

## مقایسه طب سنتی و جدید در درمان سل

ضحی کمالی<sup>الف</sup>، ستاره تاروردی<sup>ب\*</sup>، زینب افضلان<sup>ب</sup>، ناهید السادات شریعت نبوی<sup>ب</sup>

<sup>الف</sup> فوق لیسانس، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی، بیوتکنولوژی پزشکی

<sup>ب</sup> لیسانس، دانشگاه الزهرا (سلام الله علیها)، دانشکده علوم زیستی، بیوتکنولوژی

### چکیده

**سابقه و هدف:** بیماری سل بشر را از بیش از چهار هزار سال پیش تا کنون می‌کشته است. با کشف داروهای قوی تصور میشد این بیماری ریشه کن شود؛ ولی با ظهور مقاومت دارویی، هنوز هم به عنوان یکی از بزرگترین کشنده‌های جهان محسوب می‌شود. لذا هدف از این تحقیق مقایسه طب سنتی و جدید در مواجهه با سل و تشویق پژوهشگران برای یافتن داروهای جدید با رویکرد طب سنتی و منشا طبیعی است.

**مواد و روش‌ها:** تحقیق به روش مطالعه کتابخانه‌ای انجام گرفت. منابع مطالعه، از طریق نرم افزار کتابخانه جامع طب بررسی و جستجو شد. و با بهره‌گیری از نتایج تحقیقات پژوهشگران طب سنتی به فارماکولوژی داروی پیشنهادی پرداخته شد. نحوه درمان سل در طب جدید هم با استفاده از کتب و مقالات به روز استخراج شد. همچنین برای درک بهتر نحوه اثر داروها ساختار و متابولیسم باکتری مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** بیشترین داروی ذکر شده در طب سنتی ایرانی اسلامی سیر و شیر خر میباشد. ماده موثره سیر - آلیسین - اهداف مختلفی را در عامل بیماری دنبال میکند و عوارض جانبی خاصی ندارد. داروهای طب جدید برای درمان سل شامل ایزونیاژید، ریفامپین، استرپتو مایسین، و اتامبوتول میباشد. که هر کدام یک یا تعداد محدودی از اجزای باکتری را مورد هدف قرار میدهند؛ بعلاوه عوارض جانبی جدی دارند.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نحوه اثر دارو ها میتوان گفت میکروب عامل بیماری در مواجهه با داروهای جدید، با ایجاد یک جهش یا مسیر جایگزین میتواند براحتی نسبت به دارو مقاوم شود؛ در حالیکه این میکروب در برابر داروی طبیعی سیر که چندین مکانیسم باکتری را همزمان مختل میکند بندرت میتواند راه‌گریزی بیابد. و با مقایسه اثرات جانبی داروها پیشنهاد میشود با تلفیق طب سنتی و جدید داروهای موثر و بی خطر برای درمان بیماری طراحی شود.

تاریخ دریافت: بهمن ۹۴

تاریخ پذیرش: آبان ۹۵

کلیدواژه‌ها: مایکو باکتریوم توبر کلوژیس، درمان گیاهی سل، سل مقاوم به چند دارو، آلیسین، طب سنتی.

### مقدمه:

بیماری سل از زمین حذف خواهد شد ولی این بیماری هم اکنون نیز به عنوان یکی از بزرگترین کشنده‌های جهان یاد می‌شود. در حقیقت با کشف دارو میزان مرگ و میر بر اثر سل از سال ۱۹۴۰ کاهش یافت، اما این نزول مرگ و میر، در اواخر سال ۱۹۸۰ به علت پیدایش بیماری ایدز (AIDS) و مقاومت چند دارویی پایان یافت. این تجدید حیات و ظهور مجدد بیماری نقص درمان‌های قبلی و ضرورت کشف داروها و راه‌های درمانی جدید را متذکر می‌شود. (۱)

وقت آن فرا رسیده است که دولت‌ها به جای هدر دادن بیش از میلیاردها دلار در زمینه‌ی ژنتیک سلامت که موجب افزایش مداخلات و خسارات درمان‌زاد در سلامتی می‌شود،

سل یک بیماری مهلک و بسیار مسری است که عامل آن باکتری گرم مثبت مایکوباکتریوم توبرکلوژیس (*Mycobacterium tuberculosis*) می‌باشد و بطور عمده ریه‌ها را درگیر می‌کند. اعتقاد بر این است که بیماری سل (توبرکلوژیس) بشر را از بیش از چهار هزار سال پیش تا کنون می‌کشته است. گزارشات زیادی از مومیایی‌های عصر باستان وجود دارد که در بدنشان علائم عفونت سلی یافت شده است. با کشف داروهای قوی ضد سل همچون استرپتو مایسین (*streptomycin*)، ایزونیاژید (*isoniazid*) و ریفامپین (*rifampin*) در طی سال‌های ۱۹۴۰-۷۰، تصور می‌شد که

**یافته‌ها:****تاریخچه**

به نظر می‌رسد بشریت نسبت به دیگر گونه‌های جانوری به بیماری‌های بیشتری مبتلا شده است. در بین بیماری‌های مختلفی که انسان را تحت تاثیر قرار داده، بیماری‌های تنفسی بیشتر شایع هستند. بیماری واگیر دار سل در طب جدید در اوایل قرن ۱۹، بعد از شناخت مایکوباکتریوم توسط رابرت کخ در ۲۴ مارچ ۱۸۸۲ شناخته شد و درمان مناسب آن در اواسط قرن بیستم شروع شد. (۳ و ۲) به خاطر ناشناخته بودن آنتی بیوتیک موثر در سل، تنها روش کنترل شیوع عفونت، جدا کردن بیماران در بیمارستانها بود، تا اینکه اولین آنتی بیوتیک مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در حدود سال ۱۹۴۰ کشف شد. اما در سیستم طب هندی از ۵۰۰۰ سال قبل از میلاد این بیماری را با داروهای گیاهی درمان می‌کردند. سل در سیستم‌های آیورودا (Ayurveda) سیدها (Siddha) (طب‌های کهن هند) به ترتیب به نام‌های راجایاکشما (Rajayakshma) و شایاراکام (Shayarokam) بوده است. سل ریوی در سیستم طب هندی یولامانتای (Ulamantai) نامیده می‌شده است و علایم، تشخیص و درمان به طور دقیق در این سیستم بیان شده است. فتیسیس (Phthisis) کلمه یونانی که ۴۶۰ سال قبل از میلاد برای سل ریوی به کار می‌رفته است. بقراط فتیسیس را بیماری بسیار رایج زمانش معرفی کرده است که شامل تب و سرفه خون است که بسیار کشنده نیز هست. علم بیماریهای واگیردار شیوع سل در جهان از زمانهای دیرین وجود داشته و به وسیله ی طب سنتی درمان می‌شده است. (۲)

طب سنتی ایران به بیش از ۳۰۰۰ سال پیش برمیگردد. با آمدن اسلام به ایران و تشویق‌های مکرر آن به علم آموزی، مسلمانان انگیزه‌ی شدیدی در به دست آوردن علم به خصوص علم پزشکی پیدا کردند. دانشگاه جندی شاپور ارتباط بین طب اسلامی و علم پزشکی را در دیگر جوامع ایجاد کرد. (۴) در طب سنتی ایرانی اسلامی نیز علایم، تشخیص و درمان سل آمده است. (21,22,23,24,25,26) این در حالی است که در طب جدید، تا سال ۱۸۲۰، به عنوان یک بیماری واحد،

تحقیقاتی را به صورت مدل‌های کل نگر سلامتی راه اندازی کنند. به گفته‌ی دانشمندان کشف دارو قبل از اینکه به آزمایش‌های بالینی برود دارای پروسه‌ای طولانی است. بنابراین وظیفه‌ی ما بعد از پیدا شدن عامل ضد سل در گیاه، تلاش‌های جدی همراه با اشتیاق در این زمینه و نیز امیدوار بودن به امکان کشف داروی جدید به عنوان جایگزین‌های مؤثر علیه سل می‌باشد. و این برای کشور‌های در حال توسعه بسیار ضروری است! سازمان بهداشت جهانی (WHO) در نظر دارد که طب سنتی را با سیستم سلامت ملی در سطح جهان، یکپارچه کند. این فرصت مناسبی است برای ساخت یک سیستم سلامت ملی امن، مقرون به صرفه و مؤثر به ویژه در کشورهای جهان سوم و غنی شدن در حوزه منابع گیاهان دارویی و دانش طب سنتی (۲). لذا این مقاله تنظیم شده است.

