مقایسه طب سنتی و جدید در درمان سل

ضحی کمالی[الف]، ستاره تاروردی[ب*]، زینب افضلان[ب]، ناهید السادات شریعت نبوی[ب]

[الف] فوق 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 دارو های قوی تصور میشد این بیماری ریشه کن شود؛ ولی با ظهورمقاومت دارویی، هنوز هم به عنوان یکی از بزرگترین کشنده های 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.

یافته ها: 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. دارو های طب جدید برای درمان سل شامل ایزونیازید، 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.

نتیجه گیری: با توجه به نحوه اثر دارو ها میتوان گفت میکروب عامل بیماری در مواجهه باداروهای 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 راه گریزی بیابد. و بامقایسه اثرات جانبی داروها پیشنهاد میشود با تلفیق طب سنتی و جدید داروهای موثر و بی خطر برای درمان بیماری طراحی شود.

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

تاریخ دریافت: بهمن ۹۴
تاریخ پذیرش: آبان ۹۵

مقدمه:

سل یک بیماری مهلک و بسیار مسری است که عامل آن باکتری گرم مثبت مایکوباکتریوم 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 مومیایی های عصر باستان وجود دارد که در بدنشان علایم عفونت سلی یافت شده است. با کشف دارو های قوی ضد سل همچون استرپتو مایسین (streptomycin)، ایزونیازید (isoniazid) و ریفامپین (rifampin) در طی سال های ۱۹۴۰–۷۰، تصور می‌شد که بیماری سل از زمین حذف خواهد شد ولی این بیماری هم اکنون نیز به عنوان یکی از بزرگترین کشنده های 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، دراواخر 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 هدر دادن بیش از میلیاردها دلار درزمینه ی 'ژنتیک سلامت'که موجب افزایش مداخلات و خسارات درمانزاد در سلامتی می‌شود،

* فرد مسئول مکاتبات: m_tarverdi71@yahoo.com

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]

تحقیقاتی را به صورت مدل های کل نگر سلامتی راه اندازی کنند. به گفته ی دانشمندان کشف دارو قبل از اینکه به آزمایش های بالینی برود دارای پروسه ای طولانی است. بنابراین وظیفه ی 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 کشور های 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 مؤثربه ویژه در کشورهای جهان سوم و غنی‌شدن در حوزه منابع گیاهان دارویی و دانش طب سنتی(۲). لذا این مقاله تنظیم شده است.

مواد و روش‌ها:

پژوهش به روش مطالعه ی کتابخانه ای 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 ومقالات نشریات بین المللی در SCIENCEDIRECT، 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، گونه ها، ساختار ژنوم، دیواره و متابولیسم میباشد. در نهایت با توجه به مجموع اطلاعات گرد آوری شده مقایسه ای بین داروهای مختلف طب سنتی و جدید از لحاظ تاثیر، عوارض جانبی و بروز مقاومت انجام شد و راهکارهای پیشنهادی ارائه گردید.

یافته‌ها:

تاریخچه

به نظر می‌رسد بشریت نسبت به دیگر گونه های جانوری به بیماری های بیشتری مبتلا شده است. در بین بیماری های مختلفی که انسان را تحت تاثیر قرار داده، بیماری های تنفسی بیشتر شایع هستند. بیماری واگیر دار سل در طب جدید در اوایل قرن ۱۹، بعد از شناخت مایکوباکتریوم توسط رابرت کخ در ۲٤ مارچ ۱۸۸۲ شناخته شد و درمان مناسب آن در اواسط قرن بیستم شروع شد.(۲و۳) 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 درحدود سال ۱۹٤۰ 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) سیدها (Siddha) (طب های کهن هند) 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 ٤٦۰ 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 تشویق های مکرر آن به علم آموزی، مسلمانان انگیزه ی 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. (٤) 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،

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]

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) می‌باشد. (٦،۵)

جنس های مایکوباکتریوم، بر اساس سرعت رشد به دو گروه کند رشد و تند رشد تقسیم می‌شوند. از جمله جنس های کند رشد، پاتوزن های معروف مایکو باکتریوم توبر کلوزیس، مایکو باکتریوم بوویس و مایکو باکتریوم لپره (M leprae) هستندکه به ترتیب عامل بیماری سل (TB)، سل گاوی (bovine tuberculosis)(BTB)، و جذام (leprosy) می‌باشند.

