikorlarının aktif bir virüs aşamasında olduğu ve IgG antikorlarının önceki bir enfeksiyon olduğu CMV varlığının değerlendirilmesi için pozitif ve negatif sonuçlar araştırılmıştır. Ayrıca, ZN ve Auramine O boyama kullanarak pozitif TB hastalığı vakaları izole edilmiştir. Mycobacterium tuberculosis bakterisinin oluşturduğu ilaçlara direnç için Genotype MTBDRsl VER 2.0 kullanılmıştır.

3.1 Hastalarda TB Tespiti

A- Aside dayanıklı boya (Ziehl- Neelsen) veya kinyoun prosedürü:

1- Balgam simir slaytları hazırlanır. Kurutucuya bulaşan taraf yukarı bakacak şekilde yerleştirilmeli ve yaklaşık 30 dakika havayla kurutulmalıdır.
2- Karbondioksit ile kaplanır ve buhar çıkmaya başlayana kadar (yaklaşık 60 °C) doğrudan alev üzerinde 5 dakika hafifçe buharlaınır, daha sonra reaktifleri oluşturmak için suyla yıkanır. fuksin karbol
3- Temel Fuschia: 1g Damıtılmış su: 100 ml etil alkol (%100 etanol): 10 ml fenol kristalleri: 5 ml lam, bulaşan taraf yukarı bakacak şekilde kurutucuya konulmalı ve yaklaşık 30 dakika havayla kurutulmalıdır.
4- Asetik Asit ile 1 dakika renk giderilir, dah sonra suyla yıkanır
5- Alkolik Asidin Hazırlanır (%3 hidroklorik asit + %95 etil alkol için asit)
6- Loffler mavi metilen ile 1 dakika süreyle kaplanır, sonra suyla yıkanır.
7- Metilen mavisi hazırlanır (mavi metilen %0,25 + asetik asit %1)
8- Kurutulur ve yağa batırarak incelenir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1 ZN ile boyanmış slaytlar

B- Auramine O ile *Mycobacterium tuberculosis*'in boyanması

1- 2 ila 3 cm^2'lik bir alana ince bir numune tabakası yayılır. 10 dakika veya simir kuruyana kadar slayt ısıtıcıda (65–75 °C) ısıtarak sabitlenir. Slayt, kullanılıyorsa, Bunsen brülörünün ısı konisi üzerinden dikkatlice üç kez geçirilir. Yakmamaya özen gösterilir.
2- 15 dakika boyunca simir Auramine O Floresan boya içinde bekletilir.
3- Damıtılmış veya deiyonize su ile duruladıktan sonra boşaltılır.
4- İki ila üç dakika boyunca rengi çıkarmak için TB Floresan Renk Giderme kullanılır.
5- Deiyonize veya distile su ile boşaltılır ve durulanır.
6- Thiazine veya potasyum permanganat ile 2-4 dakikadan fazla olmayacak şekilde kırmızı karşı boyama ile yayarak sürülür.
7- Damıtılmış veya deiyonize su ile durulanır, dah sonra havayla kurumaya bırakılır.

8- Floresan mikroskopta düşük güçlü (10x–40x) mikroskobik inceleme yapılmalı ve yağ immersiyonu altında 100x'te doğrulanmalıdır.

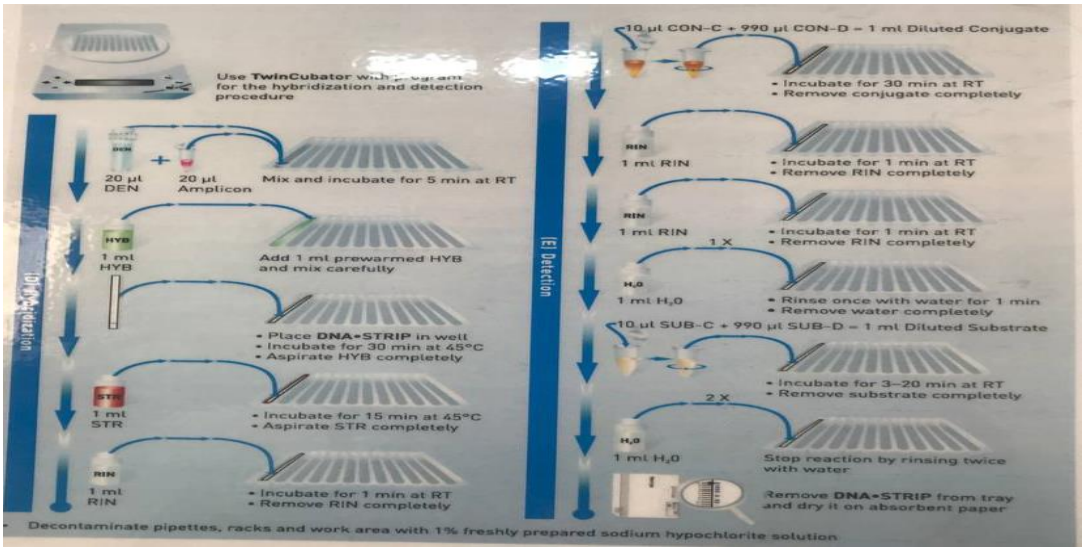
Geleneksel yöntem, pozitif bir ışık simiri tutabilir. Aside dirençli pozitif organizmalar, Potasyum Permanganat Karşı Boya ile parlak sarı-yeşil veya koyu bir zemin üzerinde Tiyazin Kırmızı Karşı Leke ile koyu kırmızı renkte yanıp söner. Negatif Reaksiyon: Aside dayanıklı parlak organizmaların aksine, aside dayanıklı olmayan organizmalar parlamayabilir veya soluk sarı veya kırmızı görünebilirler.

C – Hat iinceleme deneyi (Line probe assay)

DNA şerit teknolojisine dayanan GenoType serisi, *Mikobakteri* türlerinin genetik ayrımını sağlar. Yaygın *Mikobakteriler*, Hain CM testi kullanılarak tanınır. M. tuberculosis kompleksinin birkaç türü varolmakla beraber, Genotype MTBC testi bunları birbirinden ayırır. CM, AS ve MTBC şeritleri, hasta materyalinden *Mikobakterileri* doğrudan tanımlamak için kullanılmamalıdır, bunun yerine, pozitif Mikobakteriyel kültürleri tanımlamak ve analiz etmek için kullanılmalıdır. *M. tuberculosis* kompleksi, sırasıyla rpoB ve katG/inhA (yüksek veya düşük izoniazid direnci) genlerindeki mutasyonlara bağlı olarak rifampisin ve/veya izoniazid direncinin varlığı ile birlikte Genotype MTBDRplus testi kullanılarak belirlenebilir.

Genotip MTBDRsl eş zamanlı olarak M. tuberculosis kompleksini ve bunun aminoglikozitlere ve siklik peptitlere (kapreomisin, viyomisin, kanamisin ve amikasin gibi enjekte edilebilir antibiyotikler), florokinolonlar (örn. ofloksasin ve moksifloksasin), ve/veya etambutol karşı direncini tanımlar. Hem pozitif kültürlerden hem de simir pozitif akciğer dokularından alınan DNA, MTBDRplus ve MTBDRsl için doğrulanır. Laboratuvar tarafından bağımsız olarak doğrulanana kadar bu tahlillerin simir negatif materyallerden mikobakterileri doğrudan tanımlamak için kullanılmasından kaçınılmalıdır. Sadece simiri pozitif olan balgamla kullanılabilirler. Şu anda mevcut olan Genotype MTBDRplus v.2 testi, üstün hassasiyet özellikleri sunmaktadır. Her tekniğin üç bölümü vardır, bunlar arasında DNA ekstraksiyonu,

biyotinile edilmiş primerleri kullanan multipleks amplifikasyon ve ters hibridizasyon yer almaktadır (Şekil 3.2).



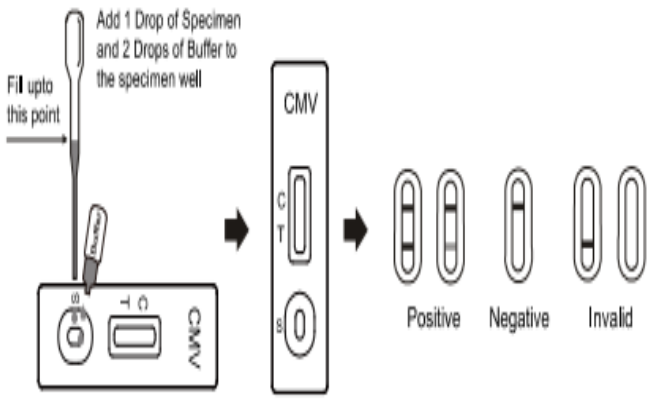
Şekil 3.2 *Mycobacterium tuberculosis* saptanması için hat inceleme testi (LPA)

3.2 CMV IgM and IgG Hızlı Test Kaseti (Serum/Plazma) Prospektüsü (JUSCHEK)

CMV IgM ve IgG Hızlı Test Kaseti, CMV enfeksiyonunu teşhis etmeye yardımcı olmak için serum veya plazmada CMV'ye karşı IgM ve IgG antikorlarını saptamak için yanal akış kromatografisini kullanan bir immünolojik testtir.

Kullanma talimatı

Testten önce test, örnke, tampon ve/veya kontrollerin oda sıcaklığına (15–30°C) ulaşması beklenir. Poşet açılmadan önce oda sıcaklığına getirilir. Test kaseti kapalı poşetten çıkardıktan sonra mümkün olan en kısa sürede kullanılır. En iyi sonuçlar için tahlil bir saat içinde tamamlanmalıdır. Test kaseti pürüzsüz, temiz bir yüzeye konur. Aşağıdaki resimde gösterildiği gibi damlalık dikey olarak tutulurken örnek ağızlığın üst ucunun yaklaşık 1 cm yukarısına çizilir. Her örnek kuyucuğuna 1 tam damla örnek (veya yaklaşık 20 uL) ve 2 damla tampon (veya yaklaşık 80 uL) ekledikten sonra zamanlayıcı başlatılır. Aşağıdaki örneğe bakınız. Renkli çizgi veya çizgiler görünene kadar basılı tutulur. 15 dakika sonra sonuç okunmalıdır. 20 dakika sonra sonuçlar yorumlanmamalıdır. Kapağı açık olan tamponun 30 gün süreyle kullanılmaması tavsiye edilir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 IgG ve IgM tespiti için kaset

3.2.1 Sonuçların yorumlanması

Biotech-CTK Company tarafından üretilen Combo Rapid Test kaseti, sonuçları şu şekilde açıklamaktadır:

POZİTİF: İki renkli çizgi belirir. Bir renkli çizgi her zaman kontrol çizgisi bölgesinde (C) görünmelidir ve başka bir çizgi test çizgisi bölgesinde olmalıdır. * NOT: Test çizgisi bölgelerindeki rengin yoğunluğu, örnekte bulunan CMV antikorlarının konsantrasyonuna bağlı olarak değişebilir. Bu nedenle, test çizgisi bölgesindeki herhangi bir renk tonu pozitif kabul edilmelidir.

NEGATİF: Kontrol çizgisi bölgesinde (C) bir renkli çizgi görünür. Test çizgisi bölgelerinde çizgi görünmez. GEÇERSİZ: Kontrol çizgisi görüntülenemez. Yetersiz örnek hacmi veya yanlış prosedür teknikleri, kontrol hattı arızasının en olası nedenleridir. Prosedür gözden geçirilmeli ve testi tekrarlanmalıdır.

3.3 CMV IgG ELISA Prosedürü

Prosedür:

1- Gerekli sayıda mikrotitre şeridi veya kuyucuğu seçilir ve bunlar tutucuya yerleştirilir. A1 gibi boş alt tabaka için 1 kuyu. Negatif kontrol için 1 kuyu (örneğin, B1). 1-3 normu için 1 kuyu (örneğin, C1'den itibaren) G1 gibi pozitif için 1 kuyu. Kontrol için tahsis edilir

2- Kullanıcı, mükerrer standartlar, kontroller ve hasta örnekleri kullanıp kullanmayacağına karar vermelidir. B1 kuyucuğuna 100 mililitre Negatif Kontrol ve 100 ml standart eklenir. C1 ve D1 kuyucuklarına 100 ml standart sıvı eklenir. E1 kuyucuğuna 100 ml standart sıvı dökülür. F1 kuyucuğuna 100 mililitre post eklenir. Kontrol G1 kuyucuğuna ve seyreltilmiş örnekleri yeni tek kullanımlık uçları kullanarak karşılık gelen kuyucuklara yerleştirilir. Şekil 3.4. Alt tabaka için A1'i boş tutulur.

