

## مقایسه طب سنتی و جدید در درمان سل

ضحسی کمالی<sup>الف</sup>، ستاره تارورده<sup>ب</sup>، زینب افضلان<sup>ب</sup>، ناهید السادات شریعت نبوی<sup>ب</sup>

الف فوک لیسانس، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی، بیوتکنولوژی پزشکی

ب 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 ظهر مقاومت دارویی، هنوز هم به عنوان یکی از بزرگترین کشته‌های 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 کتابخانه ای انجام گرفت. منابع مطالعه، از طریق نرم افزار کتابخانه جامع طب بررسی و جستجو شد. و با بهره گیری 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 خمر 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 ایزوپیازید، ریفارپین، استرپتو مایسین، و ااتامبوتول می‌باشد. که هر کدام یک یا تعداد محدودی از اجزای باکتری را مورد هدف قرار میدهند؛ بعلاوه عوارض جانبی جدی دارند.

نتیجه گیری: 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 برایر داروی طبیعی سیر که چندین مکانیسم باکتری را همزمان مختل میکند بذرط میتواند راه گریزی پیابد. 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

### مقدمه:

بیماری سل از زمین حذف خواهد شد ولی این بیماری هم اکنون نیز به عنوان یکی از بزرگترین کشته‌های جهان یاد می‌شود. در حقیقت با کشف دارو میزان مرگ و میر بر اثر سل از سال ۱۹۶۰ کاهش یافت، اما این نزول مرگ و میر، در اوخر سال ۱۹۸۰ به علت پیدایش بیماری ایدز (AIDS) و مقاومت چند دارویی پایان یافت. این تجدید حیات و ظهور مجدد بیماری نقص درمان های قبلی و ضرورت کشف داروها و راه های درمانی جدید را متذکرمی شود. (۱)

وقت آن فرا رسیده است که دولت ها به جای هادر دادن بیش از میلاردها دلار درزمینه ای انتیک سلامت که موجب افزایش مداخلات و خسارات درمانزاد در سلامتی می‌شود،

سل یک بیماری مهلك و بسیار مسری است که عامل آن باکتری گرم مثبت مایکوبَاکتریوم توبرکلوزیس (Mycobacterium tuberculosis) می‌باشد و بطور عمده ریه ها را درگیر می‌کند. اعتقاد بر این است که بیماری سل (توبرکلوزیس) بشر را از بیش از چهار هزار سال پیش تا کنون می‌کشته است. گزارشات زیادی از مومنایی های عصر باستان وجود دارد که در بدنشان عالیم عفونت سلی یافت شده است. با کشف داروهای قوی ضد سل همچون استرپتو مایسین (streptomycin)، ایزوپیازید (isoniazid) و ریفارپین (rifampin) در طی سال های ۷۰-۱۹۴۰، تصور می‌شاد 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 مایکروبکتریوم توسط رابرت کخ در ۲۴ مارچ ۱۸۸۲ شناخته شد و درمان مناسب آن در اواسط قرن بیستم شروع شد.<sup>(۲) و (۳)</sup> به خاطر ناشناخته بودن آنتی بیوتیک موثر در سل، تنها روش کترول شیوع عفونت، جدا کردن بیماران در بیمارستانها بود، تا اینکه اولین آنتی بیوتیک مایکروبکتریوم 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 سیستم های آیورودا (Ayurveda) (طب های کهن هند) (Siddha) به ترتیب به نام های راجایاکشما (Rajayakshma) و شایارکام (Shayarokam) بوده است . سل ریوی در سیستم طب هندی یولامانتای (Ulamanthai) 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 ای طب سنتی درمان می‌شده است.<sup>(۲)</sup>

طب سنتی ایران به بیش از ۳۰۰۰ سال پیش بر میگردد. با آمدن اسلام به ایران و تشویق های مکرر آن به علم آموزی، مسلمانان انگیزه‌ی شدیدی در به دست آوردن علم به خصوص علم پزشکی پیدا کردند. دانشگاه‌جندي شاپور ارتباط بین طب اسلامی و علم پزشکی را در دیگر جوامع ایجاد کرد.<sup>(۴)</sup> در طب سنتی ایرانی اسلامی نیز علایم، تشخیص و درمان سل آمده است.<sup>(۲۱,۲۲,۲۳,۲۴,۲۵,۲۶)</sup> 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 انسازی کنند. به گفته‌ی دانشمندان کشف دارو قبل از اینکه به آزمایش های بالینی برود دارای پروسه‌ای طولانی است. بنابراین وظیفه‌ی ما بعد از پیدا شدن عامل ضد سل در گیاه، تلاش های جدی همراه با اشتیاق در این زمینه و نیز امیدوار بودن به امکان کشف داروی جدید به عنوان جایگزین های 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 فرست مناسبی است برای ساخت یک سیستم سلامت ملی امن، مقرر و موثق و میزه در کشورهای جهان سوم و غنی‌شدن در حوزه منابع گیاهان دارویی و دانش طب سنتی<sup>(۲)</sup>. 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 SCIENCE DIRECT و ISI و NCBI گردآوری شد.

برای درک بهتر مکانیسم اثر دارو ها 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 گرد آوری شده مقایسه‌ای بین داروهای مختلف طب سنتی و جدید از لحاظ تاثیر، عوارض جانبی و بروز مقاومت انجام شد و راهکارهای پیشنهادی ارائه گردید.