از جمله جنس های کند رشد مایکوباکتریوم، مایکو باکتریوم اسمگماتیس (M smegmatis) است که به طور کلی باکتری های فرصت طلب ویا غیر بیماریزا هستند. (٦)

مجموعه ی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس شامل گروهی از جنسها می‌شود 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،٦)

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 می‌شوند.

مایکوباکتریوم ها به مقدار زیادی در خاک و آب یافت شده اند؛ اما مایکوباکتریوم توبرکلوزیس عمدتا به عنوان پاتوژنی که در بدن میزبان زندگی می‌کند، شناسایی شده است.

برخی ازگونه های مجموعه ی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس برای ایجادعفونت درجمعیت بشری، ساختار ژنتیکی خود را به گونه ای خاص و مشخص تغییر داده وبا محیط سازگار می‌کنند. (۵)

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در برابررنگ آمیزی گرم مقاوم است (دیواره سلولی مومی) و همانطور که گفته شدعامل بیماری توبرکلوزیس است .این بیماری علت اصلی مرگ و میر در بیماری های عفونتی می‌باشد. (۷)

سالانه تقریبا 1٪ از جمعیت جهان به سل آلوده می‌شوند. براساس تخمینی که سازمان بهداشت جهانی زده است، در طی سالهای" ۲۰۲۰-۲۰۰۲" تقریبا ۱۰۰۰میلیون نفر دیگر آلوده خواهند شد؛ بیش از ۱۵۰ میلیون نفر، بیمار خواهند شد و اگر کنترل بیماری تقویت نشود، ۳٦ میلیون نفر خواهند مرد. (۲)

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس نیاز های رشد ساده ای داردو توانایی رشد در شرایط ناملایم را دارد؛ اما در این شرایط به آرامی رشد می‌کند.

هنگامی خاصیت اسید فست آنها به بالاترین حد می‌رسد که در محیط گلیسرول باشد. اما وقتی گلوکز به عنوان منبع اصلی تغذیه باشد،مصرف گلیسرول مایکوباکتریوم توبر کلوزیس، مهارمی شود. بنابر این نشان می‌دهد که عملا گلوتامات، و نه گلوکز، اصلی ترین منبع غذایی برای مهار رشد باکتری می‌باشد. (۵)

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

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

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

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]

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

ساختار ژنوم

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس دارای کروموزوم های حلقوی است که حدود۴،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)، ۱۱سیستم دوجزئی و بیش از ۱۴۰ تنظیم کننده ی رونویسی را کد می‌کند.

تعدادی از تنظیم کننده های رونویسی در پاسخ به شرایط نامساعد محیطی ازجمله 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 ویرولانس (virulence) مهم اند. زیرا انتقال ژن هایی که درپلازمید قرار دارند به مراتب راحت تر از انتقال ژن هایی است که درکروموزوم 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 واضافه) ؛ و در نهایت باعث به وجود آمدن گونه های کنونی مایکوباکتریوم و تمایز درنحوه ی بیماری زایی آنها شده است. (٦)

ساختار دیواره و متابولیسم

دیواره ی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس سخت است و از ورود مواد غذایی به داخل سلول وخروج 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 لیپیدهای 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 glcolipids) 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 (α-alkyl)، بتا- هیدروکسیل های اسید چرب (β-hydroxy fatty acids) در دیواره سلولی است. (٦)

فاکتور های ویرولانس در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس طیف گسترده ای از شرایط و پارامتر ها در تعیین ژن ویرولانس دخیل اند. وجود پاتوژن فرصت طلب ونیز 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 می‌کند. بدون تردید یکی از شرایط لازم برای دسته بندی ژن به عنوان فاکتور ویرولانس این است که غیاب آن ژن، ویرولانس میکرو اورگانیسم را در محیط طبیعی(در بدن میزبان) تضعیف کند.

