

Physiological and epidemiologic study for Mycobacterium tuberculosis in Kerbala Al Mukadssa دراسة وبائية وفسلجية لمرض السل الرئوي في محافظة كربلاء

أ.م.د مهدي عبد الخضر/جامعة كربلاء-كلية الصيدلة
م.م عبير جواد يوسف / جامعة كربلاء -كلية العلوم الطبية التطبيقية
ا.م. ثامر كريم خضير/ جامعة كربلاء- كلية الزراعة

الخلاصة

أجريت دراسة لتحري عن السل الرئوي من شهر كانون الثاني 2007 لغاية كانون الأول 2007 لمراجعي قسم الأمراض الصدرية التابعة لمستشفى الحسين(ع) في محافظة كربلاء حيث بلغ المجموع الكلي للعينات بهذا المرض الخطير هو (339) عينة منها (196) عينة مصابة من الذكور و(143) عينة مصابة من الإناث. أظهرت الدراسة ان معدل الإصابة بمرض التدرن الرئوي (TB) حسب أشهر السنة وسجلت اعلى إصابة في شهر نيسان يليه شهر شباط اذ بلغت (0.76 و0.75) على التوالي. وكانت الإصابات في الأشهر آذار، تشرين الأول، تشرين الثاني، تموز، مايس، آب، كانون الأول منتشر بصورة متقاربة تقريبا. كما أظهرت الدراسة تأثير الجنس في انتشار المرض حيث سجلت حالات الإصابة في الذكور بصورة اعلى من الإناث إذ بلغ معدل الإصابة (0.55 و0.43) على التوالي كما أظهرت الدراسة معدل الإصابة حسب نوع لتدرن الذي قسم إلى أربعة أنواع أعلاها كان في التدرن الرئوي الفعال إذ بلغ معدل الإصابة (0.85) وفيما يخص الفئات العمرية سجلت اعلى إصابة في الفئات العمرية دون سن الأربع والثلاثين عاما أي الفئة (15-34) عاما تليها الفئة العمرية (5-14) عام وان اقل إصابة سجلت في الأشخاص المتقدمين بالسن والذين تتراوح أعمارهم 65 سنة فأكثر.

Abstract

This study conducted to investigate of *Mycobacterium tuberculosis* from January till december 2007 from primary of care chest in Kirbala province , A total number collecting 339 (196 male & 143 female). the study showed of infection with TB according to the months the higher percentage recorded in April then February reached (0.76, 0.75) respectively. Also the affect of sex with infection disease showed high in male compared with female (0.55, 0.43) respectively the study showed also active the highest according to another type of TB (0.85) the study showed relation between age and percentage of infection and found the redy of infection in the age under 34 years old.

Introduction

يعد السل من الأمراض البكتيرية المعدية والمزمنة ينتج عن العدوى بجراثيم السل *Mycobacterium Tuberculosis* وقد يصيب هذا المرض مختلف اجزاء الجسم.

يصيب بصورة رئيسية الرئتين ، وهذا المرض يقتل 2 مليون شخص كل سنة، يتنامى الوباء العالمي ويصبح أكثر خطورة بتعطيل الخدمات الصحية ، وينتشر في أوساط مرضى نقص المناعة البشرية (الايذز) فالمصابون بالايذز حساسون بدرجة خاصة للتدرن ويمكنهم نقله الى الآخرين حتى ممن يتمتعون بجهاز مناعة سليم (1).