3- Kit içerisinde bulunan folyo ile tamamen kapatılır ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edilir.
4- Kuyucukları durulamak için (kuyucuk başına 300 ml) seyreltilmiş yıkama çözeltisi ile kuyucukların içeriği beş kez kuvvetlice çalkalanır. Kalan damlalardan kurtulmak için emici kağıt üzerindeki oyuklara keskin bir şekilde vurulur. Önemli bilgi: Doğru yıkama yöntemi uygulaması, tahlilin hassasiyeti ve kesinliği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.
5- A1 değilse her kuyucuğa 100 ml enzim konjugatı dökülür (Şekil 3.5). Güneş ışınlarına maruz kalmamak için oda sıcaklığında (20–25 °C) 6–30 dakika küvöz süresi önerilir.
6- Kuyucukların içeriği kuvvetlice çalkalanır.
7- Kuyucukları beş kez durulamak için 300 cc seyreltilmiş yıkama çözeltisi kullanılmalıdır. Artık damlacıklardan kurtulmak için kuyucuklar emici kağıda sertçe vurulur.
8- Her kuyucuk 100 mL substrat çözeltisi ile doldurulur (Şekil 3.6).
9- Karanlıkta 20 ila 25 santigrat derecede tam olarak 10 dakika inkübe edilir.
10- Enzimatik reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 100 cc durdurma çözeltisi eklenir.

İnkübasyon işlemi sırasında oluşan herhangi bir mavi pigment sarıya döner.

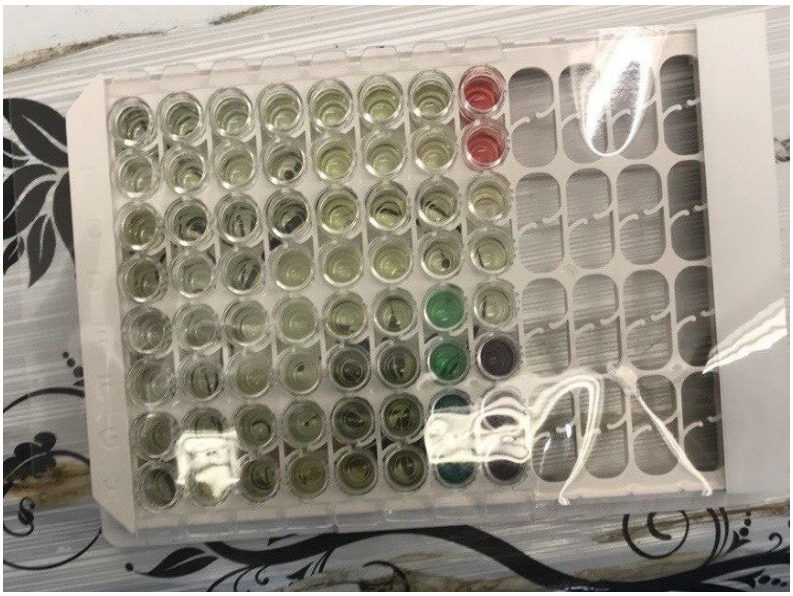
Not: Koyu kromojen çökeltileri, oldukça pozitif hasta örneklerinden kaynaklanabilir.

11- Durdurma çözeltisi uygulandıktan sonra 30 dakika içinde, 450 nm veya 620 nm'de optik yoğunluğu ölçmek için bir mikrotiter plaka okuyucu kullanılır (Şekil 3.7).

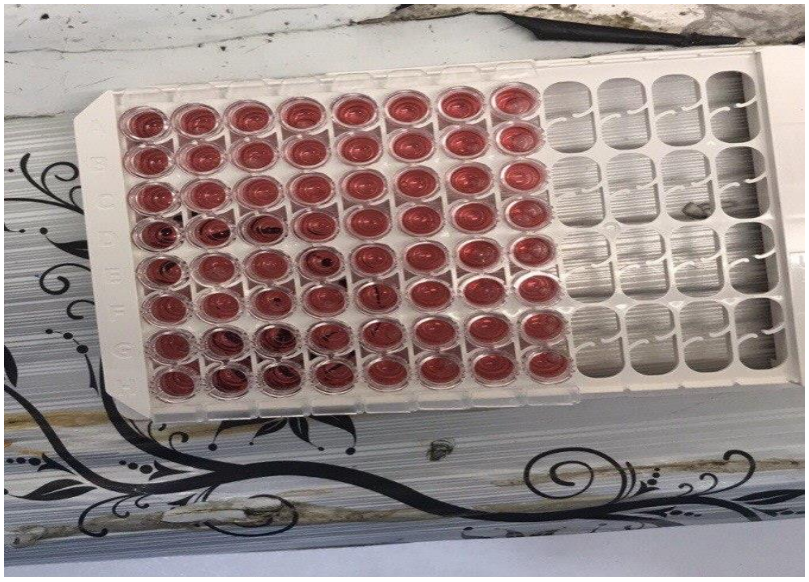
Ölçüm: ELISA mikroplakası veya mikroşerit okuyucuyu sıfırlamak için kuyucuk A1'deki boş substrat kullanılır.

Teknik nedenlerle, A1 kuyucuğundaki boş substrat ELISA okuyucusunu sıfırlamak için kullanılamaz. Doğru bulgular elde etmek için A1 kuyucuğundan gelen optik yoğunluk (OD) ölçümü diğer tüm OD ölçümlerinden çıkarılır.

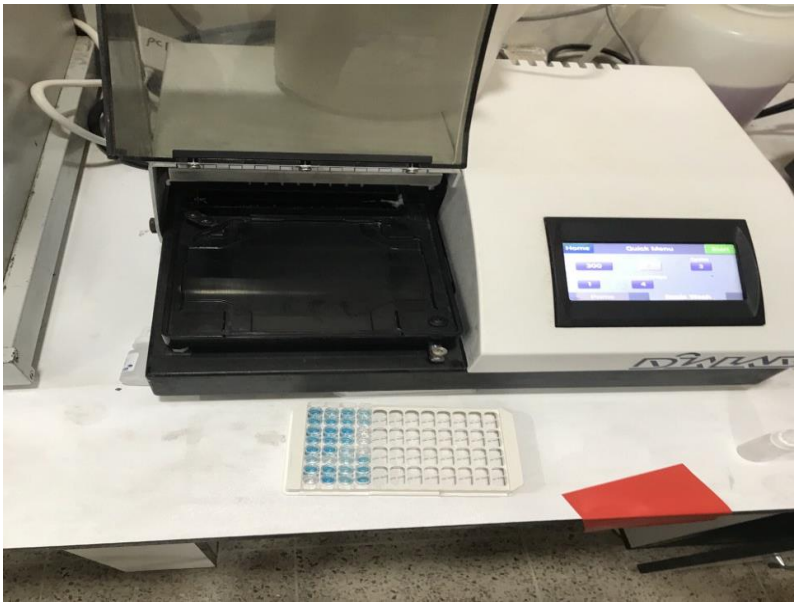
Dağıtım ve tanımlama planında, tüm kuyucukların optik yoğunluğu (OD) 450 nm'de ölçüldükten sonra her kontrol ve hasta örneğii için optik yoğunluk (OD) değerleri not edilir.



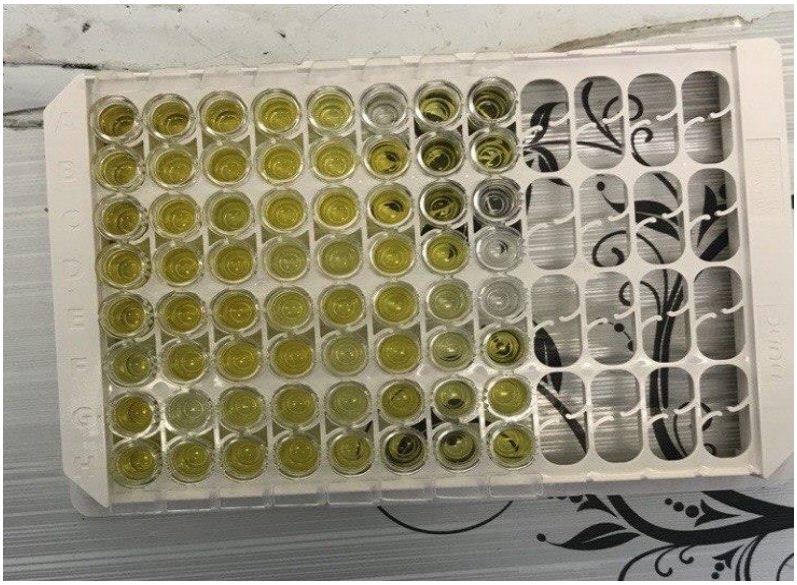
Şekil 3.4 Standart çözümler ve negatif ve pozitif kontrol ekleme



Şekil 3.5 Eşlenik enzim eklenmesiyle reaksiyonun beş aşaması



Şekil 3.6 Substrat çözeltisi eklenmesiyle reaksiyonun sekizinci aşaması



Şekil 3.7 Durdurma enzimi eklenmesiyle reaksiyonun durdurulması için son aşama

3.4 CMV IgM ELISA Prosedürü

Test prosedürü

Deney başlatılmadan önce, yıkama çözeltisi seyreltilir. 5. maddede belirtildiği gibi, hasta örnekleri hazırlanır. Kitte sağlanan dağıtım ve tanımlama planını tüm örnekler ve kontroller için dikkatli bir şekilde hazırlanır ve pipetlemeden önce iyice karıştırılır.

1- Gerekli miktarda mikrotitre şeridi veya kuyucuğu seçilit ve bunlar tutucuya yerleştirilir.

Lütfen,

A1 gibi boş alt tabaka için 1 kuyucuk

Negatif kontrol için 1 kuyucuk (örneğin, B1).

Standart için 4 kuyucuk (örn. C1 ile başlayarak): 1-3

G1 gibi poz için 1 kuyucuk, . Kontrol daha azı tahsis edilmemelidir

Kullanıcı, mükerrer standartlar, kontroller ve hasta örnekleri kullanıp kullanmayacağına karar vermelidir.

2- Dağıtım

Negatif Kontrol için, B1 kuyucuklarına 100 ml standart yağ, C1 ve D1 kuyucuklarına ve E1 kuyucuğuna100 ml standart sıvı yerleştirilir

Kuyu F1'e 100 cc Standart eklenmelidir.

100 ml pozitif için. Yeni tek kullanımlık uçlar kullanarak her seyreltilmiş örnekten bir cc olacak şekilde kontrolü G1 kuyucuğuna ve karşılık gelen kuyucuğa konur.

Alt tabaka için A1'i boş tutulur.

3- Kitle birlikte verilen folyo ile iyice kapatılır ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edilir.

4- Kuyucukların içeriği hızlıca çalkalanır

Kuyucukları durulamak için seyreltilmiş bir yıkama çözeltisi ile beş kez (kuyucuk başına 300 ml) yıkanır. Artık damlalardan kurtulmak için kuyucukları emici kağıt üzerine keskin bir şekilde vurulur.

Önemli bilgi: Doğru yıkama yöntemi uygulaması, tahlilin hassasiyeti ve kesinliği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.

5- A1 hariç her kuyucuğa enzim konjugatından 100 cc eklenir.

Oda sıcaklığında (20 ila 25 °C) inkübasyon süresi 6–30 dakikadır.

Güneş ışınlarına maruz kalmasından kaçınılmaldır.

7- Kuyucukları durulamak için seyreltilmiş bir yıkama çözeltisiyle (kuyucuk başına 300 ml) kuyucukların içeriği beş kez kuvvetlice çalkalanır. Kalan damlalardan kurtulmak için kuyucuklar emici kağıt üzerine keskin bir şekilde vurulur.

8 - Her kuyucuk 100 mL substrat çözeltisi ile doldurulur.

9- Karanlıkta 20 ila 25 santigrat derecede tam olarak 10 dakika inkübe edilir.

10- Enzimatik reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 100 cc durdurma çözeltisi eklenir.

Kuluçka işlemi sırasında oluşan herhangi bir mavi pigment sarıya döner.

Belirgin derecede pozitif hasta örnekleri, siyah kromojen çökeltilerine neden olabilir

11- Durdurma çözeltisi uyguladıktan sonra 30 dakika içinde, 450 nm/620 nm'de optik yoğunluğu ölçmek için bir mikrotiter plaka okuyucu kullanılır.