البته طبق این ملاک، طیف گسترده ای از ژن ها،از جمله ژن های خانه دارکه در بقاء باکتری دربدن میزبان نقش دارند نیز فاکتور ویرولانس شناخته می‌شوند.در حالیکه این گونه ژن ها، ژن های ساختاری هستند که برای انجام فعالیت های پایه ای سلول مورد نیازاند و معمولا جزء فاکتور های ویرولانسی در نظر گرفته نمی شوند. (٦)

باتوجه به این مفاهیم غیر فعال کردن ژن ها و پروتئین های ویرولانس، درژنوم باکتری باعث کاهش در شدت بیماری سل می‌شود. (٦)

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]

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

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

در مقاله پیش رو، تعیین کننده های ویرولانس براساس عملکردشان به دسته های زیر تقسیم می‌شوند: (۱) متابولیسم لیپید و اسیدچرب، ازجمله کاتابولیسم (catabolism) کلسترول، (۲) پروتئین های پوشش سلولی شامل: پروتئین های دیواره سلولی، لیپوپروتئین ها (lipoproteins) وسیستم 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، (٤) کینازهای پروتئین (protein kinases)، (٥) پروتئازها، شامل متالوپروتئازها (metalloproteases)، (٦) پروتئین های انتقال دهنده آهن، که به دوگروه وارد و خارج کننده تقسیم می‌شوند، (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 ویرولانس. (٦)

در این میان مطالعه متابولیسم کلسترول، بدلیل کاربرد احتمالی در درمان سل، بطور گسترده ای انجام گرفته است. (٥) در محیط داخل سلولی، مایکوباکتریوم توبرکلوسیز اساس متابولیسم خودرا از یک قند به یک اسیدچرب تغییر می‌دهد. طبق بررسی ها این باکتری در داخل بدن، از کلسترول بعنوان منبع کربن و الکترون و همچنین برای بیوسنتز لیپیدهای مربوط به ویرولانس استفاده میکند. شمار رو افزایشی از گزارشات بیان میدارد که مایکوباکتریوم توبرکلوسیز کلسترول 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 کلسترول ویرولانس 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 کلسترول بعنوان تنها منبع کربن لازم است. (٥، ٦)

بعنوان یک نتیجه، با درک بهتر این وابستگی کاتابولیک، درمانهای سل که آن را مورد هدف قرار می‌دهند ممکن است توسعه یابد. (٥)

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. (٣)

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 می‌کنند. در این اندام مایکو باکتری ها توسط ماکروفاژهای آلوئول (the alveoli) ها خورده می‌شوند، که در آن باکتری ها در جایی حضور دارند که در تقسیمات درون سلولی می‌توانند به فاگوزوم ها بالغ شوند. تحت شرایط

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]

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 توبر 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). (٦)

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 اسیب بافتی و انتشار مایکو باکتری ها 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 سلول ها سبب مرگ آن شود. همزمان، گونه ها ی بیماری زای مایکو باکتریوم توبر 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 توبر کلوزیس (tuberculosis nodules) نامیده می‌شوند، جمع شوند.

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. (٦،١)

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. (٣)

تست ها و تشخیص

زمانی یک مورد سل تایید می‌شود که چندین مرحله برای ایجاد یک تشخیص دقیق طی گردد. (١) در واقع تشخیص سل بر پایه ی نتایج تست های آزمایشگاهی بنا نهاده شده است. (٣) 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. (١) 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 حقیقتا به سل آلوده است و ممکن است شکل فعال آن را دارا باشد (1, 11) علاوه بر خلط، دیگر مایعات بدن

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]

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 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. نمونه ها همچنین ممکن است از کبد یا مغز استخوان برای شناسایی باسیل سل گرفته شوند. (۳) تست استفاده از روش انتشار گاما اینترفرون جزء آزمایش های خونی جدیدی است که می‌تواند وجود باکتری سل را شناسایی کند. در این آزمایش، نمونه ای خونی از بیمار گرفته شده و با آنتی ژن ها مخلوط می‌گردد. این آزمایش بر این واقعیت استوار است که سلول های سفید خون که در جریان پاسخ ایمنی فعال هستند، هنگامی که در معرض آنتی ژن های خاص قرار می‌گیرند- در این مورد برای سل- یک ماده شیمیایی به نام گاما اینترفرون آزاد می‌کنند. پس از یک دوره ی ۱۶-۱۲ ساعته، مقدار گاما اینترفرون برای تعیین این که آیا یک فرد آلوده است یا نه اندازه گیری می‌شود(۱).