## مايكوباكتريوم توبركلوزيس

رده بندی

فرمانرو: باكتری؛ شاخه: اکتینو باکتر (Actinobacteria)؛ رده: اکتینو باکتر؛ راسته: اکتینومایستالس (Actinomycetales)؛ زیراسته: کورینه باکترینه (Corynebacterineae) خانواده: مايكوباكتریا سه (Mycobacteriaceae)؛ جنس: مايكوباكتريوم (Mycobacterium) (۵)

### گونه ها

مجموعه ای مايكوباكتريوم توبركلوزيس (Mycobacterium tuberculosis complex (MTC) آفریکانوم (M africanum)، مايكوباكتريوم بسویس (M. bovis)، مايكوباكتريوم کاتتی (M. canettii)، مايكوباكتريوم توبركلوزيس، میکروتی (M. microti)، مايكوباكتريوم توبركلوزيس، مايكوباكتريوم کاپرا (M. caprae) و مايكوباكتريوم پنپیدی (M. pinnipedii) میباشد. (۶,۵)

جنس های مايكوباكتريوم، بر اساس سرعت رشد به دو گروه کند رشد و تند رشد تقسیم میشوند. از جمله جنس های کند رشد، پاتوزن های معروف مايكوباكتريوم توبر كلوزيس، مايكوباكتريوم بسویس و مايكوباكتريوم لپره (M. leprae) هستند که به ترتیب عامل بیماری سل (TB)، سل گاوی (BTB)(bovine tuberculosis) و جذام (leprosy) میباشند. از جمله جنس های کند رشد مايكوباكتريوم، مايكوباكتريوم اسمگماتیس (M smegmatis) است که به طور کلی فرستاده طلب و یا غیر بیماریزا هستند. (۶)

مجموعه ای مايكوباكتريوم توبركلوزيس شامل گروهی از جنسها میشود که از نظر ژنتیکی خیلی به هم شبیه اند. همه اعضای این کمپلکس، بیماریزا هستند. از میان این جنس ها، مايكوباكتريوم توبركلوزيس معروف تر است. (۷,۶)

### توضیحات و اهمیت

مايكوباكتريوم توبركلوزيس یک باكتری اسید فست است. همه ای گونه های مايكوباكتريوم ساختار طناب مانند از جنس پپتیدو گلیکان دارند که با نظم خاصی قرار گرفته اند و باعث بروز ویژگی اسید فست در باكتری میشوند.

مايكوباكتريوم ها به مقدار زیادی در خاک و آب یافت شده اند؛ اما مايكوباكتريوم توبركلوزيس عمدتاً به عنوان پاتوزنی که در بدن میزان زندگی میکند، شناسایی شده است. برخی از گونه های مجموعه ای مايكوباكتريوم توبركلوزيس برای ایجاد عفونت در جمعیت بشری، ساختار ژنتیکی خود را به گونه ای خاص و مشخص تغییر داده و با محیط سازگار میکنند. (۵)

مايكوباكتريوم توبركلوزيس در برابر رنگ آمیزی گرم مقاوم است (دیواره سلولی مومنی) و همانطور که گفته شد عامل بیماری توبركلوزيس است. این بیماری علت اصلی مرگ و میر در بیماری های عفونتی میباشد. (۷) سالانه تقریباً ۱٪ از جمعیت جهان به سل آلوده میشوند. براساس تخمینی که سازمان بهداشت جهانی زده است، در طی سالهای "۲۰۰۲-۲۰۰۳" 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)

مايكوباكتريوم توبركلوزيس نیاز های رشد ساده ای دارد و توانایی رشد در شرایط نامالایم را دارد؛ اما در این شرایط به آرامی رشد میکند.

هنگامی خاصیت اسید فست آنها به بالاترین حد میرسد که در محیط گلیسرون باشد. اما وقتی گلوکز به عنوان منبع اصلی تغذیه باشد، مصرف گلیسرون مايكوباكتريوم توبركلوزيس، مهاری شود. بنابر این این نشان می دهد که عملاً گلوتامات، و نه گلوکز، اصلی ترین منبع غذایی برای مهار رشد باكتری میباشد. (۵)

محیط های پر از اکسیژن درشش ها، شرایط را برای رشد مايكوباكتريوم های هوایی اجباری فراهم میکند. همچنین این باكتری از جمله فلورهای طبیعی انسان در دستگاه ادراری تناسلی است. (۸)

مايكوباكتريوم توبركلوزيس غیر متحرک و به صورت میله ای چند شکلی است و با اکتینومایس (Actinomyces) مرتبط است. (۹)

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

بعلاوه یک ساختار پیچیده از اسید های چرب از جمله اسید های ماکولیک (mycolic acids) نیز در دیواره وجود دارد که براق به نظر می رسد. ماکولیک اسید های دیواره مایکوباکتریوم توبرکلوزیس سه رده اند: آلفا- (alpha-), کتو- (keto-) و متوكسی مایکولات (methoxymycolates). دیواره همچنین شامل یک مجموعه ای لیپیدی متشکل از آسیل گلیکو لیپید ها (acyl glycolipids) و دیگر مجموعه ها مانند لیپید های آزاد و سولفولیپیدها (sulfolipids) می باشد. در غشاء، پورین ها (porins) جهت تسهیل نقل و انتقالات وجود دارند. در زیر دیواره ای سلولی لایه های آرایینوگالاكتان (arabinogalactan) و پپتیدو گلیکان (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 ویرولانس در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس طیف گسترده ای از شرایط و پارامتر ها در تعیین ژن ویرولانس 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 ویرولانس سخت تر می کند. بدون تردید یکی از شرایط لازم برای دسته بندهی ژن به عنوان فاکتور ویرولانس این است که غیاب آن ژن، ویرولانس میکرو اور گانیسم 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 ویرولانس شناخته می شوند. در حالیکه این گونه ژن ها، ژن های ساختاری هستند که برای انجام فعالیت های پایه ای سلول مورد نیازاند و معمولاً جزء فاکتور های ویرولانسی در نظر گرفته نمی شوند. (۶)