Ölçüm:

A1 kuyucuğundaki boş substrat, ELISA mikroplakasını veya mikroşerit okuyucuyu sıfırlamak için kullanılır.

ELISA okuyucusu teknik nedenlerle sıfıra ayarlanamıyorsa, A1 kuyucuğunda boş substrat kullanın. Doğru bulgular elde etmek için A1 kuyucuğundan gelen optik yoğunluk (OD) ölçümünü diğer tüm OD ölçümlerinden çıkarılır.

Dağıtım ve tanımlama planında, tüm kuyucukların optik yoğunluğu (OD) 450 nm'de ölçüldükten sonra her kontrol ve hasta örneği için optik yoğunluk (OD) değerleri not edilir.

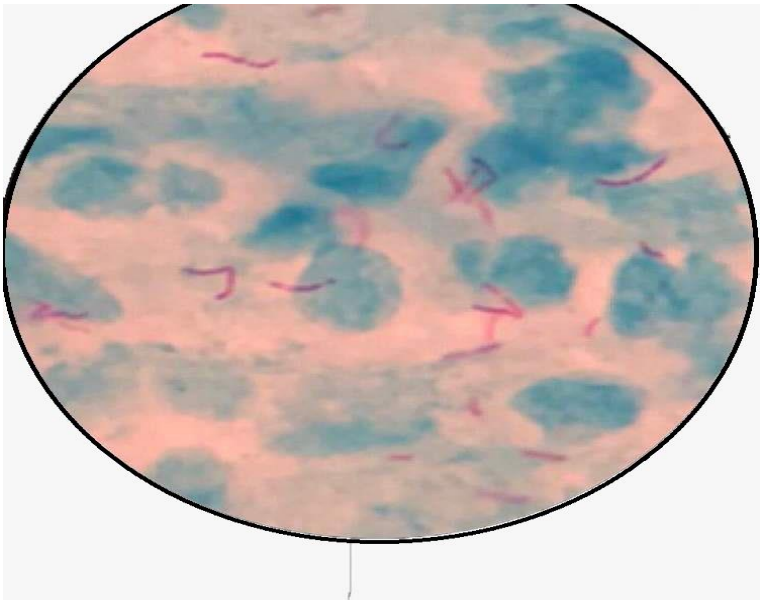
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Bulgular

Bu bölümde, bulgular, Bağdat şehri nüfusunda tüberküloz enfeksiyonu ve insan viral endemikliği için risk faktörlerini gösteren şekiller ve tablolar aracılığıyla açıklanmakta ve tartışılmaktadır.

4.1.1 Aside dayanıklı boya (Ziehl-Neelsen) veya Kinyoun prosedürü kullanılarak TB tespiti

Aside dayanıklı boyama (ZN), bu amaçla en sık kullanılan yöntem olması ve özel aletler gerektirmeden güvenilir bir şekilde doğru sonuçlar vermesi nedeniyle balgam simir mikroskopi incelemesinde tercih edilen yöntemdir. Çalışmamız olumlu sonuçlar vermiştir, Pozitif olan TB vakalarını belirlemek için aşağıdaki resme bakınız (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Aside dayanıklı boya kullanılmasıyla TB'nin pozitif sonuçları (Ziehl-Neelsen)

4.1.2 Oramin O boyama prosedürü ile TB tespiti

For use in qualitative methods for the fluorescent microscopic identification of mycobacteria, Remel TB Auramine O is a stain that is suggested. The Auramine-O staining technique is also important today for the detection of *Mycobacteria* (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Oramin O boyama prosedürü kullanılmasıyla TB'nin pozitif sonuçları

4.1.3 Balgamın Aside Danayıklı Basil İncelemesinde LED floresan mikroskobu kullanılarak Auramine O boyamasının ve Ziehl-Neelsen boyamasının Karşılaştırılması

Sonuçlar, Çizelge 4.1'te belirtildiği gibi Ulusal Tüberküloz Programı (IUALTDWHO) tavsiyelerine uygun olarak görülmüştür. Çizelge 4 2'de gösterildiği gibi, ZN yaklaşımı AFB için 50/315 (%15,8) oranında bir simir rastgele oranı üretirken, LED Auramine O boyama yöntemi 72/315 (%22,8) pozitiflik oranı üretmiştir. Parlak ışık mikroskobu ile ZN teknikleri kullanılırken, 60 lamın incelenmesi ortalama 10 dakika sürerken, LED floresan mikroskobu yalnızca 7 dakika sürmüştür.

Doğrudan ZN, doğrudan AO ve konsantre AO'nun altın standardına göre uyumu %95,8 olmuştur (K = 0,67, P = 0,000). Benzer şekilde, AO boyamalı konsantre balgam ve altın standart arasındaki uyum %91,8 olmuştur (K = 0,73, P = 0,000) (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.1 Simirlerin incelenmesi ve derecelendirilmesi: NTP Yönergeleri

IULTD/WHO ölçeği (1000 x alan=HPF) Sonuç	**Parlak alan (1000x) büyütme, 1 uzunluk=2cm=100HPF**	**Floresan(400x) büyütme,1 uzunluk= 40 alan=200 HPF**
Negatif	Sıfır AFB/ 1 uzunluk	Sıfır AFB/1 uzunluk
Kısıtlı	1-9 AFB/100 alan	1-19 AFB/ 1 uzunluk
1+	10-99AFB/100 alan	20-199AFB/1 uzunluk
2+	1-10 AFB/alan ortalama	5-50 AFB/ alan ortalama
3+	≥ 10 AFB/ alan ortalama	>50 AFB/ alan ortalama

IULTD: Uluslararası Tüberküloz ve Akciğer Hastalığına Karşı Birlik. **WHO**: Dünya Sağlık Örgütü. **HPF**: Yüksek Güç Alanı. **AFB**: Aside Dayanıklı Basil.

Çizelge 4.2 ZN boyama ve kültür prosedürünün doğrudan ve konsantre AO lekeli simirlerle karşılaştırılması (N = 315)

Teşhis araçları	Çıktılar	Toplam	Kültür		Altın standart olarak kültür
			Pozitif	Negatif	
Doğrudan ZN	Pozitif Negatif	50 265	49 60	1 205	Sn= %44.5, Sp=%99.6 K= 0.51 (%95 CI = 0.41 – 0.61)
Doğrudan AO	Pozitif Negatif	72 243	69 40	3 203	Sn= %62.7, Sp=%98.7 K = 0.67 (%95 CI = 0.58 – 0.76)

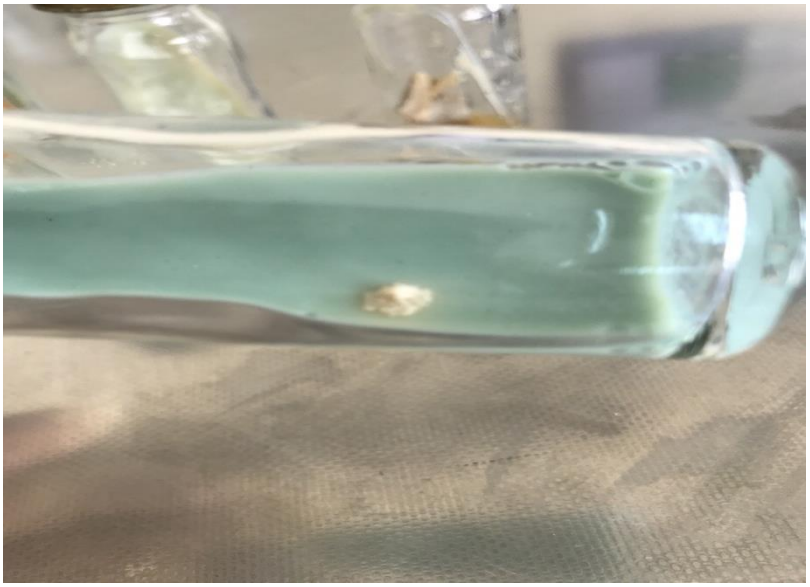
AO = Oramin O, ZN = Ziehl-Neelsen, Sn = Hassasiyet, Sp = Spesifiklik, K = kappa değeri, CI = Güven Aralığı, N = Sayı.

4.1.4 Balgam kültürü ile TB tespiti

Bir kültür testinde bakteriler, çalışılacak çeşitli substratlar üzerinde büyütülür. Mikobakterilerin saptanması ve geri kazanılması anlamına gelen MGIT (Mikobakteri Büyüme Gösterge Tüpü) ve öncelikle *Mycobacterium* türlerinin kültürü için kullanılan bir büyüme besiyeri olan LJ (Lowenstein-Jensen Besiyeri) kullanılmıştır. TB kültür testinin amacı, TB bakterisinin, *Mycobacterium tuberculosis*'in ve Polimeraz Zincir Reaksiyonu gibi müteakip incelemelerin varlığını doğru bir şekilde belirlemektir. LAN prosedürünün genetik testinde bakteri kültürü de kullanılır (Şekil 4.3 ve 4.4). Hem az zaman aldığı hem de hızlı olduğu için, MGIT prosedürünün LJ tekniğinden daha iyi olduğunu bulunmuştur. Diğer araştırmacılar Çizelge 4.3'te sunulan sonuçları bulmuştur.



Şekil 4.3 8 hafta sonra bir kültürde *Mycobacterium tuberculosis* kolonilerinin üremesi



Şekil 4.4 TB kültür testinin bir parçası olarak, *Mycobacterium tuberculosis* kolonilerinin tüplerde büyümesi

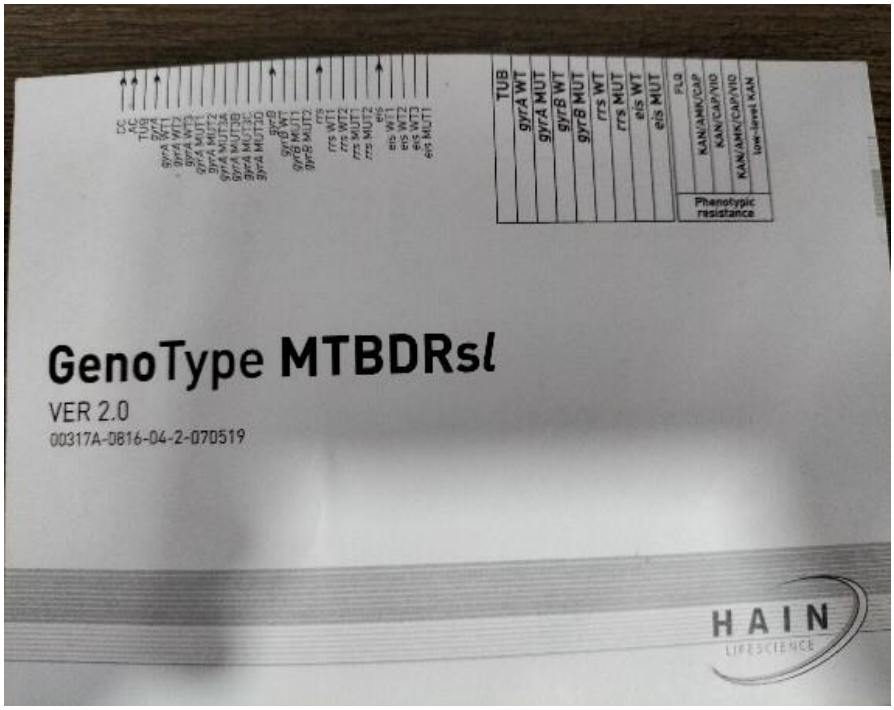
Çizelge 4.3 İki teknik ve Üreme süreleri için LJ ve MGIT prosedürünü karşılaştıran önceki çalışmalar

Çalışma	Yıl	LJ Üreme süresi (gün)	MGIT Üreme süresi (gün)
Ozturk *et al.*.	2019	20.8	11.1
Kocazeybek *et al.*.	2002	24.1	12.2
Rishi *et al.*.	2007	28.8	9.6
Our study	2021- 2022	30. 2	12.2