یک پیشروی مهم جدید در تشخیص سل، استفاده از تکنیک های 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 فزاینده ای در آزمایشگاه های سراسر جهان استفاده می‌شود. آن ها عبارتند از واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR:polymerase chain reaction) برای شناسایی دئوکسی ریبونوکلوئیک اسید (DNA) مایکو باکتریومی در نمونه های بیمار؛ پروب های نوکلوئیک اسیدی برای شناسایی مایکوباکتریوم در کشت؛ آنالیز چند شکلی طول قطعه ی محدود (restriction fragment length polymorphism analysis) به منظور مقایسه ی سویه های مختلف سل برای مطالعات اپیدمیولوژیک (epidemiologic)؛ و تست حساسیت مبتنی بر ژنتیک برای شناسایی سویه های مقاوم دارویی مایکو باکتریوم ها. (۳)

درمان دارویی

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

ایزونیازید

ایزونیازید 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 دربرابر مایکوباکتریوم 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 مایکوباکتریوم توبرکلوسیز طی فرآیندی سنتز میکولیک اسید مورد نیاز برای دیواره سلولی را مهار می‌کند. طیفی از رادیکالها (ازجمله نیتریک اکسید) طی فعالسازی ایزونیازید توسط این آنزیم تولید می‌شوند. ایزونیازید برای مایکوباکتری هایی که به سرعت درحال تقسیم هستند کشنده (bactericidal)، اما برای انواع کند-رشد فقط متوقف کننده (bacteriostatic) است.

عوارض جانبی

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

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]

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 ایزونیازید مرتبطند. ایزونیازید همچنین با کمبود پیریدوکسین (pyridoxine) همراه است. پیریدوکسیل فسفات (Pyridoxyl phosphate) (مشتق از پیریدوکسین،مانند ویتامین ب٦) برای آنزیم دی-آمینولولینیک اسید سنتاز (d-aminolevulinic acid synthase)، که مسئول مرحله محدودکننده سرعت در سنتز هم است، موردنیاز می‌باشد. به این ترتیب کمبود پیریدوکسین القایی توسط ایزونیازید سبب تشکیل ناکافی هِم در گلبول های قرمز اولیه شده که منجربه آنمی سایدروبلاستیک می‌شود. (١٣)

ریفامپین

ریفامپین معمولا برای درمان عفونت های مایکوباکتریایی شامل سل و جذام استفاده می‌شود. ریفامپین بوسیله مهار رناپلیمراز وابسته به دنا (DNA-dependent RNA polymerase) مانع سنتز رنای باکتریایی وابسته به دنا می‌شود. بطوریکه ابتدا به رناپلیمراز در مکانی مجاور مرکزفعال آن متصل شده و سنتز رنا را، بوسیه بازداری فیزیکی از گسترش محصولات رنا به بیش از دو-سه 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. (١٤)

پیرازین آمید

این دارو عمدتا باکتریوستاتیک است. پیرازین آمید تنها در ترکیب با دیگر داروها مانند ایزونیازید و ریفامپین،در درمان سل استفاده می‌شود و برای درمان مایکوباکتری های دیگر تجویز نمی شود؛ زیرا مایکوباکتریوم بویس و مایکوباکتریوم لپره نسبت به آن مقاومت ذاتی دارند. در این ارگانیسم ها مقاومت به پیرازین آمید ناشی از یک جهش نقطه ای منحصر بفردCبهG در رمزه (codon) ١٦٩ژنی است که پیرازین آمیداز را رمز می‌کند. (١٥، ١٦) این دارو رشد مایکوباکتریوم توبرکلوسیز را متوقف می‌کند، اثر سترون سازی بسیارعالی 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 آمید 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 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 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. (١٥)

عوارض جانبی

معمولترین اثر جانبی پیرازین آمید (تقریبا١٪) 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 اشتهایی، کم خونی سایدروبلاستیک، جوش پوستی، کهیر، خارش، سوزش ادرار، ضعف و تب است. (١٦)

استرپتومایسین

استرپتومایسین یک آنتی بیوتیک کشنده باکتری و اولین درمان برای سل می‌باشد.