يعتبر السل من الأمراض المعدية مثل الزكام، فهو ينتشر خلال الهواء ويصيب الأشخاص غير الحائزين على مناعة كافية مثل الأطفال والشباب دون سن الثلاثين لامتلاكهم جهاز مناعة ضعيف كذلك الناس المصابين بفيروس (HIV) والمصابين بالأمراض السرطانية والأمراض الكلوية الحادة التي تضعف جهازهم المناعي والأشخاص الذين لديهم زرع الأعضاء كذلك الذين يعانون من مرض السكر والذين يتناولون المخدرات ومدمني الكحول والأشخاص الذين لا يحصلون على رعاية طبية كافية بسبب الفقر والتشرد (2). تنتقل العدوى من خلال المرضى المصابين بالسل الرئوي فقط فعندما يقوم الأشخاص المصابون بالسعال أو العطاس أو التكلم أو البصق ، تنتقل الجراثيم التي تعرف بعصيات السل في الهواء والتي تبقى معلقة في الهواء لعدة ساعات وتحدث العدوى بالاعتماد على ثلاثة عوامل: مدة التعرض، البيئة، الشخص الحامل للمرض. ولكي تتم العدوى يحتاج الشخص السليم ان يستنشق عدد صغير من هذه الجراثيم وهذه البكتيريا يمكن ان تنتقل خلال مجرى الدم لتستقر في أعضاء أخرى من الجسم مثل الجهاز البولي، الدماغ، العقد اللمفاوية، عظام، مفاصل، القلب، البريتون، ويعتبر السل في هذه الحالة ماعدا منطقة الرئة والحجرة غير معدية (3) أشارت دراسة الى انه في كل ثانية يصاب شخص في العالم باصابه سل حديثة او إن 1% تقريبا من سكان العالم يصابون إصابة حديثة بالسل كل سنة وان 5-10% من المصابين يصبحون مصابين بالسل النشط أو ناقلين للجراثيمة في وقت ما خلال حياتهم (4).

أخذت منظمة الصحة العالمية WHO في عام 1993 خطوة لم يسبق لها مثيل وأعلنت إن الوباء العالمي الحديث للسل يمثل حاله طوارئ عالمية. وحاليا يقدر ان بين عام 2000 و2020 سيتم إصابة مليار شخص اصابة حديثة وان 200 مليون انسان سيصبحون

مرضى وان 35 مليون سيموتون من السل واذا لم يتم دعم جهود السيطرة عليه وذلك بظهور انواع من ال TB مقاومة للعديد من العقاقير (5).

تشمل أعراض الإصابة بمرض التدرن Tubercadosis بالسعال المزعج المسبب وهو اهم اعراض السل والارهاق والهزال وفقدان الوزن بلا مبرر وفقدان الشهية. الحمى المستمرة ذات الدرجة الدنيا ، العرق اثناء الليل ،الم الصدر ،بالاضافة الى البلغم المصبوغ بالدم. عند وصول هذه العصابات الى الاوعية الدموية حيث تتكون قرح على خلايا الدم R.B.C (6).

علاج السل Treatment of tuberculosis

في عام 1952 دخل علاج السل مرحلة العلاج الكيميائي الذي كان طويلا جدا، ثم وضعت WHO, بروتوكولات علاجية تطبق منذ زمن ولا زالت كذلك حيث استخدم (10) عقاقير لعلاج السل أربعة منها تدعى الخط العلاجي الأول (FLDS) first line drugs وتشمل (isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide) وبسبب ظهور أنواع مقاومة للعلاج ظهر الخط العلاجي الثاني (SLDS) second line drugs ويضم ستة أصناف هي (aminoglycosides, fluoroquinolones, polypeptides, thioamides cycloserine, p-aminosalicylic acids) TB المقاومة نوع يدعى (MDR-TB) multidrug resistant-TB ويمكن ان يعرف على انه المرض الذي يحدث بسبب بكتريا السل وهو نوع جديد ومقاوم للعلاج بواسطة (isoniazid, rifampicin) وتعتبر هذه العلاجات الأقوى في المعالجة وان ظهور هذا النوع عالي في بعض البلدان خاصة الاتحاد السوفيتي.

ظهر النوع المقاوم (XDR-TB) extensevily drug-resistence TB الذي يظهر في مرضى السل الحاملين ايضا لفيروس (HIV) ويظهر هذا النوع مقاوم لثلاثة أصناف او أكثر من علاجات SLDS كما ظهر ضرب ثالث يدعى (TDR- totally drug-resistant TB) وقد ظهر أول مرة عام 2003 في ايطاليا وحتى هذا العام لم تظهر تقارير جديدة ويعتقد انه مقاوم للأصناف العلاجية الستة في SLDS (7).

لقد وجد معظم الأطباء إن لقاح BCG، وهو العلاج الأساسي المعروف للسل للقضاء على هذا المرض، لكن البعض الاخر وجده غير مفيد، حيث انه يسبب خلل في تشخيص الاختبار الجلدي Testskin

ومنذ عام 1996 تم تطبيق طريقه علاجية هي المعالجة قصيرة الأمد تحت الإشراف (DOTS) (Directly observed teratment, short) وهي تعني إعطاء العلاج بشكل يومي طوال فترة المعالجة وذلك من قبل عمال الرعاية الصحية مع مراقبة المريض (8).