باتوجه به این مفاهیم غیرفعال کردن ژن ها و پروتئین های ویرولانس، در ژنوم باکتری باعث کاهش در شدت بیماری سل می شود. (۶)

هدف قرار می دهنده موجب توسعه و پیشرفت در راهبردهای درمانی می شود. (۵)

### ساختار ژنوم

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس دارای کروموزوم های حلقوی است که حدود ۴۰۰۰، ۲۰۰۰، ۴ نوکلئوتید و حدود ۴۰۰۰ دارد. ژن های مربوط به متابولیسم لیپید، پخش خیلی مهم ژنوم باکتری هستند، که ۸٪ ژنوم را به خود اختصاص می دهد. (۵) ژنوم مایکوباکتریوم حدود ۱۹۰ تنظیم کننده ای رونویسی، شامل ۱۳ فاکتور سیگما (sigma factors)، ۱۱ اسیستم دوجزئی و بیش از ۱۴۰ تنظیم کننده ای رونویسی را کد می کند.

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

پلازمیدهای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در انتقال ویرولانس (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 می رسد که اعضای مجموعه ای 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 کتونی مایکوباکتریوم و تمایز در نحوه بیماری زایی آنها شده است. (۶)

### ساختار دیواره و متابولیسم

دیواره ای مایکوباکتریوم توبرکلوزیس سخت است و از ورود مواد غذایی به داخل سلول و خروج آنها مانع می کند. 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 پپتیدو گلیکان، و لپیدهای آزاد می باشد.

در این میان مطالعه متابولیسم کلسترول، بدلیل کاربرد احتمالی در درمان سل، بطور گسترده‌ای انجام گرفته است. (۵) در محیط داخل سلولی، مایکوباکتریوم توبرکلوسیز اساس متابولیسم خودرا از یک قدر به یک اسیدچرب تغییر می‌دهد. طبق بررسی‌ها این باکتری در داخل بدن، از کلسترول بعنوان منبع کربن و الکترون و همچنین برای بیوستر لبپیدهای مربوط به ویرولانس استفاده می‌کند. شمار رو افزایشی از گزارشات بیان میدارد که مایکوباکتریوم توبرکلوسیز کلسترول را در طی ایجاد عفونت در میزان مصرف کرده و تجزیه این استرول به بقای موجود درون میزان کمک می‌کند. هرچند جهش در برخی زنهای مربوط به کاتابولیسم کلسترول و ویرولانس باکتری را کاهش میدهد، جهش در یکی از این زنهای بنام *hsd* رشد باکتری درون ماکروفاز را کاهش نمیدهد؛ اما مشخص شد این زن برای رشد باکتری روی کلسترول بعنوان تنها منبع کربن لازم است. (۶، ۵)

وعنوان یک نتیجه، با درک بهتر این وابستگی کاتابولیک، درمانهای سل که آن را مورد هدف قرار می‌دهند 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 سیستم‌های سلامت عمومی در کشورهای در حال توسعه و ایجاد انواع مقاومت دارویی ترکیبی سل به طور ناگهانی، به شیوع بیشتر سل کمک کرده اند. گونه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در ابتدا شش های میزان پستاندار خود را عفونی می‌کنند. در این اندام مایکوباکتری‌ها توسط ماکروفازهای آلوئول (the alveoli) ها خورده می‌شوند، که در آن باکتری‌ها در جایی حضور دارند که در تقسیمات درون سلولی می‌توانند به فاگوزوم ها بالغ شوند. تحت شرایط

بسیاری از این زن‌های ویرولانس، آنزیم‌های مسیرهای مختلف لیپیدی، پروتئین‌های سطحی سلول، تنظیم کننده‌ها و پروتئین‌های سیستم‌های انتقال سیگنال (signal transduction systems) را رمز می‌کنند. گروهی از عوامل که سبب حفظ بقای مایکوباکتری درون ریز محیط تهاجمی ماکروفاز‌های (macrophages) می‌باشد است نیز توسط این زن‌ها رمز می‌شود. نکه قابل توجه در مورد مایکوباکتری، فقدان فاکتورهای ویرولانس کلاسیک مانند توکسین‌ها (toxins) است؛ که در باکتری‌های بیماریزای دیگر معمول است. همچنین بسیاری از زن‌های ویرولانس گونه‌های کمپلکس مایکوباکتریوم توبرکلوسیز در مایکوباکتری‌های غیر بیماریزای نیز حفظ شده‌اند. درنتیجه پیشنهاد شده است که گونه‌های بیماریزای درگذر از یک زندگی آزاد به محیط درون سلولی، حداقل زنهای ویرولانس منحصرفرد را کسب کرده‌اند.

برخی از اجزای این زنهای مخصوص ویرولانس مایکوباکتریایی عبارتند از: پروتئین‌ها، لیپیدها، تنظیم کننده‌ها، فاکتورهای سیگما، سیستم ترشحی.