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]

آمینوگلیکوزیدهایی (Aminoglycosides) مانند استرپتومایسین بطور برگشت ناپذیر به پروتئین های خاصی از زیرواحد30S و رنای ریبوزومی (16S (rRNA متصل می‌شوند. به طورخاص 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 فرمیل متیونیل (formyl-methionyl-tRNA) به زیرواحد 30S مداخله میکند. این منجر به خوانش نادرست، نهایتا بازدارندگی سنتز پروتئین (پپتیدهای ناکارآمد یا سمی) و سرانجام مرگ سلول های 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 تغییرقالب (frameshift mutation) و سنتز پروتئین معیوب می‌شود. ساختار ریبوزوم های انسانی با نوع باکتریایی متفاوت است که دلیل انتخابی بودن آنتی بیوتیک برای باکتری است. (۱۷، ۱۸)

اثرات جانبی

این دارو پتانسیل ایجاد نفروتوکسیک (Nephrotoxic) و سمیت گوشی (ototoxic) را داراست. نفروتوکسیک بدلیل تجمع دارو در سلول های لوله ای کلیوی پروگزیمال (proximal renal tubular cells) رخ می‌دهد، که منتج به تخریب سلولی می‌شود. سلولهای لوله ای می‌توانند باوجود تداوم مواجهه بازسازی شوند و نفروتوکسیک معمولا 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 مومانند 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)

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. معمولا کشنده باکتری است و ممکن است از غشای سلول های 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.

سمیّت

رایج ترین اثر سمی شناخته شده اتامبوتول نوروپاتی بینایی (optic neuropathy) است، که عموما 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 ضدمیکروبی آغاز شد،تا کنون تقریبا تمام میکروارگانیسم های بیماریزا نسبت به بعضی عوامل ضد میکروبی مقاوم شده اند؛ که این بطور عمده نتیجه استفاده نادرست از آنتی بیوتیک ها و عدم کنترل مقاومت است. حتی درمورد 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 ضدمیکروبی شناخته شده مقاومت پیداکرده اند که برخی نمونه های مایکوباکتریوم توبرکلوسیز 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 آنتی بیوتیکی 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

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]

یک آنتی بیوتیک به آنتی بیوتیک دوم نیز مقاوم باشد کم است. اگرچه برخی پلازمیدهای معمول مقاومت سبب مقاومت همزمان به چند انتی بیوتیک شده و درمانهای چندآنتی بیوتیکی را بعنوان یک راهبرد درمانی بالینی کم اثرتر می‌کند. هم اکنون می‌دانیم که اگر استفاده از یک آنتی بیوتیک متوقف شود،مقاومت به آن نیز طی چندین سال می‌تواند کاهش یابد. این اطلاعات بیان می‌دارد که تاثیر یک آنتی بیوتیک می‌تواند مجددابازگردانده شود،البته این فقط درصورتی 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 می‌شوند. 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 دهه۵۰، مشاهده شد که نمونه‌های بالینی مقاوم به ایزونیازید غالبا فعالیت کاتالاز و پراکسیداز را ازدست داده اند.در۴۲-۵۸٪این نمونه ها جهش هایی در آنزیم کاتالاز-پراکسیداز یافت شد. هرچند جهش دیگری نیز دراغلب موارد یافت شده که در نزدیک به ۴۰٪ازهمه سویه های مقاوم به ایزونیازید رخ میدهد. این جهش منجر به تولید آنزیمی می‌شود که قدرت فعالسازی ایزونیازید 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 ایزونیازید سطحی از محافظت اکسیداتیو را حفظ میکند که برای قادرساختن ارگانیسم جهت انجام سمیت زدایی علیه رادیکالهای ضدباکتریایی میزبان کافیست.