وفي البرازيل يتم إجراء بحث على لقاح مأخوذ من مقطع ال DNA عصابات البكتيرية للسل. وفي بريطانيا_ اوكسفورد_ يجري اختبار لقاح جديد لانه لم يعد يستعمل لقاح BCG لأطفال المدارس واللقاح هو (MVA85A) وأيضا هنالك علاجات جديدة كثيرا جدا منها تماما وأخرى معروفة قديما لعلاج أمراض السل (9).

وفي السنوات الأخيرة تم الكشف عن عقار (R207910) الذي ينتمي الى فئة جديدة تسمى diary lquino lines اقوى وأسرع من العقاقير المطروحة والمستخدمة في الوقت الراهن ويتوقع ان يجعل فترة العلاج اقصر، وهنالك محاولة حديثة لدمج ادوية السل مع الادوية المعطاة لمريض حامل (HLV) (10).

ظهر ان مرض السل Tuberculosis يكاد يكون المدمر حول العالم. ويعتقد بانه موجود في حوالي ثلث من سكان العالم. ويقدر بانه هنالك 8 مليون حالة جديدة من ال TB او التدرن، (2.6-2.9) مليون حالة وفاة من هذا المرض تحدث سنويا في العالم. حيث أجريت دراسته في بعض امم افريقيا وجنوب الصحراء الكبرى حيث وجدت هذا الدراسة ان مرض ال TB يزداد الى اكثر من 300 حالة لكل 100000 من السكان. وفي 50% منهم وجدت ان ال TB مختلط مع امراض أخرى (11). وفي المجمع الامريكي لعلم الاحياء الدقيقة أجريت دراسة عن العلامات الجينية لبعض المواقع الجينية في الأشخاص المصابين بمرض التدرن حيث بينت الدراسة ان هنالك عناصر تعرف ب Transposon يمكن ان تؤثر على حيوية الكائن الحي بتعطيل فعالية الجينات من خلال حدوث عملية الحذف Deletion حيث بين ان هذه العناصر موجودة في الأشخاص المصابين بالتدرن وهي تساعد في بقاء الامراضية pathogenicity لمدة اطول (12).

اجريت دراسة في أرياف الهند الجنوبية استخدمت أول الاضداد المقاومة والحساسة للسل Mycobacterium حيث وجدت الدراسة ان انتشار الإصابة بمرض السل بين الأشخاص الذين يعيشون في اتصال بيتي مباشر مع الأشخاص المصابين بالسل والذين تولدت لديهم مقاومة مكتسبة ضد علاج ال isoniazid كانت بنسبة كبيرة (13). وبينت دراسة ان مرض السل يقتل اكثر من مليون امرأة سنويا وان 646 مليون مرأة مصابة بالسل وان النساء بعمر 15-44 سنة في البلدان المتطورة تتعرض للوفاة بسبب السل كثالث سبب شائع للموت بعد الملاريا والايذز كما اشارت الدراسة الى ظهور TB الولادي بسبب إرسال الأم المصابة هذه البكتريا عن طريق الدم الى الأجنة في الرحم (14).

كما اجريت دراسة وبائية جزئية لمرض السل في النرويج بينت الدراسة ان الأشخاص المصابين بمرض TB كانوا (14.5%) منهم من القوى العاملة و (19.7%) منهم من السكان المهاجرين (الأجانب) و (0.4%) من السكان المتمردين ومدمني المخدرات في الحقن (15).

وفي دراسة مسحية اجريت في كينا البلاد الأفريقية الغربية لمعرفة انتشار مرض ال TB على سكانها الذين يبلغ عددهم اكثر من (13) مليون حيث وجدت الدراسة ان التدرن هو السبب الرئيسي لسوء الحالة لصحية للسكان بالإضافة الى الايذز والملاريا وغيرها من المسببات المرضية وأظهرت نتائج الدراسة ان حالات الإصابة ب TB ازدادت من 147 الى 183 لكل 100000 شخص بين (1990-2003) (16) كما أجريت دراسة في إفريقيا سنة 2003 على انتشار مرض التدرن في مجموعة من البشر هم من مرضى الايذز أي في فترة الشباب ليكون أكثر الأسباب القاتلة عند هؤلاء المرضى فهو يجعل حامل فيروس

الايديز (HIV)ينتقل لمرحلة داء الايدز القاتلة بنسبة تفوت 30 ضعف عن مريض يحمل فايروس دون تدرن ،ان المريض الحامل لفيروس (HIV)اكثر تعرضا للعدوى بالسل كما انه اكثر نشرا للداء من غيره(17).

