



مجموعه مقالات کامل همایش ملی
فرآورده‌های طبیعی موثر بر عفونت‌های تنفسی



همایش ملی
طبیعیات فرآورده‌های
موثر بر
عفونت‌های

Effective Natural Products on Respiratory Infections



دانشگاه اصفهان
۴ و ۵ اسفند ماه ۱۴۰۰





تقدیم به:

تلاشگران و جهادگران عرصه‌های آموزش، پژوهش،
پیشگیری و تولید در حوزه ی بهداشت، سلامت و
درمان در راستای نیل به حیات طیبه و سبک زندگی
مطلوب اسلامی ایرانی



مجموعه‌ی مقالات کامل



اصفهان. دانشگاه اصفهان

۴ و ۵ اسفند ماه ۱۴۰۰



برگزارکنندگان

دانشگاه اصفهان:

مرکز پژوهشی فرآورده‌های طبیعی و زیستی دارویی

دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی. درمانی استان اصفهان:

دانشکده پزشکی-گروه طب ایرانی

شناسنامه کتابچه‌ی همایش:

عنوان: مجموعه مقالات کامل همایش ملی فرآورده‌های طبیعی موثر بر عفونت‌های تنفسی

تنظیم، صفحه‌آرایی و امور هنری: سیده رحمانه اطمیابی

تدوین و شورای نظارت بر مجموعه مقالات: دکتر اصغر طاهری، دکتر محمد مظاهری، دکتر محمد ربانی

طرح جلد: احسان زمانی

محل انتشار: دانشگاه اصفهان

تاریخ انتشار: اسفند ماه ۱۴۰۰

"مسئولیت محتوای مقالات به‌عهده نویسندگان آن است"

خواهشمندیم، پیش از انتشار، عوامل همایش را در جریان بگذارید

کارگروه علمی همایش

نام و نام خانوادگی	دانشگاه / موسسه	نام و نام خانوادگی	دانشگاه / موسسه
دکتر الهام اختری	دانشگاه علوم پزشکی ایران	دکتر محمد ستایش	دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دکتر آزاده اخوان	مرکز تحقیقات و آموزش کشاورزی و منابع طبیعی استان اصفهان	دکتر مرضیه بیگم سیاهپوش	انجمن علمی طب ایرانی قزوین
دکتر محمد علی اسداللهی	دانشگاه اصفهان	دکتر بهزاد شاکریان	فوق تخصص آلرژی اطفال - اصفهان
دکتر حسین اسماعیلی	دانشگاه تهران	دکتر رسول شفیعی	دانشگاه اصفهان
دکتر مجتبی امانی	دانشگاه علوم پزشکی اردبیل	دکتر محمدرضا شمس اردکانی	دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر بابک امراء	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	دکتر عباس صاحبقدم لطفی	دانشگاه تربیت مدرس
دکتر مجید انوشیروانی	دانشگاه علوم پزشکی مشهد	دکتر مسعود صادقی	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دکتر محمود بابائیان	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	دکتر سیروس صادقیان چالشتی	دانشگاه تهران
دکتر علی باقری	دانشگاه اصفهان	دکتر سید مرتضی صفوی	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دکتر مرجان باقری	داروساز - اصفهان	دکتر امیر مهدی طالب	وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی - تهران
دکتر ابوالفضل برزگر	دانشگاه تبریز	دکتر اصغر طاهری	دانشگاه اصفهان
دکتر محمدرضا بصیری	سازمان جهاد کشاورزی استان اصفهان	دکتر محمد رضا عابدی	دانشگاه اصفهان
دکتر مجید بودری	دانشگاه اصفهان	دکتر مجید غیاث	دانشگاه اصفهان
دکتر ماندانا بهبهانی	دانشگاه اصفهان	دکتر رضا غیاثوند	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دکتر بابک بیک زاده	دانشگاه اصفهان	دکتر فرزین غیاثی	فوق تخصص ریه
دکتر مژگان تن ساز	دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	دکتر نعمت الله غیبی	دانشگاه علوم پزشکی قزوین
دکتر الهام رضا توفیقی	دانشگاه شهید چمران اهواز	دکتر مصطفی قانعی	دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله
دکتر محمود تولایی	دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله	دکتر روشنک قدس	دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر امیر محمد جلاذت	دانشگاه علوم پزشکی شیراز	دکتر غلامرضا قزلباش	دانشگاه شهید چمران اهواز
دکتر سید مرتضی جوادی راد	دانشگاه اصفهان	دکتر امیر قمرانی	دانشگاه اصفهان
دکتر رسول چوپانی	دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	دکتر مسعود کشیری	دانشگاه اصفهان
دکتر عباس حاجی آخوندی	دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکتر جواد کرامت	دانشگاه صنعتی اصفهان
دکتر مهدی حسن شاهیان	دانشگاه شهید باهنر کرمان	دکتر مهرداد کریمی	دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر سامان حسین خانی	دانشگاه تربیت مدرس	دکتر رویا کلیشادی	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دکتر افروز السادات حسینی ابری	دانشگاه اصفهان	دکتر حسین کیوانی	دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکتر سپیدهدایت حسینی	دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	دکتر محمد گوهریان	دانشگاه جامع علمی کاربردی واحد عتیق
دکتر نفیسه حسینی یکتا	دانشگاه علوم پزشکی ارتش	دکتر محسن مبینی	دانشگاه شهرکرد
دکتر محمدرضا حیدری	دانشگاه اصفهان	دکتر مرتضی مجاهدی	دانشگاه علوم پزشکی بابل
دکتر محمود خدادوست	دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	دکتر مجتبی مجتهد زاده	دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر فرزین خوروش	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	دکتر محمد رضا محزونیه	دانشگاه شهرکرد
دکتر عبدالله درخشنده	دانشگاه شیراز	دکتر حمیدرضا محمدی	دانشگاه سمنان
دکتر محمد ربانی خوراسگانی	دانشگاه اصفهان	دکتر سید احمد محمودیان	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دکتر روجا رحیمی	دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکتر مرضیه مخبر	دانشگاه الزهرا (س)
دکتر آرمان رستم زاده	دانشگاه ایلام	دکتر مجید مرادمند	دانشگاه اصفهان
دکتر فریدون رضا زاده	دانشگاه تبریز	دکتر محمود مصدق	دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر حسین رضایی زاده	دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکتر سید ابوالفضل مصطفوی	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دکتر مریم رنجبر	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	دکتر نادر مصوری	موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی - تهران
دکتر عبدالحسین روح الامینی	دانشگاه علوم پزشکی تهران	دکتر محمد مظاهری	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دکتر مهرداد زینلیان	دانشگاه علوم پزشکی اصفهان	دکتر سید علی مظفر پور	دانشگاه علوم پزشکی بابل

ادامه کارگروه علمی همایش



نام و نام خانوادگی	دانشگاه / موسسه
دکتر شراره مقیم	علوم پزشکی اصفهان
دکتر روشنک مکبری نژاد	دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر مریم السادات میرباقری	دانشگاه یزد
دکتر محسن ناصری	دانشگاه شاهد تهران
دکتر سید حمید نوربخش	پسا دکترا دانشگاه اصفهان
دکتر مریم نوربخش نیا	دانشگاه اصفهان
دکتر غلامرضا نیکبخت بروجنی	دانشگاه تهران
دکتر حسن نیلی	دانشگاه اصفهان
دکتر مامک هاشمی حبیب آبادی	دانشگاه علوم پزشکی همدان
دکتر رضا یوسفی	دانشگاه شیراز
دکتر مهدی یوسفی	دانشگاه علوم پزشکی مشهد

شورای سیاست‌گذاری همایش

نام و نام خانوادگی	سمت
دکتر محمد ربانی	عضو هیات علمی دانشکده علوم و فناوری های زیستی دانشگاه اصفهان
دکتر بابک بیک زاده	دبیر اجرایی همایش و عضو هیات علمی دانشکده علوم و فناوری های زیستی دانشگاه اصفهان
دکتر اصغر طاهری	دبیر علمی همایش و عضو هیات علمی دانشکده علوم و فناوری های زیستی دانشگاه اصفهان
دکتر محمد مظاهری	دبیر علمی همایش و عضو هیات علمی گروه طب ایرانی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دکتر سید حمید نوربخش	پسا دکترا دانشگاه اصفهان
دکتر علی باقری	عضو هیات علمی دانشکده علوم و فناوری های زیستی دانشگاه اصفهان
دکتر سید مرتضی جوادى راد	عضو هیات علمی دانشکده علوم و فناوری های زیستی دانشگاه اصفهان
مهدی کمالی	عضو هیات علمی دانشگاه اصفهان

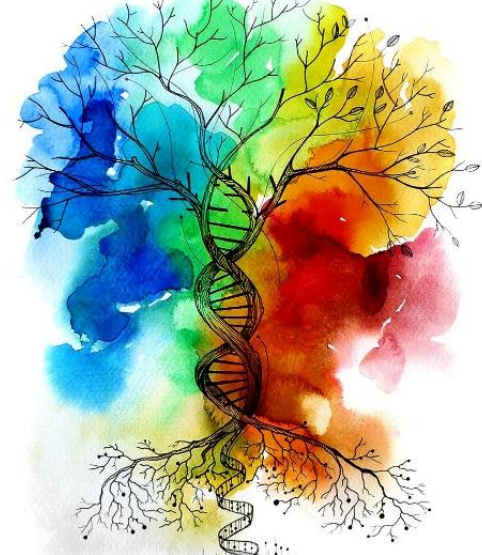


اکنون که یاری ایزد متعال اولین بایش ملی فرآورده های طبیعی موثر بر عفونت های قفسی در تاریخ ۴۵۰۴ اسفندماه ۱۴۰۰ در دانشگاه اصفهان برگزار می شود فرصت را مغتنم شمرده و به نیابت از دست اندکاران بایش که ثمرات تلاش چندماهه خود را به انظار نشسته اند نکاتی خدمت میهمانان گرامی، اساتید، پژوهشگران، دانشجویان، صاحبان حرفه های مرتبط، مسئولان محترم و همه علاقمندان و دلسوزان این برترسم دانش، فناوری، بهداشت و درمان و نیز عرصه مهم سبک زندگی یادآوری نمودم.

عفونت ها در طول تاریخ زمینه ساز مشکلات فراوان برای انسان بوده و برخی از آن ها باعث بحران های شدید اقتصادی، اجتماعی و سیاسی شدند. از مهم ترین عفونت های زمینه ساز اپیدمی ها و پاندمی ها در جهان، عفونت های مرتبط با دستگاه تنفسی هستند که به علت سرایت پذیری بالا، آسیب زایی قابل توجهی را بر روز می دهند. نمونه بارز آن در دو سال اخیر بیماری کرونا می باشد که کل جهان را از ابعاد مختلف تحت تاثیر قرار داده است. به همین منظور در این بایش تلاش نمودیم متخصصان مختلف نظرات علمی و تجربی خود را در خصوص مسائل مرتبط با این صنایع و در جهت بهبود تولید و مصرف این محصولات ارائه نمایند. عفونت های مرتبط با دستگاه تنفسی توسط طیف وسیعی از میکروارگانیسم ها از قبیل باکتری ها، ویروس ها و قارچ ها ایجاد می شوند و برخی از عوامل جانبی مثل زمینه ژنتیکی و همچنین عوامل شیمیایی و محیطی می توانند زمینه ساز بروز و یا تشدید کننده این عفونت ها باشند. با نگاهی اجمالی به کتب پزشکی و دیگر موارد علمی می توان به میزان اهمیت عفونت های قفسی برای صاحبان حرف پزشکی در دو قرن اخیر و حکما و اطباء گذشته پی برد. علی رغم تلاش های گسترده به منظور دستیابی به درمان های موثر برای مقابله با عفونت های قفسی مختلف، دنیای امروز همچنان درگیر این عفونت ها است و همه گیری ویروس کوید-۱۹ شاهدی بر این ادعا است. علاوه بر تلاش های ارزنده طب نوین در زمینه تولید و به کارگیری داروهای موثر علیه عفونت های قفسی مختلف، با توجه به گسترده وسیع تاریخی این نوع بیماری ها، می توان از گنجینه طب سنتی و مکاتب دیگر سلامت محور نیز بهره برد. امروزه با بهره گیری از فرآورده های طبیعی و گسترش علوم مرتبط با تولید آنها، می توان خدمات پیشگیری، دارویی و درمانی به نحو مناسب تری به جوامع بشری ارائه داشت و در این راستا، نگاه همه جانبه و برنامه ریزی برای بهره وری محققان از دستاوردهای علوم بشری و در نظر داشتن ساحت های وجودی انسان و حقایق والای جهان هستی از اهمیت خاصی برخوردار می باشد.

در پیمان فرصت را غنیمت شمرده و مقدم بیکان را در بایش ملی فرآورده های طبیعی موثر بر عفونت های قفسی گرامی داشته و پیشاپیش بابت کاستی های احتمالی عذرخواهی می نمایم. همچنین، بر خود لازم میدانیم از اساتید و متخصصان دانشگاه و افراد حقیقی و حقوقی مرتبط که به روش های مختلف ما را در برگزاری این بایش یاری نمودند تشکر و قدردانی نمایم. از خداوند متعال، موفقیت هر چه بیشتر کنون و رویدادهای ارزشمند علمی و فرهنگی و انعکاس مطلوب یافته های آنها در عرصه زندگی مردم را خواهیم.

دکتر اصغر طاهری، عضو هیات علمی دانشکده علوم و فناوری های زیستی دانشگاه اصفهان
دکتر محمد مظاهری، عضو هیات علمی گروه طب ایرانی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
دیران علمی بایش



معرفی همایش

همایش ملی فرآورده های طبیعی موثر بر عفونت های تنفسی با کد اختصاصی ۸۰۱۶۸-۰۰۲۱۱ در پایگاه استنادی علوم جهان اسلام (ISC) ثبت و با مشارکت شایسته اساتید و پژوهشگران دانشگاه ها، پژوهشکده ها، دانشجویان و نهادهای اجرایی و فعالین بخش خصوصی در دانشگاه اصفهان با موضوعات ذیل برگزار شد. در این همایش از بین مقالات رسیده پس از طی مراحل داوری، تعداد ۹۷ خلاصه مقاله و ۳۳ مقاله کامل پذیرفته شد که در این کتابچه، مجموعه مقالات کامل، ارائه گردید و در یک کتابچه جداگانه، خلاصه مقالات به انضمام، خلاصه سخنرانی های کلیدی، چکیده کارگاه ها به همراه گزیده ای اسناد تاریخی مرتبط، ارائه گردیده است.

امیداست این همایش بتواند بستری مناسب در راستای ارتقای دانش و پژوهش و بهره گیری از ظرفیت های ارزشمند ملی در عرصه فرآورده های طبیعی و ارتقای بهداشت، سلامت و درمان همه جانبه جامعه اسلامی در جهت دستیابی به حیات طیبه به ویژه در زمینه پیشگیری، بهداشت و سلامت باشد.

محورهای همایش

- ❖ عفونت های تنفسی رایج در ایران
- ❖ مطالعات مرتبط با پاندمی ویروس کرونا
- ❖ اپیدمی های تنفسی در گذر تاریخ، فرهنگ و تمدن
- ❖ نقش عفونت های تنفسی در گسترش بیماری های غیر عفونی
- ❖ روش های کلاسیک درمان بیماری های تنفسی
- ❖ نقش فرآورده های طبیعی در پیشگیری، درمان و کنترل عفونت های تنفسی:
 - فرآورده های میکروبی، گیاهی و جانوری
- ❖ نقش سبک زندگی در پیشگیری از بیماری های تنفسی
- ❖ جایگاه طب مکمل در مدیریت عفونت های تنفسی

فهرست مقالات کامل

شماره مقاله	عنوان مقاله	نویسندگان	صفحه
۱	مطالعه اتنوبوتانی و اثرات گیاهان دارویی شهر سی سخت در درمان بیماری های تنفسی	مریم صیادیان سی سخت	۱
۲	بررسی خواص دارویی شیرین بیان (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) در کنترل و درمان عفونت های تنفسی	فرشته عزتی قادی و عبدالله رضانی قرا	۹
۳	اثر ضد میکروبی باکتری های اسیدلاکتیکی علیه پاتوژن های دستگاه تنفسی	مریم پارسا لیسار	۱۶
۴	آنتی آزما ترکیب گیاهی موثر بر آسم و تنگی نفس	حسین مهدوی، ماندانا احمدی، زهره حدادی	۲۲
۵	نقش شربت پکتوسیو- سینا در کنترل و درمان سرفه	حسین مهدوی، ماندانا احمدی، زهره حدادی	۳۳
۶	مروری بر اثر محافظتی گیاهان دارویی علیه COVID-19	علیرضا رضائی، کبری شیرانی	۴۳
۷	خلاصه ای بر ژنتیک ویروس کووید ۱۹ (SARS-CoV-2) با تکیه بر مقایسه بتاویروس ها	سید مرتضی جوادی راد	۵۶
۸	عوارض واکسن های کووید-۱۹	سیده فاطمه رضایی ناصرآباد	۶۵
۹	بررسی قابلیت انتقال و روش های انتقال کوید ۱۹ به عنوان یک ویروس تنفسی	سیده شهربانو جعفری، رحمان امام زاده، محبوبه نظری	۷۷
۱۰	روش های ژنتیکی تشخیص ویروس سارس کووید ۲	رکسانا سهیلیان، سید مرتضی جوادی راد	۹۱
۱۱	بررسی تغییرات اپی ژنتیکی مرتبط با COVID-19 و نقش آن در پاتوژنز ویروس	حسنا نیایش، سید مرتضی جوادی راد	۱۰۰
۱۲	مروری بر بیماری برونشیت و درمان آن با استفاده از فراورده های گیاهی و شیمیایی	علی اکبری، زهرا اکبری	۱۱۶
۱۳	مروری بر پیشگیری و درمان آنفولانزا، با درمان های گیاهی و مکمل ها	فاطمه عابدی، کبری شیرانی	۱۲۳
۱۴	آیا می توان RT-qPCR را به عنوان تست مرجع برای تشخیص مبتلایان به SARS-CoV-2 در نظر گرفت؟	محمد حسین شکیب منش، سیدمرتضی جوادی راد	۱۳۵
۱۵	تاثیر پروبیوتیک/شرشیاکلای سویه نیسل ۱۹۱۷ بر عفونت های تنفسی	پرستو صالح ابراهیمی نژاد	۱۴۲
۱۶	اهمیت بالای بررسی شیوه تسهیل شده حائل گذاری فیزیکی توسط عموم با استفاده همزمان از سپر محافظ صورت و ماسکی فقط بر روی دهان در زیر شیلد صورت برای پیشگیری از گسترش عفونت جدی ناشی از ویروس کرونای جدید	کامیار اسماعیلی	۱۵۰

ادامه فهرست مقالات کامل

شماره مقاله	عنوان مقاله	نویسندگان	صفحه
۱۷	بررسی تاثیر نوشتار درمانی بر سبک های مقابله با استرس شغلی پرستاران بیمارستان امین در مقابله با کرونا (مرکز ریفرال کرونا) شهر اصفهان در سال ۱۳۹۹	سید احسان اسدی، الهه صباح، زینب طیبی زاده	۱۷۴
۱۸	روش های ایمنولوژیک و مولکولی شناسایی SARS-CoV-2	فرزانه دیانت دار، بابک بیک زاده	۱۸۷
۱۹	درمان های نوین باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و ترکیبات طبیعی	فرزانه دیانت دار، زهرا اعتمادی فر	۲۰۵
۲۰	روش های شناسایی ویروس های تنفسی رایج در ایران	فرزانه دیانت دار، بابک بیک زاده	۲۲۲
۲۱	میکروبیوم دستگاه تنفسی و ویروس کرونا	فرزانه دیانت دار، محمد ربانی خوراسگانی	۲۳۷
۲۲	بررسی گیاهان دارویی موثر در درمان پنومونی و التهاب دستگاه تنفسی	فرزانه اوحدی، امراه آگاه	۲۵۳
۲۳	اثرات مفید گیاه نعنا و فراورده های آن در بهبود عملکرد مسیر تنفسی فوقانی در بیماری کووید ۱۹	صابره تیموری	۲۶۶
۲۴	مروری بر تاریخچه بیماری های تنفسی واگیر: سل، آنفلوانزا و طاعون	محمد آراد زندیه، حسام الدین اکبرین	۲۸۲
۲۵	میکروب ها، متابولیت ها و محور روده-ریه	زهرا قبادی، افروز السادات حسینی ابری	۲۹۵
۲۶	مروری بر کاربردترین ترکیبات موثره گیاهان دارویی و تاثیر آنها بر عفونت های تنفسی	شبنم جلیلی، مرضیه تقی زاده	۳۰۱
۲۷	ارتباط استرس اکسیداتیو با مکانیسم های مولکولی پاتوژنز عفونت SARS-CoV-2	مهدی بساکی	۳۱۳
۲۸	ترکیبات طبیعی مورد استفاده برای پیشگیری و درمان کووید-۱۹	یوسف پناهی	۳۲۲
۲۹	هنر در خدمت ثبت وقایع تاریخی پاندمی های مهم	مهرنوش صفدری	۳۴۷
۳۰	آنتی اکسیدان ها و COVID-19	مهدی بساکی	۳۷۶
۳۱	جینسینگ و عفونت های تنفسی	یوسف پناهی و الناز گنجی	۳۸۳
۳۲	بررسی تاثیر ترکیبات گیاهی بر کووید-۱۹: مطالعه مروری	فریبا رستم زاده میرشکارلو، افروز آهین	۳۹۹
۳۳	روش های هم دما جهت تشخیص SARS-CoV-2	ریحانه توکلی گویانی، فاطمه جوادی زرنقی	۴۰۷



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



مطالعه اتنوبوتانی و اثرات گیاهان دارویی شهرسی سخت در درمان بیماری‌های تنفسی

مریم صیادیان سی سخت

کارشناسی ارشد سیستماتیک گیاهی، دانشکده علوم، دانشگاه یاسوج، یاسوج، ایران

m.sayadian65@gmail.com

چکیده

بیان مسأله: بهره‌گیری از طبیعت و گیاهان موجود در آن از قدیم الایام مورد توجه بشر بوده است و اصولاً انسان اولیه مراحل تکوین و تکامل خود را در طبیعت طی نموده است. در شرایط کنونی نیز علیرغم پیشرفت علوم مختلف استفاده از گیاهان و سایر موافق طبیعت به شیوه‌ای کاملاً سنتی به صورت دارویی و خوراکی صورت می‌گیرد. اتنوبوتانی به معنی دانشی است که بشر از گیاه‌شناسی و اکولوژی محیط زیست گیاهان دارد. شناسایی و معرفی ذخایر بومی گیاهان هر منطقه، اشکال و موارد استفاده سنتی این گیاهان با توجه به تنوع بوم‌شناختی ایران می‌تواند فراهم کننده اطلاعات مفیدی در زمینه فعالیت‌های دارویی جامعه باشد.

هدف پژوهش: هدف از این مطالعه شناسایی گیاهان دارویی منطقه و استفاده از دانش و تجربه اهالی بومی برای معرفی خواص و موارد ناشناخته گیاهان دارویی موثر در درمان بیماری‌های تنفسی موردنظر می‌باشد.

روش و چگونگی انجام پژوهش: شهرسی سخت در ۳۵ کیلومتری یاسوج، در دامنه کوه دنا از بلندترین قله‌های رشته کوه زاگرس جای گرفته است، و مرکز شهرستان دنا می‌باشد. اطلاعات مربوط به نام محلی، خواص درمانی، مصارف سنتی، نحوه استفاده و زمان جمع‌آوری نمونه‌های گیاهی در منطقه با استفاده از پرسشنامه‌ها و مصاحبه با افراد باتجربه و عطاری‌های معتبر مستندسازی گردید. **یافته‌ها و نتیجه گیری:** ۷۱ گونه گیاه دارویی شامل ۶۲ جنس و ۲۹ خانواده در منطقه موردنظر وجود دارد. از مجموع این گیاهان دارویی مورد استفاده در طب عوام، ۶ گونه گیاهی شامل: شکر تیغال *Echinops ritrodes*، آویشن *Thymus daenensis*، بومادران *Achillea millefolium* L، پسته وحشی *Pistacia spp*، پونه کوهی *Ziziphora clinopodioides*، گل ختمی *Alcea hohenackeri* Boiss در درمان بیماری‌های تنفسی به وفور مورد استفاده قرار می‌گیرند.

کلیدواژه‌ها: اتنوبوتانی، ذخایر بومی، سی سخت، گیاهان دارویی



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



Study of ethnobotany and effects of medicinal plants in treatment of respiratory diseases in Sisakht city

Maryam sayadian sisakht

1- Master of Plant Systematics, Department of Biology, Faculty of Science, Yasouj University,
Yasouj, Iran
m.sayadian65@gmail.com

Abstract

Statement of Problem: Using the nature and its plants was considered by ancient human beings. Clearly, the primitive men have completed their evolution process in nature. Ethnobotany means the knowledge humans have gained from botany and ecology of plants. Identifying and introducing the native reserves of plants in each region, forms and uses of these plants due to the ecological diversity of Iran can provide useful information in The field of Pharmacology activities.

Research Purpose: The purpose of this study is to identify medicinal plants in the region and use the knowledge and experience of local people to introduce the properties and unknowns of medicinal plants effective in treatment of respiratory diseases.

Research Method: The city of Sisakht, 35 km from Yasuj, is located at the foothills of Mountain Dena, one of the highest peaks in the Zagros Mountains, and is the center of the city of Dena. Information about traditional uses, how to use and time of collecting plant samples in the region were documented using questionnaires and interviews with experienced people and reputable perfumers.

Results and Conclusion: There are 71 species of medicinal plants including 62 genera and 29 families in the area. 6 species of all known medicinal plants of Sisakht including *Echinops ritro* Desf., *Thymus daenensis*, *Achillea millefolium* L., *Pistacia* spp., *Ziziphora clinopodioides*, *Alcea hohennackeri* Boiss are widely used in treatment of respiratory diseases.

Keywords: Ethnobotany, Indigenous reserves, Sisakht, Medicinal plants.



۱. مقدمه

در زمان‌های بسیار دور پیش از آن که متخصصان و دانشمندان به مطالعه علمی و کشف ویژگی‌های درمانی گیاهی بپردازند، مردم عادی دریافتند که چگونه انواع گیاهان خوراکی و سمی را از یکدیگر جدا کنند، و به تدریج با قسمت‌های مفید گیاهان آشنا شدند و طرز چیدن آن‌ها را فرا گرفتند. این گنجینه دانش و اطلاعات به نسل‌های بعدی منتقل شد. در قرن اخیر نگاه مردم در استفاده از گیاهان دارویی و مطالعات اتنوبوتانیکی نسبت به گذشته بیشتر شده و توجه ویژه‌ای پاره‌ای از جوامع علمی را به خود جلب کرده و پیشرفت‌های چشمگیری داشته است. تعاریف متعددی در رابطه با اصطلاح اتنوبوتانی در مجامع علمی وجود دارد. اما بطور کلی می‌توان گفت که اتنوبوتانی مطالعه چگونگی رفتار انسان‌ها در فرهنگ خاص و استفاده از گیاهان بومی منطقه می‌باشد. اتنوبوتانیست‌ها تلاش می‌کنند دریابند چگونه گیاهان به عنوان غذا، پناهگاه، درمان، لباس، شکار و مراسم مذهبی استفاده می‌شود (۱).

اثرات جانبی داروهای با منشأ طبیعی و گیاهی بسیار کمتر از داروهای شیمیایی و مصنوعی است. مطالعات نشان می‌دهد که هر چند سرعت عمل داروهای گیاهی و طبیعی نسبت به داروهای شیمیایی کمتر است، اما دوام و پایداری اثرات مثبت آن‌ها بیشتر است. (۵-۱) روند مطالعه بر روی گیاهان و گیاه‌درمانی به سرعت در همه جای دنیا رو به افزایش است، به طوریکه در برخی کشورها، مطالعه اتنوبوتانی، برای کشف، بهبود و توسعه داروهای جدید استفاده شده است. رویکرد جهانی به استفاده از گیاهان دارویی و ترکیب‌های طبیعی در صنایع دارویی، آرایشی - بهداشتی و غذایی و به دنبال آن توجه مردم، مسئولین و صنایع داخلی به استفاده از گیاهان دارویی و معطر، نیاز مبرم به تحقیقات پایه‌ای و کاربردی وسیعی را در این زمینه نمایان می‌سازد (۵). شناسایی و معرفی فلور گیاهان دارویی و موارد استفاده سنتی این گیاهان فراهم کننده‌ی اطلاعات مفیدی در رابطه با پراکنش و کاربرد گیاهان دارویی هر منطقه بوده می‌باشد و زمینه را برای انجام اقداماتی نظیر احیاء، حفاظت و تکثیر گیاهان دارویی در مزارع با شرایط اکولوژیکی مشابه فراهم می‌آورد. اهداف عمده در انجام این تحقیق شناسایی گونه‌های گیاهان دارویی مؤثر بر بیماری‌های تنفسی منطقه و بررسی میزان آگاهی ساکنان منطقه از این گیاهان دارویی و نحوه استفاده از آن‌ها می‌باشد. لذا با توجه به اهمیت این مساله بر آن شدیم گامی مثبت در راستای شناسایی، معرفی گونه‌های بومی دارویی و نحوه استفاده سنتی مردم از این گیاهان برای درمان بیماری‌های تنفسی در شهر سی سخت واقع در دامنه و کوهپایه قله‌های مرتفع دنا داشته باشیم.

۲. روش پژوهش

شهر سی سخت مرکز شهرستان دنا، در شمال استان کهگیلویه و بویراحمد در ۳۰ درجه و ۴۸ دقیقه عرض شمالی و ۵۱ درجه و ۲۷ دقیقه طول شرقی از نصف النهار گرینویچ به ارتفاع ۲۲۵۰ متر از سطح دریا در دامنه کوه‌های زاگرس و در جنوب غربی قله دنا و در حدود ۳۵ کیلومتری شمال غرب شهر یاسوج واقع گردیده است. این محدوده یکی از غنی‌ترین نقاط ایران از جهت تنوع گیاهی و جانوری است. جنگل‌های بلوط که در میان آنها گونه‌های جنگلی بن، کیکم، ارژن، زالزالک و شن نیز دیده می‌شود، گونه غالب جنگلی تا ارتفاع ۲۵۰۰ متری از سطح دریاست. از ارتفاع ۲۵۰۰ تا ۳۵۰۰ متری از سطح دریا، درختچه‌های ارژن، شن، گون و درختان سروکوهی و در ارتفاعات بالاتر، انواع گیاهان علفی و بوته‌ای و گیاهان کوچک و خزه‌ها می‌رویند. اقلیم سی سخت تحت تاثیر کوهستان دنا دارای زمستان‌های سرد تا بسیار سرد و تابستان معتدل می‌باشد. تفاوت میانگین دمای دی‌ماه و تیرماه ۲۲ درجه سانتیگراد می‌باشد، لذا دامنه‌ی نوسان دما بالاست. متوسط درجه حرارت سالیانه در این شهر ۱۴/۵ درجه سانتیگراد می‌باشد.



رژیم بارشی منطقه‌ی دنا بارانی - برفی می‌باشد به نحوی که حدود ۷۰ درصد باران و ۳۰ درصد آن بصورت برف می‌باشد، که بارش برف بیشتر در ارتفاعات بالا صورت می‌گیرد. متوسط میزان بارش ۷۲۲ میلی لیتر است. ارتفاعات دنا عموماً رسوبی‌اند و گاهی در بین آن‌ها طبقات دگرگونی هم دیده می‌شود (۷).

روش جمع‌آوری داده‌ها به توزیع دانش بومی مربوط به استفاده از گیاهان دارویی و پراکندگی آن‌ها بستگی دارد. این دانش اغلب از افراد مسن‌تر و افرادی که دارای اطلاعاتی در مورد گیاهان دارویی هستند، جمع‌آوری می‌شود. اطلاعات مورد نیاز پیرامون کاربرد گیاهان دارویی با استفاده از پرسشنامه از افراد مسن به ویژه افرادی که در زمینه کاربرد گیاهان دارویی خبره هستند و عطارهای معتمد شهر گردآوری شد. در مرحله اول تعداد ۵۰ پرسشنامه تهیه و بصورت تصادفی و پراکنده توسط اهالی شهر سی‌سخت تکمیل شدند. سپس در مراحل بعدی افراد مجرب، به ویژه کسانی که در شهر بعنوان طبیب‌های سنتی و محلی شناخته شده هستند و با بیشتر گونه‌های دارویی منطقه آشنا بودند، انتخاب شدند. اطلاعات دارویی با نشان دادن گونه‌های جمع‌آوری شده از منطقه مورد مطالعه به این افراد مجرب، بومی و افراد سالخورده معتمد منطقه و پرسیدن نام محلی، نحوه جمع‌آوری، اندام مورد استفاده و نحوه کاربرد گونه‌هایی که از آن‌ها در درمان بیماری‌های تنفسی استفاده می‌کنند، و همچنین مطالعات اسنادی و سایر منابع گیاهان دارویی تهیه گردیدند.

۳. یافته‌ها

شهر سی‌سخت از نظر تقسیمات جغرافیای گیاهی در منطقه ایرانی - تورانی واقع شده است. وجود ۷۱ گیاه دارویی و خوراکی پرمصرف از ۶۲ جنس و ۲۹ خانواده موید فلور غنی این منطقه است. که دلیل آن محصور شدن بین قله‌های مرتفع دنا و تنوع رویشگاهی آن جستجو کرد به طوری که فلور متنوعی از گیاهان دارویی از علفی‌های یکساله تا چندساله، بوته‌ای، درختچه‌ای و درختی را موجب شده است. از ۷۱ گونه‌ی گیاه دارویی شناخته شده در این منطقه، ۶ گیاه به وفور برای درمان بیماری‌های تنفسی توسط ساکنین این منطقه مورد استفاده قرار می‌گیرد:

۱-۲- گل ختمی *Alcea hohenackeri* Boiss (نام محلی: گل بلک Balak)

گل ختمی از خانواده Malvaceae، گیاهی پایا با منشأ آسیا و اروپا است. دارای ساقه‌ای راست، خشن و به ارتفاع ۳ تا ۲ متر که برگ‌هایی به رنگ سبز زیبا، منقسم به ۵ تا ۷ لوب دنداندار دارد. گل‌های آن بزرگ و به رنگ‌های سفید، قرمز، ارغوانی و زرد است. در فاصله اواخر خرداد تا اواسط شهریور گل می‌دهد به عنوان زینت نیز غالباً پرورش می‌یابد (۲). قسمت مورد استفاده این گیاه، برگ، گل و حتی ریشه آن است. گل‌های آن باید قبل از شکفتن کامل، چیده شود. استفاده درمانی از ختمی، مدتهاست در طب عوام بین مردم معمول می‌باشد بطوری که هنوز هم از ارزش درمانی آن، بین مردم کاسته نشده است. گل ختمی اثر رفع تحریکات جلدی و نرم کننده داشته و در مداوای بیماری‌های سینه، سرفه و درد گلو بکار می‌رود. ریشه ختمی نیز اختصاصاتی شبیه برگ و گل آن داشته و مصرف ریشه ختمی در تمام موارد التهاب، سرفه‌های شدید، نزله‌ها، برونشیت، بیماری‌های منشأ التهاب سینه توصیه شده است (۳).

۲-۲- شکر تیغال *Echinops ritrodes* (نام محلی: گوفرانی، شکرک)

گیاهی است از خانواده آستراسه، پایا و دارای ساقه راست، معمولاً منشعب در انتها و به طول ۱۰ تا ۴۰ سانتیمتر که ظاهری بسیار زیبا، مخصوصاً پس از گل دادن دارد. برگ‌های آن دارای پهنکی با تقسیمات عمیق دنداندار و منتهی به یک خار دراز و نوک‌تیز



در راس هر دندانه است. از مشخصات آن این است که پهنک برگ آن دارای دو رنگ متمایز، یکی سفید در سطح تحتانی و دیگری سبز روشن در سطح فوقانی است. پراکندگی آن در محیط‌های مختلف به صورتی است که معمولاً در دامنه‌های آفتابگیر و سنگلاخی، تا ارتفاعات ۱۳۵۰ متری و حتی بیشتر بالا می‌رود و در غالب نواحی مرکزی و جنوبی اروپا، شما آفریقا مخصوصاً مراکش و در آسیا و ایران یافت می‌شود. کاپیتول‌های کروی، آبی رنگ و زیبای این گیاه در فاصله ماه‌های تیر تا شهریور به تناسب محل رویش، در راس ساقه و انشعابات آن ظاهر می‌شوند و در مجاورت برگ‌های دورنگ گیاه، منظره زیبا بوجود می‌آورند (۲-۸).

کلیه قسمت‌های این گیاه به استثنای میوه آن که سمی می‌باشد، اثرمردر و معرق دارند و سابقاً از آن‌ها جهت مداوای بیماری‌های پوستی و بعنوان معرق استفاده بعمل می‌آمده است.

اخیراً ماده‌ای به نام شکر تیغال در درمان ناراحتی‌های تنفسی به ویژه در درمان سرفه‌های ناشی از بیماری کرونا در میان بومیان منطقه به وفور استفاده می‌شود.

شکر تیغال ماده‌ای است به شکل گلوله‌ای تاول‌دار، سفید مایل به زرد و کمی شیرین که در اثر زندگی حشره‌ای به نام لارینوس ماکولاتوس *Larinus maculatus* روی برگ و شاخه‌های گیاهی به نام خارشکر یا گل تیغال تولید می‌شود. به این ترتیب که پس از این که حشره برگ و شاخه را نیش می‌زند، برای نگهداری تخم‌ها و نوزاد خود پيله و لارو خود را روی آن می‌گذارد. پس از رشد لارو در داخل پيله و طی دوره‌ی زندگی به صورت حشره درآمده پيله را سوراخ می‌کند و از آن خارج می‌شود. پيله‌ی به جا مانده که از جنس ترشحات گیاه اکینوپس می‌باشد را شکر تیغال می‌گویند. شکر تیغال طبیعت سرد و مرطوب دارد و برای درمان و یا تخفیف بیماری‌های ریوی به عنوان خلط‌آور، برطرف کننده سرفه، تحریک دستگاه تنفسی تحتانی، ملین سینه، رفع خشونت سینه، صاف کردن و رفع خشکی گلو، درمان تنگی نفس و آسم استفاده می‌شود. شکر تیغال را پودر کرده و به همراه دم‌کرده‌ی آویشن و گل ختمی مصرف می‌شود.

۲-۳- آویشن *Thymus daenensis* Čelak. (نام محلی: اوریشوم orishom)

گیاهی است پایا از خانواده نعناع و دارای نمونه‌هایی به اشکال متفاوت و متمایز از یکدیگر، به طوری که در بین آن‌ها، پایه‌هایی با ساقه مدور یا چهارگوش و فرم‌هایی با ریشه نابجا در ناحیه ساقه خوابیده گیاه با زمین، دیده می‌شود. پایه‌های متعدد آن، خشبی کوتاه قد و بالشتکی غالباً به صورت انبوه، سطح زمین محل رویش را فرا می‌گیرد. برگ‌ها متقابل، کوچک، خطی تا سرنیزه‌ای باریک، و گل‌های کوچک آن به رنگ سفید یا ارغوانی و مجتمع در کناره برگ‌هاست. گل‌های آن که در فروردین تا اوایل پاییز به تناسب شرایط محل رویش ظاهر می‌شود، نوش فراوان و معطر برای زنبور عسل فراهم می‌سازد (۲-۸). رویشگاه آن مناطق کوهستانی در منطقه ایرانی تورانی می‌باشد. آویشن نه تنها یکی از ادویه‌های محبوب است بلکه دارویی شفا بخش و ضامن سلامت نیز است. فعال ترین عنصر آویشن، تیمول است که به آن خاصیت ضدباکتری، ضدعفونی‌کننده و ضد قارچ بخشیده است. قسمت مورد استفاده این گیاه کلیه اعضای هوایی آن مخصوصاً سرشاخه گلدار گیاه است که پس از چیدن باید در سایه خشک گردیده و سپس مورد استفاده قرار گیرد.

دم‌کرده‌ی سرشاخه‌های گلدار آن که با افزودن عسل، طعم شیرین حاصل کرده باشد، اثر بارز در اسپاسم و حالات تشنجی دستگاه تنفسی نشان می‌دهد و در سیاه سرفه، آسم مرطوب مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۲-۴- بومادران *Achillea millefolium* L. (نام محلی: برنجاس Berenjas)



گیاهی چند ساله از خانواده آستراسه، با ارتفاع تا ۱۰۰ سانتیمتر، اغلب کرکدار، بیخ ساقه اغلب ضخیم چوبی شونده. برگ‌هایی بدون دم‌برگ، دراز، پوشیده از کرک و منقسم به بریدگی‌های بسیار باریک دارد. کاپیتول‌های کوچک و متعدد به طول ۴ تا ۸ میلی‌متر و عرض ۲ تا ۵ میلی‌متر می‌باشد. وضع مجتمع به صورت گل‌آذین دیهیم، در قسمت‌های انتهایی ساقه دارد. از کلیه قسمت‌های این گیاه، بوی قوی استنشام می‌شود به طوری که به مجرد دست زدن به اعضای گیاه این بو احساس می‌گردد (۲). قسمت‌های مورد استفاده این گیاه، سرشاخه گلدار و برگ آن است که طعم تلخ و بوی قوی دارند. بومادران از گیاهانی است که تاریخ استفاده از آن برای درمان بیماری‌ها، باید به زمان‌های خیلی قدیم نسبت داده شود. در قرون اولیه، برای بند آوردن خون و علاج زخم‌هایی که با خونریزی همراه بود استفاده بعمل می‌آورده‌اند. استفاده از بومادران از این زمان به بعد روبه افزایش گذاشت. دم کرده سرشاخه گلدار بومادران در رفع گاستریت‌های حاد و مزمن، رفع نفخ و ترش کردن غذا استفاده می‌شود. در سال‌های اخیر، به ویژه با اپیدمی شدن بیماری کرونا، ساکنان بومی منطقه سی‌سخت از سرشاخه گلدار خشک شده برای رفع سرفه‌های مزمن استفاده بعمل می‌آورند.

۵-۲- پسته وحشی *Pistacia spp.* (نام محلی: بنه Baneh)

درخت *Pistacia* که از خانواده آناکاردیاسه می‌باشد به طور گسترده‌ای در منطقه مدیترانه و خاورمیانه توزیع شده است. بین ۱۵ گونه شناخته شده از این جنس تنها ۳ گونه در ایران رشد می‌کنند که شامل *P. vera*, *P. atlantica*, *P. khinjuk* می‌باشد که از گونه‌های مهم پسته محسوب می‌شود. این گیاه بصورت درختچه و درختان کوچک با بلندی ۱۵-۵ متر رشد می‌کند و برگ‌های این درختان بسته به نوع گونه می‌تواند همیشه سبز یا برگ‌ریز باشند. دامنه اصلی گسترش این گونه از جنوب شرقی ترکیه تا شمال سوریه، شمال عراق، کوه‌های غرب و جنوب ایران و از استان سیستان و بلوچستان، پاکستان تا شرق افغانستان است. حدود ارتفاعی رویشی آن در ایران بین ۲۷۰۰-۴۰۰ متر از سطح دریا است. میوه این گیاه به صورت محلی برداشت و جمع‌آوری می‌شود (۲). این درخت یک گیاه بومی در ایران است که از صمغ گونه *P. khinjuk* در طب عامیانه و سنتی استان کهگیلویه و بویراحمد کاربردهای فراوانی از جمله دندان درد دارد. و همچنین کاربردهای دیگری برای زخم معده، درمان سرفه و بیماری‌های تنفسی و همچنین بعنوان جویدنی و خوشبو کننده‌ی دهان دارد.

در طب عوام شهر سی‌سخت دم کرده‌ی صمغ درخت پسته وحشی که سقز نامیده می‌شود، جویدن و خوردن آن بصورت خام و استنشام دود حاصل از حرارت دادن این ماده، اثر معجزه‌آسایی در درمان بیماری‌های تنفسی، سرفه‌های مزمن دارد.

۶-۲- پونه کوهی *Ziziphora clinopodioides* Lam (نام محلی: پین کهی *Piyene kahi*)

از خانواده نعنائیان با نام کاکوتی کوهی، شامل ۴ گونه علفی یک‌ساله و چند ساله به نام‌های *Z. clinopodioides* (کاکوتی کوهی، مشک طرامشک)، *Z. tenuior* (کاکوتی)، *Z. persica* (کاکوتی ایرانی)، *Z. capitata* (کاکوتی سرسان) است که علاوه بر ایران در تالش، ترکمنستان، افغانستان، ارمنستان، آناتولی، آسیای مرکزی، سوریه، ماورای قفقاز و غرب سیبری نیز می‌رویند (۲-۳). در طب عوام سی‌سخت از گونه *Z. clinopodioides* به عنوان آرام‌بخش، مقوی معده، سرماخوردگی، سرفه، تب و ضد عفونی کننده به وفور استفاده می‌شود. برای تسکین سرفه و سرماخوردگی از سرشاخه گلدار و برگ‌های تازه یا خشک شده‌ی گیاه بصورت دم کرده استفاده بعمل می‌آورند.



۳. بحث و نتیجه گیری

طبق نتایج به دست آمده بیشترین گیاهان مورد استفاده در منطقه مربوط به خانواده نعنا می‌باشند که برای رفع سرفه و خاصیت ضدعفونی‌کنندگی در زمان سرماخوردگی استفاده می‌شود. ساکنان این منطقه بدون اطلاع از ترکیبات شیمیایی و خواص درمانی اثبات شده از سالیان دور بر اساس تجربه از گیاهان برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله سرماخوردگی و بیماری‌های تنفسی استفاده بعمل آورده‌اند. لازم به ذکر است، که نحوه استفاده و خاصیت درمانی پذیرفته شده یک گیاه در یک منطقه ممکن است با اعتقاد بومی مردم مناطق دیگر متفاوت. حتی پذیرفته نشده باشد. امروزه گیاهان دارویی دارای نام علمی پذیرفته شده می‌باشند، همچنین تلاش بسیاری در جهت تجزیه علمی گیاهان انجام گرفته تا حداقل مهم‌ترین اجزای شیمیایی موجود در گیاه و ترکیبات فعال آن را شناسایی نمایند. هر موجود زنده ترکیبات ویژه بی‌شماری تولید می‌کنند که دانش شیمی نوین در بسیاری از موارد قادر به ساخت آن‌ها نیست. هر گیاه به تنهایی، خود یک منبع دارویی آماده است که می‌توان ترکیب دارویی موجود در آن را استخراج، تخلیص، تعیین مقدار و نگهداری کرد. لازم به توضیح می‌باشد که مصرف خودسرانه و بی‌رویه گیاهان دارویی می‌تواند اثرات سوئی برای سلامت فرد در پی داشته باشد. در نهایت کسب اطلاعات محلی و آشنایی با گیاهان دارویی مناطق مختلف می‌تواند آغاز معرفی یک داروی گیاهی به سیستم سلامت جامعه باشد.

منابع:

- ۱- امامی، ا.، شمس اردکانی، م.، مهرگان، ا.، آقاووزی، ف.، اصلانی، س.، حمیدفر، ش.، میرلوحی، م. ۱۳۸۹. فرهنگ مصور گیاهان دارویی. سبز آرنک. تهران
- ۲- اسدی، م. ۱۳۸۹-۱۳۶۷. فلور ایران. جلد‌های ۶۶-۱، انتشارات موسسه جنگل‌ها و مراتع کشور
- ۳- زرگری، ع. ۱۳۷۳-۱۳۶۸. گیاهان دارویی. جلد‌های ۱-۵. انتشارات دانشگاه تهران، تهران.
- ۴- میرحیدر، ح. ۱۳۷۳. معرف گیاهی (کاربرد گیاهان در پیشگیری و درمان بیماری‌ها)، جلد ۷-۱. نشر فرهنگ اسلامی، تهران.
- ۵- مالکی خضرلو، س.، انصاری اردلی، س.، مالکی خضرلو، م. ۱۳۹۵. مطالعه اتنوبوتانی و مصارف سنتی برخی گیاهان دارویی شهرستان عجبشیر، همایش ملی مدیریت منابع طبیعی، دانشگاه گنبد کاووس، ایران
- ۶- میردیلیمی، س.ز.، حشمتی، غ.م.، بارانی، ح. ۱۳۹۳. مطالعه اتنوبوتانی و اتنواکولوژی گونه‌های دارویی کچیک. دوفصلنامه دانش‌های بومی ایران.
- ۷- جعفری، ع. ۱۳۸۳. شناسایی و معرفی گیاهان دارویی منطقه حفاظت شده دنا. دوازدهمین کنفرانس زیست‌شناسی. همدان. ایران.
- ۸- مظفریان، و. ۱۳۹۶. فلور استان چهارمحال و بختیاری. انتشارات موسسه جنگل‌ها و مراتع کشور. تهران
- ۹- دینی، م.، باباخانو، پ.، محمدی، م.، گلی‌پور، م. ۱۳۸۱. بررسی منابع تولیدکننده شکر تیغال در استان تهران. نشریه تحقیقات گیاهان دارویی و معطر ایران. دوره ۱۲. شماره ۱

10- Jahantab, E., Hatami, E., Sayadian, M., Salahi, A. 2018. Ethnobotanical study of medicinal plants of Boyer Ahmad and Dena regions in Kohgiluyeh and Boyer Ahmad province, Iran. Advanced Herbal Medicine .



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



11- Asadbeigi, M., Mohammadi, T., Rafieian-Kopaei, M., Saki, K., Traditional effects of medicinal plants in the treatment of respiratory diseases and disorders: an ethnobotanical study in the Urmia. 2014. Asian Pac J Trop Med.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



بررسی خواص دارویی شیرین بیان (*Glycyrrhiza glabra*) در کنترل و درمان عفونت های تنفسی

فرشته عزتی قادی^{۱*} و عبدالله رمضان‌ی قرا^۲

۱- استادیار گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه جیرفت، جیرفت

۲- استادیار گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه جیرفت، جیرفت

f.ezzati@ujiroft.ac.ir

چکیده

بیان مسأله: امروزه تعداد زیادی از افراد جهان از مشکلات عفونت‌های تنفسی رنج می‌برند. بیماری‌هایی مانند آنفلانزا، سرماخوردگی و عفونت‌های گلو و لوزه عامل عفونت‌های مجاری تنفسی و ریه‌ها هستند. یکی از بیماری‌هایی که امروزه منجر به عفونت‌های حاد تنفسی می‌گردد کووید-۱۹ می‌باشد که بعنوان حادثترین و بزرگترین مشکل پاندمی در بهداشت جهانی مطرح می‌باشد. این بیماری حاد تنفسی که به عنوان یک بیماری نوظهور مطرح است با توجه به جهش‌های متعدد ویروس تاکنون روش درمان مناسب و دقیقی برای آن شناسایی نشده است. امروزه گیاهان دارویی یکی از مباحث نوین در درمان بیماری‌ها مطرح می‌باشد که توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده است.

هدف پژوهش: هدف از این مطالعه بررسی گونه گیاه شیرین بیان بر علیه ویروس کرونا بعنوان عامل بیماری حاد تنفسی می‌باشد. **روش و چگونگی انجام پژوهش:** روش تحقیق با جستجو در پایگاه های اطلاعاتی PubMed, Scopus, GoogleScholar, ScienceDirect می‌باشد.

یافته ها و نتیجه گیری: نتایج این مطالعه اثر بخشی مناسب این گیاه بر علیه ویروس کرونا از خود نشان داده است. بنابراین معرفی این گیاه و ترکیبات موثره در درمان این بیماری می‌تواند موثر باشد و منجر به ارائه داروهای جدید بیانجامد.

کلید واژه ها: کووید-۱۹، بیماری حاد تنفسی، گیاه شیرین بیان.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



Evaluation of medicinal properties of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) in the control and treatment of respiratory infections

Fereshteh Ezzati Ghadi^{1*}, Abdollah Ramzani Ghara²

- 1- Assistant professor Faculty of Science, Department of Biology, University of Jiroft, Jiroft.
- 2- Assistant professor Faculty of Science, Department of Biology, University of Jiroft, Jiroft.

f.ezzati@ujiroft.ac.ir

Abstract

Statement of Problem: Many people around the world today suffer from respiratory infections. Diseases such as the flu, colds, and infections of the throat and tonsils can cause infections of the respiratory tract and lungs. One of the diseases that leads to acute respiratory infections today is Covid-19, which is the most acute and major pandemic problem in global health. This acute respiratory disease, which is considered as an emerging disease, has not yet been identified due to multiple mutations in the virus. Today, medicinal plants are one of the new topics in the treatment of diseases that has attracted the attention of many researchers.

Research Purpose: The aim of this study was to evaluate the species of licorice plant against coronavirus as an agent of acute respiratory disease.

Research Method: The research method is by searching the databases of PubMed, Scopus, GoogleScholar, ScienceDirect.

Results and Conclusion: The results of this study have shown the appropriate effectiveness of this plant against coronavirus. Therefore, the introduction of this plant and effective compounds in the treatment of this disease can be effective and lead to the introduction of new drugs.

Keywords: COVID-19, Respiratory infections, *Glycyrrhiza glabra*.



مقدمه:

ریه بعنوان یکی از مهمترین اجزاء دستگاه تنفسی مطرح است که در تبادل گازهای مهم تنفسی اکسیژن و دی اکسید کربن نقش ایفاء می‌کند. هرگونه عارضه در دستگاه تنفسی منجر به بیماریها و نارسایی‌های این دستگاه می‌شود. بیماریهای تنفسی گروهی از بیماریها را شامل می‌گردد که بخش‌های مختلف دستگاه تنفسی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. بیماریهای ریوی یکی از مهمترین عوامل مرگ و میر در جهان است. امروزه بیماری جدید به نام کرونا که یک عامل پاندمی در جهان شناخته شده است و روزانه تعداد زیادی از افراد به این بیماری مبتلا می‌شوند به عنوان مهمترین و خطرناک ترین بیماری تنفسی ویروسی و واگیردار در جهان شناخته شده است که منجر به ضایعه حاد ریوی و مرگ و میر در افراد می‌شود (۱).

گیاهان دارویی با توجه به ترکیبات مؤثره شناخته شده و اثر بخشی این ترکیبات در بسیاری از بیماریها با توجه به در دسترس بودن و ارزان بودن آن و همچنین با عوارض جانبی کم در مقایسه با داروهای شیمیایی، توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده است. مطالعات متعددی در رابطه با ترکیبات مؤثره گیاهان دارویی و همچنین اثر بخشی آنها در درمان بیماریهای مختلف به اثبات رسیده است (۲، ۳). گیاه دارویی شیرین بیان همواره در تب سنتی جوامع مختلف مورد توجه بوده است. این گیاه با نام علمی *Glycyrrhiza glabra* گیاه چند ساله و علفی است که دارای برگهای پنبه‌ای می‌باشد و گل‌های آن به رنگ بنفش تا آبی کم رنگ می‌باشد. میوه این گیاه بصورت یک غلاف مستطیلی است که حاوی چند دانه است که شبیه به نخود فرنگی می‌باشد و در هوای نیمه گرمسیری که دارای خاک غنی می‌باشد رشد می‌کند. ریشه این گیاه نرم و فیبری است و به رنگ زرد روشن است (۴).

روش پژوهش:

این مطالعه از نوع مقاله مروری و درباره بررسی اثر گیاه دارویی شیرین بیان بر خصوصیات درمانی بیماری‌های مزمن تنفسی، و بخصوص کووید ۱۹ که با جستجو در پایگاه‌های PubMed، Science Direct، Medline و Web of Science با کلیدواژه‌های، گیاه درمانی، گیاه دارویی، طب سنتی، خاصیت ضد ویروسی گیاه دارویی مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها و بحث:

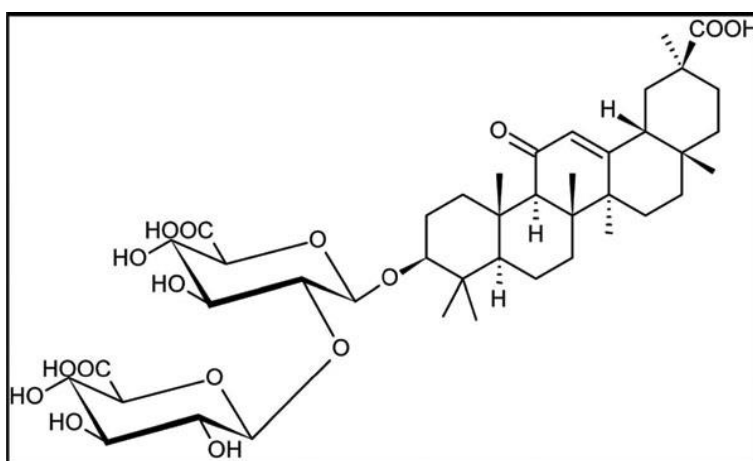
این گیاه دارای خواص دارویی متعددی از جمله ادرار آور، ضد سرفه، ضد سرماخوردگی و ورم و همچنین به عنوان حشره کش استفاده می‌گردد. عصاره این گیاه حاوی ترکیبات متعددی است که مهمترین ترکیب آن گلیسیریزین نام دارد که یک ترکیب تری ترپنوئیدی و شیرین در ریشه این گیاه است. این ترکیب در اثر هیدرولیز به اسیدگلیسیریتینک و تولید آب و اسید گلوکورونیک می‌نماید. ترکیباتی مانند فلاونوئیدها، تری‌پنوئیدها و ساپونین و روغن‌های فرار، آسپارژین، استرول، تانن، نشاسته، گلوکز، لیگنین، ساکارز، موم‌ها، اسیدهای آمینه و آمین‌ها می‌باشند. همچنین رنگ زرد روشن ریشه بدلیل فلاونوئید (لیکیریتین و ایزولیکیریتین) می‌باشد. شیرین بیان دارای خواص آنتی‌اکسیدانی بالا می‌باشد که به بدلیل وجود ایزوفلاون‌ها، گلابرین و هیپاگلایرین نوع A و B است و این ترکیبات فعالیتی مشابه هورمون استروژن دارند (۵). مطالعات نشان داده است که عصاره گیاه شیرین بیان در درمان گلودرد، آب مروارید برونش و همچنین سرفه استفاده می‌گردد. گیاه شیرین بیان بدلیل وجود ماده گلیسیریزین به عنوان ضدسرفه و



خلط‌آور می‌باشد و باعث افزایش ترشح نای می‌شود. همچنین وجود liquiritin apioside در عصاره این گیاه عامل مهار سرفه معرفی شده است.

خواص ضد ویروسی شیرین بیان

ماده گلیسییریزین موجود در گیاه شیرین بیان به عنوان عامل ضد ویروسی شناخته شده است. از این ترکیب در درمان بیماران مبتلا به HIV-1 و ویروس هپاتیت C مزمن استفاده شده است. در مطالعه‌ای در دو نوع از بیماری‌های تنفسی SARS به نام‌های FFM-1 و FFM-2 اثر ضد ویروسی این ترکیب مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه بصورت مقایسه‌ای اثر ضد ویروسی گلیسییریزین و داروهایی مانند ریباویرین، ۶-آزائوریدین، پیرازیوفورینو اسید مایکوفنولیک مورد بررسی قرار گرفت. گلیسییریزین بعنوان موثرترین ترکیب از میان این مطالعه مقایسه‌ای انتخاب گردید. گلیسییریزین در درمان SARS-COV 1 مورد مطالعه قرار گرفت و تاثیر مثبت آن در درمان این بیماری و کاهش چشمگیر تکثیر این ویروس گزارش شده است (۶).



شکل ۱. ساختار گلیسییریزین

مطالعات متعددی در رابطه با اثر گلیسییریزین در مهار تکثر ویروس و همچنین ورود به سلول میزبان انجام شد که اثربخشی آنرا اثبات کردند (۸ و ۷). گلیسییریزین، اسید گلیسییرتینیک و مشتقات آن از اجزای اصلی فعال تری‌ترپنوئیدی عصاره شیرین بیان هستند. این ترکیبات دارای فعالیت ضد ویروسی در برابر بسیاری از ویروس‌های RNA و DNA دار مانند ویروس سارس، هرپس ویروس، HIV، ویروس هپاتیت، ویروس‌های آنفلوآنزا، سیتومگالوویروس‌ها و ویروس سنسیشیال تنفسی هستند مشخص شد که این ترکیبات با تأثیر بر چسبندگی و نفوذ ویروس به طور مؤثری از مراحل اولیه عفونت ویروس جلوگیری می‌کنند. گلیسییریزین ممکن است از طریق تأثیرگذاری بر بسیاری از عوامل سلولی مانند کاربین کیناز II و پروتئین کیناز II عمل کند (۹). در مطالعه‌ای دیگر اثر ضد ویروس هپاتیت C عصاره متانولی شیرین بیان اثبات گردید (۱۰). همچنین عصاره اتانولی شیرین بیان مهار ترشح RANTES توسط اپیتلیال برونش A549 آلوده به H1N1 را نشان داده است.



مکانیسم اثر گلیسیریزین در درمان کرونا

اخیراً، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که گلیسیریزین و عصاره شیرین بیان از طریق اتصال به ACE2 و مهار جذب و نفوذ ویروس، مزایای بالقوه‌ای در برابر ویروس جدید کرونا دارند. گلیسیریزین یکی از درمان‌های جدیدی است که برای COVID-19 در چین استفاده می‌شود. علاوه بر این، بر اساس شباهت‌های بین SARS-CoV با SARS-CoV-2 و مزایای استفاده از گلیسیریزین در برابر SARS-CoV، بسیاری از محققین پیشنهاد کردند که گلیسیریزین با اتصال به ACE2 و جذب ویروس پتانسیل درمانی در برابر COVID-19 دارد (۱۱). گلیسیریزین و متابولیت‌های آن دارای دو مکانیسم در مبارزه با کووید-۱۹ می‌باشد که شامل:

۱: مهار مستقیم بیان پروتئاز سرین گذرنده نوع ۲ (TMPRSS2) هستند که برای ورود ویروس و فعال سازی (MR) گیرنده مینرالوکورتیکوئید ضروری است.

۲: کاهش بیان ACE2 در اعضاء در برابر COVID-19 محافظت می‌کند. جالب اینجاست که گزارش شده است که اسید گلیسیریزیک (گلیسیریزین) بالاترین فعالیت را در برهم زدن تعامل بین گیرنده باندینگ دامنه (RBD) SARS-COV2 و ACE2 دارد، بنابراین دارای پتانسیل بالقوه ضد کروناویروس است (۱۲).

داروی مشتق شده از گلیسیریزین

داروی دی آمونیوم گلیسیریزینات (DG) یکی از مشتقات اسید گلیسیریتینیک می‌باشد. در مطالعه‌ای دینگ و همکاران (2020) بررسی بالینی از یک بیمار که از COVID-19 شدید رنج می‌برد، پس از درمان با دی آمونیوم گلیسیریزینات (DG)، بهبود یافت. آنها پیشنهاد کردند که ترکیب DG با ویتامین C ممکن است یک درمان جایگزین امیدوارکننده برای علائم شدید COVID-19 در طول قرنطینه باشد (۱۳).

عوارض مصرف شیرین بیان

با توجه به اینکه گیاهان دارویی و خواص درمانی آنها مورد مطالعه بسیاری از محققین قرار گرفت است اما همواره سمیت و عوارض ناشی از مصرف بی‌رویه این گیاهان مورد بحث بوده است. در رابطه با گیاه دارویی شیرین بیان عارضه جانبی گزارش شده آن افزایش فشار خون می‌باشد. مکانیسم تاثیر عصاره شیرین بیان بر فشار خون ناشی از دخالت این گیاه بر سیستم رنین-آنژیو تانسین-آلدسترون می‌باشد. ساپونین‌های موجود در عصاره شیرین بیان باعث تقویت آلدسترون می‌گردد و باعث اتصال به گیرنده‌های کورتیکوتیدی در کلیه می‌گردد. یکی دیگر از عوارض جانبی ناشی از مصرف بی‌رویه این گیاه ادم می‌باشد که در اثر احتباس سدیم است. شدت عوارض جانبی در افراد مختلف بستگی به میزان دوز و مدت مصرف و همچنین حساسیت فردی



نتیجه‌گیری:

با توجه به بررسی‌های انجام شده و اثبات اثر ضد ویروسی عصاره شیرین بیان با توجه به ترکیب بسیار مهم گلیسریریزین می‌توان نتیجه گرفت که عصاره این گیاه دارای پتانسیل ضد ویروسی در برابر کووید ۱۹ می‌باشد و حتی می‌توان داروهای مشتق شده از این ترکیب را در درمان این بیماران بکاربرد.

فهرست منابع:

- 1- Van Damme W, Dahake R, Delamou A, Ingelbeen B, Wouters E, Vanham G, Van De Pas R, Dossou JP, Ir P, Abimbola S, Van der Borgh S. The COVID-19 pandemic: diverse contexts; different epidemics—how and why? *BMJ Global Health*. 2020 Jul 1;5(7): e003098.
- 2- Bhatt ID, Rawat S, Rawal RS. Antioxidants in medicinal plants. In *Biotechnology for medicinal plants 2013* (pp. 295-326). Springer, Berlin, Heidelberg.
- 3- Al-Snafi AE. Therapeutic properties of medicinal plants: a review of plants with antioxidant activity (part 1). *International Journal of Pharmacology and Toxicology*. 2015;6(3):159-82.
- 4- Hasan MK, Ara I, Mondal MS, Kabir Y. Phytochemistry, pharmacological activity, and potential health benefits of *Glycyrrhiza glabra*. *Heliyon*. 2021 Jun 7: e07240.
- 5- Alsaadi DH, Raju A, Kusakari K, Karahan F, Sekeroglu N, Watanabe T. Phytochemical Analysis and Habitat Suitability Mapping of *Glycyrrhiza glabra* L. Collected in the Hatay Region of Turkey. *Molecules*. 2020 Jan;25(23):5529.
- 6- Hsu CH, Hwang KC, Chao CL, Chang SG, Ho MS, Chou P. Can herbal medicine assist against avian flu? Learning from the experience of using supplementary treatment with Chinese medicine on SARS or SARS-like infectious disease in 2003. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*. 2006 Jul 1;12(6):505-6.
- 7- Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MB. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytotherapy research*. 2018 Dec;32(12):2323-39.
- 8- Sun ZG, Zhao TT, Lu N, Yang YA, Zhu HL. Research progress of glycyrrhizic acid on antiviral activity. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2019 Jun 1;19(10):826-32.
- 9- Wang HL, Li YX, Niu YT, Zheng J, Wu J, Shi GJ, Ma L, Niu Y, Sun T, Yu JQ. Observing anti-inflammatory and anti-nociceptive activities of glycyrrhizin through regulating COX-2 and pro-inflammatory cytokines expressions in mice. *Inflammation*. 2015 Dec;38(6):2269-78.
- 10- Fukuchi K, Okudaira N, Adachi K, Odai-Ide R, Watanabe S, Ohno H, Yamamoto M, Kanamoto T, Terakubo S, Nakashima H, Uesawa Y. Antiviral and antitumor activity of licorice root extracts. *in vivo*. 2016 Nov 1;30(6):777-85.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



- 11- Luo P, Liu D, Li J. Pharmacological perspective: glycyrrhizin may be an efficacious therapeutic agent for COVID-19. *International journal of antimicrobial agents*. 2020 Jun 1;55(6):105995.
- 12- Yu S, Zhu Y, Xu J, Yao G, Zhang P, Wang M, Zhao Y, Lin G, Chen H, Chen L, Zhang J. Glycyrrhizic acid exerts inhibitory activity against the spike protein of SARS-CoV-2. *Phytomedicine*. 2021 May 1; 85:153364.
- 13- Ding H, Deng W, Ding L, Ye X, Yin S, Huang W. Glycyrrhetic acid and its derivatives as potential alternative medicine to relieve symptoms in nonhospitalized COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. 2020 Oct;92(10):2200-4.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



اثر ضد میکروبی باکتری‌های اسیدلاکتیکی علیه پاتوژن‌های دستگاه تنفسی

مریم پارسا لیسار

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

Maryam31prs@gmail.com

چکیده

باکتری‌های اسیدلاکتیکی میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که اثرات مفیدی بر سلامتی دارند. هدف از این بررسی، ارزیابی توانایی ضد میکروبی مایع رویی کشت باکتری‌های اسیدلاکتیکی علیه پاتوژن‌های دستگاه تنفسی است. سه گونه باکتری اسیدلاکتیکی (لاکتوباسیلوس پلانتاروم زیر گونه پلانتاروم PTCC ۱۷۴۵، لاکتوباسیلوس کازئی زیر گونه کازئی PTCC ۱۶۰۸ و لاکتوکوکوس لاکتیس زیر گونه لاکتیس PTCC ۱۳۳۶) از کلکسیون میکروبی سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران به صورت لیوفلیزه تهیه شد و خاصیت ضد میکروبی مایع رویی کشت آنها علیه عوامل بیماری‌زای باکتریایی استاندارد به کمک روش چاهک (Well Diffusion Agar) مورد بررسی قرار گرفت و میانگین هاله عدم رشد و توانایی ضد میکروبی آنها اندازه‌گیری شد. باکتری‌ها در شرایط آزمایشگاهی اثرات ضد باکتریایی خوبی در مقابل سه باکتری بیماری‌زای از خود نشان دادند، بیشترین اثر مهار کنندگی را لاکتوکوکوس لاکتیس زیر گونه لاکتیس علیه/ستافیلوکوکوس/ورئوس PTCC ۱۳۹۹ با میانگین قطر هاله عدم رشد ۱۳/۳۳ میلی‌متر از خود نشان داد. متابولیت‌های تولیدی توسط باکتری‌های اسیدلاکتیکی، توانستند از رشد سه باکتری بیماری‌زای در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری کنند.

کلید واژه‌ها: باکتری‌های اسیدلاکتیکی، عفونت‌های تنفسی، روش چاهک



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



Antimicrobial activity of lactic acid bacteria against respiratory tract pathogen

Maryam Parsa Lisar

Department of Biology, Faculty of Science, University of Guilan, Rasht, Iran

Maryam31prs@gmail.com

Abstract

Probiotics are living microorganisms that have beneficial effect on gastrointestinal health. The goal of this paper is to evaluate the antimicrobial potential culture supernatant bacteria against respiratory tract pathogen. Three types of lactic acid bacteria (*Lactobacillus plantarum* subsp *plantarum* PTCC1745, *Lactobacillus casei* subsp *casei* PTCC 1608, *Lactococcus lactis* sub species *lactis* PTCC 1336) from microbial collections Iranian research organization for science and technology was prepared lyophilized and the antimicrobial effects of these bacterial culture supernatants were evaluated on pathogen bacteria strains by using disc diffusion agar. The inhibitory zone was measured. Lactic acid bacteria had shown a good antimicrobial ability against respiratory tract pathogen. The highest inhibitory effect was shown with *Lactococcus lactis* subsp *lactis* against *staphylococcus aureus* PTCC 1431 with average of inhibitory zone diameter 13.33 mm. According to this study the produced metabolite from lactic acid bacteria can prevent the growth of pathogen bacteria in vitro condition.

Keywords: Antimicrobial activity, Respiratory Tract pathogen, Well Diffusion Agar



مقدمه

باکتری‌های اسیدلاکتیک به باکتری‌هایی اطلاق می‌شود که قادرند از تخمیر قند تولید اسیدلاکتیک کنند. لاکتوباسیلوس، لاکتوباسیلوس، پدیوکوکوس، استرپتوکوکوس از جمله این باکتری‌ها هستند. باکتری‌های اسیدلاکتیک بطور وسیع در طبیعت پراکنده اند و بطور طبیعی جزئی از فلور شیر خام محسوب می‌شوند. این باکتری‌ها نقش مهمی در طعم، بو غذاها دارند. لاکتوباسیلوس‌ها از مهمترین آنها محسوب می‌شوند. این باکتری‌ها از مهمترین جنس‌های پروبیوتیکی نیز محسوب می‌شوند (۱، ۲). قسمت تحتانی دستگاه تنفس یکی از بخش‌های مهم بدن است که به علت تماس مستقیم آن با محیط خارج در معرض آلودگی با میکروارگانیسم‌های مختلف می‌باشد. بعضی از ویروس‌ها و قارچ‌ها بعنوان عوامل عفونت‌زا در ریه مطرحند لیکن همیشه باکتری‌های پاتوژن مانند مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، استرپتوکوکوس پنومونیه، مایکوپلاسما پنومونیه، استافیلوکوکوس ارئوس، استرپتوکوکوس پیوژنس، هموفیلوس آنفلوانزا، گونه‌های لژیونلا و غیره را عوامل عفونی غالب در این زمینه معرفی می‌نمایند (۳). باکتری‌های اسیدلاکتیکی با تولید اسیدهای لاکتیک و استیک، باکتریوسین، پراکسید هیدروژن، دی استیل، استالدئید و آمونیاک قادرند سبب کاهش pH محیط شوند و از رشد بسیاری از میکروارگانیسم‌ها مانع کنند (۴). امروزه با افزایش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی و عوارض‌های ناشی از مصرف داروهای شیمیایی استفاده از درمان‌های جایگزین ضروری به نظر می‌رسد. این دسته از باکتری‌ها و متابولیت‌های تولیدی آنها می‌توانند به طور وسیع کاربرد درمانی داشته باشند. مطالعات انجام شده تأیید کننده نقش مثبت این باکتری‌ها در مهار عوامل بیماری‌زا است (۵). هدف از این مطالعه ارزیابی اثر ضد میکروبی باکتری‌های اسیدلاکتیکی علیه پاتوژن‌های دستگاه تنفسی در شرایط آزمایشگاهی است.

روش کار

تهیه باکتری‌های اسیدلاکتیکی: سه سویه استاندارد (لاکتوباسیلوس پلانتاروم زیر گونه پلانتاروم PTCC1745، لاکتوباسیلوس کازئی زیر گونه کازئی PTCC 1608 و لاکتوکوکوس لاکتیس زیر گونه لاکتیس PTCC 1336) از کلکسیون میکروبی سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران به صورت لیوفیلیزه تهیه شده و روی محیط MRS مایع کشت داده شده و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷°C در شرایط بی‌هوازی انکوبه گردید.

تهیه مایع رویی کشت باکتری‌های اسیدلاکتیکی: باکتری‌های اسیدلاکتیکی خالص شده در محیط MRS مایع در شرایط بی‌هوازی و دمای ۳۷°C به مدت ۲۴ ساعت گرمخانه‌گذاری شدند تا کدورتی معادل ۰/۵ مک فارلند (1×10^8 cfu/ml) بدست آید. برای تهیه مایع رویی کشت، باکتری‌ها به مدت ۲۵ دقیقه در دمای ۴۰°C با ۳۵۰۰ دور در دقیقه، سانتریفوژ شدند. برای خنثی نمودن مایع رویی کشت از NaOH ۱ نرمال استفاده گردید.

تهیه و آماده سازی باکتری‌های بیماری‌زا: سه سویه شایع بیماری‌زای باکتریایی، شامل استافیلوکوکوس اورئوس (PTCC 1431)، سودوموناس آئروجینوزا (PTCC 1181)، استرپتوکوکوس پنومونیه (PTCC 1240) از کلکسیون میکروبی سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران به صورت لیوفیلیزه تهیه شدند و در محیط نوترینت براث با کدورت معادل ۰/۵ مک فارلند مورد استفاده قرار گرفتند.



روش چاهک (Well Diffusion Agar): طی این روش از سوسپانسیون باکتری‌های بیماری‌زا در محیط نوترینت برات (۵/۰ مک فارلند) با سوآپ استریل روی محیط مولر هینتون آگار کشت داده شد. سپس به کمک پیت پاستور استریل چاهک‌هایی روی محیط ایجاد کرده و از مایع رویی خنثی شده باکتری‌های اسیدلاکتیکی به میزان ۰/۱ میلی لیتر در چاهک‌ها ریخته شد، بعد از خشک شدن محیط، پلیت‌ها در انکوباتور 37°C به مدت ۲۴ ساعت گرمخانه‌گذاری شدند. سپس قطر هاله عدم رشد ایجاد شده توسط باکتری‌های اسیدلاکتیکی علیه هر یک از باکتری‌های بیماری‌زا اندازه‌گیری شد.

نتایج

جدول شماره ۱ نشان دهنده اثر مهارکنندگی این دسته از باکتری‌ها است. طی این روش بیشترین اثر مهار را لاکتوکوکوس لاکتیس زیر گونه لاکتیس بر استافیلوکوکوس اورئوس PTCC 1431 با میانگین قطر هاله عدم رشد ۱۳/۳۳ میلی‌متر از خود نشان داد و کمترین میزان مهار کنندگی را لاکتوباسیلوس کازئی زیر گونه کازئی بر علیه استرپتوکوکوس پنومونیه PTCC 1240 با میانگین قطر هاله عدم رشد ۸/۳۳ میلی‌متر نشان داد.

جدول - ۱: میزان مهار کنندگی باکتری‌های اسیدلاکتیکی در مهار عوامل بیماری‌زا بر حسب میلی‌متر

استافیلوکوکوس اورئوس PTCC 1431	سودوموناس آئروجینوزا PTCC 1181	استرپتوکوکوس پنومونیه PTCC 1240	باکتری‌های بیماری‌زا
			باکتری‌های اسیدلاکتیکی
۱۲/۳۳	۱۲	۱۲/۶۶	لاکتوباسیلوس ساکی زیر گونه ساکی
۱۲	۱۱	۸/۳۳	لاکتوباسیلوس کازئی زیر گونه کازئی
۱۲	۱۲/۶۶	۱۰	لاکتوباسیلوس پلانتاروم زیر گونه پلانتاروم
۱۳/۳۳	۱۱/۶۶	۱۲/۳۳	لاکتوکوکوس لاکتیس زیر گونه لاکتیس



بحث و نتیجه‌گیری

باکتری‌های اسیدلاکتیک با تولید اسیدلاکتیک و اسیدهای آلی سبب کاهش pH محیط می‌شوند و از رشد بسیاری از باکتری‌ها ممانعت می‌کنند. (۶). در این مطالعه مشخص شد که متابولیت‌های تولیدی توسط این باکتری‌ها که به کمک سانتریفوژ جداسازی شد. قادرند از رشد باکتری‌های بیماری‌زا جلوگیری کنند که مطابق با تحقیقات انجام شده مشابه می‌باشد. کوکونیر و همکارانش بیان کردند که مایع رویی کشت باکتری‌های لاکتوباسیلوس فرمنتوم، لاکتوباسیلوس کازئی، لاکتوباسیلوس اسیدوفیلوس و لاکتوکوکوس لاکتیس بر طیف وسیعی از باکتری‌های بیماری‌زا اثر ممانعت‌کنندگی دارد (۷).

ساوادگو فعالیت ضد میکروبی باکتری‌های اسیدلاکتیک بر علیه سویه‌های استاندارد باسیلوس سرئوس، انتروکوکوس فکالیس، اشرشیا کولای و استافیلوکوکوس اورئوس در *in vitro* هاله‌های عدم رشد از ۸ تا ۱۲ میلی‌متر به وجود آورد (۸). در بررسی کاظمی و همکاران، فعالیت ضد میکروبی شش باکتری پروبیوتیک بر علیه هفت سویه بیماری‌زا (باسیلوس سرئوس، استافیلوکوکوس اورئوس، سالمونلا تیفی، کلبسیلا پنومونیه، سودوموناس آئروچینوزا، شینگلا دیسانتری، اشرشیا کولای) مورد بررسی قرار گرفت که سویه‌های پروبیوتیکی توانایی خوبی در مهار عوامل بیماری‌زا از خود نشان دادند (۶).

مطالعه هاشمی و همکاران نیز نشان داد باکتری‌های اسیدلاکتیک جدا شده از پنیر کردی در مقایسه با سویه‌های تجاری خاصیت ضد میکروبی مناسبی داشتند (۹). این دسته باکتری‌ها با تحریک سیستم ایمنی، مهار اتصال پاتوژن‌ها به سلولهای اپی تلیال، تغییر رسپتور توکسین‌های باکتریایی، تولید مواد ضد میکروبی از جمله انواع اسید، باکتریوسین، اسیدهای چرب و ترکیبات آروماتیک و رقابت برای به دست آوردن مواد غذایی می‌توانند اثرگذاری مثبت خود را اعمال کنند. در این مطالعه مشخص شد که متابولیت‌های تولیدی توسط باکتری‌های اسیدلاکتیک که به کمک سانتریفوژ جداسازی شدند. قادرند از رشد میکروب‌های بیماری‌زا جلوگیری کنند. می‌توان نتیجه گرفت این باکتری‌ها می‌توانند به سلامت انسان کمک شایانی کنند.

منابع

1. Oyetayo, V.O. Phenotypic Characterization and assessment of the inhibitory potential of lactobacillus isolates from different source. African Journal of Bacteriology. 2004; 3(7): 355-357.
2. Bettache, G. Mebrouk, k. Characterization of lactic acid bacteria isolated from Algerian aride zone raw goats milk, African Journal of Bacteriology, 2004; vol3: pp 339-342.
3. Salari M. Pathogen bacteria isolated from patients suspected to suffer pulmonary infection. Tehran Univ Med J. 1997; 55 (5): 17-21
4. Bromberg R, Moreno I, Zaganini C. Isolation of bacteriocin- production lactic acid bacteria from meat and meat product and its spectrum of inhibitory activity. Brazilian Journal of Microbiology 2004; 35: 137-144.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



5. Klewicki R, Klewicka E. Antagonistic activity of lactic acid bacteria as probiotics against Selected bacteria of the Enterobacteriaceae family in the presence polyols and their galactosyl derivatives. *Biotechnology letters* 2004; 26: 317 – 320.
6. Kazemi Darsanaki R, Ghaemi N Mirpour M. Evaluation antimicrobial activity of lactic acid bacteria isolated from probiotic products (Lactobacillus and Bifidobacterium). *Journal of Microbial Biotechnology* 2011; 2 (7): 29-36.
7. Coconnier MH, Liévin V, Hemery E, Servin AL. Antagonistic activity against Helicobacter infection in vitro and in vivo by the human Lactobacillus acidophilus strain LB. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64 : 4573-4580.
8. Savadogo A, Cheik A. Antimicrobial activities of lactic acid bacteria strains isolated from Burkina faso fermented milk. *Pakistan Journal of nutrition* 2004; 3 (3): 174-179.
9. Hashemi S M B, Shahidi F, Mortazavi S A, Milani E, Eshaghi Z. Study of antimicrobial activity of lactic acid bacteria isolated from traditional Kurdish cheese in comparison to reference strains against some pathogens. *FSCT*. 2015; 13 (55) :103-113



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



آنتی آزما ترکیب گیاهی موثر بر آسم و تنگی نفس

حسین مهدوی، ماندانا احمدی^{*}، زهره حدادی

واحد تحقیق و توسعه، شرکت داروسازی سینافراور، نجف آباد، اصفهان، ایران

mandana.ahmadi84@gmail.com

چکیده

تشخیص بالینی آسم بر پایه نشانه های این بیماری انجام می شود که شامل خس خس سینه، پیشینه خانوادگی بیماری، اگزما و رینیت آلرژیک می باشد. عوارض جانبی، هزینه های بالا و استفاده از مواد نگهدارنده در محصولات شیمیایی سنتزی موجب تمایل بیشتر به استفاده از محصولات گیاهی شده است. فلاونوئیدهای شیرین بیان باعث مهار ترشح ائوتاکسین ها از فیبروبلاست های ریه انسان شده و از این طریق مانع تجمع ائوزینوفیل ها در محل التهاب مجاری هوایی می شوند و از طریق فعالسازی گوانیلات سیکلاز، مهار فسفودی استراز و افزایش cGMP موجب باز شدن کانال های پتاسیمی وابسته به کلسیم و رفع انقباض نای می شود. بنفشه معطر موجب کاهش سطح IgE سرم می گردد و مانند اینترلوکین ۳ و اینترلوکین ۴ عمل می کند، از طرفی باعث کاهش پاسخ مسیرهای هوایی و ائوزینوفیل ها می شود و نیز از تولید بیش از حد موکوس ممانعت می نماید. گیاه تربد دارای ویژگی ضداسپاسمی می باشد که با کمک افزایش کلسیم آزاد سیتوپلاسمی این کار را انجام می دهد. مکانیسم انجام این عمل مشابه وراپامیل (گشاد کننده برونش) با واسطه گری کلسیم می باشد، از طرفی وجود فلاونوئیدهایی از جمله ساپونین و تانین باعث اثرات ضداسپاسمی این گیاه روی سیستم گوارشی و تنفسی می شود.

کلید واژه ها: آسم، طب سنتی، شیرین بیان، تربد، بنفشه معطر



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



Anti-asthma herbal composition effective in asthma and dyspnea

Hossein Mahdavi¹, Mandana Ahmadi^{1*}, Zohreh Hadadi¹

1) Research & Development Department, Sinafaravar pharmaceutical Company, Najaf-Abad, Isfahan, Iran

Email: mandana.ahmadi84@gmail.cm

Abstract

Asthma Diagnosis based on the clinical signs, such as wheezing, family history of asthma, eczema, and allergic rhinitis. The side effects, high cost and use of preservatives and flavoring agents in synthetic chemical compounds have led to increasing interest towards using herbs. The Flavonoids of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) have anti-inflammatory effects. These flavonoids are chemokine, involved in eosinophil migration into the lung. Moreover, they inhibit phosphodiesterase (PDE) and increase the cGMP that leads opening of BKca channels and thus tracheal relaxation. *Viola odorata* considerably repressed the total serum level of IgE. As a result, IL-3 and IL-4 effectively decrease over-response of the airways and eosinophilia and excessive secretion of mucus. Extract of *Operculina turpethum* possesses antispasmodic activities, which is dependent upon an increase in the cytoplasmic free calcium. The presence of flavonoids such as saponin and tannins are responsible for *Operculina turpethum* antispasmodic activities in gastrointestinal and respiratory tract.

Keywords: Asthma, Traditional Medicine, *Glycyrrhiza glabra*, *Viola odorata*, *Operculina turpethum*.



مقدمه:

شیوع بیماری‌های آلرژیک در نقاط مختلف جهان متفاوت است. در این میان آسم یکی از مهمترین بیماری‌های مزمن به حساب می‌آید که باعث سرفه به ویژه در کودکان می‌شود. این بیماری که معمولاً با انسداد مجاری تنفسی تشخیص داده می‌شود دامنه بالینی گسترده‌ای دارد. سرفه، خس‌خس سینه، تنگی نفس، تند تند نفس کشیدن و احساس سنگینی روی قفسه سینه از جمله علائم و نشانه‌های آسم می‌باشد (۱ و ۲).

بر طبق آمار سازمان بهداشت جهانی (WHO) بیش از ۳۰۰ میلیون نفر در سراسر دنیا به آسم مبتلا هستند و پیش‌بینی می‌شود این میزان طی ۲۰ سال آینده به بیش از ۲۰٪ افزایش پیدا کند (۳).

برای آسم چهار سطح را عنوان می‌کنند که شامل خفیف و دوره‌ای، خفیف و پایدار، متوسط و شدید می‌باشد (۴).

معمولاً در این افراد سرفه‌های خشک با خلط کم دیده می‌شود که طی ساعات شب تشدید خواهد شد (۵). تشخیص بالینی آسم بر پایه نشانه‌های این بیماری انجام می‌شود که شامل خس‌خس سینه، پیشینه خانوادگی این بیماری، اگزما و رینیت آلرژیک می‌باشد (۶).

عوارض جانبی، هزینه‌های بالا، استفاده از مواد ننگه دارنده در محصولات شیمیایی سنتزی باعث تمایل بیشتر به استفاده از محصولات گیاهی شده است. علاوه بر این، داروهای ضدسرفه مانند دکسترومتورفان، کدئین و دیفن هیدرامین باعث ایجاد مشکلاتی مانند سرگیجه، خواب‌آلودگی، اختلالات تنفسی، افزایش ضربان قلب و حتی مرگ خواهند شد (۷). گیاهان دارویی نقش ویژه‌ای در کنترل آسم و سرفه‌های ناشی از آن دارند.

شیرین بیان *Glycyrrhize glabra*

گیاه دارویی شیرین بیان با نام علمی *Glycyrrhize glabra* یکی از قدیمی‌ترین گیاهان دارویی جهان و بومی مناطق مدیترانه است که در اکثر نقاط ایران می‌روید. شیرین بیان بواسطه‌ی قدمت زیاد آن به پدربزرگ گیاهان دارویی مشهور می‌باشد. شیرین بیان گیاهی است چندساله و از خانواده‌ی بقولات Fabaceae که ارتفاع آن گاه به ۱ تا ۲ متر می‌رسد.

به واسطه‌ی دارا بودن ترکیبات دارویی و غذایی مهم در ریشه و ریزوبیوم آن در دنیا حائز اهمیت می‌باشد و مورد توجه صنایع دارویی و غذایی قرار گرفته است (۸).

استفاده از گیاه شیرین بیان در طب سنتی به حدود ۱۲۰۰ سال قبل از میلاد برمی‌گردد. ریشه این گیاه در اروپا و کشورهای شرقی در طب سنتی مورد استفاده بوده است (۹).

هم‌چنین در طب سنتی از ریزوم شیرین بیان برای درمان گرفتگی عضلات، روماتیسم، آسم، عفونت‌های قفسه سینه، بیماری‌های پوستی، سرفه، نفخ شکم و ... مورد استفاده می‌شده است (۱۰ و ۱۱). در طب سنتی ایران نیز به عنوان ورم معده و ضد سرفه



مورد استفاده بوده است (۱۲). امروزه عصاره شیرین بیان در شربت‌های بیماری‌های تنفسی و سرفه استفاده می‌شود (۱۳). اورالنسیس یا شیرین بیان چینی در طب سنتی چین موارد استفاده زیادی دارد (۱۴).

کاشت این گیاه در مقیاس بالا در اسپانیا و انگلیس صورت می‌گیرد (۱۵). ریشه شیرین بیان دارای ترکیبات متفاوتی نظیر قندهای مختلف، فلاونوئیدها، استرول‌ها، اسیدهای آمینه، صمغ، نشاسته، اسانس‌های روغنی و ساپونین می‌باشد. عمده‌ترین ساپونین آن اسید گلیسیریزیک یا گلیسیریزین می‌باشد (۱۶ و ۱۷). این ماده عمده‌ترین ترکیب شیرین بیان بوده که ۵۰ مرتبه از شکر شیرین تر است (۱۸). هم‌چنین گلیسیریزین موجب تقلیل سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود و به عنوان یک داروی ضدالتهاب شناخته شده است (۱۹).

گلیسیریزیک اسید موجود در شیرین بیان دارای فعالیت ماینرالوکورتیکوئیدی می‌باشد که به جای کورتیکواستروئیدها برای درمان روماتیسم، التهاب و بیماری آدیسون استفاده می‌شود (۱۹).

گلابریدین موجود در شیرین بیان دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدسرطانی می‌باشد (۲۰ و ۲۱) و لیکوچالکون A موجود، فعالیت ضد باکتریایی دارد (۲۲).

کمیسیون E آلمان استفاده از این گیاه را در احتقان بخش فوقانی دستگاه تنفس و زخم‌های معده و دوازدهه تایید کرده است (۲۳). امروزه نیز عصاره شیرین بیان یکی از اجزای ترکیبی شربت سرفه به شمار می‌رود (۲۴).

مکانیسم اثر

پودر و عصاره شیرین بیان برای درمان سرفه، زخم گلو و زکام مفید بوده و اثرات خلط‌آور دارد که فعالیت تسکین‌دهنده شیرین بیان به ترکیب گلیسیریزین موجود در شیرین بیان برمی‌گردد.

به علاوه شیرین بیان باعث خارج شدن خلط از بخش بالایی دستگاه تنفس شده و سرعت ترشح موکوس در نای را افزایش می‌دهد. فلاونوئیدهای شیرین بیان باعث مهار ترشح ائوتاکسین از فیبروبلاست‌های ریه جنین انسان شده و از این طریق مانع تجمع ائوزینوفیل‌ها در محل التهاب مجاری هوایی می‌شوند (۲۵). این فلاونوئیدها نیز در نای از طریق فعالسازی گوانیلات سیکلاز، مهار فسفودی استراز و افزایش cGMP موجب باز شدن کانال‌های پتاسیمی وابسته به کلسیم و در نهایت شل شدن نای می‌شود (۲۶).

کوئرتستین، از فلاونوئیدهای شیرین بیان، برای درمان بیماری‌های مجاری هوایی و آسم یه کار می‌رود، زیرا این فلاونوئید دارای اثر مهارکنندگی بر انقباض نای می‌باشد (۲۶). هم‌چنین اخیراً مشخص شده است که لیکویریتین از مواد فعال عصاره شیرین بیان، موجب مهار اثرات اکپسایسین (القاکننده سرفه) می‌شود (۲۷). مشاهده شده است که شیرین بیان آسم را در موش صحرایی کاهش می‌دهد. هم‌چنین گلیسیریزین در مجاری هوایی موش صحرایی موجب مهار انقباض نای شده و موجب مهار التهاب تنفسی و ازدیاد ائوزینوفیل‌ها می‌گردد و در نتیجه می‌توان گفت مشکلات ناشی از آسم را کاهش می‌دهد (۲۸).



بنفشه معطر *Viola odorata*

بنفشه معطر متعلق به خانواده ویولاسه می باشد. از بنفشه معطر در قدیم برای درمان تومورهای تناسلی، اسکروزیس طحال، تومورهای التهابی، سرفه و اولسر ها استفاده می شده است (۲۹). چای تهیه شده از گل و برگ این گیاه به عنوان ضد اسپاسم، دیورتیک و اولسر به کار می رود (۳۰ و ۳۱). اثرات ضد قارچ و ضدباکتری تیز از گیاه بنفشه معطر گزارش شده است (۳۲).

ویولا شامل طیف وسیعی از مواد مختلف از جمله آلکالوئید ها، گلیکوزید ها، شاپونین، تانین، متیل سالیسیلات، موسیلاژ، ویتامین C، کومارین و فلاونوئید می باشد (۳۳). هم چنین دارای روغن های ضروری از جمله متیل استراز، سالیسیلیک اسید، فلاونوئید، آنتوسیانین، ساپونین و پولن می باشد که این مواد دارای اثرات ضدباکتریایی و ضدالتهابی می باشند. بیشترین تاثیر ویولا به خاطر حضور پپتیدهای گیاهی (سیکلوتیدها) می باشد (۳۴ و ۳۵)، که بر کنترل آسم و سرفه مؤثرند (۳۶ و ۳۷). از دیگر ترکیبات موجود در ویولا، گلیکوزیدهای فنولیک، فلاونوئیدها، ادوروتین و ویولین می باشد (۳۸ و ۳۹).

مطالعات اخیر نشان می دهد که گلیکوزیدهای سالیسیلیک اسید در برگ های گیاه سبب اثر ضد درد می شود. داروهای تشکیل شده از گل بنفشه معطر دارای اثرات آنتی سپتک، ضدالتهاب، لاکساتیو و خلط آور می باشد، هم چنین بنفشه معطر در مواردی مانند سردرد، بی خوابی، گیجی و خستگی می تواند مفید باشد (۴۰).

در مطالعات زیادی ویژگی های ضدآسم و ضد التهابی بنفشه معطر اثبات شده است (۴۱). از جمله مواد مؤثر موجود در بنفشه معطر سیکلوتید ها می باشند، سیکلوتید ها یک خانواده بزرگ از پپتید های کوچک هستند که ۲۸-۳۷ اسید آمینه و یک موتیف ساختاری دارند (۴۲-۴۵). این موتیف از شش گروه سیستمین حفاظت شده و سه پیوند دی سولفیدی تشکیل شده است، وجود این موتیف ها سبب مقاومت و پایداری منحصر بفرد سیکلوتید ها، حرارت، مواد شیمیایی و آنزیم ها شده است (۴۶ و ۴۷).

عملکرد طبیعی و گسترده ترین فعالیت سیکلوتید ها در گیاهان دفاع در برابر حشرات و آفات بیماری زاست، اما فعالیت های زیستی دیگری نیز در میان این خانواده ها مشاهده شده است. فعالیت ضدباکتریایی، ضدتومور، سیتوتوکسیک و ضدالتهاب از این عملکردها است (۴۸).

مکانیسم اثر

ویولا دارای موادی است که به کاهش التهاب مجاری حلق و ادم غشای موکوسی کمک می کند. این گیاه از طریق کاهش دفعات تنفس به بهبود عوارض ناشی از گلودرد، احساس ناراحتی در قفسه سینه، برونشیت حاد، سیاه سرفه و ذات الریه می شود (۴۹). طبق مطالعات انجام شده در سال ۲۰۱۰ اثرات ضدالتهابی و ضدآسمی گیاه ویولا روی سیستم تنفسی اثر دارد. نتایج نشان داد ویولا باعث کاهش سطح IgE سرمی می شود و مانند سایتوکاین ها شامل اینترلوکین ۳ و اینترلوکین ۴ عمل می کند از طرفی باعث کاهش پاسخ مسیر های هوایی و ائوزینوفیل ها می شود و هم چنین از تولید بیش از حد موکوس ممانعت می نماید (۵۰).



ویولا همچنین محتوی سالیسیلات، ساپونین، آکالوئید، فلاونوئید و لاتیل می باشد (۵۱). عنوان خواص ضدالتهابی این گیاه به خاطر محتوای سالیسیلات آن می باشد و با ممانعت از فعالیت آنزیم Cox-1 و جلوگیری از آزاد سازی رادیکال های آزاد اکسیژن از التهابات دستگاه گوارشی و زخم معده و التهابات دستگاه تنفسی ممانعت می کند (۵۳ و ۵۲).

تربد *Operculina turpethum*

تربد گیاهی از خانواده پیچک صحرایی با نام علمی *Operculina turpethum* (L) می باشد. تربد یکی از گیاهان بوده که به طور سنتی برای درمان مشکلات گوارشی و زخم معده، گلودرد، آسم، کم خونی، از بین بردن تومور ها، چاقی، از بین بردن تب و دردهای عضلانی و مفاصل استفاده می شود (۵۷-۵۴).

مطالعات گیاه شناسی مواد فعالی را در این گیاه شناسایی نموده که شامل کومارین، تورپتین، قندهای رامنوز و فروکتوز، گلیکوزیدها و ... می باشد (۶۰-۵۸).

مکانیسم اثر

از جمله خواص تربد، ویژگی ضد اسپاسمی این گیاه می باشد که با کمک افزایش کلسیم آزاد سیتوپلاسمی این کار را انجام می دهد (۶۱). میزان کلسیم داخل سلولی از طریق موارد مختلفی از جمله کانال های وابسته به ولتاژ (VDCs) و یا از طریق ذخایر داخل سلولی موجود در رتیکولوم سارکوپلاسمی افزایش می یابد (۶۲).

القا این انقباض ها توسط یک مهار کننده وابسته به غلظت بالای کارباکول و پتاسیم صورت میگیرد ، مکانسیم انجام این عمل مشابه وراپامیل (گشاد کننده برونش) با واسطه گری کلسیم می باشد (۶۳). از طرفی وجود فلاونوئید هایی از جمله ساپونین و تانین باعث اثرات ضد اسپاسمی این گیاه روی سیستم گوارشی و تنفسی می شود (۶۵ و ۶۴).

نتیجه گیری

با توجه به آن که از زمان های گذشته، گیاهان مختلفی در طب سنتی مورد استفاده بوده اند و نیز با توجه به پژوهش های متنوعی که در دهه های اخیر بر روی اثرات فارماکولوژیک و فیزیولوژیک این گیاهان متنوع صورت پذیرفته است، می توان نتیجه گیری کرد که این گیاهان دارای طیف وسیعی از اثرات آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی می باشند که برای پیشگیری و بهبود بیماری های مربوط به سیستم تنفسی نظیر آسم و عفونت ریه خواهند بود.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



فهرست منابع:

- 1) Forno E, Celedon JC. Predicting asthma exacerbations in children. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2012;18(1):63-69.
- 2) Heidarzadeh-Arani M, Hajirezaei M, Ahmadi A. Prevalence of abnormal birth weight among the asthmatic children (5-15 years) referred to Kashan asthma and allergy clinic during 2007-2008. *Feyz*. 2013;17(3):300-4.
- 3) Ghaffari J, Aarabi M. The prevalence of pediatric asthma in the Islamic Republic of Iran: a review and meta-analysis. *Journal of Proteome Research*. 2013;1(1):2-11.
- 4) Ahanchian H, Jafari SA, Behmanesh H. Evaluation the clinical effects of short-course Montelukast on asthma symptoms due to viral upper respiratory tract infection in children with intermittent asthma. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*. 2013;5(1):24.
- 5) British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2008;63(4):iv1-iv121.
- 6) Zapletal A, Chalupova J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatric Pulmonology*. 2003;35(3):200-7.
- 7) Elahi H, Jahandideh H, Salimi M, Abdolmohammadi M. Effect of the extract of dried heder helix leaves on respiratory tract mucociliary system. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2011;18(85):1-6.
- 8) Amani M, Sotudeh-Gharebagh R, Mostoufi N, Motahhari Kashani HA. Optimal extraction of Glycyrrhetic Acid From licorice root. *Journal of Food Technology*. 2005;3(4):576-580.
- 9) Bode AM, Dong Z. Chemopreventive effects of licorice and its components. *Current Pharmacology Reports*. 2015.
- 10) Arase Y, Ikeda K, Murashima N. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer*. 1997;79(8):1494-1500.
- 11) Krausse R, Bielenberg J, Blaschek W, Ullmann U. In vitro anti-Helicobacter pylori activity of extractum liquiritiae, glycyrrhizin and its metabolites. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;54(1):243-246.
- 12) Khanahmadi MM, Naghdi Badi H, Akhondzadeh S. A review on medicinal plant of glycyrrhiza glabra L. *Journal of Medicinal Plants*. 2013;2(46):1-12.
- 13) Kobayashi M, Fujita K, Katakura T, Utsunomiya T, Pollard RB, Suzuki F. Inhibitory effect of glycyrrhizin on experimental pulmonary metastas: in mice inoculated with B16 melanoma. *AntiCancer Research*. 2002;22(6):4053-4058.
- 14) Vispute S, Khopade A. Glycyrrhiza glabra Linn. Kklitaka a review. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2011;2(3):42-51.
- 15) Sala AV. *Indian Medicinal Plants: A Compendium of 500 Species*. Vol. 2. Madras: Orient Longman Limited; 1994. p. 235-245.



- 16) Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Kenawy SA. Antiulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. *Arzneimittelforschung*. 2000;51(7):545-553.
- 17) Marzi V, Circella G, Vampa GM. Effect of soil depth on the rooting system growth in *Glycyrrhiza glabra* L. *Acta Horticulture (ISHS)*. 1993;331:377-380.
- 18) Hayashi H, Hiraoka N, Ikeshiro Y, Yammamoto H, Yoshikawa T. Seasonal variation of glycyrrhizin and isoliquiritigenin glycosides in the root of *Glycyrrhiza glabra* L. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 1998;21(9):987-989.
- 19) Chang CZ, Wu SC, Kwan AL. Glycyrrhizin attenuates proinflammatory cytokines through a peroxisome proliferator-activated receptor- γ -dependent mechanism and experimental vasospasm in a rat model. *Journal of Vascular Research*. 2015;52(1):12-21.
- 20) Belinky PA, Aviram M, Fuhrman B, Rosenblat M, Vaya J. The antioxidative effects of the isoflavan glabridin on endogenous constituents of LDL during its oxidation. *Atherosclerosis*. 1998;137(1):49-61.
- 21) Tamir S, Eizenberg M, Somjen D. Estrogenic and antiproliferative properties of glabridin from licorice in human breast cancer cells. *Cancer Research*. 2000;60(20):5704-5709.
- 22) Friis-Moller A, Chen M, Fuursted K, Christensen SB, Kharazmi A. In vitro antimycobacterial and antilegionella activity of licochalcone A from Chinese licorice roots. *Planta Medica*. 2002;8(5):416-426.
- 23) Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*. Vol. 534. 1st ed. Newton, MA: Integrative Medicine Communications. 2000.p. 233-235.
- 24) Wang Zh, Nishioka M, Kurosaki Y, Nakayama T, Kimura T. Gastrointestinal absorption characteristics of glycyrrhizin from *glycyrrhiza* extract. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 1995;18(9):1238-1241.
- 25) Jayaprakasam B, Doddaga S, Wang R, Holmes D, Goldfarb J, Li X-M. Licorice flavonoids inhibit eotaxin-1 secretion by human fetal lung fibroblasts in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009;57(3):820-825.
- 26) Liu B, Yang J, Wen Q, Li Y. Isoliquiritigenin, a flavonoid from licorice, relaxes guinea-pig tracheal smooth muscle in vitro and in vivo: role of cGMP/PKG pathway. *European Journal of Pharmacology*. 2008;587(1):257-266.
- 27) Saxena S. *Glycyrrhiza glabra*: medicine over the millennium. *Natural Product Radiance*. 2005;4(5):358-367.
- 28) Jayaprakasam B, Doddaga S, Wang R, Holmes D, Goldfarb J, Li XM. Licorice flavonoids inhibit eotaxin-1 secretion by human fetal lung fibroblasts in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2009;57(3):820-825.
- 29) Hartwell JL. *Plants Used Against Cancer: A Survey*. Lawrence: Quarterman Publications. 1982. P.438-439.
- 30) Duke JA. *Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton: CRC Press. 1985. p.457.



- 31) Lewis WH, Elvin-Lewis PF. Medical Botany: Plants Affecting Man's Health. New Jersey: John Wiley & Sons. 1977. P:389-390.
- 32) Pranting M, Loov C, Burman R, Goransson U, Andersson DI. The cyclotide cycloviolacin O2 from *Viola odorata* has potent bactericidal activity against Gram-negative bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(9):1964-1971.
- 33) Siddiqi HS, Mehmood MH, Rehman NU, Gilani AH. Studies on the antihypertensive and antidiyslipidemic activities of *Viola odorata* leaves extract. *Lipids in Health and Disease*. 2012;11:6.
- 34) Svangard E, Burman R, Gunasekera S, Lovborg H, Gullbo J, Goransson U. Mechanism of action of cytotoxic cyclotides: cycloviolacin O2 disrupts lipid membranes. *Journal of Natural Products*. 2007;70(4):643-647.
- 35) Karioti A, Furlan C, Vincieri FF, Bilia AR. Analysis of the constituents and quality control of *Viola odorata* aqueous preparations by HPLC-DAD and HPLC-ESI-MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2011;399(4):1715-1723.
- 36) Heydari M, Dalfardi B, Golzari SEJ, Mosavat SH: Haly Abbas and the early description of obstructive jaundice. *Iranian Journal of Public Health*. 2014;43(8):1161-1162.
- 37) Heydari M, Hashempur MH, Zargar A. Medicinal aspects of opium as described in Avicenna's Canon of Medicine. *Acta MedicoHistorica Adriatica*. 2013;11(1):101-112.
- 38) Ireland DC, Colgrave ML, Craik DJ. A novel suite of cyclotides from *Viola odorata*: sequence variation and the implications for structure, function and stability. *Biochemical Journal*. 2006;400(1):1-12.
- 39) Yazdi A, Sardari S, Sayyaha M, Hassanpour Ezzati M. Evaluation of the Anticonvulsant Activity of the Leaves of *Glycyrrhiza glabra* var. *glandulifera* Grown in Iran, as a Possible Renewable Source for Anticonvulsant Compounds. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2011;10(1):75-82.
- 40) Bradley PR. *British Herbal Compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs*. London: British Herbal Medicine Association. 2006.P:381-384.
- 41) Muhammad N, Saeed M, Awan AA, Khan H. Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological profile of genus *Viola*. *Phytopharmacology*. 2012;3(1):214-226.
- 42) Ireland DC, Colgrave ML, Nguyencong P, Daly NL, Craik DJ. Discovery and characterization of a linear cyclotide from *Viola odorata*: implications for the processing of circular proteins. *Journal of Molecular Biology*. 2006;357(5):1522-1535.
- 43) Craik DJ, Mylne JS, Daly NL. Cyclotides: macrocyclic peptides with applications in drug design and agriculture. 2010;67(1):9-16.
- 44) Dutton JL, Renda RF, Waine C. Conserved structural and sequence elements implicated in the processing of gene-encoded circular proteins. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(45):46858-46867.



- 45) Daly NL, Rosengren KJ, Craik DJ. Discovery, structure and biological activities of cyclotides. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2009;61(11):918-930.
- 46) Cemazar M, Bernard CC, Craik D J. Bioengineered cyclic peptides for treatment of multiple sclerosis. *Proceedings of the 29th European Peptide Symposium*; 2006 Sep. 3-8; Gdansk, Poland. *Journal of Peptide Science*. 2006;12(S1):518.
- 47) Colgrave ML, Craik DJ. Thermal, chemical, and enzymatic stability of the cyclotide kalata B1: the importance of the cyclic cystine knot. *Biochemistry*. 2004;43(20):5965-975
- 48) Zhang J, Liao B, Craik DJ, Li JT, Hu M, Shu WS. Identification of two suites of cyclotide precursor genes from metallophyte *Viola baoshanensis*: cDNA sequence variation, alternative RNA splicing and potential cyclotide diversity. *Gene*. 2009;431(1-2):23-32.
- 49) Muhammad N, Saeed M, Qayum M, Khan H. Antimicrobial screening of *Viola betonicifolia*. *Middle-East Journal of Scientific Research*. 2013;15(1):55-60.
- 50) Lee MY, Yuk JE, Kwon OK. Antiinflammatory and antiasthmatic effects of *Viola mandshurica* W. Becker (VM) ethanolic (EtOH) extract on airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010;127(1):159-164.
- 51) Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Goodman LS, Limbird LE, Milinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. *Goodman's & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill. 199. p. 1459-1485.
- 52) Udassin R, Ariel I, Haskin Y, Kitrouskey N, Chevriion M. Salicylate as an in vivo free radical trap. *Studies on ischaemic insult to the rat intestine*. *Free Radical Biology and Medicine*. 1991;10(1):1-6.
- 53) Vane RJ, Botting R. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *FASEB Journal*. 1987;1(2):89-96.
- 54) Khare CP. *Indian Medicinal plants: an illustrated dictionary*. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 2007. p.449-450.
- 55) Austin DF. *Operculina turpethumas* (Convolvulaceae) as a medicinal plant in Asia. *Economic Botany*. 1982;36(3):265-269.
- 56) Kumar SV, Sujatha C, Syamala J, Nagasudha B, Mishra SH. Protective effect of root extract of *Operculina turpethum* Linn. Against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006;68(1):32-35.
- 57) Anbuselvam C, Vijayavel K, Balasubramanian MP. Protective effect of *Operculina turpethum* against 7,12-dimethyl benz(a)anthracene induced oxidative stress with reference to breast cancer in experimental rats. *Chemico-Biological Interactions*. 2007;168(3):229-236.
- 58) Shah CS, Qadry JS, Krishnamurthy TN. Sugars and coumarins in Black-turpeth (*Ipomea turpethum*). *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1972;34(5):126.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



- 59) Wenbing D, Fanli Z, Liangxiong X, Yunyun C, Yifei W, Xiaoyi W. Bioactive dammaranetype saponins from *Operculina turpethum*. *Journal of Natural Products*. 2011;74(9):1868–1874.
- 60) Shareef H, Mahmood S, Farrukh U, Ahmed A, Rizwani GH. In vitro antimicrobial and phytochemical activity of *Operculina turpethum* L. *Inventi Impact. Ethnopharmacol*. 2010;1(1):50-53
- 61) Karaki H, Weiss G. Mini-review: Calcium release in smooth muscles. *Life Sciences*. 1983;42:111-122.
- 62) Brading AF. How do drugs initiate contraction in smooth muscles. *TIPS*. 1981;2:261-265.
- 63) Godfraind T, Miller R, Wibo M. Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacological Reviews*. 1968;38(4):321-416.
- 64) Zhu F, Huang B, Hu CY. Effects of total flavonoids of *Hippophae rhamnoides* L. on intracellular free calcium in cultured vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2005;11(4):287-292.
- 65) Kai L, Wang ZF, Xiao JS. L-type calcium channel blockade mechanisms of panaxadiol saponins against anoxic damage of cerebral cortical neurons isolated from rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1998;19(5):455-458.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



نقش شربت پکتوسیو- سینا در کنترل و درمان سرفه

حسین مهدوی، ماندانا احمدی*، زهره حدادی

واحد تحقیق و توسعه، شرکت داروسازی سینافراور، نجف آباد، اصفهان، ایران

mandana.ahmadi84@gmail.com

چکیده

عناب به دلیل خواص موسیلاژی برای گلودرد در طب گیاهی استفاده می شود و از آن جایی که حاوی ویتامین های A، C و پتاسیم زیادی می باشد موجب تقویت سیستم ایمنی و جلوگیری از عفونت می شود، بنابراین در جلوگیری از سرماخوردگی و سرفه موثر می باشد. میوه عناب حاوی مواد فعالی است که رادیکال های آزاد را برداشت می کند و به همین دلیل به عنوان آنتی اکسیدان محسوب می شود. در طب سنتی نیز عناب به عنوان برطرف کننده سرفه و گرفتگی صدا توصیه شده و آن را جهت برطرف کردن گرفتگی صدا و رفع تشنگی مفید دانسته اند. عدس منبع غنی از ساپونین ها می باشد. ساپونین ها خلط آور هستند و به عنوان ضد سرفه استفاده می شوند. طبق تحقیقات صورت گرفته کاسنی و گشنیز برای تب و سرماخوردگی مفید می باشند.

کلید واژه ها: سرفه، گیاهان دارویی، پکتوسیو-سینا



مقدمه

سرفه بازدم انفجاری قوی است که باعث پاک شدن درخت تراکئوبرونشیال از مواد خارجی و ترشحات می شود ولی همین سرفه وقتی شدید و متوالی باشد یکی از شایع ترین علائمی است که موجب مراجعه بیمار به پزشک شده و باعث ناراحتی فرد و اشکال در زندگی و خواب می شود و همواره ترس از مشکلات جدی را به همراه دارد (۱ و ۲). سرفه می تواند رفلکسی و یا اختیاری باشد و مسیر آوران و وایبرن در ایجاد آن دخالت دارد. سرفه با ایجاد اختلال فشار باعث شدید شدن جریان هوا با سرعت معادل ۲/۳ سرعت صوت شده و باعث دفع ترشحات داخل مجاری هوایی می گردد (۳). سرفه یکی از مهمترین مکانیسم های دفاعی مجاری هوایی فوقانی است (۴-۶). در عین حال جز شایع ترین علامت ها در بیماری های ریوی و شایع ترین مشکلات و علایمی است که پزشکان با آن مواجه شده و بیماران جهت رفع آن به مراقبت و اقدامات پزشکی نیاز دارند، به خصوص اگر سرفه به صورت مزمن و بیشتر از ۸ هفته باشد (۷-۱۱). میزان ابتلای افراد جامعه به سرفه مزمن در مطالعات مختلف ۴۰-۳ درصد ذکر شده است (۱۲-۱۴). سرفه مزمن و خشک ممکن است از افزایش حساسیت رفلکسی سرفه ناشی شود (۱۵ و ۱۶). داروهای ضد سرفه بر اساس محل تاثیر بر سیستم عصبی به دو دسته کلی محیطی و مرکزی تقسیم می شوند (۱۷). داروهای ضد سرفه مرکزی، درون سیستم عصبی مرکزی و در سطح ساقه مغز که مدارهای عصبی پایه مسئول ایجاد رفلکس سرفه واقع شده اند عمل می کنند (۱۸-۲۲).

تب

تب افزایش درجه حرارت بدن در فرد می باشد. تب یک واکنش غیراختصاصی است که به انواع مختلف علل عفونی و غیرعفونی مربوط می شود و نقش مهمی در سیستم دفاعی بر علیه عفونت دارد. تب مانع رشد میکروارگانیسم ها و ایجاد پاسخ ایمنی تسهیل شده می شود (۲۳-۲۵). تب نیاز متابولیک را افزایش داده که متعاقب آن مصرف اکسیژن در ارگان های مختلف از جمله قلب و مغز را بالا می برد. در انسان افزایش دما باعث کاهش تولید میکروبی و افزایش پاسخ التهابی بدن می شود. بنابراین اکثر مطالعات پیشنهاد می کند که تب یک پاسخ تطابقی بدن می باشد و تنها در موارد و درجات خاصی بایستی درمان شود (۲۶). از طرفی تب ممکن است در بیماران با آنمی مزمن یا بیماری قلبی، وضعیت عمومی بیمار را بدتر نماید، هم چنین می تواند باعث نارسایی ریوی در بیماران با مشکلات ریوی مزمن و ناپایداری متابولیک در بیماران دیابتی شود (۲۷-۲۹). نتایج تحقیقات نشان داده گلیکوپروتئین ها و مشتقات اسید کافئیک و آلکامید ها که در منابع گیاهی یافت می شوند توانایی تعدیل و بهبود سیستم ایمنی را دارند و می توانند موجب تقویت فعالیت ماکروفاژ ها شوند (۳۰).

عنان

عنان با نام علمی *ziziphus jujuba* یکی از گیاهان دارویی خوراکی است که متعلق به خانواده Ramnaceae می باشد (۳۱). در طب سنتی ایران مصرف جوشانده ی حاوی عناب برای درمان سرفه، سرماخوردگی و آنفولانزا و انواع گلودرد بسیار توصیه شده است. چای عناب در شرق آسیا یک نوشیدنی بسیار مطبوع در زمستان محسوب شده که باعث جلوگیری از سرماخوردگی می شود.



در مطالعات مختلف وجود ترکیبات شیمیایی بسیار متنوع در عنب مورد بررسی و تایید قرار گرفته است. میوه عنب غنی از کربوهیدرات ها، فیبر، پروتئین، چربی، ویتامین های ضروری و مواد معدنی است (۳۲).

مطالعات فیتوشیمیایی روی گونه های مختلف عنب منجر به جداسازی و مشخص نمودن آلکالوئید های سیکلوپیتیدی، فلاونوئیدها، استرول ها، تانن ها و ساپونین های تری ترپنوئید گردیده است (۳۳). در میوه عنب فلاونوئیدها، تری ترپنوئید، ساپونین، آلکالوئید، JujbiseA، JujbiseB، استرول ها و نیز اسید لوریک وجود دارد (۳۴ و ۳۵). هم چنین در میوه عنب میزان بالایی از ترکیبات آنتی اکسیدان مانند پلی فنول ها از قبیل تانن و فلاونوئید ها وجود دارد (۳۶).

عنب باعث تقویت سیستم ایمنی می شود، مکانیسم احتمالی برای این امر به این صورت می باشد که عنب بر فعالیت آنزیم های سیکلواکسیژناز اثر مهاری دارد، آنزیم سیکلواکسیژناز برای تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین ها لازم است و مهار آن به وسیله عنب سبب مهار تولید پروستاگلاندین ها می شود. انکوبه کردن لنفوسیت ها با پروستاگلاندین های نوع PGD2 و PGA2 و به مقدار کمتر PGE2 فعالیت لنفوسیت ها را کاهش می دهد (۳۷ و ۳۸). بنابراین عنب با مهار سیکلواکسیژناز و در نتیجه کاهش تولید پروستاگلاندین ها سبب افزایش لنفوسیت ها می شود (۳۹).

عنب دارای مقدار زیادی اسید بتولینیک می باشد (۴۰). در سال های اخیر اعلام شده که بتولینیک اسید دارای طیف وسیعی از ویژگی های بیولوژیک مانند ویژگی های ضدباکتریایی، ضد مالاریا، ضد التهاب و ضد سرطانی می باشد. از جمله ویژگی های قابل توجه عنب اثر بازدارندگی آن در مقابل ویروس آنفلانزا می باشد که به واسطه محتوای بتولینیک اسید آن می باشد (۴۱ و ۴۲). عنب باعث القای فعالیت ائوزینوفیل ها و دگرانوله شدن ماست سل ها می شود. به علاوه عصاره عنب باعث ممانعت از فعالیت استیل کولین به خوبی هیستامین می شود (۴۳).

علت افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی بعد از مصرف عنب سطح بالای آنتی اکسیدان موجود در میوه عنب است، عنب علاوه بر ویتامین A و C دارای آنتی اکسیدان های دیگری هم چون اسید چرب، آلفا توکوفرول، کاروتن و ترکیبات فنولی می باشد. قرار گیری این ترکیبات در کنار هم در عنب موجب ایجاد اثرات هم افزایی در فعالیت آنتی اکسیدانی آن می شود (۴۴). هم چنین نقش کلیدی ترکیبات فنولیک در پاکسازی رادیکال های آزاد به اثبات رسیده است (۴۵ و ۴۶).

آنتی اکسیدان های موجود در عنب مانند ساپونین ها، فیتواسترول ها، تری ترین ها و فلاونوئیدها علاوه بر فعالیت آنتی اکسیدانی دارای توانایی ضد التهابی می باشند (۴۷-۵۰). تانن ها، کاروتن ها، ساپونین های گلیکوزیدی، فنول ها و فلاونوئید ها نیز دارای تاثیرات آنتی اکسیدانی می باشند. از این رومی توانند موجب کاهش اکسیدان ها شوند (۵۱).

گشنیز

گشنیز با نام علمی *Coriandrum sativum* از جمله گیاهان مورد استفاده در طب سنتی محسوب می شود (۵۲). ترکیبات تشکیل دهنده گشنیز شامل فنول، فلاونوئید، استروئید و تانن می باشد (۵۳-۵۵). هم چنین گشنیز دارای اسیدهای چرب مانند اسید لینولئیک، اسید اولئیک و اسید اسکوربیک (ویتامین C) می باشد که باعث تقویت سیستم ایمنی می گردند (۵۶). اکثر اثرات فارماکولوژیک و بیولوژیک گشنیز را می توان به وجود روغن های فرار و فلاونوئید های گیاه مرتبط دانست (۵۷). عصاره گشنیز با اثر مهاری قوی بر رادیکال های آزاد، باعث افزایش معنی داری در فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان مختلف مانند کاتالاز، سوپراکسید دسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و مهار پراکسیداسیون لیپید ها در کبد می شود (۵۸ و ۵۹).



دانه های گشنیز حاوی ۵/۰ تا ۱ درصد روغن های ضروری است که سرشار از مغذی های گیاهی مفید از جمله ترکیبات کارون، ژرانیول، لیمونن، بورنئول، کامفور، المول و لینالول می باشد. فلاونوئید های گشنیز شامل کوئرستین، کامفرول، رامنیتین و اپی ژنین می باشد. گشنیز هم چنین، حاوی ترکیبات پلی فنولی مانند کافئیک اسید و کلروژنیک اسید می باشد (۶۳-۶۰). ترکیب عمده روغن گشنیز لینالول می باشد که بیش از ۲/۳ از آن را تشکیل می دهد، بهبودی مشاهده شده در احتقان، سرفه و کاهش تب می تواند به علت وجود ترکیبات فلاونوئیدی ترکیبات فنولی و ترپنی عصاره گشنیز باشد (۶۵و۶۴). فلاونوئیدهایی هم چون لوتئولین، اپی ژنی و فیسستین به عنوان مهار کننده های طبیعی IgE در نظر گرفته می شوند که دارای فعالیت ضد آلرژیک قوی مانند مهار آزادسازی هیستامین از اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۳ سنتزی و جلوگیری از ترشح گیرنده های CD40 به وسیله بازوفیل ها و ماست سل ها دارند (۷۴). همچنین کوئرستین ترشح CD63 و CD203c و آزاد شده هیستامین در بازوفیل های فعال شده با آنتی IgE را مهار می کند (۶۷). به علاوه مشخص شده است که روغن های ضروری و بخش های دارای ترکیبات پلی فنولی در بعضی از گیاهان دارویی اثرات ضدالتهابی و ضد دردی دارند (۶۹و۶۸). از طرفی ترکیبات مونوترپنی مانند لینالول موجود در دانه گشنیز نقش اصلی را در فعالیت ضدالتهابی بازی می کنند (۷۰).

کاسنی

کاسنی با نام علمی *Cichorium intybus* گیاهی از خانواده Asteraceae است. شایع ترین کاربرد کاسنی، کاربرد آن به صورت یک سردی دهنده برای مقابله با مزاج گرم بوده و ابوعلی سینا با خصوصیات سردی دهندگی کاسنی به خوبی آشنایی داشته است (۷۱).

ترکیبات اصلی گیاه کاسنی شامل اینولین، اسید شیکوریک، فلاونوئید، پلی فنول ها، پکتین، گلیکوزید و الیگوفروکتوز می باشد (۷۲).

کاسنی مواد حدواسط تولید شده توسط ماست سل ها را که باعث ایجاد واکنش های آلرژیک می شوند را مهار کرده هم چنین از فعالیت پروستاگلاندین E2 و سیکلواکسیژناز ۲ ممانعت به عمل می آورد (۷۳).

اینولین و الیگوفروکتوز کاسنی باعث تحریک سیستم ایمنی شده و سلول های ایمنی را در پلاک های پیر فعال کرده و باعث تولید اینترلوکین ۱۰ و سلول های کشنده طبیعی، افزایش غلظت و ترشح IgA در ایلئوم و سکوم، افزایش سلول های کشنده طحال، تولید اسید چرب زنجیر کوتاه و اتصال این ترکیب به لکوسیت ها و فعالسازی آن ها می شوند (۷۴).

سیستم ایمنی روده ایی به ویژه سلول های ایمنی ضمیمه پلاک پیر به مکمل سازی اینولین و الیگوفروکتوز و متابولیت های آن ها پاسخ می دهند. مکانیسم اثر این ترکیبات شامل اثرات غیر مستقیم از قبیل تغییر در ترکیبات فلور روده ای و افزایش تولید SCFA تنظیم کننده سیستم ایمنی و متابولیت های باکتریایی دیگر می باشد. اثرات مستقیم اینولین و الیگوفروکتوز از طریق گیرنده های کربوهیدراتی روی سلول های اپی تلایل روده و سلول های ایمنی اعمال می شود (۷۵).

اینولین و الیگوفروکتوز به عنوان فروکتان های پلی ساکاریدی کاسنی که نقش پری بیوتیکی نیز دارند باعث تحریک سیستم ایمنی می شوند. این ترکیبات در کولون توسط میکروب ها تخمیر شده و باعث افزایش تولید SCFA می شوند که این ترکیب باعث فعال شدن سلول های ایمنی در پلاک پیر بافت لنفوئیدی روده، اینترلوکین ۱۰، تحریک سلول های کشنده طبیعی، افزایش غلظت و ترشح IgA در ایلئوم و سکوم، افزایش سلول های کشنده طحال، افزایش تکثیر سلول های اپی تلایل روده و اتصال به لکوسیت ها و



فعالسازی آن‌ها می‌شود (۳۱). نتایج تحقیقات روی موش نشان داده که مصرف اینولین و الیگوفروکتوز باعث افزایش غلظت کلی IgA، اینترفرون گاما، اینترلوکین ۵ و ۶ و ۱۰ شد و اندازه پلاک پیر بدون تغییر در تعداد سلول افزایش یافت (۷۶). مصرف فروکتان‌های کاسنی باعث افزایش جمعیت لاکتوباسیلوس‌های روده می‌شود که این امر موجب تغییر در ساختار سیتوکین‌ها شده و سطوح اینترفرون گاما و ماکروفاژهای فعال کننده $TNF-\alpha$ را که سبب تمایز لنفوسیت‌ها می‌شود را افزایش می‌دهد (۷۷).

عدس

عدس با نام علمی *Lens culinaris* گیاهی است یک ساله که ارتفاع آن بیش از ۳۰ سانتی متر نیست. از عدس در طب سنتی برای زخم معده، اسهال، آسم، آبله مرغان و نیش مار استفاده می‌شود (۷۸ و ۷۹). دانه‌های عدس حاوی کلسیم، فسفات، آهن، سدیم، پتاسیم، تیامین، ریبوفلاوین و نیاسین می‌باشد (۸۰). هم‌چنین حاوی اسیدهای آمینه از جمله لیزین و آرژنین است. عدس از جمله حبوبات پرخاصیتی است که نه تنها منبع عالی از مواد مغذی مانند پروتئین، اسید چرب، فیبرها و کربوهیدرات است. بلکه حاوی ترکیباتی مانند فلاونوئیدها، اسیدهای فنولیک، اسید فیتیک و تانن‌ها می‌باشد. مطالعات نشان داده حبوبات، از جمله عدس حاوی ترکیبات پلی فنولی فراوان می‌باشد (۸۱).

عدس به دلیل دارا بودن ترکیبات پلی فنلی و خاصیت آنتی اکسیدانی ناشی از حضور این ترکیبات، منجر به غیرفعال ساختن رادیکال‌های آزاد تولید شده، نموده و از آسیب به غشای سلول‌ها و القای نکروز در آن‌ها جلوگیری می‌نماید. با کاهش آسیب‌های پارانشیمی کبد توسط عصاره عدس، فعالیت سرمی آنزیم‌های کبدی نیز به طبع آن کاهش یافته است. لذا انتظار می‌رود محتویات این ماده خوراکی که دارای اثر آنتی اکسیدانی قوی می‌باشد در برابر سمیت کبدی مقاوم باشد (۸۲).



فهرست منابع:

1. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1):1-23.
2. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. London: McGraw-Hill. 2008. 225-7.
3. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax*. 2002;57(2):178-82.
4. Chung KF. Cough: potential pharmacological developments. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(7):955-63.
5. Dicpinigaitis PV, Rauf K. Treatment of chronic, refractory cough with baclofen. *Respiration* 1998;65(1):86-8.
6. Dicpinigaitis PV, Dobkin JB. Antitussive effect of the GABA agonist baclofen. *Chest* 1997;111(4):996-9.
7. Choudry NB, Fuller RW. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. *Eur Respir J* 1992;5(3):296-300.
8. Chung KF. Measurement of cough. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;152(3):329-39.
9. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24(3):481-92.
10. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 2001;18(4):647-54.
11. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of cough-specific quality of life questionnaires. *Chest* 2002;121(4):1123-31.
12. Fuller RW, Jackson DM. Physiology and treatment of cough. *Thorax* 1990;45(6):425-30.
13. Loudon RG, Brown LC. Cough frequency in patients with respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1967;96(6):1137-43.
14. Cullinan P. Persistent cough and sputum: prevalence and clinical characteristics in south east England. *Respir Med* 1992;86(2):143-9.
15. Chung KF. Drugs to suppress cough. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14(1):19-27.
16. Chung KF. Review Series: Chronic cough: Future directions in chronic cough: mechanisms and antitussives. *Chron Respir Dis* 2007;4(3):159-65.
17. Adcock JJ, Schneider C, Smith TW. Effects of codeine, morphine and a novel opioid pentapeptide BW443C, on cough, nociception and ventilation in the unanaesthetized guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1988;93(1):93-100.
18. Kase Y. Antitussive agents and their site of action. *Trend Pharmacol Sci* 1980;1:237-9.
19. Korpas J, Tomori Z. Cough and Other Respiratory Reflexes. New York: Karger, Basel; 1979.
20. Lalley PM. Biphasic effects of baclofen on phrenic motoneurons: possible involvement of two types of gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;226(2):616-24.
21. Shannon RD, Bolser DC, Lindsey BG. Neural control of coughing and sneezing. In: Miller AD, Bianchi AL, Bishop BP, editors. Neural Control of Breathing. Boca Raton, FL: CRC Press 1996;215-24.
22. Bolser DC, Hey JA, Chapman RW. Influence of central antitussive drugs on the cough motor pattern. *J Appl Physiol* 1999;86(3):1017-24.



23. Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Journal of Crit Care Med* 2009;37(3):5273-8.
24. Yoann L, Nicolas N, Yannick M, Philippe S: Fever in septic ICU patient-friend or foe *Journal of Biomed Central* 2011;15(3):222-7.
25. Schortgen F. Fever Control Using External Cooling in Septic Shock:a Randomized Controlled Trial *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(10):1088-1095.
26. Karunakaran K, Aarthy K, Supe A. Fever In ICU. *Journal of Medicines* 2011;(2):406-414.
27. Maesschalck PJ. Efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol in fever among children. *J Pharm Belg* 2011;2:44-5.
28. Mullins ME, Empey M, Jaramillo D, Sosa S, Human T, Diringer MN. A prospective randomized study to evaluate the anti pyretic effect of the combination of acetaminophen and ibuprofen in neurological ICU patients. *Neurocritical care* 2011;15(3):375-8.
29. Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, Berlin Jr CM. Efficacy of standard doses of Ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. *Clinical therapeutics* 2010;32(14):2433-40.
30. Bauer R. Echinacea drugs, effects and active ingredients. *Economic and Medicinal Plants Research* 1996;90:110-115.
31. Li JW, Fan LP, Ding, SD, Ding XL, Nutritional composition of five cultivars of chinese jujuba. *Food Chem* 2007;103:454-460.
32. Benammar C, Zizyphus lotus L. (Desf.) modulates antioxidant activity and human T-cell proliferation. *BMC Complement Altern Med* 2010;10:54.
33. Pawlowska A.M, Camangi F, Bader A, Braca A. Flavonoids of Zizyphus jujuba l, and Zizyphus spinachristi (L.) Willd (Rhamnaceae) fruits. *Food Chem* 2009;112:858-862.
34. Dinkova-Kostova AT, Liby KT, Stephenson KK, Holtzclaw WD, Gao XQ, Suh N, Williarli C, Risingsong R, Honda T, Gribble GW, Sporn MB, Talalay P, Extremely potent triterpenoid inducers of the phase 2 response: Correlations of protection against oxidant and inflammatory stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4584-4589.
35. Mesulam MM, Guillozet A, Shaw P, Levey A, Duysen EG, Lockridge O, Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine. *Neuroscience* 2002;110:627-639.
36. Al- Reza SM, Bajpai VK, Kang SC. Antioxidant and antilisterial effect of seed essential oil and organic extracts from Zizyphus jujuba. *Food Chem Toxicol* 2009; 47:2374-2380.
37. Lee SM, Park JG, Lee YH, Lee CG, Min BS, Kim JH, Lee HK, Anti-complementary activity of triterpenoids from fruits of Zizyphus jujuba. *Biol Pharm Bull* 2004;27:1883-1886.
38. Wasserman J, Hammarstrom S, Petrini B, Blomgren H, von Stedingk LV, Vedin I, Effects of some prostaglandins and leukotrienes on lymphocytes, monocytes and their activity in vitro. *Int Arch Allergy Appl Immuno* 1987;183:39-43.
39. Scartezzini P, Speroni E, Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *J Ethnopharmacol* 2000;71:23-43.
40. Dubey KK, Goel N. Evaluation and optimization of downstream process parameters for extraction of betulinic acid from the bark of *Zizyphus jujuba* L. *Scientific World Journal* 2013;469674.
41. Yogeeswari P, Sriram D. Betulinic acid and its derivatives: a review on their biological properties. *Curr. Med. Chem* 2005;12:657-666.



42. Rastogi S, Pandey MM, Kumar Singh Rawat A. Medicinal plants of the genus *Betula*-Traditional uses and a phytochemical- pharmacological review. *J. Ethnopharmacol* 2015; 159:62-83.
43. Naik SR, Bhagat S, Shah PD, Wadekar RR. Evaluation of anti-allergic and anti-anaphylactic activity of ethanolic extract of *Zizyphus jujube* fruits in rodents. *Braz. J. Pharmacogn* 2013;23:811-818
44. Ashrafi K, Esmaeli E, Shahinfard N, Ansari R, Parvin N, Namjoo AR. [The effect of hydroalcoholic extract of *Zizipus vulgaris* L. on burn healing. *J Shahrekord Uni Med Sci* 2010;12:78-82.
45. Guil-Guerreo JL, Diaz Delgado A, Gonzalez MC.M, Torija Isasa ME. Fatty acids and carotenes in some ber (*Zizyphus Jujuba* Mill) Varieties. *Plant Foods Hum. Nutr* 2004;59:23-27.
46. Adzu B, Amos S, Wambebe C, Gamaniel K. Antinociceptive activity of *Zizyphus spina Christi* root bark extract. *Fitoterapia* 2001;72:344-350.
47. Zheng T, Shu G, Yang Z, Mo S, Zhao Y, Mei Z. Antidiabetic effect of total saponins from *Entada phaseoloides* (L.) Merr. in type 2 diabetic Rats. *J E thnopharmacol* 2012;139:814-21.
48. Kao PC, Shiesh SC, Wu TJ. Serum C-reactive protein as a marker for wellness assessment. *Annal Clin Lab Sci* 2006;36:163-9.
49. Lean M, Noroozi M, Kelly I, Burns J, Talwar D, Sattar N. Dietary flavonols protect diabetic human lymphocytes against oxidative damage to DNA. *Diabetes* 1999;48:176-81.
50. Li Jw, Ding Sd, Ding Xl. Comparison of antioxidant capacities of extracts from five cultivars of Chinese jujube. *Proce Biochem* 2005;40:3607-13.
51. Kalidoss A, Krishnamoorthy P. Antioxidant efficacy of endocarp with kernel of *Zizyphus mauritiana* Lam. in p-dimethyl aminoazo benzene induced hepatocarcinoma in *Rattusnorvigicus*. *Indian J Nat Prod Res* 2011;2:307-14.
52. Ghahraman A. Iranian chromophytes. Tehran: University Press Center 1994;743.
53. Turner CD, Bagnara JT. General Endocrinology. 5th ed Philadelphia: WB Saunders Co 1971;516-22.
54. Sreelatha S, Inbavalli R. Antioxidant, antihyperglycemic, and anti hyperlipidemic effects of *coriandrum sativum* leaf and stem in alloxan-induced diabetic rats. *J Food Sci* 2012;77(7):119-23.
55. Deepa B, Anuradha CV. Antioxidant potential of *Coriandrum sativum* L. Seed extract. *Indian J Exp Biol* 2011;49(1):30-8.
56. Tyler VC, Brady LR, Robbers JE. Pharmacognosy. 9th ed. Philadelphia: Lea & febiger 1988;106-19.
57. Trease GE, Evans WC. Pharmacognosy. 14th ed. London: Saunders Company Ltd 1996;265-6.
58. Aissaoui A, Zizi S, Israili ZH, Lyoussi B. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Coriandrum sativum* L. In merionesshaw rats. *J Ethnopharmacol* 2011;137(1):652-61.
59. Dhanap akiam P, Joseph JM, Ramaswamy VK, Moorthi M, Kumar AS. The cholesterol lowering property of coriander seeds (*Coriandrum sativum*): Mechanism of action. *J Environ Biol* 2008;29(1):53-6.
60. Saeed S, Tariq P. Antimicrobial activities of *Embllica officinalis* and *Coriandrum sativum* against Gram positive bacteria and *Candida albicans*. *Pakistan J Bot* 2007;39(3):913-7.
61. Chithra V, Leelamma S. *Coriandrum sativum* changes the levels of lipid peroxides and activity of antioxidant enzymes in experimental animals. *Indian J Biochem Biophys.* 1999; 36(1):59-61.
62. Chaudhry NM, Tariq P. Bactericidal activity of black pepper, bay leaf, aniseed and coriander against oral isolates. *Pak J Pharm Sci* 2006;19(3):214-8.
63. Burdock GA, Carabin IG. Safety assessment of coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil as a food ingredient. *Food Chem Toxicol* 2009;47(1):22-34.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



64. Reuter J, Huyke C, Casetti F, Theek C, Frank U, Augustin M. Anti-inflammatory potential of a lipolotion containing coriander oil in the ultraviolet erythema test. *J DtschDermatol Ges* 2008;6(10):847-51.
65. Kawai M, Hirano T, Higa S, Arimitsu J, Maruta M, Kuwahara Y. Flavonoids and related compounds as anti-allergic substances. *Allergol Int* 2007;56(2):113-23.
66. Chirumbolo S, Marzotto M, Conforti A, Vella A, Ortolani R, Bellavite P. Bimodal action of the flavonoid quercetin on basophil function: an investigation of the putative biochemical targets. *ClinMol Allergy* 2010;8:13.
67. Amabeoku GJ, Eagles P, Scott G, Mayeng I, Springfield E. Analgesic and antipyretic effects of *Dodonaea angustifolia* and *Salvia africana-lutea*. *J Ethnopharmacol* 2001;75(2-3):117-24.
68. Bispo MD, Mourao RH, Franzotti EM, Bomfim KB, Arrigoni-Blank MF, Moreno MP. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of the aqueous extract of *Hyptis spectinata* leaves in experimental animals. *J Ethnopharmacol* 2001;76(1):81-6.
69. Trifan A, Aprotosoaie AC, Spac A, Hancianu M, Miron A, Stanescu U. Contributions to the chemical study of the essential oil isolated from coriander fruits (*Sandra* cultivar). *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2011;115(4):1271-7.
70. Matura M, Skold M, Borje A, Andersen KE, Bruze M, Frosch P. Selected oxidized fragrance terpenes are common contact allergens. *Contact Dermatitis* 2005;52(6):320-8.
71. Gray AM, Flatt PR. Insulin-releasing and insulin-like activity of the traditional anti-diabetic plant *Coriandrum sativum* (Coriander). *Brit J Nutr* 1999;81(3):203-9.
72. Finke B, Stahl B, Pritschet M, Facius J, Wolfgang and G Boehm. Preparative continuous annular chromatography (P-CAC) enables the large-scale fractionation of fructans. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2002;50:4743-4748.
73. Cavin C, Delannoy M, Malnoe A, Debefve E, Touche A, Courtois D, Schilter B. Inhibition of the expression and activity of cyclooxygenase-2 by chicory extract. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;327:742-749.
74. Watzl B, Gierbachand S, Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation. *British Journal of Nutrition* 2005;93:49-55.
75. Seifert S, Watzl B. Inulin and oligofructose: Review of experimental data on immune modulation. *Journal of Nutrition* 2007;137:2563-2567.
76. Hosono A, Ozawa A, Kato R, Nakanishi Y, Kimura T, Nakamura R. Dietary fructooligosaccharides induce immunoregulation of intestinal IgA secretion by murine Peyer's patch cells. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* 2003;67:758-764.
77. Pratt VC, Tappenden KA, McBurney MI and Field CJ. Short-chain fatty acid-supplemented total parenteral nutrition improves nonspecific immunity after intestinal resection in rats. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1996;20:71-264.
78. Duke JA. *Handbook of Legumes of World Economic Importance*. Plenum Press: New York 1981;52-57.
79. Nadkarni KM. *Indian Materia Medica*, 3rd edn. Popular Prakashan: Bombay 1976;734-735.
80. Muehlbauer FJ, Cubero JI, Summerfield RJ. Lentil (*Lensculinaris Medic.*). In *Grain Legume Crops*, Summerfield RJ, Roberts EH (eds). Collins: London 1985;266-311.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



81. Amarowicz R, Pegg RB. Legumes as a source of natural antioxidants. Eur J Lipid Sci Technol 2008;110(10):865-78
82. Amarowicz R, Estrella I, Hernandez T. Antioxidant activity of a red lentil extract and its fractions. Int J Mol Sci 2009;10(12):5513-27.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



مروری بر اثر محافظتی گیاهان دارویی علیه COVID-19

علیرضا رضائی^۱، کبری شیرانی^{۲*}

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد سم‌شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲. استادیار، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

k.shirani@modares.ac.ir

چکیده

مقدمه: در حال حاضر، درمان‌های خاص برای COVID-19 هنوز قابل بحث است، با این واقعیت که تنها سیستم ایمنی نقش تعیین‌کننده‌ای در شروع و پیشرفت بیماری دارد. اکثر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ علائم خفیف تا متوسط دارند، اما حدود ۱۵٪ به ذات‌الریه شدید پیشرفت می‌کنند و حدود ۵٪ در نهایت به سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)، شوک سپتیک، و/یا نارسایی چند عضوی مبتلا می‌شوند.

روش کار: در این مطالعه، مقالات مرتبط تا دسامبر ۲۰۲۱ در پایگاه داده‌های مختلف از جمله PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar با استفاده از کلمات کلیدی "Inflammation"، "Medicinal plants"، "Traditional"، "Herbal Plant"، "COVID-19"، "Protective effect"، "Protect"، "Protective"، "Immune System" و "SARS-CoV-2" جستجو شد. تمام مقالات مرتبط که به اثر محافظتی گیاهان دارویی علیه COVID-19 پرداختند، در روند بررسی قرار گرفتند.

نتایج: داروهای گیاهی را می‌توان به عنوان رژیم غذایی یا مکمل برای جلوگیری از عفونت و تقویت ایمنی استفاده کرد یا به عنوان درمان حمایتی در ترکیب با داروهای معتبر ضد کووید برای تعدیل پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال، محدود کردن عفونت‌های همزمان یا حتی کاهش ویروس استفاده کرد. از آنجایی که برخی از محصولات طبیعی با IC₅₀ کمتر از ۱۰ میکرومولار نیز می‌توانند به عنوان عوامل امیدوارکننده ضد SARS-CoV-2 در نظر گرفته شوند، اما این تأثیر باید از طریق مطالعات آینده‌نگر و مداخله‌ای با توجه به ویژگی عملکرد چنین محصولاتی، منبع یابی پایدار ارزیابی شود.

نتیجه‌گیری: علاوه بر روش پیشگیری می‌توان از گیاهان به عنوان یک عامل ضد ویروسی با پوشش روی ماسک، یک ضد عفونی کننده هوا برای جلوگیری از انتقال آئروسل و به عنوان یک عامل ضد عفونی کننده سطح برای ارائه یک محیط ضد عفونی شده استفاده کرد. ایران سنت طولانی و قوی در استفاده از گیاهان دارویی برای اهداف درمانی دارد، اما آزمایشات بالینی برای این نوع رویکرد در مقابله با کووید-۱۹ کمیاب است. در این راستا، پلی بین سنت و علم، تأثیر زیادی بر ظرفیت پیشگیری و درمان کووید-۱۹ خواهد داشت.

کلید واژه‌ها: کرونا، کووید-۱۹، گیاهان دارویی، حفاظت، سارس



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



A review of the protective effect of medicinal plants against COVID-19

Alireza Rezaei¹, * Kobra Shirani²

1. Student of Medical Toxicology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2. Assistant Professor, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran (* Corresponding Author) E-mail: k.shirani@modares.ac.ir

Abstract

Introduction: At present, specific therapies for COVID-19 are still controversial, with the fact that only the immune system plays a decisive role in the onset and progression of the disease. Most patients with Covid-19 have mild to moderate symptoms, but about 15% develop severe pneumonia and about 5% eventually develop acute respiratory distress syndrome (ARDS), septic shock, and / or multiple organ failure.

Methods: In this study, related articles up to December 2021 in various databases including PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar using the keywords "Medicinal plants", "Traditional", "Inflammation", "Immune System", "Protective", "Protect", "Protective effect", "COVID-19", "Herbal Plant", "SARS-CoV-2" were searched. All related articles on the protective effect of herbs against COVID-19 were reviewed.

Results: Herbal medicines can be used as a diet or supplement to prevent infection and boost immunity or as a supportive treatment in combination with valid anticoagulants to modulate cellular and humoral immune responses, limit concomitant infections or even reduce the virus. Since some natural products with an IC₅₀ of less than 10 μ M can also be considered promising anti-SARS-CoV-2 agents, this effect should be sustained through prospective and intervention studies considering the performance characteristics of such products. Evaluated.

Conclusion: In addition to the prevention method, plants can be used as an antiviral agent with a mask coating, an air disinfectant to prevent aerosol transmission, and as a surface disinfectant to provide a disinfected environment. Iran has a long and strong tradition of using medicinal plants for therapeutic purposes, but clinical trials for this type of approach against Covid-19 are rare. In this regard, the bridge between tradition and science will have a great impact on the prevention and treatment capacity of Covid-19.

Keywords: Corona, Covid-19, Medicinal plants, Conservation, SARS



۱. مقدمه

در حال حاضر، درمان‌های خاص برای COVID-19 هنوز قابل بحث است، با این واقعیت که تنها سیستم ایمنی نقش تعیین‌کننده‌ای در شروع و پیشرفت بیماری دارد. اکثر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ علائم خفیف تا متوسط دارند، اما حدود ۱۵٪ به ذات‌الریه شدید پیشرفت می‌کنند و حدود ۵٪ در نهایت به سندرم دیسترس تنفسی حاد (¹ARDS)، شوک سپتیک، و/یا نارسایی چند عضوی مبتلا می‌شوند (۱).

پاسخ‌های التهابی کنترل‌نشده ذاتی و اختلال در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی می‌تواند منجر به آسیب بافتی هم به صورت موضعی و هم از نظر سیستمی شود. در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید، اما نه در بیماران مبتلا به بیماری خفیف، لنفوپنی یک ویژگی شایع است، با کاهش شدید تعداد سلول‌های CD4 T، سلول‌های CD8 T، سلول‌های B و سلول‌های کشنده طبیعی (²NK). همچنین درصد کمی از مونوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها. افزایش تعداد نوتروفیل‌ها و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت معمولاً نشان‌دهنده شدت بالاتر بیماری و نتیجه بالینی ضعیف است. علاوه بر این، نشانگرهای تخلیه، مانند NKG2A، روی لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک، از جمله سلول‌های NK و سلول‌های CD8 T، در بیماران مبتلا به COVID-19 تنظیم می‌شوند. اکثر بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید سطح سرمی سیتوکین‌های پیش‌التهابی، از جمله IL-6 و IL-1 β ، و همچنین IL-8، IL-17، GM-CSF، G-CSF، IP10، به طور قابل توجهی افزایش یافته است. MCP1، MIP1 α (همچنین به عنوان CCL3 شناخته می‌شود) و TNF⁴، که به عنوان یک بخش سیتوکین مشخص می‌شود (۲).

درگیری سیستم ایمنی را می‌توان به صورت زیر تقسیم بندی کرد: مرحله اول حفاظت مبتنی بر دفاع ایمنی و مرحله دوم ضررهای ناشی از التهاب (۳)، بنابراین استراتژی‌های درمانی باید پاسخ التهابی به پاکسازی پاتوژن را بررسی کنند (۴، ۵).

از آنجایی که این بیماری در چین، مکانی با ریشه‌های قوی در طب سنتی آغاز شد، در این مورد نیز می‌توان به درمان طبیعی نزدیک شد. اگرچه داروهای گیاهی عمدتاً برای پیشگیری از بیماری‌ها استفاده می‌شوند (۶)، دستورالعمل‌هایی نیز توسط وزارت بهداشت چین و کره صادر شده است که نشان‌دهنده استفاده از داروهای سنتی برای مراحل مختلف بیماری است (۷). با این حال، آزمایش‌های بالینی دقیق برای تعیین اثربخشی این درمان‌ها مورد نیاز است (۶). از سوی دیگر، گیاهان دارای ترکیباتی با کارایی بسیار بالا بوده‌اند که برخی از آنها نقطه شروعی برای به دست آوردن آسان و بسیار مؤثر مواد مصنوعی است. به عنوان مثال، کلروکین، یک آنالوگ ساختاری کینین است که در اصل از پوست درختان سینچونا استخراج شده است، که نشان داده شده است که در درمان COVID-19 مؤثر است.

¹ Acute respiratory distress syndrome

² Natural killer

³ Interleukin

⁴ Tumor necrosis factor



استفاده ترکیبی از داروهای ضد التهابی و ضد ویروسی ممکن است موثرتر از استفاده از هر دو روش به صورت تنها باشد. Lianhua Qingwen، یک داروی سنتی چینی، بر اساس شواهد آزمایشگاهی برای مهار تکثیر کروناویروس سندرم حاد تنفسی حاد انسانی (SARS-CoV) و مسدود کردن تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی ناشی از عفونت SARS، اثربخشی بالینی را در ارتباط با درمان مرسوم نشان داده است (۲، ۸).

از ۹۰ مطالعه بر روی گیاهان دارویی برای سندرم حاد تنفسی حاد انسانی (SARS)، نتایج مثبت اما غیرقطعی در مورد اثربخشی درمان ترکیبی با استفاده از گیاهان دارویی به عنوان عامل مکمل یافتند. بر اساس تجربه قبلی در درمان سارس با داروهای گیاهی سنتی چینی، اداره کل کمیسیون ملی بهداشت و سلامت چین و دفتر اداره دولتی طب سنتی چینی ادغام طب سنتی چین و طب غربی را توصیه کرده‌اند. در مقایسه با داروهای شیمیایی، داروهای گیاهی و محصولات گیاهی طبیعی از نظر مکانیسم اثر کمتر شناخته شده‌اند، اما تحقیقات بالینی بیشتری برای ارزیابی دقیق‌تر اثرات آنها آغاز شده است. مانند کلروکین فسفات، این داروهای گیاهی عموماً خیلی قوی نیستند و بنابراین نمی‌توانند به تنهایی یک درمان در نظر گرفته شوند. با این حال، به عنوان یک درمان تکمیلی، نرخ بهبودی ممکن است در صورت ترکیب با سایر درمان‌ها افزایش یابد (۹).

یک بررسی توسط سازمان بریتانیایی کارکن که نتایج درمان‌های جایگزین مورد استفاده در طول همه‌گیری سارس را مورد بررسی قرار داد، نشان داد که به طور کلی ترکیب‌های داروهای گیاهی مکمل درمان مرسوم مرگ و میر را کاهش نمی‌دهد، اما ممکن است کیفیت زندگی را بهبود بخشد و احتمال انفیلتراسیون عمیق ریه را کاهش دهد (۱۰).

این مقاله ترکیباتی با منشاء گیاهی را بررسی می‌کند که قبلاً در مقابله با برخی از کروناویروس‌ها مؤثر بوده‌اند، اما همچنین برخی از اثرات اصلی آن‌ها را بررسی می‌کند و می‌تواند راهبردهای پیشگیری و/یا درمان جدیدی را ایجاد کند.

۲. مواد و روش‌ها

در این مطالعه، مقالات مرتبط تا دسامبر ۲۰۲۱ در پایگاه داده‌های مختلف از جمله PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar با استفاده از کلمات کلیدی "Medicinal plants"، "Traditional"، "Inflammation"، "Immune System"، "Protective effect"، "Protect"، "COVID-19"، "Herbal Plant"، "SARS-CoV-2" جستجو شد. تمام مقالات مرتبط که به اثر محافظتی گیاهان دارویی علیه COVID-19 پرداختند، در روند بررسی قرار گرفتند.

۳. نتایج و بحث

۱.۳. کورستین

کورستین، یک ترکیب فلاونوئیدی، به طور گسترده در میوه‌ها و سبزیجات رایج است. کورستین به عنوان یک ترکیب منبع غذایی، فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی از جمله ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، ضد ویروسی، ضد آلرژی، ضد سرطان، بهبود خلق‌وخو و همچنین محافظ عروق را اعمال می‌کند (۱۱-۱۳). مطالعات نشان داده‌اند که کورستین خواص ضد ویروسی در برابر انواع ویروس‌ها، از جمله



ویروس آنفلوانزا A (۱۱)، ویروس هپاتیت C (۱۴)، انتروویروس ۷۱ (۱۵) و SARS-CoV و غیره از خود نشان می‌دهد (۱۶، ۱۷). تأیید شده است که کورستین اثر مهارى خوبی بر SARS-CoV 3CLpro بیان شده در *Pichia pastoris* با نرخ مهار ۸۲ درصد نشان داد (۱۷). علاوه بر این، سنجش‌های مهار آنزیمی در شرایط آزمایشگاهی نیز نشان داد که کورستین دارای فعالیت بازدارنده در برابر SARS-CoV 3CLpro است (۱۶). از آنجایی که دنباله 3CLpro از SARS-CoV-2 بسیار شبیه SARS-CoV است (۱۸، ۱۹)، ما حدس زدیم که کورستین همچنین ممکن است اثرات ضد ویروسی بر SARS-CoV-2 نشان دهد.

۲.۳. آندروگرافولید

آندروگرافولید، جزء فعال اصلی جدا شده از عصاره گیاه *andrographis paniculata*، دارای طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی از جمله تنظیم ایمنی، ضد ویروس، ضد باکتری، ضد انگل، ضد تومور و ضد هیپرگلیسمی است (۲۰، ۲۱). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که آندروگرافولید دارای طیف گسترده‌ای از خواص ضد ویروسی است که عفونت‌های ویروسی مختلف از جمله ویروس آنفلوانزای A (۲۲)، ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV¹) (۲۳)، ویروس Chikungunya (۲۴)، دنگی ویروس (۲۵، ۲۶) و انتروویروس D68 (۲۷). آچارا پایمانی و همکاران پیشنهاد کردند که آندروگرافولید ممکن است با تداخل در انواع مسیرهای سلولی (از جمله اتوفازی، مسیر پاسخ پروتئین باز شده (UPR²) و استرس اکسیداتیو و غیره) فعالیت ضد ویروسی وسیع الطیف را اعمال کند. آنها همچنین فعالیت ضد ویروس دنگی را با اثر بر روی GRP78، تنظیم کننده کلیدی پاسخ پروتئینی آشکار شده یافتند (۲۵). علاوه بر این، آندروگرافولید با مهار فعال شدن مسیرهای سیگنال دهی RLR و در نتیجه بهبود مرگ سلولی ناشی از ویروس H1N1، فعالیت ضد ویروسی علیه H1N1 اعمال می‌کند (۲۸). برای آزمایش فعالیت ضد ویروسی در برابر SARS-CoV-2، ما آندروگرافولید را با اهداف کلیدی متصل کردیم و نتایج همچنین نشان داد که آندروگرافولید به خوبی به اهداف کلیدی از جمله پروتئین ACE2، Spike، RdRp، CLpro³ و PLpro متصل می‌شود، که نشان می‌دهد آندروگرافولید دارای اثربخشی بالقوه در برابر SARS-CoV-2 است. علاوه بر این، Enmozhi, S. K. و همکاران، آندروگرافولید را به عنوان یک مهارکننده بالقوه SARS-CoV-2 3CLpro در مطالعات سیلیکونی ثابت کرد (۲۹). به طور کلی، آندروگرافولید به عنوان یک ترکیب مشتق شده از گیاه به طور گسترده با سمیت سلولی کم توزیع می‌شود، اما فعالیت ضد ویروسی قوی آن در برابر انواع ویروس‌ها نیاز به بررسی بیشتر دارد.

۳.۳. اسید گلیسیریزیک

اسید گلیسیریزیک یک محصول گیاهی است که از شیرین بیان جدا می‌شود. *Glycyrrhiza uralensis* حاوی مواد فعالی مانند تیمول و کارواکرول است که اثرات ضد ویروسی و باکتری کشی قابل توجهی دارند (۳۰). تعداد زیادی از مطالعات نشان داده‌اند که شیرین بیان و ترکیبات شیمیایی آن اثر محافظتی بر التهاب و آسیب ریه دارند و یک داروی گیاهی امیدوارکننده برای درمان سارس است (۳۱). Cinatl J. و همکاران اثرات داروهای ضد ویروسی مرسوم ریباویرین، ۶-آزوریدین، پیرازوفورین، میکوفنولیک اسید و

¹ Human immunodeficiency virus

² Unfolded protein response



گلیسیپریزیک اسید را بر SARS-CoV مقایسه کرد و نتایج تجربی نشان داد که اسید گلیسیپریزیک اثر مهار ویروسی بهتری نسبت به چهار داروی دیگر در مهار جذب و نفوذ ویروس دارد (۳۲). هوور جی و همکاران همچنین نشان دادند که اسید گلیسیپریزیک اثر ضد SARS-CoV خوبی دارد، در حالی که SARS-CoV-2 و SARS-CoV به زیر کلاس‌های مختلف کروناویروس‌ها با ساختار مشابه تعلق دارند (۳۳). علاوه بر این، اسید گلیسیپریزیک می‌تواند تولید $IFN-\gamma^1$ توسط سلول‌های T را افزایش دهد (۳۴). مطالعات اخیر نشان داده است که SARS-CoV-2 و SARS-CoV گیرنده $ACE2^2$ یکسانی دارند و اسید گلیسیپریزیک می‌تواند به این گیرنده متصل شود، که نشان می‌دهد گلیسیپریزیک اسید ممکن است اثرات درمانی بر SARS-CoV-2 داشته باشد (۳۵).