**مواد و روش‌ها:**

پژوهش به روش مطالعه‌ی کتابخانه‌ای انجام گرفت. منابع مورد استفاده در طب سنتی، شامل طب هندی، یونانی و ایرانی با استفاده از نرم افزار کتابخانه جامع طب - متعلق به مرکز تحقیقات طب سنتی ایران - مورد بررسی و جستجو قرار گرفت تا بدینوسیله قدمت هر یک و بیشترین درمان پیشنهادی جهت تحقیقات بعدی مشخص شود. همچنین با راهنمایی مرکز، نحوه اثر این داروها و عوارض جانبی آن در مقالات جدید پیگیری شد. روش درمانی در طب جدید، مکانیسم اثر داروها و عوارض جانبی گزارش شده برای آنها، با استفاده از کتب و مقالات نشریات بین المللی در SCIEDIRECT، ISI و NCBI گردآوری شد.

برای درک بهتر مکانیسم اثر دارو‌ها و نحوه بروز مقاومت در مورد میکروب عامل بیماری تحقیقات جامعی صورت گرفت؛ که شامل اهمیت، رده بندی، گونه‌ها، ساختار ژنوم، دیواره و متابولیسم می‌باشد. در نهایت با توجه به مجموع اطلاعات گردآوری شده مقایسه‌ای بین داروهای مختلف طب سنتی و جدید از لحاظ تاثیر، عوارض جانبی و بروز مقاومت انجام شد و راهکارهای پیشنهادی ارائه گردید.

## مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

رده بندی

فرمانرو: باکتری؛ شاخه: اکتینوباکتر (Actinobacteria)؛ رده: اکتینوباکتر؛ راسته: اکتینومایستالس (Actinomycetales)؛ زیرراسته: کورینه باکترینه (Corynebacterineae) خانواده: مایکوباکتریاسه (Mycobacteriaceae)؛ جنس: مایکوباکتریوم (Mycobacterium). (۵)

گونه ها

مجموعه ی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (Mycobacterium tuberculosis complex (MTC) شامل مایکوباکتریوم آفریکانوم (M africanum)، مایکوباکتریوم بوویس (M. bovis)، مایکوباکتریوم کانتی (M. canettii)، مایکوباکتریوم میکروتی (M. microti)، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مایکوباکتریوم کاپرا (M caprae) و مایکوباکتریوم پنیپدی (M pinnipedii) می باشد. (۶،۵)

جنس های مایکوباکتریوم، بر اساس سرعت رشد به دو گروه کند رشد و تند رشد تقسیم می شوند. از جمله جنس های کند رشد، پاتوزن های معروف مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مایکوباکتریوم بوویس و مایکوباکتریوم لپره (M leprae) هستند که به ترتیب عامل بیماری سل (TB)، سل گاوی (bovine tuberculosis) (BTB)، و جذام (leprosy) می باشند. از جمله جنس های کند رشد مایکوباکتریوم، مایکوباکتریوم اسمگماتیس (M smegmatis) است که به طور کلی باکتری های فرصت طلب ویا غیر بیماریزا هستند. (۶)

مجموعه ی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس شامل گروهی از جنسها می شود که از نظر ژنتیکی خیلی به هم شبیه اند. همه ی اعضای این کمپلکس، بیماریزا هستند. از میان این جنس ها، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس معروف تراست. (۷،۶)

توضیحات و اهمیت

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس یک باکتری اسید فست است. همه ی گونه های مایکوباکتریوم ساختار طناب مانند از جنس پپتیدوگلیکان دارند که با نظم خاصی قرار گرفته اند و باعث بروز ویژگی اسید فست در باکتری می شوند.

مایکوباکتریوم ها به مقدار زیادی در خاک و آب یافت شده اند؛ اما مایکوباکتریوم توبرکلوزیس عمدتاً به عنوان پاتوژنی که در بدن میزبان زندگی می کند، شناسایی شده است. برخی از گونه های مجموعه ی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس برای ایجاد عفونت در جمعیت بشری، ساختار ژنتیکی خود را به گونه ای خاص و مشخص تغییر داده و با محیط سازگار می کنند. (۵)

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در برابر رنگ آمیزی گرم مقاوم است (دیواره سلولی مومی) و همانطور که گفته شد عامل بیماری توبرکلوزیس است. این بیماری علت اصلی مرگ و میر در بیماری های عفونی می باشد. (۷)

سالانه تقریباً ۱٪ از جمعیت جهان به سل آلوده می شوند. براساس تخمینی که سازمان بهداشت جهانی زده است، در طی سالهای "۲۰۲۰-۲۰۲۰" تقریباً ۱۰۰۰ میلیون نفر دیگر آلوده خواهند شد؛ بیش از ۱۵۰ میلیون نفر، بیمار خواهند شد و اگر کنترل بیماری تقویت نشود، ۳۶ میلیون نفر خواهند مرد. (۲)

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس نیاز های رشد ساده ای دارد و توانایی رشد در شرایط نامالایم را دارد؛ اما در این شرایط به آرامی رشد می کند.

هنگامی خاصیت اسید فست آنها به بالاترین حد می رسد که در محیط گلیسرول باشد. اما وقتی گلوکز به عنوان منبع اصلی تغذیه باشد، مصرف گلیسرول مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مهار می شود. بنابر این این نشان می دهد که عملاً گلوتامات، و نه گلوکز، اصلی ترین منبع غذایی برای مهار رشد باکتری می باشد. (۵)

محیط های پر از اکسیژن درشش ها، شرایط را برای رشد مایکوباکتریوم های هوازی اجباری فراهم می کند. همچنین این باکتری از جمله فلورهای طبیعی انسان در دستگاه ادراری تناسلی است. (۸)

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس غیر متحرک و به صورت میله ای چند شکلی است و با اکتینومایسز (Actinomyces) مرتبط است. (۹)

فهم ژنوم پاتوژن بسیار حائز اهمیت است؛ زیرا با توسعه دادن داروهای خاصی که محصولات ژنی مایکوباکتریوم را

هدف قرار می‌دهند موجب توسعه و پیشرفت در راهبرد های درمانی می‌شود. (۵)

#### ساختار ژنوم

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس دارای کروموزوم های حلقوی است که حدود ۴,۲۰۰,۰۰۰ نوکلئوتید و حدود ۴۰۰۰ ژن دارد. ژن های مربوط به متابولیسم لیپید، پخش خیلی مهم ژنوم باکتری هستند، که ۸٪ ژنوم را به خود اختصاص می‌دهد. (۵)

ژنوم مایکوباکتریوم حدود ۱۹۰ تنظیم کننده ی رونویسی، شامل ۱۳ فاکتور سیگما ( $\sigma$  factors)، ۱۱ سیستم دوجزئی و بیش از ۱۴۰ تنظیم کننده ی رونویسی را کد می‌کند.

تعدادی از تنظیم کننده های رونویسی در پاسخ به شرایط نامساعد محیطی از جمله سرما یا گرمای شدید، قحطی آهن و استرس های اکسایشی یافت شده اند. برای بقاء باکتری در این شرایط نامساعد در بدن میزبان برای مدت طولانی، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس انطباق با محیط را از طریق راه اندازی و یا مهار رونویسی با توجه به محیط اطراف، آموخته است. (۵)

پلازمیدهای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در انتقال ویروانس (*virulence*) مهم اند. زیرا انتقال ژن هایی که در پلازمید قرار دارند به مراتب راحت تر از انتقال ژن هایی است که در کروموزوم باکتری قرار دارند. (۵)

به نظر می‌رسد که اعضای مجموعه ی مایکوباکتریوم از یک جد مشترک تکامل یافته اند. (از طریق جهش های پی در پی در DNA شامل حذف و اضافه)؛ و در نهایت باعث به وجود آمدن گونه های کنونی مایکوباکتریوم و تمایز در نحوه ی بیماری زایی آنها شده است. (۶)

#### ساختار دیواره و متابولیسم

دیواره ی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس سخت است و از ورود مواد غذایی به داخل سلول و خروج آنها ممانعت می‌کند. و به همین دلیل این باکتری کند رشد است. دیواره سلولی این پاتوژن شبیه گرم مثبت ها است. پوشش سلولی شامل یک لایه پلی پپتید، یک لایه پپتیدوگلیکان، و لیپدهای آزاد می‌باشد.