المواد وطرائق العمل MATERIALS AND METHODS

جمع وفحص العينات Sample Collection and examination

جمع عينات من البلغم من المرضى المصابين بمرض ال TB او المتوقع اصابتهم بهذا المرض ممن يحملون اعراض الاصابة بالمرض والتي اشرنا اليها في بداية دراستنا هذه من شهر كانون الثاني والى شهر كانون الاول 2007 واخذت المعلومات المتعلقة بعمر الجنس وجنس المريض فتم جمع (339) عينة منها (196) للذكور و (143) من الاناث في مستشفى الامراض الصدرية في كربلاء .

اما الفحوصات التي اجريت على المرضى لتشخيص اصابتهم بمرض (TB) فشملت وحسب (18) :

1_ الاختبارات الجلدية (Tuberculin skin test(TST

يمكن عن طريق هذه الاختبارات تحديد ما اذا كان الشخص قد اصيب مسبقا بعوى البكتريا

Mycobacterium tuberculosis او لا .

وفيه يتم انتزاع كمية ضئيلة من البروتين (بروتين البكتريا) الميتة وحقنها تحت جلد ساعة للشخص المتوقع إصابته بالمرض.

وتكون نتيجة الاختبار موجبة اذا تكونت حبة صغيرة في موقع الحقن على مدى اليومين الى ثلاثة ايام التالية.

فاذا ظهرت نتيجة الاختبار الجلدي موجبة فان الطبيب سوف يقترح عليك تناول المضاد الحيوي (isoniozid) للتقليل من فرصة اصابتك بالطور النشط للمرض وهذا صحيح بصفة خاصة اذا كنت تحت سن الخامسة والثلاثين او كنت مريضا بالسكر او مصابا بحالة اخرى تضعف جهاز المناعة لديك.

او كنت اجريت اختبارا جلديا في الماضي وظهرت نتيجة سالبة ثم اجريت هذا الاختبار مؤخرا وظهرت نتيجة الاختبار موجبة.

2_ أشعة x على الصدر (X_RAY) :

ويمكنها ان يكتشف عدد الندبات بالرئة والعقد اللمفاوية في الصدر.

مما يشير الى انك قد أصبت بالسل في الماضي وفي بعض الاحيان يصعب تمييز الندبات من السرطان Cancer فيحتاج الامر لمزيد من الاختبارات ،كذلك قد تبين اشعة X على الصدر وجود علامات العدوى النشطة بالتدرن.

3_ الفحص المجهرى Microscopical examination

في هذا الفحص تاخذ عينات من البلغم وتفحص تحت المجهر بعد عمل مسحة smear منها وتلوينها بصبغة acid fast stain لإظهار العصيات فيها.

ثم بعد ذلك يتم تنميه هذه العصيات عن طريق اخذ عينة البلغم وزراعتها على الوسط الزرعي خاص تنمو فيه عصيات السل في حالة وجودها.

ويكون عندها بطى يستغرق من (6-8) اسابيع حتى نتأكد من نوعية العصيات واختبار حساسيتها Sensitinty للمضادات الحيوية (Antibiotic) .

4- الاختبارات الفسلجية Physiogical test

تتم بأخذ عينات الدم من المرضى وتم اجراء طريقة سالي لتحديد نسبة الهيموغلوبين.