۴.۳. بایکالین

بایکالین، از اجزاء گیاه *Scutellaria baicalensis Georgi* دارای طیف وسیعی از اثرات درمانی، از جمله حساسیت و ضد آپوپتوز است (۳۶، ۳۷). با توجه به شباهت‌های بین SARS-CoV-2 و SARS-CoV، می‌توان حدس زد که بایکالین ممکن است اثر ضد ویروسی بر SARS-CoV-2 نیز داشته باشد. علاوه بر این، دنگ و همکاران از اسپکتروفتومتری UV^3 برای تعیین فعالیت مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین استفاده کرد و دریافت که بایکالین می‌تواند ACE را در شرایط آزمایشگاهی با مقدار IC_{50} ۲.۲۴ میلی مولار مهار کند (۳۸). هایکسیا سو و همکاران نشان دادند که بایکالین، به عنوان یک مهارکننده گیرنده کوآلانسی SARS-CoV 3CLpro، دارای کارایی اتصال لیگاند بالا و اتصال ویژه به پروتئازها است (۳۹).

۵.۳. الکل پاتچولی

الکل پاتچولی (PA)، یک ترکیب سسکوئی ترپن سه حلقه‌ای استخراج شده از نعنای هندی می‌باشد که دارای طیف وسیعی از اثرات دارویی و بیولوژیکی از جمله ضد ویروسی، تعدیل‌کننده ایمنی، ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و ضد توموری است (۴۰). مشخص شده است که PA دارای اثر ضد آنفولانزای A (IAV^4) در شرایط آزمایشگاهی است، در حالی که ویروس H1N1 حساس‌ترین به PA است (۴۱). علاوه بر این، یونجیا یو و همکاران دریافتند که مسیرهای سیگنال‌دهی درون سلولی PI3K/Akt و ERK/MAPK ممکن است در اثر ضد IAV ناشی از PA نقش داشته باشند و PA به طور قابل توجهی از تکثیر IAV مختلف در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری می‌کند، که نشان می‌دهد PA ممکن است با کشتن مستقیم ذرات ویروسی و تداخل با عفونت IAV را مسدود کند (۴۲). مطالعه دیگری نشان داد که PA همچنین بر علیه ویروس آنفولانزا (IFV) در داخل بدن تأثیر دارد و با افزایش پاسخ‌های ایمنی میزبان و کاهش پاسخ‌های التهابی سیستمیک و ریوی، محافظت در برابر عفونت IFV را در موش‌ها افزایش می‌دهد (۴۳).

¹ Interferon gamma

² Angiotensin converting enzyme ۲

³ Ultra Violet

⁴ Influenza A virus



۶.۳. لوتئولین

لوتئولین، یک فلاونوئید طبیعی استخراج شده از داروهای گیاهی چینی، فعالیت‌های بیولوژیکی متعددی از جمله ضد التهابی، ضد سرطانی، آنتی اکسیدانی، ضد ویروسی و محافظ قلب را نشان می‌دهد (۴۴). گزارش شده است که لوتئولین می‌تواند در چرخه زندگی اولیه ویروس تداخل داشته باشد، تا حدی مانع جذب و درونی شدن ویروس آنفلانزا شود و در نتیجه از تکثیر IAV جلوگیری کند (۴۵). آزمایشات فوق نشان داد که لوتئولین یک داروی ضد ویروسی بالقوه است که با تنظیم پروتئین میزبان، تکثیر ویروس را مهار می‌کند. علاوه بر این در مطالعه Minhua Peng و همکاران پیرامون لوتئولین تایید شده فعالیت پروتئاز NS2B/NS3 ویروس دنگی را با تجزیه و تحلیل توالی نوکلئوتیدی جهش مقاوم به لوتئولین مهار می‌کند (۴۶). همچنین نشان داده شده است که لوتئولین دارای اثر ضد ویروس اپشتین بار (EBV) است و در تجزیه و تحلیل ایمونوبلات، ۲۰ میکروگرم در میلی لیتر از لوتئولین اثر مهاری قابل توجهی بر چرخه لیتیک EBV نشان داد (۴۷). مطالعه دیگری نشان داد که لوتئولین استخراج شده از *Torreya Nucifera* یک مهارکننده مؤثر SARS-CoV 3CLpro است (۱۶).

۷.۳. ترکیبات فنولی

تانن‌هایی مانند dieckol, phlorofufuoreckol هر دو با مهار ورود ویروس و تکثیر عمل می‌کنند (۴۸). نشان داده شد که در مورد عفونت ویروس اسهال اپیدمی خوک (PEDV^۱)، عصاره اتانولی از *Ecklonia cava* و ترکیبات فنولی جدا شده از آن مانع از هم‌آلودتیناسیون مجدد سلول میزبان ویروس می‌شوند (۴۹). برخی از پلی‌فنول‌ها، مانند آنهایی که از انار جدا شده‌اند، می‌توانند تغییرات کوچکی را در گلیکوپروتئین‌های پوشش ویروسی ایجاد کنند، که با این واقعیت تأیید می‌شود که درمان باعث کاهش اتصال آنتی بادی به مولکول‌های سطح ویروس می‌شود (۵۰). سایر ترکیبات فنلی مانند پروسیانیدین‌ها، احتمالاً با تداخل در تکثیر ویروس، عفونت را مهار می‌کنند، اما درونی سازی را مهار نمی‌کنند. برای مثال، پروسیانیدین A2 و پروسیانیدین B1 فعالیت متوسط ضد wtSARS-CoV را نشان دادند (۵۱).

بسیاری از عصاره‌های گیاهان در برابر برونشیت عفونی مرغ (IBV^۲) که دستگاه تنفسی، روده، کلیه و سیستم تولید مثل را در طول عفونت تحت تأثیر قرار می‌دهد، عمل می‌کنند. Lelesius و همکاران (۵۲) کارایی عصاره‌های هیدروالکلی *T. vulgaris* *M. piperita* و *D. canadense* را نشان دادند. قبلاً، نتایج دیگر نشان داد که عصاره سامبوکوس سیاه می‌تواند IBV را در مراحل اولیه عفونت، احتمالاً با غیر عفونی کردن ویروس، مهار کند (۵۳). رسوراترول بیان پروتئین نوکلئوکپسید (N) ضروری برای تکثیر کروناویروس را کاهش می‌دهد، عفونت MERS-CoV را مهار می‌کند و بقای سلولی را پس از عفونت ویروسی طولانی می‌کند (۵۴).

¹ Porcine epidemic diarrhea

² Infectious bronchitis virus



۸.۳. سابونین‌ها

Saikosaponins، گروهی از مشتقات اولفانان، جدا شده از گیاهان دارویی مانند *Bupleurum spp*، *Heteromorpha spp* و *Scrophularia scorodonia* دارای فعالیت‌های بیولوژیکی مختلف گزارش شده است. Saikosaponin B2 دارای فعالیت ضد کروناویروس قوی است و نحوه عملکرد آن احتمالاً شامل تداخل در مراحل اولیه تکثیر ویروس مانند جذب و نفوذ ویروس است (۵۵). همچنین، تری‌ترین‌های اولفانان جدا شده از گل‌های *Camellia japonica* با بهم‌کنش با ژن‌های PEDV که بر اساس داده‌های RT-PCR، کدکننده‌ی نوکلئوکپسید GP6، اسپایک GP2 و سنتز پروتئین غشایی GP5 هستند، اثرات بازدارنده‌ی بر تکثیر PEDV نشان دادند. تجزیه و تحلیل وسترن بلات همچنین اثرات بازدارندگی خود را بر روی نوکلئوکپسید GP6 PEDV و سنتز پروتئین اسپایک GP2 در طول تکثیر ویروسی نشان داد (۵۶) مشتقات Escin جدا شده از شاه بلوط اسب ژاپنی (*Aesculus turbinata*) فعالیت‌های بازدارندگی قوی بر روی تکرار PEDV با کاهش سمیت سلولی نشان دادند (۵۷) تعدادی از اجزای فعال زیستی مانند نیگیلیمین جدا شده از سیاهدانه شباهت‌های ساختاری با کلروکین و هیدروکسی کلروکین دارند و پیشنهاد شد که این ترکیب می‌تواند به ورود ویروس در پنوموسیت‌ها کمک کند و پاسخ ایمنی را در طول عفونت ویروسی تقویت کند (۵۸).

۹.۳. روغن‌ها ضروری

ویروس‌های دارای پوشش به روغن‌های ضروری واکنش نشان می‌دهند، اما اکثر ادعاها درباره اوژنول، منتول، و کارواکرول و نقش بالقوه آن‌ها در درمان COVID-19 بر اساس داده‌های به‌دست‌آمده از اتصال کامپیوتری و مطالعات اولیه آزمایشگاهی است (۵۹).

اسانس‌ها برای فعالیت بازدارنده‌شان در برابر تکثیر SARSCoV در شرایط آزمایشگاهی با امتیازدهی بصری اثر سیتوپاتوژنیک ناشی از ویروس پس از عفونت ارزیابی شده‌اند. روغن *Laurus nobilis* که با حضور بتا-اسیمن، ۸، ۱-سینئول، آلفا-پینن و بتا پینن به عنوان ترکیبات اصلی مشخص می‌شود، فعالیت جالبی در برابر SARS-CoV با مقدار IC_{50} ۱۲۰ میکروگرم در میلی‌لیتر داشت (۶۰). همچنین، تیموکینون، ترکیب اصلی اسانس سیاه‌دانه، ممکن است ورود SARS-CoV-2 از طریق ACE2 را در پنوموسیت‌ها مسدود کند (۵۸).

۱۰.۳. پلی‌ساکاریدها

کروناویروس پرندگان باعث برونشیت عفونی (IB) می‌شود که یکی از جدی‌ترین بیماری‌هایی است که صنعت پرندگان را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. پلی‌ساکاریدهای گوناگون از تکثیر IBV در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری کردند که با کاهش سطوح mRNA سیتوکین‌های IL-B1، IL-6، IL-8 و $TNF-\alpha$ مرتبط است (۶۱). در مورد عفونت PEDV، پلی‌ساکاریدهای جینکو بیلوبا/گزنوکارپ از اتصال ویروس و ورود آن به سلول‌های Vero جلوگیری می‌کنند (۶۲).



۱۱.۳. آنتراکینون‌ها

مطالعات قدیمی‌تر نشان دادند که پسودوهیپریسین و هیپریسین با عفونت رتروویروسی تداخل می‌کنند و با غیرفعال کردن مستقیم ویروس یا با جلوگیری از ریزش، جوانه زدن یا تجمع ویروس در غشای سلولی گسترش می‌یابند (۶۳) پیشنهاد شد که فعالیت ضد رتروویروسی هایپریسین و پسودوهیپریسین را می‌توان به مهار برخی از فسفوریلاسیون درگیر توسط پروتئین کیناز C در طی عفونت سلول‌ها با رتروویروس‌ها نسبت داد (۶۴).

۴. نتیجه‌گیری

داروهای گیاهی را می‌توان به عنوان رژیم غذایی یا مکمل برای جلوگیری از عفونت و تقویت ایمنی استفاده کرد (۶۵) یا به عنوان درمان حمایتی در ترکیب با داروهای معتبر ضد کووید برای تعدیل پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال، محدود کردن عفونت‌های همزمان یا حتی کاهش ویروس استفاده کرد. از آنجایی که برخی از محصولات طبیعی با IC_{50} کمتر از ۱۰ میکرومولار نیز می‌توانند به‌عنوان عوامل امیدوارکننده ضد SARS-CoV-2 در نظر گرفته شوند، اما این تأثیر باید از طریق مطالعات آینده‌نگر و مداخله‌ای با توجه به ویژگی عملکرد چنین محصولاتی، منبع یابی پایدار ارزیابی شود (۶۶).

علاوه بر روش پیشگیری می‌توان از گیاهان به عنوان یک عامل ضد ویروسی با پوشش روی ماسک، یک ضد عفونی کننده هوا برای جلوگیری از انتقال آئروسل و به عنوان یک عامل ضد عفونی کننده سطح برای ارائه یک محیط ضد عفونی شده استفاده کرد (۶۷).

ایران سنت طولانی و قوی در استفاده از گیاهان دارویی برای اهداف درمانی دارد، اما آزمایشات بالینی برای این نوع رویکرد در مقابله با کووید-۱۹ کمیاب است. در این راستا، پلی بین سنت و علم، تأثیر زیادی بر ظرفیت پیشگیری و درمان کووید-۱۹ خواهد داشت.

منابع

1. Grigore A, Cord D, Tanase C, Albulescu R. Herbal medicine, a reliable support in COVID therapy. Journal of Immunoassay and Immunochemistry. 2020;41(6):976-99.
2. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nature reviews immunology. 2020;20(5):269-70.
3. Shi Y, Wang Y, Shao c, Huang J, Gan J, Huang X, Bucci E, Piacentini M, Ippolito G and Melino G: cOVID-19 infection: The perspectives on immune responses cell death differ. 2020;27:1451-4.
4. Constantin C, Neagu M, Supeanu TD, Chiurciu V, Spandidos DA. IgY-turning the page toward passive immunization in COVID-19 infection. Experimental and therapeutic medicine. 2020;20(1):151-8.
5. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(6):e46-e7.
6. Luo L, Jiang J, Wang C, Fitzgerald M, Hu W, Zhou Y, et al. Analysis on herbal medicines utilized for treatment of COVID-19. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2020;10(7):1192-204.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



7. Ang L, Lee HW, Choi JY, Zhang J, Lee MS. Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines. *Integrative medicine research*. 2020;9(2):100407.
8. Li L-C, Zhang Z-H, Zhou W-C, Chen J, Jin H-Q, Fang H-M, et al. Lianhua Qingwen prescription for Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment: Advances and prospects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;110641.
9. Vickers NJ. Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? *Current biology*. 2017;27(14):R713-R5.
10. Liu X, Zhang M, He L, Li Y. Chinese herbs combined with Western medicine for severe acute respiratory syndrome (SARS). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(10).
11. Wu W, Li R, Li X, He J, Jiang S, Liu S, et al. Quercetin as an antiviral agent inhibits influenza A virus (IAV) entry. *Viruses*. 2016;8(1):6.
12. Quercetin I. Immunity/Y. Li, J Yao, C Han, J Yang, MT Chaudhry, S Wang et al *Nutrients*. 2016;8(3):167.
13. D'Andrea G. Quercetin: a flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*. 2015;106:256-71.
14. Rojas Álvarez-Ossorio M, Campo JAd, Clement S, Lemasson M, García-Valdecasas M, Gil-Gómez A, et al. Effect of Quercetin on Hepatitis C Virus Life Cycle: From Viral to Host Targets. 2016.
15. Yao C, Xi C, Hu K, Gao W, Cai X, Qin J, et al. Inhibition of enterovirus 71 replication and viral 3C protease by quercetin. *Virology journal*. 2018;15(1):1-13.
16. Ryu YB, Jeong HJ, Kim JH, Kim YM, Park J-Y, Kim D, et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CLpro inhibition. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2010;18(22):7940-7.
17. Nguyen TTH, Woo H-J, Kang H-K, Kim Y-M, Kim D-W, Ahn S-A, et al. Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*. *Biotechnology letters*. 2012;34(5):831-8.
18. Lu R. XZ (30 de Enero de 2020). Caracterización genómica y epidemiología del nuevo coronavirus 2019: implicaciones para los orígenes del virus y la unión al receptor. *The Lancet*. 395(10224):566-8.
19. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chembiochem*. 2020;21(5):730.
20. Gupta S, Mishra K, Ganju L. Broad-spectrum antiviral properties of andrographolide. *Archives of virology*. 2017;162(3):611-23.
21. Kishore V, Sastry Yarla N, Bishayee A, Putta S, Malla R, Rao Reddy Neelapu N, et al. Multi-targeting andrographolide and its natural analogs as potential therapeutic agents. *Current topics in medicinal chemistry*. 2017;17(8):845-57.
22. Ding Y, Chen L, Wu W, Yang J, Yang Z, Liu S. Andrographolide inhibits influenza A virus-induced inflammation in a murine model through NF- κ B and JAK-STAT signaling pathway. *Microbes and infection*. 2017;19(12):605-15.
23. Uttekar MM, Das T, Pawar RS, Bhandari B, Menon V, Gupta SK, et al. Anti-HIV activity of semisynthetic derivatives of andrographolide and computational study of HIV-1 gp120 protein binding. *European journal of medicinal chemistry*. 2012;56:368-74.
24. Wintachai P, Kaur P, Lee RCH, Ramphan S, Kuadkitkan A, Wikan N, et al. Activity of andrographolide against chikungunya virus infection. *Scientific reports*. 2015;5(1):1-14.
25. Paemanee A, Hitakarun A, Wintachai P, Roytrakul S, Smith DR. A proteomic analysis of the anti-dengue virus activity of andrographolide. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;109:322-32.
26. Panraksa P, Ramphan S, Khongwicht S, Smith DR. Activity of andrographolide against dengue virus. *Antiviral research*. 2017;139:69-78.
27. Wang D, Guo H, Chang J, Wang D, Liu B, Gao P, et al. Andrographolide prevents EV-D68 replication by inhibiting the acidification of virus-containing endocytic vesicles. *Frontiers in microbiology*. 2018;9:2407.



28. Yu B, Dai C-q, Jiang Z-y, Li E-q, Chen C, Wu X-l, et al. Andrographolide as an anti-H1N1 drug and the mechanism related to retinoic acid-inducible gene-I-like receptors signaling pathway. *Chinese journal of integrative medicine*. 2014;20(7):540-5.
29. Enmozhi S, Raja K, Sebastine I, Joseph J. Andrographolide as a Potential Inhibitor of SARS-CoV-2 Main Protease: An. *Silico*.
30. Farag MA, Wessjohann LA. Volatiles profiling in medicinal licorice roots using steam distillation and solid-phase microextraction (SPME) coupled to chemometrics. *Journal of food science*. 2012;77(11):C1179-C84.
31. Pilcher H. Liquorice may tackle SARS. *Nature*. 2003.
32. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr H. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *The Lancet*. 2003;361(9374):2045-6.
33. Hoever G, Baltina L, Michaelis M, Kondratenko R, Baltina L, Tolstikov GA, et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS- coronavirus. *Journal of medicinal chemistry*. 2005;48(4):1256-9.
34. Utsunomiya T, Kobayashi M, Pollard RB, Suzuki F. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal doses of influenza virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997;41(3):551-6.
35. Chen H, Du Q. Potential natural compounds for preventing SARS-CoV-2 (2019-nCoV) infection. 2020.
36. Ishfaq M, Chen C, Bao J, Zhang W, Wu Z, Wang J, et al. Baicalin ameliorates oxidative stress and apoptosis by restoring mitochondrial dynamics in the spleen of chickens via the opposite modulation of NF- κ B and Nrf2/HO-1 signaling pathway during *Mycoplasma gallisepticum* infection. *Poultry science*. 2019;98(12):6296-310.
37. Chen H-S, Qi S-H, Shen J-G. One-compound-multi-target: combination prospect of natural compounds with thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Current neuropharmacology*. 2017;15(1):134-56.
38. Deng Y, Aluko R, Jin Q, Zhang Y, Yuan L. Inhibitory activities of baicalin against renin and angiotensin-converting enzyme. *Pharmaceutical biology*. 2012;50(4):401-6.
39. Su H, Yao S, Zhao W, Li M, Liu J, Shang W, et al. Discovery of baicalin and baicalein as novel, natural product inhibitors of SARS-CoV-2 3CL protease in vitro. *bioRxiv*. Preprint doi. 2020;10(2020.04):13.038687.
40. Hu G, Peng C, Xie X, Zhang S, Cao X. Availability, pharmaceuticals, security, pharmacokinetics, and pharmacological activities of patchouli alcohol. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;2017.
41. Kindrachuk J, Ork B, Mazur S, Holbrook MR, Frieman MB, Traynor D, et al. Antiviral potential of ERK/MAPK and PI3K/AKT/mTOR signaling modulation for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection as identified by temporal kinome analysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(2):1088-99.
42. Yu Y, Zhang Y, Wang S, Liu W, Hao C, Wang W. Inhibition effects of patchouli alcohol against influenza A virus through targeting cellular PI3K/Akt and ERK/MAPK signaling pathways. *Virology journal*. 2019;16(1):1-16.
43. Li Y-C, Peng S-Z, Chen H-M, Zhang F-X, Xu P-P, Xie J-H, et al. Oral administration of patchouli alcohol isolated from *Pogostemonis Herba* augments protection against influenza viral infection in mice. *International Immunopharmacology*. 2012;12(1):294-301.
44. Manzoor MF, Ahmad N, Ahmed Z, Siddique R, Zeng XA, Rahaman A, et al. Novel extraction techniques and pharmaceutical activities of luteolin and its derivatives. *Journal of food biochemistry*. 2019;43(9):e12974.
45. Yan H, Ma L, Wang H, Wu S, Huang H, Gu Z, et al. Luteolin decreases the yield of influenza A virus in vitro by interfering with the coat protein I complex expression. *Journal of natural medicines*. 2019;73(3):487-96.
46. Peng M, Swarbrick CMD, Chan KW-K, Luo D, Zhang W, Lai X, et al. Luteolin escape mutants of dengue virus map to prM and NS2B and reveal viral plasticity during maturation. *Antiviral research*. 2018;154:87-96.
47. Tsai Y-C, Hohmann J, El-Shazly M, Chang L-K, Dankó B, Kúsz N, et al. Bioactive constituents of *Lindernia crustacea* and its anti-EBV effect via Rta expression inhibition in the viral lytic cycle. *Journal of ethnopharmacology*. 2020;250:112493.



48. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *Journal of virology*. 2012;86(7):3995-4008.
49. Kwon H-J, Ryu YB, Kim Y-M, Song N, Kim CY, Rho M-C, et al. In vitro antiviral activity of phlorotannins isolated from *Ecklonia cava* against porcine epidemic diarrhea coronavirus infection and hemagglutination. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2013;21(15):4706-13.
50. Sundararajan A, Ganapathy R, Huan L, Dunlap JR, Webby RJ, Kotwal GJ, et al. Influenza virus variation in susceptibility to inactivation by pomegranate polyphenols is determined by envelope glycoproteins. *Antiviral research*. 2010;88(1):1-9.
51. Zhuang M, Jiang H, Suzuki Y, Li X, Xiao P, Tanaka T, et al. Procyanidins and butanol extract of *Cinnamomi Cortex* inhibit SARS-CoV infection. *Antiviral research*. 2009;82(1):73-81.
52. Lelešius R, Karpovaitė A, Mickienė R, Drevinskas T, Tiso N, Ragažinskienė O, et al. In vitro antiviral activity of fifteen plant extracts against avian infectious bronchitis virus. *BMC veterinary research*. 2019;15(1):1-10.
53. Chen C, Zuckerman DM, Brantley S, Sharpe M, Childress K, Hoiczky E, et al. *Sambucus nigra* extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. *BMC veterinary research*. 2014;10(1):1-12.
54. Lin S-C, Ho C-T, Chuo W-H, Li S, Wang TT, Lin C-C. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):1-10.
55. Cheng PW, Ng LT, Chiang LC, Lin CC. Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E in vitro. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2006;33(7):612-6.
56. Yang J-L, Ha T-K-Q, Dhodary B, Pyo E, Nguyen NH, Cho H, et al. Oleanane triterpenes from the flowers of *Camellia japonica* inhibit porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) replication. *Journal of medicinal chemistry*. 2015;58(3):1268-80.
57. Kim JW, Cho H, Kim E, Shim SH, Yang J-L, Oh WK. Antiviral escin derivatives from the seeds of *Aesculus turbinata* Blume (Japanese horse chestnut). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2017;27(13):3019-25.
58. Rahman MT. Potential benefits of combination of *Nigella sativa* and Zn supplements to treat COVID-19. *Journal of herbal medicine*. 2020;23:100382.
59. Asif M, Saleem M, Saadullah M, Yaseen HS, Al Zarzour R. COVID-19 and therapy with essential oils having antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. *Inflammopharmacology*. 2020:1-9.
60. Loizzo MR, Saab AM, Tundis R, Statti GA, Menichini F, Lampronti I, et al. Phytochemical analysis and in vitro antiviral activities of the essential oils of seven Lebanon species. *Chemistry & biodiversity*. 2008;5(3):461-70.
61. Zhang P, Liu X, Liu H, Wang W, Liu X, Li X, et al. *Astragalus* polysaccharides inhibit avian infectious bronchitis virus infection by regulating viral replication. *Microbial pathogenesis*. 2018;114:124-8.
62. Leimann A, Knuuttila A, Maran T, Vapalahti O, Saarma U. Molecular epidemiology of Aleutian mink disease virus (AMDV) in Estonia, and a global phylogeny of AMDV. *Virus research*. 2015;199:56-61.
63. Meruelo D, Lavie G, Lavie D. Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988;85(14):5230-4.
64. Takahashi I, Nakanishi S, Kobayashi E, Nakano H, Suzuki K, Tamaoki T. Hypericin and pseudohypericin specifically inhibit protein kinase C: possible relation to their antiretroviral activity. *Biochemical and biophysical research communications*. 1989;165(3):1207-12.
65. Neagu M. The bumpy road to achieve herd immunity in COVID-19. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*. 2020;41(6):928-45.
66. Benarba B, Pandiella A. Medicinal plants as sources of active molecules against COVID-19. *Frontiers in pharmacology*. 2020;11:1189.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



67. Panyod S, Ho C-T, Sheen L-Y. Dietary therapy and herbal medicine for COVID-19 prevention: A review and perspective. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2020;10(4):420-7.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



خلاصه ای بر ژنتیک ویروس کووید ۱۹ (SARS-CoV-2) با تکیه بر مقایسه بتاویروس ها

سید مرتضی جوادى راد

استادیار گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان،

اصفهان، ایران

javadirad@yahoo.com

چکیده

بیان مساله: کووید ۱۹ (COVID-19) با شیوع یک فرم غیرمعمول از ذات الریه ویروسی در شهر ووهان چین آغاز شده و سپس به همه گیری جهانی ختم شد. از آنجا که ساختار ژنتیکی و فنوتیپ کووید ۱۹ نقش بسیار مهمی در بیماری زایی این ویروس دارد، به بررسی مهمترین ویژگیهای ویروس جدید می پردازیم.

هدف پژوهش: مقایسه ژنتیکی ویروس SARS-COV-2 با سایر ویروس های جنس بتا-کروناویروس

یافته ها و نتیجه گیری: بر اساس روابط فیلوژنتیکی و ساختارهای ژنومی، این ویروس متعلق به جنس بتا-کروناویروس (Betacoronavirus) است. بتاکروناویروس های انسانی شامل SARS-CoV-2، SARS-CoV و MERS-CoV هستند که البته شباهت های زیادی با هم دارند؛ اما تفاوت های موجود در ژنوم و فنوتیپ آنها، می تواند تأثیری مستقیم بر بیماری زایی واریته های کووید داشته باشد. کووید ۱۹ حاوی یک مولکول RNA تک رشته مثبت است که البته با یک نوکلئوپروتئین در کپسید ویروس در ارتباط است. یک کووید معمولی حداقل شش ORF در ژنوم خود دارد و سایر پروتئین های مورد نیاز ویروس، از طریق مولکول های sgrNA کووید تولید می شوند. چهار پروتئین ساختاری اصلی کووید توسط ORF های شماره ۱۰ و ۱۱ کدگذاری می شوند.

کلید واژه ها: کووید ۱۹، ژنتیک، بتاویروس



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



A summary of the genetics of the COVID virus 19 (SARS-CoV-2) based on a comparison of beta viruses

Seyed Morteza Javadi Rad

Assistant Professor, Department of Molecular Cell Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran. ORCID: 2293-2891-0002-0000.

Email address: javadirad@yahoo.com

Abstract

COVID-19 began with the outbreak of an unusual form of viral pneumonia in Wuhan, China, and then spread to all parts of the world. Since the genetic makeup and phenotype of COVID 19 play a very important role in the pathogenesis of this virus, we examine the most important features of the new virus. Based on phylogenetic relationships and genomic structures, this virus belongs to the genus Betacoronavirus. Human beta-coronaviruses include SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV, which have many similarities; But the differences in their genomes and phenotypes, can directly confirm the pathogenicity of COVID variants. COVID 19 is a positive single-stranded RNA molecule that binds to a nucleoprotein in the virus capsid. A typical COVID has at least six ORFs in its genome, and COVID sgRNA molecules produce other proteins required by the virus. ORFs 10 and 11 encode the four major COVID proteins.

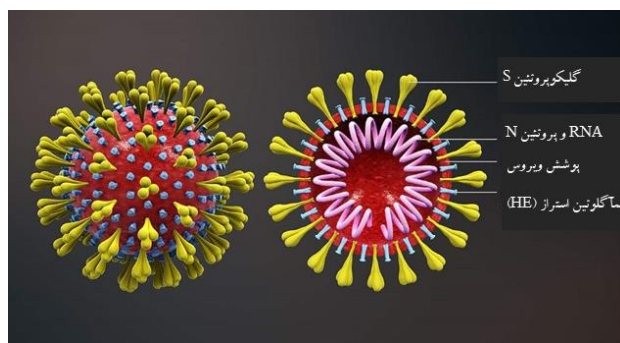


مقدمه

ویروس‌های کرونا جزو عوامل مهم و مؤثر در بروز بیماری در انسان و مهره داران هستند. کروناویروس‌ها جزو زیرخانواده Coronavirinae هستند و این زیرخانواده، عضوی از خانواده Coronaviridae از راسته Nidovirale ها به شمار می آید(1). کروناویروس جدید در ووهان چین، با شیوع یک نوع غیرمعمول از ذات الریه (پنومونی ویروسی) ظاهر شده و سپس به یک همه گیری (پاندمی) در سال ۲۰۱۹ تبدیل شد. کووید ۱۹ (COVID-19) بر اساس روابط فیلوژنتیکی و ساختارهای ژنومی آن، متعلق به جنس بتا کروناویروس (Betacoronavirus) است که توالی ژنوم کووید ۱۹ شباهت زیادی به ویروس کرونای مولد سندرم تنفسی حاد ویروسی ناشی از سارس کووید (SARS-CoV) دارد (1,2). ویروس کووید ۱۹ نیز از آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) به عنوان گیرنده برای ورود به سلول استفاده می کند. این شباهت‌ها باعث شد که کمیته بین المللی طبقه بندی ویروس‌ها، این ویروس جدید را سارس کووید-۲ (SARS-CoV-2) بنامد(2). از آنجاکه درک ساختار ژنتیکی و فنوتیپی کووید ۱۹ در بیماری‌زایی این ویروس مهم است، در این مقاله سعی شده است که جدیدترین ویژگی‌های ژنتیکی و فنوتیپی کووید ۱۹ بررسی شده و نقش این دو عامل در بیماری‌زایی این ویروس ارائه شود. همچنین مقایسه ویژگی‌های ژنتیکی و فنوتیپی کووید ۱۹ با سایر اعضای خانواده ویروس‌های کووید نیز ارائه می شود.

ساختار ژنوم کروناویروس و چرخه زندگی آن

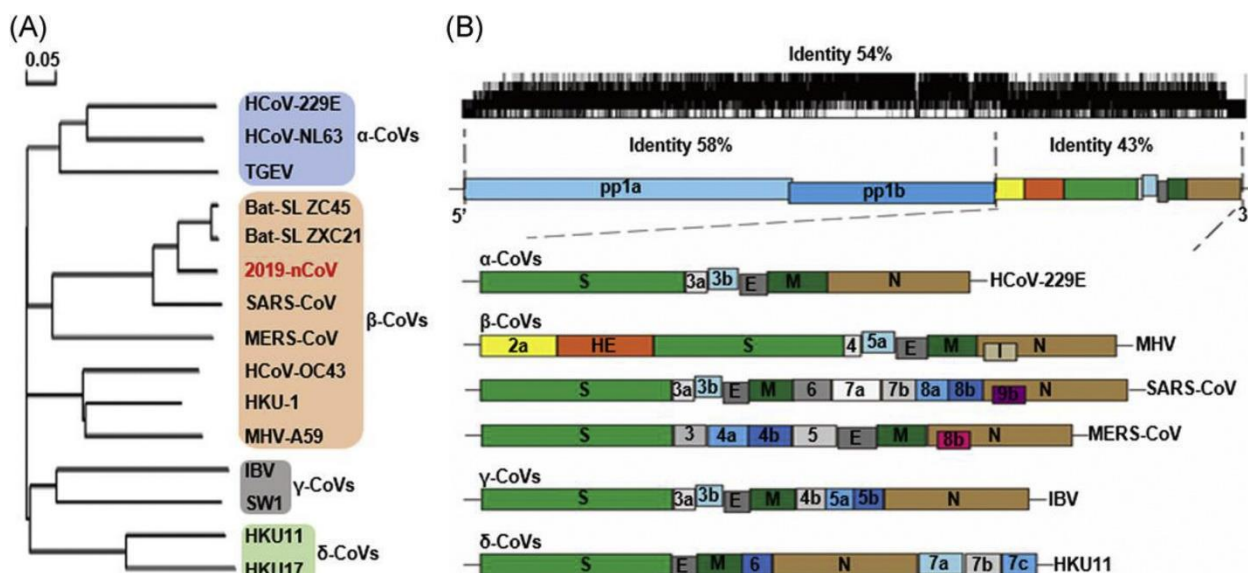
کووید ۱۹، یک ذره ویروسی با پوشش (envelope) کروی شکل و یا چندشکل است که حاوی یک مولکول RNA تک رشته (با حس مثبت) بوده و این مولکول RNA، مرتبط با یک نوکلئوپروتئین در یک کپسید این ویروس است. نوکلئوپروتئین ویروس، متشکل از پروتئین ماتریکس ویروس است و پوشش ویروس، دارای برآمدگی‌های گلیکوپروتئینی چماقی شکل است. برخی از ویروس‌های کرونا همچنین حاوی پروتئین هم‌آگلوتین استراز (HE) شماره ۴ نیز هستند (شکل ۱).



شکل ۱: شکل شماتیک و نمای مقطعی کروناویروس انسانی. تصویر عناصر اصلی شامل پروتئین S، پروتئین HE، پاکت ویروسی و RNA مارپیچ را نشان می دهد (www.wikipedia.com).



ویروس‌های کرونا، دارای بزرگترین اندازه ژنوم (۲۶.۴ تا ۳۱.۷ کیلو باز) در بین همه ویروس‌های RNA شناخته شده هستند و محتوای GC ژنوم آنها از ۳۲ تا ۴۳ درصد متغیر است (3,4). در دودمان‌های مختلف ویروس کرونا، تعداد متغیری از ORF های کوچک قرار دارند که البته مابین ژن‌های محافظت شده و در پایین دست ژن مولد نوکلئوکپسید ویروس، جاگیری می‌کنند. از جمله‌ی این ژن‌های محافظت شده می‌توان به ORF1ab اشاره کرد که مولد شاخک (spike)، پوشش، غشاء (membrane) و نوکلئوکپسید (nucleocapsid) است. ژنوم ویروسی شامل ویژگی‌های متمایزی همچون قطعه منحصر به فرد N ترمینال درون پروتئین شاخک است. ژن‌های مولد پروتئین‌های ساختاری اصلی، در همه ویروس‌های کرونا، به ترتیب از سمت ۵ پریم به ۳ پریم جهت‌گیری کرده و شامل ژن‌های E، M و N هستند (شکل ۲).



شکل ۲: ساختار ژنومی و درخت فیلوژنتیک ویروس‌های کرونا (5). (A) درخت فیلوژنتیک کوویدها رسم شده و ویروس کرونا جدید، با رنگ قرمز نشان داده شده است. (B) ساختار ژنوم چهار جنس کرونا ویروس رسم شده و دو پلی پپتید به همراه ۱۶ پروتئین غیرساختاری با طول زیاد از پردازش Pp1a و pp1b تولید می‌شوند. چهار پروتئین ساختاری شاخک ویروس، به ترتیب شامل پروتئین‌های S، E، M و N هستند که به ترتیب، مولد شاخک ویروس، پوشش ویروس، غشا و نوکلئوکپسید ویروس هستند.

اختصارات شامل CoVs، ویروس کرونا؛ HE، هم‌آگلوتینین استراز؛ HKU، ویروس کرونا شناسایی شده توسط دانشگاه هنگ کنگ؛ HCoV، ویروس کرونا انسانی؛ IBV، ویروس برونشیت عفونی؛ MHV، ویروس هپاتیت موشی؛ TGEV، ویروس گاستروانتریت قابل انتقال هستند.

یک ویروس کووید معمولی، حداقل دارای شش عدد ORF در ژنوم خود بوده و به جز کرونا ویروس گاما که فاقد پروتئین nsp1 است، اولین ORF ها شامل ORF1a و ORF1b است (6). این دو ORF اولیه، حدود دو سوم کل طول ژنوم ویروس را اشغال کرده و حدود ۱۶ پروتئین nsps را رمزگذاری می‌کنند (nsp1 تا nsp16). بین دو پلی پپتید ORF1a و ORF1b، یک تغییر قالب خوانش



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



دیده می شود که می تواند دو پلی پپتید pp1a و pp1ab را تولید کند. این پلی پپتیدها توسط پروتئاز شبه کموتریپسین (CLpro³)، پروتئاز اصلی Mpro، و یک یا دو پروتئاز شبه پاپائینی، پردازش شده و در نهایت تبدیل به شانزده پروتئین nsps می شوند. تمام پروتئین های ساختاری و سایر پروتئین های اضافه، از مولکول sgRNA ی کوویدها ترجمه و تولید می شوند.

چهار پروتئین ساختاری اصلی شامل پروتئین های مولد شاخک (S)، غشاء (M)، پوشش (E) و همچنین پروتئین های نوکلئوکپسید (N) هستند که توسط ORF های شماره ۱۰ و ۱۱ (واقع در یک سوم انتهای ژنوم و نزدیک انتهای ۳ پریم) رمزگذاری می شوند. علاوه بر این چهار پروتئین ساختاری اصلی، ویروس های کووید مختلف، پروتئین های ساختاری و اضافی خاصی مانند پروتئین HE، پروتئین 3a/b و پروتئین 4a/b را نیز کد می کنند (شکل ۲، قسمت B-پایین). این پروتئین های بالغ مسئول چندین عملکرد مهم ویروسی بوده و از جمله این عملکردها می توان به نگهداری ژنوم و تکثیر ویروس اشاره کرد (7). سه یا چهار پروتئین ویروسی، در غشای ویروس کرونا وجود دارند و فراوان ترین پروتئین ساختاری غشا، گلیکوپروتئین M است که البته ۳ مرتبه از درون غشای ویروس عبور می کند. پروتئین شاخکی S، به عنوان گلیکوپروتئین غشایی نوع I، پپلومرهای ویروس را تشکیل می دهد. پروتئین شاخک در ویروس شناسی، ساختار بزرگی را تشکیل می دهد که پپلومر نامیده شده و از سطح ویروس های دارای پوشش، بیرون می زند. در واقع القا کننده اصلی آنتی بادی های خنثی کننده، همین پروتئین S است. مابین پروتئین های پوشش ویروس، یک فعل و انفعال مولکولی وجود دارد که احتمالاً تشکیل شدن غشای کرونا ویروس و همچنین ترکیب آن را تعیین می کند. پروتئین M نقش مهمی در تشکیل درون سلولی ذرات ویروس داشته و این عمل را بدون نیاز به پروتئین S انجام می دهد. در حضور تونیکامایسین (tunicamycin)، کروناویروس رشد می کند و ویروس های بدون شاخک را تولید می کند که واضحاً، فاقد عفونت زایی بوده ولی داری پروتئین M (و فاقد پروتئین S) هستند (8).

مقایسه سارس کووید ۲ (COVID-19)، SARS-CoV و MERS-CoV

سمت ۵ پریم UTR و سمت ۳ پریم UTR ژن ویروس کووید، در فعل و انفعالات درون و بین مولکولی نقش داشته و از نظر عملکردی، برای میانکنش های RNA-RNA و اتصال پروتئین های ویروسی با سلول میزبان مهم هستند. در انتهای ۵ پریم، اولین ORF قرار دارد که Pb1ab نامیده شده و پروتئین های غیرساختاری را کد می کند. این پروتئین های ساختاری به ترتیب داری اندازه های ۲۹۸۴۴ جفت باز (۷۰۹۶ اسید آمینه)، ۲۹۷۵۱ جفت باز (۷۰۷۳ اسید آمینه) و ۳۰۱۱۹ جفت باز (۷۰۷۸ اسید آمینه) در کووید ۱۹، SARS-CoV و MERS-CoV هستند (شکل ۳). حتی با مقایسه پروتئین شاخک واقع در انتهای ۳ پریم نیز، تفاوت هایی بین ویروس های کرونا و به ویژه این سه ویروس بتاکرونا دیده می شود. این تفاوت ها شامل تغییر در تعداد اسیدهای آمینه در سه ویروس کووید ۱۹ (با ۱۲۷۳ دنباله)، SARS-CoV (با ۲۱۴۹۳ دنباله) و MERS-CoV (با ۱۲۷۰ دنباله) است. از نظر ژنتیکی،



کووید ۱۹ شباهت کمتری به SARS-CoV (حدود ۷۹ درصد) و MERS-CoV (حدود ۵۰ درصد) داشته و پروتئین نوکلئوکپسید (N)، پروتئین پوشش (E)، و پروتئین غشای ویروس (M)، بصورت متفاوتی در بین ویروس‌های بتاکرونا دیده می‌شود (9).

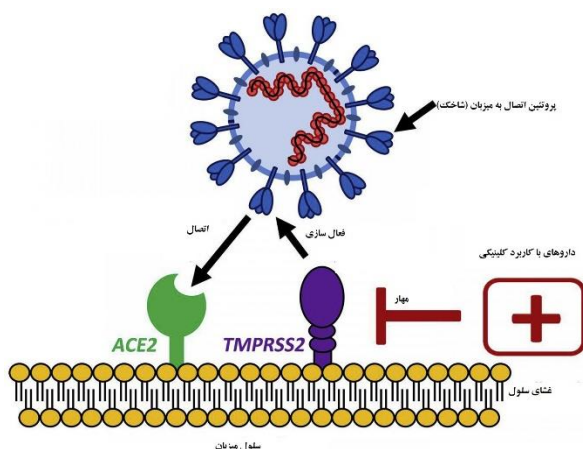


شکل ۳: ساختار ژنوم ویروس‌های کرونا (CoVs)، ساختار ژنوم SARS-CoV، MERS-CoV و کووید ۱۹ یا SARS-CoV-2 نشان داده شده است. ۵ پیریم انتهایی ژنوم CoV شامل دو قاب باز خواندن (ORF) است که شامل ORF1a و ORF1b (یا ORF1ab) هستند و این دو، ۷۵٪ طول ژنوم ویروس را شامل می‌شود. ORF1ab و ORF1a را می‌توان به دو پلی‌پروتئین (pp) تقسیم کرد که شامل پلی‌پروتئین‌های pp1a و pp1ab هستند. این دو پلی‌پروتئین، در ادامه به ۱۶ پروتئین غیر ساختاری به نام Nsp تبدیل می‌شوند. ۳ پیریم انتهایی ژنوم CoV نیز چهار پروتئین ساختاری اصلی که به ترتیب شاخک (S)، پوشش (E)، غشا (M) و نوکلئوکپسید (N) نامیده می‌شوند را کد می‌کند. پروتئین‌های مخصوص جنس ویروس (genus specific proteins) نیز در انتهای ۳ پیریم ژنوم CoV قرار دارند و از این محل، رمزگذاری می‌شوند (5).

نقش فرآیند تکثیر در بیماری زایی

کووید ۱۹ یا SARS-CoV-2 توسط شاخک خود به ACE2 (آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲) متصل می‌شود و به ویروس کووید ۱۹، اجازه ورود به سلول میزبان داده شده و و عفونت زایی آغاز می‌شود. به منظور اینکه ویروس بتواند ورود خود را به سلول میزبان کامل کند، پروتئین شاخک باید توسط آنزیمی به نام پروتئاز، نشانه گذاری شود. مشابه با SARS-CoV، SARS-CoV-2 نیز

برای تکمیل این فرایند از پروتئازی به نام TMPRSS2 استفاده می‌کند (10). به منظور اتصال گیرنده ویروس (پروتئین شاخک) به لیگاند سلولی خود (ACE2)، فعال سازی توسط TMPRSS2 به عنوان یک پروتئاز مورد نیاز بوده و کاملاً ضروری است (شکل ۴).



شکل ۴: پروتئین اتصال به میزبان (پروتئین شاخک) در هر دو ویروس کروناوی جدید (کووید ۱۹) و ویروس SARS-CoV، از طریق پروتئین مشابهی به نام فاکتور چسبندگی سلولی (ACE2) و پروتئاز سلولی TMPRSS2، فعال می‌شوند. داروهای موجود که دارای تأییدیه کاربرد بالینی هستند، علیه پروتئاز TMPRSS2 طراحی شده و قادرند که عفونت زایی ویروس کووید ۱۹ را در سلول‌های ریه، مهار کنند (10).

پس از ورود ویروس به سلول میزبان و باز شدن پوشش ویروس، ژنوم ارگانسیم شروع به رونویسی کرده و سپس ترجمه پروتئین‌هایش را آغاز می‌کند. تکثیر و رونویسی ژنوم کروناویروس، در غشای سیتوپلاسمی صورت می‌گیرد و شامل فرایندهای هماهنگ سنتز پیوسته و ناپیوسته مولکول RNA است (11). با تکثیر ویروس، یک مجموعه پروتئینی عظیم، توسط ژن ۲۰ کیلوبازی رپلیکاز رمزگذاری شده و عقیده بر این است که کمپلکس رپلیکاز، خود شامل ۱۶ زیر واحد ویروسی و تعدادی پروتئین سلولی است. علاوه بر فعالیتهای RNA پلیمراز وابسته به RNA، RNA هلیکاز و فعالیت پروتئاز، که در ویروسهای RNA دار رایج هستند، اخیراً پیش بینی شده است که رپلیکاز ویروس کرونا، انواعی از آنزیم‌های پردازش کننده RNA را به کار می‌برد که در سایر ویروسهای RNA دار یافت نمی‌شوند و یا بسیار نادر هستند. این آنزیم‌های پردازش کننده RNA، شامل اندوریبونوکلئاز اختصاصی خاص توالی، اگزوریبونوکلئاز ۳ پریم به ۵ پریم، ۲ پریم-O-ریبوز متیل ترانسفراز و ADP-ریبوز-۱ پریم فسفاتاز هستند (12). در زیرمجموعه ای از ویروس های کروناوی گروه ۲، فعالیت های چرخه ای فسفودی استراز نیز گزارش شده است. این پروتئین ها، در غشای سلولی سرهم‌بندی شده و و RNA ژنومی به شکل ذرات بالغ، شروع به جوانه زدن از غشای داخلی سلول می‌کنند.

عوامل مؤثر بر بیماری زایی ویروس

بیماریهای قلبی عروقی، بیماریهای عروق مغزی و همچنین دیابت، از جمله عوامل مستعدکننده بیماری ویروسی کووید ۱۹ هستند (13). همچنین چندین ناهنجاری از جمله نقص ایمنی سلولی، فعال شدن سیستم انعقاد، آسیب عضله قلب (میوکارد)، آسیب کبدی



و کلیوی و عفونت باکتریایی ثانویه نیز در بروز استعداد این بیماری، دخیل هستند. نکته قابل توجه این است که این مشاهدات، دقیقاً در افراد زجرکشیده از سندرم تنفسی حاد شدید (سارس، سال ۲۰۰۳) نیز گزارش شد و ممکن است یک مکانیسم زیستی در پشت این ناهنجاری اپیدمیولوژیک وجود داشته باشد (14).

چندین نوع واکسن و داروهای ضد ویروسی که بر اساس پروتئین S ساخته شده اند، قبلاً مورد بررسی قرار گرفته است؛ چنانچه دو و همکاران نشان دادند که واکسن ها می توانند بر اساس پروتئین S ساخته شده و شامل پروتئین S با کامل طول، DNA ناقل ویروسی، پروتئین نوترکیب S و پروتئین نوترکیب RBD باشند (15). با توجه به درمانهای ضد ویروسی مطالعه شده در آزمایشگاه ها، شامل بلوکه کننده های RBD-ACE2، مهارکننده های برش S، مسدود کننده های هسته فیوژن، آنتی بادی های خنثی کننده، مهار کننده های پروتئاز، مهار کننده های پروتئین S و RNA های کوچک مداخله کننده طراحی و بررسی شده اند (15). ترکیب های جدید (محصولات نوترکیب) مانند اینترفرون (IFN)، ریباورین (ribaverin) و lopinavir-ritonavir نیز وجود دارند که البته فقط اثرات محدودی در برابر عفونت کووید ۱۹ دارند (16). دامین اتصال به گیرنده در SARS-CoV-2، میل بیشتری به ACE2 دارد و این در حالی است که برای SARS-CoV، میل کمتری نشان می دهد. با این که هر دو آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE) و همولوگ آن (ACE2)، متعلق به خانواده ACE دیپتیدیل کربوکسی دیپتیداز هستند، اما عملکردهای فیزیولوژیکی آنها متفاوت است. از سوی دیگر، ACE2 به عنوان محل اتصال برای کووید ۱۹ عمل می کند و بر همین اساس بود که استفاده از مسدودکننده های گیرنده ۱ آنژیوتانسین ۱ (AT1R)، مانند لوزارتان، به عنوان درمان هایی برای کاهش شدت عفونت های ویروس کووید ۱۹ مطرح شدند (17). در حال حاضر درمان مبتنی بر شناسایی و توسعه آنتی بادی های مونوکلونال مطرح است؛ زیرا اختصاصی عمل کرده و می توانند در ترکیب با رمدسیویر (remdesivir)، به طور موثری در برابر ویروس کووید ۱۹ ایمنی زایی کنند (18). توجه شود که رمدسیویر به عنوان یک داروی نوکلئوتیدی جدید، برای درمان بیماری ویروس ابولا ابداع شد.

با توجه به میزان نرخ بالای جهش در ویروس کووید ۱۹ و برای درک میزان گسترش ویروس در بین مردم، بسیار مهم است که بتوانیم این نکته را بفهمیم که آیا کووید ۱۹ به این دلیل جهش می یابد که بتواند ارتباط خود را با گیرنده های انسانی، بهبود ببخشد یا خیر؟ هرگونه سازگاری در توالی کووید ۱۹ که بتواند در انتقال آن در بین مردمان کارآمدتر عمل کند، ممکن است قدرت عفونت زایی آن را نیز افزایش دهد. لذا انتظار می رود که این ویروس، بدلیل انتقال انسان به انسان و به دلیل تنگناهای ژنتیکی برای ویروس های RNA دار که اغلب متاثر از انتقال ویروس در قطرات تنفسی است، کاهش قدرت عفونت زایی ویروس کووید ۱۹ اتفاق بیفتد.



منابع:

1. Sofi MS, Hamid A, Bhat SU. SARS-CoV-2: A critical review of its history, pathogenesis, transmission, diagnosis and treatment. Biosaf Heal [Internet]. 2020/11/08. 2020 Dec;2(4):217–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33196035>
2. Rofifah D. 濟無No Title No Title. J Surg CI Res. 2014;5(1):47–55.
3. Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. In: Advances in Virus Research [Internet]. Academic Press; 2006. p. 193–292. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352706660053>
4. Woo PCY, Huang Y, Lau SKP, Yuen KY. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. Viruses [Internet]. 2010/08/24. 2010 Aug;2(8):1805–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21994708>
5. Li Y Der, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. J Biomed Sci [Internet]. 2020;27(1):104. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00695-2>
6. Enjuanes L, Zúñiga S, Castaño-Rodríguez C, Gutiérrez-Alvarez J, Canton J, Sola I. Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. In: Ziebuhr JBT-A in VR, editor. Advances in Virus Research [Internet]. Academic Press; 2016. p. 245–86. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352716300422>
7. Sawicki SG, Sawicki DL, Siddell SG. A Contemporary View of Coronavirus Transcription. J Virol [Internet]. 2007 Jan 1;81(1):20–9. Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.01358-06>
8. Holmes K V., Doller EW, Sturman LS. Tunicamycin resistant glycosylation of a coronavirus glycoprotein: Demonstration of a novel type of viral glycoprotein. Virology [Internet]. 1981 Dec;115(2):334–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7314449>
9. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet [Internet]. 2020;395(10224):565–74. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620302518>
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell [Internet]. 2020;181(2):271–280.e8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294>
11. Sola I, Almazán F, Zúñiga S, Enjuanes L. Continuous and Discontinuous RNA Synthesis in Coronaviruses. Annu Rev Virol [Internet]. 2015 Nov 6;2(1):265–88. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-100114-055218>
12. Almazán F, DeDiego ML, Galán C, Escors D, Álvarez E, Ortego J, et al. Construction of a Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infectious cDNA Clone and a Replicon To Study Coronavirus RNA Synthesis. J Virol [Internet]. 2006 Nov 1;80(21):10900–6. Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.00385-06>
13. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet [Internet]. 2020 Feb 15;395(10223):507–13. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
14. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis [Internet]. 2016 Aug 1;49:129–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.015>
15. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV - A target for vaccine and therapeutic development. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2009;7(3):226–36. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrmicro2090>
16. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet [Internet]. 2020 May 30;395(10238):1695–704. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
17. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res [Internet]. 2020 Aug 1;81(5):537–40. Available from: <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
18. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinno KH, Sims AC, Feng JY, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. Antiviral Res [Internet]. 2019/06/21. 2019 Sep;169:104541. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233808>



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



عوارض واکنش های کووید-۱۹

سیده فاطمه رضایی ناصر آباد

دانشجوی کارشناسی آموزش زیست شناسی، پردیس فاطمه زهرا(س)، مرکز شهید رجایی، دانشگاه فرهنگیان،

اصفهان، ایران

seyyede.fr@gmail.com

چکیده

بیان مساله: پس از شیوع بیماری کرونا و آمار فزاینده مرگ و میر ناشی از آن، وجود واکنش به عنوان بهترین راه کنترل بیماری و پیشگیری از آن ضروری به نظر می رسد. پس از صدور مجوز اضطراری استفاده از انواع واکنش های مربوط به این بیماری، واکنش های گسترده در سراسر جهان آغاز شد، به طوریکه تخمین زده می شود تا کنون حدود ۴۵ درصد از کل مردم جهان واکنش شده باشند. اما این واکنش های عوارضی نیز در پی داشت که در ادامه به آنها پرداخته می شود.

هدف پژوهش: مقاله مروری حاضر با هدف بررسی عوارض انواع واکنش های کرونا نگارش شده است و سعی بر آن بوده است که انواع عوارض خفیف، جدی، نادر و رایج این واکنش ها را در بر گیرد.

یافته ها و نتیجه گیری: در این جستجو عوارض مغزی، شریانی، قلبی، پوستی و دیگر عوارض خفیف تا جدی کووید-۱۹ بررسی شد. با توجه به آمار گزارش های ثبت شده در رابطه با عوارض ناشی از واکنش های کووید-۱۹ در برابر جمعیت واکنش شده و درصد احتمال ناچیز این عوارض در مقایسه با فواید واکنش ها، به نظر می رسد که عوارض جدی واکنش های کووید-۱۹ نادر بوده و مانع از واکنش شدن افراد مختلف نیست.

کلید واژه ها: عوارض، واکنش، کووید-۱۹، سارس-کو-۲، عوارض جدی، عوارض جانبی خفیف



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



Side effects of Covid-19 vaccines

Seydeh Fatemeh Rezaei Naserabad

Undergraduate student in Biology Education, Fatemeh Zahra Campus, Shahid Rajaei Center, Farhangian University, Isfahan, Iran

seyvede.fr@gmail.com

Abstract

Statement of Problem: After the outbreak of Covid-19 disease and the increasing number of deaths due to it, the existence of a vaccine as the best way to control the disease and prevent it seemed necessary. Following the emergency authorization to use a variety of vaccines related to the disease, widespread vaccination began around the world, with an estimated 45% of the world's population vaccinated by now. However, this vaccination also had side effects, which will be discussed below.

Research Purpose: The present review article has been written with the aim of investigating the side effects of different types of corona vaccines and has tried to cover the types of mild, serious, rare and common side effects of these vaccines.

Results and Conclusion: In this search, cerebral, arterial, cardiac, skin and other mild to severe complications of Covid-19 were investigated. According to the statistics of reports on the side effects of Covid-19 vaccination and the vaccinated population, and the low probability of these side effects compared to the benefits of vaccination, it seems that serious side effects of Covid-19 vaccination are rare and everyone can be vaccinated.

Keywords: Complications, vaccine, COVID-19, SARS-CO-2, Serious complications, Mild side effects



مقدمه:

شیوع ویروس کرونای جدید^۱ از استان هوبی کشور چین به سایر کشور های جهان صورت گرفت. در ۳۰ ژانویه ۲۰۲۰ کمیته اضطراری WHO بر اساس نرخ رو به رشد همه گیری کرونا، وضعیت اضطراری بهداشت جهانی را اعلام کرد [۱]. کرونا ویروس، دارای پوشش و تک رشته RNA است که انسان ها و تعداد زیادی از حیوانات را آلوده می کند [۱]. بیماری کرونا ۲۰۱۹ عمدتاً یک بیماری عفونی دستگاه تنفسی است که از طریق قطرات هوا منتقل می شود و علائم رویی تظاهرات اصلی این بیماری را تشکیل می دهند. با این حال، کووید-۱۹ تظاهرات بالینی متنوعی از تظاهرات بدون علامت تا بیماری شدید با ذات الریه شدید، سندرم زجر تنفسی حاد، نارسایی تنفسی یا نارسایی چند عضوی را نشان می دهد [۲]. برای درمان بیماری در ابتدا، نبولیزاسیون اینترفرون- α ، آنتی بیوتیک های وسیع الطیف و داروهای ضد ویروسی برای کاهش بار ویروسی استفاده شد؛ با این حال، تنها رمدسیویر تأثیر امیدوارکننده ای را در برابر ویروس نشان داد [۳]. از آنجایی که ثابت شد تمام داروهای پیشنهادی ناپایدار هستند، نیاز به ساخت واکسن در مدت زمان کوتاهی متبلور شد [۴]. چهار مکانیسم اصلی واکسن برای واکسن های COVID-19 کشف شده است: واکسن های مبتنی بر DNA، واکسن های مبتنی بر mRNA، واکسن های مبتنی بر پروتئین و ویروس غیرفعال شده. واکسن های مبتنی بر DNA کدکننده ای را برای سندرم حاد تنفسی کرونا ویروس-۲^۲ با استفاده از ناقل های ویروسی به سلول ها منتقل می کنند و سلول ها را برای تولید پروتئین های اسپایک^۴ تحریک می کنند. واکسن های mRNA معمولاً از طریق نانوذره لیپیدی، mRNA را به سلول ها وارد می کنند. واکسن های مبتنی بر پروتئین بر اساس پروتئین اسپایک^۵ یا قطعات آن ساخته شده اند و آخرین گروه از واکسن ها مبتنی بر ویروس غیرفعال سارس-کو-۲^۶ هستند [۵]. پیشتر، قیاسی و همکاران نیز پژوهشی در رابطه با اثربخشی و عوارض جانبی واکسن های کووید-۱۹ انجام داده و به این نتیجه رسیدند که انواع واکسن های مربوط به این بیماری، برای رسیدن به ایمنی جمعی مفید هستند [۶]. با توجه به مطالبی که گذشت، در این مقاله مروری نیز تلاش شده است که عوارض انواع واکسن های بیماری کرونا مورد بررسی قرار گیرد.

روش پژوهش:

در این مقاله مروری از پایگاه های Google scholar, pub Med و science Direct جهت جستجوی مقالات استفاده شد و منابع و مطالعات انجام شده در این پایگاه ها مورد بررسی قرار گرفت. کلید واژه های استفاده شده در این جستجو شامل Complications, vaccine, COVID-19, SARS-CO-2, Serious complications, Mild side effects و کلمات

SARS-COV-2^۱

COVID-19^۲

SARS-CoV-2^۳

^۴ پروتئین های اسپایک به ویروس ها کمک می کنند که به سلول میزبان نفوذ پیدا کنند.

Spike^۵

SARS-COV-2^۶



معادل فارسی آن‌ها می‌باشد. بازه زمانی مقالات مورد استفاده در این مقاله مروری سال‌های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۱ بوده و مقالاتی که هدف نگارش این جستجو را در بر نداشتند از مراحل مطالعه حذف گردیدند.

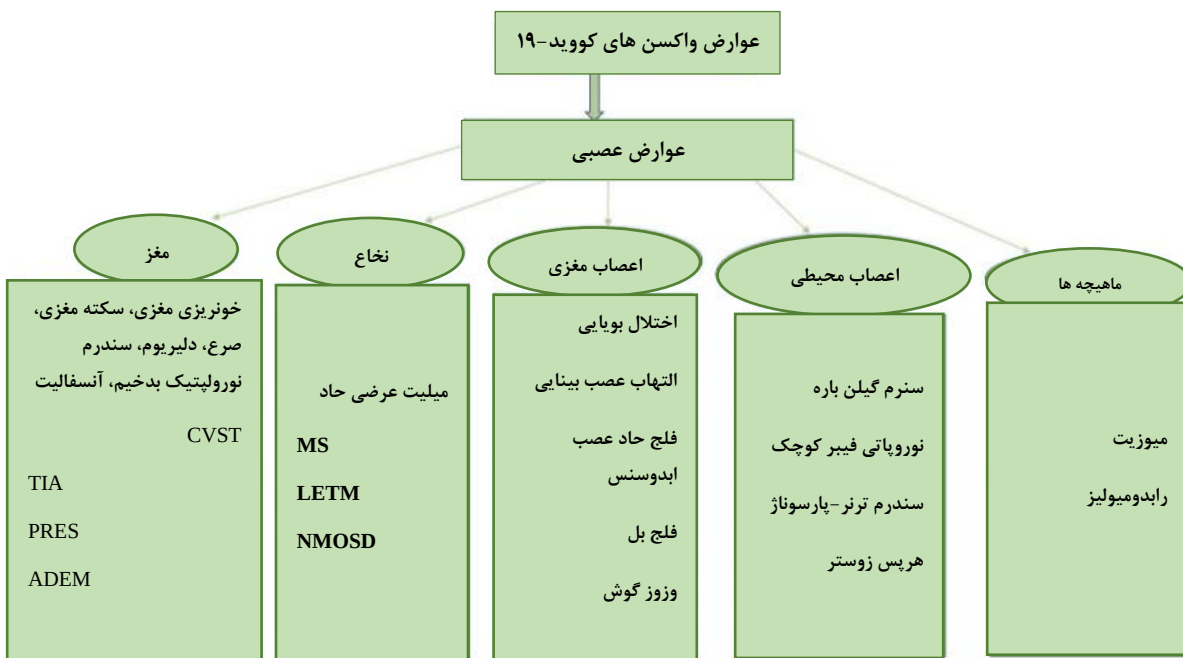
یافته‌ها:

عوارض عصبی و شریانی ناشی از واکسن‌های کرونا:

پس از صدور مجوز واکسن‌های کرونا، طیف گسترده‌ای از عوارض عصبی به طور مداوم به دنبال واکسیناسیون COVID-19 گزارش می‌شود. عوارض جانبی عصبی پس از واکسیناسیون عموماً خفیف و گذرا هستند، مانند تب و لرز، سردرد، خستگی، میالژی و آرترالژی، یا اثرات موضعی محل تزریق مانند تورم، قرمزی و درد که این علائم عصبی خفیف پس از تجویز انواع واکسن‌های COVID-19 رایج است. رویدادهای مرتبط با اضطراب، مانند احساس سرگیجه نیز شایع هستند. به عنوان مثال، مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری، در گزارشی که در ۳۰ آوریل ۲۰۲۱ منتشر شد، ۶۴ رویداد مرتبط با اضطراب را در بین ۸۶۲۴ دریافت‌کننده واکسن جانسن کووید-۱۹ ثبت کرد که هیچ‌یک به عنوان عارضه جدی به شمار نیامدند [۷]. در مکزیک در میان ۴۰۷۳۰۰ نفر که اولین دوز واکسن Pfizer-BioNTech mRNA COVID-19 را دریافت کردند، ۶۵۶۳ عارضه جانبی گزارش شد. از این میان، ۴۲۵۸ نفر (۶۵٪) حداقل یک تظاهر عصبی، عمدتاً (۹۹.۶٪) خفیف و گذرا داشتند. این رویدادها شامل سردرد (۶۲/۲٪)، علائم حسی گذرا (۳/۵٪) و ضعف (۱٪) بود. در این مطالعه، تنها ۱۷ عارضه جانبی جدی شامل تشنج، سندرم عملکردی، سندرم گیلن باره و میلیت عرضی وجود داشت [۷]. سردرد یکی از شایع‌ترین شکایات خفیف عصبی است که توسط تعداد زیادی از دریافت‌کنندگان واکسن کووید-۱۹، بلافاصله پس از دریافت واکسن گزارش شده است [۷]. در این بین عوارض جدی عصبی ناشی از واکسن‌های کرونا نیز گزارش شده است. مخرب‌ترین عارضه عصبی پس از واکسیناسیون، ترومبوز سینوس ورید مغزی است که اغلب در زنان در سنین باروری گزارش می‌شود. یکی از عوارض مهم عصبی نگران‌کننده در واکسیناسیون مبتنی بر آدنو وکتور، فلج بل است که عمدتاً پس از تجویز واکسن mRNA گزارش شده است. میلیت عرضی حاد، آنفالومیلیت حاد منتشر و پلی نوروپاتی دمیالینه حاد دیگر عوارض غیرمنتظره عصبی هستند که به دنبال واکسیناسیون پدیدار می‌شوند. به علاوه اینکه فعال شدن مجدد هرپس زوستر در بسیاری از افراد به دنبال تجویز واکسن‌های mRNA نیز ثبت شده است. البته با توجه به تعداد زیاد جمعیت اخیر واکسینه شده به کووید-۱۹، تعداد رویدادهای عصبی جدی بسیار ناچیز است [۷]. سازمان بهداشت جهانی سندرم گیلن باره، تشنج، آنفیلاکسی، سنکوپ، آنفالیت، ترومبوسیتوپنی، واسکولیت و فلج بل را به عنوان عوارض جانبی جدی عصبی فهرست کرده است. مواردی از عوارض جانبی جدی به دنبال واکسیناسیون کووید-۱۹ به طور مداوم در گزارش‌های علمی منتشر شده در حال افزایش است و منشا تردید واکسن در بسیاری از افراد است [۷]. به علاوه اینکه نگرانی در مورد عوارض عصبی ناشی از واکسن‌های کووید-۱۹ با ابتلای ۲ بیمار پس از دریافت واکسن Oxford/AstraZeneca به میلیت عرضی، تشدید شد [۵]. به عنوان یک موضوع نگران‌کننده، تعداد فزاینده‌ای از گزارش‌ها در مورد عوارض جانبی عروق مغزی ناشی از واکسن ناقل آدنوویروس، مانند ترومبوز وریدی مغزی، سکته شریانی، و خونریزی داخل مغزی، در مجلات پزشکی برجسته منتشر می‌شود. این موارد نگران‌کننده هستند زیرا حوادث عروقی پس از واکسیناسیون به ناتوانی شدید یا مرگ منجر می‌شوند. عوارض جانبی عروق مغزی ناشی از واکسن، عموماً با



ترومبوسیتوپنی شدید ترومبوتیک ناشی از سیستم ایمنی همراه است. ترومبوسیتوپنی معمولاً طی ۵ تا ۳۰ روز پس از تجویز واکسن های مبتنی بر ناقل آدنوویروس از نظر بالینی ظاهر می شود و علائمی مشابه با ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین دارد [۷]. ترومبوز ورید مغزی یکی از ترسناک ترین عوارض عصبی مرتبط با واکسن کووید-۱۹ است. در تمام بیماران واکسینه شده که سردرد مداوم دارند باید به ترومبوز ورید مغزی مشکوک بود. این سردرد به طور کلی به مسکن ها پاسخ نمی دهد. بیماران مبتلا به این عارض به طور کلی زنان در سنین پایین هستند [۷]. در اروپا، از مارس ۲۰۲۱، موارد ترومبوز وریدهای مغزی پس از واکسیناسیون کووید-۱۹، به ویژه پس از تجویز واکسن های مبتنی بر ناقل ویروسی (AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 و جانسون و جانسون Ad26.COV2.S) شروع شد. اسکالی و همکارانش اخیراً یافته های ۲۳ بیمار را گزارش کردند که با ترومبوز و ترومبوسیتوپنی مراجعه کردند. این بیماران ۶ تا ۲۴ روز پس از دریافت اولین دوز واکسن های مبتنی بر ناقل ویروسی دچار ترومبوز و ترومبوسیتوپنی شدند Tiede و همکارانش نیز پنج مورد آلمانی ترومبوسیتوپنی ایمنی پروترومبوتیک را پس از واکسیناسیون با واکسن مبتنی بر ناقل ویروسی (Vaxzevria) گزارش کردند. در این بیماران، حوادث عروقی حاد از نظر بالینی به صورت ترومبوز سینوس وریدی مغزی، ترومبوز ورید اسپلانکنیک، ترومبوآمبولی مغزی شریانی و یا میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک بودند که در عرض ۲ هفته پس از واکسیناسیون ظاهر شدند [۷]. پوتگارد و همکاران نیز در دانمارک و نروژ بروز حوادث شریانی، ترومبوآمبولی وریدی، ترومبوسیتوپنی و خونریزی در میان جمعیت واکسینه شده را ارزیابی کردند. گروه های واکسینه شده از ۱۴۸۷۹۲ نفر دانمارکی و ۱۳۲۴۷۲ نفر از نروژ تشکیل شده بود. همه افراد اولین دوز خود را از واکسن مبتنی بر ناقل ویروسی (ChAdOx-1) دریافت کردند. میزان بیش از حد ترومبوآمبولی وریدی (مانند ترومبوز وریدهای مغزی) در بین گیرندگان واکسن، طی ۲۸ روز پس از تجویز واکسن مشاهده شد. میزان ترومبوآمبولی وریدی به تعداد ۱۱ رویداد در هر ۱۰۰۰۰۰ واکسن و ۲.۵ ترومبوز ورید مغزی در هر ۱۰۰۰۰۰ واکسن تخمین زده شد [۷]. چندین رویداد شریانی حاد مانند ترومبوز شریانی، خونریزی داخل مغزی، فراموشی گذرا و ایسکمی شریان نخاعی نیز به دنبال واکسیناسیون گزارش شده است. سیمپسون و همکارانش در اسکاتلند، بروز ترومبوسیتوپنی و حوادث عروقی مرتبط با واکسن را پس از تزریق اولین دوز واکسن مبتنی بر ناقل ویروسی (ChAdOx-1) یا (Pfizer-BioNTech mRNA Moderna) تخمین زدند. اولین دوز واکسن مبتنی بر ناقل ویروسی با افزایش خطر پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک همراه بود. علاوه بر این، تا ۲۷ روز پس از واکسیناسیون، احتمال افزایش خطر برای حوادث ترومبوآمبولیک و هموراژیک وجود داشت ولی چنین ارتباط نامطلوبی با واکسن های mRNA مشاهده نشد [۷]. برخی از بیماران نیز به دنبال تجویز واکسن کووید-۱۹ دچار آنسفالوپاتی شدند. آنسفالوپاتی حاد به عنوان اختلال مغزی که به سرعت در حال تکامل است تعریف می شود. آنسفالوپاتی حاد از نظر بالینی با هذیان، کاهش هوشیاری یا کما ظاهر می شود [۷]. چندین مورد از فلج بل نیز به دنبال واکسیناسیون کووید-۱۹ رخ داده است. موارد فلج بل اغلب با واکسن های mRNA مرتبط است. در کارآزمایی بالینی واکسن Pfizer-BioNTech که شامل ۴۴۰۰۰ شرکت کننده بود، ۴ نفر به فلج بل مبتلا شدند و هیچ موردی از فلج بل در گروه دارونما گزارش نشد. در آزمایش مدرنا، که شامل ۳۰۴۰۰ شرکت کننده بود، ۳ دریافت کننده واکسن، فلج بل را گزارش کردند و ۱ نفر از مبتلایان از گروه دارونما بود [۷]. به علاوه اینکه داده های آزمایش های بالینی واکسن mRNA نشان داد که از ۳۷۰۰۰ دریافت کننده واکسن، ۷ مورد به فلج بل مبتلا شده و هیچ کدام به سندرم گیلن باره (GBS) مبتلا نشدند. بنابراین سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) به این نتیجه رسید که میزان فلج بل در جمعیت عمومی بالاتر از حد انتظار نیست [۵].



شکل ۱- طیفی از عوارض شدید عصبی را به دنبال واکسیناسیون COVID-19 نشان می دهد (ADEM، انسفالومیلیت منتشر حاد، CVST، ترومبوز سینوس ورید مغزی، LETM، میلیت عرضی گسترده طولی، MS، مولتیپل اسکلروزیس، نوریت اسکلروزیس، NMOSD، سندرم انسفالوپاتی برگشت پذیر خلفی، TIA، حملات ایسکمیک گذرا)

همان طور که پیشتر گذشت، میلیت عرضی، آنسفالومیلیت حاد منتشر، و سندرم گیلن باره از دیگر عوارض واکسیناسیون هستند که می توانند در نتیجه خود ایمنی و آسیب عصبی متعاقب آن رخ دهند [۷]. موارد نادری از لرزش، دوبینی، وزوز گوش، دیسفونی، تشنج و فعال شدن مجدد هریس زوستر نیز گزارش شده است. همچنین مواردی از سکته مغزی (۱۷ مورد)، GBS (۳۲ مورد)، فلج صورت (۱۹۰ مورد)، میلیت عرضی (۹ مورد)، و آنسفالومیلیت حاد منتشر (۶ مورد) در پایگاه داده VAERS وجود دارد [۵]. بسیاری از عوارض عصبی جدی به صورت گزارش های موردی جداگانه یا سری موارد کوچک گزارش می شوند. ارتباط علی این عوارض جانبی بحث برانگیز است و اثبات علیت آن نیازمند پژوهش های دیگر در آینده است [۷] و تا به امروز، نتایج دقیقی مبنی بر نرخ بالاتر بیماری عصبی مرتبط با واکسن های COVID-19 وجود نداشته است [۵].



عوارض قلبی ناشی از واکسن های کرونا:

علیرغم نقش بی چون و چرای واکسن های کووید-۱۹ در کاهش شدت بیماری و کاهش بار بیماری در جامعه، مواردی از عوارض جانبی جدی این واکسن ها گزارش شده است [۸]. در عین حال، ثابت شده است که تمام واکسن های تأیید شده COVID-19 مزایایی را ارائه می دهند که بر خطرات بالقوه آنها برتری دارد. یکی از عوارض این واکسن ها میوکاردیت است و گزارش های اخیر، نگرانی هایی را در مورد میوکاردیت مرتبط با انواع مختلف واکسن های کووید-۱۹ ایجاد کرده اند [۹]. میوکاردیت به طور فزاینده ای به عنوان یک عارضه بالقوه هر دو واکسن Moderna و Pfizer-BioNTech گزارش می شود. بر اساس سیستم گزارش دهی عوارض جانبی واکسن CDC (مراکز کنترل بیماری)، هزار و پانصد و بیست و دو مورد تا ۲ سپتامبر ۲۰۲۱ گزارش شده است که هزار و سیزده مورد به دنبال واکسن Pfizer-BioNTech، چهارصد و هفتاد و پنج مورد به دنبال واکسن Moderna و سی و یک مورد به دنبال واکسن Janssen بوده است [۱۰]. در پژوهش های قبلا انجام شده، مشخص شد که میوکاردیت مربوط به واکسن های کووید-۱۹ بیشتر در مردان جوان پس از دوز دوم واکسن رخ می دهد [۹] و داده های CDC VAERS بروز بالایی از میوکاردیت را پس از واکسیناسیون mRNA در مردان کمتر از ۳۰ سال نشان داده است [۱۰]. در ضمن میوکاردیت بیشتر با واکسن های mRNA (یعنی واکسن های Moderna COVID-19 و Pfizer-BioNTech) مرتبط است. این نکته نیز قابل توجه است که در تمام موارد گزارش شده میوکاردیت مربوط به واکسن کووید-۱۹، علائم بالینی با حفظ عملکرد قلب ظرف ۶ روز برطرف شد و هیچ عارضه ای در هیچ یک از این بیماران گزارش نشده است. این پژوهش ها نشان می دهد که میوکاردیت مرتبط با واکسن کووید-۱۹، به طور کلی بهبودی سریع و بدون عوارض کوتاه مدت دارد [۹]. نکته دیگر اینکه، در آزمایش های بالینی اولیه واکسن های mRNA، عوارض جانبی سیستمیک در بزرگسالان جوان تر بیشتر دیده شد که احتمالاً به دلیل افزایش ایمنی زایی در افراد جوان تر است و این امر به طور بالقوه می تواند بروز قابل توجه میوکاردیت پس از واکسن را که در افراد جوان دیده می شود توجیه کند [۱۰]. علی رغم موارد ذکر شده، مجدداً تأکید می شود که اگرچه ممکن است پس از واکسیناسیون موارد بیشتری از میوکاردیت مشاهده شوند، زیرا میلیون ها نفر در سراسر جهان واکسینه می شوند، اما این عوارض همچنان نادر هستند و مزایای واکسن بسیار بیشتر از خطرات آن است [۸]. نکته نهایی این است که خطر عوارض قلبی در کودکان و بزرگسالان به دلیل عفونت شدید سندرم تنفسی حاد ویروس کرونا-۲ (SARS-CoV-2) بسیار بیشتر از خطرات نادر التهاب گذرای میوکارد یا پریکارد مربوط به واکسیناسیون است [۱۱]. مواردی از سکته قلبی، نارسایی قلبی، شوک قلبی و مرگ و میر بابت عوارض قلبی ناشی از واکسن های کرونا نیز ثبت شده است [۱۲].

عوارض پوستی ناشی از واکسن های کرونا:

شایع ترین واکنش های پوستی ذکر شده در داده های کارآزمایی بالینی واکسن های COVID-19، واکنش های موضعی در محل تزریق است و شایع ترین واکنش های پوستی ذکر شده در مقالات غیر آزمایشی، واکنش های موضعی بزرگ تاخیری هستند. عوارض جانبی پوستی واکسن های کووید-۱۹ از راش موریلیفرم و پرنیو تا پیتیریاژیس روزا و اریتم مولتی فرم متغیر است [۱۳]. آکادمی پوست آمریکا و اتحادیه بین المللی انجمن های پوست ثبت کووید-۱۹ جمع آوری موارد مربوط به عوارض پوستی را در اواخر دسامبر ۲۰۲۰ آغاز کردند. موارد ارائه شده از واکنش های موضعی بزرگ تاخیری گرفته تا فوران های شبه پیتیریاژیس روزا و فعال سازی مجدد هرپس سیمپلکس و واریسلا زوستر متغیر بودند [۱۳]. نکته جالب توجه بروز بیشتر این واکنش های موضعی در محل تزریق



مانند اریتم، تورم، حساسیت، درد، سفتی و خارش، در جمعیت جوان‌تر در مقایسه با شرکت‌کنندگان ۶۰ ساله و بالاتر است [۱۳] و این امر احتمالاً به دلیل داشتن سیستم ایمنی قوی‌تر و در نتیجه درجه واکنش زایی بالاتر است [۱۴]. شایان ذکر است، واکسن Moderna درصد بیشتری از واکنش‌های محل تزریق را در مقایسه با Pfizer-BioNTech داشت و برای واکسن Pfizer-BioNTech، واکنش‌های محل تزریق کمتر بود [۱۴]. عوارض نادر ناشی از واکسن Moderna شامل درمانیت تماسی آلرژیک، درمانیت آتوپیک، اگزما، درمانیت اگز فولیاتو، واکنش‌های ازدیاد حساسیت، کهیر در محل تزریق، کهیر پاپولار و بثورات تاولی بوده است [۱۳]. همچنین مواردی از درمانیت آلرژیک، آکنه، آلپسی، راش پتشیال و اگزما بر اثر واکسن Sputnik V مشاهده شدند [۱۳]. لازم به ذکر است که گزارشاتی در مورد بثورات پورپوریک مرتبط با واکسن‌های mRNA بیماری کرونا نیز وجود دارد. توجه ویژه در مورد بثورات پورپوریک مورد نیاز است، زیرا ممکن است نشانه اولیه پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی باشد [۱۵]. سلولیت شدید، پسوریازیس، روزاسه، ویتیلیگو و پدیده رینود نیز از جمله دیگر عوارض ناشی از واکسن‌های کرونا شناخته شده اند [۱۳]. ذکر این نکته نیز مهم است که عارضه‌های جدی پوستی بسیار نادر هستند و واکسن‌های مورد استفاده دارای مشخصات ایمنی رضایت بخشی هستند. در ضمن بیشتر واکنش‌های پوستی خود به خود درمان شده و نیاز به مداخله درمانی نداشته و یا به مداخله درمانی کمی نیاز دارند [۱۵].

دیگر عوارض واکسن‌های کرونا

یکی از عوارض ایجاد شده پس از واکسیناسیون کرونا تیروئیدیت است که مواردی از ابتلا به آن گزارش شده است. موارد گزارش شده بیشتر به دنبال تزریق واکسن‌های AstraZeneca، Pfizer-BioNTech و Moderna به وقوع پیوسته اند. البته تیروئیدیت تحت حاد و همچنین خاموش، به ندرت پس از واکسیناسیون علیه COVID-19 ممکن است رخ دهند و تحقیقات بیشتری برای بررسی شیوع و پاتوژنز اختلال عملکرد تیروئید به دنبال واکسیناسیون مورد نیاز است. همچنین مواردی از سندرم یوتیروئید بیمار و بیماری التهابی تیروئید به دنبال واکسیناسیون کرونا گزارش شده اند [۱۶]. نکته مهم این است که بیماری تیروئید موجود از قبل، مانعی برای واکسیناسیون COVID-19 در نظر گرفته نمی‌شود زیرا فواید ثابت شده واکسیناسیون بسیار بیشتر از خطر عوارض جانبی نادر، خفیف تا متوسط، مانند تیروئیدیت تحت حاد یا خاموش است [۱۶]. لنفادنوپاتی یک عارضه جانبی نسبتاً رایج واکسیناسیون است و به طور خاص، پس از واکسیناسیون COVID-19 با واکسن‌های مبتنی بر mRNA، نزدیک به ۱۵٪ از بیماران لنفادنوپاتی یک طرفه زیر بغل را گزارش کردند. در حالیکه بیماری کیکوچی-فوجیموتو (KFD) یا لنفادنیت هیستوسیتی نکروزان، یک اتفاق بسیار نادر است و موارد گزارش شده تا به امروز اندک است. KFD یک علت ناشایع اما خوش خیم لنفادنوپاتی است. این بیماری بیشتر در جمعیت آسیایی مشاهده می‌شود و معمولاً بزرگسالان جوان را مبتلا می‌کند. بیماران معمولاً لنفادنوپاتی مؤثر بر غدد لنفاوی گردنی (شایع‌ترین)، زیر بغل و یا فوق ترقوه و همراه با تب را نشان می‌دهند [۱۷]. توجه داشته باشیم که بیمارانی که پس از واکسیناسیون کووید-۱۹ KFD ایجاد کردند، همگی واکسن‌های مبتنی بر mRNA را دریافت کردند. با این وجود، برای تعیین اینکه آیا KFD یک اتفاق خاص برای واکسن‌های مبتنی بر mRNA است یا اینکه KFD می‌تواند در بیمارانی که انواع دیگر واکسن‌ها را دریافت می‌کنند نیز رخ دهد، به داده‌های بیشتری نیاز است [۱۷]. خوشبختانه، این بیماری پس از درمان علامتی و حمایتی، یک دوره خوش خیم و خود محدود شونده با رفع سریع علائم را طی می‌کند. از این رو، مهم است که پزشکان



این وضعیت بالقوه را که ممکن است پس از واکسیناسیون کووید-۱۹ رخ دهد، تشخیص دهند و از بررسی بیش از حد و درمان غیر ضروری اجتناب کنند [۱۷]. احساس کلی ناراحتی، بی حالی، خستگی، لرز و تب، سردرد، حالت تهوع، درد بازو، درد مفاصل و عضلانی، تعریق بیش از حد، بزرگ شدن غدد لنفاوی، از دست دادن اشتها، گیجی، گلودرد، احتقان بینی، ضعف، درماتیت آلرژیک، افزایش موقت آنزیم های کبدی، افزایش کراتینین و CPK سرم، کاهش نوتروفیل ها، افزایش لنفوسیت ها، افزایش و کاهش پلاکت ها، تورم و گرما در محل تزریق از دیگر عوارض واکسن های کرونا هستند [۶].

بحث و نتیجه گیری:

ایمن سازی فعال یا واکسیناسیون اقدام بسیار مهم و ارزشمندی است که به وسیله آن می توان از بیماری های عفونی با هزینه کم پیشگیری کرد [۶]. اما تصمیم برای تهیه و استفاده از واکسن برای یک بیماری بر اساس تعادل دو موضوع است، یکی نیاز به واکسن و دیگری خطرات و عوارض ناشی از واکسن [۶]. با توجه به آمار رو به رشد تلفات ناشی از بیماری کرونا و ناپایداری اثر دارو های موجود، نیاز به وجود واکسن در مدت زمان کوتاهی پس از شیوع بیماری، بر همگان ثابت شد [۴]. پژوهشی که توسط Ravindra Kumar Garg و همکاران انجام شد نشان داد که عوارض عصبی جدی ایجاد شده پس از واکسیناسیون شامل تشنج، سندرم عملکردی، سندرم گیلن باره، میلیت عرضی، ترومبوز سینوس ورید مغزی، فلج بل و ... است که در مقایسه با جمعیت واکسینه شده بسیار جزئی است [۷] و به طور کلی، چه در سطح فردی و چه در سطح جمعیت، مزایای واکسیناسیون COVID-۱۹ بسیار بیشتر از خطرات یک عارضه عصبی است و تحقیقات آینده نگر برای ایجاد هرگونه ارتباط بین واکسن کووید-۱۹ و عوارض عصبی، به ویژه با ظهور گونه های جدید ویروس و توسعه واکسن های جدید برای مبارزه با آنها مورد نیاز است [۵]. یکی از عوارض قلبی تکرار شونده در پژوهش های قلبی میوکاردیت است که بیشتر در مردان جوان و در پی تزریق واکسن های mRNA مشاهده می شود [۹، ۱۰]. ممکن است پس از واکسیناسیون موارد بیشتری از میوکاردیت را مشاهده کنیم، زیرا میلیون ها نفر در سراسر جهان واکسینه می شوند، اما میوکاردیت همچنان یک پدیده نادر است و مزایای واکسن ها بسیار بیشتر از خطرات آن ها است [۸]. ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک ایمنی ناشی از واکسن یک عارضه نادر اما بسیار بیمارگونه مربوط به تجویز واکسن AstraZeneca است. پزشکان باید برای شناسایی زود هنگام بیماران با علائم مشکوک آماده باشند و برای جلوگیری از وخامت فاجعه بار، درمان سریعاً شروع شود [۱۸]. از طرفی، اثر پیشگیرانه یک واکسن با مقایسه تعداد افراد مبتلا در دو گروه واکسینه و واکسینه نشده که به طور تصادفی در معرض این بیماری قرار گرفته اند به دست می آید و در مطالعه ای که پیشتر توسط قیاسی و همکاران انجام گرفته است مشخص شد که سه واکسن AstraZeneca, Sputnik V, Sinopharm بطور ۱۰۰ درصد از ابتلا به کووید-۱۹ جلوگیری می کنند؛ بنابراین روند واکسیناسیون باید تسریع شود تا ایمنی جمعی در مدت زمان کمتری حاصل شود [۶]. عوارض پوستی، عوارض مربوط به تیروئید و سایر عوارض خفیف یا شدید، همگی خود به خود برطرف شده و یا بسیار نادر هستند و بنابراین مانع از واکسیناسیون جمعی نیستند [۶، ۱۵-۱۷]. در مجموع با توجه به اینکه معرفی واکسن های مختلف بیماری کرونا ویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) منجر به کاهش قابل توجهی در مرگ و میر ناشی از COVID-19 در سراسر جهان شده است و ثابت شده است که تمام واکسن های تأیید شده COVID-19 مزایایی را ارائه می دهند که بر خطرات بالقوه در بین آنها برتری دارد [۹] بنظر می رسد واکسیناسیون علیه بیماری کرونا تا حد قابل قبولی ایمن است و بهتر آن است که روند واکسیناسیون تا ریشه کن شدن بیماری ادامه داشته باشد. ولی



دانشگاه اصفهان

اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



مطالعات آینده نگر جهت بررسی عوارض پنهان واکسیناسیون و مقایسه ویژگی های افرادی که در پی تزریق واکسن دچار عوارض شدند با افرادی که دچار عارضه ای نشدند به منظور آگاهی بیشتر و جلوگیری از عوارض شدید، لازم است.



فهرست منابع:

۱. Velavan, T.P. and C.G. Meyer, *The COVID- ۱۹epidemic*. Tropical medicine & international health, ۲۰۲۰. ۲۵(۳): p. ۲۷۸
۲. Tsai, P.-H., et al., *Clinical manifestation and disease progression in COVID- ۱۹infection*. Journal of the Chinese Medical Association : (۱)۸۴. ۲۰۲۱, p. ۳-۸
۳. Shereen, M.A., et al., *COVID- ۱۹infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses*. Journal of advanced research, ۲۰۲۰. ۲۴: p. ۹۱
۴. Doroftei, B., et al., *Mini-review discussing the reliability and efficiency of COVID- ۱۹vaccines*. Diagnostics, ۲۰۲۱. ۱۱(۴): p. ۵۷۹
۵. Goss, A.L., et al., *ANA investigates: neurological complications of COVID- ۱۹vaccines*. Annals of neurology, ۲۰۲۱. ۸۹(۵): p. ۸۵۶
۶. Ghiasi, N., et al., *Efficacy and side effects of Sputnik V ,Sinopharm and AstraZeneca vaccines to stop COVID-۱۹; a review and discussion*. Immunopathologia Persa, ۲۰۲۱. ۷(۲): p. ۳۱
۷. Garg, R.K. and V.K. Paliwal, *Spectrum of neurological complications following COVID- ۱۹ vaccination*. Neurological Sciences, :۲۰۲۱p. ۱-۳۸
۸. Sulemankhil, I., M. Abdelrahman, and S.I. Negi, *Temporal association between the COVID- ۱۹Ad۲۶. COV۲. S vaccine and acute myocarditis: a case report and literature review*. Cardiovascular Revascularization Medicine, .۲۰۲۱
۹. Salah, H.M. and J.L .Mehta, *COVID- ۱۹Vaccine and Myocarditis*. American Journal of Cardiology, ۲۰۲۱. ۱۵۷: p. ۱۴۶-۱۴۸
۱۰. Matta, A., et al., *Clinical Presentation and Outcomes of Myocarditis Post mRNA Vaccination: A Meta-Analysis and Systematic Review*. Cureus, ۲۰۲۱. .(۱۱)۱۳
۱۱. Das, B.B., et al., *Myocarditis and pericarditis following mRNA COVID- ۱۹vaccination: what do we know so far?* Children, ۲۰۲۱. ۸(۷): p. ۶۰۷
۱۲. Aye, Y.N., et al., *Acute myocardial infarction and myocarditis following COVID- ۱۹vaccination*. QJM: An International Journal of Medicine, .۲۰۲۱
۱۳. Sun, Q., et al., *COVID- ۱۹Vaccines and the Skin: The landscape of cutaneous vaccine reactions worldwide*. Dermatologic Clinics, .۲۰۲۱
۱۴. Cohen, S.R., et al., *Comparison of constitutional and dermatologic side effects between COVID- ۱۹ and non-COVID- ۱۹vaccines: Review of a publicly available database of vaccine side effects*. Journal of the American Academy of Dermatology, .۲۰۲۱
۱۵. Niebel, D., et al., *Cutaneous Adverse Reactions to COVID- ۱۹Vaccines: Insights from an Immuno-Dermatological Perspective*. Vaccines, ۲۰۲۱. ۹(۹): p. ۹۴۴
۱۶. Siolos, A., K. Gartzonika, and S. Tigas, *Thyroiditis following vaccination against COVID-۱۹: Report of two cases and review of the literature*. Metabolism open, ۲۰۲۱: p. ۱۰۰-۱۳۶
۱۷. Tan ,H.M., et al., *Kikuchi–Fujimoto Disease Post COVID- ۱۹Vaccination: Case Report and Review of Literature*. Vaccines, ۲۰۲۱. ۹(۱۱): p. ۱۲۵۱



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



۱۸. Zazzeron, L., et al., *Comparison of Published Guidelines for the Diagnosis and the Management of Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia*. Critical Care Explorations, ۲۰۲۱. .(۹)۳



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



بررسی قابلیت انتقال و روش‌های انتقال کوید ۱۹ به عنوان یک ویروس تنفسی

سیده شهربانو جعفری^۱، رحمان امام زاده^۱، محبوبه نظری^۲

۱- گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۲- مرکز تحقیقات ریز فناوری زیستی، پژوهشکده فن آوری های نوین علوم پزشکی جهاد دانشگاهی- ابن سینا، ACECR، تهران، ایران
r.emamzadeh@sci.ui.ac.ir

چکیده

بیان مساله: عفونت‌های ویروس تنفسی انسانی منجر به طیفی از علائم تنفسی و بیماری می‌شوند که به عوارض، مرگ‌ومیر و خسارات اقتصادی قابل توجهی در سراسر جهان منجر می‌شود، همانطور که در همه‌گیری COVID-19 دیده می‌شود. ویروس‌های تنفسی که متعلق به خانواده‌های متنوعی هستند، از نظر نحوه انتشار یا قابلیت انتقال و مکانیسم انتقال متفاوت هستند. ویروس‌های تنفسی می‌توانند از طریق چهار روش اصلی انتقال منتقل شوند: تماس مستقیم (فیزیکی)، تماس غیرمستقیم (سطوح)، قطرات (بزرگ) و آئروسول‌ها (ریز). ما در مورد سهم نسبی هر حالت در انتقال یک ویروس خاص در تنظیمات مختلف و اینکه چگونه تغییرات آن بر قابلیت انتقال و پویایی انتقال تأثیر می‌گذارد، اطلاعات کمی داریم.

هدف پژوهش: هدف این مطالعه بحث در مورد عفونت‌های ویروس تنفسی انسانی، بطور ویژه سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲ (SARS-CoV-2)، قابلیت انتقال، مکانیسم انتقال و درمان‌های دارویی و غیر دارویی می‌باشد.

روش و چگونگی انجام پژوهش: مطالعه مقالات و جمع آوری اطلاعات

یافته ها و نتیجه گیری: شواهد موجود از اثربخشی روش‌های غیردارویی با توجه به کاهش ویروس حمایت می‌کند. با این حال، داده‌های بیشتری در مورد اثربخشی آنها در کاهش انتقال مورد نیاز است. درک سهم نسبی روش‌های مختلف در انتقال ویروس برای اطلاع از اثربخشی روش‌های غیردارویی در جمعیت بسیار مهم است. روش‌های غیردارویی برای مقابله با چندین حالت انتقال ویروس باید مؤثرتر از اقدام برای مقابله با یک حالت انتقال واحد باشد.

کلید واژه ها: عفونت های ویروسی تنفسی، کووید-۱۹، قابلیت انتقال، مکانیسم انتقال



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



Investigation of transmissibility and transmission of COVID-19 as a respiratory virus

S.Shahrbano Jafari ¹, Rahman Emamzadeh ¹, Mahboobeh Nazari ²

1- Department of Cell and Molecular Biology & Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Nanobiotechnology Research Center, Avicenna Research Institute, ACECR, Tehran, Iran

r.emamzadeh@sci.ui.ac.ir

Abstract

Statement of Problem: Human respiratory virus infections cause a range of respiratory symptoms and disease that cause significant morbidity, mortality, and economic damage worldwide, as seen in the COVID-19 epidemic. Respiratory viruses that belong to different families differ in how they are spread or transmitted and the mechanism of transmission. Respiratory viruses can be transmitted through four main modes of transmission: direct (physical) contact, indirect contact, droplets, and aerosols. We know little about the relative contribution of each mode to the transmission of a particular virus in different settings and how its changes affect transmission capability and transmission dynamics.

Research Purpose: The aim of this study was to discuss human respiratory virus infections, in particular acute coronavirus 2 (SARS-CoV-2) respiratory syndrome, transmissibility, transmission mechanism, and pharmacological and non-pharmacological treatments. **Research**

Method: studying articles and collecting information

Results and Conclusion: Evidence supports the effectiveness of non-pharmacological methods in reducing virus. However, more data are needed on their effectiveness in reducing transmission. Understanding the relative contribution of different methods to virus transmission is crucial to understanding the effectiveness of non-pharmacological methods in the population. Non-pharmacological methods for dealing with multiple modes of virus transmission should be more effective than attempting to address a single mode of transmission.

Keywords: Respiratory virus infections, COVID-19, transmissibility, transmission mechanism.



۱- مقدمه:

ویروس‌های تنفسی انسانی شامل طیف وسیعی از ویروس‌هایی هستند که سلول‌های دستگاه تنفسی را آلوده می‌کنند، علائم تنفسی و علائم دیگری را ایجاد می‌کنند، و عمدتاً توسط ترشحات تنفسی افراد آلوده منتقل می‌شوند [۱]. عفونت‌های ویروسی تنفسی اغلب از نظر بالینی قابل افتراق نیستند. ویروس‌های تنفسی متعلق به خانواده‌های ویروسی متنوعی هستند که از نظر ساختار ویروسی و ژنومی، جمعیت‌های حساس به عفونت، شدت بیماری، فصلی بودن گردش خون، قابلیت انتقال و راه‌های انتقال متفاوت هستند [۲]. عفونت‌های ویروسی تنفسی سالانه در سرتاسر جهان باعث عوارض [۳]، مرگ و میر [۴] و ضررهای اقتصادی [۵] می‌شوند. علاوه بر این، همه‌گیری‌های گاه به گاه باعث اختلال شدید در جوامع و اقتصاد می‌شود.

عفونت‌های ویروسی دستگاه‌های تنفسی فوقانی و تحتانی جزو شایع‌ترین بیماری‌ها در انسان هستند، عمدتاً در کودکان و نوزادان که عفونت می‌تواند ۵ تا ۶ بار در سال در آنها رخ دهد [۶]. به همین دلیل، عفونت‌های حاد تنفسی یک مشکل دائمی بهداشت عمومی را نشان می‌دهند. اگرچه اکثر عفونت‌های حاد تنفسی محدود به دستگاه فوقانی هستند (رینوسینوزیت، فارنژیت، لارنژیت، نای)، اما می‌توانند تظاهرات شدیدی را در هنگام تأثیر بر دستگاه تحتانی ایجاد کنند (برونشیت، برونشولیت و پنومونی) [۷]. [۸]. اگرچه ویروس آنفلوانزا باعث عوارض و مرگ و میر قابل توجهی در سراسر جهان می‌شود، با وجود اینکه واکسن‌های آنفلوانزا و عوامل ضد ویروسی در دسترس هستند [۹] این تنها ویروس مسئول عفونت‌های حاد تنفسی نیست. در حقیقت، ویروس‌های مرتبط با عفونت‌های حاد تنفسی عبارتند از: رینوویروس‌ها، انتروویروس‌ها، آدنوویروس‌ها، ویروس‌های پاراآنفلوانزا، ویروس‌های آنفلوانزا، ویروس‌های سنسیشیال تنفسی و کروناویروس‌ها [۶] [۱۰]. در سال‌های گذشته، ویروس‌های نو ظهور جدید مانند متاپنوموویروس انسانی، بوکاوویروس، و چهار ویروس کرونای جدید انسانی (شامل کروناویروس سندرم حاد شدید (SARSCoV)، کروناویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV)، کروناویروس انسانی (CoV-NL63) و کروناویروس انسانی (CoV-HKU1) گزارش شده است که در عفونت‌های حاد تنفسی دخیل هستند [۱۱] [۶].

در دسامبر ۲۰۱۹، وجود بیماران مبتلا به پنومونی با علت ناشناخته توسط مقامات ملی چین به سازمان بهداشت جهانی گزارش شد. عامل ایجاد کننده به طور رسمی به عنوان سندرم حاد تنفسی شدید کروناویروس ۲ (SARS-CoV-2) شناسایی شد و بیماری حاد تنفسی مرتبط با کروناویروس فعلی بیماری کروناویروس ۱۹ (COVID-19) نامیده شد [12] [13] [14].

سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا-۲ یک ویروس کرونای جدید است که در اواخر سال ۲۰۱۹ ظاهر شد و باعث ایجاد یک بیماری همه گیر شده است [۱۵]. به نظر می‌رسد سندرم حاد تنفسی شدید کروناویروس-۲ باعث بیماری عمدتاً تنفسی به شکل ویروس ذات‌الریه می‌شود [۱۶]. موارد شدید سندرم حاد تنفسی عفونت کروناویروس ۲ می‌تواند منجر به نارسایی تنفسی هیپوکسمی با ویژگی‌های تنفسی حادو سندرم پریشانی شود [۱۷]. تا زمانی که درمان یا واکسن مؤثر برای کووید-۱۹ تولید شود، ما باید به شدت اقدامات بهداشت فردی و عمومی جهت کاهش انتقال رعایت کنیم. اثربخشی و مناسب بودن یک روش غیردارویی برای کاهش انتقال تا حد زیادی به قابلیت انتقال و مکانیسم انتقال مخصوص آن ویروس، بستگی دارد [۱].



بنابراین، درک چگونگی قابلیت انتقال و مکانیسم انتقال، به کنترل انتقال ویروس تنفسی کمک می‌کند. در این مطالعه، ما قابلیت انتقال و روش‌های انتقال ویروس‌های تنفسی، رویکردهای مورد استفاده برای انجام این ارزیابی‌ها، روش غیردارویی و دارویی رایج برای کاهش بیماری‌های تنفسی را بحث خواهیم کرد.

۲- قابلیت انتقال

در کنترل یک بیماری همه گیر، یکی از سؤالات اولیه مهم این است که بیماری چقدر آسان از یک فرد آلوده به یک فرد مستعد انتقال می‌یابد یا به عبارتی این بیماری چقدر قابل انتقال است. قابلیت انتقال توسط عفونی بودن پاتوژن، مسری بودن فرد آلوده، حساسیت فرد در معرض، الگوهای تماس بین فرد آلوده و فرد در معرض، و استرس محیطی وارد شده بر پاتوژن در طول انتقال تعیین می‌شود. اینها مقیاس و شدت اقدامات کنترلی مورد نیاز برای سرکوب انتقال را تعیین می‌کند. در مدل‌های حیوانی، مطالعات انتقال داوطلبانه، مطالعات مدل‌سازی و مطالعات مشاهده‌ای و همچنین اپیدمیولوژیک، اغلب به عنوان یک اندازه‌گیری پیامد انتقال استفاده می‌شود، این طرح‌ها به سوالاتی که در هنگام ارزیابی قابلیت انتقال یک ویروس تنفسی مطرح می‌شوند پاسخ می‌دهند [۳] [۱].

۳- ارزیابی قابلیت انتقال در حیوانات و داوطلبان

مدل‌های حیوانی اغلب برای مقایسه قابلیت انتقال ویروس‌های تنفسی با ساختارهای ژنومی مختلف طبیعی یا مهندسی شده برای شناسایی عوامل تعیین‌کننده مولکولی ویروسی در افزایش قابلیت انتقال [۱۸]، یا برای مقایسه قابلیت انتقال بین روش‌های مختلف انتقال استفاده می‌شوند. به عنوان مثال، برای ویروس آنفولانزا، از مطالعات انتقال حیوانی برای ارزیابی عوامل مولکولی قابل انتقال استفاده شده است [۱۹] [۲۰]. روش دیگر، مطالعات انتقال داوطلبانه است، که در آن افراد داوطلب مستعدی مشاهده می‌شود که در معرض سایر داوطلبانی هستند که به طور تجربی یا طبیعی آلوده هستند [۲۱]. این روش‌ها ممکن است اطلاعات مهمی در مورد قابلیت انتقال ویروس فراهم کند. با این حال، انجام این مطالعات می‌تواند چالش برانگیز و پرهزینه باشد [۲۲].

۴- ارزیابی قابلیت انتقال در جمعیت

مدل‌های ریاضی یا آماری اغلب برای تخمین قابلیت انتقال یک ویروس تنفسی در جمعیت، به‌ویژه در طول همه‌گیری‌ها برای ارزیابی میزان انتقال استفاده می‌شوند. با استفاده از داده‌های حاصل از مطالعات اپیدمیولوژیک نظارتی، مشاهده‌ای و مداخله‌ای (Interventional)، یا شبیه‌سازی از مطالعات مدل‌سازی، قابلیت انتقال معمولاً با تخمین عدد بازتولید اولیه ^۱ (R_0) یا نرخ حمله ثانویه ^۲ (SAR) ارزیابی می‌شود. علاوه بر این، با مقایسه این دو به طور همزمان، می‌تواند نقش جمعیت‌های خاص (به عنوان مثال، خانواده‌ها یا مدارس) یا رویدادهای فوق‌گسترده را در پیشبرد انتقال ویروس در جامعه ارزیابی کرد [۲۳] [۱۹].

¹ Basic reproduction number

² Secondary attack rate



۵- روش های انتقال

ویروس های تنفسی هنگامی بین افراد منتقل می شوند که ویروس از دستگاه تنفسی فرد مبتلا آزاد می شود و از طریق محیط انتقال می یابد و منجر به عفونت دستگاه تنفسی فرد در معرض و مستعد می شود. تعدادی مسیر (یا حالت های) مختلف وجود دارد که از طریق آنها انتقال می تواند رخ دهد، که شانس این مسیرها توسط عوامل ویروسی، میزبان و محیطی تغییر می کند.

۱-۵ تماس مستقیم، تماس غیر مستقیم، قطره و آئروسل

ویروس های تنفسی می توانند از طریق ترشحات تنفسی در مسیرهای متعدد به طور مستقل و همزمان منتقل شوند. به طور سنتی، اعتقاد بر این است که ویروس های تنفسی مستقیماً از طریق تماس فیزیکی بین یک فرد آلوده و یک فرد مستعد، به طور غیرمستقیم از طریق تماس با سطوح یا اشیاء آلوده یا مستقیماً از طریق هوا، از یک دستگاه تنفسی به دستگاه تنفسی دیگر از طریق قطرات بزرگ تنفسی یا از طریق ذرات معلق ریز در هوای تنفسی منتقل شوند [۲۱] [۲۴] [۲۵].

این چهار حالت اصلی انتقال (تماس مستقیم، تماس غیرمستقیم، قطرات و آئروسل) اغلب کانون های کنترل انتقال هستند. به عنوان مثال، اقدامات پیشگیری و کنترل عفونت در محیط های مراقبت بهداشتی به طور خاص برای هر حالت طراحی شده است [۲۶]. برخی از ویروس های تنفسی، از جمله ویروس های آنفولانزا، کروناویروس ها و رینوویروس ها، می توانند از مدفوع بازایی شوند و سلول های دستگاه گوارش را آلوده کنند [۲۷] [۲۸].

تصور می شود که انتقال فرد به فرد ویروس کرونا از طریق تماس های نزدیک عمدتاً از طریق قطرات تنفسی ایجاد می شود که هنگام سرفه یا عطسه فرد مبتلا ایجاد می شود. سطوح ممکن است منبع بزرگ انتقال باشند، زیرا SARS-CoV روی سطوح باقی می ماند [۲۹] [۳۰].

همچنین مطالعات SARS-CoV-2 را در ترشحات چشمی نشان داده اند [۳۱] و عفونت ویروس آنفولانزا نیز با قرار گرفتن در معرض چشم [۳۲]، نشان داده است که ویروس های تنفسی ممکن است از طریق قرار گرفتن در معرض چشم منتقل شوند.

۶- افزایش نگرانی برای انتقال آئروسل

برای بسیاری، بیوآئروسل ها نگرانی های خاصی در کنترل انتقال ایجاد می کنند. از آنجایی که بیوآئروسل ها می توانند برای یک دوره طولانی در هوا باقی بمانند، و در فواصل طولانی در هوا حرکت کنند [۳۳] [۳۴] این امر انتقال بیماری را در فواصل طولانی تقویت می کند و بنابراین به اقدامات اضافی نیاز دارد (به عنوان مثال، جداسازی فضایی بیشتر بین تخت های بیمارستانی [۲۶].

برخی فرض می کنند که تمایل رسوب آئروسل در دستگاه تنفسی تحتانی ممکن است به دوز عفونی کمتری نیاز داشته باشد و منجر به بیماری شدیدتر شود [۳۵]. مطالعات چالش داوطلبانه نشان داد که ویروس آنفولانزا و عفونت آدنوویروسی که با استنشاق آئروسل های زیستی عفونی شروع می شود، به دوز عفونی کمتری نیاز دارد، در حالی که راینوویروس ممکن است به دوز عفونی



مشابه یا بالاتر نیاز داشته باشد [۳۶] [۳۷]. عفونت ناشی از استنشاق آئروسول‌های زیستی ویروس آنفولانزای عفونی منجر به خطر بالاتر تب در مقایسه با تلقیح داخل بینی می‌شود، اگرچه برخی مطالعات به طور متناوب نشان داده‌اند که عفونت ناشی از قطرات به دلیل دوز عفونی بالاتر منجر به بیماری شدیدتر می‌شود.

۷- عوامل تعیین کننده انتقال

ویروس، میزبان و عوامل محیطی بر اینکه انتقال موفقیت آمیز ویروس همراه با کنترل عفونت ویروس تنفسی، مسری بودن فرد عفونی، حساسیت فرد در معرض و استرس محیطی روی ویروس اثر می‌گذارند. اینها عوامل تعیین کننده ی هستند که ممکن است اثرات نسبی متفاوتی روی نحوه انتقال ویروس عفونی داشته باشند [۳۸].

۸- انتقال ویروس SARS-CoV-2

مناقشه اخیر در مورد انتقال SARS-CoV-2 در هوا نشان دهنده دیدگاه‌ها و چالش‌های زیادی در مورد روش انتقال برای ویروس‌های تنفسی است. گزارش سازمان جهانی بهداشت و چین در مورد بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (reF.133) که در ۲۸ فوریه ۲۰۲۰ منتشر شد، بیان کرد که "سرایت بیماری از طریق هوا برای COVID-19 گزارش نشده است و اعتقاد بر این است که عامل اصلی انتقال بر اساس شواهد موجود باشد؛ با این حال، می‌توان آن را در صورت تولید آئروسول خاص پیش بینی کرد و اقدامات لازم در مراکز بهداشتی درمانی انجام شود [۱].

بیماران مبتلا به این بیماری در ابتدا با بازار حیوانات وحشی ووهان در تماس بودند و بنابراین انتقال حیوان به انسان باید در مرحله اولیه همه‌گیری در نظر گرفته شود [۳۹]. با توجه به داده‌های همه‌گیر اخیر، انتقال انسان به انسان به عنوان مسیری برای انتقال ویروس تکامل یافته است. چون یکی از اعضای خانواده پس از چند روز تماس با اعضای آلوده، آلوده شناسایی شد. گزارش شده است که یک نفر با سابقه تماس نزدیک با یک حامل بدون علامت، آلوده شناسایی شد و COVID-19 را توسعه داد [۴۰].

یک مورد آلوده در خارج از آسیا نیز مشاهده شد که در آن فرد با یک شریک تجاری چینی بدون علائم COVID-19 ملاقات کرد. بنابراین پیشنهاد شده است که انتقال ممکن است در طول دوره نهفتگی ویروس رخ داده باشد [۴۱]. علاوه بر این، نتایج مثبت واکنش زنجیره ای پلیمرز ترانس کریپتاز معکوس (RT-PCR) بیمارانی که ترخیص شده بودند دوباره آزمایش شد و نشان داده شد که حامل ویروس هستند [۴۲] بنابراین در ناقلین بدون علامت یا بیماران مثبت باید بیشتر بر روی قابلیت انتقال آنها تمرکز کرد و باید مورد ارزیابی مجدد قرار گیرند.

سواب نازوفارنکس و اوروفارنکس از بیماران COVID-19 مثبت بودند [43] [30] ، و یک نمونه خلط مثبت نیز برای COVID-19 با روش RT-PCR یافت شد [۴۴]. این نشان می‌دهد که ذرات SARS-CoV-2 می‌توانند از طریق راه‌های هوایی پخش شوند. انتقال فرد به فرد از طریق قطرات ناشی از سرفه یا عطسه، تماس نزدیک یا آئروسول‌های احتمالی اتفاق می‌افتد. مدفوع به دست آمده در روز هفتم بیماری از یک بیمار آلوده در ایالات متحده نیز نتایج مثبتی را با RT-PCR نشان داد [۴۵]. نتایج مثبت



RT-PCR نیز از مدفوع بیماران آلوده توسط Guan و همکاران تایید شد [۴۳]. هو و همکاران دریافتند که چندین مورد نتایج منفی در دستگاه تنفسی نشان دادند اما همچنان نتایج مثبت در نمونه های مدفوع را نشان داده بودند [۴۶]. یکی دیگر از راه های احتمالی انتقال، انتقال مدفوع به دهان است، و بنابراین مدیریت مدفوع نیز ضروری است.

علاوه بر این، نتایج مثبت نیز از آن ترشحات ملتحمه و اشک های یک بیمار آلوده با ورم ملتحمه به دست آمد [۴۷]. بنابراین با توجه به این شواهد قرنطینه کردن بیماران و رعایت بهداشت فردی و عمومی باید امری ضروری در نظر گرفته شود. در حال حاضر، شواهد کافی در مورد شناسایی عفونت داخل رحمی یا انتقال مادر به کودک وجود ندارد [۴۸].

۹- جمعیت مستعد ویروس SARS-CoV-2

بر اساس بررسی و تجزیه و تحلیل ۴۴۶۲۷ مورد تایید شده قبل از ۱۱ فوریه ۲۰۲۰، در چین، افراد در هر سنی به طور کلی مستعد در نظر گرفته می شوند. بیماران ۳۰ تا ۷۹ ساله با ۸۶/۶ درصد مستعدتر بودند. مواردی در گروه بالای ۶۰ سال ۳۱.۲ درصد بود. نسبت مردان به زنان ۱: ۱.۰۶ بود، به این معنی که مردان ممکن است مستعدتر باشند [۴۹]. بیماران مسن مبتلا به بیماری های زمینه ای مانند دیابت، آسم، بیماری های قلبی عروقی و غیره نیز بیشتر مستعد ابتلا هستند. جمعیت های پرخطر کسانی هستند که با بیماران مبتلا به COVID-19 تماس نزدیک دارند. اکثر بیماران اطفال علائم خفیف تری نسبت به بزرگسالان داشتند، و پیش آگهی خوبی نیز ارائه شد [۵۰] [۵۱].

در مقایسه با مردان، زنان نه تنها علائم کمتری داشتند بلکه دوره کمون طولانی تری نیز داشتند. بنابراین، کنترل تفاضلی باید در اسرع وقت اتخاذ شود [۵۲]. اطلاعات مربوط به قابلیت انتقال کووید-۱۹ توسط چندین مدل تحلیلی منتشر شده است [۵۳].

در سازمان بهداشت جهانی RO^1 را ۱.۴ تا ۲.۵ تخمین زده است، که نشان می دهد هر فرد آلوده به نوبه خود می تواند بین ۱.۴ تا ۲.۵ فرد را آلوده کند. مجموعه ای از RO ، زمان دو برابر شدن اپیدمی، دوره کمون، تعداد تجمعی و میزان مرگ و میر مورد نیاز محاسبه و تجزیه و تحلیل شد [۵۴] [۵۵]. این مشخصات اپیدمیولوژیک بر اساس عفونت در بیماران یا حتی موارد ناقص تخمین زده شده است بنابراین این نتایج نیاز به تفسیر دارند. علاوه بر این، اقدامات پیشگیرانه و کنترلی سختگیرانه ای برای توقف بیشتر گسترش یا کاهش انتقال در چین و سایر کشورهای در حال اجرا است.

۱۰- روش های غیر دارویی

در مراحل اولیه بیماری های همه گیر، روش های دارویی خاص ویروس مانند واکسن ها و داروهای درمانی در دسترس نیستند، و در محیط های محدود به منابع، چنین روش های به ندرت به راحتی در دسترس هستند. علاوه بر این، به دلیل تکامل مداوم ویروسی، سویه های ویروسی جدید ظاهر می شوند یا مقاومت به دست می آورند به طوری که روش های دارویی می تواند به زودی منسوخ شود. بنابراین، در مراحل اولیه یک بیماری همه گیر، روش های غیر دارویی به مهم ترین اقدامات بهداشت عمومی تبدیل می شوند

¹ Reproduction number



که افراد یا جوامع می توانند برای کاهش انتقال ویروس تنفسی اتخاذ کنند [۵۶]. روش های غیر دارویی رایج شامل استفاده از تجهیزات حفاظت شخصی^۱ (PPE) یا اقدامات بهداشتی در سطح فردی، ضد عفونی یا رقیق سازی محیط در سطح سیستمیک و اقدامات فاصله گذاری اجتماعی در سطح جامعه است که انتقال را کاهش می دهد. به طور خاص، در تنظیمات مراقبت های بهداشتی، روش های غیر دارویی مختلف بخشی از اقدامات احتیاطی استاندارد یا اقدامات احتیاطی مبتنی بر انتقال (یعنی احتیاط های تماسی، قطرات یا هوا برد) را تشکیل می دهند (جدول ۱)، که مجموعه های مختلفی از اقدامات و تجهیزات حفاظت شخصی را نشان می دهد که کارکنان مراقبت های بهداشتی انجام می دهند برای کاهش خطر انتقال بیمارستانی اتخاذ می شود.

اگرچه بسیاری از روش های غیر دارویی از نظر مکانیکی توانایی غیرفعال کردن یا کاهش میزان ویروس های تنفسی را در محیط های آزمایشگاهی یا طبیعی نشان داده اند. اثربخشی این روش ها در جلوگیری از عفونت در سطح فردی یا کاهش انتقال در سطح جمعیت به عوامل مختلفی بستگی دارد که نیازمند پذیرش و رعایت روش های غیر دارویی توسط کل جمعیت می باشد [۱].

۱۱- داروها مورد استفاده برای درمان بیماران COVID-19

داروها مورد استفاده برای درمان بیماران COVID-19 مطابق با تحقیقات گذشته در مورد داروهای درمانی سارس و مرس ارزیابی می شوند [۵۷]. به طور کلی، شواهد محکمی وجود ندارد که نشان دهد این ضد ویروس ها می توانند به طور قابل توجهی نتایج بالینی را بهبود بخشند. داروهای ضد ویروسی مانند اوسلتامیویر^۲ همراه با درمان تجربی آنتی بیوتیکی نیز برای درمان بیماران COVID-19 استفاده شده است [۴۳]. رمدسیویر^۳ که برای ویروس ابولا ساخته شده است، برای درمان موارد COVID-19 در ایالات متحده استفاده شده است [۴۵]. گزارش مختصری از ترکیب درمانی Arbidol, Lopinavir/Ritonavir و Shufeng Jiedu Capsule (SFJDC)، یک طب سنتی چینی، مزایای بالینی را برای سه بیمار از چهار بیمار COVID-19 نشان داده است [۵۸].

یک کارآزمایی بالینی در حال انجام است که ایمنی و اثربخشی لوپیناویر-ریتوناویر و اینترفرون- β را در بیماران مبتلا به COVID-19 ارزیابی می کند [۵۵]. رمدسیویر، یک آنتی ویروس وسیع الطیف است که اثربخشی *in vitro* و *in vivo* آن در برابر SARS-CoV-2 نشان داده است و همچنین کارآزمایی بالینی خود را آغاز کرده است [۵۹] [۶۰]. علاوه بر این، داروهای بالقوه دیگری از عامل ضد ویروسی موجود نیز پیشنهاد شده است [۶۱].

۱۲- بحث و نتیجه گیری:

ویروس های تنفسی انسانی طیف گسترده ی از ویروس های الوده کننده دستگاه تنفسی را تشکیل می دهند.

¹ Personal protective equipment

² Oseltamivir

³ Remdesivir



بیماری COVID-19 عفونت ویروسی است که اکثریت قریب به اتفاق کشورها را به طور تصاعدی تحت کنترل خود درآورده است و شبکه‌های مراقبت‌های بهداشتی را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است. مشابه MERS و SARS، هنوز هیچ درمان ضد ویروسی خاصی برای COVID-19 وجود ندارد [۳۰]. جداسازی و مراقبت‌های حمایتی از جمله اکسیژن درمانی، مدیریت مایعات و درمان آنتی بیوتیکی برای عفونت‌های باکتریایی ثانویه توصیه می‌شود [۶۲]. بنابراین، تلاش برای مدیریت اولیه کووید-۱۹ باید با شناسایی زود هنگام و مهار گسترش بیماری همراه با جداسازی فوری و اقدامات کنترل عفونت باشد. پیچیدگی کنترل انتقال ویروس تنفسی با تلاش متقابل رشته‌های مختلف برای تخمین قابلیت انتقال ویروس تنفسی، ارزیابی اهمیت نسبی روش‌های انتقال و عوامل مؤثر بر انتقال، برای ارزیابی اثربخشی یک روش درمانی در موارد مختلف منعکس شده است. اگرچه برآوردهای مبتنی بر جمعیت از قابلیت انتقال (R_0) می‌تواند اثربخشی ترکیبی روش‌های چندگانه را در کاهش انتقال ویروس نشان دهد، برآوردهای مبتنی بر خانواده (SAR) در کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده می‌تواند اثربخشی روش‌های فردی را نشان دهد. همانطور که نشان داده شد، انتقال نسبی بین ویروس‌های تنفسی ممکن است بسته به اینکه از R_0 یا SAR برای توصیف قابلیت انتقال استفاده می‌شود، می‌تواند متفاوت باشد [۳۰].

مناقشات در مورد نقش ذرات معلق در هوا در انتقال SARS-CoV-2 و ویروس آنفلانزا، درک بسیار محدود ما را در مورد اهمیت نسبی روش‌های مختلف انتقال را برجسته می‌کند. این شامل عدم توافق در مورد ویژگی‌های تعیین کننده هر روش انتقال، به ویژه دشواری در تمایز بین قطرات و ذرات معلق است. با توجه به انواع مختلف شواهد کیفی موجود در حمایت از روش‌های انتقال فردی، ممکن است بحث در خصوص اولویت یا قدرت هر روش ضروری باشد. روش‌های غیر درمانی بر ضد چندین حالت انتقال، موثرتر از اقدام علیه یک حالت واحد خواهد بود. به عنوان مثال، اثربخشی استفاده از ماسک صورت یا بهداشت دست به تنهایی در کاهش انتقال عفونت ویروس تنفسی تایید شده است [۳۰].

در مجموع می‌توان بیان کرد که همه گیری کووید-۱۹ فعلی به وضوح یک مشکل بهداشت عمومی بین المللی است. پیشرفت‌های سریعی در مورد این پاتوژن وجود دارد، از جمله نحوه آلوده کردن سلول‌ها و ایجاد بیماری و ویژگی‌های بالینی بیماری.

به دلیل انتقال سریع کووید-۱۹، کشورهای سراسر جهان باید توجه خود را به سیستم‌های مراقبت بیماری افزایش دهند و عملیات آمادگی و عملکردی کشور را از جمله ایجاد تیم‌های عملکردی سریع و بهبود ظرفیت سیستم آزمایشگاهی ملی افزایش دهند.



فهرست منابع:

- [1] N. H. L. Leung, "Transmissibility and transmission of respiratory viruses," *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 19, no. 8, pp. 528–545, 2021, doi: 10.1038/s41579-021-00535-6.
- [2] N. Zhang *et al.*, "Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans," *J. Med. Virol.*, vol. 92, no. 4, pp. 408–417, 2020, doi: 10.1002/jmv.25674.
- [3] S. L. James *et al.*, "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017," *Lancet*, vol. 392, no. 10159, pp. 1789–1858, 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- [4] G. A. Roth *et al.*, "Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017," *Lancet*, vol. 392, no. 10159, pp. 1736–1788, 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
- [5] A. M. Fendrick, A. S. Monto, B. Nightengale, and M. Sarnes, "The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States," *Arch. Intern. Med.*, vol. 163, no. 4, pp. 487–494, 2003, doi: 10.1001/archinte.163.4.487.
- [6] M. Berry, J. Gamiieldien, and B. C. Fielding, "Identification of new respiratory viruses in the new millennium," *Viruses*, vol. 7, no. 3, pp. 996–1019, 2015, doi: 10.3390/v7030996.
- [7] J. S. Tregoning and J. Schwarze, "Respiratory viral infections in infants: Causes, clinical symptoms, virology, and immunology," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 23, no. 1, pp. 74–98, 2010, doi: 10.1128/CMR.00032-09.
- [8] S. Bicer *et al.*, "Virological and clinical characterizations of respiratory infections in hospitalized children," *Ital. J. Pediatr.*, vol. 39, no. 1, pp. 2–11, 2013, doi: 10.1186/1824-7288-39-22.
- [9] "Incidence and seasonality of respiratory viruses causing acute respiratory infections in the Northern United Arab Emirates."
- [10] A. Calderaro *et al.*, "Human respiratory viruses, including SARS-CoV-2, circulating in the winter season 2019–2020 in Parma, Northern Italy," *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 102, pp. 79–84, 2021, doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1473.
- [11] F. De Conto *et al.*, "Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information ," no. January, 2020.
- [12] M. HASÖKSÜZ1 and F. S. , Selcuk KILIÇ2, "Coronaviruses and SARS-COV-2."



- [13] X. Chen and B. Yu, "First two months of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) epidemic in China: real-time surveillance and evaluation with a second derivative model," *Glob. Heal. Res. Policy*, vol. 5, no. 1, 2020, doi: 10.1186/s41256-020-00137-4.
- [14] J. F. Chan and K. Kok, "Correction to: Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan (Emerging Microbes & Infections, (2020), 9, 1, (221-236), 10.1080/22221751.2020.1719902)," *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, no. 1, p. 540, 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.1737364.
- [15] T. To *et al.*, "A global respiratory perspective on the COVID-19 pandemic: Commentary and action proposals," *Eur. Respir. J.*, vol. 56, no. 1, 2020, doi: 10.1183/13993003.01704-2020.
- [16] L. Dong, S. Hu, and J. Gao, "Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)," *Drug Discov. Ther.*, vol. 14, no. 1, pp. 58–60, 2020, doi: 10.5582/ddt.2020.01012.
- [17] S. B. Brosnahan, A. H. Jonkman, M. C. Kugler, J. S. Munger, and D. A. Kaufman, "Covid-19 and respiratory system disorders current knowledge, future clinical and translational research questions," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, no. November, pp. 2586–2597, 2020, doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314515.
- [18] H. L. Yen *et al.*, "Hemagglutinin-neuraminidase balance confers respiratory-droplet transmissibility of the pandemic H1N1 influenza virus in ferrets," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 108, no. 34, pp. 14264–14269, 2011, doi: 10.1073/pnas.1111000108.
- [19] Y. Yang *et al.*, "The Transmissibility and Control of Pandemic Influenza A (H1N1) Virus," vol. 326, no. 5953, pp. 729–733, 2010, doi: 10.1126/science.1177373.The.
- [20] P. Melissa A. Furlong, PhDa, Dana Boyd Barr, PhDb, Mary S. Wolff, PhDc, and Stephanie M. Engel, "Airborne Transmission of Influenza A/H5N1 Virus Between Ferrets," *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 1, pp. 100–106, 2016, doi: 10.1126/science.1213362.Airborne.
- [21] B. Killingley *et al.*, "Potential role of human challenge studies for investigation of influenza transmission," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 11, no. 11, pp. 879–886, 2011, doi: 10.1016/S1473-3099(11)70142-6.
- [22] J. S. Nguyen-Van-Tam *et al.*, "Minimal transmission in an influenza A (H3N2) human challenge-transmission model within a controlled exposure environment," *PLoS Pathog.*, vol. 16, no. 7, pp. 1–16, 2020, doi: 10.1371/journal.ppat.1008704.
- [23] Y. Liu, R. M. Eggo, and A. J. Kucharski, "Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2," *Lancet*, vol. 395, no. 10227, p. e47, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30462-1.
- [24] G. Brankston, L. Gitterman, Z. Hirji, C. Lemieux, and M. Gardam, "Transmission of influenza A in human beings," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 7, no. 4, pp. 257–265, 2007, doi: 10.1016/S1473-3099(07)70029-4.
- [25] D. Johnson, R. Lynch, C. Marshall, K. Mead, and D. Hirst, "Aerosol generation by modern flush toilets," *Aerosol Sci. Technol.*, vol. 47, no. 9, pp. 1047–1057, 2013, doi:



10.1080/02786826.2013.814911.

- [26] J. D. Siegel, E. Rhinehart, M. Jackson, L. Chiarello, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, "2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings (updated July 2019)," *Centers Disease Control Prev.*, pp. 1–232, 2019, [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/isolation-guidelines-H.pdf>.
- [27] S. L. Priestnall *et al.*, "Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2," *Endocrine*, vol. 9, no. May, p. 6, 2020, [Online]. Available: https://www.slideshare.net/maryamkazemi3/stability-of-colloids%0Ahttps://barnard.edu/sites/default/files/inline/student_user_guide_for_spss.pdf%0Ahttps://www.ibm.com/support%0Ahttp://www.spss.com/sites/dm-book/legacy/ProgDataMgmt_SPSS17.pdf%0Ahttps://www.n.
- [28] L. Minodier *et al.*, "Clinical and virological factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with acute respiratory infection: A two-year prospective study in general practice medicine," *BMC Infect. Dis.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–11, 2017, doi: 10.1186/s12879-017-2823-9.
- [29] G. Li and E. De Clercq, "Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 19, no. 3, pp. 149–150, 2020, doi: 10.1038/d41573-020-00016-0.
- [30] H. Harapan, N. Itoh, A. Yufika, W. Winardi, and S. Keam, "Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information," *J. Infect. Public Health*, vol. 13, no. January, pp. 667–673, 2020.
- [31] F. Colavita *et al.*, "SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection," *Ann. Intern. Med.*, vol. 173, no. 3, pp. 242–243, 2020, doi: 10.7326/M20-1176.
- [32] W. E. Bischoff, T. Reid, G. B. Russell, and T. R. Peters, "Transocular Entry of Seasonal Influenza–Attenuated Virus Aerosols and the Efficacy of N95 Respirators, Surgical Masks, and Eye Protection in Humans," *J. Infect. Dis.*, vol. 204, no. 2, pp. 193–199, 2011, doi: 10.1093/infdis/jir238.
- [33] M. H. Sawyer, C. J. Chamberlin, Y. N. Wu, N. Aintablian, and M. R. Wallace, "Detection of varicella-zoster virus dna in air samples from hospital rooms," *J. Infect. Dis.*, vol. 169, no. 1, pp. 91–94, 1994, doi: 10.1093/infdis/169.1.91.
- [34] N. H. L. Leung *et al.*, "Quantification of influenza virus RNA in aerosols in patient rooms," *PLoS One*, vol. 11, no. 2, pp. 1–10, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0148669.
- [35] R. J. Thomas, "Particle size and pathogenicity in the respiratory tract," *Virulence*, vol. 4, no. 8, 2013, doi: 10.4161/viru.27172.
- [36] A. Gigantesco and M. Giuliani, "Quality of life in mental health services with a focus on psychiatric rehabilitation practice," *Ann Ist Super Sanità*, vol. 47, no. 4, pp. 363–372, 2011, doi: 10.4415/ANN.



- [37] R. B. Couch, T. R. Cate, R. G. Douglas, P. J. Gerone, and V. Knight, "Effect of route of inoculation on experimental respiratory viral disease in volunteers and evidence for airborne transmission.," *Bacteriol. Rev.*, vol. 30, no. 3, pp. 517–529, 1966, doi: 10.1128/mmbr.30.3.517-529.1966.
- [38] I. H. Spicknall, J. S. Koopman, M. Nicas, J. M. Pujol, S. Li, and J. N. S. Eisenberg, "Informing optimal environmental Influenza interventions: How the host, agent, and environment alter dominant routes of transmission," *PLoS Comput. Biol.*, vol. 6, no. 10, 2010, doi: 10.1371/journal.pcbi.1000969.
- [39] W. Bin Yu, G. Da Tang, L. Zhang, and R. T. Corlett, "Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2 / HCoV-19) using whole genomic data," *Zool. Res.*, vol. 41, no. 3, pp. 247–257, 2020, doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2020.022.
- [40] E. Baudou *et al.*, "Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam," *new engl J. Med.*, vol. February, no. Coorespondance, pp. 2008–2009, 2020.
- [41] C. Rothe *et al.*, "Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 10, pp. 970–971, 2020, doi: 10.1056/nejmc2001468.
- [42] L. Lan *et al.*, "Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered from COVID-19," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 323, no. 15, pp. 1502–1503, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2783.
- [43] C. Huang *et al.*, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China," *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [44] L. Z. Nanshan Chen 1 , Min Zhou 2 , Xuan Dong 1 , Jieming Qu 2 , Fengyun Gong 3 , Yang Han 4 , Yang Qiu 5 , Jingli Wang 3 , Ying Liu 6 , Yuan Wei 1 , Jia'an Xia 1 , Ting Yu 1 , Xinxin Zhang 7 , "Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study," *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 507–513, 2020.
- [45] M. L. Holshue *et al.*, "First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 10, pp. 929–936, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2001191.
- [46] Y. Hu, L. Shen, Z. Xu, J. Zhou, and H. Zhou, "SARS-CoV-2 may persist in digestive tract longer than respiratory tract," *Preprints*, no. February, 2020, doi: 10.20944/preprints202002.0354.v1.
- [47] J. Xia, J. Tong, M. Liu, Y. Shen, and D. Guo, "Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection," *J. Med. Virol.*, vol. 92, no. 6, pp. 589–594, 2020, doi: 10.1002/jmv.25725.
- [48] H. Chen *et al.*, "Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records," *Lancet*, vol. 395, no. 10226, pp. 809–815, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
- [49] H. Yuan, X. Cao, X. Ji, F. Du, J. He, and X. Zhou, "An Updated Understanding of the Current Emerging Respiratory Infection: COVID-19," vol. 2020, 2020.
- [50] K. L. Shen and Y. H. Yang, "Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue," *World J. Pediatr.*, vol. 16, no. 3, pp. 219–221, 2020, doi:



- 10.1007/s12519-020-00344-6.
- [51] Q. Lu and Y. Shi, "Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know," *J. Med. Virol.*, vol. 92, no. 6, pp. 564–567, 2020, doi: 10.1002/jmv.25740.
- [52] P. Wang, J. an Lu, Y. Jin, M. Zhu, L. Wang, and S. Chen, "Statistical and network analysis of 1212 COVID-19 patients in Henan, China," *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 95, pp. 391–398, 2020, doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.051.
- [53] E. Mahase, "China coronavirus: what do we know so far?," *BMJ*, vol. 368, no. January, p. m308, 2020, doi: 10.1136/bmj.m308.
- [54] S. Zhao, Q. Lin, J. Ran, S. S. Musa, and G. Yang, "Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information," *Prelim. Estim. basic Reprod. number Nov. coronavirus China, from 2019 to 2020 A data-driven Anal. early phase outbreak*, no. January, pp. 214–217, 2020.
- [55] A. S. Fauci, H. C. Lane, and R. R. Redfield, "Covid-19 — Navigating the Uncharted," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 13, pp. 1268–1269, 2020, doi: 10.1056/nejme2002387.
- [56] WHO, "Pandemic-Prone Acute Respiratory Diseases," *Oms*, 2007.
- [57] J. M. Abramo *et al.*, "Individuality in music performance," *Assess. Eval. High. Educ.*, vol. 37, no. October, p. 435, 2012, doi: 10.1007/82.
- [58] Z. Wang, X. Chen, Y. Lu, F. Chen, and W. Zhang, "Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment," *Biosci. Trends*, vol. 14, no. 1, pp. 64–68, 2020, doi: 10.5582/BST.2020.01030.
- [59] M. Wang *et al.*, "Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro," *Cell Res.*, vol. 30, no. 3, pp. 269–271, 2020, doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- [60] E. de Wit *et al.*, "Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 117, no. 12, pp. 6771–6776, 2020, doi: 10.1073/pnas.1922083117.
- [61] H. Lu, "Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019- nCoV)," vol. 14, no. 1, pp. 69–71, 2020, doi: 10.1002/jmv.25678.4.
- [62] P. Habibzadeh and E. K. Stoneman, "The novel coronavirus: A bird's eye view," *Int. J. Occup. Environ. Med.*, vol. 11, no. 2, pp. 65–71, 2020, doi: 10.15171/ijoem.2020.1921.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



روش های ژنتیکی تشخیص ویروس سارس کووید ۲

رکسانا سهیلیان^{۱*}، سید مرتضی جوادی راد^۲

۱- گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

roxana.soheylian@gmail.com

چکیده

گسترش بی سابقه بیماری کووید ۱۹ در سراسر جهان، چالش های شدیدی را بر سیستم مراقبت های بهداشتی و زیرساخت های پزشکی دنیا تحمیل کرده و ابزارهای تشخیصی سریع بیماری، یکی از مهمترین چالش های همه کشورهای درگیر است. این گزارش با در نظر گرفتن این الزام، تلاش می کند روش های پیشرو و ابزارهای تشخیصی کارآمد در این حوزه را نقد و بررسی کند. هدف این گزارش، الهام بخشیدن به رویکردهای جدید تشخیصی مؤثر در بیماری همه گیر و جهانی کووید ۱۹ است. روشهای مبتنی بر PCR، استاندارد طلایی تشخیص ویروس ها به حساب می آیند و از آنجا که سارس کووید ۲ (SARS-CoV-2) یک ویروس RNA دار است، روش های تشخیص مبتنی بر PCR رونوشت برداری معکوس (RT-qPCR) برای شناسایی آن پیشنهاد شده است. همچنین برای افزایش حساسیت (sensitivity) و کارایی آزمون RT-qPCR استراتژی های با ارزشی توسط محققان مختلف، معرفی شده اند. روش های سرولوژیکی سریع و با حساسیت بالا را، به دلیل آسان بودن جمع آوری نمونه و همچنین نرخ منفی کاذب پایین، به عنوان جایگزین برتر روش RT-qPCR فرض می کنند. در نهایت ممکن است در آینده تکنیک های نوظهوری چون پلیمرهای فعال و سیستم های مبتنی بر CRISPR/Cas به عنوان روش های نوآورانه در تشخیص بیماری کووید ۱۹ مورد استفاده قرار گیرند.

کلید واژه ها: کووید ۱۹، RT-qPCR، CRISPR/Cas، آنتی بادی



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



Methods of genetic diagnosis of SARS–CoV-2

Roxana Soheilian¹ *, Seyed–Morteza Javadirad²

1-Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran. Email: roxana.soheylian@gmail.com

2- Assistant Professor, Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran. Orchid Code: 2293-2891-0002-0000. Email address: javadirad@yahoo.com

Abstract

The unprecedented spread of Covid 19 disease around the world has posed severe challenges to the world's healthcare system and medical infrastructure, and rapid diagnostic tools are one of the most pressing challenges involved. With this requirement in mind, this report seeks to review the leading methods and efficient diagnostic tools in this area. The purpose of this report is to inspire new diagnostic topics in the diagnosis of the global epidemic of Covid 19. PCR-based methods are the gold standard for virus detection, and because SARS-CoV-2 is an RNA virus, reverse transcription-based PCR detection methods (RT-qPCR) are suggested to be used for virus identification. Various experts to increase the sensitivity and efficiency of the RT-qPCR test have also introduced valuable strategies. Rapid and high serological methods are considered as a superior alternative to the RT-qPCR method due to the ease of sample collection as well as their low false negative rates. Finally, emerging techniques such as active polymers and CRISPR / Cas-based systems may be used as innovative methods in the diagnosis of Covid 19 disease.

Keywords: Covid 19, RT-qPCR, CRISPR / Cas, Antibody



مقدمه

همه گیری سارس کووید ۲ (SARS-CoV-2) اثرات مخربی بر جمعیت، ساختارهای اجتماعی و رشد اقتصادی داشته است. این موارد با توجه به گستردگی روابط بین کشورها و اتصالات جهانی غیرقابل انکار امروزی، منجر به گسترش عفونت با سرعت غیرقابل کنترل شده است. عامل این شیوع، ویروس کرونای جدید است که با نام سارس کووید ۲ شناخته می شود. کنترل مؤثر و مهار این پاتوژن نیاز به سنجش های تشخیصی قابل اعتماد و روش های درمانی کارآمد دارد. پیشرفت های اخیر در فن آوری محاسباتی و مهندسی زیست پزشکی، مجموعه ابزارهای با پتانسیل بسیار زیاد را در دستان ما قرار داده است. این ابزارها دارای جنان قابلیت هایی هستند که قبلاً غیرقابل تصور بود. برای فعال کردن نوآوری های بین رشته ای و ارائه اکتشافات مناسبتر، لازم است که یک ارزیابی انتقادی از تکنیک های تشخیصی و استراتژی های درمانی با هدف سارس کووید ۲ داشته باشیم. این گزارش با هدف بررسی اجماعی و موشکافانه تکنیک های رایج در این حوزه نوشته شده است.

روش مبتنی بر PCR رونوشت برداری معکوس (RT-qPCR)

روشهای مبتنی بر PCR، استاندارد طلایی تشخیص ویروس ها به حساب می آیند و از آنجا که سارس کووید ۲ یک ویروس RNA دار است، روشهای تشخیص مبتنی بر PCR رونوشت برداری معکوس (RT-qPCR) برای شناسایی آن پیشنهاد شده است (Corman et al., 2020). مطالعات اولیه، حاکی از دقت و حساسیت روش RT-qPCR در تشخیص بیماری کووید ۱۹ (شناسایی سارس کووید ۲) بود. مطالعات بعدی نشان دادند که این تکنیک از ارجحیت نسبی برای تشخیص بیماری کووید ۱۹ برخوردار است (Nalla et al., 2020) و ویژگی قابل توجه این مطالعات پیشگامانه این بود که در این مطالعات، دسترسی به ژنوم سارس کووید ۲ وجود نداشت. در حقیقت در این مطالعات، اطلاعات ژنومی براساس نتایج گزارش شده از چین و ساخت قطعات نوکلئیک اسید به صورت *in vitro* انجام شده بود. در حال حاضر دو کیت تجاری برای تست ژنوم ویروس کرونا در دسترس همگان است و این دو کیت شامل کیت شرکت ترموفیشر با نام TaqMan 2019-nCoV Assay Kit v1 و همچنین کیت شرکت DNA Technologies هستند. مقایسه بسیار جالب این دو کیت نشان داد که کیت ترموفیشر از توانایی بالاتری برای تشخیص سارس کووید ۲، نسبت به کیت دیگر، برخوردار است. همچنین نتایج نشان داد که این تست را میتوان بدون هرگونه مراحل اضافه استخراج RNA و تنها براساس نمونه گیری از سوآب بینی انجام داد.

لازم به ذکر است که اکثر ابزارهای تشخیصی مبتنی بر RT-qPCR که در حال حاضر برای تشخیص بیماری سارس کووید ۲ مورد استفاده قرار می گیرند دارای ایراداتی نیز هستند. ازجمله ی این ایرادات می توان به نیازمند بودن این ابزارها به لیز سلول، استخراج و خالص سازی نوکلئیک اسید از سلول ها اشاره کرد. مراحل مذکور، منجر به افزایش هزینه نهایی تست آزمایشگاهی شده و همچنین خطای انسانی را به همراه خواهد داشت. بنابراین باتوجه به این محدودیت ها، نیاز به روش هایی که بتوانند با مقدار کم نمونه اولیه نتایج دقیق و صحیح ارائه دهند، احساس می شد. به علاوه نمونه گیری استاندارد سارس کووید ۲ بر مبنای سوآب بینی است و این مسئله می تواند منجر به آلودگی بالای فرد نمونه گیر شود. اخیراً استفاده از روش های نمونه گیری ایمن تر نیز مورد



توجه قرار گرفته است و در همین راستا، نمونه گیری از بزاق به عنوان یک روش غیرتهاجمی (non-invasive) بسیار معقول به نظر می‌رسد.

برای افزایش حساسیت (sensitivity) و کارایی آزمون RT-qPCR استراتژی‌های بالارزشی توسط محققان مختلف، معرفی شده‌اند. در اولین تلاش برای بهبود حساسیت روش RT-qPCR، استفاده از نشانگرها (probe) مورد توجه قرار گرفت. این نشانگرها علیه دو ناحیه ژنی ORF1b و N در ژنوم ویروس طراحی می‌شوند (Corman et al., 2020). مطالعه دیگری با هدف بهبود بخشیدن به روش RT-qPCR انجام شد و ژنهای جدیدی را مورد توجه قرار داد. از جمله این ژن‌ها می‌توان به پروتئین اسپایک ویروس (پروتئین S)، نوکلئوکسپید (N) و RNA پلیمراز وابسته به RNA اشاره کرد. از بین این سه هدف تشخیصی جدید، RNA پلیمراز وابسته به RNA / Helicase به عنوان روش بدون واکنش متقابل شناخته شده است. در ضمن شناسایی این ژن توسط RT-qPCR در شرایط in vitro به حداقل مقدار نمونه اولیه نیاز دارد.

روش‌های مبتنی بر آنتی بادی

روش‌های سرولوژیکی سریع و با حساسیت بالا را، به دلیل آسان بودن جمع‌آوری نمونه و همچنین نرخ منفی کاذب پایین، به عنوان جایگزین برتر روش RT-qPCR فرض می‌کنند. در روش‌های سرولوژیک از نمونه خون استفاده می‌شود که در مقایسه با نمونه سواب خطر کمتری برای کارکنان مراقبت بهداشت ایجاد خواهد کرد. مزیت مشهود آنتی بادی‌ها نسبت به تکثیر اسیدهای نوکلئیک، بالاتر بودن اختصاصیت، دقت و سرعت آزمایش است؛ زیرا نیازی به مراحل وقت‌گیر تکثیر و فرآیندهای سنگین استخراج و خالص‌سازی نداریم. اخیراً در یک گزارش نشان داده شده است که تیتراژهای آنتی بادی می‌توانند شاخص قابل‌اعتمادتری برای عفونت‌های سارس کووید ۲ باشد؛ این مسئله به ویژه برای ناقلان بدون علامت و مشکوک، که نتایج منفی RT-qPCR نشان می‌دهند، حائز اهمیت است (Long et al., 2020). بنابراین روش کلاسیک الایزا (ELISA) ممکن است برای تشخیص سارس کووید ۲ مناسب باشد. این روش را برای پروتئین‌های نوکلئوکسپید ویروس و پروتئین‌های نوترکیب اسپایک ویروس به کار گرفته و برای تشخیص پروتئین‌های مذکور، از بررسی سطح آنتی بادی‌های IgG و IgM استفاده شده است (Liu et al., 2020). یک مطالعه ثابت کرد که روش مبتنی بر پروتئین اسپایک به کمک IgM، دارای حساسیت بالایی است. به صورت مقایسه‌ای، روش‌های مبتنی بر الایزا و روش‌های مبتنی بر ایمونوکروماتوگرافی ذرات طلا (GICA) هم مورد ارزیابی قرار گرفتند.

برای نیل به این هدف، به تازگی یک دستگاه کارآمد برای تشخیص ویروس کرونا طراحی شده است که از پلتفرم IgG-IgM استفاده می‌کند و سرعت تشخیص را به پانزده دقیقه کاهش داده است. می‌دانیم که احتمال واکنش متقاطع بین آنتی بادی‌ها وجود دارد و این یک مشکل بالقوه‌ی روش آنتی بادی به حساب می‌آید و اخیراً نیز برخی از مشکلات و ایرادهای تشخیص سارس کووید توسط آنتی بادی گزارش شده است (Li et al., 2020). همچنین می‌دانیم که بین سارس کووید و سارس کووید ۲ شباهت‌های زیادی در پروتئین‌های سطح سلول وجود دارد؛ ولی در مقایسه بین این دو ویروس، نشان داده شد که برخی تفاوت‌ها قابل مشاهده است. به عنوان مثال آنتی بادی‌های خنثی‌کننده سارس کووید به رسپتورهای سطح سلولی وصل می‌شوند، قادر به واکنش با پروتئین اسپایک سارس کووید ۲ نیستند. این مسئله این امیدواری را به وجود می‌آورد که شاید بتوان آنتی بادی‌های جدیدی برای پاتوژن



های جدید طراحی کرد تا بتوان از این آنتی بادی ها برای شناسایی مؤثرتر و سختگیرانه ی ویروس مورد نظر استفاده کرد . با این وجود، وابستگی بیش از حد به روشهای مبتنی بر آنتی بادی غیر ممکن است.

در مقایسه با روش های آنتی بادی، طراحی پراب های اسید نوکلئیک یک فرایند قابل استفاده بسیار آسان تر و سریع تر بوده و همچنین تشخیص آنتی بادی ها در مراحل اولیه عفونت دشوار است. علت این دشواری در تشخیص این است که بایستی تیتراژ قابل توجهی از IgG/IgM در گردش خون فرد مبتلا ایجاد شود تا قادر به تشخیص آن با روش های جاری باشیم. این مسئله ممکن است در مقیاس بزرگ، به میزان قابل توجهی منجر به ایجاد جواب منفی کاذب در طی غربالگری شود. این مسئله به ویژه هنگامی که نمونه برداری دوره ای و مشاهده طولانی مدت افراد آزمایش مدنظر باشد، قابل انجام نیست. با اینکه مزایای چشمگیر روش های مبتنی بر آنتی بادی در بالا بحث شد اما کماکان چندین کیت آزمایشگاهی و پروتکل های میدانی در حوزه های مبتنی بر PCR مورد استفاده هستند و یکی از جدیدترین تکنولوژی ها در حوزه ی روش های مبتنی بر PCR روش LAMP (تکثیر هم دما به واسطه ی لوپ) است که در ادامه بررسی می شود.

روش RT-LAMP

پروتکل های مبتنی بر روش LAMP، موجب افزایش مؤثر نوکلئیک اسید ها در یک دمای واحد می شوند. از آنجا که روش LAMP از مراحل سیکل حرارتی استفاده نمی کند و استفاده از سیکل های حرارتی، موجب محدودیت های متعددی در دستگاه PCR می شوند، روش مذکور می تواند به عنوان یک روش مناسب مورد توجه قرار گیرد. همانطور که می دانیم اجرای سیکل های حرارتی موجب آسیب شدید به دستگاه در دراز مدت می شود؛ ولی روش LAMP این مشکل را مرتفع کرده است. مزایای اصلی LAMP تنها به قابلیت ایزوترمال محدود نمی شوند. این تکنیک قدرتمند حتی برای نمونه های خام، در مقایسه با روش های قدیمی PCR، بسیار تکثیر کارآمدتری انجام می دهد؛ زیرا محدود به آستانه دوبرابر شدن در هر چرخه نیست. در اینجا به بررسی دو مطالعه خاص می پردازیم که هر دو از قابلیت رنگ سنجی برای تشخیص خود استفاده می کنند. در مطالعه اول که توسط یک تیم تحقیقاتی گزارش شد، آزمون RT-LAMP برای تشخیص سارس کووید ۲ مورد توجه قرار گرفت. ژن های مورد نظر این مطالعه، ORF1ab و S بودند که به عنوان اولین نشانگرها مورد استفاده قرار گرفتند (Yan et al., 2020). در این مطالعه ادعا شد که در عرض ۶۰ دقیقه با استفاده از سیستم رنگ سنجی که از کلسئین فلورسنت استفاده می کرد، تشخیص به طور کامل انجام شد و این تشخیص به واسطه تغییر رنگ از نارنجی به سبز میسر شد. این روش با چشم غیرمسلح قابل انجام بوده و این نکته، یکی از مزیت های مهم آن به حساب می آید. تلاش دیگری توسط Renfei Lu و همکاران انجام شد و ایشان از پرایمرهایی استفاده کردند که RdRp را هدف قرار می دادند. در این مطالعه از رنگ قرمز کرسول استفاده شد که یک رنگ حساس به pH است و به کمک این رنگ، می توان مبادرت به شناسایی ویروس در نمونه مورد نظر کرد (Lu et al., 2020). از آنجا که تکثیرهای قبلی در دستگاه PCR می توانند موجب تغییر pH بافر به طور فاحشی شوند و آن را از حالت قلیایی به حالت اسیدی تبدیل کنند، تغییر رنگ از بورگاندی به نارنجی / زرد نشان دهنده یک واکنش مثبت است .



این نوآوری‌ها در روش بازخوانی آزمایش‌ها نشان دهنده پیشرفت قابل توجهی است؛ زیرا این نوآوری‌ها ما را قادر می‌سازند که از کارکنان مراقبت بهداشت آموزش ندیده نیز استفاده کنیم. این مسئله می‌تواند به افزایش سرعت تشخیص و تفسیر نتایج در آزمایشگاه‌ها و تست‌های تشخیصی منجر شود که بسیار با ارزش است. یک مثال قابل توجه در مورد روش RT-LAMP توسط یک نوآوری در تیم تحقیقاتی Song و همکارانش در سال ۲۰۲۰ گزارش شد. ایشان با ترکیب نمونه‌گیری و تکثیر RT-LAMP در یک مرحله یا دو مرحله روش جدیدی را ارائه دادند. دستگاه مرتبط با این روش تشخیصی بسیار پرکاربرد بوده و قابلیت حمل دارد که می‌تواند جایگزین مناسب و ارزان قیمتی برای محیط‌های آزمایشگاهی باشد.

تکنیک‌های نوپهور: پلیمرهای فعال و سیستم‌های مبتنی بر CRISPR/Cas

در این بخش به بررسی روش‌های غیرمرسوم در تشخیص بیماری کووید ۱۹ خواهیم پرداخت که ممکن است در آینده (به عنوان روش‌های نوآورانه) مورد استفاده قرار گیرند. در اولین روش یا روش‌های پلیمرهای فعال، یک دستگاه مجهز شده به یک پلیمر فعال مورد استفاده قرار می‌گیرد و این دستگاه به کمک آنتی بادی‌ها، سعی می‌کند که RNA دورشته‌ای را تشخیص دهد (Ku et al., 2020). برای قرار دادن آنتی بادی بر روی سطح ابزار، از پلی پنتا فلوئوروفنیل استات (pentafluorophenyl acetate) استفاده می‌شود. در یک مطالعه از همین روش برای قرار دادن آنتی بادی‌های J2 بر روی سطح دستگاه استفاده شد و بعد از آماده سازی دستگاه، به صورت مستقیم برای تشخیص مولکول RNA دورشته‌ای مورد استفاده قرار گرفت. در حقیقت این آنتی بادی J2 می‌تواند به صورت مستقیم با اختصاصیت بالا به مولکول RNA دورشته‌ای وصل شود و آن را شناسایی کند. مزیت کلیدی این روش این است که اتصال آنتی بادی، مستقل از توالی صورت می‌گیرد و به همین دلیل این پلتفرم ممکن است در آینده به عنوان یک پلتفرم تشخیص عمومی ویروس‌ها مورد استفاده وسیع قرار گیرد. بر همین اساس این روش ممکن است دچار نقص در اختصاصیت تشخیص هم باشد و علت این مسئله این است که چون این روش، مستقل از توالی عمل می‌کند ممکن است جواب مثبت کاذب فراوانی بگیریم و این جزو نکات منفی این روش است. بنابراین شاید نیاز باشد که پس از تشخیص وجود ویروس توسط این روش، نسبت به تشخیص نوع ویروس اقدام شود. روش استفاده از آنتی بادی‌های J ممکن است به عنوان یک روش اولیه در حال تکامل باشد و شاید در آینده بتواند به عنوان روش موثرتری مورد استفاده قرار گیرد.

نوآوری دوم شامل استفاده از روش‌های مبتنی بر CRISPR-Cas برای تشخیص اسیدهای نوکلئیک ویروسی است. اخیراً سیستم‌های تشخیص مبتنی بر کریسپر شامل SHERLOCK و DETECTR به عنوان ابزارهای تشخیصی در حال ظهور گزارش شده‌اند. اصل اساسی این روش‌ها، استفاده از یک واریانت مناسب Cas (Cas13 برای روش SHERLOCK و Cas12a برای روش DETECTR) است که البته توانایی اتصال به توالی هدف مناسب (RNA تک رشته‌ای یا mRNA برای Cas 13 و DNA تک رشته‌ای برای Cas12a) را داشته باشد. بنابراین واریانت‌های Cas قادر خواهند بود که به ترتیب RNA تک رشته‌ای و DNA تک رشته‌ای را برش داده و تخریب کنند. مولکول‌های تک رشته RNA و DNA ممکن است با یک فلوئوروفور خاموش شونده همراه باشند که به محض آزاد شدن توسط برش، به یک سیگنال قابل سنجش تبدیل شوند. از این رو، تشخیص توالی هدف به صورت دقیق با بازخوانی آزمایش به واسطه یک سیگنال فلورسانس نشان داده می‌شود. این سیستم امکان تشخیص دقیق و سریع نمونه‌های RNA



ویروسی را فراهم میکند زیرا می‌توانیم در انتها، نمونه تشخیص داده شده را توسط روش‌هایی مثل RT-LAMP تکثیر کنیم. این توانایی فوق‌العاده اخیر با استفاده از سیستم DETECTR به عنوان ابزار تشخیص عفونت‌های سارس کووید ۲ درادغام با RT-LAMP از سوآب بینی مورد استفاده قرار گرفته است (Broughton et al., 2020). این روش اخیر به عنوان یک روش بسیار کارآمد، سریع و با قدرت بالا در تشخیص عفونت سارس کووید ۲ مورد توجه قرار گرفته است.