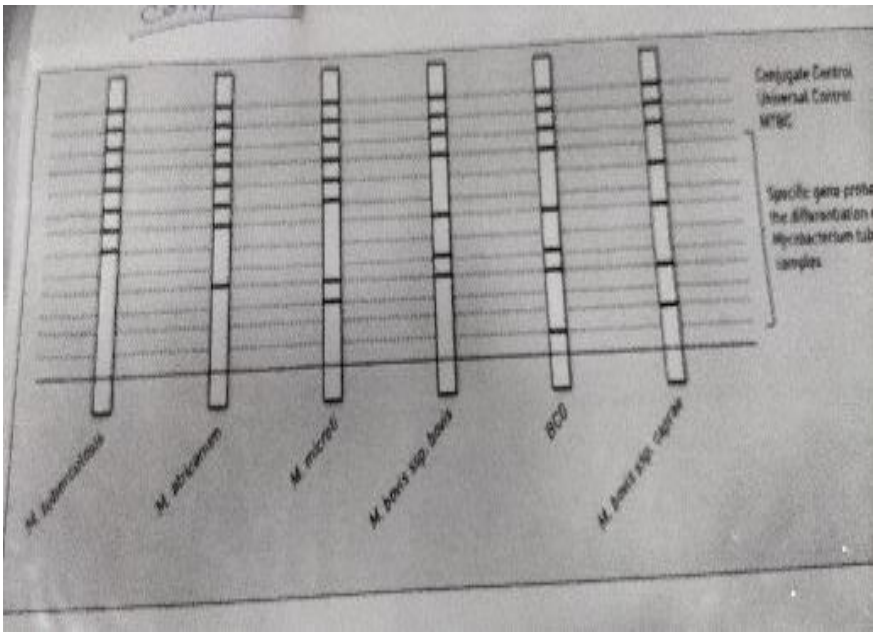
LJ: Lowenstein-Jensen, MGIT: mikobakteri üreme indikatör tüpü

4.1.5 Hat inceleme prosedürü ile *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi tespiti

Tüberküloz için moleküler teşhis teknikleri, yüksek maliyetlerine ve geniş uygulanabilirliklerine rağmen, kültür ve duyarlılık testi için gereken uzun sürenin nedenini başarılı bir şekilde ele almaktadır. İlaca dirençli TB7'nin hızlı teşhisi için LPA'nın piyasaya sürülmesinden bu yana, şüpheli hastalarda ilaca başlamak için geçen süre önemli ölçüde azalmıştır. Irak'tan gelen hastalarda en önemli ilaç direncini belirlemek için bu test kullanılmıştır. Aşağıda bu tür sonuçların bir örneği bulunmaktadır (Şekil 4.5, Şekil 4.6 ve Şekil 4.7).



Şekil 4.5 Çalışmada kullanılan kit



Şekil 4.6 Örnek tespitine bağlı standart şerit



Şekil 4.7 Test sonuç örneği

Çalışmada yer alan farklı faktörler

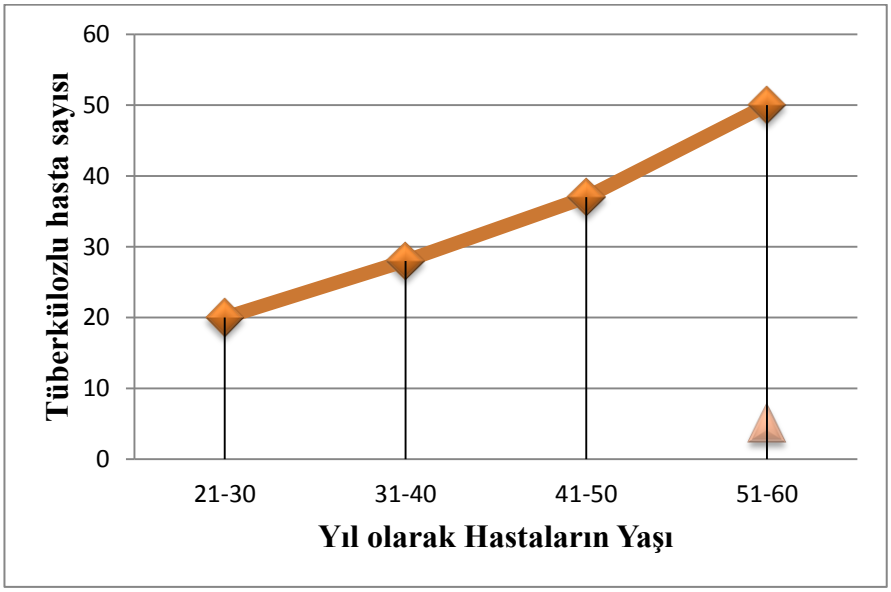
Tüberküloza yakalanma olasılığının artmasında etkili olan faktörler arasında yaş faktörü de yer almaktadır. Yapılan çalışma sayesinde kişinin yaşı arttıkça enfeksiyon oranının da arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamıza dayanarak, 15-39 yaş arası insidans oranının %25 ($P < 0.05$), 40 yaş ve üzerinde ise %30 ($P < 0.01$) olduğunu bulunmuştur. Aynıdurum, kişinin vücut kütlesi için de geçerlidir, çünkü vücut kütlesiyle doğru oranda artış söz konusudur. Öte yandan, Çizelge 4.4'te gösterildiği gibi, kan basıncı ne kadar yüksekse, hastalığa yakalanma olasılığı o kadar yüksek olup, istatistiksel olarak yüksek bir yüzde olduğundan, kan basıncının etkisi doğrudan etkili olmuştur.

Çizelge 4.4 Çalışmada yer alan farklı faktörler

Faktörler	Enfeksiyon yüzdesi	P değeri
Yaş (ortalam)	15 – 39 yaş = %25 >39 yaş = %30	P< (0.05) P< (0.01)
Cinsiyet (ortalama)	Erkek %65 Kadın %35	P< (0.001)
*Vücut Kitle İndeksi VKİ (ortalama)	Normal %70 Obez %30	P< (0.001)
**Hipertansiyon	Normal %65 Prehipertansiyon %35	P< (0.001)

* 18.4 veya daha düşük bir VKİ, zayıflığı, 18.5-24.9 arası normal kiloyu, 25.0-29.9 arası fazla kiloluluğu ve 30 veya üzeri obeziteyi göstermektedir.

** Sistolik kan basıncı (SBP) 120 mmHg ila 140 mmHg ve diyastolik kan basıncı (DBP) 80 mmHg ila 90 mmHg, prehipertansiyon olarak kabul edilmektedir. SBP 140 mmHg ve DBP 90 mmHg, hipertansiyon için eşik değerlerdir (Şekil 4.8).



Şekil 4.8 Yaş ve TB ilerlemesi arasındaki ilişki

4.1.6 Özel kaset ile CMV tayini

Özel bir kaset kullanarak 100 TB pozitifliği vakasından 62 vakada CMV IgG pozitifliği (%62), 16 vakada IgM pozitifliği (%16) tespit edilmiştir. Kontrol bireylerin 17'sinde IgG pozitifliği (%17) ve sadece 5'inde IgM pozitifliği (%5) söz konusu olmuştur. Sonuçlar, TB pozitif hastalar ile kontrol vakaları arasında oldukça anlamlı bir fark ($p<0,001$) göstermiştir (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5 TB hastası ve TB olmayan kişiler arasında CMV pozitif ve negatif karşılaştırması

Vaka (n=100)	**IgG**	**IgM**
TB pozitif	62	16
Kontrol	17	5
P değeri	P <0.001	P <0.001

4.1.7 ELISA prosedürü ile CMV'nin belirlenmesi

ELISA kiti ile, 100 TB pozitifin, 65 CMV IgG pozitif (65), 17 vakada IgM pozitif (%17) olduğu bulunmuştur. Kontrol bireyleri ile ilgili olarak, IgG pozitif olan 18 ve IgM pozitif olan sadece 6 kişi söz konusu olmuştur. Sonuçlar, TB pozitif hastalar ile kontrol vakaları arasında oldukça anlamlı bir fark ($p<0.001$) ortaya koymuştur (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6 ELISA kiti ile CMV pozitif ve negatif için TB hastası ve TB olmayan bireyler arasında karşılaştırma

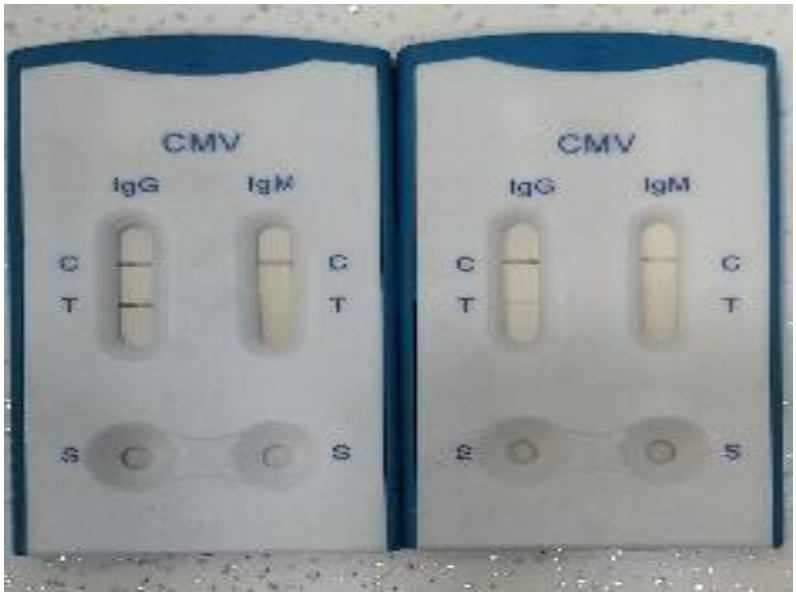
	IgG	**IgM**
TB pozitif	65	17
Kontrol	18	6
P değeri	P <0.001	P <0.001

4.1.8 Kaset yöntemi ile ELISA prosedürü arasındaki duyarlılık derecesinin karşılaştırılması

Çalışmanın bulguları, kaset yönteminin ve ELISA prosedürünün duyarlılığının IgG için %92 ve IgM antikorları için %94 olduğunu göstermiştir (Çizelge 4.7, Şekil 4.9).

Çizelge 4.7 Kaset yöntemi ile ELISA prosedürü arasındaki duyarlılık derecesinin karşılaştırılması

Prosedür	**IgG**	**IgM**
Kaset	62	16
ELISA	65	17
Kaset için duyarlılık	95.38 %	94.11 %



Şekil 4.9 Kaset ile CMV IgG pozitif sonuç örneği

4.2 Tartışma

Yapılan çalışma, Bağdat ve çevresinde yaşayanlar arasında CMV sıklığını belirlemeye yönelik olmuştur. İnsanların önemli bir bölümünün (%73) IgG pozitif olduğu keşfedilmiştir. Elde edilen bulgular, ABD'deki genel yetişkin nüfus (%50) ve Avrupa (%70): Güneydoğu Asya (%89) ve Afrika (%89) için ölçümler dahil olmak üzere yüksek IgG sonuçlarının yüzdelerini tartışan diğer araştırmalarla tutarlıdır (Zuhair *et al.* 2019).

Yapılan çalışmada, CMV ile tüberküloz arasındaki potansiyel bağlantı hedeflenmiş olup, virüsün konakçıyı nasıl etkilediğini ve nasıl yayıldığı açıklanmıştır. Çok sayıda çalışma, virüsün TB bakterisinin saldırganlığını nasıl artırdığını açıklamaktadır. Laura vd. (2021) göre, CMV'ler birçok hayvanda büyük ölçüde asemptomatik olan ve virüse özgü birçok T hücresinin birikmesiyle (bellek şişmesi) belirgin olan uzun süreli bir enfeksiyon oluşturmaktadır. IgG ve IgM ile değerlendirildiği şekliyle HCMV ile enfeksiyon derecesinin, tüberküloz tanısından bir yıl öncesine kadar toplanan uzunlamasına örneklerle bir vaka kontrol tasarımı kullanarak tüberküloz geliştirme olasılığı ile doza bağlı olarak ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Mevcut çalışma, TB gelişme riskinin arttığını göstermektedir.

HCMV enfeksiyonunun etkilerini gösterebileceği başka bir olası mekanizma, koruyucu bağışıklık tepkilerini engelleyebilen viral proteinleri kodlamaktır. Bu viral proteinler, immünosupresif sitokin interlökin 10'un homologu UL111A'yı içermektedir (Avdic *et al.* 2011). CD8 T-hücresi tanınmasını azaltan bu yakın peptit sunumu (Halenius *et al.* 2006) ve HLA-DR- ve DM-α'dan kaynaklanan US2, majör histokompatibilite kompleksi sınıf II antijeninde temel bir protein olan 2 bozunması sunum yolu, böylece viral antijenlerin CD4 T-hücresi sunumunu bloke eder (Tomazin *et al.* 1999).