بعلاوه یک ساختار پیچیده از اسید های چرب از جمله اسید های ماکولیک (*mycolic acids*) نیز در دیواره وجود دارد که براق به نظر می‌رسد. ماکولیک اسید ها ی دیواره ی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس سه رده اند: آلفا- ( $\alpha$ -)، کتو- (*keto*) و متوکسی مایکولات (*methoxymycolates*). دیواره همچنین شامل یک مجموعه ی لیپیدی متشکل از آسیل گلیکو لیپید ها (*acyl glycolipids*) و دیگر مجموعه ها مانند لیپید های آزاد و سولفولیپیدها (*sulfolipids*) می‌باشد. در غشاء، پورین ها (*porins*) جهت تسهیل نقل و انتقالات وجود دارند. در زیر دیواره ی سلولی لایه های آرابینوگالاکتان (*arabinogalactan*) و پپتیدوگلیکان (*peptidoglycan*) وجود دارند که فقط در بالای غشاء پلاسمایی قرار دارند. (۱۰)

این پوشش دیواره ای بسیار پیچیده، موجب نفوذ پذیری بسیار کم سلول شده است و علت آن حضور زنجیره های بلند آلفا- آلکیل ( $\alpha$ -alkyl)، بتا- هیدروکسیل های اسید چرب ( $\beta$ -hydroxy fatty acids) در دیواره سلولی است. (۶)

فاکتور های ویروانس در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس طیف گسترده ای از شرایط و پارامتر ها در تعیین ژن ویروانس دخیل اند. وجود پاتوژن فرصت طلب و نیز افراد حساس (افراد با سیستم ایمنی ضعیف و سرکوب شده) کار را برای رسیدن به تعریف دقیق و مشخصی از ژن های ویروانس سخت تر می‌کند. بدون تردید یکی از شرایط لازم برای دسته بندی ژن به عنوان فاکتور ویروانس این است که غیاب آن ژن، ویروانس میکرو اورگانیزم را در محیط طبیعی (در بدن میزبان) تضعیف کند.

البته طبق این ملاک، طیف گسترده ای از ژن ها، از جمله ژن های خانه دار که در بقاء باکتری در بدن میزبان نقش دارند نیز فاکتور ویروانس شناخته می‌شوند. در حالیکه این گونه ژن ها، ژن های ساختاری هستند که برای انجام فعالیت های پایه ای سلول مورد نیازند و معمولا جزء فاکتور های ویروانسی در نظر گرفته نمی‌شوند. (۶)

باتوجه به این مفاهیم غیر فعال کردن ژن ها و پروتئین های ویروانس، در ژنوم باکتری باعث کاهش در شدت بیماری سل می‌شود. (۶)

در این میان مطالعه متابولیسم کلاسترول، بدلیل کاربرد احتمالی در درمان سل، بطور گسترده ای انجام گرفته است. (۵) در محیط داخل سلولی، مایکوباکتریوم توبرکلوسیز اساس متابولیسم خود را از یک قند به یک اسیدچرب تغییر می دهد. طبق بررسی ها این باکتری در داخل بدن، از کلاسترول بعنوان منبع کربن و الکترون و همچنین برای بیوسنتز لیپیدهای مربوط به ویروالانس استفاده میکند. شمار رو افزایشی از گزارشات بیان میدارد که مایکوباکتریوم توبرکلوسیز کلاسترول را در طی ایجاد عفونت در میزبان مصرف کرده و تجزیه این استرول به بقای موجود درون میزبان کمک میکند. هرچند جهش در برخی ژنهای مربوط به کاتابولیسم کلاسترول ویروالانس باکتری راکاهش میدهد، جهش در یکی از این ژنها بنام hsd رشد باکتری درون ماکروفاژ را کاهش نمیدهد؛ اما مشخص شد این ژن برای رشد باکتری روی کلاسترول بعنوان تنها منبع کربن لازم است. (۵، ۶)

بعنوان یک نتیجه، با درک بهتر این وابستگی کاتابولیک، درمانهای سل که آن را مورد هدف قرار می دهند ممکن است توسعه یابد. (۵)

### بیماری سل

بیماری سل به طور بالقوه مسری و کشنده است. هر چند اگر افراد در معرض خطر داروهای ویژه دریافت کنند قابل درمان و پیشگیری است، اما دانشمندان هنوز نتوانسته اند آن را ریشه کن کنند. (۳)

### انتشار سل در بدن

همه گیری ایدز و ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)، ناکار آمدی سیستم های سلامت عمومی در کشورهای در حال توسعه و ایجاد انواع مقاومت دارویی ترکیبی سل به طور ناگهانی، به شیوع بیشتر سل کمک کرده اند. گونه های مایکو باکتریوم توبر کلوزیس در ابتدا شش های میزبان پستاندار خود را عفونی می کنند. در این اندام مایکو باکتری ها توسط ماکروفاژهای آلوئول (the alveoli) ها خورده می شوند، که در آن باکتری ها در جایی حضور دارند که در تقسیمات درون سلولی می توانند به فاگوزوم ها بالغ شوند. تحت شرایط

بسیاری از این ژن های ویروالانس، آنزیم های مسیره های مختلف لیپیدی، پروتئین های سطحی سلول، تنظیم کننده ها و پروتئین های سیستم های انتقال سیگنال (signal transduction systems) را رمز می کنند. گروهی از عوامل که سبب حفظ بقای مایکوباکتری درون ریز محیط تهاجمی ماکروفاژ های (macrophages) میزبان است نیز توسط این ژن ها رمز می شود. نکته قابل توجه در مورد مایکوباکتری، فقدان فاکتورهای ویروالانس کلاسیک مانند توکسین ها (toxins) است؛ که در باکتری های بیماریزای دیگر معمول است. همچنین بسیاری از ژن های ویروالانس گونه های کمپلکس مایکوباکتریوم توبرکلوسیز در مایکوباکتری های غیر بیماریزا نیز حفظ شده اند. در نتیجه پیشنهاد شده است که گونه های بیماریزا در گذر از یک زندگی آزاد به محیط درون سلولی، حداقل ژنهای ویروالانس منحصربفرد را کسب کرده اند.

برخی از اجزای یا ژنهای مخصوص ویروالانس مایکوباکتریایی عبارتند از: پروتئین ها، لیپیدها، تنظیم کننده ها، فاکتورهای سیگما، سیستم ترشحی.

در مقاله پیش رو، تعیین کننده های ویروالانس بر اساس عملکردشان به دسته های زیر تقسیم می شوند: (۱) متابولیسم لیپید و اسیدچرب، از جمله کاتابولیسم (catabolism) کلاسترول، (۲) پروتئین های پوشش سلولی شامل: پروتئین های دیواره سلولی، لیپوپروتئین ها (lipoproteins) و سیستم های ترشحی، (۳) پروتئین های مهارکننده عوامل ضدمیکروبی ماکروفاژ، شامل گروهی که درگیر پاسخ به فشارهای اکسیداتیو و نیروزاتیو (oxidative and nitrosative stresses)، بازداشت فاگوزوم (phagosome arresting) و مهار آپوپتوز (apoptosis) هستند، (۴) کینازهای پروتئین (protein kinases)، (۵) پروتئینازها، شامل متالوپروتئینازها (metalloproteases)، (۶) پروتئین های انتقال دهنده آهن، که به دو گروه وارد و خارج کننده تقسیم می شوند، (۷) تنظیم کننده های بیان ژن، از جمله سیستم های دو جزئی، فاکتورهای سیگما و دیگر تنظیم کننده های رونویسی، (۸) پروتئین های با عملکرد ناشناخته و (۹) دیگر پروتئین های ویروالانس. (۶)

بیماران مسلول می‌توانند به صورت دوره ای شاهد تغییراتی در شدت بیماری باشند، که برای بیمار بین دوره های خوب و بد متغیر است. در چنین زمانی اگرچه زخم ایجاد شود، بافت ها می‌توانند تخریب شوند و بهبود یابند. (۶،۱)

#### سل های خارج ریوی

عفونی شدن شش ها عمومی تر است. گاهی اوقات باسیل ها درون ماکروفاژها تکثیر می‌شوند و به درون رگ های لنفی نزدیک گره های لنفی منتشر می‌شوند. همچنین آن ها می‌توانند از طریق رگ های خونی به سمت اندام های دورتر حرکت کنند. (۳)

#### تست ها و تشخیص

زمانی یک مورد سل تایید می‌شود که چندین مرحله برای ایجاد یک تشخیص دقیق طی گردد. (۱) در واقع تشخیص سل بر پایه ی نتایج تست های آزمایشگاهی بنا نهاده شده است. (۳) وقتی یک بیمار در ابتدا نشانه های سازگار با تشخیص سل را ارائه می‌کند، یک پزشک جزئیاتی از تاریخچه ی پزشکی بیمار می‌گیرد. این به دکتر اجازه می‌دهد که یک تصویر کلی از سلامت فرد کسب کند. تاریخچه ی پزشکی بیمار ممکن است شامل شناخت مثال هایی از در معرض سل قرار گرفتن، عفونت های پیشین سل و هر وضعیت پزشکی همچون سیلیکوزیس (silicosis) که احتمال دارد شانس عفونی شدن به سل را افزایش دهد، شود. گرچه یک پزشک ممکن است از روی نشانه ها به سل مظنون شود، اما غیر ممکن است که بدون انجام دادن کشت های باکتریایی یک نتیجه گیری مطلق بگیرد. برای تایید نتایج تست ها، پزشک یک نمونه ی بافتی (بافت برداری) یا خلطی برای کشت فراهم می‌کند. (۱) بافت و یا خلط، تهیه شده و روی محیط کشت در ظرف های پتری دیش کشت می‌شود. در طول مدتی که باکتری ها می‌توانند رشد کنند و تکثیر شوند. بعد از چند ساعت یا چند روز ظرف ها زیر میکروسکوپ توسط یک پاتولوژیست (pathologist) که می‌تواند تعیین کند چه باکتری هایی در نمونه حضور دارند، بررسی می‌شوند. اگر باکتری سل یافت شد، نشانه ای قطعی است که بیمار حقیقتاً به سل آلوده است و ممکن است شکل فعال آن را دارا باشد (I, II) علاوه بر خلط، دیگر مایعات بدن