در مقاله پیش رو، تعیین کننده‌های ویرولانس براساس عملکردشان به دسته‌های زیر تقسیم می‌شوند: (۱) متابولیسم لبپید و اسیدچرب، از جمله کاتابولیسم (catabolism) کلسترول، (۲) پروتئین‌های پوشش سلولی شامل: پروتئین‌های دیواره سلولی، لیپوپروتئین‌ها (lipoproteins) و سیستم‌های ترشحی، (۳) پروتئین‌های مهارکننده عوامل ضد میکروبی ماکروفاز، شامل گروهی که درگیر پاسخ به فشارهای اکسیدانتیو و نیروزاتیو (oxidative and nitrosative stresses)، بازداشت فاگوزوم (phagosome arresting) و مهار آپوپتوز (apoptosis) هستند، (۴) کینازهای پروتئین (protein kinases)، (۵) پروتئازها، شامل متالوپروتازها (metalloproteases)، (۶) پروتئین‌های انتقال دهنده آهن، که به دوگروه وارد و خارج کننده تقسیم می‌شوند، (۷) تنظیم کننده‌های بیان زن، از جمله سیستم‌های دو جزئی، فاکتورهای سیگما و دیگر تنظیم کننده‌های رونویسی، (۸) پروتئین‌های با عملکرد ناشناخته و (۹) دیگر پروتئین‌های ویرولانس. (۶)

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

#### سل‌های خارج ریوی

عفونی شدن شش‌ها عمومی‌تر است. گاهی اوقات باسیل‌ها درون ماکروفازها تکثیر می‌شوند و به درون رگ‌های لنفی نزدیک گره‌های لنفی منتشر می‌شوند. همچنین آن‌ها می‌توانند از طریق رگ‌های خونی به سمت اندام‌های دورتر حرکت کنند. (۲)

#### تست‌ها و تشخیص

زمانی یک مورد سل تایید می‌شود که چندین مرحله برای ایجاد یک تشخیص دقیق طی گردد. (۱) در واقع تشخیص سل بر پایه‌ی نتایج تست‌های آزمایشگاهی بنا نهاده شده است. (۳) وقتی یک بیمار در ابتدا نشانه‌های سازگار با تشخیص سل را ارائه می‌کند، یک پزشک جزئیاتی از تاریخچه‌ی پزشکی بیمار می‌گیرد. این به دکتر اجازه می‌دهد که یک تصویر کلی از سلامت فرد کسب کند. تاریخچه‌ی پزشکی بیمار ممکن است شامل شناخت مثال‌هایی از در معرض سل قرار گرفتن، عفونت‌های پیشین سل و هر وضعیت پزشکی همچون سیلیکوزیس (silicosis) که احتمال دارد شناس عفونی شدن به سل را افزایش دهد، شود. گرچه یک پزشک ممکن است از روی نشانه‌ها به سل مظنون شود، اما غیر ممکن است که بدون انجام دادن کشت‌های باکتریایی یک نتیجه گیری مطلق بگیرد. برای تایید نتایج تست‌ها، پزشک یک نمونه‌ی بافتی (بافت برداری) یا خلطی برای کشت فراهم می‌کند. (۱) بافت و یا خلط، تهیه شده و روی محیط کشته در ظرف‌های پتروی دیش کشته می‌شود. در طول مدتی که باکتری‌ها می‌توانند رشد کنند و تکثیر شوند، بعد از چند ساعت یا چند روز ظرف‌ها زیر میکروسکوپ توسط یک پاتولوژیست (pathologist) که می‌تواند تعیین کند چه باکتری‌هایی در نمونه حضور دارند، بررسی می‌شوند. اگر باکتری سل یافت شد، نشانه‌ای قطعی است که بیمار حقیقتاً به سل آلوده است و ممکن است شکل فعل آن را دارا باشد (۱۱). علاوه بر خلط، دیگر مایعات بدن

محیطی طبیعی، فاگوکروم‌ها با لیزوکروم (lysosome)‌ها ترکیب می‌شوند و محتویات فاگوکروم‌ها در معرض هیدرولازها (hydrolase)‌ی لیزوکروم‌ها قرار می‌گیرند، اکسیژن و نیتروژن واکنشی فاگوکروم‌ها، باکتری‌های درون سلول را تخریب می‌کنند. در گونه‌های مایکو باکتریوم توبر کلوزیس چندین مکانیسم نابودی علیه محیط ماکروفاز تکامل یافته است، مثل ممانعت از ترکیب فاگوکروم-لیزوکروم و فرار از محیط‌های اسیدی درون فاگولیزوکروم (phagolysosome). (۶)

عفونت به طور معمول در شش‌ها همراه با تشکیل گرانولوما (granuloma)‌ها وجود دارد، فرایندی که پاسخ التهابی گرانولوماتوس (a granulomatous inflammatory response) نامیده می‌شود، جایی که ماکروفازهای فعال شده و دیگر سلول‌های ایمنی محل عفونت را به منظور محدود کردن اسیب بافتی و انتشار مایکو باکتری‌ها احاطه می‌کنند. به عبارت دیگر، این روشی است که توسط سیستم ایمنی فرد در جایی به 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 سلول‌ها سبب مرگ آن شود. همزمان، گونه‌های بیماری زای مایکو باکتریوم توبر کلوزیس راهبردهایی برای اجتناب یا تعدیل پاسخ ایمنی را به نفع خود توسعه داده‌اند. درون گرانولوما، ممکن است تعدادی باکتری بدون هیچ گونه فعالیت و علائم بالینی بیماری برای چند دهه در دوره‌ی 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 بافت‌های دیگر گسترش یابد. باکتری سل می‌تواند سبب نکروز (necrosis) (مرگ سلولی) در عقده‌ها که در اثر آسیب بافتی در شش‌ها ایجاد شده‌اند، 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 عقده‌هایی که توبرسل tuberculosis (tuberclle) یا عقده‌های توبر کلوزیس (nodules) نامیده می‌شوند، جمع شوند.