در حدود۱۰٪از نمونه های مقاوم به ایزونیازید، جهش هایی در ناحیه پروموتر (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 توبرکلوسیزمقاوم به پیرازین آمید معمولا فعالیت پیرازین آمیداز خود را ازدست می‌دهند.بعد ازکلون 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 دیگرمکانیسم ها(مثل مکانیسم های درگیر در جذب پیرازین آمید،تنظیم پیرازین آمیداز یا انتشارپیرازینوئیک اسید) با حضور نمونه هایی بدون جهش در ژن پیرازین آمیداز که سطح بالایی از مقاومت رانشان میدهند،مشخص می‌شود. (۱۵، ۱۶)

یکی از دلایل اصلی عدم موفقیت درمان و نتایج بالینی منجربه مرگ در بیماران سل، مقاومت به ریفامپین است. درحالیکه مقاومت تنها به ایزونیازید تقریبا معمول است مقاومت تنها به ریفامپین نادر است.درعوض، مقاومت به ریفامپین در اغلب موارد،در سویه های مقاوم به ایزونیازید رخ می‌دهد. بنابراین مقاومت به ریفامپین می‌تواند بعنوان یک شاخص جایگزین برای سویه های مقاوم به چند دارو باشد.مقاومت به ریفامپین ناشی از جهش در ناحیه مرکزی شناخته شده(دارای۸۱جفت باز،۲۷رمزه) ی ژنی است که زیرواحد بتای رناپلیمراز را رمز میکند،این جهش که سبب تغییر رزیدو های (residues) محل اتصال ریفامپین بر رناپلیمراز می‌شود،تمایل (affinity) آنزیم را برای ریفامپین کاهش می‌دهد. بیش از۹۶٪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 ویا مقاومت به چند دارو را تسهیل میکند.اگرچه همه سویه های حاوی جهش دراین 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 1946-2012 شامل: آلیسین (allicin) جدا شده از آلیوم ستیوم (Allium

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]

sativum)، ۱- یوسنیک اسید (l-usinic acid) از برخی گونه های گلسنگ، توبروسین (Tuberosin) از پوریریا توبروز (Pureraria tuberose)، زانتون (xanthones) از کنسکورا دی کوسات اسکولت (Canscora decussate Schult)، عصاره الکلی جدا شده از کرسا سرنتیکا (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 ماکسیمم (Heracleum maximum)، ریشه های گلهنیا لیتونـاس (Glehnia littonalis) و ریشه های لوماتیوم دیسسکتوم (Lomatium dissectum) به طور کامل جلوی رشد مایکوباکترویوم توبرکلوسیز را در غلظت 100mg/ disc می‌گیرد. آمید 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. هیدراستیس کانادنسی (Hydrastis Canadensis) (رانونکولاسه (Ranunculaceae)) مطالعه گردیده و بربرین (berberine) فعالیت ضد مایکوباکتریوم توبرکلوسیز مقاوم به چند دارو داشته است (۲) آلواورا (Aloe vera)، ای واسیکا (Adhatoda vasica)، ای ایندیکا (Acalypha indica) ای.سپا (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 هرمافرودیت (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 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 های معتدل و نیمه گرمسیری باشد رشد می‌کند.

اثرات و غلظت موثر

سیر اثرات فارماکولیژیکی 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 ایزونیازید جداشده بالینی تی آر سی‌سی1193 (TRC-C 1193)، 25µg/ml است. که این دوز در عرض شش ساعت یا کمتر ساخت چربی، پروتئین و دنای 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 پپتید های 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)، پیروات و آمونیوم تبدیل می‌شود. (۲۹) آلیسین (دی الیل تیو سولفینیت (dialiylthiosulfinate)) 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،

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]

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 تیوسولفینیت ها (thiosulfinates) نسبت داده شده است . مهار آنزیم هایی که گروه تیولی خاصی دارند در میکروارگانیسم با واکنش سریع گروه های 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 علایم رایج آن تب بالا، عرق، افزایش ضربان قلب، خستگی، التهاب پوستی و درد بدن است .۳. احساس سوزش در دهان و معده. ٤. ناراحتی معده ٥. رقیق سازی خون می‌شود. (۳۲)

بحث و نتیجه‌گیری:

ازجمله 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 سلول های 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 یافته های مقاوم از بین برد.