5-Polymerase chaine reaction(PCR) وهي من الطرق الحديثة والمتطورة التي تمتاز بالسرعة والدقة للكشف عن TB من خلال الكشف عن DNA البكتيري ويعطي النتائج خلال 100 دقيقة. استعمل برنامج التحليل الإحصائي (Statistical Analysis System) SAS (الراوي وخلف الله)، (2001)

النتائج والمناقشة

أظهرت نتائج الدراسة الحالية حول الإصابة بمرض التدرن الرئوي خلال الفترة من كانون الثاني وحتى نهاية كانون الأول من سنة 2007 في محافظة كربلاء ان أكثر الفئات العمرية تعرضا للإصابة بالمرض هي الفئة (15-24) و(25-34) إذ بلغت (0.72,0.82) على التوالي جدول (3) اي الأعمار دون سن 34 سنة وهذا يعود الى عدم اكتمال الجهاز المناعي للأعمار الصغيرة كما يمكن أن يعزى الى الاتصالات البيئية المباشرة مع أشخاص مصابين في العائلة وهذا يتفق مع (19) حيث اشر إن عمر 15 سنة هم أكثر اتصال عائلي لأنهم يقعون فترات أطول في المنزل وبالتالي تماس مباشر مع حاملي المرض وكذلك درجة الاحتشاد والاتصال العائلي والمستوى الثقافي للعائلة وهذا يتفق مع (20) إذ يعتبر البيئة هي الخط الدفاعي الثاني في برنامج السيطرة على انتشار العدوى بعد الإدارة الصحية والتي تتضمن شروط السلامة الصحية وتوفير تهوية ملائمة. كما أشارت النتائج ظهور اختلافات معنوية فيما يخص عامل الجنس والإصابة بالمرض فكان مستوى الإصابة للذكور اعلى من الإناث جدول(2) وهذا يتفق مع العديد من الدراسات منها دراسة عالمية لاحظت إن الإصابة بمرض TB في دول أسيا يكون أعلى في الذكور من الإناث بينما يحدث العكس في دول افريقيا وهذا يعود الى الاختلاف في العوامل الحيوية والاجتماعية ونسبة التعرض للأمراض وخاصة (HIV) الايدز التي تؤثر فسلجيا على الذكور والإناث بشكل مختلف كما يتفق مع دراسة قام بها(21) تشير ان الاستجابة المناعية لدى الذكور باختبار (TST) تكون اقل من الإناث كما يشير (22) إن الاختلاف في معدل الإصابة بين الذكور والإناث تعود الى اختلاف في نوع وتركيز الهرمونات الستيرويدية الجنسية واللاجنسية كما تبين دراسات عديدة ان تقدم المرض في الذكور

أسرع من الاناث لأسباب كثيرة منها العمل والإجهاد والاحتكاك المباشر مع بيئات مختلفة للمجتمع منها العيش في بيوت الطلبة، السجناء، المتشردين الذي يعانون من زحام الملاجئ، مدمني الكحول والمخدرات والمشتغلين في مراكز الصحية وبالتالي يحتكون مباشرة مع المصابين كما ان بعضهم يتغيب عن المراكز الصحية للعلاج خوف من نظرة المجتمع لهذا المرض على اعتبار ان الرجل هو العائل وقائد الاسرة (23) كما أشارت النتائج حسب جدول(1) ان اعلى نسبة إصابة كانت في التدرن الرئوي الفعال *active tuberculosis* مقارنة مع باقي الأنواع وهذا يتفق مع العديد من الدراسات حيث يعد الشخص المصاب بهذا النوع بمثابة مضيف حامل للمرض *carrier* قادر على إطلاق العصيات الجرثومية المعدية أثناء السعال أو البصق والمتواجدة في الرئة والحجيرة بينما يعد السل الذي يصيب باقي الأجزاء من الجسم غير معدية (24). كما سجلت النتائج ان اعلى إصابة كانت في شهر نيسان إذ بلغت (0.76) يليه شهر شباط (0.75). حين أظهرت باقي الأشهر نتائج متقاربة ولا تزال الأسباب غير معروفة إلا ان بعض الدراسات تشير ان هذه الأشهر تظهر ارتفاع بالإصابات الفطرية للرتتين وخاصة فطر *Aspergillus* الذي يزيد على حامله فرصة الإصابة بمرض TB جدول (4) (25).

جدول(1) معدل الإصابة بالأنواع المختلفة من مرض السل الرئوي لعينة من المرضى في مدينة كربلاء.

انواع السل الرئوي	معدل الإصابة
رئوي فعال	0.85 A
رئوي غير فعال	0.58 B
العدد للمفاوية	0.25 C
غشاء الجنب	0.28 C

-المتوسطات التي تحمل حروف مختلفة تختلف معنوياً.
-مستوى المعنوية $P \leq 0.01$

جدول(2) تأثير الجنس على معدل الإصابة بمرض السل الرئوي لعينة من المرضى في مدينة كربلاء.