نتیجه‌گیری و بحث

افزایش همه‌گیری کنونی سارس کووید ۲ نشان داده است که مدیریت بالینی این عفونت‌ها، تحت فشارهای متعددی (میزان بالای جوابهای منفی کاذب، نتایج بحث‌برانگیز در مورد اثربخشی داروهای پیشنهادی، و واکنش‌های شدید بدن به درمان) قرار دارد. نیاز به توسعه دستگاه‌های تشخیصی در دسترس، همچنان یک نیاز مبرم می‌باشد. این مهم ممکن است به کمک روش‌های بدون نیاز به لیز سلولی، سنجش‌های زیستی با حساسیت بالا و قدرت تشخیص زیاد، تا حدودی پاسخ داده شود. جمع‌آوری نمونه و روش‌های بهبودیافته دستورزی نمونه‌ها، می‌توانند خطر آلودگی کارکنان مراقبت‌های بهداشتی را به حداقل برسانند. از طرفی، کیت‌های آماده‌ای که نیازی به تخصص فنی ندارند نیز از جمله سایر نوآوری‌ها به حساب می‌آید. در این راستا، روش‌های مبتنی بر RT-LAMP و CRISPR/Cas مانند SHERLOCK و DETECTR پیشرفت‌های قابل توجهی هستند که می‌توانند به عنوان جایگزین‌های امیدوارکننده مورد بررسی قرار گیرند. با توجه به نیاز مبرم به دستگاه‌های تشخیصی قابل حمل، فناوری‌های میکروسیال‌های مبتنی بر کاغذ (microfluidics) نیز می‌توانند امیدوارکننده باشند. کاربرد این نوع از تست‌ها، قبلاً در مورد ابولا و زیکا نشان داده شده است.

به عنوان یک نتیجه‌گیری کلی به نظر می‌رسد که تکنیک‌های مکمل هم، از اهمیت بالایی در تشخیص به موقع بیماری کووید ۱۹ برخوردار بوده و منجر به جلوگیری از انتشار سریع این بیماری می‌شوند. از جمله الزامات کلیدی برای فعال کردن این حالت، در دسترس بودن توالی‌های ژنومی ویروس، داده‌های ساختاری و پایگاه‌های داده‌ای که به طور ماهرانه تنظیم شده باشند، است. همچنین یک فشار برای توسعه سنجش دوره‌ای ویروس در افرادی که قبلاً نیز چک شده‌اند وجود دارد. در این زمینه، شاید وجود دستگاه‌های عمومی برای تشخیص بیماری در هر زمان و مکان خاص، ضروری باشد. همچنین طراحی الگوریتم واکسن و مهارکننده ابتلا به ویروس، و ارزیابی اولیه کتابخانه‌های دارویی، این پتانسیل را ایجاد خواهد کرد که در عین تسریع در تشخیص و درمان، بتوان تحقیقات مبتنی بر آزمایشگاه و بالین را تا حد زیادی تسهیل کرد.



منابع

- Broughton, J. P., Deng, X., Yu, G., Fasching, C. L., Servellita, V., Singh, J., Miao, X., Streithorst, J. A., Granados, A., Sotomayor-Gonzalez, A., Zorn, K., Gopez, A., Hsu, E., Gu, W., Miller, S., Pan, C.-Y., Guevara, H., Wadford, D. A., Chen, J. S., & Chiu, C. Y. (2020). CRISPR–Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nature Biotechnology*, 38(7), 870–874. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0513-4>
- Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Schmidt, M. L., Mulders, D. G., Haagmans, B. L., van der Veer, B., van den Brink, S., Wijsman, L., Goderski, G., Romette, J.-L., Ellis, J., Zambon, M., ... Drosten, C. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25(3). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- Ku, J., Kim, S., Park, J., Kim, T.-S., Kharbush, R., Shin, E.-C., Char, K., Kim, Y., & Li, S. (2020). Reactive Polymer Targeting dsRNA as Universal Virus Detection Platform with Enhanced Sensitivity. *Biomacromolecules*, 21(6), 2440–2454. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00379>
- Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., Sun, R., Wang, Y., Hu, B., Chen, W., Zhang, Y., Wang, J., Huang, B., Lin, Y., Yang, J., Cai, W., Wang, X., Cheng, J., Chen, Z., ... Ye, F. (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of Medical Virology*, 92(9), 1518–1524. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>
- Liu, W., Liu, L., Kou, G., Zheng, Y., Ding, Y., Ni, W., Wang, Q., Tan, L., Wu, W., Tang, S., Xiong, Z., & Zheng, S. (2020). Evaluation of Nucleocapsid and Spike Protein-Based Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for Detecting Antibodies against SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(6). <https://doi.org/10.1128/JCM.00461-20>
- Long, Q.-X., Liu, B.-Z., Deng, H.-J., Wu, G.-C., Deng, K., Chen, Y.-K., Liao, P., Qiu, J.-F., Lin, Y., Cai, X.-F., Wang, D.-Q., Hu, Y., Ren, J.-H., Tang, N., Xu, Y.-Y., Yu, L.-H., Mo, Z., Gong, F., Zhang, X.-L., ... Huang, A.-L. (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 26(6), 845–848. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
- Lu, R., Wu, X., Wan, Z., Li, Y., Zuo, L., Qin, J., Jin, X., & Zhang, C. (2020). Development of a Novel Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Rapid Detection of SARS-CoV-2. *Virologica Sinica*, 35(3), 344–347. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00218-1>
- Nalla, A. K., Casto, A. M., Huang, M.-L. W., Perchetti, G. A., Sampoleo, R., Shrestha, L., Wei, Y., Zhu, H., Jerome, K. R., & Greninger, A. L. (2020). Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(6). <https://doi.org/10.1128/JCM.00557-20>
- Yan, C., Cui, J., Huang, L., Du, B., Chen, L., Xue, G., Li, S., Zhang, W., Zhao, L., Sun, Y., Yao, H., Li, N., Zhao, H., Feng, Y., Liu, S., Zhang, Q., Liu, D., & Yuan, J. (2020). Rapid and visual detection of



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(6), 773–779.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.001>

Chan, J. F.-W., Yip, C. C.-Y., To, K. K.-W., Tang, T. H.-C., Wong, S. C.-Y., Leung, K.-H., Fung, A. Y.-F., Ng, A. C.-K., Zou, Z., Tsoi, H.-W., Choi, G. K.-Y., Tam, A. R., Cheng, V. C.-C., Chan, K.-H., Tsang, O. T.-Y., & Yuen, K.-Y. (2020). Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(5). <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>

Sreepadmanabh, M., Sahu, A. K., & Chande, A. (2020). COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. *Journal of Biosciences*, 45(1), 148.
<https://doi.org/10.1007/s12038-020-00114-6>



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



بررسی تغییرات اپی ژنتیکی مرتبط با COVID-19 و نقش آن در پاتوژنز ویروس

حسنا نیایش^{۱*}، سید مرتضی جوادی راد^۲

۱- گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

hosna.niayesh120@gmail.com

چکیده

اصلاحات اپی ژنتیکی، به عنوان تنظیم کننده های مهم ژنوم، مسئولیت بازسازی کروماتین میزبان را در مواجهه با عوامل محیطی و عفونی بر عهده دارند. ویروس ها، فرآیندهای پیچیده و بسیار تکامل یافته و هماهنگی را برای تنظیم اپی ژنوم میزبان و کنترل ایمنی ذاتی میزبان بکار می گیرند و در نتیجه همانندسازی و پاتوژنز خود را تقویت می کنند. در حال حاضر، یک رویکرد موثر و ارزشمند برای جلوگیری از همانندسازی ویروس و کنترل التهاب در بدن میزبان، درمان های ترکیبی ضد ویروسی به کمک داروهای با هدفگیری اپی ژنتیک، می باشند. همچنین ارزیابی متیلاسیون DNA سلول های ایمنی و سایر سلول های خونی قبل، حین و بعد از عفونت می تواند به توضیح چگونگی تاثیر اپی ژنوم بر شدت بیماری کمک کند. در این مطالعه به بررسی تغییرات اپی ژنتیکی مرتبط با گیرنده اصلی کروناویروس (ACE2) شامل متیلاسیون DNA، اصلاحات هیستونی از نوع H3K27me3 و برهم کنش ACE2 با هیستون استیل ترانسفراز HAT1، هیستون داستیلازاها (HDAC) و لیزین دمتیلاز KDM5 می پردازیم. به غیر از متیلاسیون جزیره CpG پروموتور ACE2، غیرفعال سازی کروموزوم X نیز در بیان ACE2 نقش دارد. سیترویلیناسیون هیستون H3 (Cit-H3) یکی دیگر از تغییرات اپی ژنتیکی است که در بیماران مبتلا به COVID-19 شناسایی شده است. همچنین اخیراً، تعداد گزارشات مربوط به نقش microRNA (miRNA) و lncRNA ها و RNA های حلقوی (circRNA)، در تنظیم ژن ACE2 در حال افزایش است. با توجه به اینکه HCoV از جمله SARS-CoV-2 ممکن است بیش از یک نوع سلول را آلوده کنند، برخی از درمان های اپی ژنتیک پیشنهادی می توانند بر مبنای نوع سلول آلوده باشند و در نتیجه خطرات سیستمیک ناخواسته را به حداقل برسانند.

کلید واژه ها: ACE2، H3K27me3، HAT1، HDAC، KDM5



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



Investigation of COVID-19-related epigenetic changes and their role in virus pathogenesis

Hosna Niayesh^{1*}, Seyed-Morteza Javadirad²

1- Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

hosna.niayesh120@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0264-0805>

2- Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

Javadirad@yahoo.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2891-2293>

Abstract

Epigenetic modifications, as important regulators of the genome, are responsible for the regeneration of host chromatin in the face of environmental and infectious agents. Viruses use complex and highly evolved processes and coordination to regulate the host epigenome and control the innate immunity of the host, thereby enhancing their replication and pathogenesis. Currently, an effective and valuable approach to preventing virus replication and controlling inflammation in the host body is combination antiviral therapies with epigenetically targeted drugs. Evaluation of DNA methylation of immune cells and other blood cells before, during, and after infection can also help explain how the epigenome affects disease severity. In this study, we investigate the epigenetic changes associated with the main coronavirus receptor (ACE2) including DNA methylation, histone modifications of H3K27me3 and interaction of ACE2 with histone acetyltransferase HAT1, histone deacetylases (HDAC) and lysine demethylase KDM5. In addition to CpG islet methylation of the ACE2 promoter, X chromosome inactivation is also involved in ACE2 expression. Citrulline histone H3 (Cit-H3) is another epigenetic change detected in patients with COVID-19. Recently, the number of reports on the role of microRNA (miRNA) and circular lncRNAs and circular RNAs (circRNA) in the regulation of the ACE2 gene is increasing. Because HCoV, including SARS-CoV-2, can infect more than one cell type, some of the proposed epigenetic therapies can be cell-based, thus minimizing unwanted systemic risks.

Keywords: ACE2, H3K27me3, HAT1, HDAC, KDM5

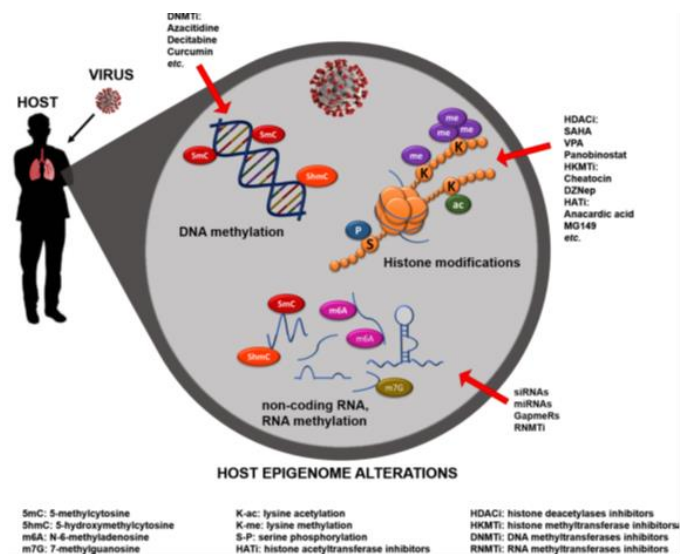


مقدمه

تحقیقات اپی ژنتیک عوامل غیر ژنتیکی تنظیم کننده تغییرات فنوتیپی را بررسی می کند که معمولاً ناشی از عوامل خارجی و محیطی است که الگوهای بیان میزبان و عملکرد آنها را بدون تغییر در ژنوتیپ زمینه ای تغییر می دهد. تغییرات اپی ژنتیکی، مانند تغییرات هیستون، متیلاسیون DNA، کروماتین ریمدلینگ و RNA های غیر کد کننده، به عنوان تنظیم کننده های مهمی عمل می کنند که کروماتین میزبان را بازسازی می کند و الگوهای بیان ژن های میزبان را به شیوه ای بسیار انعطاف پذیر تغییر می دهد. در بیشتر دو دهه و نیم گذشته، تحقیقات بر روی مکانیسم های مولکولی متمرکز شده است که توسط آن ویروس های RNA دار اجزای سیگنالینگ و سیستم حساسیتشان را بر طبق برنامه های دفاعی ضد ویروسی و ایمنی ذاتی میزبان به هنگام عفونت تنظیم می کنند. اخیراً، شواهد بیشتری از این فرضیه حمایت می کند که ویروس ها، حتی ویروس های RNA لیتیک که در سیتوپلاسم همانندسازی می شوند، فرایندهای پیچیده و بسیار تکامل یافته و هماهنگی را برای تنظیم اپی ژنوم میزبان و کنترل ایمنی ذاتی میزبان بکار میگیرند و در نتیجه همانندسازی و پاتوژنز خود را تقویت می کنند.(1) همچنین درمان ترکیبی ضد ویروس ها و داروهای اپی ژنتیک در حال حاضر یک رویکرد موثر و ارزشمند برای جلوگیری از همانندسازی ویروس و کنترل التهاب بیش از حد در نظر گرفته می شود.(2)

پیامدهای اپی ژنتیکی در عفونت و درمان SARS- CoV -2

در دهه گذشته، تحقیقات اپی ژنتیک شواهدی را ارائه کرد که ویروس های DNA و RNA دار عملکردهایی را ایجاد می کنند که با تغییر متابولیسم و بیان ژن میزبان، موجب ایجاد محیطی مناسب برای همانندسازی و گسترش خود میشوند.(3) کرونا ویروس ها، مانند MERS-CoV و SARS-CoV-1، با ارائه آنتی ژن به میزبان یا فعال سازی ژن های پاسخ به اینترفرون، تغییرات اپی ژنتیکی را ایجاد می کنند.(۴، ۵) ارزیابی سن متیلاسیون DNA سلول های ایمنی و سایر گروه های خونی قبل، حین و بعد از عفونت می تواند به توضیح چگونگی تأثیر اپی ژنوم پیر بر شدت بیماری و نحوه تغییر ویروس در اپی ژنوم پیر، کمک کند.(۶) آسیب پذیری افراد مسن در برابر SARS-CoV-2 نیز ممکن است به تأثیر اپی ژنوم بر ورود ویروس مربوط باشد.(7)



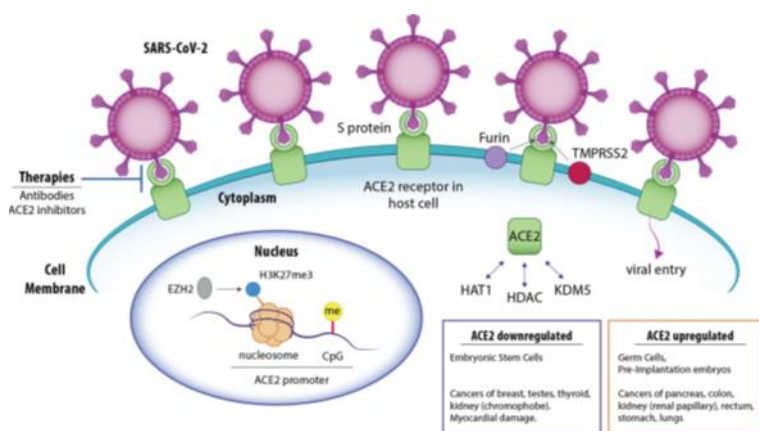
شکل ۱: تغییرات اپی ژنوم میزبان وابسته به کرونا ویروس و مداخلات احتمالی. ویروسها، مانند ویروسهای خانواده Coronaviridae، می توانند اپی ژنوم میزبان را تغییر داده و بر پاسخ ایمنی میزبان تأثیر منفی گذاشته و عفونت را با موفقیت گسترش دهند. پاسخ ایمنی به طور گسترده توسط علائم خاص ژنتیکی مانند بازسازی کروماتین، اصلاح هیستون، DNA و متیلاسیون RNA تنظیم می‌شود. اپی ژنومیکس یک ابزار قدرتمند برای کشف چگونگی پیشگیری و تضعیف عفونت ویروسی از نظر درمانی است. آنزیم های مسئول تغییرات اپی ژنتیکی ممکن است اهداف بالقوه داروهای ضد ویروسی جدید را نشان دهند.(8)

تنظیم اپی ژنتیک ایمنی مادرزادی و پاتوژن ویروسی

عوامل بیماری زای ویروسی برای زنده ماندن و همانندسازی در چرخه زندگی خود در میزبان، کارخانه ای از انواع استراتژی های اپی ژنتیکی دارند که از آن در براندازی سیستم ایمنی میزبان استفاده می کنند. این استراتژی ها شامل: اصلاح پروتئین ها و کروماتین میزبان توسط محصولات ژنی خاص ویروس یا پروتئین های ویروسی، تعدیل فعال کننده ها و سرکوب کننده ها در ایمنی ذاتی. در پاسخ، ایمنی میزبان همچنین با تغییرات ناشی از عوامل بیماری زا در اپی ژنوم با آنها مقابله می کند تا کنترل مؤثر ایمنی ضد ویروسی را حفظ کند. بنابراین، ویروس ها با هدف قرار دادن متیلاسیون DNA و برنامه ریزی مجدد متیلوم DNA میزبان به نفع خود، استراتژی های متفاوتی برای دستکاری ماشین آلات اپی ژنتیک میزبان ایجاد کرده اند.(۹) در حالی که جهش می تواند کد ژنتیکی را تغییر دهد، در نتیجه مستقیماً بر روی مواد ژنتیکی تأثیر بگذارد، تنظیم اپی ژنتیکی، برعکس، پل های میان ژنوتیپ و



فنونپ را تحت تأثیر قرار می دهد ، بنابراین این تغییرات منجر به تغییر در ساختار کروماتین یا اصلاح اسید نوکلئیک بدون تغییر در کد ژنتیکی می شود. این به برگشت پذیری ، انعطاف پذیری و واکنش سریع تغییرات اپی ژنتیکی به تغییرات سریع محیط و سایر مواجهه ها دلالت دارد. (۱۰)



شکل ۲: گیرنده میزبان SARS-CoV-2 ACE2 از نظر ژنتیکی اصلاح شده و با آنزیم های اصلاح کننده کروماتین تعامل دارد. پروتئین SARS-CoV-2 S برای ورود ویروس به سلول به گیرنده ACE2 در سلولهای میزبان متصل می شود. پروتئین S متصل به ACE2 توسط پروتئین میزبان فورین بریده می شود و توسط پروتئین سرین ۲ غشایی (TMPRSS2) برای ورود ویروس فعال می شود. تغییرات اپی ژنتیکی مرتبط با ACE2 عبارتند از متیلاسیون DNA ، هیستون H3K27me3 توسط EZH2 و برهم کنش ACE2 با HAT1 (استیل ترانسفراز هیستون) ، HDAC (هیستون داستیلاز) و KDM5 (لیزین دمتیلاز). برای جلوگیری از عفونت های ویروسی ، چندین روش درمانی با استفاده از آنتی بادی ها و مهار کننده ها با هدف قطع اتصال پروتئین S به ACE2 انجام شده است. (11)

متیلاسیون DNA و تأثیرات آن بر سطوح بیان ACE2

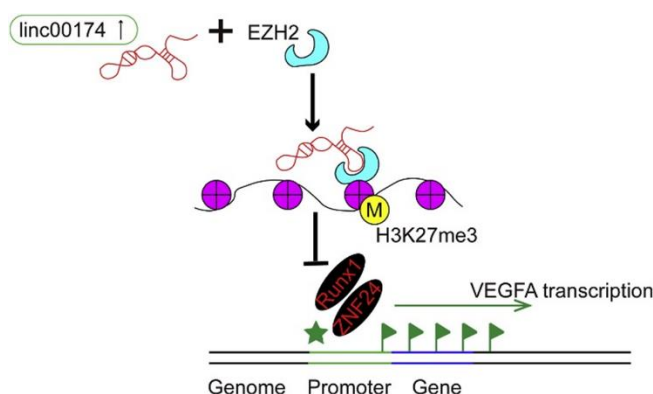
متیلاسیون در موقعیت ۵ حلقه سیتوزین در جزایر CpG رخ می دهد ، جایی که یک گروه متیل برای ایجاد ۵-متیل سیتوزین (۵mC) اضافه می شود. این واکنش با واسطه DNA متیل ترانسفراز (DNMTs) انجام می شود. متیلاسیون DNA در نقاط CpG پرموتور یک علامت شناخته شده برای سرکوب رونویسی است ، به این معنی که سطوح بالاتر متیلاسیون CpG DNA به طور کلی



منجر به سطوح پایین بیان ژن می‌شود. برعکس، متیلاسیون کمتر نقاط CpG پروموتور با بیان بیشتر ژن همراه است. (۱۲) همچنین متیلاسیون پروموتور ACE2 در اپیتلیوم ریه کمتر از روده، کبد، لوزالمعده، مغز و خون است. آسیب پذیری بیشتری در برابر COVID-19 در بیماران سرطانی نیز مشاهده می‌شود، جایی که متیلاسیون DNA در لوکوس ACE2 اتفاق می‌افتد. (۱۳، ۱۴) تجزیه و تحلیل پایگاه‌های داده سرطان نشان داد که پروموتور ACE2 هیپومتیله شده است و ACE2 mRNA در سرطان‌های روده بزرگ، کلیه، لوزالمعده، راست روده، ریه و معده به شدت بیان می‌شود. (۱۵)

ارتباط بین بیان ژن ACE2 و هیستون مدیفیکیشن

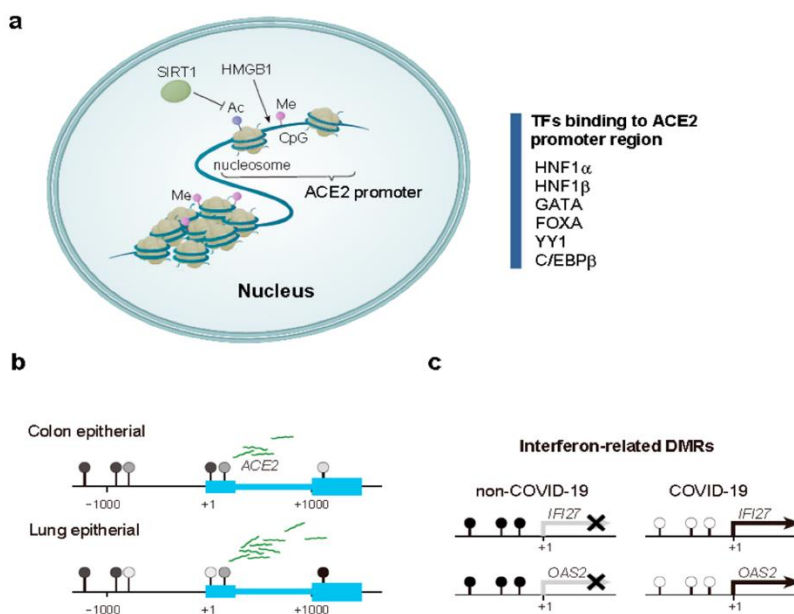
علاوه بر متیلاسیون DNA، هیستون مدیفیکیشن نیز، ACE2 را به صورت اپی ژنتیکی تنظیم می‌کند. تغییرات پس از ترجمه در بقایای اسیدهای آمینه روی N ترمینال هیستون‌ها رخ می‌دهد. بر اساس ماهیت تغییرات هیستون، ساختار کروماتین یا برای دسترسی به عوامل رونویسی برای تسهیل رونویسی باز می‌شود، یا، کروماتین متراکم می‌شود و برای عوامل رونویسی غیرقابل دسترسی می‌شود و منجر به سرکوب رونویسی می‌شود. یکی از این علائم سرکوبگر H3K27me3 است که توسط هیستون متیل ترانسفراز EZH2 کاتالیز می‌شود. در غیاب EZH2 عملکردی، سطوح H3K27me3 کاهش می‌یابد، که باعث افزایش بیان ACE2 می‌شود (شکل ۳). (۱۶)



شکل ۳: ارتباط بین بیان ژن ACE2 و هیستون مدیفیکیشن



افزایش بیان ACE2 در ریه های بیماران مبتلا به عوارض شدید ناشی از COVID-19 ممکن است به دلیل تغییرات هیستونی چندین ژن مانند HAT1، HDAC2 و لیزین دمتیلاز B5 (KDM5B) باشد. (۱۴) به طور خاص، KDM5B با حذف علائم کروماتین فعال، مانند دی متیلاسیون و تری متیلاسیون هیستون H3 (H3K4) از لیزین ۴، بر دسترسی کروماتین تأثیر می گذارد، در نتیجه به تنظیم رونویسی و ترمیم DNA کمک می کند. (۱۷) نشان داده شده است که مهار KDM5B در سلول های سرطانی باعث ایجاد واکنش اینترفرون می شود و باعث می شود سلول ها کمتر مستعد عفونت ویروسی DNA و RNA باشند. بنابراین، انتظار می رود که دمتیلاز KDM5 یک هدف بالقوه برای پیشگیری از COVID-19 باشد. (۱۸)



شکل ۴: تأثیر کروماتین ریمدلینگ و متیلاسیون DNA بر بیان ژن ACE2 در بیماران مبتلا به کروناویروس ۲۰۱۹. (الف) بیان ژن ACE2 در معرض انواع کنترل های اپی ژنتیکی است. در اینجا، ما بر روی فاکتورهای رونویسی متصل به ناحیه پروموتور ACE2، عواملی که ساختار کروماتین را تغییر می دهند (HMGB1)، استاستیلازهای هیستون (SIRT1) و متیلاسیون DNA، تمرکز می کنیم. (ب) در سلولهای با بیان ACE2 پایین، مانند سلولهای اپیتلیال روده و سلولهای اندوتلیال عروقی، محل های CpG در اطراف پروموتور هیپرمتیله می شوند. برعکس، در سلولهای اپیتلیال ریه با بیان ACE2 بالا، محل های CpG اطراف پروموتور هیپومتیله می شوند، که نشان می دهد متیلاسیون DNA بیان ژن ACE2 را تنظیم می کند. (ج) مناطق متیله متفاوتی (DMRs)، که در اطراف



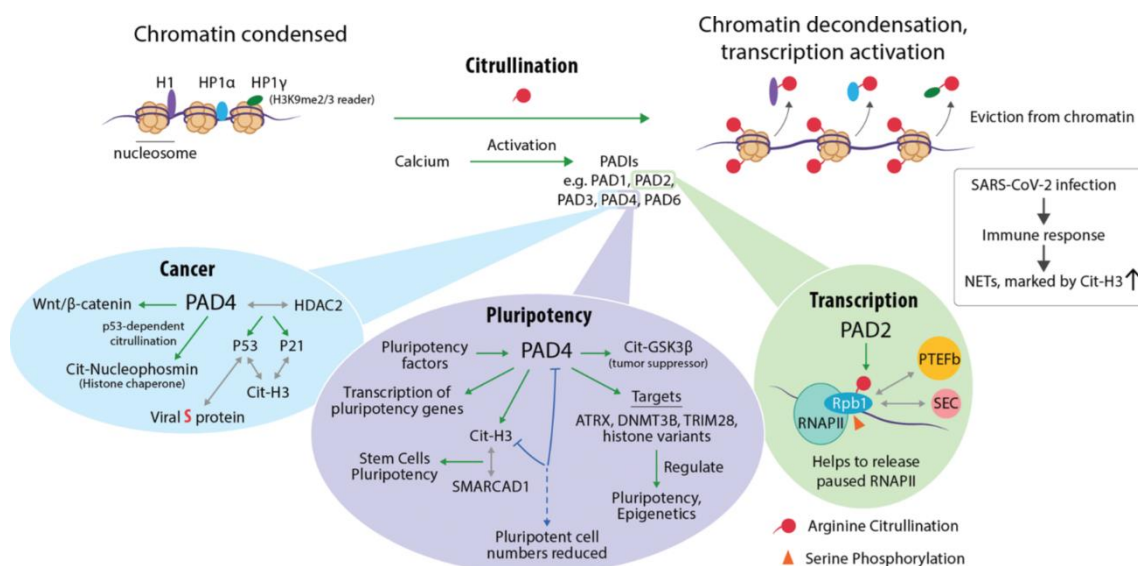
پروموتور ژنهای مربوط به اینترفرون قرار دارند، در بیماران مبتلا به COVID-19 هیپومتیله می شوند و در بیماران بدون COVID-19 هیپرمیتیله می شوند.

تنظیم ژن ACE2 با واسطه miRNA ها، lncRNA ها و CircRNA ها

اخیراً، تعداد گزارشات مربوط به نقش microRNA (miRNA) در تنظیم ژن ACE2 در حال افزایش است. این RNA های کوچک با اتصال مکمل به ناحیه ۳- (UTR) و گاهی اوقات ۵- (UTR) یا مناطق کد کننده mRNA های هدف خود عمل می کنند. miRNA ها در بیماریها و عملکردهای فیزیولوژیکی متعددی مانند سرطان، اختلالات عصبی دژنراتیو، بیماریهای قلبی عروقی و ایمنی نقش دارند. (۱۹-۲۲) miRNA ها اغلب به عنوان بیومارکرهای زیستی عفونت های ویروسی شناخته می شوند و سهم آنها در فعل و انفعالات میزبان - پاتوژن در طول عفونت های ویروسی مورد بررسی قرار می گیرد. (۲۳) اخیراً، سطح ACE2 mRNA و پروتئین ACE2 که در کاردیومیوسیت های موش صحرایی و کاردیومیوسیت های انسان توسط miR-200c سرکوب شده است، را اندازه گیری کرده اند که ارتباط مستقیمی بین miR-200c و تنظیم بیان ACE2 را نشان می دهد. (۲۴) (lncRNAs و RNA های حلقوی (CircRNAs) نیز در عفونت SARS-CoV-2 نقش دارند. تجزیه و تحلیل بین سلولهای اپیتلیال برونش طبیعی انسان و سلولهای آلوده به SARS-CoV-2 چندین lncRNA با بیان متفاوت را شناسایی کرد و تفاوت بیان نیز در بین بیماران COVID-19 تأیید شد. (۲۵) اخیراً مشارکت CircRNA ها در چندین عفونت ویروسی مانند ویروس هپاتیت B و ویروس پاپیلوما ی انسانی گزارش شده است. (۲۶)

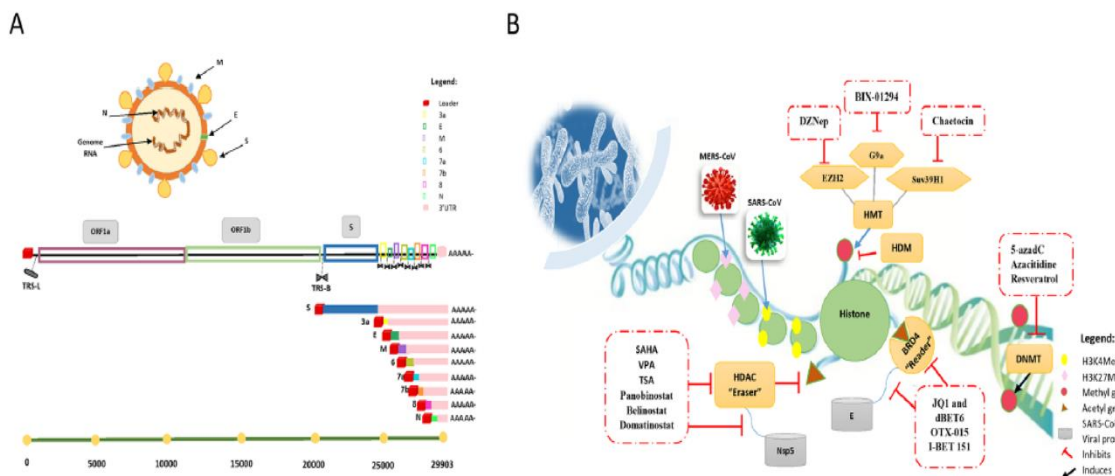
غیرفعال سازی کروموزوم X و شدت COVID-19

به غیر از متیلاسیون جزیره CpG پروموتور ACE2، غیرفعال سازی کروموزوم X، که تا حدی به متیلاسیون DNA بستگی دارد، نیز در بیان ACE2 نقش دارد. تجزیه و تحلیل مربوط به جنسیت در ایتالیا بر روی ۲۳۹۷۰۹ بیمار گزارش داد که میزان عفونت COVID-19 در زنان بیشتر از مردان است، زیرا ۵۴.۲ درصد موارد در زنان یافت می شود. لوکوس ACE2 روی بخشی از کروموزوم X قرار دارد که می تواند از غیرفعال سازی X فرار کند، که میتواند توجیه بیان ACE2 بالاتر مشاهده شده در زنان و میزان بالاتر عفونت در زنان را باشد. (۲۷-۳۰) TLR7، که گیرنده Toll-like 7 را کد می کند، یکی دیگر از ژن های کروموزوم X است و نقش مهمی در پاسخ ایمنی ذاتی ایفا می کند و پاسخ های اینترفرون نوع I و II را فعال می کند. مانند ACE2، TLR7 از غیرفعال سازی X فرار می کند. (۳۱)



شکل ۵

شکل ۵: ارتباط بین هیستون سیترولیناسیون و COVID-19. سیترولیناسیون هیستون H3 (Cit-H3) یکی دیگر از تغییرات اپی ژنتیکی است که در بیماران مبتلا به COVID-19 شناسایی شده است. سیترولیناسیون یا دامیناسیون باقی مانده های آرژنین بر روی هیستون ها، ساختار کروماتین را باز می کند تا برای رونویسی در دسترس تر شود. این واکنش توسط آنزیم پپتیدیل آرژنین دامیناز ، خانواده ای از آنزیم های وابسته به کلسیم که فعالیت ایمنی را تنظیم می کنند، انجام میشود.(۳۲-۳۵) Cit-H3 نشانگر خاصی از تله های خارج سلولی نوتروفیل (NETs) است که یک پاسخ ایمنی به عفونت میباشد.(۳۵) مرگ سلولی از طریق NETosis ، که متفاوت از نکروز و آپوپتوز سلولی است ، منجر به انتشار DNA نوتروفیل در فضای خارج سلولی برای ایجاد ساختارهای شبکه ای می شود.



شکل ۶: اپی ژنتیک در همانندسازی کروناویروس و درمانهای هدفمند. (۲) هر دو ORF1a و ORF1b از RNA ژنومی ترجمه شده اند. هشت RNA ساب ژنومی علاوه بر RNA ژنومی تشکیل می شود. **b** علائم اپی ژنتیک و کنترل درمانی آنها در عفونت HCoV. این شکل چشم انداز اپی ژنتیک را در طول همانندسازی کروناویروس از طریق نشان دادن اهداف مختلف اپی ژنتیکی (DNMT, HDAC, HMT و DNMTi) و تنظیم آنها توسط مهارکننده های درمانی اپی ژنتیک (HDACi, DNMTi و HMTi) نشان می دهد. مهار برخی از اهداف اپی ژنتیکی منجر به کاهش بار همانندسازی ویروس می شود. بنابراین، به عنوان یک استراتژی درمانی حیاتی در درمان بیماران مبتلا به کرونا عمل می کند. MERS-CoV برخلاف SARS-CoV عامل اپی ژنتیکی سرکوب کننده H3k27me3 را افزایش می دهد و عامل فعال کننده H3k4me3 را کاهش می دهد، بنابراین مانع رونویسی و بیان ISG ها می شود. BRD4، تنظیم کننده اصلی بیان ژن، در استیل شدن هیستون نقش دارد. به HDAC2 متصل شده و مانع از ورود آن به هسته می شود که بر پاسخ IFN تأثیر می گذارد. مهار BRD4 اثر ضد ویروسی موثری را در برابر طیف وسیعی از ویروس های RNA و DNA نشان می دهد.

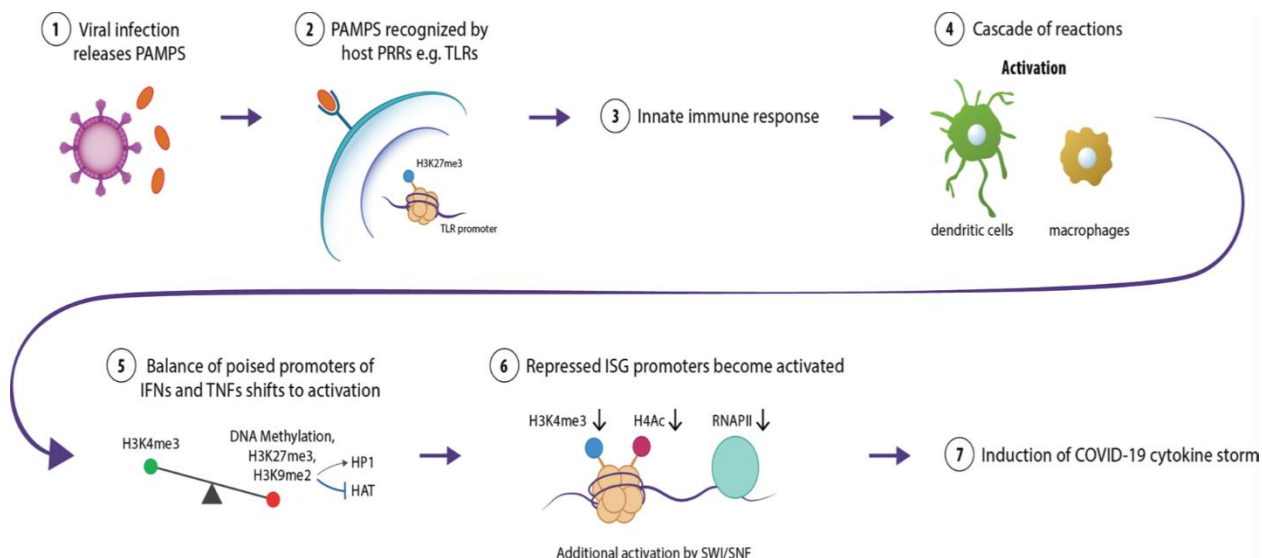
تنظیم اپی ژنتیکی همانندسازی و رونویسی HCoV

ویروس کرونا از ماشین های چند واحدی برای همانندسازی و رونویسی استفاده می کند. Nsp12، سنتز RNA ویروسی را کاتالیز می کند و بنابراین نقش محوری در چرخه همانندسازی و رونویسی SARS-CoV-2 ایفا می کند. (۳۶) Nsp7، فاکتور elongation رونویسی (P-TEFb) را که برای چندین ویروس از جمله ویروس های تبخال، ویروس های (HIV) و ویروس آنفلوآنزای A، منتقل می کند. (۳۷) Nsp14، یک اگزونوکلاز ۳'-۵'، برای سنتز RNA کروناویروس حیاتی است. Nsp14 با SIRT5 به عنوان یک



داستیلاز ضعیف عمل می کند. (۳۸) Nsp13 هلیکاز/تری فسفاتاز در انتشار رشته RNA تازه سنتز شده و در نتیجه تولید ذرات ویروسی عفونی شرکت می کند. (۳۹) ممکن است هلیکازهایی مانند Nsp13 تحت کنترل HDAC باشند و در نتیجه مهار کننده های HDAC ممکن است در همانندسازی ویروس کرونا تداخل ایجاد کنند. کمپلکس Nsp3-Nsp4-Nsp6 نیز در همانندسازی ویروسی نقش دارد. به طور قابل توجهی، Nsp4 با HDAC2 تعامل دارد و این می تواند بر نقش درمان های اپی ژنتیکی مهارکننده HDAC2 تأکید کند. (۴۰)

IFN و پاسخهای ایمنی ذاتی میزبان در معرض تنظیم گسترده اپی ژنتیکی قرار دارد که با واسطه آنزیم های اصلاح کننده هیستون ، متیلازهای DNA و مجموعه های کروماتین ریمدلینگ انجام میشود. ویروسها مکانیسم هایی را ایجاد کرده اند که برنامه های نظارتی اپی ژنتیکی را مختل کرده و با آن مخالفت می کنند. ۱- تداخل با آنزیمهای اصلاح کننده هیستون میزبان (۴۱) ۲- تداخل با ماشین ریمدلینگ کروماتین میزبان (۴۲) ۳- کدگذاری پروتئین های ویروسی که مستقیماً با هیستون های اصلاح شده میزبان در تعامل هستند. (۴۳، ۴۴)



شکل ۷: تغییرات اپی ژنتیکی در طول پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت SARS-CoV-2 دخیل است. (۱۱) عفونت ویروسی PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) را آزاد می کند ، که توسط گیرنده های (PRRs) ، مانند گیرنده های Toll-like (TLRs) شناخته می شوند. مجموعه ای از واکنشها به عنوان پاسخ ایمنی ذاتی ایجاد می شود. سلولهای دندریتیک و ماکروفاژها فعال می شوند. پروموتور اینترفرون (INF) و فاکتور نکروز تومور (TNFs) در حالت آماده به کار هستند ، که هیستون مارکهای فعال



کننده رونویسی مانند H3K4me3 و عوامل سرکوب کننده متیلاسیون CpG، مثل H3K27me3 و H3K9me2 را نشان می دهد. H3K9me2 پروتئین هتروکروماتین ۱ (HP1) را به خدمت می گیرد و فعالیت هیستون استیل ترانسفراز (HAT) را سرکوب می کند. IFN های فعال شده منجر به فعال شدن ژن های تحریک شده با اینترفرون (ISG) می شود. نمای اپی ژنتیکی پروموتور ISG ها عوامل فعال کننده مانند H4K4me3 و H4 Ac (استیله شدن) و RNA پلیمرز II (RNAPII) را نشان می دهد. SWI/SNF عوامل کروماتین ریمدلینگ وابسته به ATP هستند و به فعال شدن پروموتور ISG کمک می کنند.

نتیجه گیری

با توجه به اینکه HCoV از جمله SARS-CoV-2 ممکن است بیش از یک نوع سلول را آلوده کنند ، تکیه بر عوامل سیستماتیک مفید است. علاوه بر این، برخی از درمانهای اپی ژنتیک پیشنهادی می توانند بر مبنای نوع سلول آلوده باشند و در نتیجه خطرات سیستمیک ناخواسته را به حداقل برسانند. علاوه بر این ، ضروری است که داده های توالی RNA SARS-CoV-2 از جمله تغییرات RNA ، رونویسی ویروسی و اپی ترانسکریپتوم مورد توجه قرار گیرد.(۴۵) با توجه به اینکه ویروس ها به ماشین اپی ژنتیک میزبان وابسته هستند ، برخی داروهای اپی ژنتیک مورد استفاده در درمان سرطان نشان داده شده است که می تواند یک اثر ضد ویروسی وسیع در برابر ویروس های جدید ایجاد کند. مهارکننده های هیستون متیل ترانسفرازهای HMT EZH2/1 (HMT EZH2/1) zeste homolog 2/1 این توانایی را دارند که به جای تحریک فعالسازی به حالت ضد ویروسی سلولی برسند و بازده ویروسی را کاهش دهند.(۴۶، ۴۷) میزبان و ویروس دارای "مسابقه تسلیحاتی" هستند که در آن سلول سعی می کند ویروس را مهار کند ، اما ویروس سعی می کند با این حمله مقابله کرده و سلول میزبان را برای نیازهای خود دستکاری کند. عفونت سلولها توسط ویروسهای مختلف باعث ایجاد تغییرات اپی ژنتیکی به عنوان بخشی از مسابقه تسلیحاتی می شود. مکانیسم های اپی ژنتیک هم بیان ژن های ضد ویروسی و هم بیان عوامل میزبان را که ویروس از آن برای همانندسازی و گسترش کارآمد استفاده می کند ، تنظیم می کنند. بنابراین ، استراتژی های درمانی که مکانیسم های اپی ژنتیک را مورد هدف قرار می دهد، روش های امیدوار کننده ای برای درمان COVID-19 است.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



منابع

۱. Schäfer A, Baric RS. Epigenetic landscape during coronavirus infection. *Pathogens*. 2017;6(1):8.
۲. El Baba R, Herbein G. Management of epigenomic networks entailed in coronavirus infections and COVID-19. *Clinical Epigenetics*. 2020;12(1):1-12.
۳. Vavougiou GD. A data-driven hypothesis on the epigenetic dysregulation of host metabolism by SARS coronavirus infection: potential implications for the SARS-CoV-2 modus operandi. *Medical Hypotheses*. 2020;140:109759.
۴. Menachery VD, Einfeld AJ, Schäfer A, Josset L, Sims AC, Proll S, et al. Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses. *MBio*. 2014;5(3):e01174-14.
۵. Menachery VD, Schäfer A, Burnum-Johnson KE, Mitchell HD, Einfeld AJ, Walters KB, et al. MERS-CoV and H5N1 influenza virus antagonize antigen presentation by altering the epigenetic landscape. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(5):E1012-E21.
۶. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (alban NY)*. 2020;12(10):9959.
۷. Holt NR, Neumann JT, McNeil JJ, Cheng AC, Unit HE, Prahan V. Implications of COVID-19 in an ageing population. *Med J Aust*. 2020;213(8):342-4.
۸. Atlante S, Mongelli A, Barbi V, Martelli F, Farsetti A, Gaetano C. The epigenetic implication in coronavirus infection and therapy. *Clinical Epigenetics*. 2020;12(1):1-12.
۹. Zhang Q, Cao X. Epigenetic regulation of the innate immune response to infection. *Nature Reviews Immunology*. 2019;19(7):417-32.
۱۰. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*. 2007;128(4):635-8.
۱۱. Sen R, Garbati M, Bryant K, Lu Y. Epigenetic mechanisms influencing COVID-19. *Genome*. 2021;64(4):372-85.
۱۲. Deaton AM, Bird A. CpG islands and the regulation of transcription. *Genes & development*. 2011;25(10):1010-22.
۱۳. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett T-L, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *European Respiratory Journal*. 2020;55(۵)
۱۴. Pinto BG, Oliveira AE, Singh Y, Jimenez L, Gonçalves AN, Ogawa RL, et al. ACE2 expression is increased in the lungs of patients with comorbidities associated with severe COVID-19. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222(4):556-63.



۱۵. Chai P, Yu J, Ge S, Jia R, Fan X. Genetic alteration, RNA expression, and DNA methylation profiling of coronavirus disease 2019 (COVID-19) receptor ACE2 in malignancies: a pan-cancer analysis. *Journal of hematology & oncology*. 2020;13(1):1-5.
۱۶. Li Y, Li H, Zhou L. EZH2-mediated H3K27me3 inhibits ACE2 expression. *Biochemical and biophysical research communications*. 2020;526(4):947-52.
۱۷. Li X, Liu L, Yang S, Song N, Zhou X, Gao J, et al. Histone demethylase KDM5B is a key regulator of genome stability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(19):7096-101.
۱۸. Wu L, Cao J, Cai WL, Lang SM, Horton JR, Jansen DJ, et al. KDM5 histone demethylases repress immune response via suppression of STING. *PLoS biology*. 2018;16(8):e2006134.
۱۹. Falzone L, Grimaldi M, Celentano E, Augustin LS, Libra M. Identification of modulated MicroRNAs associated with breast cancer, diet, and physical activity. *Cancers*. 2020;12(9):2555.
۲۰. Garo LP, Murugaiyan G. Contribution of MicroRNAs to autoimmune diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;73(10):2041-51.
۲۱. Quinlan S, Kenny A, Medina M, Engel T, Jimenez-Mateos EM. MicroRNAs in neurodegenerative diseases. *International review of cell and molecular biology*. 2017;334:309-43.
۲۲. Romaine SP, Tomaszewski M, Condorelli G, Samani NJ. MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians. *Heart*. 2015;101(12):921-8.
۲۳. Kaneko S, Takasawa K, Asada K, Shinkai N, Bolatkan A, Yamada M, et al. Epigenetic Mechanisms Underlying COVID-19 Pathogenesis. *Biomedicine*. 2021;9(9):1142.
۲۴. Lu D, Chatterjee S, Xiao K, Riedel I, Wang Y, Foo R, et al. MicroRNAs targeting the SARS-CoV-2 entry receptor ACE2 in cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2020;148:46-9.
۲۵. Vishnubalaji R, Shaath H, Alajez NM. Protein coding and long noncoding RNA (lncRNA) transcriptional landscape in SARS-CoV-2 infected bronchial epithelial cells highlight a role for interferon and inflammatory response. *Genes*. 2020;11(7):760.
۲۶. Mo Y, Liu Y, Lu A, Zhang H, Tang L. Role of circRNAs in viral infection and their significance for diagnosis and treatment. *International Journal of Molecular Medicine*. 2021;47(5):1-12.
۲۷. Benetti E, Tita R, Spiga O, Ciolfi A, Birolo G, Bruselles A, et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *European Journal of Human Genetics*. 2020;28(11):1602-14.
۲۸. Berletch JB, Yang F, Xu J, Carrel L, Distèche CM. Genes that escape from X inactivation. *Human genetics*. 2011;130(2):237-45.
۲۹. Posytnick BJ, Brown CJ. Escape from X-chromosome inactivation: an evolutionary perspective. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2019;7:241.
۳۰. Tukiainen T, Villani A-C, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Satija R, et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature*. 2017;550(7675):244-8.
۳۱. Souyris M, Cenac C, Azar P, Daviaud D, Canivet A, Grunenwald S, et al. TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Science immunology*. 2018;3(19):eaap8855.



۳۲. Christophorou MA, Castelo-Branco G, Halley-Stott RP, Oliveira CS, Loos R, Radzisheuskaya A, et al. Citrullination regulates pluripotency and histone H1 binding to chromatin. *Nature*. 2014;5۰۱:۴-۸:(۷۴۹۰).۰۷
۳۳. Leshner M, Wang S, Lewis C, Zheng H, Chen XA, Santy L, et al. PAD4 mediated histone hypercitrullination induces heterochromatin decondensation and chromatin unfolding to form neutrophil extracellular trap-like structures. *Frontiers in immunology*. 2012;3:307.
۳۴. Li P, Hu J, Wang Y. Methods for analyzing histone citrullination in chromatin structure and gene regulation. *Transcriptional Regulation: Springer*; 2012. p. 473-88.
۳۵. Wang Y, Li M, Stadler S, Correll S, Li P, Wang D, et al. Histone hypercitrullination mediates chromatin decondensation and neutrophil extracellular trap formation. *Journal of Cell Biology*. 2009;184(2):205-13.
۳۶. Subissi L, Posthuma CC, Collet A, Zevenhoven-Dobbe JC, Gorbalenya AE, Decroly E, et al. One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(37):E3900-E9.
۳۷. Zaborowska J, Isa NF, Murphy S. P-TEFb goes viral. *Bioessays*:۳۸;۲۰۱۶.S75-S85.
۳۸. Budayeva HG, Rowland EA, Cristea IM, Goodrum F. Intricate Roles of Mammalian Sirtuins in Defense against Viral Pathogens. *Journal of Virology*. 2016;90(1):5-8.
۳۹. Gu B, Liu C, Lin-Goerke J, Maley DR, Gutshall LL, Feltenberger CA, et al. The RNA Helicase and Nucleotide Triphosphatase Activities of the Bovine Viral Diarrhea Virus NS3 Protein Are Essential for Viral Replication. *Journal of Virology*. 2000;74(4):1794-800.
۴۰. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020;583(7816):459-68.
۴۱. Marban C, Suzanne S, Dequiedt F, de Walque S, Redel L, Van Lint C, et al. Recruitment of chromatin-modifying enzymes by CTIP2 promotes HIV ۱-transcriptional silencing. *Embo j*. 2007;26(2):412-23.
۴۲. Taylor TJ, Knipe DM. Proteomics of herpes simplex virus replication compartments: association of cellular DNA replication, repair, recombination, and chromatin remodeling proteins with ICP8. *J Virol*. 2004;78(11):5856-66.
۴۳. Gómez-Díaz E, Jordà M, Peinado MA, Rivero A. Epigenetics of host-pathogen interactions: the road ahead and the road behind. *PLoS Pathog*. 2012;8(11):e1003007.
۴۴. Mehta S, Jeffrey KL. Beyond receptors and signaling: epigenetic factors in the regulation of innate immunity. *Immunol Cell Biol*. 2015;93(3):233-44.
۴۵. Taiaroa G, Rawlinson D, Featherstone L, Pitt M, Caly L, Druce J, et al. Direct RNA sequencing and early evolution of SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020:2020.03.05.976167.
۴۶. Cole J, Morris P, Dickman MJ, Dockrell DH. The therapeutic potential of epigenetic manipulation during infectious diseases. *Pharmacology & Therapeutics*. 2016;167:85-99.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



۴۷. Nehme Z, Pasquereau S, Herbein G. Control of viral infections by epigenetic-targeted therapy. *Clinical Epigenetics*. 2019;11(1):55.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



مروری بر بیماری برونشیت و درمان آن با استفاده از فراورده های گیاهی و شیمیایی

علی اکبری^۱، زهرا اکبری^{۲*}

۱-دستیار تخصصی طب سنتی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۲-دانشجوی دکترای حرفه ای دامپزشکی، دانشگاه بابل، بابل، ایران

Zahra.akbari3616@gmail.com

چکیده

بیان مساله: برونشیت حاد سالانه بیش از ۴۰ نفر از هر ۱۰۰۰ بزرگسال را مبتلا می کند. علل معمولاً عفونی در نظر گرفته می شوند، اما تنها حدود نیمی از افراد دارای پاتوژن های قابل شناسایی هستند. یک سوم افراد ممکن است علائم طولانی مدت یا عود داشته باشند. بیماران ممکن است از سرفه، تنگی نفس و افزایش صداهای تنفسی رنج ببرند. شایع ترین عامل ویروسی ایجادکننده برونشیت، ویروس سنسیشیال تنفسی است اما شایع ترین ویروس های بعدی در ارتباط با برونشیت، کرونا ویروس، ویروس آنفلوآنزا، بوکاوایروس و متاپنوموویروس و به دنبال آن ویروس پاراآنفلوآنزا و آدنوویروس هستند. نقش سیگار کشیدن یا استنشاق دود تنباکو محیطی در مستعد شدن به برونشیت حاد نامشخص است. با توجه به رایج بودن بیماری برونشیت در ایران بررسی کلی این بیماری و درمان با داروهای شیمیایی و فراورده های گیاهی در کنار هم موضوع حائز اهمیتی می باشد.

هدف پژوهش: هدف ما در این مقاله بررسی بیماری برونشیت و تاثیر داروهای گیاهی و شیمیایی بر درمان آن می باشد. طبق بررسی داروهای موثر شامل آنتی بیوتیک ها، آنتی هیستامین ها، ضدسرفه ها، آگونیست های بتا ۲ (استنشاقی)، و خلط آورها/موکولیتیک ها می باشند. در طب ایرانی، درمان بیماری های تنفسی از جمله برونشیت با توجه به تفاوت مزاج در افراد مختلف متفاوت است اما به طور کلی فراورده های گیاهی مانند بابونه، گل ختمی، آویشن و ... تاثیر بسزایی خواهد داشت.

یافته ها و نتیجه گیری: درمان با آنتی بیوتیک ها ممکن است در برخی از بیماران مانند افراد ضعیف و مسن مبتلا به بیماری چندگانه مفید باشند. درمان با گیاهان دارویی از جمله آویشن و بابونه با داشتن مواد موثر همچون ترکیبات فنولی و فلاونوئیدها برای کاهش علائم و کمک به بهبودی در کنار داروهای شیمیایی مثر ثمر خواهد بود. بطور کلی با تشخیص و درمان صحیح می توان تا حدود زیادی این بیماری را مدیریت کرد.

کلید واژه ها: برونشیت، گیاهی، شیمیایی، ویروس، آنتی بیوتیک، آویشن



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



A review of bronchitis and its treatment using herbal and chemical products

Ali Akbari¹, Zahra Akbari^{2*}

1-Specialist Assistant in Traditional Medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

2-Veterinary student of Babol University, Babol, Iran

Zahra.akbari3616@gmail.com

Abstract

Statement of Problem: Acute bronchitis affects more than 40 people out of every 1000 adults annually. The causes are usually considered infectious, but only about half of people have identifiable pathogens. One-third of people may have long-term symptoms or recurrences. Patients may suffer from coughing, shortness of breath, and increased breathing sounds. . The most common viral cause of bronchitis is respiratory syncytial virus, but the most common viruses associated with bronchitis are coronavirus, influenza virus, buccavirus, and metapneumovirus, followed by parainfluenza and adenovirus. The role of smoking or inhaling environmental tobacco smoke in susceptibility to acute bronchitis is unclear. Due to the prevalence of bronchitis in Iran, the general study of this disease and treatment with chemical drugs and herbal products together is an important issue.

Research Purpose: Our aim in this article is to investigate bronchitis and the effect of herbal and chemical drugs on its treatment. According to studies, effective drugs include antibiotics, antihistamines, antitussives, beta-2 (inhaled) agonists, and expectorants / mucolytics. Herbal products such as chamomile, marshmallow, thyme, etc. will have a great effect.

Results and Conclusion: Antibiotic treatment may be useful in some patients such as the weak and the elderly with multiple diseases. Treatment with medicinal plants such as thyme and chamomile with effective substances such as phenolic compounds and flavonoids to reduce symptoms and Helping recovery along with chemical drugs will be fruitful. In general, with proper diagnosis and treatment, this disease can be managed to a large extent.

Keyword: bronchitis, herbal, chemical, virus, antibiotics, thyme



مقدمه

برونشیت یک عفونت ویروسی است و اغلب به عنوان التهاب ناشی از ویروس برونشیول‌های کوچک و بافت اطراف آنها توصیف می‌شود. (۹) شایع‌ترین پاتوژن ویروسی که باعث برونشیت می‌شود، ویروس سنسیشیال تنفسی است که در سال ۱۹۵۵ شناسایی شد. در حال حاضر بسیاری از ویروس‌های دیگر مانند راینوویروس، آدنوویروس، متاپنوموویروس و بوکاوایروس در علت برونشیولیت دخیل هستند. (۱۴)

یافته‌ها: کمتر از ۱۰٪ بیماران نیاز به بستری شدن دارند و میزان مرگ و میر در کودکان برای برونشیت حدود ۱٪ است. (۳) به طور معمول سرفه مزمن همراه با تولید خلط حداقل به مدت سه ماه متوالی در سال برای دو سال پیاپی یا بیشتر و بصورت برگشت پذیر برونشیت مزمن بوده که بیشتر در افراد دارای آسم یا آمفیزم مشاهده می‌شود و برونشیت حاد معمولاً کمتر از ۱۰ روز طول می‌کشد و سرفه کردن تا چندین هفته ادامه پیدا می‌کند. (۸)

بحث و نتیجه‌گیری: آنتی بیوتیک‌ها در برخی از بیماران ممکن است تأثیر مفیدی داشته باشند. با این حال، بزرگی این مزیت باید در زمینه گسترده‌تر از جمله عوارض جانبی بالقوه، شرایط خود محدودکننده، افزایش مقاومت در برابر پاتوژن‌های تنفسی و هزینه درمان آنتی‌بیوتیکی در نظر گرفته شود. (۱۰) در تدابیر کلی درمان برونشیت لازم است بیمار تمام مواردی که در حفظ و صحه بیان شده است (شش اصل سته ضروریه) را رعایت نماید. (۱۵) اجتناب از غذاهای غلیظ و قابض خصوصاً ترش و پرهیز از مواد نفاخ مؤثر می‌باشد. (۱۸)

اپیدمیولوژی

برونشیت حاد یک بیماری شایع و معمولاً خودمحدودکننده است که افراد در هر سنی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. (۱) بررسی‌ها اثرات متفاوتی از وجود برونشیت مزمن بر مرگ و میر در مردان و زنان نشان داده است. (۲) برونشیت یک بیماری فصلی است و میزان مرگ و میر در کودکان بستری در بیمارستان برای برونشیت ۱٪ است. شایع‌ترین پاتوژن ویروسی که باعث برونشیت می‌شود، ویروس سنسیشیال تنفسی است که در سال ۱۹۵۵ شناسایی شد. (۳)

اتیولوژی

آسیب شدید به دستگاه تنفسی تحتانی می‌تواند توسط یک پاتوژن مانند آدنوویروس، آنفولانزا، سرخک، ویروس سنسیشیال تنفسی و پنومونی میکوپلازما (PIBO) یا پیوند ریه، قلب (LT-BO) یا پیوند مغز استخوان (HSCT-) ایجاد شود. (۴) بطور کلی شرایطی که در آن مخاط بیش از حد در راه‌های هوایی مشکل ساز است، (۵) البته بیشتر موارد BO را می‌توان به BO پس از عفونی و پس از پیوند طبقه بندی کرد. (۶) RV یکی دیگر از عوامل شایع ویروسی برونشیت در دوران نوزادی است، اما پس از ۱۲ ماه شروع به غلبه بر تشخیص ویروس می‌کند. (۷) بطور کلی ویروس‌های سیستم تنفسی که به طور سیستماتیک بررسی نمی‌شوند نیز ممکن است علت عفونت تنفسی باشند. (۳)



علائم

برونشیت حاد به عنوان یک بیماری خفیف و خود محدود کننده در نظر گرفته می شود، اما اطلاعات محدودی در مورد پیش آگهی و میزان عوارض، مانند سرفه مزمن یا پیشرفت به برونشیت مزمن یا پنومونی وجود دارد. علائم عبارتند از سرفه، تاکی پنه، تورم بیش از حد، انقباض قفسه سینه، تروق های گسترده و خس خس سینه. (۹) سیگار به عنوان مهم ترین عامل خطر برای برونشیت مزمن شناخته شده است، اما مشخص نیست که آیا اثرات التهابی دود سیگار و عفونت ناشی از برونشیت حاد تاثیر افزایشی در منجر شدن به تغییرات التهابی مزمن راه های هوایی دارد یا خیر. (۱۰) به طور معمول سرفه مزمن همراه با تولید خلط حداقل به مدت سه ماه متوالی در سال برای دو سال پیاپی یا بیشتر و بصورت برگشت پذیر برونشیت مزمن بوده که بیشتر در افراد دارای آسم یا آمفیزم مشاهده می شود و برونشیت حاد معمولاً کمتر از ۱۰ روز طول می کشد و سرفه کردن تا چندین هفته ادامه پیدا می کند. (۸)

تشخیص

برونشیت حاد التهاب گذرای نای و برونش اصلی است. از نظر بالینی، بر اساس سرفه و گاهی خلط، تنگی نفس و خس خس سینه تشخیص داده می شود. این بررسی اجمالی محدود به دوره های برونشیت حاد در افراد (سیگاری و غیرسیگاری) بدون بیماری تنفسی قبلی (مانند تشخیص قبلی آسم یا برونشیت مزمن، شواهد انسداد جریان هوای ثابت یا هر دو) است و کسانی که شواهد بالینی یا رادیوگرافیک پنومونی دارند. (۱) برونشیت را نمی توان به سادگی با استفاده از یک سن قطع مشخص تشخیص داد، اما در عوض، علت ویروسی باید به عنوان عامل تمایز مورد استفاده قرار گیرد. (۹) در تشخیص از اتیولوژی برای طبقه بندی بالینی استفاده می شود و برای راهنمایی در زمانی که تاکی پنه، خس خس سینه، و هیپوکسمی حداقل ۲ ماه پس از یک رویداد مسبب باقی می ماند، مهم است. (۴) تشخیص PCR در برونشیت شدید به ۱۰۰٪ سرعت تشخیص ویروس رسیده است. (۹)

درمان

مزایا و خطرات آنتی بیوتیک ها برای برونشیت حاد با وجود اینکه یکی از شایع ترین بیماری هایی است که در مراقبت های اولیه دیده می شود نامشخص است. شواهد محدودی از فواید بالینی برای حمایت از استفاده از آنتی بیوتیک ها در برونشیت حاد وجود دارد. (۱۰) شکاف های دانشی و اختلاف نظرهای قابل توجهی در مدیریت برونشیت حاد وجود دارد. اکثر دستورالعمل ها عمدتاً درمان حمایتی را توصیه می کنند، یعنی اکسیژن، ساکشن بینی، تهویه مکانیکی، و هیدراتاسیون. مدیریت حاد برونشیت فقط چند دستورالعمل فعلی داروهای گشادکننده برونش را توصیه می کنند. (۱۱) در درمان با فرآورده های گیاهی و طب ایرانی، رعایت شش اصل سته ضروری که شامل خواب و بیداری، خوردن و آشامیدن، اعراض نفسانی، آب و هوا، احتباس و استفراغ و حرکت و سکون مؤثر است. ، طبع بیمار باید در بیشتر وقت ها نرم باشد به همین سبب استفاده از روغن های مناسب مانند روغن بابونه، روغن بنفشه، روغن سوسن و روغن بادام و... جهت تدهین ، استفاده از جوشانده های بابونه ، آویشن، پرسیاوشان، شیرین بیان ، عناب ،



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



گل گاوزبان توصیه میشود. همچنین برای تسکین مشکلات گوارشی و تسکین سرفه استفاده از شربت های زوفا و بنفشه موثر خواهد بود. (۱۶) روغن مالی همراه با ماساژ قفسه سینه با روغن شوید، نرگس و سوسن پیشنهاد می شود. (۱۷)

پیشگیری

پزشکان باید به خوبی با سیر بالینی بیماری آشنا باشند. به طور خاص، آنها باید بدانند که شدت علائم تنفسی بین روزهای ۳-۷ بیماری به اوج خود می رسد و کم آبی یک علامت کلیدی برای مدیریت است. (۱۲) ویژگی های بیمار و خطر ابتلا به آسم به شدت در گروه برونشیت متفاوت است، برخی از آنها دارای خطر قابل توجهی برای ایجاد آسم بعدی هستند. (۹) بررسی ها نشان می دهد که جداسازی پاتوژن های تنفسی پیش آگهی شدت بیماری را نشان دهد. (۱۴) درک بهتر مکانیسم های مولکولی و سلولی درگیر برای کشف استراتژی های پیشگیری و درمان هدایت شده تر مورد نیاز است. (۱۳) با توجه به توصیه های طب ایرانی ، پرهیز از مواد بلغم زا، غذا و نوشیدنی های سرد ، ادویه و اغذیه تند و مدرن و همچنین رعایت فاصله ی حدود دو ساعت بین نوشیدن آب و خوردن غذا بسیار حائز اهمیت می باشد. (۱۶)

نتیجه گیری

در حال حاضر بیماری برونشیت یکی از بیماری های تنفسی رایج می باشد و درمان قطعی با آنتی بیوتیک ها و سایر فراورده های شیمیایی وجود ندارد. بررسی های لازم و مطالعات گسترده نشان می دهد که تاثیر فراورده های گیاهی و طب سنتی بر درمان برونشیت در کنار درمان دارویی و طب نوین بسیار کارآمد خواهد بود. پیشگیری و تشخیص زود هنگام و درمان بیماری برونشیت در مدیریت این بیماری بسیار موثر خواهد بود.

تشکر و قدردانی

از راهنمایی های ارزنده جناب آقای دکتر سلطانی، ریاست محترم دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی گیلان کمال تشکر را داریم.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



منابع

1. Wark P. Bronchitis (acute). BMJ Clin Evid. 2015 Jul 17;2015:1508. PMID: 26186368; PMCID: PMC4505629.
2. Kim V, Criner GJ Curr Opin Pulm Med. 2015 Mar; 21(2):133-41.
3. Susana Rodríguez M. Bronchiolitis in the year of COVID-19. Arch Argent Pediatr. 2020 Jun;118(3):222-223. English. doi: 10.5546/aap.2020.222. PMID: 32470281.
4. Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: lessons from bronchiolitis obliterans after lung transplantation and hematopoietic stem cell transplantation. Yu J Korean J Pediatr. 2015 Dec; 58(12):459-65.
5. Lambert L, Sagfors AM, Openshaw PJ, Culley FJ. Immunity to RSV in early-life. Front Immunol. 2014;5:466.
6. Bronchoalveolar lavage. Technical notes. Poletti V, Casoni G, Ravaglia C, Romagnoli M, Tomassetti S Monaldi Arch Chest Dis. 2011 Mar; 75(1):42-3.
7. tti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:311-317.
8. Collins JG. The Prevalence of bronchial asthma condition: united states, 1990-92. Vital health stat, 10(194): 1997
9. Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. Allergy. 2019;74(1):40-52. doi:10.1111/all.13624
10. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 19;6(6):CD000245. doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub4. PMID: 28626858; PMCID: PMC6481481.
11. Parikh K, Hall M, Teach SJ. Bronchiolitis management before and after the AAP guidelines. Pediatrics. 2014;133:e1-e7.
12. Midulla F, Petrarca L, Frassanito A, Di Mattia G, Zicari AM, Nenna R. Bronchiolitis clinics and medical treatment. Minerva Pediatr. 2018 Dec;70(6):600-611. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05334-3. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30334624.
13. Kurland G, Michelson P Pediatr Pulmonol. 2005 Mar; 39(3):193-208.
14. Fretzayas A, Moustaki M. Etiology and clinical features of viral bronchiolitis in infancy. World J Pediatr. 2017 Aug;13(4):293-299. doi: 10.1007/s12519-017-0031-8. Epub 2017 May 4. PMID: 28470580; PMCID: PMC7090852.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



۱۵. گروهی از اساتید ، متخصصان و پزشکان طب ایرانی، درسنامه طب ایرانی مبتنی بر شواهد، ایرانیان طب، ۱۳۹۶، ۹۷۸-۶۰۰-
۹۸۳۲۳-۴-۷، ۱۹۸-۱۹۹

۱۶. گروهی از اساتید ، متخصصان و پزشکان طب ایرانی، درسنامه طب ایرانی مبتنی بر شواهد، ایرانیان طب، ۱۳۹۶، ۹۷۸-۶۰۰-
۹۸۳۲۳-۴-۷، ۱۸۸-۱۸۹-۱۹۰

۱۷. دکتر رسول چوپانی، دکتر سعید صدر، دکتر شهپر کاوه، آسم از دیدگاه طب ایرانی، المعی، ۱۳۹۷، ۹۷۸-۶۰۰-۷۶۵۸-۴۲-۰،
۱۰۷

۱۸. دکتر رسول چوپانی، دکتر سعید صدر، دکتر شهپر کاوه، آسم از دیدگاه طب ایرانی، المعی، ۱۳۹۷، ۹۷۸-۶۰۰-۷۶۵۸-۴۲-۰،
۹۴



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



مروری بر پیشگیری و درمان آنفولانزا، با درمان های گیاهی و مکمل ها

فاطمه عابدی^۱، کبری شیرانی^{۲*}

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه سم شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه سم شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

k.shirani@modares.ac.ir

چکیده

بیان مسأله: در سال های اخیر عفونت های ویروسی دستگاه تنفسی، به ویژه ویروس های آنفولانزا، در سراسر جهان افزایش یافته است. تغییرات مکرر در ساختار آنتی ژنی ویروس ها (به ویژه برای ویروس های RNA دار)، مشکل اصلی در تولید واکسن های موثر و کارآمد است. این تغییرات، اساسا منجر به ایجاد انواع جدیدی از ویروس ها با خصوصیات متفاوت می شود. به همین دلیل ساختمان ویروس ها از سالی به سال دیگر تغییر می کند و واکسن ها و حتی داروها برای اثربخشی باید تغییر کنند. علاوه بر این عدم دسترسی کافی به دارو و واکسن های مؤثر، اهمیت درمان های طبیعی جایگزین را نشان می دهد.

هدف پژوهش: برخی گیاهانی که برای پیشگیری و درمان بیماری های ویروسی تنفسی استفاده شده اند عبارتند از: ریشه شیرین بیان، جینسنگ، انواع توت ها، *Echinacea* و انار. همچنین شواهد علمی در مورد اثربخشی برخی مکمل ها در بهبود سرماخوردگی وجود دارد. مصرف ویتامین C و مکمل خوراکی روی (Zn) می تواند طول و شدت سرماخوردگی را کاهش دهد. علاوه بر این رژیم های غذایی یا نوشیدنی های قلیایی نیز می توانند خواص ضد ویروسی داشته باشند و به کنترل و درمان عفونت های ویروسی مرتبط با دستگاه تنفس کمک کنند. در مطالعه حاضر مروری بر گیاهان دارویی و مکمل های دارویی با هدف بررسی اثربخشی بر عفونت تنفسی آنفولانزا ارائه شده است.

روش و چگونگی انجام پژوهش: به منظور انجام مطالعه، مقالات مرتبط با موضوع مورد بحث و منتشر شده تا اکتبر ۲۰۲۱ در پایگاه داده های مختلف از جمله Web of Science، Scopus، PubMed و Google Scholar جستجو شد. فرایند جستجو با استفاده از کلمات کلیدی نظیر آنفولانزا، پیشگیری از آنفولانزا، مکمل های غذایی، رژیم های قلیایی انجام شد.

یافته ها و نتیجه گیری: نتایج مطالعات، از تاثیر گیاهان دارویی در برابر فعالیت ویروس های تنفسی حمایت می کند. علاوه بر این برخی از مکمل های غذایی نیز در پیشگیری و درمان عفونت های ویروسی تنفسی مؤثر هستند. شواهدی از مطالعات آزمایشگاهی وجود دارد که نشان دهنده اثر محیط قلیایی بر علیه ویروس های تنفسی است. اما مطالعات بیشتری برای بررسی نقش احتمالی رژیم های غذایی یا نوشیدنی های قلیایی برای پیشگیری و درمان عفونت های ویروسی تنفسی توصیه می شود.

کلید واژه ها: آنفولانزا، پیشگیری از آنفولانزا، مکمل های غذایی، رژیم های قلیایی



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



A Review of the prevention and treatment of influenza, with herbal remedies and supplements

Fatemeh Abedi ¹, Kobra Shirani ^{2*}

1- M.Sc. Student, Department of Toxicology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Department of Toxicology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

k.shirani@modares.ac.ir

Abstract

Statement of Problem: Respiratory viral infections, especially influenza viruses, have increased worldwide in recent years. Frequent changes in the antigenic structure of viruses (especially for RNA viruses) are the main problem in producing effective and efficient vaccines. These changes essentially lead to the creation of new types of viruses with different characteristics. Because of this, the structure of viruses changes from year to year, and vaccines and even drugs must change to be effective. In addition, the lack of adequate access to effective drugs and vaccines demonstrates the importance of natural alternative therapies.

Research Purpose: Some herbs used to prevent and treat respiratory viral diseases include licorice root, ginseng, berries, echinacea, and pomegranate. There is also scientific evidence that some supplements are effective in relieving colds. Taking vitamin C and oral zinc (Zn) supplements can reduce the length and severity of colds. In addition, alkaline diets or beverages can have antiviral properties and help control and treat viral infections related to the respiratory tract. In the present study, a review of medicinal plants and medicinal supplements was presented with the aim of evaluating their effectiveness on influenza respiratory infection.

Research Method: In order to conduct the study, articles related to the topic discussed and published until October 2021 were searched in various databases including Web of Science, Scopus, PubMed and Google Scholar. The search process was performed using keywords such as Flu, Flu prevention, Dietary supplements, Alkaline diets.

Results and Conclusion: The results of the studies support the effect of medicinal plants on the activity of respiratory viruses. In addition, some dietary supplements are effective in preventing and treating viral respiratory infections. There is evidence from laboratory studies that show the effect of an alkaline environment against respiratory viruses. However, further studies are recommended to investigate the possible role of diets or alkaline beverages in the prevention and treatment of viral respiratory infections.

Keywords: Flu, Flu prevention, Dietary supplements, Alkaline diets



مقدمه:

از زمان‌های قدیم، مردم برای پیشگیری و درمان سرماخوردگی، آنفولانزا و عفونت‌های ویروسی تنفسی از گیاهان دارویی استفاده می‌کردند و امروزه بسیاری از کشورها تجارب زیادی در زمینه‌ی درمان سنتی این بیماری‌ها بدست آورده‌اند. سازمان بهداشت جهانی سالانه ۲۵ تا ۵۰ میلیون مورد ابتلا به آنفولانزا را گزارش می‌کند (۱، ۲). ویروس‌های تنفسی نظیر آنفولانزا، در کودکان و بزرگسالان هر ساله منجر به عوارض و مرگ و میر قابل توجهی می‌شود (۳). در حال حاضر واکسن‌های آنفولانزای مورد استفاده تنها زمانی مؤثر هستند که سویه‌های واکسن از نظر آنتی ژنی با سویه‌های اپیدمی مطابقت داشته باشند. بنابراین، واکسن‌های آنفلوانزای فصلی باید تقریباً سالانه به‌روزرسانی شوند (۴). زانامیویر یا اوسلتامیویر می‌توانند طول مدت بیماری آنفلوانزای A و B را زمانی که ظرف ۴۸ ساعت پس از شروع بیماری تجویز شوند، تقریباً ۱ روز کاهش دهند (۵، ۶). در مطالعه‌ای نشان داده شد که وقتی اسلتامیویر در عرض ۲۴ ساعت پس از شروع بیماری تجویز شود، زمان متوسط تا رفع بیماری در مقایسه با دارونما ۳.۵ روز کوتاه شد (۷). تغییرات مکرر در ساختار آنتی ژنی ویروسی مشکلاتی را در ساخت واکسن به ویژه برای ویروس‌های RNA ایجاد می‌کند. زمانی که تغییرات آنتی ژنی در ویروس هدف ایجاد شده باشد، واکسن تولید شده کمتر می‌تواند مؤثر باشد. بنابراین در طول فاصله بین ظهور سویه ویروسی جدید و تولید واکسن، ممکن است افراد زیادی جان خود را از دست بدهند. از آنجایی که هیچ دارو یا واکسن کاملاً مؤثری برای عفونت‌های ویروسی تنفسی وجود ندارد، جستجوی درمان‌های جایگزین گزینه معقولی است. هدف این مطالعه، بررسی درمان‌های جایگزین برای آنفولانزا با تأکید ویژه بر مطالعات با پیشینه علمی است.

روش پژوهش:

به منظور انجام مطالعه، مقالات مرتبط با موضوع مورد بحث و منتشر شده تا اکتبر ۲۰۲۱ در پایگاه داده‌های مختلف از جمله Web of Science، Scopus، PubMed و Google Scholar جستجو شد. فرایند جستجو با استفاده از کلمات کلیدی زیر انجام شد:

آنفولانزا، پیشگیری از آنفولانزا، مکمل‌های غذایی، رژیم‌های قلبیایی.

یافته‌ها:

۱. گیاهان دارویی

از داروهای گیاهی بطور گسترده برای پیشگیری یا درمان سرماخوردگی و آنفولانزا استفاده می‌شود. انواع گیاهان به طور گسترده به عنوان دارو برای پاکسازی عفونت‌های تنفسی ویروسی استفاده می‌شود. کنترل و درمان آنفولانزا عمدتاً به عوامل شیمیایی یا بیوشیمیایی جدا شده از گیاهان بستگی دارد. این عوامل شامل انواع پلی فنل‌ها، فلاونوئیدها، ساپونین‌ها، گلوکوزیدها و آلکالوئیدها می‌باشند (۸). گلیسیریزین جزء فعال ریشه شیرین بیان است. تاثیر این گیاه در موش‌های آلوده به ویروس آنفولانزا A2 (H2N2) مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه نشان داد که گلیسیریزین ممکن است از موش‌هایی که در معرض ویروس آنفلوانزا قرار گرفته‌اند از طریق تحریک تولید اینترفرون گاما توسط سلول‌های T محافظت کند (۹). گلیسیریزین همچنین دارای اثرات تعدیل‌کننده



ایمنی و ضد التهابی است و بنابراین یک داروی کاندید برای کنترل بیان ژن پیش التهابی ناشی از H5N1 است (۱۰). Wolkerstorfer و همکاران (۱۱) مکانیسم محافظت گلیسیریزین در برابر عفونت با ویروس آنفولانزا A را بررسی کردند. آنها دریافتند که درمان با گلیسیریزین منجر به کاهش تعداد سلول‌های ریه آلوده به ویروس آنفولانزا A و همچنین کاهش ۹۰ درصدی در تیتراژ CCID50 می‌شود. محققان به این نتیجه رسیدند که فعالیت ضد ویروسی گلیسیریزین به واسطه‌ی تعامل با غشای سلولی انجام می‌شود که به احتمال زیاد منجر به کاهش فعالیت اندوسیتوز و در نتیجه کاهش جذب ویروس می‌گردد (۱۱). اگرچه بحث‌های زیادی در مورد اثربخشی جینسنگ در کاهش بروز بیماری‌های شبه آنفلوانزا باقی مانده است، اما به یک داروی محبوب در مقابله با بیماری آنفلوانزا تبدیل شده است. عصاره جینسینگ در ۴ کارآزمایی تصادفی کنترل شده اخیر برای جلوگیری از سرماخوردگی، آنفلوانزا یا عفونت دستگاه تنفسی فوقانی مورد ارزیابی قرار گرفته است. دو مطالعه تفاوت بین عصاره جینسینگ و دارونما را از نظر کاهش مدت، شدت یا علائم کلی نشان ندادند (۱۲، ۱۳). اگرچه در مطالعه ای، Predy و همکاران (۱۴) نشان دادند که عصاره جینسینگ مدت، شدت و فراوانی علائم را کاهش می‌دهد. Ki-Chan و همکاران (۱۵) نشان دادند که عصاره جینسینگ می‌تواند به طور مؤثری بروز بیماری آنفلوانزا را کاهش دهد. یک مرور سیستماتیک از ۱۳ کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل شده برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی داروهای جدید طب سنتی چینی برای عفونت حاد دستگاه تنفسی فوقانی (سرماخوردگی) انجام شد. این مطالعه نشان داد که طب سنتی چینی که اخیراً برای پیشگیری و درمان سرماخوردگی ساخته شده است، اثرات درمانی بهتری نسبت به داروهای قدیمی دارد، بطوری که می‌توانند زمان شروع کاهش دمای بدن را تسریع کنند و علائم سرماخوردگی را بدون هیچ گونه واکنش نامطلوبی بهبود بخشند (۱۶). یکی دیگر از محصولات گیاهی COLD-fx (CVT-E002) نام دارد که عصاره ای اختصاصی از ریشه های جینسینگ آمریکای شمالی (*Panax quinquefolius*) است. مصرف COLD-fx توسط بیماران مسن در طول فصل سرماخوردگی و آنفلوانزا، خطر نسبی و طول مدت علائم تنفسی را به ترتیب تا ۴۸٪ و ۵۵٪ کاهش داد (۱۲). مصرف تمشک همچنین علائم ویروس آنفلوانزا را کاهش داد (۱۷). در مطالعات نشان داده شد که عصاره توت عفونت ویروس آنفلوانزا را در شرایط آزمایشگاهی مهار می‌کند (۱۸-۲۰) و پلی فنل یکی از عوامل کلیدی در اثرات ضد ویروسی توت است (۲۱). *Echinacea* به طور گسترده برای پیشگیری سرماخوردگی استفاده می‌شود. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که *Polinacea* (ریشه *Echinacea angustifolia*) می‌تواند برای بهبود پاسخ ایمنی به واکسن آنفلوانزا استفاده شود (۲۲). *Echinacea* همچنین دارای فعالیت ضد ویروسی در برابر ویروس های آنفلوانزا در شرایط آزمایشگاهی است و به طور سنتی برای درمان سرماخوردگی و آنفلوانزا استفاده می‌شود. نوشیدنی داغ *Echinacea* روی ۴۷۳ بیمار مبتلا به عفونت ویروس آنفلوانزا، در جمهوری چک مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه نشان داد که *Echinacea* با عوارض جانبی کمتر و به اندازه اوسلتامیویر مؤثر بود (۲۳).

کارنوزیک اسید استخراج شده از گیاهان مختلف برای مهار نوع A و B ویروس سنسیشیال تنفسی انسان ($HRSV^1$) مؤثر بود، در حالی که هیچ تاثیری بر تکثیر ویروس آنفلوانزای A مشاهده نشد، که نشان می‌دهد فعالیت ضد ویروسی آن ویژه ویروس سنسیشیال تنفسی انسانی است (۲۴). در مطالعات *in vivo*، فعالیت ضد ویروسی سه گیاه *Aster*، *Thuja orientalis* و *Pinus thunbergii*، مورد بررسی قرار گرفت. نشان داده شد که ۳ عصاره گیاهی در مواجهه با ویروس آنفلوانزای

¹ Human Respiratory Syncytial Virus



H1N1 میزان زنده مانده سلولی بالایی را القا می کنند. *Thuja orientalis* نسبت به *Aster spathulifolius* یا *Pinus thunbergii* اثر بازدارندگی قوی تری دارد. این نتایج نشان داد که *T. orientalis* ممکن است برای درمان آنفلوآنزا استفاده شود (۲۵). در مطالعات *in vivo* و *in vitro*، تاثیر عصاره برگ *Clinacanthus siamensis* بر روی ویروس آنفلوآنزا مورد بررسی قرار گرفت. پس از تجویز خوراکی به موش، این عصاره در مقایسه با اسلتامیویر، آنتی بادی های IgA و IgG ضد آنفلوآنزای بیشتری تولید کرد. این نتایج نشان می دهد که عصاره *Clinacanthus siamensis* اثر محافظتی در برابر عفونت ویروس آنفلوآنزا دارد (۲۶). در مطالعات خاصیت ضد آنفلوآنزای انار تایید شده است. همچنین عصاره پلی فنولی انار، از آگلوتیناسیون گلبول های قرمز توسط ویروس آنفلوآنزا جلوگیری کرد. علاوه بر این، ترکیب عصاره پلی فنول انار و اسلتامیویر به طور هم افزایی اثر ضد آنفلوآنزای اسلتامیویر را افزایش داده است (۲۷). تجزیه و تحلیل میکروسکوپی الکترونی نشان داد که غیرفعال شدن ویروس توسط پلی فنل های انار در درجه اول نتیجه آسیب ساختاری ویریون است (۲۸). در مطالعه ای در شرایط *in vitro* و *in vivo* عصاره آبی گیاه *Epimedium koreanum Nakai* مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج، اثر این گیاه را در کاهش تکثیر ویروس، در برابر انواع مختلف آنفلوآنزای A نشان داد. مکانیسم فعالیت ضد ویروسی عصاره آبی *Epimedium koreanum Nakai* بدین صورت بود که باعث ترشح اینترفرون نوع I و سایتوکین های پیش التهابی و متعاقب آن تحریک فعالیت ضد ویروسی در سلول ها می شد. تجویز خوراکی عصاره، اثرات پیشگیرانه ای را بر موش ها در برابر زیرگروه های بسیار بیماری زای آنفلوآنزای A (H1N1، H5N2، H7N3 و H9N2) نشان داد. نتیجه گیری شده است که عصاره *Epimedium koreanum Nakai* و ترکیبات آن به عنوان تعدیل کننده های ایمنی در پاسخ ایمنی نقش دارند و ممکن است کاندیدای احتمالی برای درمان های پیشگیرانه یا درمانی علیه چندین ویروس باشند (۲۹).

گیاه چینی (*Scutellaria baicalensis Georgi (baicalin)* برای درمان سرماخوردگی، تب و عفونت های ویروسی آنفلوآنزا استفاده شده است. در کشت سلولی و در موش، *baicalin* فعالیت ضد ویروسی آشکاری را نشان داد که به صورت وابسته به دوز افزایش یافت و نشان می دهد *baicalin* بر جوانه زنی ویروس تأثیر می گذارد. محققان به این نتیجه رسیدند که *baicalin* به عنوان یک مهارکننده نورآمینیداز عمل می کند و با فعالیت های بازدارنده ای مشخصی که بر روی گونه های مختلف ویروس آنفلوآنزای A هم در شرایط *in vitro* و هم در شرایط *in vivo* دارد تاثیر بالقوه ای در درمان عفونت های ویروس آنفلوآنزا می گذارد (۳۰). ریشه گیاه *Paeonia lactiflora Pall (Bai Shao)* برای درمان عفونت های ویروسی و بیماری های کبدی استفاده شده است. هنگامی که سلول ها با عصاره *Bai Shao* تیمار شدند، سنتز RNA ویروسی و پروتئین ویروسی به شدت مهار شد. این مطالعه نشان داد که عصاره این گیاه، همآگلوتیناسیون ویروسی و اتصال ویروس به سلول های میزبان و نفوذ آن را مهار می کند. این مطالعه نشان داد که *Paeonia lactiflora* دارای فعالیت ضد ویروسی است و می تواند به عنوان یک عامل ضد آنفلوآنزا مورد استفاده قرار گیرد (۳۱).

۲. مکمل های غذایی

شواهد علمی متعددی در مورد اثرات حمایتی چندین داروی مکمل برای سرماخوردگی وجود دارد. مصرف خوراکی روی (Zn) ممکن است طول و شدت سرماخوردگی را کاهش دهد. برای اکثر افراد مصرف مکمل های ویتامین C به طور منظم تنها اندکی طول و شدت سرماخوردگی را کاهش می دهد و تعداد سرماخوردگی هایی که می گیرند را کاهش نمی دهد (۳۲). اما در مطالعه ای Nahas و Balla مکمل ویتامین C برای پیشگیری از سرماخوردگی توصیه شده بود (۳۳). مطالعه ای که توسط Hao و همکاران انجام شد،



شامل ۱۴ کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده بود که پروبیوتیک‌ها را با دارونما برای پیشگیری از عفونت‌های حاد دستگاه تنفسی فوقانی مقایسه کردند. این نشان داد که پروبیوتیک‌ها سیستم ایمنی بدن را در برابر ویروس آنفولانزا تقویت می‌کنند (۳۴). *Bifidobacterium* یکی از اجزای اصلی میکرو فلور روده، پتانسیل ضد ویروس آنفولانزا را به عنوان یک پروبیوتیک، تا حدی از طریق تقویت ایمنی ذاتی با تعدیل سیستم ایمنی روده نشان داده است. در موش‌های آلوده به آنفولانزا، تجویز خوراکی *Bifidobacterium longum* علائم بالینی را بهبود بخشید، مرگ‌ومیر را کاهش داد، التهاب در دستگاه تنفسی تحتانی را سرکوب کرد و مرگ سلولی و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را کاهش داد. مکانیسم ضد ویروس آنفولانزا *Bifidobacterium* شامل ایمنی ذاتی از طریق افزایش فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی در ریه‌ها و طحال و افزایش قابل توجه بیان ژن ریوی فعال کننده‌های سلول‌های کشنده طبیعی مانند اینترفرون- γ ، اینترلوکین-۲، اینترلوکین-۱۲ است. بنابراین، *Bifidobacterium longum* به عنوان یک پروبیوتیک ممکن است یک عامل پیشگیری کننده در مدیریت اپیدمی آنفولانزا استفاده شود (۳۵). در یک مدل موش آلوده با ویروس آنفولانزا (H1N1)، سویه *L-92 Lactobacillus acidophilus* زنده و غیرزنده نیز با افزایش فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی، اثرات محافظتی در برابر عفونت ویروس آنفولانزا نشان داد (۳۶). در مطالعه‌ای، مصرف مداوم یک نوشیدنی پروبیوتیک حاوی *Lactobacillus brevis* توسط دانش آموزان نیز کاهش بروز آنفولانزا را نشان داد (۳۷). علاوه بر این در مطالعه‌ای دیگر، در کودکان ۳ تا ۵ ساله با علائم سرماخوردگی و آنفولانزا، مکمل‌های غذایی روزانه پروبیوتیک به مدت ۶ ماه راهی مؤثر برای کاهش تب، رینوره، بروز سرفه، مدت زمان و دفعات تجویز آنتی بیوتیک گزارش شد (۳۸). مطالعه‌ای در ژاپن اثرات مطلوب *Mekabu fucoidan*، پلی ساکراید سولفات‌ه استخراج شده از جلبک دریایی را در مورد پاسخ ایمنی به واکسن آنفولانزا بررسی کرد. این مطالعه نشان داد که مصرف *Mekabu fucoidan* باعث افزایش تولید آنتی بادی پس از واکسیناسیون شد و شاید بتواند از همه‌گیری آنفولانزا جلوگیری کند (۳۹). در مورد مکمل ویتامین D برای پیشگیری از ویروس‌های تنفسی همچنان اختلاف نظرهایی وجود دارد. برخی از مطالعات اثرات مفید دریافت ویتامین D را برای پیشگیری از آنفولانزا نشان دادند (۴۰-۴۲)، در حالی که مطالعات دیگر، هیچ اثر مطلوبی از چنین مکملی دریافت نکردند (۴۳-۴۶). مصرف عصاره سیر به مدت ۹۰ روز، کاهش شدت علائم، تعداد روزهای بیماری و بروز سرماخوردگی و آنفولانزا را نشان داده است که می‌تواند ناشی از افزایش سلول‌های ایمنی باشد (۴۷).

۳. رژیم غذایی و نوشیدنی‌های قلیایی

در سال‌های ۱۹۱۸ و ۱۹۱۹، در حین مبارزه با «آنفولانزا»، خدمات بهداشت عمومی ایالات متحده متوجه شد که به ندرت افرادی که با نوشابه‌های بی‌کربناته قلیایی شده بودند، به این بیماری مبتلا می‌شدند، و کسانی که به آن مبتلا می‌شدند، در صورت قلیایی شدن زودهنگام، حملات خفیفی داشتند (۴۸). در مطالعات مشخص شد که ویروس کرونا در pH حدود ۶ و دمای ۳۷ درجه سانتیگراد کاملاً پایدار است، اما با درمان کوتاه مدت در pH حدود ۸ و دمای ۳۷ درجه سانتیگراد (نیمه عمر، تقریباً ۳۰ دقیقه) به سرعت و غیرقابل برگشت غیرفعال می‌شود (۴۹).



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



بحث و نتیجه گیری:

شواهد علمی بسیاری، از تاثیر درمان های گیاهی در برابر فعاليت ويروس های تنفسي حمايت مي کند. داروهای گیاهی مانند ریشه شیرین بیان، جینسنگ، تمشک، *Echinacea* و انار، در درمان عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی مؤثر بودند. مطالعات چندین مکانیسم اثر را نشان دادند که توسط آن عصاره های گیاهی با ويروس های تنفسي مبارزه مي کنند. برخی از مکمل‌های غذایی نیز در پیشگیری و درمان عفونت‌های ویروسی تنفسی مؤثر هستند. مکمل‌هایی از جمله روی، ویتامین C، پروبیوتیک‌ها و عصاره سیر، اثرات حمایتی در برابر ویروس های تنفسی نشان دادند. شواهدی از مطالعات آزمایشگاهی و مشاهدات تاریخی وجود دارد که نشان دهنده اثر محیط‌قلیایی بر علیه ویروس های تنفسی است. مطالعات آتی برای بررسی نقش احتمالی رژیم های غذایی یا نوشیدنی‌های قلیایی برای پیشگیری و درمان عفونت های ویروسی تنفسی به ویژه در موارد آنفولانزای صعب‌العلاج توصیه می شود.



فهرست منابع:

1. Fleming D, Elliot A, Nguyen-van Tam J, Watson J, Wise R. A Winter's Tale: coming to terms with winter respiratory illnesses. London: Health Protection Agency. 2005.
2. Weber O. The role of viruses in the etiology and pathogenesis of common cold. Common Cold: Springer; 2009. p. 107-47.
3. Kaye M, Skidmore S, Osman H, Weinbren M, Warren R. Surveillance of respiratory virus infections in adult hospital admissions using rapid methods. *Epidemiology & Infection*. 2006;134(4):792-8.
4. de Vries RD, Altenburg AF, Rimmelzwaan GF. Universal influenza vaccines, science fiction or soon reality? Expert review of vaccines. 2015;14(10):1299-301.
5. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, Barbarash R, Bettis R, Riff D, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *Jama*. 2000;283(8):1016-24.
6. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, Fleming DM, Aoki FY, Nicholson KG, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(13):874-80.
7. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Vahlberg T, Ziegler T, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1–3 years of age: a randomized controlled trial. *Clinical infectious diseases*. 2010;51(8):887-94.
8. Wang X, Jia W, Zhao A, Wang X. Anti-influenza agents from plants and traditional Chinese medicine. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2006;20(5):335-41.
9. Utsunomiya T, Kobayashi M, Pollard RB, Suzuki F. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, reduces morbidity and mortality of mice infected with lethal doses of influenza virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997;41(3):551-6.
10. Michaelis M, Geiler J, Naczki P, Sithisarn P, Ogbomo H, Altenbrandt B, et al. Glycyrrhizin inhibits highly pathogenic H5N1 influenza A virus-induced pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in human macrophages. *Medical microbiology and immunology*. 2010;199(4):291-7.



11. Wolkerstorfer A, Kurz H, Bachhofner N, Szolar OH. Glycyrrhizin inhibits influenza A virus uptake into the cell. *Antiviral research*. 2009;83(2):171-8.
12. McElhaney JE, Goel V, Toane B, Hooten J, Shan JJ. Efficacy of COLD-fX in the prevention of respiratory symptoms in community-dwelling adults: a randomized, double-blinded, placebo controlled trial. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*. 2006;12(2):153-7.
13. Vohra S, Johnston BC, Laycock KL, Midodzi WK, Dhunoo I, Harris E, et al. Safety and tolerability of North American ginseng extract in the treatment of pediatric upper respiratory tract infection: a phase II randomized, controlled trial of 2 dosing schedules. *Pediatrics*. 2008;122(2):e402-e10.
14. Predy GN, Goel V, Lovlin R, Donner A, Stitt L, Basu TK. Efficacy of an extract of North American ginseng containing poly-furanosyl-pyranosyl-saccharides for preventing upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Cmaj*. 2005;173(9):1043-8.
15. Ha K-C, Kim M-G, Oh M-R, Choi E-K, Back H-I, Kim S-Y, et al. A placebo-controlled trial of Korean red ginseng extract for preventing influenza-like illness in healthy adults. *BMC complementary and alternative medicine*. 2012;12(1):1-6.
16. Zhang W-B, Jiang H-L, Zhou W, Zhong Y-Q, Yang H-M, Fu J-J, et al. Chinese medicine for acute upper respiratory tract infection: a systematic review of randomized controlled trials. *Zhong xi yi jie he xue bao= Journal of Chinese integrative medicine*. 2009;7(8):706-16.
17. Zakay-Rones Z, Thom E, Wollan T, Wadstein J. Randomized study of the efficacy and safety of oral elderberry extract in the treatment of influenza A and B virus infections. *Journal of International Medical Research*. 2004;32(2):132-40.
18. Ikuta K, Hashimoto K, Kaneko H, Mori S, Ohashi K, Suzutani T. Anti-viral and anti-bacterial activities of an extract of blackcurrants (*Ribes nigrum* L.). *Microbiology and immunology*. 2012;56(12):805-9.
19. Ikuta K, Mizuta K, Suzutani T. Anti-influenza virus activity of two extracts of the blackcurrant (*Ribes nigrum* L.) from New Zealand and Poland. *Fukushima journal of medical science*. 2013;59(1):35-8.
20. Roschek Jr B, Fink RC, McMichael MD, Li D, Alberte RS. Elderberry flavonoids bind to and prevent H1N1 infection in vitro. *Phytochemistry*. 2009;70(10):1255-61.



21. Sekizawa H, Ikuta K, Mizuta K, Takechi S, Suzutani T. Relationship between polyphenol content and anti-influenza viral effects of berries. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2013;93(9):2239-41.
22. Di Pierro F, Rapacioli G, Ferrara T, Togni S. Use of a standardized extract from *Echinacea angustifolia* (Polinacea [R]) for the prevention of respiratory tract infections. *Alternative Medicine Review*. 2012;17(1):36-42.
23. Rauš K, Pleschka S, Klein P, Schoop R, Fisher P. Effect of an *Echinacea*-based hot drink versus oseltamivir in influenza treatment: a randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, noninferiority clinical trial. *Current Therapeutic Research*. 2015;77:66-72.
24. Shin H-B, Choi M-S, Ryu B, Lee N-R, Kim H-I, Choi H-E, et al. Antiviral activity of carnosic acid against respiratory syncytial virus. *Virology journal*. 2013;10(1):1-11.
25. Won J-N, Lee S-Y, Song D-S, Poo H. Antiviral activity of the plant extracts from *Thuja orientalis*, *Aster spathulifolius*, and *Pinus thunbergii* against influenza virus A/PR/8/34. *Journal of microbiology and biotechnology*. 2013;23(1):125-30.
26. Wirotasangthong M, Nagai T, Yamada H, Amnuoyopol S, Mungmee C. Effects of *Clinacanthus siamensis* leaf extract on influenza virus infection. *Microbiology and immunology*. 2009;53(2):66-74.
27. Haidari M, Ali M, Casscells III SW, Madjid M. Pomegranate (*Punica granatum*) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir. *Phytomedicine*. 2009;16(12):1127-36.
28. Sundararajan A, Ganapathy R, Huan L, Dunlap JR, Webby RJ, Kotwal GJ, et al. Influenza virus variation in susceptibility to inactivation by pomegranate polyphenols is determined by envelope glycoproteins. *Antiviral research*. 2010;88(1):1-9.
29. Cho W-K, Weeratunga P, Lee B-H, Park J-S, Kim C-J, Ma JY, et al. *Epimedium koreanum* Nakai displays broad spectrum of antiviral activity in vitro and in vivo by inducing cellular antiviral state. *Viruses*. 2015;7(1):352-77.
30. Ding Y, Dou J, Teng Z, Yu J, Wang T, Lu N, et al. Antiviral activity of baicalin against influenza A (H1N1/H3N2) virus in cell culture and in mice and its inhibition of neuraminidase. *Archives of virology*. 2014;159(12):3269-78.



31. Ho J-Y, Chang H-W, Lin C-F, Liu C-J, Hsieh C-F, Horng J-T. Characterization of the anti-influenza activity of the Chinese herbal plant *Paeonia lactiflora*. *Viruses*. 2014;6(4):1861-75.
32. Mousa HA-L. Prevention and treatment of influenza, influenza-like illness, and common cold by herbal, complementary, and natural therapies. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*. 2017;22(1):166-74.
33. Nahas R, Balla A. Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold. *Canadian Family Physician*. 2011;57(1):31-6.
34. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015.(۲)
35. Kawahara T, Takahashi T, Oishi K, Tanaka H, Masuda M, Takahashi S, et al. Consecutive oral administration of *Bifidobacterium longum* MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model. *Microbiology and immunology*. 2015;59(1):1-12.
36. Goto H, Sagitani A, Ashida N, Kato S, Hirota T, Shinoda T, et al. Anti-influenza virus effects of both live and non-live *Lactobacillus acidophilus* L-92 accompanied by the activation of innate immunity. *British journal of nutrition*. 2013;110(10):1810-8.
37. Waki N, Matsumoto M, Fukui Y, Suganuma H. Effects of probiotic *Lactobacillus brevis* KB 290 on incidence of influenza infection among schoolchildren: an open-label pilot study. *Letters in applied microbiology*. 2014;59(6):565-71.
38. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, Reifer C, Ouwehand AC. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics*. 2009;124(2):e172-e9.
39. Negishi H, Mori M, Mori H, Yamori Y. Supplementation of elderly Japanese men and women with fucoidan from seaweed increases immune responses to seasonal influenza vaccination. *The Journal of nutrition*. 2013;143(11):1794-8.
40. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PloS one*. 2010;5(6):e11088.



41. Khare D, Godbole NM, Pawar SD, Mohan V, Pandey G, Gupta S, et al. Calcitriol [1, 25 [OH] 2 D3] pre-and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. *European journal of nutrition*. 2013;52(4):1405-15.
42. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91(5):1255-60.
43. Sundaram ME, Talbot HK, Zhu Y, Griffin MR, Spencer S, Shay DK, et al. Vitamin D is not associated with serologic response to influenza vaccine in adults over 50 years old. *Vaccine*. 2013;31(16):2057-61.
44. Nantz MP, Rowe CA, Muller CE, Creasy RA, Stanilka JM, Percival SS. Supplementation with aged garlic extract improves both NK and $\gamma\delta$ -T cell function and reduces the severity of cold and flu symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled nutrition intervention. *Clinical Nutrition*. 2012;31(3):337-44.
45. Rees JR, Hendricks K, Barry EL, Peacock JL, Mott LA, Sandler RS, et al. Vitamin D3 supplementation and upper respiratory tract infections in a randomized, controlled trial. *Clinical infectious diseases*. 2013;57(10):1384-92.
46. Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. *Food & function*. 2014;5(9):2365-70.
47. Moyad MA, Robinson LE, Zawada Jr ET, Kittelsrud JM, Chen D-G, Reeves SG, et al. Effects of a modified yeast supplement on cold/flu symptoms. *Urol Nurs*. 2008;28(1):50-5.
48. Cheney V. Bicarbonate treatment for swine flu, using bicarbonate against the swine flu [letter]. 1924.
49. Sturman LS, Ricard C, Holmes K. Conformational change of the coronavirus peplomer glycoprotein at pH 8.0 and 37 degrees C correlates with virus aggregation and virus-induced cell fusion. *Journal of virology*. 1990;64(6):3042-50.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



آیا می توان RT-qPCR را به عنوان تست مرجع برای تشخیص مبتلایان به SARS-CoV-2 در نظر گرفت؟

محمدحسین شکیب منش^{۱*}، سیدمرتضی جوادی راد^۲

۱- گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
۲- استادیار گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

mhshakibmanesh98@gmail.com

چکیده

بیان مسأله: تشخیص زودهنگام و دقیق افراد مشکوک به همه گیری کووید-۱۹ از اهمیت فوق العاده ای برخوردار است و تست رایج RT-qPCR دارای ایرادهایی است که در تشخیص به موقع و موثر بیماری کووید ۱۹ بسیار موثر باشد.
هدف پژوهش: شناخت ایرادهای احتمالی تست RT-qPCR و ارائه راهکارهای تکمیلی برای تشخیص کووید۱۹.
مواد و روش ها: این پژوهش با مطالعه مقالات مروری و به روش سیستماتیک انجام شده است. کلمات کلیدی مورد شامل کووید۱۹، عفونت تنفسی فوق حاد، ویروس SARS-CoV-2، RT-qPCR بوده است.

یافته ها و نتیجه گیری: نمونه هایی با مقادیر Ct بزرگ تر از ۳۳.۳۳ باید منفی در نظر گرفته شوند و چرخه های بیش از ۲۸ می توانند نتایج غیر اختصاصی را گزارش کنند. مقادیر Ct بین ۲۵ تا ۲۸ برای تشخیص مناسب هستند. تنوع و تغییرات وسیع در میزان Ct می تواند ناشی از نمونه های بالینی مختلف، زمان نمونه برداری و پروتکل های به کار گرفته شده توسط آزمایشگاه های مختلف و شرایط حمل و نقل نمونه ها تا مراکز تشخیصی باشند. دقت و صحت روش RT-qPCR تحت تأثیر خطاهای انسانی در فرآیند پردازش، آماده سازی و بررسی نمونه، وجود بازدارنده های واکنش رونوشت برداری معکوس و PCR، و همچنین آلودگی نمونه به RNase است. تست تکمیلی سرولوژی (IgM/IgG) با وجود ایرادات رایج می تواند رویکردی تکمیلی برای بهبود حساسیت RT-qPCR خصوصاً در مورد افراد تحت درمان باشد. این روش دارای مزایایی چون عملکرد سریع تر، هزینه کمتر و عدم نیاز به آموزش های خاص است و می تواند در تصمیم گیری برای مرخص کردن بیماران از بیمارستان مورد استفاده قرار گیرد. در نتیجه انجام آزمایش مکرر PCR در ترکیب با آزمایش سرولوژی در سریع ترین زمان ممکن، می تواند برای کنترل شیوع کووید-۱۹ موثر باشد.

کلید واژه ها: RT-qPCR، کووید-۱۹، تست سرولوژی.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



Can RT-qPCR be considered as a reference test for diagnosing patients with SARS-CoV-2?

Mohammad Hossein Shakib Manesh ^{*1}, Seyed-Morteza Javadirad ²

1- Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran. Email: mhshakibmanesh98@gmail.com

2- Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.. Orchid Code: 2293-2891-0002-0000. Email address: javadirad@yahoo.com

Abstract

Statement of Problem: Early and accurate diagnosis of people suspected of having Covid-19 epidemic is extremely important and the common RT-qPCR test has drawbacks that are very effective in the timely and effective diagnosis of Covid-19.

Objective: To identify possible defects in the RT-qPCR test and to provide additional solutions for the diagnosis of Covid 19.

Method and manner of conducting research: This research has been done by studying review articles in a systematic way. Keywords included Covid 19, super-acute respiratory infection, SARS-CoV-2 virus, RT-qPCR.

Findings and Conclusion: Samples with Ct values greater than 33.33 should be considered negative and cycles greater than 28 can report nonspecific results. Ct values between 25 and 28 are suitable for detection. Extensive variations in Ct levels can result from different clinical specimens, sampling times and protocols used by different laboratories, and transport conditions of specimens to diagnostic centers. The accuracy of the RT-qPCR method is affected by human errors in the process of processing, preparation and examination of the sample, the presence of inhibitors of reverse transcription reaction and PCR, as well as contamination of the sample with RNase. Supplemental serology testing (IgM / IgG) despite the common drawbacks can be a complementary approach to improve RT-qPCR sensitivity, especially in patients. This method has advantages such as faster performance, lower cost and no need for special training and can be used in the decision to discharge patients from the hospital. As a result, repeated PCR testing in combination with serological testing as soon as possible can be effective in controlling the prevalence of Covid-19.

Keywords: RT-qPCR, Covid-19, Serology test.



مقدمه:

ویروس SARS-CoV-2 عامل ایجاد سندروم تنفسی فوق حاد یا همه گیری کووید-۱۹ است و تشخیص زودهنگام و دقیق افراد مشکوک به این بیماری، از اهمیت فوق العاده ای برای مدیریت موثر و کنترل بهتر شیوع این همه گیری در جامعه، برخوردار است. از طرفی تست RT-qPCR به صورت رایج برای تشخیص بیماری کووید-۱۹، از زمان آغاز این بیماری، مورد استفاده آزمایشگاه های تشخیص طبی قرار گرفته است. شناخت ایرادهای احتمالی این تست کلیدی و استاندارد می تواند در تشخیص به موقع و موثر بیماری کووید ۱۹ بسیار موثر باشد و به همین دلیل در این مطالعه به این موضوع پرداخته و راهکارهای تکمیلی برای تشخیص این بیماری ارائه شده است.

خطاهای تست RT-qPCR:

در روش RT-qPCR کمی از یک پراب استفاده می شود که به یک توالی خاص از DNA متصل می شود. DNA مورد استفاده در روش RT-qPCR معمولاً حاصل از رونوشت برداری معکوس از RNA ویروس است. شناسایی ویروس پس از طی نمودن چرخه های متوالی همانندسازی امکان پذیر می شود. همانطور که اشاره شد از شناساگر های تعبیه شده در روش RT-qPCR کمی استفاده می شود. چرخه آستانه (C_t) مشخصه ای است که با استفاده از آن می توان چرخه ای را که در آن دستگاه توانایی شناسایی RNA را بدست آورده است، نمایان کرد و به این ترتیب این روش را برای اندازه گیری کمیت و کیفیت RNA مورد استفاده قرار داد. [۲]

برای تشخیص کووید-۱۹ از مقادیر مختلف C_t استفاده می شود و این مقادیر بین ۱۶.۹ تا ۳۸.۸ برای نمونه های بالینی مختلف متغیر است. اگرچه مقادیر کمتر از ۴۰ به طور کلی به نشانه مثبت بودن وجود RNA ویروسی تفسیر می شوند، اما برخی از مراکز تشخیصی گزارش داده اند که نمونه هایی با مقادیر C_t بزرگ تر از ۳۳.۳۳ یا حتی ۳۵ می توانند منفی در نظر گرفته شوند. طبق گزارشات، مقادیر C_t برابر ۲۵ تا ۲۸ برای تشخیص مناسب هستند و چرخه های بیش از ۲۸ می توانند نتایج غیر اختصاصی را گزارش کنند. در مطالعات راستی آزمایی دیگر نیز گزارش شد که نمونه های مثبت با احتمال بسیار بالاتری، دارای مقادیر C_t در محدوده ۱۵ تا ۲۴ هستند و مقادیر C_t برابر با ۲۵ تا ۳۰ احتمال مثبت بودن کمتری دارند. این تنوع و تغییرات وسیع در میزان C_t می تواند ناشی از نمونه های بالینی مختلف، زمان نمونه برداری و پروتکل های به کار گرفته شده توسط آزمایشگاه های مختلف باشند. این تفاوت ها ممکن است حتی به علت شرایط حمل و نقل نمونه ها تا مراکز تشخیصی اتفاق افتاده باشد. در مجموع همه ی این عوامل می توانند میزان C_t را به طور متفاوتی تغییر دهند. البته ذکر این نکته مهم است که پروتکل های مختلف RT-qPCR از مجموعه های پرایمر-پررب مختلف استفاده می کنند که بخش های متنوعی از ژنوم SARS-CoV-2 را مورد هدف قرار می دهند. این پروتکل ها ممکن است حساسیت و ویژگی تحلیلی یا بالینی مشابهی نداشته باشند، و



این تفاوت حتی ممکن است زمانی که نمونه های مشابه بالینی مورد استفاده قرار می گیرند نیز دیده شود. همچنین باید توجه کرد که کیت های مختلف RT-qPCR تشخیصی SARS-CoV-2 دارای معرف های متفاوتی هستند، و در صورت یکسان بودن معرف ها، غلظت آنها در مخلوط واکنش ممکن است متفاوت باشد. چهار رویکرد مختلف برای تشخیص SARS-CoV-2 وجود دارند که شامل ژن های N1، N2، و N3 از SARS-CoV-2 و ژن RNase P انسانی هستند. کارایی هر یک از این فاکتور ها در شناسایی SARS-CoV-2 توسط مراکز تحقیقاتی در چین و آمریکا مورد مطالعه و مقایسه قرار گرفته است. نتایج این مطالعات نشان داد که تمام مجموعه های پراب-پرایمر می توانند برای شناسایی SARS-CoV-2 مورد استفاده قرار گیرند، البته تا زمانی که محدودیت های هر سنجش شناسایی شود. با این حال، همه این مطالعات تاکید می کنند که در صورتی که افراد مشکوک بدون علائم بیماری باشند ممکن است میزان RNA ویروسی در آنها کم بوده و نتوانند به تست RT-qPCR جواب مثبت نشان دهند. بنابراین در این موارد بررسی تیتراژی ویروس بسیار مهم می باشد. [۲]

عوامل دیگری که ممکن است بر دقت و قابلیت اطمینان RT-qPCR تأثیر بگذارند شامل خطاهای انسانی در فرآیند پردازش، آماده سازی و بررسی نمونه، وجود بازدارنده های واکنش رونوشت برداری معکوس و PCR، و همچنین آلودگی نمونه به RNase باشند. به عنوان یک ویروس RNA دار که دارای تمایل زیادی برای جهش در ژنوم خود است، تکامل SARS-CoV-2 با پیدایش سویه هایی با کارایی های متنوع اجتناب ناپذیر است. بنابراین پیدایش سویه های با کارایی های متنوع در تکثیر و تظاهرات بالینی در طول دوره همه گیری کووید-۱۹، می تواند خود یکی از دلایل تفاوت های پاسخ روش RT-qPCR به ویروس های مختلف باشد. [۲]

تنها زمانی می توان به یک فرد بهبود یافته از کووید-۱۹ اجازه مرخصی داد که طی آزمایش های دو تا چند باره RT-qPCR حداقل با فاصله زمانی ۲۴ ساعت، نتایج منفی مکرر گزارش شود. بنابراین نتایج منفی عفونت SARS-CoV-2 را نمی توان به سادگی تایید کرد و بایستی افراد مثبتی که به بیماری مبتلا می شوند بعد از طی دوره درمان، مرتب و حداقل دو الی سه بار توسط RT-qPCR جواب منفی داشته باشند تا به عنوان بهبود یافته تلقی شوند. [۲]

اعتقاد بر این است که جمع آوری نمونه خوب یک پیش نیاز برای تشخیص دقیق آزمایشگاهی است، اما محققان هنوز مطمئن نیستند که «جمع آوری نمونه خوب» برای کووید-۱۹ چه معنایی دارد. این جمله به این معناست که هنوز نمی دانیم کدام روش نمونه گیری در بیماری کووید-۱۹ مطمئن تر است و آلودگی کمتری دارد و هتروژنیتهی بافتی کمتری نشان می دهد. اگرچه مراکز تشخیصی ایالات متحده سواب های گلوی بینی^۱ را برای تشخیص کووید-۱۹ توصیه می کنند، با این حال هنوز موضوع نمونه برداری صحیح کووید-۱۹ مورد سوال می باشد. [۲]



رویکرد های تکمیلی:

از دیدگاه برخی محققان می توان از سرولوژی (lgM/lgG) به عنوان رویکردی تکمیلی برای بهبود حساسیت RT-qPCR استفاده کرد: زیرا این روش عملکرد سریع تری داشته و هزینه کمتری را نیز به بیمار تحمیل می کند و همچنین کارکنان آزمایشگاه نیز می توانند به راحتی بدون هیچ آموزش خاصی از آن استفاده کنند. عملکرد کمی تست سرولوژی، در مقایسه با RT-qPCR به عنوان یک تست استاندارد، مورد ارزیابی قرار می گیرد. استفاده از یک تست به عنوان استاندارد زمانی که پارامتر های کمی آن مشخص و واضح است از دیدگاه روش شناسی سوالاتی را برای ما ایجاد میکند. درواقع وقتی ما یک تست را به عنوان مرجع قرار می دهیم، فرض بر این است که آن تست همیشه صحیح است و همه ی طبقه بندی های نادرست (شامل جواب های منفی کاذب، و مثبت کاذب) به تست جدید مربوط می شوند. با این حال، به نظر می رسد آزمایش جدید، یعنی آزمایش سرولوژی، ممکن است بهتر از آزمایش RT-qPCR باشد. اما اثبات این امر تقریباً غیر ممکن است. در نتیجه تا زمانی که ما تست جدید را مبنای طبقه بندی های نادرست خود در نظر بگیریم، هیچوقت نمیتوانیم به حساسیت ۱۰۰٪ برسیم. [۱]

طبق مطالعه انجام شده در یک مرکز سه واحدی مربوط به بیماران زوال عقل و کارکنان این مرکز در کشور ژاپن، آزمایشات PCR بر روی افراد با تب بالای ۳۷ درجه سانتی گراد همزمان با تست سرولوژی انجام شد. در آزمایش PCR، ساکنین و کارکنان با نتیجه مثبت در صورتی که دمای بدن آنها بیش از ۳۷.۵ درجه سانتیگراد بود و اصطلاحاً تب داشتند و یا همچنین سرفه در ۱۴ روز قبل از آزمایش داشتند، به عنوان علامتدار طبقه بندی شدند. ساکنین و کارکنان PCR مثبت در صورتی که در زمان انجام آزمایش به عنوان علامت دار طبقه بندی نشدند و ۷ روز پس از آزمایش دچار تب و یا سرفه شدند، به عنوان پیش علامت طبقه بندی شدند. همچنین ساکنین و کارکنان PCR مثبت بدون علائم، به عنوان بدون علامت طبقه بندی شدند. آزمایش PCR به طور جداگانه در زمانی که ساکنین و کارکنان تب داشتند، بدون توجه به سرفه، انجام شد و در نتیجه در زمان مثبت بودن PCR، این افراد به عنوان علامت دار طبقه بندی شدند. مطالعه انجام شده مشخص شد شناسایی بر اساس علائم و همچنین جداسازی موارد مشکوک بر اساس تب ممکن است بسیار دشوار باشد. مواردی با آزمایش PCR منفی مشاهده شد که تب در آنها مشاهده می شد و از طرفی افرادی با PCR مثبت گزارش شدند که فاقد علائم بودند. بنابراین "استراتژی مبتنی بر آزمون" به عنوان یک روش پیشگیری و کنترل عفونت برای کووید-۱۹ در مراکز پرستاری مورد تاکید قرار گرفت. انجام آزمایش انبوه PCR در ترکیب با آزمایشات جامع و جداگانه در سریع ترین زمان ممکن، می تواند برای کنترل شیوع کووید-۱۹ در مراکز پرستاری مؤثر باشد. [۳]

طبق تحقیقات انجام شده، آنتی بادی های IgG هفت روز بعد از شروع علائم قابل شناسایی هستند و میزان تشخیص این آنتی بادی ها در روز سیزدهم و بعد از آن، به میزان حداکثر خود می رسد. بنابراین افراد با تست آنتی بادی مثبت ممکن است حداقل برای یک هفته قبل بیمار شده باشند و عفونت را منتشر کرده باشند. میزان جواب



منفی کاذب برای PCR در روز شروع علائم بالاترین میزان است. بنابراین آزمایش هفتگی PCR می‌تواند به تشخیص سریع ساکنان آلوده در واحد‌های پر خطر کمک کند.[۳]

توجه کنید که آنتی‌بادی‌های IgG بدون توجه به سن در افراد مبتلا به SARS-CoV-2 تولید می‌شوند. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که تولید آنتی‌بادی IgG حداقل تا ۲ ماه پس از عفونت ادامه داشته باشد. بنابراین، آزمایش سرولوژی می‌تواند به طور مؤثری برای نشان دادن عفونت SARS-CoV-2 در مراکز پرستاری سالمندان مورد استفاده قرار گیرد. آزمایش کیت تشخیصی آنتی‌بادی می‌تواند برای کنترل شیوع بیماری مفید باشد. اما از طرف دیگر آزمایش سرولوژی برای تشخیص عفونت فعال SARS-CoV-2 توصیه نمی‌شود، و به ندرت دخالت آن در شیوع COVID-19 گزارش شده است. بررسی این مطالعات و تحقیقات نشان می‌دهد که آزمایش سرولوژی می‌تواند برای ردیابی تماس‌های نزدیک، تأیید تعداد ساکنان و کارکنان آلوده، و مجوز خاتمه شیوع بیماری در مراکز پرستاری مفید باشد.[۳]

توجه به این نکته مهم است که اولاً، شرح علائم مشخصه کووید-۱۹ دشوار است. طبقه بندی نادرست ممکن است در مواردی که افراد دارای تب مستقل از بیماری باشند، گزارش شود. دوم اینکه اگرچه قابلیت اطمینان به کیت آنتی‌بادی تأیید شده است، اما صحت سنجش تضمین نشده است. همچنین، ماندگاری آنتی‌بادی تا مدت زمان ۲ ماه در بدن، می‌تواند منجر به نتایج نادرستی از ابتلای بیماران در تست‌های سرولوژیک شود.[۳]

بحث و نتیجه‌گیری:

آزمایش RT-qPCR، در ترکیب با آزمایش‌های جامع و جداگانه، برای مدیریت شیوع کووید-۱۹ در مراکز تشخیصی، به‌ویژه در واحدهایی که به عنوان کانون شیوع در نظر گرفته می‌شوند، حیاتی است. آزمایش سرولوژی نیز برای ردیابی مخاطبین، تعداد افراد آلوده شده و خاتمه شیوع کووید-۱۹ به عنوان رویکردی تکمیلی مفید است.

با اطمینان از اینکه نمونه برداری و انتقال نمونه‌ها توسط کارکنان آموزش دیده آزمایشگاه‌ها انجام می‌شود، می‌توان بر موارد خطا غلبه کرد. سنجش‌ها توسط پرسنلی با تخصص و تجربه در روش RT-qPCR و به کارگیری بازدارنده‌های عوامل خطا می‌تواند بر بالا بردن دقت این روش مؤثر باشند.

با اتخاذ رویکرد‌های اصلاحی، با وجود خطاهای گزارش شده برای RT-qPCR می‌توان گفت این روش دارای حساسیت و اختصاصیت بالا است (البته نه ۱۰۰٪ برای هر کدام)، که برای تشخیص سریع و گسترده مبتلایان استفاده می‌شود. این ویژگی‌ها، شاید آن را تبدیل به بهترین تست موجود برای تشخیص سریع پاتوژن‌های کشنده با پتانسیل همه‌گیری، مانند SARS-CoV-2، در نمونه‌های بالینی می‌کند.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



فهرست منابع:

- ۱- Dramé M et al. *Should RT-PCR be considered a gold standard in the diagnosis of COVID-19?* Journal of Medical Virology (2021); 92(11).
- ۲- Sule et al. *Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis. Challenges and prospects.* The Pan African medical journal (2020); 35(2):121.
- ۳- Chong Y et al. *Genetic testing and serological screening for SARS-CoV-2 infection in a COVID-19 outbreak in a nursing facility in Japan.* BMC Infectious Diseases (2021); 21(1).



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



تأثیر پروبیوتیک/شرشیاکلای سویه نیسل ۱۹۱۷ بر عفونت های تنفسی

پرستو صالح ابراهیمی نژاد

کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

p.salehebrahimi@yahoo.com

چکیده

بیان مسأله: عفونت دستگاه تنفسی که بر اثر ضعف در سیستم ایمنی ایجاد می شود، یکی از شایع ترین عامل بیماری های عفونی می باشد و از علت های بسیار مهم که در به وجود آمدن چنین عفونت هایی تأثیرگذار است، عدم تعادل جمعیت میکروبی همزیست در دستگاه تنفس و گوارش می باشد. بنابراین میکروبیوم به عنوان عضوی از میزبان دیده می شود که با تأثیر در القای پاسخ های ایمنی، فعالیت اندام های دیگر را می تواند کنترل کند و بر این اساس، باید از تنوع میکروبی مناسب برخوردار باشد.

هدف پژوهش: یکی از راه هایی که می توان جمعیت متعادل میکروبی بدن را توسعه داد، استفاده از پروبیوتیک ها به عنوان میکروارگانیسم های زنده در محصولات دارویی و غذایی می باشد. در این مطالعه ما به بررسی مکانیسم های تعدیل کنندگی سیستم ایمنی توسط باکتری پروبیوتیک گرم منفی/شرشیاکلای سویه نیسل ۱۹۱۷ (EcN) پرداخته ایم که به عنوان یک ترکیب فعال میکروبی، در دارویی به نام موتافلور، ارائه می شود.

یافته ها و نتیجه گیری: این باکتری هیچ ویژگی بیماری زایی ندارد و قادر است دستگاه روده را برای دوره های طولانی کلونیزاسیون کند. در مطالعات، تأثیرات مفید آن بر سلامت انسان ها و حیوانات مورد بررسی قرار گرفته است و نشان داده شده است که با انجام مکانیسم هایی مانند: تقویت سیستم دفاعی بدن و جلوگیری از تحریک سیتوکین های پیش التهابی و همچنین تداخل با تهاجم باکتری های بیماری زا، از طریق تنظیم بتا-دفنسین-۲ انسانی و تولید ترکیبات ضد میکروبی، به عنوان یک پروبیوتیک ارائه شود. با توجه به گسترش عفونت های تنفسی و در دسترس نبودن واکسن های مناسب تجاری، به دنبال ایجاد عفونت های جدید، ما می توانیم پروبیوتیک ها را تقویت کننده سیستم ایمنی و به عنوان پیش درمان و یا یک درمان مکمل در نظر بگیریم و با انجام کارآزمایی های بالینی، تأثیرات این نوع از میکروارگانیسم ها را به طور گسترده بررسی کنیم.

کلید واژه ها: میکروبیوم، عفونت تنفسی، شرشیاکلای نیسل ۱۹۱۷، موتافلور، سیستم ایمنی



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



The effect of *Escherichia coli* Nissle probiotic 1917 on respiratory infections

Author name: Parastoo Saleh Ebrahimi Nejad

Master of Microbiology, University of Isfahan, Isfahan, Iran

p.salehebrahimi@yahoo.com

Abstract

Statement of Problem: Respiratory tract infection caused by weakened immune system is one of the most common causes of infectious diseases and one of the most important causes that affect the occurrence of such infections is the imbalance of the symbiotic microbial population in the respiratory and gastrointestinal tract. (1) Therefore, microbium is seen as a member of the host, which can control the activity of other organs, based on the activity of immune responses, and accordingly, it should have proper microbial diversity. (2)

Research Purpose: One of the ways to develop a balanced microbial population is the use of probiotics as living microorganisms in pharmaceutical and food products. (2) In this study, we investigated the immune system modulating mechanisms by the gram-negative probiotic bacterium *Escherichia coli* strain Nissel 1917 (EcN), which is presented as a microbial active compound in a drug called Mutaflor.

Researches: This bacterium has no pathogenic characteristics and is able to colonize the intestinal tract for long periods. (3) In studies, its beneficial effects on human and animal health have been investigated (4) and it has been shown that by performing mechanisms such as strengthening the immune system and preventing the stimulation of pre-inflammatory cytokines as well as interfering with the invasion of pathogenic bacteria, by regulating human beta-defensin-2 and producing antimicrobial compounds, it is presented as a probiotic. (4,5)

Conclusion: Due to the spread of respiratory infections and the unavailability of commercially appropriate vaccines, following the development of new infections, We can consider probiotics to boost the immune system and as a pre-treatment or a complementary treatment. And by doing more clinical trials, we extensively examine the effects of these types of microorganisms.

Keyword: Microbiome, Respiratory infection, *Escherichia coli* Nissle 1917, Mutaflor, Safety system



مقدمه:

عفونت دستگاه تنفسی یکی از شایع‌ترین علل بیماری‌های عفونی با منشأ ویروسی یا باکتریایی می‌باشد که پاتوژن‌های ویروسی از مهمترین عامل‌های شیوع آن هستند و می‌توان به ویروس‌هایی مانند: راینوویروس^۱، ویروس آنفولانزا^۲، آدنو ویروس^۳ و کرونا ویروس^۴ اشاره نمود. در این نوع عفونت‌ها پاتوژن‌های باکتریایی با درصد شیوع کمتر، ممکن است به صورت عفونت اولیه به تنهایی، یا به عنوان عفونت ثانویه پس از عفونت‌های ویروسی رخ دهند که می‌توان به باکتری‌هایی چون: استرپتوکوکوس پنومونیه^۵، هموفیلوس آنفولانزا^۶، مایکوپلاسما پنومونیه^۷ و کلامیدیا پنومونیه^۸ توجه نمود. (۱)

این پاتوژن‌های ویروسی یا باکتریایی می‌توانند دارای علائم خفیف سرماخوردگی باشند و یا با بروز علائم شدید مانند: نارسایی تنفسی، سندروم حاد تنفسی، نارسایی چند عضوی و یا حتی مرگ، برای میزبان خود مشکل‌آفرین باشند. (۱)
در این مطالعه مشاهده شده است فلور میکروبی همزیست و متعادل، بر تأمین انرژی میزبان، ایمنی و سلامت روده، ریه، پوست و تقویت بافت لنفاوی مرتبط با دستگاه گوارش اثر گذار است که در نتیجه‌ی این اثرگذاری، علاوه بر تقویت سیستم ایمنی میزبان به وسیله‌ی تولید سیتوکین‌ها می‌توان به توسعه بافت‌های لنفاوی مرتبط با روده و بلوغ سیستم ایمنی میزبان نیز اشاره نمود. (۶)

بنابراین در پاسخ به چنین عفونت‌های بیماری‌زایی، میکروبیوم باید از تنوع زیستی مناسب برخوردار باشد و در مشاهداتی که به صورت روزمره در مقالات علمی گزارش شده است شاهد آن بوده ایم که شهرنشینی صنعتی احتمالاً همزیستی میکروبیوتا و میزبان آن‌ها را با طرق مختلف از جمله: رژیم غذایی نامناسب، انواعی از بیماری‌ها و به کار بردن آنتی‌بیوتیک‌ها مختل کرده است و از طرفی اختلال هموستاز روده ای بر اثر عدم تعادل میکروبی می‌تواند چندین نوع اختلال سلامتی مانند دیابت، عفونت ریه، اختلالات خودایمنی، بیماری‌های متابولیکی و عصبی، بیماری‌های قلبی و بیماری‌های التهابی روده را باعث شود که ایجاد چنین بیماری‌هایی با اختلال عملکرد سیستم ایمنی ارتباط مستقیم داشته است. (۷و۶)

۱- پروبیوتیک /شرشیاکلای نیسل ۱۹۱۷ و سیستم ایمنی

پروبیوتیک‌ها به عنوان ترکیبی از باکتری‌های مفید و زنده هستند که مصرف گوارشی آن‌ها به تغییر شرایط میکروبیوم نامتعادل در بدن کمک می‌کند و مزایایی را برای سلامت میزبان به همراه دارند.

Rhinovirus^۱
Influenzavirus^۲

Adenoviruses^۳
Coronavirus^۴
Streptococcus pneumoniae^۵
Haemophilus influenzae^۶
Mycoplasma pneumoniae^۷
Chlamydia pneumoniae^۸



هرچند گونه های پروبیوتیکی که اغلب استفاده انسانی دارند به برخی مخمرها مانند ساکارومایسس ها^۱ و باکتری های گرم مثبت از جمله لاکتوباسیل ها^۲، لاکتوکوک ها^۳، بیفیدو باکتری ها^۴ و استرپتوکوک ها^۵ تقسیم می شوند بااین وجود یک گونه ی باکتریایی گرم منفی با نام اشرشیاکلای سویه نیسل ۱۹۱۷ (به اختصار EcN) نیز به عنوان پروبیوتیک شناخته می شود و از نظر فنوتیپی، ژنوتیپی و کارایی بالینی مورد بررسی قرار گرفته است. (۳و۵)

بیش از ۱۰۰ سال پیش، سویه EcN توسط آلفرد نیسل از مدفوع سربازی جدا شده بود که در طول شیوع شیگلوز به این بیماری مبتلا نشده بود و پس از آن این باکتری به عنوان جزء فعال در یک محصول دارویی دارای مجوز به نام موتافلور به خوبی مورد بررسی قرار گرفته است و در کشورهای مختلف به فروش می رسد. (۵)

این باکتری به دلیل فقدان ژن های حدت در ژنوم خود در مقایسه با دیگر سویه های ای کلای^۶، بیماری زا نیست و با موفقیت برای درمان التهاب روده^۷، به ویژه در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو استفاده می شود که می تواند با تحریک تولید بتا-دفنسین-۲ انسانی در سلول های اپیتلیال روده به روش وابسته به خصوصیت فلاژل، توانایی ترمیم اپیتلیال مختل شده روده را داشته باشد و نقش مهمی در ایجاد پاسخ ایمنی در بیماران مبتلا به التهاب روده ایجاد کند. (۵) همچنین این باکتری تاثیر مثبتی بر بیان پروتئین های اتصال^۸ (ZO) و در نتیجه ترمیم پدیده های نشستی روده دارا می باشد. (۸)

علاوه بر فعالیت آنتاگونیستی، نشان داده شده است که EcN تولید سیتوکین های ضدالتهاب مانند اینترلوکین-۱۰ و اینترلوکین-۱۲ را باعث می شود و از تحریک سیتوکین های پیش التهابی مانند اینترلوکین-۵، اینترلوکین-۶، اینترفرون گاما^۹ و فاکتور نکروز تومور آلفا^{۱۰} در سلول های اپیتلیال روده جلوگیری می کند که برای هموستاز ایمونولوژیک مفید می باشد. (۸)

۲- اثر اشرشیا کلای نیسل ۱۹۱۷ بر عفونت تنفسی

در نوزاد شناسی مدرن پروبیوتیک ها به طور گسترده و روزانه استفاده می شوند و مطالعه هایی ارتباط بین وضعیت سلامت نوزادان، فلور روده و ایمنی میزبان را نشان داده اند. (۳)

دانسته ایم که میکروبیوم از اوایل زندگی در طی رشد جنین و اوایل نوزادی شکل می پذیرد و هنگامی که کودکان میکروبیوتای تعدیل کننده سیستم ایمنی را به دست می آورند، سیستم ایمنی بدن آن ها می آموزد که به عوامل بیگانه ی محیطی پاسخ دهد و این استعمار، وضعیت سلامتی یا بیماری را در طول زندگی تعیین می کند (۷)

Saccharomyces^۱
Lactobacillus^۲
Lactococcus^۳
Bifidobacterium^۴
Streptococcus^۵
Escherichia coli^۶

(IBD) Inflammatory bowel disease^۷
zonula occludens^۸
INF- γ ^۹
TNF- α ^{۱۰}



عفونت‌های تنفسی که به دلیل نابالغی سیستم ایمنی ایجاد می شوند یکی از مهمترین علل مرگ و میر در نوزادان تازه متولد شده و نوزادان نارس می باشد. در مطالعه ای نشان داده شده است که درمان نوزادان نارس با پروبیوتیک/شرشیاکلای سوبه نیسل خطر ابتلا به عفونت حاد تنفسی را در ۲۸ روز اول زندگی تا ۷۷ درصد در مقایسه با کودکانی که درمان نشده اند کاهش می دهد. در طی ۲۸ روز، نوزادان هیچ عارضه مرتبط با داروی پروبیوتیک را نشان ندادند و کودکان هر دو گروه دارونما و تحت درمان، رشد جسمی طبیعی و قابل مقایسه ای داشته اند. (۳)

این نتایج شواهدی را بیان می کند که تجویز EcN مستقیماً پس از تولد می تواند خطر ابتلا به عفونت حاد تنفسی را بر نوزادان نارس کاهش دهد. (۳ و ۵) و این عمل با تولید سیستمیک ایمونوگلوبین A و ایمونوگلوبولین M در کودکان کامل و نارس و همچنین بزرگسالان القا می شود که باعث افزایش ایمنی می باشد (۳)

۳- اثر /شرشیا کلای نیسل ۱۹۱۷ بر آسم آلرژیک

آسم آلرژیک یکی از شایع ترین بیماری‌های مزمن تنفسی است که تاثیر قابل توجهی بر سلامت عمومی دارا می باشد. این بیماری در سال های اخیر، بر کشورهای توسعه یافته به طور چشمگیری در حال گسترش بوده است و براساس مشاهدات، بروز آسم آلرژیک صرفاً بر مبنای ژنتیک نمی باشد و عوامل محیطی در به وجود آمدن آن دخالت دارند که این عوامل می توانند یک میکروبیوتای نامتعادل را در بدن انسان شکل دهند. (۹)

مطالعات اپیدمیولوژیک و بالینی ارتباط بین تغییر جوامع میکروبی روده و افزایش بروز آسم آلرژیک را نشان داده اند. حساس شدن به آلرژن یکی از اولین مراحل درگیری در آسم می باشد که می تواند با تنگی نفس و بروز التهاب همراه باشد، آلرژن ها دارای پروتئازهایی می باشند که باعث آسیب به اپیتلیوم راه هوایی می شوند و در یک مطالعه تأثیر کلونیزاسیون EcN بر التهاب آلرژیک ناشی از پاپائین^۱ که یک آلرژن پروتئازی می شود بررسی شده است. (۹)

این مطالعه بر روی موش ها صورت گرفت و به گروهی از آن ها پروبیوتیک EcN و در گروهی دیگر باکتری /شرشیاکلای k12 MG1655 تجویز شد و نشان داده شد که تجویز خوراکی EcN برای اولین بار، کاهش التهاب ریه ناشی از پاپائین و بهبود عفونت تنفسی را به همراه داشته است، در حالی که گروه دیگر از موش ها درمان نشدند و حساس به التهاب ریه بوده اند. (۹) در نتیجه ی آن EcN، شدت التهاب مزمن ریه را به شدت کاهش می دهد که با کاهش جذب نوتروفیل ها و سطوح اینترفرون گاما مرتبط بوده است و این داده ها با مطالعات قبلی که نشان می دهند استعمار توسط EcN منجر به تغییر در مجموعه سیتوکین ها می شود مطابقت داشته است. (۹)

همچنین در بررسی آزمایشگاهی با لنفوسیت های خونی جدا شده از افراد سالم و آلرژیک، نشان داده شد، سوبه EcN پاسخ های ضد آلرژیک قوی را القا می کند و تماس لنفوسیت ها با EcN باعث تغییر یک پاسخ ایمنی تحت تسلط Th2 به یک پاسخ ایمنی تحت تسلط Th1 شده است. (۵)

۴- /شرشیا کلای نیسل ۱۹۱۷ و تولید واکنس



به طور سنتی باکتری ها و ویروس های ضعیف شده، به عنوان واکسن برای شروع پاسخ های ایمنی استفاده می شوند و این رویکرد از نظر تئوری، می تواند با استفاده از پروبیوتیک های اصلاح شده ژنتیکی افزایش یابد. (۱۰)

وراثت پایدار، برای توابع مهندسی شده ی سویه هایی که به عنوان واکسن زنده مورد استفاده قرار می گیرند، ضروری است و پروبیوتیک EcN با آزمایشاتی که بر پلاسمیدها و ژن های آن صورت گرفته است، پایداری کروموزومی و پلاسمیدی را ثابت کرده است و براساس گزارشات این باکتری هیچگونه پلاسمید بیماریزایی را دریافت نکرده است. (۱۰)

این پروبیوتیک اخیراً برای توسعه واکسن و عمدتاً در القای پاسخ های ایمنی مورد مطالعه قرار گرفته است و برای استفاده از آن به عنوان واکسن زنده چندین روش اصلاح کروموزومی بر روی آن صورت گرفته است، مثلاً یک سویه دستکاری شده ی ژنتیکی که بخشی از پروتئین gp41، HIV را بیان می کند با ترشح پپتیدهای ضد HIV، موش ها را برای مدت طولانی مستعمره می کند. (۱۰)

از طرفی وزیکول های غشای خارجی^۱ (OMVs) توسط باکتریهای گرم منفی تولید می شود و مولکول های میکروبی را به سلول های هدف دور، در میزبان می رساند که نقش بسیار مهمی را در ارتباط باکتری و میزبان دارا می باشد. (۱۱)

یافته ها نشان داده اند که تحریک وزیکول های غشای خارجی EcN در غلظت های مناسب، باعث تکثیر فعالیت های آنزیمی مربوط به ایمنی و عملکردهای فاگوسیتیک سلول های RAW264.7 شده اند. علاوه بر این، EcN_OMVs پاسخ های ضدالتهابی IL-10 بیشتری نسبت به پاسخهای التهابی IL-6 و TNF- α در شرایط آزمایشگاهی ایجاد می کند و در نتیجه ی این آزمایشات مشاهده شد که درمان با EcN_OMVs به طور مؤثری فعالیت ضد باکتریایی ماکروفاژهای RAW 264.7 را بهبود می بخشد. (۱۲)

در مطالعه ی دیگر، سویه های EcN اصلاح شده از جمله آن هایی که برای زیر واحد همگلوتینین و ویروس آنفلانزا H1N1 مهندسی شده اند را در موش ها بررسی کرده اند و مشاهده شد که ایمن سازی موش های BALB/C با OMV ها باعث افزایش ترشح سلولهای IL-4T و اینترفرون گاما و افزایش متقابل در برابر چالش H3N2 می شود. (۱۰)

در نتیجه پلتفرم EcN OMV می تواند میزبان امیدوارکننده ای از واکسن های ذرات پاتوژن مانند (PLP) باشد که عملکرد سلول های ایمنی میزبان را تعدیل می کند. (۱۰)

روش پژوهش:

مطالب این مطالعه، براساس بررسی های متعدد انجام شده بر روی مقالات مرتبط از سایت ها و مجلات معتبر علمی می باشد و سعی شده است با ترجمه ی درست و استخراج مطالب کلیدی و مهم به روش فیش برداری، با کنار هم قرار دادن داده های به دست آمده و ارتباط دادن منابع به یکدیگر مقاله ای کامل و مفید در ارتباط با اثر باکتری پروبیوتیک/شرشیاکلای سویه نیسل ۱۹۱۷ بر سیستم ایمنی و جلوگیری از عفونت های تنفسی شدید ارائه نمود.

بحث و نتیجه گیری:

^۱ outer membrane vesicles



امروزه میکروبیوتای گوارش انسان به عنوان عضوی دیده می شود که فعالیت همه ی اندام ها و سیستم های دیگر را کنترل می کند و نقش مهمی در حفظ هموستاز ارگانیسم میزبان ایجاد می کند. (۲)

در مطالعات مختلف نشان داده شده است، باکتری هایی که قادر به تعدیل پاسخ های ایمنی روده ای هستند می توانند برای جلوگیری از عفونت های تنفسی باکتریایی و ویروسی استفاده شوند (۲) و این کار را با استفاده از مخاط روده به عنوان یک رابط انجام می دهند که به طور سیستمی، ما بین متابولیت های مشتق شده از باکتری و بدن میزبان ارتباط برقرار می کند و به دنبال آن بر فرآیندهای ایمنی میزبان تاثیر گذار است. (۹) این تاثیر می تواند هم بر سیستم ایمنی اکتسابی و هم بر سیستم ایمنی ذاتی باشد و شدت عفونت ها را کاهش دهد. (۱)

پروبیوتیک های مصرفی به عنوان میکروارگانیسم های سودمند، ترشح مخاط روده را تقویت می کنند و می توانند عملکرد سد روده را بهبود ببخشند و عوامل بیماری زا را از بین ببرند (۲) و مشاهده شده است که این میکروارگانیسم ها در درمان بالینی چندین بیماری پاسخ مثبت نشان داده اند. (۱)

در این مطالعه به پروبیوتیک /شرشیاکلای سویه نیسل و تاثیر آن در پاسخ ایمنی برای مقابله با عفونت های تنفسی اشاره شد و مشاهده شده است، EcN یک پروبیوتیک مؤثر و بی خطر می باشد که ممکن است بتواند شایستگی ایمنی را در نوزادان نارس و تازه متولد شده، بهبود ببخشد. (۳)

عفونت های تنفسی که به دلیل نابالغی سیستم ایمنی در نوزادان ایجاد می شود یکی از مهمترین علل مرگ و میر در آن ها می باشد. تحقیقات بر روی نوزادان انسان که در چند روز اول زندگی با EcN تحت درمان قرار گرفته بوده اند نشان داد، هم نوزادان سالم و هم نوزادان نارس با افزایش قابل توجهی در سطوح ایمونوگلوبین A و M در سرم خون همراه بوده اند که به طور قابل توجهی بالاتر از سطوح تشخیص داده شده قبل از کلونیزاسیون بوده است. (۵)

از طرفی پیشگیری از اختلال عملکرد تنفسی با درمان پروبیوتیک، ممکن است برای کنترل التهاب آلرژیک ریه مهم باشد بنابراین این باکتری می تواند به عنوان یک مکمل پیشگیری کننده در رژیم غذایی برای جلوگیری از آسم آلرژیک در نظر گرفته شود. (۹)

در بررسی های دیگر مشاهده شده است که با مهندسی کردن این سویه پروبیوتیکی، می توان آن را برای توسعه واکسیناسیون استفاده نمود (۱۰) و همانطور که گفته شد، این باکتری با افزایش فعالیت سلول های Th1 و ایمونوگلوبین A در بدن، با افزایش اثر واکسیناسیون همراه می باشد. (۲)

پس از مطالعه مقالات متعدد متوجه شده ایم، مواجه شدن با عفونت های ویروسی در افراد با ضعف سیستم ایمنی طوفانی از سیتوکین ها را ایجا می کند که این وضعیت باعث التهاب شدید اندام های داخلی می شود و ارگانیسم های مختلف انسان از جمله ریه ها را از بین می برد،

در نتیجه ی آن، ما با در نظر گرفتن مطالعات پیشین به این موضوع پی برده ایم که می توان با متعادل نگه داشتن جمعیت میکروبی بدن با استفاده از پروبیوتیک ها به عنوان درمان و پیش درمان، از ابتلا به بیماری های تنفسی پیشگیری نمود و این عمل می تواند در جهت کاهش شدت علائم عفونت تنفسی، کاهش مدت زمان بیماری و حفظ بهبودی در بیماران مؤثر باشد.



بنابراین این مطالعه به عنوان مبنای تحقیقاتی، در بررسی کارآزمایی‌های پروبیوتیکی برای پیشگیری و درمان عفونت‌های تنفسی مطرح شده است.

فهرست منابع:

- 1- Darbandi A, Asadi A, Ghanavati R, Roghayeh A, Darb A, Talebi M. The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010-20. Int J Infect Dis. 2021;105:91-104.
- 2- [Belkina, T. V, Averina, O. V, Savenkova, E. V, Danilenko, V. N.](#) Human Intestinal Microbiome and the Immune System: The Role of Probiotics in Shaping an Immune System Unsusceptible to COVID-19 Infection. Biology Bulletin Reviews ; 2021;11(4):329-343.
- 3- Aryayev ML, Senkivska LI, Bredeleva NK, Talashova IV. Prophylaxis of acute respiratory infections via improving the immune system in late preterm newborns with *E. coli* strain Nissle 1917: a controlled pilot trial. Pilot Feasibility Stud. 2018; 4: 79.
- 4- Helmy YA, Kassem II, Rajashekara G. Immuno-modulatory effect of probiotic *E. coli* Nissle 1917 in polarized human colonic cells against *Campylobacter jejuni* infection. Gut Microbes 2021;13:1-16.
- 5- Sonnenborn U, Schulze J. The non-pathogenic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 – features of a versatile probiotic. Microb. Ecol. Health Dis, 2009; 21(3), 122-158.
- 6- Das B, Ghosh TS, Saxena S, et al. Analysis of the gut microbiome of rural and urban healthy Indians living in sea level and high-altitude areas. 2018:Sci Rep ;8:10104.
- 7- Mills JG, Brookes JD, Gellie NJC, Liddicoat C, Lowe AJ, Sydnor HR, Thomas T, Weinstein P, Weyrich LS and Breed MF . Relating Urban Biodiversity to Human Health With the ‘Holobiont’ Concept. Front. Microbiol. 2019;10:550.
- 8- Damoogh S, Vosough M, Hadifar S, Rasoli M, Gorjipour A, Falsafi S, Behrouzi A. Evaluation of *E. coli* Nissle1917 derived metabolites in modulating key mediator genes of the TLR signaling pathway. BMC Res Notes 2021;14:156.
- 9- Secher T, Maillet I, Mackowiak C, Le Bérichel J, Philippeau A, Panek C, et al. The probiotic strain *Escherichia coli* Nissle 1917 prevents papain-induced respiratory barrier injury and severe allergic inflammation in mice. Sci Rep. 2018; 8:11245.
- 10- Ou, B. et al. Genetic engineering of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 for clinical application. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2016; 100, 8693–8699.
- 11- Hu R, Lin H, Li J, Zhao Y, Wang M, Sun X, Min Y, Gao Y, Yang M. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917-derived outer membrane vesicles enhance immunomodulation and antimicrobial activity in RAW264.7 macrophages. BMC Microbiol 2020;20:268.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



اهمیت بالای بررسی شیوه تسهیل شده حائل گذاری فیزیکی توسط عموم با استفاده همزمان از سپر محافظ صورت و ماسکی فقط بر روی دهان در زیر شیلد صورت برای پیشگیری از گسترش عفونت جدی ناشی از ویروس کرونای

جدید

کامیار اسماعیلی

پژوهشگر مستقل (پزشک و محقق طب تلفیقی)، ایران

newstructure1@gmail.com

چکیده

دورنمای همه-گیری کرونا با وجود نوساناتش همچنان نگران کننده بوده و مقابله با آن، مجموعه ای از راهکارهای بهداشت-محور (health-oriented) با رویکردی مشارکت-دهنده (Participatory) و فعال و پیش-دستانه (Proactive) را میطلبد. علاوه بر راهکارهایی همچون واکسیناسیون مناسب و به هنگام، حائل گذاری فیزیکی (Physical Precluding) نیز تا نیل به راهکاری پایدار باید مورد توجه شایسته قرار گیرد. به ویژه بنا به قابلیت سرایتِ بسا بیشترِ برخی سویه های جدید و کاراییِ رو به کاهشِ استفاده ی تنها از ماسک، موثرترین شیوه حائل-گذاری فیزیکی توسط عموم بهره-گیری همزمان از سپر و ماسک صورت است. اما برای بسیاری از مردم استفاده از ماسکهای صورت یکبار مصرف که در زیر سپر صورت "هم بر روی دهان و هم به ویژه بر روی بینی" قرار گیرند برای درازمدت کاری راحت و همچنین اقتصادی محسوب نمیشود- در حالی که وجود پوششی "فقط بر روی دهان" در زیر سپر صورت، برعکس، میتواند استفاده از سپر صورت را برای خیلی افراد نه مشکلتر، بلکه آسانتر سازد. با توجه به این که یک کارکرد مهم پوششی در زیر سپر صورت به خصوص "کاهش سرعت و شدت" خروج ذراتی است که از طریق دهان در هنگام بلند صحبت کردن و عطسه و سرفه خارج میشوند و همچنین بنا به "کارکرد سپر محافظی که جلوی پوشش مزبور قرار میگیرد" و نیز "نقش عمده ذرات نسبتاً بزرگتر تنفسی در انتقال کووید-۱۹" انتظار می رود استفاده از پوششی تنها بر روی دهان در زیر سپر صورت هم، به عنوان "شیوه تسهیل شده ی بهره-گیری همزمان از سپر صورت و ماسک"، بتواند تا حد زیادی در مقابله با نقاط ضعف مطرح گشته برای استفاده ی تنها از سپر صورت موثر باشد- حتی اگر پوشش قرار گرفته فقط بر روی دهان در زیر سپر پوششی قابل شستشو باشد. با در نظر داشتن برخی مطالعات و شبیه-سازیهایی هرچند مورد بحث و مناقشه انجام گشته در باره میزان کارایی سپر و ماسکهای صورت در مقابله با گسترش عفونت کرونایی، آزمایش و نشان دادن "اثربخشی استفاده از پوششی فقط بر روی دهان در زیر سپر صورت" در مقایسه با "اثربخشی استفاده از همان پوشش هم بر روی دهان و هم بر روی بینی در زیر سپر" میتواند در دستور کار فوری قرار گیرد- چه این که در آزمایش مزبور همچنین "میزان اثربخشی استفاده از پوششهای قابل شستشو فقط بر روی دهان در زیر سپر صورت" نیز میتواند با "میزان اثربخشی استفاده از ماسکهای جراحی یکبار مصرف فقط بر روی دهان در زیر سپر" مقایسه شود. علاوه بر لزوم "توزیع رایگان و گسترده ابزار حفاظتی به ویژه سپر صورت"، وقتی یک شیوه تسهیل شده استفاده همزمان از سپر و ماسک صورت کارایی قابل قبولی را برای عموم در فضاهای عادی نشان دهد حائل-گذاری موثرتر فیزیکی توسط عموم برای مقابله با کرونا میتواند تسهیل شده و گسترش بیشتری بیابد.

کلید واژه ها: حائل گذاری فیزیکی (Physical Precluding)، سپر محافظ صورت (شیلد صورت) (Face Shield)، ماسک صورت (Face Mask)، کرونا (Coronavirus)، سویه های جدید (New Variants)، کووید-۱۹ (Covid-19)



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



The High Importance of Experimenting the Facilitated Method of Physical Precluding by the Public via Simultaneous Use of the Face Shield with a Mask Only on the Mouth Under the Shield to Prevent the Spread of the Serious Infection by New Coronavirus

Kamyar Esmaeili¹

¹ M.D. (Integrative Medicine) Iran.
newstructure1@gmail.com

Abstract

Considering the prospect of Covid-19 pandemic, successive mutations in the virus in a globally prone context, and the relative and temporary efficacy of the vaccines, effective health-oriented measures in combating Covid-19 pandemic are needed to address this serious threat. These measures should be taken with a participatory and proactive approach. Until a sustainable solution is achieved, effective "Physical Precluding" must be regarded accompanied by other necessary measures like vaccination. The transmission capability of some new, mutant variants of SARS-CoV-2 is substantially high, and an increasing reduction in the effectiveness of using face masks "alone" in precluding the infection with such new variants is alarming. An effective physical precluding by the general public in usual spaces can be accomplished by applying suitable face shields *together with* expedient masks under the shields. Providing a practical and economical method for physical precluding, "*along with widespread distribution of face shields*", can also bring about promoting and raising the culture of health and prevention. It seems the most important function of the mask under the shield is to reduce the amount and especially the "*velocity*" of the particles that come out through the mouth when speaking, coughing, and sneezing. By "an effective reduction in the velocity of such particles (via using a cover on the mouth under the shield)" and in view of "the function of the shield placed in front of the cover" and "the main role of larger particles in the Covid-19 transmission", any risk of the problematic particles that could eventually come out from around the shield will decrease. About this, conducting a simple, applied experiment about the effectiveness of the concomitant application of the face shield with various face masks that "*Only Cover the Mouth Under the Shield*", as "*the facilitated method of simultaneous use of the face shield and mask by the public*", is highly recommended. Likewise, the effectiveness of utilizing various face masks, also "*economical Washable cloth covers*", *only on the Mouth under the shield* requires to be experienced. (Anyhow, covering only the mouth under the face shield can generally make it easier for many people to use the shield.)

Key Words: Physical Precluding, Face Shield, Face Mask, Coronavirus, New Variants, Covid-19, Health and Medical sciences



۱. مقدمه:

۱.۱. دورنمای همه-گیری ویروس کرونای جدید:

از زمان آغاز همه-گیری بیماری نوپدید کووید-۱۹ (Covid-19) در سال ۲۰۱۹ میلادی تا به حال حدود دو سال می‌گذرد و در این مدت شاهد ظهور پی در پی سویه های جدید ویروس عامل بیماری مزبور بوده ایم. این روند میتواند همچنان ادامه یابد.

ویروس کرونای جدید (SARS-CoV-2) نیز بسان دیگر ویروسهای خانواده کرونا از نوع ویروسهای RNA میباشد. احتمال بروز نوترکیبی و جهش در این ویروس (با رشته نسبتاً بلند RNA) کم نیست. مهمترین راه انتقال عفونت کرونایی تنفسی بوده و این عفونت بس مسری در مناطق گوناگون جهانی پرجمعیت با ساکنان و شرایط زیستی و اقلیمی متنوع گسترشی وسیع یافته است؛ تردد بین جوامع با حجم و سرعت زیاد جریان دارد؛ واکسیناسیون مؤثر همگانی در همه مناطق دنیا به دلایل مختلف به گونه ای سریع و فراگیر انجام نمیشود (چنان که برای مثال، تا این تاریخ یعنی ژانویه ۲۰۲۲، هنوز درصد بسیار قابل توجهی در کشورهای با درآمد کم دوز اول واکسن بر علیه ویروس کرونای جدید را هم نزده اند و حتی در کشورهای توسعه یافته هم که پوشش واکسیناسیون خیلی بیشتر است مخالفان واکسن همچنان از واکسن زدن خودداری میکنند)؛ دیگر موارد بازدارنده در برابر گسترش بیماری کووید-۱۹ نیز به دلایل مختلف به درستی اعمال نمیگردد؛ افراد دارای مشکل در سیستم ایمنی (از قبیل بیماران مبتلا به ایدز، برخی بیماران مبتلا به سرطان، دریافت-دارندگان داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی، برخی افراد مبتلا به دیابت و یا دارای اضافه وزن و یا سبک ناسالم زندگی و ...) در سراسر دنیا فراوانند؛ سن متوسط جمعیت در بعضی جوامع بالا بوده و در جوامعی هم سطح بهداشت پایین بوده و یا موارد سوء تغذیه فراوانند؛ میزبان ویروس SARS-CoV-2 میتواند فقط انسان نباشد؛ انواع فرآورده های طبیعی و صناعی در مقابله با عفونت کرونایی به کار گرفته میشوند؛ نه سابقه ابتلا و نه واکسیناسیون تاثیری کامل و نیز پایدار در ممانعت از آلوده شدن به ویروس کرونای جدید، به ویژه برخی سویه های جدید آن، ندارند؛ و همه اینها احتمال ظهور و گسترش پی در پی سویه هایی از ویروس کرونا را که بسته به مورد گاه دارای قابلیت سرایت و گاه نیز دارای توان بیماریزایی شدیدتر و یا هر دوی اینها باشند افزایش میدهند. در شرایط موجود کاهش عدد R برای ویروس کرونای جدید (که نشانگر تعداد افرادی است که یک فرد آلوده به ویروس در هر دوره آلودگی و پیش از بهبودی کاملش آلوده میسازد) به زیر یک "به گونه ای پایدار در دنیا" به سادگی عملی نیست. بنابراین ویروس همچنان امکان گردش در گستره زیاد داشته و در بستری بسیار گسترده و مستعد، نوترکیبی و جهش در ویروس به احتمال زیاد میتواند اتفاق بیافتد.