Yakın zamanda maruz kalmanın ardından tüberküloz hastalığı riski, beş yaşın altındaki çocuklarda en yüksektir, ancak bu yüksek riskin altında yatan nedenler iyi anlaşılmamıştır. Erken çocukluk döneminde edinilen sitomegalovirüs gibi viral enfeksiyonlar, bağışıklık sisteminin işleyişini değiştirebilir (Leonardo 2021). Yaşamlarının ilk yılında sitomegalovirüse yakalanan bebeklerde tüberküloz gelişme riski daha yüksektir. Bu nedenle, CMV'nin erken edinilmesini önlemek, küçük bebekleri daha sonra gelişen tüberküloz hastalığından korumak için çok önemli bir immünomodülatör strateji olabilir (Leonardo 2021).

Ülkedeki en yüksek HCMV seropozitiflik oranı bu popülasyon için kaydedilmiştir. Kenneson ve Cannon (Kenneson 2007) tarafından %78,4'lük bir HCMV seropozitifliği oranı bildirilmiştir ve bu bizim bulgumuzdan daha yüksektir. Topluluk üyeleri arasındaki yakın temas, yüksek HCMV seropozitiflik oranının ana nedenidir. Yakındaki

diğer bölgelere kıyasla, bu karşılaşmalar Bağdat bölgesinde daha sık ve daha yakındır. CMV enfeksiyonunun daha yüksek bir TB hastalığı riski ile ilişkili olduğunu göstermek için sağlam, bol ve inandırıcı bir kanıt bütünü sunmaktadır.

Kayırma hatası riskinin düşük olduğu tespit edilen çalışmaların çoğu, dünyada TB hastalığı için en yüksek insidans ve ölüm oranına sahip olduğu düşünülen Afrika'da gerçekleştirilmiştir (Ledesma *et al.* 2022). Güney Asya ve Doğu Asya gibi önemli ekonomik kayıplara sahip ülkelerde yetersiz coğrafi kapsam nedeniyle kısıtlanmış olmalarına rağmen, bağışıklığı baskılanmış vakalar, çocuklar ve coğrafi olarak marjinalize edilmiş topluluklar dahil olmak üzere hassas gruplar arasında açık bir tüberküloz hastalığı yükü olduğu fark edilmiştir (Silva *et al.* 2021). Bulgularımızla bağlantılı olarak, Ssentongo vd. (2021), CMV enfeksiyonunun dünya çapında yaygın olduğunu ve ciddi yan etkileri olabileceğini keşfetmiştir.

Çalışmanın bulgularına göre, konu *Mycobacterium tuberculosis*'i tanımlamaya geldiğinde, Auramine O boyası Ziehl-Neelsen boyasına karşı en iyi sonuçları vermiştir. R'ye (Oromcan *et al.* 2010, Gurung *et al.* 2018). Ve daha önceki birkaç araştırmaya göre hem ZN hem de floresan boyama TB tanısı için kullanılabilir. Ancak, Okonkwo vd. (2015) aynı duayrlılığı keşfetmiştir. ZN için pozitiflik oranı 51/630 (%8,1), FM için ise 55/630 (%8,7) olmuştur. Yine de FM'nin ZN yönteminden daha hızlı olduğu keşfedilmiştir. Ek olarak, daha hızlı okuma ve kullanım kolaylığı için LED floresan mikroskobu ile birlikte ZN'yi bir yedek olarak değil, özellikle izlenmesi gereken öğrenme aşamasında bir yardımcı olarak önerilmektedir.

M. tuberculosis için kültür, mikroskopi veya şu anda mevcut olan NAAT testlerinden daha duyarlı olduğundan tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Kültür, patojen tanımlamasına olanak sağlamakta, DST için temel oluşturmakta ve genom dizilimi veya DNA parmak izi kullanan moleküler epidemiyoloji için izolatlar sunabilmektedir (Marcel *et al.* 2022).

Yapılan çalışmadaki genel üreme oranları, LJ veya MGIT sistemlerini kullanırken %93.6, sadece bir kültür sistemi kullanırken %29.7 ve her ikisini kullanırken %64.9

olmuştur. MGIT kültürünün pozitifliği sırasıyla %93,3 ve %70,2 ile LJ'den daha yüksek bulunmuştur. LJ ve MGIT ortaklaşa kültür pozitifliğini MGIT (p = 0.0001) veya tek başına LJ'den daha doğru ölçmüştür. Esra vd. (2014) karşılaştırılabilir sonuçlar bildirmiştir. Pozitif olarak tanımlanmış 91 vakadan alınan TB kültürlerinin üreme oranları, LJ veya MGIT teknikleri kullanılarak sırasıyla %69,2 ve %92,3 olarak bulunmuştur (p = 0,116). Bu benzer kültürler için üreme süreleri sırasıyla 29.710.0 gün ve 12.16.1 gün olarak bulunmuştur (p = 0.0001). LJ ve MGIT prosedürlerini birleştirerek ölçülen kültür pozitifliği oranının, tek başına LJ veya MGIT ile elde edilen orandan önemli ölçüde daha yüksek olduğu keşfedilmiştir (p = 0.0001).

4.2.1 İlaç duyarlılığı testi

Tüm hastalardan alınan ilk M. tuberculosis izolatı, ilk tercih edilen anti-TB ilaçlar olan rifampin, pirazinamid, etambutol ve isoniazide karşı TB direnci açısından incelenmelidir. Klinisyenler, ilaca duyarlılık testlerinin bulgularına dayanarak her hasta için en iyi ilaçları seçmelidir. Tüberküloz hastalığı olan ve kendi tüberküloz suşunun dirençli olduğu ilaçlar verilen hastalar tam olarak iyileşmeyebilir. Onların özel TB türü, ilaç direnci bile geliştirebilir. İlgili klinik ve sosyodemografik faktörlerle birlikte ilaç direnci için aynı inceleme Olanrewaju vd. (2022) tarafından önerilmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlar

1- Akciğer tüberkülozu ile ilgili çalışmalara önem verilmesi ve bulaşma oranlarının düşürülmesine yönelik çabaların yoğunlaştırılması, hastalığın önemli ve ciddi bir sağlık ve sosyal sorun haline gelmesi ve ciddi tehdit oluşturması, bulaşmasının ve yayılmasının sınırlandırılması gerekli hale gelmiştir.

2- Birleştirilmiş bir kantitatif analizden elde edilen son bulgulara göre, CMV enfeksiyonu aktif TB hastalığı olasılığını önemli ölçüde artırmaktadır.

3- Mevcut soruşturma, tutarsız sonuçların sadece şansın sonucu olduğu ve bunlar arasında önemli bir korelasyon olduğu sonucuna varmıştır.

4- Tüberküloz Tedavisinde Doğrudan Gözlemli Tedavi (DOT), TB'yi iyileştirmek için çok önemli bir prosedürdür. Bizim durumumuzda, CMV IgG veya IgM pozitif vakaları olan bir hastayı ele alırken, enfeksiyonların kontrol edilmesi ve tedavi edilmesinin, latent TB enfeksiyonlarının yeniden aktivasyonunu önlemesi nedeniyle oldukça önemli olduğunu göstermektedir.

5- MGIT sistemi, hızlı, otomatikleştirilmiş ve LJ prosedürüyle bağlantılı olarak kontrol TB için teşhis oranını önemli ölçüde artıracak radyometrik olmayan bir yöntemdir. Pulmoner TB'nin erken teşhisi, hastalığın yayılmasını durdurmak için çok önemlidir.

6- MTBDRsl VER 2.0 testi, ikinci basamak ilaç direncinin saptanması için son derece yüksek özgüllük ve duyarlılık göstererek, bu tür durumları hızlı bir şekilde belirleme yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir.

Öneriler

Araştırmacı, yukarıdaki bulgulara dayanarak aşağıda verilen konu başlıklarını önermektedir:

1- Özellikle eksikliklerin olduğu ve kültürlerin olumsuz olduğu bölgelerde TB enfeksiyonu hakkında yeterli bilgiye sahip olmamız çok önemlidir.
2- Devlet ve sivil toplum kuruluşlarının artan ilgisi, halihazırda mevcut olan önleme tesislerinin yardımıyla faaliyetlerini genişletmeyi gerektirmektedir
3- Uygun eğitim programları ile tüberkülozu kontrol etme çabalarına katkıda bulunulmalıdır.
4- Eğitim ve danışmanlık TB bilgilerinin güçlendirilmesi elzemdir.
5- BCG aşılamasını teşvik etmek için toplumun eğitimi artırılmalıdır.
6- Hastalık üzerinde uygun kontrolü bulmak için Sağlık Bakanlığı ile Eğitim Bakanlığı arasında bir ilişki olmalıdır.
7- Tüberküloz hastalar tarafından çok erken bildirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.
8- Hükümet, TB hastalığını enfeksiyonun ilk adımında kritik bir şekilde keşfetme yeteneğini geliştirmek için yeni sistemler ve prosedürler aramalıdır.
9- Sağlık Bakanlığı ve uluslararası sağlık kuruluşları, hastalığın yayılmasını sınırlamak ve tedaviyi hızlandırmak amacıyla bu hastalıkta uzmanlaşmış sağlık personelinin yetkinliğini artırmaya ve geliştirmeye odaklanmalıdır.
10- Tüberküloz hastalarına hastalığın yayılmasını önlemek için izolasyon merkezlerinin sağlanmas gereklidir.

KAYNAK LİSTESİ

Abebe, F., and Bjune, G. 2009. The protective role of Antibody responses during *Mycobacterium tuberculosis* Infection. Clinical and Experimental Immunology, 157(2): 235-243.

Abebe, F., 2012. Is Interferon-gamma the Right Marker for Bacille Calmette-Guérin-Induced Immune Protection. The Missing link in our Understanding of Tuberculosis Immunology. Clinical and Experimental Immunology, 169 (3): 213–219.

Acharya and Tankeshwar 2022. Auramine-Rhodamine Fluorochrome Staining. Microbiologist in National Public Health Laboratory, the national reference laboratory of the government of Nepal Report.

Ali Kareem Durib and Ekterina Valerievna Blinova 2020. Tuberculosis in Baghdad, Iraq 2012-2016: Retrospective Study. Medico-legal Update, 20: 4.

Alexey, Shibanov, Vladimir Stakhanov, Natalia Karazhas, 2018. Cytomegalovirus Infection in Patients with Lung Tuberculosis European Respiratory, 52: 366-371.

Amran, F. S., Kim, K., Lim, A., Thomson, R., Lee, S., Waterer, G., and Price, P. 2016. Is pulmonary non-tuberculous *Mycobacterial* disease linked with a high burden of latent cytomegalovirus?. Journal of Clinical Immunology, 36(2): 113-116.

Anshu, A., Tan, D., Chee, SP., Mehta, JS., Htoon HM 2017. "Interventions for the management of CMV-associated anterior segment Inflammation". The Cochrane Database of Systematic Reviews, (8): 44-53.

Athman, J. J., Sande, O. J., Groft, S. G., Reba, S. M., Nagy, N., Wearsch, P. A., Richardson, E. T., Rojas, R., Boom, W. H., Shukla, S., and Harding, C. V. 2017. *Mycobacterium tuberculosis* Membrane Vesicles Inhibit T Cell Activation. The Journal of Immunology, 198(5): 2028–2037.

Avdic, S., Cao, J. Z., Cheung, A. K. L., Abendroth, A., and Slobedman, B. 2011. Viral Interleukin-10 Expressed by Human Cytomegalovirus during the Latent Phase of Infection Modulates Latently Infected Myeloid Cell Differentiation. Journal of Virology, 85(14): 7465–7471.

Bayer C, Varani S, Wang L, Walther P, Zhou S, Straschewski S, 2013. Human cytomegalovirus infection of M1 and M2 macrophages triggers inflammation and autologous T-cell proliferation. J Virol, 87(1): 67–79.

Bhatt, C. P., Bhatt, A. B. and Shrestha, B. 2009. Nepalese People's knowledge about Tuberculosis. SAARC Journal of Tuberculosis, Lung Diseases and HIV/AIDS, 6(2): 31-37.

Blattes, E., Vercellone, A., Eutamène, H., Turrin, C. O., Théodorou, V., Majoral, J. P., Caminade, A.-M., Prandi, J., Nigou, J., and Puzo, G. 2013. Mannodendrimers prevent acute lung Inflammation by inhibiting neutrophil recruitment. Proceedings of the National Academy of Sciences, 110(22): 8795–8800.