الجنس	معدل الإصابة
ذكور	0.55 A
اناث	0.43 B

-المتوسطات التي تحمل حروف مختلفة تختلف معنوياً.
-مستوى المعنوية $P \leq 0.01$

جدول(3) تأثير الفئات العمرية على معدل الإصابة بمرض السل الرئوي لعينة من المرضى في مدينة كربلاء

الفئات العمرية	معدل الإصابة
14-5	0.53 B
24-15	0.82 A
34-25	0.72 A
44-35	0.47 B
54-45	0.45 B
64-55	0.26 C
65 فأكثر	0.19 C

-المتوسطات التي تحمل حروف مختلفة تختلف معنوياً.
-مستوى المعنوية $P \leq 0.0$

جدول(4) تأثير أشهر السنة في معدل الإصابة بمرض السل الرئوي لعينة من المرضى في مدينة كربلاء.

اشهر السنة	معدل الاصابة	
كانون الثاني	0.66	AB
شباط	0.75	A
اذار	0.39	CD
نيسان	0.76	A
ايار	0.48	CD
حزيران	0.54	BC
تموز	0.38	CD
اب	0.42	CD
ايلول	0.30	D
تشرين الاول	0.37	CD
تشرين الثاني	0.42	CD
كانون الاول	0.44	CD

-المتوسطات التي تحمل حروف مختلفة تختلف معنويا.
-مستوى المعنوية $P \leq 0.01$

1- الراوي، خاشع محمود وخلف الله عبد العزيز محمد (2001). تصميم وتحليل التجارب الزراعية. وزارة التعليم العالي والبحث العلمي، جامعة الموصل. دار الكتب للطباعة والنشر. الطبعة الثانية. الموصل.

- 1- Hotter, G.; Wards, P.; Mouat, G.; Besra, J.; Gomes, M.; Singh, S.; Bassett, P.; Kawakami, P.; Wheeler, G. (2005). Mycobacterium bovis Disrupts Phthiocerol Dimycocerosate (PDIM) AND Glycosyoylphenol-PDIM Bioperties, Producing an Avirulent Strain with Vaccine Properties At least Equal to Those of M. bovis BCG J. Bacteriol; 187(7): 2267-22
- 2- Steyn A.; Collins, M.; Barry R.; Gorge, D.; Dye, F. T.; Scheele, S.; Dolin, P.; Pathania, M. (1999) J. A. M. Med. Assoc. 282, 677-686
- 3- Narain, A. J.; Chandrasekhar, P. N.; Satyanaray, R. A. and Pyare, V. K. (1968) Resistant and sensitive strains of Mycobacterium tuberculosis found among a south Indian rural POPULATION. Bull. Org. Mon. Wl. Sante; Bull. Wld. Hlth. Org. 39 p.p. 681-694.
- 4- De Jong, M.; Antonio, T.; Awine, W. (2009). "Use of spoligotyping and large sequence polymorphisms to study the population structure of the Mycobacterium tuberculosis complex in a cohort study of consecutive smear-positive tuberculosis cases in the Gambia," Journal of Clinical Microbiology, vol. 47, no. 4, pp. 994-1001.
- 5- Dahle, U.; Persandven, A.; Haldal, H. and Cangant, D. (2001). Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Nigeria. J. Clin. Micr., 39(5): 1802-1807.
- 6- Goodreuil, S.; Torreu, G.; Chevenet, F.; Diaghoga, S.; Perre, P.; Carriere, C. and Banuls, A. (2007). First molecular epidemiology study of Mycobacterium tuberculosis Burkina Faso. J. Clin. Micr.; 45(3): 921-927.
- 7- Shah, A.; Wright, G. and Bai, D. (2007) "Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis," Emerging Infectious Diseases, vol. 13, no. 3, pp. 380-387.
- 8- Yesilkaya, H.; Dale, J.; Norval, J.; Strachan, N. and Forbes, K. (2005). Natural transposon mutagenesis of clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis: How many genes does a pathogen need? J. Bacteriol, 187(19): 6726-6732.
- 9- Ando, M.; Yoshimatsu, T.; Converse, C. and Bisha, R. (2002) Deletion of Mycobacterium tuberculosis Sigma Factor E Results in Delayed Time to Death with Bacterial Persistence in the Lungs. Microbiology. 148(10): 3007-017.
- 10- Collins, R. P.; Kawami, B. M.; Buddle, B. J. (2003). Different susceptibility of animal species infected with isogenic mutants of Mycobacterium bovis identifies PhoT as having roles in tuberculosis virulence and phosphate transport Microbiology 149(11): 3203-3212.
- 11- Ventura, M.; Canchaya, C.; Tauch, A.; Fitzgerald, G. and Chater, F. (2007). Sinderen genomics of actinobacteria: tracing the evolutionary history of an ancient phylum Microbiol. Mol. Rev. 71(3): 495-548.