در آخرین نمونه و تنها برای مثال، به تازگی امکان ترکیب دو سویه جدید به نامهای امیکرون (Omicron) [۳،۲،۱] و دلتا (Delta) و ایجاد ویروس کرونای موسوم به دلمیکرون (Delmicron)، مطرح شده است؛ ویروسی که احیاناً میتواند هم دارای توان سرایت بیشتر و هم بیماریزایی شدیدتر باشد. (البته برخی دلمیکرون را سویه ای جدید قلمداد نکرده و همچنین دستکم هنوز مستندات محکمی هم در این باره وجود چنین ویروسی انتشار نیافته است). منظور این است که به هر روی با استمرار تغییرات در ویروس در بستری مستعد و در گستره ای بسیار وسیع و انباشت فزاینده این تغییرات احتمال پیدایش سویه های جدید بالا بوده و حتی در



نهایت، پیدایش گونه جدیدی از ویروس‌های خانواده کرونا، مثلاً به عنوان SARS-CoV-3، نیز امکان و احتمالی دور از انتظار نخواهد بود

با توجه به این که ویروس SARS-CoV-2، مثلاً بر خلاف ویروس‌های عامل همه-گیرهای سارس و مرس در سالهای ۲۰۰۲ و ۲۰۱۲ میلادی، وارد مرحله آخر اپیدمیولوژیک گشته و با بدن انسان، به عنوان مهمترین میزبان خود در حال حاضر، به نوعی تطابق یافته است، انتقال آن از انسان به انسان لزوماً سبب تضعیف تدریجی آن، مثلاً بسان ویروس‌های کرونای عامل همه-گیرهای سارس و مرس در سالهای ۲۰۰۳ و ۲۰۱۲، نمیشود.

تا به حال درعمل تغییرات ایجاد شده در SARS-CoV-2 و به وجود آمدن سویه های جدید در دو جهت کلی متفاوت پیش رفته است. در یک مسیر شدت بیماریزایی و کشندگی ویروس کاهش و در مسیر دیگر اما افزایش یافته است. البته به یمن انواع امکانات و پیشرفتهای مراقبتی و درمانی و بر خلاف گذشته ها، مثلاً در مورد همه-گیری آنفولانزای موسوم به اسپانیایی در دهه دوم قرن بیستم، حال تعداد خیلی بیشتری از مبتلایان به بیماری و مستعد ابتلا به اشکال شدیدتر آن از مرگ نجات مییابند. ضمن این که بدین ترتیب این فرض کلی که با مرگ افراد میزبان سویه های دارای توان بیماریزایی شدیدتر و مستعد ابتلا به شکل شدیدتر بیماری، سویه های خطرناکتر ویروس به تدریج محو خواهند شد میتواند کم‌رنکتر شود.

عواملی همچو سرعت سرایت بالا، سازوکار پیچیده و چندرویه بیماریزایی (که ارگانهای گوناگونی را درگیر کرده و در مراحل مختلف بیماری اختلالات درمانی گاه متضاد دارد)، موقت و نسبی بودن ایمنی برانگیخته در برابر بیماری به دنبال ابتلا و یا واکسیناسیون و قابلیت نسبتاً بالایی تغییر ویروس (به خصوص در شرایط مستعد) جملگی در شدت آسیب ویروس کرونای جدید به سلامت جوامع میتوانند مؤثر باشند. گذشته از راه انتقال بسیار سهل عفونت کرونایی از راه تنفس و آلودگی برخی مخاطات (مشابه با برخی بیماریهای عفونی دیگر)، طولانی بودن مدت زمان مسری بودن کووید-۱۹ و بی علامت یا کم-علامت بودن بسیاری ناقلان ویروس عامل آن، سرعت و قابلیت گسترش عفونت کرونایی را در مقایسه با آنفولانزا بسا افزایش میدهد؛ ضمن این که کووید-۱۹، البته بسته به سویه ای که فرد را گرفتار میسازد و دیگر عوامل مربوط میتواند در مجموع کشنده تر باشد. با وجود همه نوسانات در میزان ابتلا و تلفات همه-گیری کووید-۱۹ به دلایل مختلف، این عوامل همراه با بستر مستعد مربوط در گستره جهانی همچنان پابرجا و این ویروس را همچنان به عنوان یک تهدید جدی مطرح میسازند. حتی وقتی بخشی از این گونه تهدیدات خطیر متوجه سلامت عمومی برای مدتی از حالت بالفعل به حالت بالقوه درمیایند، تا زمان نیل به راهکاری پایدار، اصل و اساس این تهدیدات پابرجا بوده و برطرف شدنی نیستند

البته گسترش برخی سویه های دارای توان سرایت بیشتر اما بیماریزایی با شدت کمتر (احتمالاً بسان سویه امیکرون) بسته به مورد میتواند سبب کاهش شیوع سویه های دارای توان سرایت کمتر ولی بیماریزایی شدیدتر (بسان سویه دلتا) شود و در ضمن میزان ایمنی کلی جامعه در برابر آن سویه های دارای توان بیماریزایی با شدت بیشتر را نیز تا جایی بالا ببرد. بدین ترتیب به ویژه اگر افزایش موارد ابتلا به سویه های دارای توان سرایت بیشتر اما کمتر کشنده منجر به افزایش تعداد موارد بستری بیش از حد تاب-آوری سیستم درمانی نشود، آنگاه گسترش سویه هایی از این قبیل نه تنها لزوماً به افزایش میزان مرگ و میر ناشی از کووید-۱۹ به



خصوص در جوامعی که در آنها پوشش واکسیناسیون مناسب بالا است نخواهد انجامید، بلکه در نهایت و بسته به مورد میتواند مجموع موارد مرگ و میر ناشی از کرونا را در جوامع مزبور کاهش دهد. اما حتی در این صورت، با توجه به گستردگی فوق العاده شیوع بیماری و بسترهای مستعد موجود، احتمال بسیار اندکی وجود دارد که شاهد محو کامل و بازگشت-ناپذیر اشکال خطرناک کووید-۱۹ آن هم به سرعت باشیم. طبعاً افزایش میزان ایمنی کلی جامعه به ترتیب بیان شده به هر روی افزایشی نسبی و ناپایدار بوده و همه سویه ها و انواع ویروس کرونا را که میتوانند در آینده نیز پدید آیند شامل نمیشود. بنابراین همچنان این احتمال جدی و خطیر وجود خواهد داشت که در پی کاهش میزان مرگ و میر ناشی از عفونت کرونایی به دلایل بیان گشته نیز دیر یا زود شاهد افزایش دوباره موارد مرگ و میر ناشی از عفونت کرونایی باشیم.

با توجه به تمام موارد بالا و در بستری مناسب و گسترده در سطح جهان، عملاً ویروس با جهشهای خود پیوسته راههای جدیدتری را برای بقا و گسترش جستجو میکند و در رقابت جدی با تلاشهای انسان در مقابله با بیماری قرار میگیرد. از یک طرف، انسان ابزار حفاظتی پیشگیرانه و واکسنها و همچنین داروهای ضد ویروس و دیگر روشهای درمانی از این قبیل را تکامل میبخشد و در طرف دیگر، سویه هایی از ویروس که قادر به دور زدن آنها هستند در جایی پدید آمده و گسترش می یابند. به این ترتیب ظهور ویروسهای دارای توان سرایت و یا حتی بیماریزایی شدیدتر در آینده رویدادی بعید نخواهد بود.

این فرض هم که "گسترش سونامی-وار سویه آمیکرون با توان گسترش سریعتر اما بیماریزایی با شدت کمتر و عقب رانده شدن سویه های با توان سرایت کمتر اما قدرت بیماریزایی شدیدتر، کار ناتمام بشر در ایجاد ایمنی جمعی در سراسر دنیا از راه واکسیناسیون همراه با کاربست دیگر راهکارهای مقتضی را تکمیل میکند و با پیشرفتهای رو به تزاید در پیشگیری و درمان کووید-۱۹، سرانجام حداکثر تا حدود اواخر سال ۲۰۲۲ میلادی شاهد محو کامل و بازگشت-ناپذیر اشکال خطرناک کووید-۱۹ خواهیم بود" فرضی ایده-آلیستی و بیش از حد خوش-بینانه است. اضمن این که اینها گذشته از بحث امکان نوعی نهان-شدگی ویروس و یا سیر و عوارض درازمدت عفونتهای کرونایی است. البته با گسترش ایمنی نسبی در جوامع، پیشرفتهای فزاینده در مقابله با کووید-۱۹ و نوعی تطبیق با شرایط کرونایی، کاسته شدن کلی از وخامت بحران همه-گیری در دنیا، با وجود همه نوسانات، میتواند امری قابل انتظار باشد. اما فراموش نکنیم که "امکان سرایت بیشتر میتواند به معنای امکان و احتمال افزونتر بروز نوترکیبی و جهشهای بیشتر هم باشد". چه این که سویه دلتا (Delta)، با توان بیماریزایی شدیدش، در پی گسترش و تکثیر بسیار سویه های پیشین بود که سرانجام پدید آمد. حتی در مورد ویروس آنفلانزا هم با وجود توان گسترش کمتر، هر از چند گاهی شاهد بروز سویه های جدید و گاه خطرناکتری از این ویروس هستیم. بنابراین به طور کلی، فراز و فرودهایی که به دلایل مختلف در میزان مرگ و میر ناشی از ویروس کرونای جدید پدید میآیند، "هر قدر هم شدید و طولانی باشند"، نباید ما را دچار نومیدی یا غفلت سازند. طبعاً هر گونه پیش-بینی قطعی و دقیق در باره آینده بیماری کووید-۱۹ واقع-بینانه نبوده و همواره باید بدترین احتمالات ممکن را نیز در نظر داشت.

حتی اگر چنان که برخی امید دارند، در این سال میلادی و بسان مواردی از قبیل همه-گیریهای مرگبار سویه هایی از ویروس آنفلانزا در گذشته شاهد فروکش کردن گسترده پاندمی کووید-۱۹ باشیم، این بیماری میتواند به صورت آندمیک استمرار داشته و همچنین هر از چند گاهی گسترشی بیشتر و آسیب-زاتر بیابد- چه این که با توجه امکان پیدایش سویه های جدید و حتی نوع تازه ای از ویروس کرونا، احتمال بروز عفونتهای کرونایی از نوع شدیدتر و کشنده تر نیز وجود خواهد داشت. همچنین به طریق اولی هر گونه



تبدیل احتمالی همه-گیری از وضعیتی که شاهد آن بوده ایم به وضعیتی که شاید بتوان به تعبیری آن را نوعی وضعیت تحت حد قلمداد کرد و البته احتمال آن نیز با توجه به شرایط وجود دارد به معنای محو کامل و پایدار بیماری نیست. بنابراین ضمن تلاش برای نیل به راهکاری پایدار به منظور مقابله پیشگیرانه و درمانی با بیماریهای نوپدید از قبیل عفونتهای کرونایی، کوشش برای یافتن و ارتقای راهکارهای موقت نیز باید ادامه یابد.

۲.۱. نگاهی به برخی راهکارهای رایج و کارایی و عملی بودنشان در مقابله با همه-گیری کرونا در شرایط پیشاروی:

هرچند واکسیناسیون به نوبه خود میتواند یکی از راهکارهای بسیار مفید در مقابله با برخی از مهمترین بیماریهای عفونی نوپدید از قبیل کووید-۱۹ باشد، اما در نهایت و به دلایل مختلف، درعمل نمیتوان آن را راهکاری جامع و پایدار قلمداد نمود. کارایی واکسینا نسبی و ناپایدار بوده و ویروس نیز در تغییر است.

عوامل بنیادی ظهور و گسترش بیماریهای نوپدید (Emerging Diseases)، که همه-گیری جهانگیر (پاندمی) کووید-۱۹ یکی از آنها است، همچنان پابرجا هستند. توسعه ناموزون و ناپایدار همراه با تخریب محیط زیست، گرمایش زمین و تغییرات شدید اقلیمی، درهم رفتگی زیستگاههای انسان و حیوانات، وجود پرورشگاههای انبوه دام، مصرف-گرایی بی مهار و سرمایه-سالاری غالب در دنیا، سبک ناسالم زندگی، بی عدالتی شدید و نهادینه و ساختارهای معیوب اقتصادی-اجتماعی-سیاسی-فرهنگی و حتی علمی و فن-آورانه (تکنولوژیک) ... همه به نوعی در بروز و گسترش فزاینده بیماریهای نوپدید هم مؤثرند. حرکت گسترده و سریع افراد و جمعیتها بین مناطق مختلف دنیا نیز به نوبه خود بر سرعت پخش بعضی از این بیماریها از قبیل کووید-۱۹ میافزاید.

گاه این بیماریها بسان کووید-۱۹ دارای سازوکار بیماریزایی (Pathogenesis) پیچیده و چندرویه (Multifaceted) هستند و مقابله کارا با این نوع اختلالات در گستره کلان و در درازمدت نیازمند رویکردی کل-نگر (Holistic) و تلفیقی (Integrative) از جمله با استفاده از ابزار و داروهایی به تعبیری هوشمند است [۴]؛ ابزار و داروهایی ارزان و قابل دسترس برای همگان، که سازوکارهای طبیعی خودتنظیمی و خودترمیمی و برقرار دارنده تعادل (Homeostasis)، از جمله شامل سیستم ایمنی، را در تمامیت سازواره زنده در سطوح مختلف بهبود بخشیده و ارتقا دهند و بتوانند دارای تأثیرات متفاوت و گاه متضاد در مراحل مختلف بیماری به اندازه مقتضی باشند. تا به حال چنین ابزار و دارویی در سطح وسیع عرضه نگشته و با وجود برخی تجارب، هنوز مطالعه کنترل-شده ای برای نشان دادن تأثیرات آن در مقابله پیشگیرانه و درمانی با کووید-۱۹ به طور خاص انجام نشده است. نه روشها و درمانهای مبتنی بر طب موسوم به مدرن و نه روشها و درمانهای مبتنی بر انواع طب موسوم به سنتی چنین نیستند. ضمن این که دید و رویکرد کنونی غالب هم، از جمله در بخش مهمی از عرصه علم و فن-آوری، چنین برون-دهی نمیتواند داشته باشد. نوعی جزئی-نگری جزم-اندیشانه و بسته و تیره غالب و برخی روندهای دیوانسالارانه پیچیده و کند و صورت-گرایی رایج همچنین در بخش مهمی از دنیای علم و فن-آوری و تأثیرپذیری جدی آن از برخی رویکردهای ناسالم و رایج سوداگرانه، سیاسی و یا تبلیغاتی چنین اقتضایی ندارد. در طرف به ظاهر مقابل نیز بعضی رویکردهای شبه علمی و فانتزی و یا به ویژه نوستالژیک، واپسگرا و آمیخته به انواع تعصبات و خرافات قدیمی یا شبه مدرن، با وجود بعضی ظواهر و شعارهای گاه غلط-انداز، از آن هم به مراتب مشکل-دارترند و هیچ راه حل پایداری را در هیچ زمینه ای از آنها نمیتوان انتظار داشت. آنها در واقع خود بخشی از مشکل میباشند. اگرچه طبعاً در بعضی از مواردی که از سوی آنان



به هر دلیل بیان میشود چیزهایی از حقیقت هست و مواردی نیز برای مطالعات و بررسیهای بیشتر میتواند وجود داشته باشد، اما در مجموع برای حل معضلات جدی و پیچیده پیشاروی به انگاره های صلب و بسته و عقب افتاده و ذهنیاتی متوهم و درخودمانده نمیتوان امید داشت. بنابراین فعلاً در تلاش برای مقابله مؤثر با همه-گیری کووید-۱۹ و خرید زمان تا دستیابی به راهکاری پایدار، به هر روی تکیه اصلی همچنان بر کاربست راهکارهایی همچو واکسیناسیون، ردیابی، فاصله-گذاری اجتماعی و فیزیکی و همچنین حائل-گذاری فیزیکی میباشد.

در مورد راهکار موسوم به ایمنی گله ای یا ایمنی دسته جمعی با اتکای صرف به ابتلای درصد بالای جمعیت به کووید-۱۹ نیز با توجه به موارد مکرر ابتلای مجدد به عفونتهای کرونایی و وقوع جهشهای پایایی در ویروس، راهکار مزبور را میتوان از اساس راهکاری هم غیرعلمی و هم بسیار پرتلفات و غیراخلاقی دانست. متأسفانه این راهکار در کشور ما نیز به دلایل مختلف عملاً طرفدارانی جدی در سطوح مختلف داشته است حتی در کشورهایی مانند انگلستان هم امید بستن هرچند کوتاه و گذرا به این راهکار برای مهار بیماری توسط برخی سیاستمداران و سیاست-گذاران در سیستم بهداشتی در ابتدای همه-گیری و از کف دادن فرصتی طلایی برای مقابله مؤثر با ورود و گسترش اولیه ویروس در جامعه، هزینه های بسیار سنگین انسانی را بر آنها تحمیل کرد. البته حتی در صورتی هم که امکان ابتلای چندباره به عفونتهای کرونایی و وقوع جهشهای پیوسته در ویروس وجود نمیداشت نیز باز ایمنی گله ای فقط با اتکا به ابتلای درصد بالای جمعیت به بیماری به جای واکسیناسیون طریقی بس پرتلفات بوده و حتی آن راه نیز باید در زیر خط آستان تاب-آوری سیستم درمانی پیموده شود. در غیر این صورت، با اوج-گیری بیماری، هم میزان ابتلا و سرعت گسترش بیماری و هم نسبت موارد مرگ و میر به موارد ابتلا میتواند به ناگاه افزایش یافته و حتی بسان برخی موارد در دنیا حالت انفجاری بیابد. البته "اگر و فقط اگر" میشد بگونه ای حساب-شده راهی قابل اعتماد را مثلاً از طریق حائل-گذاری فیزیکی همگانی به گونه ای خاص و یا به هر طریق دیگر داشت که درگیری آحاد جامعه با ویروس عمدتاً با تعداد خیلی اندک ویروس اتفاق افتاده و همچنین درگیری اندک با ویروس به بیماری شدید نینجامد، آنگاه راهکار ایمنی جمعی بدون اتکای اصلی به واکسیناسیون رایج هم میتواند یکی از راهکارهای مورد توجه به خصوص در برخی شرایط و جوامع باشد]

راهکارهایی از قبیل قرنطینه ها و تعطیلیها و فاصله-گذاری اجتماعی نیز اگرچه هنوز در موارد زیادی مفید بوده و به کار میایند و در کشورهایی مانند چین با امکانات و شرایط ویژه خود همچنان در موارد مقتضی با شدت اعمال میگردند، اما روز به روز با مخالفتهای بیشتری در سطوح مختلف در دنیا روبرو میشوند. با توجه به الزامات مهم اجرای این گونه راهکارها از قبیل لزوم پیش-بینیها و برنامه-ریزیهای دقیق و حمایتهای گسترده، منظم و مستمر و هزینه های سنگین اقتصادی و اجتماعی شان، اجرای آنها به ویژه برای درازمدت به سادگی عملی نیست. چه این که اخیراً در کشورهای مختلف شاهد کاهش مدت زمان قانونی مقرر برای قرنطینه افراد آلوده به ویروس کرونای جدید همچنین به دلایل اقتصادی و کاری میباشیم. روشن است که برقراری تعادلی پایدار بین سلامت و اقتصاد، با توجه به تاثیر متقابل اینها بر یکدیگر، مقوله ای مهم بوده و راهکارهای ما میباید هر چه بیشتر واقع-بینانه تر و جامع-نگرتر باشند. بدین ترتیب توجه بیشتر به حائل-گذاری فیزیکی امری ناگزیر به نظر میرسد؛ ضمن این که روشها و ابزار تحقق این راهکار نیز طبعاً نیاز به تغییر و روزآمد شدن به طور پیوسته دارند.



اگر مجموعه روشها و راهکارهای مورد استفاده در مقابله با عفونت کرونایی را در مجموع به عنوان یک سامانه در نظر بگیریم، شناسایی و ردگیری مبتلایان و افراد در تماس با آنها هم دیگر راهکاری است که همراه با دیگر روشها و اجزای سامانه مزبور مد نظر سیاست‌گذاران بهداشتی در دنیا برای مقابله با همه-گیری کووید-۱۹ قرار گرفت. اجرای مؤثر این راهکار نیاز به انجام تستهای شناسایی با کیفیت مطلوب و به تعداد زیاد (مثلاً مشابه آنچه در کره جنوبی شاهد آن بودیم)، نظم و برنامه-ریزی دقیق، امکانات فن-آورانه مناسب برای شناسایی و پیگیری سریع و به هنگام و مجموعه اقدامات لازم پس از شناسایی دارد. البته با ظهور برخی سویه های جدید از قبیل آمیکرون (Omicron) و افزایش امکان بروز موارد منفی کاذب در تستهای معمول، کاربست مؤثر این راهکار نیز نیاز به روزآمد شدن پیوسته دارد- ضمن این که شناسایی و ردگیری مبتلایان و افراد در تماس با آنها حتی در مورد افراد آلوده به سویه های پیشین هم در کشور ما کاستیهای جدی داشته است.

در اینجا جا دارد همچنین برای مثال به یک سویه جدید در حال غالب آمدن در بسیاری جوامع به نام آمیکرون اشاره شود. [۳،۲،۱] اگرچه ویژگیهای این سویه و بیماری ناشی از آن هنوز نیاز به تحقیقات و یافته های بیشتر دارد، اما بر اساس مواردی که دستکم تا به حال در باره این سویه منتشر شده است، سرعت تکثیر آن به خصوص در راههای هوایی فوقانی به مراتب بیشتر از سویه های پیشین بوده و تعداد کمتری از آن برای بیمار کردن افراد کافی است- هرچند که گفته شده سرعت تکثیر آن در بافت ریه و بخشهای تحتانی آن (که در بیماری کووید-۱۹ آسیب-پذیرترند) به میزان قابل ملاحظه ای کمتر و احتمالاً به این دلیل شدت بیماریزایی و میزان کشندگی اش هم پائینتر بوده است. این سویه، که افراد جوانتر و کودکان را بیش از گذشته درگیر کرده است، خود محصول وقوع جهشهای متعددی در سویه های پیشین بوده و تاج آن نیز از جمله در محل چسبیدن به سلولهای میزبان تفاوتهای قابل توجهی با سویه های پیشین نموده است. بدین ترتیب سابقه ابتلا به عفونت کرونایی با سویه های پیشین و واکسیناسیون با واکسنهایی که برای سویه های قبلی به ویژه با توجه به تاج آنها طراحی شده اند در مقابله با این سویه کارایی کمتری دارند. مجموعه اینها قابلیت سرایت این سویه را تا حد زیادی بالا برده و همچنین عملاً از میزان کارایی استفاده ی تنها از ماسکهای معمول موجود در پیشگیری از آلودگی به ویروس عامل کووید-۱۹ در جامعه تا حد زیادی کاسته است. [۵]

از همان اوایل همه-گیری بیماری کووید-۱۹ در حدود دو سال پیش اهمیت استفاده تلفیقی از ابزارهای حفاظتی مناسب توسط همگان، به خصوص وقتی فاصله بین افراد به کمتر از دو متر میرسد، در چارچوب کلی آنچه به تعبیری حائل-گذاری اجتماعی (Social Precluding, Social Barricading) یا به بیان درستتر حائل-گذاری فیزیکی (Physical Precluding) خوانده شد به طور گسترده و در سطوح مختلف مطرح گشت و تأکید مستمر بر آن و کوشش برای ترویج حائل-گذاری فیزیکی به انحای گوناگون ادامه یافت. [۶] راهبرد اصلی و کلی، تلاش هر چه بیشتر برای کاستن هر چه فزونتر از سرعت گسترش بیماری تا هر حد ممکن، به ویژه اشکال شدید آن و وقتی دیگر راهکارها نیز هنوز در دسترس نبوده و یا به درستی محقق نمیگشتند، بود. پیشامدهای بعدی نیز به نوبه خود درستی و ضرورت جدی آن همراه با توصیه به "توزیع رایگان ابزار حفاظتی به خصوص سپر محافظ صورت مناسب برای عموم" را، فارغ از میزان عملی شدن توصیه اخیر به طور خاص، بیش از پیش نشان داد. به طور کلی چه مواردی از قبیل فاصله-گذاری اجتماعی (Social Distancing) و یا فاصله-گذاری فیزیکی و نیز واکسیناسیون به هنگام، مناسب و رایگان تحقق یابند و چه موارد مزبور مانند کشور ما به درستی انجام نشوند ...، به هر روی حائل-گذاری فیزیکی اهمیت اساسی خواهد داشت.



حائل-گذاری فیزیکی به گونه ای مؤثر و عملی همچنین می‌تواند با استفاده تلفیقی از ابزارهای حفاظتی مناسب شامل سپر محافظ صورت همراه با ماسک و پوشش مقتضی در زیر آن در سطح گسترده محقق گردد. ضمن این که تاکید بر حائل-گذاری فیزیکی به معنای کم بها دادن به دیگر راهکارهای لازم نبوده و همچنین می‌تواند به نوبه خود برخی کاستیهای آنها را جبران نماید.

در ادامه، ضمن مقایسه کلی استفاده ی تنها از سپر محافظ صورت با استفاده ی تنها از ماسک صورت در پیشگیری از مبتلا کردن و مبتلا شدن یک فرد به عفونت کرونایی، به استفاده تلفیقی از سپر محافظ صورت و ماسک، البته برای افراد عادی در محیطهای معمول، در چارچوب حائل-گذاری فیزیکی بیشتر پرداخته شده است. همچنین با توجه به امکان مشکل و پرهزینه تلقی شدن استفاده از سپر صورت همزمان با ماسکهای یکبار مصرفی که به طور کامل هم روی دهان و هم به ویژه روی بینی را بپوشانند توسط بسیاری از مردم برای مدت طولانی، پیشنهاد امکان استفاده همزمان از ماسک و پوششی حتی قابل شستشو در زیر سپر صورت دستکم بر روی "دهان" و انجام آزمایشی کاربردی برای نشان دادن میزان اثربخشی این شیوه تسهیل شده بهره-گیری همزمان از سپر صورت و ماسک مطرح شده است.

۲. مقایسه کارایی سپر محافظ صورت با ماسک جراحی معمول و برخی نکات مربوط:

در مقایسه میزان تاثیر استفاده از نوعی ماسک سه-لایه معمول موسوم به ماسک جراحی با میزان تاثیر استفاده از سپر محافظ صورت (شیلد صورت، رُخپوش، چهربان) در پیشگیری از "مبتلا شدن" و نیز "مبتلا کردن" به عفونت کرونایی در مورد یک فرد موارد زیر قابل توجه است:

الف) استفاده از ماسک جراحی معمول به تنهایی توسط یک فرد در پیشگیری از مبتلا شدن او به نوبه خود بی تاثیر نیست؛ اما بیشترین فایده استفاده از ماسک مزبور نه پیشگیری از مبتلا شدن، بلکه "پیشگیری از مبتلا کردن" دیگران و مقابله با زنجیره انتقال بیماری از این طریق میباشد، به خصوص در هنگام عطسه و سرفه و بلند صحبت کردن توسط فرد مبتلا. در این باره، نتایج مطالعات و شبیه-سازیها نیز نشانگر تاثیر خیلی بیشتر استفاده ی تنها از ماسک جراحی در پیشگیری از آلوده کردن در مقایسه با تاثیر استفاده ی تنها از آن در پیشگیری از آلوده شدن بوده است. برای مثال، بر اساس نتایج به دست آمده در یک شبیه-سازی آزمایشگاهی [۷]، استفاده ی تنها از ماسک جراحی تیپ ۱ (Surgical Mask type I) توسط فردی فرضی در برابر دستگاهی که از فاصله ۲۵ سانتیمتری به مدت ۳۰ ثانیه از روبرو ذرات را به سمت او میپاشد، میزان ورود ذرات مزبور به دهان وی را فقط حدود ۲۱.۸ درصد کاهش میدهد. (این کاهش برای استفاده ی تنها از سپر صورت به کارفته در شبیه-سازی یادشده ۵۴.۸ درصد بوده است). البته همان میزان از حفاظت هم به شرطی است که استفاده از ماسک جراحی مناسب به درستی انجام شود و همچنین استفاده از آن سبب ایجاد نوعی اطمینان کاذب در افراد و بی مبالاتی آنان بر این اساس نگردد. مهمترین کارکرد ماسک جراحی کاهش پخش قطرات تنفسی، به ویژه قطرات نسبتاً درشتتر، است؛ قطراتی که طبعاً در هنگام عطسه و سرفه و بلند صحبت کردن، بیشتر امکان خروج از دستگاه تنفسی افراد مبتلا دارند. [این در حالی است که استفاده از برخی ماسکهای خاص پزشکی مانند N95، N99، FFP2، FFP3، FFP1 در صورت بهره-گیری دقیق و درست، به طور مستقیم و تا حد زیادی مانع آلودگی و مبتلا شدن خود فرد استفاده کننده از



ماسک میشود. استفاده از اینگونه ماسکهای خاص معمولاً نه توسط عموم، بلکه بیشتر توسط کارکنان سیستم بهداشتی-درمانی در محیطها و مواردی که در آنها احتمال آلودگی بالا است انجام میشود.

ب) تاثیر استفاده از سپر صورت مناسب به تنهایی توسط یک فرد غیرمبتلا به کرونا در "پیشگیری از مبتلا شدن" خود او (در مواجهه با یک بیمار مبتلا به کووید-۱۹ (به خصوص با سویه های جدید)، در مقایسه با تاثیر استفاده ی تنها از ماسک جراحی در این باره میتواند بسته به مورد بیشتر باشد. نتایج برخی شبیه-سازیه‌ها مویده این گزاره بوده اند. [۷] این همچنین به سبب پوشش نفوذناپذیری است که در سپر صورت به گونه ای تقریباً کامل جلوی صورت قرار میگیرد.

بر اساس نتایج یک مدل شبیه-سازی شده [۸]، استفاده ی تنها از سپر صورت توسط یک فرد فرضی میتواند میزان ورود قطرات آلوده به درون سیستم تنفسی اش را هنگامی که یک شخص فرضی آلوده در فاصله حدود ۴۶ سانتیمتری (۱۸ اینچ) از روبرو به طرف او در فضایی بسته سرفه کند، حدود ۹۶ درصد کاهش دهد. این درصد بیانگر میزان کاهش ذرات آلوده واردگشته به درون سیستم تنفسی فرد فرضی استفاده کننده از سپر صورت در طول مدت پنج دقیقه پس از سرفه آن شخص فرضی است که به طرف او سرفه میکنند. درصد کاهش در میزان ورود ذرات مزبور در بازه زمانی ۳۰ دقیقه پس از سرفه میتواند ۸۱ درصد باشد. (در این مورد، قطرات مورد نظر که میزان ورود آنها به سیستم تنفسی فرد فرضی استفاده کننده از سپر کاهش یافته در کل دارای قطر میانه Volume Median Diameter; VMD) در حدود ۸.۵ میکرومتر بوده اند. در مورد ذرات ریزتری که میتوانند با سرفه در هوا پراکنده شده و مدت بیشتری شناور بمانند کاهش میزان ورود ذرات به درون سیستم تنفسی دارنده سپر صورت در طول مدت ۳۰ دقیقه پس از سرفه آن شخص فرضی به ترتیب گفته شده، حدود ۶۸ درصد بوده است.

بدین ترتیب تاثیر بازدارنده سپر محافظ صورت در مورد ذرات ریزتر و به ویژه آئروسولهای بسیار ریز هوابرد (Airborne)، که پس از عطسه و سرفه و بازدم فرد مبتلا برای مدت زیادتری در هوا شناور میمانند و در طی زمان هم بعضی از آنها امکان نفوذ به فضای بین صورت و طلق شفاف سپر صورت به خصوص در یک فضای بسته را دارند، کمتر از تاثیر بازدارندگی آن در مقابل قطرات درشتتر خواهد بود- چه این که در مطالعه بیان گشته [۸] تاثیر بازدارنده استفاده از سپر صورت در برابر ذرات دارای قطر کوچکتر از پنج میکرون در مقایسه با تاثیر بازدارنده استفاده از ابزار مزبور برای ذرات درشتتر (که زودتر فرومیشینند) کمتر بیان گشته است. البته در کل و همانطور که برخی هم اشاره داشته اند [۹]، قطرات تنفسی نسبتاً درشتتر هستند که درعمل نقش عمده را در انتقال و آلوده ساختن افراد و مبتلا کردن آنها به بیماری کووید-۱۹ دارند نه بعضی آئروسولهای هوابرد بسیار ریز.

سپر محافظ صورت همچنین از چشمها محافظت میکند؛ کاری که ماسکها انجام نمیدهند. محافظت از چشمها در برابر آلودگی به کرونای جدید، هرچند به اندازه محافظت از سیستم تنفسی تاثیرگذار نیست، اما باز به نوبه خود مهم است. [۱۰]

با وجود همه اینها، اگر یک بیمار آلوده به ویروس، به ویژه برخی سویه های جدید ویروس کرونا با توان سرایت خیلی بالا، در موقعیتی نامناسب نسبت به سپر محافظ صورت فرد استفاده کننده از سپر و برای مثال به فاصله اندکی در پشت سر او قرار گرفته باشد و نیز شخص بیمار از هیچ پوشش مؤثر بازدارنده ای استفاده ننموده و از موقعیتش واقع در پشت سر فرد استفاده کننده از سپر به سمت او عطسه و سرفه نماید، آنگاه دیگر سپر محافظ صورت فرد استفاده کننده از آن حفاظت مؤثری را برای او ایجاد نخواهد کرد. اگرچه



در این حالت هم باز بهره-گیری وی از ماسک جراحی یا حتی پارچه ای همراه با سپر صورت، از استفاده ی تنها از سپر صورت بهتر خواهد بود، اما استفاده امثال این ماسکها نیز دیگر حفاظت موثری را ایجاد نخواهد کرد. در این گونه حالات خاص، تنها بهره-گیری دقیق از بعضی ماسکهای مخصوص پزشکی با کارایی زیاد، همراه با محافظت از چشمها به طریق مقتضی، است که میتواند میزان حفاظت بالایی را برای فرد در برابر قطرات آلوده به ویروس ایجاد کند. [همچنین با توجه به امکان پیشامد اینگونه حالات است که به طور کلی میتوان گفت هر چه افراد بیشتری در یک جامعه از ابزار حفاظتی استفاده نمایند، تاثیر بازدارنده ابزار کسانی که در جامعه مزبور از آن استفاده میکنند در عمل میتواند بیشتر شود]

دیگر این که اگر یک بیمار مبتلا به کووید-۱۹ که از پوشش و حفاظتی استفاده نمیکند مثلاً از فاصله ۲۵ سانتیمتری از روبرو به طرف صورت فردی غیرآلوده عطسه نماید، اگرچه همچنین با توجه به نتایج برخی از شبیه-سازیها [۷]، استفاده ی تنها از سپر صورت توسط فرد غیرآلوده او را خیلی بیشتر از استفاده ی تنها از ماسک جراحی محافظت خواهد کرد، اما باز این حفاظت نیز نسبی خواهد بود. [۱۱]

پ) اگر فردی که خود مبتلا است فقط از سپر صورت استفاده کند، در مقایسه با حالتی که او تنها از ماسک جراحی به درستی استفاده نماید، میتواند در کل احتمال مبتلا کردن بقیه توسط او کمتر از حالت استفاده درستش از ماسک جراحی مناسب نباشد؛ به خصوص اگر افراد غیرمبتلا و بدون حافظ در موقعیتی نامناسب نسبت به سپر صورت وی قرار گرفته باشند. (برای مثال، آرایشگرانی که آلوده به ویروس کرونای جدید بوده، فقط از سپر صورت استفاده کرده و مشتریانشان در موقعیتی در پایین سپر صورت آنها قرار میگیرند، احتمال این که مشتریان بدون حفاظ خود را به ویژه در هنگام بلند صحبت کردن و عطسه و سرفه آلوده نمایند بیشتر از زمانی خواهد بود که آن آرایشگران تنها از ماسک جراحی مناسب به درستی استفاده کنند).

شایان ذکر است که بر اساس نتایج یک شبیه-سازی آزمایشگاهی که در بالا نیز بدان اشاره شد [۷]، هم استفاده ی تنها از سپر صورت و هم استفاده ی تنها از ماسک جراحی توسط یک فرد آلوده فرضی، هر دو تاثیر بالایی در کاهش میزان نهایی ذرات آلوده واردشده به یک شخص فرضی قرار گرفته در روبرو در حالت پرتاب مستقیم از فاصله نزدیک (۲۵ سانتیمتر) داشته اند. در این شبیه-سازی آزمایشگاهی، تاثیر بهره-گیری از سپر صورت در این مورد به میزان هرچند خیلی اندکی بیشتر از تاثیر استفاده از ماسک جراحی گزارش شده. ضمن این که در همین شبیه-سازی و چنان که گفته شد، تاثیر استفاده ی تنها از سپر صورت این بار توسط شخص فرضی که ذرات آلوده از فاصله نزدیک و روبرو به طرف او پرتاب میشوند از تاثیر استفاده شخص فرضی مزبور از تنها ماسک جراحی در جلوگیری از ورود ذرات آلوده بسیار بیشتر بوده است. این نتایج، هم در مورد ذرات درشتتر و هم در مورد ذرات ریزتر در مطالعه مزبور صدق میکردند.

اما متفاوت با نتایج مطالعه مورد اشاره در بالا [۷]، نتیجه-گیری های نهایی برخی محققان در مطالعاتی دیگر [۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶] به کارایی بیشتر یا حتی مساوی استفاده ی تنها از سپر صورت در پیشگیری از مبتلا کردن در مقایسه با کارایی استفاده ی تنها از ماسک جراحی در این باره اشاره نداشته و برعکس آن را بیان میدارند.



با توجه به نکته ای که نخست بیان شد و با در نظر داشتن موارد ذکر گشته در بند بالا، تا به امروز در موارد مکرری، استفاده ی تنها از سپر محافظ صورت جایگزینی مطلوب برای استفاده درست از ماسک صورت مناسب در مقابله با گسترش عفونت کرونایی در جامعه تلقی نشده است. بر همین سیاق، مرکز کنترل و پیشگیری بیماریهای امریکا (CDC) هم جایگزین نمودن استفاده از ماسک جراحی مناسب توسط عموم با سپر صورت را برای مقابله با گسترش عفونت کرونایی توصیه نکرده است و در هر صورت، استفاده درست از ماسک صورت مناسب را جز در مواردی مانند نوزادان، که استفاده از ماسک صورت هم منع دارد، و یا در موارد دیگری که به هر دلیل امکان بهره-گیری از ماسک وجود ندارد برای مقابله با گسترش عفونت کرونایی لازم میدانند. [۱۷]

از مهمترین دلایل قابل بحثی که مخالفان استفاده ی تنها از سپر صورت به جای ماسک صورت مناسب توسط عموم به منظور مقابله با گسترش عفونت کرونایی بیان داشته اند تاثیر کمتر استفاده ی تنها از سپر صورت در جلوگیری از پخش آئروسولهای هوابرد، به خصوص در محیطهای بسته، در مقایسه با تاثیر استفاده ی تنها و صحیح از ماسک مناسب در این مورد بوده است. [۱۶، ۱۵، ۱۴، ۱۳] همچنین تاثیر ناکافی استفاده ی تنها از سپر محافظ صورت در پیشگیری از آلوده شدن محیط با آئروسولهای پخش گشته توسط فرد مبتلا، مثلاً در هنگام عطسه و با توجه به مدل-سازیهای عددی [۱۸]، مورد اشاره قرار گرفته است.

برخی محققین دیگر اما ضمن بیان تاثیر استفاده از سپر صورت مناسب در کاهش شدید میزان ورود قطراتی که پس از سرفه یک فرد آلوده بدون حفاظ پخش میشوند به دستگاه تنفس شخصی که از سپر صورت استفاده میکند و حتی تاثیر آن در کاهش هرچند کمتر ورود ذرات ریزتری که مدتی پس از سرفه فرد آلوده در فضا شناور باقی میمانند به دستگاه تنفس شخصی استفاده کننده از سپر، همچنین به غیرعمده بودن نقش بعضی آئروسولهای بسیار ریز شناور در هوا در انتقال کووید-۱۹ اشاره دارند. [۹]

البته در محیطهای خاصی مانند بخش مراقبت ویژه ای که بیماران بدحال مبتلا به کووید-۱۹ در آن بستری میشوند، نقش آئروسولهای هوابرد، مثلاً به مثابه ذرات دارای قطر کمتر از پنج میکرون، در انتقال عفونت کرونایی میتواند خیلی برجسته تر از محیطهای معمول باشد که در اینجا مد نظر است. در آنگونه محیطهای ویژه، بر خلاف محیطهای معمول، تلفیقی کامل از چندین ابزار حفاظت فردی (PPE) با کیفیت و کارایی خیلی بالا، مانند ماسکهای فیلتردار خاص پزشکی، باید مورد استفاده قرار گیرند.

نکته دیگر این که مشابه آنچه در مورد ماسک صورت آمد، اگر استفاده از سپر صورت نیز سبب ایجاد نوعی اطمینان کاذب در شخص استفاده کننده و یا دیگران شده و عدم توجه به دیگر موارد لازم از قبیل رعایت بهداشت دستها و ... را در پی داشته باشد، طبعاً خود میتواند مشکل-ساز شود.

همچنین با وجود همه آنچه گفته شد تا به حال هیچ مطالعه کنترل-شده میدانی و نه فقط متکی به شبیه-سازیهای آزمایشگاهی، به طور واقعی برتری استفاده از ماسک جراحی بر استفاده از سپر صورت یا برعکس آن در مقابله با گسترش عفونت کرونایی را نشان نداده است. هر آنچه تا به حال گفته شده به طور عمده مبتنی بر محدود بررسیهای آزمایشگاهی و مدل-سازیها و مواردی از این قبیل بوده و در بررسیهای مزبور تا به حال از مدلهای In vivo یا خود ویروس کرونای جدید هم با توجه به برخی ویژگیهای خاص آن استفاده نشده است. گذشته از نقدهای وارد بر برخی مطالعات انجام گشته و اختلافات موجود بین آنها و نتیجه-گیریهای نهایی صورت گرفته (که همچنین میتواند به روشهای کار و مواد و ابزار مورد استفاده در هر یک از این مطالعات و دیدگاهها و نکات مورد نظر هر



یک از محققین ذیربط در مطالعات مزبور اشاره داشته باشد)، بررسیها در این زمینه هنوز کافی نبوده و مطالعه و بحث در این باره همچنان ادامه دارد.

۳. فواید استفاده از سپر محافظ صورت به ویژه همراه با ماسک و پوشش مقتضی در زیر آن:

استفاده از سپر محافظ صورت توسط کادر پزشکی در مواردی که احتمال آلودگی بالا بوده و یا امکان پاشش قطرات آلوده وجود دارد، مثلاً در هنگام انجام برخی اعمال (Procedures) در پزشکی و دندانپزشکی، چیز جدیدی نبوده و امری رایج میباشد- چه این که تاثیرات آن در کاهش میزان ابتلا به عفونتهای تنفسی نیز تجربه شده است.

طبعاً استفاده از سپر صورت، چه توسط ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی و درمانی و چه توسط مردم عادی، همچنین برای مقابله با عفونت ناشی از ویروس کرونای جدید هم مورد توجه بوده است. [۶،۱۶،۱۲،۱۱،۱۰،۹،۷،۱۹،۱۸،۲۲،۲۱،۲۰]- چه این که برخی توصیه ها و شیوه ها و ابزار ابتکاری و ترکیبی طبعاً قابل بحث نیز در این باره مطرح گشته است [۲۳،۲۴،۲۵].

سازمان بهداشت جهانی (WHO) هم سپر محافظ صورت را در زمره ابزار حفاظت فردی (PPE) همچنین در برابر عفونت کرونایی قرار داده و استفاده از آن همچنین توسط کارکنان سیستم بهداشتی-درمانی را که از بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مراقبت میکنند همراه با دیگر ابزار حفاظتی مقتضی توصیه نموده است. [۲۶] مرکز کنترل و پیشگیری بیماریهای امریکا (CDC) نیز به نوبه خود استفاده همزمان از سپر صورت مناسب در هنگام بهره‌گیری از ماسک را همینطور برای محافظت از چشمها در برابر آلودگی به خصوص برای کارکنان سیستمهای بهداشتی-درمانی که در ارتباط با افراد آلوده به ویروس قرار میگیرند توصیه نموده است [۱۶]- ضمن این که در صورت استفاده از ماسکهای پارچه ای و خانگی دست-ساز، تاکید بیشتری در استفاده همزمان از سپر محافظ صورت بوده است. [۲۷]

سپر محافظ صورت برخی نقاط ضعف مهم ماسکهای معمول را که توسط عموم مورد استفاده قرار میگیرند ندارد. ماسکهای معمول که توسط عموم مورد استفاده قرار میگیرند، از جمله نوعی ماسک سه-لایه معمول موسوم به جراحی، حتی اگر به درستی استفاده شوند، باز نمیتوانند حفاظت خوبی را برای کسانی که فقط از آنها بهره میگیرند، به ویژه وقتی در فاصله نزدیکی از افراد آلوده بدون حفاظ و پوشش مناسب قرار میگیرند، فراهم سازند. گذشته از این، بسیاری از ماسکهای موجود در بازار به دلایل مختلف کیفیت نازلی دارند و خیلی از مردم از همین ماسکها هم به گونه ای صحیح استفاده نکرده و ماسکها درست روی صورت نمیشینند. استفاده نادرست از ماسک و نوعی اعتماد به نفس کاذب و خودمصون-پنداری نادرستی که در برخی برمیآنگیزد خود مشکل-ساز خواهد بود. ماسکهای یکبار مصرف و دارای کارکرد مورد نظر برای مدت زمانی نسبتاً کوتاه، مانند ماسک جراحی، چه بسا در عمل برای مدت زمان طولانی مورد استفاده قرار گرفته و بارها شسته شده و دوباره پوشیده میشوند! همچنین رطوبت ایجاد گشته در حین تنفس و ... در بافت تشکیل-دهنده این ماسکها، علاوه بر منجر شدن به بازشدگی منافذ و کاهش مؤثر کارکرد ماسک، امکان ماندگاری ویروس نشسته بر روی ماسک و یا واردشده به بافت آن را افزایش میدهند- ضمن این که ویروسها میتوانند با دم وارد سیستم تنفسی فرد استفاده کننده از ماسک شوند. خیلی از موارد اشاره شده در بالا در شبیه-سازیهایی آزمایشگاهی و نتیجه-گیریهایی مبتنی بر آنها مورد توجه مقتضی قرار نمیگیرند.



بعضی از محققان ضمن برشمردن مزایای سپر محافظ صورت در مقایسه با ماسکهای معمول و معایب آنها، عملاً استفاده از آن را توسط عموم در مقایسه با استفاده ی تنها از ماسکهای صورت معمول، در کل روشی مناسبتر قلمداد نموده اند. [۱۸]

با وجود همه اینها و با توجه به برخی نقاط ضعف سپر محافظ صورت و برای مقابله هر چه موثرتر با پخش و گسترش عفونت کرونایی، در موارد مکرری و به مناسبتهای مختلف، استفاده همزمان و تلفیقی از سپر و ماسک صورت مناسب و مقتضی، بسته به مورد، توصیه شده است. [۶،۲۷،۲۶،۱۶،۱۲،۸] در این باره چه بسا به طور خاص نیز بر اهمیت و کارایی این بهره-گیری تلفیقی از ابزارهای حفاظتی مزبور توسط عموم مردم در مقابله با همه-گیری کرونا تاکید گشته است. [۶،۱۲]

با توجه به این که اندازه ویروس کرونای جدید در حدود تقریبی ۱۰۰ نانومتر میباشد (که از برخی انواع دیگر ویروسها بزرگتر بوده و وزن آن هم بیشتر است) به نظر میرسد احتمال این که ویروسهای مزبور "در محیطهای معمول" به تعداد کافی برای بیماریزایی و آلوده کردن فرد به گونه ای مشکل-ساز از فضای باز پایین سپر صورت در زیر چانه به سمت بالا حرکت کنند عملاً زیاد نیست و به خصوص بر خلاف موارد دیگر، فشار منفی ایجادشده در هنگام دم سبب ورود ویروسها به تعداد زیاد به سیستم تنفسی نمیشود.

استفاده از سپر صورت مناسب از چشمها هم محافظت نموده، احتمال لمس صورت را هر چه بیشتر کاهش داده و انواع رایجی از آن دارای قابلیت شستشو و استفاده پیوسته برای بلندمدت میباشدند. سپر محافظ صورت بسته به مورد میتواند ابزاری اقتصادی به ویژه برای درازمدت و با امکان استفاده آسان باشد.

فن-آوری تولید انواع بسیار ساده و نیز پیچیده تر سپر محافظ صورت در ایام همه-گیری کرونا توسعه زیادی یافته و کار بر روی انواعی از آن که سطوحشان همچنین دارای قابلیت ویروس-کشی و یا چربی-گریزی و ویروس-گریزی باشد ادامه دارد

- استفاده از ماسک و پوشش مقتضی در زیر سپر محافظ صورت نیز فواید مهم و متعددی دارد.

احتمال آلوده ساختن مشکل-ساز افرادی که به خصوص در موقعیتی نامناسب نسبت به سپر صورت قرار میگیرند در هنگام صحبت کردن و عطسه و سرفه فرد آلوده ای که فقط از سپر صورت استفاده میکند در عمل یکی از بارزترین نقاط ضعف و مشکل مطرح شده برای استفاده ی تنها از سپرهای محافظ صورت بوده است. [۱۶،۱۵،۱۴،۱۳] البته اگر در یک جمع همه از سپر صورت مناسب استفاده کنند، احتمال آلوده شدن به طور جدی کاهش بیشتری مییابد. اما استفاده همزمان همگان در یک جمع از سپر صورت چیزی نیست که در بیشتر اوقات شاهد آنیم. بنابراین این مشکل نیاز به راه حل دارد. استفاده از ماسک و پوشش لازم در زیر سپر صورت به گونه ای موثر با این مشکل مقابله میکند.

علاوه بر این، بهره-گیری از پوشش مناسب بر روی دهان در زیر سپر صورت احتمال بخارگرفتگی در سطح داخلی سپر در هنگام استفاده به ویژه در هوای سرد را نیز کاهش داده و همچنین جلوی پاشش قطرات به سطح داخلی سپر و ایجاد نمای نامناسب در هنگام صحبت و سرفه و عطسه را میگیرد. به همین دلایل و گذشته از مباحث مربوط به تاثیر استفاده از پوششی بر روی دهان در زیر سپر صورت در مقابله با گسترش عفونت کرونایی، به طور کلی هم وجود پوششی بر روی دهان در زیر سپر صورت استفاده از سپر را به خصوص برای مدت طولانی آسانتر و عملیتر میسازد.



دانشگاه اصفهان

اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



همچنین اگر پوشش استفاده شده در زیر سپر صورت فقط بر روی دهان باشد، نفس کشیدن برای مدت طولانی را برای بسیاری آسانتر ساخته و استفاده از آن خیلی سهلتر خواهد بود. چه این که با توجه به تمایل عمومی برای استفاده از ابزار راحتتر، این امر به نوبه خود میتواند به گسترش بیشتر استفاده از ابزار حفاظتی به میزان شایان توجهی کمک کند. ضمن این که البته در این میان، توجه به مقوله کارایی نیز بسیار مهم خواهد بود

به طور کلی اگر ابزاری مانند ماسک یا هر چیز دیگر به هر دلیل بخواهد سبب بروز مشکل و سختی در تنفس، مثلاً در هنگام فعالیت و پس از گذشت مدت زمانی از استفاده، شود خود میتواند یک مشکل محسوب گشته و درعمل بخشی از صورت مسئله و نه راه حل باشد. برای نمونه، بهره-گیری از بعضی ماسکهای ضخیم دست-ساز که دارای لایه های متعدد و منافذ ریز و اندک یا گاه بدون منفذ بوده و روی دهان و همچنین بینی را میپوشانند خود یک مشکل خواهد بود. در چنان مواردی و به فرض تداوم استفاده، تنفس میتواند سخت گشته و دم ها عمیقتر شوند. خود آن دمه‌ای عمیقتر و "فشار منفی" بیشتری که در هنگام چنان دمه‌ایی ایجاد میشود، به ویژه اگر ماسک نیز پس از مدتی مرطوب گشته و از سپر صورت نیز به طور همزمان استفاده نشده باشد، میتواند در محیطهای آلوده مشکل-ساز شود.

یکی از گزینه های در دسترس برای ساخت ماسکهای صورت خانگی پارچه های ریزبافت کتان یا بهتر از آن ابریشمی با کیفیت مطلوب و با قابلیت مناسب جذب آب هستند. از این پارچه ها میتوان برای ساخت ماسکهای قابل شستشوی دستکم دولایه یا بیشتر استفاده کرد. اگرچه اینگونه ماسکها هم میتوانند به نوبه خود در مقابله با گسترش عفونت کرونایی تا حدی مفید باشند و استفاده از آنها از عدم استفاده از هر گونه سپر و ماسک مسلماً بهتر است، اما بدیهی است که حائل-گذاری موثر فیزیکی را نمیتوان فقط با اتکا بدانها انجام داد. (چنان که میدانیم یکی از توصیه های رایج در حال حاضر برای مردم عادی در محیطهای معمول زدن ماسکهای پارچهای بر روی ماسکهای جراحی است).

در ضمن باید توجه داشت که در برخی مقایسه ها بین سپر صورت و ماسک [۱۶،۱۵،۱۴،۱۳] و در فیلمهای مربوط، که گاه نیز به نادرست در صدد پاسخ کلی به پرسش "ماسک بهتر است یا شیلد (۱۴)!" میباشند، چه بسا این ماسکهای صورت دارای کیفیت مناسب هستند که با سپر صورت، به خصوص در هنگام عطسه و سرفه، مقایسه میشوند نه ماسکهایی که خیلی از مردم عادی درعمل استفاده میکنند. چنان که گفته شد، بسیاری ماسکهای مورد استفاده توسط مردم عادی عملاً کیفیت پایینی داشته و به درستی هم استفاده نمیشوند. آن ماسکهای جراحی باکیفیت موجود در بازار هم محدودیتها و مسائل خاص خود را داشته، عمر مفیدشان کوتاه بوده و چندبار-مصرف نیستند. برخی انگیزه های اقتصادی ناسلم برای تولید کالاهای یکبار مصرف، چه در ایران و چه در دیگر کشورها، نیز به سهم خود مزید بر علت شده است. متأسفانه در بسیاری اوقات مردم عادی نه تنها از سپر محافظ صورت همراه با ماسک استفاده نمیکند، بلکه درعمل از همان ماسکهای معمولی هم که مدت زمان مصرفی محدود داشته و یکبار مصرف هستند برای درازمدت و به صورت به اصطلاح بشور-بپوش استفاده میشود! اگرچه توصیه رایج، پوشیدن ماسکهای پارچه ای قابل شستشو بر روی ماسکهای معمول یکبار مصرف میباشد، با این وجود اما باز استفاده درست از ماسکهای پارچه ای سه-لایه و بیشتر از جنس مناسب، که قابلیت شستشو و استفاده برای درازمدت دارند، بر آنگونه استفاده نادرست، چندباره و تنها از ماسکهای معمول یکبار مصرف، که توسط بسیاری از مردم عادی صورت میگیرد، عملاً ارجحیت خواهد داشت. وقتی در باره استفاده از یک ابزار حفاظتی توسط عموم مردم در



سطح گسترده، به طور مستمر و برای بلندمدت صحبت میشود و منظور فقط کادر پزشکی در محیط‌های خاص و یا تنها مباحث انتزاعی نیست، در نظر داشتن امثال این نکات به نوبه خود بسیار مهم خواهد بود.

در واقع به نظر میرسد مهمترین کارکرد پوشش استفاده شده در زیر سپر محافظ صورت، به ویژه در مورد خاص مد نظر ما که حفاظت مردم در برابر کووید-۱۹ در محیط‌های معمول میباشد، به خصوص از طریق پوشاندن دهان و قرار گرفتن بر روی آن در زیر سپر صورت است که اعمال میشود. این پوشش درعمل نقش مکمل را برای سپر صورت ایفا میکند؛ مکملی که به نوبه خود با برخی مشکلات سپر صورت در هنگام استفاده مقابله مینماید.

۴. بحث و جمع‌بندی:

به طور کلی مقابله مؤثر با همه-گیری کرونا اقداماتی پیشگیرانه و بهداشت-محور با مقدم داشتن به هنگام پیشگیری بر درمان، رویکردی مشارکت-دهنده و برخوردی فعال و پیش-دستانه (Proactive) را میطلبد. با توجه به مواردی مانند قابلیت سرایت خیلی زیاد برخی سویه‌های جدید و استمرار وقوع جهش در ویروس کرونای جدید، کاستیهای واکسیناسیون در ایران (چه از نظر نوع و زمان واکسیناسیون و چه از نظر پوشش) و همچنین نسبی و ناپایدار بودن تأثیرات واکسنها و تأثیر ابتلا به بیماری در پیشگیری از ابتلای دوباره، هر گونه اقدام مؤثر برای کند کردن سرعت ابتلای آحاد جامعه به شکل شدید بیماری اهمیت اساسی در نگه داشتن تعداد موارد بستری در سطح جامعه در زیر حد تاب-آوری سیستم درمانی و کاهش میزان مرگ و میر خواهد داشت. بنابراین حائل-گذاری مؤثر فیزیکی تا هنگام نیل به راهکاری پایدار باید مورد توجه جدی قرار گیرد.

با توجه به ویژگیهای ویروس SARS-CoV-2 و امکان وقوع نوترکیبی و جهشهای پی در پی در ویروس کرونای جدید در بستری مستعد و در گستره‌ای بسیار وسیع، احتمال به وجود آمدن سویه‌هایی با توان سرایت بیشتر و یا (and/or) بیماریزایی شدیدتر و با مقاومت بیشتر در برابر واکسنهای موجود بالا است- ضمن این که کارایی واکسنهای موجود هم نسبی بوده و تأثیری به هر روی ناپایدار دارند. به نظر نمیرسد هیچیک از راهکارهای کنونی رایج برای مقابله با ویروس، با وجود کارایی نسبی و همچنین فراهم آوردن امکان گرانبهای خرید زمان برای دستیابی به راهکاری پایدار، درنهایت و به خودی خود قادر به مهار کامل و پایای همه-گیری کرونای جدید باشند. استمرار قرنطینه‌ها و تعطیلیهای گسترده و آنچه فاصله-گذاری اجتماعی خوانده میشود، به ویژه از جایی به بعد، بسیار پرهزینه بوده و مواردی از این دست به سادگی قابل اجرا برای درازمدت نیستند. بنابراین علاوه بر لزوم توجه به مجموعه‌ای متناسب از راهکارها و به خصوص واکسیناسیونهای مناسب، مکرر و "به روز"، حائل-گذاری فیزیکی به شیوه‌ای مؤثر و عملی میتواند بیش از پیش مد نظر قرار گیرد.

با در نظر داشتن مهمترین راههای انتقال ویروس کرونای جدید، که از راه قطرات تنفسی و آلودگی برخی مخاطات است، هم سپر صورت و هم ماسک مناسب میتوانند با کاستن از بار ویروسی همچنین احتمال ابتلا به عفونت کرونایی با شدت زیاد را نیز در جامعه کاهش دهند. به این ترتیب با استفاده هر چه بیشتر از ابزارهای حفاظتی مزبور در گستره وسیع، "به ویژه به صورت تلفیقی پیش-



گفته " با کارایی افزونتر به خصوص در مقابله با سویه های جدید، از احتمال ابتلا کاسته شده و همچنین در صورت ابتلا نیز احتمال شدت داشتن بیماری و واگیری بیشتر، کمتر خواهد بود. یکی از عملیترین شیوه های حفاظتی برای افراد عادی در شرایط معمول در چارچوب حائل-گذاری فیزیکی میتواند استفاده از سپر محافظ صورت همراه با ماسک و پوشش مقتضی در زیر آن باشد.

این الزام و توصیه ی به ظاهر سختگیرانه که به بیانی دست بالا را میگیرد، از توصیه به استفاده ی تنها از ماسکهای معمول به ویژه در کشور ما عملاً نتایج بسا بهتری خواهد داشت، به خصوص اگر همراه با "توزیع رایگان و گسترده سپر صورت" باشد. صرف توصیه به استفاده ی تنها از ماسکهای معمول عملاً هیچگاه آن کارایی شایسته و بایسته در پیشگیری از مبتلا کردن و مبتلا شدن را حتی در مورد بیماری ناشی از سویه های پیشین به ویژه در کشور ما نداشته است. بدون توزیع گسترده و رایگان سپر صورت و بدون تاکید بر اهمیت بالای استفاده تلفیقی از ابزارهای حفاظتی لازم، به نتایج مورد نظر در این باره نمیتوان رسید. این امر به خصوص در کشور ما با شرایط خاص خود و با در نظر داشتن کم بودن سرمایه اجتماعی به هر دلیل، بیشتر صادق است و تجربه نیز گواه آن میباشد. بسیاری افراد به دلایل مهم اقتصادی و غیره، درعمل از ماسکهای مطلوب و با کیفیت، که نیاز به تعویض و تهیه مستمر دارند، آن هم به گونه ای صحیح و برای درازمدت استفاده نمیکند. استفاده نادرست از ماسک حتی گاه میتواند بر خطر آلودگی بیافزاید. چه این که احساس ایمنی کاذب در برخی، تنها به سبب پوشیدن ماسک، و عدم رعایت مواردی از قبیل حفظ فاصله فیزیکی هم میتواند مزید بر علت گردد. همچنین در نبود حمایتهای بایسته، مردم برای گذران زندگی ناچار از خروج مکرر از منزل هستند. برخی قرنطینه ها و محدودیتها نیز به درستی و در وقتش و با حمایتهای لازم اعمال نمیشوند. حضور ناگزیر مردم در محیطهای کاری و از این قبیل و رفت و آمدهای مربوط با امکانات موجود، عملاً به معنای عدم رعایت کافی فاصله اجتماعی و فیزیکی است. روحیات فردگرایی، بی مسئولیتی، سهل-انگاری، ضعف تعهد اجتماعی و احساسات خستگی و بیهودگی و رهاشدگی نیز سبب نوعی رها کردن خود و عدم رعایت موارد بهداشتی میشود. به ویژه وقتی قرنطینه ها و فاصله-گذاریهای اجتماعی و فیزیکی به درستی محقق نگشته و واکسیناسیون به هنگام و گسترده و مطلوب نیز انجام نشده باشد، دیگر به طریق اولی استفاده همگانی از سپر صورت مناسب همراه با پوشش مقتضی در زیر آن حداقل توصیه حفاظتی بایسته خواهد بود.

همچنین تا زمانی که دلایل و مستندات محکم و قابل اتکایی که نشانگر نقش قابل توجه ذرات و آئروسولهای بسیار ریز هوابرد در محیطهای معمول در گسترش عفونت خطرناک کرونایی یافت نشود نمیتوان با تکیه بر ذهنیات و مباحث انتزاعی و یا تنها به دلیل محافظه-کاری بیش از حد، مشکل را بیشتر نمود و به جای توجه بایسته و متناسب به حائل-گذاری فیزیکی با ابزار مناسب و عملی (از جمله سپر صورت) همراه با دیگر راهکارهای مقتضی، عملاً به وجود آمدن شرایطی را سبب شد که در آن بسیاری از مردم از ابزار حفاظتی مؤثری استفاده نکرده و پروتکلهای بهداشتی را هم رعایت نمیکند. ضمن این که گذشته از مباحث انتزاعی و مقولات آزمایشگاهی، به طور کلی راهکارهایی که ضمن دارا بودن آن کارایی لازم، با توجه به شرایط مربوط قابل اجرا در گستره وسیع برای درازمدت باشند از راهکارهای بسیار محافظه-کارانه و ایده-آلیستی که درعمل قابل اجرا در سطح وسیع برای مدت طولانی نباشند در نهایت بسیار بهتر و مؤثرتر خواهند بود؛ هرچند که آن راهکارهای واقع-بینانه کاستیهایی هم داشته باشند.

اگر نخواهیم فقط به گره-برداریهای ناقص و کپی-برداریهای نارسا از دیگران اکتفا کنیم و ضمن در نظر داشتن بایسته ی تجارب دیگر کشورها شرایط ویژه کشورمان را نیز در نظر داشته و علاج واقعه قبل از وقوع نماییم، آنگاه میتوان ضمن توجه بایسته به دیگر



راهکارها و به خصوص واکسیناسیون در جای خود و با رویکردی تلفیقی، با اعمال جدی و گسترده حائل-گذاری فیزیکی به شیوه ای مؤثر زنجیره انتقال بیماری را تا حد زیادی شکست، حتی اگر بیماری بیشتر ناشی از سویه های جدید ویروس کرونا باشد. (اگر هم احیاناً تردیدی در میزان کارایی این راهکار و نسبت فایده به هزینه در آن وجود داشته باشد میشود دستکم آن را در برخی مناطق به صورت "نمونه (Pilot)" آزمود و با تسریع در انجام آن، زمان را از دست نداد.)

در این باره، توزیع گسترده و رایگان سپر صورت مناسب با قابلیت استفاده پیوسته برای درازمدت، همراه با اطلاع-رسانی و آگاهی-بخشی وسیع، بسیار کمک-کننده و تأثیرگذار خواهد بود. با انجام این کار و مانند آن است که میتوان از جامعه و افکار عمومی انتظار داشت پذیرای حائل-گذاری مؤثر فیزیکی و دیگر راهکارهای بهداشتی بایسته بوده، "اعمال جدی مقررات متناسب" را قبول کرده و در حسن اجرای آنها مشارکت فعال نماید. توزیع رایگان سپر صورت با کیفیت و با صفحه شفاف از جنس مناسب (برای مثال از جنس پلی کربنات) برای دستکم یکبار، از توزیع رایگان اما لزوماً مستمر ماسکهای جراحی، هم عملیتر و هم اقتصادیتتر است. فواید توزیع رایگان و گسترده سپر محافظ صورت هزینه های صرف شده به این منظور را بسا جبران خواهد کرد. در پی این اقدام، حتی اگر هم در عمل و با وجود همه آموزشها و توصیه ها و حمایتها و مقررات جدی بایسته و متناسب، گروهی فقط از سپر محافظ صورت، گروهی فقط از ماسک و گروهی از هر دوی اینها با هم استفاده کنند و درصد کمی نیز احیاناً از هیچکدام استفاده ننمایند، باز هم گامی کیفی در مقابله با زنجیره انتقال ویروس و بازتولید بیماری برداشته خواهد شد.

در نگاه نخست، توصیه جدی به استفاده همگانی از سپر محافظ صورت همراه با پوشش مقتضی در زیر آن ممکن است راهکاری مشکل برای اجرا در سطح گسترده به نظر آید- اما تلاش هر چه بیشتر برای تحقق آن، حال در هر حد ممکن و به ویژه همراه با "توزیع رایگان و گسترده سپر محافظ صورت" و همراه با دیگر مواردی از قبیل افزودن بر سرعت و کیفیت واکسیناسیون، تأثیری تعیین-کننده در مقابله با گسترش عفونت کرونایی خواهد داشت. این کار در عمل میتواند به ارتقای تعیین-کننده فرهنگ پیشگیری و میزان استفاده از روشها و ابزارهای حفاظتی و درصد رعایت پروتکل های بهداشتی در جامعه بیانجامد.

پیدایش پیوسته سویه های جدید ویروس کرونا با توان ابتلا و سرایت فزاینده، تاخیرها و کاستیهای جدی در واکسیناسیون و کنترل همه-گیری در ایران، محدودیتهای مربوط به واکسنها و میزان و مدت ایمنی-بخشی آنها و نواقص برخی دستورالعملها و روشها و ابزار پیشگیرانه، اهمیت حائل-گذاری فیزیکی به شیوه عملی بیان شده را هر چه بیشتر میسازد. اگر قصد و اراده جدی برای مقابله با همه-گیری کرونا وجود داشته باشد و در صورت اقدام مؤثر برای تحقق حائل-گذاری فیزیکی با استفاده تلفیقی از ابزارهای حفاظتی مقتضی، این امر در گسترش و تحقق تعیین-کننده امر بهداشت و پیشگیری تأثیری به سزا خواهد داشت.

- پیشنهاد انجام یک آزمایش کاربردی برای نشان دادن میزان اثربخشی شیوه تسهیل شده ی بهره-گیری همزمان از سپر محافظ صورت و ماسک:

گذشته از مباحث نظری و انتزاعی، به طور کلی هر آن راهکاری که قرار باشد توسط عموم مردم در سطح گسترده اجرا شود باید راهکاری عملی بوده و انجامش توسط اقشار گوناگون مردم در محیطهای مختلف، کاری مشکل و همچنین پرهزینه نباشد. استفاده از ماسکهای صورت یکبار مصرفی که هم جلوی دهان و هم جلوی بینی را به طور کامل بپوشانند در زیر سپر محافظ صورت و آن



هم برای مدت طولانی، توسط بسیاری از مردم کاری سخت تلقی می‌شود. ممکن است بسیاری در عمل چنین کاری نکنند. به جز هزینه های لازم برای تهیه مستمر ماسکهای صورت یکبار مصرف، راحت نبودن تنفس برای برخی افراد و نیز بخارگرفتگی سطح داخلی سپر صورت به خصوص در هوای سرد و ... هم عواملی بازدارنده محسوب میشوند. اینها میتوانند در بسیاری موارد در عمل مانع استفاده همزمان از سپر صورت همراه با ماسکهای یکبار مصرفی که هم جلوی دهان و هم جلوی بینی را به طور کامل بپوشانند برای مدت طولانی شوند.

چنان که گفته شد بارزترین مشکل و نقطه ضعف مطرح گشته برای استفاده ی تنها از سپرهای محافظ صورت امکان آلوده ساختن افرادی است که در هنگام صحبت کردن و عطسه و سرفه فرد آلوده ای که از سپر صورت استفاده میکند به ویژه در موقعیتی نامناسب نسبت به سپر صورت او قرار میگیرند. پخش قطرات آلوده نیز به طور عمده از راه دهان فرد استفاده کننده از سپر صورت در هنگام صحبت و عطسه و سرفه است که صورت میگیرد. بنابراین انتظار می‌رود قرار دادن پوششی بر روی دهان وی در زیر سپر محافظ صورت بتواند با کاستن از میزان و به خصوص "سرعت و شدت" خروج برخی ذرات مشکل ساز از اطراف سپر صورت و "با توجه به تاثیر صفحه سپری که جلوی پوشش مزبور قرار میگیرد"، تا حد زیادی با این مشکل مقابله نماید.

پوشاندن فقط دهان در زیر سپر محافظ صورت بسیار راحتتر از پوشاندن هم دهان و هم بینی در زیر سپر برای مدت طولانی است. پوشاندن فقط دهان نه تنها نفس کشیدن در زیر سپر محافظ صورت برای مدت طولانی را برای بسیاری سخت نمیکند، بلکه جلوی پاشش قطرات در هنگام بلند صحبت کردن و عطسه و سرفه به سطح داخلی سپر صورت و ایجاد نمای نامناسب را میگیرد و امکان بخارگرفتگی سطح داخلی سپر (در هنگام بازدم و به ویژه در هوای سرد) را هم تا حد زیادی کاهش میدهد.

به خصوص اگر بتوان به منظور پوشاندن مؤثر دهان در زیر سپر صورت از پوششهای پارچه ای قابل شستشو و استفاده برای درازمدت نیز استفاده کرد، در آن صورت استفاده تلفیقی از سپر محافظ صورت همراه با ماسک برای عموم در محیطهای عادی نه تنها مؤثرتر بلکه همچنین اقتصادی تر از استفاده از ماسکهای یکبار مصرف برای میان-مدت و به ویژه درازمدت خواهد شد.

برای نشان دادن میزان تاثیر پوشاندن فقط دهان فرد استفاده کننده از سپر محافظ صورت با پوشش مقتضی در زیر سپر در کاهش مشکل یادشده (یعنی پخش برخی ذرات مشکل ساز در هنگام صحبت و عطسه و سرفه با وجود داشتن سپر صورت) میتوان یک آزمایش کاربردی و نسبتاً ساده را ترتیب داد. این آزمایش میتواند همچنین با در نظر داشتن روشهای انجام مطالعات و شبیه سازیهایی که تا به حال برای مقایسه میزان اثربخشی ماسکهای صورت گوناگون با یکدیگر و همچنین با سپر محافظ صورت انجام گشته اند ترتیب داده شود. (برای نمونه میتوان روش انجام کار در یک مطالعه ساده انجام شده برای مقایسه میزان اثربخشی استفاده ی تنها از ماسک صورت با میزان اثربخشی استفاده ی تنها از سپر محافظ صورت و میزان اثربخشی استفاده همزمان از هر دوی اینها را مد نظر قرار داد. آدرس مقاله مربوط به آن مطالعه در بخش منابع بیان گشته است. [۱۲] طبعاً در این باره انتخاب میکروارگانیسمی که تا حد امکان شباهت بیشتری به ویروس SARS-CoV-2 از نظر مواردی همچو اندازه و حفظ توان تکثیر در شرایط محیطی مربوط داشته باشد ارجحیت خواهد داشت.)



در آزمایش پیشنهادی، "تاثیر پوشاندن فقط دهان فرد در زیر سپر صورت" با "تاثیر پوشاندن هم دهان و هم بینی او در زیر سپر" در کاهش مشکل مورد اشاره در بالا مقایسه می‌شود. علاوه بر این، تاثیرات قرار گرفتن پوشش‌های مختلف، که در زیر ماسک صورت "فقط بر روی دهان" قرار داده می‌شوند، در مقابله با مشکل مشخص یادشده با یکدیگر مقایسه می‌گردند- چه این که در همین چارچوب، "تاثیر استفاده از پوشش‌های قابل شستشویی مانند ماسک‌های پارچه ای ساده و دست-ساز" با "تاثیر استفاده از ماسک‌های جراحی یکبار مصرف" در زیر سپر صورت مقایسه می‌شود.

باید توجه داشت که نتایج به دست آمده از مطالعات پیشین در باره میزان اثربخشی استفاده از ماسک‌ها و پوشش‌های مختلف را نمیتوان عیناً به این مورد و آزمایش مربوط تعمیم داد. در مطالعات قبلی، صفحه و حفاظ نفوذناپذیری در مقابل ماسک صورت قرار داده نشده و کارکرد مورد انتظار برای ماسک در آن مطالعات با کارکرد مورد انتظار برای ماسک در اینجا دقیقاً یکی نیست.

در اینجا ماسک و پوشش مورد نظر در زیر یک سپر صورت قرار گرفته و به نظر میرسد مهمترین کارکرد مورد انتظار برای آن درعمل، نه فقط کاهش میزان، بلکه به خصوص کاهش "سرعت و شدت" خروج برخی ذرات مشکل-ساز از راه دهان است- چه این که با کاهش مؤثر سرعت و شدت خروج آن ذرات از راه دهان از یکسو و تاثیر بازدارنده مانع قرارگرفته در جلوی ماسک (یعنی سپر محافظ صورت) از سوی دیگر، شدت نشت برخی ذرات مشکل-ساز به فضای اطراف سپر صورت در هنگام صحبت کردن و عطسه و سرفه کاهش یافته و ذرات نشت یافته نیز زودتر فرو مینشینند. (همچنین در نظر داشته باشیم که چنانکه گفته شد، به طور کلی قطرات نسبتاً درشت‌ترند که درعمل نقش عمده را در انتقال کووید-۱۹ دارند نه بعضی آئروسول‌های بسیار ریز هوابرد. [۹]) بدین ترتیب انتظار بر این است که در مجموع، میزان آلوده ساختن در هنگام صحبت کردن و عطسه و سرفه فردی که همراه با سپر صورت از ماسک و پوششی نیز در زیر آن استفاده میکند باز کاهش یابد، حتی اگر ماسک و پوشش مورد استفاده او در زیر سپر صورت، فقط بر روی دهان وی قرار گرفته و احیاناً از نوع پارچه ای و قابل شستشو باشد ...

بر اساس نتایج یک شبیه-سازی [۱۴]، تاثیر استفاده همزمان از سپر صورت و ماسک پارچه ای به کاررفته در کاهش میزان آئروسول‌های هوابرد در محیط بسته به دنبال پاشش ذرات به گونه ای مشابه سرفه، در فاصله ۳۰ سانتیمتری از مکان پاشش ذرات در حدود ۸۹ درصد بوده؛ یعنی بیشتر از مجموع تاثیرات استفاده از سپر صورت به تنهایی و ماسک پارچه ای مزبور به تنهایی در آن مطالعه. [این شبیه-سازی هم از جمله مطالعاتی است که اگرچه توسط برخی موافقان کارایی بالای سپر صورت و با توجه به نتایج مطالعاتی دیگر با روشی هرچند متفاوت [۷] مورد نقد قرار گرفته، اما از سوی مخالفان استفاده ی تنها از سپر صورت به جای ماسک صورت مناسب توسط عموم برای مقابله با گسترش عفونت کرونایی، بدان استناد می‌شود. در شبیه-سازی دیگری نیز که مورد استناد گروه اخیر قرار می‌گیرد [۱۳]، تاثیر استفاده ی تنها از نوعی ماسک پارچه ای کتان سه-لایه در کاهش آئروسول‌ها در محیط بسته به دنبال پاشش ذرات به گونه ای مشابه سرفه در حدود ۵۱ درصد و تاثیر استفاده ی تنها از نوعی ماسک مورد استفاده در کارهای پزشکی Medical Grade Procedure Mask (متفاوت با ماسک‌هایی مانند N95) در این مورد در حدود ۵۹ درصد گزارش شده، که اختلاف خیلی زیادی را بین کارکرد دو نوع ماسک مزبور در این باره نشان نمیدهد.]



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



وقتی در آزمایش ساده پیشنهادی “تفاوت خیلی قابل توجهی” بین تاثیر پوشاندن فقط دهان فرد با تاثیر پوشاندن هم دهان و هم بینی او در زیر سپر صورت در مقابله با مشکل بیان گشته برای استفاده ی تنها از سپر صورت نشان داده نشود، آنگاه استفاده همزمان از سپر صورت و ماسک و پوششی در زیر آن توسط عموم در فضاهای عادی و اجرای آن به عنوان یک راهکار موثر در چارچوب حائل- گذاری فیزیکی برای مقابله با گسترش بسیار سریع عفونت ناشی از سویه های جدید ویروس کرونا خیلی راحتتر پذیرفته خواهد شد- چه این که بسیاری از مردم با قرار داشتن پوششی بر روی دهان بدون وجود پوشش بر روی بینی راحتترند.

همچنین اگر در آزمایش مزبور پوششهای پارچه ای قابل شستشوی قرار گرفته فقط بر روی دهان هم بتوانند به نوبه خود تا حد قابل قبولی در مقابله با مشکل بیان گشته برای استفاده ی تنها از سپر صورت موثر باشند و “تفاوت خیلی قابل توجهی” بین استفاده از ماسکهای قابل شستشو فقط بر روی دهان در زیر سپر صورت و استفاده از ماسکهای جراحی معمول فقط بر روی دهان در زیر سپر صورت در مقابله با مشکل مورد نظر نشان داده نشود، در آن صورت این شیوه استفاده تلفیقی از سپر صورت و ماسک در عمل و به ویژه برای درازمدت، برای عموم اقتصادیترا از استفاده ی تنها از ماسکهای جراحی یکبار مصرف خواهد بود. [چه این که ماسکهای یکبار مصرف مسائل اقتصادی، بهداشتی و همچنین زیست-محیطی خاص خود را دارند].

بدیهی است که در صورت وجود امکانات بیشتر میتوان آزمایشات پیچیده تر و دقیقتری را نیز در این باره انجام داد.

با توجه به دورنمای همه-گیری کووید-۱۹ و این که احتمال زیادی وجود دارد که دیر یا زود باز شاهد پیدایش سویه های جدید این ویروس یا حتی نوع جدیدی از این خانواده با خطر بالا باشیم، انجام هر چه سریعتر آزمایش بالا توسط مراکزی که امکان انجام آن را دارند میتواند در دستور کار فوری قرار گیرد.

یادآوری: “با توجه به اهمیت و فوریت موضوع”، این مطلب همچنین درمقاله ذکرشده نیز توسط نگارنده ارائه گشته است: [۲۸]



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



منابع:

- [1] Karim S.S.A., Karim Q.A.: Omicron SARS-CoV-2 Variant: A New Chapter in the COVID-19 Pandemic. Lancet; 2021 Dec 3; 398(10317): 2126-2128. [DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02758-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02758-6)]
- [2] Poudel S.: Highly Mutated SARS-CoV-2 Omicron Variant Sparks Significant Concern Among Global Experts – What is Known so far?. Travel Med Infect Dis., 2022 Jan-Feb; 45: 102234; Published Online 2021 Dec 8. [DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102234>]
- [3] He X., Hong W., Pan X., Lu G., Wei X.: SARS-CoV-2 Omicron Variant: Characteristics and Prevention. Medcomm; 2021 Dec; 2(4): 838-845. [DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.110>]
- [4] Esmaeili K.: Information-including Medicines; Physics and Mechanism of Action (With Emphasis on "Viremedy") A Synopsis [Subtitle: Viremedy, Homeopathic Medicines, and So-called Intentional Healing Medicines]. Independently Published [Kindle Direct Publishing Platform]; Version 2022. (English) [ISBN-13: 978-1720736837, ISBN-10: 1720736839; ASIN: 1720736839] [Also presented by Google Books: https://www.google.com/books/edition/Information_including_Medicines_Physics/Zgv2DwAAQBAJ?hl=en&gbpv=0]; <https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=Zgv2DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA176&dq=%22viremedy%22+%22information-including+medicines%22+%22esmaeili%22&ots=U5jOFDMre0&sig=ceMF05TGO1DiDH5Pr-jcaG-cEs>]; [<https://archive.org/details/ViremedyHomeopathicRemediesAndTheSo-calledEnergyTherapyRemediesAs>] [<https://sites.google.com/site/viremedy>]
- [5] Grace W.: Do Masks Protect Against the Omicron COVID-19 Variant? Yes, But They May Be Less Effective—Here's Why. Health; 2021 Dec 17. [<https://www.health.com/condition/infectious-diseases/coronavirus/do-masks-protect-against-omicron-variant>]
- [6] Esmaeili K.: Corona and the Necessity of Using the Face Shield. The Shargh Newspaper (Iran). 2020 Apr 21; 7920: 22. [In Persian] [Several other similar subjects (by the same author) have been published in some other publications and websites. For instance: "The Necessity of Urgently Promoting the Face Shield Use (by the General Public Within the Framework of Social Barricading)". The Weekly of Salamat (Health) (Iran); 2020 May 16; 750: 6. [In Persian] - "Physical Precluding; A Way to Combat the Disaster (The Urgent Necessity of Distributing Protective Tools for Covid-19)". Aftabe Yazd (Iran). 2020 Oct 12; 5852: 9. [In Persian] - etc.]
- [7] Wendling J.M., Fabacher T., Pébaÿ P.P., Cosperec I., Rochoy M.: Experimental Efficacy of the Face Shield and the Mask Against Emitted and Potentially Received Particles. Int. J. Environ. Res. Public Health; 2021 Feb 17; 18(4), 1942. [DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18041942>, <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/4/1942/pdf>]
- [8] Lindsley W.G., Noti J.D., Blachere F.M., Szalajda J.V., Beezhold D.H.: Efficacy of Face Shields Against Cough Aerosol Droplets From a Cough Simulator. Journal of Occupational and Environmental



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



Hygiene; 2014; 11(8): 509-518. [DOI: <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.877591>,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734356/>]

[9] Perencevich E.N., Diekema D.J., Edmond M.B.: Moving Personal Protective Equipment Into the Community (Face Shields and Containment of COVID-19). JAMA; 2020 Jun 9; 323(22): 2252-2253. [DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7477>,
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765525>]

[10] Ha J: The COVID-19 Pandemic and Face Shields: A Review. Authorea; 2020 Jul 6. [DOI: <https://doi.org/10.22541/au.159406577.76711152>]

[11] Akagi F., Haraga I., Inage S.I., Akiyoshi K.: Effect of Sneezing on the Flow Around a Face Shield Featured. Physics of Fluids; 2020 Dec; 32(12), 127105. [DOI: <https://doi.org/10.1063/5.0031150>]

[12] Upla P.U., Bassey M.I., Sani B., Hadi N.S., Abu Y.E., Gabriel J.C.: The Effect of the Use of Face Mask and Face Shield in the Fight Against COVID-19 Pandemic. American Journal of Preventive Medicine and Public Health; 2020 Jan; 6 (5): 129-133. [<https://www.researchgate.net/publication/349004200>]

[13] Lindsley W.G., Blachere F.M., Law B.F., Beezhold D.H., Noti J.D.: Efficacy of Face Masks, Neck Gaiters and Face Shields for Reducing the Expulsion of Simulated Cough-generated Aerosols. Aerosol Science and Technology; 2021 Jan 7; 55(4): 449-457. [DOI: <https://doi.org/10.1080/02786826.2020.1862409>]

[14] Li L., Niu M., Zhu Y.: Assessing the Effectiveness of Using Various Face Coverings to Mitigate the Transport of Airborne Particles Produced by Coughing Indoors. Aerosol Science and Technology; 2021; 55(3): 332-339 [DOI: <https://doi.org/10.1080/02786826.2020.1846679>]

[15] Pan J, Harb C, Leng W, Marr L.C. Inward and Outward Effectiveness of Cloth Masks, a Surgical Mask, and a Face Shield. MedRxiv. Aerosol Science and Technology; 2021 Mar; 55(6): 718-733. [DOI: <https://doi.org/10.1080/02786826.2021.1890687>]

[16] Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Guidance for Wearing Masks; <<https://www.cdc.gov>>; Updated 2021 Apr 19. [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover-guidance.html>]

[17] Ugarte-Anero A., Fernandez-Gamiz U., Aramendia I., Zulueta E., Lopez-Guede J.M.: Numerical Modeling of Face Shield Protection Against a Sneeze. Mathematics; 2021; 9(13), 1582, p 15. [DOI: <https://doi.org/10.3390/math9131582>]

[18] Singh P., Pal K., Chakravarty A., Ikram S.: Execution and Viable Applications of Face shield “a Safeguard” Against Viral Infections of Cross-Protection Studies: A Comprehensive Review. Journal of Molecular Structure; 2021 Aug 15; Volume 1238, 130443. [DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130443>]

[19] Nagoev Z., Narozhnov V., Pskhu A., Rekhviashvili S.: Protective Face Shield Effectiveness: Mathematical Modelling. Chapter of the Book Titled "Analysis of Infectious Disease Problems (Covid-19) and Their Global Impact" [Editors: Agarwal P., Nieto J.J., Ruzhansky M., Torres D.F.M.; 1st Ed.;



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



Published in 2021 by Springer Nature Singapore Pte Ltd.]. 2021; pp 35-50. [DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-16-2450-6_3]

[20] Ha J.F.: The COVID-19 Pandemic and Face Shields. British Journal of Surgery; 2020; 107(10): e398. [DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.11842>]

[21] BSN, Fugate S.: Face Shields During the COVID-19 Crisis. The International Student Journal of Nurse Anesthesia; 2020; 19(3): 6-8.

[22] Edmond M.: The Face Shield Strategy: Moving to the Community. <<http://haiconroversies.blogspot.com>>; 2020 Apr 11. [<http://haiconroversies.blogspot.com/2020/04/the-face-shield-strategy-phase-2.html>]

[23] Khan M.M., Parab S.R.: Simple Face Shield for Public as a Crucial Factor to Slow Aerosol Transmission During Unlock Phase of COVID Pandemic. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg; 2020. [DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02078-3>]

[24] Khan M.M., Parab S.R.: Simple Economical Solution for Personal Protection Equipment (Face mask/Shield) for Health Care Staff During COVID 19. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg; 2020. [DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-020-01863-4>]

[25] Khan M.M., Parab S.R.: Safety Guidelines for Sterility of Face Shields During COVID 19 Pandemic. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg; 2020. [DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-020-01865-2>]

[26] World Health Organization (WHO): Rational Use of Personal Protective Equipment for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Interim guidance. 2020 Feb 27. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331215/WHO-2019-nCov-IPCPPE_use-2020.1-eng.pdf]

[27] Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Strategies for Optimizing the Supply of Facemasks; <<https://www.cdc.gov>>; Updated 2020 Nov 23. [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppe-strategy/face-masks.html>]

[28] Esmaeili K.: Physical Precluding via a Facilitated Method of Simultaneous Use of the Face Shield and Mask to Combat New Variants of Coronavirus and Proposal of an Applied Experiment. The 8th Conference on Health, Treatment, and Health Promotion, Tbilisi- Georgia, 2022 Feb 18.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



بررسی تاثیر نوشتار درمانی بر سبک های مقابله با استرس شغلی پرستاران بیمارستان امین در مقابله با کرونا (مرکز ریفال کرونا) شهر اصفهان در سال ۱۳۹۹

سید احسان اسدی^{۱*}، الهه صباح^۲، زینب طیبی زاده^۲

۱- دکتری آموزش پرستاری. دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان، ایران

۲- کارشناس پرستاری دانشگاه آزاد اسلامی اصفهان، ایران

ehsanasadi26@yahoo.com

چکیده

بیان مسأله: هدف از این پژوهش بررسی تاثیر نوشتار درمانی بر سبک های مقابله با استرس شغلی پرستاران بیمارستان امین شهر اصفهان در مقابله با کرونا در سال ۱۳۹۹ بود.

مواد و روش ها: این پژوهش از نوع نیمه تجربی شاهد دار با طرح پیش آزمون-پس آزمون بود که بر روی ۱۰۰ نفر از پرستاران شاغل در بیمارستان امین (مرکز ریفال کرونا) که به روش تصادفی ساده انتخاب شدند، انجام شد. شرکت کنندگان در گروه کنترل و آزمون قرار گرفتند (۵۰ نفر در هر گروه). مداخله شامل ۴ جلسه ۳۰-۱۵ دقیقه ای نوشتار درمانی بمدت یک ماه بود. ابزار پژوهش شامل پرسشنامه دموگرافیک، پرسشنامه استرس شغلی HSE و مقابله با شرایط استرس زا CISS بود. تجزیه و تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS V.22 صورت گرفت.

نتایج: میانگین سنی شرکت کنندگان در گروه مداخله و کنترل به ترتیب $40/5 \pm 7/95$ و $37/6 \pm 7/08$ بود. میانگین نمره کل استرس شغلی بعد از مداخله در گروه کنترل و مداخله به ترتیب $114/79$ و $126/38$ بود. بعد از مداخله، نمره کل استرس شغلی و خرده مؤلفه ها تسببت به قیل از مداخله اختلاف معنادار داشت ($p < 0/05$). میانگین سبک مسئله محور نسبت به قبل از مداخله افزایش و میانگین دو سبک هیجان محور و اجتناب محور کاهش یافت.

نتیجه گیری: نوشتار درمانی بر سبک های مقابله با استرس شغلی پرستاران موثر بوده و این روش میتواند به عنوان یک شیوه ساده، کم هزینه و غیرتهاجمی در کاهش میزان استرس شغلی و استفاده از سبک های سازگارانه تر در رویارویی با شرایط استرس زای شغلی در ایام اپیدمی کرونا بکار گرفته شود.

کلید واژه ها: استرس شغلی، سبک های مقابله با استرس، نوشتار درمانی، پرستاران



مقدمه

استرس وضعیتی است که از تحت فشار قرار گرفتن مرزها و تهدید مرزهای جسمی و روانی در افراد پدیدار میگردد. استرس مداوم و طولانی مدت باعث ایجاد تنش و اضطراب می‌گردد بدین معنا که فرد همواره در انتظار یک خطر ناشناخته و قابل درک است و احساس ناآرامی میکند [۱]. در اکثر نهاد های بهداشتی- درمانی، پرستاران ۴۰ تا ۶۰ درصد از کل منابع انسانی سازمان را تشکیل می‌دهند [۲] و در سلسله مراتب طبقاتی مراکز بهداشتی- درمانی تحت فشار ها و استرس‌هایی قرار میگیرند که سیستم، بحران‌های موجود یا مراجعه کنندگان به آنها تحمیل میکنند از این رو استرس شغلی، نارضایتی و فرسودگی شغلی در میان آن ها بسیار شایع است [۳]. فشارهای شغلی در بین پرستاران، می‌تواند منجر به مشکلات سلامتی، بهره‌وری پایین، افزایش خطاهای پزشکی و افزایش هزینه و گردش کار شود [۴]. وقتی پرستاران استرس شغلی را تجربه می‌کنند، ممکن است عملکرد موثرشان افت کرده و به علت کاهش توانایی شناختی، قادر به ارتقا ایمنی بیمار نباشند [۵]. افزون بر این فشارهای روانی ناشی از عوامل تنش‌زای موجود در حرفه پرستاری می‌تواند منجر به بروز بیماری‌ها و اختلالات عدیده گردد و سلامت پرستاران را به مخاطره اندازد [۶]. روشی که افراد در مقابله با شرایط تنش زا اتخاذ می‌کنند در کنترل استرس شغلی بی‌تاثیر نیست زیرا استفاده از راهکارهای ناسازگارانه در مواجهه با شرایط استرس زا، موجب ایجاد تنش و فشار روانی بیشتر می‌شود لذا شناسایی نوع سبک های مقابله‌ای در پرستاران حائز اهمیت است و میتواند در پیشگیری از معضلات ناشی از سبک های ناسازگارانه مقابله‌ای مؤثر باشد [۷]. سبک‌های مقابله‌ای شامل اقدامات شناختی- رفتاری فرد جهت مدیریت تنش است و به عنوان تلاش فرد برای سازگاری با شرایط نامتعادل قلمداد میشود [۸]. سبک‌های مقابله‌ای شامل سه سبک اصلی مسئله‌محور، هیجان‌محور و اجتناب‌محور می‌باشد [۹]. در سبک مساله محور توجه و تمرکز فرد به حل مشکل موجود و انجام اقداماتی در جهت اصلاح معطوف می‌شود در حالی که در سبک هیجان‌محور و اجتناب‌محور فرد بر روی کاهش رنج عاطفی متمرکز شده و از راهکارهایی همچون اجتناب، فاصله گیری، توجه انتخابی، سرزنش کردن، ناچیز شمردن، ابراز احساسات، مراقبه و ورزش کردن استفاده مینماید [۱۰]. افرادی که از راهبردهای مساله‌محور استفاده میکنند سلامت روان بالاتر و نشانه‌های جسمانی، اضطراب، اختلال در عملکرد اجتماعی و افسردگی کمتری را تجربه مینمایند در مقابل سبک‌هیجان مدار و اجتنابی با هراس اجتماعی، نشانه‌های جسمانی، اضطراب، اختلال در عملکرد اجتماعی، افسردگی و کاهش توانایی حل مشکل ارتباط دارد [۱۱]. روش‌هایی که پرستاران برای مقابله با شرایط استرس‌زا استفاده میکنند، تأثیر جدی بر روحیه روانشناختی و وضعیت سلامتی آنها دارد [۱۲]. نوشتار درمانی یک درمان شناختی است که به اشکال مختلف از جمله نوشتن رویدادها، خاطرات یا زندگی نامه می‌باشد و باعث سازماندهی افکار، برون‌ریزی عواطف و کمک به حل مشکلات می‌شود و گامی در راستای مراقبت از ذهن می‌باشد [۱۳]. نوشتن منجر به انسجام احساسات و ارزیابی و مدیریت آنها می‌گردد و نگرش فرد نسبت به حوادث استرس‌زا را تغییر می‌دهد و تأثیرات مثبتی بر سلامت جسمی، روانی و عملکرد کلی فیزیولوژیکی ایجاد می‌کند [۱۴]. از این رو مدت‌هاست که از افشای هیجانی نوشتاری بطور گسترده‌ای در امر مشاوره و سایر روش های درمانی استفاده می‌شود [۱۵]. این مطالعه با هدف بررسی تاثیر نوشتار درمانی بر سبک های مقابله با استرس شغلی پرستاران بیمارستان امین شهر اصفهان در سال ۱۳۹۹ انجام شد.



مواد و روش‌ها

این پژوهش با کد اخلاق IR.IAU.KHUISF.REC.1399.284 در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی اصفهان واحد خوراسگان تایید شده است. پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی با طرح پیش آزمون-پس آزمون بود که جامعه پژوهش را تمامی پرستاران شاغل در بیمارستان آموزشی درمانی امین شهر اصفهان در نیمه دوم سال ۱۳۹۹ تشکیل می‌داد. از میان جامعه مذکور ۱۰۰ نفر از پرستاران بیمارستان امین که معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند به عنوان نمونه انتخاب شدند. نمونه‌گیری به روش تصادفی ساده از طریق جدول اعداد تصادفی انجام شد و افراد نمونه به طور کاملاً تصادفی در دو گروه آزمون و کنترل قرار گرفتند. معیارهای ورود شامل: کلیه پرستاران با هر نوع قرارداد، بدون در نظر گرفتن سابقه خدمت که با حداقل مدرک بهیاری یا کارشناسی به عنوان پرسنل پرستاری در بیمارستان مذکور مشغول به فعالیت بودند، تمایل به شرکت در پژوهش و برخورداری از توانایی جسمانی کافی برای نوشتن و معیارهای خروج شامل: هرگونه بیماری جسمانی تاثیر گذار بر نوشتن، عدم تمایل به شرکت در پژوهش، انصراف از ادامه همکاری یا تغییر شغل و محیط کار بود. همچنین ملاحظات اخلاقی اعم از رضایت آگاهانه شرکت‌کنندگان، مطلع بودن از فرآیند تحقیق، اطمینان از محرمانه ماندن اطلاعات شخصی ایشان و مختار بودن آن‌ها برای خروج از پژوهش رعایت گردید.

برای جمع آوری داده‌ها از ابزارهای زیر استفاده گردید. پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک که شامل جنس، سن، وضعیت تاهل، تحصیلات، وضعیت اشتغال، تعداد فرزندان، درآمد ماهیانه، سنوات خدمت، سابقه مواجهه با استرسور در یک سال گذشته، سابقه بیماری‌های جسمانی و بیماری اعصاب و روان بود. پرسشنامه مقابله با شرایط استرس‌زا اندلر و پارکر (CISS): این پرسشنامه در سال ۱۹۹۰ توسط اندلر و پارکر به منظور بررسی روش‌های مقابله با موقعیت‌های استرس‌زا تدوین گردید و سه راهبرد مقابله‌ای مساله محور، هیجان محور و اجتناب محور را در شرایط رویایی با استرس بررسی می‌کند [۱۶]. پرسشنامه شامل ۴۸ گویه می‌باشد که هر کدام از سبک‌ها ۱۶ گویه را به خود اختصاص می‌دهد. پاسخ به هر کدام از گویه‌ها به شیوه لیکرت از هرگز (امتیاز ۱) تا همیشه (امتیاز ۵) مشخص می‌شود. نمره هر سبک مقابله‌ای بین ۱۶ تا ۸۰ می‌باشد. افرادی که در دو سبک نمره یکسانی کسب نمایند، بدین معنا است که بصورت ترکیبی از این راهکارها استفاده می‌کنند. در ایران پایایی پرسشنامه CISS در گروه دانشجویان با استفاده از ضریب آلفای کرونباخ برای سبک‌های مساله محور، هیجان محور و اجتناب محور به ترتیب برای پسران ۰/۹۲، ۰/۸۲ و ۰/۸۵ و برای دختران ۰/۹۰، ۰/۸۲ و ۰/۸۵ به دست آمده است [۱۷]. ضریب اعتبار پرسشنامه با موقعیت‌های استرس‌زا از طریق آلفای کرونباخ ۰/۸۳ به دست آمد و برای خرده مقیاس‌های مساله مدار، هیجان مدار و اجتنابی به ترتیب ۰/۸۵، ۰/۸۳ و ۰/۶۸ محاسبه گردید [۱۸].

پرسشنامه استرس شغلی HSE: در مطالعه‌ای که اخیراً با بررسی ۱۱ مقاله در رابطه با استرس شغلی پرستاران ایرانی صورت گرفته است میانگین نمره استرس شغلی ۹۶/۵۶ برآورد شده است [۱۹]. لذا استرس شغلی پرستاران در این پژوهش به صورت پیش‌فرض در نظر گرفته می‌شود. با این حال پژوهشگر به عنوان یک اقدام جانبی جهت بررسی سطح استرس شغلی پرستاران از پرسشنامه خودگزارشی استرس شغلی HSE استفاده می‌نماید. این پرسشنامه که برای اولین بار در سال ۱۹۹۰ میلادی توسط موسسه سلامت و ایمنی انگلستان جهت سنجش استرس شغلی کارگران و کارمندان انگلیسی ساخته شد حاوی ۷ حیطه تقاضا، کنترل، حمایت مدیریتی، حمایت همکاران، روابط، نقش و تغییرات و ۳۵ سوال می‌باشد [۲۰]. نمره گذاری از طریق طیف لیکرت



۵ گزینه ای انجام می شود و عبارات هرگز، به ندرت، گاهی اوقات، اغلب و همواره از ۱ تا ۵ نمره گذاری می شود. نمره بالا در این پرسش نامه نشان دهنده استرس و فشار شغلی پایین و مناسب و نمره پایین نشان سطح بالای استرس است. بررسی روایی و پایایی این پرسشنامه نشان دهنده همبستگی قوی بین عامل های استخراج شده از تحلیل عاملی و گوپه های پرسشنامه بود (۰/۷۳، ۰/۹۲، ۰/۷۵، ۰/۶۳، ۰/۸۷، ۰/۸۵، ۰/۲۲ به ترتیب برای حیطه های نقش، ارتباط، حمایت مسئولین، حمایت همکاران، کنترل، تقاضا و تغییرات). پایایی پرسشنامه HSE نیز به ترتیب ۰/۷۸ و ۰/۶۵ به دست آمد [۲۱].

در این مطالعه از شیوه نوشتار درمانی نوشتار رسا استفاده گردید که در سال ۱۹۹۵ توسط پنه بیکر ارائه شد. بر این اساس از گروه آزمون درخواست شد که در طی یک ماه هفته ای یک مرتبه در یک ساعت مشخص به مدت ۱۵ الی ۳۰ دقیقه به نگارش خاطره های ناخوشایند خود به صورت انفرادی، در منزل و در یک اتاق خلوت مشغول شوند [۲۲]. برگه های تکلیف و برگه های یاد یار جهت یادآوری چگونگی نوشتار درمانی به هریک از شرکت کنندگان گروه آزمایش ارائه گردید و تا حد امکان بازخوردی به آن ها داده نشد بلکه از طریق تماس های تلفنی و ارتباط از طریق نرم افزار واتس اپ فرآیند کار گروه آزمایش و تکالیف آن ها بررسی شد. از آن جایی که پژوهش حال حاضر به تاثیر شیوه مذکور بر سبک های مقابله با استرس شغلی پرستاران معطوف میشد. لذا از پرستاران گروه آزمون درخواست شد که در نوشته هایشان بر روی تجارب دردناک خود از محیط کار و بیمارستان تمرکز کنند. در این بازه زمانی از گروه کنترل درخواست شد که درباره موضوعات سطحی مانند اینکه بعد از ساعت کاری وقت خود را چگونه می گذرانند و از چه تفریحاتی لذت می برند بنویسند [۲۳]. پس از اتمام مداخله پرسش نامه سبک های مقابله با استرس شغلی اندلر و پارکر به عنوان پس آزمون مجدداً بین هر دو گروه آزمون و شاهد توزیع گردید و از مقایسه پیش آزمون و پس آزمون، نتیجه پژوهش حاصل شد. شرح این جلسات در جدول زیر خلاصه شده است:

جدول ۱: شرح مداخله نوشتار درمانی

جلسات	شرح مداخله در گروه آزمایش
جلسه اول	در این جلسه پرستاران تجارب آسیب زا و اسرار دردناک خود را از حرفه پرستاری و محیط بیمارستان بدون در نظر گرفتن قواعد دستور زبان نوشتند. اصل مهم این بود که عمیق ترین احساسات خود را درباره آن تجارب و آسیبی که در نتیجه آن تجربه کرده اند بنویسند همچنین توصیه شد که در نوشته هایشان از اول شخص استفاده کنند، مانند "من خیلی ناراحت بودم از اینکه ..."
جلسه دوم	در این جلسه از گروه آزمایش درخواست شد که در نوشتن تجارب آسیب زا و اسرار دردناک خود در رابطه با شغل از قواعد دستور زبان استفاده نمایند و تعداد زیادی کلمات هیجانی با بار منفی مثل احساس ناراحتی، تنفر و گناه و نیز تعداد کمی کلمه های هیجانی با بار مثبت مثل احساس شادی، عشق و خوبی به کار ببرند. همچنین از کلمه زیرا و کلمه های بینشی زیادی استفاده کنند.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



جلسه سوم	در این جلسه از گروه آزمایش درخواست شد که به نگارش تجارب آسیب زا و دردناک خود که در جلسه اول درباره آن نوشته بودند با همان موضوع ادامه دهند.
جلسه چهارم	در این جلسه از گروه آزمایش درخواست شد که در نوشته هایشان از به کارگیری اول شخص اجتناب نموده و همه جمله های خود را با سوم شخص بنویسند به عنوان مثال: " او چرا اینکار را کرد ؟ ". زیرا در واقع سوم شخص هم می تواند خود فرد باشد و هم می تواند کسی باشد که این افراد از جانب وی دچار ضرر و آسیب شده اند.

نتایج :

اطلاعات توصیفی شرکت کنندگان در جدول شماره ۲ مشاهده می شود. نتایج آزمون من ویتنی و کای اسکوتر در خصوص اطلاعات دموگرافیک نشان داد که بین هیچکدام از اطلاعات دموگرافیک شرکت کنندگان در دو گروه آزمون و کنترل با اختلاف معنادار وجود ندارد ($P > 0.05$).

جدول ۲ : مشخصات افراد شرکت کننده در دو گروه کنترل و مداخله (هر گروه ۵۰ نفر)

متغیر	(درصد) فراوانی گروه کنترل	(درصد) فراوانی گروه مداخله	p-value
سن	۳۷/۷±۶/۰۸ *	۴۰/۷±۵/۹۵	۰/۰۹۷
جنس	مرد	۲۳ (۴۶)	۰/۱۱
	زن	۲۷ (۵۴)	
وضعیت تاهل	مجرد	۱۲ (۲۴)	۰/۱۱
	متاهل	۳۸ (۷۶)	
وضعیت اشتغال	طرح یا تداوم طرح	۹ (۱۸)	۰/۱۳
	قرارداد با شرکت	۹ (۱۸)	
	پیمانی	۵ (۱۰)	
	رسمی آزمایشی	۸ (۱۶)	

* میانگین سنی



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



	۱۵(۳۰)	۱۷(۳۴)	رسمی	
	۱(۲)	۲(۴)	سایر قرارداد ها	
۰/۱۱	۲۱(۴۲)	۱۷(۳۴)	بدون فرزند	تعداد فرزندان
	۱۵(۳۰)	۱۳(۲۶)	۱ فرزند	
	۸(۱۶)	۱۲(۲۴)	۲ فرزند	
	۶(۱۲)	۸(۱۶)	بیش از ۲ فرزند	
۰/۰۸۵	۸(۱۶)	۵(۱۰)	کمتر از ۳ میلیون	درآمد ماهیانه
	۱۸(۳۶)	۲۲(۴۴)	۳ تا ۵ میلیون	
	۱۵(۳۰)	۱۸(۳۶)	۵ تا ۷ میلیون	
	۹(۱۸)	۵(۱۰)	بیشتر از ۷ میلیون	
۰/۰۹	۸(۱۶)	۸(۱۶)	کمتر از ۵ سال	سنوات خدمت
	۱۸(۳۶)	۱۵(۳۰)	۵ تا ۱۰ سال	
	۸(۱۶)	۱۱(۲۲)	۱۰ تا ۱۵ سال	
	۸(۱۶)	۷(۱۴)	۱۵ تا ۲۰ سال	
	۵(۱۰)	۵(۱۰)	۲۰ تا ۲۵ سال	
	۳(۶)	۴(۸)	بالاتر از ۲۵ سال	
۰/۲۵	۴۰(۸۰)	۴۲(۸۴)	بلی	سابقه تجربه استرسور
	۱۰(۲۰)	۸(۱۶)	خیر	
۰/۰۷	۱۰(۲۰)	۱۱(۲۲)	بلی	



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



	۴۰(۸۰)	۳۹(۷۸)	خیر	سابقه بیماری جسمی
۰/۰۷	۳(۶)	۵(۱۰)	بلی	سابقه بیماری روان
	۴۷(۹۴)	۴۵(۹۰)	خیر	

جدول ۳: مقایسه وضعیت استرس شغلی در پرستاران شاغل در بیمارستان امین شهر اصفهان در سال ۱۳۹۹ در دو گروه قبل و بعد از مداخله

وضعیت استرس شغلی	مولفه ها	میانگین گروه کنترل	میانگین گروه مداخله	سطح معناداری
قبل از مداخله	تقاضا	۲۰/۳۴	۲۲/۷۱	۰/۱
	کنترل	۱۹/۵۴	۲۰/۴۷	۰/۲۵
	حمایت مسئولان	۱۸/۸۰	۲۱/۸۸	۰/۰۸
	حمایت همکاران	۱۷/۱۱	۱۶/۲۰	۰/۰۵۵
	ارتباط	۱۳/۷۲	۱۰/۷۸	۰/۰۶۲
	نقش	۱۸/۹۱	۱۹/۰۱	۰/۲۱
	تغییرات	۱۱/۶۹	۱۰/۸۱	۰/۰۸
	کل مقیاس استرس شغلی	۱۲۰/۱۱	۱۲۱/۲۳	۰/۱۱
	تقاضا	۲۱/۵۴	۲۴/۹۹	۰/۰۰۱
	کنترل	۱۷/۶۵	۲۳/۴۷	۰/۰۰۱
	حمایت مسئولان	۱۹/۸۷	۲۳/۳۹	۰/۰۰۲



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



۰/۰۰۲	۱۸/۷۸	۱۲/۰۸	حمایت همکاران	بعد از مداخله
۰/۰۰۰	۱۳/۲۲	۱۸/۸۸	ارتباط	
۰/۰۱	۲۲/۴۲	۲۱/۹۸	نقش	
۰/۰۲	۱۲/۱۱	۱۲/۷۹	تغییرات	
۰/۰۰۰	۱۳۸/۳۸	۱۲۴/۷۹	کل مقیاس استرس شغلی	

نتایج ارائه شده در جدول ۳ نشان می دهد که نمره کل مقیاس استرس شغلی قبل از مداخله در گروه کنترل ۱۲۰/۱۱ و در گروه مداخله ۱۲۱/۲۳ می باشد. مقایسه وضعیت استرس شغلی در پرستاران شاغل در بیمارستان امین در دو گروه قبل از مداخله نشان میدهد که قبل از اجرای مداخله، نمره کل مقیاس استرس شغلی و خرده مؤلفه ها در سطح اطمینان ۹۵ درصد بین دو گروه اختلاف معنادار ندارد ($p > 0.05$). نمره های بالا در این مقیاس نشان دهنده ی سلامت و ایمنی بیشتر از نظر استرس و نمره های کمتر نشان دهنده ی استرس بیشتر افراد می باشد. نمره کل مقیاس استرس شغلی بعد از مداخله در گروه کنترل ۱۲۴/۷۹ و در گروه مداخله ۱۳۸/۳۸ می باشد. مقایسه وضعیت استرس شغلی در پرستاران شاغل در بیمارستان امین در دو گروه بعد از مداخله نشان میدهد که بعد از اجرای مداخله، نمره کل مقیاس استرس شغلی و خرده مؤلفه ها بین دو گروه اختلاف معنادار وجود دارد ($p < 0.05$).
جدول ۴: شاخص های توصیفی برای متغیر سبک های مقابله با موقعیت های استرس زا قبل و بعد از مداخله در دو گروه

سبک های مقابله ای		تعداد		میانگین		انحراف از معیار	
قبل از مداخله	مسئله محور	گروه مداخله	گروه کنترل	گروه مداخله	گروه کنترل	گروه مداخله	گروه کنترل
	هیجان محور	۵۰	۵۰	۵۴/۴۷	۵۱/۷۸	۷/۴۵	۶/۶۵
	اجتناب محور	۵۰	۵۰	۴۹/۵۲	۴۷/۶۵	۶/۷۲	۶/۴۱
بعد از مداخله	مسئله محور	۵۰	۵۰	۶۱/۱۲	۵۱/۳۵	۷/۷۴	۶/۱۲
	هیجان محور	۵۰	۵۰	۴۰/۸۰	۴۷/۶۷	۸/۰۱	۸/۳۷



۶/۳۶	۶/۴۱	۴۶/۴۲	۳۹/۵۲	۵۰	۵۰	اجتناب محور	

با توجه به نتایج ارائه شده جدول ۴، قبل از مداخله در گروه مداخله سبک مسئله محور با میانگین $54/47 \pm 7/45$ بالاترین میانگین و سبک هیجان محور با میانگین $46/84 \pm 9/35$ کمترین میانگین را دارند. در گروه کنترل نیز سبک مسئله محور با میانگین $51/78 \pm 6/65$ بالاترین میانگین و سبک اجتناب محور با میانگین $47/65 \pm 6/41$ کمترین میانگین را دارند. بنابراین قبل از مداخله در هر دو گروه مداخله و کنترل سبک مسئله محور، سبک غالب می باشد. بعد از مداخله در گروه مداخله سبک مسئله محور با میانگین $61/12 \pm 7/74$ بالاترین میانگین و سبک اجتناب محور با میانگین $39/52 \pm 6/41$ کمترین میانگین را دارند. در گروه کنترل نیز سبک مسئله محور با میانگین $51/35 \pm 6/12$ بالاترین میانگین و سبک اجتناب محور با میانگین $46/6 \pm 42/36$ کمترین میانگین را دارند. بنابراین بعد از مداخله در هر دو گروه مداخله و کنترل سبک مسئله محور، سبک غالب می باشد. مقایسه بین سبک های مقابله با استرس شغلی قبل و بعد از مداخله در گروه کنترل نشان می دهد که در سبک های مقابله با استرس شغلی گروه کنترل در قبل و بعد از مداخله تفاوت معنادار وجود ندارد ($p > 0/05$). مقایسه بین سبک های مقابله با استرس شغلی قبل و بعد از مداخله در گروه مداخله نشان می دهد که در سبک های مقابله با استرس شغلی گروه مداخله در قبل و بعد از مداخله تفاوت معنادار وجود دارد ($p < 0/05$). بطوریکه میانگین سبک مسئله محور افزایش، و میانگین دو سبک هیجان محور و اجتناب محور نسبت به قبل از اجرای مداخله کاهش یافته است.

بحث

پژوهش حاضر به منظور بررسی تاثیر نوشتار درمانی بر سبک های مقابله با استرس شغلی پرستاران انجام شد. مقایسه وضعیت استرس شغلی پرستاران در دو گروه بعد از اجرای مداخله نشان داد که نمره کل مقیاس استرس شغلی و خرده مؤلفه ها در سطح اطمینان ۹۵٪ بین دو گروه اختلاف معنادار وجود دارد ($p < 0/05$). همچنین میانگین استرس شغلی در میان پرستاران شاغل در بیمارستان امین شهر اصفهان در سطح متوسط برآورد گردید. نتایج این مطالعه با پژوهش عقیلی‌نژاد و همکاران (۱۳۸۹)، شرفی و همکاران (۱۳۹۶)، نصیری و همکاران (۱۳۹۵)، صفائیان و همکاران (۱۳۹۹) و السید و همکاران (۲۰۱۸) که هر یک به بررسی سطح استرس شغلی پرستاران پرداخته بودند هم‌راستا می باشد و در تمامی این مطالعات سطح استرس شغلی پرستاران در سطح متوسط برآورد گردید [۲۴-۲۸]. مک آلیستر و مکینون وجود استرس در مشاغل بهداشتی-درمانی به ویژه در میان پرستاران را با توجه به ماهیت شغلی آنان طبیعی دانستند و عامل این استرس را تعاملات فراوان با افراد، انجام وظایف بحرانی و نیز مسئولیت های خود مبنی بر مراقبت دایمی از بیماران عنوان نمودند [۲۹].

نتایج این تحقیق نشان داد که قبل از مداخله در گروه آزمون سبک مسئله محور بالاترین میانگین و سبک هیجان محور کمترین میانگین را دارند. در گروه کنترل نیز سبک مسئله محور بالاترین میانگین و سبک اجتناب محور کمترین میانگین را دارند. بنابراین قبل از مداخله در هر دو گروه مداخله و کنترل سبک مسئله مدار، سبک غالب می باشد. بعد از مداخله در گروه آزمون سبک مسئله محور بالاترین میانگین و سبک اجتناب محور کمترین میانگین را داشتند. در گروه کنترل نیز سبک مسئله محور بالاترین میانگین و سبک اجتناب محور کمترین میانگین را داشتند. بنابراین بعد از مداخله در هر دو گروه مداخله و کنترل



سبک مسئله محور، سبک غالب می‌باشد. رستمی و همکاران (۱۳۹۵) در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که سبک مقابله ای مسئله محور در بین پرستاران مورد پژوهش بیشترین کاربرد را دارد و سبک های هیجان محور و اجتناب محور در رده های بعدی قرار داشتند [۳۰] نتایج مطالعه منتس و آگوستو (۲۰۰۷) نشان داد که اغلب دانشجویان پرستاری از روش مقابله با استرس فعال (متمرکز بر مسئله) استفاده میکردند که نتایج مطالعه حاضر هم سو با نتیجه این مطالعه می‌باشد [۳۱] اما در مطالعه‌ای که توسط چان و فانگ (۲۰۰۹) در دانشجویان پرستاری هنگ کنگ انجام گرفته است بیشترین سبک مورد استفاده دانشجویان در محیط بالین راهکار سبک فعال از طریق فعالیت های فیزیکی بوده است بعد از این راهکار بیشترین راهکارها تمرکز بر افکار خوشبینانه، حل مسئله و اجتناب بوده است [۳۲] که نتایج آن با نتایج حاصل از این پژوهش مغایرت دارد، دلیل این مغایرت را میتوان به تفاوت در اهداف، تجارب پرستاری، تفاوت جامعه مورد پژوهش و تفاوت در نوع استرس نسبت داد.

یافته های پژوهش حاضر نشان داد که نوشتار درمانی بر کاهش استرس شغلی در پرستاران تأثیر داشت. از آنجایی که پژوهشی به صورت مستقیم در این زمینه انجام نشده است. مطالعات نزدیک با پژوهش حاضر هر چند در جوامع متفاوت بررسی میگردد. نتایج مطالعه استرلینگ و همکاران (۱۹۹۹) نشان داد که اگرچه نگارش احساسات موجب بهبود استفاده از خدمات سلامت روان در میان زنان دچار سرطان سینه در مرحله متاستاز شده بود ولی به عنوان یک مداخله روان درمانی بطور کلی مؤثر نبود [۳۳]. بنابراین نتایج این پژوهش با نتایج مطالعه حاضر مغایرت داشت اما نتایج پژوهش پتری و همکاران (۲۰۰۴)، گودمن و همکاران (۲۰۰۰) و مخلص و همکاران (۲۰۲۰)، حاکی از آن است که نوشتار درمانی میتواند در کاهش اضطراب و استرس مؤثر باشد و هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد [۳۴-۳۶]. نوشتار درمانی منجر به تغییر تفسیر شناختی فرد از موقعیت هیجانی می گردد به گونه ای که حالت تهدید یافتگی و مخرب بودن هیجان‌ها از بین می‌رود و فرد به نیازهای هیجانی خود آگاهی پیدا میکند. در نتیجه، فرد را به استفاده از مکانیسم های دفاعی مؤثرتر هدایت میکند، لذا مواجهه با خاطرات هیجانی و تلاش برای تنظیم توجه و به کارگرفتن پردازش شناختی، معنای منسجم تری از آن رویداد می‌سازد و ارزیابی فرد را از رویداد مورد نظر تغییر میدهد در نتیجه زمینه کاهش استرس را فراهم میکند [۳۷]. نتایج این مطالعه محدود به پرستاران شاغل در بیمارستان امین شهر اصفهان است بنابراین تعمیم نتایج آن به پرستاران شاغل در سایر بیمارستانها باید با احتیاط صورت پذیرد. پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آتی جمعیت های متفاوتی از پرستاران با تعداد نمونه بیشتر مورد مداخله و بررسی قرار گیرند و انجام پژوهش در شهرهای بیشتر همراه با دوره پیگیری صورت گیرد همچنین روش نوشتار درمانی با سایر روش های مؤثر غیر دارویی از جمله موسیقی درمانی در جامعه‌ای مشابه مقایسه گردد.

نتیجه گیری

یافته های تحقیق ضمن حمایت ازفرضیه های پژوهش نشان داد که نوشتن موجب بهبود سبک های مقابله با استرس شغلی در پرستاران می شود. براساس این مطالعه پیشنهاد می‌شود که درمان مبتنی بر نوشتن به عنوان یک مداخله غیرتهاجمی با قابلیت اجراء آسان، کم هزینه، اثربخش و مؤثر جهت کاهش استرس شغلی توسط پرستاران در خط درمانی و مراقبتی مورد توجه قرارگیرد. آموزش سبک های مقابله با استرس به صورت برگزاری دوره های آموزشی ضمن خدمت برای پرستاران شاغل و به عنوان واحد درسی در برنامه آموزشی دانشجویان پرستاری، می‌تواند علاوه بر افزایش کارایی و کارآمدی سطح خدمات پرستاری و توانمندسازی دانشجویان پرستاری، موجب افزایش رضایتمندی بیماران از خدمات پرستاری و نیز ارتقای سطح سلامت جامعه شود.



تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد و با حمایت دانشگاه آزاد اسلامی اصفهان (واحد خوراسگان) و بیمارستان امین شهر اصفهان انجام شده است. بدین وسیله از تمامی اساتید محترم دانشگاه آزاد خوراسگان و مدیران و مسئولان محترم بیمارستان امین که ما را در انجام پژوهش حال حاضر یاری رساندند کمال قدردانی و تشکر را داریم.

منابع

۱. Eren, N.B. and G. Oztunc, *The effects of aromatherapy on the stress and anxiety levels of nurses working in intensive care units*. International Journal of Caring Sciences, 2017. **10**(3): p. 1615-1623.
۲. Chen, S.-Y., et al., *Organizational justice, trust ,and identification and their effects on organizational commitment in hospital nursing staff*. BMC health services research, 2015. **15**(1): p. 1-17.
۳. Afshani, S., A. Ruhani, and H. Kiani-Dehkiani, *Exploring Job Powerlessness of Nurses*. Strategic Rssearch on Social Problems in Iran University of Isfahan, 2019. **8**(3): p. 1-18. [in Persian]
۴. Jalilian, H., et al., *Relationship between job stress and fatigue based on job demand-control-support model in hospital nurses*. International journal of preventive medicine, 2019. **1**.۰ [in Persian]
۵. Louch, G., et al., *A daily diary approach to the examination of chronic stress, daily hassles and safety perceptions in hospital nursing*. International journal of behavioral medicine, 2017. **24**(6): p. 946-956.
۶. Khatoni, S., S.A.H. Pishgooie, and M.R. Khodabakhsh, *Determining the Effectiveness of Stress Inoculation Training on Nurses' Job Stress at Selected Military Hospitals*. Military Caring Sciences Journal, 2020. **7**(1): p. 26-34. [in Persian]
۷. Hajiseyedrezaei, S.R., N. Alaei, and F. Zayeri, *Coping Strategies with Job Stress of Nurses Working in Intensive Care Units*. 2018. [in Persian]
۸. Habibi, F. and S. Safarzadeh, *Predicting job stress on the basis of coping strategies, spiritual intelligence and resilience in employees with chronic pains in national Iranian South Oil Fields Company*. Knowledge & Research in Applied Psychology, 2017. **18**(3): p. 76-85. [in Persian]
۹. Kang, M., et al., *Coping styles in individuals at ultra-high risk for psychosis: Associations with cognitive appraisals*. Psychiatry research, 2018. **264**: p. 162-168.
۱۰. Tesfaye, T.D., *Coping strategies among nurses in South-west Ethiopia: descriptive, institution-based cross-sectional study*. BMC research notes, 2018. **11**(1): p. 1-6.



۱۱. Tsaras, K., et al., *A cross-sectional study for the impact of coping strategies on mental health disorders among psychiatric nurses*. Health psychology research, 2018. **6**(1).
۱۲. Hosseini, M. and N. Ghorbani, *A comparison between Scientific and artistic creativity in the relation to psychopathology among engineering and art students*. Rooyesh-e-Ravanshenasi Journal (RRJ), 2019. **7**(12): p. 307-326 [in Persian].
۱۳. Istiqomah, Z.N., E. Erawati, and S. Suyanta, *Life Writing Therapy Decreases Depression in Late Adolescence*. Jurnal Ners, 2019. **13**(2): p. 207-212.
۱۴. Montazeri, M., et al., *The Effect of Writing Therapy on Anxiety in Pregnant Women: A Randomized Controlled Trial*. Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences, 2020. **14**(2) . [in Persian]
۱۵. Mugerwa, S. and J.D. Holden, *Writing therapy: a new tool for general practice?* British Journal of General Practice, 2012. **62**(605): p. 661-663.
۱۶. Endler, N.S. and J.D. Parker, *Assessment of multidimensional coping: Task, emotion, and avoidance strategies*. Psychological assessment, 1994. **6**(1): p. 50.
۱۷. Yadolahifar, M.J. and D. Mirzaee, *The Relationship between Resilience, Coping Strategies and Learning Approaches and Academic Performance*. Biquarterly Journal of Cognitive Strategies in Learning, 2020. **8**(14): p. 205-224. [in Persian]
۱۸. Ghoreyshi Rad, F., *Validation of Endler & Parker coping scale of stressful situations*. International Journal of Behavioral Sciences, 2010. **4**(1): p. 1-7. [in Persian]
۱۹. Gheshlagh, R., et al., *The prevalence of job stress among nurses in Iran: A meta-analysis study*. Nursing and Midwifery Studies, 2017. **6**(4): p. 143-148. [in Persian]
۲۰. MacKay*, C.J., et al., *'Management Standards' and work-related stress in the UK: policy background and science*. Work & Stress, 2004. **18**(2): p. 91-112.
۲۱. Azad, M.E. and F.M. Gholami, *Reliability and validity assessment for the HSE job stress questionnaire*. 2011. [in Persian]
۲۲. Pennebaker, J.W., *Emotion, disclosure, & health*. Vol. 7. 1995: American Psychological Association.
۲۳. Moradmamand, M. and M. Khanbani, *Efficacy of written emotional disclosure on self-efficacy and affective control in student with anxiety*. Journal of Applied Psychology, 2016 : (۱) ۱۰ .p. 21-37. [in Persian]
۲۴. Aghilinejad, M., et al., *Comparing stress level of woman nurses of different units of Iran university hospitals in autumn 2009*. 2010. [in Persian]
۲۵. Elsayed, S., A.A. Hasan, and M. Musleh, *Work stress, coping strategies and levels of depression among nurses working in mental health hospital in Port-Said city*. International journal of culture and mental health, 2018. **11**(2): p. 157-170.
۲۶. NASIRY, Z.G.D., et al., *Quality of life and its relationship with job stress among nursing staff in Hospitals of Sari*. 2016. [in Persian]
۲۷. Safaeian, A., et al., *Assessment of Job Stress among the Employees of Alzahra Hospital; the Largest Healthcare Center in Isfahan Province, Iran*. Journal of Isfahan Medical School, 2019. **37**: p. 857-863. [in Persian]
۲۸. Sharafi, H., et al., *Job stress and related factors among staff of the operation room in Bandar Abbas*. Iranian IJRN, 2018. **4**(2): p. 29-34. [in Persian]
۲۹. McAllister, M. and J. McKinnon, *The importance of teaching and learning resilience in the health disciplines: a critical review of the literature*. Nurse education today, 2009. **29**(4): p. 371-379.



۳۰. Rostami, M., et al., *The relationship between emotional intelligence and coping styles of nurses in hospitals in Kermanshah University of Medical Sciences*. Iranian Journal of Nursing Research, 201۱. ۱۱(۱): p. 51-61. [in Persian]
۳۱. MONTES-BERGES, B. and J.M. Augusto, *Exploring the relationship between perceived emotional intelligence, coping, social support and mental health in nursing students*. Journal of psychiatric and mental health nursing, 2007. **14**(2): p. ۱۶۳-۱۷۱.
۳۲. Chan, C.K., W.K. So, and D.Y. Fong, *Hong Kong baccalaureate nursing students' stress and their coping strategies in clinical practice*. Journal of professional Nursing, 2009. **25**(5): p. 307-313.
۳۳. Esterling, B.A., et al., *Empirical foundations for writing in prevention and psychotherapy: Mental and physical health outcomes*. Clinical psychology review, 1999. **19**(1): p. 79-96.
۳۴. Goodman M, Y.C., Frogge MH, *Cancer Nursing: Principles and Practice*. London, 2000.
۳۵. Mukhlis, H., et al., *The effect of expressive writing technique to stress level decrease of new student at Al-Falah Putri Islamic Boarding School, Margodadi, Tanggamus*. Annals of Tropical Medicine and Health, 2020. **23**: p. 192-200.
۳۶. Petrie, K.J., et al., *Effect of written emotional expression on immune function in patients with human immunodeficiency virus infection: a randomized trial*. Psychosomatic medicine, 2004. **66**(2): p. 272-275.
۳۷. Kross, E., et al., *The effect of self-distancing on adaptive versus maladaptive self-reflection in children*. Emotion, 2011. **11**(5): p. 1032.



روش‌های ایمونولوژیک و مولکولی شناسایی SARS-CoV-2

فرزانه دیانت‌دار^۱، بابک بیک‌زاده^۲

۱- دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه زیست‌شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- استادیار، گروه زیست‌شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
farzaneh.dianatdar@gmail.com

چکیده

جهان همچنان با اثرات مخرب همه‌گیری فعلی کووید-۱۹ دست و پنجه نرم می‌کند. ماهیت بسیار مسری این بیماری تنفسی، فناوری‌های تشخیصی ویروسی پیشرفته را برای آزمایش سریع، مقیاس پذیر، مقرون به صرفه و با دقت بالا به چالش می‌کشد. عفونت ویروسی می‌تواند تهدید بزرگی برای سلامت عمومی و بخش‌های اقتصادی جهانی باشد. بنابراین، اولین قدم در مبارزه با پاتوژن‌های ویروسی تشخیص دقیق، زودهنگام و دقیق حضور ویروس در نمونه بیمار برای درمان مناسب، کنترل و پیشگیری از اپیدمی‌ها بسیار مهم است. سنجش‌های مولکولی استاندارد طلایی برای تشخیص مستقیم حضور RNA ویروسی در افراد مشکوک بوده‌اند، در حالی که سنجش‌های ایمنی در نظارت بر افراد با شناسایی آنتی‌بادی‌ها علیه SARS-CoV-2 مورد استفاده قرار گرفته‌اند. بر خلاف آزمایش مولکولی، ایمونواسی آزمایش غیر مستقیم تشخیص عفونت ویروسی است. بیش از ۱۴۰ تست تشخیصی تا این تاریخ توسعه یافته است و مجوز استفاده اضطراری سازمان غذا و دارو (FDA) (EUA) را دریافت کرده است. با توجه به تفاوت‌ها در قالب سنجش و طراحی و همچنین فقدان مطالعات راستی‌آزمایی دقیق، عملکرد و دقت این روش‌های آزمایش نامشخص است. در این بررسی، هدف ما بررسی دقیق سنجش‌های تشخیصی مبتنی بر مولکولی و سرولوژیکی تجاری‌سازی شده و تایید شده توسط FDA، تجزیه و تحلیل ویژگی‌های عملکردی آن‌ها و روشن کردن کاربرد و محدودیت‌های آن‌ها در مقابله با بحران بهداشت عمومی جهانی COVID-19 است.

کلید واژه‌ها: SARS-CoV-2، روش‌های ایمونولوژیک، روش‌های مولکولی، شناسایی آزمایشگاهی.



Immunological and Molecular Methods for SARS-CoV-2 Diagnosis

Farzaneh Dianatdar¹, Babak Beikzadeh²

¹ Ph.D. Student of Microbiology, Department of Cell and Molecular Biology & Microbiology, Faculty of Biological Sciences and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

² Assistant professor, Department of Cell and Molecular Biology & Microbiology, Faculty of Biological Sciences and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

farzaneh.dianatdar@gmail.com

Abstract

The world is still suffering from the devastation caused by the Covid-19 outbreak. The highly contagious nature of this respiratory disease challenges the advanced viral diagnostic technologies for rapid, scalable, cost-effective, and accurate testing. Viral infections can be a major threat to public health and the global economy. Therefore, the first step in combating viral pathogens is to accurately and early detect the presence of the virus in the patient sample to prevent, control and treatment them. Since molecular assays are the gold standard for directly detecting the presence of viral RNA in suspected individuals, immunoassays are used to detect antibodies against SARS-CoV-2 and monitor disease progression and immunity. Unlike molecular testing, immunoassay is an indirect test to detect viral infection. More than 140 diagnostic tests have been developed to date and have been approved by the US Food and Drug Administration. Due to differences in measurement and design, as well as the lack of accurate verification studies, the performance and accuracy of these tests are unclear. In this review, we aim to study commercialized molecular and serological-based diagnostic assays, analyze their functional characteristics and elucidate their application and limitations in the face of the COVID-19 global crisis.

Keywords: SARS-CoV-2, Immunological methods, Molecular methods, Laboratory diagnosis.



دانشگاه اصفهان
اصفند ۱۴۰۰



مقاله کامل





مقدمه

مبارزه با بیماری های عفونی ناشی از میکروارگانیسم ها به ویژه ویروس ها با وجود پیشرفت های چشمگیر در مراقبت های بهداشتی عمومی در نقاط مختلف جهان، همچنان یک کار چالش برانگیز و بی پایان است. با توجه به پیشرفت های پزشکی، محققان و دانشمندان مختلف بر این باور بودند که نبرد بشر با عوامل عفونی با پیروزی آن ها عملاً پایان یافته است (۱). با این حال، شیوع مکرر دو دهه گذشته از جمله کروناویروس ها^{۴۹}، آنفولانزای مرغی^{۵۰} و چیکونگونیا^{۵۱} ضعف انسان را نشان داده است. اخیراً، در پایان سال ۲۰۱۹، یک بیماری تنفسی جدید با شیوع سریع در ووهان، در استان هوئی چین گزارش شد و اکنون سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است (۲). داده های کامل ژنوم ویروسی نشان می دهد که این بیماری توسط یک ویروس RNA جدید مربوط به خانواده *Coronaviridae* ایجاد می شود که بعداً به عنوان سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲ (SARS-CoV-2) شناخته شد. این بیماری بعدها به عنوان بیماری کروناویروس جدید (COVID-19) نامگذاری شد.

افراد آلوده به SARS-CoV-2 ممکن است با علائمی مانند تب، سرفه خشک، خستگی یا تنگی نفس، همراه یا بدون احتقان بینی، آبریزش بینی یا سایر علائم تنفسی ظاهر شوند. با این حال، بیماران با علائم خفیف ممکن است هیچ علامتی نداشته باشند یا می توانند حداقل علامتی داشته باشند. علاوه بر این، بیماران بدون علامت می توانند SARS-CoV-2 را از طریق قطرات تنفسی (آئروسول ها) منتقل کنند که به افزایش سریع تعداد موارد کووید-۱۹ در سراسر جهان کمک کرده است (۲). تشخیص سریع و دقیق ویروس در کنترل شیوع بیماری در بین ناقلین بدون علامت و افرادی که علائم بیماری را نشان می دهند ضروری است، زیرا شناسایی ناقلین می تواند راه های انتقال این ویروس در جامعه از بین ببرد و امکان ردیابی چرخه ویروس در جمعیت و درمان به موقع را فراهم کند.

۱- ویژگی های کلی کروناویروس ها

کروناویروس ها متعلق به جنس *Coronavirus* در خانواده *Coronaviridae* هستند با RNA تک رشته ای سنس مثبت و ژنوم ۲۷ تا ۳۲ کیلو جفت باز که بزرگ ترین ژنوم را در بین همه ویروس های RNA شامل می شود. پنج نوع کروناویروس انسانی وجود دارد که شامل E-229، OC43، SARS-CoV، NL63 و HKU1 است. HCoV-OC43 و HCoV-229E در اواسط دهه ۱۹۶۰ به عنوان عامل URTI^{۵۲} خفیف خود محدود شونده شناسایی شدند و متعاقباً نشان دادند که باعث حدود یک سوم بیماری های شبیه سرماخوردگی در بزرگسالان می شوند. مانند سایر ویروس های تنفسی، HCoV-OC43 و E-229 توسط قطرات بزرگ پخش می شوند. به طور کلی، ۵ تا ۳۰ درصد از عفونت های دستگاه تنفسی را تشکیل می دهند و شیوع آن ممکن است در فواصل ۳ تا ۴ ساله رخ دهد. عفونت های HCoV-OC43 و E-229 می توانند با علائم و نشانه های مختلفی از جمله سرماخوردگی معمولی خود محدود شونده از جمله سرفه، آبریزش بینی و تب گرفته تا برونشیت یا ذات الریه ظاهر شوند. HCoV-OC43 و E-229 با ایجاد علایم URTI^{۵۳} و LRTI در عفونت های بیمارستانی در کودکان با نقص ایمنی در معرض خطر، در بیماران مسن بستری در بیمارستان با ذات الریه غیر آنفلوآنزا، و در نوزادان، کودکان، و کارکنان بیمارستان ایجاد بیماری

⁴⁹ Coronaviruses

⁵⁰ Avian influenza

⁵¹ Chikungunya

⁵² Upper respiratory tract infection

⁵³ Lower Respiratory Tract Infections



می کند. یکی از یافته های اخیر نشان می دهد که HCoV-229E می تواند تا ۳ ساعت در صورت خشک شدن روی سطوح جامد و تا ۶ روز در محلول نمکی در دمای اتاق زنده بماند (۳).

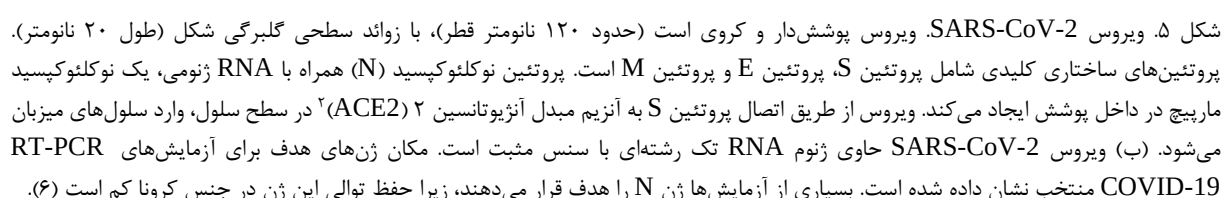
SARS-CoV-2 می تواند انسان و تعداد کمی از حیوانات را آلوده کند. انتقال انسان به انسان از طریق قطرات آئروسل یا تماس مستقیم است. آزمایشات مولکولی برای تشخیص کووید-۱۹ حیاتی هستند، زیرا علائم آن (مانند تب، خستگی، سرفه خشک، مشکلات تنفسی) با علائم سرماخوردگی و آنفلانزا همپوشانی دارند که در شکل ۱C نشان داده شده است. مانند سایر آزمایشات ویروسی، روش های مختلفی در دسترس هستند. از اسیدهای نوکلئیک یا پروتئین های ویروسی می توان برای تشخیص وجود ویروس در بیماران و تشخیص عفونت حاد استفاده کرد. شناسایی آنتی بادی هایی که توسط میزبان علیه ویروس تولید می شود، می تواند تاریخچه عفونت و مصونیت نسبت به عفونت به دست آمده در برابر این بیماری را نشان دهد. اطلاعات به روز در مورد آزمایش های تجاری تأیید شده توسط FDA در پایگاه <https://csb.mgh.harvard.edu/covid> موجود است (۴).

SARS-CoV-2 همانند دیگر اعضاء خانواده کروناویریده، اندازه ای بزرگ (۱۰۰ تا ۱۶۰ نانومتر)، کروی شکل، پوشش دار، ژنوم غیرقطعه و سنس مثبت RNA هستند که به طور گسترده در انسان و سایر پستانداران تکثیر می شود. به طور معمول، دو سوم RNA ژنومی را دو پلی پروتئین بزرگ و چارچوب خواندن باز (ORF 1a و ORF1b) کد می کنند که به پلیمراز ویروسی^{۵۴} (RdRp) و سایر پروتئین های غیرساختاری (Nsps) ترجمه می شوند. یک سوم دیگر ژنوم چهار پروتئین ساختاری (Spike (S)، پوشش (E)، غشاء (M) و نوکلئوکپسید (N) و سایر پروتئین های جانبی (a۳، b۳، p6، a۷، b۷، b۸، b۹) را کد می کند که در شکل ۱-A نشان داده است. تجزیه و تحلیل فیلوژنتیکی ژنوم SARS-CoV-2 نشان می دهد که به ترتیب ۸۰٪ و ۵۰٪ با ویروس SARS-CoV و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV)، تشابه دارد (۵).

ورود ویروس به سلول های میزبان توسط پروتئین S با شناسایی دومین پپتیداز آنزیم مبدل آنژیوتانسین^{۵۵} (ACE2) توسط زیرواحد S1 و به دنبال آن ادغام غشای ویروسی و سلولی از طریق زیر واحد S2 انجام می شود. گزارش شده است که پروتئین S SARS-CoV-2 با میل ترکیبی بالاتری نسبت به SARS-CoV به ACE2 متصل می شود (۶).

⁵⁴ RNA-dependent RNA polymerase

⁵⁵ Angiotensin-converting enzyme 2



جمع‌آوری و ذخیره‌سازی نمونه یک عامل مهم است که بر عملکرد کلی سنجش تأثیر می‌گذارد. دستورالعمل‌های CDC ایالات متحده، برای نمونه‌گیری دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی را اینگونه تعیین کرده‌اند که شامل سواب‌های نازوفارنکس^{۵۶} (NP) یا اوروفارنکس^{۵۷} (OP)، خلط، آسپیراسیون‌های دستگاه تنفسی تحتانی، لاواژ برونکوالوئولار^{۵۸}، و شستشو/آسپیراسیون نازوفارنکس یا آسپیراسیون بینی است. منابع جایگزین عبارتند از بزاق، سواب مقعد، ادرار و مدفوع، اشک و ترشحات ملتحمه. برای تشخیص‌های اولیه، مرکز کنترل بیماری‌های آمریکا توصیه می‌کند، اگرچه سواب‌های OP قابل قبول هستند ولی یک نمونه تنفسی فوقانی، با اولویت دادن به سواب NP جمع‌آوری شود. سواب‌ها پرکاربردترین ابزار برای جمع‌آوری نمونه هستند. سواب‌های یاف مصنوعی (به عنوان مثال، رشته‌های نایلونی، پلی استر) با شفت‌های پلاستیکی باید استفاده شود. از سواب‌های آلژینات کلسیم یا سواب‌های دارای شفت‌های چوبی باید اجتناب شود زیرا ممکن است حاوی موادی باشند که برخی از ویروس‌ها را غیرفعال کرده و می‌توانند آزمایش PCR را مهار کنند.

برای حمل و نگهداری نمونه، مواد سواب باید در یک لوله استریل پر از محیط انتقال ویروس^{۵۹} (VTM) قرار داده شود و تا ۷۲ ساعت پس از جمع آوری در یخچال (۲ تا ۸ درجه سانتیگراد) نگهداری شود. برای نگهداری طولانی مدت نمونه‌ها باید در دمای

⁵⁹ Viral transport medium



منفی ۷۰ درجه سانتیگراد یا کمتر نگهداری شوند. VTM توصیه شده توسط مرکز کنترل بیماری های آمریکا و سازمان جهانی بهداشت (WHO) بر پایه محلول نمک متعادل هنکس^{۶۰} (HBSS) است و حاوی سرم جنین گاوی غیرفعال شده با حرارت و آنتی بیوتیک ها (جنتامایسین و آمفوتریسین B) است. رادیل و همکاران سالین بافر فسفات (PBS) را به عنوان یک جایگزین بالقوه برای VTM آزمایش کردند که نتایج مناسب برای نگهداری نمونه ها داشت که PBS نسبت به VTM مقرون به صرفه است (۷).

۳- تشخیص SARS-CoV-2

قبل از ظهور آزمایش های مولکولی برای ویروس های تنفسی، عفونت های CoV با سرولوژی یا جداسازی ویروس تشخیص داده می شد. ثابت شده است که کشت برای جداسازی اولیه CoV ها غیرقابل اعتماد است، زیرا برخی از سویه ها در کشت سلولی رشد ضعیفی دارند، و انجام CPE اغلب ۷ تا ۱۰ روز طول می کشد. آنتی ژن CoV در کشت سلولی تلقیح شده با نمونه های بدست آمده از نازوفارنکس یا گلو با رنگ آمیزی استاندارد ایمونوفلورسانس با آنتی بادی های مونوکلونال اختصاصی CoV و یا آنتی ژن های SARS-CoV توسط ELISA شناسایی شده اند. آنتی ژن های HKU1 توسط DFA در سلول های نازوفارنکس یا شستشوی گلو با استفاده از آنتی بادی مونوکلونال اختصاصی شناسایی شده اند (۸).

انواع آزمایشات مولکولی برای تشخیص CoV از جمله تکنیک های RT-PCR، NASBA و LAMP استفاده شده است. در تست RT-PCR، ژن pol 1b یا نوکلئوکپسید را شناسایی می کنند. برای سنجش دو مرحله ای، cDNA با استفاده از پرایمرهای هگزامر تصادفی تهیه می شود و cDNA حاصل برای تکثیر PCR استفاده می شود. CoV-NL63 با استفاده از پرایمرهای اختصاصی NL63 شناسایی شده است. ون در هوک و همکاران از دو سنجش PCR nested استفاده کردند، یکی ژن b1 (محصول ۲۳۷ جفت باز) و دیگری ژن a1 (محصول ۵۲۵ جفت باز) را هدف قرار می دهد. اولی به عنوان یک غربالگری و دومی به عنوان یک PCR تاییدی استفاده شد. ویروس HKU1 توسط RT-PCR شناسایی شده است، که یک قطعه ۴۳۹ جفت باز از ژن pol 1b HKU1 تکثیر می شود (۹).

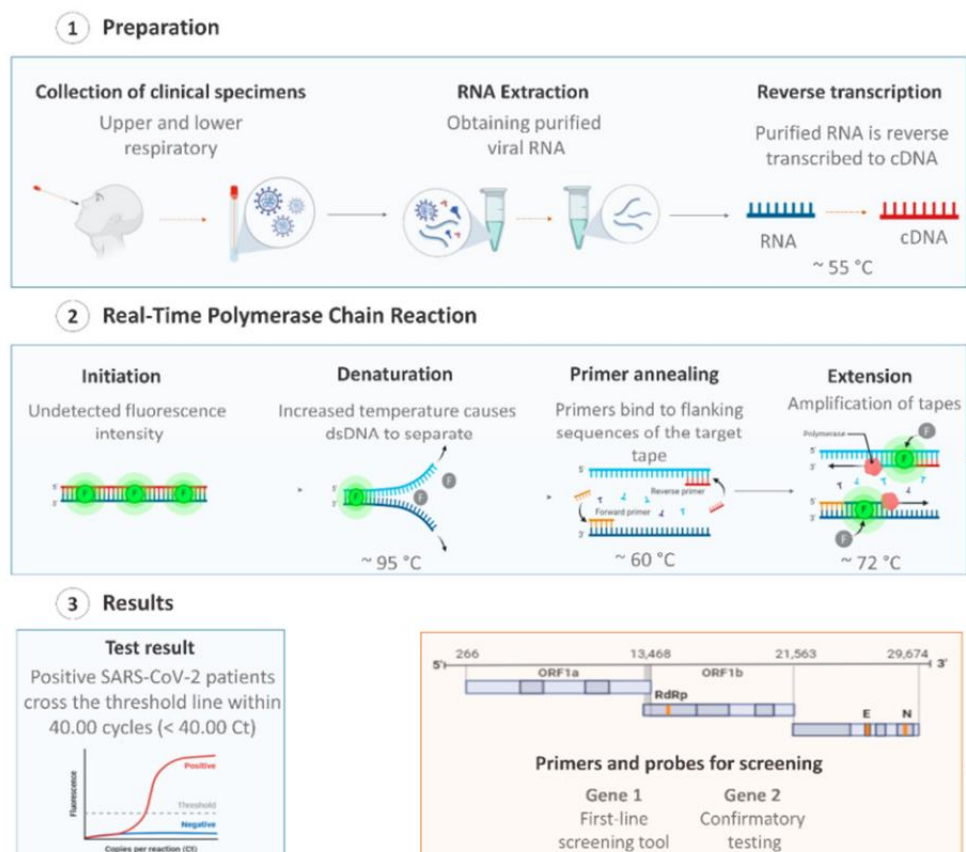
۳-۱- شناسایی SARS-CoV-2 بر اساس روش RT-qPCR

واکنش زنجیره ای پلیمراز رونویسی معکوس کمی (RT-qPCR) اولین روش غربالگری انتخابی برای تشخیص SARS-CoV-2 است، به دلیل حساسیت بالا، تشخیص سریع و سایر خصوصیات مطلوب به عنوان آزمایش «استاندارد طلایی» در نظر گرفته می شود. علاوه بر این، تکنیک RT-qPCR مناسب ترین روش است، زیرا امکان تشخیص و میزان لود ویروس را فراهم می کند. تست های RT-qPCR برای شناسایی و تمایز SARS-CoV-2 در نمونه های جمع آوری شده از بیماران علامت دار و بدون علامت انجام می شود که توالی های RNA خاص در SARS-CoV-2 شناسایی شوند. به طور کلی، این آزمایش ها شامل سه مرحله اساسی است: (۱) استخراج RNA و ویروسی از نمونه های جمع آوری شده. (۲) رونویسی معکوس RNA و ویروسی به DNA تک رشته ای (cDNA) با استفاده از آنزیم رونوشت معکوس. و مرحله نهایی (۳) تکثیر cDNA همراه با تشخیص

⁶⁰ Hanks-balanced salt solution



فلورسنت است. در پروتکل RT-qPCR ژن های E، N، ORF1ab و RdRp را تکثیر می کند. که در شکل ۲ نشان داده شده است (۱۰).



شکل ۶. بررسی اجمالی تشخیص بیماری کرونا با استفاده از تکنیک واکنش زنجیره ای پلیمرز رونویسی معکوس کمی (RT-qPCR) با نمونه های دستگاه تنفسی (۱۱).

۳-۲- تقویت هم دما با واسطه حلقه (LAMP)^{۶۱}

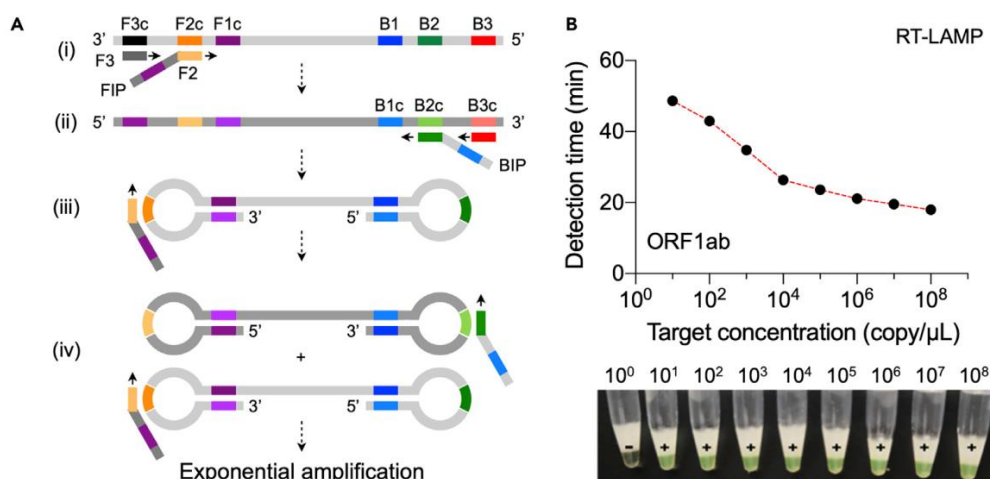
تقویت هم دما با واسطه حلقه (LAMP) روشی است که از ۴ یا ۶ آغازگر استفاده می کند. ۶ تا ۸ ناحیه در ژنوم را شناسایی می کند و Bsm DNA پلیمرز در واکنش استفاده می شود. با شروع واکنش، جفت آغازگر یک ساختار DNA دمبلی شکل ایجاد می کند که متعاقباً به عنوان آغازگر LAMP عمل می کند (شکل A-۳). این روش می تواند ۱۰۹ کپی DNA را در عرض یک ساعت تولید کند و واکنش در دمای ثابت بین ۶۰ تا ۶۵ درجه سانتیگراد انجام می شود. این آنزیم در نمونه های پیچیده به مهارکننده ها مقاوم است و استفاده از نمونه های بالینی (خون، ادرار یا بزاق) را با حداقل پردازش ممکن می سازد. واکنش LAMP

⁶¹ Loop-Mediated Isothermal Amplification



پیروفسفات منیزیم را به عنوان یک محصول جانبی تولید می کند که می تواند برای بازخوانی بصری سنجش با استفاده از شاخص های حساس به فلز یا رنگ های حساس به pH مورد استفاده قرار گیرد.

طراحی مجموعه پرایمرها یک چالش کلیدی در هنگام طراحی سنجش COVID19-LAMP است، زیرا چندین جفت پرایمر برای یک توالی هدف معین مورد نیاز است و دمای ذوب این پرایمرها باید با دمای کار بهینه DNA پلیمرز مطابقت داشته باشد. خوشبختانه، نرم افزار آنالین (Primer Explorer V5) برای تسهیل فرآیند طراحی پرایمر در دسترس است. بیشتر مطالعات، مجموعه های پرایمرهایی را گزارش کردند که مناطق ژن های ORF1a و N در SARS-CoV-2 را هدف قرار می دهند (۱۲).



شکل ۷. (الف) مکانیسم LAMP. (i) مخلوط واکنش حاوی dNTPs، DNA پلیمرز با فعالیت جایجایی بالا، و جفت آغازگر (F2-F2c؛ F1-F1c)؛ F3 نیز به ناحیه F3c هیبرید می شود و گسترش می یابد و رشته مکمل متصل به FIP را جایجا می کند. (ب) DNA تک رشته ای جایجا شده به عنوان الگویی برای واکنش های گسترش توسط پرایمر داخلی عقب (BIP) و پرایمر B3 عمل می کند. (iii) DNA متصل به BIP خود به خود باز می شود و ساختار دمبل ماندنی را تشکیل می دهد که دوره های بعدی تکثیر را آغاز می کند. FIP حلقه را در انتهای ۳' می بندد و باز می کند و شکل دمبل را از طریق امتداد آن به سمت انتهای ۵' به یک ساختار حلقه ساقه تبدیل می کند. (iv) رشته توسعه یافته از (iii) یک حلقه جدید را تشکیل می دهد و به عنوان یک الگو برای اتصال و گسترش BIP عمل می کند. هر دوی این محصولات به واسطه ای برای تکثیر نمایی تبدیل می شوند. (ب) تشخیص ژن ORF1ab مبتنی بر RT-LAMP. فرآیند تقویت از طریق قرائت های کدورت در ۶۵۰ نانومتر یا مشاهده بصری تغییر رنگ با واسطه کلسین از نارنجی به سبز بررسی می شود. غلظت هدف با زمان تشخیص و تغییر رنگ نسبت معکوس دارد (۱۲).

۳-۳- واکنش تکثیر اندونوکلاز نیکینگ (NEAR)^{۶۲}

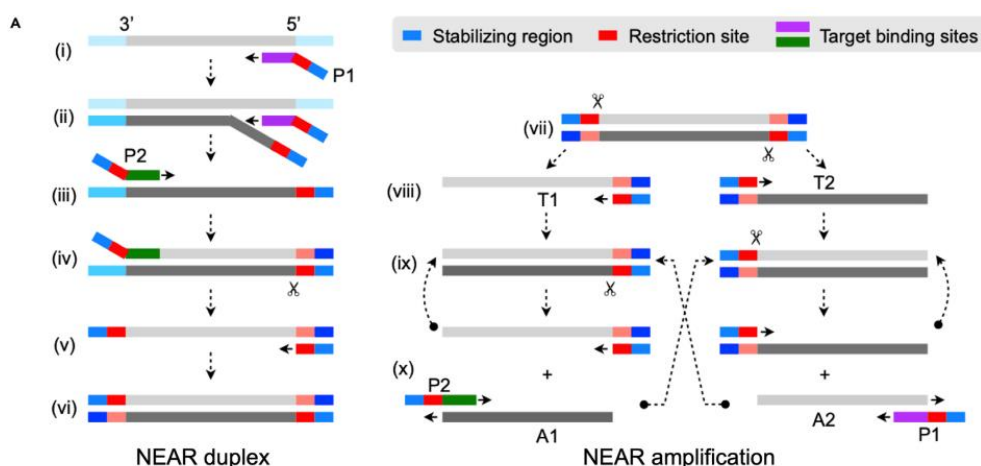
واکنش تکثیر اندونوکلاز نیکینگ (NEAR) هم از DNA پلیمرز جایجایی رشته (به عنوان مثال، Bst پلیمرز) و هم از آنزیم های اندونوکلاز نیکینگ^{۶۳} برای تکثیر نمایی الیگونوکلوئیدهای کوتاه استفاده می کند. شکل A-۴ مکانیسم کار دو مرحله ای را نشان

⁶² Nicking Endonuclease Amplification Reaction

⁶³ Nicking



می‌دهد. ابتدا، پرایمرهای nicking (P1, P2) که هر کدام حاوی یک مکان محدود یا nicking، یک منطقه تثبیت کننده و یک توالی اتصال هستند، با یک نمونه مخلوط می‌شوند. اتصال پرایمر، گسترش جابجایی، و عمل nicking باعث تولید DNA دو رشته‌ای با مکان‌های محدود در هر دو انتها می‌شود (NEAR Amplification Duplex). در مرحله بعد، آنزیم‌های نیک کننده، مکان‌های محدود کننده دابلکس را می‌شکافند و دو رشته با انتهای آزاد (T1, T2؛ شکل A-4 سمت راست) می‌سازند که به دلیل دمای بالا (۵۵ درجه سانتی گراد) پایدار نیستند و از هم جدا شده و تک رشته‌ای می‌شوند. هر توالی تحت پلیمریزاسیون مکرر و برش تک رشته‌ای قرار می‌گیرد که منجر به تقویت محصولات (A1, A2) می‌شود. این محصولات همچنین با پرایمرهای (A2-P1, A1-P2) هیبرید می‌شوند و به تقویت متوالی به روشی دو طرفه کمک می‌کنند. به این ترتیب، هزاران نسخه از ژن مورد نظر ساخته شده که NEAR را به یک تکنیک منحصر به فرد با بالاترین راندمان تکثیر تبدیل می‌کند. اشکال عمده NEAR تشکیل محصولات غیر اختصاصی است که حساسیت را محدود می‌کند. این مشکل را می‌توان با یافتن شرایط واکنش بهینه (به عنوان مثال، غلظت آنزیم نیک، دمای واکنش، غلظت Mg^{2+}) کاهش داد (۱۳).