Brodin, P., Jojic, V., Gao, T., Bhattacharya, S., Angel, Cesar J. Lopez, Furman, D., Shen-Orr, S., Dekker, Cornelia L., Swan, Gary E., Butte, Atul j., Maecker, Holden T., and Davis, Mark M. 2015. Variation in the Human Immune System Is Largely Driven by Non-Heritable Influences. Cell, 160(1-2): 37–47.

Caleb, P., Skipper 1, Katherine Huppler Hullsiek 2, Fiona V Cresswell 3, Kiiza K Tadeo 4, Michael Okirwoth 4, Mark Blackstad 5, Nelmary Hernandez-Alvarado 2022. Cytomegalovirus viremia as a risk factor for mortality in HIV-associated Cryptococcal and Tuberculous meningitis. Int J Infect Dis., 122: 785-792.

Cao, Wenyue., Wan, Yuling., Yang, Xingcheng, Huang., Wei.Wei., Jia 2022. Content loaded within last 14 days Pulmonary Tuberculosis Infection and CMV reactivation following daratumumab treatment in a patient with relapsed plasmablastic lymphoma. Blood Science, 4(16): 205-208.

Cegielski, J. P., and McMurray, D. N. 2004. The relationship between malnutrition and Tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. The international Journal of Tuberculosis and lung Disease, 8(3): 286-298.

Chan, J., Fan, X. D., Hunter, S. W., Brennan, P. J., and Bloom, B. R. 1991. Lipoarabinomannan, a possible virulence factor involved in persistence of *Mycobacterium tuberculosis* within macrophages. Infection and Immunity, 59(5): 1755-1761.

Chidrawar, S., Khan, N., Wei, W., McLarnon, A., Smith, N., Nayak, L., and Moss, P. 2009. Cytomegalovirus-seropositivity has a profound influence on the magnitude of major lymphoid subsets within healthy individuals. Clinical and Experimental Immunology, 155(3): 423-432.

Cobelens, F., Nagelkerke, N., and Fletcher, H. 2018. The convergent Epidemiology of Tuberculosis and human cytomegalovirus Infection. F1000Research, 7.

Craig ,J. M., Macauley, J. C., Weller, T. H., Wirth P 1957. "Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion Disease". Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 94 (1): 4–12.

Crothers Jessica,W., Laga Alvaro, C., Solomon Isaac, H. 2021. "Clinical Performance of Mycobacterial Immunohistochemistry in Anatomic Pathology Specimens, 155(1): 97–105.

Dollard, S. C., Keyserling, H., Radford, K., Amin, M. M., Stowell, J., Winter, J., Schmid, D. S., Cannon, M. J., and Hyde, T. B. 2014. Cytomegalovirus viral and Antibody correlates in young children. BMC Research Notes., 7:(1).

Esra Ekbic Kadioglu, Elif Yilmazel Ucar, Omer Araz, Esin Aktas, and Leyla Saglam 2014. A Comparison of Two Different Culture Methods for Use in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. Eurasian J Med., 46(2): 74–77.

Floyd, K., Blanc, L., Raviglione, M., and Lee, J. W. 2002. Resources required for global Tuberculosis control. Science, 295(5562): 2040-2041.

Floyd, K., Glaziou, P., Houben, R., Sumner, T., White, R. G., Raviglione M. 2018. Global tuberculosis targets and milestones set for 2016-2035: definition and rationale. Int J Tuberc Lung Dis., 22(7): 723-30.

Gizaw, N., Abera, A., Sisay, S., Desta, K., Kreibich, S., Gerwing-Adima, L., and Gebre-Selassie, S. 2019. The yield of Auramine O staining using led microscopy with bleach treated sputum samples for detection of pulmonary Tuberculosis at St. Peter Tuberculosis specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases.

Global, strategy for Tuberculosis Research and innovation (WHA73.3)., Seventy-third World Health Assembly Geneva: World Health Organization.2020 (https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R3-en.pdf, accessed 1 September 2020).

Global, Tuberculosis Report 2019. Geneva: World Health Organization. 2019 (https://www.who.int/tb/ publications/Global_Report/en/, accessed 29 July 2020).

Gordo, SV., Parish, T., 2018. "Microbe Profile: *Mycobacterium tuberculosis*: Humanity's deadly microbial foe". Microbiology. 164(4): 437–439.

Gurung, R., Shrestha, R., Poudyal, N., Bhattacharya S. 2018. Ziehl Neelsen vs. Auramine Staining Technique for Detection of Acid fast Bacilli. JBPKIHS., 1(1): 59-66.

Halenius, A., Momburg, F., Reinhard, H., Bauer, D., Lobigs, M., and Hengel, H. 2006. Physical and functional interactions of the cytomegalovirus US6 glycoprotein with the transporter associated with antigen processing. Journal of Biological Chemistry, 281(9): 5383-5390.

Harries, A. D., Kumar, A. M. V., Satyanarayana, S., Lin, Y., Zachariah, R., Lonnroth, K., and Kapur, A. 2016. Addressing diabetes mellitus as part of the strategy for ending TB. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 110(3): 173–179.

Hassan Al Mana. Hadi M. Yassine , Nadin N. Younes , Anjud Al-Mohannadi, Duaa W. Al-Sadeq, Dalal Alhababi, Elham A. Nasser and Gheyath K. Nasrallah 2019. The Current Status of Cytomegalovirus (CMV) Prevalence in the MENA Region: A Systematic Review. Pathogens. 8(4): 213.

Inas, K., Sharquie, Shatha, F., Abdullah, Aytan, M., AL Bayat, 2021. The role of Human Cytomegalovirus (HCMV) in Patients with Active Coeliac Disease (CD). East J Med 26(2): 204-209.

Interferon-mediated activation of macrophages. Infect Immun. 1988. 56: 1232–1236.

International Committee on Taxonomy of Viruses 2021. Virus Taxonomy involvd in persistence of *Mycobacterium tuberculosis* within macrophages. Infect Immun, 1991. 55- 59.

Jacobs, A. J., Mongkolsapaya, J., Screaton, G. R., McShane, H., and Wilkinson, R. J. 2016. Antibodies and Tuberculosis. Tuberculosis, 101: 102-113.

Jian, J., Yang, X., Yang, J., and Chen, L. 2018. Evaluation of the GenoType MTBDRplus and MTBDRsl for the detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* on isolates from Beijing, China. Infection and Drug Resistance, 11, 1627.

Jorge, R. Ledesma, Jianing, Ma, Avina Vongpradith, Emilie, R. Maddison, Amanda Novotney, Molly, H. Biehl Kate, E. LeGrand, 2022. Global, regional, and national sex differences in the global burden of tuberculosis by HIV status, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study. 22 (2): 222-241.

Julio Flores, Juan Carlos Cancino, and Leslie Chavez-Galan 2021. Lipoarabinomannan as a Point-of-Care Assay for Diagnosis of Tuberculosis: How Far Are We to Use It. Front. Microbiol., 12.

Julius Müller, Rachel Tanner, Magali Matsumiya, Margaret, A. Snowden, Bernard Landry, Iman Satti, Stephanie, A. Harris, 2022. Cytomegalovirus infection is a Risk Factor for Tuberculosis disease in infants. The Journal of Clinical Investigation. 132(21): 655-663.

Karrer, U., Sierro, S., Wagner, M., Oxenius, A., Hengel, H., Koszinowski, U. H. and Klenerman, P. 2003. Memory inflation: continuous accumulation of antiviral CD8+ T cells over time. The Journal of Immunology, 170(4): 2022-2029.

Kaufmann, S. H., Weiner, J., and von Reyn, C. F. 2017. Novel approaches to Tuberculosis vaccine development. International Journal of Infectious Diseases, 56: 263-267.

Kenneson, A., Cannon, M. J., 2007. Review and metaanalysis of the Epidemiology of Congenital Cytomegalovirus (CMV) Infection. Rev Med Virol., 17(4): 253–276.

Kondo, K., Xu, J., Mocarski, E. S. Human cytomegalovirus latent gene expression in granulocyte-macrophage progenitors in culture and in seropositive individuals. Proc Natl Acad Sci., 93(20): 11137–42.

Kok Pim Kua, Bunchai Chongmelaxme, Shaun Lee 2022. Association between Cytomegalovirus Infection and Tuberculosis Disease. A systematic review and meta-Analysis of Epidemiological Studies. J Infect Dis., 4.179: 10.1093.

Kua, K. P., Chongmelaxme, B., Lee, S. 2022. Association Between Cytomegalovirus Infection and Tuberculosis disease. A systematic review and meta-Analysis of Epidemiological Studies. J Infect Dis., 4(10): 1093- 1110.

Ledesma, J. R., Ma, J., Vongpradith, A., Maddison, E. R., Novotney, A., Biehl, M. H., and Kendrick, P. J. 2022. Global, regional, and national sex differences in the global burden of tuberculosis by HIV status, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Infectious Diseases, 22(2): 222-241.

Leonardo Martin, Mark P NicolM Catherine J Wedderburn, Attie Stadle, Maresa Botha, Lesley WorkmanM David Mle Roux 2021. Cytomegalovirus Acquisition In Infancy And The Risk Of Tuberculosis Disease In Childhood. a longitudinal birth cohort study in Cape Town, South Africa. The-lancet-global-health. 9,12(2021): e1740-e1749.

Lichtner, M., Cicconi, P., Vita, S., Cozzi-Lepri, A., Galli, M., Lo Caputo, S. and Cattelan, A. 2015. Cytomegalovirus coinfection is associated with an increased risk of severe non–AIDS-defining events in a large cohort of HIV-infected patients. The Journal of Infectious Diseases, 211(2): 178-186.

Lisa Stockdale, Stephen Nash, Ruth Farmer, John Raynes, Suresh Mallikaarjun, Robert Newton, and Helen A. Fletcher 2021. Cytomegalovirus Antibody Responses Associated With Increased Risk of Tuberculosis Disease in Ugandan Adults. The Journal of Infectious Diseases, 7: 1127–1134

Lisa Stockdale, Stephen Nash, Angela Nalwoga, Hannah Painter, Gershim Asiki, Helen Fletcher, Robert Newton, 2018. Human Cytomegalovirus Epidemiology and Relationship to Tuberculosis and Cardiovascular Disease Risk Factors in a Rural Ugandan Cohort. PLoS ONE., 13(2): 1- 16.

Liu Qiao,Li Guo-Li, Chen Cheng,Wang Jian-Ming, Martinez Leonardo, Lu Wei1 and Zhu Li-Mei1 2018. Diagnostic Performance of the GenoType MTBDRplus and

MTBDRsl Assays to Identify Tuberculosis Drug Resistance in Eastern China. Chinese Medical Journal: Volume JBPKIHS., 1(1): 59-66.

Ljungman, P., Griffiths, P., and Paya, C. 2002. Definitions of cytomegalovirus infection and Disease in transplant recipients. Clinical Infectious Diseases, 34(8): 1094-1097.

Małgorzata, Mizerska-Wasiak, Maria Winiarska, Karolina Nogal, Karolina Cicho, Małgorzata Pa ´nczyk-Tomaszewska and Jadwiga Małdyk 2021. IgA Vasculitis Complicated by Both CMV Reactivation and Tuberculosis. Pediatr. Rep., 13: 416–420.

Marsico, C., and Kimberlin, D. W. 2017. Congenital Cytomegalovirus Infection: advances and challenges in Diagnosis, prevention and treatment. Italian Journal of pediatrics, 43(1): 1-8.

Martí-Carreras, J., Maes, P., 2019. "Human Cytomegalovirus Genomics and Transcriptomics Through the lens of Next-Generation Sequencing: revision and future challenges". Virus Genes, 55(2): 138–164.

Mayer-Barber, K. D., Andrade, B. B., Oland, S. D., Amaral, E. P., Barber, D. L., Gonzales, J., 2014. Host-directed therapy of tuberculosis based on interleukin-1 and type I interferon crosstalk. Nature, 511(7507): 99–103.

Megan, H., Pesch, 2022. Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. Pediatrics, 2022. 150(2): 324- 30.

Mohammed, K., Almaghrabia Ali Dafer Alwadeib Nawaf, M. Alyahyab Fadaa, M., Alotaibib Ahmad Hussain Alqahtanib Khalid, A., Alahmarib Mohammad Salem Alqahtanib Ahmad Saeed Alayedb Riyad Moosab Abdelwahid, S., Alib, 2020. Seroprevalence of Human Cytomegalovirus in Pregnant Women in the Asir Region, Kingdom of Saudi Arabia. Intervirology, 62: 205–209.