محیطی طبیعی، فاگوزوم ها با لیزوزوم (lysosome) ها ترکیب می‌شوند و محتویات فاگوزوم ها در معرض هیدرولازها (hydrolase) ی لیزوزوم ها قرار می‌گیرند، اکسیژن و نیتروژن واکنشی فاگوزوم ها، باکتری های درون سلول را تخریب می‌کنند. در گونه های مایکو باکتریوم توپر کلوزیس چندین مکانیسم نابودی علیه محیط ماکروفاژ تکامل یافته است، مثل ممانعت از ترکیب فاگوزوم- لیزوزوم و فرار از محیط های اسیدی درون فاگولیزوزوم (phagolysosome). (۶)

عفونت به طور معمول در شش ها همراه با تشکیل گرانولوما (granuloma) ها وجود دارد، فرایندی که پاسخ التهابی گرانولوماتوس (a granulomatous inflammatory response) نامیده می‌شود، جایی که ماکروفاژهای فعال شده و دیگر سلول های ایمنی محل عفونت را به منظور محدود کردن آسیب بافتی و انتشار مایکو باکتری ها احاطه می‌کنند. به عبارت دیگر، این روشی است که توسط سیستم ایمنی فرد در جایی که کار گرفته می‌شود که در اطراف پاتوژن (pathogen) هایی که توانایی تخریبشان را ندارد، یک پوشش می‌سازد. به امید این که جدا شدن پاتوژن از دیگر سلول ها سبب مرگ آن شود. همزمان، گونه های بیماری زای مایکو باکتریوم توپر کلوزیس راهبردهایی برای اجتناب یا تعدیل پاسخ ایمنی را به نفع خود توسعه داده اند. درون گرانولوما، ممکن است تعدادی باکتری بدون هیچ گونه فعالیت و علائم بالینی بیماری برای چند دهه در دوره ی کمون باقی بماند (سل نهفته). با این وجود، در هر وضعیتی از ضعیف شدن سیستم ایمنی، باکتری خفته می‌تواند فعال و تکثیر شود و درون شش و بافت های دیگر گسترش یابد. باکتری سل می‌تواند سبب نکروز (necrosis) (مرگ سلولی) در عقده ها که در اثر آسیب بافتی در شش ها ایجاد شده اند، گردد.

در مورد سل، وقتی یک باکتری سل توسط پوشش غیر فعال می‌گردد، ساختاری به نام گرانولوما تشکیل می‌دهد. این گرانولوماها می‌توانند با هم به شکل عقده هایی که توبرسل (tubercle) یا عقده های توپر کلوزیس (tuberculosis nodules) نامیده می‌شوند، جمع شوند.

پنج داروی معمول کنونی در درمان سل عبارتند از: ایزونیاژید، ریفامپین، پیرازین آمید (Pyrazinamide)، استریتومایسین و اتامبوتول (Ethambutol). از سال ۱۹۹۸، به بسیاری از بیماران ایزونیاژید همراه با ریفامپین برای شش ماه، بعلاوه پیرازین آمید برای دوماه اول، داده می‌شود. بستری شدن به ندرت لازم است زیرا عفونت در بسیاری از بیماران، در درمان ترکیبی، بیش از دوهفته طول نمی‌کشد. در ادامه کنترل عوارض جانبی و آزمایش ماهانه خلط انجام می‌شود. از میان این داروها ایزونیاژید بیشترین داروی مورد استفاده، هم در درمان و هم در پیشگیری است. (۱۱)

### ایزونیاژید

ایزونیاژید موثرترین داروی تنهای مورد استفاده در درمان سل است. (۸، ۱۲) این دارو یک ترکیب مشابه فاکتور رشد است که طیف فعالیت بسیار محدودی دارد؛ تنها در برابر مایکوباکتریوم موثر است و در سنتز میکولیک اسید مداخله می‌کند. (۸)

ایزونیاژید یک پیش دارو (Pro-drug) است که باید توسط آنزیم کاتالاز-پراکسیداز (Catalase-peroxidase enzyme) باکتریایی فعال شود. این آنزیم در مایکوباکتریوم توبرکلوسیز طی فرآیندی سنتز میکولیک اسید مورد نیاز برای دیواره سلولی را مهار می‌کند. طیفی از رادیکالها (از جمله نیتریک اکسید) طی فعالسازی ایزونیاژید توسط این آنزیم تولید می‌شوند. ایزونیاژید برای مایکوباکتری‌هایی که به سرعت در حال تقسیم هستند کشنده (bactericidal)، اما برای انواع کند-رشد فقط متوقف کننده (bacteriostatic) است.

### عوارض جانبی

واکنش‌های مضر شامل: جوش، عملکرد غیرطبیعی کبد، هپاتیت، آنمی سایدروبلاستیک (sideroblastic anemia)، اسیدوز متابولیک، نوروپاتی محیطی (Peripheral neuropathy)، اثرات خفیف سیستم عصبی مرکزی (mild CNS effects)، میانکنش‌های دارو که منجر به افزایش سطوح فنی توئین (phenytoin (Dilantin)) یا دی سولفیرام (disulfiram (Antabuse)) می‌شود، تشنج

می‌تواند برای کشت استفاده شود. اگر سل به مغز یا طناب نخاعی حمله کرده باشد، تشخیص با کشت یک نمونه از مایع نخاعی انجام می‌شود. اگر به دلیل وجود چرک یا خون در اوره سل کلیوی حدس زده شود، کشت اوره ممکن است عفونت سلی را آشکار کند. عفونت تخمدان در زنان را با قرار دادن یک لوله که در انتها حاوی یک آشکار ساز است (یک لاپاراسکوپ) (Laparoscope) در محل، می‌توان تشخیص داد. نمونه‌ها همچنین ممکن است از کبد یا مغز استخوان برای شناسایی باسیل سل گرفته شوند. (۳) تست استفاده از روش انتشار گاما اینترفرون جزء آزمایش‌های خونی جدیدی است که می‌تواند وجود باکتری سل را شناسایی کند. در این آزمایش، نمونه‌ای خونی از بیمار گرفته شده و با آنتی ژن‌ها مخلوط می‌گردد. این آزمایش بر این واقعیت استوار است که سلول‌های سفید خون که در جریان پاسخ ایمنی فعال هستند، هنگامی که در معرض آنتی ژن‌های خاص قرار می‌گیرند - در این مورد برای سل - یک ماده شیمیایی به نام گاما اینترفرون آزاد می‌کنند. پس از یک دوره ۱۶-۱۲ ساعته، مقدار گاما اینترفرون برای تعیین این که آیا یک فرد آلوده است یا نه اندازه‌گیری می‌شود (۱).

یک پیشروی مهم جدید در تشخیص سل، استفاده از تکنیک‌های ملکولی است که سرعت فرایند تشخیصی و نیز دقت آن را بهبود بخشیده است. به طوری که از اواخر سال ۲۰۰۵، چهار تکنیک ملکولی به طور فزاینده‌ای در آزمایشگاه‌های سراسر جهان استفاده می‌شود. آن‌ها عبارتند از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR: polymerase chain reaction) برای شناسایی دئوکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) مایکو باکتریومی در نمونه‌های بیمار؛ پروب‌های نوکلئیک اسیدی برای شناسایی مایکوباکتریوم در کشت؛ آنالیز چند شکلی طول قطعه‌ی محدود (restriction fragment length polymorphism analysis) به منظور مقایسه‌ی سویه‌های مختلف سل برای مطالعات اپیدمیولوژیک (epidemiologic)؛ و تست حساسیت مبتنی بر ژنتیک برای شناسایی سویه‌های مقاوم دارویی مایکو باکتریوم ها. (۳)