شکل ۸. A. NEAR. (i) آغازگر معکوس (P1) به منطقه هدف متصل می‌شود و گسترش می‌یابد. (ii) P1 دوم به همان هدف متصل می‌شود و اولین رشته سنتز شده را جابجا می‌کند. (iii) پرایمر P2 به رشته آزاد شده متصل می‌شود و گسترش می‌یابد و یک سایت تشخیص آنزیم nicking دو رشته ای ایجاد می‌کند. (iv) آنزیم Nicking (که با قیچی نشان داده شده است) به پایین دست توالی تشخیص متصل می‌شود و برش می‌دهد. (v) پلیمراز توالی مکمل را از محل شکاف سنتز می‌کند. (vi) محصول نهایی یک DNA دو رشته‌ای است که در هر دو انتها مکان‌های محدود کننده وجود دارد. شکل A سمت راست، تکثیر نمایی محصول شکل سمت چپ A. (vii) آنزیم Nicking دابلکس NEAR را در هر دو طرف برش می‌دهد و دو رشته را می‌سازد (viii) انتهای آزاد T1 و T2 الگوها گسترش می‌یابد. (ix) مراحل پیکیینگ و پلیمریزاسیون مکرر انجام می‌شود. (x) کمپلکس‌های بریده شده بازسازی می‌شوند، در حالی که محصولات تکثیر شده (A2, A1) به پرایمرها (P1, P2) متصل می‌شوند که منجر به گسترش دو طرفه و ایجاد دابلکس می‌شود (۱۴).

۳-۴- تکثیر پلیمراز ریکامیناز^{۶۴}



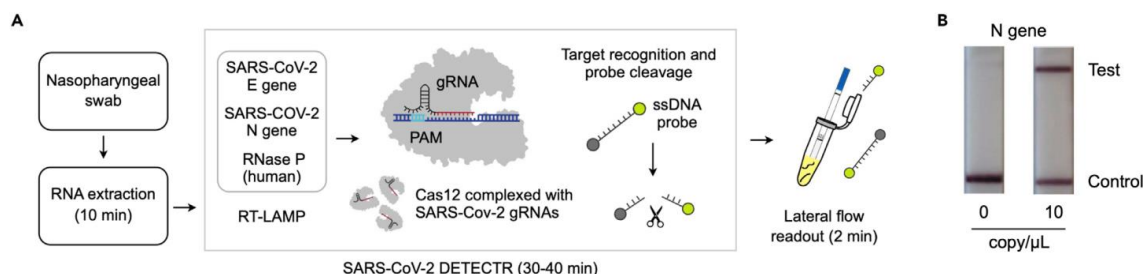
می شود. فعال کننده Mg^{2+} RPA) در داخل درب ویال ریخته می شود. RT در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد (۱ دقیقه) انجام می شود و سپس ویال برای وارد کردن Mg^{2+} به مخلوط واکنش اسپین می شود. ویال واکنش برای فعال سازی اولیه RPA تا دمای ۴۰ درجه سانتیگراد (۴ دقیقه) گرم می شود. پس از تکان دادن و اسپین، واکنش به مدت ۲۶ دقیقه دیگر در دمای ۴۰ درجه سانتیگراد ادامه می یابد. سپس محصول واکنش از طریق فلورسانس سبز برانگیخته شده توسط نور آبی تشخیص داده می شود (۱۵).

۳-۵- تشخیص مبتنی بر کریسپر

سیستم های تکرارهای کوتاه پالیندرومیک با فاصله منظم خوشه ای^{۶۵} (CRISPR) راه های جدیدی را برای تقویت سیگنال تحلیلی با دقت تک نوکلئوتیدی ارائه می کنند. پیشرفته ترین شکل این سنجش ها از آنزیم های Cas12a (پروتئین a12 مرتبط با CRISPR) یا Cas13a (پروتئین a13 مرتبط با CRISPR) استفاده می کنند. شکاف DNA تک رشته ای (Cas12a) یا برش RNA رشته ای (Cas13a) توسط این نوکلئازها استفاده می کنند. در یکی از روش ها که SHERLOCK نامیده می شود (باز کردن قفل گزارشگر آنزیمی با حساسیت بالا)، اهداف RNA ابتدا از طریق RT-RPA تکثیر می شوند و DNA های تقویت شده به RNA هدف رونویسی می شوند. سپس کمپلکس Cas13a-CRISPR RNA (crRNA) متصل می شود و RNA هدف را می شکافد. پروب های RNA غیرهدف کونژوگه شده با یک جفت رنگ فلورسنت (F) و کوئنچر (Q) نیز توسط کمپلکس جدا و شکسته می شوند تا یک سیگنال فلورسنت ارائه کنند. به طور مشابه، روش DETECTR (DNA endonuclease-targeted CRISPR trans reporter trans) از یک کمپلکس crRNA-Cas12a برای شناسایی اهداف DNA تقویت شده استفاده می کند. اتصال کمپلکس crRNA-Cas12a به DNA های هدف باعث جدا شدن بی رویه گزارشگران FQ-DNA غیرهدف می شود.

بروتون و همکاران از روش Cas12a برای تشخیص COVID-19 استفاده کردند (شکل A-۶). این سنجش برای شناسایی نواحی در ژن های E و N در SARS-CoV-2 و ژن RNase P انسانی به عنوان کنترل طراحی شده است. ژن های هدف از طریق RT-LAMP تکثیر شدند و توسط کمپلکس crRNA-LbCas12a شناسایی شدند که پروب های گزارشگر DNA را بریدند (شکل B۶). سنجش در ۴۵ دقیقه کامل شد و سیگنال تحلیلی با نوارهای جریان جانبی خوانده شد (۱۶). متسکی و همکاران یک آزمایش COVID-19 مبتنی بر Cas13 طراحی کرد (۱۷).

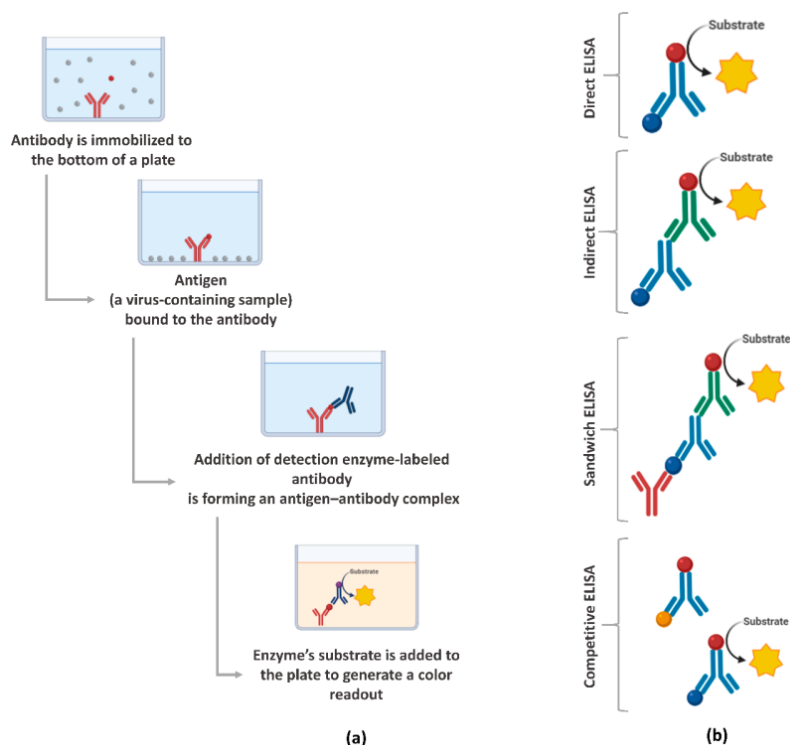
⁶⁵ Clustered regularly interspaced short palindromic repeats



شکل ۱۰. آزمایش COVID-19 مبتنی بر (A) CRISPR شماتیک DETECTR همراه با بازخوانی جریان جانبی. اهداف RNA استخراج شده از سواب های نازوفارنکس توسط RT-LAMP تقویت می شوند. کمپلکس های Cas12a که از قبل با RNA های راهنما (gRNA) ها انکوبه شده اند، DNA هدف را تشخیص می دهند و پروب های DNA تک رشته ای (ssDNA) را برای تولید سیگنال می شکنند. (ب) گزارشگرهای ddDNA دست نخورده در خط کنترل گرفته می شوند، در حالی که گزارشگر شکاف خورده در خط آزمایش گرفته می شود. نتایج جریان جانبی برای DETECTR برای N در ۰ و ۱۰ کپی / میلی لیتر نشان داده شده است (۱۶).

۳-۶- سنجش آنتی ژن

سنجش آنتی ژن اخیراً به عنوان یک ابزار تشخیصی برای غربالگری شیوع بیماری همه گیر کووید-۱۹ در جمعیت معرفی شده است. به طور کلی، آزمایش های آنتی ژن، تست های ایمنی هستند که قادر به تشخیص وجود یک آنتی ژن ویروسی خاص هستند که بر خلاف آزمایش هایی که آنتی بادی ها را شناسایی می کنند و دلالت بر عفونت ویروسی فعلی دارد. تفاوت مهم دیگر این است که این نوع آزمایش ممکن است با نمونه های نازوفارنکس یا سواب بینی انجام شود. تا به امروز، تعداد تست های تشخیصی مبتنی بر آنتی ژن کمتر از آزمایش های موجود برای تشخیص آنتی بادی است. سنجش های آنتی ژنی به فرمت خاصی محدود نمی شود، مانند استفاده از ELISA و ایمونواسی لومینسانس شیمیایی، هر دو برای تشخیص آنتی ژن های SARS-CoV است. با این حال، تمرکز اصلی استفاده از تکنیک LFIA برای تشخیص کووید-۱۹ به دلیل هزینه کم و عملی بودن آن است (۱۸).



شکل ۱۱. بررسی اجمالی سنجش‌های ایمونوسوربنت متصل به آنزیم (ELISA): (الف) مراحل اصلی برای اجرای سنجش و (ب) قالب‌های اصلی (۱۱).

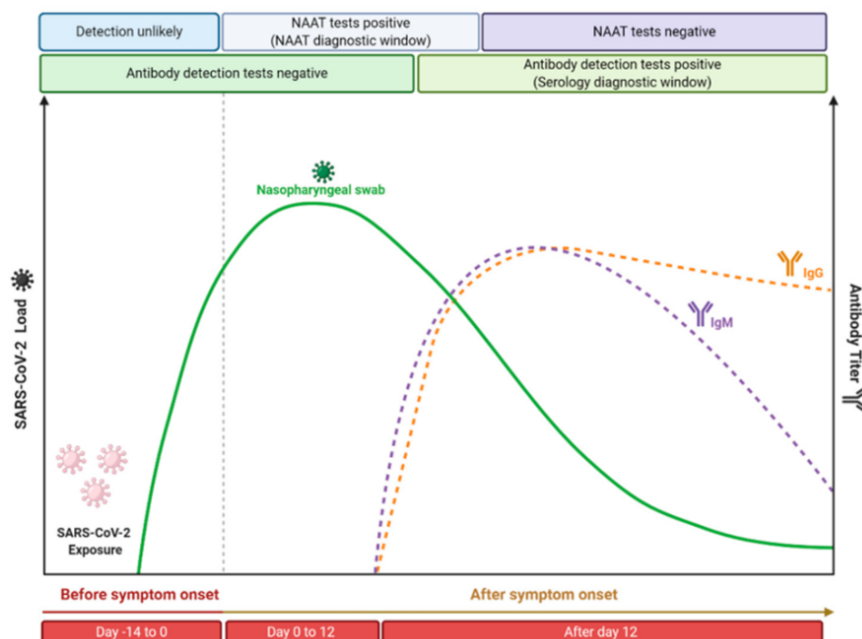
۳-۷- شناسایی سرولوژیک SARS-CoV-2

آزمایش‌های مولکولی و سرولوژیکی سینتیک‌های متفاوتی را نشان می‌دهند، زیرا به ظرفیت تکثیر ویروس (بار ویروسی) یا تولید آنتی‌بادی فیزیولوژیکی بستگی دارد. در حال حاضر، اعتقاد بر این است که دوره کمون، که زمان مواجهه و شروع علائم است، بین چهار تا پنج روز است. در این دوره، بار ویروسی به تدریج افزایش می‌یابد، در حالی که اندکی پس از شروع علائم، به مرور زمان کاهش می‌یابد. بنابراین انتظار می‌رود آزمایش‌های مولکولی که به زودی پس از شروع علائم انجام می‌شود، مثبت باشد، در حالی که با گذشت زمان و در نتیجه کاهش بار ویروسی، این آزمایش‌ها منفی می‌شوند.

استفاده از تست‌های سرولوژیکی از هفته دوم پس از شروع علائم توصیه می‌شود. احتمال بیشتری وجود دارد که آنتی‌بادی‌ها در سنجش‌های سرولوژی بعد از ۱۲ یا ۱۴ روز پس از شروع اولین علائم شناسایی شوند، سطح IgG به طور کلی بالاتر از سطح IgM از حدود چهار هفته پس از شروع علائم است. به طور دقیق‌تر، مطالعات مختلف نشان می‌دهد که ۱۴ روز پس از شروع علائم، دوره زمانی است که در آن تست‌های سرولوژیکی حساسیت بالایی دارند که می‌توانند جایگزین تست‌های تکثیر اسید نوکلئیک برای تشخیص مؤثر کووید-۱۹ شوند. علاوه بر این، نشان داده شده است که موارد شدیدتر کووید-۱۹ در مقایسه با عفونت‌های خفیف/متوسط، پاسخ هومورال دیرتری دارند، و همچنین نشان داده شده است که تیتراژ آنتی‌بادی بالا با شدت این بیماری مرتبط است. دانشمندان مشاهده کردند که تولید آنتی‌بادی در بزرگسالان در ۱۷ روز پس از شروع علائم به اوج خود



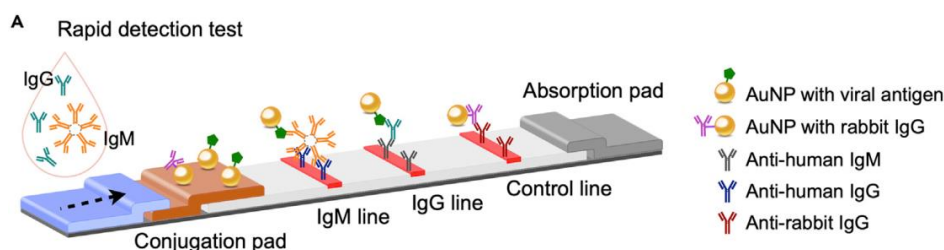
رسید و سپس تا ۵۰ روز در سطح نسبتاً بالایی باقی ماند. همچنین تیتراژ آنتی بادی در کودکانی که قبلاً در معرض SARS-CoV-2 قرار گرفته بودند تا ۶۲ روز پس از شروع علائم قابل تشخیص باقی می ماند (۱۹).



شکل ۱۲. دوره زمانی بیماری کووید-۱۹، با در نظر گرفتن تغییرات مثبت در طول زمان در آزمایشات سرولوژیکی و مبتنی بر اسید نوکلئیک برای تشخیص عفونت SARS-CoV-2 (۱۹).

۴-۸- تست های تشخیصی سریع

تست های تشخیصی سریع (RDTs) بر اساس تشخیص آنتی بادی میزبان بر روی غشای نیتروسلولزی است. این تست ها به آسانی کار می کنند و قابل حمل هستند، این تست ها برای آنالیز نمونه های خون، بزاق، یا مایعات سواب بینی مناسب هستند. نمونه ها روی یک پد بارگذاری ریخته می شوند و از طریق حرکت موئینه منتقل می شوند. در طول این جریان، آنتی بادی های موجود در نمونه به نانوذرات متصل می شوند و کل مجموعه در پایین دست در نقاط تعیین شده روی غشاء توسط آنتی بادی های ضد انسانی جذب می شود (شکل A-۹). نتایج نهایی معمولاً به صورت خطوط رنگی برای تشخیص چشم غیر مسلح نمایش داده می شوند: یک خط کنترل که قابلیت اطمینان آزمایش را تأیید می کند و خط (های) آزمایشی که وجود آنتی بادی های هدف را نشان می دهد. اکثر سنجش ها از نانوذرات طلا برای تولید سیگنال استفاده می کنند، در حالی که نانوذرات کربن یا لاتکس رنگی کاندیدهای جایگزین برچسب گذاری هستند. که در شکل ۹ نشان داده شده است (۲۰).



شکل ۱۳. نمونه‌هایی از ایمونواسی کووید-۱۹. شماتیک یک دستگاه تست تشخیص سریع (RDT). نمونه، که روی یک پد بارگذاری رها شده است، از طریق اثر مویرگی و نانوذرات طلای کلئیدی مرطوب (AuNPs) که در پد کونژوگاسیون بارگذاری شده‌اند، از دستگاه عبور می‌کند. AuNP های برچسب گذاری شده با آنتی ژن ویروسی به آنتی بادی های IgG و IgM متصل می‌شوند و کمپلکس‌ها در پایین دست توسط آنتی‌بادی‌های IgG و IgM ضد انسانی گرفته می‌شوند. AuNP کونژوگه شده با آنتی‌بادی‌های IgG غیر انسانی توسط آنتی‌بادی‌های مناسب برای تولید یک سیگنال کنترل جذب می‌شود (۲۰).

بحث و نتیجه گیری

معرفی تست‌های تشخیصی مبتنی بر اسید نوکلئیک در ویروس شناسی تشخیصی، پیشرفت فوق العاده‌ای در تشخیص عفونت‌های ویروسی انسانی ایجاد کرده است. از آنجایی که تست‌های تشخیصی مبتنی بر اسید نوکلئیک بسیار حساس و اختصاصی هستند، نقش مهمی در تشخیص و کنترل ویروس‌های انسانی دارند. روش‌های تشخیص مولکولی عفونت‌های ویروسی را با تشخیص RNA یا DNA ویروسی تشخیص می‌دهند. بنابراین، این روش‌ها می‌توانند افراد آلوده را قبل از ایجاد پاسخ آنتی‌بادی علیه ویروس مورد نظر تشخیص دهد. هزینه، پیچیدگی ابزار و نیاز به تخصص فنی که روش‌های مولکولی دارند باعث شده است که روش‌های ایمونواسی همچنین نقش مهمی در تشخیص و نظارت عفونت‌های ویروسی در سراسر جهان ایفا کنند. اگرچه انجام تکنیک‌های ایمونواسی آسان و ارزان در مقایسه با روش‌های مولکولی است، اما در کشورهای غیر پیشرفته به‌طور گسترده در دسترس نیستند. در نتیجه، دانشمندان سخت کار می‌کنند تا تست‌های ارزان قیمت و با کیفیت خوب را در کشورهای کم درآمد ایجاد کنند. با توجه به همه‌گیری ویروس کرونا اینگونه تست‌ها برای کنترل بیماری بسیار مهم است.



فهرست منابع:

1. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(8):523-34.
2. Bloom B, Cohen R. Summary Health Statistics for US Children. *National Health Interview Survey. Vital and Health Statistics. National Center for Health Statistics Stat*. 2007;10.
3. Simon A, Völz S, Höfling K, Kehl A, Tillman R, Müller A, et al. Acute life threatening event (ALTE) in an infant with human coronavirus HCoV-229E infection. *Pediatric pulmonology*. 2007;42(4):393-6.
4. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*. 2020;26(4):450-2.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*. 2020;395(10224):565-74.
6. Jung YJ, Park G-S, Moon JH, Ku K, Beak S-H, Kim S, et al. Comparative analysis of primer-probe sets for the laboratory confirmation of SARS-CoV-2. *BioRxiv*. 2020.
7. Radbel J, Jagpal S, Roy J, Brooks A, Tischfield J, Sheldon M, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is comparable in clinical samples preserved in saline or viral transport medium. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2020;22(7):871-5.
8. Gerna G, Percivalle E, Sarasini A, Campanini G, Piralla A, Rovida F, et al. Human respiratory coronavirus HKU1 versus other coronavirus infections in Italian hospitalised patients. *Journal of clinical virology*. 2007;38(3):244-50.
9. Van Der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nature medicine*. 2004;10(4):368-73.
10. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020;25(3):2000045.
11. Machado BAS, Hodel KVS, Barbosa-Júnior VG, Soares MBP, Badaró R. The main molecular and serological methods for diagnosing COVID-19: an overview based on the literature. *Viruses*. 2021;13(1):40.
12. Yan C, Cui J, Huang L, Du B, Chen L, Xue G, et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(6):773-9.
13. Wang L, Qian C, Wu H, Qian W, Wang R, Wu J. Technical aspects of nicking enzyme assisted amplification. *Analyst*. 2018;143(6):1444-53.
14. Nie S, Roth RB, Stiles J, Mikhlin A, Lu X, Tang Y-W, et al. Evaluation of Alere i Influenza A&B for rapid detection of influenza viruses A and B. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(9):3339-44.
15. Xia S, Chen X. Single-copy sensitive, field-deployable, and simultaneous dual-gene detection of SARS-CoV-2 RNA via modified RT-RPA. *Cell discovery*. 2020;6(1):1-4.



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



16. Broughton JP, Deng X, Yu G, Fasching CL, Servellita V, Singh J, et al. CRISPR–Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nature biotechnology*. 2020;38(7):870-4.
17. Metsky HC, Freije CA, Kosoko-Thoroddsen T-SF, Sabeti PC, Myhrvold C. CRISPR-based surveillance for COVID-19 using genomically-comprehensive machine learning design. *BioRxiv*. 2020.
18. Sheridan C. Coronavirus testing finally gathers speed. *Nature Biotechnology*. 2020.
19. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *The lancet*. 2020;395(10229):1014-5.
20. Liu W, Liu L, Kou G, Zheng Y, Ding Y, Ni W, et al. Evaluation of nucleocapsid and spike protein-based enzyme-linked immunosorbent assays for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *Journal of clinical microbiology*. 2020;58(6):e00461-20.



درمان های نوین باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و ترکیبات طبیعی

فرزانه دیانت دار^۱، زهرا اعتمادی فر^۲

۱- دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- دانشیار، گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

farzaneh.dianatdar@gmail.com

چکیده

توبرکلوزیس دومین بیماری عفونی کشنده پس از ایدز است که توسط باکتری به نام مایکوباکتریوم توبرکلوزیس ایجاد می شود. ابتلای سل در ایران در مناطق مختلف متفاوت است و کشورهای همسایه ایران دارای میزان بالای ابتلای سل مقاوم و غیرمقاوم به درمان هستند. طبق تحقیق مرکز سل در ایران میزان ابتلای سل در سال ۱۳۹۵ در ایران ۱۱.۴ نفر در هر یکصد هزار نفر است، میزان مرگ ناشی از سل در ایران ۸.۱-۷.۵ درصد است که میزان بالایی است، بنابراین درمان های نوین سل باید مورد توجه قرار گیرد. تعداد محدودی دارو برای درمان سل وجود دارد. علاوه بر این، سل مقاوم به چند دارو و سویه های سل مقاوم به دارو به طور گسترده ای گسترش می یابند. در نتیجه عوامل مختلف، مانند افزایش هزینه های تولید داروهای جدید و عوارض جانبی نامطلوب داروهای فعلی، محققان به ارزیابی ترکیبات طبیعی برای گزینه های درمانی اضافی پرداخته اند. این مواد پتانسیل هدف قرار دادن ساختارهای سلولی باکتریایی را دارند و ممکن است به درمان موفقیت آمیز کمک کنند مانند کورکومین، فلورتین، کوئرتستین، پلی فنول های چای. البته ترکیبات طبیعی به تنهایی قادر به درمان سل نیست و باید داروهای شیمیایی جدید نیز کشف کرد و برای پیشگیری از سل واکسن های جدید باید ساخت. در نتیجه دانشمندان در حال بررسی ترکیبات جدید شیمیایی مانند دیاریلکینولون ها، بداکیلین، پرتومانید، نیترومیدازوفوران برای درمان سل هستند. یکی از مهمترین تحقیقات اخیر در رابطه با سل کپسوله کردن داروها و رسانش بهتر و بیشتر داروها است. هم اکنون فقط واکسن BCG تایید مصرف دارد و واکسن BCG در محافظت در برابر سل دوران کودکی مؤثر است. با این حال، در برابر سل ریوی بزرگسالان، ایمنی ایجاد نمی کند.

کلید واژه ها: مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، ترکیبات طبیعی، بیماری سل، درمان، داروهای نوین.



New therapies for *Mycobacterium tuberculosis* and natural compounds

Farzaneh Dianatdar ¹, Zahra Etemadifar²

- 1- Ph.D. Student of Microbiology, Department of Cell and Molecular Biology & Microbiology, Faculty of Biological Sciences and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.
- 2- Associate Professor, Department of Cell and Molecular Biology & Microbiology, Faculty of Biological Sciences and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

farzaneh.dianatdar@gmail.com

Abstract

Tuberculosis is the second deadliest infectious disease after AIDS caused by a bacterium called *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis in Iran is different in different regions and Iran's neighboring countries have a high rate of resistant and non-resistant tuberculosis. According to the research of the Tuberculosis Center in Iran, the rate of tuberculosis in 2016 in Iran is 11.4 people per one hundred thousand people, the death rate from tuberculosis in Iran is 8.1-7.5%, which is a high rate, so new treatments for tuberculosis should be considered. There are a limited number of drugs used to treat tuberculosis. In addition, multidrug-resistant TB and drug-resistant TB strains are widespread. As a result of various factors, such as rising costs of producing new drugs and the adverse side effects of existing drugs, researchers have evaluated natural compounds for additional treatment options. These substances have the potential to target bacterial cell structures and may aid in successful therapies such as curcumin, floretin, quercetin, tea polyphenols. Of course, natural compounds alone cannot cure tuberculosis, and new chemical drugs must be discovered, and new vaccines must be developed to prevent tuberculosis. As a result, scientists are studying new chemical compounds such as diarylquinolones, badacillin, protomanide, nitromidazofuran to treat tuberculosis. One of the most important recent researches on tuberculosis is the encapsulation of drugs and the better and more delivery of drugs. Currently, only the BCG vaccine is approved and the BCG vaccine is effective in protecting against childhood tuberculosis. However, it does not protect against adult pulmonary tuberculosis.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculosis, Natural compounds, treatment, new drugs.



۱- مقدمه:

میزان بیماری و مرگ و میر ناشی از سل در دنیا رو به کاهش است ولی این بیماری هنوز یک فوریت جهانی محسوب می شود. میزان ابتلای سل در ایران در مناطق مختلف متفاوت است و کشورهای همسایه ی ایران دارای میزان بالای ابتلای سل مقاوم و غیرمقاوم به درمان هستند. طبق تحقیق مرکز سل در ایران میزان ابتلای سل در سال ۱۳۹۵ در ایران ۱۱.۴ نفر در هر یکصد هزار نفر است، میزان مرگ ناشی از سل در ایران ۸.۱-۷.۵ درصد است که میزان بالایی است، البته مرگ ناشی از سل همگی به خاطر سل مقاوم به دارو نبوده و درمان بیماران مسلول بر اثر بیماری زمینه ای در برابر سل ناموفق بوده و فوت می کنند (۱).

توبرکلوزیس معمولاً به عنوان TB یا Mtb شناخته می شود، دومین بیماری عفونی کشنده پس از ایدز است که توسط باکتری به نام مایکوباکتریوم توبرکلوزیس^{۶۶} ایجاد می شود. درمان طولانی مدت، مصرف زیاد قرص ها، انطباق کم و برنامه های تجویز شامل چند دارو عواملی هستند که مسئول ظهور موارد سل MDR^{۶۷} و XDR^{۶۸} هستند. عفونت TB باعث بیماری سل فعال در ۱۰ میلیون نفر شده و سالانه منجر به مرگ ۱.۵ میلیون نفر می شود. علاوه بر این، حدود یک چهارم از جمعیت جهان (حدود ۲ میلیارد نفر) به طور نهفته به سل مبتلا هستند، که در آینده تبدیل به مخزنی از سل فعال می شود. در حال حاضر، تنها یک واکسن مجاز علیه سل وجود دارد، که مایکوباکتریوم بوویس باسیلوس کالمت-گورین^{۶۹} (BCG) است، که یکی از پرمصرف ترین واکسن ها در سطح جهان است که در برابر سل ریوی بزرگسالان که شایع ترین شکل بیماری است، بی اثر است، ولی هر سال، BCG به حدود ۱۰۰ میلیون کودک در سراسر جهان داده می شود. واکسیناسیون با BCG خطر ابتلا به سل تا ۸۵ درصد و مرگ های مرتبط با سل تا ۶۶ درصد کاهش می دهد و از شدیدترین اشکال سل دوران کودکی جلوگیری می کند. علاوه بر این، یک اپیدمی کرونا در سراسر جهان، دیابت نوع ۲، با افزایش ۲ تا ۴ برابری خطر ابتلا به سل فعال مرتبط است (۲). ترکیبات جدید طبیعی مانند کورکومین، فلورتین، کوئرستین، پلی فنول های چای و ... کشف شده است که در درمان سل به عنوان داروی کمکی به همراه دیگر روش های درمانی مؤثر است. انواع مختلف نانوحامل ها با رهایش کنترل شده و پایدار داروها یکی از مزایای داروهای ضد سل مبتنی بر نانوذرات نسبت به داروی آزاد است. همچنین فرکانس دوز را کاهش می دهد و مشکل انطباق ضعیف کم را برطرف می کند. همچنین امروزه تحقیقات زیادی برای تولید انواع واکسن برای پیشگیری و درمان سل انجام می گیرد. انواع داروها جدید نیز برای مقابله با این بیماری کشف شده است.

۱- باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

این باکتری به صورت باسیل های میله ای شکل مستقیم یا کمی خمیده است. این باکتری به صورت غیر اسپور، غیر متحرک و غیر کپسول دار است. یک باسیل اسید فست (گرم مثبت یا گرم منفی نیست) که در طول رنگ آمیزی اسید فست، قرمز روشن تا بنفش شدید با زمینه سبزی به نظر می رسند. اندازه آن ها ۰.۵ میکرومتر در ۳ میکرومتر است که در شکل ۱ ساختار آن قابل مشاهده است. حاوی محتوای بالای مایکولیک اسید (۵۰ تا ۶۰ درصد) است و دیواره سلولی سرشار از لیپید و موم است. قابلیت

⁶⁶ *Mycobacterium tuberculosis*

⁶⁷ Multidrug-resistant

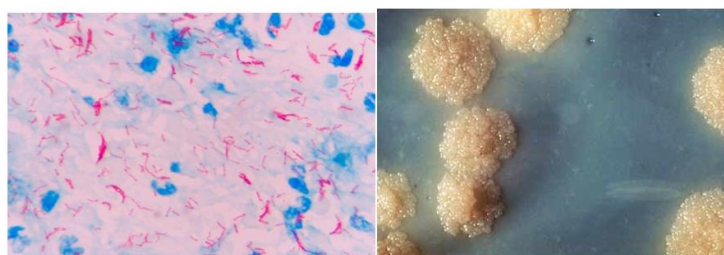
⁶⁸ Extensively drugresistant

⁶⁹ *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin



رشد درون سلولی دارند و در برابر مواد ضد عفونی کننده‌ها، مواد شوینده، آنتی‌بیوتیک‌های رایج، لیز اسمزی، اکسیداسیون کشنده و ... مقاوم هستند (۳). این باکتری در محیط محیط کشت لوین - اشتاین (L.J)^{۷۰} رشد می‌کند، این محیط کشت مبتنی بر تخم مرغ است رنگ سبز محیط به دلیل وجود مالاکیت سبز است که یکی از عوامل انتخابی برای جلوگیری از رشد آلودگی است. رشد باکتری در آن بسیار کند است و ۶-۸ هفته طول می‌کشد تا کلونی‌های قابل رویت بدست آید. کلونی‌ها بدون رنگدانه، خشک، خشن، برجسته، نامنظم با سطح چروکیده هستند. کلونی‌ها در ابتدا کرمی مایل به سفید هستند و در کشت کهنه به رنگ زرد در می‌آیند که در شکل ۱ نشان داده شده است. دمای مطلوب رشد ۳۵-۳۷ درجه سانتیگراد و pH مطلوب ۶.۴ تا ۷ است. این باکتری هوازی اجباری است ولی افزایش دی اکسید کربن (۱۰-۵ درصد) باعث افزایش رشد مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌شود.

انسان مهمترین مخزن این باکتری است. معمولاً در ریه‌ها یافت می‌شود اما می‌تواند در هر قسمتی از بدن نیز زندگی کند و این باکتری پاتوژن اجباری، بیماری را اختیاری یا فرصت طلب یا زندگی آزاد دارد. معمولاً فاگوسیت‌های تک هسته‌ای را آلوده می‌کند. علاوه بر آئروسول‌های حاوی باکتری از تنفس فرد بیمار همچنین می‌تواند با مصرف شیر غیر پاستوریزه‌ی آلوده به انسان منتقل شود. این باکتری می‌تواند هفته‌ها در گرد و غبار، روی فرش یا لباس، ماه‌ها در خلط زنده بماند و در خاک و آب نیز یافت می‌شوند.



شکل ۱۴. عکس سمت چپ: مورفولوژی میکروسکوپی باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس با رنگ آمیزی اسیدفست. عکس سمت راست: مورفولوژی ماکروسکوپی باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در محیط کشت لوین - اشتاین (۳).

۲- نحوه بیماری‌زایی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

زمانی که افراد مبتلا به سل ریوی فعال، سرفه می‌کنند، از این طریق سل پخش شود. آئروسول‌های حاوی پاتوژن می‌توانند برای مدت طولانی در هوا باقی بمانند و پس از استنشاق، باسیل‌ها از طریق دستگاه تنفسی فوقانی حرکت می‌کنند تا به آلوئول‌ها در ریه‌ها برسند، جایی که عمدتاً ماکروفاژهای آلوئولی^{۷۱}، پنوموسیت‌های نوع ۲^{۷۲} و نوتروفیل‌های پلی موفونوکلئار^{۷۳} (PMNs) حضور دارند. جذب Mtb توسط ماکروفاژهای فاگوسیتی با شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن^{۷۴} (PAMP) موجود در

⁷⁰ Lowenstein-Jensen (LJ) medium

⁷¹ Alveolar macrophages

⁷² Type 2 pneumocytes

⁷³ Polymorphonuclear neutrophils

⁷⁴ Pathogen Associated Molecular Patterns



سطح باکتری اتفاق می‌افتد، که توسط گیرنده‌های مختلف تشخیص الگو^{۷۵} (PRR) روی سطح ماکروفاژها مانند گیرنده‌های Scavenger (SR) و سنسورهای DNA سیتوزولی تسهیل می‌شود. با این حال، ماکروفاژهای آلوئولی معمولاً به عنوان اولین خط دفاعی در برابر پاتوژن عمل می‌کنند. Mtb توسط ماکروفاژها از طریق فاگوسیتوز وارد می‌شود و متعاقباً در فاگوزوم‌ها قرار می‌گیرد که تحت یک سری رویدادهای همجوشی قرار می‌گیرند تا بالغ شوند و به خواص ضد میکروبی دست یابند. پیشرفت بلوغ فاگوزوم به طور فعال توسط شبکه Rab GTPases (Rab) تنظیم و هدایت می‌شود (۴).

در نهایت ادغام بین فاگوزوم و لیزوزوم برای تشکیل فاگولیزوزوم اتفاق می‌افتد و یک ساختاری حاوی مجموعه‌ای از آنزیم‌های هیدرولیتیک لازم برای پاکسازی پاتوژن‌ها ایجاد می‌شود. Rab20, Rab34 و گیرنده پرونوروتروپین سورتیلین^{۷۶} نیز به عنوان تنظیم کننده‌های مهم بلوغ فاگوزوم توصیف شده‌اند و بنابراین در کنترل و ریشه کنی Mtb درون سلولی حیاتی هستند. تکمیل بلوغ فاگوزوم با کاهش pH داخل فاگوزومی از خنثی به pH اسیدی تر از ۵، از طریق فرآیند وابسته به ATPase با پمپ پروتون^{۷۷} (HC-V-ATPase) همراه است. اسیدی شدن فاگوزومی محیطی مناسب برای تولید گونه‌های فعال اکسیژن^{۷۸} (ROS) و فعالیت بهینه آنزیم‌های گوارشی لیزوزومی ایجاد می‌کند. از این رو، این فرآیند برای پاکسازی Mtb درون سلولی ضروری است.

شکست در ریشه کنی Mtb داخل سلولی پس از عفونت، منجر به شکل فعال^{۷۹} یا نهفته^{۸۰} سل می‌شود. در مرحله نهفته، مجموعه‌ای از سلول‌های ایمنی (بیشتر ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها و سلول‌های دندریتیک) به منطقه عفونت جذب می‌شوند تا باکتری‌های داخل سلولی را غیرفعال نگه دارند. این سلول‌ها با هم ممکن است گاهی ساختار بافتی به نام گرانولوما^{۸۱} را تشکیل دهند که از هسته‌ای متشکل از ماکروفاژهای آلوده به Mtb تشکیل شده است. در حضور سلول‌های T فعال شده، گرانولوما کاملاً سازمان‌دهی می‌شود و هسته با لنفوسیت‌ها (عمدتاً سلول‌های T g/d، CD4+ و CD8+) محصور می‌شود که شروع به ترشح IL-8, IL-12, TNF-α و سایر سیتوکین‌های پیش التهابی توسط ماکروفاژها تولید می‌کند. نتیجه نهایی شامل تعادل مداوم بین سلول‌های آلوده به نکروز و جذب فاگوسیت‌های جدید بر روی گرانولوما است که به نام تأخیر^{۸۲} شناخته می‌شود و یکی از نشانه‌های سل نهفته است. این بن‌بست بین میزبان و پاتوژن، پویا است و شامل تعادل بین مرگ سلولی و تکمیل مجدد از طریق جذب سلولی است، و همچنین در این ناحیه از ریه بازسازی عروق و بافت وجود دارد. باکتری‌ها می‌توانند در گرانولوما به صورت نهفته برای مدت طولانی (تا طول عمر فرد) باقی بمانند، با این حال، همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده است، یک سیستم ایمنی ضعیف (به عنوان مثال، به دلیل سوء تغذیه، عفونت HIV و غیره) می‌تواند منجر به فعال شدن مجدد Mtb شود. در این فاز فعال، باکتری‌ها می‌توانند شروع به تکثیر کنند و در نهایت مرگ ماکروفاژهای آلوده را از طریق نکروز تحریک کنند. Mtb

⁷⁵ Pattern Recognition Receptors

⁷⁶ Proneurotrophin receptor sortilin

⁷⁷ Vesicular proton-pump ATPase

⁷⁸ Reactive oxygen species

⁷⁹ Active

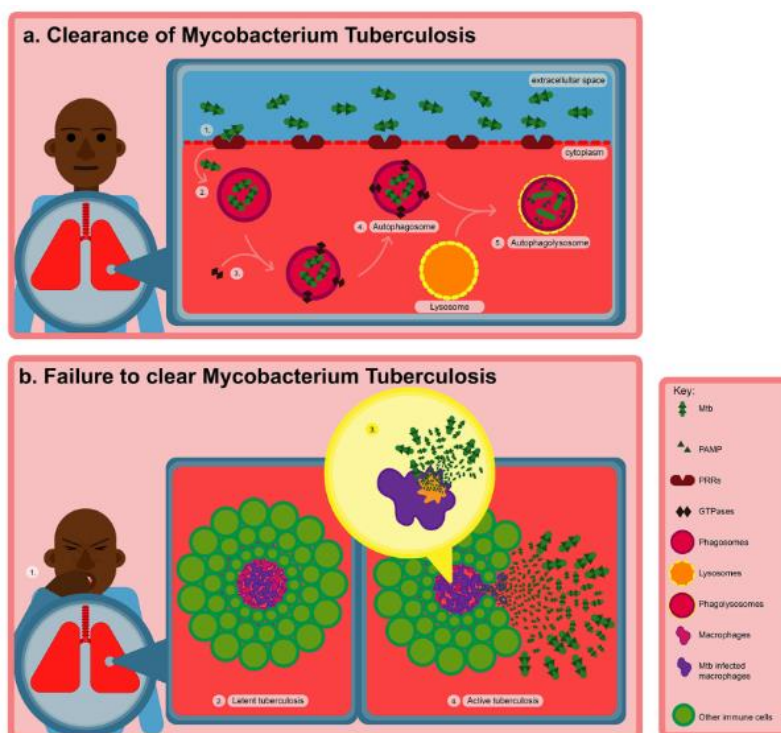
⁸⁰ Latent

⁸¹ Granuloma

⁸² Latency



اکنون می‌تواند از گرانولوما خارج شده و بیشتر منتشر شود و ضایعاتی در سایر مناطق ریه ایجاد کند. Mtb فعال همچنین می‌تواند از طریق سرفه به افراد دیگر منتقل شود (۵).



شکل ۱۵. انتقال و پاتوژنز سل پس از عفونت Mtb. (الف) ماکروفاژها از PRRها برای جذب Mtb با شناسایی PAMP های مختلف روی سطح باکتری استفاده می‌کنند. تشخیص Mtb به طور دقیق تر توسط TLR2 تسهیل می‌شود، که فاگوسیتوز، پاسخ های ایمنی ذاتی و فرآیندهای سلولی مختلف مانند ارائه آنتی ژن، فعال شدن التهاب، اتوفاجی و آپوپتوز را که منجر به ریشه کنی Mtb داخل سلولی می‌شود، تسهیل می‌کند. (ب) با این حال، شکست در ریشه کن کردن Mtb داخل سلولی پس از عفونت، منجر به شکل نهفته یا فعال سل می‌شود. در فاز نهفته، Mtb می‌تواند برای سال‌ها در داخل گرانولوم خاموش بماند. با این حال، هنگامی که سیستم ایمنی ضعیف می‌شود، Mtb می‌تواند دوباره فعال شود و متعاقباً باعث مرگ ماکروفاژهای آلوده از طریق نکروز شود (۵).

۳- انواع فرم‌های مقاوم مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

۲ فرم مقاوم این باکتری وجود دارد. اولین شکل مقام TB به حداقل دو دارو از چهار داروی استاندارد ضد سل (داروهای خط اول ضد سل) مقاومت دارد. که به آن MDR-TB^{۸۳} گویند. درمان MDR-TB شامل داروهای خط دوم است. بسیاری از داروهای خط دوم کشنده هستند و عوارض جانبی شدیدی دارند و همچنین بسیار گران‌قیمت هستند. درمان MDR-TB به مدت ۲ سال یا بیشتر از آن انجام می‌شود و شامل تزریق روزانه است. فرم دوم مقاوم این باکتری XDR-TB^{۸۴} است که با مقاومت به هر

⁸³ Multidrug-Resistant Tuberculosis

⁸⁴ Extensively Drug-Resistant TB



فلوروکینولون و حداقل یکی از سه داروی خط دوم تزریقی مشخص می شود. که این امر درمان XDR-TB بسیار مشکل می کند. تخمین زده شد که ۷۰ درصد از بیماران XDR-TB در عرض یک ماه پس از تشخیص جان خود را از دست می دهند.

۴- درمان معمول مایکوباکتریوم توپرکلوزیس

با توجه به میزان شدت بیماری سل، دارای سه خط درمان برای آن هستیم. به طور کلی، سل با داروهای خط اول به عنوان یک درمان ترکیبی با ایزونیازید^{۸۵}، ریفامپین^{۸۶}، پیرازینامید^{۸۷} و اتامبوتول^{۸۸} برای چندین ماه درمان می شود. این داروها به صورت خوراکی تجویز می شوند و اثربخشی قابل توجهی در برابر Mtb دارند. توصیه های فعلی سازمان جهانی بهداشت این است که همه بیماران جدید مبتلا به سل، صرف نظر از محل یا شدت بیماری، و در صورت عدم وجود شواهدی مبنی بر مقاومت دارویی، باید یک دوره درمانی ۶ ماهه شامل یک دوره فشرده ۲ ماهه شامل داروهای ریفامپیسین، ایزونیازید، پیرازین آمید و اتامبوتول دریافت کنند و سپس فاز ۴ ماهه ریفامپیسین و ایزونیازید مصرف کنند. داروهای خط دوم برای سل مقاوم به دو تا از قوی ترین داروهای خط اول یعنی ایزونیازید و ریفامپین، استفاده می شود و این خط برای درمان MDR-TB^{۸۹} نیز استفاده می شود. ترکیبی از داروهای خط دوم شامل، آمینوگلیکوزیدها مانند آمیکاسین^{۹۰} و کانامایسین^{۹۱}، پلی پتیدهایمانند کاپرومایسین^{۹۲}، ویومایسین^{۹۳} و انویومایسین^{۹۴}، فلوروکینولونها^{۹۵} مانند سیپروفلوکساسین^{۹۶}، لووفلوکساسین^{۹۷} و موکسی فلوکساسین^{۹۸}، و تیوآمیدها^{۹۹} مانند اتیون آمید^{۱۰۰}، سیکلوسرین^{۱۰۱} است. داروهای خط دوم کشنده تر و گران تر از داروهای خط اول هستند و درمان ممکن است بسیار طولانی تر باشد. داروهای خط سوم برای درمان سل عبارتند از: ریفابوتین^{۱۰۲}، لینزولید^{۱۰۳}، تیوریدازین^{۱۰۴}، آرژنین^{۱۰۵}، ویتامین D

⁸⁵ Isoniazid

⁸⁶ Rifampin

⁸⁷ Pyrazinamide

⁸⁸ Ethambutol

⁸⁹ Multidrug-Resistant Tuberculosis

⁹⁰ Amikacin

⁹¹ Kanamycin

⁹² Capreomycin

⁹³ Viomycin

⁹⁴ Enviomycin

⁹⁵ Fluoroquinolones

⁹⁶ Ciprofloxacin

⁹⁷ Levofloxacin

⁹⁸ Moxifloxacin

⁹⁹ Thioamides

¹⁰⁰ Ethionamide

¹⁰¹ Cycloserine

¹⁰² Rifabutin

¹⁰³ Linezolid

¹⁰⁴ Thioridazine

¹⁰⁵ Arginine



و ماکرولیدهایی مانند کلاریترومایسین^{۱۰۶} و تیواستازون^{۱۰۷} است. برخلاف سایر داروها برای درمان سل، داروهای خط سوم به اندازه کافی مؤثر نیستند یا اثربخشی آنها به اثبات نرسیده است. داروهای خط سوم نیز توسط سازمان جهانی بهداشت فهرست نشده اند (۶).

۵- درمان های نوین مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

با توجه به افزایش مقاومت دارویی در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس باید روش های درمانی جایگزین پیشنهاد شود که در بخش های زیر به آن اشاره خواهد شد.

۶-۱- ترکیبات طبیعی در درمان مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

انواع مولکول های طبیعی (NP) را برای درمان سل توضیح خواهیم داد (۷).

۶-۱-۱- کورکومین^{۱۰۸}

کورکومینوئیدها^{۱۰۹} که به عنوان ترکیبات پلی فنل طبیعی طبقه بندی می شوند، از زردچوبه، عضوی از خانواده زنجبیل (Zingiberaceae) مشتق شده اند. در میان آنها، کورکومین که زرد رنگ است، جزء اصلی است. از نظر تاریخی در غذا، به عنوان رنگ دهنده و در طب سنتی استفاده می کردند. قرن هاست که کورکومین به عنوان یک داروی گیاهی برای درمان بیماری های مختلف از جمله زخم دیابت، روماتیسم و بی اشتها^{۱۱۰} استفاده می شود. محققان همچنین کورکومین را به عنوان یک درمان احتمالی برای سل در نظر گرفته اند. در یک مطالعه، کورکومین بار سل داخل سلولی را در یک رده سلولی مونوسیتی جاودانه انسانی (THP-1) کاهش داد. کورکومین همچنین آپوپتوز سلول های THP-1 را القا کرد و شکستگی DNA را در مرحله نهایی آپوپتوز ایجاد کرد. با افزایش غلظت کورکومین، پروتئین کاسپاز ۳ و آپوپتوز THP-1 (پروتئین هایی که در طول آپوپتوز سلولی شروع می شوند) نیز افزایش یافت. مطالعه دوم با توسعه نانو فرمولاسیون برای کورکومین به مسئله دسترسی زیستی پرداخت. کورکومین خالص شده بارها با اتانول و اسید سیتریک همگن شد. مخلوط حاصل در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد خشک شد تا پودر نانو کورکومین بدست آید سپس به موش های مسلول داده شد. در این موش ها، ایمنی با واسطه سلول های T افزایش یافت. علاوه بر این، مدت زمان درمان آنتی بیوتیکی مورد نیاز برای موش کاهش یافت. محققان خلاصه کردند که نانوذرات کورکومین ممکن است یک درمان کمکی مطلوب با رژیم استاندارد سل باشد و احتمالاً خطر ابتلا به MDR-TB و XDR-TB را کاهش دهد (۸).

۶-۱-۲- فلوریتین^{۱۱۱}

فلاونوئیدها^{۱۱۱} ترکیبات پلی فنلی هستند که می توانند در سبزیجات، حبوبات، آجیل ها و غذاهای مشتق شده از گیاهان (از جمله قهوه و شراب قرمز) یافت می شود. در کار قبلی، ترکیب پلی فنولی فلوریتین، یک فلاون غذایی موجود در سیب (*M. domestica*)

¹⁰⁶ Clarithromycin

¹⁰⁷ Thioacetazone

¹⁰⁸ Curcumin

¹⁰⁹ Curcuminoids

¹¹⁰ Phloretin

¹¹¹ Flavonoids



کشف شد که دارای عملکردهای بیولوژیکی بسیاری است، از جمله اثرات ضد سرطانی و ضد التهابی احتمالی (مانند تولید کموکاین‌ها، سیتوکین‌ها و سایر عوامل ناشی از لکوسیت‌ها) محققین آزمایشاتی برای تعیین اثر فلورتین بر اثرات ضد میکروبی روی سویه‌های مختلف سل (*H37Rv*, *MDR-TB* و *XDR-TB*) انجام دادند. سل باعث التهاب ریه می‌شود که به پاتوژن بیماری کمک می‌کند. بنابراین، اثرات فلورتین در فیبروبلاست‌های ریه انسان MRC-5 تحریک شده با اینترفرون (سلول اصلی بافت همبند) و سلول‌های دندریتیک (ایمنی) تحریک شده با لیپوپلی ساکارید مورد بررسی قرار گرفت. فلورتین رشد جدایه‌های *M. tuberculosis H37Rv* *MDR* و *XDR-TB* را مهار کرد. این مطالعه همچنین نشان داد که فلورتین با کاهش اثرات فاکتور نکروز تومور- α (TNF- α) و اینترلوکین- β ، خواص ایمنی مؤثری را برای کاهش سل و التهاب ریه مرتبط نشان می‌دهد (۹).

۶-۱-۳- کوئرستین^{۱۱۲}

فلاوانول‌ها^{۱۱۳}، فراوان‌ترین مولکول‌های فلاونوئید، به طور گسترده در گیاهان یافت می‌شود. کوئرستین به این دسته از فیتوکمیکال‌ها تعلق دارد. کوئرستین در بسیاری از غذاها از جمله سیب، توت، کیپر، انگور و چای یافت می‌شود. در یکی از این مطالعات، کوئرستین برای هدف قرار دادن گلوتامین سنتتاز در سه سویه مایکوباکتریوم استفاده شد. گلوتامین سنتتاز یک آنزیم ضروری در متابولیسم نیتروژن است. در مطالعه دیگری، کوئرستین برای هدف قرار دادن ایزوسیترات لیاز، آنزیمی که مسئول اتصال *M. tuberculosis* به سلول‌های میزبان است، استفاده شد. ایزوسیترات لیاز برای عملکرد چرخه TCA و رشد سلولی ضروری است. در مطالعه سوم، کوئرستین، آب انار و عصاره پوست انار برای هدف قرار دادن *M. tuberculosis* مقاوم به دارو استفاده شد. عصاره پوست انار فعالیت ضد قارچی بیشتری نسبت به آب انار نشان داد و قدرت ضد باکتری و ضد سلی بیشتری را نشان داد. در یک مطالعه حیوانی، محققان از کوئرستین و پلی وینیل پیرولیدون برای هدف قرار دادن نکروز بافتی در اندام‌های داخلی موش ناشی از *M. tuberculosis* استفاده کردند. بررسی‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی برای بررسی ضایعات انجام شد. موش‌های تحت درمان با کوئرستین ضایعات را به طور چشمگیری کاهش دادند. کوئرستین همچنین از گسترش نکروز به بافت‌های دیگر در صورت ترکیب با داروهای ضد سل جلوگیری می‌کند. این مطالعه نشان می‌دهد که کوئرستین و آنتی‌باکتریال‌ها دارای اثرات محافظتی کبدی در برابر *M. tuberculosis* هستند. سل کبدی (یا سل کبد) یک تظاهرات خارج ریوی نادر از این بیماری است که در آن ارگانیزم فراتر از ریه‌ها به کبد گسترش می‌یابد (۱۰).

۶-۱-۴- پلی فنول‌های چای^{۱۱۴}

چای حاوی بسیاری از مواد شیمیایی فعال زیستی است و سرشار از فلاونوئیدها^{۱۱۵} از جمله کاتچین^{۱۱۶} و مشتقات آن‌ها است. اعتقاد بر این است که این ترکیبات پلی فنلی، از جمله اپی‌گالوکاتچین گالات^{۱۱۷} (EGCG)، سبب اثرات مفید حاصل از چای می‌شود. پلی فنول‌های چای از چای سیاه و سبز به عنوان کمک کننده‌های احتمالی در واکسن‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرند. علاوه بر این، محققان بیماری‌های عفونی در حال بررسی پلی فنول‌های چای برای درمان بیماری‌های عفونی از جمله سل هستند.

¹¹² Quercetin

¹¹³ Flavanols

¹¹⁴ Tea Polyphenols

¹¹⁵ Flavonoids

¹¹⁶ Catechins

¹¹⁷ Epigallocatechin gallate



در یک مطالعه، محققان عواملی را بررسی کردند که باعث فعال شدن مجدد *M. tuberculosis* در بیماران می شود زیرا این افراد چای مصرف می کنند. نتایج نشان داده است که نوشیدن چای سیاه یا سبز (به روشی وابسته به دوز) با خطر ابتلا به سل فعال ارتباط معکوس دارد. توجه به این نکته مهم است که هیچ گروه کنترلی در مطالعه ذکر نشده بود (یعنی مستندسازی افرادی که چای یا قهوه مصرف نکرده بودند) (۱۱).

مطالعه دوم اثر پلی فنول های چای بر دیواره سلولی مایکوباکتری مورد بررسی قرار داد. مایکوباکتریوم / اسمگماتیس^{۱۱۸} در معرض غلظت های مختلف EGCG^{۱۱۹} مشتق شده از چای سبز قرار گرفت. میکروسکوپ الکترونی آسیب ساختاری به دیواره سلولی مایکوباکتریوم را با افزایش مقادیر EGCG نشان داد. مطالعه سوم کاتچین های چای سبز (گروهی از فلاونوئیدها از جمله EGCG) و تری کلوزان را بر روی مایکوباکتریوم تجزیه و تحلیل کرد. تری کلوزان بیش از ۳۰ سال است که به عنوان یک عامل ضد باکتری و ضد قارچ عمومی استفاده می شود. با مسدود کردن آنزیم کلیدی InhA، یک پروتئین ردوکتاز حامل انویل-آسیل، بیوسنتز لیپیدها را مهار می کند. InhA در سنتز ساختار اسید مایکولیک دیواره سلولی مایکوباکتریوم نقش دارد. مهار InhA منجر به تضعیف ساختار اسید مایکولیک و متعاقب آن آسیب سلولی و یا مرگ می شود. دانشمندان تصمیم گرفتند از چای سبز همراه با تری کلوزان در آزمایشات سل استفاده کنند. هر دو ترکیب برای هدف قرار دادن آنزیم InhA سل استفاده شد. طبق مطالعات داکینگ، EGCG برای مهار InhA و اتصال برگشت پذیر در محل اتصال نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NADH) یا نزدیک آن یافت شد. NADH آنزیمی است که برای تولید انرژی در سلول های یوکاریوتی و باکتریایی لازم است. محققان بیشتر تأثیر EGCG را بر بیان ژن پروتئین پوششی حاوی تریپتوفان آسپاراتات (TACO) بررسی کردند. ژن TACO (همچنین به عنوان Coronin-1a شناخته می شود) یک پروتئین پوششی روی فاگوزوم ها را ایجاد می کند که توسط EGCG مهار شده و تشکیل اتوفازوم را در *M. tuberculosis* مهار می کند. EGCG توانست رونویسی ژن TACO را با مهار فعالیت ترانس کریپتاز Sp1 کاهش دهد (ترانس کریپتازها در سنتز پروتئین مهم هستند). EGCG همچنین بقای باکتری را در ماکروفاژها کاهش داد.

۶-۱-۵- رسوراترول^{۱۲۰}

رسوراترول یک پلی فنول استیل بنوئیدی^{۱۲۱} است، معمولاً در غذاهایی مانند بادام زمینی، شراب و زغال اخته یافت می شود، که خواص ضد باکتریایی آن در برابر *M. tuberculosis* و *M. bovis* مورد بررسی قرار گرفت. کشف شد که عصاره رسوراترول اثر ضد مایکوباکتری قابل توجهی بر روی هر دو سویه مایکوباکتریوم دارد. رسوراترول و آنالوگ های آن در مطالعه دیگری بر علیه *M. tuberculosis* مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات نشان داد که رسوراترول به طور کامل از رشد مایکوباکتری در ۲۰۰ میکروگرم در میلی لیتر (MIC 50-200 میکروگرم در میلی لیتر) جلوگیری می کند. رسوراترول به عنوان فعال کننده abyssinone II، یک فلاونوئید پرنیله شده و Sirt1، یک ژن مهم در تنظیم سلولی شناخته شده است. تصور می شود که این پاسخ التهابی ناشی از سل را تعدیل می کند. Abyssinone II و Sirt1 همچنین می توانند هدف احتمالی برای درمان یا پیشگیری از سل باشند (۱۲).

¹¹⁸ *Mycobacterium smegmatis*

[†] Epigallocatechin gallate

¹²⁰ Resveratrol

¹²¹ Stilbenoid polyphenol



۶-۱-۶- برهموم^{۱۲۲}

برهموم، عصاره زنبور عسل که بیشتر از موم و رزین تشکیل شده است، به دلیل فواید درمانی آن به طور گسترده در طب طبیعی استفاده می‌شود. خواص دارویی برهموم (به ویژه خواص آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و ضد میکروبی) توجه محققین بسیاری از زمینه‌های مطالعاتی از جمله فارماکولوژی، گیاه شناسی و فیتوشیمی را به خود جلب کرده است. فلاونوئیدها ترکیبات اصلی برهموم هستند و مسئول اثرات فارماکولوژیک اصلی هستند. شش سویه آزمایشگاهی استاندارد گونه‌های میکوباکتریوم و ۸ گونه میکوباکتریوم از بیماران جدا شد و اثر برهموم بر آن‌ها بررسی شد و مشخص شد که درمان ترکیبی آنتی‌بیوتیک و برهموم باعث کاهش سرعت رشد ۱۴ سویه از ۱۷ سویه سل شد. در ۱۲ از ۱۷ سویه، برهموم حساسیت میکوباکتریوم را به داروهای آنتی‌بیوتیکی افزایش داد. برهموم به شدت آگزیز هستند و میل ترکیبی بالایی نسبت به لیپیدها دارند. لیپیدها در سطح سلول بیرونی میکوباکتریا فراوان و متمایز هستند و برهموم به شدت به آن اجزا متصل می‌شوند.

۶-۱-۷- لاکتاسیستین^{۱۲۳}

لاکتاسیستین، تولید شده توسط میکروارگانیسم *Streptomyces lactacystinaeus*، در ابتدا برای مهار رشد سلولی سلول‌های نوروبلاستوما موش کشف شد. لاکتاسیستین یک مهارکننده پروتئازومال برگشت ناپذیر است (به ویژه در زیرواحد β پروتئازوم S20) و هیدرولیز پپتید را (در کمپلکس S26) مهار می‌کند. پروتئازومها مسئول بیشتر تخریب پروتئین غیر لیزوزومی در سلول‌های باکتریایی و یوکاریوتی هستند. تصور می‌شود که پروتئازوم برای حدت سل ضروری است، زیرا برای متابولیسم نیتروژن باکتریایی لازم است. با این حال، درجه عملکرد پروتئازوم در بقا و رشد باکتری‌ها به طور کامل شناخته نشده است. توجه به این نکته مهم است که مهارکننده‌های پروتئازوم در حالت غیر تکثیری *M. tuberculosis* مؤثر هستند. بنابراین، لاکتاسیستین می‌تواند یک درمان احتمالی برای عفونتهای سل نهفته باشد و نیاز به ارزیابی بیشتری دارد.

۶-۱-۸- فلوتامید B¹²⁴

آلدئیدهای پپتیدی، مانند لیپوپپتید آلدئید (فلوتامید B)، در قارچ دریایی *Penicillium fellutanum* کشف شد. در سال ۲۰۱۰، مشخص شد که فلوتامید B به عنوان یک مهارکننده پروتئازوم قوی *M. tuberculosis* است. این دارو هم *M. tuberculosis* و هم پروتئازوم‌های انسانی را به روشی وابسته به زمان مهار می‌کند. ارگانیسم‌ها در حضور این ترکیب نسبت به استرس اکسید نیتریک سمی حساس‌تر بودند. نشان داده شد که فلوتامید B بیش از ۱۰۰۰ برابر بیشتر از سایر آلدئیدهای پپتیدی در برابر *M. tuberculosis* اثرگذار است و پروتئازوم‌های *M. tuberculosis* را با مکانیسم‌های سینتیک مختلف مهار می‌کند. محققان به برخی از عوارض جانبی نامطلوب فلوتامید B، از جمله سمیت سلولی و عصبی اشاره کردند (۱۳).

۶-۲- استفاده از نانوتکنولوژی در زمینه دارورسانی

در طول چند سال گذشته، استفاده از فناوری نانو و داروهایی که با نانوذرات کپسوله شده‌اند، تحقیقات زیادی شده است. رسانش دارو و ترکیبات طبیعی با نانوذرات دارای ویژگی قابل توجهی از انتشار آهسته، پایدار و کنترل شده است. نانوذرات شامل مواد زیست سازگار و زیست تخریب پذیر مانند پلیمرها هستند که می‌توانند طبیعی (مانند ژلاتین و آلبومین)، مصنوعی (مانند پلی لاکتیدها و پلی آلکیل سیانواکریلات‌ها)، یا لیپیدهای جامد (SLNR و NLCR) باشند. می‌توان داروهای طبیعی ذکر شده در

¹²² Propolis

¹²³ Lactacystin

¹²⁴ Fellutamide B



بخش ۶-۱ را از این طریق تجویز کرد. مزایای سیستم دارورسانی مبتنی بر نانوذرات برای درمان سل شامل: (۱) دوره زمانی درمان کوتاه تر و افزایش ماندگاری دارو در بدن، (۲) توانایی حامل بالا؛ یعنی می توان چندین دارو را در ماتریکس کپسوله کرد، (۳) عوارض جانبی کمتر، (۴) افزایش دسترسی زیستی^{۱۲۵} (آهسته، پایدار و کنترل شده رهایش دارو) (۱۴). نانوذرات کپسوله حاوی دارو به طرق مختلف می توانند مصرف شوند که شامل: (۱) خوراکی، (۲) ریوی، (۳) تزریقی، (۴) لیپوزوم، (۵) تزریقی.

در مصرف نانوذرات حاوی دارو از طریق خوراکی معمولاً جذب نانوذرات از طریق روش های مختلفی انجام می شود: (۱) ترانس سیتوز از طریق سلول های M، (۲) جذب و انتقال درون سلولی از طریق سلول های اپیتلیال موجود در مخاط روده، و (۳) جذب توسط تکه های پیر^{۱۲۶}. مصرف خوراکی به دلیل پایداری و رهاسازی پایدار داروها از نانوذرات امکان پذیر است. اثربخشی داروهای ضد سل پس از تجویز خوراکی تأیید کرده اند.

سل ریوی رایج ترین شکل این بیماری است و مسیر تنفسی وسیله ای منحصر به فرد برای رساندن داروهای ضد سل به طور مستقیم به ریه ها است. کاهش سمیت سیستمیک و دستیابی به غلظت بالاتر دارو در محل اصلی عفونت، مزایای امیدوارکننده دارورسانی مستقیم به ریه ها است.

نانوذرات پلیمری لکترین ها و آگلوتینین جوانه گندم به عنوان چسب زیستی^{۱۲۷} در دستگاه گوارش و تنفسی عمل می کنند. با افزودن لیگاند چسب زیستی به سطح نانوذرات حاوی دارو، رسانش دارو بهبود یافت. نشان داده شده است که لکترین ها به عنوان یک لیگاند مخاطی، چسبندگی نانوذرات را به سطح مخاطی بهبود می بخشد که جذب و دسترسی زیستی داروها افزایش می دهد. گیرنده های آگلوتینین جوانه گندم بر روی اپیتلیوم روده و آلئول وجود دارند، بنابراین برای دارورسانی خوراکی و همچنین دارورسانی از طریق ریه و آئروسول کاربردی است.

سه راه تزریقی برای تحویل دارو وجود دارد. در این میان، تجویز داخل وریدی داروها منجر به دسترسی فوری به تمام مولکول های دارو و افزایش دسترسی زیستی می شود. سایر مسیرهای تزریق مانند مسیرهای زیر جلدی و داخل عضلانی نیز دسترسی زیستی مشابهی را در مقایسه با مسیر داخل وریدی فراهم می کنند.

لیپوزوم ها و زیکول های بسته کوچکی هستند که از دو لایه فسفولیپیدی تشکیل شده اند که یک بخش آبی را در بر گرفته است. و توانایی در محصور کردن داروهای آبدوست و آبگریز دارد. جذب شدید لیپوزوم ها توسط ماکروفاژهای آلئولی مزیت زیادی برای درمان سل به عنوان یک پاتوژن درون سلولی دارد. از آنجایی که لیپوزوم ها نسبت به لیپازهای روده حساس هستند، باید از طریق تنفس یا داخل وریدی تجویز شوند. جذب غیر اختصاصی توسط سیستم فاگوسیت تک هسته ای کبد و طحال را می توان با گنجاندن پلی اتیلن گلایکول در فرمولاسیون لیپوزومی کاهش داد.

۶-۳- واکسن های جدید علیه مایکوباکتریوم توپرکلوزیس

تنها واکسن مجاز فعلی علیه سل ریوی و خارج ریوی، واکسن زنده ضعیف شده BCG است. در اصل از مایکوباکتریوم بوویس بیماری زا که باعث ایجاد سل در گاو ها می شود، مشتق شده است. برای کاهش بیماری زایی آن، دو دانشمند فرانسوی، Calmette و Guerin، مایکوباکتریوم بوویس را روی یک محیط مصنوعی در شرایط آزمایشگاهی به مدت ۱۳ سال (۱۹۰۸-۱۹۲۱) و در مجموع ۲۳۱ پاساژ دادند. ارگانیزم به دست آمده، BCG، ضایعات سل را در مدل های حیوانی مختلف ایجاد نکرد، اما در برابر

¹²⁵ Bioavailability

¹²⁶ Peyer's patches

¹²⁷ Bioadhesive



ایجاد سل ایمنی‌زا بود. از سال ۱۹۲۱، واکسن BCG در نوزادان و کودکان استفاده شد و در محافظت در برابر سل دوران کودکی مؤثر است و از ۱۲۰۰۰۰ مرگ و میر کودکان در سال جلوگیری می‌کند. با این حال، در برابر سل ریوی بزرگسالان، علایم اصلی بیماری، ایمنی ایجاد نمی‌کند. واکسن BCG همچنین خطری برای افراد دارای نقص ایمنی دارد. کسانی که نقص ایمنی اولیه دارند مستعد ابتلا به عوارض شدید ناشی از واکسن هستند. علاوه بر این، واکسیناسیون BCG در نوزادان در معرض HIV اما غیر آلوده منجر به کاهش تکثیر سلول‌های T اختصاصی BCG و تولید غلظت‌های پایین‌تری از سیتوکین‌های محافظ IFN- γ و TNF- α در مقایسه با نوزادان سالم شد. علاوه بر این، واکسیناسیون BCG در نوزادان و کودکان آلوده به HIV خطر ایجاد یک بیماری منتشره شبیه سل به نام BCG-osis را دارد. علاوه بر این، BCG یک واکسن پیشگیری کننده است و به عنوان یک واکسن درمانی در برابر سل فعال و نهفته پس از مواجهه با باکتری مؤثر نیست. واکسیناسیون BCG ارزش تشخیصی آزمایش PPD^{۱۲۸} به خطر می‌اندازد. این به این دلیل است که PPD مخلوطی خام از چند صد پروتئین *M. tuberculosis* است و بسیاری از آن‌ها در واکسن BCG نیز وجود دارند که منجر به واکنش متقاطع آنتی‌ژنی و باعث نرخ بالای مثبت کاذب می‌شود. تعداد استراتژی برای استفاده از واکسن‌های جدید وجود دارد، به عنوان مثال، واکسن مدل اول شامل واکسن پیشگیری کننده پیش از قرار گرفتن در معرض باکتری است که برای افراد، نوزادان غیر آلوده کاربرد دارد، واکسن مدل دوم شام واکسن پیشگیرانه پس از قرار گرفتن در معرض باکتری مورد استفاده قرار می‌گیرد که برای سل نهفته، نوجوانان و بزرگسالان کاربرد دارد، و واکسن مدل سوم برای درمان سل فعال کاربرد دارد.

واکسن‌های میکروب تضعیف شده و زنده^{۱۲۹} برای درمان سل می‌توان استفاده کرد، که حاوی Mtb کامل به شکل ضعیف یا تغییر یافته آن هستند. MTBVAC تنها واکسن زنده ضعیف شده است که تحت آزمایشات بالینی روی انسان قرار گرفته است و در حال حاضر دو کارآزمایی در فاز ۳ برای این واکسن انجام شده است که نتایج مثبتی داشته است و این واکسن به عنوان جایگزینی برای BCG خواهد بود. این واکسن پس از حذف دو ژن مرتبط با حدت phoP و fadD26 از *M. tuberculosis* مشتق شده است.

واکسن‌های غیرفعال^{۱۳۰} اغلب ایمن‌تر از واکسن‌های زنده در نظر گرفته می‌شوند، زیرا حاوی ذرات عفونی نیستند. با این حال، ایمنی‌زایی این مدل واکسن‌ها بسیار ضعیف‌تر از واکسن‌های زنده است و ممکن است به دوزهای متعدد نیاز داشته باشد. این واکسن‌ها برای هر دو استراتژی قبل و بعد از قرار گرفتن در معرض باکتری استفاده شده‌اند. از جمله واکسن‌های غیرفعال RUTI است که حاوی سلول‌های سم‌زدایی و تکه‌تکه شده *M. tuberculosis* در لیپوزوم‌ها می‌باشد.

در مقایسه با واکسن‌هایی که حاوی کل پاتوژن است، واکسن‌های زیرواحد^{۱۳۱} حاوی بخش‌های انتخابی پاتوژن هستند. در حالی که این نوع واکسن ایمن‌تر است، اما می‌تواند یک پاسخ ایمنی ضعیف ایجاد کند. بنابراین، برای افزایش اثربخشی، واکسن‌های زیر واحد اغلب همراه با یک ادجوانت تجویز می‌شوند. واکسن‌های زیرواحد به همراه ادجوانت یک حوزه فعال تحقیقاتی هستند و ترکیبات آنها اغلب به عنوان آنتی‌ژن: کمکی ذکر می‌شوند. از آنجایی که Mtb حدود ۴۰۰۰ پروتئین را بیان می‌کند، آنتی‌ژن‌های زیادی برای اهداف ایمنی وجود دارد. پروتئین‌های ترشحی رایج مورد استفاده در واکسن‌های زیرواحد شامل ESAT6، MPT64،

¹²⁸ Purified protein derivative

¹²⁹ Live Attenuated Vaccines

¹³⁰ Inactivated Vaccines

¹³¹ Subunit/Adjuvanted Vaccines



Ag85B و Ag85A هستند، زیرا در افرادی که به طور فعال به سل آلوده شده اند یا به سل نهفته مبتلا هستند بیان می شوند. سایر پروتئین های شناسایی شده با ایمنی زایی بالا عبارتند از: Rv1031، Rv1198، Rv2016، Rv3874، Rv3875، Rv2031c، Rv3620 و PPE39. آنتی ژن های Mtb در مراحل مختلف عفونت بیان می شوند. به عنوان مثال، ESAT-6 همیشه بیان می شود، اما Ag85B عمدتاً در اوایل عفونت بیان می شود. ادجوانت های مبتنی بر آلومینیوم در واکسن ها برای ایجاد پاسخ هومورال استفاده می شوند. ایمنی هومورال نقش مهمی در محافظت در برابر Mtb ایجاد نمی کند، زیرا یک پاتوژن درون سلولی است، بنابراین ادجوانت های جدید ممکن است برای القای پاسخ های Th1 مفید باشند. ادجوانت های فعلی مورد استفاده در واکسن های Mtb شامل IC31، GLA-SE، AS01E، QS21، CFA01 و DPC است.

واکسن های نو ترکیب^{۱۳۲} با استفاده از تکنیک های مهندسی ژنتیک تولید می شوند. به طور خلاصه، یک قطعه DNA که یک آنتی ژن Mtb را کد می کند در یک ناقل مناسب به سلول های باکتریایی، پستانداران یا مخمر وارد می شود. ناقل نو ترکیب آنتی ژن را در مقادیر زیادی در آن سلول ها تولید می کند. از آنجایی که آنتی ژن نو ترکیب را نیز می توان خالص کرد، آنتی ژن خالص شده را می توان به عنوان واکسن زیر واحد برای تحریک پاسخ ایمنی و اجتناب از برخی نگرانی های بالقوه انواع دیگر واکسن ها مانند واکسن های تمام سلولی استفاده کرد.

واکسن های نو ترکیب را می توان بر اساس نوع ارگانیسم مورد استفاده برای بیان آنتی ژن های Mtb در گروه های مختلفی قرار داد: واکسن های مایکوباکتری زنده، باکتری های زنده و واکسن های ویروسی زنده. در واکسن های زنده مایکوباکتری از باکتری هایی مانند *M. bovis* BCG، *M. vaccae* و *M. smegmatis* به عنوان ناقل استفاده شده است. *M. bovis* BCG به دلیل پایداری، مقرون به صرفه بودن و تحریک غیر اختصاصی ایمنی معمولاً به عنوان یک ناقل بیانی استفاده می شود. واکسن نو ترکیب باکتریایی دیگر مانند Pnz8149-ag85a/NZ3900 است که از *L. lactis* به عنوان ناقل استفاده می کند. این واکسن نو ترکیب در مرحله پیش بالینی قرار دارد و توانست پس از ایمن سازی مخاطی در موش، هم پاسخ سلولی و هم پاسخ آنتی بادی را القا کند (۱۵).

۶-۴- داروهای جدید علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس

دیاریلکینولون ها^{۱۳۳} از پیشرفته ترین داروهای جدید ضد سل است. بداکیلین^{۱۳۴} تایید شده در حال حاضر مشمول دسته دیاریلکینولون ها است. بداکیلین تا حد زیادی انتخابی است و به ویژه عملکرد حیاتی ATP سنتاز را در مایکوباکتریوم های تکثیر شده و نهفته محدود می کند. این دارو به حلقه روتور از FOF1 ATP سنتاز ارگانیسم، به ویژه با زیر واحد c متصل می شود. دیلامانید^{۱۳۵} عمدتاً سنتز متوکسی مایکولیک و همچنین کتومایکولیک اسید برای سنتز دیواره محدود می کند. پرتومانید^{۱۳۶} شامل یک نیترومیدازوفوران^{۱۳۷} دو حلقه ای است که در حال حاضر در مرحله ارزیابی بالینی مرحله ۳ به عنوان بخشی از یک رژیم دارویی به همراه لینزولید و بداکیلین برای درمان سل استفاده می شود. این دارو با دو روش مایکوباکتری از بین می برد: ۱- به عنوان دهنده اکسید نیتریک برای تجزیه ATP درون سلولی و ۲- محدود کردن بیوسنتز اسید مایکولیک دیواره های سلولی.

¹³² Recombinant Vaccines

¹³³ Diarylquinolones

¹³⁴ Bedaquiline

¹³⁵ Delamanid

¹³⁶ Pretomanid

¹³⁷ Nitromidazofuran



سوتزولید^{۱۳۸} از آنالوگ لینزولید تشکیل شده است. سوتزولید از طریق محدود کردن سنتز پروتئین باکتری ها، باکتری را می کشد. که برای *M. tuberculosis* و *M. avium* عملیاتی بود. SQ109 شامل ۱،۲-اتیلن دی آمین است. گونه های وحشی مقاوم مایکوباکتریوم توبرکلوزیس هنگامی که این دارو به طور همزمان با سوتزولید و بداکیلین استفاده می شود تأثیر مثبت در شرایط آزمایشگاهی نشان داده است. SQ109 از طریق نفوذ در دیواره سلولی با هدف قرار دادن مولکول انتقال MmpL3 عمل ضد مایکوباکتری را اعمال می کند (۱۶).

۵-۶- آپتامرها و تکنولوژی آنتی سنس در برابر سل

عبارت آپتامرهای اسیدنوکلیک به لیگاندهایی اشاره دارد که از طریق یک روش غربالگری در شرایط آزمایشگاهی به نام تکامل سیستماتیک لیگاندها با غنی سازی نمایی^{۱۳۹} (SELEX) تولید می شوند. این آپتامرها به دلیل ساختار سه بعدی انحصاری خود، ظرفیت اتصال اهداف را با میل ترکیبی زیاد دارند. آپتامرها برای موارد درمانی مناسب هستند زیرا ارزان هستند و سمیت کمی دارند. آپتامرهای DNA تک رشته ای کوتاه (با طول ۳۰ نوکلئوتید) به عنوان دسته ای جدیدی از مهارکننده های قوی علیه آنزیم استوهیدروکسی اسید سنتاز (AHAS) در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (MtbAHAS) سنتز شده است که از بین تمام آپتامرهای آزمایش شده، دو آپتامر کاندید (Mtb-Apt1 و Mtb-Apt6)، نشان دادند که در هنگام استفاده در برابر فعالیت MtbAHAS دارای خاصیت بازدارندگی هستند. ثابت شد که یک تزریق NK2 به اندازه ۰.۸ میلی گرم، منجر به کاهش سطح مایکوباکتریوم در موش های آلوده به آن شد. آپتامر NK2 موثرترین اتصال را داشت. همچنین توانایی مقابله با تهاجم مایکوباکتریوم توبرکلوزیس به ماکروفاژها داد. آنزیم PPK2 نقش مهمی در سنتز اسیدمایکولیک و سایر پلی ساکاریدهای سطحی در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس دارد که برای بقای باکتری های در حال رشد مهم هستند. آپتامر G9 و نسخه کوتاه تر آن میل اتصال به این آنزیم دارند و قادر به سرکوب فعالیت این آنزیم است (۱۶، ۱۷).

آزمایش اولیه ای که RNA های آنتی سنس کوتاه در مایکوباکتری ها را تایید می کرد در سال ۲۰۰۹ منتشر شد، که ۵-trans-acting siRNA و ۴-cisacting siRNAs در *M. tuberculosis* H37Rv در شرایط pH و استرس اکسیداتیو تولید شد. در پایان سال ۲۰۱۳ بیش از ۲۰۰ RNA آنتی سنس شناسایی شد که توسط مایکوباکتریوم های مختلف تولید می شد. آنتی سنس شناسایی شده شامل ۷۰ مورد در *M. tuberculosis*، ۹۰ مورد در *M. Bovis*، ۹ مورد در *M. avium* و ۴۴ مورد در *M. smegmatis* است. این مطالعات نشان دهنده رابطه قوی تر بین سطوح بیان RNA های آنتی سنس و پاتوژن مایکوباکتریال است. در ریه های موش های آلوده به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مزمن sRNA های سنتز شده در سطوح بالایی وجود داشت که نشان دهنده سهم بالقوه در پاتوژن است. RNA های آنتی سنس را می توان در کنترل و سرکوب ژن های خاص با استفاده از مکانیسم های مختلف از جمله تخریب توسط اندو یا اگزونوکلازها، اتصال به mRNA و مسدود کردن اتصال ریبوزوم به آن برای ممانعت در رونویسی استفاده کرد. در فرآیند تداخل در آغاز رونویسی، رونویسی از یک پروموتور توسط RNA آنتی سنس مهار می شود. نه تنها از اتصال RNA پلیمرز به پروموتور جلوگیری می کند بلکه از گسترش رونوشت ژن هدف نیز جلوگیری می کند (۱۶، ۱۸).

۷- نتیجه گیری

¹³⁸ Sutezolid

¹³⁹ Systematic evolution of ligands by exponential enrichment



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



بعد از بیماری ایدز بیماری سل به عنوان بیماری بحرانی جهان محسوب می شود. ایران با توجه به موقعیت جغرافیایی که دارد بیشتر در معرض ورود سویه های مقاوم مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است، پس درمان اینگونه سویه ها اهمیت زیادی پیدا می کند. یکی از راه های درمانی که اخیرا مورد توجه قرار گرفته است، استفاده از فرآورده های طبیعی است که می توان این فرآورده ها را با کمک نانو تکنولوژی در زمینه دارورسانی مصرف کرد که میزان اثرگذاری بیشتری داشته باشد ولی محققان معتقد هستند که ترکیبات طبیعی به تنهایی قادر به درمان سل نبوده و باید از روش های دیگر هم استفاده کرد. دیگر روش زیستی درمان سل ساخت واکسن های جدید است. روش های جدید مولکولی هم در درمان سل می توانند موثر باشند مانند استفاده از آپتامرها و RNA های آنتی سنس است.



فهرست منابع:

1. نظام مراقبت سل در جمهوری اسلامی ایران: et al قادری ا، مرادی ق، شرفی س، رحمانی خ، احمدی ش، محسن پور ب. مجله اپیدمیولوژی ایران. ۱۳۹۸;۱۵(۴):۱۵۰-۱۶۰.
2. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clinical infectious diseases*. 2014;58(4):470-80.
3. Jena B, Ludam R, Chhotray P, Sahu MC. Detection of mycobacterium tuberculosis with conventional microscopy and culture methods. *International Journal of applied research*. 2017;3(12):143-6.
4. Dartois V. The path of anti-tuberculosis drugs: from blood to lesions to mycobacterial cells. *Nature Reviews Microbiology*. 2014;12(3):159-67.
5. Maphasa RE, Meyer M, Dube A. The macrophage response to Mycobacterium tuberculosis and opportunities for autophagy inducing nanomedicines for tuberculosis therapy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10.
6. Laloo UG, Ambaram A. New antituberculous drugs in development. *Current HIV/AIDS Reports*. 2010;7(3):143-51.
7. Maiolini M, Gause S, Taylor J, Steakin T, Shipp G, Lamichhane P, et al. The war against tuberculosis: A review of natural compounds and their derivatives. *Molecules*. 2020;25(13):3011.
8. Li A-N, Li S, Zhang Y-J, Xu X-R, Chen Y-M, Li H-B. Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients*. 2014;6(12):6020-47.
9. Jeon D, Jeong M-C, Jnawali HN, Kwak C, Ryoo S, Jung ID, et al. Phloretin exerts anti-tuberculosis activity and suppresses lung inflammation. *Molecules*. 2017;22(1):183.
10. Jaisinghani RN. Antibacterial properties of quercetin. *Microbiology Research*. 2017;8(1):13-4.
11. Higdon JV, Frei B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. 2003.
12. Saw W-G, Wu M-L, Ragunathan P, Biuković G, Lau A-M, Shin J, et al. Disrupting coupling within mycobacterial F-ATP synthases subunit ϵ causes dysregulated energy production and cell wall biosynthesis. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-15.
13. Lin G, Li D, Chidawanyika T, Nathan C, Li H. Fellutamide B is a potent inhibitor of the Mycobacterium tuberculosis proteasome. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2010;501(2):214-20.
14. Nasiruddin M, Neyaz M, Das S. Nanotechnology-based approach in tuberculosis treatment. *Tuberculosis research and treatment*. 2017;2017.
15. Gong W, Liang Y, Wu X. The current status, challenges, and future developments of new tuberculosis vaccines. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2018;14(7):1697-716.
16. AlMatar M, AlMandeal H, Var I, Kayar B, Köksal F. New drugs for the treatment of Mycobacterium tuberculosis infection. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;91:546-58.
17. M Dupont D, M Andersen L, A Botkjaer K, A Andreasen P. Nucleic acid aptamers against proteases. *Current medicinal chemistry*. 2011;18(27):4139-51.
18. Callen BP, Shearwin KE, Egan JB. Transcriptional interference between convergent promoters caused by elongation over the promoter. *Molecular cell*. 2004;14(5):647-56.



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



روش‌های شناسایی ویروس‌های تنفسی رایج در ایران

فرزانه دیانت‌دار^۱، بابک بیک‌زاده^۲

۱- دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه زیست‌شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- استادیار، گروه زیست‌شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

farzaneh.dianatdar@gmail.com

چکیده

بیماری حاد تنفسی حدود ۷۵ درصد از کل بیماری‌های حاد در کشورهای توسعه یافته را تشکیل می‌دهد و بیشتر این عفونت‌ها (تقریباً ۸۰ درصد) ویروسی هستند مانند ویروس‌های آنفلوآنزا، ویروس سنسشیال تنفسی، پاراآنفلوآنزا و کروناویروس. مطالعاتی که در ایران انجام شده نشان می‌دهد ویروس آنفلوآنزای A و B، آدنوویروس، پاراآنفلوآنزا، ویروس سنسشیال تنفسی از شایع‌ترین عوامل عفونت‌زای تنفسی هستند که در این میان بیشترین فراوانی مربوط به ویروس سنسشیال تنفسی و کمترین آن ویروس آنفلوآنزای نوع B است. عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی علایمی مانند رینیت، فارنژیت و لارنژیت در انسان ایجاد می‌کند. در حال حاضر، روش‌های تشخیص نوکلئیک اسید و روش‌های ایمنونواسی یکی از محبوب‌ترین ابزارها برای شناسایی سریع عفونت ویروسی تنفسی به طور مستقیم از نمونه هستند. تشخیص مبتنی بر اسید نوکلئیک به طور کلی حساسیت بالایی دارد، اما می‌تواند زمان بر، پرهزینه و نیازمند کارکنان آموزش دیده باشد. درحالی‌که روش‌های ایمنونواسی کم‌هزینه است. علاوه بر این، برخی از فرمت‌های ایمنونواسی، مانند آن‌هایی که از فناوری جریان جانبی استفاده می‌کنند، می‌توانند نتایج را بسیار سریع ارائه کنند. با این حال، روش‌های ایمنونواسی به طور معمول نمی‌تواند به حساسیت قابل مقایسه با روش‌های تشخیص مبتنی بر اسید نوکلئیک دست یابد.

کلید واژه‌ها: ویروس تنفسی، آزمایش مولکولی، آزمایش ایمنونولوژیک، تشخیص آزمایشگاهی.



Methods of Diagnosis of Common Respiratory Viruses in Iran

Farzaneh Dianatdar¹ Babak Beikzadeh²

3- Ph.D. Student of Microbiology, Department of Cell and Molecular Biology & Microbiology, Faculty of Biological Sciences and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

2- Assistant professor, Department of Cell and Molecular Biology & Microbiology, Faculty of Biological Sciences and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.
farzaneh.dianatdar@gmail.com

Abstract

The acute respiratory disease accounts for about 75% of all acute illnesses in developed countries, and most of these infections (approximately 80%) are viral, such as influenza, respiratory syncytial virus, parainfluenza, and coronavirus. According to previous studies Iran, RSV had the highest frequency and influenza B virus had the lowest frequency. Upper respiratory tract infections cause symptoms such as rhinitis, pharyngitis and laryngitis in humans. At present, nucleic acid detection methods and immunoassay methods are one of the most popular tools for the rapid detection of respiratory viral infection directly from the sample. Nucleic acid-based diagnostics are generally highly sensitive, but can be time-consuming, costly, and require trained personnel. Another method is a low-cost immunoassay. In addition, some immunoassay formats, such as those that use AC streaming technology, can deliver results very quickly. However, immunoassays typically cannot achieve comparable sensitivity to nucleic acid-based diagnostic methods.

Keywords: Respiratory virus, molecular testing, immunological testing, laboratory diagnosis.



۱- مقدمه

در طول دو دهه گذشته، برای تشخیص عفونت های ویروسی تنفسی از روش جداسازی ویروس ها و آزمایشات سرولوژی استفاده می شد. جداسازی ویروس معمولاً با استفاده از سه یا چهار رده سلولی و یا تخم مرغ جنین دار انجام می گیرد. همچنین انواع آزمایشات سرولوژیکی از جمله تست ممانعت از همآگلوتیناسیون^{۱۴۰} (HAI)، تثبیت کمپلمان و ایمونواسی آنزیمی^{۱۴۱} (EIA) روی سرم بیمار برای تشخیص عفونت استفاده می گردید به عنوان مثال در مورد ویروس آنفولانزا، با کمک ممانعت از همآگلوتیناسیون ویروس را به تحت تیپ های مختلفی تقسیم بندی می کردند. در روش کشت سلول، ویروس پس از کشت بر روی رده های سلولی اثرات سیتوپاتیک^{۱۴۲} (CPE) را به جای می گذارد، مثلاً در مورد ویروس هایی که خاصیت همآگلوتینه کننده دارند مانند ویروس آنفولانزا کشت های لوله ای ویروس به همراه گلبول های قرمز خون در روزهای ۲ تا ۵ و حتی پس از ۱۰ روز اثر سیتوپاتیک ویروسی (CPE) یا همآگلوتیناسیون خون را نشان می دهد که بسیار کند است. در اوایل دهه ۱۹۹۰، کشت های لوله ای با کشت پوسته ویال^{۱۴۳} (SVC) جایگزین شدند و همراه با آنتی بادی های مونوکلونال خاص، به جای ۸ تا ۱۰ روز، می توانستند آنتی ژن های ویروسی خاص را در طی ۱ تا ۲ روز شناسایی کنند. امروزه روش های رنگ آمیزی مستقیم آنتی بادی فلورسنت^{۱۴۴} (DFA)، EIA، روش های تکثیر اسید نوکلئیک (PCR)، تکثیر توالی اسید نوکلئیک^{۱۴۵} (NASBA) و تکثیر همدم با واسطه حلقه^{۱۴۶} (LAMP) برای اکثر ویروس های تنفسی توسعه یافته اند که در ادامه به بررسی آن ها می پردازیم.

۲- روش های شناسایی ویروس ها

پس به صورت کلی ویروس به دو روش مستقیم و غیرمستقیم شناسایی می شوند

۲-۱- روش های شناسایی غیرمستقیم ویروس ها

روش های شناسایی غیرمستقیم ویروس ها، شامل جداسازی ویروس^{۱۴۷} و کشت آن ها در رده های سلولی است که ویروس روی تک لایه ای از سلول ها کشت داده می شود. پس از رشد ویروس در کشت سلولی، دو نوع روش برای تشخیص ویروس ها وجود دارد، که اولین آن شامل مشاهده اثرات سیتوپاتیک (CPE) و دومین آن روش های مولکولی معروف به preCPE است. عفونت سلول ها با ویروس های سیتوپاتیک باعث آسیب و تغییرات مورفولوژیکی در سلول ها می شود که این تغییرات CPE نامیده می شود. بررسی کشت های سلولی در زیر میکروسکوپ نوری برای تعیین وجود یا عدم وجود CPE استفاده می شود. روش های Pre-CPE ظرفیت شناسایی ویروس پس از ورود به سلول را دارند ولی معمولاً نتایج سریع تری نسبت به روش های مبتنی بر CPE ارائه می دهند. تشخیص با روش Pre-CPE معمولاً با رنگ آمیزی پوشش ویروس با موادی مانند آنتی بادی است (۱). آنتی بادی

¹⁴⁰ Hemagglutination inhibition

¹⁴¹ Enzyme immunoassay

¹⁴² Cytopathic effects

¹⁴³ Shell vial culture

¹⁴⁴ Direct fluorescent antibody

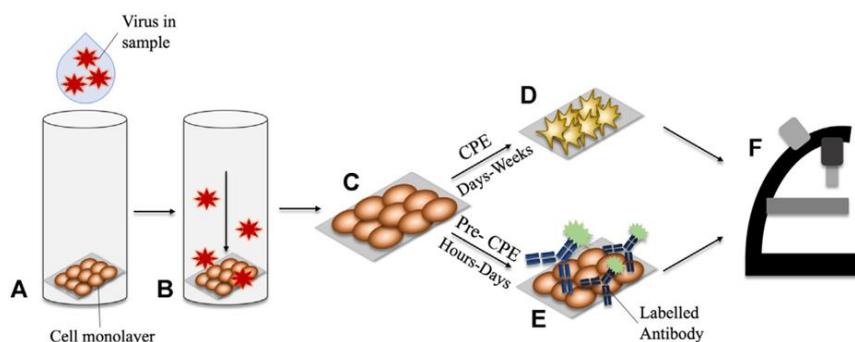
¹⁴⁵ Nucleic acid sequence-based amplification

¹⁴⁶ Loop mediated isothermal amplification

¹⁴⁷ virus isolation



نشان‌دار شده با آنزیم یا فلورسنت به تک لایه سلول‌های آلوده به ویروس اضافه می‌شود. این روش در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱۶. مقایسه تشخیص CPE در مقابل روش تشخیص Pre-CPE در کشت پوسته ویال. (الف) افزودن نمونه حاوی ویروس روی ویال، (ب) اعمال نیروی گریز از مرکز برای بهبود تلقیح ویروس را به تک لایه سلولی، (ج) رشد ویروس روی سلول‌های تک لایه‌ای، (د) ایجاد CPE در سلول‌های حاوی ویروس، (ه) تشخیص Pre-CPE از آنتی بادی‌های نشاندار برای شناسایی نشانگرهای خاص ویروس، (ف) استفاده از میکروسکوپ برای بررسی تغییرات مورفولوژیکی در تشخیص CPE یا سیگنال‌های ناشی از حضور یک آنتی بادی نشان‌دار (۲).

۲-۲- روش‌های مستقیم شناسایی ویروس‌ها

روش‌های تشخیص مستقیم نیاز به تکثیر ویروس نیست. در عوض، ویروس مستقیماً از منبع مشکوک شناسایی می‌شود. روش‌های تشخیص مستقیم معمولاً شامل تکنیک‌های پیچیده، از جمله اسید نوکلئیک و تشخیص ایمونولوژیک است.

۲-۲-۱- روش‌های ایمونولوژیک شناسایی ویروس‌ها

در روش‌های شناسایی ایمونولوژیک از آنتی‌بادی‌ها به عنوان ابزار اولیه برای شناسایی ویروس‌ها در نمونه استفاده می‌شود. آنتی‌بادی‌ها در قالب‌های پلی‌کلونال، مونوکلونال و نوترکیب موجود هستند. آنتی‌بادی‌های پلی‌کلونال به چندین ساختار یا اپی‌توپ مختلف را بر روی ارگانیزم یا مولکول هدف متصل می‌شوند، یعنی برای چند مولکول اختصاصی هستند و می‌توانند برای شناسایی همه سویه‌های ویروس مفید باشد. در مقابل، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، و اشکال نوترکیب از آنتی‌بادی‌ها، اختصاصیت برای یک اپی‌توپ منفرد را دارد. در روش ایمونواسی^{۱۴۸} با کمک آنتی‌بادی و گاهی اوقات با کمک آنتی‌ژن حضور و مقدار مولکول سنجیده می‌شود (۳).

۲-۲-۱-۱- سنجش جذب ایمنی وابسته به آنزیم (الایزا)^{۱۴۹}

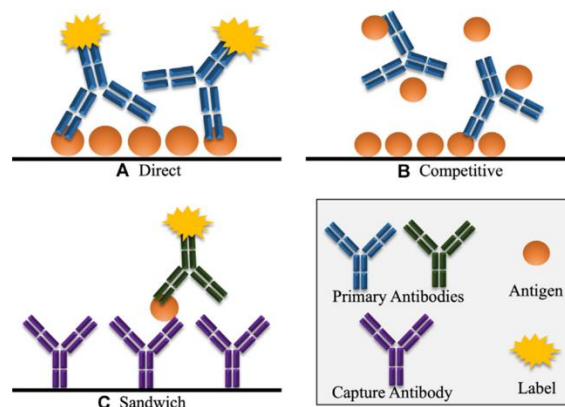
الایزا اغلب به صورت مستقیم، غیرمستقیم، رقابتی و ساندویچ که در شکل ۲ نشان داده شده انجام می‌شود. در ابتدا، آنتی‌ژن از طریق جذب غیرفعال به سطح چاهک ELISA پوشانده می‌شود. ایمونواسی مستقیم، یک آنتی‌بادی اولیه نشان‌دار شده در چاهک به آنتی‌ژن متصل می‌شود و شناسایی می‌شود. برای ایمونواسی غیرمستقیم، آنتی‌بادی اولیه بدون برچسب است و با افزودن یک

¹⁴⁸ Immunoassay

¹⁴⁹ Enzyme-Linked Immunosorbent Assay



آنتی بادی نشاندار و ثانویه شناسایی می شود. این فرمت ها برای اندازه گیری پاسخ آنتی بادی در برابر یک آنتی ژن معین مفید هستند. ایمونواسی رقابتی در تشخیص پروتئین های خاص ویروسی (آنتی ژن) از یک منبع مشخص مؤثر هستند. در الیزا رقابتی ابتدا آنتی ژن هدف در چاهک الیزا تثبیت شده و سپس همزمان آنتی بادی و نمونه مشکوک به همان چاهک اضافه می شود. آنتی ژن هدف در نمونه برای اتصال به آنتی بادی رقابت می کند و در این فرمت سنجش، سیگنال با مقدار آنالیت در نمونه نسبت معکوس دارد. استفاده از فرمت های ساندویچی بر اکثر مسائل مرتبط با واکنش متقاطع غلبه می کند زیرا از دو آنتی بادی استفاده می کند که هر دو برای مناطق مختلف (اپی توپ) روی مولکول هدف اختصاصی هستند و این فرمت اختصاصیت بالایی را ارائه می دهد زیرا برای تولید یک سیگنال نیاز به اتصال دو آنتی بادی دارد. این می تواند برای تشخیص ویروس در جایی که خطر واکنش متقابل بین سویه های مشابه ویروس وجود دارد مفید باشد و همچنین می توان از نمونه های سرمی و خون به صورت مستقیم در این آزمایش استفاده کرد (۴، ۵).



شکل ۱۷. فرمت های مختلف ایمونواسی، از جمله ELISA. (الف) در ایمونواسی مستقیم، (ب) ایمونواسی رقابتی، (ج) ایمونواسی ساندویچی (۲).

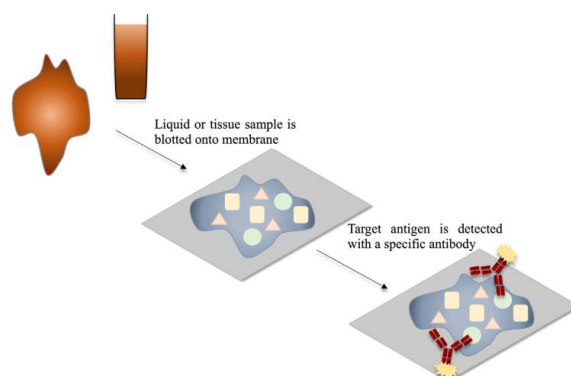
۲-۱-۲-۲- تکنیک نقطه گذاری^{۱۵۰}

تکنیک های بلاتینگ معمولاً شامل تشخیص آنتی ژن در سطح غشاء است. دات بلات^{۱۵۱}، یا اسلات بلات^{۱۵۲}، تکنیکی است که می تواند برای تشخیص آنتی ژن های ویروسی از یک نمونه استفاده شود. برای انجام این کار، معمولاً نمونه مشکوک روی یک غشاء نقطه گذاری می شود، اجازه داده می شود خشک شود و غشاء سپس با یک آنتی بادی ضد ویروس بررسی می شود که در شکل ۳ نشان داده شده است. این روش مقرون به صرفه است و مزایایی مانند نیاز به حجم نمونه کوچک، توانایی تشخیص ویروس مستقیماً از نمونه را دارد و غشاهای لکه دار را می توان برای چند روز بعد از آزمایش ذخیره کرد، و همچنین می توان چندین نمونه را همزمان روی یک غشا آزمایش کرد که مقرون به صرفه است. با این حال، نتایج لکه های نقطه ای عمدتاً کیفی هستند (۶).

¹⁵⁰ Blotting Techniques

¹⁵¹ Dot blot

¹⁵² Slot blot



شکل ۱۸. نمایش شماتیک تشخیص آنتی ژن های ویروسی از طریق دات بلات یا بافت بلات. مخلوط آنتی ژن های داخل نمونه بر روی غشاء نقطه گذاری می شود و در نتیجه تثبیت می شود. آنتی ژن های هدف با استفاده از آنتی بادی های برجسب دار خاص هدف شناسایی می شوند (۲) .

۲-۲-۲- روش های شناسایی ویروس ها مبتنی بر اسید نوکلئیک

یک عنصر کلیدی در تشخیص مبتنی بر اسید نوکلئیک، واکنش زنجیره ای پلیمرز^{۱۵۳} (PCR) است که از چرخه های دمایی گام به گام متعدد و یک پلیمرز برای تکثیر رشته های DNA استفاده می کند.

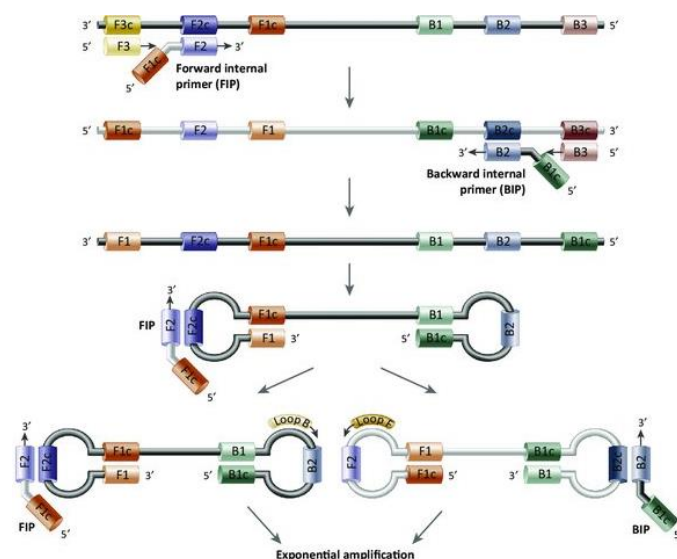
۲-۲-۲-۱- واکنش زنجیره ای پلیمرز کمی در لحظه (qPCR)^{۱۵۴}

qPCR میزان آمپلیکون هدف تولید شده در طول واکنش اندازه گیری می کند. این امر توسط رنگ های متصل به رشته DNA، مانند سایبر گیرین^{۱۵۴}، یا پروب های دارای برجسب فلورسنت، تسهیل می شود. رنگ های DNA به تمام DNA دو رشته ای متصل می شوند. بسیاری از انواع پروب ها در qPCR استفاده می شوند، که پروب های هیدرولیز باید برش بخورند تا مولکول کوئنچر از مولکول گزارش گر جدا شود تا سیگنال فلورسنت تولید کند ولی در پروب های مدل هیبریداسیون باید دو فلوروفور در کنار هم به توالی هدف متصل شوند تا فلورسنت ایجاد کنند. سطح فلورسانس در نمونه PCR اندازه گیری شده، به طور مستقیم با غلظت اولیه ژنوم ویروس در نمونه متناسب است. بنابراین، امکان کمی سازی سریع میزان DNA را فراهم می کند (۷).

¹⁵³ Polymerase chain reaction

¹⁵⁴ Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction





شکل ۲۰. ۲. تقویت همدم با واسطه حلقه (LAMP). از ۴-۶ پرایمر استفاده می کند که ۶-۸ ناحیه مجزا از DNA هدف را تشخیص می دهد. یک DNA پلیمرز سنتز را آغاز می کند و دو تا از آغازگرها ساختارهای حلقه ای را برای تسهیل دورهای بعدی تکثیر تشکیل می دهند (۱۰).

۲-۲-۳-۳- تکثیر پلیمر از ریکامیناز (RPA)^{۱۵۸}

RPA توسط پپینورگ^{۱۵۹} و همکاران در سال ۲۰۰۶ پیشنهاد شد. واکنش RPA شامل دو پروتئین ریکامبیناز^{۱۶۰} و یک DNA تک رشته‌ای (SSBP) را در حضور سایر مواد مانند یک DNA پلیمرز جابجاکننده رشته و پرایمر (به طول ۳۰-۳۵ جفت باز) است. RPA با تشکیل کمپلکسی بین پرایمرها و ریکامبیناز آغاز می‌شود. این کمپلکس DNA دو رشته‌ای را برای مکان‌های مکمل پرایمرها اسکن می‌کند. هنگامی که مکان‌های هدف شناسایی می‌شوند، مجموعه به DNA دو رشته‌ای متصل می‌شود، رشته‌ها سرشته شده توسط SSBPs تثبیت می‌شود و ریکامبیناز جدا می‌شود. تکثیر رشته از طریق چرخه‌های مکرر این فرآیند به دست می‌آید. دما معمولاً بین ۲۲ تا ۴۵ درجه سانتی‌گراد در مدت ۲۰ دقیقه است. راه‌های متعددی وجود دارد که می‌توان آمپلیکون حاصل را تشخیص داد. برای نتایج کمی و در لحظه، می‌توان از پروب‌های فلورسنت مشابه qPCR استفاده کرد (۱۱).

۳-شناسایی ویروس‌های دستگاه تنفسی

١٦١-٣-١- ویروس، آنفولانزا ١٦١

ویروس آنفلوانزا یک ویروس RNA تک رشته‌ای با سنس منفی است که متعلق به خانواده /*ورتومیکسوویریده*^{۱۶۲} است. ویروس آنفلوانزا باعث ایجاد اپیدمی سالانه در آب و هوای معتدل می‌شود که دوره اپیدمی معمولاً ۳ تا ۸ هفته است. همه‌گیری جهانی

158 Recombinase Polymerase Amplification

159 Piepenburg

160 Recombinase

161 Influenza Virus

162 *Orthomyxoviridae*



به دنبال ظهور یک ویروس جدید با ترکیب جدیدی از ژن هم‌گلوپتینین (HA) یا نورآمینیداز (NA) طی فرایند به نام شیفت ژنتیکی^{۱۶۳} هستند که زمانی رخ می‌دهد که دو زیرگروه مختلف ویروس یک سلول را آلوده کرده و به دنبال آن بازآرایی^{۱۶۴} مجدد ژنتیکی HA و NA اتفاق می‌افتد. آنفلوانزا با علائمی از جمله تب، سرفه، علائم تنفسی فوقانی از جمله گلودرد، احتقان بینی و علائم سیستمیک از جمله سردرد و ضعف همراه است که منجر به تعداد قابل توجهی از بستری در بیمارستان برای تمام گروه‌های سنی می‌شود. از آنجایی که بسیاری از ویروس‌های تنفسی می‌توانند با علائم و نشانه‌های مشابهی ظاهر شوند، تمایز یک عفونت ویروسی از دیگری از نظر بالینی غیرممکن است. بنابراین پزشک برای شناسایی ویروس به آزمایشگاه متکی است. بسیاری از پزشکان معمولاً بیماران را به صورت سندرمی مبتلا به آنفلوانزا یا بیماری شبه آنفلوانزا بدون شناسایی آزمایشگاهی ویروس آنفلوانزا تشخیص می‌دهند (۱۲).

در طول دو دهه گذشته، چندین روش تشخیصی برای تشخیص عفونت ویروس آنفلوانزا استفاده شده است. تست‌های سرولوژیکی مانند تست HAI برای تشخیص تبدیل سرمی^{۱۶۵} ویروس آنفلوانزا و عفونت‌های ویروس آنفلوانزا A به عنوان H1 یا H3 استفاده شده‌اند. سوآب‌هایی که از نازوفارنکس و NPA نمونه‌گیری می‌کنند، نمونه‌های ارجح برای تشخیص ویروس آنفلوانزا هستند. جداسازی ویروس آنفلوانزا در گذشته در تخم مرغ جنین‌دار یا کشت لوله‌ای روی رده سلولی کلیه میمون اولیه، کلیه سگ مدین داری (MDCK) یا سلول‌های A549 انجام می‌شد. CPE حاصل از ویروس آنفلوانزا را می‌توان با میکروسکوپ نوری مشاهده کرد اما بسته به نوع سلول متغیر است. کشت سلول مناسب نیست زیرا زمان‌بر است، این تست معمولاً ۴ تا ۵ روز اما در برخی موارد به ۱۰ تا ۱۴ روز می‌رسد. تکنیک^{۱۶۶} SVC در ابتدا نمونه‌های بالینی سانتریفیوژ شده سپس بر روی تک لایه‌های از سلول‌های کلیوی میمون یا سلول‌های MDCK کشت می‌دهند و سپس این رده سلولی آلوده با ایمونوفلورسانس (IF) با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال رنگ‌آمیزی می‌شود. مزیت SVC این است که بیشتر ویروس‌ها را می‌توان در ۱۸ تا ۴۸ ساعت شناسایی کرد (۷۵). کشت لوله‌ای و SVC نمی‌توانند ویروس غیرفعال شده را شناسایی کنند. نقطه ضعف SVC این است که برخی از ویروس‌ها در رده سلول‌ها تکثیر نمی‌شوند.^{۱۶۷} DFA برای شناسایی ویروس‌های آنفلوانزای A و B استفاده می‌شود که برای این تست آنتی‌بادی‌های مونوکلونال عالی به صورت تجاری در دسترس هستند. آزمایش DFA ۲ تا ۳ ساعت طول می‌کشد.

آزمایشات مولکولی برای تشخیص ویروس آنفلوانزا شامل PCR رونوشت معکوس (RT-PCR)، NASBA و LAMP است. در مورد RT-PCR، اسید نوکلئیک با استفاده از پرایمرهای الیگونوکلوئیدی اختصاصی ویروس یا هگزامرهای تصادفی به cDNA به صورت معکوس رونویسی می‌شود. چندین هدف ژنی مختلف از جمله ژن‌های پروتئین ماتریکس، HA و NS برای تشخیص مولکولی استفاده شده است. همه این قطعه ژن‌ها دارای توالی‌های حفاظت‌شده و منحصر به فردی هستند که امکان استفاده از آن‌ها را در تشخیص ویروس زیرگروه خاص (H1 یا H3) فراهم می‌کند. برای شناسایی ویروس آنفلوانزای B به توالی مختلفی نیاز است. تمام زیرگروه‌های ویروس آنفلوانزا A را با استفاده از هدف ژن ماتریکس حفاظت‌شده شناسایی می‌شوند، در حالی که برای تمایز بین ویروس‌های آنفلوانزای A، B و C یا بین زیرگروه‌ها با استفاده از توالی ژن HA انجام می‌شود (۱۳).

¹⁶³ Genetic shift

¹⁶⁴ Reassortment

¹⁶⁵ Seroconversion

¹⁶⁶ Shell vial culture

¹⁶⁷ Direct fluorescent antibody



۳-۲- پاراآنفلوآنزا (PIV) ۱۶۸

PIV یک ویروس RNA تک رشته ای سنس منفی است که متعلق به خانواده *Paramyxoviridae* است. چهار سروتیپ از PIV وجود دارد که انسان را آلوده می کند. نحوه انتشار و پاتوژنز آن ها شبیه به ویروس های آنفلوآنزا است. با این حال، ساختار ژنتیکی به گونه ای است که دچار دریافت ۱۶۹ یا شیفت ۱۷۰ آنتی ژنی نمی شوند. PIV1 علت اصلی کroup حاد در نوزادان و کودکان خردسال است، اما همچنین باعث ایجاد URTI خفیف، فارنژیت و تراکئوبرونشیت ۱۷۱ در تمام گروه های سنی می شود. شیوع بیماری در آب و هوای معتدل بیشتر در ماه های پاییز رخ می دهد. PIV2 به طور کلی با نرخ عفونت کمتری نسبت به PIV1 یا PIV3 همراه است و با URTI خفیف، کroup در کودکان و گاهی اوقات LRTI همراه است. عفونت ها عمدتاً در ماه های پاییز رخ می دهد. PIV3 یکی از علل اصلی LRTI شدید در نوزادان و کودکان خردسال است که اغلب باعث کroup، برونشیت و ذات الریه در کودکان ۱ ساله می شود. در کودکان بزرگتر و بزرگسالان، می تواند باعث URTI یا تراکئوبرونشیت شود. عفونت با PIV3 می تواند در هر فصلی رخ دهد، اما در فصل های زمستان و بهار در آب و هوای معتدل بیشترین شیوع را دارد. PIV4 کمترین شیوع را در این گروه دارد و به طور کلی با URTI خفیف همراه است. PIV ها باعث ۱۵ تا ۳۰ درصد بیماری های تنفسی غیر باکتریایی در کودکان می شوند که نیاز به بستری شدن دارند. شروع بیماری می تواند ناگهانی به صورت سرفه اسپاسمودیک حاد باشد یا به صورت یک URTI خفیف شروع شود که طی ۱ تا ۳ روز افزایش می یابد و دستگاه تحتانی را درگیر می کند. طول مدت بیماری حاد می تواند از ۱ تا ۳ هفته متغیر باشد اما به طور کلی ۷ تا ۱۰ روز طول می کشد. PIV همچنین باعث ایجاد LRTI در افراد مسن و مبتلا به نقص ایمنی از جمله دریافت کنندگان مغز استخوان می شود (۱۲).

عفونت های PIV در طول تاریخ با جداسازی ویروس، با تشخیص آنتی ژن ویروسی یا RNA به ترتیب توسط DFA و NAAT یا با آزمایش های سرولوژیکی مانند تست های HAI تشخیص داده شده اند. PIV در بسیاری از رده های سلولی رایج رشد می کنند، از جمله کلیه میمون اولیه، LLC-MK2، کلیه میمون سبز بوفالو (BGMK)، A549 و سلول های MRC-5 است. در تکنیک SVC با استفاده از تلقیح ویروس روی تک لایه های از سلول های R-Mix و بررسی اثرات سیتوپاتولوژی که در سلول ها ایجاد می شود. همچنین می توان به جای بررسی اثرات سیتوپاتولوژی می توان آنتی ژن های ویروس را با کمک آنتی بادی ها رنگ آمیزی کرد. آنتی ژن های ویروسی به طور معمول در سلول های اپیتلیال نازوفارنکس در بسیاری از آزمایشگاه ها توسط DFA با استفاده از پانل آنتی بادی های مونوکلونال شناسایی می شوند. PIV4 توسط اکثر آزمایشگاه ها شناسایی نمی شود زیرا آنتی بادی های خاص هنوز برای تشخیص آنتی ژن PIV4 تایید نشده اند (۱).

انواع تست های ژنتیکی برای تشخیص PIV شرح داده شده است و اکثر آن ها حساسیت بیشتری را در مقایسه با کشت سلول نشان داده اند. فن و هندریکسون اولین RT-PCR را برای PIV توصیف کردند که دارای حساسیت تحلیلی ۶۰۰ کپی در میلی لیتر داشت و نسبت به کشت حساس تر بود (۱۴). ژن HA-NA رایج ترین هدف برای تکثیر بوده و شامل مناطق منحصر به فرد

¹⁶⁸ Parainfluenza virus

¹⁶⁹ Drift

¹⁷⁰ Shift

¹⁷¹ Tracheobronchitis



برای چهار سروتیپ (PIV1 تا PIV4) است که امکان شناسایی سروتیپ خاص را فراهم می کند (۱۵). آزمایش های RT-PCR Nested توسعه یافته اند. آزمایش های Multiplex RT-PCR برای تشخیص و شناسایی PIV1 تا PIV4 نیز توسعه یافته اند (۱۶).

۳-۳- ویروس سینسیشال تنفسی (RSV)^{۱۷۲}

RSV یک ویروس RNA با سنس منفی تک رشته ای است که متعلق به جنس پنوموویروس^{۱۷۳} در زیرخانواده *Pneumovirinae* و خانواده *Paramyxoviridae* است. RSV مهمترین عامل ایجاد کننده بیماری تنفسی در دوران نوزادی است و یکی از علل اصلی برونشیت و پنومونی در نوزادان زیر ۲ سال است. دو زیرگروه RSV A و B وجود دارد، و تصور می شود که عفونت های حاصل از RSV A شدیدتر از عفونت های RSV B هستند. تخمین زده شده است که سالانه بیش از ۱۰۰۰۰۰ بستری در بیمارستان و ۴۵۰۰ مرگ مربوط به عفونت RSV در ایالات متحده با هزینه های بیش از ۳۰۰ میلیون دلار در سال است. بیماری اغلب با رینیت شروع می شود و به برونشیت یا ذات الریه همراه با سرفه، خس خس سینه و ناراحتی تنفسی پیشرفت می کند، اما مانند سایر ویروس های تنفسی، در کودکانی که قبلاً در معرض قرار گرفته اند یا ممکن است دچار نقص ایمنی باشند، می تواند متفاوت ظاهر شود. طول مدت بیماری اغلب ۱۰ تا ۱۴ روز است و میزان مرگ و میر برای نوزادان بستری در بیمارستان ۰.۵ تا ۱ درصد تخمین زده می شود. بیشتر عفونت ها بین اواخر پاییز و اوایل بهار اتفاق می افتند و بیشترین شیوع آن در زمستان است (۱۷).

کشت RSV نسبت به سایر ویروس های تنفسی دشوارتر بوده است، زیرا ویروس حساس تر است و نمونه ها باید سرد نگه داشته شوند. سلول های HEp-2، HeLa و A549 مناسب ترین سلول ها برای جداسازی اولیه هستند. حساسیت کشت لوله معمولی در مقایسه با تشخیص سریع آنتی ژن توسط IFA از ۵۷ تا ۹۰ درصد متغیر است. روش SVC در مقایسه با روش کشت لوله حساسیت بیشتری را نشان داده است و زمان کوتاه تری برای گزارش نتایج ارائه می دهد. روش SVC توسط اکثر آزمایشگاه های بالینی در آمریکای شمالی پذیرفته شده است و حساسیت آن در مقایسه با روش های DFA، EIA یا کشت معمولی از ۶۷٪ تا ۹۲٪ متغیر است. بسیاری از آزمایشگاه ها ترکیبی از تشخیص مستقیم آنتی ژن توسط DFA و SVC استفاده می کنند. در دسترس بودن آنتی بادی های مونوکلونال عالی، حساسیت DFA را بین ۸۰ تا ۹۷ درصد افزایش داده است. Rapid EIA سال ها است که برای تشخیص RSV استفاده می شود. آن ها مزیت ارائه نتایج را در ۱۵ تا ۳۰ دقیقه دارند، اما نقطه ضعف این تست ها حساسیت ضعیف آن ها است. حساسیت نسخه دوم Directigen RSV EIA از ۶۱ تا ۸۶ درصد متغیر است. علاوه بر این، اختصاصی بودن این تست ها زمانی که در ماه های تابستان که شیوع کمتر است، بسیار کمتر خواهد بود. نکته احتیاطی دیگر این است که حساسیت آن ها در بزرگسالان کمتر از کودکان خواهد بود زیرا بزرگسالان معمولاً تیترهای کمتری از ویروس را نسبت به کودکان دارند.

سنجش های حساس و اختصاصی تکثیر نوکلئیک اسید برای برطرف کردن حساسیت ضعیف تست های مرسوم توسعه یافته اند. انواعی از سنجش های RT-PCR که از فرمت های مختلف برای آنالیز آمپلیکون استفاده می کنند، از جمله الکتروفورز ژل،

¹⁷² Respiratory syncytial virus

¹⁷³ *Pneumovirus*



RFLP^{۱۷۴}، هیبریداسیون، توالی یابی و EIA توصیف شده اند. ژن های هدف برای RT-PCR شامل ژن فیوژن، ژن نوکلئوکپسید و ژن های زیر واحد بزرگ پلیمرز می باشد (۱۳).

۳-۴- آدنوویروس^{۱۷۵}

آدنوویروس ها ویروس های DNA دو رشته ای هستند که متعلق به خانواده Adenoviridae هستند. حداقل ۵۱ سروتیپ شناخته شده از آدنوویروس وجود دارد که به شش زیرجنس (زیرجنس A تا F) طبقه بندی می شوند. این ویروس ها در همه جا وجود دارند و عامل عفونت های شایع هستند. علاوه بر سندرم حاد تنفسی، آدنوویروس باعث التهاب ملتحمه، کراتوکونژونکتیویت و گاستروانتریت حاد می شود. سروتیپ های ۱ تا ۵، ۷، ۱۴، ۱۹ و ۳۷ مجاری تنفسی را آلوده می کنند و باعث ایجاد علائم خفیف مختلفی از جمله تب، رینیت، فارنژیت، سرفه، و ورم ملتحمه و بیماری های شدیدتر از جمله لارنژیت، کروپ، برونشولیت یا ذات الریه می شوند. بیشتر عفونت های آدنوویروسی در اوایل زندگی اتفاق می افتند و تا سن ۱۰ سالگی، اکثر کودکان حداقل به یک سروتیپ آلوده شده اند. مسیر ورود آدنوویروس معمولاً از طریق استنشاق قطرات حاوی ویروس یا از راه دهانی است. عفونت با سروتیپ های ۱، ۲ و ۵ در سال های اول زندگی شایع تر است و همه سروتیپ ها می توانند در هر فصلی رخ دهند، اما عفونت ها در اواخر زمستان و اوایل بهار بیشترین شیوع را دارند. از نظر تاریخی، ۱ تا ۵ درصد از تمام عفونت های تنفسی ناشی از آدنوویروس بوده است. شیوع عفونت تنفسی آدنوویروس در کودکان از ۲ تا ۱۴ درصد متغیر است. همچنین آدنوویروس باعث ۵ تا ۱۵ درصد عفونت های حاد اسهالی در کودکان می شود. به دنبال عفونت، آدنوویروس می تواند برای دوره هایی از روز تا چند سال در میزبان باقی بماند. آدنوویروس ها هم در بیماران پیوندی اندام و هم در بیماران پیوند مغز استخوان اهمیت فزاینده ای دارند، بزرگسالان می توانند آدنوویروس را از دستگاه تنفسی فوقانی تا یک هفته و از چشم برای چند هفته دفع کنند. کودکان انواع آدنوویروس ۴۰ و ۴۱ غیر روده ای را به مدت ۳ تا ۶ هفته در گلو یا مدفوع بدن بال عفونت دستگاه تنفسی دفع می کنند. تداوم آدنوویروس و دفع طولانی مدت این ویروس به این معنی است که رویکردهای تشخیصی باید قادر به تشخیص سطوح پایین ویروس باشند (۱۸).

عفونت های آدنوویروسی را می توان با انواع روش های سنتی و مولکولی تشخیص داد. سنجش های سرولوژیکی در طول سال ها برای اندازه گیری IgM اختصاصی آدنوویروس یا افزایش سطح آنتی بادی IgG مورد استفاده قرار گرفته اند. آدنوویروس توسط میکروسکوپ الکترونی (EM) شناسایی شده است، اما EM غیر حساس است زیرا ۱۰۶ ویریون در میلی لیتر برای تصویربرداری مورد نیاز است، و بنابراین EM برای تشخیص آدنوویروس در نمونه های بالینی استفاده نمی شود، به استثنای نمونه های مدفوع، که در آن مقدار تیترو ویروس بالا است و به راحتی توسط EM شناسایی می شود. آنتی ژن آدنوویروس را می توان با DFA شناسایی کرد، اما این روش در مقایسه با سایر ویروس های تنفسی حساسیت ضعیفی دارد و DFA اغلب با SVC ترکیب می شود تا حساسیت را بهبود بخشد. آدنوویروس در انواع رده های سلولی اپیتلیال هتروپلوئید به خوبی رشد می کند، و SVC با استفاده از سلول های R-Mix تجاری موجود می تواند برای آنتی ژن ها در ۱۸ تا ۴۸ ساعت با استفاده از آنتی بادی های مونوکلونال موجود رنگ آمیزی شود.

¹⁷⁴ Restriction fragment length polymorphism

¹⁷⁵ Adenovirus



روش های مولکولی حساس ترین روش را برای تشخیص آدنووایروس در مواد بالینی ارائه می کنند. چندین تست PCR نقطه پایانی و ریل تایم برای آدنووایروس شرح داده شده است. بسیاری از این تست ها مناطق حفاظت شده ژن هگزون، فیبر یا ژن VA RNA را تکثیر می کنند. اچواریا و همکاران یک PCR را با هدف قرار دادن ژن هگزون توصیف کردند که می توانست ۱۸ ژنوتیپ را در نمونه های ادرار تشخیص دهد. وابت و همکاران تست هایی را برای هدف قرار دادن ژن های VA و هگزون توصیف کردند. روش VA PCR نسبت به روش هگزون حساس تر بود و هر دو روش حساس تر از کشت ویروس در رده سلولی بودند. سنجش های Real-time PCR که حساس تر از سنجش های نقطه پایانی هستند که تمام ۵۱ ژنوتیپ را شناسایی می کنند. یک روش مالتی پلکس PCR که هم آدنووایروس و هم PIV1 را به PIV3 با حساسیت بالا تشخیص می دهد و حساس تر از رنگ آمیزی کشت و IF است. آدنووایروس را می توان با سه روش تجاری Multiplex PCR شناسایی کرد که تا ۱۹ ویروس تنفسی را شناسایی می کند. به طور خلاصه، تست های مولکولی بالاترین سطح حساسیت را برای تشخیص آدنووایروس و به دنبال آن کشت لوله، SVC و DFA ارائه می کنند (۱۳).

۴- بحث و نتیجه گیری

معرفی تست های تشخیصی مبتنی بر اسید نوکلئیک در ویروس شناسی تشخیصی، پیشرفت فوق العاده ای در تشخیص عفونت های ویروسی انسانی ایجاد کرده است. از آنجایی که تست های تشخیصی مبتنی بر اسید نوکلئیک بسیار حساس و اختصاصی هستند، نقش مهمی در تشخیص و کنترل ویروس های عفونی ایفا می کنند. در روش های تشخیص مولکولی، تشخیص RNA یا DNA ویروسی انجام می شود. (بنابراین، این تکنیک ها می توانند افراد آلوده را قبل از ایجاد پاسخ آنتی بادی علیه ویروس مورد نظر تشخیص دهد). به ویژه در بیماران جوان، مسن و سرکوب شده سیستم ایمنی بسیار مهم است. ولی در روش های وابسته به اسید نوکلئیک بعد از گذشت از بیماری و زمانی که میزان لود ویروس کم شده است دیگر به خوبی قادر به تشخیص ویروس نیست و اغلب منفی کاذب ایجاد می کند. روش های ایمونواسی همچنین نقش مهمی در تشخیص و نظارت سرمی عفونت های ویروسی در سراسر جهان ایفا می کند. این روش ها اغلب بعد از ایجاد علائم بالینی به کار می آیند و در دوران اولیه ابتلا کاربردی نیستند، زیرا در ابتدا بیماری هنوز بدن علیه این عوامل عفونی آنتی بادی تولید نمی کند و همچنین آنتی ژن هنوز آنقدر زیاد نیست که قابل تشخیص باشد پس اغلب منفی کاذب ایجاد می کنند. پس به صوت کلی می توان گفت که در ابتدا عفونت روش های مبتنی بر اسید نوکلئیک بیشتر قادر به شناسایی ویروس ها است ولی با گذشت زمانی از عفونت (که در هر نوع عفونت این زمان متفاوت است) این تست ها منفی کاذب ایجاد می کنند که روش های ایمونواسی ارجح خواهند بود. البته باید توجه داشت که روش های ایمونواسی می تواند واکنش متقاطع ایجاد کند که اختصاصیت کمتری نسبت به روش های مبتنی بر اسید نوکلئیک دارد.



فهرست منابع:

1. Leland DS, Ginocchio CC. Role of cell culture for virus detection in the age of technology. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(1):49-78.
2. Cassedy A, Parle-McDermott A, O'Kennedy R. Virus detection: A review of the current and emerging molecular and immunological methods. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021;8.
3. Chen Y-H, Dong J, Chien W-C, Zheng K, Wu K, Yeh S-D, et al. Monoclonal antibodies for differentiating infections of three serological-related tospoviruses prevalent in Southwestern China. *Virology journal*. 2016;13(1):1-13.
4. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerging microbes & infections*. 2020;9^{۳۸۶}-(۱)^۹.
5. Bréard E, Lara E, Comtet L, Viarouge C, Doceul V, Desprat A, et al. Validation of a commercially available indirect ELISA using a nucleocapside recombinant protein for detection of Schmallenberg virus antibodies. *PLoS One*. 2013;8(1):e53446.
6. Palma ACF, Kota R, Charkowski AO. Optimization of a chemiluminescent dot-blot immunoassay for detection of potato viruses. *American journal of potato research*. 2013;90(4):306-12.
7. Navarro E, Serrano-Heras G, Castaño M, Solera J. Real-time PCR detection chemistry. *Clinica chimica acta*. 2015;439:231-50.
8. Notomi T, Mori Y, Tomita N, Kanda H. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): principle, features, and future prospects. *Journal of microbiology*. 2015;53(1):1-5.
9. Zhang X, Lowe SB, Gooding JJ. Brief review of monitoring methods for loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *Biosensors and Bioelectronics*. 2014;61:491-9.
10. Alhassan A, Li Z, Poole CB, Carlow CK. Expanding the MDx toolbox for filarial diagnosis and surveillance. *Trends in parasitology*. 2015;31(8):391-400.
11. Piepenburg O, Williams CH, Stemple DL, Armes NA. DNA detection using recombination proteins. *PLoS biology*. 2006;4(7):e204.
12. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, Morgan DR. *Manual of Clinical Microbiology* (6th edn). *Trends in microbiology*. 1995;3(11):449.-
13. Mahony JB. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clinical microbiology reviews*. 2008;21(4):716-47.
14. Fan J, Henrickson KJ. Rapid diagnosis of human parainfluenza virus type 1 infection by quantitative reverse transcription-PCR-enzyme hybridization assay. *Journal of clinical microbiology*. 1996;34(8):1914-7.
15. Bellau-Pujol S, Vabret A, Legrand L, Dina J, Gouarin S, Petitjean-Lecherbonnier J, et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. *Journal of virological methods*. 2005;126(1-2):53-63.
16. Freymuth F, Vabret A, Cuvillon-Nimal D, Simon S, Dina J, Legrand L, et al. Comparison of multiplex PCR assays and conventional techniques for the diagnostic of respiratory virus infections in children admitted to hospital with an acute respiratory illness. *Journal of medical virology*. 2006;78(11):1498-504.
17. McCarthy CA, Hall CB. Respiratory syncytial virus. *Pediatrics in review*. 20۳۰۱:(۹)۲۴;۰۳



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



18. Faden H, Wynn RJ, Campagna L, Ryan RM. Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit. The Journal of pediatrics. 2005;146(4):523-7.



میکروبیوم دستگاه تنفسی و ویروس کرونا

فرزانه دیانت دار^۱، دکتر محمد ربانی خوراسگانی^۲

۱- دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- دانشیار، گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

farzaneh.dianatdar@gmail.com

چکیده

ریه ها استریل یا عاری از باکتری نیستند، بلکه دارای یک میکروبیوم متمایز هستند که ترکیب آن توسط قوانین اکولوژیکی متفاوتی نسبت به دستگاه گوارش کنترل می شود. بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) یک بیماری به سرعت در حال گسترش است که توسط سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲ (SARS-CoV-2) ایجاد می شود. این بیماری با عفونت ریه شروع می شود که در اکثر عفونت ها به صورت خود محدود شونده است. با این حال، برخی دچار مشکلات شدید تنفسی و نارسایی ریه می شوند. میکروبیوم ریه، اگرچه قبلاً نادیده گرفته شده بود، اخیراً به دلیل ارتباط آن با چندین بیماری تنفسی و ایمنی مورد توجه قرار گرفته است. میکروبیوم ریه می تواند خطر و عواقب بیماری COVID-19 را با فعال کردن یک پاسخ ایمنی ذاتی و سازگار کاهش دهد. در این تحقیق، ما شواهد موجود در مورد بیماری کووید-۱۹ و میکروبیوم ریه را بررسی می کنیم و اینکه چگونه میکروبیوم ریه می تواند بر عفونت SARS-CoV-2 و نتایج این بیماری تأثیر بگذارد. در طی این بیماری میکروبیوم طبیعی ریه تغییر کرده و میکروب های بیماری زا در ریه افزایش می یابند. بافت ریه سالم دارای تراکم کمی از جمعیت میکروبی است که عمدتاً شامل جنس هایی مانند *Tropheryma*، *Streptococcus*، *Veillonella*، *Prevotella* و *Pseudomonas Acinetobacter* است. اطلاعات در دسترس حاکی از آن است که با ایجاد بیماری COVID-19 بخشی از میکروبیوم ریه با گونه های *Enterobacteriaceae* و *Cryptococcus* جایگزین می شود. البته مطالعات بیشتر مورد نیاز است. همچنین باید اثرات کرونا بر میکروبیوم مادر و اثرات نامطلوبی که بر جنین و نوزاد تازه متولد شده دارد بررسی بیشتری شود.

کلید واژه ها: میکروبیوم دستگاه تنفسی، ویروس کرونا، عفونت، ایمنی، بیماری کرونا (COVID-19).



Respiratory microbiome and coronavirus

Farzaneh Dianatdar ¹, Mohammad Rabbani Khorasgani ²

- 1- Ph.D. Student of Microbiology, Department of Cell and Molecular Biology & Microbiology, Faculty of Biological Sciences and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.
2- Associate Professor, Department of Cell and Molecular Biology & Microbiology, Faculty of Biological Sciences and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

farzaneh.dianatdar@gmail.com

Abstract

The lungs are not sterile or free of bacteria but have a distinct microbiome whose composition is controlled by different ecological rules than the gastrointestinal tract. Coronavirus 2019 (COVID-19) is a rapidly spreading disease caused by acute coronavirus 2 (SARS-CoV-2) respiratory syndrome. The disease begins with a lung infection that is self-limiting in most infections. However, some develop severe respiratory problems and lung failure. The lung microbiome, although previously overlooked, has recently gained attention due to its association with several respiratory and immune diseases. The lung microbiome can reduce the risk and consequences of COVID-19 by activating an innate and adaptive immune response. In this study, we review the evidence for Covid-19 disease and the lung microbiome and how the lung microbiome can affect SARS-CoV-2 infection and its outcome. During this disease, the normal microbiome of the lung changes, and pathogenic microbes grow in the lungs. Healthy lung tissue has a low density of microbial population, which mainly includes genera such as *Prevotella*, *Veillonella*, *Streptococcus*, and *Tropheryma*. But with COVID-19 disease, the lung microbiome is enriched with *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Cryptococcus*, and *Enterobacteriaceae*. The effects of corona on the maternal microbiome and the adverse effects on the fetus and newborn should also be further investigated.

Keywords: Respiratory microbiome, coronavirus, infection, immunity, coronary heart disease (COVID-19).



مقدمه:

بیماری کووید-۱۹ توسط ویروسی به نام سندرم حاد تنفسی کرونا ۲ (SARS-CoV-2) ایجاد می‌شود که در اواخر سال ۲۰۱۹ در ووهان چین ظاهر شد. این بیماری از طریق ذرات معلق در هوا در بین افراد قابل انتقال است. علائم معمول COVID-19 شامل تب، سرفه خشک و خستگی است. برخی از بیماران ممکن است درد، احتقان بینی، آنوسمی، گلودرد یا اسهال داشته باشند. اکثر بیماران پس از عفونت ویروسی هیچ علامتی ندارند، بنابراین به عنوان یک ناقل پنهان برای این بیماری عمل می‌کنند. عوارض شایع COVID-19 که منجر به مرگ می‌شود شامل نارسایی حاد تنفسی^{۱۷۶} (ARF)، ذات‌الریه، سندرم دیسترس تنفسی حاد^{۱۷۷} (ARDS)، آسیب حاد کبدی، آسیب حاد قلبی، آسیب حاد کلیه، شوک سپتیک، انعقاد داخل عروقی منتشره، لخته خون است. ایجاد ذات‌الریه یا بیماری حاد تنفسی به طور مداوم پس از عفونت COVID-19 مشاهده می‌شود و اکثر بیماران ضایعاتی را نشان می‌دهند که ریه‌ها را درگیر می‌کند، که اغلب علت شایع مرگ COVID-19 است. میکروبیوم^{۱۷۸} به مجموعه‌ای از میکروارگانیسم‌ها، از جمله باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و تک‌یاخته‌ها که در بدن میزبان زندگی می‌کنند، اطلاق می‌شود. بیماری COVID-19 با تهاجم ویروس SARS-CoV-2 به ریه‌ها شروع می‌شود و عوارض عمده‌ای که متعاقباً ایجاد می‌شود مربوط به عفونت ریه و ایجاد پاسخ ایمنی است، بنابراین، میکروبیوم ریه ممکن است از شروع تا پیشرفت بیماری نقش مهمی ایفا کند. این بررسی بر رابطه بالقوه بین بیماری COVID-19 و میکروبیوم ریه متمرکز است. ما مهم‌ترین یافته‌ها را در مورد میکروبیوم ریه و نقش آن در ایمنی و بیماری ریه از جمله COVID-19 خلاصه کردیم (۱).

میکروبیوم بینی:

میکروبیوم باکتریایی ساکن در بینی بزرگسالان سالم تا حد زیادی از میکروبیوم موجود در حفره دهان متمایز است و مشترک با میکروبیوم پوست است. ۳۰۰ بزرگسال سالم که توسط پروژه میکروبیوم انسانی و همچنین مطالعات توالی یابی مورد مطالعه قرار گرفتند، رایج‌ترین و غالب‌ترین اعضای میکروبیوتای بینی از این جنس‌های میکروبی بودند: *Propionibacteria*, *Corynebacteria*, *Staphylococcus* و *Moraxella*. مطالعات متاژنومی پروژه میکروبیوم انسانی می‌تواند ارگانیسم‌های کلونیزه‌کننده اصلی بینی مانند *P. acnes*, *C. accolens*, *S. aureus* و *S. epidermidis* را بیشتر مشخص کند که در شکل ۱ نشان داده شده است. جوامع باکتریایی در نازوفارنکس (و همچنین اوروفارنکس) در افراد سیگاری در مقایسه با افراد غیرسیگاری، هم از نظر نوع میکروب‌ها و هم از نظر توزیع، تفاوت معنی‌داری داشت. فرآیندهای پیری و بیماری، مانند سینوزیت مزمن، می‌توانند به طور قابل توجهی میکروبیوتای بینی را تغییر دهند (۲).

میکروبیوم دهان:

¹⁷⁶ Acute respiratory failure

¹⁷⁷ Acute respiratory distress syndrome

¹⁷⁸ Microbiome



حفره دهان انسان حاوی تعدادی زیستگاه میکروبیولوژیکی مختلف است که از دندان ها و لثه گرفته تا زبان، گونه ها و لوزه ها و همچنین کام سخت و نرم را شامل می شود. میکروبیوم دهان از صدها گونه مختلف تشکیل شده است. باکتری های اصلی حفره دهان عبارتند از *Neisseria*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Prevotella* و گونه های *Corynebacteria* است که در شکل ۱ نشان داده شده است. مشابه حفره بینی، سیگار کشیدن، پیری و بیماری بر میکروبیوتای دهان نیز اثر دارند (۲).

میکروبیوم ریه

به منظور بهبود درک فلور میکروبی دخیل در سلامت و بیماری انسان، دانشمندان به توصیف جوامع میکروبی افراد سالم در نقاط مختلف بدن انسان پرداختند از جمله: مجرای بینی، حفره دهان، پوست، دستگاه گوارش، و دستگاه ادراری تناسلی. فن آوری های جدید و به طور خاص توالی یابی 16S rRNA برای شناسایی پیچیدگی جوامع میکروبی در بدن انسان (پروژه میکروبیوم انسانی NIH) استفاده شد. تا همین اواخر، ریه به عنوان یک مکان استریل عاری از باکتری در نظر گرفته می شد. ریه از آنجایی که محیطی با دما، رطوبت و مخاط مطلوب و سطح وسیعی است که در تماس منظم با محیط خارجی است، در واقع یک مکان غنی از میکروبیوم است. میکروبیوم ریه به دلیل حرکت دو طرفه هوا و مخاط پویاتر و گذراتر از دستگاه گوارش است. در یک انسان سالم، میکروبیوتای ریه دارای چگالی کم است اما دارای تنوع برجسته ای از میکروب ها است. در سطح راسته *Firmicutes*, *Bacteroidetes* و *Proteobacteria* رایج ترین راسته ها هستند. در سطح جنس *Streptococcus* و *Veillonella*, *Prevotella* میکروارگانیسم های غالب هستند اما شامل *Fusobacterium* و *Haemophilus* نیز می شود. ترکیب میکروبیوم ریه عمدتاً توسط مهاجرت میکروبی، حذف و نرخ رشد نسبی اعضای آن تعیین می شود. در بیماری های ریوی، این عوامل می توانند تغییر کنند، بنابراین رشد بیش از حد یک گونه باعث کاهش تنوع میکروبی می شود که در شکل ۱ نشان داده شده است (۱).

نوزاد انسان قبل از تولد فاقد میکروبیوم است. ایجاد میکروفلور طبیعی یک الگوی پیوسته و پیچیده است که در هنگام زایمان آغاز می شود و تحت تأثیر عوامل بیرونی و درونی مراحل متوالی را طی می کند. در حین زایمان واژینال، باکتری های مادری حفره دهان نوزاد را کلونیزه می کنند. مطمئناً باکتری های دهان میکروبیوم ریه را غنی و شکل می دهند. با بررسی DNA باکتریایی در افراد سالم، چندین گونه باکتری دهان مانند *Prevotella* و *Veillonella* در دستگاه تنفسی تحتانی یافت شد، زیرا اوروفارنکس، نای و برونشیا مجاور هستند و به حفره دهان پیوسته است. علاوه بر این، الگوی مواجهه نوزاد با محیط بیرون در طول دوره نوزادی بر کلونیزاسیون میکروبی و تنوع گونه ها تأثیر می گذارد. جنس غالب موجود در ریه عبارتند از *Prevotella*, *Neisseria*, *Haemophilus* و *Fusobacteria* به ندرت است. این جنس ها به راحتی مخاط مؤکد دار مرطوب و غنی از اکسیژن حنجره و تراکئوبرونشیا را رشد می کنند. با این حال، به دلیل عبور هوا، مخاط به طور مداوم با میکروارگانیسم ها غنی می شود. با این حال، مخاط در دستگاه تنفسی به همراه سورفکتانت های غنی از لیپید، اثرات باکتریواستاتیکی را در برابر چندین باکتری نشان می دهند و همچنین به نظر می رسد که مبارزه ابدی بین باکتری ها و ماکروفاژهای آلوئولی در ریه وجود دارد. از نظر راسته، جمعیت های میکروبی متنوعی در ریه یافت می شود که شامل:

۲۴۱



پروبیوتیک‌ها می‌توانند التهاب آلرژیک در آسم کاهش داده و ارتباط پیچیده بین میکروبیوتا و آسم نشان می‌دهد. در یکی دیگر از بیماری‌های رایج ریوی، بیماری انسدادی مزمن ریه^{۱۸۳} *Lactobacillus Fusobacteria, Leptotrichia* (COPD) و *Fusobacterium* به تعداد فراوان مشاهده شد. فراوان‌ترین باکتری‌هایی که در فیروز کیستیک دیده می‌شوند، *Pseudomonas, Streptococcus, Staphylococcus, Stenotrophomonas, Achromobacter* و میکروبیوم ریه در سرطان ریه تغییر می‌کند و میکروبیوم می‌تواند بر رشد و پیشرفت سرطان تأثیر بگذارد (۱).

حضور *Proteobacteria* شامل گونه‌های *Moraxella, Pseudomonas, Rickettsia, Haemophilus, Neisseria* در آسم مشخص شده و معمولاً با آسم کنترل نشده مرتبط هستند. با کمال تعجب، *Firmicutes* با جنس *Lactobacillus* در چندین بیمار مبتلا به آسم و همچنین جنس *Clostridium* در کودکان مبتلا به آلرژی راه هوایی جدا شد. جنس *Malassezia* در افراد مبتلا به آسم با فراوانی بسیاری وجود داشت. *Aspergillus penicillium* و *Cladosporium* نیز در بیماری آسم فراوان بودند. چندین گونه *Basidiomycota* محیطی مانند *Psathyrella, canolleana, Grifolasordulenta* و *Termitomycesclypeatus* از افراد مبتلا به آسم جدا شده است (۴).

کلونیزاسیون میکروبیوم در نوزادان اهمیت دارد. کلونیزاسیون اولیه روده توسط ارگانیسم‌های مفیدی مانند *Lactobacilli* و *Bifidobacteria* از ما در برابر انواع مختلف بیماری‌ها محافظت می‌کند. کلونیزاسیون زودهنگام و زیاد توسط جنس باکتریایی *Bacteroides fragilis, Streptococcus, Clostridium, Pichia* و *Saccharomyces* جمعیت‌های قارچی *kudriavzenii* و همچنین مقادیر کم باکتری مفید *Bifidobacterium* احتمال ابتلا به بیماری‌های آسم افزایش می‌دهد (۶).

کاهش در تنوع میکروبیوتای ریه در بیماران فیروز کیستیک مشاهده می‌شود، که جمعیت‌های باکتریایی *Pseudomonadaceae, Xanthomonadaceae, Moraxellaceae* و *Enterobacteriaceae* افزایش می‌یابند. جنس *Streptococcus, Haemophilus, Gemella, Prevotella, Rothia, Veillonella, Acintomyces, Neisseria* در *Aspergillus penicillium, Aspergillus fumigatus*، *Malassezia, Candida albicans* و *Candida parapsilosis* بیش از حد در بیماران فیروز کیستیک حضور دارند (۷).

ایمنی در ریه

ریه‌ها روزانه در معرض خطرات متعددی قرار دارند. نقش دستگاه تنفسی فوقانی در جلوگیری از ورود ذرات مضر است. وقتی ذرات بزرگ در نازوفارنکس و نواحی لوزه‌ها رسوب می‌کنند، با سرفه یا عطسه به صورت مکانیکی پاک می‌شوند. علاوه بر این، ذرات حذف نشده و باقیمانده به آرامی از طریق حرکات ریتمیک مژک‌های میکروسکوپی به راه‌های هوایی فوقانی دفع می‌شوند. پپتیدهای ضد میکروبی^{۱۸۴} LL37 (AMPs) در سلول‌های اپیتلیال دستگاه تنفسی فوقانی بیان می‌شوند. AMPها دارای فعالیت

¹⁸³ Chronic obstructive pulmonary disease

¹⁸⁴ Antimicrobial peptides



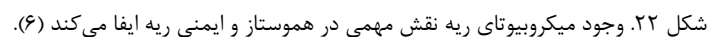
ضد میکروبی در برابر میکروارگانیسم‌ها هستند یا از طریق اتصال مستقیم به سطح باکتری یا اتصال پس از اپسونیزاسیون میکروبی برای شناسایی توسط سلول‌های ایمنی ذاتی مهم هستند. آلوئول‌ها کیسه‌های هوایی کوچکی هستند که اکسیژن را در بدن توزیع می‌کنند. آن‌ها در شاخه‌های انتهایی ریه‌ها قرار دارند که بیشتر تبادل گازی در آن انجام می‌شود. سلول‌های ایمنی در آلوئول‌ها حضور ضعیفی دارند و عمدتاً از ماکروفاژهای آلوئولی^{۱۸۵} (AMS) تشکیل شده‌اند که فعالیت فاگوسیتیک اولیه را در برابر میکروارگانیسم‌ها بدون تحریک پاسخ‌های التهابی انجام می‌دهند (۸).

به جز قسمت فوقانی ریه، سیستم ایمنی ریه توسط بافت لنفوئید داخل اپیتلیال ریه‌ها^{۱۸۶} (ILTL) ارائه می‌شود. پاسخ ایمنی ILTL در تمام مراحل توسط سلول‌های دندریتیک^{۱۸۷} (DCs) تنظیم می‌شود. علاوه بر این، سلول‌های T (عمدتاً سیتوتوکسیک)، لنفوسیت‌های B، نوتروفیل‌ها و به ندرت ماست سل‌ها در ILTL مشاهده می‌شوند. سلول‌های اپیتلیال نیز با ترشح کموکاین‌ها، سیتوکین‌ها و ترکیبات ضد میکروبی در ایمنی ریه نقش دارند. علاوه بر این، DCهای نابالغ به راه‌های هوایی کوچک می‌روند و مسیر پیش‌التهابی را ایجاد می‌کنند. نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها به عنوان اولین خط دفاعی غیر اختصاصی در برابر پاتوژن‌ها در ایمنی ذاتی نقش دارند. نقش آن‌ها بلعیدن و از بین بردن باکتری‌های بیماری‌زا است، همچنین باعث جذب و فعال شدن نوتروفیل‌ها در پاسخ به التهاب می‌شود (۴).

¹⁸⁵ Alveolar macrophages

¹⁸⁶ Intraepithelial lymphoid tissue of lungs

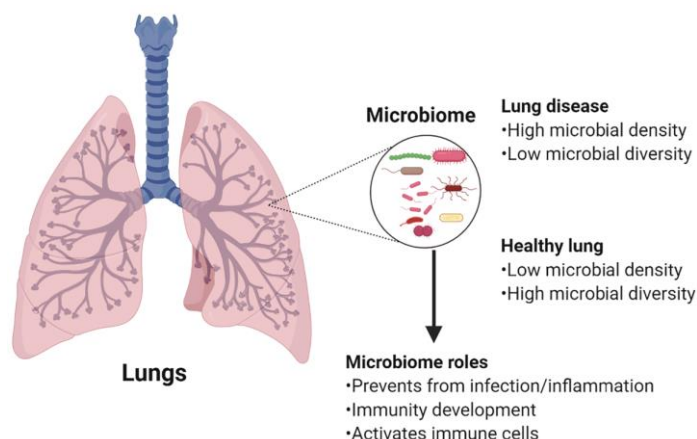
¹⁸⁷ Dendritic cells



۲۴۴



به طور خلاصه، مطالعات قبلی نشان می‌دهد که توسعه ایمنی ریه مستلزم قرار گرفتن در معرض میکروب‌های مختلف است که در شکل ۳ نشان داده شده است (۳).



شکل ۲۳. میکروبیوم ریه در ریه های سالم و بیمار و نقش آن (۴).

میکروبیوم ریه و کروناویروس

تا به امروز، تنها دو مطالعه میکروبیوم ریه بیماران COVID-19 را تجزیه و تحلیل کرده‌اند. در یکی از این مطالعه، مایع لاواژ برونکوالوئولار از بیماران COVID-19، بیماران پنومونی اکتسابی و افراد سالم مورد بررسی قرار گرفت و تفاوت معنی داری در ترکیب میکروبیوتا مشاهده شد. هم بیماران COVID-19 و هم مبتلایان به ذات الریه اکتسابی از جامعه، دارای افزایش باکتری‌های بیماری‌زا مشترک بودند که نشان دهنده درجه ای از دیسبیوز میکروبی در هر دو حالت بیمار است. در مطالعه دیگر، بیوپسی ریه پس از مرگ ۲۰ بیمار فوت شده COVID-19 برای مطالعه میکروبیوم ریه مورد استفاده قرار گرفت. شایع‌ترین جنس‌های باکتریایی *Sphingobium*, *cinetobacter*, *Chryseobacterium*, *Burkholderia*, *Brevundimonas* و *Enterobacteriaceae* بودند. شایع‌ترین جنس‌های قارچی *Cutaneotrichosporon* و به دنبال آن *Issatchenkia* و *Diutina*, *Naganishia*, *Aspergillus*, *Mortierella*, *Dipodascus*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Wallemia* و *Candida* بودند. بنابراین ترکیبی از عفونت باکتریایی و قارچی در بیماران COVID-19 این مطالعه مشاهده شد (۹، ۱۰).

اگرچه هیچ شواهد مستقیمی وجود ندارد که آیا میکروبیوم ریه می‌تواند بر عفونت‌های SARS-CoV-2 و پیامدهای این بیماری تأثیر بگذارد، اما چندین شواهد حاکی از آن است که باکتری‌های ریه نقش مهمی در این بیماری دارند. اولاً، میکروبیوتای ساکن در سطح تنفسی می‌تواند به عنوان یک مانع عمل کند و در نتیجه از اتصال ویروسی به سلول‌های میزبان جلوگیری کند. ثانیاً، میکروبیوتا ایمنی ریه را تقویت می‌کند، که با عفونت ویروسی مبارزه می‌کند، و قرار گرفتن در معرض طیف متنوعی از میکروبیوتا ممکن است ایمنی گسترده‌تری ایجاد کند. در موش‌ها، کاربرد فلور طبیعی بینی و تنفسی، *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*، پاسخ ضد ویروسی TLR3 را در برابر RSV افزایش داد و تولید $IFN\beta$ و $IFN\gamma$ ، IL-6، TNF α را



افزایش داد. یکی دیگر از فلورهای دستگاه تنفسی *Staphylococcus aureus* از آسیب ریه ناشی از آنفولانزا محافظت می کند. بنابراین، به نظر می رسد که میکروبیوم ریه ممکن است تمایل به عفونت ویروسی SARS-CoV را تغییر دهد. تا به امروز، مشخص نشده است که آیا میکروبیوتای ریه می تواند خطر ابتلا به عوارض تنفسی شدید مانند ARDS را پس از عفونت SARS-CoV-2 تغییر دهد. دیسبیوز میکروبیوم ریه ممکن است به افزایش سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) کمک کند زیرا مشخص شده است که دیسبیوز میکروبی باعث تحریک یک پاسخ ایمنی نامنظم منجر به التهاب می شود. اخیراً، میکروبیوم تغییر یافته (افزایش بار باکتری و کاهش تنوع آلفا پروتئوباکتری ها) نشان داده شده است که با التهاب و مرگ و میر در بیماران ARDS مرتبط است. تغییر در جمعیت میکروبیوتا (کاهش بتا پروتئوباکتری ها و افزایش *Staphylococcus*, *Streptococcus* و *Enterobacteriaceae*) به طور قابل توجهی با سیتوکین IL-6 سرم مرتبط بود (۱).

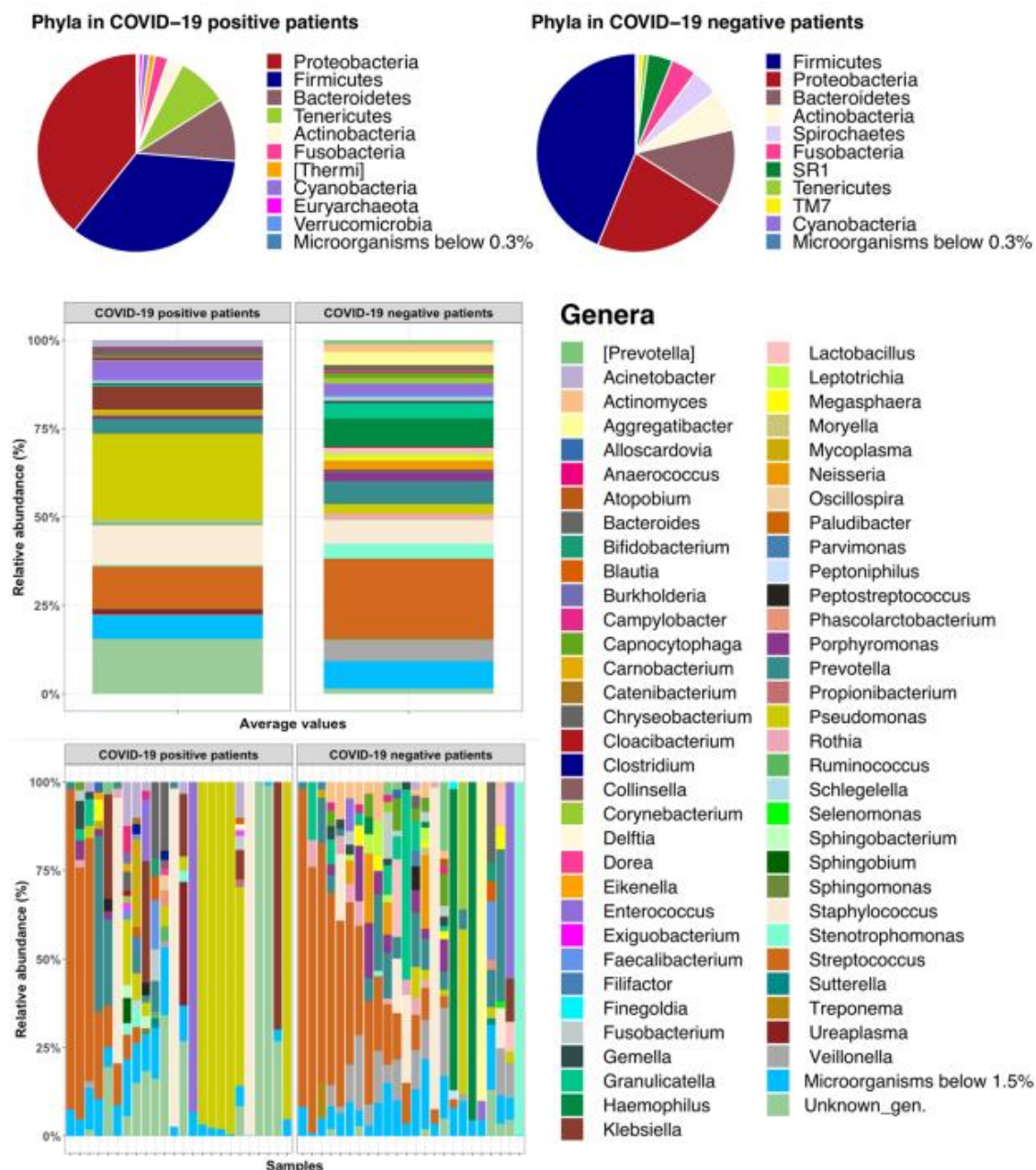
عفونت COVID-19 ممکن است فرد بیمار را مستعد ابتلا به عفونت باکتریایی ثانویه کند. Gaibani و همکاران میکروبیوم باکتریایی دستگاه تنفس تحتانی بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و سالم را مشخص کردند. یک پروفایل 16S rRNA را بر روی نمونه های لوازبرونش آلوئولار (BAL) انجام دادند که بین آوریل تا می ۲۰۲۰ از ۲۴ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ و ۲۴ بیمار مبتلا به پنومونی و COVID-19 منفی جمع آوری شده بود. میکروبیوم ریه بیماران بدحال مبتلا به کووید-۱۹ با تنوع باکتریایی متفاوت در مقایسه با بیماران مبتلا به پنومونی و COVID-19 منفی مشخص شد. *Proteobacteria* (۴۸٪)، *Firmicutes* (۳۷٪) و *Bacteroidetes* (۹٪). خانواده های غالب باکتری *Pseudomonadaceae* (۲۵٪)، *Enterobacteriaceae* (۱۹٪)، *Streptococcaceae* (۱۲٪)، *Staphylococcaceae* (۱۱٪) در میکروبیوم ریه بیماران بدخیم COVID-19 وجود داشت که *Pseudomonas* (۲۵٪)، *Streptococcus* (۱۲٪)، *Enterobacteriaceae* (۱۲٪)، *Staphylococcus* (۱۱٪)، *Klebsiella* (۷٪)، *Enterococcus* (۵٪) و *Prevotella* (۴٪) جنس های شایع بودند. در حالی که بیماران مبتلا به کووید-۱۹ منفی فراوانی بیشتری از باکتری های غالب در ریه فرد سالم را نشان دادند (*Haemophilus influenzae*, *Veillonella dispar*, *Granulicatella*, *Porphyromonas* و *Streptococcus*). نرخ بروز عفونت ها در طول همه گیری COVID-19 افزایش قابل توجهی عفونت *Acinetobacter baumannii* (CR-Ab) مقاوم به کاربپنم را نشان داد. در نتیجه، عفونت SARS-CoV-2 و فشار آنتی بیوتیک ممکن است بیماران بدحال را مستعد به ابتلای سوپر عفونت باکتریایی با پاتوژن های فرصت طلب مقاوم به چند دارو کند که در شکل ۴ نشان داده شده است (۱۱).