Moreno, C., Mehlert, A., and Lamb, J. 1988 . The inhibitory effects of *Mycobacterial* lipoarabinomannan and polysaccharides upon polyclonal and monoclonal human T cell proliferation. Clinical and experimental Immunology, 74(2): 206.

Moreira-Teixeira L, Mayer-Barber K, Sher A, O'Garra A. 2018. Type I interferons in tuberculosis: Foe and occasionally friend. J Exp Med, 215(5): 1273–85.

Murray, P. R., Baron, E. J., Pfaller, M. A., Tenover, F. C., Yolken, R. H., & Morgan, D. R. 1995. Manual of Clinical Microbiology (6th edn). Trends in Microbiology, 3(11): 449-449.

Nebiyu Gizawa, Adugna Aberac, Solomon Sisayd, Kassu Destab, Saskia Kreibiche , Lisa Gerwing-Adimaf, Solomon Gebre-Selassiea 2020. The yield of Auramine O Staining using led Microscopy with Bleach Treated Sputum Samples for Detection of pulmonary Tuberculosis at St. Peter Tuberculosis Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis., 18: 140-151.

Nigou, J., Gilleron, M., Rojas, M., García, L. F., Thurnher, M., and Puzo, G. 2002. *Mycobacterial* lipoarabinomannans: modulators of dendritic cell function and the apoptotic response. Microbes and Infection, 4(9): 945-953.

Nikitskaya, E., Lebedeva, A., Ivanova, O., Maryukhnich, E., Shpektor, A., Grivel, J. C., and Vasilieva, E. 2016. Cytomegalovirus- productive Infection is associated with acute coronary syndrome. Journal of the American Heart Association, 5(8): e003759.

Okonkwo, R., Anyabolu, A., Onwunzo, M., Ifeanyichukwu, M. O., Chukwuka, C., Enemuo, E., andNgwu, A. 2015. Comparative Study of Auramine O Staining Using LED Fluorescent Microscopy with Ziehl –Neelsen Staining in the Examination of Sputum For Acid Fast Bacilli. 3(8): 6987-699.

Oladimeji, O., Othman, Y., Oladimeji, K. E., Atiba, B. P., Adepoju, V. A., and Odugbemi, B. A. 2022. Patterns of presentation of drug-resistant tuberculosis in Nigeria: A retrospective file review. Microbiology Research, 13(3): 609-619.

Olbrich, L., Stockdale, L., Basu Roy, R., Song, R., Cicin-Sain, L., Whittaker, E., Prendergast, A. J., Fletcher, H., and Seddon, J. A. 2021. Understanding the Interaction Between Cytomegalovirus and Tuberculosis in Children: The way forward. PLOS Pathogens, 17(12).

Oromcan, B.W., ATuhaire, D.W., Ekuka, G. 2010. No Title Comparative Study of Ziehl Neelsen and Auramineo Staining Methods for the Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Sputum. Africa J Anim Biomed Sci., 5(2).

Ozturk, A., Yildiz, K., Ozturk, B., Karakaya, O., Gun, S., Uzun, S., and Gundogdu, M. 2019. Maintaining postharvest quality of medlar (Mespilus germanica) fruit using modified atmosphere packaging and methyl jasmonate. 111: 117-124.

Pablo, Rojo, Cinta, Moraleda, Alfredo Tagarro, Sara, Domínguez-Rodríguez, Lola Madrid Castillo, Luis 2022. Empirical Treatment Against Cytomegalovirus and Tuberculosis in HIV-infected infants withsevere pneumonia: study protocol for a multicenter, open-label randomized controlled clinical trial. 23: 531.

Pathak, S. K., Basu, S., Bhattacharyya, A., Pathak, S., Kundu, M., and Basu, J. 2005. *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan-mediated IRAK-M induction negatively regulates Toll-like receptor-dependent interleukin-12 p40 production in macrophages. Journal of Biological Chemistry, 280(52): 42794-42800.

Paulus, C., Krauss, S., Nevels, M. 2006. A human cytomegalovirus antagonist of type I IFN-dependent signal transducer and activator of transcription signaling. Proc Natl Acad Sci., 103(10): 3840–5.

Pieters, J. 2008. Mycobacterium tuberculosis and the macrophage: maintaining a balance. Cell Host Microbe, 3(6): 399–407.

Peter, C., L. Beverley, Zsolt Ruzsics, Ariann Hey, Elma Z. Tchilian Marchi, Geraldine O'Hara, Paul Klenerman, Ulrich H. Hutchings, Simone Boos, Beatrice Bolinger, 2021. A Novel Murine Cytomegalovirus Vaccine Vector Protects Against Mycobacterium tuberculosis. J Immunol., 193: 2306-2316.

Reddehase, M. J., Lemmermann, N., 2006. "Preface". Cytomegaloviruses: Molecular Biology and Immunology. Horizon Scientific Press. 44.

Rook, G. A., Attiyah, R. A., and Foley, N. 1989. The role of cytokines in the Immunopathology of Tuberculosis, and the regulation of agalactosyl IgG. Lymphokine research, 8(3): 323-328.

Ryan, K. J., Ray, C. G., 2004. Sherris Medical Microbiology (4th ed.). McGraw Hill. 566–569.

Salah Tofik Jalal Balaky, Ahang Hasan Mawlood and Nazar P. Shabila 2019. Survival analysis of patients with tuberculosis in Erbil, Iraqi Kurdistan region.BMC Infectious Diseases, 19: 865.

Sande, O. J., Karim, A. F., Li, Q., Ding, X., Harding, C. V., Rojas, R. E., and Boom, W. H. 2015. Mannose-Capped Lipoarabinomannan from Mycobacterium tuberculosis Induces CD4+ T Cell Anergy via GRAIL. The Journal of Immunology, 196(2): 691–702.

Sandman, Kathleen, Joanne Willey, and Dorothy Wood. 2020. Prescott's Microbiology. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill Higher Education, 541.

Savva, G. M., Pachnio, A., Kaul, B., Morgan, K., Huppert, F. A., Brayne, C. and Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study 2013. Cytomegalovirus infection is associated with increased mortality in the older population. Aging cell, 12(3): 381-387.

Sibley, L. D., Hunter, S. W., Brennan, P. J., Krahenbuhl, J. L., Slyker, J. A., Rowland-Jones, S. L., Dong, T., 2012. Acute Cytomegalovirus Infection is Associated with increased frequencies of activated and apoptosis-vulnerable T cells in HIV-1-Infected Infants. J Virol., 86: 11373–11379.

Sibley, L. D., Hunter, S. W., Brennan, P. J., and Krahenbuhl, J. L. 1988. *Mycobacterial* lipoarabinomannan inhibits gamma interferon-mediated activation of macrophages. Infection and Immunity, 56(5): 1232–1236.

Silva, S., Arinaminpathy, N., Atun, R., Goosby, E., Reid, M. 2021. Economic impact of Tuberculosis mortality in 120 countries and the cost of not achieving the Sustainable Development Goals Tuberculosis Targets: a full-income analysis. Lancet Glob Health, 9: e1372–1379.

Sorlozano, A., Soria, I., Roman, J., Huertas, P., Soto, M. J., Piedrola, G., and Gutierrez, J. 2009. Comparative evaluation of three culture methods for the isolation of mycobacteria from Clinical samples. Journal of Microbiology and Biotechnology, 19(10): 1259-1264.

Ssentongo, P., Hehnly, C., Birungi, P., Roach, M. A., Spady, J., Fronterre, C., Wang, M., Murray-Kolb, L. E., Al-Shaar, L., Chinchilli, V. M., Broach, J. R., Ericson, J. E., and Schiff, S. J. 2021. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening. JAMA Network Open, 4(8).

Staeheli, P., Haller, O., 2018. "Human MX2/MxB: a Potent Interferon-Induced Postentry Inhibitor of Herpesviruses and HIV-1". Journal of Virology, Stefan K. Zöllner 1,2,3,*ORCID,James F. Amatruda 4ORCID, Sebastian Bauer 2,3,5ORCID,Stéphane Collaud 2,3,6, Enrique de Álava 7,8 ORCID,Steven G. *et al* (2021):Ewing Sarcoma—Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives. J. Clin. Med. 10(8): 1685.92.

Stockdale, L., Nash, S., Nalwoga, A., Gibson, L., Painter, H., Raynes, J., Asiki, G., Newton, R., and Fletcher, H. 2018. HIV, HCMV and Mycobacterial antibody levels: a cross-sectional study in a rural Ugandan cohort. Tropical Medicine and International Health, 24(2): 247–257.

Stockdale, L., Nash, S., Farmer, R., Raynes, J., Malikaarjun, S., Newton, R., and Fletcher, H. A. 2019. Cytomegalovirus antibody responses associated with increased risk of TB disease in Ugandan adults. The Journal of Infectious Diseases. 28(7): 260–265.

Sugeesha Wickramasinghe, 2022. Cytomegalovirus Pneumonia in a Background of Central Nervous System Tuberculosis. Respirology Case Reports Volume. 10, Issue, 8: 233-240.

Syed Beenish Rufai, Kulsum Umay, Data Curation, Praveen Kumar Singh, and Sarman Singh 2020. Performance of Genotype MTBDRsl V2.0 over the Genotype MTBDRsl V1 for detection of second line drug resistance: An Indian perspective. PLoS One., 2020. 15(3): 229- 236.

Tareef Fadhil Raham, Ahmed Nabeel Abdul-WahabM, Zainab Ali Chaloub 2022. Prevalence of Cytomegalovirus Infection among Suspected Infants in Baghdad Prevalence of CMV Infection. Al-Kindy College Medical Journal. 18: 1.

Tomazin, R., Boname, J., Hegde, N. R., Lewinsohn, D. M., Altschuler, Y., Jones, T. R. and Johnson, D. C. 1999. Cytomegalovirus US2 destroys two components of the MHC class II pathway, preventing recognition by CD4+ T cells. Nature Medicine, 5(9): 1039-1043.

van de Berg, P. J., Heutinck, K. M., Raabe, R., Minnee, R. C., Young, S. L., van Donselaar-van der Pant, K. A. and ten Berge, I. J. 2010. Human cytomegalovirus

induces systemic immune activation characterized by a type 1 cytokine signature. The Journal of Infectious Diseases, 202(5): 690-699.

Weber, F., Kochs, G., Haller, O. 2004. Inverse interference: how viruses fight the interferon system. Viral Immunol, 17(4):498–515.

Welin, A., Winberg, M. E., Abdalla, H., Särndahl, E., Rasmusson, B., Stendahl, O., and Lerm, M. 2008. Incorporation of *Mycobacterium tuberculosis* lipoarabinomannan into macrophage membrane rafts is a prerequisite for the phagosomal maturation block. Infection and Immunity, 76(7): 2882-2887.

World Health Organization. WHO SEARO 2014: Annual Report. 198.

Wright, P. W., Wallace, R. J., Wright, N. W., Brown, B. A., and Griffith, D. E. 1998. Sensitivity of fluorochrome Microscopy for detection of Mycobacterium tuberculosis Versus Nontuberculous Mycobacteria. Journal of Clinical Microbiology, 36(4): 1046–1049.

World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union) 2018. The International and Lung Disease Journal of Tuberculosis. 22(11): 2.

Wu, X., Tan, G., Sha, W., Liu, H., Yang, J., Guo, Y., Shen, X., Wu, Z., Shen, H., and Yu, F. 2022. Use of Whole-Genome Sequencing to Predict Mycobacterium tuberculosis Complex Drug Resistance from Early Positive Liquid Cultures. Microbiology Spectrum, 10(2).

Yeon Joo Jeong, Kyung Soo Lee and Jae-Joon Yim 2017. The diagnosis of pulmonary tuberculosis: a Korean perspective. Precision and Future Medicine, 1(2): 77-87.

Yingjie Zhang, Mengyang Liu, Samuel, S., Wu, Hui Jiang, Junjie Zhang, Songwang Wang 2019. Spatial distribution of tuberculosis and its association with meteorological factors in mainland China.BMC Infectious Diseases, 19: 379.

Yuri, F., van der Heijden, Bin Zhang, Claire, A., Chougnet, and Moises, A., Huaman 2022. Cytomegalovirus Infection Is Associated With Increased Prevalence of Latent Tuberculosis Infection. Infection Disease Society of America, 45: 233-243.