درمان دارویی

بفرد C به G در رمزه (codon) ۱۶۹ ژنی است که پیرازین آمیداز را رمز می‌کند. (۱۵، ۱۶) این دارو رشد مایکوباکتریوم توبرکلوسیز را متوقف می‌کند، اثر سترون سازی بسیار عالی بر باسیل های سل نیمه نهفته دارد، و هنگامیکه در ترکیب باریفامپین استفاده شود، دوره درمانی مسلولین را از یک سال به شش ماه کاهش می‌دهد. پیرازین آمیداز مشابه نیکوتین آمید (nicotinamide) است که تصور می‌شود هدف آن یک آنزیم درگیر در سنتز اسیدچرب است. این پیش دارو بوسیله آنزیم مایکوباکتریایی پیرازین آمیداز (pyrazinamidase) به فرم فعال خود (پیرازینوئیک اسید) [pyrazinoic acid (POA)] تبدیل می‌شود. در مایکوباکتریوم توبرکلوسیز، هنگامیکه شرایط خارج سلولی اسیدی است، پیرازینوئیک اسید درون سلول تجمع می‌یابد. شواهد موجود پیشنهاد می‌کند که پیرازین آمیداز بصورت غیرفعال به درون میکروب منتشر شده، بوسیله پیرازین آمیداز بفرم فعال درآمده و بدلیل جریان خروج ناکافی به مقادیر زیاد در سیتوپلاسم باکتری انباشته می‌شود. این تجمع محیط داخل سلولی را اسیدی تر از مقدار مطلوب می‌کند که ممکن است سبب غیرفعال شدن یک آنزیم حیاتی مهم مانند آنزیم سازنده اسید چرب (fatty acid synthase I (FAS I) شود. (۱۵)

#### عوارض جانبی

معمولترین اثر جانبی پیرازین آمیداز (تقریباً ۱٪) درد مفاصل است. همچنین می‌تواند با کاهش دفع کلیوی اسیدنیتریک عود نقرس را تسریع کند. خطرناکترین عارضه جانبی آن سمیت کبدی است که مرتبط با غلظت (دوز) دارو است. سایر عوارض جانبی شامل تهوع و استفراغ، بی اشتها، کم خونی سایدروبلاستیک، جوش پوستی، کهیر، خارش، سوزش ادرار، ضعف و تب است. (۱۶)

#### استرپتومايسين

استرپتومايسين يك آنتی بیوتیک کشنده باکتری و اولین درمان برای سل می‌باشد.

مقاوم به درمان و لوپوس اریتماتوی القایی (drug-induced lupus erythematosus) است. سردرد، کاهش تمرکز، افزایش وزن، ضعف حافظه، بی خوابی، و افسردگی با مصرف ایزونیاژید مرتبطند. ایزونیاژید همچنین با کمبود پیریدوکسین (pyridoxine) همراه است. پیریدوکسیل فسفات (Pyridoxyl phosphate) (مشتق از پیریدوکسین، مانند ویتامین ب۶) برای آنزیم دی-آمینولولینیک اسید سنتاز (d-aminolevulinic acid synthase)، که مسئول مرحله محدودکننده سرعت در سنتز هم است، مورد نیاز می‌باشد. به این ترتیب کمبود پیریدوکسین القایی توسط ایزونیاژید سبب تشکیل ناکافی هم در گلبول های قرمز اولیه شده که منجر به آنمی سایدروبلاستیک می‌شود. (۱۳)

#### ریفامپین

ریفامپین معمولاً برای درمان عفونت های مایکوباکتریایی شامل سل و جذام استفاده می‌شود. ریفامپین بوسیله مهار رنساپلیمرز وابسته به دنا (DNA-dependent RNA polymerase) مانع سنتز رنای باکتریایی وابسته به دنا می‌شود؛ بطوریکه ابتدا به رنساپلیمرز در مکانی مجاور مرکزفعال آن متصل شده و سنتز رنا را، بوسیله بازداری فیزیکی از گسترش محصولات رنا به بیش از دوسه نوکلئوتید، متوقف می‌کند. ("steric-occlusion" mechanism)

#### عوارض جانبی

جدی ترین اثر جانبی سمیت کبدی (hepatotoxicity) ریفامپین است. دیگر اثرات عبارتند از: تنگی نفس، تهوع، استفراغ، دردشکمی با یا بدون گرگرفتگی اسهال، خارش، جوش، قرمزی و آبریزش چشم. (۱۴)

#### پیرازین آمید

این دارو عمدتاً باکتریوستاتیک است. پیرازین آمید تنها در ترکیب با دیگر داروها مانند ایزونیاژید و ریفامپین، در درمان سل استفاده می‌شود و برای درمان مایکوباکتری های دیگر تجویز نمی‌شود؛ زیرا مایکوباکتریوم بویس و مایکوباکتریوم لپره نسبت به آن مقاومت ذاتی دارند. در این ارگانسیم ها مقاومت به پیرازین آمید ناشی از یک جهش نقطه ای منحصر



### اتامبوتول

این عامل ضد سل از انتقال میکولیک اسید به دیواره باسیل سل جلوگیری می‌کند. همچنین ممکن است مانع سنتز اسپرمیدین (spermidine) در مایکوباکتری‌ها شود. معمولاً کشنده باکتری است و ممکن است از غشای سلول‌های انسان عبور کرده و اثر مهلکش را اعمال کند. اتامبوتول آرابینوزیل ترانسفرازها (arabinosyl transferases) را که درگیر در بیوسنتز دیواره هستند مهار می‌کند. با مهار این آنزیم، تولید کمپلکس دیواره سلولی متوقف شده که منجر به افزایش نفوذپذیری دیواره می‌شود.

### سمیت

رایج‌ترین اثر سمی شناخته شده اتامبوتول نوروپاتی بینایی (optic neuropathy) است، که عموماً در متون پزشکی غیر معمول و قابل برگشت در نظر گرفته می‌شود. دیگر عوارض جانبی مشاهده شده شامل خارش، درد مفاصل، ناراحتی معده و روده، درد شکم، ضعف، سردرد، سرگیجه، گیجی، سردرگمی، و شاید توهم است. (۱۹)

### مسئله مقاومت به آنتی‌بیوتیک

از دهه ۵۰ میلادی که استفاده گسترده از داروهای ضد میکروبی آغاز شد، تا کنون تقریباً تمام میکروارگانیزم‌های بیماریزا نسبت به بعضی عوامل ضد میکروبی مقاوم شده‌اند؛ که این بطور عمده نتیجه استفاده نادرست از آنتی‌بیوتیک‌ها و عدم کنترل مقاومت است. حتی در مورد ارگانیزم‌هایی که هنوز به پنی‌سیلین حساس هستند، نسبت به دهه گذشته، غلظت‌های بالاتری از آن برای یک درمان موفق نیاز است. تعداد اندکی از میکروب‌های بیماریزا نسبت به تمام عوامل ضد میکروبی شناخته شده مقاومت پیدا کرده‌اند که برخی نمونه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوسیز ازین جمله است. اگر داروها تنها برای درمان بیماری مربوطه، در غلظت‌های به حد کافی بالا و در دوره زمانی مناسب به کار روند، باعث کاهش جمعیت میکروبی قبل از پیدایش جهش یافته‌های مقاوم می‌شود؛ و مقاومت آنتی‌بیوتیکی به حداقل می‌رسد. همچنین ترکیب دو عامل ضد میکروبی نامرتبب ممکن است مقاومت را کاهش دهد، زیرا احتمال اینکه یک سویه جهش یافته مقاوم به

آمینوگلیکوزیدهای (Aminoglycosides) مانند استرپتومایسین بطور برگشت‌ناپذیر به پروتئین‌های خاصی از زیرواحد 30S و رنای ریبوزومی (16S rRNA) متصل می‌شوند. به طور خاص استرپتومایسین به چهار نوکلئوتید از رنای ریبوزومی 16S و یک آمینواسید از پروتئین 12S وصل می‌شود. این اتصال باعث ایجاد تداخل در مکان رمزگشایی (decoding site) رنای ریبوزومی 16S از زیرواحد 30S می‌شود؛ همچنین بوسیله میانکنش با باز لرزان (Wobble base) در پادرمزه (anticodon) رنای حامل (tRNA)، در اتصال رنای حامل فرمیل‌متیونیل (formyl-methionyl-tRNA) به زیرواحد 30S مداخله می‌کند. این منجر به خوانش نادرست، نهایتاً بازدارندگی سنتز پروتئین (پپتیدهای ناکارآمد یا سمی) و سرانجام مرگ سلول‌های میکروبی می‌شود. اتصال این مولکول به زیرواحد 30S در ارتباط زیرواحد 50S با زنجیر رنای پیام (mRNA) نیز اختلال ایجاد می‌کند، که این سبب ناپایداری کمپلکس ریبوزوم-رنای پیام، منجر به جهش تغییر قالب (frameshift mutation) و سنتز پروتئین معیوب می‌شود. ساختار ریبوزوم‌های انسانی با نوع باکتریایی متفاوت است که دلیل انتخابی بودن آنتی‌بیوتیک برای باکتری است. (۱۷، ۱۸)