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

#### ایزونیازید

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

ایزونیازید یک پیش دارو (Pro-drug) است که باید توسط آنزیم کاتالاز-پراکسیداز (Catalase-peroxidase enzyme) باکتریایی فعال شود. این آنزیم در مایکروبacterium توپرکلوسیز طی فرآیندی سنتز میکولیک اسید مورد نیاز برای دیواره سلولی را مهار می‌کند. طیفی از رادیکال‌ها (از جمله نیتریک اکسید) طی فعالسازی ایزونیازید توسط این آنزیم تولید می‌شوند. ایزونیازید برای مایکروبacterی هایی 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)، Peripheral neuropathy، اثرات خفیف سیستم عصبی مرکزی (mild)، میانکنش‌های دارو (central nervous system (CNS) effects که منجر به افزایش سطوح فنی توانین (phenytoin (Dilantin)) یا دی سولفیرام (Antabuse) (disulfiram) 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 اشکار کند. عفونت تخدمان در زنان را با قرار دادن یک لوله که در انتهای 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 ایترفرون جزء آزمایش‌های خونی جدیدی است که می‌تواند وجود باکتری سل را شناسایی کند. در این آزمایش، نمونه ای خونی از بیمار گرفته شده و با آنتی‌ژن‌ها مخلوط می‌گردد. این آزمایش بر این واقعیت استوار است که سلول‌های سفید خون که در جریان پاسخ ایمنی فعال هستند، هنگامی که در معرض آنتی‌ژن‌های خاص قرار می‌گیرند- در این مورد برای سل- یک ماده شیمیایی به نام گاما ایترفرون آزاد می‌کنند. پس از یک دوره ۱۶-۲۱ ساعته، مقدار گاما ایترفرون برای تعیین این که آیا یک فرد آلوده است یا نه اندازه گیری می‌شود. (۱).

یک پیش روی مهم جدید در تشخیص سل، استفاده از تکنیک‌های ملکولی است که سرعت فرایند تشخیصی و نیز دقیق 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 پلیمراز (PCR:polymerase chain reaction) برای شناسایی دئوکسی‌ریبونوکلئیک اسید (DNA) مایکروبacterium در نمونه‌های بیمار؛ پرورب‌های نوکلئیک اسیدی برای شناسایی مایکروبacterium در کشت؛ آنالیز چند شکلی طول 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 باکتریوم‌ها. (۳)

#### درمان دارویی

فرد به G در رمزه (codon) ۱۶۹ ۱۷۰ زنی 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 با ریفارمیپین استفاده شود، دوره درمانی مسلولین را از یک سال به شش ماه کاهش میدهد. پیرازین آمید مشابه نیکوتین آمید (nicotinamide) است که تصور می‌شود هدف آن یک آنزیم در گیر در سنتز اسید چرب است. این پیش دارو بوسیله آنزیم مایکوباکتریایی پیرازین آمیداز (pyrazinamidase) به فرم فعال خود (پیرازینوئیک اسید) (POA) تبدیل می‌شود. در مایکوباکتریوم توبرکلوسیز، هنگامیکه شرایط خارج سلولی اسیدی است، پیرازینوئیک اسید درون سلول تجمع می‌یابد. شواهد موجود پیشنهاد می‌کند که پیرازین آمید بصورت غیرفعال به درون میکروب منتشر شده، بوسیله پیرازین آمیداز بفرم فعال درآمده و بدلیل جریان خروج ناکافی به مقادیر زیاد در سیتوپلاسم باکتری انباسته 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 آمید (قریباً ۱٪) درد مفاصل است. همچین می‌تواند با کاهش دفع کلیوی اسیدنیتریک عود نقرس را تسريع کند. خطروناکترین عارضه جانبی آن سمیت کبدی است که مرتبط با غلظت (دوز) دارو است. سایر عوارض جانبی شامل تهوع و استفراغ، بی اشتہایی، کم خونی سایدروبلاستیک، جوش پوستی، کهیز، خارش، سوزش ادرار، ضعف و تب است. (۱۶)

#### استرپتومایسین

استرپتومایسین یک 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 ایزوپنیازید مرتبطند. ایزوپنیازید همچنین با کمبود پیریدوکسین Pyridoxine (pyridoxine) همراه است. پیریدوکسین فسفات (phosphate) مشتق از پیریدوکسین، مانند ویتامین ب۶ برای آنزیم دی-آمینولولینیک اسید سنتاز (d-aminolevulinic acid synthase)، که مسئول مرحله محدود کننده سرعت در سنتز هم است، مورد نیاز می‌باشد. به این ترتیب کمبود پیریدوکسین القایی توسط ایزوپنیازید 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 RNA-DEPENDENT RNA polymerase (polymerase) مانع سنتز رنای باکتریایی وابسته به دنا ("steric-occlusion" mechanism) می‌شود. بطوریکه ابتدا به رنای باکتری در مکانی مجاور مرکز فعال آن متصل شده و سنتز رنا را، بوسیله بازداری فیزیکی از گسترش محصولات رنا به بیش از دو سه نوکلئوتید، متوقف می‌کند.

#### عوارض جانبی

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

#### پیرازین آمید

این دارو عمدتاً باکتریوستاتیک است. پیرازین آمید تنها در ترکیب با دیگر داروها مانند ایزوپنیازید و ریفامپین، در درمان سل استفاده می‌شود و برای درمان مایکوباکتری های دیگر تجویز نمی‌شود؛ زیرا مایکوباکتریوم بوسیل و مایکوباکتریوم لپره نسبت به آن مقاومت ذاتی دارند. در این ارگانیسم 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 مایکوباکتری ها شود. عموماً کشنده باکتری است و ممکن است از غشای سلول های انسان عبور کرده و اثر مهلكش را اعمال کند. اتابمبوتول آرابینوزیل ترانس‌فرازها (arabinosyl transferases) را که در گیر در بیوستز دیواره هستند مهار می‌کند. با مهار این آنزیم، تولید کمپلکس دیواره سلولی متوقف شده که منجر به افزایش نفوذپذیری دیواره می‌شود.