Zuhair, M., Smit, G. S. A., Wallis, G., Jabbar, F., Smith, C., Devleesschauwer, B., and Griffiths, P. 2019. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta- analysis. Reviews in Medical Virology, 29(3): e2034.

EKLER

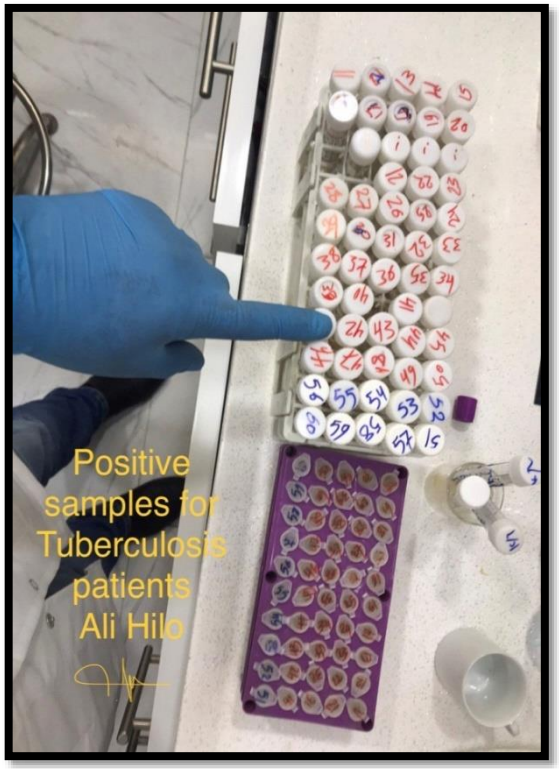
EK 1. ZN ile boyanmış slaytlar

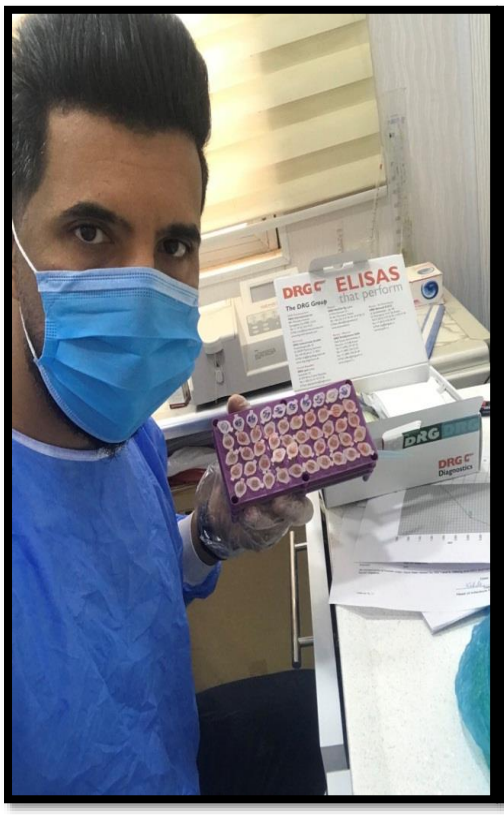
EK 2. Sağlık Bakanlığı'ndan alınan kolaylaştırma yazısı

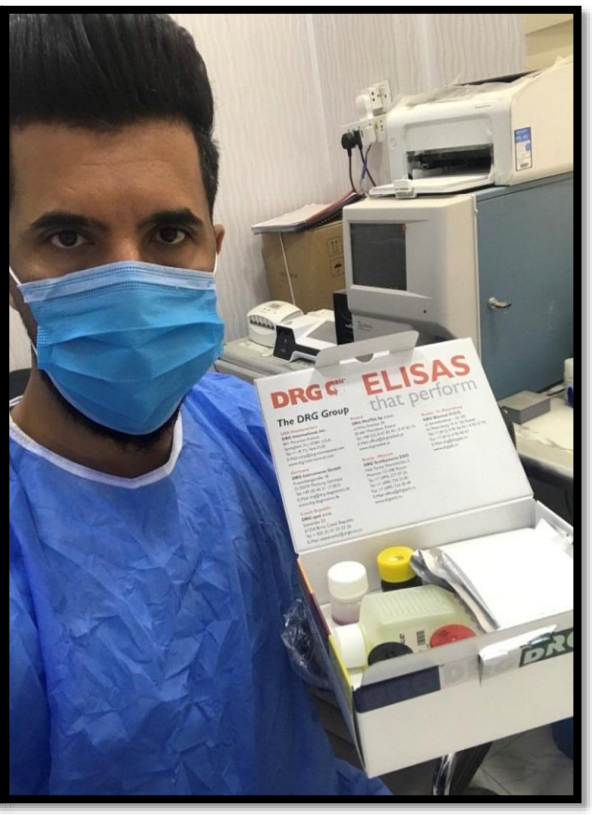
Ek 1. ZN ile boyanmış slaytlar






Positive
samples for
Tuberculosis
patients
Ali Hilo


DRG
ELISAS
that perform
The DRG Group


DRG
ELISAS
that perform
The DRG Group

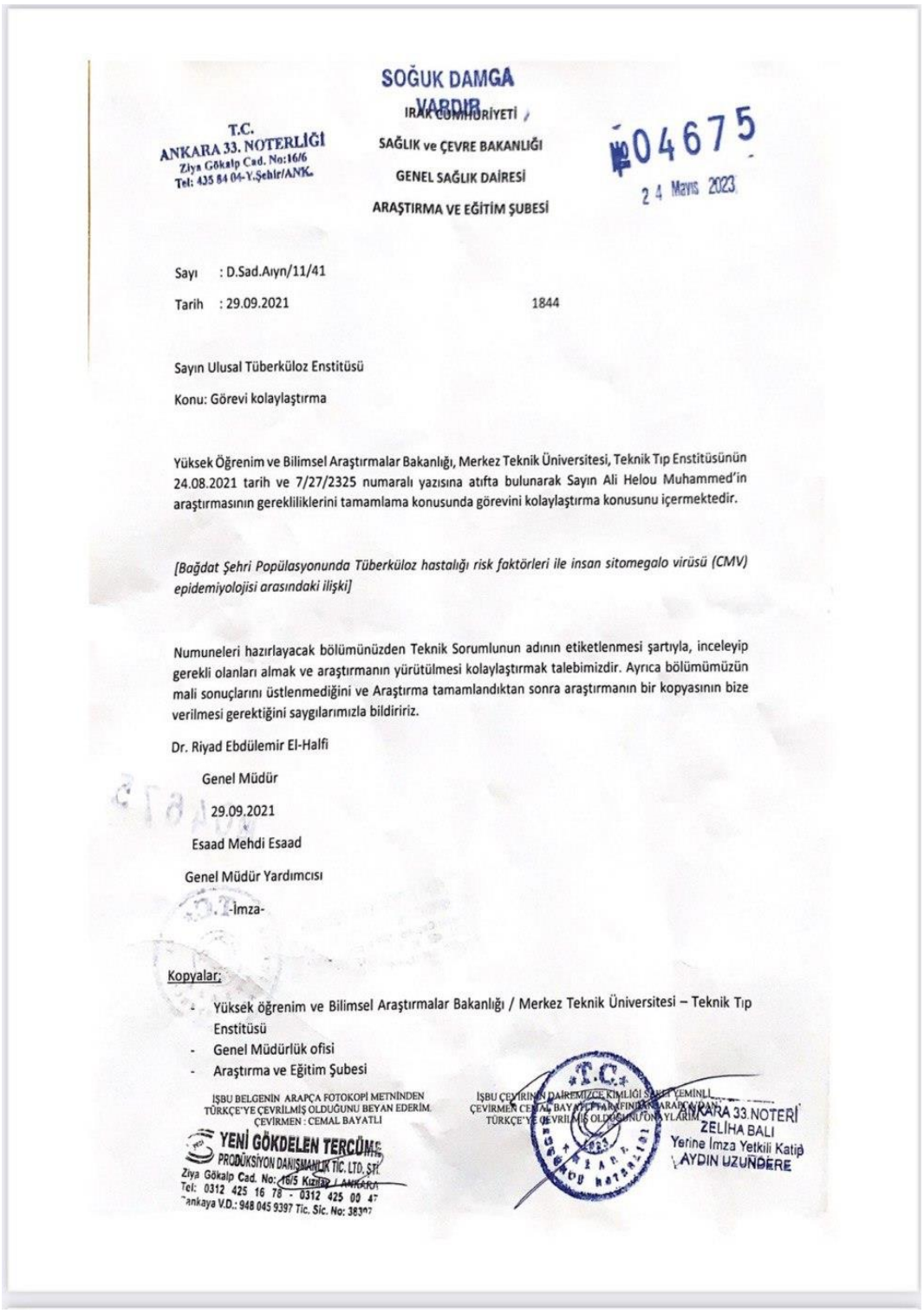

We also
CMV
IgG
IgM
Progesterone ELISA
Estradiol (E2) ELISA


CMV
IgG
IgM
Rubella


ZEISS
Primo Star


BIOHAZARD

Ek 2. Sağlık bakanlıktan kolayştırma yazısı



SOĞUK DAMGA VARDIR

T.C.
ANKARA 33. NOTERLİĞİ
Ziya Gökalp Cad. No:16/6
Tel: 435 84 04-Y.Şehir/ANK.

IRAK CUMHURİYETİ
SAĞLIK ve ÇEVRE BAKANLIĞI
GENEL SAĞLIK DAİRESİ
ARAŞTIRMA VE EĞİTİM ŞUBESİ

№ 04675
24 Mayıs 2023

Sayı : D.Sad.Aıyn/11/41

Tarih : 29.09.2021 1844

Sayın Ulusal Tüberküloz Enstitüsü

Konu: Görevi kolaylaştırma

Yüksek Öğrenim ve Bilimsel Araştırmalar Bakanlığı, Merkez Teknik Üniversitesi, Teknik Tıp Enstitüsünün 24.08.2021 tarih ve 7/27/2325 numaralı yazısına atıfta bulunarak Sayın Ali Helou Muhammed'in araştırmasının gerekliliklerini tamamlama konusunda görevini kolaylaştırma konusunu içermektedir.

[Bağdat Şehri Popülasyonunda Tüberküloz hastalığı risk faktörleri ile insan sitomegalo virüsü (CMV) epidemiyolojisi arasındaki ilişki]

Numuneleri hazırlayacak bölümünüzden Teknik Sorumlunun adının etiketlenmesi şartıyla, inceleyip gerekli olanları almak ve araştırmanın yürütülmesi kolaylaştırmak talebimizdir. Ayrıca bölümümüzün mali sonuçlarını üstlenmediğini ve Araştırma tamamlandıktan sonra araştırmanın bir kopyasının bize verilmesi gerektiğini saygılarımızla bildiririz.

Dr. Riyad Ebdülemir El-Halfi
Genel Müdür
29.09.2021

Esaad Mehdi Esaad
Genel Müdür Yardımcısı
-İmza-

Kopyalar:
- Yüksek öğrenim ve Bilimsel Araştırmalar Bakanlığı / Merkez Teknik Üniversitesi – Teknik Tıp Enstitüsü
- Genel Müdürlük ofisi
- Araştırma ve Eğitim Şubesi

İŞBU BELGENİN ARAPÇA FOTOKOPİ METNİNDEN TÜRKÇE'YE ÇEVRİLMİŞ OLDUĞUNU BEYAN EDERİM.
ÇEVİRMEN : CEMAL BAYATLI
YENİ GÖKDELEN TERCÜME
PRODÜKSİYON DANIŞMANLIK TİC. LTD. ŞTİ.
Ziya Gökalp Cad. No: 16/5 Kızılay / ANKARA
Tel: 0312 425 16 78 - 0312 425 00 47
Çankaya V.D.: 948 045 9397 Tic. Sic. No: 38307

İŞBU ÇEVİRİNİN DAİREMİZCE KİMLİĞİ SAKLI TEMİNLİ ÇEVİRMEN CEMAL BAYATLI PARAFINDAN ARAPÇA'DAN TÜRKÇE'YE ÇEVRİLMİŞ OLDUĞUNU ONAYLARIM.
T.C. ANKARA 33. NOTERİ
ZELİHA BALI
Yerine İmza Yetkili Katip
AYDIN UZUNDERE

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Ali Hilo Mohammed AL-ATTWANI

Eğitim Durumuu

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2020- Halen
Lisans	Bağdat Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Bölümü	2003-2007