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



شکل ۲۴. نمایه‌های طبقه‌بندی در شاخه (نمودار دایره‌ای) و سطح جنس (بارپلات انباشته) بیماران مبتلا به کووید-۱۹ و افراد منفی. گونه‌هایی که پس از تجزیه و تحلیل SIMPER در فراوانی نسبی بسیار متفاوت وجود داشتند که نشان داده شده‌اند (۱۱).

Yanan Chu و همکارانش ویژگی‌های میکروبیوتای بافت ریه ۲۰ بیمار فوت شده COVID-19 را بررسی کردند. همه موارد معیارهای تشخیص بالینی COVID-19 ارائه شده توسط کمیسیون ملی بهداشت چین دارا بود، که در بیمارستان یونیون، کالج



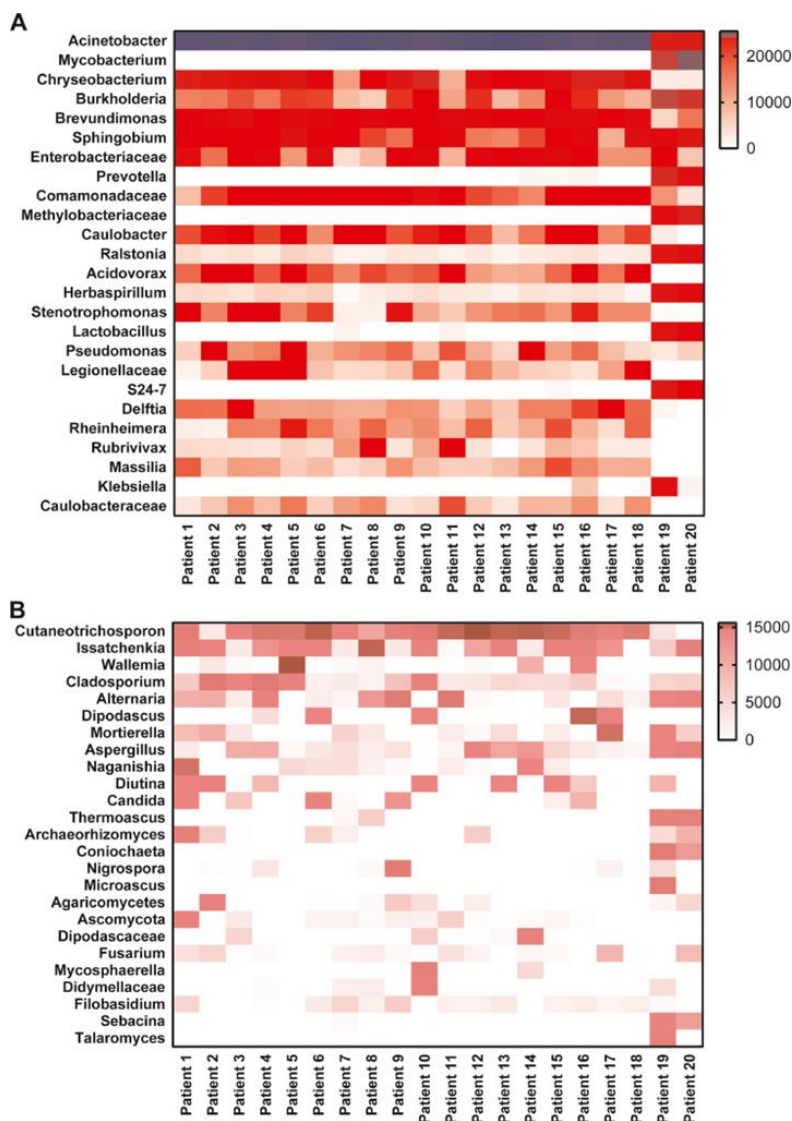
پزشکی Tongji، دانشگاه علم و فناوری Huazhong، ووهان، بین ۱ فوریه ۲۰۲۰ تا ۳۱ مارس ۲۰۲۰ فوت کردند و سپس شایع ترین عارضه مشاهده شده بود. بلافاصله پس از مرگ، بیوپسی از دو طرف ریه های گرفته شد. نمونه های بافت بلافاصله پس از خارج شدن از بدن در فرمالین خنثی ۱۰ درصد تثبیت شدند، برای بیش از ۲۴ ساعت ثابت شدند، در اتانول آبگیری شدند، در زایلن پاکسازی شدند و سپس در پارافین نگهداری شدند. یک کیت QIAGEN برای استخراج DNA کل از هر بافت استفاده شد. نواحی V3-V4 در 16S rRNA نمونه ها توسط PCR تکثیر شدند و پرایمرهای اختصاصی 5'-F: ACTCCTACGGGAGGCAGCA-3 و 3'-R: 5-GGACTACHVGGGT WTCTAAT-3 بودند. داده های توالی یابی با استفاده از Qiime V1.8.0 تجزیه و تحلیل شد. توزیع باکتری با فراوانی نسبی واحدهای طبقه بندی عملیاتی¹⁸⁸ (OTUs) مشخص شد. شایع ترین جنس ها شامل *Acinetobacter* (۸۰/۷۰ درصد از کل توالی ها)، *Chryseobacterium* (۲/۶۸ درصد)، *Burkholderia* (۲/۰۰ درصد)، *Brevundimonas* (۱/۱۸ درصد)، *Sphingobium* (۰/۹۳ درصد) و *Enterobacteriaceae* (۰/۶۸ درصد) در ۹۲.۳۲ درصد از توالی ها بود. *Mycobacterium* (۳.۵۹ درصد) و *Prevotella* (۰.۵۶ درصد) عمدتاً در بیماران شناسایی شد. که در شکل ۵ A نشان داده شده است. قارچ های موجود در میکروبیوم ریه هر بیمار با تعیین توالی ژن ITS تجزیه و تحلیل قرار گرفت، که ژن های ITS1 با استفاده از آغازگرهای 5'-ITS 5F: 5-GCTGCGTTCTTCATCGATGC-3 و 3'-GGAAGTAAAAGTCGTAACAAGG-3 ITS1R: 5- تکثیر شدند. شایع ترین جنس *Cryptococcus Cutaneotrichosporon* (۲۸.۱۴ درصد)، *Issatchenkia* (۸.۲۲ درصد)، *Wallemia* (۴.۷۷ درصد)، *Cladosporium* (۴.۶۷ درصد)، *Alternaria* (۴.۴۶ درصد)، *Dipodascus* (۴.۰۱ درصد)، *Mortierella* (۳.۲۲ درصد)، *Aspergillus* (۲.۲۲ درصد)، *Naganishia* (۲.۵۳ درصد)، *Diatina* (۲.۱۵ درصد) و *Candida* (۱.۴۲ درصد). که در شکل B۵ نشان داده شده است. قابل توجه است که اکثریت قریب به اتفاق بیماران عفونت های باکتریایی و قارچی باهم داشتند (۱۲).

اگرچه در ابتدا عقیده بر این بود که ریه استریل است، اما ریه دارای میکروبیوتایی است، که در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیک تنوع آن متفاوت است. بسیاری از محققان معتقدند که بافت ریه سالم دارای تراکم کمی از جمعیت میکروبی است که عمدتاً شامل جنس هایی مانند *Prevotella*، *Veillonella*، *Streptococcus* و *Tropheryma* است. در این مطالعه، اختلال میکروبیوم ریه با غنی شدن با گونه های *Acinetobacter* بود، که معمولاً از *Acinetobacter calcoaceticus*، *Acinetobacter baumannii*، *Acinetobacter nosocomialis* و *Acinetobacter pittii* تشکیل شده است. گونه های انتروباکتریاسه در بافت های ریه بیماران کشته شده توسط بیماری COVID-19 زیاد بود. خانواده باکتری های انتروباکتریاسه در میکروبیوم روده انسان فراوان است که شامل بسیاری از باکتری های بالقوه بیماری زا از جمله کلبسیلا،/شریشیا کلی، پروتئوس،/انتروباکتر و غیره است. قارچ در نمونه های ریه معمولاً از گونه های *Cryptococcus* بودند. عفونت های کریپتوکوکوس در سرتاسر جهان، به ویژه در زمینه سرکوب سیستم ایمنی و درگیری سیستم عصبی مرکزی، نرخ مرگ و میر بالایی دارند. گونه های کاندیدا/ یک پاتوژن فرصت طلب است و نقش مهمی برای میکوز در بیماران دچار نقص ایمنی دارد. به طور کلی، تخلیه مداوم لنفوسیت، تهویه مکانیکی، درمان با کورتیکواستروئید و بستری طولانی مدت در بیمارستان ممکن است منجر به ایجاد عفونت های فرصت طلب

¹⁸⁸ Operational taxonomy units



در COVID-19 کشته شده است. آنچه مهمتر است این است که کووید-۱۹ کشته شده با باکتری های مختلط پیچیده و عفونت های قارچی در ریه ها مرتبط است. بنابراین، نظارت سریالی میکروبیوتا در دستگاه تنفسی تحتانی برای درمان شخصی به موقع ضروری است (۱۰).



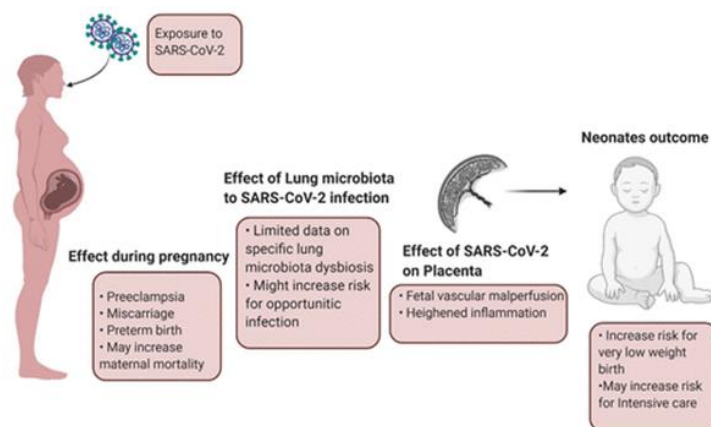
شکل ۲۵. (الف) توزیع جنس های باکتریایی (OTUs) یافت شده در نمونه های ریه بیماران کشته شده COVID-19 که با تعیین توالی ژن 16S rRNA تعریف شده است. (ب) توزیع جنس های قارچی (OTUs) یافت شده در نمونه های ریه بیماران کشته شده COVID-19 که با توالی یابی ژن ITS تعریف شده اند. افزایش عمق رنگ نشان دهنده فراوانی نسبی OTU در یک نمونه جداگانه است (۱۰).

دیس بیوز میکروبیوم در زمان بارداری و عفونت کروناویروس ۶



ACE2 گیرنده اصلی ورود SARS-CoV-2 است. این ویروس از TMPRSS2 به عنوان پرایمینگ پروتئین اسپایک ویروسی (S) استفاده می کند. این پروتئین های گیرنده عمدتاً در اندام های ریوی و خارج ریوی، از جمله جفت، انتروسیت جاذب روده، سلول های استرومای دسیدوال، سیتوتروفوبلاست های جفتی، و سینسیتیوتروفوبلاست ها در سطح مشترک مادر و جنین بیان می شوند. انتقال SARS-CoV-2 از مادر باردار به جنین در حال رشد بسیار نادر، اما ممکن است. به عنوان مثال، ACE2 و TMPRSS2 در رابط های مادر و جنین بیان می شوند، که نشان دهنده امکان انتقال کروناویروس به صورت درون رحمی است. ژنوم SARS-CoV-2 در خون بند ناف، جفت، شیر مادر و مخاط واژن در ۱ نفر از ۳۱ مادر باردار شرکت کننده در مطالعات یافت شد. نوزاد متولد شده از مادران مبتلا به SARS-CoV-2، مقدار قابل تشخیصی از آنتی بادی های اختصاصی ویروس در سرم خود دارند. برخی نمونه های جمع آوری شده مایع آمنیوتیک، برای SARS-CoV-2 مثبت بودند. همچنین تست سرولوژیکی حضور IgG و IgM در شیر مادران، خون بند ناف و سرم نوزادان تایید کرد. تا همین اواخر، گمانه زنی هایی وجود داشت که جنین های در حال رشد عاری از میکروب هستند زیرا رحم و جفت استریل هستند. اما به هر حال، رحم استریل نیست. برای اولین بار، العالم و همکاران ردیابی احتمالی میکروبیوم جنین و جفت انسان در اوایل سه ماهه اول بارداری گزارش شده است، و این میکروبیوتاها در ریه جنین ساکن می شوند. یافته های آنها همچنین نشان داد که *Ralstonia insidiosa* و *Mesorhizobium* در جفت و صفحه پایه فراوان بوده در حالی که گونه های *Lactobacillus* در غشای آمنیوتیک جنین فراوان بود. ترکیب میکروبیوتا در مراحل اولیه و بعدی زندگی این نوزادان ممکن است به نحوه تولد (از طریق زایمان واژینال یا سزارین) و تغذیه مادر بستگی داشته باشد. حضور SARS-CoV-2 در هنگام بارداری ممکن است بر میکروبیوم مادر تأثیر بگذارد و حتی سبب دیسبیوز میکروبیوم مفید مادر شود و همچنین در رشد و تولد جنین اثرات نامطلوبی بگذارد و یا سبب غالب شدن میکروب های پاتوژن در مادر و یا جنین شود، که نیازمند تحقیقات بیشتری است (۱۳).

ممکن است COVID-19 تأثیر نامطلوبی بر مادران باردار و نوزادان آنها داشته باشد، اما مکانیسم دقیق آن هنوز ناشناخته است. عفونت SARS-CoV-2 در دوران بارداری ممکن است بر مورفولوژی جفت تأثیر بگذارد و در نتیجه بر بارداری تأثیر نامطلوب بگذارد. جفت یک عضو واحد است که وظیفه انتقال مواد مغذی از مادر به جنین را بر عهده دارد و میکروارگانیسم های مشترک متعددی را در خود جای می دهد. دیس بیوز میکروبیوتای جفت در دوران بارداری ممکن است منجر به پیامدهای نامطلوب شود. SARS-CoV-2 در بافت جفت و مایع آمنیوتیک در جنین های نارس متولد شده از مادران مبتلا به SARS-CoV-2 شناسایی شده است. تجزیه و تحلیل بافت شناسی جفت مورفولوژی در نوزادان متولد شده از مادران آلوده به SARS-CoV-2، سوء پرفیوژن عروقی جنین، سوء پرفیوژن عروقی مادر، افزایش ماکروفاژ، و انفیلتراسیون لنفوسیتی را نشان داد. افزایش التهاب جفت ممکن است منجر به شروع زودرس پره اکلامپسی، وضعیت بد مادر و پیامدهای نامطلوب زایمان شود. نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به SARS-CoV-2 ممکن است باعث پره اکلامپسی، سقط جنین، محدودیت رشد جنین و زایمان زودرس شود. زن باردار مبتلا به این ویروس برای زایمان بهتر است سزارین شوند تا نوزادان مبتلا به این ویروس نشوند، اما میکروبیوم واژینال مادر طی زایمان طبیعی به کودک منتقل می شود. این مکانیسم در شکل ۶ نشان داده است (۱۴).



شکل ۲۶. نمایش قرار گرفتن در معرض عفونت SARS-CoV-2 در دوران بارداری و نتیجه نوزاد / جنین. عفونت SARS-CoV-2 در بارداری ممکن است باعث ایجاد سوء‌پرپیوژن عروقی در جفت شود. این ممکن است رشد و تکامل جنین را تغییر دهد، که ممکن است منجر به پیامد منفی بارداری شود، و همچنین اثرات نامطلوبی بر سلامت نوزادان در مراحل بعدی زندگی داشته باشد (۱۴).

بحث و نتیجه‌گیری

بر اساس شواهد فعلی، به نظر می‌رسد که ایمنی در خط مقدم محافظت در برابر بیماری COVID-19 قرار دارد. توسعه ایمنی یک فرآیند مداوم است و مستلزم قرار گرفتن در معرض طیف وسیعی از میکروبیوتا و محیط است. اعتقاد بر این است که قرار گرفتن جمعیت انسان در معرض میکروب‌های هوای متنوعی که ممکن است در محیط‌های غیربهداشتی رخ دهند، ایمنی قوی‌تری ایجاد کند، و این ممکن است تا حدی دلیل تغییر در نرخ مرگ و میر COVID-19 در بین کشورها باشد. چندین عامل دیگر مانند روش زایمان در بدو تولد، میکروب‌های هوای محیط اطراف، قرار گرفتن در معرض میکروب‌ها در دوران بارداری و دوران کودکی، بیماری‌های ویروسی تنفسی، آلودگی داخل و خارج خانه می‌توانند تأثیر مهمی در ترکیب میکروبیوم و رشد ایمنی در کودکان داشته باشند. در بسیاری از کشورهای توسعه‌یافته، تغییراتی در رژیم غذایی، شرایط بهداشتی، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها، قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی محیطی و تغییر در محیط زندگی رخ داده است که همگی ممکن است در نهایت باعث کاهش قرار گرفتن در معرض میکروب‌های مختلف شده باشند. اعتقاد بر این است که یکی از عوامل اصلی افزایش فعلی در تعداد بیماری‌های ریوی خودایمنی و ضعف ایمنی است. به دلیل مزایای درمانی میکروبیوتا به عنوان پروبیوتیک، مطالعات آینده باید بر روی مزایای بالقوه و کاربرد پیوند میکروبیوتا برای بیماری COVID-19 تمرکز کنند. همچنین باید اثراتی که کرونا ویروس بر میکروبیوم جفت و ریه در زنان باردار دارد و اثرات آن بر جنین و نوزاد تازه متولد شده تحقیق بیشتری انجام شود.



منابع

1. Khatiwada S, Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): possible link and implications. Human microbiome journal. 2020;17:100073.
2. Huffnagle G, Dickson R, Lukacs N. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. Mucosal immunology. 2017;10(2):299-306.
3. Moffatt MF, Cookson WO. The lung microbiome in health and disease. Clinical Medicine. 2017;17(6):525.
4. Stavropoulou E, Kantartzi K, Tsigalou C, Konstantinidis T, Voidarou C, Konstantinidis T, et al . Unraveling the interconnection patterns across lung microbiome, respiratory diseases, and COVID-19. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2021;10:892.
5. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. Dysbiosis in inflammatory bowel disease .Gut. 2004;53(1):1-4.
6. Nguyen Linh D N, Viscogliosi E, Delhaes L. The lung nnycobioime: an emerging field of the human respiratory microbiome. 2015.
7. van Woerden HC, Gregory C, Brown R, Marchesi JR, Hoogendoorn B, Matthews IP. Differences in fungi present in induced sputum samples from asthma patients and non-atopic controls: a community based case control study. BMC infectious diseases. 2013;13(1):1-6.
8. Martin TR, Frevert CW. Innate immunity in the lungs. Proceedings of the American Thoracic Society. ۱۱-۴۰۳:(۵)۲;۲۰۰۵ .
9. Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L, et al. Genomic diversity of severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2 in patients with coronavirus disease 2019. Clinical infectious diseases. 2020;71(15):713-20.
10. Fan J, Li X ,Gao Y, Zhou J, Wang S, Huang B, et al. The lung tissue microbiota features of 20 deceased patients with COVID-19. Journal of Infection. 2020;81(3):e64-e7.
11. Gaibani P, Viciani E, Bartoletti M, Lewis RE, Tonetti T, Lombardo D, et al. The lower respiratory tract microbiome of critically ill patients with COVID-19. Scientific reports. 2021;11(1):1-11.
12. Beck J. Et aii The microbiome of the lung Transl. Res. 2012;160(4):258-66.
13. Al Alam D, Danopoulos S, Grubbs B, Ali NATBM, MacAogain M, Chotirmall SH ,et al. Human fetal lungs harbor a microbiome signature. American journal of respiratory and critical care medicine. 2020;201(8):1002-6.
14. Ezechukwu HC, Diya CA, Egoh IJ, Abiodun MJ, Grace J-UA, Okoh GsR, et al. Lung microbiota dysbiosis and the implications of SARS-CoV-2 infection in pregnancy. Therapeutic Advances in Infectious Disease. 2021;8:20499361211032453.



بررسی گیاهان دارویی موثر در درمان پنومونی و التهاب دستگاه تنفسی

فرزانه اوحدی^۱، امراه آگاه^۲

۱- کارشناسی ارشد سلولی و ملکولی، کارشناس آزمایشگاه کنترل و نظارت بر مواد غذایی آشامیدنی و آرایشی بهداشتی، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲- داروپزشک (طب سنتی)، عضو ۶۱۱/۱۶ جامعه اسلامی احیاء گیاه درمانی ایران و عضو ۱۲/۲/۱۵۵۶ ط ج موسسه احیاء طب جامع ایرانیان)

f.ohadi@yahoo.com

چکیده

بیان مسأله: بهبود عملکرد دستگاه تنفسی در مبتلایان به پنومونی و سندرم دیسترس تنفسی یکی از راهکارهای موثر در درمان بیماران مبتلا به عفونت های تنفسی از جمله کووید ۱۹ می باشد. در اکثر بیماری های تنفسی التهاب ایجاد شده در ریه سبب بروز علائم شدید می شود به طوری که سبب بستری فرد در بیمارستان و دریافت مراقبت های درمانی و استفاده از دستگاه تنفس مصنوعی و در برخی موارد منجر به مرگ بیمار می شود.

هدف پژوهش: استفاده از گیاهان دارویی با هدف پیشگیری، درمان بیماری ها و ارتقا سلامتی یکی از قدیمی ترین روش های درمان بیماری ها در تاریخ بشر بوده است و ایران نیز در این زمینه سابقه چند هزارساله دارد. مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر گیاهان دارویی در درمان عفونت های تنفسی حاد و مزمن به صورت یک مطالعه مروری انجام شد.

یافته ها و نتیجه گیری: در این مطالعه از میان گیاه دارویی که در بهبود وضعیت دستگاه تنفسی و کاهش التهاب ناشی از عفونت ریه نقش دارند به اثر درمانی گیاهان شیرین بیان، بارهنگ، بید، زوفا، گزنه، سرخارگل و سیر پرداخته شد. با توجه به مطالعات دیرینه طب سنتی و همچنین یافته های بالینی و فارماکولوژیک در خصوص خواص درمانی گیاهان دارویی مذکور می توان به این نتیجه رسید که استفاده از این ترکیبات می توانند به عنوان گزینه ای همراه با سایر پروتکل های درمانی جهت درمان مبتلایان به پنومونی و سندرم دیسترس تنفسی از جمله عفونت ویروسی کووید ۱۹ مورد استفاده قرار گیرند.

کلید واژه ها: پنومونی، التهاب دستگاه تنفسی، سندرم دیسترس تنفسی، گیاهان دارویی سنتی، ضد التهاب، کووید ۱۹



Evaluation of effective medicinal plants in the treatment of pneumonia and inflammation of the respiratory system

Farzaneh ohadi¹, Amrullah Agah²

1 – Master of Cellular and Molecular biology

2- Traditional medicine pharmacist

f.ohadi@yahoo.com

Abstract

Statement of Problem: Improving the function of the respiratory system in patients with pneumonia and respiratory distress syndrome is one of the effective strategies in the treatment of patients with respiratory infections, including Covid 19. In most respiratory diseases (pneumonia), the inflammation in the lungs causes severe symptoms that lead to hospitalization and treatment and artificial respiration, and in some cases can lead to death.

Research Purpose: The use of medicinal plants for the purpose of prevention, treatment of diseases and health promotion has been one of the oldest methods of treatment of diseases in human history and Iran has a history of several thousand years in this field. The aim of this study was to determine the effect of herbs in the treatment of acute and chronic respiratory infections as a review study.

Results and Conclusion: According to clinical and pharmacological studies and confirmation of the therapeutic properties of these medicinal plants Glycyrrhize globra, Plantago major, Salix alba- Lin, Hyssopus officinalis, Urtica dioica, Echinacea purpurea (L.) Moench and Allium sativum. Based on the long-standing studies of traditional medicine as well as clinical and pharmacological findings regarding the therapeutic properties of these medicinal plants, it can be concluded that the use of these compounds can be used as an alternative to other treatment protocols for the treatment of pneumonia and syndrome. Respiratory distress including Covid 19 viral infection to be used.

Keywords: Respiratory system, Pneumonia, Traditional herbal medicines, Anti-viral, Anti-inflammatory, Covid-19



مقدمه:

ذات الریه یا پنومونی^{۱۸۹} وضعیت التهابی ریه است که عمدتاً آلوئول ها را تحت تأثیر قرار می دهد [۱، ۲]. بروز پنومونی در کشورهای در حال توسعه ۱۰ برابر بیشتر از کشورهای توسعه یافته مانند ایالات متحده است. این بیماری معمولاً در اثر عفونت ناشی از ویروس ها یا باکتری ها و گاهی نیز در اثر سایر میکروارگانیسم ها، برخی داروها و شرایط دیگر مانند بیماری خودایمنی^{۱۹۰} رخ می دهد [۳-۵]. معمولاً علایم ایجاد شده در فرد مبتلا به عفونت های تنفسی بدون توجه به عامل ایجادکننده آن مشابه می باشد. در اکثر بیماری های حاد تنفسی التهاب ایجاد شده در ریه سبب بروز علایم شدید تنفسی شده به طوری که آلوئول ها^{۱۹۱} موجود در انتهای نایژه ها در اثر واسطه های التهابی نظیر سایتوکاین ها و حرکت سلول های سیستم ایمنی نظیر ماکوفاژها، منوسیت ها و لنفوسیت ها به سمت محل عفونت، متورم و از مایعات پر شده و مانع از تبادل اکسیژن و دی اکسیدکربن در ریه شده و در نهایت منجر به بروز مشکلات تنفسی و تنگی نفس در فرد مبتلا می گردد. به دنبال این وضعیت در فرد مبتلا، علایمی همچون تب، درد قفسه سینه، خلط و اشکال در تنفس بروز می کند [۶، ۷] و در فرم شدید بیماری معمولاً فرد مبتلا جهت دریافت مراقبت های درمانی و استفاده از دستگاه تنفس مصنوعی^{۱۹۲} در بیمارستان بستری می گردد [۸]. بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه^{۱۹۳} نه تنها به دلیل بیماری حاد خود بلکه در اثر فرآیندهای ثانویه مانند عفونت بیمارستانی در معرض خطر مرگ هستند. [۸]

ویروس ها از بین عوامل ایجاد کننده عفونت دستگاه تنفسی حدود یک سوم در بزرگسالان و در کودکان حدود ۱۵ درصد از موارد پنومونی را موجب می شوند [۳، ۹]. ویروس هایی که معمولاً در این زمینه دخیل هستند عبارتند از: راینوویروس ها، کوروناویروس ها، ویروس آنفلوآنزا [۵]، ویروس سنسیشیال تنفسی (RSV)، آدنوویروس استرپتوکوک [۱۰] و پارا آنفلوآنزا [۱۱، ۱۲]. ویروس های مختلف در دوره های مختلف سال شیوع دارند، به طوری که در سال های اخیر در طی فصل پاییز و زمستان ویروس آنفلوآنزا شیوع پیدا کرده و موجب بیش از نیمی از تمام موارد ابتلا افراد به ویروس شده است. اخیراً نیز شیوع جهانی ویروس کووید ۱۹^{۱۹۴} سبب افزایش مبتلایان به عفونت های ویروسی و بروز سندرم دیسترس تنفسی^{۱۹۵} در برخی افراد خصوصاً افراد دارای بیماری های زمینه ای شده است [۱۲-۱۶].

در حالت ابتلا افراد به فرم های خفیف بیماری های عفونی، سیستم ایمنی بدن جهت مقابله با اثرات عملکرد عامل عفونی از طریق سیستم ایمنی هومورال^{۱۹۶} و ایمنی سلولی^{۱۹۷} و همچنین از طریق تولید واسطه های التهابی نظیر سایتوکاین ها و به دنبال آن فعال نمودن برخی از عملکردهای سیستم ایمنی منجر به ایجاد پاسخ ایمنی در مقابل عامل عفونی از جمله ویروس ها می شود [۱۷]. به دنبال این پاسخ فرد ممکن است دچار علایمی همچون تب، گلودرد، سرفه و اشکال در تنفس شود و این علایم به طور متوسط

^{۱۸۹} Pneumonia

^{۱۹۰} autoimmune diseases

^{۱۹۱} alveolus

^{۱۹۲} Ventilator

^{۱۹۳} Intensive care unit (ICU)

^{۱۹۴} Covid ۱۹

^{۱۹۵} Respiratory distress syndrome

^{۱۹۶} Humoral immunity

^{۱۹۷} Cell-mediated



پس از یک هفته بهبود می‌یابد [۱۶، ۱۸]. اما در فرم‌های شدید بیماری به دلیل واکنش بیش از حد سیستم ایمنی در مهار عامل عفونی و عدم تعادل در تولید واسطه‌های التهابی و ضد التهاب‌ها^{۱۹۸}، سیگنال‌های شیمیایی (سایتوکاین‌ها) باعث تشدید التهاب می‌شوند و التهاب بیش از اندازه می‌تواند باعث آسیب در بدن شود و باعث توقف اکسیژن‌گیری مورد نیاز برای بقای بدن می‌شود. به دنبال کاهش اکسیژن‌رسانی برخی از اندام‌های حساس نیز دچار آسیب ثانویه شده و همچنین احتمال اختلال در کلیه‌ها و در نتیجه تصفیه نشدن خون و آسیب روده‌ها نیز وجود دارد [۱۹] و در برخی از موارد منجر به مرگ فرد مبتلا می‌شود. یکی از مراحل مهم در درمان بیماری‌های عفونی در کنار مهار رشد و تکثیر عوامل عفونی، تسریع در بهبود علائم ایجاد شده می‌باشد که این امر می‌تواند کمک شایانی به بهبود وضعیت فرد بیمار نماید و دوره بیماری را کوتاه تر کند.

امروزه با گسترش علم فارماکولوژی^{۱۹۹} داروهای متعددی جهت مهار رشد و تکثیر عوامل عفونی و همچنین بهبود علائم فراهم شده است. اما در کنار مزایای این قبیل داروها با توجه به آثار سوء و عوارض جانبی داروهای سنتتیک و شیمیایی، گرایش به طب سنتی و استفاده از ترکیبات طبیعی از جمله گیاهان با اثر دارویی بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است [۱۴]. استفاده از گیاهان دارویی^{۲۰۰} با هدف درمان بیماری‌ها، پیشگیری و ارتقا سلامتی یکی از قدیمی‌ترین روش‌های درمان بیماری‌ها در تاریخ بشر بوده است [۱۲، ۲۰، ۲۱] و ایران نیز در این زمینه سابقه چند هزار ساله دارد [۲۲، ۲۳]. در کشورهای دارای قدمت چندین ساله در طب سنتی انواع مختلف گیاهان دارویی در درمان بیماری‌های مختلف کاربرد دارد [۲۴]. بررسی‌ها نشان داده است که گیاهان دارویی به دلیل دارا بودن مواد مؤثره طبیعی در کنار سایر ترکیبات سبب ایجاد تعادل بیولوژیک در بدن شده و از طرفی مانع از انباشته شدن مواد دارویی در بدن می‌شوند. در این مقاله با استفاده از کلید واژه‌هایی که در جستجوی اینترنتی صورت گرفت از میان گیاهان دارویی که در بهبود وضعیت دستگاه تنفسی و کاهش التهاب ناشی از عفونت نقش دارند به اثر درمانی گیاه شیرین بیان، بارهنگ، زوفا سیر، بومادران، بید، سرخارگل، مریم گلی، شیرین بیان، بذر کتان و گزنه پرداخته شد.

شیرین بیان :

شیرین بیان^{۲۰۱} یکی از گیاهان بومی ایران است و در سرتاسر جهان به عنوان گیاه دارویی به رسمیت شناخته شده است [۲۵، ۲۶]. این گیاه از دیر باز در طب سنتی برای تقویت عمومی بدن کاربرد داشته و برای نرم کردن سینه مؤثر است. امروزه عصاره شیرین بیان یکی از اجزاء ترکیبی شربت سرفه در درمان التهاب و تحریک مخاط گلو، خلط آوردن در درمان سرفه های تحریکی به صورت قرص یا شربت تجویز می‌شود [۲۷، ۲۸]. این دارو مدر و ملین است و می‌توان آن را به عنوان عامل ضد ویروس موضعی برای زخم و التهاب و همچنین به عنوان یک ترکیب آنتی باکتری در برخی از اندام‌ها استفاده کرد و تاثیر مهمی در تقویت سیستم ایمنی دارد [۲۶، ۲۹]. شیرین بیان با داشتن ترکیبات ضد التهابی مثل آتوکسی گلیسیریزیک، اسید لاکتیک، ساپونین G2 بر روی مسیر سیگنالینگ MAP کیناز اثر گذاشته و پس از فسفوریله کردن آن موجب مهار فاکتور هسته ای کاپا (κB-NF) می‌شود، که طی آن با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز از تبدیل اسید آراشیدونیک به پیش ساز پروستاگلاندین جلوگیری کرده و به عنوان یک آنتی اکسیدان از تشکیل رادیکال آزاد و افزایش آسیب سلولی می‌کاهد و بدینوسیله از سطح التهاب واکوئول های ریه می‌کاهد [۳۰، ۳۱]. با توجه به مطالعاتی که بر روی اثر ضد التهابی این

Anti-inflammatory^{۱۹۸}
Pharmacology^{۱۹۹}
medicinal plants^{۲۰۰}
Glycyrrhize globra^{۲۰۱}



گیاه دارویی صورت پذیرفته است مشخص شد عصاره هیدروالکلی استخراج شده از این دارو در دوز مشخصی در ساعات ابتدایی تزریق می تواند منجر به ترشح هیستامین^{۲۰۲} ، 5-HT و کینین‌ها شود. هیستامین یک آمین زیستی است و فرایند آزاد شدن آن به عنوان بخشی از پاسخ ایمنی فرد به پاتوژن‌های خارجی است که توسط بازوفیل‌ها تولید شده و توسط سلول‌های ماست سل موجود در بافت همبند اطراف محل التهاب آزاد می‌شود. به دنبال ترشح هیستامین نفوذپذیری مویرگ‌های خونی به گویچه‌های سفید خون و پروتئین‌های دیگر افزایش یافته و به آن‌ها اجازه می‌دهد برای دفاع در برابر مهاجمان خارجی در بافت آسیب دیده عملکرد مناسبی نشان دهند. از طرفی کینین‌ها خانواده‌ای از پپتیدها هستند که در خون و مایع میان‌بافتی برخی از اعضا ساخته می‌شود و نیمه عمر کوتاهی دارند. این‌ها باعث اتساع عروق، کاهش فشار خون، افزایش نشت مایعات از عروق و ادم به صورت موضعی می‌شوند. با توجه به این مطالعات و نتایج حاصل مشاهده شد که عصاره این گیاه از طریق برهمکنش با سلول‌های مختلفی که در فرایند التهاب نقش دارند منجر به کاهش التهاب می‌شود و بنابراین اثر ضد التهابی دارد [۲۵، ۲۶]. علاوه بر آن اثر ضد باکتریایی آن در برخی از سوش میکروبی از جمله باسیلوس کوآگولانس، اشریشیا کلی، سالمونلا و تیفی موریوم نیز به اثبات رسیده است [۲۵، ۳۲]. در کنار فواید مطلوب داروهای گیاهی مصرف بیش از حد آنها می‌تواند اثرات سوء داشته باشد به طوری که مصرف بسیار بالای شیرین بیان ممکن است منجر به بروز فشار خون بالا و حتی سکته قلبی شود. برخی افراد با مصرف زیاد شیرین بیان دچار درد عضله و عده ای دیگر با کرخت شدن دست و پا مواجه می‌شوند.

گیاه بارهنگ :

گیاه بارهنگ^{۲۰۳} یکی دیگر از گیاهان دارویی مفید در کل دنیا است که دانه آن مصرف خوراکی داشته و دارای ترکیباتی مثل گلیکوزیدی، ساپونین و پلاتناژین است. دارای خواص آنتی باکتریال، ضد ویروسی، ضد التهاب، ضد تب و از بین برنده مشکلات دستگاه تنفسی مثل آسم است [۳۳، ۳۴] و از طرفی سبب تقویت سیستم ایمنی بدن، رفع مشکلات کبد و کلیه می‌شود و در طب سنتی برای درمان زخم‌های ریه، تنگی نفس و سل از آن استفاده می‌شود. در طب سنتی کشور چین و تایوان از این گیاه به جهت درمان انواع بیماری‌ها از جمله عفونت‌های ویروسی استفاده می‌شود [۳۳، ۳۵]. در گذشته نیز از دانه بارهنگ به دلیل خاصیت ایجاد لعاب برای درمان تنگی نفس، تسکین سرفه‌های خشک و خونی استفاده می‌شد. در مطالعات بالینی و فارماکوپیک مشاهده شده است که عصاره برگ این گیاه از طریق فعال نمودن ملکول NO در ماکروفاژها می‌تواند هم به عنوان یک ملکول سمی^{۲۰۴} و هم به عنوان یک ملکول تنظیم کننده تکثیر لنفوسیت‌های T و ترشح سیتوکین‌ها عمل کند [۳۴]. در مطالعات دیگری مشاهده شد که عصاره استخراج شده از این گیاه در درمان عفونت‌های ویروسی آنفلوآنزا، هپاتیت، HSV-2 و ADV-11 مؤثر است [۳۵].

گیاه بید:

یکی از گیاهان دارویی که در طب سنتی کاربرد بسیاری دارد و بومی ایران است گیاه بید^{۲۰۵} می‌باشد. انواع مختلفی از درختان بید در تمام نقاط جهان رشد می‌کنند. بید سفید و سیاه دو نوع از پرکاربردترین انواع این گیاه برای اهداف پزشکی و درمانی است. ماده شیمیایی اصلی که به پوست درخت بید خاصیت درمانی می‌بخشد «سالیسین^{۲۰۶}» موجود در آن است. پژوهش‌ها

Histamine^{۲۰۲}
Plantago major^{۲۰۳}
Cytotoxic^{۲۰۴}
Salix alba- Lin^{۲۰۵}



نشان داد که بدن سالیسین را فرآوری می‌کند و آن را به اسید سالیسیلیک تبدیل کرده که شکل نخستین ماده شیمیایی برای آسپرین است [۳۶]. این ماده به عنوان مسکن درد و پایین آورنده تب شناخته شده است و بنابراین جوشانده پوست و دم کرده گل و برگ بید اثرات آسپرین را در بدن دارد [۳۷]. یکی از کاربردهای مهم این گیاه در طب سنتی به منظور کاهش تب و کاهش التهاب در برخی از اندام ها می باشد. در سال‌های اخیر، مطالعات مختلف آزمایشگاهی و حیوانی نشان داده‌اند که فعالیت ضد التهابی عصاره پوست درخت بید با تنظیم پایین میانجی‌های التهابی فاکتور نکروز تومور- α و فاکتور هسته‌ای-کاپا B مرتبط است [۳۸]. همچنین در پوست درخت بید، «تانن» و «فلاوونوئید» نیز وجود دارد که خواص درمانی خود را دارا هستند. تانن ماده شیمیایی است که در بسیاری از خوراکی‌های گیاهی وجود دارد. بررسی‌ها نشان می‌دهد این ماده از رشد باکتری‌های خاص، ویروس‌ها و قارچ‌ها جلوگیری می‌کند. همچنین می‌تواند در کاهش لخته شدن خون و افزایش سلامت قلب از طریق کمک به کاهش فشارخون و کلسترول مؤثر باشد. فلاوونوئیدها موجود در برگ های این گیاه به عنوان آنتی اکسیدان در بدن عمل کرده و به ترمیم سلول‌ها و جلوگیری از آسیب دیدن آنها کمک می‌کند [۳۹]. با توجه به خاصیت ضد انعقادی این گیاه افرادی که داروهای شیمیایی ضدانعقادی مانند وارفارین مصرف می‌کنید جهت جلوگیری از رقیق شدن بیش از حد خون بایستی از مصرف از عصاره ی درخت بید پرهیز نمایند [۴۰].

گیاه زوفا:

سرشاخه‌های گلدار گیاه زوفا^{۲۰۷} دارای خواص دارویی است و سرشار از رزین‌ها، تانن، هیسوپین و فلاوونوئیدها است. این ترکیبات برای تقویت سیستم ایمنی و بهبود عملکرد سیستم تنفسی مناسب هستند و از عفونت‌های تنفسی، آسم و برونشیت پیشگیری می‌کنند. همچنین برای تخفیف علائم سرماخوردگی و آنفلوآنزا مانند التهابات برونشی، سرفه، گلودرد، گوش درد و تب و همچنین جهت کاهش التهاب دستگاه ادراری مناسب می‌باشد [۴۱]. موارد منع مصرف گیاه زوفا در مبتلایان به فشار خون بالاست. با توجه به اینکه روغن زوفا دارای اثرات خلط‌آور، ضد باکتریایی و ضد قارچی است در طب سنتی به عنوان یک ضد عفونی کننده شناخته شده و برای درمان عفونت های خفیف کاربرد دارد [۴۲، ۴۳]. این گیاه به دلیل علائم شبیه صرع و ایجاد تشنج در مداوای بیماران عصبی مزاج منع مصرف دارد [۴۴]. خانم‌های باردار و شیرده بهتر است از آن استفاده نکنند و افرادی که کبد حساسی دارند از مصرف آن خودداری کنند.

گیاه گزنه:

یکی دیگر از گیاهان دارویی که در طب قدیم برای رفع سرماخوردگی و بیماری دستگاه تنفسی پیشنهاد می‌شد گیاه گزنه^{۲۰۸} می‌باشد [۴۵]. این گیاه دارای ترکیبات شیمیایی غنی است و خواص بسیاری دارد و به علت وجود ترکیبات گوگردی برای ضد عفونی شدن مجاری تنفسی مناسب است [۴۶]. علاوه بر این خاصیت آنتی هیستامینی، ضد عفونی کنندگی و ضد باکتریایی، گزنه برای درمان حساسیت ها و عفونت گلو و سرفه مؤثر است. بررسی ها نشان می دهد برگ های این گیاه نیز خاصیت

^{۲۰۷} Hyssopus officinalis
^{۲۰۸} Urtica dioica



ضدالتهابی دارد [۴۵، ۴۷، ۴۸]. در طب سنتی ایران از گیاه گزنه به عنوان داروی ضد التهاب، رفع اخلاط خونی و ضد درد کاربرد دارد. این گیاه دارای مواد معدنی آهن، منگنز، کلسیم و پتاسیم و ویتامینی ها گروه B، ویتامین C و ویتامین K است. در اروپا نیز از این گیاه به عنوان ضدالتهاب استفاده می شود [۴۹].

گیاه سرخارگل:

یکی از گیاه های دارویی رایج در اروپا و آسیا گیاه سرخارگل^{۲۰۹} یا اکیسناسه از تیره کاسنی می باشد. این گیاه در آمریکای شمالی و اروپا بسیار معمول است و به عنوان دارویی برای بهبود و درمان سرماخوردگی استفاده می شود [۵۰]. اثرات فارماکولوژیکی عصاره اکیسناسه به چند دسته از مواد موجود در آن شامل آلکامیدها، مشتقات کافئیک اسید، پلی آلکن ها، پلی آلکین ها و پلی ساکاریدها نسبت داده می شود [۵۱-۵۳]. این تأثیرات عموماً با تحریک سیستم ایمنی غیراختصاصی صورت می گیرد. آرایینوگالاکتان موجود در عصاره این گیاه سبب آزادسازی فاکتورهای $TNF-\alpha$ ، $TNF-\beta$ و تولید سایتوکاین هایی مانند $IL-6$ ، $IL-10$ و به وسیله ماکروفاژها می گردد [۵۴، ۵۵]. ترکیبات آمیدی لیپوفیلیک، آلکامیدها و مشتقات کافئیک اسید از جمله شیکوریک اسید موجود در عصاره گیاه سرخارگل سبب افزایش فعالیت فاگوسیتوزی به ویژه در سلول های پلی مورفونوکلئو نوتروفیل لکوسیت^{۲۱۰} می گردند [۵۶]. مواد مؤثر موجود در این گیاه تحرک سلول های دندریتی و فیزیولوژی سلولی مربوط به این فرایند را تحت تأثیر قرار می دهد به نحوی که سلول های تیمار شده در مقایسه با سلول های کنترل به نحو مؤثرتری به گره های لنفاوی و طحال مهاجرت می نمایند. ترکیبات آلکلیل آمیدی با اثر بر گیرنده های کلنابینوئیدی^{۲۱۱} و از طریق مسیرهای پیام رسان از جمله CAMP سبب القای رونویسی mRNA فاکتور $TNF-\alpha$ در ماکروفاژهای انسانی می شوند [۵۷، ۵۸]. عصاره گیاه سرخارگل خاصیت ضد ویروسی قوی بر علیه ویروس های گونه های A و B آنفلوآنزای انسانی، پرندگان و همچنین ویروس سی سینسیشیال تنفسی دارد [۵۹]. عصاره این گیاه با مهار اتصال همگلوتینین ویروس آنفلوآنزا به گیرنده میزبان و مهار فعالیت نورآمینیدازی ویروس از ورود آن به داخل سلول و ایجاد عفونت جلوگیری و از گسترش آن ممانعت به عمل می آورد [۶۰]. به نظر می رسد که عصاره اکیسناسه با تحت تأثیر قرار دادن فاکتورهای رونویسی که مسئول رونویسی ژن های سایتوکاین ها به ویژه کموکاین ها هستند در مدولاسیون کموکاین ها و سایتوکاین ها مؤثر است [۶۱، ۶۲]. با توجه به عدم مشاهده مقاومت ویروسی در نسل های بعدی ویروس های تیمار شده با عصاره اکیسناسه می توان انتظار داشت که استفاده مداوم از این عصاره برخلاف داروهای ضد ویروس موجود موجب تولید گونه های مقاوم ویروس نگردد [۵۹]. عصاره اکیسناسه تأثیر زیادی علیه ویروس های درون سلولی ندارد از این رو این عصاره می تواند طی تماس های اولیه با ویروس اثر خود را اعمال نماید به این معنی که در آغاز و شروع عفونت یا طی انتقال ویروس از سلول های آلوده به سلول های دیگر می تواند بر ویروس اثر کند [۶۱]. بنابراین مصرف این فرآورده به عنوان پیشگیری کننده قبل و در ابتدای ابتلا به سرماخوردگی و آنفلوآنزا می تواند بیشترین تأثیر خود را داشته باشد. مواد مؤثر موجود در عصاره اکیسناسه با خاصیت آنتی باکتریال قوی بر باکتری هایی ایجاد کننده عفونت های دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی مانند سینوزیت، برونشیت، تونسیلیتیس و پنومونیا، تأثیر می گذارند [۶۳].

گیاه سیر:

^{۲۰۹} Echinacea purpurea (L.) Moench
^{۲۱۰} polymorphonuclear leukocytes (PMN) 210
^{۲۱۱} cannabinoid type 2 (CB2) receptor



سیر^{۲۱۲} گیاهانی است که در بسیاری از مقالات به خواص ضد قارچی، ضد ویروسی و ضد باکتریایی آن اشاره شده است [۶۴-۶۷]. این گیاه دارای اثر ضدالتهابی نیز می باشد [۶۸]. سیر سرشار از فولیک اسید، ویتامین C، کلسیم، آهن، منیزیم، پتاسیم و مقدار کمی روی و برخی از ویتامین‌های B است. اثر ضدویروسی سیر به واسطه ترکیب اصلی و فعال سیر که آلیسین نام دارد در شرایط *in vivo* و *vitro* به اثبات رسیده است [۶۹]. آلیسین یک ترکیب سولفوری است و علاوه بر خاصیت ضد ویروسی دارای خاصیت آنتی اکسیدانی نیز می باشد [۶۹]. این ترکیب علاوه بر ایجاد طعم و عطر خاص ضد عفونی کننده مجاری تنفسی می باشد. در بسیاری از متون علمی به خاصیت ضد تب، ضد سرفه و مؤثر در درمان آسم، عفونت‌های تنفسی و تنگی نفس اشاره شده است به طوری که مصرف این گیاه باعث کاهش شدت علائم مربوط به آسم و تنگی نفس می شود. از منظر طب سنتی سیر یکی از رقیق کننده های خون است و لذا در کسانی که خون غلیظی دارند، می توان از این ماده دارویی استفاده مفیدی به عمل آورد و همچنین به دلیل داشتن طبع گرم می تواند قوای بدن را تقویت و از بروز بیماری ها در فرد پیشگیری نماید [۷۰]. سیر در طب سنتی به عنوان یک تعدیل کننده سیستم ایمنی عمل می کند و از طریق ترکیبات معدنی از جمله عنصر سلنیوم منجر به بهبود عملکرد سیستم ایمنی می شود [۷۱]. ترکیبات موجود در عصاره سیر از طریق تحریک لنفوسیت های T و ماکروفاژها سبب تحریک بیشتر سلول های NK می شود. فعالیت سلول های NK سبب سنتز و آزادسازی فاکتورهای سیتوتوکسیک این سلول ها و تخریب سلول های آلوده به ویروس و سلول های سرطانی می شود [۷۲]. در بررسی های بیشتر مشخص شد که سیر به دلیل دارا بودن ترکیبات آلیسین، آژنیوین، دی آلیل تری سولفات، آلیل متیل تیوسولفات و متیل آلیل تیوسولفات دارای فعالیت ضد ویروسی بوده و می تواند نقش مهمی در درمان بیماری های ایجاد شده توسط ویروس آنفوانزا، هرپس ویروس تیپ ۱ و ۲، ویروس پارا آنفولانزا تیپ ۳، سیتومگا ویروس، رینو ویروس تیپ ۵، HIV و روتا ویروس ایفا می کند [۶۹، ۷۳].

با توجه به مطالعات بالینی و فارماکولوژیک انجام شده و تایید خواص درمانی گیاهان مذکور می توان به این نتیجه رسید که استفاده از این ترکیبات می تواند عامل مؤثری در درمان پنومونی و همچنین تسریع در بهبود علائم ایجاد شده در سندروم های حاد تنفسی باشد. از آنجایی که در حال حاضر همه گیری ویروس کرونا در جهان شیوع پیدا کرده است و درمان اختصاصی ثابت شده در مورد این بیماری وجود ندارد لذا استفاده از داروهای گیاهی که در فرآیند های ضد ویروسی و باکتریالی نقش مؤثری داشته و همچنین می تواند اثر ضد التهابی داشته باشد می تواند به عنوان گزینه ای همراه با سایر پروتکل های درمانی جهت درمان عفونت ویروسی کووید ۱۹ مورد استفاده قرار گیرد.

بحث و نتیجه گیری:

طبق آمار سازمان جهانی بهداشت، امروزه ۸۰ درصد از مردم جهان برای درمان مشکلات بالینی خود، به گیاهان دارویی مراجعه می کنند و این میزان در کشورهای توسعه نیافته بیش از کشورهای توسعه یافته است. یافته های این مطالعه مروری نیز حاکی از آن است که تا کنون تحقیقات گسترده ای بر روی اثرات فارماکولوژیک گیاهان دارویی مؤثر بر روی دستگاه تنفسی انجام شده است. با توجه به نتایج مثبت تحقیقات و به علت عوارض جانبی کمتر، امروزه استفاده از این قبیل داروها بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. از طرفی نتایج یک مطالعه در انگلستان نشان می دهد علت استفاده بیماران از گیاهان دارویی وجود



نارضایتی آنها از خدماتی است که بواسطه طب مدرن دریافت می کنند و بازگشت به سوی مواد طبیعی در شرایطی است که در دنیای امروز تبلیغات گسترده ای در خصوص مصرف داروهای شیمیایی وجود دارد. * مطالعات بالینی، فارماکولوژیک و مسیره های عملکردی ترکیبات مؤثره گیاهی در برخی از داروها نیز انجام شده است و اثر گذاری آنها به صورت گزارش های آماری موجود می باشد. در برخی از مطالعات به بررسی اثر تجمیعی دو یا چند گیاه به طور همزمان پرداخته شده است. البته لازم به ذکر است که برای کاربردی شدن بسیاری از این گیاهان در درمان عفونت های دستگاه تنفسی نیاز به مطالعات بیشتر و با متدولوژی علمی تر دارد. در تجربیات اطباء سنتی اثر تجمیعی گیاهان شیرین بیان، بارهنگ، بید، زوفا، گزنه، سرخارگل، سیر نیز در درمان پنومونی دیده می شود اما به دلیل عدم وجود مستندات علمی قابل قبول و عدم امکان ردیابی بهیود یافته گان ارائه آمار امکانپذیر نمی باشد و لذا نیاز به مطالعه علمی همراه با ثبت مستندات دارد. از آنجایی که در حال حاضر نیز همه گیری ویروس کرونا در جهان شیوع پیدا کرده است و درمان اختصاصی ثابت شده در مورد این بیماری وجود ندارد لذا استفاده از گیاهان دارویی با اثر ضد ویروسی و ضد التهابی می تواند نقش مؤثری در بهبود شرایط این بیماران داشته باشد و می تواند به عنوان گزینه ی درمانی همراه با سایر پروتکل های درمانی جهت درمان عفونت ویروسی کووید ۱۹ مورد استفاده قرار گیرد

مطالعات بالینی، فارماکولوژیک و مسیره های عملکردی ترکیبات مؤثره گیاهی در برخی از داروها نیز انجام شده است و اثر گذاری آنها به صورت گزارش های آماری موجود می باشد. در برخی از مطالعات به بررسی اثر تجمیعی دو یا چند گیاه به طور همزمان پرداخته شده است. در تایید خواص درمانی گیاهان شیرین بیان، بارهنگ، بید، زوفا، گزنه، سرخارگل و سیر می توان به این نتیجه رسید که استفاده از این ترکیبات می تواند عامل مؤثری در درمان پنومونی و تسریع در بهبود علایم ایجاد شده در عفونت های تنفسی و سندروم های حاد تنفسی باشد. البته لازم به ذکر است که برای کاربردی شدن بسیاری از این گیاهان در درمان عفونت های دستگاه تنفسی نیاز به مطالعات بیشتر و با متدولوژی علمی تر دارد. در تجربیات اطباء سنتی اثر تجمیعی گیاهان شیرین بیان، بارهنگ، بید، زوفا، گزنه، سرخارگل، سیر نیز در درمان پنومونی دیده می شود اما به دلیل عدم وجود مستندات علمی قابل قبول و عدم امکان ردگیری بهیود یافته گان ارائه آمار امکانپذیر نمی باشد و لذا نیاز به مطالعه علمی همراه با ثبت مستندات دارد. از طرفی لزوم اطلاع رسانی صحیح نسبت به مصرف داروهای گیاهی، عوارض و اثرات جانبی آن در جامعه ضروری به نظر می رسد.

فهرست منابع:

1. McLuckie, A., *Respiratory disease and its management*. ۲۰۰۹: Springer Science & Business Media.
2. Leach, R.M., *Critical Care Medicine at a Glance*. ۲۰۱۴: John Wiley & Sons.
3. Geddes, A.M., *Empiric therapy in lower respiratory tract infection--an ongoing challenge*. J Chemother, ۱۹۹۷. ۹Suppl ۳: p. ۵-۹
4. TOĞAÇAR, M., B. ERGEN, and M.E. SERTKAYA, *Zatürre Hastalığının Derin Öğrenme Modeli ile Tespiti*. Firat University Journal of Engineering, ۲۰۱۹. ۳۱(۱).
5. Ruuskanen, O., et al., *Viral pneumonia*. The Lancet, ۲۰۱۱. ۳۷۷(۹۷۷۳): p. ۱۲۶۴-۱۲۷۵
6. Turkington, C. and B. Ashby, *The encyclopedia of infectious diseases*. ۲۰۰۷: Infobase Publishing.



7. Hoare, Z. and W.S. Lim, *Pneumonia: update on diagnosis and management*. BMJ, 2006. 332(7549): p. 1077-1079
8. Koenig ,S.M. and J.D. Truwit, *Ventilator-Associated Pneumonia: Diagnosis, Treatment, and Prevention*. Clinical Microbiology Reviews, 2006. 19(4): p. 637-657
9. Wubbel, L., et al., *Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children*. Pediatr Infect Dis J, 1999. 18(2): p. 98-104
10. Madhi, S.A., K.P. Klugman, and T.V.T. Group, *A role for Streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia*. Nature medicine, 2004. 10(8): p. 811-813
11. Figueiredo, L.T.M., *Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects*. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2009. 35: p. 899-906
12. Li, Y., et al., *Traditional Chinese herbal medicine for treating novel coronavirus (COVID-19) pneumonia: protocol for a systematic review and meta-analysis*. Systematic reviews, 2020. 9(1): p. 1-6
13. Liu, S., X. Wu, and H. Wang, *Clinical Management and Control of COVID- 19Infection: A Review*. Discovery Medicine, 2021
14. Hanaei, S. and N. Rezaei, *COVID-19: developing from an outbreak to a pandemic*. Archives of medical research, 2020. 51(6): p. 582
15. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019novel coronavirus in Wuhan, China*. The lancet, 2020. 395(10223): p. 497-506
16. Yang, P. and X. Wang, *COVID-19: a new challenge for human beings*. Cellular & molecular immunology, 2020. 17(5): p. 555-557
17. Hammer, G.D., S.J. McPhee, and M.-H. Education, *Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine*. 2014: McGraw-Hill Education Medical.
18. Chen, N ,et al., *Epidemiological and clinical characteristics of 99cases of 2019novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. The lancet, 2020. 395(10223): p. 507-513
19. Broaddus, V.C., et al., *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine E-Book*. 2021: Elsevier Health Sciences.
20. Wachtel-Galor, S. and I.F. Benzie, *Herbal medicine*. Lester Packer, Ph. D., 2011: p. 1
21. Zhu, Y.-P. and H.J. Woerdenbag, *Traditional Chinese herbal medicine*. Pharmacy World and Science, 1995. 17(4): p. 103-112
22. Mikaili, P., et al., *Currently used traditional phytomedicines with hot nature in Iran*. Biol Res, 2011. 2(5): p. 56-68
23. Mikaili, P., et al., *Pharmacological properties of herbal oil extracts used in Iranian traditional medicine*. Adv Environ Biol, 2012. 6(1): p. 153-158
24. Shahrajabian, M.H., W. Sun, and Q. Cheng, *The influence of traditional Iranian and Chinese medicine on western and Islamic countries*. Asian Journal of Medical and Biological Research, 2019. 5(2): p. 94-99
25. Kaur, R., H .Kaur, and A.S. Dhindsa, *Glycyrrhiza glabra: a phytopharmacological review*. International journal of pharmaceutical Sciences and Research, 2013. 4(7): p. 2470



۲۶. Cooper, H., et al., *Liquorice and soy sauce, a life-saving concoction in a patient with Addison's disease*. Annals of clinical biochemistry, ۲۰۰۷. ۴۴(۴): p. ۳۹۷-۳۹۹
۲۷. Morgan, A.G., et al., *Comparison between cimetidine and Caved-S in the treatment of gastric ulceration, and subsequent maintenance therapy*. Gut, ۱۹۸۲. ۲۳(۶): p. ۵۴۵-۵۵۱
۲۸. ۱۵- p. بررسی تاثیر عصاره ریشه گیاه شیرین بیان بر درمان ملاسما. یافته، ۲۰۱۰. ۱۱(۵): et al پور، م. ۲۳
۲۹. El Kichaoui, A., et al., *The antimicrobial effects of Boswellia carterii, Glycyrrhiza glabra and Rosmarinus officinalis some pathogenic microorganisms*. IUG Journal of Natural Studies, ۲۰۱۷
۳۰. Tao, J., et al., *Chemomics-integrated proteomics analysis of Jie-Geng-Tang to ameliorate lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, ۲۰۱۶. ۲۰۱۶
۳۱. (. در *Glycyrrhiza glabra L*. بررسی اثر ضد التهابی عصاره اتانولی گیاه شیرین بیان (et al سلطانی، ش.، فیزیولوژی و تکوین جانوری، ۲۰۱۸. ۱۱ (شماره ۳ تابستان NMRI موش کوچک آزمایشگاهی نر بالغ نژاد). ۱۳۹۷p. ۱۵-۲۵
۳۲. KHAN, A.M., et al., *A review on medicinal plant of Glycyrrhiza glabra L*. ۲۰۱۳
۳۳. Samuelsen, A.B., *The traditional uses, chemical constituents and biological activities of Plantago major L. A review*. Journal of ethnopharmacology, ۲۰۰۰. ۷۱(۱-۲): p. ۱-۲۱
۳۴. Gomez-Flores, R., et al., *Immunoenhancing properties of Plantago major leaf extract*. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, ۲۰۰۰. ۱۴(۸): p. ۶۱۷-۶۲۲
۳۵. Chiang, L.-C., et al., *In vitro cytotoxic, antiviral and immunomodulatory effects of Plantago major and Plantago asiatica*. The American journal of Chinese medicine, ۲۰۰۳. ۳۱(۰۲): p. ۲۲۵-۲۳۴
۳۶. Jones, C., *Practical COX- ۱ and COX- ۲ pharmacology: What's it all about*. Beyond pain control. The next generation of pain control, ۲۰۰۳: p. ۱-۵
۳۷. . بررسی میزان فنول و فلاونوئید ها و فعالیت آن‌تی اکسیدانی عصاره های اتانولی، متانولی، مننتشلو، (. مجله پژوهش‌های سلولی و مولکولی *Salix alba. L* کلروفومی و اتیل استاتی پوست تنه و شاخه درخت بید (p. (مجله زیست شناسی ایران)، ۲۰۱۷. ۳۰(۳): ۲۹۵-۳۰۳
۳۸. Saeedi, K. and R. Omidbaigi, *Evaluation of content and composition of fatty acids, total phenolic and essential oil content of Kelussia odoratissima Mozaff. seed*. Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants, ۲۰۰۹p. ۱۱۳-۱۱۹. ۲۵(۱):
۳۹. Mantashlo, J., A. Deljou, and K. Piri, *The study of flavonoids and antioxidant power of etanolic, metanolic, hydroalcoholic and etylacetatic extracts of branch and stem bark of Salix alba*. Cellular and Molecular Researches (Iranian Journal of Biology), ۲۰۱۷. ۳۰(۳): p. ۲۹۵-۳۰۳
۴۰. Abebe, W., *Review of herbal medications with the potential to cause bleeding: dental implications, and risk prediction and prevention avenues*. EPMA Journal, ۲۰۱۹. ۱۰(۱): p. ۵۱-۶۴



۴۱. Fathiazad, F. and S .Hamedeyazdan, A review on *Hyssopus officinalis* L.: Composition and biological activities. African journal of pharmacy and pharmacology, ۲۰۱۱. ۵(۱۷): p. ۱۹۵۹-۱۹۶۶.
۴۲. Hassanshahiyan, M., A. Saadatfar, and F. Masoumi, Antimicrobial properties of *Hyssopus officinalis* extract against antibiotic-resistant bacteria in planktonic and biofilm form. Biological Journal of Microorganisms, ۲۰۱۸. ۷(۲۸): p. ۹۱-۱۰۱.
۴۳. Kazazi, H., et al., Supercritical fluid extraction of flavors and fragrances from *Hyssopus officinalis* L. cultivated in Iran. Food chemistry, ۲۰۰۷. ۱۰۵(۲): p. ۸۰۵-۸۱۱.
۴۴. Salehi, A. and M. Setorki, Effect of *Hyssopus officinalis* essential oil on chronic stress-induced memory and learning impairment in male mice. ||| Bangladesh Journal of Pharmacology : (۴)۱۲. ۲۰۱۷, p. ۴۴۸-۴۵۴.
۴۵. Gülçin, I., et al., Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). Journal of ethnopharmacology, ۲۰۰۴. ۹۰(۲-۳): p. ۲۰۵-۲۱۵.
۴۶. Önal, S., et al., Inhibition of α -glucosidase by aqueous extracts of some potent antidiabetic medicinal herbs. Preparative Biochemistry and Biotechnology, ۲۰۰۵. ۳۵(۱): p. ۲۹-۳۶.
۴۷. Amini, K., et al., Antibacterial activity of the ethanol and water extracts and investigating the chemical composition of different parts *Urtica dioica* L. Sci Road J, ۲۰۱۴. ۲(۰۲): p. ۵۷-۶۵.
۴۸. Singh, R., S. Dar, and P. Sharma, Antibacterial activity and toxicological evaluation of semipurified hexane extract of *Urtica dioica* leaves. Res J Med Plants, ۲۰۱۲. ۶(۲): p. ۱۲۳-۱۳۵.
۴۹. . بررسی اثر ضد باکتریایی عصاره های متانولی و استونی گیاهان گزنه و آویشن شیرازی بر *et al* روشنی, سویه های سودوموناس آئروژینوزا تولیدکننده متالوبتالاکتاماز. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام, ۲۰۱۶. ۷۸-۷۰. p. ۲۴(۳):
۵۰. Janick, J. Perspectives on new crops and new uses. in National Symposium NEW CROPS: Biodiversity and Agricultural Sustainability (۴th: ۱۹۹۸: Phoenix, Ariz.). ۱۹۹۹. Association for the Advancement of Industrial Crops. New Uses Council...
۵۱. . بررسی بهترین روش استخراج ترکیبات فنلی موجود در گیاه سرخارگل. فصلنامه *et al* حاجی مهدی پور, ۱۴۵-۱۵۲. p. علمی پژوهشی گیاهان دارویی, ۲۰۰۹. ۸(۳۲):
۵۲. Bauer, R., *Echinacea* species as potential immunostimulatory drugs. Economic and Medical Plant Research, ۱۹۹۱: p. ۲۵۳-۳۲۱.
۵۳. Awang, D. and D. Kindack, Herbal medicine: *echinacea*. Can Pharm J, ۱۹۹۱. ۱۲۴: p. ۵۱۲-۱۶.
۵۴. Goel, V., et al., Alkylamides of *Echinacea purpurea* stimulate alveolar macrophage function in normal rats. International immunopharmacology, ۲۰۰۲. ۲(۲-۳): p. ۳۸۱-۳۸۷.
۵۵. Guiotto, P., et al ., Pharmacokinetics and immunomodulatory effects of phytotherapeutic lozenges (bonbons) with *Echinacea purpurea* extract. Phytomedicine, ۲۰۰۸. ۱۵(۸): p. ۵۴۷-۵۵۴.
۵۶. Manayi, A., M. Vazirian, and S. Saeidnia, *Echinacea purpurea*: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. Pharmacognosy reviews, ۲۰۱۵. ۹(۱۷): p. ۶۳.



۵۷. Raduner, S., et al., *Alkylamides from Echinacea are a new class of cannabinomimetics: cannabinoid type ۲ receptor-dependent and-independent immunomodulatory effects*. Journal of Biological Chemistry, ۲۰۰۶. ۲۸۱(۲۰): p. ۱۴۱۹۲-۱۴۲۰۶
۵۸. Woelkart, K. and R. Bauer, *The role of alkamides as an active principle of Echinacea*. Planta medica, ۲۰۰۷. ۷۳(۰۷): p. ۶۱۵-۶۲۳
۵۹. Pleschka, S., et al., *Anti-viral properties and mode of action of standardized Echinacea purpurea extract against highly pathogenic avian influenza virus (H₅N₁, H₅N₂) and swine-origin H₅N₁ (S-OIV)*. Virology journal, ۲۰۰۹. ۶(۱): p. ۱-۹
۶۰. Schapowal, A., *Efficacy and safety of Echinaforce® in respiratory tract infections*. Wiener medizinische Wochenschrift, ۲۰۱۳. ۱۶۳(۳): p. ۱۰۲-۱۰۵
۶۱. Hudson, J.B., *Applications of the phytomedicine Echinacea purpurea (Purple Coneflower) in infectious diseases*. Journal of Biomedicine and Biotechnology, ۲۰۱۲. ۲۰۱۲
۶۲. Sharma, M., et al., *Induction of multiple pro-inflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized Echinacea, a potent antiviral herbal extract*. Antiviral research, ۲۰۰۹. ۸۳(۲): p. ۱۶۵-۱۷۰
۶۳. Sharma, M., et al., *Echinacea. Extracts contain significant and selective activities against human pathogenic bacteria*. Pharmaceutical Biology, ۲۰۰۸. ۴۶(۱-۲): p. ۱۱۱-۱۱۶
۶۴. Londhe, V., et al., *Role of garlic (Allium sativum) in various diseases: An overview*. angiogenesis, ۲۰۱۱. ۱۲: p. ۱۳
۶۵. SAMIM, Z., A. BANSAL, and S. KAUR, *MEDICINAL PROPERTIES OF GARLIC: A REVIEW*. Journal of Biology and Nature, ۲۰۲۰: p. ۲۲-۲۷
۶۶. Block, E., *The chemistry of garlic and onions*. Scientific american, ۱۹۸۵. ۲۵۲(۳): p. ۱۱۴-۱۲۱
۶۷. Sheo, H.-J., *The antibacterial action of garlic, onion, ginger and red pepper juice*. J Korean Soc Food Sci Nutr, ۱۹۹۹. ۲۸(۱): p. ۹۴-۹۹
۶۸. Saif, S., et al., *Garlic, in Medicinal plants of South Asia*. ۲۰۲۰, Elsevier. p. ۳۰۱-۳۱۵
۶۹. Moosavi, T., et al., *Nutritional properties of garlic according to traditional and modern medicine: A review study*. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences, ۲۰۱۶. ۲۶(۱۳۹): p. ۲۲۷-۲۴۵
۷۰. Risser, A.L. and L.J. Mazur, *Use of folk remedies in a Hispanic population*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, ۱۹۹۵. ۱۴۹(۹): p. ۹۷۸-۹۸۱
۷۱. H Bower, A., *Immunomodulatory Activity of Garlic*. Current Immunology Reviews, ۲۰۱۴. ۱۰(۲): p. ۱۱۳-۱۲۱
۷۲. Patya, M., et al., *Allicin stimulates lymphocytes and elicits an antitumor effect: a possible role of p ۲۱ras*. International immunology, ۲۰۰۴. ۱۶(۲): p. ۲۷۵-۲۸۱
۷۳. Wu, C.P., et al., *Modulatory effects of plant phenols on human multidrug-resistance proteins ۱, ۴ and ۵ (ABCC1, ۴ and ۵)*. The FEBS journal, ۲۰۰۵. ۲۷۲(۱۸): p. ۴۷۲۵-۴۷۴۰



اثرات مفید گیاه نعنا و فرآورده های آن در بهبود عملکرد مسیر تنفسی فوقانی در بیماری کووید ۱۹

صابره تیموری

کارشناس ارشد علوم بهداشتی در تغذیه، گروه تغذیه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

sabereh.teymoori@srbiau.ac.ir

چکیده

بیان مسأله: در بیماری کووید ۱۹ درگیری دستگاه تنفسی فوقانی شایع است. بسیاری از بیماران با درگیری خفیف تا متوسط در خانه درمان میشوند و محصولات مختلفی بر پایه گیاهی برای درمان علامتی پیشنهاد شده است. **هدف پژوهش:** در این کار تلاش میکنیم پتانسیل و کاربرد ایمن استفاده از اسانس های روغنی نعنا و دیگر ترکیبات آن را در پیشگیری از آلودگی با SARS-CoV-2، کنترل و مدیریت علائم خفیف تنفسی ناشی از ابتلا به کرونا و ویروس، بر پایه ی شواهد علمی نشان دهیم.

روش و چگونگی انجام پژوهش: مرور منتقدانه بر مقالات علمی در این زمینه انجام و شواهد و توصیه های بالینی جمع بندی شد.

یافته ها و نتیجه گیری: بر اساس شواهد موجود، استفاده از ترکیبات نعنا برای پیشگیری از ابتلا و همچنین درمان علامتی COVID-19 اثربخش بوده است. اثر این گیاه هم در سطح سلولی-مولکولی و هم در سطح مصرف فرد و جامعه بررسی شده و فلاوونوئیدهای موجود در آن در پیشگیری و درمان علائم تنفسی ناشی از بیماری های مسیر تنفسی فوقانی موثر شناخته شده اند. هرچند توجه به این موضوع لازم است که درمان مکمل نمیتواند جایگزین درمان استاندارد شده و بیماران باید از دستورالعمل- های سازمان های رسمی متولی بهداشت و درمان پیروی کنند.

کلید واژه ها: نعنا، عفونت های تنفسی، درمان سنتی، کووید ۱۹



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



Beneficial effects of peppermint and peppermint-derived products on improving the function of upper respiratory tract of COVID-19 patients

Sabereh Teymoori¹

1-Department of nutrition. Science and research branch. Islamic Azad University. Tehran. Iran

0000-0003-0559-4322 :ORCID

Email: sabereh.teymoori@srbiau.ac.ir

Abstract

Statement of Problem: upper respiratory tract involvement is common in COVID-19 disease. Many patients with mild to moderate infection are treated at home and a variety of herbal remedies have been suggested for symptomatic treatment.

Research Purpose: in this study, we try to outline the potential and safe use of peppermint essential oil and other compounds in preventing SARS-CoV-2 infection, and control and management of mild respiratory symptoms due to coronavirus based on scientific evidence.

Research Method: a critical overview of the scientific literature was performed and clinical evidences and recommendations were retrieved and summarized.

Results and Conclusion: based on available evidence, the use of mint compounds have been effective in prevention of infection as well as symptom treatment of COVID-19. Effects of this plant has been studied at both cellular-molecular level and individual consumption and also at the level of society consumption. Results show that the flavonoids in this plant are effective in preventing and treating respiratory tract diseases. However this is important to note that complementary therapies cannot replace standard therapies and patients must follow the instructions that are recommended by health care system.

Keywords: peppermint. Respiratory infections. remedy. Covid-19



مقدمه:

جامعه جهانی در حال حاضر با بیماری همه گیر ناشی از ویروس جدید کروناوی انسانی SARS-CoV-2 مواجه است که برای اولین بار در سال ۱۳۹۸ در کشور چین مشاهده شد. بیماری عفونی ناشی از ابتلا به این ویروس اغلب با تب و علائم تنفسی مشخص میشود. ۱۴

تخمین زده میشود از هر پنج فرد آلوده به این ویروس یک نفر به مراقبت های بیمارستانی نیاز پیدا میکند. ۱
این بیماری باعث ایجاد بحران های جدی اقتصادی و بهداشتی در سراسر دنیا شده است. کروناویروس یک ویروس positive sense single-stranded RNA (+) است که سلول های اپیتلیال دستگاه تنفسی را تحت تاثیر قرار میدهد و باعث ایجاد التهاب در غشای مخاطی شده و به آلوئول ها آسیب زده و در نهایت باعث ایجاد پونومونی میگردد. ۲

پاندمی پدیده ی جدیدی در تاریخ تمدن ها نیست و از دوران باستان، بشر با آن مواجه بوده و از درمان های گیاهی برای حل آن استفاده کرده است. ۲ لغتنامه آکسفورد کلمه ی "اپیدمی" را "شیوع موقت یک بیماری" تعریف میکند. کلمه ی اندمیک اغلب برای توصیف یک بیماری که در منطقه ای خاص شیوع پیدا کرده است، به کار میرود. درحالی که پاندمی معمولا با نگرانی های اپیدمیولوژیکی درمورد شیوع یک بیماری عفونی همراه است. ۳

جدول ۱. جدول زمانی پاندمی های شناخته شده

سال	۱۹۱۸	۱۹۵۷	۱۹۶۸	۱۹۷۷	۲۰۰۲	۲۰۰۹	۲۰۱۹
اپیدمی	Spanish flu	H2N2	H3N3	H1N1	SARS	H1N1	SARS-Cov-2

از آنجایی که هیچ درمان قطعی شناخته شده ای کووید ۱۹ وجود ندارد معمولا درمان های حمایتی شامل اکسیژن تراپی، درمان با آنتی ویروس ها و کورتیکواستروئیدتراپی انجام میشوند. در کشور چین با توجه به تجربه های قبلی در زمینه ی درمان بیماری های عفونی، داروهای سنتی چینی شامل فرمولاهای گیاهی، برای پیشگیری و درمان استفاده میشوند. ۴

استفاده از ترکیبات بیولوژیکی طبیعی برای درمان، با عوارض جانبی محدود و کاهش هزینه نسبت به داروهای ضدالتهاب همراه است. فواید دارویی-درمانی گیاهان عموما به دلیل وجود محصولات اولیه و ثانویه متابولیسم شامل فیتوکمیکال های فعال متنوع، فلاونوئیدها، اسید فنولیک ها، آنتوسیانین ها و ... است. درحال حاضر توجه معقول به محصولات گیاهی bio-friendly و eco-friendly در پیشگیری و درمان بیماری ها میشود. ۳

شواهد متعددی مبنی بر فعالیت ضد التهابی و محرک سیستم ایمنی برای گیاهان نعنا، فلفل سیاه، سیاهدانه، چای، زنجبیل، گشنیز، زیره سبز، دارچین، هل و ... وجود دارد که میتواند عوارض ناشی از بیماری های تنفسی مختلف را کاهش دهد. براساس نتایج پژوهشی که در کشور عربستان انجام شده، حدود ۷۸٪ از بیماران مبتلا به کووید ۱۹ که در بیمارستان بستری نشدند از نعنا استفاده میکردند و استفاده از مکمل نعنا در دوره ی عفونت میتواند احتمال بستری شدن در بیمارستان را کاهش دهد. ۵



از نظر گیاه شناسی، نعنا فلفلی گیاه علفی چند ساله است که معطر یا آروماتیک بوده و به خانواده ی Labiate family (Lamiaceae) و طبقه ی Mentha تعلق دارد. ترکیبات اصلی نعنا شامل روغن اسانس سرشار از منتول و منتون، آنزیم اکسیداز و پراکسیداز، ویتامین C، فنولیک اسید، کافاینیک اسید، فلاوونوئید و تانین است. در درمان سنتی از این گیاه به عنوان داروی خلط آور ۱، مرهم ۲، مسکن ۳ و ضد عفونی کننده ۴ استفاده میشده است. ۱۱

در طب چینی درمان های سنتی مختلفی برای کنترل عفونت خفیف کروناویروس پیشنهاد شده است. بیماران با عفونت خفیف معمولاً دچار علائمی شامل تب، عرق، سردرد، تشنگی، سرفه، گلو درد، قرمزی زبان، رنگ پریدگی یا زردی پوست و نبض ضعیف هستند. آنها از متدی با عنوان "پاکسازی گرما و رطوبت ریه" با دو نسخه سنتی به نام های "سانگجو یین" ۵ و "یینگیاو سان" ۶ در درمان بالینی استفاده میکنند. ۴

این مقاله مروری با توجه به پتانسیل محصولات گیاهی در ایجاد اثر مثبت بر بیماری های عفونی سیستم تنفسی، یافته های جدید پیرامون موضوع درمان علائم بیماری کووید ۱۹ به وسیله ی محصولات استخراج شده از گیاه نعنا را مورد بررسی قرار داده است.

روش پژوهش:

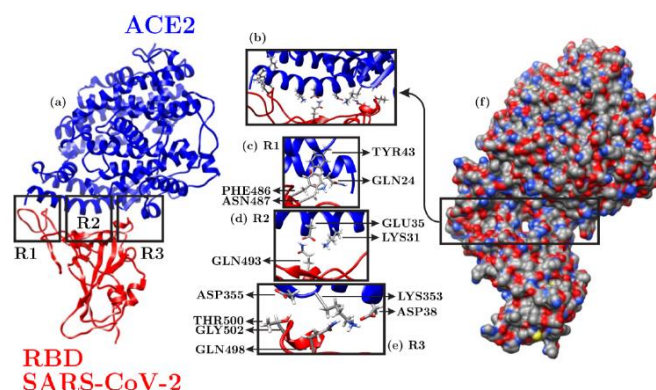
اطلاعات این مقاله مروری از جست و جو آنلاین به دست آمده است. جست و جو از طریق پایگاه های اطلاع رسانی گوگل اسکولار Google scholars و اسکوپوس scopus انجام شد. کلمات کلیدی تحقیق Respiratory ، peppermint ، Covid-19 ، remedy ، infections بودند. در انتخاب مقالات به تمرکز آن ها بر موضوعات درمان های مکمل و سنتی، استفاده از نعنا و تنگی نفس در بیماران تنفسی دقت شد. معیارهای ورود مقاله شامل: زبان انگلیسی، دسترسی به متن کامل، انتشار بعد از سال ۲۰۲۰، بودند.

یافته ها:

۱- اثر مهارکنندگی فلاوونوئیدهای برگ نعنا بر پروتئین اسپایک ۲ SARS-CoV-2 :

SARS-CoV-2 شکل کروی تاج ماندنی دارد و پروتئین های سطحی آن که از نوع اسپایک هستند، مستقیماً در فعالیت عفونی شرکت میکنند. رسپتور این ویروس در سلول های انسانی، آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) می باشد. پروتئین اسپایک نوع یک یا همان RBD نقش اصلی را در اتصال ویروس به سطح سلول های انسان و ورود آن به سلول بازی میکند. به همین دلیل جلوگیری از ایجاد اتصال RBD/ACE2 میتواند نقش مهمی در کاهش بیماری زایی کووید ۱۹ ایفا کند.

- Expectorant - 1
- Balsamic - 2
- Analgesic - 3
- Antiseptic - 4
- Sangju yin - 5
- Yinqiao san - 6
- Spike - 7



شکل ۱: تصویر شماتیک اتصال RBD/ACE2

پس از اتصال موفقیت آمیز فلاوونوئیدهای نعنای به کمپلکس RBD/ACE2، چندیدن مدل اتصال لیگاند/هدف با نوع سیستم امتیازدهی بر اساس تمایل به اتصال ۱ تعریف شد. برای تعیین پایدارترین حالت، حالت اتصال با پایین ترین تمایل به عنوان بهترین گزینه در نظر گرفته شد.

جدول ۲: فلاوونوئیدهای برگ نعنا که تحت آزمایش اتصال قرار گرفتند. (کمترین تمایل به اتصال ΔG در Kcal/mol)



Compound	ΔG [Kcal/mol]
Acacetin	-6.70
Apigenin	-6.87
Apigenin 7-O-neohesperidoside	-8.08
Chryseoriol	-6.78
Hesperidin	-8.67
Hesperitin	-6.80
Ladanein	-6.56
Luteolin	-7.24
Luteolin 7-O-glucoside	-8.01
Luteolin 7-O-glucuronide	-7.74
Luteolin 7-O-neohesperidoside	-9.18
Naringenin	-6.44
Pebrellin	-7.07
Sakuranetin	-6.38
Thymusin	-6.94
Xanthomicrol	-6.83

به طور کلی در این بررسی، ۳۱ ریشه آمینواسید متمایز در کمپلکس RBD/ACE2 شناسایی شد که با فلاونوئیدهای نعنا اتصال برقرار کردند. از بین فلاونوئیدهای مختلف نعنا، لوتئولین ۱ بیشترین و ساکورانتین ۲ کمترین تمایل اتصالی به کمپلکس RBD/ACE2 را داشتند. تمایل اتصالی دیگر فلاونوئیدهای نعنا در بازه ی -6.44 Kcal/mol تا -9.05 Kcal/mol - متغیر قرار داشت.

هسپرتین ۳، لوتئولین ۴ و آپیزنین ۵ به عنوان مهارکنندگان قوی SARS-CoV-2 در محیط درون کشتگاهی ۶ شناسایی شدند و کاندیدهای مناسبی برای بررسی های آینده در راستای پیشرفت روش های مداخله ای درمانی به خصوص مرتبط با روند التهاب و ایمنی هستند. در این بین، مشتقات لوتئولین و آپیزنین بهترین امتیاز اتصالی ۷ را داشتند. ۶ فعالیت ضد SARS-CoV-2 لوتئولین در سیستم های مختلفی از عفونت های ناشی از این ویروس ثابت شده است. این ماده همچنین به طور موثری از ورود ویروس های مشابه HIV-luc/SARS به سلول میزبان جلوگیری میکند و کاندید مناسبی برای داروهای ضد کووید است. ۱۵

هسپرتین که یک بیوفلاونوئید گلیکوزیده می باشد، یکی دیگر از ترکیبات موجود در برگ نعنا است که همچنین در هسته ی مرکبات یافت میشود. این ترکیب نیز با توجه به تمایل بالا برای اتصال به گیرنده ی اصلی سلولی SARS-CoV-2 در حال حاضر برای تولید اولیه و آزمایشی دارو جهت پیشگیری و درمان کووید ۱۹ استفاده میشود. ۱۲

۲- خواص ضد التهابی و محرک سیستم ایمنی نعنا

در اثر تقطیر قسمت های تازه ی گیاه نعنا، روغن نعنا ۸ به دست می آید. روغن اسانس به دست آمده از نعنا حاوی ترکیبات منتول ۹ $30-55\%$ ، منتون ۱۰ $32-14\%$ ، ایزومنتون ۱۱ $1-10\%$ ، منتیل استات ۱۲ $10-2\%$ ، منتول فوران ۱۳ $1-9\%$ ، $14-3\%$ سینول ۱۴ $3-14\%$ ، لیمونن ۱۵ $1-5\%$ ، کمتر از 3% پولگون ۱۶ و کمتر از 1% کارون ۱۷ است. ۷

منتول یک الکل حلقوی مونوترپن است که خواص ضد درد، ضد قارچ، ضد خارش، ضد التهاب، ضد سرفه، ضد ویروس و ضد حشره دارد و همچنین از آنجایی که آگونیست TLR ۱۸ گیرنده ی M8 است، اثر ضد سرفه دارد. بالافاصله بعد از مصرف



منتول حس تازگی در دهان ایجاد میشود. اما باید توجه داشت که مصرف مقادیر بالای تغلیظ شده ممکن است با مسمومیت همراه شود. ۱۱

- 1 7-O-neohesperidoside Luteolin
- 2 Sakuranetin
- 3 Hesperetin
- 4 Luteolin
- 5 Apigenin
- 6 in vitro
- 7 docking scores
- 8 Menthae piperitae aetheroleum
- 9 Menthol
- 10 Menthon
- 11 Isomenthone
- 12 menthyl acetate
- 13 mentho-furan
- 14 ۱,۸-cineole
- 15 Limonene
- 16 Pulegone
- 17 Carvone
- 18 Transient Receptor Potential

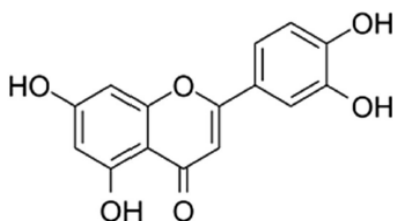
تیمول ۱ فنول مونوترپن اصلی است که در اسانس روغنی نعنا یافت میشود. این ترکیب اثرات مفیدی از جمله خاصیت آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، بی حس کنندگی موضعی و فعالیت ضد عفونی کنندگی برای تسکین سرفه دارد. ۱۱
روغن اسانس نعنا آنتی اکسیدان خوبی در دو سیستم "جاروب رادیکال های آزاد DPPH" و سیستم "کاروتنوئید-لینولئیک اسید" است. همچنین فعالیت های فارماکولوژیک مانند فعالیت های ضد ویروسی علیه آنفولانزا، هرپس و دیگر ویروس ها و فعالیت ضد انگلی به دلیل وجود افشره متانول نعنا دارد که با اثر آلبندازول در از بین بردن کرم و انگل قابل مقایسه میباشد. ۸

لوتئولین ۲ با فرمول تترا هیدروکسی فلاوون ۳، یکی دیگر از فلاوونوئیدهای برگ نعنا است که در طیف وسیعی از گیاهان و میوه ها یافت میشود. این ماده فعالیت های فارماکولوژیکی مختلفی شامل فعالیت های تعدیل کننده سیستم ایمنی، ضد التهاب، ضد



باکتری، ضد ویروس، آنتی اکسیدان، ضدسرطان، ضدآلرژی و فعالیت های محافظت کننده نورون دارد. لوتئولین التهاب ناشی از LPS را در ماکروفاژهای آلوئول موش سرکوب میکند. بعضی از مسیرهای پیشنهاد شده درمورد اثربخش بودن لوتئولین در درمان التهاب ریه شامل کاهش فاکتورهای التهابی مانند COX2، ترشحات پیش التهاب، $TNF-\alpha$ ، IL-6، محصولات iNOS و ROS از طریق سرکوب NF- κ B و مسیر فعال سازی AP-1 است. تصور میشود که مهار Akt/NF κ B در آسیب حاد القا شده توسط لیپوپلی ساکارید ریه، یکی از مکانسیم های محافظتی لوتئولین است که در ریه موش دیده شده است. مکانسیم دیگری مشابه فعالیت محافظت کننده لوتئین علیه آسیب حاد ریه ناشی از القای فعالیت لیپوپلی ساکارید ۴، به نام مسیر مهار PI3K/Akt و MEK/ERK در نوتروفیل ها پیشنهاد شده است. ۱۵

بعضی از مشخصات اسانس های روغنی گیاهی در جدول ۳ نمایش داده شده اند. ۱۳



شکل ۲: ساختار لوتئولین

جدول ۳: بعضی از مشخصات اسانس های روغنی گیاهی



Herbal oils	Scientific name	Chemical Composition	efficacy
Lavender oil	<i>Lavandula angustifolia</i>	R-enantiomers of linalool, linalyl acetate, limonene, eucalyptol, camphor, terpin-4-ol, lawandulol and lavandulyl acetate.	Antiviral activity
Peppermint oil	<i>Mentha piperita</i>	Menthol, mentone, cineol, menthyl acetate, menthofuran, limonene and carvone.	virucidal activity
Cinnamon oil	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	trans-cinnamaldehyde, o-methoxy-cinnamaldehyde, cinnamyl aldehyde, benzaldehyde, phenylethanol, borneol, eugenol, coumarin, and cinnamic acid	Antiviral activity (inhibitory activity)
Eucalyptus oil	<i>Eucalyptus globulus</i>	1,8-cineol (eucalyptol), limonene, alpha-pinene, gamma-terpinene, and alpha-terpineol	Antiviral activity (suppress viral multiplication)
Tea tree oil	<i>Melaleuca alternifolia</i>	terpine-4-ol, terpinene, alpha-terpinene, cymene, alpha-pinene, terpinolene, and 1,8-cineol.	Antiviral activity (suppress viral multiplication)
Thyme oil	<i>Thymus vulgaris</i>	Thymol, p-cymene, terpinene, linalool, carvacrol, myrcene and terpin-4-ol	Antiviral activity (inhibitory activity).

۳- اثر عصاره نعنا بر تنگی نفس و اشباع اکسیژن خون بیماران

یکی از درمان های مکمل جهت کاهش تنگی نفس، استنشاق سریع آروماتیک نعنا است. رایحه درمانی با نعنا یک روش بالینی با استفاده از روغن اسانس نعنا است که وضعیت فیزیکی و روانی بیمار را بهبود میبخشد. نعنا حاوی منتول بوده که حتی به عنوان ماده بدون نیاز به فرآوری و آماده سازی در داروهای درمان سرماخوردگی استفاده میشود. رایحه درمانی به وسیله ی منتول اثر ضدالتهابی نیز دارد که میتواند از طریق این فرآیند باعث باز شدن راه تنفسی شود. نعنا برونش ها را منبسط کرده و تنفس را تسهیل میکند و از این طریق، سرفه را کاهش میدهد. ۹

با توجه به افزایش تعداد مبتلایان به کووید ۱۹ و افزایش نیاز به ونتیلاتور، روش های درمانی مختلفی جهت کاهش نیاز به ونتیلاتور پیشنهاد شده است. کاهش اکسیژن خون در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ شایع است و گاهی ممکن است بیمار نیاز به اکسیژن تراپی غیرتهاجمی ۱ یا در موارد شدیدی حتی نیاز به لوله گذاری و استفاده از ونتیلاتور مکانیکی پیدا کند. نام بیش از ۲۵ اسانس روغنی در فارماکوپیا اروپا ذکر شده که بعضی از آنها مانند روغن انیسون، میوه ی رازیانه ی تلخ، اکالیپتوس، نعنا فلفلی، درخت چای، آویشن و ... در درمان بیماری های سیستم تنفسی استفاده میشوند. مکانیسمی که برای جذب آروماتیک ها در سیستم تنفسی پیشنهاد شده است، جذب دارو از طریق مخاط بینی و تبدیل آن به سیگنال های شیمیایی است. این سیگنال ها به پیام بویایی رفته و از آنجا سیگنال های به آمیگدال و سیستم لیمبیک و سپس با ایجاد اثرات نوروسایکولوژیکال، بر سیستم تنفسی و دیگر ارگان ها اثر میگذارد.

نتایج یک مطالعه کارآزمایی بالینی که بر روی ۲۰ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ و ۲۰ نفر در گروه شاهد انجام شد، نشان میدهد که استفاده از روغن اسانس نعنا در دستگاه نبولایزر میتواند تفاوت معناداری ($p\text{-value} = 0.004$) در سرعت افزایش اشباع اکسیژن خون با گذشت زمان نسبت به گروه شاهد ایجاد کند. ۱۰

1- NIV . Non-Invasive Ventilation



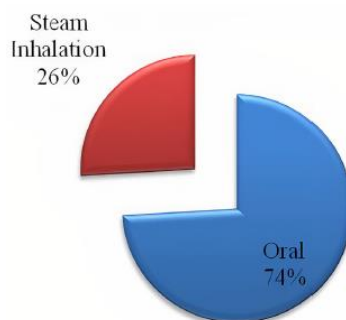
یک مطالعه تصادفی اثر اسپری حاوی روغن اسانس پنج گیاه اوکالیپتوس سیتریودورا، اوکالیپتوس گلوبولوس، نعنا، رزماری و اورینگام سیریا کام را بر بیماران با عفونت سیستم تنفسی فوقانی نسبت به گروه شاهد بررسی کرده بود. بیماران پنج بار در روز به مدت سه روز از این اسپری استفاده میکردند. این محصول در کاهش علائم بعد از بیست دقیقه از مصرف، به طور معناداری مؤثر بود. ۱۱

۴- استفاده رایج نعنا به صورت سنتی در کشورهای مختلف در جهت پیشگیری و درمان

مطالعه ای در بنگلادش درمورد انواع محصولات گیاهی که افراد برای پیشگیری و درمان علائم بیماری کووید ۱۹ مصرف میکنند، انجام شد که نشان میدهد مصرف برگ نعنا تازه به صورت له و آسیاب شده برای کاهش علائمی که در جدول (۴) نمایش داده شده، استفاده میشود. همچنین همانطور که در شکل (۲) مشخص است، گیاهان بیشتر به شکل خوراکی مصرف میشوند نسبت به شکل بخار حاصل از جوشاندن. ۲

جدول ۴: لیست چاشنی های گیاهی استفاده شده در درمان کووید ۱۹

Scientific name / Family / Voucher No.	English name	Habit Source of collection	Part	Used	Preparation	Symptoms (COVID-19) treated	Administration Method of use/Recipe	Side effects mentioned	FC	RF C	RUR	UV
Mentha piperita L. Lamiales BUH-CoV-09	Peppermint	Herb	Dried/MS	Leaf Raw/Fresh; Mashe d	— Cold — Dry cough — Flu — Difficulty breathing — Sore throat — Fever — Loss of taste/smell	Oral	About 5–6 raw mint leaves were eaten directly every morning and the mint leaf paste was eaten with hot rice.	NO	397	0.911	7	0.017



شکل ۲: فرم و روش مصرف گیاهان و محصولات گیاهی

اکثر شرکت کنندگان در این مطالعه برای مدیریت بیماری کووید ۱۹ بیشتر به استفاده از گیاهان، مشتقات گیاهی و درمان خانگی اتکا داشتند نسبت به درمان های بیمارستانی. در برخی موارد حتی درمان های سنتی خانگی را مفیدتر میدانستند که دلیل آن را فقدان متخصصین کافی، کمبود تخت مراقبت های ویژه ۱ و دستگاه ونتیلاتور و کمبود داروهای مؤثر در درمان ذکر کردند. این موارد، وابستگی افراد به درمان های سنتی گیاهی در خانه را افزایش داده است. مثالی ذکر شده است درمورد خانمی ۳۷ ساله که با تشخیص عفونت کووید ۱۹ در بیمارستان بستری شده و درحالی که در دوران بستری به دلیل شرایط محیطی نامطلوب حال او رو به وخامت بوده، ترخیص شده و درمان های سنتی را در خانه دنبال کرده است. سپس به تدریج از بیماری کرونا بهبود پیدا کرد. درمان خانگی او شامل استنشاق بخار جوشانده حاوی برگ گیاه ریحان بود. او استفاده از این درمان را موفق تر و مؤثرتر از ونتیلاتور می داند. ۲

نتایج بررسی که در کشور عربستان بر روی ۷۳۸ بیمار مبتلا به کرونا انجام شده بود، نشان داده که مصرف مکمل های غذایی بعد از ابتلای افراد به بیماری به طور معناداری افزایش پیدا میکند اما مصرف نعن در آنها کاهش پیدا کرد ($p < 0.0001$). ۶

جدول ۵: تغییر در الگوی مصرف غذایی یا مکمل قبل و بعد از ابتلا به کووید ۱۹

Dietary or Herbal Supplements	Supplement Consumption before COVID-19 Infection		Supplement Consumption during COVID-19 Infection		Change in Use from before to during COVID-19 Infection	p-Value *
	Yes	No	Yes	No		
Ginger	267 (36.2)	471 (63.8)	425 (57.6)	313 (42.4)	158 (21.4%)	<0.0001
Anise	146 (19.8)	592 (80.2)	168 (22.8)	570 (77.2)	22 (3.0%)	0.0482
Cumin	82 (11.1)	656 (88.9)	77 (10.4)	661 (89.6)	-5 (-0.7%)	0.5529
Chamomile	54 (7.3)	684 (92.7)	51 (6.9)	687 (93.1)	-3 (-0.4%)	0.6911
Peppermint	260 (35.2)	478 (64.8)	161 (21.8)	577 (78.2)	-99 (-13.4%)	<0.0001
Coffee peel	74 (10.0)	664 (90.0)	50 (6.7)	688 (93.2)	-24 (-3.3%)	0.0004
Lemon/orange	368 (49.9)	370 (50.1)	591 (80.1)	147 (19.9)	223 (30.2%)	<0.0001
Honey	320 (43.4)	418 (56.6)	524 (71.0)	214 (29.0)	204 (27.6%)	<0.0001
Black seed	145 (19.6)	593 (80.4)	345 (46.8)	393 (53.2)	200 (27.1%)	<0.0001
Costus	17 (2.3)	721 (97.7)	115 (15.6)	623 (84.4)	98 (13.3%)	<0.0001
Garlic/onion	231 (31.3)	507 (68.7)	271 (36.7)	467 (63.3)	40 (5.4%)	0.0078
Vitamin C	360 (48.8)	378 (51.2)	505 (68.4)	233 (31.6)	145 (19.6%)	<0.0001
Vitamin D	255 (34.6)	483 (65.4)	259 (35.1)	479 (64.9)	4 (0.5%)	0.7335

Data presented as frequency (%); * p-value from McNemar's test.



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



ICU - 1

اما ارتباط معنادار منفی بین مصرف بعضی از محصولات گیاهی از جمله نعنا در افراد مبتلا به کووید ۱۹ و بستری شدن در بیمارستان وجود داشت ($p = 0.0027$).

جدول ۶: ارتباط بین استفاده از گیاه به صورت مکمل یا غذایی در هنگام عفونت کووید ۱۹ و بستری شدن در بیمارستان



Natural Product or Supplement	Patient Using Status during Infection	Nonhospitalized (N = 501)	Hospitalized (N = 237)	p-Value *	Odds Ratio (95%CI) †
Ginger	Nonuser	195 (62.3)	118 (37.7)	0.0053	Reference
	User	306 (72.0)	119 (28.0)		1.06 (0.68–1.63)
Anise	Nonuser	379 (66.5)	191 (33.5)	0.1349	Reference
	User	122 (72.6)	46 (27.4)		1.11 (0.66–1.86)
Cumin	Nonuser	442 (66.9)	219 (33.1)	0.0827	Reference
	User	59 (76.6)	18 (23.4)		1.08 (0.49–2.36)
Chamomile	Nonuser	463 (67.4)	224 (32.6)	0.2937	Reference
	User	38 (74.5)	13 (25.5)		1.43 (0.62–3.32)
Peppermint	Nonuser	376 (65.2)	201 (34.8)	0.0027	Reference
	User	125 (77.6)	36 (22.4)		0.53 (0.31–0.90)
Coffee peel	Nonuser	466 (67.7)	222 (32.3)	0.7402	Reference
	User	35 (70.0)	15 (30.0)		1.39 (0.61–3.12)
Lemon/orange	Nonuser	75 (51.0)	72 (49.0)	<0.0001	Reference
	User	426 (72.0)	165 (28.0)		0.54 (0.33–0.88)
Honey	Nonuser	124 (57.9)	90 (42.1)	0.0002	Reference
	User	377 (72.0)	147 (28.0)		1.04 (0.64–1.70)
Black seed	Nonuser	241 (61.3)	152 (38.7)	<0.0001	Reference
	User	260 (75.4)	85 (24.6)		0.66 (0.42–1.05)
Costus	Nonuser	411 (66.0)	212 (34.0)	0.0095	Reference
	User	90 (78.3)	25 (21.7)		0.61 (0.33–1.12)
Garlic/onion	Nonuser	312 (66.8)	155 (33.2)	0.4108	Reference
	User	189 (69.7)	82 (30.3)		1.11 (0.70–1.69)
Turmeric	Nonuser	387 (65.2)	207 (34.8)	0.0012	Reference
	User	114 (79.2)	30 (20.8)		0.59 (0.33–1.06)
Zinc	Nonuser	355 (65.9)	184 (34.1)	0.0527	Reference
	User	146 (73.4)	53 (26.6)		0.68 (0.41–1.13)
Vitamin C	Nonuser	138 (59.2)	95 (40.8)	0.0006	Reference
	User	363 (71.9)	142 (28.1)		0.51 (0.33–0.79)
Vitamin D	Nonuser	336 (70.2)	143 (29.8)	0.0737	Reference
	User	165 (63.7)	94 (36.3)		1.89 (1.20–2.98)

Data presented as frequency (%); * p-value from chi-squared tests; † odds ratio from multivariate logistic regression with 95% confidence interval; the dependent variable in the logistic regression model was the need for hospitalization, and the results from the model were adjusted for the effects of age, gender, BMI, marital status, and the presence of any of the following comorbid conditions: diabetes, hypertension, dyslipidemia, pulmonary diseases (e.g., asthma, COPD), cardiovascular diseases, chronic kidney diseases, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), cancer, and depression or anxiety.

در طب چینی درمان سنتی به وسیله ی دو متد با عنوان " پاکسازی گرما و رطوبت ریه " با دو نسخه سنتی به نام های " سانگجو بین " و " یینگیاؤ سان " در درمان بالینی کووید ۱۹ انجام میشود .

این گیاهان دارویی باید با هم مخلوط شده و سپس با ۱۰۰۰ میلی لیتر آب خالص به مدت ۱۵ دقیقه جوشانده شوند تا زمانی که حجم آن به ۶۰۰ میلی لیتر تننور برسد. هر تننور را به سه دوز ۲۰۰ میلی لیتری تقسیم میکنند و هر روز یک دوز مصرف میشود. با توجه به تعدادی از مطالعات، یینگئاؤسان ممکن است دارای فعالیت های ضدباکتری و ضدویروس باشد و میتواند عملکرد سیستم ایمنی راه تنفسی فوقانی را بهبود بخشد. ۴

جدول ۷: ترکیبات گیاهی دو درمان پیشنهاد شده سانگجو بین و یینگیاؤ سان



Yupingfeng San

Astragalus 20g

Fangfeng 15g

Atractylodes 15g

Table 2

Two types of prescriptions for mild patients.

Sangju yin	Mulberry leaf 15g	Chrysanthemum 10g	Forsythia 10g	Almond 9g
	Mint 6g	Chinese bellflower 6g	Reed root 15g	Licorice 3g
Yinqiao san	Forsythia 15g	Chinese bellflower 6g	Honeysuckle 15g	Mint 6g
	Bamboo leaves 6g	Licorice 3g	Nepeta 6g	Light tempeh 5g
	Burdock 6g			

بحث و نتیجه گیری:

همه گیری کووید ۱۹ سلامت همه ی مردم در سراسر دنیا را به مخاطره انداخت. محققان سراسر دنیا برای پیدا کردن داروی مؤثر به تکاپو افتاده اند. درگیری ناشی از عفونت های تنفسی مشکلات متعدد دیگری را ایجاد میکند و داروهای ضدویروس اثرات جانبی زیادی دارند. در این مطالعه ی مروری تلاش شد تا ابعاد مختلف استفاده از نعنا به عنوان یکی از هدایای طبیعت، مورد بررسی قرار گیرد. نعنا گیاه محبوبی است که در کشورهای بسیاری به راحتی در دسترس قرار دارد. اسانس روغنی نعنا فلفلی از طریق فیتوکمیکال های مختلف به ویژه منتول و منتون، دارای فعالیت ضد قارچی و ضدباکتری معناداری در مقابله با باکتری های گرم منفی و گرم مثبت ، مخمر ها و قارچ ها است اما مطالعات بیشتری برای تایید اثر ضد ویروس SARS-CoV-2 لازم است که انجام شود. بعضی از فیتوکمیکال های موجود در اسانس روغنی نعنا فلفلی برای تولید داروهایی جهت پیشگیری و درمان کووید ۱۹ از طریق مهار اتصال گیرنده های ویروس به سطح سلول ، پیشنهاد شده اند. از آنجایی که نعنا خاصیت ضد التهابی دارد ، میتواند در منبسط شدن آلونول ها و کاهش تنگی نفس مؤثر باشد. مسیرهای پیام رسانی (سیگنالینگ) سلولی هم برای این اثر نعنا پیشنهاد شده است. مصرف خوراکی نعنا نیز میتواند اثرات مفیدی در راستای پیشگیری و درمان علائم کووید ۱۹ داشته باشد.

اما باید توجه داشت که درمان های گیاهی ، مسیر جادویی درمان بیماری ها نیستند و میتوانند در کنار درمان اصلی مفید واقع شوند.

فهرست منابع:

1- World health organization. ۱۴۰۰/۰۹/۱۴ .



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



- 2- A.T.M. Rafiquel Islam, Jannatul Ferdousi, Md Shahinozzaman
Previously published ethno-pharmacological reports reveal the potentiality of plants and plant-derived products used as traditional
Saudi Journal of Biological Sciences (2021) Vol ۲۸ 6653–6673
- 3- .Aneta Popova, Dasha Mihaylova, and Alexander Spasov
Plant-based Remedies with Reference to Respiratory Diseases – A Review
The Open Biotechnology Journal (2021), 15, 46-58
- 4- Jia Xu, Yunfei Zhang Sichuan Integrative Medicine Hospital, Chengdu, Sichuan Province, China
Traditional Chinese Medicine treatment of COVID-19
Complementary Therapies in Clinical Practice 39 (2020) 101165
- 5- Leen A. Aldwihi , Shahd I . Khan Faisal F. Alamri, Yazed AlRuthia, Faleh Alqahtani , Omer I. Fantoukh , Ahmed Assiri and Omar A. Almohammed
Patients' Behavior Regarding Dietary or Herbal Supplements before and during COVID-19 in Saudi Arabia
J. Environ. Res. Public Health (2021)
- 6- M. L. Pereira J_uniora; _ R. T. de Sousa Juniorb _ G. D. Amvame Nzeb _W. F. Giozzab _ L. A. Ribeiro J_uniora ۲۰۲۱
Evaluation of Peppermint Leaf Flavonoids as SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain Attachment Inhibitors to the Human ACE2 Receptor: A Molecular Docking Study (2021)
- 7- P. Smruti GITAM Institute of Pharmacy, G. I. T. A. M. Deemed to be University, Visakhapatnam
A REVIEW ON NATURAL REMEDIES USED FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISORDERS
Smruti, IJP, -(2021); Vol. 8(3): 104-111. -
- 8- Rabab J H AL-Hasseny Microbiology, Department of Health Food and Nutrition, College of Food Science, AL-Qasim Green University, Iraq
STUDY OF THE EFFECT OF PEPPERMINT EXTRACT ON *SALMONELLA SPP*, ISOLATED FROM BLOOD SPECIMEN
(2020). Vol. 20, Supplement 2, 3259-3261
- 9- Nunung Nurhayati1, Eva Supriatin, Linlin Lindayani
EFFECTIVENESS OF PEPPERMINT AROMATHERAPY TO MINIMIZE SHORTNESS OF BREATH IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS
(۲۰۲۱) ۶۴-۵۶



- 10- Davood Ommi, Nima Saeedi, Nastaran Hajizadeh, Gholamreza Mohseni, Houman Teymourian1
Complementary Effects of Mentha piperita (Peppermint) and Rosa damascene Extract (Rose oil) on SpO2 in Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial
(2020) . Vol 5(3) 119-26
- 11- .Giorgio Ciprandi¹, Maria Angela Tosca
Non-pharmacological remedies for post-viral acute cough
Monaldi Archives for Chest Disease (2021).1821
- 12- Francesco Meneguzzo , Rosaria Ciriminna , Federica Zabini and Mario Pagliaro Review of Evidence Available on Hesperidin-Rich Products as Potential Tools against COVID-19 and Hydrodynamic Cavitation-Based Extraction as a Method of Increasing Their Production Processes 2020, 8, 549; doi:10.3390/pr8050549
- 13- Abeer Mohammed Ali Al-garawyi¹, Thaer Ali Hussein², Marwa Mohammed Ali Jassim
Inhibition of Viral Infection by Using of Natural Herbal Remedies as Alternative Treatment
Sys Rev Pharm. (2020) 11(6) 416 419
- 14- Marco Valussi , Michele Antonelli , Davide Donelli b,c, Fabio Firenzuoli
Appropriate use of essential oils and their components in the management of upper respiratory tract symptoms in patients with COVID-19
Journal of Herbal Medicine (2021) 28 100451
- 15- Ayman Khalil · Diana Tazeddinova
The upshot of Polyphenolic compounds on immunity amid COVID-19 pandemic and other emerging communicable diseases: An appraisal
Natural Products and Bioprospecting (2020) 10:411–429



مروری بر تاریخچه بیماری های تنفسی واگیر: سل، آنفلوانزا و طاعون

محمد آراد زندیه^۱، حسام الدین اکبرین^۲

۱- دانشجوی دکترای تخصصی اپیدمیولوژی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- استادیار بخش اپیدمیولوژی و بیماری های مشترک، گروه بهداشت و کنترل مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران،

تهران، ایران

m.aradzandieh@ut.ac.ir

چکیده

بیان مسأله: اپیدمی های تنفسی همواره یکی از علل مرگ و میر در جوامع بوده اند، اغلب عفونت های تنفسی واگیر از زمان یک جا نشینی انسان ها شروع شده است. مهم ترین راه ورود بیماری های تنفسی از طریق دهان و بینی بوده و تراکم جمعیت عامل مهمی در رخداد بیماری های تنفسی است. با بررسی متون و کتب تاریخی مشخص می شود که تمدن های بزرگ همواره درگیر اپیدمی ها و طغیان های شدید بوده اند، به طوری که گزارش های مختلفی از رخداد این بیماری ها و حوادث متعاقب آن در دسترس است. انسان امروزی نیز با وجود پیشرفت های بسیار در زمینه پزشکی پیشگیری هم چنان در معرض وقوع اپیدمی های هولناک است. با نگاهی به گذشته می توان درس هایی را از روش های پیشگیری و کنترل بیماری ها و معضلات موجود در جوامع به دلیل اپیدمی ها دست پیدا کرد.

هدف پژوهش: در این پژوهش با نگاهی تاریخی به علت رخداد بیماری های تنفسی در گذشته و اثرات آن بر ساختار جوامع و فرهنگ مردم و از بعد دیگر به تأثیر این اپیدمی ها بر پیشرفت علم پزشکی و طب پیشگیری پرداخته می شود.

روش و چگونگی انجام پژوهش: با استفاده از کلید واژه های آنفلوانزا، طاعون، سل به زبان فارسی و انگلیسی در پایگاه های داده فارسی و پایگاه های داده بین المللی مانند بانک اطلاعات نشریات کشور (Magiran) و پایگاه مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID)، Pubmed، Google Scholar، Science Direct، Elsevier و Scopus به جستجوی مقاله های مناسب و استخراج مقاله های مرتبط با ثبت اپیدمی های تنفسی و گزارشی از وقوع آن ها پرداخته شد. هم چنین در این مطالعه از روش کتابخانه ای نیز بهره جسته شد.

یافته ها و نتیجه گیری: بیماری هایی هم چون سل، طاعون و آنفلوانزا از جمله ی مهم ترین بیماری های تنفسی و راجعه در اغلب تمدن های شهری با تراکم جمعیت بالا بوده است. این بیماری ها سبب مرگ و میر گسترده و از هم گسیختگی فرهنگی در میان جوامع و تمدن ها شده است. با درک بهتری از علل رخداد بیماری ها در میان گذشتگان می توان آمادگی لازم را در برابر پاندمی ها و اپیدمی های پیش رو ایجاد کرد.

کلید واژه ها: تاریخ پزشکی، آنفلوانزا، طاعون، سل، تاریخچه بیماری.



A review of the history of communicable respiratory diseases: Tuberculosis, Influenza and Plague

Mohammad Arad Zandieh¹, Hesameddin Akbarein²

1- PhD candidate of Veterinary Epidemiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Assistant Professor of Epidemiology, Department of Food Hygiene and Quality Control, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

Email: m.aradzandieh@ut.ac.ir

Abstract

Statement of Problem: Respiratory epidemics have always been one of the leading causes of death in societies, contagious respiratory infections have started since the time of human settlement. The most important route of entry for respiratory diseases is through the mouth and nose, and population density is an important factor in the occurrence of respiratory diseases. Survey on historical texts and books reveals that great civilizations have always been involved in epidemics and severe outbreaks, so that various reports of the occurrence of these diseases and subsequent events are available. Although prevention medicine despite many advances nowadays, but today human being is faced many epidemics disease. By investigation of disease history has taught lessons from the methods of preventing and controlling diseases and problems in societies due to epidemics.

Research Purpose: In this study, with a historical perspective on the occurrence of respiratory diseases in the past and its effects on the structure of societies and people's culture, and on the other hand, the impact of these epidemics on the development of medical science and preventive medicine is discussed.

Research Method: Using the Keywords "Influenza", "Plague", "Black Death", "Tuberculosis", "Disease History" were searched in international databases of articles such as Pubmed, Google Scholar, Science Direct, Elsevier and Scopus, as well as Iran journals database (Magiran) and Scientific Information Database (SID) database was searched and appropriate articles were extracted, analyzed and discussed. The library method was also used in this study.

Results and Conclusion: Diseases such as tuberculosis, plague, and influenza have been among the most important respiratory and recurrent diseases in most densely populated urban civilizations. These diseases have caused deaths and cultural disintegration among societies and civilizations. With a better understanding of the causes of diseases among the past, we can prepare for the impending pandemics and epidemics in future.

Keywords: Medical history, influenza, plague, tuberculosis, disease history.



مقدمه:

بیماری‌های تنفسی واگیر اغلب سبب بروز مشکلات متعددی در تمدن‌های شهری با تراکم جمعیت بالا شده‌اند. این بیماری‌ها تغییرات متعددی را در بافت و ساختار شهرها، طبابت، پیشگیری از بیماری‌ها و فرهنگ مردم به وجود آورده‌اند. چه بسا در بسیاری از لشکرکشی‌ها پادشاهان و فرماندهان، تمامی موارد را پیش‌بینی می‌کردند به جز رخداد بیماری‌های واگیر. همانطور که در قرن هفتم میلادی طاعون معروف به طاعون شیرویه در خاورمیانه شیوع پیدا کرد و شاهنشاه ساسانی قباد دوم و بیش از نیمی از سربازانش را درگیر کرد، در جایی که در یک قدمی دریای مدیترانه بودند، مجبور به عقب‌نشینی شدند. حتی در برخی از متون طاعون و طاعون شیرویه را یکی از دلایل فروپاشی سلسله‌ی ساسانیان می‌دانند. اما طاعون معروف به ژوستانیان که در قرن‌های پنجم و ششم میلادی به صورت دوره‌ای در سوریه و آناتولی امروزی رخ داد نیز یکی از عوامل پیشرفت ساسانیان به این مناطق بود. اما همین طاعون بستری شد برای نابودی امپراتوری روم شرقی و ایجاد اغتشاش‌ها و مشکلات اقتصادی. یکی از دلایل پیشرفت طاعون قرن چهاردهم که معروف به مرگ سیاه شد، به قلب اروپا لشکرکشی‌های مغولان بوده است. اما همین طاعون برای سربازان مغول مشکل‌ساز شد و دست‌آن‌ها را از رسیدن به اروپا کوتاه گذاشت. همانطور که مشخص است بیماری‌های واگیر که به یک باره در جوامع شیوع پیدا می‌کنند روند پیشرفت جوامع را تحت‌تاثیر قرار می‌دهند. رخداد اپیدمی‌ها همیشه روی منفی به جوامع نشان نداده است، به طور مثال در جریان مقاومت مردم جنوب ایران علیه استعمارگران انگلیسی اپیدمی آنفلوانزا مردم ایران را از پای درآورد و سربازان انگلیسی که تجهیزات پزشکی بهتری داشتند از این جنگ پیروز بیرون آمدند. اپیدمی‌ها قطعا در تاریخ و فرهنگ هر کشوری نقش داشته‌اند و این نقش غیر قابل چشم‌پوشی هست. عده‌ای معتقد هستند مرگ سیاه یکی از دلایل جایگزینی و پیشرفت زبان انگلیسی امروزی به جای زبان لاتین رایج آن زمان بوده است. تاثیر این بیماری‌ها در اشعار و فرهنگ هر مردم در کتاب‌ها موجود هست.

انقلاب میکروبی و کشف پادزی‌ها در پیشگیری و کنترل بیماری‌ها عفونی نقش خیلی مهمی دارد به طوریکه امروزه کمتر کشور درگیر اپیدمی‌های گسترده بیماری‌های عفونی و میکروبی می‌شود، اما هنوز بیماری‌ای همچون سل جزو ۱۰ دلیل اول مرگ و میر در دنیا می‌باشد و سل مقاوم به دارو در برخی از جوامع و بیماران دیده می‌شود که این خود سبب مشکلات عدیده‌ای در کنترل بیماری‌ها شده است. همچنین کانون‌هایی از طاعون انسانی هر از چندگاهی خودی‌نشان می‌دهد. بیماری‌های عفونی واگیر ویروسی همچون آنفلوانزا علی‌رغم اینکه توسط واکسیناسیون قابل کنترل هستند، اما طغیان‌های گسترده و تغییرات ژنتیکی آن سبب پاندمی‌ها و اپیدمی‌های آنفلوانزا در سطح جهانی می‌شود.

روش پژوهش:

در این پژوهش با استفاده از کلیدواژه‌های آنفلوانزا، طاعون، سل و تاریخ بیماری به زبان فارسی و انگلیسی در پایگاه‌های داده فارسی و پایگاه‌های داده بین‌المللی مانند بانک اطلاعات نشریات کشور (Magiran) و پایگاه مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID)، Pubmed، Google Scholar، Science Direct، Elsevier و Scopus به جست‌وجوی مقاله‌های مناسب و استخراج مقاله‌های مرتبط با ثبت اپیدمی‌های تنفسی و گزارشی از وقوع آن‌ها پرداخته شد. همچنین در این مطالعه از روش کتابخانه‌ای نیز بهره‌جسته شد.



یافته ها:

بیماری آنفلوانزا

آنفلوانزا یا گریپ یک بیماری ویروسی می باشد. سابقاً این بیماری را در دو گروه بزرگ از نظر اتیولوژی قرار می دادند: آنفلوانزای ویروسی و نزله ی میکروبی حاد که بعد ها مشخص گردید مورد دوم به یک شکل نبوده و از نظر سببی برخی از آن ها ویروس و برخی میکروبی هستند. این احتمال می رود که این بیماری از دوران باستان وجود داشته است. اما یکی از دلایلی که نمی توان با قطعیت مانند دیگر بیماری هایی همچون وبا و آبله از این بیماری نام برد عدم وجود علائم پاتوگنومیک برای این بیماری است. ویروس های A و B در سطح جهانی شایع می باشند به ویژه A که سبب جهانگیری هایی بین سال های: ۱۸۸۹، ۱۸۹۰، ۱۹۱۸-۱۹۱۹، ۱۹۳۷-۱۹۳۶، ۱۹۴۴-۱۹۴۳، ۱۹۴۸-۱۹۴۷، ۱۹۵۷، ۱۹۶۹-۱۹۶۸ شده است. تغییرات در ساختار آنتی ژنیکی ویروس سبب ظهور گونه های مختلف آنفلوانزا گردیده است. مانند آنفلوانزای A (۱۹۴۶-۱۹۳۳)، A₁ (۱۹۵۶-۱۹۴۷) و A₂ (۱۹۵۷ به بعد). ویروس جدید اغلب پس از ۱۰ تا ۱۵ سال بعد از سویه ی غالب در جمعیت گردش پیدا می کند. به عنوان مثال ویروس A₁ در سال ۱۹۴۵ و شیوع ویروس A₂ در سال ۱۹۵۷. مشاهدات پاندمی ۱۹۵۷ نشان می دهد که هر گاه اقداماتی ضد اپیدمی بیماری انجام نگیرد بیماری تمام کودکان را درگیر می کند. یکی از بزرگترین پاندمی های آنفلوانزا در قرن ۱۶ رخ داده است. به طوریکه شاهد پاندمی های متعددی در سال های ۱۵۱۰، ۱۵۵۷ هستیم. پاندمی آنفلوانزایی که در سال ۱۹۱۹ از اروپا شروع به آنفلوانزای اسپانیایی معروف گردید. این بیماری در ارتباط با جنگ جهانی اول بوده و در آن زمان شیوع بسیاری بالایی داشته است. جنگ سنگر به سنگر و محاصره شهر های مختلف، منجر به کاهش ایمنیت جوامع گشته بود، بدترین شرایط زندگی و تغذیه ی نامناسب مسئول ماهیت جدی این بیماری بوده است. در عرض دو سال این پاندمی تقریباً یک و نیم میلیارد نفر را درگیر ساخت.

پاندمی دیگری که در سال ۱۹۵۷ رخ داده است از چین و آسیای جنوب شرقی شروع گشت و در طول ۶ ماه سرتاسر دنیا را درنوردید و یک میلیارد نفر را مبتلا ساخت. نام این پاندمی آنفلوانزای آسیایی نام گرفت. به غیر از فیلیپین و بخش هایی از هندوستان که سیر شدیدی از بیماری را طی می کردند در نقاط دیگر بیماری شیوع پایینی داشته است. پیشگیری و اقدامات بهداشتی توأم با کمک های درمانی، مسئول شیوع پایین در بسیاری از کشور های دنیا بوده است. از دیگر دلایلی که آنفلوانزا پتانسیل ایجاد یک پاندمی را دارد می توان وجود مخازن حیوانی این بیماری در طبیعت اشاره کرد، به طوریکه امروزه ثابت شده است که رخداد آنفلوانزا در میان اسب ها سبب طغیان هایی از آنفلوانزا در قرن هجدهم و نوزدهم شده است. در دو قرن اخیر می توان از جهانگیری های سال های ۱۸۸۹، ۱۹۱۹ و ۱۹۵۷ نام برد. پیش از جنگ جهانی دوم به علت نبود بهداشت و شیوع بیماری های عفونی حیات مردم ایران و دنیا را به شدت تهدید می کرد. با شروع جنگ، قحطی هم اضافه گردید. از دارو های میکروبی غیر از سولفانامید ها (که چند سال قبل از جنگ کشف شده بود) داروی دیگری برای مبارزه با بیماری ها نبود. گاهی مرگ این بیماران با پی امد های بسیار اسف انگیز و دلخراش همراه بود. (۱) (۲) (۳)

وضعیت سلامت عمومی ایرانیان در قرن اخیر به شدت کابوس بار بوده است. به طوریکه استان خوزستان در اواخر قرن نوزدهم درگیر اپیدمی های گسترده ای از وبا، طاعون و آنفلوانزا بوده است. دو سال بعد از جنگ جهانی اول، شهر آبادان از طریق



هندوستان درگیر بیماری طاعون گردید، در آن سال ها شیوع بیماری های واگیر همچون سرخک، آبله و تراخم از گرفتاری های روزمره مردم شهر بوده است. شرکت های نفتی انگلیسی که اغلب در جنوب ایران فعالیت داشتند، تصمیم گرفتند تا برای حفظ بقای شرکت، فعالیت های پزشکی در منطقه انجام بدهند. انگلیسی ها از این فعالیت دو هدف داشتند، یک افزایش دید مثبت مردم نسبت به انگلیسی ها مانند فعالیت های دکتر رینولدز و دکتر یانگ (که به حکیم فرنگی معروف شده بود) و دو حفظ نیروی کار خود در منطقه. در سال ۱۹۱۸ در استان خوزستان بیمارستانی ساخته شد، که مدرن ترین بیمارستان آن زمان خاورمیانه نام گرفت و در ادامه بیمارستان های دیگری نیز در استان توسط انگلیسی ها و سران ایالت تاسیس شد. به طور کلی اولین اقدامات در مناطق جنوبی ایران تشکیل پست های قرنطینه و سپس تاسیس بیمارستان ها بوده است.(۴)

بیماری آنفولانزای اسپانیایی که در سال ۱۹۱۸ در اروپا شدت گرفت، زمانی وارد ایران شد که آزادی خواهان جنوب علیه استعمار بریتانیا قیام کرده بودند، نبرد علنی بین آنها که از مدت ها پیش آغاز شده بود به مراحل بسیار حساس و سرنوشت سازی رسیده بود. شیوع آنفولانزا در تغییر مسیر مبارزات آزادیخواهان جنوب با دولت بریتانیا نیز اثر گذار بوده است. به طوریکه با شیوع بیماری آنفولانزا و تلفاتی که بر نیروهای ایرانی وارد شد، مسیر مبارزات که کاملاً به سود آزادی خواهان بود، تغییر یافت و ارتش بریتانیا با داشتن امکانات پزشکی و دارویی آسیب کمتری دید و سرانجام نبرد به سود آنها پایان یافت.

در ارتباط با شیوع این بیماری در جنوب ایران، نیر می گوید که در شیراز، "شب سیزدهم محرم ۱۳۳۶ بادی وزید که به هر که رسید فوری زکام شد. بنده آن شب را در حسینیة ی کردها به مجلس روضه بودم. این باد که وزید عطسه شروع شد به قدری شدت پیدا کرد که مجلس را از صورت خود خارج کرد، همه عطسه می کردند."

از منابع موجود در آن سال ها به نظر می رسد این بیماری که از آن به عنوان مرض سمی قاتل نام برده شده از اروپا برخاسته به واسطه ی کشتار زیاد در جنگ جهانی و به دلیل جسد های بسیار زیاد کشته شدگان این بیماری در جهان شروع به سرایت کرده است. نکته ای که از این سخن ها بر می آید آن است که عامل این بیماری را تعفن جسد های کشته شدگان می دانند که سمی میکروبی تولید کرده اند که موجب سرایت بیماری شده است. گفته می شود هیچ نقطه ای مثل هندوستان تلفات نداشته است و از آن جا بوده که بیماری به ایران سرایت کرده است. از نوشته ها چنین بر می آید که در آن زمان هنوز اصطلاح پزشکی آنفولانزا در ایران رایج نشده بود. از این بیماری به عنوان زکام یاد می کنند و میرزا علاء الدین حسین، از پزشکان آن دوره می گوید به زبان جدید به این بیماری آنفولانزا می گویند. سایکس می گوید که جنگ با قشقای ها هنوز تمام نشده بود که غالب و مغلوب هر دو مبتلای بلای وحشتناک آنفولانزا در سال ۱۹۱۸ م شده و مانند برگ درخت به زمین ریختند. این بیماری به تلخ ترین و ناگوارترین شکلی در فارس و جنوب ایران ظهور پیدا کرده بود. در برخی از برآورد ها مثلاً در شهر شیراز برآورد شده بود که بیش از نیمی از جمعیت به دلیل زکام یا آنفولانزا تلف شده اند. در برخی از آثار نیز ذکر شده است که در شهری مانند بم نیز نیمی از جمعیت تلف شدند. برآورد دیگری که در کشور صورت گرفته است نشان می دهد که بیش از ۲۰ درصد میزان تلفات این بیماری در کل کشور بوده است. به طوریکه یکی از ارقام بالا مرگ و میر در جهان آن موقع می باشد. از دیگر مشکلاتی که مزید بر علت مرگ و میر شده بود، مالاریا و کم خونی و قحطی و مصرف زیاد تریاک ذکر شده است. (۵) (۶)

بیماری سل



از بیماری سل می توان به عنوان یکی از مهمترین بیماری های تاریخ نام برد که تاثیر بسیار زیادی بر فرهنگ، زبان و تاریخ بشریت داشته است. دانشمندان تاریخ وقوع سل را از ۲۵۲۲ قبل از میلاد تخمین زده اند. به طوری که آثار سل در ستون مهره مومیایی های مصری دیده شده است. هر چند در پاپیروس های مصری مواردی از توصیف سل نبوده است اما متونی از هند و چین در ۳۳۰۰ تا ۲۳۰۰ سال پیش کشف شده است که بیانگر توصیفات از این بیماری است. در لوح های گلی به دست آمده از میان رودان تعاریفی از این بیماری دیده می شود. همچنین در لوح حمورابی در ۲۲۲۲ ق.م از این بیماری یاد شده است در آیین زرتشت نیز از انتقال بیماری به صورت خلط نام برده شده است. (۷) هر چند این آثار بر روی اسکلت انسان های اولیه هم دیده شده است اما به طور قطعی نمی توان نظر داد. این بیماری در تمدن های هند، مصر باستان و چین مورد بحث قرار گرفته است و مطالبی در ارتباط با بیماری بر جا مانده است. در برخی از مطالعات میکوباکتریوم اولسراونس را عامل سل در دوران باستان می دانند. پیشینه ی بیماری سل به دوران نوسنگی می رسد. رویکرد پزشکان و درمانگران در طول زمان در برابر این بیماری متفاوت بوده است. به طوریکه، جراحان مصری از آبسه سل آگاه بوده و باور داشتند که نباید آنها را شکافت و تخلیه کرد. چهره های درمانگاهی سل ریوی و نخاعی به خوبی توسط بقراط در حدود ۵۲۲ ق.م وصف شده است. بقراط ظاهراً اولین کسی است که شرح کاملی از افراد مبتلا به سل ارائه نمود، بقراط یافته های بالینی سل را به عنوان بیماری مزمنی که با سرفه، خلط، تعریق و تب همراه است، بیان کرده و بر این باور بوده که بیماری سل، ارثی است و در فصل پاییز تشدید می شود، پس از او جالینوس در قرن اول میلادی در رابطه با سل توضیح داده است و داروهایی را نیز برای درمان به کار برده است. او معتقد بود که بیماری سل مسری است و برای جلوگیری از سرایت بیماری، بیماران مسلول باید از افراد سالم جدا شوند. وی به تشکیل فیما (توده) در شش های دچار سل اشاره کرده، که احتمالاً منظور او همان توبرکل هایی بوده که در سل ریوی ایجاد می شوند.

در دوران ایران اسلامی در قرن نهم میلادی علی بن سهل رین طبری، به انواع سل پوستی و سل غدد لنفاوی گردن خنازیر اشاره کرده است. ابوبکر محمد رازی (قرن ده میلادی) در کتاب الحاوی شرح حال بیماری را بیان نموده که خلط خونی (نفث الدم) داشته و احتمالاً دچار سل ریوی بوده اند، او اولین پزشکی است که در رابطه با سل استخوان اندام ها بحث می کند. ابن سینا (قرن یازده میلادی) در کتاب قانون، فصلی را به بیماری سل اختصاص داده است و می گوید این بیماری را باید از بیماری ربو (آسم) بازشناخت؛ زیرا هر دو بیماری سبب سرفه و تنگی نفس می شوند. همچنین او بر ذات مسری بودن بیماری تاکید کرد در ضمن او اشاراتی به سل گوارشی نیز می نماید. جرجانی در کتاب ذخیره خوارزمشاهی در سده ۵ و ۶ هجری قمری، بیماری سل را مسری دانسته انتقال آن را از راه هوا، آب آلوده و غیره دانسته است. او این بیماری را سبب تب طولانی مدت می داند. سیداسماعیل جرجانی در ذخیره خوارزمشاهی صریحاً سل را مسری خواند و در سال ۱۸۰۳ و تز نکروز کازئوز در داخل توبرکول را به عنوان مهم ترین عامل سرایت سل بیان نمود. در طول تاریخ یکی از عوامل پیشرفت طب پزشکی وقوع همه گیری های مرگ و میر ها به دلیل بیماری های عفونی واگیر بوده است. به طور مثال در قرن نوزدهم به دلیل شیوع بالای بیماری سل، بیمارستان سلطنتی مسلولان در لندن افتتاح شد. در سال ۱۸۱۶، استتسکوپ توسط تئوفیل لانک فرانسوی اختراع و طبقه بندی نشانه های بالینی سل و خصوصیات بیماری زایی و نشانه های سمعی در سل ارائه شد. البته این پزشک در سال ۱۸۲۶ به دلیل ابتلا به سل در گذشت. به نوعی می توان گفت نیاز به کنترل و شناخت بیماری های عفونی رایج سبب پیشرفت های مختلف در علم پزشکی شده است. به طور مثال رونتگن از اشعه ایکس و از پرتونگاری قفسه سینه برای تشخیص سل استفاده نمود یا در سال ۱۸۹۹ اولین آزمایشگاه دولتی مسلولان در آمریکا تأسیس و نخستین کنگره بین المللی سل در برلین برپا شد و در سال



۱۹۰۸، آزمون داخل جلدی توبرکولین توسط شارل مانتو ابداع شد. استرپتومایسین اولین داروی ضد پادزی مؤثر در سل توسط واکسمن و همکارانش ساخته شد و در درمان سل به کار گرفته شد. در سال ۱۹۸۲ نظریه خوش بینانه کنترل سل تا سال ۲۰۰۰ میلادی بر اساس سیر نزولی منحنی ابتلا و مرگ و میر ناشی از سل در مجمع بوئنس آیرس ارایه گردید. در سال ۱۹۸۵ منحنی مرگ و میر ناشی از سل در دنیا روند صعودی به خود گرفت و اپیدمی اول (بازگشت جهانی بیماری) و اپیدمی دوم (همراهی عفونت HIV و سل) تحت عنوان همه گیری نوین مطرح شد. در سال ۱۹۹۱، اپیدمی سوم یعنی سل مقاوم به چند دارو مطرح شد و اهداف کنترل سل توسط سازمان جهانی بهداشت تا سال ۲۰۰۰ ارایه شد. برنامه ی جهانی سل در کشور های در حال توسعه به خوبی پیش رفت و به اذعان سازمان جهانی بهداشت این برنامه در کشور های در حال توسعه شکست خورد. شکی نیست افراد بزرگی در ایران و جهان به دلیل سل فوت شده باشند، از جمله ی آن ها می توان به فوت عباس میرزا یا فوت ملک الشعرا بهار اشاره کرد. آخرین سال های جنگ جهانی اول که آشفته گی های کشور ایران از لحاظ بی نظمی امور و ظهور قحطی های هولناک و شیوع امراض به خصوص بیماری عالمگیر آنفلوانزا که ساکنان تهران به غلط آن را مسمشه می نامیدند؛ به اوج خود رسیده بود؛ مرض خانمان برانداز سل هم چهره کریه خود را در تهران و شاید هم در سراسر ایران آشکار ساخت. (۷-۹)

یک فرضیه ی رایج در ارتباط با اولین وقوع سل در جمعیت انسانی به دوران نو سنگی اشاره می کند، در آن دوران جمعیت های شکارچی-گردآورنده به سمت یک جا نشینی و کشاورزی روی آوردند. از این رو فرض گرفته می شود باکتری مایکوباکتریوم از طریق گاو ها به انسان منتقل شد (سر ریز مایکوباکتریوم بویس به جمعیت انسانی) و در جمعیت انسانی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس سازگار شد. اما با توالی یابی ژنوم های باکتری مشخص گردید، نیای م. توبرکلوزیس، م. بویس نمی باشد، بلکه م. توبرکلوزیس نیای مشترک دیگر سویه ها می باشند و عامل بیماری از طریق مهاجرت انسان های اولیه گسترش پیدا کرده است. فرض دیگری این است که باسیل های سل حدود ۳۵۰۰۰ سال پیش از طریق جهش و انتقال افقی از نوعی مایکوباکتریوم محیطی -که می توان آن را تا ۲۵۰۰۰۰۰ سال پیش ردیابی کرد- و گسترش آن توسط «اثرات گلوگاه» ظاهر شد. البته در مطالعه ی دیگری اجداد این باکتری ها را در ۳ میلیون سال پیش تخمین زده اند و نیای مشترک سویه های در حال گردش امروزی از ۱۵ تا ۲۰ هزار سال تخمین زده شده است. گونه های مایکوباکتریای جهش یافته با انسان سازگار شدند، در آفریقای مرکزی ظاهر شدند و سپس به کشورهای هندوستان-اقیانوسیه و خاورمیانه منتقل شدند. قدیمی ترین بیماری سل استخوانی انسان در مومایی ۹۰۰۰ سال پیش در سواحل شرقی دریای مدیترانه پیدا شده است. فرض بر این بود که انتقال انفجاری سل همراه با شهرنشینی زندگی انسان در قدیمی ترین فرهنگ جهان، بین النهرین پیشرفت کرده است و به دنبال آن به مناطق دیگر از جمله شرق آسیا، منطقه مدیترانه، روسیه و شمال اروپا گسترش یافته است. دومین اپیدمی جهش یافته از نوع مدرن، که در یک خانواده پکنی ایجاد شد، در چین مرکزی و کشورهای آسیای جنوب شرقی، به دنبال رشد قابل توجه جمعیت در این منطقه در طول ۱۰۰۰ سال، غالب شد. البته نظریات و فرضیات متعددی در این موضوع می باشد که بطور قطع هنوز نمی توان نظر داد. (۷، ۱۰، ۱۱)

بیماری سل در حدود ده هزار تا بیست هزار سال پیش به قاره ی آمریکا رسیده است. این بیماری از طریق مهاجرین اولیه به این قاره رسیده است. اما این باکتری در گروه های کوچک دیده شده است. به طور مثال این بیماری در جسد یک فرد پرویی که دچار درمیتی بوده است، دیده شده است. (۷) اپیدمی های اولیه ی این بیماری در ۱۵۰۰ سال پیش در منطقه آندیان (قسمت غربی قاره آمریکای جنوبی) شروع شد و به سمت شمال قاره ی آمریکا پیش رفت. اما این اپیدمی ها فروکش کردند تا زمانی که اروپاییان در این مناطق استقرار پیدا کردن که مجدداً بیماری سل به این مناطق معرفی شد. بومیان آمریکا همچون اسکیمو ها



در برابر سل به شدت حساس بودند و این اپیدمی های ۳۰۰ تا ۴۰۰ سال ادامه داشت تا جمعیت به ایمنی گله ای برسد. یکی از مسائلی که همچنان توافقی بر قطعیت آن نیست، این هست که آیا م. توپرکلوزیس جهش یافته از م. بویس است یا خیر. بسیاری از دانشمندان این فرضیه را تایید می کنند اما مطالعاتی که در قاره ی آمریکا انجام شده است، بیانگر این است که میزبان نگهدارنده ای تا قبل از ورود اسپانیایی ها به آمریکا و معرفی گاو به این قاره برای م. بویس نبوده است. شواهد نشان دهنده ی آن است که اپیدمی های سل در این قاره دیده شده است. نمی توان با قطعیت گفت که مسبب این اپیدمی ها م. توپرکلوزیس بوده است اما شواهد این را نشان می دهد. ناگفته نماند در لاما های امروزی م. بویس جدا شده است، اما این حیوانات میزبان نگهدارنده این باکتری نیستند. ادعا شده است که م. توپرکلوزیس از م. بویس تکامل یافته است و این گام تکاملی را در ارتباط با اهلی کردن گاو توسط انسان نشان می دهد. گستره میزبانی وسیع تر م. بویس نیز برای استدلال اینکه این گونه اولیه تر است، استفاده شده است. این مطالعات بیانگر آن است که م. توپرکلوزیس از ۱۵۳۰۰ تا ۲۰۴۰۰ سال پیش نشأت گرفته شده باشند. (۱۲)

بیماری طاعون

باکتری عامل طاعون (یرسنیا پستیس) توسط یرسین در سال ۱۸۹۴ کشف شد. نسبت مرگ و میر از ۳۰٪ تا ۱۰۰٪ در صورت عدم درمان تغییر می کند. طاعون در بسیاری از کشورهای قاره آمریکا، آسیا و آفریقا بومی است. این بیماری در طول تاریخ سبب رخداد اپیدمی های گسترده شده است. طاعون بسته به مسیر عفونت به سه شکل ظاهر می شود: بوبونیک، سیتیمیک و پنومونیک. شکل بوبونیک شایع ترین شکل آن است که در نتیجه نیش کک آلوده ایجاد می شود. نوع پنومونی در ابتدا مستقیماً از طریق استنشاق قطرات تنفسی آلوده از انسان به انسان منتقل می شود. (۱۳)

طاعون از لحاظ معناشناسی از لغت عربی طعن به معنای "نیزه زدن" گرفته شده است و به معنای "محل زخم نیزه" نیز می باشد. معادل انگلیسی این واژه Plague احتمالاً برگرفته از لغت لاتین plaga به معنی "ضربه، زخم و طوفان" است. ابن سینا این بیماری را در کتاب قانون در طب در بخش اورام در فصلی به نام "فی الطواعین" مورد بررسی قرار داده است. در این مبحث مشخص است که اشاره به ورم ها در نواحی نرم غددی مانند پستان، بیضه، زیر زبان، زیر بغل و کشاله ران است. ابن سینا مشخصه ی اصلی طاعون را بروز ورم به شکل همه گیر در جمعیت ها می داند. در دوران اسلامی عامل این بیماری را در سرزمین های گرم و دامنه ی بیشتر کوه ها می دانستند که در فصل هایی همچون بهار این بیماری شایع تر و خبیث تر بوده است. استعداد ابتلا به این بیماری در کودکان و جوانان بیشتر می دانستند و معتقد بودند افراد ترسو بیشتر دچار این بیماری می شوند. جرجانی معتقد بود که طاعون در برخی از مناطق اندمیک است که این مناطق را دارای هوای بد می داند و شهر هایی که در آن ها وبا رایج بوده است را برای بروز طاعون مؤثر تر می داند. افراد بسیار بزرگی به دلیل طاعون در طول تاریخ تلف شده اند. (۱۴)

طاعون منجر به حداقل سه پاندمی بزرگ شده است. اولی ("طاعون ژوستینیان") در قرن ششم پس از میلاد می باشد که در اطراف دریای مدیترانه گسترش یافت، دومی ("مرگ سیاه") در قرن چهاردهم در اروپا شروع شد و به طور متناوب برای بیش از ۳۰۰ سال تکرار شد و سومین در چین در اواسط قرن نوزدهم رخ داد که در سراسر جهان نیز گسترش یافت. ظاهراً هر بیماری همه گیر توسط یک بیووار متفاوت از یرسینیا پستیس ایجاد شده است، به ترتیب Antiqua هنوز در آفریقا و آسیای مرکزی یافت می شود، مدیوالیس (در حال حاضر محدود به آسیای مرکزی)، و اورینتالیس که تقریباً در سراسر جهان در گسترش پیدا کرده است. مرگ سیاه اروپای قرون وسطی را نابود کرد و تأثیر عمده ای بر توسعه اجتماعی-اقتصادی، فرهنگ، هنر، مذهب و



سیاست قاره داشت. چندین نقد برجسته این سوال را مطرح کرده اند که آیا مرگ سیاه واقعاً توسط یرسنیا پستیس ایجاد شده است. به طور کلی پذیرفته شده بود که اپیدمیولوژی طاعون مرگ سیاه، همانطور که در سوابق تاریخی منعکس شده است، همیشه با چرخه طاعون "کلاسیک" موش-کک-انسان مطابقت ندارد. با این حال، علائم پزشکی گزارش شده در طول هر بیماری همه گیر بسیار مشابه بود. علاوه بر این، تجربه بین‌المللی طاعون امروزی به وضوح نشان می دهد که اپیدمیولوژی طاعون «کلاسیک» تنها یکی از چندین احتمال برای توضیح مرگ سیاه است و حتی ممکن است معمول‌ترین اکولوژی طاعون متفاوت نباشد. از مواد ژنتیکی به دست آمده از کسانی که در اثر مرگ سیاه مرده اند و در گورهای قرون وسطایی دفن شده اند، بیشتر به نظر می رسد که یرسنیا پستیس عامل مرگ سیاه بوده است. (۱۳)

برخی از رخداد های طاعون در زمان تمدن اسلامی به تاریخ های، ۶۸ قمری (درگیری در شام و بصره)، ۷۰ قمری (بصره)، درگیری شام با طاعون در سال های ۸۰ تا ۱۸۰ ه.ق (به نظر می رسد شام منطقه ی طاعون خیزی بوده است)، یمن در سال ۱۰۷ ه.ق، بصره سال های ۱۳۰ تا ۱۳۲ ه.ق و ۲۲۰ ه.ق، ایران در سال ۲۹۹ ه.ق، بغداد ۴۹۳ ه.ق، ۷۴۹ ه.ق دمشق و لبنان، بغداد در سال ۷۵۰، قاهره در سال ۷۶۴ و مصر در سال ۸۱۸، هرات در سال های ۸۳۸، ۸۶۵ و ۸۸۸ درگیر طاعون بوده اند. شهر هرات یکی از بیشترین موارد گزارشات طاعون را در ایران داشته است. در نهایت می توان گفت قدیمی ترین طاعونی که در کتب اسلامی ثبت شده است، طاعون سال ۱۸ ه.ق در شام بوده است. (۱۴)

اپیدمی های طاعون در طول زمان تأثیر عمیقی بر فرهنگ ها داشته اند. طاعون آنتونین، سبب ویرانی عظیمی در امپراتوری روم در قرن دوم شد. در میان بسیاری از پیامدهای فرهنگی خود، طاعون باعث ایجاد حس تازه ای از معنویت گرایی و دینداری شد، که ممکن است محیطی را ایجاد کرده باشد که یک قرن بعد راه را برای پذیرش مسیحیت هموار کند. شاید بتوان گفت تأثیر گذارتر از اپیدمی های آبله و آنفولانزایی بوده که توسط کاشفان قاره آمریکا به مردم بومی آمریکا منتقل شد! که سبب نابودی فرهنگ و تمدن آن ها شده است. اپیدمی های طاعون تأثیر عمیقی بر تکامل زبان داشته اند و در تعیین ترکیب زبانی انگلستان مدرن نقش داشته اند. طاعون ژوستینیان جوامع موجود، که عمدتاً برتون، سلتیک و رومی بودند را تضعیف کرد و امکان تسلط نظامی، دولتی و مهمتر از همه، تسلط زبانی را از آن ها گرفت. تغییر عمده زبانی در انگلستان در این دوره با فقدان واژه های سلتیکی و لاتینی به انگلیسی، به جز نام برخی مکان ها، بیشتر مشهود است. بدون مرگ سیاه و تقاضای فزاینده برای ادبیات انگلیسی به زبان عامیانه از سوی اشراف انگلیسی‌زبان عملاً این امر امکان پذیر نبوده است. علاوه بر این، این پدیده منحصر به انگلیس یا انگلستان نیست. همه گیری طاعون بر تکامل زبان های دیگر نیز تأثیر گذاشته است. در خاورمیانه قرن هفتم، در امپراتوری ساسانی فارسی زبان، طاعون گسترده سبب ویرانگری زیاده شده بود. طاعون شیرویه، سبب مرگ پادشاه و مرگ بیش از یک چهارم از جمعیت پایتخت شد. این امر باعث شد امپراتوری ساسانی به راحتی چند سال بعد به دست خلفای اسلامی اولیه نابود شود. این خلفای اولیه به نوبه خود اصلاحات بوروکراتیکی را ایجاد کردند که زبان در منطقه عراق امروزی را از فارسی میانه به عربی تغییر داد، تغییری که تا به امروز پابرجاست. پیامدهای این تغییرات زبانی ناشی از طاعون امروزه نیز کاملاً فراگیر است. دو بار، زبان‌های عاشقانه در انگلستان غالب شد، اما طاعون گذشته آن زبان‌ها را از جزایر بریتانیا حذف کرد و در نتیجه توسعه انگلیسی مدرن را شکل داد. طاعون ژوستینیان و مرگ سیاه، که جمعیت انگلستان را برای مدت ها تحت تأثیر قرار داد، پیامدهایی داشته است که قرن ها ادامه داشته است. (۱۵)

پیشگیری و درمان بیماری های واگیر در ایران معاصر



در طول تاریخ، کشور ایران درگیر اپیدمی های گسترده ای بوده است. گاه این اپیدمی ها سبب نابودی و اضمحلال جامعه شده، گاه سبب فقر مالی و بهداشتی گسترده در میان مردم شده است. در ایران عصر قاجار به دنبال رشد تجارت و ارتباط بیشتر بین شهر ها و کشور های دیگر، بیماری های واگیر بیش از پیش شیوع پیدا کرد. اغلب این مشکلات به دلیل ضعف زیر ساخت های بهداشتی و درمانی در سطح شهر و روستا ها بوده است. گاه با افزایش شدت این بیماری ها ممکن بوده است جمعیت یک روستا یا یک شهر به یکباره به شدت کم شود. در این دوران ایران بیشتر درگیر بیماری هایی همچون طاعون و وبا بود. البته گاهی وبا را همدیف با طاعون می شمردند. مدیریت بهداشتی و کنترل بیماری های عفونی در آن زمان به طور رسمی اجرا نمی شد و اغلب حکام با چشم پوشی و مخفی کردن اخبار سعی در کنترل بیماری داشتند. یکی از مهمترین روش ها برای کنترل بیماری ها از زمان قدیم قرنطینه بوده است. قرنطینه به معنای ۴۰ می باشد. اما در اجرای این راهبرد مشکلات عدیده ای بر سر راه بود. طغیان اپیدمی های متعدد در منطقه ی خاورمیانه، انگلیسی ها را مجاب کرد تا اولین پست های قرنطینه را در سال ۱۸۰۳ میلادی در خلیج فارس به نام قرنطینه ی جنوب تاسیس کنند. بدین ترتیب نخستین تشکیلات قرنطینه توسط انگلیسی ها و در جنوب شروع به کار کرد و تا سال ها مسولیت این امر را با بودجه دولت ایران بر عهده گرفتند. این تشکیلات تا دوران حکومت پهلوی ادامه داشت به طوریکه اداره ی تشکیلات و بهداری ها به دست ایرانیان افتاد. با افزایش حجم مبادلات و راه های ارتباطی در جهان پس از انقلاب صنعتی، مسیر گسترش بیماری های عفونی از راه ابریشم که به طور سنتی مسیر تبادلات و تجارت در دنیای قدیم بود، با حکمرانی امپراتوری انگلستان در دریا ها مسیر دریایی انتقال بیماری ها هم بر مسیر سنتی افزوده شده است. از اینرو بنادر دریایی یکی از محل های شیوع بیماری های واگیر شد. اهمیت این امر استقرار پست های قرنطینه در بنادر جنوبی ایران را نشان می دهد. به طوری که در دوران قاجاریه و پهلوی در ایران و جنوب ایران شاهد اپیدمی های گسترده ای از طاعون، وبا و آنفلوآنزا بوده ایم. حکومت قاجاریه در تاسیس پست های قرنطینه ای و بهداشتی کارنامه ی ضعیفی دارد، به طوریکه تنها می توان گفت اکثر قرنطینه ها در محدوده ی شهر ها وجود داشته است و تنها امیرکبیر در سال ۱۲۶۷ هجری قمری با گسترش وبا دستور داد که در مرز ایران و عراق قرنطینه تاسیس گردد. پس از آن در سال ۱۲۹۸ هجری قمری در زمان سلطنت ناصرالدین شاه، مجلس حفظ الصحة برای رسیدگی به امور بهداشتی مملکت در مدرسه دارالفنون تاسیس گردید. در این جلسه رجل پزشکی وقت از جمله دکتر تولوزان حکیم باشی، دکتر دیکسن و دکتر آرنو حضور داشتند. در این جلسه تصمیم بر گرفته شد به دلیل شیوع طاعون در عراق، ممنوعیت برای زواری که به عراق میروند ایجاد شود و پست های قرنطینه ای در بندر بوشهر و جنوب ایران تاسیس گردد. در فرهنگ دهخدا، قرنطینه به جایی اطلاق می شود که در آن مسافران و عابران را بررسی و از ورود بیماران جلوگیری می کنند. این واژه از کلمه ی فرانسوی «کاران تن» گرفته شده است. در تاریخ ایران نیز ما شاهد قرنطینه های شهری هستیم، به طوری که مارکوپلو اذعان می کند زمانی که به شهر تبریز می رسد به دلیل قرنطینه یا حصار بهداشتی به مدت ۴۰ روز پشت در شهر می ماند. در قرن نوزدهم میلادی که طاعون از مرز غربی ایران و از عثمانی وارد می شود، به نظر نمی رسد دولت، اقدام به قرنطینه شهر ها زده باشد. زیرا اگر چنین می شد امار کشته شدگان اینقدر بالا نبود. به طور کلی مشکلات ایجاد قرنطینه در دوران قاجار را می توان بر شش قسم بر شمرد: ۱. قرنطینه ها تنها در هنگام شیوع شدید بیماری ها در کشور های همجوار یا شهر های همجوار صورت می گرفت. ۲. جمعیت بسیار زیادی در قرنطینه ها قرار می گرفتند که خود این سبب بی نظمی در شهر ها می شد. ۳. مامورین و سربازان اغلب دست به کار های خلاف شرع و رشوه گرفتن می زدند. ۴. مردمانی که از سفر به شهر های زیارتی به دلیل قرنطینه های بهداشتی منع شده بودند، اغلب جنازه های خود را از



طریق الاغ و استر به سمت امکان مذهبی رهسپار می کردند تا در آن مکان ها به خاک سپرده شوند. ۵. افرادی که از قرنطینه های فرار می کردند و سبب بی نظمی می شدند. ۶. سو استفاده ی دولت ها و شهر های مجاور از مقررات قرنطینه ای. (۱۶، ۱۷)

در ارتباط با درمان بیماری هایی همچون آنفلوانزا در زمان پاندمی ۱۹۱۸، نیر می گویند: «بدبختی فوق این مرض آن است که هیچ طبیبی تشخیص مرض را نمی داد و معالجات طوری نبود که اساس درستی داشته باشد. به یکی تبرید می دادند می مرد، به دیگری می دادند زنده می شد. به یکی ترشی می دادند می مرد، دیگری را بهبود حاصل می گشت». از گفته ها چنین بر می آید که پزشکان آن زمان علت اصلی بیماری را غلبه گرمی مزاج می دانستند زیرا که برای معالجه عموماً از داروهای سرد و خنک استفاده می کردند. از دیگر دارو هایی که می دادند می توان از دارو های گیاهی نام برد. کافور یکی از دارو های مناسب ذکر شده است و فصد کردن به عنوان یک خطای بزرگ نامیده می شد، زیرا هر که فصد می کرد می مرد. (۶)

در زمان گذشته مرگ و میر به دلیل سل در میان مردم بسیار شایع بود. یکی از رویکرد های درمانی در برابر سل تحت مراقبت گرفتن افراد مسلول در آسایشگاه هایی در محیط های خوش آب و هوا بوده است. اولین دارویی آنتی بیوتیکی که در برابر سل کشف و طراحی شد، استرپتومایسون بوده است. در خاطرات دکتر غلامرضا نظری که از متخصصین عفونی ایران، ذکر شده است که در طی سال های ۱۳۳۶ تا ۱۳۴۲ که در بیمارستان مخصوص مسلولین فعالیت داشتند، به تحقیق درباره سوش های مقاوم به آنتی بیوتیک های ضد سل و سوش های آتیپیک پرداخته اند. در آن زمان دارو های استرپتومایسین، ایزونیاید، ترکاتور، پاس دی سیکلوسرین، استفاده می گردد که در برخی از بیماران مقاومت در برابر باسیل کخ (مایکوباکتریوم) ایجاد کرده بود که روند درمانی آن ها به طول انجامیده است. یکی از مشکلاتی که در بیماران مقاوم به داروهای ضد سلی مطرح شده است، این هست که سالیان دراز تخت های بیمارستان را بدون نتیجه اشغال می کردند و به علت طولانی بودن اقامت در بیمارستان در همه امور آن دخالت ناروا می کردند. یکی از توصیه هایی که دکتر منطری در خاطرات خود بیان داشته بودند این بود که: «به همکاران ارجمندم اکیدا توصیه می کنم که پس از تزریق توبرکولین علاوه بر بررسی پاسخ لوکال توجه مخصوص به پاسخ فوکال داشته باشند». (۳)

در طب دوران اسلامی برای درمان طاعون اصول خاصی پیشنهاد شده است، به طوریکه برای درمان این افراد ابتدا پاکسازی بدن از طریق خونگیری فرد صورت می گیرد. سپس قلب با دارو های خوشبو مانند ترنج، لیمو، رب سیب، سیب به و انار ترش تقویت و توصیه می شود که افراد گل محمدی، کافور و صندل را بپویند. همچنین پیشنهاد خالی کردن ورم و به تبع آن سم داخل آن را داده اند و با بادکش آن را باید مکید. (۱۴)

بحث و نتیجه گیری:

این موضوع که بیماری ها واگیر که اغلب به صورت همه گیری هایی در سطح شهر ها و کشور ها رخ می دهد، سبب آشفستگی و از هم پاشیدگی جوامع انسانی می شود. این موضوع مهم است که اکنون از خود بپرسیم که پس از وقوع پاندمی چه اثرات فرهنگی، اقتصادی و سیاسی پایداری در سراسر جهان قرار هست رخ دهد؟ آیا با بسته شدن مرزهای بین المللی و ممنوعیت سفر در سراسر جهان، زبان و فرهنگ های رایج بین المللی نقش خود را در آینده نیز حفظ خواهند کرد؟ آیا جوامع منزوی تر شده اند؟ یا به سمت ارتباطات بیشتر رفته اند و تنوع زبانی و فرهنگی جهان ما را کاهش خواهند داد؟ چه تاثیرات فرهنگی و روانی در این پاندمی شاهد هستیم؟ و بروز این پاندمی در آینده و اکنون زمینه ساز وقوع چه بیماری هایی می شود؟ در نهایت می



توان گفت در طول تاریخ، پاندمی‌های مختلف و اپیدمی بیماری‌های تنفسی سبب تغییرات گسترده در ساختارهای اجتماعی، سیاسی و نظامی کشورها شده است. پیشنهاد می‌گردد با مراقبت گسترده تر از جامعه، به عوامل خطری اجتماعی و طبیعی بیماری‌ها توجه بیشتری شود، تا قبل از وقوع حوادث علاجی برای آن پیدا شود.