### اثرات جانبی

این دارو پتانسیل ایجاد نفروتوکسیک (Nephrotoxic) و سمیت گوش (ototoxic) را داراست. نفروتوکسیک بدلیل تجمع دارو در سلول‌های لوله‌ای کلیوی پروگزیمال (proximal renal tubular cells) رخ می‌دهد، که منتج به تخریب سلولی می‌شود. سلولهای لوله‌ای می‌توانند با وجود تداوم مواجهه بازسازی شوند و نفروتوکسیک معمولاً قابل برگشت است. سمیت گوش از طریق تجمع دارو در لنف داخلی و پیرامونی (endolymph and perilymph) گوش داخلی بوجود می‌آید. این تجمع باعث تخریب برگشت‌ناپذیر سلول‌های موماند حلزون گوش یا نوک تیغه آمپولی مجموعه دهلیزی می‌شود. دیگر عوارض جانبی عبارتند از: تهوع، استفراغ و سرگیجه، جوش، تب، کهیر، ادم، و ائوزینوفیلی (eosinophilia). (۱۸)

یک آنتی بیوتیک به آنتی بیوتیک دوم نیز مقاوم باشد کم است. اگرچه برخی پلازمیدهای معمول مقاومت سبب مقاومت همزمان به چند آنتی بیوتیک شده و درمانهای چندآنتی بیوتیکی را بعنوان یک راهبرد درمانی بالینی کم اثرتر می کند. هم اکنون می دانیم که اگر استفاده از یک آنتی بیوتیک متوقف شود، مقاومت به آن نیز طی چندین سال می تواند کاهش یابد. این اطلاعات بیان می دارد که تاثیر یک آنتی بیوتیک می تواند مجدداً بازگردانده شود، البته این فقط در صورتی ممکن است که دارو از مصرف خارج شده و طی یک طرح دقیق برنامه ریزی شده دوباره مصرف شود. (۸)

سویه های مایکوباکتریوم مقاوم به چند آنتی بیوتیک در سراسر جهان گسترش یافته اند. در بسیاری از کشورها و مناطق، این سویه های مقاوم یک تهدید جدی برای برنامه های کنترل سل محسوب می شوند. نکته مهم در به کنترل در آوردن این بیماری همه گیر، توسعه یک درک عمومی از اساس مولکولی مقاومت به مهمترین داروهای سل یعنی: ایزونیاژید، ریفامپین و پیرازین آمید است. (۱۵)

به فاصله کمی بعد از معرفی ایزونیاژید در دهه ۵۰، مشاهده شد که نمونه های بالینی مقاوم به ایزونیاژید غالباً فعالیت کاتالاز و پراکسیداز را ازدست داده اند. در ۴۲-۵۸٪ این نمونه ها جهش هایی در آنزیم کاتالاز-پراکسیداز یافت شد. هرچند جهش دیگری نیز در اغلب موارد یافت شده که در نزدیک به ۴۰٪ از همه سویه های مقاوم به ایزونیاژید رخ میدهد. این جهش منجر به تولید آنزیمی می شود که قدرت فعالسازی ایزونیاژید را ندارد، درحالیکه حدود نیمی از فعالیت کاتالاز-پراکسیدازی خود را حفظ کرده است. بنابراین، این آنزیم تغییر یافته همزمان با فراهم کردن سطح بالایی از مقاومت به ایزونیاژید سطحی از محافظت اکسیداتیو را حفظ میکند که برای قادر ساختن ارگانیزم جهت انجام سمیت زدایی علیه رادیکالهای ضدباکتریایی میزبان کافیست.

در حدود ۱۰٪ از نمونه های مقاوم به ایزونیاژید، جهش هایی در ناحیه پروموتور (promoter) ژنی که یک احیاکننده آلکیل هیدروپراکسیداز (alkyl hydroperoxidase reductase (ahpC)) را رمز میکند یافت شده است. نتیجه بیان بیش از حد

آلکیل هیدروپراکسیداز ردکتاز ممکن است کاهش فعالیت کاتالاز-پراکسیداز را در این باکتری ها جبران کند. (۱۳، ۱۵)

طبق بررسی ها نمونه های مایکوباکتریوم توبرکلوسیز مقاوم به پیرازین آمید معمولاً فعالیت پیرازین آمیداز خود را ازدست می دهند. بعد از کلون کردن و توالی یابی ژن رمزکننده این آنزیم، مشخص شد که ۷۲-۹۷٪ از همه نمونه ای بالینی مقاوم به پیرازین آمید دارای یک جهش در بخش ساختاری یا پروموتور این ژن هستند. اگرچه دخالت دیگر مکانیسم ها (مثل مکانیسم های درگیر در جذب پیرازین آمید، تنظیم پیرازین آمیداز یا انتشار پیرازینوئیک اسید) با حضور نمونه هایی بدون جهش در ژن پیرازین آمیداز که سطح بالایی از مقاومت را نشان میدهند، مشخص می شود. (۱۵، ۱۶)

یکی از دلایل اصلی عدم موفقیت درمان و نتایج بالینی منجر به مرگ در بیماران سل، مقاومت به ریفامپین است. درحالیکه مقاومت تنها به ایزونیاژید تقریباً معمول است مقاومت تنها به ریفامپین نادر است. در عوض، مقاومت به ریفامپین در اغلب موارد، در سویه های مقاوم به ایزونیاژید رخ می دهد. بنابراین مقاومت به ریفامپین می تواند بعنوان یک شاخص جایگزین برای سویه های مقاوم به چند دارو باشد. مقاومت به ریفامپین ناشی از جهش در ناحیه مرکزی شناخته شده (دارای ۸۱ جفت باز، ۲۷ روزه) ی ژنی است که زیر واحد بتای رناپلیمراز را رمز میکند، این جهش که سبب تغییر رزیدو های (residues) محل اتصال ریفامپین بر رناپلیمراز می شود، تمایل (affinity) آنزیم را برای ریفامپین کاهش می دهد. بیش از ۹۶٪ سویه های مقاوم به ریفامپین، دارای یک جهش در ناحیه ۸۱ جفت بازی ژن مذکور هستند که یک روش ساده برای تشخیص سریع مقاومت به ریفامپین و یا مقاومت به چند دارو را تسهیل میکند. اگرچه همه سویه های حاوی جهش در این ناحیه سطح یکسانی از مقاومت را نشان نمیدهند. (۱۴، ۱۵)

#### درمان با طب سنتی و گیاهان

ترکیبات و عصاره های برخی گیاهان دارویی گزارش شده که فعالیت ضد توبرکلوسیزی داشته اند از سال ۱۹۴۶-۲۰۱۲ شامل: آلیسین (allicin) جدا شده از آلیوم ستیوم (Allium

آسپاراگال (Asparagales)، خانواده آماریلیداسه (Amaryllidaceae)، جنس آلیوم ستیوم. (۲۷)

### اکولوژی

توزیع: به نظر می‌رسد منشا آلیوم ستیوم از آسیای مرکزی باشد، جایی که از آن جا کشاورزی به جنوب غرب آسیا و مناطق مدیترانه‌ای رسید. امروزه سیر در تمام جهان که دارای آب و هوای معتدل و نیمه گرمسیری باشد رشد می‌کند.

اثرات و غلظت موثر

سیر اثرات فارماکولوژیکی بسیاری نشان داده است که شامل: ضد میکروب (ضد باکتری، ضد ویروس، ضد قارچ، ضد پروتوزوئا)، ضد انعقاد خون، ضد تومور، کاهش چربی، ضد آرتروز و کاهش قند خون است. (۲۸)

حداقل غلظت مهارکنندگی آلیسین برای هر دو گونه مایکوباکتریوم توبرکلوسیز و گونه مقاوم به ایزونازید جدا شده بالینی تی آر سی سی ۱۱۹۳ (TRC-C 1193)، 25µg/ml است. که این دوز در عرض شش ساعت با کمتر ساخت چربی، پروتئین و دنا مایکوباکتریوم را به طور کامل متوقف می‌کند.

ترکیبات شیمیایی سیر و عملکرد آلیسین:

پیاز سیر حاوی ترکیبات گوگردی که شامل سیستئین سولفوکسید (cycteine sulfoxides) و پپتیدهای غیر فرار گاما-گلوتامیل سیستئین (γ-glutamylcysteine) است که ۸۲٪ از تمام گوگرد سیر را تشکیل می‌دهد. وقتی سیر بریده می‌شود و پارانشیم آن تخریب می‌شود، آلین (Alliin) که بخش اعظم سیستئین سولفوکسید آزاد است، توسط آنزیم آلیناز به آلیسین (۲۸)، پیرووات و آمونیوم تبدیل می‌شود. (۲۹) آلیسین (دی البیل تیو سولفینیت (dialylthiosulfinate)) ترکیب بوداری است که در هموژن له شده سیر تازه وجود دارد.