### سمیت

raig ترین اثر سمی شناخته شده اتابمبوتول نوروپاتی بینایی (optic neuropathy) است، که عموماً در متون پژوهشی 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 توهمند است. (۱۹)

مسئله مقاومت به آنتی‌بیوتیک

از دهه ۵۰ میلادی که استفاده گسترده از داروهای ضد میکروبی آغاز شد، تا کنون تقریباً تمام میکروارگانیسم های بیماریزا نسبت به بعضی عوامل ضد میکروبی مقاوم شده اند؛ که این بطور عمد نتیجه استفاده نادرست از آنتی‌بیوتیک ها و عدم کنترل مقاومت است. حتی در مرور ارگانیسم هایی که هنوز به پنی سیلین حساس هستند، نسبت به دهه گذشته، غلظت های بالاتری از آن برای یک درمان موفق نیاز است. تعداد اندکی از میکروب های بیماریزا نسبت به تمام عوامل ضد میکروبی شناخته شده مقاومت پیدا کرده اند که برخی نمونه های مایکوباکتریوم توپرکلوسیز ازین جمله است. اگر داروها تنها برای درمان بیماری مربوطه، در غلظت های به حد کافی بالا و در دوره زمانی مناسب به کار روند، باعث کاهش جمعیت میکروبی قبل از پیدایش جهش یافته های مقاوم می‌شود؛ و مقاومت آنتی‌بیوتیکی به حداقل می‌رسد. همچنین ترکیب دو عامل ضد میکروبی نامرتبط ممکن است مقاومت را کاهش دهد، زیرا احتمال اینکه یک سویه جهش یافته مقاوم به

### آمینوگلیکوزیدهایی (Aminoglycosides) مانند

استرپتو مایسین بطور برگشت ناپذیر به پروتئین های خاصی از زیر واحد 30S و رنای ریبوزومی (rRNA) 16S متصل می‌شوند. به طور خاص استرپتو مایسین 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 زیر واحد 30S می‌شود؛ همچنین بوسیله میانکنش با باز لرزان (Wobble base) در پادرمه (tRNA) رنای حامل (anticodon) رنای حامل (anticodon) (formyl-methionyl-tRNA) به زیر واحد 30S مداخله می‌کند. این منجر به خوانش نادرست، نهایتاً بازدارندگی سنتز پروتئین (پیتیدهای ناکارآمد یا سمی) و سرانجام مرگ سلول های میکروبی می‌شود. اتصال این مولکول به زیر واحد 30S در ارتباط زیر واحد 50S با زنجیر رنای پیام (mRNA) نیز اختلال ایجاد می‌کند، که این سبب ناپابداری کمپلکس ریبوزوم-رنای پیام، منجر به جهش تغییر قالب (frameshift mutation) و سنتز پروتئین معیوب می‌شود. ساختار ریبوزوم های انسانی با نوع باکتریایی متفاوت است که دلیل انتخابی بودن آنتی‌بیوتیک برای باکتری است. (۱۸، ۱۷)

### اثرات جانبی

این دارو پتانسیل ایجاد نفروتوكسیک (Nephrotoxic) و سمیت گوشی (ototoxic) را داراست. نفروتوكسیک بدليل تجمع دارو در سلول های لوله ای کلیسوی پروگریمال (proximal renal tubular cells) رخ می‌دهد، که منتج به تخریب سلولی می‌شود. سلولهای لوله ای می‌توانند باوجود تداوم مواجهه بازسازی شوند و نفروتوكسیک معمولاً قابل برگشت است. سمیت گوشی از طریق تجمع دارو در لنف داخلی و پیرامونی (endolymph and perilymph) گوش داخلی بوجود می‌آید. این تجمع باعث تخریب برگشت ناپذیر سلول های مومنند حلزمون گوش یا نوک تیغه آمپولی مجموعه دهلیزی می‌شود. دیگر عوارض جانبی عبارتند از: تهوع، استفراغ و سرگیجه، جوش، تب، کهیز، ادم، و انوزینوفیلی (eosinophilia). (۱۸)

آلکیل هیدروپراکسیداز ردکتاز ممکن است کاهاش فعالیت کاتالاز-پراکسیداز را در این باکتری ها جبران کند. (۱۵، ۱۳) طبق بررسی های نمونه های مایکروبکاکترویوم توبرکلوسیز مقاوم به پیرازین آمید معمولاً فعالیت پیرازین آمیداز خود را ازدست می دهد. بعد از کلکسون کردن و توالی یابی زن رمزکننده این آنزیم، مشخص شد که ۹۷-۷۲٪ از همه نمونه ای بالینی مقاوم به پیرازین آمید دارای یک جهش در بخش ساختاری یا پرومتوسور این زن هستند. اگرچه دلالت دیگر مکانیسم های (مثل مکانیسم های درگیر در جذب پیرازین آمید، تنظیم پیرازین آمیداز یا انتشار پیرازینوئیک اسید) با حضور نمونه هایی بدون جهش در زن پیرازین آمیداز که سطح بالایی از مقاومت راشان میدهند، مشخص می شود. (۱۶، ۱۵)