- 12- Recchi,B.; clavi,J.; Rauzier,B.; Gicquel,R. and Reyrat,K.(2003).
Mycobacterium tuberculosis RV1395 Is a class 111 Transcriptional Regulator of the Arabc family Involved in Cytochrome P450 Regulation
J.Biol.Chem. 278(36): 33763-33773.
- 13- Singh ,L.;Vnarasimhulu ,d.; Tromble ,K . ;Read ,G. ;Giles ,J.R.;Lancaster, D.and Steyn,A.(2007) . Oxde via its (4fe_4s)cluster and is essential for nutrient starvation survival .
- 14-Frota, K.;Papvinasasundaram,E.; Davis,C.; and Colston,A.J.(2004) The AraC family Transcriptional Regulator Rv1931c Plays aRole in the Virulence of Mycobaterium tubeculesis Infect.Immun 72(9): 5483-5486
- 15- Stanley,R.; Raghavan,W.; Hwang, L.and Cox,J.(2003).
Acute infection and macrophage subversion by mycobacterium tuberculosis require a specialized secerstion system,100(22):13001-13006
- 16- Källenius, D.; Koivula,T.; Ghebremichael ,S.(2009). “Evolution and clonal traits of *Mycobacterium tuberculosis* complex in Guinea-Bissau,” *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 37, no. 12, pp. 3872–3878.
- 17- de Jong,B.; Antonio,M. ;Gagneux, S.(2010).“*Mycobacterium africanum*-review of an important cause of human tuberculosis in West Africa,” *PLoS Neglected Tropical Diseases*, vol. 4, no. 9, article e744.
- 18- Brosch, S. ; Gordon, M.; Marmiesse ,G.(2002).“A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 99, no. 6, pp. 3684–3689.
- 19- Narain, R.; Nair, S.; Rao, G.; Ghandrasekhar ,P. (2010).Distribution of tuberculosis infection and disease among households in a rural community. *Bull World Health Organ*; 34: 639–54.
- 20- Standart B, Niragira F, Kalende P, (2009). The association of tuberculosis and HIV-1 infection in Burundi. *AIDS Res Hum Retroviruses* ; 5: 247–51.
- 21- Gaynor, G.; McCormack,X.; Voelker,D.; McGowan,L. and Schlesinger,S.(1995). “Pulmonary surfactant protein A mediates enhanced phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* by a direct interaction with human macrophages,” *The Journal of Immunology*, vol. 155, no. 11, pp. 5343–5351.
- 22- Schäfer,G.; Guler,M. ; Murray, F.; Brombacher,K. and Brown,T.(2009). “The role of scavenger receptor B1 in infection with *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model,” *PloS One*, vol. 4, no. 12, article e8448.
- 23-Schlesinger, C. ; Bellinger-Kawahara, G.; Payne,N.and Horwitz,M.(2008). “Phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis* is mediated by human monocyte complement receptors and complement component C3,” *The Journal of Immunology*, vol. 144, no. 7. 2771–2780.
- 24-Yamakami,L.;Hashimoto,G.;Tokimatsu,H. and Nasu,F.(1996).detection of DNA specific for *Aspergillus* species in serum of patient with invasive aspergillosis .J. clinical microbial ., 34:2464-2468.
- 25- Nunn, P.; Nyamwaya, J. and Gicheha ,C.(1994). The effect of human immunodeficiency virus type-1 on the infectiousness of tuberculosis.
Tuber Lung Dis; 75: 25–32