فهرست منابع:

۱. ذوقی دا. اپیدمیولوژی بیماری‌ها واگیر.
۲. Wilson Ta. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 2 ed: Wiley; 2010.
۳. نظری دغ. چهل سال تحقیق در بیماری‌های شایع عفونی ایران: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران؛ ۱۳۸۰.
۴. کاشانی س، پور عب. بیماری‌های مسری، نخستین چالش پزشکی در صنعت نفت ایران. مجله طب سنتی اسلام و ایران. ۲۰۲۰؛ ۱۰(۴):۳۷-۴۶.
۵. قاسملو ف. معرفی کتاب: «تاریخ نگاری آنفولانزای ۱۹۱۸ ایران؛ مجموعه مقاله‌هایی درباره دنیاگیری این آنفولانزا و وضع آن در ایران». طب سنتی اسلام و ایران. ۱۳۹۹؛ ۱۱(۲): AG00338.
۶. ندیم م. واقعه آنفولانزا در شیراز در سال ۱۹۱۸ میلادی برابر با ۱۳۳۶ هجری قمری. مطالعات تاریخ پزشکی (journal of research on history of medicine) ویژه نامه: ۱۳۹۲؛ ۲(3): 1392.
۷. Barberis I, Bragazzi N, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. Journal of preventive medicine and hygiene. 2017;58(1):E9.
۸. اکبرین دحا. مطالعه مورد- شاهدهی عوامل مؤثر بر آلودگی گاوداریهای صنعتی و نیمهصنعتی شیری به سل گاوی. دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران: دانشگاه تهران؛ ۱۳۹۲.
۹. عزیزی م. پیشینه تاریخی مبارزه با بیماری سل در جهان و ایران. فصلنامه تاریخ پزشکی. ۲۰۱۰؛ ۲(۳): ۱۱-۱۱.
۱۰. Iwai K, Maeda S, Murase Y. Archaeology of tubercle bacilli and tuberculosis. Kekkaku:[Tuberculosis]. 2010;85(5):465-75.
۱۱. Ulrichs T. Wie die Tuberkulose den Lauf der Geschichte beeinflusst hat-und umgekehrt. Pneumologie. 2016;70(S 02):S155-S62.
۱۲. Daniel TM. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: can we figure them out?[Unresolved issues]. The international journal of tuberculosis and lung disease. 2000;4(5):395-400.
۱۳. Stenseth NC, Atshabar BB, Begon M, Belmain SR, Bertherat E, Carniel E, et al. Plague: past, present, and future. PLoS medicine. 2008;5(1):e3.
۱۴. جلادت ا، مصطفوی ا. تشخیص، درمان و گزارش‌های همه‌گیری‌های طاعون در دوران تمدن اسلامی. طب سنتی اسلام و ایران. ۱۳۹۶؛ ۸(۲): ۱۱-۱۴.
۱۵. Wodrich APK. Plague epidemics and the evolution of language in England. Hektoen International Journal. Summer 2020.
۱۶. دهقان نژاد م. کثیری م. مروری بر تاریخچه مشکلات ایجاد قرنطینه در ایران در دوره ناصرالدین شاه (۱۲۶۴-۱۳۱۳ هـ ق/۱۸۴۷-۱۸۹۶ م). پژوهش‌های تاریخی. ۲۰۱۱؛ ۲(۴): ۱-۱۴.



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



۱۷. Kasiri M, Dehghannejad M. Quarantines of Iran in the end of Ghajar and the beginning of Pahlavi era. *Iranian Journal of Medical Ethics and History of Medicine*. 2011;4(6):50-62. Pahlavi era.



میکروب‌ها، متابولیت‌ها و محور روده-ریه

زهرا قبادی^۱، افروز السادات حسینی ابری^{۱*}

۱- گروه بیولوژی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

af.hosseini@sci.ui.ac.ir

چکیده

میکروبیوتا نقش اساسی در رشد و عملکرد سیستم ایمنی، هم به صورت موضعی و هم از نظر سیستمی دارد. شواهد تجربی و اپیدمیولوژیک در حال ظهور، یک گفتگوی متقابل مهم بین میکروبیوتای روده و ریه‌ها را برجسته می‌کند که «محور روده-ریه» نامیده می‌شود. تغییرات در اجزای میکروبیوم روده، از طریق رژیم غذایی، بیماری یا مداخلات پزشکی (مانند آنتی بیوتیک‌ها) با تغییر پاسخ‌های ایمنی و هموستاز در مجاری هوایی مرتبط است. اهمیت محور روده-ریه پس از شناسایی چندین جزء و متابولیت‌های مشتق شده از میکروب روده، مانند اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه Short-chain fatty acids (SCFAs)، به عنوان واسطه‌های کلیدی برای تنظیم سیستم ایمنی، آشکارتر شده است. SCFAها شامل بوتیرات، پروپیونات و استات هستند و توسط میکروبیوتا در سکوم و روده بزرگ تولید می‌شوند. مطالعات اخیر از نقش SCFAها در تأثیر بر پیش‌سازهای خونساز در مغز استخوان - یک مکان اصلی رشد سلول‌های ایمنی ذاتی و سازگار، حمایت کرده است. بوتیرات پاسخ‌های ضد التهابی و سلول‌های T تنظیمی را القاء می‌کند. علاوه بر SCFAs، یک متابولیت میکروبی دیگر که بر پاسخ‌های ریوی تأثیر می‌گذارد دزامینوتیروزین Desaminotyrosine (DAT) است که از موش‌ها در برابر عفونت با ویروس آنفولانزا از طریق افزایش پاسخ‌های اینترفرون نوع I محافظت می‌کند.

کلید واژه‌ها: میکروبیوتا، محور روده-ریه، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه، دزامینوتیروزین



مقدمه

بررسی علمی باکتری های غیر بیماری زا که در دستگاه گوارش پستانداران پراکنده می شوند و در مجموع به عنوان میکروبیوم روده شناخته می شوند، سابقه طولانی دارد. اصطلاح «میکروبیوم» در معنای وسیع تر آن به معنای کل جامعه میکروبی یک زیستگاه معین؛ تعریف می شود. مطالعات نشان دادند که تغییرات رژیم غذایی می تواند نوع متابولیت های تولید شده توسط باکتری های ساکن در روده سالم را تغییر دهد و اینکه ترکیب میکروبیوم روده به ترکیب رژیم غذایی مصرف شده بستگی دارد [۱]. در دهه گذشته انقلاب در تحقیقات میکروبیوتا دانش ارزشمندی در مورد عملکرد گونه های میکروبی ساکن بدن انسان ارائه کرده است. به طور گسترده ای پذیرفته شده است که این میکروارگانیسم ها، که مجموعاً «میکروبیوتا» نامیده می شوند، در شبکه هایی از تعامل با یکدیگر و با میزبان شرکت می کنند که هدف آن سود بردن از اعضای میکروبی و اعضای پستانداران این اکوسیستم منحصر به فرد است. ریه ها که قبلاً تصور می شد به صورت کاملاً استریل هستند، اکنون به عنوان یک میکروبیوتای منحصر به فرد شناخته شده اند و علاوه بر این، تحت تأثیر سیگنال های میکروبی از قسمت های انتهایی بدن، مانند روده قرار می گیرند. در اینجا ما نقش میکروبیوتای ریه و روده را در وضعیت سلامت و بیماری تنفسی مرور می کنیم و مسیرهای اصلی ارتباطی را که زیربنای محور روده-ریه هستند، برجسته می کنیم و در نهایت به معرفی متابولیت های میکروبی مؤثر در شکل گیری پیش سازهای ضد التهابی ریوی اشاره می کنیم [۲].

میکروبیوتای ریه در سلامت

از نظر تاریخی، ریه ها به دلیل چندین تصور اشتباه و تفسیر نادرست داده ها استریل تلقی می شدند که باعث ایجاد برداشت نادرست در این زمینه شد. برای مثال، عدم رشد میکروب ها از نمونه های راه هوایی از طریق استفاده از شرایط رشد ایجاد شده برای تشخیص پاتوژن های شناخته شده، به عنوان عدم وجود میکروب ها به جای محدودیت فنی به دلیل شرایط کشت تفسیر شد. اگرچه معرفی برونکوسکوپی از طریق دستگاه تنفسی فوقانی به وضوح خطر آلودگی با میکروبیوتای حلق را نشان می دهد، اما تأثیر آن با اجرای کنترل های منفی دقیق و روش های نمونه برداری برونکوسکوپی محافظت شده، مانند استفاده از کاتتر، کاهش یافته است. مطالعات متعدد نشان داده اند که ریه های افراد سالم دارای میکروبیوتا هستند و جنس های اصلی *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium* و *Haemophilus* شناسایی کرده اند. در ریه های سالم، زیست توده میکروبی کم است و حاوی 10^3 تا 10^5 باکتری در هر گرم بافت است (برای مقایسه، تراکم روده بزرگ به 10^{11} تا 10^{12} باکتری در گرم می رسد). تصور می شود که منبع میکروبیوتای راه هوایی با تعادل بین مهاجرت میکروبی از دستگاه تنفسی فوقانی و حذف میکروبی توسط مکانیسم های دفاعی میزبان (به عنوان مثال، پاکسازی توسط ماکروفاژهای آلوئولی و انتقال مخاطی)، با سهم نسبتاً کمی از تولید مثل محلی خود میکروب ها تعیین می شود. مهاجرت میکروب ها به ریه ها عمدتاً از طریق میکرواسپیراسیون اتفاق می افتد. این واقعیت با شباهت بیشتر میکروبیوتای دستگاه تنفسی تحتانی به دهان تا بینی تأیید می شود. میکرواسپیریشن یک فرآیند غیرفعال است که تا حد زیادی در طول خواب انجام می شود، زمانی که تولید صدا توسط عضلات دهان و حلق کاهش می یابد. شواهدی برای این موضوع توسط مطالعاتی که با استفاده از ردیاب های رادیواکتیو در حلق افراد سالم در طول خواب عمیق انجام می شود، ارائه شده است. در ۹ مورد از ۲۰ نفر، ردیاب پس از یک شب خواب در قفسه سینه یافت شد. کلونیزاسیون میکروب ها در راه های هوایی بلافاصله پس از تولد شروع می شود. این مطلب با تشخیص DNA باکتریایی در آسپیراسیون نای



نوزادان طی ۲۴ ساعت پس از زندگی نشان داده شده است. مشابه میکروبیوم بزرگسالان، میکروبیوم ریه نوزادان شامل استرپتوکوک، پرووتلا، نایسریا، ویلونا، پورفیروموناس و فوزوباکتریوم است. در اوایل زندگی، به نظر می‌رسد بلوغ سیستم ایمنی به موازات تشکیل میکروبیوتا، هم در موش و هم در انسان رخ می‌دهد. مطالعه بیشتر اکوسیستم ریه برای تعیین تأثیر کلونیزاسیون ریه بر فیزیولوژی میزبان مورد نیاز است. یک نقش ممکن است ارائه سیگنال‌های لازم برای برنامه ریزی پاسخ‌های ایمنی موضعی باشد. برای مثال، در موش‌ها، کلونیزاسیون میکروبی راه‌های هوایی در اوایل زندگی برای القای یک پیک گذرا در بیان لیگاند PD-L1 توسط سلول‌های دندریتیک ریوی (DCs) مورد نیاز بود، که منجر به ایجاد تحمل طولانی‌مدت نسبت به آلرژن‌های استنشاقی شد. پیشرفت در مطالعه میکروبیوم دستگاه تنفسی تحتانی انسان در اوایل زندگی به دلیل نیاز به روش‌های نمونه‌گیری تهاجمی مانند برونکوسکوپی و آسپیراسیون تراشه از افراد لوله‌گذاری شده با مشکل مواجه شده است [۳].

میکروبیوتای ریه در بیماری

تعادل بین مهاجرت میکروبی و حذف میکروبی در ریه‌ها اغلب در بیماری‌های تنفسی مشاهده می‌شود. به عنوان مثال، بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک، فیبروز ریوی ایدیوپاتیک یا برونشکتازی دارای بار باکتریایی در مجاری هوایی تحتانی هستند. جدای از تغییرات در بار میکروبی، باکتری‌های خاصی اغلب در راه‌های هوایی بیمار، از جمله سودوموناس آئروژینوزا، استافیلوکوکوس اوروس یا گونه‌های بورکولدیا شناسایی می‌شوند. در مورد فیبروز کیستیک؛ هموفیلوس، ویلونا، استرپتوکوک یا نایسریا (در فیبروز ریوی ایدیوپاتیک)؛ یا *P. aeruginosa*، *Prevotella*، *Veillonella* یا *Haemophilus* (در برونشکتازی^{۲۱۳}). تغییر خواص فیزیکوشیمیایی ناشی از التهاب مزمن باعث تسهیل رشد گونه‌های منتخب در جامعه میکروبی می‌شود که در درون بافت ریه ساکن می‌شوند. بسیاری از اختلالات گوارشی تظاهراتی در دستگاه تنفسی دارند. به عنوان مثال، تا ۵۰٪ از بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD) (که مشخص است در ترکیب میکروبیوتای روده خود تغییراتی دارند) عملکرد ریه کاهش یافته است. تظاهرات تنفسی معمولاً پس از شروع IBD رخ می‌دهد، که این ایده را تایید می‌کند که ممکن است نتیجه اختلال روده باشد. با این حال، توجه به این نکته مهم است که محور روده-ریه دو طرفه است، زیرا بسیاری از عفونت‌های تنفسی، از جمله عفونت با ویروس آنفلوانزا، اغلب با علائم گوارشی همراه هستند. همچنین در مدل‌های حیوانی نشان داده شده است که در آن عفونت تنفسی با ویروس آنفلوانزا یا *Pneumocystis murina* یا تزریق لیپوپلی‌ساکارید (LPS) داخل نای منجر به تغییراتی در میکروبیوتای روده شده است. افزایش یک جمعیت میکروبی نامتعادل ممکن است تنها با انواع خاصی از بیماری مرتبط باشد. به عنوان مثال آسم، توسط جنس‌های *Moraxella* و *Haemophilus* ایجاد می‌شود. آسم ائوزینوفیلیک، توسط جنس‌های استرپتوکوک، *Actinomyces*، *T. whipplei* و *Enterobacteriaceae* و فیبروز ریوی ایدیوپاتیک، توسط هموفیلوس، ویلونا، استرپتوکوک و نایسریا ایجاد می‌شود [۴].

محور روده-ریه

اجزای میکروبی محلول و متابولیت‌های منتقل شده از طریق گردش خون یکی از راه‌های ارتباطی بین میکروبیوتای روده و ریه‌ها است. میزبان علاوه بر سنجش الگوهای مولکولی مرتبط با میکروب، متابولیت‌های تولید شده توسط میکروبیوتا را نیز حس می‌کند.

²¹³ . bronchiectasis



برخی از آنها را نمی توان در غذا یافت یا توسط سلول های پستانداران تولید کرد، که در زمینه نقش میکروبیوتا در سلامت و بیماری اهمیت ویژه ای دارد. این متابولیت ها را می توان از متابولیسم مواد مغذی غیرقابل هضم به دست آورد. نمونه های اصلی این موارد اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه (SCFAs) هستند که از متابولیسم فیبرهای غذایی به دست می آیند. SCFA ها شامل بوتیرات، پروپیونات و استات هستند و توسط میکروبیوتا در سکوم و روده بزرگ تولید می شوند. پس از رها شدن در لومن، پاسخ های ایمنی موضعی را در روده شکل می دهند و منبع انرژی (به ویژه بوتیرات) برای کلونوسیت ها فراهم می کنند. SCFA هایی که در دستگاه گوارش استفاده نمی شوند وارد سیاهرگ باب شده و برای متابولیزه شدن به کبد منتقل می شوند. SCFA های متابولیزه نشده وارد گردش خون محیطی و قسمت های انتهایی بدن، از جمله مغز استخوان می شوند، جایی که بر رشد سلول های ایمنی تأثیر می گذارند. برای مثال، تجویز خوراکی پروپیونات، موش ها را در برابر التهاب آلرژیک راه های هوایی با آسیب رساندن به توانایی سلول های دندریتیک تازه جذب شده برای ارتقای عملکرد مؤثر سلول های TH_2 محافظت می کند. تعدیل عملکرد سلول های دندریتیک نیز در موش های تحت درمان با وانکومایسین نشان داده شده است که مخلوطی از بوتیرات، پروپیونات و استات به صورت خوراکی تجویز شده و با واکنش آلرژیک ضعیف در ریه ها مرتبط است. تغذیه موش با استات نتایج مشابهی در مدل موش آسم داشت و با تغییرات اپی ژنتیکی در سلول های T کمکی همراه بود و به تمایز سلول های T تنظیمی (سلول های Treg) کمک می کرد [۵]. در مورد بوتیرات به دست آمده از تخمیر فیبر غذایی همچنین نشان داده شده است که با افزایش خون سازی پیش سازهای ضد التهابی ریوی (مونوسیت های $Ly6c$) در مغز استخوان و به نوبه خود با کنترل آسیب شناسی ایمنی ناشی از نفوذ نوتروفیل ها، محافظت در برابر عفونت با ویروس آنفلانزا را فراهم می کند [۶]. علاوه بر SCFAs، یک متابولیت میکروبی دیگر که نشان داده شده است بر پاسخ های ریوی تأثیر می گذارد دزامینوتیروزین است که از موش ها در برابر عفونت با ویروس آنفلانزا از طریق تقویت پاسخ های اینترفرون نوع I محافظت می کند [۷]. سایر متابولیت های میکروبی مشتق شده از روده که دارای خواص تعدیل کننده ایمنی هستند عبارتند از مشتقات ایندول (محصولات متابولیسم تریپتوفان در رژیم غذایی)، نیاسین، پلی آمین ها (مشتق شده از متابولیسم ال-آرژنین)، اورولیتین A و اسیدهای پیروویک و لاکتیک که همگی نقش مهمی دارند [۸]. در هموستاز روده ای؛ با این حال، هنوز مشخص نیست که آیا این متابولیت های میکروبی روده بر سلامت تنفسی تأثیر می گذارد یا خیر. در برخی موارد، میکروبیوتا همچنین می تواند متابولیت های مشتق شده از میزبان را تغییر دهد. اسیدهای صفراوی که برای تسهیل جذب چربی در دوازدهه آزاد می شوند، توسط میکروبیوتای ساکن به اسیدهای صفراوی ثانویه تبدیل می شوند. بنابراین، تغییرات در ترکیب و/یا فراوانی میکروبیوتا منجر به تغییرات در اسید صفراوی می شود. با توجه به خواص تعدیل کنندگی ایمنی این متابولیت ها، نقش احتمالی میکروبیوتا-اسید صفراوی در اختلالات گوارشی ظاهر شده است. با این حال، تأثیر احتمالی این فعل و انفعالات بر سلامت تنفسی ناشناخته باقی مانده است. محصولات میکروبی یا متابولیت ها می توانند به طور بالقوه در کلینیک مورد استفاده قرار گیرند و به طور بالقوه می توانند بر اتکا به استفاده از خود میکروب ها غلبه کنند. نتایج استفاده از خود میکروب ها ممکن است بسیار کمتر قابل پیش بینی باشد، زیرا موجودات زنده توانایی های متفاوتی برای کلونیزه شدن و تأثیرگذاری بر یک میزبان خاص دارند. به عنوان مثال، گزارش شده است که کلونیزاسیون گذرا توسط سویه های پروبیوتیک در قسمت تحتانی دستگاه گوارش انسان بسیار متغیر است، به طوری که برخی از انسان ها نسبت به کلونیزاسیون مجاز هستند و برخی دیگر نسبت به آن مقاوم هستند. علاوه بر این، مسیرهای میزبان تحت تأثیر این سویه های پروبیوتیک به طور قابل توجهی بین افراد متفاوت است. استفاده از دوزهای استاندارد از اجزای میکروبی خالص شده، که از نظر بالینی اثرات مفیدی دارند، می تواند بر عدم قطعیت در مورد زنده ماندن و عملکرد میکروب ها در میزبان های مختلف غلبه کند و ممکن است



پتانسیل بیشتری نسبت به خود پروبیوتیک ها داشته باشد. محور روده-ریه همچنین می تواند شامل مهاجرت مستقیم سلول های ایمنی از روده به دستگاه تنفسی از طریق گردش خون باشد. نمونه ای از این در مطالعه ای گزارش شده است که در آن گردش خون دو موش به هم متصل بود. این مطالعه نشان داد که سلول های لنفوئیدی ذاتی گروه ۲ روده^{۲۱۴} (ILC2s) از یک موش که به صورت داخل صفاقی با سیتوکین IL-25 تحت درمان قرار گرفته بود، در ریه های هر دو موش استقرار یافت. انتقال سلول های ایمنی بین روده و ریه ها ممکن است نقش مفیدی در تقویت ظرفیت میزبان برای مبارزه با عفونت داشته باشد. برای مثال، حس کردن باکتری های مشترک توسط سلول های دندریتیک روده برای آماده سازی ILC3 های تولیدکننده IL-22 برای مهاجرت به ریه ها و محافظت در برابر ذات الریه مورد نیاز بود [۹]. با این حال، چنین گفتگوی متقابل ممکن است در بیماری نیز رخ دهد، زیرا سلول های TH17 ویژه باکتری های رشته ای روده (SFB) که دارای گیرنده های آنتی ژن سلول T دوگانه، یکی خاص SFB و دیگری برای خود آنتی ژن هستند، به دستگاه تنفسی مهاجرت کرده و به آسیب شناسی ریه کمک می کنند. در نهایت، روده می تواند از طریق واسطه های التهابی مشتق شده از میزبان که در گردش خون یافت می شوند، بر پاسخ ها در ریه ها تأثیر بگذارد. افزایش غلظت سرمی واسطه های التهابی در بیماران مبتلا به اختلالات روده ای از جمله IBD یافت می شود. وارد شدن این واسطه ها به ریه ها ممکن است بر انعطاف پذیری و بزرگی پاسخ های ایمنی تأثیر بگذارد، که مکانیسم دیگری را تشکیل می دهد که از طریق آن ریزمحیط محلی شکل می گیرد و ماهیت التهاب مشخص می شود [۱۰].

نتیجه گیری

پیشرفت ها در درک تأثیرپذیری متقابل میزبان و میکروب از یکدیگر، اهمیت اجزا و متابولیت های میکروبی روده را در حفظ بافت و هموستاز ایمنی برجسته کرده است. در میان این متابولیت های مشتق شده مشترک، SCFA ها به عنوان مولکول های سیگنال دهنده کلیدی در روده و محیط اطراف ظاهر شده اند تا التهاب و پاسخ های محافظتی مستقیم را محدود کنند. سطح SCFA موضعی و سیستمیک به شدت به محتوای فیبر قابل تخمیر در جیره ها و به جامعه میکروبی محلی که قادر به تخمیر این الیاف هستند وابسته است. به همین ترتیب، فیبرهای غذایی می توانند با تغییر نسبت *Firmicutes* به *Bacteroidetes*، میکروبیوم روده را شکل دهند و اجازه رشد باکتری هایی را که ظرفیت تخمیر SCFA را افزایش داده اند، می دهند. با توجه به اثرات محافظتی آنها در برابر بیماری های التهابی روده و تنفسی، SCFA ها و رژیم های غذایی یک رویکرد درمانی امیدوارکننده را نشان می دهند. همانطور که در مورد میکروبیوتای روده یافت شد، به نظر می رسد SCFAs به ویژه بر میلوپوئز^{۲۱۵} تأثیر می گذارد. در طول بیماری های آلرژیک راه هوایی، SCFA ها تعهد MDP ها^{۲۱۶} را به سلول های دندریتیک ریوی (DCs) نابالغ القا می کنند که قادر به حفظ پاسخ های Th₂ نیستند، در حالی که تمایز MDP ها را به سمت تولید پیش سازهای ضد التهابی ریوی (مونوسیت های Ly6c) پیش می برد که آسیب شناسی ایمنی ناشی از نوتروفیل را بر اثر عفونت آنفلوانزا محدود می کند. SCFAs باعث ایجاد میلوپوئز برای ایجاد یک محیط ضد التهابی در راه های هوایی می شود.

²¹⁴ . intestinal group 2 innate lymphoid cells (ILC2s)

²¹⁵ . myelopoiesis

²¹⁶ . Dendritic cells progenitors (MDPs)



فهرست منابع:

1. Postler, T.S. and S. Ghosh, *Understanding the holobiont: how microbial metabolites affect human health and shape the immune system*. Cell metabolism, 2017. **26**(1): p. 110-130.
2. Wypych, T.P., L.C. Wickramasinghe, and B.J. Marsland, *The influence of the microbiome on respiratory health*. Nature immunology, 2019. **20**(10): p. 1279-1290.
3. Erb-Downward, J.R., et al., *Analysis of the lung microbiome in the "healthy" smoker and in COPD*. PLoS one, 2011. **6**(2): p. e16384.
4. Byun, M.K., et al., *Differences of lung microbiome in patients with clinically stable and exacerbated bronchiectasis*. PLoS One, 2017. **12**(8): p. e0183553.
5. Dang, A.T. and B.J. Marsland, *Microbes, metabolites, and the gut-lung axis*. Mucosal immunology, 2019. **12**(4): p. 843-850.
6. Trompette, A., et al., *Dietary fiber confers protection against flu by shaping Ly6c⁺ patrolling monocyte hematopoiesis and CD8⁺ T cell metabolism*. Immunity, 2018. **48**(5): p. 992-1005. e8.
7. Steed, A.L., et al., *The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon*. Science, 2017. **357**(6350): p. 498-502.
8. Singh, R., et al., *Enhancement of the gut barrier integrity by a microbial metabolite through the Nrf2 pathway*. Nature communications, 2019. **10**(1): p. 1-18.
9. Bradley, C.P., et al., *Segmented filamentous bacteria provoke lung autoimmunity by inducing gut-lung axis Th17 cells expressing dual TCRs*. Cell host & microbe, 2017. **22**(5): p. 697-704. e4.
10. Alwin, A. and S.M. Karst, *The influence of microbiota-derived metabolites on viral infections*. Current Opinion in Virology, 2021. **49**: p. 151-156.



مروری بر پرکاربردترین ترکیبات موثره گیاهان دارویی و تاثیر آنها بر عفونت های تنفسی

شبمنم جلیلی^{۱*}، مرضیه تقی زاده^۲

۱، ۲- ایران، اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم و فناوری های زیستی، گروه زیست شناسی گیاهی و جانوری

Shabnamjalili67@yahoo.com

چکیده

بیان مسأله: عفونت های تنفسی از جمله بیماری تنفسی جدید ناشی از ویروس SARS-CoV-2 و همچنین ویروس انفلوانزا به علت سرعت انتشارشان بسیار شایع بود و سالانه موجب مرگ و افراد بسیاری در جهان می گردد. گیاهان دارویی قرن ها است که به طور سنتی برای درمان سرماخوردگی، سرفه، برونشیت، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی و بعضی التهابات به کار می رود. این گیاهان به دلیل دارا بودن ترکیبات مؤثر به عنوان یک درمان حمایتی و نیز با کمک استفاده از توصیه های طب سنتی و ایرانی می تواند نقش بسزایی در درمان این قبیل بیماری ها داشته باشند.

هدف پژوهش: هدف از این مطالعه پژوهش، بررسی، مطالعه و گردآوری گیاهان دارویی مهم و مفید در درمان عفونت های تنفسی با تاکید بر درمان بیماری تنفسی کرونا می باشد.

روش و چگونگی انجام پژوهش: در این مطالعه گیاهان دارویی مختلف از مجله سرخارگل، مرزه، اکالپیتوس، رازیانه، گل راعی، شیرین بیان، آویشن و ترکیبات و فرآورده های طبیعی مؤثر آنها در درمان بیماری های تنفسی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها و نتیجه گیری: با توجه به نتایج بدست آمده گیاهان دارویی به دلیل سرشار بودن از ترکیبات آنتی اکسیدانی، فنل ها، فلاونوئیدها و دیگر ترکیبات مؤثره در پیشگیری و درمان فیبروز های ریوی به جای داروهای شیمیایی مرسوم که دارای عوارض جانبی بسیاری نیز می باشد، نقش بسزایی در پیشگیری و درمان عفونت های تنفسی دارند

کلید واژه ها: گیاهان دارویی، عفونت تنفسی، کووید-۱۹، پلی فنول ها، فلاونوئیدها



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



An overview of the most widely used active ingredients of medicinal plants and their effect on respiratory infections

Shabnam Jalili ¹, Marzieh Taghizadeh ²,

1, 2- Department of Plant and Animal Biology, Faculty of Biological Science and Technology,
University of Isfahan, Isfahan, Iran.

Email: shabnamjalili67@yahoo.com

Abstract

Statement of Problem: Respiratory infections, including the new respiratory disease caused by the SARS-coV-2 virus as well as the influenza virus, were very common due to their rapid spread and cause death of many people in the world every year. Medicinal plants have been traditionally used for centuries to treat colds, coughs, bronchitis, upper respiratory tract infections and some inflammations. These plants can play an important role in the treatment of such diseases due to having effective compounds as a supportive treatment and also with the help of using the recommendations of traditional and Iranian medicine.

Research Purpose: The purpose of this study is to research, study, and collect important and useful medicinal plants in the treatment of respiratory infections with emphasis on the treatment of corona disease.

Research Method: In this study, various medicinal plants from Echinacea, Savory, Eucalyptus, Fennel, Herring, Licorice, Thyme and their effective natural compounds or products in the treatment of respiratory diseases were studied.

Results and Conclusion: According to our results, medicinal plants due to their richness in antioxidant compounds, phenols, flavonoids and other effective compounds in the prevention and treatment of pulmonary fibrosis instead of chemical drugs that have many side effects, play an important role in prevention and treat respiratory infections.

Keywords: Medicinal plants, Respiratory infections, covid-19, Poly phenols, Flavonoids



مقدمه:

عفونت های تنفسی با توجه به انتشار وسیع و گسترده از اهمیت فراوانی در بین محققین برخوردارند، چرا که نقش بسیار مهمی در مرگ و میر کودکان و بزرگسالان دارند. بطوریکه سالانه موجب مرگ حدوداً ۵ میلیون کودک به علت عفونت های تنفسی می شود (۱ و ۲). ویروس ها مهمترین عامل بیماری های تنفسی می باشند که سبب آلودگی مجاری دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی می گردد (۳). تعدادی از عفونت های تنفسی منشأ باکتریایی دارد اما به نسبت عفونت های تنفسی ویروسی از شیوع کمتری برخوردارند (۳). بروز و شدت بیماری های تنفسی در هر دو کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه بسیار گزارش شده است. به طوریکه یکی از چهار عامل اصلی مرگ و میر و عوارض ناشی از آن، هزینه بالای سلامت و کاهش بهره وری در کشورهای توسعه یافته می باشد (۴ و ۵). بیماری های تنفسی اغلب در نتیجه آلودگی هوا، سبک زندگی و عفونت میکروبی ایجاد می شوند در حالی که عوامل بیماری زا شامل دود تنباکو، آلودگی هوا، مواد شیمیایی، گرد و غبار و همچنین عفونت های مکرر دستگاه تنفسی تحتانی در دوران کودکی سبب این گونه بیماری ها می گردد (۶). عوامل ایجاد عفونت مجاری تنفسی بسیار متنوع می باشد و براساس سن بیمار، فصل و منطقه ی جغرافیایی متفاوت می باشد. بر اساس شیوع گستردگی عفونت های تنفسی در بین جمعیت های مختلف در سطح جهان نیاز به تحقیقات و بررسی های بیشتر در حوزه ی درمان و مدیریت ضروری می باشد (۷). در میان عفونت های تنفسی ویروسی، آنفلوآنزا شایعترین و مهمترین می باشد. ویروس آنفلوآنزا می تواند در مجاری فوقانی و تحتانی تنفسی از بینی تا شش ها سبب آلودگی و بیماری شود (۸). در فصل زمستان و اوایل بهار شیوع آنفلوآنزا بیشتر است و ممکن است با علائم تب، لرز، سرفه، تن درد، گلودرد و سردرد همراه باشد. معمولاً پایداری علائم بیماری برای چند روز است در حالی که در برخی از افراد بیماری شدیدتر است و برخی اوقات موجب بستری شدن فرد می گردد. هر سال هزاران مرگ و میر در اثر این بیماری گزارش شده است که اغلب در بین سالمندان رخ می دهد. برای پیشگیری از آنفلوآنزا واکسن نیز اختراع شده است و در هر سال فرمولاسیون آن بر اساس تغییرات آنتی ژنیکی ویروس تغییر می یابد (۹). یکی از مهمترین و مرگبارترین عفونت های تنفسی ناشی از کرونا ویروس با نام علمی SARS-CoV-2 می باشد. این بیماری اولین بار در شهر ووهان چین در سال ۲۰۱۹ شناسایی و به سرعت به دیگر نقاط جهان انتشار پیدا کرد که بر این اساس سازمان بهداشت جهانی آن را یک وضعیت اورژانسی و اضطراری در سراسر جهان اعلام نمود (۱۰). شیوع ویروس کووید-۱۹ بسیار سریع بود به گونه ای که در یک زمان کوتاه به دلیل شدت مسری و واگیر بودن، جمعیت بسیار زیادی را در سراسر دنیا مبتلا کرد به صورتی که بعد از گذشت حدوداً دو سال از زمان گزارش اولین مورد مبتلا به کرونا، در کل دنیا در حدود ۲۱۹ میلیون نفر به این بیماری مبتلا شده اند (۱۰ و ۱۱). این بیماری در بیماران مبتلا به این ویروس به شکل التهاب شدید بافت ریه و تولید بیش از حد سایتوکاینهای التهابی، نکرóz و هایپرپلازی بافت های درگیر است که عملکرد ریه را تحت تاثیر قرار می دهد و سطح اکسیژن خون را نیز کاهش می دهد. علائم بیماری کووید-۱۹ میتوانند شامل: تب (در ۴۳/۸ درصد موارد)، سرفه خشک (در ۶۷/۸ درصد موارد)، اختلال تنفسی، احساس خستگی و درد عضلانی (در ۱۱ تا ۱۴ درصد موارد)، اسهال (در ۳/۸ درصد موارد) باشد. به طور متوسط دوره ی نهفتگی علائم، چهار روز می باشد (۱۲). افزایش سرعت بهبودی و کاهش میانگین زمان بستری بیمارانی که از گیاهان دارویی به عنوان درمان کمکی استفاده کردند مشاهده شد و بهبود علائم ریوی و کوتاه شدن دوره درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ گزارش گردید (۱۳ و ۱۴ و ۱۵). از اینرو شناسایی خواص گیاهان دارویی عمده تاً به حفظ سلامت جامعه در بیماری های متعدد در سراسر جهان کمک می کند. قابل ذکر است که سازمان بهداشت جهانی



(WHO) اعلام کرده است که ۸۰ درصد از جمعیت جهان از گیاهان دارویی به عنوان روش درمانی مؤثر در درمان بیماری های مختلف بهره می گیرند (۱۶). در این رابطه، گیاهان فراوانی از خانواده های مختلف از نسلی به نسل دیگر برای درمان سرفه، آسم، عفونت دستگاه تنفسی و ذات الریه استفاده می شود. با توجه به قابلیت و تأثیرات بسزای ترکیبات و متابولیت های مؤثره گیاهی و نیز خواص آنتی اکسیدانی آنها از زمان های بسیار قدیم برای درمان بیماری های مختلف استفاده شده است. محققان بیان داشتند که شیوع بالای بیماری های تنفسی به عنوان مثال سرماخوردگی و سرفه بیش از ۵۶ درصد و با بهره مندی از ۳۸۴ گیاه دارویی درمان می شود (۱۷ و ۱۸). طب سنتی و گیاهان دارویی سابقه ی بسیار طولانی دارد و در بسیاری از کشورها، فرهنگ ها و ملل مختلف، استفاده از گیاهان دارویی برای درمان بیماری ها و حفظ سلامت عمومی بسیار شایع است. فرآورده های طبیعی نقش بسیار مهمی در تحقیق و توسعه داروهای جدید دارند. همچنین مطالعات اخیر نتایج امیدوارکننده ای را از استفاده از گیاهان در درمان یا پیشگیری از انواع بیماری ها مانند آترواسکلروز، دیابت، بیماری های قلبی عروقی، اختلالات عصبی و سرطان نشان داده اند (۱۹). از این جهت گیاهان دارویی با توجه به ترکیبات فراوان و آنزیم های آنتی اکسیدان به عنوان یک منبع مفید برای درمان بسیاری از بیماری های رایج از جمله عفونت های تنفسی بسیار مورد توجه محققان واقع گردیده است. این مقاله حاصل یک پژوهش مروری است که به وسیله ی موتور جستجو نظیر Google Scholar، Google و پایگاههای اطلاعاتی Science Direct، PubMed و سایتهای CDC و WHO جمع آوری، و بررسی تعدادی از گیاهان دارویی و ترکیبات مؤثر آنها بر عفونت های تنفسی رایج صورت گرفت. اکیناسه (Echinacea) و یا سرخارگل، یک گیاه دارویی پرمصرف که مربوط به آمریکای شمالی می باشد. جنس اکیناسه شامل نه گونه است که سه گونه آن شامل *E. purpurea*، *E. angustifolia* و *E. pallida* خواص درمانی دارند (۹). گیاه سرخارگل سال ها به طور سنتی برای درمان سرماخوردگی، سرفه، برونشیت، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی و بعضی التهابات به کار می رود اگر چه ترکیبات فعال زیادی از اکیناسه شناسایی شدند ولی مکانیسم عمل آن ها هنوز ناشناخته است. تحقیقات نشان می دهد که اکیناسه و ترکیبات فعال آن روی سیستم ایمنی و فاگوسیت ها اثر دارد در حالی که روی سیستم ایمنی اختصاصی تأثیری ندارد (۲۱). امروزه اکیناسه برای عفونت های باکتریایی، ویروسی، پروتوزوایی و قارچی به کار می رود. همچنین به عنوان ترکیب ضد التهاب و احتمالاً پیشگیری کننده مصرف می شود. اجزای شیمیایی گونه های اکیناسه شامل بخش های لیپوفیلیک (مثل آلکامیدها و پلی استیلن ها)، پلی ساکاریدهای محلول در آب، مشتقات اسید کافئیک (مثل اکیناکوزید، اسید شیکوریک و اسید کافئیک) و فلاونوئیدها است. اسید کافئیک جزء مؤثر و ترکیب اصلی تعداد زیادی از گیاهان دارویی از جمله اکیناسه می باشد (۲۲). یک ترکیب منحصر به فرد این گیاه اکیناکوزید است که شامل اسید کافئیک، مشتقی از اسید کافئیک، گلوکز و رامنوز است که همه این ترکیبات به مولکول گلوکز مرکزی متصل می باشند. اکیناکوزید در ریشه ذخیره می شود اما با درصد کمتری در گلها نیز وجود دارد. سایر مشتقات اسید کافئیک از جمله اسید شیکوریک، اسید کلوروژنیک و سینارین می باشد. آلکامیدها، پلی ساکاریدها و اسید شیکوریک موجب تحریک سیستم ایمنی می گردند (۲۳). ترکیبات شیمیایی و فعالیت های بیولوژیک اکیناسه نه تنها به گونه، بلکه به جزء مورد مصرف گیاه (ریشه و قسمتهای هوایی)، روش عصاره گیری، موقعیت جغرافیایی، مرحله تکامل، زمان برداشت و شرایط رشد گیاه نیز بستگی دارد (۲۴). به عنوان مثال، پلی ساکاریدهای موجود در عصاره آبی که سبب تحریک سیستم ایمنی غیراختصاصی می شوند، در عصاره الکلی وجود ندارد. از طرف دیگر، ترکیبات ریشه گیاه در مقایسه با قسمت های هوایی آن نیز بسیار متفاوت است. به گونه ای که ریشه دارای روغنهای فرار و آلکالوئیدهای پیرولیزیدین (مانند *tussilagene* و *isotussilagene*) بسیار بیشتری نسبت به اندام هوایی است (۲۵). در سال ۱۹۹۲ تنها عصاره الکلی ریشه *E. pallida* و شیره استخراج شده از قسمتهای هوایی *E. purpurea*



توسط کمیسیون E مورد تایید قرار گرفت (۲۰). این کمیسیون مصرف خوراکی بخش هوایی گیاه *purpurea E.* را برای سرماخوردگی، عفونت های دستگاه تنفسی، عفونت های دستگاه ادراری و مصرف موضعی آن را برای زخمهایی که به سختی بهبود می یابند، مورد تایید قرار داده است. همچنین ریشه (*E. pallida* تازه یا خشک) برای درمان عفونت های شبه آنفلوآنزایی می باشد (۲۶). به طور کلی موارد مصرف بالینی اکیناسه عبارت است از: فرونکل (کفگیرک) و جوش، سپتیمی، التهاب نازوفارنژیال، پیوره، التهاب لوزه، کربونکل، آبسه، بیماریهای ویروسی، قارچی و باکتریال، عفونت مزمن دستگاه تنفسی، سرماخوردگی و آنفلوآنزا. همچنین به صورت موضعی نیز برای اولسراسیون پوستی و زخمها نیز استفاده می شود (۲۷).

اکالیپتوس یکی از گیاهان معروف خانواده مورد است که بومی استرالیا بوده و از آنجا به دیگر نقاط جهان، از جمله ایران آورده شده است. اکالیپتوس گیاهی است درختی که گاهی به بلندی چند متر هم می رسد. برگهای آن کشیده و باریک است، همچنین دارای گونه هایی با برگهای بیضوی و یا گرد هم می باشد. ۸۰ گونه مختلف این جنس از سالهای بسیار دور وارد ایران شده و در نقاط مختلف، به خصوص در شمال و جنوب کشورمان کشت شده است. از بین گونه های مختلف وارد شده به ایران گونه های زیر دارای مقدار اسانس فراوان با شاخص دارویی ترکیب اکالیپتول، در حد قابل قبول هستند *Eucalyptus: globulus, E. sargentii, E. gillii, E. astringens, E. camaldulensis*. طبیعت اکالیپتوس گرم و خشک می باشد (۲۸). اکالیپتوس و روغن فرار آن اثرات آنتی بیوتیک (ضد باکتری، ضد قارچ، حشره کش و ضد پوسیدگی دندان)، کاهش تشکیل پلاک دندان، التیام بخش، ضد سرطان، ضد التهاب، خلط آور، آنتی اکسیدان می باشد (۲۹). همچنین نتایج حاصل از مطالعات حیوانی تاثیر ضد دیابتی این گیاه را نشان داده است. گیاه اکالیپتوس دارای تنوعی از فلوروگلوکوسینول و تانن ها است که بعضی از آن ها دارای فعالیتهای دارویی از جمله آنتی اکسیدان، ضد باکتری، ضد قارچ می باشند. به هر حال در مواد بسیاری برگ و یا روغن فرار اکالیپتوس عمدتاً برای درمان بیماریهای مربوط به دستگاه تنفسی، از جمله سرفه و برونشیت (از راه موضعی و خوراکی) و یا مداوای دردهای روماتیسمی به کار برده می شود. داروهای مصوب موجود در بازار دارویی ایران که شامل پودر، روغن فرار و یا تنتور حاصل از برگ های اکالیپتوس، به صورت مجزا و یا ترکیب با سایر فراورده های گیاهی (مانند روغن فرار نعنا، منتول و یا پودر آویشن، رازیانه و نعنا) عرضه می شوند که برای رفع نشانه های سرماخوردگی، سرفه و احتقان بینی به کار می روند (۳۰ و ۳۱).

رازیانه (*Fennel*) با نام علمی *Foeniculum vulgare L.* گیاهی است علفی، پایا، معطر، برگهای بالای ساقه دارای دم برگ کوتاه، سراسر گیاه دارای خطوط موازی و برجسته، ظاهر گیاه شبیه گیاه شوید می باشد (۳۲). دانه گیاه رازیانه دارای ترکیبات فنولیک مانند آنتول و ترکیبات ترپنئیدی همچون فنکون است و نیز ترکیب مهم دیگر آن، فلاونوئید به ویژه کوئرستین می باشد. اثرات ضد میکروبی و ضد ویروسی ترکیبات مؤثر در این گیاه به شکل گسترده ای مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفته است. به عنوان مثال اسانس رازیانه بر ویروسهای انسانی مانند هرپس سیمپلکس نوع یک و پارا آنفلوآنزا ویروس نوع سه و ویروسهای گیاهی از جمله ویروس سیبزمینی و ویروس تنباکو تاثیر گذار است (۳۳). ترکیبات اصلی این گیاه شامل ترانس آنتول، آلفا پینن، لیمونن و همچنین انواع فلاونوئیدها می باشد که این ترکیبات دارای خاصیت آنتی اکسیدانی و قدرت پاک کنندگی رادیکال های آزاد اکسیژن هستند. ترکیبات فنولی و فلاونوئیدها با افزایش قدرت آنزیم های آنتی اکسیدان، سلول را در برابر کاهش ترکیبات آنتی اکسیدان همچون گلوکاتیون حفظ می نمایند. عصاره متانولی رازیانه در



مؤثره ریشه شیرین بیان حدود ۵۰ مرتبه از شکر شیرین تر است (۴۲). مقدار این ماده در ریشه به نوع گیاه و شرایط اقلیمی محل رویش بستگی دارد. پودر و عصاره شیرین بیان برای درمان سرفه، زخم گلو و زکام مفید بوده و اثرات خلط آور دارد. بعلاوه شیرین بیان باعث خارج شدن خلط از بخش بالایی دستگاه تنفس شده و سرعت ترشح موکوس در نای را افزایش می دهد (۴۳). همچنین اخیراً مشخص شده که لیکوئیریتین، از مواد فعال عصاره شیرین بیان موجب مهار اثرات کپسایسن (الفا کننده سرفه) می شود. بنابراین گیاه شیرین بیان این پتانسیل را دارد که راه درمانی جدیدی را برای بیماری های التهابی و آسم پیش روی محققان باز کند (۴۴).

آویشن (*Thymus vulgaris*.L) گیاهی است از تیره نعنائیان (Lamiaceae) که ساختار بوته ای دارد و دارای ساقه مستقیم و علفی یا چوبی و پرشاخه به ارتفاع ۱۰ تا ۳۰ سانتی متر و در بعضی موارد تا ۴۵ سانتیمتر است. ساقه های منشعب این گیاه پوشیده از کرکهای سفید رنگ می باشد. اسانس آویشن مایعی است زرد یا قهوه ای مایل به قرمز تیره با بوی مطبوع قوی و طعم تند و پایدار و خنک کننده، که از تقطیر برگها و سرشاخه های گلدار *T. vulgaris* استخراج می شود که ترکیبی از مواد شیمیایی مختلف است (۴۵). به هر حال سرشاخه های آویشن حاوی اسانس، تانن ها، مواد اصلی تلخ، ساپونینها و ضد عفونی کننده های گیاهی می باشد. آویشن محتوی ۰/۸ تا ۲/۶ درصد (معمولاً ۱ درصد) اسانس است که قسمت اعظم آن را فنلها (۲۰ تا ۸۰ درصد)، هیدروکربنهای مونوترپنی مثل *cymene-p* و *linalool*، *a-terpinene*، مثل الکل ها و *ol-y-terpinen* و *4-thujan* تشکیل می دهد که گاهی هر کدام از این ترکیبات تا ۸۰ درصد (یا بیشتر) از ترکیبات اسانس را تشکیل می دهند. به طور طبیعی تیمول جزء اصلی فنلی در آویشن است و کارواکرول نیز یک جزء فرعی است (۴۶).

درمان و شفا با بهره گیری از گیاهان به اندازه خود بشر قدمت دارد. آگاهی به منظور استفاده از گیاهان دارویی، نتیجه سال ها مبارزه علیه بیماریهای مختلف است که به واسطه آن بشر، داروهای خود را در پوست، دانه ها، میوه ها و دیگر بخش های گیاهان جست و جو کند (۴۷). در حال حاضر جهان به سمت استفاده از گیاهان دارویی یا داروهای مرتبط پیش می رود که هم باعث ترمیم و تقویت سیستم های بدن (به ویژه سیستم ایمنی بدن که پس از آن می تواند به درستی با مهاجمان خارجی مبارزه کند) و هم موجب کمک به آن جهت از بین بردن عوامل بیماریزای مختلف بدون عوارض جانبی می شوند (۴۸). در کشور ایران نیز با توجه به غنی بودن پوشش گیاهی و فرهنگ عامه مردم و همچنین قدمت طب سنتی ایران، گیاهان دارویی جهت درمان و پیشگیری از بیماریهای مختلف توسط مردم مورد استفاده قرار می گیرند (۴۹). براساس مطالعه ای که در شیراز انجام شده است، ۶۹ درصد افراد استفاده از گیاهان دارویی را در زمان بیماری خود ترجیح داده اند (۵۰). همچنین در تحقیق دیگری که با هدف تعیین عملکرد زنان در شهر اصفهان به منظور استفاده از گیاهان دارویی انجام شد، ۶۵/۸ درصد گزارش گردید (۵۱). در مطالعه و بررسی دیگر نیز، مشخص شد که ۸۸/۶ درصد افراد استفاده از گیاهان دارویی را در مجموع جهت پیشگیری یا درمان بیماری ها مؤثر دانسته اند (۵۲). با توجه به مطالعات قبلی در زمینه میزان مصرف گیاهان دارویی در ایران جهت پیشگیری و درمان بیماریهای مختلف و همچنین با در نظر گرفتن اهمیت و شیوع بیماری کووید-۱۹ از نظر موارد ابتلا به این بیماری نیاز به انجام یک مطالعه در زمینه گیاهان دارویی در زمان شیوع بیماری کروناویروس جدید، ضروری به نظر می رسد. اطلاع رسانی همگانی در ارتباط با گیاهان دارویی معرفی شده در این مقاله جهت افزایش سطح دانش جامعه، باید جزء اولویت های مسئولان در این زمینه باشد. همچنین با توجه به استفاده فراوان از انواع گیاهان دارویی در زمان اپیدمی کووید-۱۹ باید دستورالعمل مشخص درباره ی چگونگی مصرف، عوارض و تداخلات احتمالی گیاهان دارویی و داروهای طبیعی تدوین و به اطلاع مردم برسد.



از اینرو هدف از انجام مطالعه حاضر، بررسی میزان مصرف گیاهان دارویی در درمان عفونت های تنفسی و همچنین با توجه به اهمیت و شیوع کووید-۱۹ بررسی این مقولی بسیار ضروری و قابل اهمیت می باشد.

فهرست منابع:

1. Monto AS. Viral respiratory infections in the community: epidemiology, agents, and interventions. *The American journal of medicine*. 1995;99(6):24S-7S.
2. Greenberg SB. Respiratory viral infections in adults. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2002;8(3):201-8.
3. Lieberman D, Shvartzman P, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Hoffman S, Mosckovitz R, et al. Etiology of respiratory tract infection in adults in a general practice setting. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1998;17(10):685-9.
4. Asgary S, Sahebkar A, Afshani MR, Keshvari M, Haghjooyjavanmard S, Rafieian-Kopaei M. Clinical evaluation of blood pressure lowering, endothelial function improving, hypolipidemic and anti-inflammatory effects of pomegranate juice in hypertensive subjects. *Phytotherapy Research*. 2014;28(2):193-9.
5. Ghasemi PA, Momeni M, Bahmani M. Ethnobotanical study of medicinal plants used by Kurd tribe in Dehloran and Abdanan districts, Ilam province, Iran. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2013;10(2):368-85.
6. Brennan, N.J. Respiratory Diseases: Overview. In *International Encyclopedia of Public Health*, 2nd ed.; Quah, S.R., Ed.; Academic Press: Oxford, UK, 2017; pp. 328–331.
7. Morice AH. Epidemiology of cough. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2002;15(3):253-9.
8. ستاره شناس رامتین، جداسازی و تشخیص آنفولانزا و آدنووایروس در نمونه های بالینی مبتلایان به عفونت تنفسی حاد مراجعه کننده به کلینیک دانشکده بهداشت در فصل های سرد. ۱۳۷۸. پایان نامه کارشناسی ارشد رشته ویروس شناسی پزشکی. تهران: دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۸۰
9. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *The American journal of medicine*. 2008;121(4):258-64.
10. Johns Hopkins Center for Health Security. COVID -19. Johns Hopkins University; 2020. Available from: <http://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/>.



11. Sajadi M, Habibzadeh P, Vintzileos A, Shokouhi S, Miralles-Wilhelm F, Amoroso A. Temperature and latitude analysis to predict potential spread and seasonality for COVID-19, SSRN Electr. J.(2020).
12. Zu Z, Jiang M. Xu PPet al (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. Radiology.200490.
13. ul Qamar MT, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen L-L. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. Journal of pharmaceutical analysis. 2020;10(4):313-9.
14. Wahedi HM, Ahmad S, Abbasi SW. Stilbene-based natural compounds as promising drug candidates against COVID-19. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2021;39(9):3225-34.
15. Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. Preprints. 2020;2020:2020030226.
16. Hwang Y-Y, Ho Y-S. Nutraceutical support for respiratory diseases. Food Science and Human Wellness. 2018;7(3):205-8.
17. Moyo M, Aremu AO, Van Staden J. Medicinal plants: an invaluable, dwindling resource in sub-Saharan Africa. Journal of Ethnopharmacology. 2015;174:595-606.
18. Nankaya J, Gichuki N, Lukhoba C, Balslev H. Medicinal plants of the Maasai of Kenya: a review. Plants. 2020;9(1):44.
19. Ngoua-Meye-Misso R-L, Sima-Obiang C, Ndong JDLC, Ndong-Atome G-R, Ondo JP, Abessolo FO, et al. Medicinal plants used in management of cancer and other related diseases in Woleu-Ntem province, Gabon. European Journal of Integrative Medicine. 2019;29:100924.
20. Taghizadeh M, Jarvandi S, Yasa N. A review of Echinacea. Journal of Medicinal Plants. 2002;1(4):13-26.
21. Bauer R. Chemistry, analysis and immunological investigations of Echinacea phytopharmaceuticals. Immunomodulatory agents from plants: Springer; 1999. p. 41-88.
22. Bone K, Phyto D. Echinacea: When should it be used. Alt Med Rev. 1997;2(6):451-8.
23. Pizzorno J, Murray MT. Textbook of natural medicine. 1999.
24. Percival SS. Use of Echinacea in medicine. Biochemical pharmacology. 2000;60(2):155-8.
25. Borchers AT, Keen CL, Stern JS, Gershwin ME. Inflammation and Native American medicine: the role of botanicals. The American journal of clinical nutrition. 2000;72(2):339-47.



26. Blumenthal M. The complete German commission E monographs. Therapeutic guide to herbal medicines. 1999.
27. Meshkini S, Imani M, Ehsani A, Tukmechi A, Farhangpazhouh F, Ghiasi Y. Effect of Garlic extract (*Allium sativa*) and purple Coneflower (*Echinacea purpurea*) on hematological parameters and resistance to bacterial infection in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Journal of Animal Environment. 2014;6(2):41-51.
28. Kamboj VP. Herbal medicine. Current science. 2000;78(1):35-9.
29. امامی، س.ا. و همکاران، آتاب مرجع گیاهان دارویی، چاپ اول، مؤسسه مطالعات تاریخ پزشکی، طب اسلامی و مکمل، دانشگاه علوم پزشکی ایران، جلد اول ۵۳۴-۵۲۷، ۱.
30. انجمن تولید کنندگان داروها و فراورده های گیاهان دارویی، دارونامه گیاهی ایران، چاپ اول، انتشارات پژوهان، تهران، صص ۲۴، ۳۲-۱۳۸۵.
31. معاونت غذا و دارو، فارماکوپه گیاهی ایران، جلد اول، اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر، صص ۹۲-۸۴، ۱۳۸۱
32. Badgujar SB, Patel VV, Bandivdekar AH. *Foeniculum vulgare* Mill: a review of its botany, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology. BioMed research international. 2014.
33. Agarwal D, Sharma L, Saxena S. Anti-microbial properties of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) seed extract. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2017;6(4):479-82.
34. Anwar F, Ali M, Hussain AI, Shahid M. Antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and extracts of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) seeds from Pakistan. Flavour and Fragrance Journal. 2009;24(4):170-6.
35. Mh A. Makhzan al-Advieh. Tehran: Tehran University of Medical Sciences. 2009;328.
36. Mahboubi M, Kazempour N. Chemical composition and antimicrobial activity of *Satureja hortensis* and *Trachyspermum copticum* essential oil. Iranian journal of microbiology. 2011;3(4):194.
37. Axarlis S, Mentis A, Demetzos C, Mitaku S, Skaltsounis A, Marselos M, et al. Antiviral in vitro activity of *Hypericum perforatum* L. extract on the human cytomegalovirus (HCMV). Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives. 1998;12(7):507-11.
38. Chen H, Muhammad I, Zhang Y, Ren Y, Zhang R, Huang X, et al. Antiviral activity against infectious bronchitis virus and bioactive components of *Hypericum perforatum* L. Frontiers in pharmacology. 2019;10:1272.



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



52. Heidarifar R, Mehran N, Momenian S, Mousavi SM, Kouhbor M, Hajiali Gol A. A study of the status of use of drug plants and its related factors in Qom city, Iran. Qom University of Medical Sciences Journal. 2013;7(4):95-100.



ارتباط استرس اکسیداتیو با مکانیسم‌های مولکولی پاتوژن عفونت SARS-CoV-2

مهدی بساکی

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز

m.basaki@tabrizu.ac.ir

چکیده

بیان مسأله: بیماری کووید ۱۹ توسط کروناویروس ۲ سندرم حاد تنفسی (SARS-CoV-2) ایجاد می شود. استرس اکسیداتیو حاصل عدم تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی اکسیدان‌ها است که نقش بالقوه کلیدی در پاتوژن عفونت‌های تنفسی دارد. **هدف پژوهش:** در این پژوهش رابطه پاتوژن مولکولی عفونت SARS-CoV-2 با استرس اکسیداتیو را مرور شد. **روش و چگونگی انجام پژوهش:** با مراجعه به موتور جستجوی Google scholar و پایگاه Pubmed معتبرترین مقالات مرتبط با نقش استرس اکسیداتیو در مکانیسم‌های مولکولی پاتوژن کووید ۱۹ که در سال‌های ۲۰۲۰ و ۲۰۲۱ منتشر شده بودند بررسی شد.

یافته‌ها و نتیجه گیری: نتایج بررسی نشان داد که از یک سو استرس اکسیداتیو با اکسیداسیون گروه‌های تیول در پروتئین‌های سطح سلول میزبان و ویروس موجب تسهیل اتصال و ورود ویروس به سلول میزبان می‌شود. از سوی دیگر عفونت SARS-CoV-2 نیز از مکانیسم‌های مختلفی از جمله فعال سازی NADPH اکسیداز، تخلیه گلوکاتایون، سرکوب پاسخ‌های آنتی اکسیدانی با مهار Nrf2، فعال سازی مسیر NF-KB و تغییر در متابولیسم آهن موجب افزایش تولید ROS و تشدید استرس اکسیداتیو و التهاب می‌شود. بنابراین استفاده از آنتی اکسیدان‌ها و یا ترکیبات محرک و مقوی سیستم آنتی اکسیدانی می‌تواند در درمان و یا کنترل بیماری کووید ۱۹ مؤثر باشد.

کلید واژه‌ها: استرس اکسیداتیو، کووید ۱۹، کروناویروس.



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



Association of oxidative stress with molecular mechanisms of pathogenesis of SARS-CoV-2 infection

Mehdi Basaki¹

1- Department of basic sciences, Faculty of veterinary medicine, University of Tabriz

m.basaki@tabrizu.ac.ir

Abstract

Statement of Problem: COVID-19 is caused by coronavirus 2 acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). Oxidative stress is the result of an imbalance between oxidants and antioxidants that has a potentially key role in the pathogenesis of respiratory infections.

Research Purpose: In this study, the relationship between molecular pathogenesis of SARS-CoV-2 infection and oxidative stress was reviewed.

Research Method: The most authoritative articles on the role of oxidative stress in the molecular mechanisms of the pathogenesis of Covid 19, published in 2020 and 2021, were reviewed by Google Scholar and Pubmed.

Results and Conclusion: The results showed that on the one hand, oxidative stress with the oxidation of thiol groups in the surface proteins of the host cell and the virus facilitates the binding and entry of the virus into the host cell. On the other hand, SARS-CoV-2 infection by various mechanisms including NADPH oxidase activation, glutathione depletion, suppression of antioxidant responses by inhibition of Nrf2, activation of NF-KB pathway and change in iron metabolism increase ROS production And exacerbates oxidative stress and inflammation. Therefore, the use of antioxidants or stimulants and tonics of the antioxidant system can be effective in the treatment or control of COVID-19 disease.

Keywords: oxidative stress, COVID-19, Coronavirus.



مقدمه:

استرس اکسیداتیو حالتی از عدم تعادل بین اکسیدان‌هایی مانند گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS) و آنتی اکسیدان‌ها به نفع اکسیدان‌ها است که می‌تواند موجب اختلال در پیام رسانی سلولی و یا آسیب مولکولی شود (Sies, 2020). همواره میزانی از رادیکال‌های آزاد در متابولیسم طبیعی سلولی تولید می‌شوند که دارای نقش‌های فیزیولوژیک از جمله شرکت در انتقال پیام هستند. زنجیره انتقال الکترون میتوکندریایی، و آنزیم‌های NADPH اکسیداز، گزانتین اکسیداز، آنزیم‌های پراکسیزومیو سیتوکروم p450 مهمترین منابع داخلی ROS هستند (Victoni, Barreto, Lagente, & Carvalho, 2021). اما هرگاه تولید رادیکال‌های آزاد و یا دریافت آن‌ها از محیط فراتر از توانایی مکانیسم‌های محافظتی (آنتی اکسیدانی) بدن در خنثی سازی آنها باشد استرس اکسیداتیو رخ می‌دهد (Sies, Berndt, & Jones, 2017). امروزه نقش استرس اکسیداتیو در فرآیند پیری و در شروع و پیشرفت بسیاری از بیماری‌های مزمن و دژنراتیو آشکار شده است (Vassalle, Maltinti, & Sabatino, 2020). همچنین بسیاری از بیماری‌های تنفسی مانند آسم و بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD) با استرس اکسیداتیو همراه هستند (Victoni et al., 2021). عفونتهای ویروسی می‌توانند بر هموستاز سلولی از جمله تعادل ردوکس تأثیر بگذارند. ویروس‌های متداول ایجادکننده عفونتهای تنفسی مانند ویروس سنسیشیال تنفسی انسان (RSV)، ویروس آنفلوانزا (IV)، رینو ویروس انسانی (HRV)، متاپنومو ویروس انسانی (HMPV)، پارا آنفلوانزا، آدنو ویروس‌ها و کرونا ویروس‌ها معمولاً علائم خفیفی تا متوسط ایجاد می‌کنند. اما تولید زیاد گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS) در این عفونتهای مثلاً در شرایط همراهی با بیماری‌های مزمن تنفسی مانند آسم، COPD، یا موکوویسیدوز می‌توانند با تغییر تعادل به سمت استرس اکسیداتیو بر روند بیماری تأثیر بگذارد (Kozlov et al., 2021). بنابراین تغییرات حالت ردوکس در سلولهای آلوده یکی از وقایع کلیدی در عفونتهای ویروسی تنفسی است که با التهاب و آسیب بافتی مرتبط است (Fratta Pasini, Stranieri, Cominacini, & Mozzini, 2021).

روش پژوهش:

با مراجعه به موتور جستجوی Google scholar و پایگاه Pubmed و با استفاده معادل لاتین کلید واژه‌های استرس اکسیداتیو، کووید ۱۹، کروناویروس مقالات مرتبط با نقش استرس اکسیداتیو در مکانیسم‌های مولکولی پاتوژن کووید ۱۹ که در سال‌های ۲۰۲۰ و ۲۰۲۱ منتشر شده بودند جستجو شد. از بین نتایج جستجو مرتبط‌ترین مقالات منتشر شده در مجلات معتبر برای بررسی انتخاب شدند.

یافته‌ها:

بیماری همه‌گیر کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19) توسط کروناویروس ۲ سندرم حاد تنفسی (SARS-CoV-2) ایجاد می‌شود. بیماران مبتلا به کووید-۱۹ اغلب بدون علامت یا دارای علائم خفیفی (تب، سرفه، میالژی و خستگی) هستند و معمولاً پیش‌آگهی خوبی دارند. با این حال، شکل شدیدتری از بیماری در برخی از این بیماران، به‌ویژه در بیماران مسن‌تر که سایر بیماری‌های جدی همراه را تجربه می‌کنند، پیشرفت می‌کند (Fratta Pasini et al., 2021). در این پژوهش رابطه پاتوژن مولکولی عفونت SARS-CoV-2 با استرس اکسیداتیو را مرور می‌کنیم. مشخص شده است که خطر بروز شکل شدید کووید ۱۹ در مبتلایان به بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو مانند دیابت، سرطان، پرفشاری خون، و بیماری‌های ریوی، کلیوی و قلبی بالاتر است (Suhail et al., 2020). بنابراین استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوژن کووید ۱۹ دارد.



دو مرحله اصلی ورود ویروس به سلول میزبان، اتصال ویروس به گیرنده سطح سلول و ادغام پوشش ویروسی و غشای سلولی است. شرایط خاصی مانند pH اسیدی، فعالیت آنزیمی و تعادل تیول-دی سولفید در سطح ویروس و سطح سلول میزبان وجود دارد که برای همجوشی ویروس‌ها از جمله SARS-CoV-2 با غشای سلول میزبان ضروری است. ویروس از آنزیم ۲ تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACE2) به عنوان گیرنده برای ورود به سلول میزبان استفاده می‌کند (Suhail et al., 2020). تغییر حالت اکسیداسیون-احیای گروه‌های تیول موجود در پروتئین‌های سطح ویروس (پروتئین S یا پروتئین شاخکی) و سلول میزبان در اتصال و ورود ویروس مهم است. به طوری که هرچه این گروه‌های تیول احیاءتر باشند اتصال ویروس و سلول میزبان ضعیف‌تر خواهد بود. به نظر می‌رسد که اکسیداسیون این تیول‌ها و تبدیل آنها به دی سولفید، تحت شرایط استرس اکسیداتیو، میل پروتئین‌های S ویروس را برای گیرنده ACE2 افزایش می‌دهد و بنابراین، شدت عفونت را افزایش می‌دهد (Busse, Chow, & McCurdy, & Khanna, 2020; Hati & Bhattacharyya, 2020).

آنژیوتانسین ۲ با تحریک آنزیم NADPH اکسیداز متصل به غشاء تولید ROS را افزایش می‌دهد. بنابراین تجزیه آنژیوتانسین ۲ به آنژیوتانسین ۷-۱ توسط آنزیم ACE2 استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد. اگر پروتئین S ویروس به ACE2 متصل شود، غلظت سلولی آنژیوتانسین ۲ افزایش می‌یابد که منجر به افزایش گونه‌های واکنشگر مانند سوپراکسید توسط NADPH اکسیداز و متعاقب آن آسیب سلولی می‌شود (Suhail et al., 2020). بنابراین تولید بیش از حد ROS ناشی از ویروس‌های تنفسی تا حدی توسط فعالیت NADPH اکسیداز واسطه می‌شود (Fratta Pasini et al., 2021). اگرچه فعالیت NADPH اکسیداز یک رویداد کلیدی در کشتن باکتری‌ها و قارچ‌ها است، اما به طور مؤثر در برابر ویروس‌ها عمل نمی‌کند (Cecchini & Cecchini, 2020). افزایش تولید ROS به ناچار چرخه‌ای از استرس اکسیداتیو ایجاد کرده و در نهایت خطر بروز شکل شدید بیماری کووید ۱۹ را افزایش می‌دهد (Suhail et al., 2020). در این راستا، یک مطالعه اخیر نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو ناشی از فعال‌سازی NADPH اکسیداز با پیامدهای بالینی شدید و رویدادهای ترومبوتیک در بیماران کووید ۱۹ مرتبط است (Violi et al., 2020).

گلووتاتیون یکی از آنتی اکسیدان‌های با وزن مولکولی پایین است که از اسیدهای آمینه شاخه می‌شود. گلووتاتیون در سلول‌ها به دو شکل گلووتاتیون احیا (GSH) و گلووتاتیون اکسیده (GSSG) وجود دارد که بسته به شرایط ردوکس سلول نسبت این دو شکل از گلووتاتیون متغیر خواهد بود. سطوح بالای گلووتاتیون در سلول تکثیر ویروس و در نتیجه لود ویروس را کاهش داده و علائم بیماری را بهبود می‌بخشد (Suhail et al., 2020). برعکس تخلیه گلووتاتیون احیای سلول و افزایش نسبت ROS به GSH با تشدید علائم بیماری و کاهش سرعت بهبودی ارتباط دارد (Polonikov, 2020). برای احیای مجدد GSSG به GSH به NADPH نیاز است. در کووید ۱۹ به دلیل فعالیت بیشتر NADPH اکسیداز نسبت به حالت طبیعی و مصرف شدن NADPH توسط این آنزیم احیای گلووتاتیون کاهش می‌یابد. همچنین با افزایش سن سطح گلووتاتیون بدن کاهش می‌یابد. کاهش سطح گلووتاتیون در سلول استرس اکسیداتیو را تشدید می‌کند. در این شرایط، همانگونه که پیش‌تر بیان شد، برهمکنش پروتئین S ویروس و ACE2 بهتر صورت می‌گیرد. بنابراین در شرایط استرس اکسیداتیو و به خصوص در افراد مسن به دلیل تخلیه گلووتاتیون ممکن است علائم کووید ۱۹ شدیدتر باشد (Silvagno, Vernone, & Pescarmona, 2020; Suhail et al., 2020).



سلول های ایمنی از تولید زیاد ROS که به انفجار تنفسی مشهور است برای از بین بردن پاتوژن های مهاجم استفاده می کنند. تولید بیش از حد ROS توسط سلول های ایمنی می تواند مستقیماً اثرات مخربی بر سلول های اطراف از جمله سلول های بافت ریه داشته باشد (Kozlov et al., 2021). اجزای ماتریکس ریه مانند الاستین و کلاژن ممکن است به طور مستقیم توسط اکسیدان ها تخریب شوند. اکسیدان ها با تعادل پروتئاز-آنتی پروتئاز تداخل می کنند که منجر به تغییراتی در راه های هوایی و آمفیزم در بافت ریه می شود (Victoni et al., 2021). فرآیندهای التهابی مرتبط با به کارگیری و فعال سازی انواع سلول های فاگوسیتیک (نوتروفیل ها و سلول های تک هسته ای) ممکن است در ایجاد استرس اکسیداتیو درون زان نقش داشته باشند (Victoni et al., 2021). بنابراین آسیب های اکسیداتیو ناشی از فعالیت سلول های ایمنی ممکن است یکی از مکانیسم های احتمالی برای ایجاد آسیب های شدید ریه در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ باشد (Kozlov et al., 2021).

از جمله علل اصلی مرگ و میر مرتبط با SARS-CoV-2 شامل سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) و طوفان سیتوکینی (یک پاسخ التهابی سیستمیک کنترل نشده به دلیل بیان زیاد سایتوکاین ها و کموکاین های پیش التهابی) است (Kozlov et al., 2021). استرس اکسیداتیو با افزایش پیام رسانی ردوکس، فعال سازی برخی از عوامل رونویسی، تحریک فعالیت آبشارهای پیش التهابی و فیبروتیک، آسیب به DNA و همچنین القای کینازهای وابسته به استرس همراه است (Kozlov et al., 2021). استرس اکسیداتیو بسیاری از فاکتورهای رونویسی دخیل در مسیرهای التهابی را فعال کرده و زمینه را برای بروز و یا تشدید طوفان سیتوکینی فراهم می کند (Naidu, Pressman, & Clemens, 2021). مونوسیت ها و ماکروفاژها بازیگران کلیدی پاسخ ایمنی ذاتی هستند که نقش برجسته ای در واکنش های التهابی مرتبط با بیماری کووید ۱۹ ایفا می کنند (Kozlov et al., 2021). نسبت نوتروفیل به لکوسیت ها و نیز میزان فعال سازی نوتروفیل ها در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ بالاتر است (Fratta et al., 2021; Pasini et al., 2021; Kozlov et al., 2021).

این سلول ها تعدادی سایتوکین های پیش التهابی مانند IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF را آزاد می کنند. افزایش غلظت این سیتوکین ها شدت عفونت ناشی از SARS-CoV-2 را افزایش می دهد (Kozlov et al., 2021).

سیستم های آنتی اکسیدانی در پستانداران توسط فاکتور ۲ مرتبط با فاکتور هسته ای اریتروئید ۲ (Nrf2) هماهنگ می شوند. اسن فاکتور رونویسی در حالت طبیعی در سیتوپلاسم و در یک کمپلکس پروتئینی محدود می شود. در طی استرس اکسیداتیو Nrf2 فعال شده، به هسته منقل می شود و بیان تعدادی از ژن های دخیل در سیستم آنتی اکسیدانی را افزایش می دهد (Kozlov et al., 2021). برخی از ویروس ها می توانند مسیر Nrf2 را سرکوب کرده و پاسخ های آنتی اکسیدانی در بدن را کاهش دهند. به طور خاص، عفونت های ویروسی تنفسی با مهار Nrf2 و فعال سازی مسیر NF-kB منجر به افزایش آسیب اکسیداتیو و پاسخ های التهابی می شوند (Delgado-Roche & Mesta, 2020; Laforge et al., 2020). در همین راستا و به عنوان نمونه ارتباطی بین کاهش بیان ریوی ایزوفر ۳ آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD3) و شدت کووید ۱۹ در افراد مسن یافت شده است (Abouhashem, Singh, Azzazy, & Sen, 2020).

اثرات مخرب استرس اکسیداتیو به اپیتلیوم تنفسی و بافت ریه محدود نمی شود، بلکه بر دیگر انواع سلول ها مانند گلبول های قرمز نیز تأثیر می گذارد که ممکن است در نارسایی تنفسی و هیپوکسی مشاهده شده در برخی از بیماران مبتلا به کووید ۱۹ نقش داشته باشد. افزایش تولید ROS بر غشای گلبول های قرمز تأثیر می گذارد و باعث همولیز و برداشت گلبول های قرمز توسط



ماکروفاژها می شود. از سوی دیگر همولیز موجب افزایش غلظت هم و هموگلوبین آزاد می شود که استرس اکسیداتیو را تشدید می کند. این فرآیندها احتمالاً به شدت بیماری در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ می افزاید (Kozlov et al., 2021).

محصولات استرس اکسیداتیو نیز ممکن است در تشدید آسیب اکسیداتیو بافتی دخیل باشند. فسفولیپیدهای اکسید شده (OxPLs) که در ریه بیماران مبتلا به کووید ۱۹ شناسایی شده اند، یکی از محرک های اصلی آسیب حاد ریه هستند. در حقیقت، فسفولیپیدهای اکسید شده بیان فاکتور بافتی را تقویت می کنند، سلول های اندوتلیال را برای جذب مونوسیت ها فعال می کنند و از طریق مسیر NFkB ماکروفاژها را فعال می کنند (Fratta Pasini et al., 2021).

به خوبی روشن است که سطوح آهن آزاد سلولی باید به شدت تنظیم شود تا از تولید ROS از طریق واکنش فنتون جلوگیری شود. پس از عفونت SARS-CoV-2، IL-6 آزاد شده در طوفان سیتوکین باعث افزایش فریتین و تولید هپسیدین می شود که نقش اصلی را در تنظیم آهن دارند. از آنجایی که آهن توسط هپسیدین در انتروسیت ها و ماکروفاژها محبوس می شود، فریتین داخل سلولی افزایش می یابد و منجر به کاهش جریان آهن از سلول ها می شود (Fratta Pasini et al., 2021). افزایش آهن داخل سلولی واکنش فنتون را افزایش داده و می تواند پراکسیدهای لیپیدی تولید کند و منجر به فروپتوز، شکل جدیدی از مرگ تنظیم شده سلولی، شود (Basaki, Keykavusi, Sahraei, & Ali Shahbazfar, 2021). تغییرات متابولیسم آهن در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ ممکن است باعث تجمع و اضافه بار آهن شود و در نتیجه وقوع فروپتوز در سلول های بافت های مختلف شود (Edeas, Saleh, & Peyssonnaud, 2020; Yang & Lai, 2020).

شواهد بسیاری نشان می دهد که ویروس ها ممکن است به طور مستقل و نیز استرس اکسیداتیو ایجاد کنند (Khomich, Kochetkov, Bartosch, & Ivanov, 2018). با توجه به SARS-CoV، قبلاً نشان داده شده بود که پروتئاز ویروسی CLpro³ باعث افزایش تولید ROS در سلول های HL-CZ، و در نتیجه آپوپتوز سلولی و فعال سازی NF-kB می شود (Lin, Lin, Hsieh, Shiu, & Li, 2006). پروتئاز دیگر SARS-CoV، پروتئین a³، با تحریک استرس اکسیداتیو موجب فعال شدن مسیر مرگ سلولی میتوکندریایی می شود (Khomich et al., 2018). بنابراین ممکن است برخی از مولکول های موجود در SARS-CoV-2 نیز بتوانند مستقیماً استرس اکسیداتیو ایجاد کنند.

زنجیره تنفسی میتوکندری یکی از اصلی ترین و مهم ترین منابع ROS سلولی است. به طور کلی، ویروس ها می توانند از طریق مکانیسم های مختلف دینامیک میتوکندری را تغییر دهند تا بتوانند با موفقیت تکثیر شوند. در میان مکانیسم های مختلف می توان به آسیب DNA میتوکندری، تغییر در پتانسیل غشای میتوکندری، تغییرات در مسیرهای متابولیک میتوکندری و هموستاز کلسیم، تغییرات در تعداد و توزیع میتوکندری در سلول ها و تضعیف دفاع آنتی اکسیدانی اشاره کرد (de Las Heras, Martín Giménez, Ferder, Manucha, & Lahera, 2020). دانش فعلی در مورد چگونگی تأثیر عفونت SARS-CoV-2 بر میتوکندری ها و تولید ROS از آنها محدود است. مطالعه قبلی روی SARS-CoV نشان داد که پروتئین Orf9b ویروس مورفولوژی میتوکندری سلول میزبان را تغییر می دهد، سیستم انتقال پیام ضد ویروس میتوکندری (MAVS) را مختل می کند، تولید اینترفرون (IFN) را مهار می کند و اتوفژی را تقویت می کند (McBride & Fielding, 2012; Shi et al., 2014). مطابق با یافته های حاصل از SARS-CoV، گوردون و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که پروتئین Orf9b از SARS-CoV-2 با ترانسلوکاز در غشای خارجی میتوکندری تعامل دارد، اگرچه پیامدهای عملکردی این ارتباط مورد بررسی قرار نگرفت (Gordon



et al., 2020). جیانگ و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که پروتئین Orf9b از SARS-CoV-2 در غشای میتوکندری قرار گرفته و از طریق ارتباط با پروتئین TOM70 پاسخ IFN-I را سرکوب می‌کند (Jiang et al., 2020). تغییر در فعالیت TOM70، با کاهش انتقال کلسیم به میتوکندری، تنفس میتوکندریایی را کاهش داده و با کاهش تولید انرژی در سلول باعث ایجاد اتوفاژی می‌شود (Filadi et al., 2018).

استرس اکسیداتیو در بیماری‌های تنفسی با مقاومت نسبت به گلوکوکورتیکوئیدها ارتباط دارد. امروزه استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها یکی از استراتژی‌های اصلی در درمان کووید ۱۹ است. تولید زیاد ROS در بیماری‌های تنفسی موجب فعال سازی پروتئین کینازهای فعال شده با میتوزن (MAPKs)، غیرفعال شدن فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K) و هیستون داستیلاز ۲، کاهش اتصال گلوکوکورتیکوئیدها به گیرنده آن‌ها و در نتیجه مقاومت به گلوکوکورتیکوئیدها می‌شوند (Victoni et al., 2021). بنابراین استرس اکسیداتیو کارایی درمان با گلوکوکورتیکوئیدها در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ را کاهش می‌دهد.

نتیجه گیری:

یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو نقش مهمی در عفونت‌های ویروسی تنفسی و به ویژه SARS-CoV-2 دارند. در واقع یک ارتباط دوسویه بین استرس اکسیداتیو عفونت SARS-CoV-2 وجود دارد. استرس اکسیداتیو موجب تسهیل در اتصال و ورود ویروس به سلول میزبان می‌شود. عفونت SARS-CoV-2 نیز به طور مستقیم و یا از طریق فعال سازی NADPH اکسیداز، تخلیه گلوکاتایون، سرکوب پاسخ‌های آنتی اکسیدانی با مهار Nrf2 و تغییر در متابولیسم آهن موجب افزایش تولید ROS و تشدید استرس اکسیداتیو می‌شود. آگاهی از نقش استرس اکسیداتیو در روند بیماری‌زایی کووید ۱۹ به یافتن درمان‌های احتمالی کمک خواهد کرد. نبود و یا کاهش استرس اکسیداتیو به خصوص در مراحل اولیه عفونت اثرات بسیار مفیدی در جلوگیری پیشرفت شکل شدید بیماری خواهد داشت.

فهرست منابع:

Abouhashem, A. S., Singh, K., Azzazy, H. M., & Sen, C. K. (2020). Is low alveolar type II cell SOD3 in the lungs of elderly linked to the observed severity of COVID-19? : Mary Ann Liebert, Inc., publishers 140 Huguenot Street, 3rd Floor New....



- Basaki, M., Keykavusi, K., Sahraiy, N., & Ali Shahbazfar, A. (2021). Maternal exposure to iron oxide nanoparticles is associated with ferroptosis in the brain: A chicken embryo model analysis. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 105(6), 1127-1135 .
- Busse, L. W., Chow, J. H., McCurdy, M. T., & Khanna, A. K. (2020). COVID-19 and the RAAS—a potential role for angiotensin II? (Vol. 24, pp. 1-4): Springer.
- Cecchini, R., & Cecchini, A. L. (2020). SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Medical hypotheses*, 143, 110102 .
- de Las Heras, N., Martín Giménez, V. M., Ferder, L., Manucha, W., & Lahera, V. (2020). Implications of oxidative stress and potential role of mitochondrial dysfunction in COVID-19: therapeutic effects of vitamin D. *Antioxidants*, 9(9), 897 .
- Delgado-Roche, L., & Mesta, F. (2020). Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Archives of medical research*, 51(5), 384-387 .
- Edeas, M., Saleh, J., & Peyssonnaud, C. (2020). Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *International Journal of Infectious Diseases*, 97, 303-305 .
- Filadi, R., Leal, N. S., Schreiner, B., Rossi, A., Dentoni, G., Pinho, C. M., . . . Pizzo, P. (2018). TOM70 sustains cell bioenergetics by promoting IP3R3-mediated ER to mitochondria Ca^{2+} transfer. *Current biology*, 28(3), 369-382. e366 .
- Fratta Pasini, A. M., Stranieri, C., Cominacini, L., & Mozzini, C. (2021). Potential role of antioxidant and anti-inflammatory therapies to prevent severe SARS-Cov-2 complications. *Antioxidants*, 10(2), 272 .
- Gordon, D. E., Jang, G. M., Bouhaddou, M., Xu, J., Obernier, K., White, K. M., . . . Swaney, D. L. (2020). A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*, 583(7816), 459-468 .
- Hati, S., & Bhattacharyya, S. (2020). Impact of thiol–Disulfide balance on the binding of covid-19 spike protein with angiotensin-converting enzyme 2 receptor. *ACS omega*, 5(26), 16292-16298 .
- Jiang, H.-w., Zhang, H.-n., Meng, Q.-f., Xie, J., Li, Y., Chen, H., . . . Zhang, J. (2020). SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70. *Cellular & molecular immunology*, 17(9), 998-1000 .
- Khomich, O. A., Kochetkov, S. N., Bartosch, B., & Ivanov, A. V. (2018). Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses*, 10(8), 392 .
- Kozlov, E. M., Ivanova, E., Grechko, A. V., Wu, W.-K., Starodubova, A. V., & Orekhov, A. N. (2021). Involvement of oxidative stress and the innate immune system in SARS-CoV-2 infection. *Diseases*, 9(1), 17 .



Laforge, M., Elbim, C., Frère, C., Hémadi, M., Massaad, C., Nuss, P., . . . Becker, C. (2020). Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 20(9), 515-516 .

Lin, C.-W., Lin, K.-H., Hsieh, T.-H., Shiu, S.-Y., & Li, J.-Y. (2006). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 46(3), 375-380 .

McBride, R., & Fielding, B. C. (2012). The role of severe acute respiratory syndrome (SARS)-coronavirus accessory proteins in virus pathogenesis. *Viruses*, 4(11), 2902-2923 .

Naidu, A. S., Pressman, P., & Clemens, R. A. (2021). Coronavirus and nutrition: what is the evidence for dietary supplements usage for COVID-19 control and management? *Nutrition Today*, 56(1), 19-25 .

Polonikov, A. (2020). Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS infectious diseases*, 6(7), 1558-1 .^{٥٦٢}

Shi, C.-S., Qi, H.-Y., Boularan, C., Huang, N.-N., Abu-Asab, M., Shelhamer, J. H., & Kehrl, J. H. (2014). SARS-coronavirus open reading frame-9b suppresses innate immunity by targeting mitochondria and the MAVS/TRAF3/TRAF6 signalosome. *The Journal of Immunology*, 193(6), 3080-3089 .

Sies, H. (2020). Oxidative stress: Concept and some practical aspects. *Antioxidants*, 9(9), 852 .

Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017). Oxidative stress. *Annual review of biochemistry*, 86, 715-748 .

Silvagno, F., Vernone, A., & Pescarmona, G. P. (2020). The role of glutathione in protecting against the severe inflammatory response triggered by COVID-19. *Antioxidants*, 9(7), 624 .

Suhail, S., Zajac, J., Fossum, C., Lowater, H., McCracken, C., Severson, N., . . . Liebau, J. (2020). Role of oxidative stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: a review. *The protein journal*, 39(6), 644-656 .

Vassalle, C., Maltinti, M., & Sabatino, L. (2020). Targeting oxidative stress for disease prevention and therapy :Where do we stand, and where do we go from here. *Molecules*, 25(11), 2653 .

Victoni, T., Barreto, E., Lagente, V., & Carvalho, V. F. (2021). Oxidative Imbalance as a Crucial Factor in Inflammatory Lung Diseases: Could Antioxidant Treatment Constitute a New Therapeutic Strategy? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021 .

Violi, F., Oliva, A., Cangemi, R., Ceccarelli, G., Pignatelli, P., Carnevale, R., . . . De Angelis, M. (2020). Nox2 activation in Covid-19. *Redox Biology*, 36, 101655 .

Yang, M & ,Lai, C. L. (2020). SARS-CoV-2 infection: can ferroptosis be a potential treatment target for multiple organ involvement? *Cell death discovery*, 6(1), 1-6



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



ترکیبات طبیعی مورد استفاده برای پیشگیری و درمان کووید-۱۹

یوسف پناهی

بخش فارماکولوژی و سم شناسی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

y.panahi@tabrizu.ac.ir

چکیده

شیوع اخیر SARS-CoV-2، یک کروناویروس جدید است که باعث بیماری COVID-19 می شود. مرگ و میر مرتبط با کووید-۱۹ به دلیل روش های متنوعی که در کشورهای مختلف برای ردیابی استفاده می شود نامشخص است، با این حال، گسترش این بیماری در سراسر جهان به طور بی سابقه ای سریع است. رویکرد های مختلف برای شناسایی و توسعه یک عامل ضد ویروسی جدید علیه COVID-19 نیازمند دانش جامع ژنومیک، اهداف پروتئینی بالقوه و اطلاع از پاتوژن SARS-CoV-2 است. ترکیبات طبیعی و داروهای گیاهی برای درمان جدید عفونت SARS-CoV-2 جزئی منابعی هستند که میتوانند مورد نظر باشند. از این رو، این امکان وجود دارد که درمان عفونت های ویروسی مانند COVID-19 را بتوان از محصولات طبیعی مانند گیاهان و میکروارگانیسم ها کشف کرد. برخی شواهد علمی وجود دارد که از رژیم درمانی و داروهای گیاهی به عنوان عوامل ضد ویروسی بالقوه در برابر COVID-19 حمایت می کند، همانطور که در مورد سایر بیماری های ویروسی مشاهده شده است ترکیباتی مثل آرتمی-سی، اندوفیت ها، سمن ارمنیکا ماروم، کوئرستین، کافئین، لکترین های موز، فلاوونوئیدهای کاکائو، ترپنوئیدها، گلیکوزیدهای قلبی، محصولات طبیعی از منابع دریایی مهارکننده های پروتئاز، آلکالوئیدها، چای سبز، پلی فنول ها، ماترین، روی و آمین ترکیباتی هستند که فعالیت های ضد ویروسی با طیف گسترده ای را نشان می دهند و در حال حاضر به عنوان درمان بالقوه برای COVID-19 مورد هدف قرار می گیرند.

کلید واژه ها: کرونا ویروس، ترکیبات طبیعی، سیستم تنفس



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



Natural Compounds Used to Prevent and Treat Covid-19

Yousef Panahi

y.panahi@tabrizu.ac.ir

Division of Pharmacology and Toxicology, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Abstract

The recent outbreak of SARS-CoV-2 is a new coronavirus that causes COVID-19. Mortality associated with Covid-19 is unclear due to the variety of methods used to track it in different countries, however, the spread of the disease worldwide is unprecedentedly rapid. Different approaches to the identification and development of a new antiviral agent against COVID-19 require comprehensive knowledge of genomics, potential protein targets, and knowledge of the pathogenesis of SARS-CoV-2. Natural compounds and herbal medicines for the new treatment of SARS-CoV-2 infection are some of the sources that can be considered. Therefore, it is possible that the treatment of viral infections such as COVID-19 can be detected from natural products such as plants and microorganisms. There is some scientific evidence to support diet and herbal remedies as potential antiviral agents against COVID-19, as has been observed for other viral diseases with compounds that exhibit broad-spectrum antiviral activity and are currently being targeted as a potential treatment for COVID-19.

Keywords: Coronavirus, Natural compounds, Respiratory system



مقدمه

از زمان کشف اولین عضو خانواده، کروناویروس‌ها توجه بیشتری را از سراسر جهان به خود جلب کرده‌اند. تا سال ۲۰۰۲، کروناویروس‌ها پاتوژن‌های نسبتاً ساده غیر کشنده در نظر گرفته می‌شدند. رویکرد به کروناویروس‌ها در پایان سال ۲۰۰۲ زمانی که SARS-CoV-1 و SARS ناشی از آن ظاهر شد، به شدت تغییر کرد. در اواخر پاییز ۲۰۱۹، یک بیماری جدید حاد تنفسی، بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ ظاهر شد که منشأ آن هنوز مشخص نشده است. این بیماری توسط SARS-CoV-2 ایجاد می‌شود که مانند SARS-CoV-1 و MERSCoV، عمدتاً سیستم تنفسی تحتانی را هدف قرار می‌دهد. با این حال، جدا از ایجاد ذات‌الریه، عفونت با SARS-CoV-2 همچنین ممکن است منجر به نارسایی عملکرد ارگان‌های مختلف شود. پاسخ ایمنی به عفونت SARS-CoV-2 می‌تواند شدید باشد، می‌تواند باعث افزایش شدید سایتوکاین‌های التهابی و کموکاین‌ها شود که ممکن است در شروع عوارض تهدیدکننده زندگی به نام سندرم طوفان سیتوکین نقش داشته باشد¹. SARS-CoV از گربه‌های سیوت به انسان منتقل شد و شیوع آن در بازارهای چین مشاهده شد، در حالی که اعتقاد بر این بود که MERS-CoV توسط انسان‌ها ابتدا در عربستان سعودی از شترهای dromedary که احتمالاً توسط خفاش‌ها آلوده شده بودند، منتقل شده است. شیوع اخیر SARS-CoV-2، یک کروناویروس جدید است که باعث بیماری COVID-19 می‌شود. این ویروس از طریق قطرات بزاق ناشی از صحبت کردن و ترشحات بینی و دهان فرد مبتلا، از طریق سرفه یا عطسه منتشر می‌شود².

مرگ و میر مرتبط با کووید-۱۹ به دلیل روش‌های متنوعی که در کشورهای مختلف برای ردیابی موارد استفاده می‌شود نامشخص است، با این حال، گسترش این بیماری در سراسر جهان به طور بی‌سابقه‌ای سریع است. بنابراین، نیاز فوری به توسعه درمان مناسب وجود دارد. در حال حاضر هیچ داروی هدفمندی برای درمان و پیشگیری از کووید-۱۹ در دسترس نیست. با این حال، توسعه داروهای هدفمند زمان بر است و تاکنون، مراقبت‌های حمایتی زندگی و درمان علامتی تنها جایگزین باقی مانده است. به نظر می‌رسد استفاده مجدد از درمان‌ها و استراتژی‌های موجود بهترین گزینه برای درمان علائم بالینی عفونت مانند سرفه، تب و مشکل در تنفس برای مبارزه با این بیماری باشد¹. واکسن‌های تولید شده توسط Pfizer-BioNTech و Moderna's و شرکت‌های دیگر برای درمان کووید-۱۹ مجاز و توصیه شده است. رویکرد‌های مختلف برای شناسایی و توسعه یک عامل ضد ویروسی جدید علیه COVID-19 نیازمند دانش جامع ژنومیک، اهداف پروتئینی بالقوه و پاتوژن SARS-CoV-2 است. رویکرد دیگر برای شناسایی مهارکننده‌های قوی SARS-CoV-2، استفاده مجدد از داروهای شناخته شده است. ترکیبات طبیعی و داروهای گیاهی برای درمان جدید عفونت SARS-CoV-2 جزئی منابعی هستند که می‌توانند مورد نظر باشند³. استفاده از محصولات طبیعی در درمان و مدیریت عفونت‌ها و بیماری‌ها سابقه‌ای طولانی در وجود بشر دارد. از این رو، این امکان وجود دارد که درمان عفونت‌های ویروسی مانند COVID-19 را بتوان از محصولات طبیعی مانند گیاهان و میکروارگانیسم‌ها کشف کرد. به عنوان مثال، یکی از درمان‌های پیشنهادی برای COVID-19 کلروکین است². بسیاری از گیاهان میزبان حداقل یک میکروب اندوفیت هستند. این اندوفیت‌ها به عنوان دفاع بیولوژیکی برای گیاهان



میزبان در برابر پاتوژن های گیاهی عمل می کنند². بنابراین در این مطالعه مروری متون علمی که اخیراً برای درمان و پیشگیری از کووید-۱۹ از ترکیبات مختلف با منابع گیاهی استفاده کرده اند تا حد امکان بررسی شده اند.

روش کار

در این مطالعه با جستجوی کلمات کلیدی و عبارت هایی مثل ترکیبات طبیعی و کووید ۱۹ به زبان انگلیسی در سایت های مثل connected papares مقالاتی که مرتبط بودند و از سال ۲۰۱۷ تا ۲۰۲۱ در دسترس بودند بررسی شدند و مقالاتی را که موضوعات مرتبط به مقاله داشتند بررسی شدند و مقالاتی که ربطی به موضوع نداشتند از دایره مطالعه خارج شدند تا حد امکان در این مطالعه سعی شد تمام مقالات موجود بررسی شوند ولی ممکن است بعضی از مقالات مرتبط در این زمینه از قلم افتاده باشند و اطلاعات آنها در این مقاله گزارش نشده باشد.

یافته ها

آرتمی - سی

یک مکمل محصول طبیعی از اسپری خوراکی مبتنی بر کورکومین و آرتمیزینین با نام محصول artemiC که با همکاری شرکت سوئیسی Micelle Technology ساخته شده است در حال حاضر تحت آزمایشات بالینی به عنوان یک درمان احتمالی برای COVID-19 است. برخی شواهد علمی وجود دارد که از رژیم درمانی و داروهای گیاهی به عنوان عوامل ضد ویروسی بالقوه در برابر COVID-19 حمایت می کند، همانطور که در مورد سایر بیماری های ویروسی مشاهده شده است².

Lianhua Qingwen

در یک کارآزمایی بالینی، کپسول گیاهی آن علائمی مانند سرفه، خستگی، تب و تنگی نفس را در ۶۳ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ کاهش داد. نرخ بهبودی ۹۱.۵ درصدی در ۱۴۲ بیمار COVID-19 پس از ۱۴ روز تجویز Lianhua Qingwen در یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده ثبت شد و ایمن بودن این محصول گیاهی تأیید شد. به عنوان بخشی از اقدامات خودمراقبتی، توصیه ای توسط وزارت AYUSH دولت هند در مورد استفاده از تقویت کننده های ایمنی آیورودا در برابر COVID-19 ارائه شد. ولی نقطه قابل توجه آن است که با تمرکز بر ایمنی، مهم است که بیشتر این فرمول های گیاهی بدون اطلاعات ایمنی در دسترس، برای استفاده در بیماران COVID-19، به ویژه آنهایی که بیماری های همراه دارند، به درستی ارزیابی شوند².

اندوفیت ها

اندوفیت ها برای گیاهان میزبان در برابر پاتوژن های گیاهی از طریق آزادسازی متابولیت ها در برابر شکارچیان گیاهی یا لیز سلول های آسیب دیده با القای مکانیسم های دفاعی سلولی یا ترویج رشد گیاه عمل می کنند. اندوفیت ها می توانند آنزیم های هیدرولیتیک یا ترکیبات فعالی را آزاد کنند که به جلوگیری از کلونیزه شدن گیاه توسط پاتوژن ها، نماتدها یا حشرات کمک می کند. اندوفیت ها ترکیبات فعال بیولوژیکی، شبیه به ترکیبات موجود در میزبان و گاهی اوقات ترکیبات متمایز تولید



می‌کنند که در برابر بیماری‌هایی مانند سرطان‌ها، عفونت‌های ویروسی و سایر بیماری‌های تهدید کننده زندگی مؤثر است. چندین ترکیب از اندوفیت‌ها جدا شده است که برای درمان بیماری‌های مختلف ناشی از باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها مفید است.⁴

سمن ارمنیکا آماروم

یکی از گیاهانی که در طب سنتی چین و کره مورد استفاده قرار می‌گیرد، سمن ارمنیکا آماروم است که به دانه زردآلو (*Prunus armeniaca* L.) معروف است و سابقه طولانی در کنترل عفونت‌های حاد تنفسی تحتانی دارد.⁵ این یکی از گیاهان رایج موجود در فرمولاسیون گیاهی چینی در برابر COVID-19 است.⁶ مطالعات *in vivo* سمیت آن را در موش‌ها نشان داده است که منجر به مرگ و میر می‌شود. این سمیت با حضور آمیگدالین و سیانید هیدروژن مرتبط است که بیشتر در اندوکارپ متمرکز است و می‌تواند باعث اختلالات تنفسی تهدید کننده زندگی شود. در نتیجه، توصیه می‌شود که اندوکارپ در هنگام استفاده از آن خارج شود.⁷ از این رو، حتی پس از انجام مطالعات بالینی در مورد قدرت فرمولاسیون‌های گیاهی در برابر COVID-19، باید یک کنترل کیفی قوی برای این گیاه تنظیم شود.²

کوئرسستین

به طور گسترده در دسترس‌ترین ترکیب فلاونوئید موجود در چای سبز است و گزارش شده است که از نورون‌ها در برابر آپوپتوز و استرس اکسیداتیو جلوگیری می‌کند.⁸ در طول سال‌ها، فلاونوئیدها به عنوان عواملی شناخته شده‌اند که بر سیستم عصبی مرکزی به شیوه‌ای مفید از جمله تحریک بازسازی نورون‌ها، افزایش عملکرد نورون‌ها، توانایی جلوگیری از نورون‌های حساس و القای نورون‌زایی تأثیر می‌گذارند.⁹ کوئرسستین همچنین توانایی جلوگیری از آپوپتوز سلولی در هیپوکامپ را دارد که به عنوان مرکز پردازش در نظر گرفته می‌شود و دیدگاه روشنی را ارائه می‌دهد که می‌تواند به عنوان یک عامل جدید برای درمان استرس اکسیداتیو استفاده شود.¹⁰ به دلیل توانایی آن در مهار ترانس کریپتاز معکوس این ویروس‌ها، فعالیت ضد ویروسی در برابر ویروس‌های RNA دارد. این ویژگی می‌تواند آن را قادر سازد تا کاربرد زیادی در پزشکی پیدا کند، زیرا مهارکننده‌های رایج مورد استفاده از جمله آسیکلوویر و آرابینوزیدها ماهیت سمی دارند و نه تنها برای سلول‌های ویروسی کشنده هستند، بلکه به سلول‌های طبیعی نیز آسیب می‌رسانند.¹¹ جدای از این، مطالعات داکینگ نشان می‌دهد که کوئرسستین یک اثر بازدارنده بر فعالیت Akt نشان می‌دهد که بقای سلول را قادر می‌سازد، $ATPase$ ، $CS2^{+}$ - $ATPase$ شبکه سارکوپلاسمی، پروتئین دی سولفید ایزومراز را مهار می‌کند و به $CLUT1$ متصل می‌شود و در نتیجه جریان گلوکز را مهار می‌کند.¹² همچنین کوئرسستین (۱۰۰ میکروگرم) به عنوان ماده اصلی در Gene-Eden-VIR/Novirin که یک درمان ضد ویروسی با طیف گسترده گیاهی ثبت اختراع است استفاده شده است و متعاقباً برای فعالیت ضد ویروسی آن در برابر بتاکورونا و ویروس مورد مطالعه قرار گرفت. نمونه‌های بیماران COVID-19 نشان دادند که سویه COVID-19 یک بتاکورونا



ویروس است¹⁰ که شباهت زیادی به سندرم تنفسی حاد انسانی (SARS-CoV) دارد¹³. در سال ۲۰۱۲، مطالعه ای که توسط نگوین و همکاران انجام شد، گزارش دادند که کورستین در ترکیب با اپی گالوکاتچین گالات اثر مهارى بر علیه CLpro³ پروتئاز اصلی SARS نشان می دهد که IC50 73 میکرومولار را در شرایط آزمایشگاهی نشان می دهد¹⁴. کورستین همچنین اثر مهارى خود را علیه پروتئاز CLpro³ و PLpro SARS با مقدار IC50 52.7 میکرومولار و ۸.۶ میکرومولار و پروتئاز CLpro³ ویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS) با مقدار IC50 34.8 میکرومولار در شرایط آزمایشگاهی نشان داده است¹⁵. کورستین بیشتر می تواند پاسخ پروتئین باز شده (UPR) سلول ها را تنظیم کند و از آنجایی که کروناویروس ها از UPR برای تکمیل چرخه زندگی خود استفاده می کنند، بنابراین تجویز کورستین می تواند از طریق تعدیل مسیر ذکر شده اثرات مهارى بر فعالیت آنها داشته باشد¹⁶.

کافئین

به طور گسترده ای در دسترس ترین منابع کافئین شامل قهوه، چای، تکه های شکلات، نوشابه های کاکائو و نوشابه های غیر الکلی و غیره است. کافئین (۱، ۳، ۷-تری متیل گزانتین) محرک CNS است که به دلیل واکنش آنتاگونیستی آن نسبت به گیرنده های آدنوزین و برای مهار فسفودی استراز ۳ (PDE3)¹⁷ مورد مطالعه قرار گرفته است. سال های اخیر شاهد کار بزرگی بودیم که نقش کافئین را در تأثیر بر فرضیه های عصبی التهابی افسردگی از جمله کاتابولیسیم تریپتوفان، استرس اکسیداتیو و التهاب برجسته کرد¹⁸. این اثرات فارماکولوژیک کافئین، آن را به عنوان یک محرک CNS و شل کننده عضلات صاف به منبعی قوی برای افزایش هوشیاری تبدیل کرده است¹⁹. جدا از این اثرات تقویت کننده مغز، کافئین همچنین فعالیت ضد ویروسی را در برابر ویروس نقص ایمنی انسانی نوع I (HIV-1) نشان داده است. یک مرحله ضروری از تکثیر برای این ویروس شامل ادغام DNA (HIV-1) است و این مرحله معمولاً با آسیب به DNA سلولی همراه است و بنابراین برای تکمیل آن به پروتئین های ترمیم سلولی خاصی نیاز دارد که شامل ATR (آتاکسی تلانژکتازی و Rad3 مربوط به آن)، DNA- PK (پروتئین کیناز وابسته به DNA) و در برخی موارد ATM (آتاکسی تلانژکتازی جهش یافته) هستند. نشان داده است که کافئین کینازهای ATR و ATM را که یک سایت هدف قوی برای درمان های ضد HIV تشکیل می دهند، مهار می کند²⁰. این تمایل به کافئین می تواند سرعت تکثیر چرخه زندگی HIV-1 را کاهش دهد. این خاصیت کافئین می تواند آن را به یک عامل جذاب برای گنجاندن در فرمولاسیون های مختلف داروهای COVID تبدیل کند. اثر تعدیل کننده ایمنی کافئین به فعالیت آنتاگونیستی گیرنده های آدنوزین و CAMP- فسفودی استراز نسبت داده می شود که به روشی وابسته به دوز عمل می کنند²¹. همچنین درمان با کافئین باعث کاهش سرعت رشد تومورها شده است که احتمالاً به دلیل فعالیت آنتاگونیستی گیرنده آدنوزین A2A است. فعال شدن گیرنده های A2A سلول های T توسط آدنوزین منجر به کاهش تکثیر CTL، تولید سیتوکین ها (TNF- α و IFN- γ) و بیان مرگ برنامه ریزی شده سلولی می شود²². کافئین همچنین برای داروهای ضد HCV مورد مطالعه قرار گرفته و تکثیر HCV با جلوگیری از تکثیر آن گزارش شده است اما مکانیسم اثر هنوز مشخص نشده است. همچنین بیان پروتئین های خاصی مانند پروتئین شوک حرارتی ۹۰ (HSP90)، COX-2 و Ras- ERK نیز در سلول ها کاهش می یابد که منجر به مهار تکثیر HCV می شود²³. مصرف طولانی مدت کافئین همچنین



مشاهده شده است که IFN- γ را افزایش می دهد²⁴. بنابراین می توان آن را به عنوان کاندیدای بالقوه برای تحقیقات بیشتر در مداخلات SARS-CoV-2 در نظر گرفت²⁵.

لکترین های موز

لکترین ها دسته ای از پروتئین ها هستند که توانایی اتصال کربوهیدرات هایی را دارند که حاوی حداقل یک حوزه غیر کاتالیزوری است که می تواند به طور برگشت پذیر به یک ساکارید خاص متصل شود²⁶. لکترین جدا شده از موز به ویژه به گلوکز و مانوز متصل می شود. اینها به دلیل توانایی اتصال به انواع مختلف گلیکان ها (دارای چگالی بالای گلیکوپروتئین) که در سطوح ویروس ها وجود دارند، دارای خواص ضد ویروسی هستند. به دلیل وجود دو گلیکوپروتئین کلیدی در ویروس های آنفلوانزا به نام های همگلوتنینین (HA) و نورآمینیداز (NA) که نقش عمده ای در چرخه تکثیر لکترین های ویروس آنفلوانزا دارند، فعالیت ضد ویروسی بالقوه ای در برابر ویروس های آنفلوانزا نشان داده اند. علاوه بر این، این گلیکوپروتئین های ویروسی عملکردهای دیگری مانند اتصال گیرنده های سلولی حاوی اسید سیالیک و غشای ویروسی با غشای اندوزومی، شکستن موجودیت های اسید سیالیک و در نتیجه انتشار ویروس و تجمع ذرات ویروس جدید را انجام می دهند²⁷ حساسیت ویروس کرونا نسبت به لکترین های اختصاصی مانوز قبلاً در سندرم حاد تنفسی گزارش شده است. مکانیسم اثر آنها نسبت به ویروس کرونا به خاصیت آنها برای مهار چسبندگی ویروسی در مراحل اولیه تکثیر و همچنین کاهش سرعت توسعه ویروس با اتصال در انتهای چرخه عفونت نسبت داده شده است²⁸. اما استفاده از لکترین ها علیه ویروس های آنفلوانزا به دلیل جهش زایی آنها که منجر به عوارض جانبی التهابی می شود، کاربرد محدودی دارد²⁹. در این زمینه، یک لکترین موز مهندسی شده با القای جهش یک اسید آمینه منفرد از هیستیدین به ترئونین در موقعیت ۸۴ به نام (H84T, H84T BanLec) توسعه یافته است. هنگامی که H84T به صورت داخل بینی تجویز می شود، در برابر آنفلوانزای پرندگان (در شرایط آزمایشگاهی)، اپیدمی، همه گیر، و عفونت آنفلوانزای ویروسی کشنده (in vivo) بسیار مؤثر است²⁷. با این حال، اثرات از طریق راه های دیگر تجویز و ایمنی کلی نیاز به یک تحقیق عمیق دارد.

در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۲ انجام شد، Dimitrijevic و همکاران گزارش دادند که تجویز خوراکی لکترین موز نو ترکیب در موش واکنشی با غشاهای مخاطی نشان داد و باعث تشکیل آنتی بادی شد³⁰. همچنین گزارش شده است که لکترین موز از طریق محیط کشت سلولی محیطی انسان می تواند IgG4 تولید کند³¹. در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۶ انجام شد، آلن و همکاران گزارش دادند که یک لکترین اتصال دهنده فروکتوز از موز جدا شد که توانایی القای بیان سیتوکین اینترفرون گاما و مهار فعالیت رونوشت معکوس HIV-1 را داشت و متعاقباً در فرمول ضد HIV پیشنهاد شد³². از آنجایی که لکترین فعالیت ضد ویروسی بالایی در عفونت های نوع آنفلوانزا نشان داده است، مطالعه متمرکز و عمیق، شواهد بیشتری را در استفاده از این ترکیبات ضد ویروسی در فرمول های دارویی برای مبارزه با COVID-19 ارائه می کند. از نظر فعالیت تقویت کننده مغز، لکترین های جلبک دریایی Solieria filiformis lectin (SfL) اثرات ضد افسردگی را در موش گزارش کردند که بیشتر به دلیل تعامل آن با سیستم دوپامینرژیک بوده است³³.



یکی دیگر از لکترین های موجود، ConBr به دست آمده از لوبیا برزیلی *C. brasiliensis* که میل ترکیبی به مانوز/گلوکز دارد، با فعال کردن سیستم مونیوآمینرژیک در موش با استفاده از آزمایش شنای اجباری، یک اثر ضد افسردگی را نشان داد.³⁴ همچنین نشان داده شد که ConBr می تواند از مرگ سلولی جلوگیری کند، باعث جلوگیری از تشنج شود، به عنوان بازدارنده فعال شدن گیرنده N-متیل-D-آسپاراتات (NMDA) عمل کند و می تواند سمیت عصبی هیپوکامپ ایجاد شده توسط گلوتامات در شرایط آزمایشگاهی و اسید کوئینولینیک را در داخل بدن از طریق عملکرد محافظت کننده عصبی از طریق تعدیل سیستم گلوتاماترژیک مسدود کند.³⁵ بنابراین با فعالیت تقویت کننده مغز ثابت شده لکترین ها، لکترین های موز نیز می توانند برای اثرات مشابه مورد بررسی قرار گیرند و به عنوان یک ترکیب جدید برای مبارزه با شرایط افسردگی و ویروسی COVID-19 پیش بینی شوند.

فلاونوئیدهای کاکائو

تقاضای زیادی برای کاکائو و مشتقات آن در سراسر جهان به دلیل ویژگی های حسی عالی آن وجود دارد. این یک منبع غنی از پلی فنول ها به ویژه فلاونوئیدها مانند (+)-کاتچین، (-)-اپیکاتچین، و دایمر آنها مانند B1 (PB1) و پروسیانیدین B2 (PB2) است.³⁶ گزارش شده است که مصرف روزانه فلاوانول های کاکائو حساسیت انسولین را افزایش می دهد، فشار خون و اکسیداسیون چربی را کاهش می دهد و مهمتر از همه عملکرد مغز را با افزایش جریان خون در مغز از طریق اتساع عروقی افزایش می دهد.³⁷ عملکرد صحیح مغز و محافظت عصبی در پستانداران با عوامل نوروتروفیک مرتبط است که نقش کلیدی در چنین تنظیمی ایفا می کنند.³⁸ همچنین شواهد فزاینده ای وجود دارد که ارتباط بین عوامل نوروتروپیک، مغز و ترکیبات پلی فنلی را نشان می دهد. فعالیت های محافظت کننده عصبی پلی فنول ها در مطالعات مدل حیوانی مورد بررسی قرار گرفته است که نشان دهنده توانایی آنها در تأثیرگذاری بر حالات مختلف پاتولوژیک سیستم عصبی از جمله تعدیل و محافظت در برابر ایجاد ROS و استرس اکسیداتیو، التهاب، اختلال در عملکرد میتوکندری، تجمع فلزات و تمام آن فرآیندهایی است که منجر به بیماری های نورودژنراتیو می شود.³⁹

از نظر فعالیت های ضد ویروسی، فلاونوئیدها می توانند بر IgM تأثیر بگذارند و IgG در گردش خون و بسیاری از عصاره های پلی فنولی از این دست با فعالیت های ضد ویروسی در برابر ویروس های آبله، آنفولانزا، HIV-1 و تبخال مرتبط هستند.⁴⁰ اگرچه هیچ مطالعه عمیقی با توجه به فعالیت ضد ویروسی پلی فنل های استخراج شده از کاکائو انجام نشده است، اما به طور کلی پلی فنل ها، به ویژه فلاونوئیدها، گزارش شده است که از همجوشی غشای ویروسی با لیزوزوم جلوگیری می کنند.⁴¹ مکانیسم اساسی این فعالیت ضد ویروسی فلاونوئیدها هنوز ناشناخته است، اما فرض بر این است که فلاونوئیدها PG را مهار می کنند که به همجوشی غشای سلولی کمک می کند.⁴¹ همچنین، فلاونوئیدها برای مهار پمپ پروتون که لیزوزوم ها را اسیدی و فعال می کند، گزارش شده است.⁴² یکی دیگر از خواص ضد ویروسی فلاونوئیدها تولید IFN است. این ترکیبات اثرات ضد ویروسی خود را از طریق اصلاح فرآیند رفتار فسفوریلاسیون eIF های ترجمه پروتئین (عوامل شروع یوکاریوتی)



نشان می دهند که منجر به توقف بیوسنتز همه پروتئین ها می شود که به ژنوم ویروس حمله می کنند⁴³. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده اند که فلاونوئیدها همچنین فعالیت ضد ویروسی را در برابر ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) نشان می دهند⁴⁴.

نقش ترپنوئیدها و گلیکوزیدها در مبارزه با همه گیری COVID-19

ترپنوئیدها یا ایزوپرنوئیدها دسته متنوعی از ترکیبات طبیعی هستند که از واحدهای ایزوپرن (ترکیب ۵ کربنی) مشتق می شوند. مونومرهای ایزوپرن برای تشکیل ترپن پلیمریزه می شوند. ترپنوئیدها دارای خواص دارویی متعددی مانند فعالیت ضد ویروسی⁴⁵، فعالیت ضد باکتریایی⁴⁶، فعالیت آنتی اکسیدانی⁴⁷ و غیره هستند. یک مطالعه اخیر در سیلیکون نشان داد که ترپنوئیدهایی مانند تیموکینون از سیاه دانه، سالوینورین A از *Salvia divinorum*، بیلوبالید از *Ginkgo biloba*، سیترال، سیتریودورا از *Background* منتول از منتا، جینگولید A از *Apium graveolens* دارای اثر مهار کننده خانواده *Papaveraceae*، فورسکولین از *Plectranthus barbatus* و بتا سلین از *SARS-CoV MPRO* هستند⁴⁸.

گلیکوزیدهای قلبی

مانند دیژیتوکسین و دیگوکسین در طول همه گیری های قبلی از جمله MERS-CoV و SARS-CoV مورد مطالعه قرار گرفتند. مطالعات نشان داد که این گلیکوزیدهای قلبی می توانند درونی سازی غشایی ویروس را به دلیل ظرفیتشان در تخلیه پتاسیم درون سلولی میزبان که منجر به لغو سیگنال انتقال پمپ Na^+ KATPase می شود، مهار کنند. مطالعه یانگ و همکاران در سال ۲۰۰۵ نشان داد که گلیکوزیدهای قلبی سیتوکین های مختلف را کاهش می دهند، بنابراین، استفاده مجدد از گلیکوزیدهای قلبی برای درمان SARS-CoV-2 می تواند یک بررسی بالینی مناسب در نظر گرفته شود¹⁸.

محصولات طبیعی از منابع دریایی

محصولات طبیعی از منابع دریایی اخیراً به عنوان عوامل بالقوه درمانی مورد استفاده قرار می گیرند. ریز جلبک های دریایی متعلق به فیلا رودوفیتا و فائوفیتا مورد مطالعه قرار گرفتند و ترکیبات فعال زیستی مختلف مانند فیکوسیانین، لوتئین، پلی ساکاریدها، ویتامین ها و سایر فنل ها فعالیت های ضد میکروبی، ضد سرطانی، ضد التهابی و سایر فعالیت های دارویی حیاتی را نشان دادند. در سال ۲۰۱۰ اثرات ضد ویروسی و آنتی اکسیدانی فیکوسیانوبیلین ها، دسته ای از کروموفورهای تتراپیرول موجود در انواع خاصی از سیانوباکتری های دریایی را مطالعه کرد⁴⁹.

Patras و Pendyala در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که فیکوسیانوبیلین ها میل اتصال بالایی را برای SARS-CoV-2 RdRp و MPRO از طریق مطالعات اتصال مولکولی سیلیکو نشان دادند. لکتین ها دسته ای از ترکیبات هستند که میل ترکیبی با کربوهیدرات ها دارند. Griffithsin، یک لکتین مشتق شده از جلبک قرمز، برای کاربرد بالقوه آن مورد مطالعه قرار گرفت و مطالعات فعالیت ضد ویروسی آن را در برابر HIV-1 و هیپاتیت C- نشان داده است⁵⁰. مطالعه آزمایشگاهی اخیر



توسط Millet و همکاران نشان داد که گریفیتسین در برابر MERS-CoV اثر مهارى دارد. مطالعات آزمایشگاهی پلی ساکاریدهای سولفات با فوکوئیدانهای حاصل از ریز جلبک قهوه‌ای *Sargassum henslowianum* روی HSV، اثر مهارى قوى نشان داد ⁵¹ Kwon et al در سال ۲۰۲۰ گزارش داد که فوکوئیدانهای به دست آمده از ماکرو جلبک *Saccharina japonica* فعالیت ضد ویروسی قابل توجهی در برابر SARS-CoV-2 داشتند. از بین دو فوکوئیدانی که در مطالعه آنها شرکت داشتند، فوکوئیدان با برجسب RPI-27 فعالیت ضد ویروسی قوى تری نسبت به رمدسیویر نشان داد. آنها به این نتیجه رسیدند که فوکوئیدان ها را می توان با سایر ترکیبات ضد ویروسی برای برانگیختن فعالیت قوى ضد SARS-CoV-2 تجویز کرد ⁵².

اسکولتین اتیل استر از اسفنج دریایی موج دار *Axinella cf* برهمکنش قوى با پروتئاز SARS-CoV-2 نشان داد تا به عنوان داروى ضد کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گیرد ⁵³. کاراگینانها، دسته‌ای از پلی ساکاریدهای سولفات دریایی، به عنوان مهارکننده‌های چندین ویروس در نظر گرفته می‌شوند. آنها از طریق مهار اتصال ویروس و درونی سازی بعدی آن عمل می کنند. بنابراین، ناگل و همکاران استفاده از این ترکیبات به عنوان مواد پوششی بر روی اقلام بهداشتی برای جلوگیری از عفونت COVID-19 را حدس زده اند که مفید باشد. خان و همکاران در مطالعه دینامیک مولکولی خود به ۵ مهارکننده SARS-CoV-2 MPRO قوى از منابع دریایی که می‌توانند برای حیات دریایی استفاده شوند، دست یافتند ⁵⁴.

مهارکننده های پروتئاز

دسته ای از ترکیبات هستند که به طور گسترده در مدیریت ویروس هایی مانند HIV، MERS-CoV و SARS-CoV استفاده شده است ⁵⁵. محصولات طبیعی مانند دیاریل هپتانوئیدها ⁵⁶، ترپنوئیدها ⁵⁷، favonoids و coumarins ⁵⁸ مهارکننده های قوى پروتئازهای SARS-CoV هستند ⁵⁹. فلاونوئیدهایی مانند کامفرول و ایزولیکوئیریتیزین به طور هم افزایی SARS-CoV-2 MPRO و PLPRO را در شرایط آزمایشگاهی مهار کردند ⁵⁴.

آلکالوئیدها

دسته‌ای از متابولیت‌های ثانویه گیاهی هستند که ماهیتی پایه دارند و در ساختار خود حداقل یک اتم نیتروژن دارند. آلکالوئیدهای ایزو کینولین، کینولون و b-carboline دارای ویژگی های بینابینی هستند و فعالیت ضد ویروسی قوى از خود نشان داده اند. تکثیر SARS-CoV توسط آلکالوئیدهای ایزو کینولین مانند بربرین، برامین، بربر روبین، کوپتیسین، دی سانتترین، تتارندوپالین، تتارنوپالین و سفارانتین مهار شده است ⁶⁰. دلیل در نظر گرفتن اینترکالاتورها به عنوان ترکیبات ضد ویروسی قوى برای SARS-CoV-2 این است که کلروکین، داروى انتخابی مورد تایید FDA برای بیماری همه گیر فعلی SARS-CoV-2، مشتقی از آلکالوئید کینین است که دارای خواص بینابینی است ⁶¹.

مطالعه دیگری در سیلیکون نشان داد که آلکالوئیدهای *Cryptolepis sanguinolenta*، یعنی کریپتومیسرین، کریپتوسپیرولپین، و کریپتوسپیرولین پین لاین، اتصال قوى به RdRp نشان داد، که نشان می دهد آنها می توانند مهارکننده



های بالقوه RdRp باشند⁶². آنیزوتین، آداتودین، وازیکولین و وازسین، آکالوئیدهای برگ *J. adhatoda*، همچنین از طریق یک مطالعه دینامیک مولکولی مهار قوی برای SARS-CoV-2 MPRO نشان دادند که آنها را کاندیدهای مناسبی برای کلاس داروهای مهارکننده پروتئاز می کند⁶³.

آکالوئیدهای مشتق شده از گیاهانی مانند امتین، هوموهارینگتونین و سفارانتین مولکول های کوچک دیگری هستند که فعالیت های ضد ویروسی با طیف گسترده ای را نشان می دهند و در حال حاضر به عنوان درمان بالقوه برای COVID-19 مورد هدف قرار می گیرند. سایر مولکول های گیاهی مانند ۷-متوکسی کریپتوپلورین، اولابین، لیکورین، سیلوسترول، اوموهارینگتونین و تیلوفورین نیز تحت بررسی هستند. پتانسیل مولکول های گیاهی با خواص ضد التهابی در درمان کووید-۱۹ نیز در نظر گرفته می شود. عصاره های خانواده گیاهان به طور سنتی در درمان ادم، تب و درد مفاصل استفاده می شود و سمیت کمی دارند².

چای سبز

منبع خوبی از کاتچین ها است که ترکیبات پلی فنلی هستند. در دم کرده چای سبز، فراوان ترین کاتچین اپی گالوکاتچین-۳-گالات، EGCG، و به دنبال آن اپی گالوکاتچین، EGC، اپیکاتچین-۳-گالات، ECG و اپی کاتچین، EC است⁶⁴. کاتچین های چای سبز دارای خواص آنتی اکسیدانی، ضد ویروسی و ضد التهابی قوی هستند⁶⁵. اخیراً، یک مطالعه داکینگ مولکولی سیلیکونی نشان داد که EGCG، GCG و CG از جمله مولکول هایی هستند که بیشترین میل پیوندی را به محل فعال پروتئاز SARS-COV-2 3CLpro دارند و بنابراین، دارای توانایی نظری برای مهار فعالیت آن هستند⁶⁶. مروری بر مطالعات سیلیکونی پروتئاز SARS-COV-2 نشان داد که EGCG و GTC در چندین مطالعه از این قبیل امتیاز بالایی کسب کردند⁶⁷. عصاره چای سبز سرشار از کاتچین برای استفاده انسان بی خطر است⁶⁸.

پلی فنول ها

امیدوارکننده ترین مولکول های کوچکی که قادر به مهار ویروس کرونا هستند، دارای ساختار حلقه ای ای هستند که اکثریت آن ها به عنوان پلی فنول ها طبقه بندی می شوند. از طریق مهار فعالیت RNA پلیمرز وابسته به RNA باعث مهار SARS-CoV-2 می شوند. آکالوئیدهای مشتق شده از گیاه مانند امتین، هوموهارینگتونین و سفارانتین مولکول های کوچک دیگری هستند که فعالیت های ضد ویروسی با طیف گسترده ای را نشان می دهند و در حال حاضر به عنوان درمان بالقوه برای COVID-19 مورد هدف قرار می گیرند. سفارانتین از طریق سرکوب فعالیت آنزیم مبدل آژیوتانسین ۲، SARS-CoV-2 را مهار می کند⁶⁹. سایر مولکول های گیاهی مانند ۷-متوکسی کریپتوپلورین، اولابین، لیکورین، سیلوسترول، هوموهارینگتونین و تیلوفورین نیز تحت بررسی هستند. پتانسیل مولکول های گیاهی با خواص ضد التهابی در درمان کووید-۱۹ نیز در نظر گرفته می شود. یک نمونه سلاسترو است، یک محصول گیاهی که عمدتاً در خانواده Celastraceae یافت می شود⁷⁰.



ثابت شده است که پلی فنول‌ها در کاهش پیامدهای پاتولوژیک عفونت ویروسی در مرحله تنفسی، کاهش میزان اینترلوکین‌های پیش التهابی مانند IL-1 β ، IL-6 و IL-8 موفق هستند⁷¹. فعالیت ضد ویروسی پلی فنل‌ها به برهمکنش بین حلقه‌های فنیل و پروتئین‌های ویروسی و/یا RNA، یا به پتانسیل آنها برای تداخل در دفاع از سلول میزبان با کنترل سیگنالینگ پروتئین کیناز فعال شده با میتوز نسبت داده می‌شود. چندین مطالعه سلیکونی و آزمایشگاهی نشان داده‌اند که پلی فنول‌ها می‌توانند در مراحل مختلف چرخه ورود و تکثیر ویروس کرونا تداخل داشته باشند⁷². کوثرستین، بایکالین، لوتنولین، هسپریدین، گالوکاتچین، اپی گالوکاتچین گالات و سایر متابولیت‌های موجود در بافت‌های گیاهی با عملکردهای آنتی اکسیدانی و ضد التهابی، می‌تواند پروتئین‌های کلیدی درگیر در چرخه عفونی کروناویروس‌ها مانند 3CLpro، PLpro، NTPase/helicase و غیره را مهار کند⁷³. لوتنولین رویدادهای التهابی ناشی از لیپوپلی ساکارید را در ماکروفاژهای آئولوی موش از جمله سیکلواکسیژناز-2، TNF- α ، IL-6، نیتریک اکسید سنتاز القایی و توسعه ROS مهار کرده است⁷⁴. مسیرهای فعال سازی NF-B و AP-1، نشان دهنده استفاده درمانی بالقوه لوتنولین برای درمان اختلالات التهابی ریه است⁷⁵.

نارینگین به طور طبیعی در مرکبات مختلف، ترنج، فرآورده‌های گوجه فرنگی، گریپ فروت، پرتقال ترش، گیلان و کاکائو وجود دارد و می‌تواند در برخی گیاهان دارویی مانند پونه کوهی و نعناع آبی وجود داشته باشد. نارینگین با کاهش انتقال NF-B و AP-1 و اتصال DNA، فسفوریلاسیون MAPK‌ها را مهار می‌کند، که توسعه سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند IL-33، TNF- α ، IL-1 β و IL-6 را محدود می‌کند. گزارش شده است که نارینگین بیان بیش از حد تنفسی و التهاب ائوزینوفیلیک راه هوایی را در آسم سرکوب کرده و در نتیجه با مسدود کردن مسیر NF-B، التهاب حاد نوتروفیل راه هوایی را کاهش می‌دهد⁷⁶.

رسوراترول یک پلی فنول و آنتی اکسیدان قوی موجود در انگور است که فعالیت ضد التهابی و ضد ویروسی را در برابر چندین ویروس نشان می‌دهد⁷⁷. علاوه بر این، مطالعات قبلی نشان داد که رسوراترول می‌تواند سیستم رنین-آنژیوتانسین را غیرفعال کند⁷⁸ و با تنظیم مثبت ACE2 نقش محافظتی ایفا کند⁷⁹. جالب توجه است، رسوراترول می‌تواند یک داروی امیدبخش ضد کووید-۱۹ باشد که احتمالاً از طریق تداخل با عملکرد پروتئین اسپایک ویروسی عمل می‌کند⁸⁰. این با نتایج مطالعات قبلی مطابقت دارد که نشان داده‌اند رسوراترول کروناویروس سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) را مهار می‌کند، بقای سلولی را پس از عفونت ویروسی افزایش می‌دهد⁸¹، و فعالیت ضد ویروسی را در برابر سایر ویروس‌ها نشان می‌دهد⁸².

علاوه بر رسوراترول، پلی فنل‌های دیگر نیز تأثیر مفیدی در مدیریت COVID-19 نشان دادند. گزارش‌های اخیر ترکیب‌های طبیعی متنوعی را خلاصه می‌کنند که اکثریت آن‌ها به عنوان پلی فنول‌ها طبقه‌بندی می‌شوند، که پتانسیل خود را برای مهار ویروس کرونا و همچنین سایر ویروس‌ها در انسان نشان می‌دهند⁷²،⁷⁵. اثرات بالقوه کورکومین، یک ترکیب پلی فنلی طبیعی، شامل مهار ورود ویروس، کپسولاسیون آن و فعالیت پروتئاز ویروسی است که پتانسیل درمانی آن را در درمان SARS-CoV-2 نشان می‌دهد⁷⁶.

قهوه در زمان COVID-19



جالب توجه است، مشتقات اسید کلروژنیک در شرایط آزمایشگاهی یک اثر ضد ویروسی قوی علیه ویروس سنسیشیال تنفسی نشان دادند، که احتمالاً در مرحله تکثیر داخل سلولی پس از ورود عمل می‌کند.⁸³ بنابراین، این داده‌ها نشان می‌دهد که نوشیدن قهوه ممکن است یک استراتژی مفید و اضافی در درمان بیماری‌های ویروسی باشد. با این حال، بر اساس بررسی مدارک موجود، به نظر می‌رسد که این مطالعات هنوز به صورت *in vivo* انجام نشده است. بنابراین، مطالعه اثرات بالقوه مصرف قهوه در مدیریت و پیشگیری از بیماری‌های ویروسی، از جمله COVID-19، که به نظر می‌رسد هنوز در داخل بدن مورد مطالعه قرار نگرفته است، مناسب است. در عین حال، ارزیابی بیشتر اثرات مضر بالقوه مصرف قهوه، به عنوان مثال، اثرات آن بر کیفیت خواب⁸⁴ و عملکرد عروق اندوتلیال⁸⁵، که ممکن است بر پیامد COVID-19 نیز تأثیر بگذارد، مهم است.

بنابراین، جدا از اقدامات پیشگیرانه و ایمنی عمومی موجود به عموم مردم توصیه می‌شود، حفظ فعالیت بدنی و انتخاب رژیم غذایی و نوشیدنی‌های غنی از پلی فنل‌ها مانند چای و قهوه، ممکن است مداخلات مهمی در دستیابی به یک سلامت عمومی بهینه و ارائه کارآمدتر و لذت بخش تر راهی برای مقابله با همه گیر COVID-19 داشته باشد. به ویژه، اثرات مثبت بالقوه مصرف قهوه به عنوان درمان کمکی برای پیشگیری و مدیریت COVID-19 به نظر نمی‌رسد به اندازه کافی روشن شده است، بنابراین مطالعات بیشتر برای تایید این خواص مفید ضروری است.⁸⁶

ماترین

ماترین سیگنال دهی NF-kB را در سلول‌های اپیتلیال راه هوایی و موش‌های مبتلا به آسم مهار می‌کند، بیان سیگنالینگ سیتوکین ۳ را کاهش می‌دهد و التهاب راه هوایی را مهار می‌کند.⁸⁷ ماترین می‌تولند به طور قابل توجهی واکنش بیش از حد راه هوایی را در موش‌های مبتلا به آسم کاهش دهد و از هیپرپلازی سلول‌های جامی، نفوذ ائوزینوفیل و پاسخ التهابی در بافت ریه موش‌های مبتلا به آسم جلوگیری کند. ماترین همچنین سطح سیتوکین‌های Th2 و کموکاین‌ها را در مایع لاواژ برونکوالوئولار کاهش داد و از تولید OVA-IgE در سرم جلوگیری کرد. علاوه بر این، درمان ماترین سلول‌های BEAS-2B فعال شده، تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و کموکاین‌های ائوزینوفیل را کاهش می‌دهد، و همچنین بیان مولکول چسبندگی سلولی بین سلولی (ICAM-1) را مهار می‌کند و در نتیجه از چسبندگی ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های BEAS-2B التهابی در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری می‌کند. ماترین می‌تواند آسم آلرژیک را در موش‌ها بهبود بخشد و بنابراین پتانسیل درمانی بالقوه دارد.⁸⁸

روی

فعال شدن آنزیم‌های دخیل در دفاع آنتی اکسیدانی و دارای توانایی آنتی اکسیدانی با فعالیت انواع آزاد یا حساس روی مرتبط است. همچنین نقش کلیدی در حفظ یکپارچگی غشا ایفا می‌کند و کمبود آن عملکرد غشا را مختل می‌کند. روی یک آنتی اکسیدان است و کمبود آن با استرس اکسیداتیو و آسیب به DNA، لیپیدها و پروتئین‌ها و ایجاد بیماری‌ها مرتبط است. روی با گوگرد موجود در سیستم‌های با ایجاد یک پیوند گوگرد-روی کاملاً پایدار تعامل می‌کند، که در یک سیستم سلولی پیچیده



بسیار پایدار است و به فلز اجازه می دهد یا متصل یا جدا شود. بیشتر گروه های خطر توصیف شده برای COVID-19 با کمبود روی مرتبط هستند. روی برای حفظ موانع بافتی طبیعی مانند اپیتلیوم تنفسی و برای اطمینان از عملکرد متعادل سیستم ایمنی و ردوکس ضروری است. تعیین اهمیت بالینی روی سرم در بیماران و ارتباط آن با شدت بیماری نشان می دهد که تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به COVID-19 کمبود روی داشتند. این بیماران دچار عوارض بیشتری شدند و کمبود آن با اقامت طولانی مدت در بیمارستان و افزایش مرگ و میر همراه بود. کمبود روی بر جنبه های متعدد ایمنی ذاتی و تطبیقی تأثیر می گذارد. در سیستم ایمنی تطبیقی، تمایز و تکثیر سلول های Th1 عمدتاً توسط IL-12 هدایت می شود. سلول های Th2 که برای ایمنی هومورال در برابر پاتوژن های خارج سلولی ضروری هستند، IL-4، IL-5، IL-6، IL-10 و IL-13 ترشح می کنند و مسئول پاسخ های آنتی بادی و مهار عملکردهای مختلف ماکروفاژ هستند. الگوی سیتوکین های ترشح شده توسط هر زیرمجموعه باعث کاهش عملکرد زیر مجموعه مقابل می شود. اختلال در یک محور سیگنالینگ روی می تواند باعث نقص ایمنی در غیاب ماشین های اضافی با سرکوب پاسخ های ایمنی اولیه و ثانویه شود. داده ها در پایان دوره محدودیت روی و پس از تکمیل روی جمع آوری شد، که نشان دهنده کاهش عملکرد سلول Th1 است، همانطور که با کاهش فاکتور IFN- γ ، IL-2 و TNF مشهود است، در حالی که عملکرد سلول Th2 تحت تأثیر کمبود روی قرار نگرفت. بنابراین، عدم تعادل بین سلول های Th1 و Th2 به دلیل کمبود روی وجود داشت. سیتوکین های تولید شده توسط سلول های Th1 به ویژه به سطح روی حساس هستند، زیرا تولید IL-2 و IFN γ علی رغم کمبود خفیف کاهش می یابد. از طرف دیگر، سیتوکین های تولید شده توسط سلول های Th2 تحت تأثیر کمبود روی قرار نمی گیرند. عدم تعادل بین عملکردهای سلول Th1 و Th2 ایجاد می شود و باعث ایجاد تغییرات در زیرجمعیت های سلول T مسئول عملکردهای ایمنی می شود. پاسخ های سلولی با واسطه آنتی بادی Th2 و همچنین تحریک احتمالی کشنده طبیعی سلول های NK که منجر به پاسخ سریع در برابر بار عفونی می شوند و سیر بدون علامت یا خفیف بیماری و همچنین مدت زمان عفونت را تعیین می کنند. با تجزیه و تحلیل نقش روی در انتقال سیگنال سلول T، مراحل فسفوریلاسیون و پروتئین های انگشت روی یا متالوآنزیم های روی، یک اختلال عملکرد ایمنی را روشن کرد. افزایش بیان p56lck در لنفوسیت های T طحال موش ناشی از کمبود روی و کمبود کالری است. کمبود روی باعث اختلال در بلوغ تیموسیت، آپوپتوز و لنفوپنی می شود. کمبود روی مستقیماً اندونوکلازهای درون زا را فعال می کند که باعث تکه تکه شدن DNA و مرگ سلولی می شود و این امر را به تبادل روی برای کلسیم و منیزیم در هسته سلول نسبت می دهد. اتیلن دی آمین N,N,N',N'-tetrakis باعث انتقال سیتوکروم C از فضای درون غشایی میتوکندری به سیتوزول در سلول های T خون محیطی انسان با فعال شدن کاسپاز ۳، ۸ و ۹ می شود. پیش تیمار سلول های T با مهارکننده های کاسپاز از تکه تکه شدن DNA جلوگیری کرد، به طوری که آپوپتوز ناشی از کمبود روی وابسته به فعال سازی کاسپاز است. فعالیت آن به وجود روی در مولکول بستگی دارد. سطح تیمولین به دلیل کمبود خفیف روی کاهش یافته و با مصرف مکمل آن اصلاح می شود. علاوه بر این، تیمولین باعث تمایز سلول های T درون و خارج تیمیک می شود. از آنجایی که بهترین درمان ممکن تا کنون بر عملکرد مناسب سیستم ایمنی فرد متکی است، مکمل روی ممکن است برای پیشگیری و درمان COVID-19 مفید باشد. فعالیت NK در بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی شکل و کمبود روی به طور قابل توجهی کمتر از گروه کنترل بود.



در داوطلبان، فعالیت NK در طول محدودیت روی کاهش یافت و با پر شدن روی به سطح اولیه بازگشت. اثر روی بر روی سینتیک سلول‌های پیش ساز $CD34^+$ نسبت به سلول‌های NK در سنین جوانی و پیری را ارزیابی کرد. سلول‌های $CD34^+$ به تدریج آنتی‌ژن $CD34$ را از دست دادند و در اهداکنندگان مسن‌تر از اهداکنندگان جوان‌تر، سینتیک سریع‌تر بود. مکمل روی تعداد سلول‌های NK و فعالیت سیتوتوکسیک آنها را در سنین جوانی و پیری بسیار افزایش داد. هموستاز روی بر بلوغ سلول‌های دندریتیک که برای شکل دادن به پاسخ‌های سلول T ضروری هستند، تأثیر می‌گذارد. اثر روی بر روی فنوتیپ DC و تولید سلول‌های T تنظیمی در مدلی از عفونت قارچی هیستوپلازما کپسولاتوم بررسی شده است.⁸⁹

امتین

امتین یکی از آلکالوئیدهای اصلی موجود در ریشه *ipecacuanha* است. با توجه به قدرت قابل توجه بالاتری که به نظر می‌رسد امتین در برابر ویروس کرونا دارد، دوزهای یک پنجم تا یک دهم دوزهای مورد استفاده برای درمان آمیبیازیس به طور بالقوه قابل استفاده است. این دوزهای پایین احتمالاً هر گونه سمیت قلبی و حالت تهوع قابل توجهی را به حداقل می‌رساند یا از بین می‌برد و در عین حال اثر ضد ویروسی را حفظ می‌کند. از آنجایی که امتین بر سنتز پروتئین ریپوزومی در مخمر تأثیر می‌گذارد و نشان داده شده است که سنتز RNA ویروسی را مهار می‌کند، ممکن است بین حالت‌های اثر ضد باکتری و ضد ویروسی آن همپوشانی وجود داشته باشد. در این صورت، روابط فعالیت ساختاری قابل توجهی که از آنالوگ‌های امتین به دست می‌آید می‌تواند برای توسعه عوامل ضد ویروسی جدید اعمال شود.⁹⁰

بحث و نتیجه‌گیری

استفاده از داروهای گیاهی به عنوان داروهای مکمل یا جایگزین به طور گسترده‌ای در بخش‌های مختلف جهان مانند آفریقا، استرالیا، انگلستان و سایر کشورهای اروپا، آمریکای شمالی و آسیا مورد استقبال قرار گرفته است.⁹¹ با این حال، محصولات طبیعی ممکن است اثرات نامطلوبی داشته باشند و باید با احتیاط استفاده شوند. ضروری است که عموم مردم از خطرات مرتبط با استفاده از محصولات اثبات نشده یا تایید نشده آگاه باشند. از آغاز همه‌گیری کووید-۱۹، مردم به خوددرمانی روی آورده‌اند. اینترنت مملو از محصولات متعددی است که برای مبارزه با ویروس تحسین شده‌اند. ولی هشدارهایی از طرف مراجع ذی صلاح در مورد استفاده از این ترکیبات داده شد. این هشدارها به عنوان اقدامات فوری برای محافظت از مصرف‌کنندگان در برابر اثرات منفی که ممکن است منجر شود، صادر شد، زیرا این محصولات برای استفاده در برابر COVID-19 اثبات نشده، تایید یا مجاز نیستند. به عنوان مثال، نقره کلوئیدی می‌تواند عوارض جانبی جدی مانند تغییر رنگ دائمی خاکستری ملیل به آبی روی پوست و موارد منع مصرف آنتی بیوتیک‌ها و تیروکسین ایجاد کند. هشدار قبلی در مورد استفاده از نقره کلوئیدی توسط FDA در سال ۱۹۹۹ صادر شد که نشان می‌داد این محصول برای درمان هر بیماری یا بیماری، ایمن یا مؤثر نیست.⁹² *Mitragyna speciosa* یکی دیگر از درمان‌های تحسین شده است. به طور سنتی برای درمان اسهال و خستگی و به عنوان یک درمان احتمالی برای درد و مدیریت علائم ترک مواد افیونی استفاده می‌شود.⁹³ دو ترکیب، ۷-هیدروکسی میتراژنین و میتراژنین، جدا شده از برگ‌ها با گیرنده‌های مواد افیونی در مغز برهم‌کنش می‌کنند و در صورت



مصرف در دوزهای بالا باعث ایجاد آرامش، لذت و کاهش درد می شوند⁹³ با این حال، هیچ شواهد علمی از مزایای سلامتی آن وجود ندارد⁹³. عوارض جانبی کراتوم شامل افزایش پرخاشگری، توهم و هذیان، حالت تهوع، یبوست، تحریک پذیری، اضطراب، خارش، مشکل در تنفس، کاهش اشتها و وزن، لرزش، روان پریشی، تشنج، آسیب کبدی و موارد مرگ و میر⁹⁴ است. قرص های سم زدایی جینسینگ که احتمالاً از جنس *Panax* سرچشمه می گیرند، نمونه دیگری از یک محصول تحسین شده در مدیریت COVID-19 است. جینسینگ یکی از محبوب ترین داروهای گیاهی در بازار جهانی است و چندین گزارش فارماکولوژیک در مورد ترکیبات جین سنوزید آن وجود دارد. با این حال، این محصول حتی زمانی که در دوزهای توصیه شده استفاده می شود باعث ماستالژی و خونریزی واژینال می شود (بالدوین و همکاران، ۱۹۸۶؛ دانیک و نایسکا، ۲۰۱۳). سایر عوارض جانبی عبارتند از عدم تمرکز، سردرد، عصبی بودن گذرا، تحریک، اپیستاکسی و آلرژی (اکور، ۲۰۱۴).

یک مورد از سندرم استیونز جانسون پس از تجویز جینسینگ به مدت سه روز به بیمار گزارش شد⁹⁵. فرآورده های گیاهی ممکن است اثرات سرطان زایی در کبد و تیروئید داشته باشند و باعث ایجاد تومور در حفره بینی شوند⁹⁶. در حالی که با اذعان به این واقعیت که داروهای سنتی دارای فواید سلامتی فراوانی هستند که ممکن است به عنوان درمان ممکن برای کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گیرد، سازمان جهانی بهداشت اخیراً در مورد استفاده از گیاهان سنتی اثبات نشده در درمان کووید-۱۹ هشدار داد⁹⁷ این پس از آن اتفاق افتاد که یک نوشیدنی گیاهی به نام Baptized COVID Organics در ماداگاسکار معرفی شد و به عنوان مفید در درمان COVID-19 مورد تحسین قرار گرفت. برخی از کشورهای آفریقایی مانند گینه، گینه استوایی، گینه بیسائو، لیبیا و تانزانیا مقادیر زیادی از این نوشیدنی گیاهی را خریداری کردند⁹⁷. این نوشیدنی از گیاه ضد مالاریا درمنه گرفته شده و با گیاهان دیگر مخلوط شده است. اگرچه، این نوشیدنی به عنوان مفید در تسکین علائم COVID-19 تحسین شده است، در حال حاضر هیچ مدرک یا مدرک علمی وجود ندارد. ترس از سمیت احتمالی وجود دارد که ممکن است منجر به اثرات نامطلوب شود و هیچ مدرک ایمنی منتشر شده ای برای این نوشیدنی وجود ندارد. نگرانی این است که افرادی که این نوشیدنی را مصرف می کنند ممکن است مستعد ابتلا به مالاریا شوند زیرا ممکن است در برابر داروی آرتیمیزینین مقاومت کنند⁹⁷. چندین فرمولاسیون گیاهی تاییدیه دولت چین را دریافت کرده اند و سه داروی گیاهی ثبت شده در حال حاضر برای درمان کووید-۱۹ استفاده می شود، بدون شواهد علمی قوی از کارایی و ایمنی⁹⁸. بنابراین یافتن یک درمان مؤثر برای یک بیماری مهم است، اما ایمنی یک اولویت اصلی است که هرگز نباید نادیده گرفته شود. نمی توان گفت کرد که همه مواد دارویی، اعم از متعارف، مکمل یا جایگزین، خطراتی را برای مصرف کنندگان به همراه دارند⁹⁹. با این حال، با مطالعات بالینی دقیق، محدوده دوز ایمن به دست می آید و عوارض جانبی احتمالی یا موارد منع مصرف شناخته شده است. چنین اطلاعات مهمی به تجویز چنین داروهایی برای بیماران کمک می کند. از این رو، بسیار مهم است که مطالعات بالینی دقیق با ایمنی به عنوان تمرکز اصلی بر روی داروهای گیاهی انجام شود.

توصیه و نتیجه گیری



همه گیری COVID-19 منجر به هجوم حجم بالایی از محصولات اثبات نشده و تایید نشده در بازار جهانی و افزایش خوددرمانی شده است. اخیراً تعدادی از واکسن ها برای جلوگیری از انتشار ویروس تأیید شده اند. با این حال، در دسترس بودن و پذیرش توسط برخی از منتقدان یک چالش بزرگ است. داروهای مرسوم مانند رمدسیویر، کلروکین/هیدروکسی کلروکین و دگزامتازون داروهای اصلی پیشنهادی هستند که در حال حاضر برای مدیریت این بیماری تحت آزمایش هستند. استفاده مجدد از داروها از جمله محصولات طبیعی که قبلاً در بازار موجود است، توسط محققان با برخی از کشورها که قبلاً چنین مواردی را برای درمان یا مدیریت کووید-۱۹ تأیید کرده اند، مورد حمایت قرار گرفته است. محصولات طبیعی در درمان عفونت ها مفید هستند، اما مصرف محصولات تایید نشده و تایید نشده یک خطر بزرگ برای سلامتی است. بسیار مهم است که محصولات طبیعی پیشنهادی یا تغییر کاربری در برابر ویروس جدید SARS-CoV-2 از نظر اثربخشی، مکانیسم‌های عمل و ایمنی قبل از استفاده به خوبی ارزیابی شوند. تلاش های مشترک بین محققان، دولت ها و پزشکان طب سنتی در جستجو و توسعه درمان های احتمالی ایمن و مؤثر از محصولات طبیعی، که ممکن است در درمان یا مدیریت COVID-19 مفید باشد، گزینه خوبی برای کشف است.

منابع

1. Pluskota-Karwatka D, Hoffmann M, Barciszewski J. Reducing SARS-CoV-2 pathological protein activity with small molecules. *J Pharm Anal.* 2021;11(4):383-397.
2. Omokhua-Uyi AG, Van Staden J. Natural product remedies for COVID-19: A focus on safety. *South African J Bot.* 2021;139:386-398.
3. AlAjmi MF, Azhar A, Hasan S, Alshabr AZ, Hussain A, Rehman MT. Identification of Natural Compounds (Proanthocyanidin and Rhapontin) as High-Affinity Inhibitor of SARS-CoV-2 Mpro and PLpro using Computational Strategies. *Arch Med Sci.* Published online 2021.
4. Manganyi MC, Ateba CN. Untapped potentials of endophytic fungi: A review of novel bioactive compounds with biological applications. *Microorganisms.* 2020;8(12):1934.
5. Jin J, Liu B, Zhang H, Tian X, Cai Y, Gao P. Mutagenicity of Chinese traditional medicine Semen Armeniacae amarum by two modified Ames tests. *BMC Complement Altern Med.* 2009;9(1):1-8.
6. Ang L, Lee HW, Choi JY, Zhang J, Lee MS. Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines. *Integr Med Res.* 2020;9(2):100407.
7. Park J-H, Seo B, Cho S-Y, et al. Single oral dose toxicity study of prebrewed armeniacae semen in rats. *Toxicol Res.* 2013;29(2):91-98.



8. Ahn T-B, Jeon BS. The role of quercetin on the survival of neuron-like PC12 cells and the expression of α -synuclein. *Neural Regen Res*. 2015;10(7):1113.
9. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479-490.
10. Teixeira FJ, Santos HO, Howell SL, Pimentel GD. Whey protein in cancer therapy: A narrative review. *Pharmacol Res*. 2019;144:245-256.
11. Ahmad A, Kaleem M, Ahmed Z, Shafiq H. Therapeutic potential of flavonoids and their mechanism of action against microbial and viral infections—A review. *Food Res Int*. 2015;77:221-235.
12. Amanzadeh E, Esmaeili A, Abadi REN, Kazemipour N, Pahlevanneshan Z, Beheshti S. Quercetin conjugated with superparamagnetic iron oxide nanoparticles improves learning and memory better than free quercetin via interacting with proteins involved in LTP. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-19.
13. Polansky H, Lori G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): first indication of efficacy of Gene-Eden-VIR/Novirin in SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):105971.
14. Nguyen TTH, Woo H-J, Kang H-K, et al. Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*. *Biotechnol Lett*. 2012;34(5):831-838.
15. Park J-Y, Yuk HJ, Ryu HW, et al. Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017;32(1):504-512.
16. Nabirotkin S, Peluffo AE, Bouaziz J, Cohen D. Focusing on the unfolded protein response and autophagy related pathways to reposition common approved drugs against COVID-19. Published online 2020.
17. Daly JW. Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(16):2153-2169.
18. Hall S, Desbrow B, Anoopkumar-Dukie S, et al. A review of the bioactivity of coffee, caffeine and key coffee constituents on inflammatory responses linked to depression. *Food Res Int*. 2015;76:626-636.
19. Noor N, Shah A, Gani A, Gani A, Masoodi FA. Microencapsulation of caffeine loaded in polysaccharide based delivery systems. *Food Hydrocoll*. 2018;82:312-321.
20. Nunnari G, Argyris E, Fang J, Mehlman KE, Pomerantz RJ, Daniel R. Inhibition of HIV-1 replication by caffeine and caffeine-related methylxanthines. *Virology*.