یکی از دلایل اصلی عدم موفقیت درمان و نتایج بالینی منجر به مرگ در بیماران سل، مقاومت به ریفامپین است. در حالیکه مقاومت تنها به ایزونیازید تقریباً معمول است مقاومت تنها به ریفامپین نادر است. در عوض، مقاومت به ریفامپین در اغلب موارد در سویه های مقاوم به ایزونیازید رخ می دهد. بنابراین مقاومت به ریفامپین می تواند عنوان 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 رمزه) یعنی 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 زن 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. (۱۵، ۱۴)

### 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 سیتوم (Allium

یک آنتی بیوتیک به آنتی بیوتیک دوم نیز مقاوم باشد کم است. اگرچه برخی پلازمیدهای معمول مقاومت سبب مقاومت همراهان به چند آنتی بیوتیک شده و درمانهای چند آنتی 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 کاهاش یابد. این اطلاعات بیان می دارد که تاثیر یک آنتی بیوتیک می تواند مجدداباز گردانده 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 مایکروبکاکترویوم 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 محاسب 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: ایزونیازید، ریفامپین و پیرازین آمید است. (۱۵)

به فاصله کمی بعد از معرفی ایزونیازید در دهه ۵۰، مشاهده شد که نمونه های بالینی مقاوم به ایزونیازید غالباً فعالیت کاتالاز و پراکسیداز را ازدست داده اند. در ۴۲-۵۸٪ آین نمونه های جهش هایی در آنزیم کاتالاز-پراکسیداز یافت شد. هرچند جهش دیگری نیز در اغلب موارد یافت شده که در نزدیک به ۴٪ از همه سویه های مقاوم به ایزونیازید رخ میدهد. این جهش منجر به تولید آنزیمی می شود که قدرت فعالسازی ایزونیازید را ندارد، در حالیکه 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 ایزونیازید سطحی از محافظت اکسیداتیو را حفظ میکند که برای قادر ساختن ارگانیسم جهت انجام سمتی زدایی علیه رادیکالهای ضد باکتریایی میزبان کافیست.

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

آسپاراگال (Asparagales)، خانواده آماريليداسه (Amaryllidaceae)، جنس آليوم ستيوم، (۲۷)

### اكولوزي

توزيع: به نظر می‌رسد منشا آليوم ستيوم 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 های 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 مایکوباتکریوم توبرکلوسیز و گونه مقاوم به ایزونیازید جداشده بالینی تی آر سی سی ۱۱۹۳ (TRC-C 1193)،  $25\mu\text{g}/\text{ml}$  است. که این دوز در عرض شش ساعت یا کمتر ساخت چربی، پروتئین و دنای مایکوباتکریوم را به طور کامل متوقف می‌کند.

#### تركيبات شیمیایی سیر و عملکرد آلیسین:

پیاز سیر حاوی تركيبات گوگردی که شامل سیستئین سولفوكسید (cysteine sulfoxides) و پپتید های غیر فرار گاما- گلوتامیل سیستئین ( $\gamma$ -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 سولفوكسید آزاد است، توسط آنزیم آلیناز به آلیسین (Allium cepa) و پیروات و آمونیوم تبدیل می‌شود. (۲۹) آلیسین (دى ایل تیو سولفینیت (diallylthiosulfinate)) تركيب بوداری است که در هموژن له شده سیر تازه وجود دارد.

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

۱- یوسنیک اسید (1-usinic acid) از برخی گونه های گلسنگ، توبروسین (Tuberossin) از پوریریا توبروز (Purearia tuberosa) رانتون (xanthones) از کنسکورا دی (Canscora decussata Schult)، عصاره الكلی جدا شده از کرسا سرتیکا (Cressa cretica) که ۳ ترکیب جدید ایزو فلافون (isoflavones) و یک ترکیب جدید کومارینوکرومون گلاکوزید (coumarinochromone glycoside)، عصاره اتلیا آلیسینوید (Ottelia alisinaoides) است.

عصاره های متانولی ریشه های هراسلیوم ماکسیم (Heracleum maximum)، ریشه های گلهنیا لیتوناس (Glehnia littonalis) و ریشه های لوماتیوم دیسکتوم (Lomatium dissectum) به طور کامل جلوی رشد مایکوباتکریوم توبرکلوسیز را در غلظت disc ۱۰۰mg/ می‌گیرد. آمید های طبیعی گونه های فلفل در ویوو و ویترو (invivo and invitro) فعالیت ضد توبرکلوزیسی از خود نشان داده و معادل توانایی ۱/۵th استرپтомایسین (streptomycin) است. هیدراستیس کانادنسی (Hydrastis Canadensis) رانونکولاسه (Ranunculaceae) مطالعه گردیده و بربرین (berberine) فعالیت ضد مایکوباتکریوم توبرکلوسیز مقاوم به چند دارو داشته است (۲) آلووارا (Aloe vera)، ای واسیکا (Adhatoda vasica)، ای ایندیکا (Acalypha indica) و سیر فعالیت ضد مایکوباتکریوم مقاوم به چند داروی جدا شده داشت. (۲۰)

در طب سنتی ایرانی اسلامی سیر (آليوم ستيوم) (۲۱,۲۲) و شیر خر (ای. شفریکانوس (E. africanus) (۲۳,۲۴,۲۵,۲۶) بیشتر برای درمان سل پیشنهاد شده اند.

#### سیر

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

#### تاكsonomi

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

بطور کلی در رویکرد شیمیایی نیاز درمانی جبران نمی شود زیرا نمی توان از آنتی بیوتیک هایی که باکتری به آنها مقاوم شده است استفاده کرد پس به کارگیری درمان های طب سنتی و عصاره ها و ماده موثره گیاهان ضد سل مثل آلیسین سیر میتواند این خلا را جبران کند.