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

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

در مقایسه عملکرد داروهای شیمیایی ایزونیازید و اتامبوتول دیواره را مورد هدف قرارداده و ازین طریق اثر سمیت خود را اعمال می‌کنند؛ همچنین ایزونیازید هنگام فعالسازی باعث تولید رادیکال هایی در باکتری می‌شود که درحالت عادی ماکروفاژ برای نابود کردن باکتری سعی در ورود آنها به باکتری داشت اما بدلیل ساختارخاص دیواره موفق نمی شد. ریفامپین و استرپتومایسین باکتری را در تولید محصولات (پروتئین و رنا) دچار مشکل می‌کنند. پیرازین آمید با اسیدی کردن محیط داخل بر بسیاری آنزیم ها بخصوص آنزیم حیاتی سنتز اسید چرب اثرمیکند. این دارو در ترکیب با ایزونیازید بدلیل حمله چندجانبه (هم pH نامطلوب هم مهار آنزیمی) به مسیر سنتز اسید چرب، ودرترکیب با ریفامپین بدلیل مختل کردن باکتری باهدف قرار دادن چندمسیر باعث اثر بیشتر و کوتاه تر شدن دوره درمانی می‌شود.

این داروها اکثرا عملکرد اختصاصی دارند و یک آنزیم و یا یک عملکرد سلول را مورد هدف قرار می‌دهند، درحالیکه آلیسین بعنوان داروی گیاهی با اثربر بسیاری مسیرها ازجمله: سنتز استیل کوآ (Acetyl-CoA)، بیوسنتز لیپید، سنتز رنا، دنا و پروتئین باکتری را ازچندین جهت موردهدف قرار داده به نابودی آن کمک میکند. همچنین همانطورکه قبلا اشاره شد متابولیسم لیپید از فاکتورهای ویرولانس باکتری است که آلیسین با اختلال دران این فاکتور را ازباکتری سلب میکند.

داروهای شیمیایی اثرات جانبی بسیار مضر و خطرناک (دربعضی 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 واین اثرات به راحتی قابل جبران و یا پیشگیری هستند. بعلاوه شاید بتوان با شیوه های داروررسانی مناسب این دارو رابرای همه بیماران ایمن کرده و اثرات جانبی آن را تخفیف داد.

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]

بررسی ویژگی های 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 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 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 یافته ها 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 آلیسین به عنوان ماده موثره دارای اثر بخشی بالا و عوارض جانبی کم است به علاوه به تقویت قوای بدن ودستگاه ایمنی نیز منجر میشود. نقطه ی قوت طب سنتی این است که دارو های ان طبیعی تجویز می‌شود وسیستم های 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 نمی گیرد.در ضمن فرآیند تولید 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 مایکوباکتریوم 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 ماده ی موثره ی 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 ان 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 زمینه ی استفاده از این تحقیقات برداشتن گام های بلند ضروری است.

تشکر و قدردانی:

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

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]

References:

1. Kim Wang, natural remedies, Tuberculosis, 15 May, 2010 at 6:03 am
2. M. Khadar Bhatcha, 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,1 Laura I. Klepp,1 Andrea Gioffré,1 Julia Sabio y García,1 Hector R. Morbidoni,2 María de la Paz Santangelo,1 Angel A. Cataldi,1 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, 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, 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, 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. .۱۷ Dcirovic, Wikipedia, the free encyclopedia, Streptomycin, http://en.wikipedia.org/wiki/Streptomycin, 11 May 2014 at 21:15
18. .۱۸ 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, September 16, 2013. 17:09

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]

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، ص١٧٣.

٢٢ . رسالات الهارونیه، ج١، نرم افزار کتابخانه جامع طب، ص١٤٥.

٢٣ . ابن سینا، قانون در طب، ج٤ ,ص٥٠٦.

٢٤ . رازی، محمد بن زکریا: الحاوی. ج.٢، نرم افزار کتابخانه جامع طب، ص: ٦٠.

٢٥ . علی ابن عربی طبری، فردوس الحکمة، نرم افزار کتابخانه جامع طب، ص١٥٤.

٢٦ . علی ابن عربی طبری، فردوس الحکمة، نرم افزار کتابخانه جامع طب، ص٢٠٧.

27. . Dale McNeal, IT IS report, Allium sativum, 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.

[Downloaded from jiitm.ir on 2024-03-28]