آلیسین مهارکننده اختصاصی استیل کوآ سنتتاز (acetyl-CoA synthetases) در مخمر، گیاهان و پستانداران است. در باکتری سیستم ساخت استیل ک ای که شامل استات کیناز (acetate kinase) و فسفو ترنس استیلاز (phosphotransacetylase) را نیز مهار می‌کند. در واقع آلیسین،

۱- یوسنیک اسید (1-usinic acid) از برخی گونه های گلستنگ، توبروسین (Tuberosin) از پوریریا توبروز (Purearia tuberosa)، زانتون (xanthon) از کنسکورا دی کوسات اسکولت (Canscora decussate Schult)، عصاره الکلی جدا شده از کرسا سرنیتیکا (Cressa cretica) که ۳ ترکیب جدید ایزوفلاون (isoflavones) و یک ترکیب جدید کومارینوکرومون گلاکوزید (coumarinochromone glycoside)، عصاره اتلیا آلیسینوید (Ottelia alisinoides) است.

عصاره های متانولی ریشه های هراسلیوم ماکسیم (Heracleum maximum)، ریشه های گلینیا لیتوناس (Glehnia littoralis) و ریشه های لوماتیوم دیسسکتوم (Lomatium dissectum) به طور کامل جلوی رشد مایکوباکتریوم توبرکلوسیز را در غلظت 100mg/ disc می‌گیرد. امید های طبیعی گونه های فلفل در ویوو و ویترو (invivo and invitro) فعالیت ضد توبرکلوزیسی از خود نشان داده و معادل توانایی 1/5th استروپتومایسین (streptomycin) است. هیدراسیتیس کانادنسی (Hydrastis Canadensis) رانونکولاسه (Ranunculaceae) مطالعه گردیده و برترین (berberine) فعالیت ضد مایکوباکتریوم توبرکلوسیز مقاوم به چند دارو داشته است (۲) آلوورا (Aloe vera)، ای واسیکا (Adhatoda vasica)، ای ایندیکا (Acalypha indica) ای سفا (Allium cepa) و سیر فعالیت ضد مایکوباکتریوم مقاوم به چند داروی جدا شده داشت (۲۰).

در طب سنتی ایرانی اسلامی سیر (آلیوم ستیوم) (21,22) و شیر خر (ای. شفریکانوس (E. africanus) (23,24,25,26) بیشتر برای درمان سل پیشنهاد شده اند.

### سیر

توصیف گیاه: سیر گیاه پیازی است که تا ۱،۲ رشد می‌کند گل‌های همافرودیت (hermaphrodite) تولید می‌کند و گرده افشانی آن با زنبور و حشرات انجام می‌شود.

### تاکسونومی

طبقه بندی علمی: فرمانرو گیاهان، زیر فرمانرو دانه داران، شاخه آوند داران، رده مگنولیپسیدا (Magnoliopsida)، راسته

آنزیم کاتالیزکننده‌ی تولید استیل کوآ از استات و ای‌تی‌پی را مختل می‌کند، حضور این ماده برای شروع مسیر متابولیسمی چربی الزامی است، بنابراین این مسیر مختل می‌شود.

فرایندهای فیزیولوژیکی زیادی در میکروارگانیسم به وسیله ی آلیسین تحت تاثیر قرار می‌گیرند، که ساخت چربی، رنا، دنا و پروتئین (۲۸) و رشد باکتری در صورتی که استات تنها منبع کربن باشد را در بر میگیرد (۳۱) در پستانداران کاهش چربی و تجمع پلاکتی (۳۰) و افزایش نیروی سیستم ایمنی و کمک به قوی ماندن بدن از دیگر آثار آلیسین است (۳۲).

اثرات ضد میکروبی به فعالیت تیوسولفینیت‌ها (thiosulfonates) نسبت داده شده است. مهار آنزیم‌هایی که گروه تیولی خاصی دارند در میکروارگانیسم با واکنش سریع گروه‌های تیول با تیوسولفینیت انجام می‌شود (۲۸) اتصال آلیسین به آنزیم غیر کووالانسی و برگشت پذیر است. (۳۰) اثرات جانبی

آلیسین باعث: ۱. بوی بد بدن که به خاطر ترکیبات بودار گوگردی است. ۲. آلرژی که علائم رایج آن تب بالا، عرق، افزایش ضربان قلب، خستگی، التهاب پوستی و درد بدن است. ۳. احساس سوزش در دهان و معده. ۴. ناراحتی معده. ۵. رفیق سازی خون می‌شود. (۳۲)

### بحث و نتیجه‌گیری:

از جمله فاکتورهای بیماری‌زایی، متابولیسم کلسترول است که بخش زیادی از ژنوم را به خود اختصاص داده است و باکتری این متابولیسم را بعنوان منبع کربن و الکترون، وقتی توسط سلول‌های ایمنی بلعیده می‌شود استفاده می‌کند.

برای جلوگیری از مقاومت دارویی باید داروی مناسب و با دوز مشخص تجویز شود و بیماران نیز طبق نسخه ی پزشک و در دوره زمانی مقرر دارو را مصرف کنند؛ و نیز می‌توان باکتری را با مصرف چند دارویی قبل از ایجاد جهش یافته‌های مقاوم از بین برد.

البته در یک جمعیت باکتریایی انتقال پلازمید دارای ژن‌های مقاومت به چند آنتی‌بیوتیک استراتژی درمان چند دارویی را نیز با مشکل مواجه می‌کند.

بطور کلی در رویکرد شیمیایی نیاز درمانی جبران نمی‌شود زیرا نمی‌توان از آنتی‌بیوتیک‌هایی که باکتری به آنها مقاوم شده است استفاده کرد پس به کارگیری درمان‌های طب سنتی و عصاره‌ها و ماده موثره‌ی گیاهان ضد سل مثل آلیسین سیر می‌تواند این خلا را جبران کند.

در مقایسه عملکرد داروهای شیمیایی ایزونیاژید و اتامبوتول دیواره را مورد هدف قرار داده و ازین طریق اثر سمیت خود را اعمال می‌کنند؛ همچنین ایزونیاژید هنگام فعالسازی باعث تولید رادیکال‌هایی در باکتری می‌شود که در حالت عادی ماکروفاژ برای نابود کردن باکتری سعی در ورود آنها به باکتری داشت اما بدلیل ساختار خاص دیواره موفق نمی‌شود. ریفامپین و استرپتومایسین باکتری را در تولید محصولات (پروتئین و رنا) دچار مشکل می‌کنند. پیرازین آمید با اسیدی کردن محیط داخل بر بسیاری آنزیم‌ها بخصوص آنزیم حیاتی سنتز اسید چرب اثر می‌کند. این دارو در ترکیب با ایزونیاژید بدلیل حمله چندجانبه (هم pH نامطلوب هم مهار آنزیمی) به مسیر سنتز اسید چرب، و در ترکیب با ریفامپین بدلیل مختل کردن باکتری باهدف قرار دادن چند مسیر باعث اثر بیشتر و کوتاه تر شدن دوره درمانی می‌شود.

این داروها اکثراً عملکرد اختصاصی دارند و یک آنزیم یا یک عملکرد سلول را مورد هدف قرار می‌دهند، درحالی‌که آلیسین بعنوان داروی گیاهی با اثر بر بسیاری مسیرها از جمله: سنتز استیل کوآ (Acetyl-CoA)، بیوسنتز لیپید، سنتز رنا، دنا و پروتئین باکتری را از چندین جهت مورد هدف قرار داده به نابودی آن کمک می‌کند. همچنین همانطور که قبلاً اشاره شد متابولیسم لیپید از فاکتورهای ویروالانس باکتری است که آلیسین با اختلال در آن این فاکتور را از باکتری سلب می‌کند.

داروهای شیمیایی اثرات جانبی بسیار مضر و خطرناک (در بعضی موارد وابسته به دوز)، آسیب‌های کبدی و میانکنش‌های مختلف با بدن را به همراه دارند درحالی‌که آلیسین، داروی موثر طبیعی، اثرات جانبی نگران‌کننده‌ای ندارد و این اثرات به راحتی قابل جبران و یا پیشگیری هستند. بعلاوه شاید بتوان با شیوه‌های دارورسانی مناسب این دارو را برای همه بیماران ایمن کرده و اثرات جانبی آن را تخفیف داد.

داروهای شیمیایی طولانی است. در تحقیقات انجام شده گیاهان مختلفی با عصاره‌ی دارای خواص ضد سل گزارش شده که برخی از آنها حتی جلوی رشد گونه‌های میکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به چند دارو را گرفته اند. با توجه به این که بسیاری از تحقیقات در این زمینه هنوز در مرحله آزمایشگاهی قرار دارند و ماده‌ی موثره‌ی بسیاری از گیاهان گزارش شده و حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) آنها هنوز یافت نشده این موضوع به تحقیقات بیشتری نیاز دارد. در ضمن می‌توان با تلفیق طب سنتی و جدید از مزایای هر دوی آنها بهره برد.