در مقایسه عملکرد داروهای شیمیایی ایزونیازید و اتمبوتول دیواره را مورد هدف قرارداده و ازین طریق اثر سمیت خود را اعمال می کنند؛ همچنین ایزونیازید هنگام فعالسازی باعث تولید رادیکال هایی در باکتری می شود که در حالت عادی ماکروفاژ برای نابود کردن باکتری سمعی در ورود آنها به باکتری داشت اما بدلیل ساختار خاص دیواره موفق نمی شد. ریفامپین و استرپتومایسین باکتری را در تولید محصولات (پروتئین و رنا) دچار مشکل می کنند. پیرازین آمید با اسیدی کردن محیط داخل بر بسیاری آنژیم ها بخصوص آنژیم حیاتی سنتز اسید چرب اثر میکند. این دارو در ترکیب با ایزونیازید بدلیل حمله چند جانبه (هم pH نامطلوب هم مهار آنژیمی) 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 می شود.

این داروها اکثراً عملکرد اختصاصی دارند و یک آنژیم و یا یک عملکرد سلول را مورد هدف قرار می دهند، در حالیکه آلیسین عنوان داروی گیاهی با اثربر 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 قبل اشاره شد متابولیسم لیپید از فاکتورهای ویرولانس باکتری است که آلیسین با اختلال دران این فاکتور را از باکتری سلب میکند. داروهای شیمیایی اثرات جانبی بسیار مضر و خطروناک (در بعضی موارد وابسته به دوز)، آسیب های کبدی و میانکنش های مختلف با بدن را بهمراه دارند درحالیکه آلیسین، داروی موثر طبیعی، اثرات جانبی نگران کننده ای ندارد و این اثرات به راحتی قابل جبران و یا پیشگیری هستند. بعلاوه شاید بتوان با شیوه های دارورسانی مناسب این دارو را برای همه بیماران ایمن کرده و اثرات جانبی آن را تخفیف داد.

آنژیم کاتالیز کننده تولید استیل کوآ از استات و ای تی پی را مختل می کند، حضور این ماده برای شروع مسیر متابولیسمی چربی الزامی است، بنابراین این مسیر مختل می شود. فرایندهای فیزیولوژیکی زیادی در میکرووارگانیسم به وسیله آلیسین تحت تاثیر قرار می گیرند، که ساخت چربی، 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 تیوسولفینیت ها (thiosulfonates) نسبت داده شده است . مهار آنژیم هایی که گروه تیولی خاصی دارند در میکروارگانیسم با واکنش سریع گروه های تیول با تیوسولفینیت انجام می شود (۲۸) اتصال آلیسین به آنژیم 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 علایم رایج آن تسب بالا، عرق، افزایش ضربان قلب، خستگی، التهاب پوستی و درد بدن است ۳. احساس سوزش در دهان و معده. ۴. ناراحتی معده ۵. رقیق سازی خون می شود. (۳۲)

#### بحث و نتیجه گیری:

از جمله فاکتورهای بیماریزایی، متابولیسم کلسیترول است که بخش زیادی از ژنوم را به خود اختصاص داده است و باکتری این متابولیسم را عنوان منبع کربن و الکترون، وقتی توسط سلول های ایمنی بلعیده می شود استفاده می کند.

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

البته در یک جمعیت باکتریایی انتقال پلازمید دارای ژن های مقاومت به چند آنتی بیوتیک استراتژی درمان چند دارویی را نیز با مشکل مواجه می کند.

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 مایکروبکتریوم توپرکلوزیس مقاوم به چند دارو را گرفته‌اند. 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 غلطت بازدارندگی (MIC) آنها هنوز یافته 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 ان راهی بس طولانی پیش رو است. باید تلاش گردد که نه تنها دوران شکوفایی این تحقیقات فرا رسید بلکه در جهت عملیاتی نمودن و فرهنگ سازی در زمینه‌ی استفاده از این تحقیقات برداشتن گام‌های بلند ضروری است.

### تشکر و قدردانی:

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

بررسی ویژگی‌های ساختاری و متابولیسم باکتری و نقش آنها در ویرولانس، راه را برای فهم بهتر نحوه اثر داروها بر باکتری فراهم می‌کند. با شناخت و تحلیل این موارد داروهایی با هدف اختلال در سنتز دیواره و مسیرهای متابولیسمی معرفی شد ولی به علت عدم استفاده طبق تجویز پیش‌شک، 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 مضری 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 علایم موفق به درمان آن بوده است؛ بنابراین باید از یافته‌ها و تجارب طب های 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 آیسین 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 داروهایی ان 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 دیگرسیستم‌ها 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 Bhattacharya, 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 Bunyan, <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 SalfingerEmail: 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. .^v Dcirovic, Wikipedia, the free encyclopedia, *Streptomycin*, <http://en.wikipedia.org/wiki/Streptomycin>, 11 May 2014 at 21:15
18. .^v 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
- ٢١ . طب الرضا، نرم افزار کتابخانه جامع طب، پایان زمستان، ص ١٧٣.
- ٢٢ . رسالات الہارونیہ، ج ۱، نرم افزار کتابخانه جامع طب، ص ١٤٥.
- ٢٣ . ابن سینا، قانون در طب، ج ٤، ص ٥٠٦.
- ٢٤ . رازی، محمد بن زکریا: الحاوی. ج ۲، نرم افزار کتابخانه جامع طب، ص ٦٠.
- ٢٥ . علی ابن عربی طبری، فردوس الحکمة، نرم افزار کتابخانه جامع طب، ص ١٥٤.
- ٢٦ . علی ابن عربی طبری، فردوس الحکمة، نرم افزار کتابخانه جامع طب، ص ٢٠٧.
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](http://www.GarlicHeals.com), December 5, 2013.