تحقیقات انجام شده در زمینه‌ی طب سنتی در ایران تازه در آغاز سن رشد قرار دارد و تا به ثمر رسیدن آن راهی بس طولانی پیش رو است. باید تلاش گردد که نه تنها دوران شکوفایی این تحقیقات فرا رسد بلکه در جهت عملیاتی نمودن و فرهنگ سازی در زمینه‌ی استفاده از این تحقیقات برداشتن گام‌های بلند ضروری است.

### تشکر و قدردانی:

نویسندگان از دکتر پریسا محمدی استاد راهنما و دکتر زارعیان، مدیر تحقیقات طب سنتی در ایران، بدلیل کمک‌های ارزشمندشان در فرآیند تحقیق تشکر و قدردانی می‌نمایند.

بررسی ویژگی‌های ساختاری و متابولیسم باکتری و نقش آنها در ویرولانسی، راه را برای فهم بهتر نحوه اثر داروها بر باکتری فراهم می‌کند. با شناخت و تحلیل این موارد داروهای با هدف اختلال در سنتز دیواره و مسیرهای متابولیسمی معرفی شد ولی به علت عدم استفاده طبق تجویز پزشک، مقاومت دارویی ایجاد شده است. به عبارت دیگر باکتری توانسته با ایجاد جهش در ژنوم مسیر متابولیسمی جایگزین را پیش گیرد. همچنین این داروها دارای اثرات جانبی مضر برای بدن هستند. طبق آمارهای داده شده توسط سازمان بهداشت جهانی، سل به عنوان یک بحران مطرح شده چراکه طب جدید در درمان سل نا موفق بوده است. این در حالی است که طب سنتی از حدود پنج هزار سال قبل با تشخیص علائم موفق به درمان آن بوده است؛ بنابراین باید از یافته‌ها و تجارب طب‌های قدیمی استفاده کرد. بدین منظور با جستجو در کتب طب سنتی ایرانی اسلامی در درمان سل، سیر و شیر خربا بیشترین فراوانی انتخاب شد. سیر با دارا بودن آلیسین به عنوان ماده موثره دارای اثر بخشی بالا و عوارض جانبی کم است به علاوه به تقویت قوای بدن و دستگاه ایمنی نیز منجر میشود. نقطه‌ی قوت طب سنتی این است که داروهای آن طبیعی تجویز می‌شود و سیستم‌های بدن را به سمت سلامت سوق می‌دهد این در حالیست که طب جدید نگاه محدودی دارد و فقط نابودی عامل مورد نظر را هدف می‌گیرد و احتمال آسیب به دیگر سیستم‌ها را در نظر نمی‌گیرد. در ضمن فرآیند تولید

**References:**

1. Kim Wang, natural remedies, Tuberculosis, 15 May, 2010 at 6:03 am
2. M. Khadar Bhattha, Review on Herbal Drug for TB / Ethno pharmacology of Tuberculosis, International Journal of pharmacy research, 2013; 1:1-5
3. Gale Encyclopedia of Medicine, the Gale Group, Tuberculosis, <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Tuberculosis>, 2008
4. Mosaddegh M., Naghibi F. "Traditional Medicine in Iran, Past and Present, in: M.Mosaddegh F.Naghibi, Traditional Medicine & Materia Medica. Vol 1. Tehran: TMRC Publications; 2002.
5. Ying Liu and Kit Pogliano, TB and its treatment in modern medicine and traditional medicine <https://microbewiki.kenyon.edu/>, 3 December 2012
6. Marina A. Forrellad,<sup>1</sup> Laura I. Klepp,<sup>1</sup> Andrea Gioffré,<sup>1</sup> Julia Sabio y García,<sup>1</sup> Hector R. Morbidoni,<sup>2</sup> María de la Paz Santangelo,<sup>1</sup> Angel A. Cataldi,<sup>1</sup> and Fabiana Bigi, Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex, Virulence, 2013; 4(1): 3–66.
7. Dr. Megan Murray, Dr. Eric Rubin, Mycobacterium tuberculosis Comparative Database, Harvard School of Public Health, Harvard Medical School, [http://www.broadinstitute.org/annotation/genome/mycobacterium\\_tuberculosis\\_spp/MultiHome.html](http://www.broadinstitute.org/annotation/genome/mycobacterium_tuberculosis_spp/MultiHome.html), USA, 2010
8. Michael T. Madigan, John M. Martinko, David A. Stahl, David P. Clark Brock, Brock Biology of Microorganisms Thirteenth Edition, Library of Congress Cataloging-in-Publication Data; 2012. P.778-781.
9. John Bunyon, <http://www.microbiologybytes.com/video/Mtuberculosis.html>, 2010
10. . Dr. Noel Sturm, [http://chemistry.gravitywaves.com/CHE450/02\\_MolecLifeWater.htm](http://chemistry.gravitywaves.com/CHE450/02_MolecLifeWater.htm), 2014. 10
11. Melissa Conrad Stöppler, MD, Tuberculosis Skin Test (PPD Skin Test), [http://www.medicinenet.com/tuberculosis\\_skin\\_test\\_ppd\\_skin\\_test/article.htm](http://www.medicinenet.com/tuberculosis_skin_test_ppd_skin_test/article.htm), 2016.
12. Rockville Pike, Bethesda, MD, U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, <http://livertox.nlm.nih.gov/Isoniazid.htm>, 2014-07-2
13. Karthik, Wikipedia, the free encyclopedia, Isoniazid, <http://en.wikipedia.org/wiki/Isoniazid>, 5 June 2016, at 00:06
14. Wikiti, Wikipedia, the free encyclopedia, Rifampicin, <http://en.wikipedia.org/wiki/Rifampicin>, 28 May 2016, at 02:44
15. Akos Somoskovi, Linda M Parsons and Max Salfinger Email: The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in Mycobacterium tuberculosis. Respiratory Research, 2001, 2:164
16. Dcirovic, Wikipedia, the free encyclopedia, Pyrazinamide, <http://en.wikipedia.org/wiki/Pyrazinamide>, 5 June 2016, at 07:08
17. .ٲٲ Dcirovic, Wikipedia, the free encyclopedia, Streptomycin, <http://en.wikipedia.org/wiki/Streptomycin>, 11 May 2014 at 21:15
18. .ٲٲ Alberta Innovates, Canadian Institutes of Health Research, Streptomycin, <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01082>, September 16, 2013 17:13
19. Alberta Innovates, Canadian Institutes of Health Research, Ethambutol, [www.drugbank.ca/drugs/DB00330](http://www.drugbank.ca/drugs/DB00330), September 16, 2013. 17:09

20. H.B. Singh, V.D. Sharma, V.M. Katoch, Anti-tuberculosis activity of selected medicinal plants against multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis isolates, Renu Gupta, Bandana Thakur, Pushpendra Singh, June 2010, pp 809-813

۲۱ . طب الرضا, نرم افزار کتابخانه جامع طب, پایان زمستان, ص ۱۷۳.

۲۲ . رسالات الهارونیه, ج ۱, نرم افزار کتابخانه جامع طب, ص ۱۴۵.

۲۳ . ابن سینا, قانون در طب, ج ۴, ص ۵۰۶.

۲۴ . رازی, محمد بن زکریا: الحاوی. ج ۲, نرم افزار کتابخانه جامع طب, ص: ۶۰.

۲۵ . علی ابن عربی طبری, فردوس الحکمة, نرم افزار کتابخانه جامع طب, ص ۱۵۴.

۲۶ . علی ابن عربی طبری, فردوس الحکمة, نرم افزار کتابخانه جامع طب, ص ۲۰۷.

27. . Dale McNeal, IT IS report, Allium sativum, [http://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=42652](http://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=42652), June 20, 2016
28. Ali Eslami Al-snafi, Pharmacological effects of allium species grow in Iraq, International journal of pharmaceuticals and health care research . Vol 1. Nasiriyah, Iraq; 2013. p.132-147
29. Indian J Clin Biochem.. Murthy PS1, Ratnakar P, Gadre DV, Talwar V, Gupta HC, Gupta RL Trifluoperazine and CEF-allicin from garlic (Allium sativum) as potential new antitubercular drugs active against drug resistant Mycobacterium tuberculosis, 1997 Dec;12(1):72-5..
30. Manfred Focke, Andrea Feld and Hartmut K. L~chtenthaler, Allicin, a naturally occurring antibiotic from garlic, specifically inhibits acetyl-CoA synthetase. FEBS letters. 1990; 1:106-108.
31. Noy T, Xu H, Blanchard JS, Acetylation of acetyl-CoA synthetase from Mycobacterium tuberculosis leads to specific inactivation of the adenylation reaction, Arch Biochem Biophys, 2014; 550-551:42-9..
32. Noah Alam, Allicin side effects, www.GarlicHeals.com, December 5, 2013.