- 2005;335(2):177-184.
21. Horrigan LA, Kelly JP, Connor TJ. Immunomodulatory effects of caffeine: friend or foe? *Pharmacol Ther.* 2006;111(3):877-892.
 22. Tej GNVC, Neogi K, Verma SS, Gupta SC, Nayak PK. Caffeine-enhanced anti-tumor immune response through decreased expression of PD1 on infiltrated cytotoxic T lymphocytes. *Eur J Pharmacol.* 2019;859:172538.
 23. Batista MN, Carneiro BM, Braga ACS, Rahal P. Caffeine inhibits hepatitis C virus replication in vitro. *Arch Virol.* 2015;160(2):399-407.
 24. Sheth Shah CC, López Pedrajas RM, Sancho J, del Mar M, González Martínez R, Veses Jiménez V. Modulation of salivary cytokines in response to alcohol, tobacco and caffeine consumption: a pilot study/Chirag C. Sheth, Rosa M. López Pedrajas, Maria del Mar Jovani Sancho, Raquel González Martínez & Veronica Veses. *Sci Reports*, vol 8 (2018), art 16687. Published online 2018.
 25. Bagheri A, Moezzi SMI, Mosaddeghi P, et al. Interferon-inducer antivirals: Potential candidates to combat COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2021;91:107245.
 26. Peumans WJ, Van Damme EJ. Lectins as plant defense proteins. *Plant Physiol.* 1995;109(2):347.
 27. Covés-Datson EM, King SR, Legendre M, et al. A molecularly engineered antiviral banana lectin inhibits fusion and is efficacious against influenza virus infection in vivo. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(4):2122-2132.
 28. Keyaerts E, Vijgen L, Pannecouque C, et al. Plant lectins are potent inhibitors of coronaviruses by interfering with two targets in the viral replication cycle. *Antiviral Res.* 2007;75(3):179-187.
 29. Huskens D, Vermeire K, Vandemeulebroucke E, Balzarini J, Schols D. Safety concerns for the potential use of cyanovirin-N as a microbicidal anti-HIV agent. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(12):2802-2814.
 30. Dimitrijevic R, Stojanovic M, Micic M, Dimitrijevic L, Gavrovic-Jankulovic M. Recombinant banana lectin as mucosal immunostimulator. *J Funct Foods.* 2012;4(3):636-641.
 31. Koshte VL, Aalbers M, Calkhoven PG, Aalberse RC. The potent lgg4-Inducing antigen in banana is a mannose-binding lectin, banlec-i. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992;97(1):17-24.
 32. Cheung AHK, Wong JH, Ng TB. Musa acuminata (Del Monte banana) lectin is a fructose-binding lectin with cytokine-inducing activity. *Phytomedicine.* 2009;16(6-



- 7):594-600.
33. Abreu TM, Monteiro VS, Martins ABS, et al. Involvement of the dopaminergic system in the antidepressant-like effect of the lectin isolated from the red marine alga *Solieria filiformis* in mice. *Int J Biol Macromol*. 2018;111:534-541.
 34. Barauna SC, Kaster MP, Heckert BT, et al. Antidepressant-like effect of lectin from *Canavalia brasiliensis* (ConBr) administered centrally in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2006;85(1):160-169.
 35. Jacques A V, Rieger DK, Maestri M, et al. Lectin from *Canavalia brasiliensis* (ConBr) protects hippocampal slices against glutamate neurotoxicity in a manner dependent of PI3K/Akt pathway. *Neurochem Int*. 2013;62(6):836-842.
 36. Sánchez-Rabaneda F, Jáuregui O, Casals I, Andrés-Lacueva C, Izquierdo-Pulido M, Lamuela-Raventós RM. Liquid chromatographic/electrospray ionization tandem mass spectrometric study of the phenolic composition of cocoa (*Theobroma cacao*). *J mass Spectrom*. 2003;38(1):35-42.
 37. Grassi D, Desideri G, Necozione S, et al. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr*. 2008;138(9):1671-1676.
 38. Namiki JUN, Kojima A, Tator CH. Effect of brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 on functional recovery and regeneration after spinal cord injury in adult rats. *J Neurotrauma*. 2000;17(12):1219-1231.
 39. Bhullar KS, Rupasinghe HP. Polyphenols: multipotent therapeutic agents in neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013.
 40. Su X, Sangster MY, D'Souza DH. Time-dependent effects of pomegranate juice and pomegranate polyphenols on foodborne viral reduction. *Foodborne Pathog Dis*. 2011;8(11):1177-1183.
 41. Lambert JD, Sang S, Yang CS. Possible controversy over dietary polyphenols: benefits vs risks. *Chem Res Toxicol*. 2007;20(4):583-585.
 42. Corcoran MP, McKay DL, Blumberg JB. Flavonoid basics: chemistry, sources, mechanisms of action, and safety. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2012;31(3):176-189.
 43. Cliver DO. Capsid and infectivity in virus detection. *Food Environ Virol*. 2009;1(3):123-128.
 44. Dell'Aica I, Dona M, Tonello F, et al. Potent inhibitors of anthrax lethal factor from green tea. *EMBO Rep*. 2004;5(4):418-422.
 45. Bonam SR, Kotla NG, Bohara RA, Rochev Y, Webster TJ, Bayry J. Potential immuno-



- nanomedicine strategies to fight COVID-19 like pulmonary infections. *Nano Today*. 2021;36:101051.
46. Tarn D, Ashley CE, Xue MIN, Carnes EC, Zink JI, Brinker CJ. Mesoporous silica nanoparticle nanocarriers: biofunctionality and biocompatibility. *Acc Chem Res*. 2013;46(3):792-801.
 47. Theobald N. Emerging vaccine delivery systems for COVID-19: Functionalised silica nanoparticles offer a potentially safe and effective alternative delivery system for DNA/RNA vaccines and may be useful in the hunt for a COVID-19 vaccine. *Drug Discov Today*. 2020;25(9):1556.
 48. Yang XX, Li CM, Huang CZ. Curcumin modified silver nanoparticles for highly efficient inhibition of respiratory syncytial virus infection. *Nanoscale*. 2016;8(5):3040-3048.
 49. Ting D, Dong N, Fang L, et al. Multisite inhibitors for enteric coronavirus: antiviral cationic carbon dots based on curcumin. *ACS Appl Nano Mater*. 2018;1(10):5451-5459.
 50. Lusvarghi S, Bewley CA. Griffithsin: an antiviral lectin with outstanding therapeutic potential. *Viruses*. 2016;8(10):296.
 51. Sun Q-L, Li Y, Ni L-Q, et al. Structural characterization and antiviral activity of two fucoidans from the brown algae *Sargassum henslowianum*. *Carbohydr Polym*. 2020;229:115487.
 52. Kwon PS, Oh H, Kwon S-J, et al. Sulfated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov*. 2020;6(1):1-4.
 53. Vijayaraj R, Altaff K, Rosita AS, Ramadevi S, Revathy J. Bioactive compounds from marine resources against novel corona virus (2019-nCoV): in silico study for corona viral drug. *Nat Prod Res*. 2021;35(23):5525-5529.
 54. Chakravarti R, Singh R, Ghosh A, et al. A review on potential of natural products in the management of COVID-19. *RSC Adv*. 2021;11(27):16711-16735.
 55. Dai W, Zhang B, Jiang X-M, et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science (80-)*. 2020;368(6497):1331-1335.
 56. Park J-Y, Jeong HJ, Kim JH, et al. Diarylheptanoids from *Alnus japonica* inhibit papain-like protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Biol Pharm Bull*. Published online 2012:b12-00623.
 57. Park J-Y, Kim JH, Kim YM, et al. Tanshinones as selective and slow-binding inhibitors for SARS-CoV cysteine proteases. *Bioorg Med Chem*. 2012;20(19):5928-5935.
 58. Park J-Y, Ko J-A, Kim DW, et al. Chalcones isolated from *Angelica keiskei* inhibit



- cysteine proteases of SARS-CoV. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31(1):23-30.
59. Ghosh R, Chakraborty A, Biswas A, Chowdhuri S. Evaluation of green tea polyphenols as novel corona virus (SARS CoV-2) main protease (Mpro) inhibitors—an in silico docking and molecular dynamics simulation study. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;39(12):4362-4374.
 60. Wink M. Molecular modes of action of cytotoxic alkaloids: from DNA intercalation, spindle poisoning, topoisomerase inhibition to apoptosis and multiple drug resistance. *Alkaloids Chem Biol*. 2007;64:1-47.
 61. Wink M, Schmeller T, Latz-Brüning B. Modes of action of allelochemical alkaloids: interaction with neuroreceptors, DNA, and other molecular targets. *J Chem Ecol*. 1998;24(11):1881-1937.
 62. Borquaye LS, Gasu EN, Ampomah GB, et al. Alkaloids from cryptolepis sanguinolenta as potential inhibitors of SARS-CoV-2 viral proteins: an in silico study. *Biomed Res Int*. 2020;2020.
 63. Kar P, Kumar V, Vellingiri B, et al. Anisotine and amarogentin as promising inhibitory candidates against SARS-CoV-2 proteins: a computational investigation. *J Biomol Struct Dyn*. Published online 2020:1-11.
 64. Bernatoniene J, Kopustinskiene DM. The role of catechins in cellular responses to oxidative stress. *Molecules*. 2018;23(4):965.
 65. Ohishi T, Goto S, Monira P, Isemura M, Nakamura Y. Anti-inflammatory action of green tea. *Anti-inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem (Formerly Curr Med Chem Anti-Allergy Agents)*. 2016;15(2):74-90.
 66. Peterson L. COVID-19 and flavonoids: In silico molecular dynamics docking to the active catalytic site of SARS-CoV and SARS-CoV-2 main protease. *Available SSRN* 3599426. Published online 2020.
 67. Mhatre S, Srivastava T, Naik S, Patravale V. Antiviral activity of green tea and black tea polyphenols in prophylaxis and treatment of COVID-19: A review. *Phytomedicine*. 2021;85:153286.
 68. Menegazzi M, Campagnari R, Bertoldi M, Crupi R, Di Paola R, Cuzzocrea S. Protective effect of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in diseases with uncontrolled immune activation: could such a scenario be helpful to counteract COVID-19? *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5171.
 69. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *bmj*. 2020;369.



70. Islam MT, Sarkar C, El-Kersh DM, et al. Natural products and their derivatives against coronavirus: A review of the non-clinical and pre-clinical data. *Phyther Res.* 2020;34(10):2471-2492.
71. Ambriz-Pérez DL, Leyva-López N, Gutierrez-Grijalva EP, Heredia JB. Phenolic compounds: Natural alternative in inflammation treatment. A Review. *Cogent Food Agric.* 2016;2(1):1131412.
72. Paraiso IL, Revel JS, Stevens JF. Potential use of polyphenols in the battle against COVID-19. *Curr Opin Food Sci.* 2020;32:149-155.
73. Russo M, Moccia S, Spagnuolo C, Tedesco I, Russo GL. Roles of flavonoids against coronavirus infection. *Chem Biol Interact.* 2020;328:109211.
74. Kandere-Grzybowska K, Kempuraj D, Cao J, Cetrulo CL, Theoharides TC. Regulation of IL-1-induced selective IL-6 release from human mast cells and inhibition by quercetin. *Br J Pharmacol.* 2006;148(2):208.
75. Tutunchi H, Naeini F, Ostadrahimi A, Hosseinzadeh-Attar MJ. Naringenin, a flavanone with antiviral and anti-inflammatory effects: A promising treatment strategy against COVID-19. *Phyther Res.* 2020;34(12):3137-3147.
76. Shi Y, Dai J, Liu H, et al. Naringenin inhibits allergen-induced airway inflammation and airway responsiveness and inhibits NF- κ B activity in a murine model of asthma. *Can J Physiol Pharmacol.* 2009;87(9):729-735.
77. Serebrovska ZO, Chong EY, Serebrovska T V, Tumanovska L V, Xi L. Hypoxia, HIF-1 α , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41(12):1539-1546.
78. Laviada-Molina HA, Leal-Berumen I, Rodriguez-Ayala E, Bastarrachea RA. Working hypothesis for glucose metabolism and SARS-CoV-2 replication: interplay between the hexosamine pathway and interferon RF5 triggering hyperinflammation. Role of BCG vaccine? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:514.
79. Brglez Mojzer E, Knez Hrnčič M, Škerget M, Knez Ž, Bren U. Polyphenols: Extraction methods, antioxidative action, bioavailability and anticarcinogenic effects. *Molecules.* 2016;21(7):901.
80. Zhang H, Tsao R. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Curr Opin Food Sci.* 2016;8:33-42.
81. Gonzalez-Alfonso JL, Peñalver P, Ballesteros AO, Morales JC, Plou FJ. Effect of α -glucosylation on the stability, antioxidant properties, toxicity, and neuroprotective activity of (–)-epigallocatechin gallate. *Front Nutr.* 2019;6:30.



82. Rasouli H, Farzaei MH, Khodarahmi R. Polyphenols and their benefits: A review. *Int J Food Prop.* 2017;20(sup2):1700-1741.
83. Sinisi V, Stevaert A, Berti F, et al. Chlorogenic compounds from coffee beans exert activity against respiratory viruses. *Planta Med.* 2017;83(07):615-623.
84. O'Callaghan F, Muurlink O, Reid N. Effects of caffeine on sleep quality and daytime functioning. *Risk Manag Healthc Policy.* 2018;11:263.
85. Higashi Y. Coffee and endothelial function: a coffee paradox? *Nutrients* 2019; 11: E2104.
86. Semiz S, Serdarevic F. Prevention and management of type 2 diabetes and metabolic syndrome in the time of COVID-19: Should we add a cup of coffee? *Front Nutr.* Published online 2020:199.
87. Sun D, Wang J, Yang N, Ma H. Matrine suppresses airway inflammation by downregulating SOCS3 expression via inhibition of NF- κ B signaling in airway epithelial cells and asthmatic mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;477(1):83-90.
88. Huang W-C, Chan C-C, Wu S-J, et al. Matrine attenuates allergic airway inflammation and eosinophil infiltration by suppressing eotaxin and Th2 cytokine production in asthmatic mice. *J Ethnopharmacol.* 2014;151(1):470-477.
89. Pérez de la Lastra JM, Andrés-Juan C, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. Impact of zinc, glutathione, and polyphenols as antioxidants in the immune response against SARS-CoV-2. *Processes.* 2021;9(3):506.
90. Bleasel MD, Peterson GM. Emetine, ipecac, ipecac alkaloids and analogues as potential antiviral agents for coronaviruses. *Pharmaceuticals.* 2020;13(3):51.
91. Calapai G. European legislation on herbal medicines. *Drug Saf.* 2008;31(5):428-431.
92. Gershman K, Timm K, Frank M, et al. Deaths in Colorado attributed to kratom. *N Engl J Med.* 2019;380(1):97-98.
93. NCCIH C. alternative, or integrative health: what's in a name. *Natl Cent Complementary Integr Heal Natl Cent Complement Integr Heal.* Published online 2018.
94. Anderson J, Boldt R. Evolution of Occupational Therapy Practice: Life History of Jan Nelson, OTR/L, MA. Published online 2018.
95. Dega H, Laporte J-L, Francès C, Herson S, Chosidow O. Ginseng as a cause for Stevens-Johnson syndrome? *Lancet.* 1996;347(9011):1344.
96. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol.* 2014;4:177.



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



97. Mugabi I. COVID-19 Restricts Africa's Ramadan Routine. Published online 2020.
98. Yang Y, Lu Q-B, Liu M-J, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *medrxiv*. Published online 2020.
99. Ghenadenik A, Rochais É, Atkinson S, Bussi res J-F. Potential risks associated with medication administration, as identified by simple tools and observations. *Can J Hosp Pharm*. 2012;65(4):300.



هنر در خدمت ثبت وقایع تاریخی پاندمی های مهم

مهرنوش صفدري

دانشجوی کارشناسی، زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه اصفهان

mehrnooshsafdari99@gmail.com

چکیده

بیان مسأله: ممکن است در ابتدا فکر کنیم که زندگی دانشمندان و هنرمندان از هم جدا و متفاوت است اما در اصل پیوند بین علم و هنر از آنچه که فکر کنیم عمیق تر و در هم تنیده تر است. در واقع قسمت قابل توجهی از هنر با الهام گرفتن از جهان طبیعی اطراف ما شکل گرفته است و در عین حال بخش زیادی از ذوق ما برای درک علمی پدیده ها ریشه در زیبایی مسحور کننده جهان و شگفتی های آن دارد. نقاشی ها و عکس ها مانند کتاب ها راه مناسبی برای شناخت زندگی انسان های دوران های مختلف و درک خوشی و رنج و احوالات آنهاست. در گذشته هایی که دوربین و وسایل الکترونیکی در دسترس نبود و تکنولوژی برای ثبت وقایع مهم تاریخی و علمی پیشرفت چندانی نکرده بود، هنر به کمک علم آمده و توانست که درک مناسب همراه با انتقال احساساتی عمیق برای فهم تالم و رنج ناشی از پاندمی های گذشته را در اختیار بگذارد. بعدها در دوران پاندمی هایی که در گذشته ایی نه چندان دور گریبان جوامع بشری را گرفتند هنر عکاسی به کمک ثبت وقایع مهم این دوران ها پرداخت و نمونه هایی زنده و ملموس را نمایش داد. با اختراع دوربین دریچه گسترده ایی از هنر و ثبت وقایع بر روی انسان باز شد تا با نمونه های زنده، محسوس و ملموس بتوان وقایع را درک کرد و پاندمی ها نیز از این قاعده مستثنی نبودند و در همه گیری های نه چندان دور، بشر به خوبی توانست روح ترس، رنج، ناامیدی و حتی امید به بهبودی و اشتیاق برای دنیایی بهتر را به قاب تصویر کشیده و برای نسل های دیگر به یادگار بگذارد. دنیاگیری (همچنین دنیاگیر) یا پاندمی (به فرانسوی: Pandémie) به حالتی از همه گیری بیماری گفته می شود که از مرز چند قاره فراتر رفته باشد. بیماری هایی مثل ایدز و کووید-۱۹، نمونه هایی از دنیاگیری بیماری در سال های گذشته هستند. به این حالت همه گیری جهانی نیز گفته می شود. در گذر تاریخ چند دنیاگیری رخ داده است که از شناخته شده ترین آن ها می توان آبله، طاعون، سل، آنفلوانزا، وبا و به تازگی کووید-۱۹ را نام برد. در این مقاله سعی شده است تا نمونه هایی از آثار هنری ثبت شده در پاندمی های مهم تاریخی شرح داده شود.

هدف پژوهش: بررسی وقایع پاندمی از گذشته های دور تا به امروز و تحلیل راهکار های بشر برای مقابله با همه گیری ها و چگونگی فایق آمدن بر بیماری های همه گیر.

روش و چگونگی انجام پژوهش: بررسی آثار هنری مرتبط با پاندمی ها و مطالعه تاریخچه و تحلیل هنری-علمی آثار.

کلید واژه: هنر، نقاشی، عکس، طاعون، وبا، آنفلوانزای اسپانیایی، آبله، پاندمی



مقدمه

هنر و علم از جمله موضوعاتی هستند که که رابطه نزدیک و تنگاتنگی با یکدیگر داشته و تلفیق آنها با هم باعث پدیدار شدن زیبایی و شگفتی بسیار برای درک پیچیدگی، شکوه و پر معنا بودن پدیده‌ها در بعد زمان و مکان است. هنر از ابتدا راهی برای تسکین درد غیر قابل درک هستی برای انسان بوده است و روح را مداوا میکند و در کنار آن علم نیز در همه عرصه‌های زندگی بشریت سبب آگاهی و تسلی بخشی جسمی و روحی بوده و هست.

در گذشته به سبب پایین بودن سطح تکنولوژی برای ثبت وقایع، هنرمندان بسیاری دست به کار شده تا تلاش علم و علم جویان را برای درمان بیماری‌ها و همچنین صحنه‌های دلخراش مشکلات و درد و تالم انسان را در برابر قدرت بینهایت طبیعت را به تصویر بکشند تا برای آیندگانی همچون ما انسان‌های عصر کنونی درس عبرت باشد.

با اختراع دوربین دریچه گسترده‌ای از هنر و ثبت وقایع بر روی انسان باز شد تا با نمونه‌های زنده، محسوس و ملموس بتوان وقایع را درک کرد و پاندمی‌ها نیز از این قاعده مستثنی نبودند و در همه گیری‌های نه چندان دور، بشر به خوبی توانست روح ترس، رنج، ناامیدی و حتی امید به بهبودی و اشتیاق برای دنیایی بهتر را به قاب تصویر کشیده و برای نسل‌های دیگر به یادگار بگذارد. دنیاگیری (همچنین دنیاگیر) یا پاندمی (به فرانسوی: Pandémie) به حالتی از همه‌گیری بیماری گفته می‌شود که از مرز چند قاره فراتر رفته باشد. بیماری‌هایی مثل ایدز و کووید-۱۹، نمونه‌هایی از دنیاگیری بیماری در سال‌های گذشته هستند. به این حالت همه‌گیری جهانی نیز گفته می‌شود. در گذر تاریخ چند دنیاگیری رخ داده‌است که از شناخته‌شده‌ترین آن‌ها می‌توان آبله، طاعون، سل آنفلوانزا وبا و به تازگی کووید-۱۹ را نام برد. [۱]

در این مقاله نگاهی به تصاویری اعم از نقاشی‌ها با استعارات مختلف به خصوص در دوران همه‌گیری طاعون و عکس‌هایی از پاندمی‌های وبا، آنفلوانزای اسپانیایی و آبله که به دوران همه‌گیری کووید ۱۹ بی شباهت نیستند پرداخته شده است.

یافته‌ها:

طاعون

طاعون یک بیماری واگیر عفونی مشترک بین انسان و حیوان با عامل باسیل یرسینیا پستیس (*Yersinia pestis*) است. عامل این بیماری در سال ۱۸۹۴، پس از سال‌ها پژوهش الکساندر یرسین در انستیتو پاستور کشف شد.

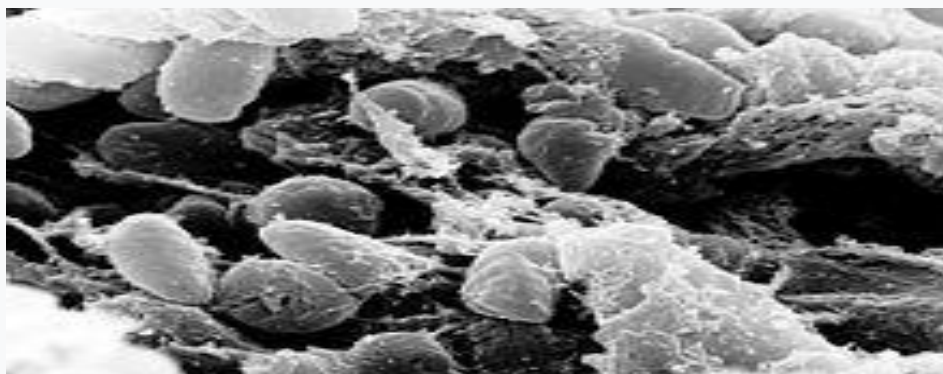
این بیماری بسیار خطرناک بارها در طول تاریخ باعث بحران‌های شدید اقتصادی، اجتماعی و سیاسی شده‌است. از دوران باستان تا کشف علت این بیماری در سال ۱۸۹۴، چندین بار همه‌گیری طاعون، سراسر اروپا، آسیا و آفریقا را فراگرفته است.

در سده ۱۳۰۰ میلادی، شیوع طاعون خیارکی که به «طاعون سیاه» معروف شد، به مرگ بیش از ۷۵ تا ۲۰۰ میلیون نفر از مردم اوراسیا انجامید. در نهایت با کشف باسیل یرسینیا پستیس در سال ۱۸۹۴ در انستیتو پاستور، علت واقعی طاعون فهمیده شد و امروزه با استفاده از آنتی‌بیوتیک می‌توان این بیماری را درمان کرد و از میزان مرگ‌ومیر ناشی از بیماری کاست. از جمله آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر بر بیماری می‌توان به استرپتومایسن اشاره کرد. این باسیل گرم منفی است که با رنگ‌های اختصاصی مانند رایت و گیمسا و وایسون به صورت دوقطبی دیده می‌شود. رشد این باکتری در محیط‌های حاوی خون و مایعات بافتی و در دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد به سرعت اتفاق می‌افتد. کلونی‌ها به صورت نامنظم و خشن است.



بیماری طاعون، بیشتر از راه کک‌های بدن موش مبتلا، به انسان سرایت می‌کند. موش صحرایی سیاه مهم‌ترین مسیر انتشار بیماری طاعون است؛ اما برخلاف تصور عمومی، جوندگان مخزن این بیماری نیستند؛ چه بسا خودشان نخستین قربانی آن اند و مرگ دسته‌جمعی موش‌ها می‌تواند نشانه شیوع طاعون باشد. وقتی کک مبتلا به طاعون موش را گاز می‌گیرد، باکتری طاعون را به او منتقل می‌کند. سپس کک‌های دیگر با گاز گرفتن آن موش صحرایی به این بیماری مبتلا می‌شوند و با گاز گرفتن انسان آن را به انسان منتقل می‌کنند.

راه‌های دیگر ابتلا به طاعون، گازگرفتنی از طریق جوندگان یا خوردن جاندار مبتلا به طاعون است. انتقال طاعون از انسان به انسان هم از طریق تماس و تنفس (در صورتی که فرد بیمار به طاعون ریوی مبتلا باشد) انجام می‌گیرد. طاعون می‌تواند بر اساس علائم و کارکرد به سه شکل کلی در انسان ظاهر شود که این سه حالت می‌توانند جدا یا به‌ندرت هم‌زمان با یکدیگر باشند. نرخ مرگ‌ومیر در دو نوع عفونی خون و ریوی، بین ۳۰ تا ۱۰۰ درصد است. [۲]



انبوه‌ای از باکتری‌های یرسینیا پستیس، دیده‌شده توسط یک میکروسکوپ الکترونی روبشی.

طاعون در آثار هنری

ترس و وحشت از ابتلا به طاعون، ناآگاهی از چگونگی درمان یا جلوگیری آن و مرگ دردناک افراد طاعون‌زده هنرمندان را از عهد باستان تا اوایل و اواسط رنسانس به ابراز احساسات و توصیف طاعون برانگیخته‌است. از این رو تابلوهای نقاشی، مجسمه‌ها و آثار فراوانی امروزه می‌توانند اطلاعات ارزنده‌ای از وضعیت مردم سده‌های گذشته را در برابر طاعون (و دیگر بیماری‌های واگیر چون وبا و ...) را در اختیار ما بگذارند. [۲] تابلوهای زیرشرخی هنری از وضعیت آن دوران است.



«تیرها در تاریکی پرتاب می شوند». چهار اسب سوار آخرالزمانی، اثر آلبرشت دورر. حدود سال های ۹۸-۱۴۹۶. عکس: ایچ فوتواستاک، آلامی استاک فوتو.

آلبرشت دورر: چهار اسب سوار آخرالزمانی، ۱۴۹۸

مرگ، و سه مرید او، جهان را زیر پا می گذارند و از پاپ تا رعیت همه را زیر سم اسبان خود در هم می کوبند. این حکاکی روی چوب، که کتاب مکاشفه یوحنا را تصویرسازی می کند، سه عامل قتل بشر را به تصویر می کشد: جنگ، قحطی و همه گیری. سواری که ترازو دارد احتمالاً طاعون است، هر چند گاه او را همان کمان دار می دانند، زیرا تیرهای طاعون با چشمان بسته پرتاب می شوند: از دوردست و بدون هشدار. در جهان دورر، او ترسناک ترین سواران بود. در ۱۳۴۷، کشتی های جنوایی طاعونی تخریب کننده را از کریمه با خود به اروپا آوردند. طی چند سال، مرگ سیاه دست کم یک سوم جمعیت قاره را به کام مرگ فرو برد. پس از این همه گیری جهانی اولیه، طاعون بارها و بارها به شهرهای اروپایی بازگشت. تست های دی ان ای اخیر اسکلت های کشف شده در لندن و دیگر جاها نشان می دهند که این همه گیری طاعون خیارکی بوده، که عاملش باکتری یرسینیا پستیس است. [۳]



*تاریکی گورستانی *سستی بشر، اثر سالواتور روزا، حدود ۱۶۵۷. عکس: گتی ایمیجز.

سالواتور روزا: سستی بشر، حدود ۱۶۵۶

هر شهری در اروپای مدرن اولیه در خطر بازگشت همه‌گیری‌هایی بود که ممکن بود ۱۰ تا ۵۰ درصد جمعیت آن را از بین ببرند. گمان می‌شود دست‌کم نیمی از ساکنان ناپل -بیش از ۲۰۰ هزار نفر- در ۱۶۵۶ بر اثر طاعون کشته شدند. نقاشی روزا گزارشی از خط مقدم مرگ است. شاید نهایت گزافه‌گویی مرگ باشد: نوزادی تازه متولد شده توافقی را با مرگ امضا می‌کند و اعتراف می‌کند که وجود انسان رنج‌آور و مختصر است. مرگ اسکلتی ترسناک است، با بال‌هایی بلند که در تاریکی گورستانی نقاشی به چشم می‌خورند. روزا از طاعون ۱۶۵۶ جان سالم به در برد، اما پسر کوچکش را از دست داد و همچنین برادر و خواهر و همسر و پنج فرزند خواهرش را. نوزادی که در این تصویر است همان پسر کوچک یعنی رزالدو است که تسلیم مرگ شده است. [۳]



«تصویر تاریک‌روشن». مریم مقدس، اثر تیسین. ۱۵۷۶. عکس: آلامی استاک فوتو.

تیسین: مریم مقدس، ۶-۱۵۷۵

در صحنه تأثیربرانگیز اعتراف به گناه نومیدی، پیرمردی برای زنده ماندن خود و پسرش در همه‌گیری دعا می‌کند. تیسین این نقاشی تاریک‌روشن را زمانی کشید که ونیز بر اثر طاعون رو به نابودی بود. او خود را نیمه‌عربان می‌کشد درحالی‌که در پای تصویر مریم افتاده؛ در این تصویر مریم عیسی را، که جان در بدن ندارد، چون نوزادی در آغوش گرفته است. برای اینکه پیام خود را واضح‌تر بیان کند، تصویری درون تصویر خود می‌آورد: یک پرده نقاشی وقفی رایج که حتماً در کلیسا دیده‌اید و دیگری که او و پسرش اورازیو را در حال دعا نشان می‌دهد. این هنرمند ماهر بوم نقاشی خاکستری رنگ خود را به‌سادگی یک مستمند عرضه می‌کند. فایده‌ای نداشت. تیسین و اورازیو هر دو در طاعون ۱۵۷۶ جان باختند.[۳]



«تصویر سایه‌وار اعمال نیک». هفت عمل نیک، اثر کاراواجو. ۱۶۰۷. عکس: تصاویر تاریخی، آلامی استاک فوتو.

کاراواجو: هفت عمل نیک، ۱۶۰۷

یکی از نتایج غم‌انگیز همه‌گیری اصلی اروپا و بازگشت‌های چندین باره آن این بود که نمی‌شد مراسم تدفین جان‌باختگان را به شایستگی برگزار کرد. همان‌طور که کاراواجو در این تصویر سایه‌وار از افراد نیک‌کردار در خیابان‌های محقر ناپل نشان می‌دهد، این «عمل» مهمی برای جامعه مسیحی بود. کشیشی چراغی را بالا گرفته و مردی را شبانه تشییع می‌کنند، درحالی‌که پاهایش از کفن بیرون افتاده. گیوانی بوکاپیو در شرح عینی مرگ سیاه در فلورانس می‌گوید که چطور مراسم تدفین از رونق افتاد و اجساد در خیابان‌ها جمع می‌شدند. «گودال‌های طاعونی» کشف‌شده مملو از اجساد ثابت می‌کنند که مردگان در گورهای جمعی دفن می‌شدند. [۳]



پوشش پزشکان برای مقابله با طاعون . پل فارست. ۱۷۲۱ [۴]

وقتی به لباس پزشکانی که به درمان طاعون در قرن ۱۷ می‌پرداختند بنگریم، رعب و وحشت ما را فرا می‌گیرد. این لباس‌ها پوشش بلندی بودند از جنس پوست یا پارچه پوشیده شده با شمع تا آلودگی و ویروس از آن عبور نکند. دست‌کش‌هایی از جنس پوست بز و کلاه‌هایی بزرگ که با چیزی شبیه به منقار تمام صورت را می‌پوشاندند. داخل این لباس‌ها گیاهان خوشبویی را قرار میدادند تا بوی نا مطبوع طاعون پزشکان را اذیت نکند. اکنون با مقایسه لباس‌هایی که پزشکان برای جلوگیری از ابتلا به ویروس کرونا می‌پوشند با لباس‌های پزشکان درمانگر طاعون در قرن ۱۷، درمی‌یابیم که به مرور زمان تجهیزات و پوشش‌های پزشکی پیشرفت قابل توجهی را داشته است. [۵]

آنفلوآنزای اسپانیایی

دنیایگیری ۱۹۱۸ آنفلوآنزا یا آنفلوآنزای اسپانیایی (به انگلیسی: Spanish flu) دنیایگیری آنفلوآنزای مرگبار غیرمنتظره‌ای بود که در اثر ویروس آنفلوآنزای A زیرگروه H1N1 ایجاد شد. مابین بهار ۱۹۱۸ تا تابستان ۱۹۱۹، این بیماری ۵۰۰ میلیون نفر (یک‌سوم مردم جهان در آن هنگام) در سراسر جهان را دچار کرد و به گفته پژوهشگران، بین ۱۷ تا ۵۰ میلیون انسان جان خود را از دست دادند که بیشتر از شمار قربانیان مستقیم جنگ جهانی اول است. البته در برخی تخمین‌ها تا ۱۰۰ میلیون نفر هم گفته شده‌است. پژوهش‌ها نشان می‌دهند که این همه‌گیری ممکن است از مرگ سیاه هم قربانیان بیشتری در جهان داشته باشد.



بیشتر آنفلوآنزاها به شکل نامتناسبی کودکان و سالمندان را دچار می‌کنند ولی نرخ مرگ و میر در آنفلوآنزای اسپانیایی به شکل غیرمنتظره‌ای در جوانان بیشتر بود.

فرضیه‌های بسیاری درباره خاستگاه این بیماری وجود دارد. برخی می‌گویند آغاز این همه‌گیری در ایالات متحده آمریکا، امپراتوری بریتانیا یا چین بوده است. این باور نیز هست که سانسور در زمان جنگ جهانی اول باعث شد این بیماری در جمهوری سوم فرانسه، امپراتوری بریتانیا و امپراتوری آلمان گزارش نشود اما چون در امپراتوری اسپانیا (که در جنگ بی‌طرف بود) گزارش شد، به نظر آمد که این بیماری در آنجا همه‌گیرتر است؛ بنابراین پسوند «اسپانیایی» گرفت.

با اینکه در آن زمان میکروب به عنوان عامل بیماری‌های عفونی کشف شده بود اما نزدیک به یک دهه پس از آن، ویروس آنفلوآنزای A زیرگروه H1N1 به عنوان عامل این بیماری شناسایی شد.

ایران یکی از بالاترین آمارهای مرگ بر اثر آنفلوآنزای اسپانیایی را داشت. بر اساس یک تخمین، بین ۹۰۲,۴۰۰ تا ۴,۴۳۱,۰۰۰ یا ۸٪ تا ۲۲٪ از کل جمعیت ایران بر اثر این بیماری کشته شدند. به نوشته امیراصلان افخمی بر خلاف دیگر جاهای زمین که بیشتر قربانیان شهرنشین بودند، در ایران این بیماری در روستاها بیشتر قربانی گرفت. شرایط اجتماعی (مهمترین دلیل)، قحطی، اعتیاد به تریاک، مالاریا، خشک‌سالی، احتکار، فساد و ناکارآمدی دولت، توسعه‌نیافتگی، و کم‌خونی از دلایل گسترش آنفلوآنزای اسپانیایی در ایران بودند.

در نتیجه کشتار آنفلوآنزای اسپانیایی در ایران، تلاش‌های فیروز فیروز (وزیر خارجه و رئیس هیئت نمایندگی ایران در کنفرانس صلح پاریس)، به گشایش انستیتو پاستور ایران در سال ۱۹۲۱ انجامید. [۶] انستیتو پاستور برای تشخیص و درمان بیماری‌های واگیر می‌باشد.



انستیتو پاستور [۷]

در ادامه تصاویری از زندگی روزمره مردم در همه‌گیری ۱۹۱۸ یا پاندمی آنفلوآنزای اسپانیایی مشاهده می‌شود که چندان به زندگی در دوران پاندمی کووید ۱۹ بی‌شباهت نیست، از برگزاری اجتماعات در فضای باز گرفته تا استفاده از ماسک و ضد عفونی کردن محافل و توصیه به رعایت پروتکل‌های بهداشتی



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



برگزاری کلاس های دانشگاه در فضای باز [۷]



کودکان ژاپنی در مسیر مدرسه با رعایت پروتکل ها [۷]



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



برگزاری مراسم نیایش برای رفع همه گیری در کلیسای جامع سنت مری، سانفرانسیسکو، ایالات متحده آمریکا [۷]



برگزاری مسابقات بیسبال با رعایت پروتکل ها [۷]



دانشگاه اصفهان
اصفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



برگزاری دادگاه ها در فضای باز بوستان ها، آرشیو هولتون، مجموعه گتی [۷]



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



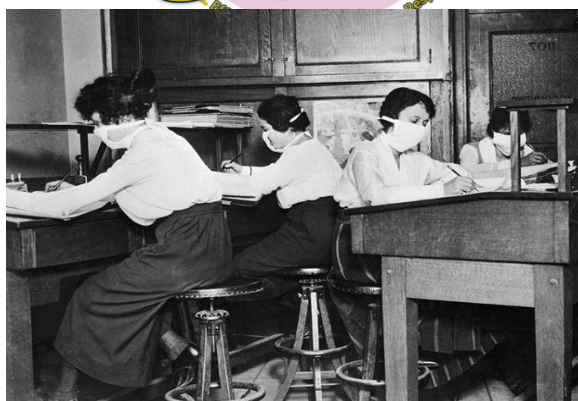
مقاله کامل



مامور تراموا از ورود مسافر بدون ماسک جلوگیری میکند. [۷]



مامور صلیب سرخ در حال ضد عفونی معابر [۷]



پوشش ماسک در محیط کار [۷]



فعالیت شغلی یک اپراتور تلفن با ماسکی ضخیم در دوران همه گیری [۷]



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



پرستار صلیب سرخ (سمت راست) و پلیس (سمت چپ) با ماسک ضخیم در دوران پاندمی [۷]



پرستاران صلیب سرخ در حال آماده سازی ماسک برای سربازان، بوستون، ایالات متحده آمریکا، مجموعه گتی [۷]



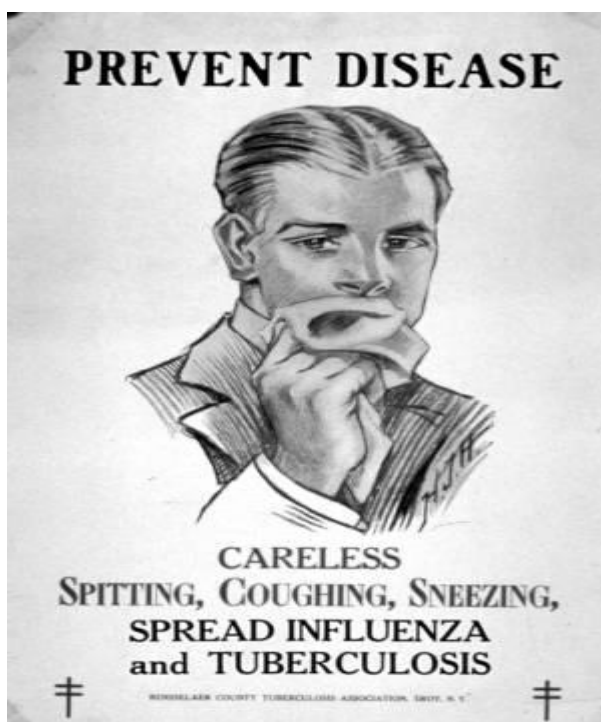
دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



پرستاران و داوطلبان در حال دوختن ماسک [۷]



(سمت راست) سربازان برای جلوگیری از ابتلا به آنفولانزای اسپانیایی آنمک قرقره میکنند. (سمت چپ) پوستر آموزش پیشگیری از ابتلا [۷]



دو تا از معروف ترین تصاویر پاندمی ۱۹۱۸: (سمت راست) بیمارستان صحرایی سربازان مبتلا به آنفولانزای اسپانیایی، مجموعه گتی

(سمت چپ) بیمارستان صحرایی برای سربازان، کانزاس، ایالات متحده آمریکا [۷]

وبا

وبا، مرگامرگی یا کالرا (به انگلیسی: Cholera) یک عفونت در روده باریک است که از طریق آب توسط باکتری ویبریو کلرا ایجاد می شود. این باکتری با نوشیدن آب آلوده یا خوردن ماهی نپخته یا خوردن صدف ها وارد بدن می شود. مهم ترین راه انتقال وبا، سبزی های آلوده است. سبزی هایی که در هنگام کاشته شدن با کود انسانی تغذیه می شوند دارای بیشترین آلودگی هستند. وبا در طول تاریخ هفت بار همه گیری جهانی گسترده داشته است. امروزه وبا بیشتر در کشورهای جهان سوم به علت وضعیت ناسالم و آلودگی برخی آب های آشامیدنی دیده می شود. این باکتری در میوه ها، سبزیجات خام، آب های ساکن (راکد)، محصولات دریایی و غذاهای آلوده وجود دارد. در دوره این بیماری از مصرف لبنیات غیر پاستوریزه باید خودداری کرد. به گفته سازمان بهداشت جهانی سالانه حدود چهار میلیون نفر به این بیماری مبتلا می شوند که تقریباً ۱۴۳ هزار نفر جان خود را از دست می دهند که بسیاری از مبتلایان علائم خفیفی داشته که اگر درمان نشود، می تواند در عرض چند ساعت جان مبتلا را بگیرد.

دانشمندان به تازگی توانسته اند شیوع وبا را از فضا پیش بینی کنند و با ترکیب ماهواره های هواشناسی و هوش مصنوعی راهی برای پیدا کردن شیوع وبا پیدا کنند.

در زمان های گذشته، کسانی که با کشتی در دریا مسافرت می کردند اگر یکی یا شمار بیشتری از خدمه کشتی بیماری وبا می گرفتند پرچم زردی برمی افراشتند. قایق های با پرچم زرد برافراشته حق نداشتند که در هر بندری پهلو گیرند و بار خود را تهی سازی کنند.



وبا و طاعون یکی از مهمترین دلایل فوت زودرس افراد در ایران محسوب می‌شد. عدم توجه به سلامت و بهداشت و کم توجهی عامه مردم به مسائل بهداشتی در شیوع این بیماری‌ها تأثیر فراوان داشته‌است. در این دوران، ارتباطی تنگاتنگ میان وبا و طاعون تصور می‌شد، به صورتی که در کتب تاریخی و طبی، این دو بیماری توأمان اشاره شده‌است. بر اساس نظر طبیبان، ورود هوای عفونی وبایی باعث خلط و بروز طاعون می‌شد. به علاوه در این زمان، بر اساس گفتمان طب اسلامی، دعاها و مختلفی از پیامبر و امامان برای پیشگیری و مقابله با وبا و طاعون نقل می‌گردید. [۸]



نگاره ایی از پوشش پزشک مقابله با وبا با کت آبی و پیپ سفالین و ماسک و اطراف او جعبه های گیاهان دارویی قرار دارد. پشت سر پزشک سیمای روح مانند وبا مجسم شده است. [۷]



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



نگاره ایی از دوشیزه ۲۳ ساله ونیزی پیش و پس از ابتلا به وبا، کتابخانه ولکام،لاند،بریتانیا[۷]



تصویری از روزنامه لو پتی ژورنال : مرگ با وبا انسان را درو میکند. در این تصویر وبا همانند جلادی با داس خود باعث مرگ انسان ها میشود[۸].



تیم ضد عفونی کننده در شیوع وبا در سال ۱۸۹۲ در هامبورگ، آلمان [۷].

آبله

آبله (smallpox): یک نوع بیماری واگیر بود که عامل آن یکی از دو ویروس آبله درشت یا آبله ریز تشکیل شده است.

آبله از جمله بیماری واگیردار است که از نظر تاریخی سابقه ای هولناک دارد. هزاران سال پیش، ویروس (ویروس آبله) ظهور کرد و باعث ایجاد گسترده بیماری و مرگومیر در جمعیت‌های انسانی و همچنین باعث طغیان‌های مختلف و جهان گیری این بیماری در زمان‌های مختلفی شد. به لطف موفقیت برنامه واکسیناسیون در سرتاسر دنیا، آخرین مورد بیماری در ایالات متحده در سال ۱۹۴۹ رخ داد. در سال ۱۹۸۰، مجمع بهداشت جهانی اعلام کرد که عامل بیماری آبله انسانی ریشه‌کن شده (حذف شده) است و از آن زمان هیچ‌گونه بروز طبیعی از این عامل در جوامع انسانی رخ نداده است

منشأ این بیماری ناشناخته است. به نظر می‌رسد که منشأ این بیماری حدوداً به امپراتوری مصر در حدود ۳ قرن قبل از میلاد مسیح بر اساس یک جوش پوستی شبیه آبله بر روی سه مومیایی است. اولین توصیف نوشته شده از یک بیماری که به طور واضح شباهت به آبله انسانی دارد، در چین در قرن چهارم میلادی پدیدار شد. توصیف‌های اولیه در قرن هفتم در هند و نیز در آسیای صغیر در قرن ۱۰ ظاهر شدند. گسترش جهانی این بیماری می تواند در پی رشد و گسترش تمدن ها، اکتشاف و گسترش مسیرهای تجاری طی قرن ها بوده باشد. [۹]



گسترش آبله در تاریخ:

قرن هشتم – افزایش تجارت با چین و کره منجر به این شد که عامل بیماری وارد جزایر ژاپن شد.
قرن هفتم – گسترش نفوذ حکومت اعراب باعث گسترش عامل بیماری به شمال آفریقا، اسپانیا و پرتغال شد.
قرن یازدهم – جنگ‌های صلیبی باعث گسترش بیشتر این بیماری در اروپا شد.
قرن پانزدهم – تجار پرتغالی عامل بیماری را به قسمتی از بخش غربی آفریقا منتقل می‌کنند.
قرن شانزدهم – کشورهای استعمارگر اروپایی و برده‌هایی آفریقایی عامل این بیماری را وارد جزایر کارائیب و آمریکای مرکزی و جنوبی کردند.
قرن هفدهم – کشورهای استعمارگر اروپایی باعث نفوذ عامل این بیماری در آمریکای شمالی شدند.
قرن هجدهم – اکتشاف قاره استرالیا توسط بریتانیا عامل بیماری به استرالیا وارد می‌کند

[۹]



تامتومو کماندار افسانه‌ای، دیو آبله را از جزیره اوشیما بیرون میراند، اثر یاشیکازو، ۱۸۵۱/۱۸۵۳ میلادی، مجموعه ولکام، لندن، بریتانیا [۷]



دانشگاه اصفهان
اصفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



نگاره ایی از رویارویی یک جنگجوی ژاپنی با دیوان آبله، اثری از تسوکیوکا یوشیتوشی، ۱۸۹۲ میلادی، کتابخانه ملی پزشکی
، گالری ژاپن [7]



کودک سمت راست سالم و کودک سمت چپ مبتلا به آبله. عکس در سال ۱۹۰۱ گرفته شده است. [۱۴]

واکسن آبله

در سال ۱۷۹۶، توجه و دقت یک جراح و دانشمند انگلیسی به نام ادوارد جنر منجر به پیدایش نخستین واکسن جهان شد. در آن سال‌ها، بیماری آبله یک بیماری لاعلاج بود و بسیاری از مردم از جمله بسیاری از افراد خاندان سلطنتی فرانسه جان خود را در اثر این بیماری از دست داده بودند. در سال ۱۷۹۶، یک کارگر شیردوش جوان به جنر گفت که کارگران شیردوشی که به آبله



گاوی مبتلا می‌شوند، هرگز در آینده دچار آبله انسانی کشنده نمی‌شوند. آبله گاوی یک بیماری بی‌خطر است که از راه تماس با گاو آلوده به انسان منتقل می‌شود.

جنر وقتی این حرف را شنید، نمونه‌هایی از زخم آبله گاوی را از روی دست‌های یک کارگر جوان برداشت و آن را به یک پسر بچه هشت‌ساله تلقیح کرد. البته اکنون انجام چنین آزمایش‌هایی روی انسان یک عمل غیراخلاقی محسوب می‌شود اما از قرار معلوم در قرن هیجدهم چنین ممنوعیتی وجود نداشته است. خلاصه، پسرک بعد از تلقیح، دچار تب خفیف و ضایعات پوستی شد ولی مشکل دیگری پیدا نکرد.

چند ماه بعد، جنر مجدداً یک تزریق دیگر روی پسر انجام داد که این بار حاوی میکروب آبله واقعی بود. این تزریق هیچ اثری نکرد و بیمار دچار آبله نشد. به این ترتیب عمل واکسیناسیون ورود خود را به جهان پزشکی اعلام کرد. [۱۰]

در ادامه شاهد تصاویری از آبله کوبی هستید :



نگاره ایی از آبله کوبی کودکی توسط پزشک و تلاش اطرافیان برای آرام کردن کودک و همچنین دقت و تعجب همراهان [۱۰]



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل



ابزار هایی برای واکسیناسیون آبله، قرن ۱۹ [۷]



اداره واکسیناسیون آبله برای زنان و کودکان، ۱۸۸۲ میلادی، استرالیا. در این نگاره مسئول آبله کوبی مردی است که با ابزار های مخصوص واکسیناسیون را انجام میدهد و جای زخم آبله کوبی نیز روی بازوی زنان و کودکان مشهود میباشد [۷]



تصویری از آبله کوبی در ایران. آبله کوبی به فرمان امیر کبیر در سال ۱۲۶۴ قمری آغاز شد [۱۵]

یافته های مربوط به ایران

قحطی بزرگ ۱۲۹۸-۱۲۹۶ هجری شمسی (۱۹۱۷ تا ۱۹۱۹ میلادی) قحطی بزرگی بود که تلفات جانی فراوانی را در ایران سبب شد.

در این دوران که مصادف با جنگ جهانی اول بود علی رغم اعلام بی طرفی در جنگ از سوی حکومت ایران بخش هایی از ایران توسط نیروهای روسیه و انگلیس اشغال شده بود. در همین زمان درگیری های داخلی نیز قدرت مرکزی را در ایران ضعیف کرده بود. در مورد شیوع بیماری در ایران اطلاعات دقیقی در دست نیست و تعداد ایرانیانی که در این زمان کشته شدند محل مناقشه است. برخی متخصصان چنین پیشنهاد می کنند که مجموعه ای از قحطی، وبا، مالاریا، دنیاگیری ۱۹۱۸ آنفلوآنزای اسپانیایی، و اعتیاد فراگیر به تریاک سبب نرخ غیرعادی مرگ و میر در ایران شده بود. درباره رقم کشته ها بین مورخین اجماعی وجود ندارد ولی رای غالب بین یک تا سه میلیون نفر است. برخی کار را بدانجا رسانده اند که رقم تلفات به سبب گرسنگی، سوء تغذیه و قحطی را نزدیک به ۵۰٪ از جمعیت ایران (۹ میلیون نفر) دانسته اند. البته این حجم از تلفات تنها توسط یکی از محققین مطرح شده است، اما اغلب مورخین چنین آماری را غلط و غیر علمی می دانند. مضاف بر اینکه جمعیت ایران در آن دوره بنا بر نظر اکثر مورخین بیشتر از ده میلیون نفر نبوده است. [۱۱]

در سال ۱۲۶۴ قمری، نخستین برنامه ی دولت ایران برای واکسن زدن به فرمان امیرکبیر آغاز شد. در آن برنامه، کودکان و نوجوانانی ایرانی را آبله کوبی می کردند. اما چند روز پس از آغاز آبله کوبی به امیر کبیر خبردادند که مردم از روی ناآگاهی نمی خواهند واکسن بزنند... به ویژه که چند تن از فالگیرها و دعانویس ها در شهر شایعه کرده بودند که واکسن زدن باعث راه یافتن جن به خون انسان می شود هنگامی که خبر رسید پنج نفر به علت ابتلا به بیماری آبله جان باخته اند، امیر بی درنگ فرمان داد



هر کسی که حاضر نشود آبله بکوبد باید پنج تومان به صندوق دولت جریمه بپردازد. او تصور می‌کرد که با این فرمان همه مردم آبله می‌کوبند. اما نفوذ سخن دکانویس‌ها و نادانی مردم بیش از آن بود که فرمان امیر را بپذیرند.

شماری که پول کافی داشتند، پنج تومان را پرداختند و از آبله‌کوبی سرباز زدند. شماری دیگر هنگام مراجعه مأموران در آب انبارها پنهان می‌شدند یا از شهر بیرون می‌رفتند روز بیست و هشتم ماه ربیع الاول به امیر اطلاع دادند که در همه‌ی شهر تهران و روستاهای پیرامون آن فقط سی‌صد و سی نفر آبله کوبیده‌اند. در همان روز، پاره دوزی را که فرزندش از بیماری آبله مرده بود، به نزد او آوردند. امیر به جسد کودک نگریست و آنگاه گفت: ما که برای نجات بچه‌هایتان آبله‌کوب فرستادیم. پیرمرد با اندوه فراوان گفت: حضرت امیر، به من گفته بودند که اگر بچه را آبله بکوبیم جن زده می‌شود. امیر فریاد کشید: وای از جهل و نادانی، حال، گذشته از اینکه فرزندت را از دست داده‌ای باید پنج تومان هم جریمه بدهی. پیرمرد با التماس گفت: باور کنید که هیچ ندارم. امیر کبیر دست در جیب خود کرد و پنج تومان به او داد و سپس گفت: حکم بر نمی‌گردد، این پنج تومان را به صندوق دولت بپرداز چند دقیقه دیگر، بقالی را آوردند که فرزند او نیز از آبله مرده بود. این بار امیر کبیر دیگر نتوانست تحمل کند. روی صندلی نشست و با حالی زار شروع به گریستن کرد. در آن هنگام میرزا آقاخان وارد شد. او در کمتر زمانی امیر کبیر را در حال گریستن دیده بود. علت را پرسید و ملازمان امیر گفتند که دو کودک شیرخوار پاره دوز و بقالی از بیماری آبله مرده‌اند. میرزا آقاخان با شگفتی گفت: عجب، من تصور می‌کردم که میرزا احمدخان، پسر امیر، مرده است که او این چنین‌های می‌گیرد. سپس، به امیر نزدیک شد و گفت: گریستن، آن هم به این گونه، برای دو بچه‌ی شیرخوار بقال و چقال در شأن شما نیست. امیر سر برداشت و با خشم به او نگریست، آنچنان که میرزا آقاخان از ترس بر خود لرزید. امیر اشک‌هایش را پاک کرد و گفت: خاموش باش. تا زمانی که ما سرپرستی این ملت را بر عهده داریم، مسئول مرگشان ما هستیم.

میرزا آقاخان آهسته گفت: ولی اینان خود در اثر جهل آبله نکوبیده‌اند امیر با صدای رسا گفت: و مسئول جهلشان نیز ما هستیم. اگر ما در هر روستا و کوچه و خیابانی مدرسه بسازیم و کتابخانه ایجاد کنیم، دکانویس‌ها بساطشان را جمع می‌کنند. تمام ایرانی‌ها اولاد حقیقی من هستند و من از این می‌گیرم که چرا این مردم باید این قدر جاهل باشند که در اثر نکوبیدن آبله بمیرند. [۱۲]

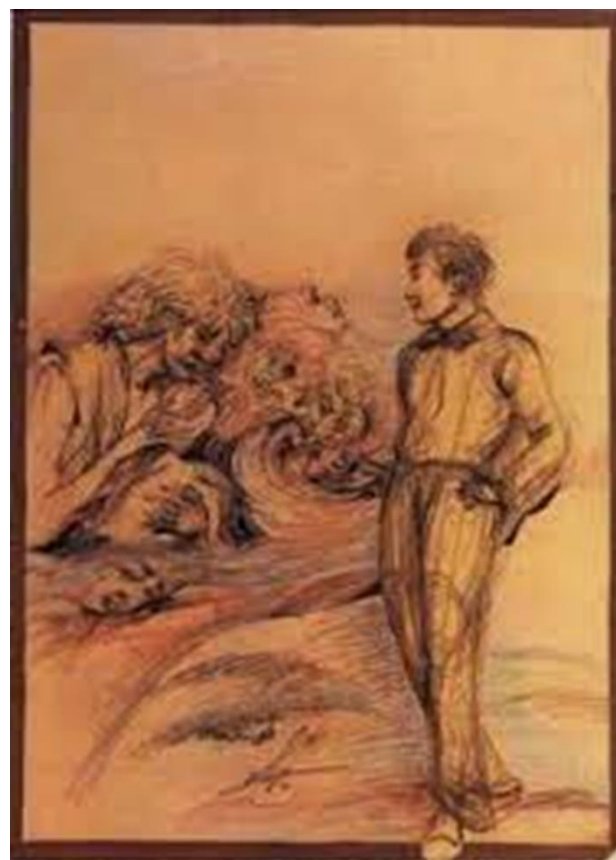
استاد حسین بهزاد مینیاتور متولد سال ۱۲۷۳ خورشیدی در تهران، طی ۷۴ سال عمر پربار خود یکی از هنرمندانی بود که تجربه قحطی سال‌های ۱۲۸۴ تا ۱۲۹۶ خورشیدی را از نزدیک دیده و لمس کرده بود. وی که در زمینه هنری، فکری پیش‌رو داشت و با ایجاد تفکر و سبکی نو در نگارگری معاصر ایران، این هنر را از ورطه تکرار و تقلید از گذشته نجات داده است، معتقد بود «هنر باید با زمان خود پیش رود و وظیفه میناتور نیست ترسیم شیرین‌کاری و تلخی‌های زندگی است.» در همین راستا با تأثیراتی که سال‌های سخت قحطی بر فکر و ذهن این هنرمند توان‌مند بر جای نهاده بود، با این‌که این آثار در همان زمان کشیده نشده است ولی خاطرات آن دوران چنان تأثیری بر روح و روان وی برجا گذاشته بود که هر از گاهی با یادآوری گذشته، دست به قلم و انفعالات روحی خود را به تصویر درآورده است. [۱۳] در ادامه تعدادی از آثار ایشان مرتبط با قحطی را می‌بینیم.



دانشگاه اصفهان
اسفند ۱۴۰۰



مقاله کامل





قسمتی از خاطرات استاد بهزاد:

«باز هم دو سه هفته بعد، یک روز صبح زود از خانه می‌رفتم منزل فتوح السلطنه، رسیدم سر قبرستان، دیدم یک پیرمردی یک چیزی مثل گوسفند بسته است به پشتش، دارد می‌آورد. رسید نزدیک من دیدم جسد زنی را به پشتش بسته و موهای زن روی زمین کشیده می‌شود. به مرد گفتم این چیست، پیرمرد مثل این که از حرف من یک مرتبه وا رفت، عقب رفت و رفت خورد زمین سر زن مرده، خورد به کنار سنگ یک قبر و شکست و خون سیاه لخته ریخت روی سنگ قبر، خون مرده بود. تمام بدنم لرزید، دست گذاشتم روی چشم‌هایم که آن منظره را نبینم. به پیرمرد گفتم: پاشو ببر این مرده را خاک بکن. گفت: ای آقا، به دادم برسید، این زن من است که از گرسنگی مرد. حالا بچه‌ام هم دارد در خانه می‌میرد. گفتم: برو خانه، و زود برگرد حال بچه را به من بگو، من همین‌جا ایستاده‌ام. پیرمرد رفت خانه، چند دقیقه بعد آمد، جسد بچه را هم بغل کرده بود می‌آورد، آن هم مرده بود، اما پیرمرد با یک دستش از جیبش کشمش در می‌آورد و می‌انداخت به دهانش که نمیرد. کشمش را تازه خریده بود از همان پول. [۱۳]

جمع بندی و نتیجه گیری:

همان گونه که مشاهده شده طی اعصار و قرون مختلف و در همه جوامع، پاندمی‌ها اتفاق افتاده اند و انسان را با طبیعت دست به گریبان کرده اند و از نگاره‌ها و تصاویر نگاشته شده میتوان رنج و عجز انسان را در این نبرد مشاهده کرد و عبرت گرفت که در دورانی که همه گیری‌ها رخ میدهند وظیفه همه جوامع و انسان‌ها این است که هشیارانه عمل کرده و به دستور العمل‌های بهداشتی به خوبی توجه داشت و تا زمان کشف واکسن و پادزهر آنها و تزریق و استفاده از واکسن و حتی بعد از آن نیز عملکرد خود را در رابطه با همه گیری‌ها حفظ کرد.

منابع

- [1] <https://fa.wikipedia.org/wiki/%D8%AF%D9%86%DB%8C%D8%A7%DA%AF%DB%8C%D8%B1%DB%8C>
- [۲] <https://fa.wikipedia.org/wiki/%D8%B7%D8%A7%D8%B9%D9%88%D9%86>
- [۳] <https://tarjomaan.com/neveshtar/9726> /جاناتان جونز. ترجمه: نجمه رضایی. مرجع: گاردین [۳]
- [۴] <https://seemorgh.com/culture/history-and-civilization/history-and-civilization-of-world/439883-%DA%A9%D8%B1%D9%88%D9%86%D8%A7-%D8%B7%D8%A7%D8%B9%D9%88%D9%86-%D9%88-%D8%B1%D9%86%D8%B3%D8%A7%D9%86%D8%B3-%D8%AC%D8%AF%DB%8C%D8%AF/>
- [۵] <https://www.isna.ir/news/99050402284/> خبرنگار محبوبه یوسف نژاد
- [۶] https://fa.wikipedia.org/wiki/%D8%A2%D9%86%D9%81%D9%84%D9%88%D8%A7%D9%86%D8%B2%D8%A7%DB%8C_%D8%A7%D8%B3%D9%BE%D8%A7%D9%86%DB%8C%D8%A7%DB%8C%DB%8C



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



[۷]

<https://www.ihcs.ac.ir/researchweek99/fa/news/20016/%D9%86%D9%85%D8%A7%DB%8C%D8%B4%DA%AF%D8%A7%D9%87-%D9%85%D8%AC%D8%A7%D8%B2%DB%8C-%D8%AA%D8%A7%D8%B1%DB%8C%D8%AE-%D9%BE%D8%A7%D9%86%D8%AF%D9%85%DB%8C-%D8%AF%D8%B1-%D8%AA%D8%B5%D9%88%DB%8C%D8%B1->

[۸] <https://fa.wikipedia.org/wiki/%D9%88%D8%A8%D8%A7>

[۹] <https://redmag.ir/%D8%A2%D8%A8%D9%84%D9%87/>

[۱۰] <https://vista.ir/m/a/uq6br/%D8%A7%D8%B2-%DA%AF%D8%A7%D9%88%D9%87%D8%A7%DB%8C-%D8%A2%D9%84%D9%88%D8%AF%D9%87-%D8%AA%D8%A7-%D9%BE%DB%8C%D8%AF%D8%A7%DB%8C%D8%B4-%D9%88%D8%A7%DA%A9%D8%B3%D9%86%E2%80%8C-%D8%A2%D8%A8%D9%84%D9%87>

منبع: سازمان نظام پزشکی.

[۱۱]

https://fa.wikipedia.org/wiki/%D9%82%D8%AD%D8%B7%DB%8C_%DB%B1%DB%B2_%DB%B9%DB%B8%E2%80%93%D8%B1%DB%B2%DB%B9%DB%B6_%D8%A7%DB%8C%D8%B1%D8%A7%D9%86

[۱۲] <https://psri.ir/?id=9q1j2meo> به نقل از کتاب زندگانی امیر کبیر

[۱۳] <https://psri.ir/?id=b1ov9fvr>

[۱۴] <https://mahfel.com/post/223238>

[۱۵]

<https://www.irna.ir/news/83782803/%D8%AA%D9%85%D8%B1%D8%AF-%D9%88-%D8%B3%D8%B1%DA%A9%D8%B4%DB%8C-%D9%85%D8%B1%D8%AF%D9%85-%D8%AF%D8%B1-%D8%A7%D8%AC%D8%B1%D8%A7%DB%8C-%D8%A2%D8%A8%D9%84%D9%87-%DA%A9%D9%88%D8%A8%DB%8C>



آنتی اکسیدان ها و COVID-19

مهدی بساکی

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز

m.basaki@tabrizu.ac.ir

چکیده

بیان مسأله: استرس اکسیداتیو نه تنها در بیماری‌های دژنراتیو مزمن مانند سرطان، دیابت، اترواسکروزیس و غیره بلکه در بیماری‌های عفونی از جمله بیماری‌های ویروسی تنفسی نقش دارد. عفونت‌های تنفسی معمولاً با تولید زیاد سیتوکین‌ها و التهاب ناشی از برهم خوردن تعادل ردوکس همراه هستند. تولید زیاد گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS) و تضعیف سیستم آنتی اکسیدانی نقش مهمی در پاتوژنز کووید ۱۹ دارند. نقش مکانیسم‌های اکسیداتیو در پاتوژنز کووید ۱۹ همچنین با پتانسیل استراتژی‌های آنتی اکسیدانی در پیشگیری و درمان کووید ۱۹ تأیید می‌شود.

هدف پژوهش: در پژوهش حاضر مطالعات اخیر درباره استفاده از آنتی اکسیدان‌ها در پیشگیری و درمان بیماری کووید ۱۹ مرور شد.

روش و چگونگی انجام پژوهش: مقالات اخیر مرتبط با نقش آنتی اکسیدان‌ها در پیشگیری و درمان کووید ۱۹ با مراجعه به پایگاه PubMed و موتور جستجوی Google scholar و با استفاده از کلید واژه‌های مناسب بررسی شدند.

یافته‌ها و نتیجه گیری: طیف گسترده‌ای از ترکیبات دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی برای کاهش خطر ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 و یا استفاده به عنوان یک درمان کمکی در موارد شدید کووید ۱۹ پیشنهاد شده‌اند. این ترکیبات شامل فلاونوئیدها، ملاتونین، کورکومین، سلنیوم، لاکتوفرین و N-استیل سیستئین هستند. آن‌ها از طریق فعال کردن سیستم آنتی اکسیدانی، تنظیم پاسخ‌های ایمنی و کنترل طوفان سیتوکینی، کاهش تولید ROS و استرس اکسیداتیو، مسدود کردن گیرنده ACE2 و مهار تکثیر ویروس عمل می‌کنند. آنتی اکسیدان‌ها با داشتن مکانیسم‌های عمل مختلف می‌توانند اثرات یکدیگر را کامل کنند. بیشتر ترکیبات آنتی اکسیدانی مولکول‌هایی از منابع طبیعی و به ویژه مشتق از مواد غذایی هستند. لذا سوء تغذیه با استرس اکسیداتیو، التهاب و اختلال در سیستم ایمنی مرتبط است. بنابراین، یک داشتن یک رژیم غذایی متعادل و استفاده درست از مکمل‌های غذایی ممکن است نقش حیاتی در پیشگیری، درمان و مدیریت کووید ۱۹ داشته باشد.

کلید واژه‌ها: آنتی اکسیدان، کووید ۱۹



Antioxidants and COVID-19

Mehdi Basaki¹

1- 1- Department of basic sciences, Faculty of veterinary medicine, University of Tabriz

m.basaki@tabrizu.ac.ir

Abstract

Statement of Problem: Oxidative stress is involved not only in chronic degenerative diseases such as cancer, diabetes, atherosclerosis, etc. but also in infectious diseases such as respiratory viral diseases. Respiratory infections are usually associated with high production of cytokines and inflammation due to redox imbalance. High production of ROS and weakening of the antioxidant system play an important role in the pathogenesis of COVID-19. The role of oxidative mechanisms in the pathogenesis of COVID-19 is also confirmed by the potential of antioxidant strategies in the prevention and treatment of COVID-19.

Research Purpose: In the present study, recent studies on the use of antioxidants in the prevention and treatment of COVID-19 disease were reviewed.

Research Method: Recent articles on the role of antioxidants in the prevention and treatment of COVID-19 were reviewed using the PubMed database and the Google Scholar search engine using appropriate keywords.

Results and Conclusion: A wide range of compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties have been proposed to reduce the risk of SARS-CoV-2 infection or to be used as adjunctive therapy in severe cases of COVID-19. These compounds include flavonoids, melatonin, curcumin, N-acetylcysteine, selenium, and lactoferrin. They work by a variety of mechanisms, including activating the antioxidant system, regulating immune responses, and controlling cytokine storms, reducing ROS production and oxidative stress, blocking the ACE2 receptor, and inhibiting virus replication. Antioxidants can complement each other by having different mechanisms of action. Most antioxidant compounds are molecules from natural sources, especially food derivatives. Therefore, malnutrition is associated with oxidative stress, inflammation and immune disorders. Therefore, having a balanced diet and proper use of dietary supplements may play a vital role in the prevention, treatment and management of COVID-19.

Keywords: antioxidants, COVID-19.



مقدمه:

مکانیسم های اکسیداتیو نقش کلیدی در پاتوژنز تقریباً همه بیماری های انسانی ایفا می کنند و در نتیجه آنتی اکسیدان ها طیف وسیعی از اثرات محافظتی را به اشتراک می گذارند. استرس اکسیداتیو نه تنها در بیماری های دژنراتیو مزمن مانند سرطان، دیابت، اترواسکلروزیس و غیره بلکه در بیماری های عفونی از جمله بیماری های ویروسی تنفسی نقش دارد (DE FLORA, Balansky, & LA MAESTRA, 2021). عفونت های تنفسی معمولاً با تولید زیاد سیتوکین ها و التهاب ناشی از برهم خوردن تعادل ردوکس همراه هستند (Delgado-Roche & Mesta, 2020). شواهد بسیاری پیشنهاد می کنند که تولید زیاد گونه های واکنشگر اکسیژن (ROS) و تضعیف سیستم آنتی اکسیدانی نقش مهمی در بروز، پیشرفت و شدت کووید ۱۹ دارند (Khomich, Kochetkov, Bartosch, & Ivanov, 2018). از زمان اولین شیوع بیماری کووید ۱۹ رژیم های درمانی مختلفی برای درمان آن پیشنهاد شده است. در طی همه گیری کووید ۱۹ و امروزه استقبال مردم از مکمل های غذایی برای تقویت سیستم ایمنی و بهبود سلامتی افزایش یافته است (A. S. Naidu, Pressman, & Clemens, 2021). آنتی اکسیدان ها توانایی مقابله با عملکرد اکسیدان ها را با از بین بردن گونه های فعال اکسیژن (ROS) و با مهار آنزیم های تولید کننده اکسیدان دارند (DE FLORA et al., 2021). چندین ترکیب دارای خواص آنتی اکسیدانی با هدف کاهش خطر ابتلا به عفونت SARS-CoV-2 و یا استفاده به عنوان یک درمان کمکی در موارد شدید کووید ۱۹ پیشنهاد شده اند (Soto, Guarner-Lans, Soria-Castro, Manzano, Pech, & Pérez-Torres, 2020). متون علمی در زمینه ارتباط آنتی اکسیدان ها با کووید ۱۹ بسیار سریع در حال تکامل است. بنابراین در پژوهش حاضر مطالعات اخیر درباره استفاده از آنتی اکسیدان ها در پیشگیری و درمان بیماری کووید ۱۹ مرور شد.

روش پژوهش:

مقالات منتشر شده در ۳ سال اخیر درباره نقش آنتی اکسیدان ها در پیشگیری و درمان کووید ۱۹ با مراجعه به پایگاه PubMed و موتور جستجوی Google scholar و با استفاده از کلید واژه های آنتی اکسیدان، کووید ۱۹ و کروناویروس جستجو شدند. از بین نتایج جستجو مرتبط ترین مقالات منتشر شده در مجلات معتبر برای بررسی انتخاب شدند.

یافته ها:

بیماری کووید ۱۹ توسط کروناویروس ۲ سندرم حاد تنفسی (SARS-CoV-2) ایجاد می شود (Fratta Pasini, Stranieri, Cominacini, & Mozzini, 2021). پروتئین شاخکی (پروتئین S) ویروس نقش کلیدی در عفونت کووید ۱۹ دارد. برای ورود به سلول میزبان پروتئین S ویروس به آنزیم ۲ تبدیل کننده آنزیماسین (ACE2) سلول میزبان متصل می شود. پس از ورود به سلول RNA ژنومی ویروس به آنزیم ها و پروتئین لازم برای تکثیر و سرهم بندی ویروس های جدید ترجمه می شود (Morse, Lalonde, Xu, & Liu, 2020). شدت کووید ۱۹ با وضعیت ردوکس و التهاب ارتباط دارد. عدم تعادل ردوکس استرس اکسیداتیو را افزایش داده و وقایعی را آغاز می کند که موجب حساسیت افراد نسبت به کووید ۱۹ و تشدید عوارض آن می شود. استرس اکسیداتیو از عدم تعادل بین تولید گونه های واکنشگر اکسیژن (ROS) و ظرفیت خنثی سازی آن ها توسط مکانیسم های محافظتی بدن ایجاد می شود. استرس اکسیداتیو در عفونت های ویروسی با القای طوفان سیتوکینی، یکی از علل اصلی علائم



بالینی شدید و مرگ و میر در کووید ۱۹، در ارتباط است (A. S. Naidu et al., 2021). بنابراین استفاده از ترکیبات دارای خواص آنتی اکسیدانی برای از بین بردن استرس اکسیداتیو و کاهش شدت عوارض کووید ۱۹ مورد توجه ویژه قرار گرفته است.

از بین ترکیبات شیمیایی گیاهان، نشان داده شده است که پلی فنول ها می توانند با مراحل مختلف ورود کروناویروس به سلول و تکثیر آن تداخل کنند. فلاونوئیدها که زیرمجموعه ای از پلی فنل ها هستند، پروتئین های کلیدی در چرخه عفونی ویروس را مهار می کنند (Russo, Moccia, Spagnuolo, Tedesco, & Russo, 2020). به عنوان مثال، کوئرستین می تواند پروتئاز 3CLPro را که در تکثیر کروناویروس مهم است مهار کند (Abian et al., 2020).

یکی از ترکیبات امیدوارکننده در کمک به درمان کووید ۱۹ ملاتونین است. ملاتونین هورمونی با خواص آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی است که از غده پینه آل ترشح می شود. ملاتونین می تواند استرس اکسیداتیو را کاهش داده و با بروز طوفان سیتوکینی مقابله کند (Juybari, Pourhanifeh, Hosseinzadeh, Hemati, & Mehrzadi, 2020). همچنین ملاتونین پروتئین کلمودولین را که برای نگهداری ACE2 در غشای سلول لازم است مهار می کند (Feitosa et al., 2020). همچنین یکی از دلایل خفیف تر بودن علائم کووید ۱۹ در کودکان نسبت به بزرگسالان را به بالاتر بودن سطح ملاتونین در کودکان نسبت داده اند (Shneider, Kudriavtsev, & Vakhrusheva, 2020).

برخی ترکیبات مشتق از مواد غذایی مانند کورکومین، کپسایسین، لیکوپن و رزوراترول توانایی فعال سازی Nrf2 را دارند. پروتئین Nrf2 یک فاکتور رونویسی است که بیان آنزیم های آنتی اکسیدان را تنظیم می کند (DE FLORA et al., 2021). از میان این ترکیبات، کورکومین به دلیل خواص آنتی اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدویروسی و نیز به دلیل سمیت پایین به عنوان یک درمان بالقوه در عفونت های تنفسی ویروسی مورد توجه است (Liu & Ying, 2020).

سelenium (Se) یک کوفاکتور ضروری برای چند آنزیم دخیل در سیستم آنتی اکسیدانی است. سلیوم و سلنوپروتئین هایی مانند گلوکاتایون پراکسیداز و تیوردوکسین ردوکتاز در تنظیم وضعیت ردوکس سلول، پاسخ های التهابی و نیز تکثیر ویروس ها نقش دارند (Guillin, Vindry, Ohlmann, & Chavatte, 2019). گزارش هایی از ارتباط مستقیم سطوح سلیوم بدن با نرخ بهبودی (Zhang, Taylor, Bennett, Saad, & Rayman, 2020) و نرخ مرگ و میر (Moghaddam et al., 2020) در کووید ۱۹ وجود دارد. به نظر می رسد مقادیر بیشتر از مقدار توصیه شده روزانه سلیوم برای تقویت سیستم ایمنی لازم است (A. S. Naidu et al., 2021). مطالعات بیشتر برای بررسی کارایی و سلامت مقادیر بالاتر سلیوم لازم است.

آستاگزانتین یک کاروتنوئید محلول چربی است که به صورت طبیعی در برخی جلبک ها، مخمرها، ماهی سالمون و میگو یافت می شود (A. S. Naidu et al., 2021). آستاگزانتین فعالیت قوی مهار و جمع آوری رادیکال آزاد نشان می دهد. آستاگزانتین فاکتور ۲ مرتبط با فاکتور هسته ای اریترئوئید ۲ (Nrf2) را فعال کرده و سطوح آنزیم های ردوکس یعنی کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، پراکسیداز، NAD(P)H کینین اکسیدوردوکتاز-۱ و گلوکاتایون-S-ترانسفراز را افزایش می دهد. آستاگزانتین همچنین یک مهار کننده قوی رادیکال های سوپراکسید و دی اکسید نیتروژن و میلوپراکسیداز (MPO) است (Fakhri, Nouri, Moradi, & Farzaei, 2020). برخی از آژانس های نظارتی بین المللی مصرف ۲۴-۲ میلی گرم آستاگزانتین در روز را به عنوان دوز مؤثر برای فعالیت ضد ویروسی پیشنهاد یا تایید کرده اند (Brendler & Williamson, 2019).



لاکتوفرین (LF)، پروتئین متصل شونده به آهن در شیر پستانداران، یک تنظیم کننده قوی ردوکس سلولی است و ممکن است نقش مهمی در مدیریت بالینی کووید ۱۹ ایفا کند (S. A. Naidu et al., 2022). اتصال لاکتوفرین به یون‌های آهن می‌تواند تولید رادیکال آزاد به واسطه آهن را مهار کرده و آسیب اکسیداتیو به غشای سلولی را کاهش دهد. استرس اکسیداتیو یکی از عوامل تعیین کننده شدت بیماری کووید ۱۹ است. بنابراین، لاکتوفرین می‌تواند به سرکوب عفونت و التهاب در کووید ۱۹ کمک کند (Campione et al., 2020). لاکتوفرین می‌تواند بیان سیتوکین‌ها ضد ویروسی مانند $IFN-\alpha$ و $IFN-\beta$ را افزایش داده و از این طریق از تکثیر ویروس در سلول‌های آلوده جلوگیری کند. همچنین لاکتوفرین می‌تواند برای اتصال به گیرنده‌های سلولی مانند ACE2 با ویروس SARS-CoV-2 رقابت کند و یا مستقیماً به پروتئین‌های سطح ویروس متصل شده و از تکثیر آن جلوگیری کند (Chang, Ng, & Sun, 2020).

گلوکاتیون ترکیبی با وزن مولکولی پایین و مشتق از اسیدهای آمینه است که نقش محوری در سیستم آنتی اکسیدانی بدن دارد. ترکیب N-استیل سیستئین به دنبال داستیلاسیون در سلول‌ها اسیدآمینه سیستئین آزاد می‌کند. سیستئین یک اسیدآمینه حاوی گروه تیول و یکی از پیش سازهای گلوکاتیون است. بنابراین N-استیل سیستئین با تأمین سیستئین لازم برای سنتز گلوکاتیون در سیستم آنتی اکسیدانی بدن نقش دارد. به علاوه N-استیل سیستئین به دلیل داشتن گروه تیول توانایی خنثی سازی مستقیم رادیکال‌های آزاد را دارد. مشخص شده است که تجویز دوزهای بالای N-استیل سیستئین اثرات محافظتی در سندرم زجر تنفسی حاد، به عنوان علت اصلی مرگ در کووید ۱۹، داشته و می‌تواند تخلیه گلوکاتیون در سندرم زجر تنفسی حاد را جبران کند (DE FLORA et al., 2021). همچنین N-استیل سیستئین همانند سایر تیول‌ها می‌تواند با احیای گروه‌های تیول در پروتئین‌های سطح ویروس و سطح سلول میزبان از اتصال ویروس جلوگیری کند (Suhail et al., 2020).

نتیجه گیری:

تولید زیاد ROS و تضعیف سیستم آنتی اکسیدانی نقش مهمی در بروز، پیشرفت و شدت کووید ۱۹ دارند. استفاده از آنتی اکسیدان‌ها برای از بین بردن استرس اکسیداتیو و کاهش شدت عوارض کووید ۱۹ مورد توجه ویژه قرار دارد. اغلب این ترکیبات با مکانیسم‌های مختلف و متنوعی عمل کرده و می‌توانند اثرات یکدیگر را کامل کنند. بیشتر ترکیبات آنتی اکسیدانی مولکول‌هایی طبیعی و به ویژه مشتق از مواد غذایی هستند. لذا سوء تغذیه با استرس اکسیداتیو، التهاب و اختلال در سیستم ایمنی مرتبط است. بنابراین داشتن یک رژیم غذایی متعادل و استفاده درست از مکمل‌های غذایی ممکن است نقش حیاتی در پیشگیری، درمان و مدیریت کووید ۱۹ داشته باشد.



فهرست منابع:

- Abian, O., Ortega-Alarcon, D., Jimenez-Alesanco, A., Ceballos-Laita, L., Vega, S., Reyburn, H. T., . . . Velazquez-Campoy, A. (2020). Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. *International journal of biological macromolecules*, 164, 1693-1703 .
- Brendler, T., & Williamson, E. M. (2019). Astaxanthin: How much is too much? A safety review. *Phytotherapy Research*, 33(12), 3090-3111 .
- Campione, E., Cosio, T., Rosa, L., Lanna, C., Di Girolamo, S., Gaziano, R., . . . Bianchi, L. (2020). Lactoferrin as protective natural barrier of respiratory and intestinal mucosa against coronavirus infection and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 4903 .
- Chang, R., Ng, T. B & ,Sun, W.-Z. (2020). Lactoferrin as potential preventative and adjunct treatment for COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(3), 106118 .
- DE FLORA, S., Balansky, R., & LA MAESTRA, S. (2021). Antioxidants and COVID-19. *Journal of preventive medicine and hygiene*, 62(1 Suppl 3), E34 .
- Delgado-Roche, L., & Mesta, F. (2020). Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Archives of medical research*, 51(5), 384-387 .
- Fakhri, S., Nouri, Z., Moradi, S. Z., & Farzaei, M. H. (2020). Astaxanthin, COVID-19 and immune response: Focus on oxidative stress, apoptosis and autophagy. *Phytotherapy Research* .
- Feitosa, E. L., Júnior, F. T. D. S., Neto, J. A. D. O. N., Matos, L. F., Moura, M. H. D .S., Rosales, T. O., & De Freitas, G. B. L. (2020). COVID-19: Rational discovery of the therapeutic potential of Melatonin as a SARS-CoV-2 main Protease Inhibitor. *International Journal of Medical Sciences*, 17(14), 2133 .
- Fratta Pasini, A. M., Stranieri, C .,Cominacini, L., & Mozzini, C. (2021). Potential role of antioxidant and anti-inflammatory therapies to prevent severe SARS-Cov-2 complications. *Antioxidants*, 10(2), 272 .
- Guillin, O. M., Vindry, C., Ohlmann, T., & Chavatte, L. (2019). Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients*, 11(9), 2101 .
- Juybari, K. B., Pourhanifeh, M. H., Hosseinzadeh, A., Hemati, K., & Mehrzadi, S. (2020). Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: Current evidence and new findings. *Virus research*, 287, 198108 .
- Khomich, O. A., Kochetkov, S. N., Bartosch, B., & Ivanov, A. V. (2018). Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses*, 10(8), 392 .
- Liu, Z., & Ying, Y. (2020). The inhibitory effect of curcumin on virus-induced cytokine storm and its potential use in the associated severe pneumonia. *Frontiers in cell and developmental biology*, 479 .
- Moghaddam, A., Heller, R. A., Sun, Q., Seelig, J., Cherkezov, A., Seibert, L., . . . Pilz, M. (2020). Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients*, 12(7), 2098 .
- Morse, J. S., Lalonde, T., Xu, S., & Liu, W. R. (2020). Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *ChemBiochem*, 21 .۷۳۰-۷۳۸ ,(۵)



- Naidu, A. S., Pressman, P., & Clemens, R. A. (2021). Coronavirus and nutrition: what is the evidence for dietary supplements usage for COVID-19 control and management? *Nutrition Today*, 56(1), 19-25 .
- Naidu, S. A., Clemens, R. A., Pressman, P., Zaigham, M., Davies, K. J., & Naidu, A. S. (2022). COVID-19 during Pregnancy and Postpartum: II) Antiviral spectrum of maternal lactoferrin in fetal and neonatal defense. *Journal of dietary supplements*, 19(1), 78-114 .
- Russo, M., Moccia, S., Spagnuolo, C., Tedesco, I., & Russo, G. L. (2020). Roles of flavonoids against coronavirus infection. *Chemico-biological interactions*, 328, 109211 .
- Shneider, A., Kudriavtsev, A., & Vakhrusheva, A. (2020). Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *International reviews of immunology*, 39(4), 153-162 .
- Soto, M. E., Guarner-Lans, V., Soria-Castro, E., Manzano Pech, L., & Pérez-Torres, I. (2020). Is antioxidant therapy a useful complementary measure for Covid-19 treatment? An algorithm for its application. *Medicina*, 56(8), 386 .
- Suhail, S., Zajac, J., Fossum, C., Lowater, H., McCracken, C., Severson, N., . . . Liebau, J. (2020). Role of oxidative stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: a review. *The protein journal*, 39(6), 644-656 .
- Zhang, J., Taylor, E. W., Bennett, K., Saad, R., & Rayman, M. P. (2020). Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American journal of clinical nutrition*, 111(6), 1297-1299



جینسینگ و عفونت های تنفسی

یوسف پناهی^{۱*} و النا گنجی^۲

۱ و ۲- بخش فارماکولوژی و سم شناسی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

y.panahi@tabrizu.ac.ir

چکیده

خطر گسترش عفونت های دستگاه تنفسی در کودکان و در بزرگسالان مبتلا به ضعف سیستم ایمنی به دلیل آلاینده های هوای درونی و بیرونی که ریه آنها را درگیر میکند، در حال افزایش است. با این حال، هیچ یک از داروهای ضد التهابی که در حال حاضر موجود هستند تسکین رضایت بخشی را برای بیماران انسداد مزمن ریوی ارائه نمی کنند و ممکن است منجر به تولید اثرات جانبی شوند. هزاران سال است که داروهای گیاهی برای درمان بسیاری از بیماری ها و برای بهبود سلامت کلی مورد استفاده قرار گرفته اند. مطالعات انجام شده بر روی حیوانات نشان داده است که جینسینگ یک پاسخ ایمنی قوی را تحریک می کند که آنها را از عفونت های باکتریایی و ویروسی محافظت می کند. نقش جینسینگ و ترکیبات فعال اصلی آن در کاهش خطر و ادامه آنفلوآنزا و سرماخوردگی در چندین مطالعه از جمله کارآزمایی های بالینی گزارش شده است. گزارشات وجود دارد که جینسینگ دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی است و ایمنی سلولی مرتبط با بهبود و ترمیم بافت را افزایش می دهد و همچنین علائم عفونت های دستگاه تنفسی را کاهش می دهد. ریشه جینسینگ به عنوان یک داروی گیاهی برای درمان بیماری های تنفسی استفاده می شود و یک دستورالعمل خاص برای استفاده از آن در عمل بالینی ایجاد شده است. چندین مطالعه فعالیت ضد ویروسی بالقوه عصاره جینسینگ و اجزای خالص شده آنها را در برابر آنفلوآنزا آ به صورت درون تنی نشان داده اند. به طور مشابه، جینسینگ آمریکای شمالی برای کمک به پیشگیری و درمان بیماری های تنفسی و ویروسی پیشنهاد شده است. همچنین ممکن است یک درمان اضافی برای درمان فیبروز کیستیک در نظر گرفته شود، زیرا می تواند عفونت های باکتریایی و تشکیل بیوفیلم را کاهش دهد.

کلید واژه ها: جینسینگ، بیماریها، سیستم تنفسی



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



Ginseng and respiratory infections

Yousef Panahi^{*1} & Elena Ganji²

^{1,2} Division of Pharmacology and Toxicology, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

1. y.panahi@tabrizu.ac.ir
2. roozh.ganji@gmail.com

Abstract

The risk of developing respiratory infections in children and adults with weakened immune systems is increasing due to indoor and outdoor air pollutants that affect their lungs. However, none of the currently available anti-inflammatory drugs provide satisfactory relief for patients with chronic obstructive pulmonary disease and may produce side effects. Herbal remedies have been used for thousands of years to treat many ailments and to improve overall health. Animal studies have shown that ginseng stimulates a strong immune response that protects them from bacterial and viral infections. The role of ginseng and its main active ingredients in reducing the risk and persistence of influenza and colds has been reported in several studies, including clinical trials. Ginseng has been reported to have antioxidant and anti-inflammatory properties, increase cellular immunity associated with Wound healing, and reduce the symptoms of respiratory infections. Ginseng root is used as an herbal medicine to treat respiratory diseases and a special instruction has been developed for its use in clinical practice. Several studies have shown the potential antiviral activity of ginseng extract and its purified components against influenza A in vivo. Similarly, North American ginseng has been suggested to help prevent and treat viral respiratory diseases. It may also be an additional treatment for cystic fibrosis because it can reduce bacterial infections and biofilm formation.

Keywords: Ginseng, disease, respiratory system



مقدمه

بیماری ریوی به هر مشکلی در ریه ها گفته می شود که مانع از عملکرد صحیح آنها شود. طبق طبقه بندی بیماری های ریوی بر اساس استاندارد های سازمان بهداشت جهانی، سومین دلیل جامع مرگ در سراسر جهان تا سال ۲۰۳۰ ممکن است بیماری مزمن انسدادی ریه باشد. معمولاً بعلت اینکه عفونت های تنفسی عموماً خفیف هستند و ناتوان کننده نیستند دست کم گرفته می شود، اکثر عفونت ها توسط آلودگی های شهری ایجاد می شوند که در پزشکی بالینی مشکلات حیاتی ایجاد می کنند. آنتی بیوتیک ها معمولاً برای درمان و مدیریت عفونت های تنفسی تجویز می شوند، اگرچه طبق متون منتشر شده نشان داده شده است که به ندرت برای بیماران مفید است. فارنژیت بینی، برونشیت حاد و عفونت های غیر اختصاصی دستگاه تنفسی فوقانی توسط ویروس های تنفسی ایجاد می شوند (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2006). چندین نوع مختلف از ویروس ها ممکن است دستگاه تنفسی را آلوده کنند که شامل آدنوویروس، راینو ویروس، ویروس پارائنفلوآنزا، انترو ویروس، ویروس سنسبیشیال تنفسی، ویروس آنفلوآنزا و انواع سویه های ویروس کرونا می باشند که از عوامل عفونت های تنفسی هستند. خطر گسترش عفونت های دستگاه تنفسی در کودکان و در بزرگسالان مبتلا به ضعف سیستم ایمنی به دلیل آلاینده های هوای درونی و بیرونی که ریه آنها را درگیر میکند، در حال افزایش است (Martino, D. and Prescott, S., 2011) دلایل دیگر گسترش سریع عفونت های دستگاه تنفسی سرفه و عطسه فرد آلوده است. تا به امروز، تمرکز اصلی پزشکان بر روی داروهایی بوده است که از ورود و فعال شدن سلول های التهابی جلوگیری می کنند. با این حال، هیچ یک از داروهای ضد التهابی که در حال حاضر موجود هستند تسکین رضایت بخشی را برای بیماران انسداد مزمن ریوی ارائه نمی کنند و ممکن است منجر به تولید اثرات جانبی شوند. بنابراین داروهای ایمن و مؤثر برای مهار پاسخ های التهابی برای درمان آنها مورد نیاز هستند (Cazzola, M. et al. 2012). هزاران سال است که داروهای گیاهی برای درمان بسیاری از بیماری ها و برای بهبود سلامت کلی مورد استفاده قرار گرفته اند. در میان داروهای گیاهی متداول مورد استفاده، داروهای گیاهی جینسینگ یک گیاه شناخته شده است که عمدتاً در کره، چین و ایالات متحده آمریکا کشت می شود. این گیاه در سراسر جهان برای درمان بسیاری از بیماری ها استفاده می شود. مواد تشکیل دهنده اصلی جینسینگ از آمینواسیدها، پروتئین ها، فلاونوئیدها، اسید های چرب فرار و پلی ساکاریدها تشکیل شده است (hyun, et.al 2020). انواع مختلفی از جینسینگ از جمله جینسینگ تازه، خشک، آب پز و قرمز و همچنین عصاره آن موجود است. این عصاره ها به عنوان مکمل های غذایی، تغذیه ای و سلامتی به بازار عرضه می شوند (Blumenthal, M., 2003; Bilal, A.R., 2014; Xue, C.C., et al. 2011).

در ۵۰ سال گذشته، مطالعات تحقیقاتی بالینی و پیش بالینی متعددی بر روی جینسینگ انجام شده است (Attele, A.S., et al. 2009; Jia, L., et al. 1999). اینها نشان داده اند که P. ginseng عملکرد ریه و کیفیت کلی زندگی را در مقایسه با دارودرمانی به تنهایی بهبود می بخشد. با این حال، مطالعات کمی P. ginseng را در برابر COPD و سایر اختلالات مرتبط مانند برونشیت مزمن بررسی کرده اند، اما نتایج دلگرم کننده ای را نشان داده اند (Gross, D.; et al. 2011; An, X.; et al. 1995). این مطالعات منجر به درک بهتر ترکیبات گیاهی جینسینگ، مکانیسم عمل احتمالی، خواص دارویی و مشخصات سم شناسی شده است. جزء فعال کلیدی جینسینگ اولین بار توسط شیباتا و همکاران بر اساس بخش های آگلیکون آنها به عنوان ساپونین های تری ترین و جین سنوزیدها ایجاد شد (Shibata, S.; et al. 1963). ترکیب و کیفیت ترکیبات فعال به عوامل مختلفی از جمله روش کشت، فصل برداشت، روش نگهداری، سن و بخشی از گیاه مورد استفاده بستگی دارد (Leung, K.W.; Wong 2010). نشان داده شده است



که جین سنوزید های طبیعی دارای خواص ضد قارچی و ضد میکروبی هستند. طعم تلخ آنها را به یک ماده ضد تغذیه مناسب تبدیل می کند (Leung, K.W.; Wong, A.S. (2010 ,Sung, W.S.; Lee, D.G. 2008 ,Mallavadhani, U.V.; et al. 2003 ,Katerere, D.R.; et al. 2003). سلول های ایمنی انسان با عصاره های مختلف جینسینگ توسط Lau و همکارانش تیمار شدند. نقش ضد التهابی مشاهده شده جینسینگ به اثرات ترکیبی جین سنوزیدها نسبت داده شد که سطوح مختلف فعالیت ایمنی را هدف قرار می دهند و در نتیجه به اثرات مختلف جینسینگ در انسان کمک می کنند. مطالعات انجام شده بر روی حیوانات نشان داده است که جینسینگ یک پاسخ ایمنی قوی را تحریک می کند که آنها را از عفونت های باکتریایی و ویروسی محافظت می کند (Lee, J.S.;2015,Silvestrini, P.; et al.2017 ,Zhuo, X.; et al. 2017). جینسینگ باعث انحلال و پراکندگی بیوفیلیم های بالغ می شود و همچنین رشد بیوفیلیم را سرکوب می کند. نقش جینسینگ و ترکیبات فعال اصلی آن در کاهش خطر و ادامه آنفولانزا و سرماخوردگی در چندین مطالعه از جمله کارآزمایی های بالینی گزارش شده است (Iqbal, H.; Rhee, 2020). در مرور حاضر، روش های عمل، شواهد بالینی و پیامدهای احتمالی جینسینگ به عنوان یک عامل درمانی در برابر عفونت های تنفسی به صورت خلاصه شده و محدود بررسی شده است.

روش کار

در این مطالعه ما با جستجوی کلمات کلیدی و عبارت هایی مثل جینسینگ، بیماریها و سیستم تنفسی در گوگل اسکولار بدون محدودیت زمانی، مقالاتی را که در این زمینه کار شده بود را به صورت تصادفی بررسی کردیم و بین آنها مطالبی را که برای معرفی و ارائه این ترکیب دارویی به عنوان ترکیب کمکی در درمان بیماری های تنفسی می توانست مفید باشد مورد بررسی قرار دادیم ولی در مورد اثرات جانبی و نامطلوب این ترکیب دارویی و روش ها و میزان مصرف آن اشاره ای نکردیم و مقالاتی که در این زمینه اطلاعاتی داشتند را بررسی نکردیم البته در مطالعات مروری دیگر شاید بتوان این موارد را اشاره کرد.

یافته ها

آلودگی هوا مهم ترین عامل عفونت های مجاری تنفسی به دلیل شهرنشینی و توسعه صنعتی است. مدیریت و درمان عفونت های ویروسی و باکتریایی پیچیده است و هر کدام از آنها مدیریت درمان منحصر به فردی دارند (Martino, D.; Prescott,2011). سن بیمار، علائم، تغییرات رادیوگرافیک، شروع سریع بیماری، و یک اپیدمی ویروسی در جامعه ممکن است به تمایز عفونت های ویروسی و باکتریایی کمک کند. در مورد اینکه آیا بیماران مبتلا به ذات الریه اکتسابی از جامعه را با آنتی بیوتیک درمان کنیم یا خیر، اتفاق نظر وجود ندارد (Ruuskanen, O.;et al.2011). پاتوژنز تداخلات باکتریایی و ویروسی عفونت های تنفسی را توضیح می دهد و ممکن است به پیشرفت روش های جدید مدیریت، پیشگیری و درمان عفونت های حاد تنفسی کمک کند (Iqbal, H.; Rhee, 2020).

جینسینگ دارای خواص تعدیل کننده ایمنی و پتانسیل درمانی در برابر عفونت های میکروبی است. هرچند که تناقضاتی در خواص تعدیل کنندگی ایمنی آن گزارش شده است که ممکن است مربوط به روش استخراج، تفاوت در منشأ، شیوه های آزمایشگاهی و منابع جینسینگ می باشد (Shergis, J.L.;et al.2014). جینسینگ از چندین ماده فعال دارویی مانند ساپونین ها، فیتواستروئول ها، پلی ساکاریدهای اسیدی، اسیدهای آمینه، مواد نیتروژن دار، ترکیبات پلی فنلی، پلی استیلن ها، ویتامین ها و مواد معدنی تشکیل شده است. اینها می توانند درمان، تسکین و محافظت در برابر بیماری های مختلف را فراهم کنند (Park,



(J.D.; et al.2005, Nguyen, N.H.; Nguyen 2019Hyun, S.H.; et al.2020). گزارشاتی وجود دارد که جینسینگ دارای خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی است و ایمنی سلولی مرتبط با بهبود و ترمیم بافت را افزایش می دهد و همچنین علائم عفونت های دستگاه تنفسی را کاهش می دهد. ریشه جینسینگ به عنوان یک داروی گیاهی برای درمان بیماری های تنفسی استفاده می شود و یک دستورالعمل خاص برای استفاده از آن در عمل بالینی ایجاد شده است.

در سال ۱۹۷۷ شی مقاله ای را با عنوان کمک به دانش ما در مورد جینسینگ در مجله آمریکایی علوم پزشکی چینی به چاپ رساند که در آنجا اشاره می کند که مردم چین جینسینگ را کشف کردند و از زمان های بسیار قدیم از آن به عنوان یک عامل احیا کننده استفاده کردند. آنها هنوز هم مصرف کنندگان عمده این داروی گیاهی در جهان هستند. محصول تجاری جینسینگ از دو گونه از جنس *Panax* در خانواده *Araliaceae* می آید. این گونه ها عبارتند از *P. ginseng* C. A. Meyer که منشأ برندهای چینی، کره ای و ژاپنی گیاه جینسینگ است و *P. quinquefolius* L. که منبع جینسینگ آمریکایی است. از نظر جغرافیای گیاهی، جینسینگ الگوی کلاسیک دو مرکزی توزیع گیاهان را با گونه های نزدیک به هم در شرق آسیا و در شرق آمریکای شمالی نشان می دهد. از نظر اکولوژیکی، جینسینگ زیر شاخه ای از جنگل های برگریز مخلوط چوب سخت است. شیب شمالی یا شمال شرقی تپه را ترجیح می دهد. از نظر مورفولوژیکی، جینسینگ گیاهی چند ساله با ریشه گوشتی، یک ساقه یکساله منفرد با حلقه ای از برگ های مرکب کف دست، و یک چتر ساده از گل های کوچک ۵ تایی است. پس از گل ها میوه هایی به اندازه نخود از تخمدان های پایین تر تولید می شوند. میوه ها در زمان رسیدن قرمز می شوند. جینسینگ از طریق بذر تکثیر می شود. محصولات تجاری جینسینگ عمدتاً از ریشه های ۲-۲۰ ساله تشکیل شده است. در این محدوده سنی، هر چه ریشه ها مسن تر باشد، ارزش بازار آن بیشتر می شود، مشروط بر اینکه در شرایط مناسب رشد کنند. روش های درمان ریشه باعث تغییر رنگ و شکل محصولات می شود. جینسینگ چینی از ریشه های سفید شده، آب پز، بخارپز، شکر شده در پخت تهیه می شود. جینسینگ ممکن است به تنهایی به شکل چای، پودر یا به عنوان جویدنی استفاده شود. همچنین در ترکیب با داروهای دیگر با منشأ حیوانی، معدنی یا گیاهی استفاده می شود. چهل و دو دستور غذا از *Pen-ts'ao kang-mu* انتخاب شده و برای اولین بار به انگلیسی ترجمه شده است تا روش های مختلف استفاده از جینسینگ در طب سنتی چینی را نشان دهد (Hu, S.Y., 1977).

چندین مطالعه فعالیت ضد ویروسی بالقوه عصاره جینسینگ قرمز و اجزای خالص شده آنها را در برابر آنفلوآنزا آ به صورت درون تنی نشان داده اند (Dong, W.; et al.2017). تلقیح داخل بینی موش با عصاره جینسینگ تخمیر شده و ویروس آنفلوآنزا افزایش میزان بقا را نشان داد. این عصاره موش را در برابر سویه های مختلف آنفلوآنزا محافظت می کند و اثربخشی وابسته به دوز را نشان می دهد. محصولات جینسینگ تخمیر شده در مقایسه با نمونه های جینسینگ تخمیر نشده اثرات ضد ویروسی برتری در برابر ویروس های آنفلوآنزا از خود نشان دادند (Wang, Y.; et al. 2018). نقش جینسینگ در پیشگیری از سرماخوردگی به وضوح مشخص نشده است. آزمایشات بالینی تصادفی شامل محصولات انحصاری مبتنی بر جینسینگ نتایج متناقضی ارائه داده است. کاهش معنی دار آماری در آنفلوآنزا و سرماخوردگی های تایید شده آزمایشگاهی در برخی از کارآزمایی ها مشاهده شده است. در مقابل، دیگران تغییرات بالینی کوچکی را فقط در عفونت های دستگاه تنفسی فوقانی نشان دادند که تایید آزمایشگاهی نشده بود (Allan, G.M.; Arroll, 2014). یک مطالعه چهار هفته ای دوسوکور و کنترل شده با دارونما روی ۲۲۷ شرکت کننده انجام شد. به نیمی از شرکت کنندگان جینسینگ با دوز ۱۰۰ میلی گرم در روز و به نیمی دیگر دارونما داده شد. همه شرکت کنندگان واکسن آنفلوآنزا را دریافت کردند. این یافته کاهش قابل توجهی را در فراوانی سرماخوردگی و آنفلوآنزا در گروه تحت درمان نسبت



به گروه دارونما نشان داد، و تعیین آنتی بادی در پاسخ به واکسیناسیون در گروه تحت درمان بیشتر از گروه دارونما بود (Scaglione, F.; et al.1996). به طور مشابه، جینسینگ آمریکای شمالی برای کمک به پیشگیری و درمان بیماری‌های تنفسی ویروسی پیشنهاد شده است (Shahrajabian, M.H.;et al. 2020).

جینسینگ مخلوط پیچیده ای از چندین جزء است که برخی از آنها رشد باکتری را افزایش می دهند، در حالی که برخی دیگر آن را سرکوب می کنند. بنابراین، اجزای جداگانه نیاز به مطالعه دارند (Wu,H.; et al. 2011). عملکردهای تعدیل کننده ایمنی جینسینگ احتمالاً با فعال شدن پاسخ ایمنی سلولی نوع ۱Th مرتبط است. این عملکردها پاسخ ایمنی هومورال را از حالت تنظیم خارج می کنند و تشکیل کمپلکس های ایمنی را کاهش می دهند (Yoo,D.G.;et al. 2012 ,Lu,C.C.; et al. 2020). جینسینگ می تواند نقش حیاتی در مبارزه با عفونت های میکروبی، به ویژه در برابر پنومونی سودوموناس آئروژینوزا داشته باشد (Horsley, et al.2016). بنابراین، جینسینگ فعالیت درمانی خوبی را در برابر پنومونی سودوموناس آئروژینوزا نشان می دهد (Song,Z.;et al.1997).

در بسیاری از بیماری های عفونی، جین سنوزیدها و جینسینگ پاسخ ایمنی سلول های Th را افزایش می دهند. جینسینگ با افزایش آنتی بادی های IgG2a و IgG1 سرم، عفونت باکتریایی را در موش مهار می کند (Qu, D.F.; 2011). اثربخشی جینسینگ در آزمایش های بالینی انسانی از طریق آزمایش های in vivo و in vitro ثابت شده است، که نشان دهنده بهبود پاسخ ایمنی در برابر عفونت ها است (Nguyen, N.H.; Nguyen, 2019). تولید اکسید نیتریک ناشی از جینسینگ مجاری هوایی را شل می کند و همچنین عضلات صاف را منقبض می کند (Li, L.C.; 2015).

جینسینگ قرمز کره ای (KRG) در مطالعه ای که اثرات آن را بر سلول های اپیتلیال اولیه بینی انسان در راینو ویروس انسانی بررسی میکرد، فعالیت ضد ویروسی نشان داد (Arden,K.E. et al.2006, Kim,K.;et al. 2017) و مشخص شد که جینسینگ بر نفوذ غشاء تأثیر می گذارد و از تکثیر داخل سلول ها جلوگیری می کند و از اتصال ویروسی جلوگیری می کند.

خوارزمی و همکاران اثر P. ginseng در درمان عفونت سودوموناس آئروژینوزا در موش های صحرایی مورد مطالعه قرار دادند. یافته های این مطالعه نشان داد که اثر P. ginseng می تواند با فعال سازی نوع ۱-Th ایمنی سلولی و تنظیم پایین ایمنی هومورال مرتبط باشد (Song, Z.; et al.1998). همچنین ممکن است یک درمان اضافی برای درمان فیبروز کیستیک در نظر گرفته شود، زیرا می تواند عفونت های باکتریایی و تشکیل بیوفیلم را کاهش دهد.

استرپتوکوکوس نومونیا یک باکتری گرم مثبت، لانست شکل و بی هوازی اختیاری با بیش از ۹۰ سروتیپ شناخته شده است. تعدادی از سروتیپ های آن باعث بیشتر عفونت های پنوموکوکی می شوند (Kim,Y.R.;Yang, 2018). مجاری تنفسی انسان دارای پنوموکوک که عامل عفونت های موضعی و همچنین بسیاری از بیماری های تهاجمی مانند مننژیت است. گزارش شده است که جینسینگ قرمز کره ای (KRG) کارایی واکسن جهش یافته ۲۷ pep (۲۷pepΔ) را افزایش می دهد (Lee, S.O.;et al. 2019). نشان داده شد که KRG از سلول های میزبان در برابر سپسیس پنوموکوکی کشنده دفاع می کند و همچنین پاکسازی باکتریایی را افزایش می دهد. در نتیجه پایداری سلولی را در برابر عفونت پنوموکوکی تقویت می کند (Ahmed, 2016).



با توجه به آلودگی هوا و تأثیر مخرب آن در نتیجه قرار گرفتن مکرر در معرض ذرات ریز، خطر سلامت عمومی جهانی عمدتاً می تواند عاملی برای اختلالات ریوی در جمعیت کودکان و سالمندان ایجاد می کند. با توجه به این موضوع در سال ۲۰۲۰ اقبال و دانگ بررسی انجام دادند که جینسینگ عفونت های میکروبی دستگاه تنفسی را کاهش می دهد. بنابراین نقش جینسینگ و/یا اجزای آن به عنوان ترکیبات ضد میکروب، به ویژه در برابر پاتوژن هایی که باعث عفونت های تنفسی در مدل های حیوانی و آزمایشگاهی می شوند، مرور کردند. برخی از مکانیسم های احتمالی برای مهار ویروسی با واسطه جینسینگ، بهبود در پاسخ های آنتی بادی خاص سیستمیک و مخاطی، مهار همآگلوتینین سرم، تکثیر لنفوسیت ها، میزان بقای سلولی و پاکسازی ویروسی در ریه ها در این بررسی اشاره شده است. علاوه بر این، اظهار داشتند که جینسینگ سطح بیان سیتوکین های پیش التهابی (IFN- γ ، TNF- α ، IL-2، IL-4، IL-5، IL-6، IL-8) و کموکاین های تولید شده توسط سلول های اپیتلیال راه هوایی و ماکروفاژها را کاهش می دهد. در صورت عفونت های باکتریایی، جینسینگ با کاهش تولید سیتوکین های التهابی، افزایش میزان بقا و فعال کردن فاگوسیت ها و سلول های کشنده طبیعی عمل می کند. علاوه بر این، جینسینگ از تشکیل بیوفیلیم جلوگیری می کند و باعث پراکندگی و انحلال بیوفیلیم های بالغ می شود. طبق نتایج اکثر آزمایش های بالینی مشخص شده است که جینسینگ در دوزهای مختلف، یک روش ایمن و مؤثر برای پیشگیری فصلی، تسکین علائم و کاهش خطر و طول مدت سرماخوردگی و آنفولانزا است. در مجموع، این یافته ها از اثربخشی جینسینگ به عنوان یک عامل درمانی و پیشگیری کننده برای عفونت های تنفسی حمایت می کند (Iqbal, H. and Rhee, D.K., 2020).

فرانسسکو و همکاران در سال ۲۰۰۱ اثرات عصاره استاندارد شده جینسینگ G[®] ۱۱۵ را در بیماران مبتلا به برونشیت مزمن مورد بررسی قرار دادند با این هدف که آیا عصاره جینسینگ G115[®] در کاهش تعداد باکتری در ریه بیماران تحت حمله حاد برونشیت مزمن اثری دارد یا نه و اینکار را در قالب یک طرح کارآزمایی آزمایشی غیر کور، تصادفی، مقایسه ای در یک مرکز در میلان ایتالیا بر روی ۷۵ بیمار مبتلا به حملات حاد برونشیت مزمن انجام دادند. همه بیماران ۸۷۵ میلی گرم آموکسی سیلین و ۱۲۵ میلی گرم اسید کلاولانیک را دو بار در روز به مدت ۹ روز دریافت کردند. سپس آنها به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند، یکی (n = ۳۷) فقط درمان ضد باکتریایی دریافت کرد، و گروه دوم (n = ۳۸) همچنین ۱۰۰ میلی گرم عصاره استاندارد جینسینگ G[®] ۱۱۵ را دو بار در روز دریافت کردند. پس از بررسی نتایج و تحلیل های آماری، تفاوت معنی داری بین گروه های درمانی مشاهده شد، در گروه دریافت کننده عصاره جینسینگ G[®] ۱۱۵، پاکسازی باکتری به طور قابل توجهی سریعتر از گروه دریافت کننده آنتی باکتریال به تنهایی بود. این نتایج حاکی از اثر مفید عصاره جینسینگ G[®] ۱۱۵ در کاهش تعداد باکتری ها در سیستم برونش بیماران مبتلا به حملات حاد برونشیت مزمن است. بنابراین بیمارانی که در آنها از بین بردن باکتری ها به خصوص از سیستم برونش مشکل است، ممکن است از استفاده از جینسینگ سود ببرند (Scaglione, F., et al. 2001).

در سال ۲۰۱۹ وان هوا و همکاران مطالعه ای را برا ارزیابی اثرات بازدارنده جینسینگ سیاه بر آسیب ریوی ناشی از ذرات معلق انجام دادند. جینسینگ سیاه (BG)، جینسینگ بخار پز و خشک شده ۹ بار، فعالیت های دارویی مختلفی مانند فعالیت های ضد باکتریایی، ضد قند خون، ضد آتوپیک، ضد باکتریایی و ضد التهابی را نشان می دهد. در این مطالعه، اثرات مفید عصاره جینسینگ سیاه (BGE) در برابر اختلال سد سلول های اندوتلیال ریه (EC) ناشی از PM و التهاب ریوی بررسی شده است. نفوذپذیری، مهاجرت لکوسیت ها، فعال شدن پروتئین های پیش التهابی، تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS)، و بافت شناسی در موش ها و موش های تحت درمان با ۲.۵PM مورد بررسی قرار گرفت. BGE به طور قابل توجهی ROS ناشی از ۲.۵PM را مهار کرد و از



فعال سازی پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) p38 جلوگیری کرد. همزمان، BGE با فعال کردن Akt به حفظ یکپارچگی اندوتلیال کمک کرد. علاوه بر این، BGE نشت پروتئین عروقی، انفیلتراسیون لکوسیت و انتشار سیتوکین های پیش التهابی در مایع لاواژ برونش آلوئولار در بافت های ریه ناشی از PM را کاهش داد. این نتایج نشان داد که BGE ممکن است اثرات محافظتی در برابر آسیب التهابی ریه ناشی از PM و نفوذپذیری عروقی نشان دهد (Lee, W., et al. 2019).

دزی کونگ و همکاران در سال ۲۰۱۸ مطالعه ای را با عنوان آشکار سازی اثر مهاری جینسینگ بر تنفس میتوکندری از طریق پروتئومیکس سیناپتوزومی انجام دادند. ترکیبات مؤثر آن جین سنوزیدها هستند، محبوب ترین داروی گیاهی است و شایستگی بالقوه ای در درمان اختلالات مغزی دارد. برای درک بهتر عملکرد جینسینگ در سیستم مغزی، تغییراتی در پروفایل بیان پروتئین سیناپتوزوم های استخراج شده از بافت های قشر مغز و هیپوکامپ موش هایی که دوز بالا یا پایین جینسینگ را به مدت ۲ هفته تجویز دریافت کرده بودند، ایجاد شد. بیش از ۵۰۰ پروتئین متعلق به سیناپتوزوم ها به طور همزمان با رویکرد ترکیب برچسب های جرمی پشت سر هم با کروماتوگرافی مایع - طیف سنجی جرمی ۲ بعدی (LC-MS) شناسایی و کمی سازی شدند. با توجه به پروتئین هایی که بیان متفاوتی داشتند، تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک نشان داد که اکثر پروتئین های تغییر یافته در میتوکندری قرار دارند که به طور مستقیم یا غیرمستقیم بر تنفس اکسیداتیو میتوکندری تأثیر می گذارد. آزمایش های عملکردی بیشتر با استفاده از روش های دیگر تأیید کرد که سه جین سنوزید نماینده قادر به مهار فسفوریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری بودند و طبق نتایج بدست آمده از این مطالعه مشخص شد که جینسینگ می تواند عملکرد میتوکندری را تنظیم کند و متابولیسم انرژی سلول ها را تغییر دهد، که ممکن است برای درمان اختلالات عصبی مرکزی مفید باشد (Kong, D., et al. 2018).

جرالد و همکاران در سال ۲۰۰۵ مطالعه ای را برای بررسی اثربخشی عصاره جینسینگ آمریکای شمالی حاوی پلی فوران سیل-پیرانوزیل-ساکارید برای پیشگیری از عفونت های دستگاه تنفسی فوقانی به صورت یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده انجام دادند. با توجه به اینکه عفونت های دستگاه تنفسی فوقانی جزئی موارد اصلی بیماری در سراسر جهان هستند و با توجه به اینکه عصاره های ریشه جینسینگ آمریکای شمالی (*Panax quinquefolium*) پتانسیل تعدیل پاسخ های ایمنی طبیعی و اکتسابی را دارند هدف از این مطالعه بررسی اثر بخشی عصاره ریشه جینسینگ آمریکای شمالی در پیشگیری از سرماخوردگی بود. برای این منظور یک مطالعه تصادفی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما در شروع فصل آنفولانزا انجام شد. در مجموع ۳۲۳ فرد ۱۸ تا ۶۵ ساله با سابقه حداقل ۲ سرماخوردگی در سال گذشته از جمعیت عمومی در ادمونتون، آلبرتا انتخاب شدند. به شرکت کنندگان دستور داده شد که ۲ کپسول در روز از عصاره جینسینگ آمریکای شمالی یا دارونما برای مدت ۴ ماه مصرف کنند. متغیرهای ثانویه اندازه گیری شده شامل شدت علائم، تعداد کل روزهای علائم و طول مدت سرماخوردگی بودند. طبق نتایج بدست آمده مشخص شد که مصرف یک عصاره غنی از پلی فوران سیل-پیرانوسیل-ساکارید از ریشه های جینسینگ آمریکای شمالی در دوز متوسط در طی ۴ ماه، میانگین تعداد سرماخوردگی در هر فرد را کاهش می دهد (Predy, G.N., et al. 2005).

سو یانگ و همکاران در سال ۲۰۲۱ مطالعه ای را با بررسی اثرات جینسینگ قرمز کره ای بر آسم ناشی از اوآلومین با تعدیل سطوح IL-12، IL-4، و IL-6 و مسیرهای ۲-NF-kB/COX و PGE۲ مورد بررسی قرار دادند چون جینسینگ قرمز کره ای مدت هاست برای درمان بیماری های متعدد در بسیاری از کشورها استفاده می شود بنابراین در این مطالعه اثرات ضد آسم و مکانیسم های اثر جینسینگ قرمز کره ای مورد بررسی قرار گرفت به این صورت که هشتاد و چهار موش BALB/c به ۶ گروه



درمان اختصاص داده شدند: کنترل، گروه آسم ناشی از اوالبومین، گروه درمان با دگزامتازون، و ۳ گروه تحت درمان با عصاره آب جینسینگ قرمز کره ای (KRGWE) با دوزهای ۵، ۲۵ یا ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم روز به مدت ۵ روز اثرات ضد آسم KRG WE بر اساس تغییرات بیولوژیکی، مانند تعداد گلبول های سفید و شمارش افتراقی در مایع شستشوی برونش آلونولار، سطوح سرمی IgE و تغییرات هیستوپاتولوژیک در ریه ها و با بررسی مکانیسم های ضد آسم، مانند سیتوکین های مرتبط با سلول های Th1، Th2 و Treg و مسیرهای التهابی. KRGWE با کاهش سیتوکین هایی مانند IL-12، IL-4 و IL-13 بر تغییرات ناشی از اوالبومین، مانند افزایش تعداد گلبول های سفید، افزایش سطح IgE و تغییرات مورفولوژیکی (افزایش ترشح مخاطی، هیپرپلازی سلول های اپیتلیال، نفوذ سلول های التهابی) تأثیر گذاشت. ۶ از طریق غیر فعال سازی GATA-3 و سرکوب التهاب از طریق مسیرهای ۲-NF-kB/COX و PGE2. KRGWE یک داروی امیدوارکننده برای درمان آسم است (Lee, S.Y., et al. 2021)

عبدالرحمن و همکاران در سال ۲۰۲۱ مطالعه ای را با بررسی کارآیی فارماکولوژیک جینسینگ در عفونت های تنفسی انجام دادند. عفونت های دستگاه تنفسی دست کم گرفته می شوند، زیرا خفیف هستند و به طور کلی ناتوان کننده نیستند. اما در پزشکی بالینی، این عفونت ها به عنوان یک مشکل شایع در نظر گرفته می شوند. طبق اعلام سازمان بهداشت جهانی، تا سال ۲۰۳۰، سومین دلیل جامع مرگ در سراسر جهان، بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) خواهد بود. زرادخانه فعلی داروهای ضد التهابی فواید کمی در برابر COPD نشان می دهد یا اصلاً فایده ندارد. برای هزاران سال، داروهای گیاهی برای درمان بسیاری از بیماری ها استفاده شده است. آنها نتایج امیدوارکننده ای را نشان می دهند و عملکرد فیزیکی را افزایش می دهند. جینسینگ یکی از داروهای گیاهی است که برای کاهش کموکاین ها و سیتوکین های التهابی (IL-2، IL-4، IL-6، IL-12، TNF- α ، IFN- γ)، علاوه بر این، مکانیسم عمل جین سنوزید (۸) که توسط ماکروفاژها و سلول های اپیتلیال تشکیل می شوند، شناخته شده است. علاوه بر این، مکانیسم عمل جین سنوزید هنوز به طور کامل شناخته نشده است. آزمایشات بالینی مختلف جینسینگ کاهش سرماخوردگی مکرر و آنفلوآنزا را نشان داده است. در این بررسی، ویژگی های ساختاری جینسینگ، بیماری زایی عفونت های میکروبی، و اثرات تعدیل کننده ایمنی، ضد ویروسی و ضد باکتریایی جینسینگ مورد بحث قرار گرفت. تمرکز بر روی آخرین مطالعات حیوانی و آزمایش های بالینی انسانی بود که نقش جینسینگ را به عنوان درمانی برای درمان عفونت های دستگاه تنفسی تأیید می کند. مقاله با جهت گیری های آینده و چالش های مهم به پایان می رسد. این بررسی افزوده ارزشمندی به پایگاه دانش برای محققان در درک نقش امیدوار کننده جینسینگ در درمان عفونت های دستگاه تنفسی خواهد بود. تجزیه و تحلیل بیشتر باید دوباره بر روی آزمایشات بالینی متمرکز شود تا اثربخشی و ایمنی جینسینگ در درمان عفونت های بیماری زا و در تعیین تداخلات جینسینگ-دارو بررسی شود (Alsayari, A., et al. 2021).

در ۱۱ مارس ۲۰۲۰، سازمان بهداشت جهانی بیماری کووید-۱۹ را به عنوان یک بیماری همه گیر اعلام کرد. پنج بیماری همه گیر از سال ۱۹۱۸ توسط یک ویروس در سراسر جهان پخش شده است. COVID-۱۹ به عنوان سومین ویروس کرونا در دو دهه گذشته ظاهر شد (Wahab, S.; et al. 2021, Wahab, S.; et al. 2020). ویروس کرونا از طریق قطرات عطسه و سرفه بیماران مبتلا از انسان به انسان دیگر در سراسر جهان گسترش می یابد (Rothan, H.A.; Byrareddy, 2020). علائم رایج COVID-۱۹ سرفه، سفتی قفسه سینه، تنگی نفس و خستگی است که بیشتر به صورت شوک سپتیک یا سپسیس ظاهر می کند که می تواند باعث مرگ شود (Fang, B.; et al. 2020). جینسینگ Panax ممکن است در اینجا به عنوان یک تعدیل کننده ایمنی و برای درمان



پیشگیرانه و حمایتی مفید باشد (Jalali, A, et al. 2020). به عنوان درمانی برای بیماری های دستگاه تنفسی فوقانی، جینسینگ هزاران سال است که استفاده می شود. جینسینگ توانایی اتصال به گیرنده آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE) را دارد. ACE ۲ تنها گیرنده ورودی ویروس کرونا نیست. کووید-۱۹ ممکن است با مهار فعال شدن بیش از حد سلول های ایمنی و تولید سیتوکین درمان شود، بنابراین جینسینگ ممکن است پاسخ ایمنی را تقویت کند، زیرا دارای فعالیت تعدیل کننده سیتوکین است. داروهای گیاهی که $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ ، $L-1$ و سایر سیتوکین های تب را با مهار طوفان سیتوکین مهار می کنند، ممکن است در برابر COVID-۱۹ نیز موثر باشند. چندین جین سنوزید به عنوان فیتواستروژن شناخته شده اند که به گیرنده های استروژن متصل می شوند (Leung, K.W.; et al. 2009). این عوامل خطر ساز به غلظت بالاتر گونه های فعال اکسیژن و اکسیدان کمک می کنند (Strehlow, K.; et al. 2003, Pizzino, G.; et al. 2017, Nita, M.; Grzybowski, 2016). آنزیم های آنتی اکسیدان استروژن را تحریک می کنند که به عنوان یک آنتی اکسیدان عمل می کند و تولید ROS را کاهش می دهد (Zhang, B.; et al. 2018, Lü, J.M.; et al. 2019). جینسینگ آمریکایی اثرات ضد میکروبی بر روی گونه های متعدد باکتری نشان داده است و همچنین آنزیم های سم زدایی را به همراه سطح گونه های فعال اکسیژن کاهش می دهد (Szczuka, D.; et al. 2019).

جینسینگ بیش از ۲۰۰۰ سال است که به عنوان یک داروی مقوی سنتی استفاده می شود. جینسینگ معمولاً برای تقویت کننده استفاده می شود (Blumenthal, M. 2003) و حاوی مقدار زیادی مواد فعال دارویی است و اغلب به عنوان تقویت کننده در ضعف اعصاب (Jia, L.; et al. 2009) و روان پریشی، بیماری های سیستم قلبی عروقی (Attele, A.S.; et al. 1999) و دیابت استفاده می شود. ثابت شده است که گیاهان با ویژگی Qi-tonifying در بهبود ظرفیت دفاعی سیستم ایمنی نقش دارند (Gross, 2001). با این حال، شواهد کافی برای نشان دادن اثربخشی و قابلیت اطمینان استفاده از جینسینگ بر روی بیمار COVID-۱۹ وجود ندارد. بنابراین، یک متاآنالیز و بررسی سیستماتیک برای ارزیابی اینکه آیا جینسینگ می تواند به عنوان درمان کمکی در بیماران COVID-۱۹ اجرا شود، انجام شده است. هانگ شی و همکاران در سال ۲۰۲۱ در زمانی که هنوز همه گیری کرونا تمام نشده است به بررسی سیستماتیک و متاآنالیز درمان کمکی جینسینگ در COVID-۱۹ به عنوان یک پروتکل پرداخته اند در حالیکه بیماری ویروس کرونا ۲۰۱۹ به سرعت در حال گسترش است و فشار زیادی را به اقتصاد اجتماعی وارد می کند. بسیاری از گزارش ها نشان دادند که جینسینگ می تواند در برابر بیماری های تنفسی ایمنی ایجاد کند، اما هیچ مدرکی برای اثبات اثرات آن بر COVID-۱۹ وجود ندارد. این پروتکل مرور سیستماتیک و متاآنالیز ایمنی و اثربخشی درمان کمکی جینسینگ را بر روی بیماران COVID-۱۹ روشن می کند. در این مطالعه پایگاه های اطلاعاتی مختلف (Web of Science, PubMed, پایگاه داده های ادبیات زیست پزشکی چین، زیرساخت دانش ملی چین، پایگاه داده مجله علمی چینی، پایگاه داده Clinical Trials, Wan fang)، کارآزمایی های سازمان بهداشت جهانی، و ثبت کارآزمایی های بالینی چینی) مورد بررسی قرار می گیرند. مقالات بر اساس معیارهای ورود و خروج از پیش تعریف شده، زمان بهبودی بالینی و میزان موثر به عنوان پیامدهای اولیه و هرگونه تغییر در وضعیت بیمار به عنوان پیامدهای ثانویه در نظر گرفته شدند. تجزیه و تحلیل زیر گروه و تجزیه و تحلیل حساسیت برای کشف منابع ناهمگونی انجام خواهد شد (Shi, H., et al. 2021).

مطالعات متعددی اثربخشی عصاره جینسینگ آمریکایی را در درمان افراد مسن مبتلا به آنفولانزا نشان داده است. بطوریکه بروز عفونت حاد تنفسی را در افراد واکسینه شده و غیر واکسینه شده کاهش داده است (Szczuka, D.; et al. 2019, McElhaney, J.E.; et al. 2006, Predy, G.N.; et al. 2005, et al. 2004). محققان پیشنهاد کرده اند که عفونت ویروسی و



اختلالات ایمنی به دلیل سندرم خستگی مزمن است. پیش بینی می شود که جین سنوزید ۱Rg تولید مالون دی آلدئید محصول پراکسیداسیون را کاهش می دهد و ظرفیت آنتی اکسیدانی سلول های عصبی را افزایش می دهد. همچنین تولید رادیکال های آزاد را در سندرم خستگی مزمن، که یک عامل واقعی عفونت های ویروسی است، کاهش می دهد (Soares,D.D.;Coimbra,C.C.;Marubayashi, 2007 .,Yang,X.;et al. 2010). مطالعه ای با ۱۰۰ داوطلب برای بررسی اثر جینسینگ قرمز کره ای (KRG) در برابر بیماری حاد تنفسی انجام شد. نتایج نشان داد که KRG ممکن است از بیماری حاد تنفسی محافظت کند یا علائم آن را کاهش دهد (Lee,C.S.;et al.2012). در آزمایش های بالینی و آزمایش های حیوانی، مشخص شده است که جینسینگ محافظت در برابر ذات الریه و آنفولانزای پنوموکوکی را بهبود می بخشد. از این رو، بر اساس این یافته ها، جینسینگ ممکن است به ایجاد ایمنی در برابر COVID-۱۹ کمک کند (Lee,W.S.and Rhee,D.K. 2021). بنابراین، توصیه می شود یک محصول جینسینگ قابل اعتماد را به عنوان درمان کمکی برای بیماران مبتلا به کووید انتخاب شود.

نتیجه گیری

طبق مطالعات انجام شده بر روی حیوانات و کارآزمایی هایی که در انسان انجام گرفته است، از جینسینگ اثرات مثبتی در درمان و پیشگیری از بیماری های تنفسی گزارش شده است هرچند که آزمایشات انجام گرفته از نظر دوزهای استفاده شده و مدل های آزمایشگاهی و انسانی مورد نظر مختلف بودند. هرچند که محصولات جینسینگ به طور کلی به عنوان داروی مکمل و جایگزین در عفونت های تنفسی استفاده می شود، تحقیقات بیشتری برای کشف کاربردهای جینسینگ در زمینه بیماری های تنفسی مورد نیاز است هرچند که برای نشان دادن کارایی و ایمنی جینسینگ، مطالعات آینده باید دقیق تر و از نظر روش های مورد نظر باید مرتبط باشند.

منابع

- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting, 2006. Residue Evaluation of Certain Veterinary Drugs: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 66th Meeting 2006 (Vol. 2). Food & Agriculture Org..
- Martino, D. and Prescott, S., 2011. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. Chest, 139(3), pp.640-647.
- Cazzola, M., Page, C.P., Calzetta, L. and Matera, M.G., 2012. Emerging anti-inflammatory strategies for COPD. European Respiratory Journal, 40(3), pp.724-741.
- Hyun, S.H., Kim, S.W., Seo, H.W., Youn, S.H., Kyung, J.S., Lee, Y.Y., In, G., Park, C.K. and Han, C.K., 2020. Physiological and pharmacological features of the non-saponin components in Korean Red Ginseng. Journal of Ginseng Research, 44(4), pp.527-537.
- Ishihara, Y., Takemoto, T., Ishida, A. and Yamazaki, T., 2015. Protective actions of 17 β -estradiol and progesterone on oxidative neuronal injury induced by organometallic compounds. Oxidative medicine and cellular longevity, 2015.



Xue, C.C., Shergis, J.L., Zhang, A.L., Worsnop, C., Fong, H., Story, D., Da Costa, C. and Thien, F.C., 2011. Panax ginseng CA Meyer root extract for moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 12(1), pp.1-6.

Bilia, A.R., 2014. Science meets regulation. *Journal of ethnopharmacology*, 158, pp.487-494.

Blumenthal, M., 2003. The ABC clinical guide to herbs. American Botanical Council.

Jia, L., Zhao, Y. and Liang, X.J., 2009. Current evaluation of the millennium phytomedicine-ginseng (II): Collected chemical entities, modern pharmacology, and clinical applications emanated from traditional Chinese medicine. *Current medicinal chemistry*, 16(22), pp.2924-2942.

Attele, A.S., Wu, J.A. and Yuan, C.S., 1999. Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochemical pharmacology*, 58(11), pp.1685-1693.

An, X., Zhang, A.L., Yang, A.W., Lin, L., Wu, D., Guo, X., Shergis, J.L., Thien, F.C.K., Worsnop, C.J. and Xue, C.C., 2011. Oral ginseng formulae for stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respiratory medicine*, 105(2), pp.165-176.

Gross, D., Krieger, D., Efrat, R. and Dayan, M., 1995. Ginseng extract G115® for the treatment of chronic respiratory diseases. *Schweiz Z GanzheitsMed*, 1, pp.29-33.

Scaglione, F., Weiser, K. and Alessandria, M., 2001. Effects of the standardized ginseng extract G115® in patients with chronic bronchitis. *Clinical Drug Investigation*, 21(1), pp.41-45.

Coon, J.T. and Ernst, E., 2002. Panax ginseng. *Drug safety*, 25(5), pp.323-344.

Leung, K.W. and Wong, A.S.T., 2010. Pharmacology of ginsenosides: a literature review. *Chinese medicine*, 5(1), pp.1-7.

Sung, W.S. and Lee, D.G., 2008. In vitro candidacidal action of Korean red ginseng saponins against *Candida albicans*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31(1), pp.139-142.

Mallavadhani, U.V., Mahapatra, A., Raja, S.S. and Manjula, C., 2003. Antifeedant activity of some pentacyclic triterpene acids and their fatty acid ester analogues. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(7), pp.1952-1955.

Katerere, D.R., Gray, A.I., Nash, R.J. and Weigh, R.D., 2003. Antimicrobial activity of pentacyclic triterpenes isolated from African Combretaceae. *Phytochemistry*, 63(1), pp.81-88.

Ginseng: Nature's Anti-Inflammatory?—ScienceDaily. Available online:
<https://www.sciencedaily.com/releases/2009/05/090513215410.htm>

Lee, D.C., Yang, C.L., Chik, S.C., Li, J.C., Rong, J.H., Chan, G.C. and Lau, A.S., 2009. Bioactivity-guided identification and cell signaling technology to delineate the immunomodulatory effects of Panax ginseng on human promonocytic U937 cells. *Journal of Translational Medicine*, 7(1), pp.1-10.



Lee, J.S., Lee, Y.N., Lee, Y.T., Hwang, H.S., Kim, K.H., Ko, E.J., Kim, M.C. and Kang, S.M., 2015. Ginseng protects against respiratory syncytial virus by modulating multiple immune cells and inhibiting viral replication. *Nutrients*, 7(2), pp.1021-1036.

Silvestrini, P., Beccaria, C., Pereyra, E.A.L., Renna, M.S., Ortega, H.H., Calvinho, L.F., Dallard, B.E. and Baravalle, C., 2017. Intramammary inoculation of *Panax ginseng* plays an immunoprotective role in *Staphylococcus aureus* infection in a murine model. *Research in veterinary science*, 115, pp.211-220.

Zhuo, X., Sun, H., Wang, S., Guo, X., Ding, H., Yang, Y., Shan, Y. and Du, A., 2017. Ginseng Stem-and-Leaf Saponin (GSLs)-enhanced protective immune responses induced by *Toxoplasma gondii* Heat Shock Protein 70 (HSP70) against toxoplasmosis in mice. *Journal of Parasitology*, 103(1), pp.111-117.

Iqbal, H. and Rhee, D.K., 2020. Ginseng alleviates microbial infections of the respiratory tract: a review. *Journal of ginseng research*, 44(2), pp.194-204.

Ruuskanen, O., Lahti, E., Jennings, L.C. and Murdoch, D.R., 2011. Viral pneumonia. *The Lancet*, 377(9773), pp.1264-1275.

Shergis, J.L., Di, Y.M., Zhang, A.L., Vlahos, R., Helliwell, R., Ye, J.M. and Xue, C.C., 2014. Therapeutic potential of *Panax ginseng* and ginsenosides in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Complementary Therapies in Medicine*, 22(5), pp.944-953.

Dong, W., Farooqui, A., Leon, A.J. and Kelvin, D.J., 2017. Inhibition of influenza A virus infection by ginsenosides. *PLoS One*, 12(2), p.e0171936.

Allan, G.M. and Arroll, B., 2014. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *Cmaj*, 186(3), pp.190-199.

Scaglione, F., Cattaneo, G., Alessandria, M. and Cogo, R., 1996. Efficacy and safety of the standardized Ginseng extract G115 for potentiating vaccination against the influenza syndrome and protection against the common cold [corrected]. *Drugs under experimental and clinical research*, 22(2), pp.65-72.

Shahrajabian, M.H., Sun, W. and Cheng, Q., 2020. Traditional herbal medicine for the prevention and treatment of cold and flu in the autumn of 2020, overlapped with COVID-19. *Natural Product Communications*, 15(8), p.1934578X20951431.

Wu, H., Lee, B., Yang, L., Wang, H., Givskov, M., Molin, S., Høiby, N. and Song, Z., 2011. Effects of ginseng on *Pseudomonas aeruginosa* motility and biofilm formation. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 62(1), pp.49-56.

Lu, C.C., Chen, M.Y. and Chang, Y.L., 2020. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *Journal of the Chinese Medical Association*.

Yoo, D.G., Kim, M.C., Park, M.K., Song, J.M., Quan, F.S., Park, K.M., Cho, Y.K. and Kang, S.M., 2012. Protective effect of Korean red ginseng extract on the infections by H1N1 and H3N2 influenza viruses in mice. *Journal of medicinal food*, 15(10), pp.855-862.

Horsley, A., 2016. Book review: Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis.



Ramsey, D.M. and Wozniak, D.J., 2005. Understanding the control of *Pseudomonas aeruginosa* alginate synthesis and the prospects for management of chronic infections in cystic fibrosis. *Molecular microbiology*, 56(2), pp.309-322.

Song, Z., Johansen, H.K., Faber, V., Moser, C., Kharazmi, A., Rygaard, J. and Høiby, N.I.E.L.S., 1997. Ginseng treatment reduces bacterial load and lung pathology in chronic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in rats. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 41(5), pp.961-964.

Qu, D.F., Yu, H.J., Liu, Z., Zhang, D.F., Zhou, Q.J., Zhang, H.L. and Du, A.F., 2011. Ginsenoside Rg1 enhances immune response induced by recombinant *Toxoplasma gondii* SAG1 antigen. *Veterinary Parasitology*, 179(1-3), pp.28-34.

Li, L.C., Piao, H.M., Zheng, M.Y., Lin, Z.H., Choi, Y.H. and Yan, G.H., 2015. Ginsenoside Rh2 attenuates allergic airway inflammation by modulating nuclear factor- κ B activation in a murine model of asthma. *Molecular medicine reports*, 12(5), pp.6946-6954.

Nguyen, N.H. and Nguyen, C.T., 2019. Pharmacological effects of ginseng on infectious diseases. *Inflammopharmacology*, 27(5), pp.871-883.

Arden, K.E., McErlean, P., Nissen, M.D., Sloots, T.P. and Mackay, I.M., 2006. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. *Journal of medical virology*, 78(9), pp.1232-1240.

Kim, K.A., An, J.M., Jung, J.H., Kang, I.G., Choi, Y.S. and Kim, S.T., 2017. Korean red ginseng attenuates rhinovirus-stimulated IL-8, IL-6 responses in human nasal epithelial cells.

Song, Z., Kharazmi, A., Wu, H., Faber, V., Moser, C., Krogh Johansen, H., Rygaard, J. and Høiby, N., 1998. Effects of ginseng treatment on neutrophil chemiluminescence and immunoglobulin G subclasses in a rat model of chronic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology*, 5(6), pp.882-887.

Lee, S.O., Lee, S., Kim, S.J. and Rhee, D.K., 2019. Korean Red Ginseng enhances pneumococcal Δ pep27 vaccine efficacy by inhibiting reactive oxygen species production. *Journal of ginseng research*, 43(2), pp.218-225.

*Ahmed,A.B.M.Microbialtoxologyforsaferdrugindustry.J.Pharm.CareHealthSyst.2016,03,4.

Wahab, S., Ahmad, I., Irfan, S., Baig, M.H., Farouk, A.E. and Dong, J.J., 2021. Use of Natural Compounds as a potential therapeutic agent against COVID-19. *Current Pharmaceutical Design*, 27(9), pp.1144-1152.

Wahab, S., Ahmad, M.F., Hussain, A., Usmani, S., Shoaib, A. and Ahmad, W., 2021. Effectiveness of Azithromycin as add-on Therapy in COVID-19 Management. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 21(19), pp.2860-2873.

Wahab, S., Ahmad, I., Usmani, S. and Ahmad, M.P., 2020. Epidemiological Situation and Efficacy of Dexamethasone for the treatment planning of COVID-19: A prospective review. *Current Drug Delivery*.

Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D. and Bitto, A., 2017. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.



Nita, M. and Grzybowski, A., 2016. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.

Zhang, B., Zhou, W.J., Gu, C.J., Wu, K., Yang, H.L., Mei, J., Yu, J.J., Hou, X.F., Sun, J.S., Xu, F.Y. and Li, D.J., 2018. The ginsenoside PPD exerts anti-endometriosis effects by suppressing estrogen receptor-mediated inhibition of endometrial stromal cell autophagy and NK cell cytotoxicity. *Cell death & disease*, 9(5), pp.1-13.

Lü, J.M., Jiang, J., Jamaluddin, M.S., Liang, Z., Yao, Q. and Chen, C., 2019. Ginsenoside Rb1 blocks ritonavir-induced oxidative stress and eNOS downregulation through activation of estrogen receptor-beta and upregulation of SOD in human endothelial cells. *International journal of molecular sciences*, 20(2), p.294.

Szczuka, D., Nowak, A., Zakłós-Szyda, M., Kochan, E., Szymańska, G., Motyl, I. and Blasiak, J., 2019. American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) as a source of bioactive phytochemicals with pro-health properties. *Nutrients*, 11(5), p.1041.

Soares, D.D., Coimbra, C.C. and Marubayashi, U., 2007. Tryptophan-induced central fatigue in exercising rats is related to serotonin content in the preoptic area. *Neuroscience letters*, 415(3), pp.274-278.

Yang, X., Lv, Y., Tian, L. and Zhao, Y., 2010. Composition and systemic immune activity of the polysaccharides from an herbal tea (*Lycopus lucidus* Turcz). *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(10), pp.6075-6080.

Lee, W.S. and Rhee, D.K., 2021. Corona-Cov-2 (COVID-19) and ginseng: Comparison of possible use in COVID-19 and influenza. *Journal of ginseng research*.

Lee, C.S., Lee, J.H., Oh, M., Choi, K.M., Jeong, M.R., Park, J.D., Kwon, D.Y., Ha, K.C., Park, E.O., Lee, N. and Kim, S.Y., 2012. Preventive effect of Korean red ginseng for acute respiratory illness: a randomized and double-blind clinical trial. *Journal of Korean medical science*, 27(12), pp.1472-1478.

Iqbal, H. and Rhee, D.K., 2020. Ginseng alleviates microbial infections of the respiratory tract: a review. *Journal of ginseng research*, 44(2), pp.194-204.

Scaglione, F., Weiser, K. and Alessandria, M., 2001. Effects of the standardized ginseng extract G115® in patients with chronic bronchitis. *Clinical Drug Investigation*, 21(1), pp.41-45.

Lee, W., Ku, S.K., Kim, J.E., Cho, S.H., Song, G.Y. and Bae, J.S., 2019. Inhibitory effects of black ginseng on particulate matter-induced pulmonary injury. *The American journal of Chinese medicine*, 47(06), pp.1237-1251.

Kong, D., Tian, X., Li, Y., Zhang, S., Cheng, Y., Huo, L., Ma, H., Yang, Z., Ren, L., Zhang, M. and Zhang, W., 2018. Revealing the inhibitory effect of ginseng on mitochondrial respiration through synaptosomal proteomics. *Proteomics*, 18(11), p.1700354.

Predy, G.N., Goel, V., Lovlin, R., Donner, A., Stitt, L. and Basu, T.K., 2005. Efficacy of an extract of North American ginseng containing poly-furanosyl-pyranosyl-saccharides for preventing upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Cmaj*, 173(9), pp.1043-1048.

Lee, S.Y., Kim, M.H., Kim, S.H., Ahn, T., Kim, S.W., Kwak, Y.S., Cho, I.H., Nah, S.Y., Cho, S.S., Park, K.M. and Park, D.H., 2021. Korean Red Ginseng affects ovalbumin-induced asthma by modulating IL-12, IL-4, and IL-6 levels and the NF-κB/COX-2 and PGE2 pathways. *Journal of Ginseng Research*, 45(4), pp.482-489.



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



Alsayari, A., Muhsinah, A.B., Almaghaslah, D., Annadurai, S. and Wahab, S., 2021. Pharmacological efficacy of Ginseng against respiratory tract infections. *Molecules*, 26(13), p.4095.

Shi, H., Xia, Y., Gu, R. and Yu, S., 2021. Ginseng adjuvant therapy on COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 100(43).

Hu, S.Y., 1977. A contribution to our knowledge of ginseng. *The American journal of Chinese medicine*, 5(01), pp.1-23.



بررسی تاثیر ترکیبات گیاهی بر کووید-۱۹: مطالعه مروری

فریبا رستمزاده میرشکارلو^۱، افروز آهین^۲

۱- کارشناسی رشته پرستاری دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه

۲- کارشناسی رشته پرستاری دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه

faribarostamzad2540@gmail.com

بیان مسأله: در حال حاضر پاندمی کووید-۱۹ منجر به رنج مردم در سراسر جهان شده است. این بیماری بسیاری از کشورها را مجبور به استفاده از روش قرنطینه برای اطمینان از امنیت شهروندان خود نموده است. از سوی دیگر، اثربخشی صدها ترکیب مختلف گیاهی در برابر ویروس های انسانی برای فعالیت مستقیم ضد ویروسی یا کاهش علائم را مورد تایید قرار گرفته است. به نظر می رسد استفاده مجدد از داروهای موجود و محصولات گیاهی طبیعی موجود برای درمان بیمارس سارس یک استراتژی قابل توجه است.

هدف پژوهش: در این زمان بحرانی، اطلاعاتی که در مورد اهمیت استفاده از برخی گیاهان دارویی و ماده مؤثره آنها در خانه به دست بدهد، حائز اهمیت می باشد. از همین رو، در این مطالعه ما به صورت اختصاصی در مورد ماده مؤثره گیاهان دارویی مطالعه نمودیم و گیاهان دارویی که دارای ماده مؤثره مورد نظر بودند را ذکر نمودیم.

یافته ها و نتیجه گیری: فنل ها، ترپن ها، آلکالوئیدها و استروئیدها از متابولیت های ثانویه گیاهان هستند که خواص درمانی دارند. با استفاده از تخلیص و جداسازی بسیاری از این ترکیبات، و کاربرد آنها به عنوان داروی گیاهی می توان به درمان بیماران کووید-۱۹ پرداخت.

کلید واژه ها: کرونا، گیاهان دارویی، متابولیت ثانویه



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



Investigation of the effect of plant compounds on Covid-19: A review study

Fariba Rostamzadeh Mirshakarloo ¹, afrooz ahin ²

1- Bachelor of Nursing, Islamic Azad University, Urmia Branch

2- Bachelor of Nursing, Islamic Azad University, Urmia Branch

faribarostamzad2540@gmail.com

Abstract

Statement of Problem: The Covid-19 pandemic is currently causing suffering around the world. The disease has forced many countries to use quarantine to ensure the safety of their citizens. On the other hand, the effectiveness of hundreds of different plant compounds against human viruses for direct antiviral activity or symptom reduction has been confirmed. Reusing existing medicines and natural herbal products to treat SARS seems to be a significant strategy.

Research Purpose: At this critical time, it is important to have information about the importance of using some medicinal plants and their active ingredient in the home. Therefore, in this study, we specifically studied the active ingredient of medicinal plants and mentioned the medicinal plants that had the desired active ingredient.

Results and Conclusion: Phenols, terpenes, alkaloids and steroids are secondary metabolites of plants that have healing properties. By purifying and isolating many of these compounds, and using them as herbal medicines, Covid-19 patients can be treated.

Keywords: Corona, Medicinal plants, Secondary metabolites.



مقدمه:

همه گیری کووید-۱۹ به دلیل تأثیرات مستقیم و غیرمستقیم آن بر سلامت روانی و اجتماعی به عنوان یک عامل بالقوه سبب شناختی در اختلالات سلامت روان شناخته شده است [۱]. از سوی دیگر، ویروس ها باعث ایجاد طیف وسیعی از بیماری های انسانی می شوند، از شرایط حاد خوددرمانی گرفته تا بیماری های کشنده حاد. اثراتی که مدت ها پس از عفونت اولیه ظاهر می شوند نیز ممکن است بروز بیماری های مزمن را افزایش دهند یا منجر به ایجاد سرطان شوند [۲].

برای جلوگیری از شیوع کووید-۱۹، سازمان بهداشت جهانی توصیه هایی مانند شستن مکرر دست ها با آب و صابون یا استفاده از محلول های هیدروآلکلی، دوری از افرادی که سرفه یا عطسه می کنند، استفاده از ماسک در زمانی که فاصله گذاری فیزیکی ممکن نیست، ارائه کرده است. و از دست زدن به چشم ها، بینی یا دهان خودداری کنید. در صورت سرفه یا عطسه، بینی و دهان را با خم شدن آرنج یا بافت بپوشانید. شایع ترین علائم کووید-۱۹ تب، سرفه، از دست دادن بویایی است [۳].

در شرایط فعلی، به نظر می رسد استفاده مجدد از داروهای موجود و محصولات گیاهی طبیعی برای درمان شیوع SARS-CoV-2، یک استراتژی مؤثر در درمان و کشف داروی جدید باشد. استراتژی استفاده مجدد از دارو به طور بالقوه می تواند زمان را کوتاه کند و همچنین هزینه را در مقایسه با توسعه کشف داروی جدید و آزمایشات بالینی آن ها کاهش دهد [۴]. در حال حاضر از داروهای ضد ویروسی موجود مانند لوپیناویر، کلروکین، نیتازوکسانید، ریتوناویر، هیدروکسی کلروکین، توسیلیزوماب و آزیترامایسین استفاده شده است که تمایل به کاهش تکثیر و بار ویروسی دارند [۳]. بسیاری از داروهای گیاهی سرشار از مواد فعال هستند که دارای فعالیت ضد ویروسی طیف وسیعی هستند. با توجه به اینکه طبیعت سرشار از انواع گیاهان دارویی است- به دلیل خواص ویژه در برابر بیماری های انسانی- که مورد استفاده قرار می گیرند [۳].

مطالعات اخیر اثربخشی صدها ترکیب مختلف گیاهی در برابر ویروس های انسانی برای فعالیت مستقیم ضد ویروسی یا کاهش علائم را نشان داده اند [۵]. به عنوان مثال، ترکیبات مهمی مانند مخلوط طبیعی پلی فنول های بادام که منجر به کاهش تجمع DNA HSV و اثرات سیتوپاتیک توسط ویروس می شوند [۶]. پنتاگالویل گلوکوز جدا شده از انگور فرنگی هندی^{۲۱۷} (آمله) نشان داده شده است که از بازآرایی اسکلت سلولی اکتین ناشی از ویروس HSV جلوگیری می کند [۴].

مشاهده شده است که به طور کلی، فیتوکمیکال ها با تداخل در ورود ویروس از طریق اتصال به پروتئین های ویروسی مانع از تکثیر ویروسی می شوند [۸]. در این مطالعه ما به بررسی برخی ترکیبات فعال موجود در گیاهان که می توانند اثرات ضد ویروسی داشته باشند و در درمان کووید-۱۹ به کار روند، و همچنین به معرفی برخی گیاهان دارویی که دارای ترکیب مؤثره مورد نظر هستند می پردازیم.

کروناویروس ها:

کروناویروس ها متعلق به زیرخانواده Orthocoronavirinae از خانواده کروناویروس ها (Nidovirales) هستند و عمدتاً باعث عفونت های تنفسی و گوارشی می شوند، مانند HCoV-OC43، HCoV-NL63، HCoV-229E، HCoV-HKU1، کروناویروس سندرم تنفسی حاد شدید (SARS-CoV)، سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) و کروناویروس جدید ۲۰۱۹ (SARS-CoV-2/2019-nCoV). کروناویروس ها ذرات کروی یا دیگر شکلی با طول حدود ۱۰۰ نانومتر هستند. طول ژنوم



حدود ۳۰ جفت باز است که بزرگترین ژنوم ویروس RNA شناخته شده است [۲]. ویروس کرونا یک ویروس RNA دار تک رشته ای است که معمولاً مهره داران را تحت تأثیر قرار می دهد و باعث اثرات کشنده می شود [۴].

مکانیسم دارو:

درمان بالقوه ضد کووید-۱۹ را می توان بر اساس تأثیر مستقیم بر خود کروناویروس و/یا گزینه های ایمونوتراپی پیش بینی کرد. یک رویکرد جذاب، هدف قرار دادن پروتئین های گیرنده بر روی سطوح سلول میزبان است که اغلب توسط کروناویروس ها برای اتصال از طریق دامنه اتصال گیرنده خود مورد سوء استفاده قرار می گیرند [۹].

مکانیسم های مختلف ضد ویروسی شناخته شده عبارتند از: (۱) مهار همجوشی ویروس با گیرنده های سلولی انسانی مانند مهارکننده های سرین پروتئاز ، (۲) مسدود کردن گیرنده ویروس بر روی سطح سلول میزبان (آنتی بادی های مونوکلونال) (۳) مهار ورود ویروس به سیتوپلاسم میزبان و مهار ترجمه و تکثیر ویروس با توسعه مهارکننده های RNA پلیمرز ، مهارکننده های پروتئاز برای جلوگیری از پردازش پلی پروتئین، جوانه زدن، اگزوسیتوز و مهارکننده های انتشار ویروس [۱۰].

گیاهان دارویی:

کشف گیاهان دارویی بالقوه و غربالگری فعالیت های بیولوژیکی آن ها به طور قابل توجهی افزایش یافته است و اطلاعات مفیدی را برای بیماران و پزشکان برای تصمیم گیری منطقی فراهم کند. گیاهان دارویی می توانند به صورت عصاره گیاهی (به صورت عصاره استاندارد و یا به صورت خالص) باشند [۱۱]. در شرایط فعلی، به نظر می رسد استفاده مجدد از دارو با استفاده از داروهای موجود و محصولات گیاهی طبیعی موجود برای درمان SARS-CoV-2 یک استراتژی کشف دارو مؤثر است [۴].

متابولیت های ثانویه:

قابلیت های دارویی متنوع گیاهان در پیچیدگی های متابولیسم ثانویه آن ها نهفته است [۱۲]. متابولیت های ثانویه گروه هایی از مولکول ها هستند که برای سازگاری گیاهان با محیط خود ضروری هستند. آن ها به فنل ها، ترپن ها، آلکالوئیدها و استروئیدها تقسیم می شوند. در میان مهم ترین متابولیت های ثانویه که دارای طیف وسیعی از اثرات بیولوژیکی هستند، پلی فنل ها، خانواده ای از مولکول های آلی که عمدتاً از اسیدهای فنولیک تشکیل شده اند و فلاونوئیدها که به طور گسترده در گیاهان وجود دارند [۳].

- فیتوملتونین

ملائونین یک مولکول بیولوژیکی در همه جا با طیف گسترده ای از فعالیت های بیولوژیکی در گیاهان، حیوانات، موجودات تک سلولی و قارچ ها است. ملائونین نقش تنظیمی حیاتی در خواب، تعادل دمای بدن، فعالیت های حرکتی، شبانه روزی دارد. فیتوملتونین به ملائونین با منشاء گفته می شود. فیتوملتونین در چندین فرآیند هورمونی، فیزیولوژیکی و بیولوژیکی در سطوح مختلف سازماندهی سلولی نقش دارد. به دلیل توانایی آن در عبور از سد خونی مغزی و اثرات آنتی اکسیدانی برجسته، کاهش انتقال الکترون میتوکندری، تنظیم آنزیم های آنتی اکسیدانی، عمل به عنوان یک جاذب رادیکال آزاد و تداخل با مسیرهای سیگنالینگ پیش التهابی مشخص شده است. فیتوملائونین (-methoxytryptamine δ N-acetyl-) از نظر شیمیایی به مشتق ایندول آمین اسید آمینه تریپتوفان مرتبط است. اثر ضد التهابی و آنتی اکسیدانی فیتوملتونین در سطوح تنفسی دامنه تأثیر



فیتوملاتونین در انسان گسترده است. ارتباط آن با بیماری اندام تنفسی و بافت از زمان ظهور همه‌گیری کووید-۱۹ به اوج خود رسید. نقش فیتوملاتونین در تنظیم دمای بدن، خواب، سرطان، ریتم‌های قلبی و تعدیل‌کننده‌های سیستم‌های ایمنی و همچنین خاصیت آنتی‌اکسیدانی دیده شده است.

فیتوملاتونین اثرات هم‌افزایی مرتبط با آنتی‌اکسیدان‌های دیگر مانند ویتامین C، ویتامین D^۳، ویتامین E، گلوکاتیون و برخی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند کاتالاز، لیپوکسیژناز، گلوکاتیون پراکسیداز و ردوکتاز، از جمله سوپراکسید دیسموتاز که تغییر می‌دهد، نشان داده است. افزایش سطح فیتوملاتونین باعث افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی سرم در خون شده است.

یافته‌های بسیار اخیر نشان می‌دهد که التهاب یکی از ویژگی‌های اصلی در بیماران کووید-۱۹ است. بنابراین، پیشنهاد می‌شود که التهاب بیش از حد، و نقص سیستم ایمنی، به طور قابل توجهی در پاتوژنز کووید-۱۹ نقش داشته باشد. با این حال، مزایای بالقوه استفاده از فیتوملاتونین به عنوان ضد اکسیداسیون، ضد التهاب، تنظیم پاسخ ایمنی که اغلب در اختلالات تنفسی از طریق آزمایش‌های کشف دارو آشکار شده است، می‌تواند در عفونت‌های ویروسی ناشی از کووید-۱۹ متوالی باشد. از خوراکی طبیعی غنی از فیتوملاتونین، می‌توان به آناناس، موز، توت‌فرنگی، هویج، پیاز، گوجه‌فرنگی، آویشن، خیار، کلم، ذرت، زنجبیل و غیره اشاره نمود [۱۱].

- فلاونولید

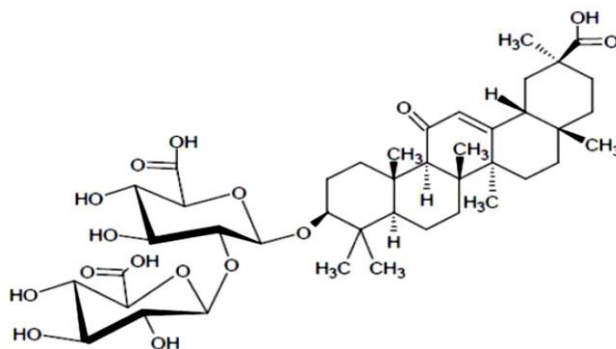
هفت فلاونوئید کوئرستین، پورارین، دایدزین، گالوکاتکبین گالات، اپی‌گالوکاتکبین گالات، اپی‌گالوکاتکبین، آمپلوپسی برای برای اثرات مهاری Clpro^۳SARS-CoV مورد ارزیابی قرار گرفتند. گالوکاتکبین گالات، اپی‌گالوکاتکبین گالات و کوئرستین توانستند فعالیت SARS-CoV-3 Clpro را به ترتیب به میزان ۹۱ درصد، ۸۵ درصد و ۸۲ درصد مهار کنند. گالوکاتکبین گالات به دلیل برهمکنش پیوندهای آبگریز و H تشکیل شده با محل فعال SARS-CoV-3 Clpro به پتانسیل بازدارندگی اثر ویروس را دارد [۱۳].

- فنل‌های جینرول و شوگاول

ترکیبات فنلی مانند کوئرستین، کورکومین و رسوراترول می‌توانند بیان miRNA ها را در سلول‌های میزبان آلوده به SARS-CoV-2 تعدیل کنند [۱۴].

- اسید گلیسیریزینیک

گلیسیریزین، یک تری‌ترین‌سایپونین است که می‌تواند یک ماده شیمیایی گیاهی بالقوه در برابر کووید-۱۹ باشد. این ترکیب دارای فرمول مولکولی $C_{42}H_{62}O_{16}$ می‌باشد. فرمول ساختاری آن در شکل (۱) نمایش داده شده است. این ترکیب در ریشه شیرین بیان به وفور یافت می‌شود [۱۵].



شکل ۱- ساختار شیمیایی اسید گلیسیریزینیک [۱۵].

-گلوکوزید

پنتاگالویل گلوکز می‌تواند از تکثیر ویروس آنفلوآنزای A با دو مکانیسم جلوگیری از جذب ویروس و سرکوب انتشار ویروس، جلوگیری کند، از همین رو این ترکیب گیاهی می‌تواند در درمان کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گیرد. انگور فرنگی هندی^{۲۱۸} (آمله) غنی از پنتاگالویل گلوکز می‌باشد [۱۶].

-کورکومین

یک ماده ضد التهابی قوی می‌باشد. همچنین آنتی اکسیدان می‌باشد [۱۶]. همچنین این ماده مؤثره از تکثیر ویروس کرونا جلوگیری می‌کند [۱۷]. زردچوبه، منبع غنی کورکومین می‌باشد [۱۶]. سیر با مکانیسمی مشابه با کورکومین می‌تواند از تکثیر ویروس کرونا جلوگیری کند. علاوه بر این سیر با تعدیل ترشح توکسین، موجب تقویت سیستم ایمنی می‌گردد [۱۷].

بحث و نتیجه گیری:

با توجه به نقش حیاتی پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت کروناویروس، مسدود کردن مسیرهای سیگنال دهی درگیر در فرآیندهای تکثیر ویروسی و خودآرایی و تولید فاکتورهای حدت برای بازگرداندن ایمنی ذاتی میزبان، رویکردهای ضد ویروسی معقولی هستند. در این پژوهش ما به بررسی برخی متابولیت‌های ثانویه گیاهان دارویی پرداختیم که می‌توانند در درمان بیماری کووید-۱۹ قابل استفاده باشند. باتوجه به اینکه به پیشرفت علم و تکنولوژی می‌توان این ترکیبات را از گیاهان تخلیص کرد و به صورت فرآورده گیاهان در درمان کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گیرند.



فهرست منابع:

1. Bertuccioli A, Cardinali M, Di Pierro F, Magi S, Zonzini G. A Practical Perspective on the Use of Botanicals During the Covid-19 Pandemic: From Proven to Potential Interactions. *Journal of Medicinal Food*. 2022 Jan 1;25(1):1-1.
2. Li P, Hu S, Qian C, Yao Y, Li LY, Yang JF, Yang L, Yang CC, Zhou H, Wang SX, Hu Y. The therapeutic effect of traditional Chinese medicine on inflammatory diseases caused by virus, especially on those caused by COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12.
3. Jalal Z, Bakour M, Lyoussi B. Medicinal Plants and Zinc: Impact on COVID-19 Pandemic. *The Scientific World Journal*. 2021 Sep 23;2021.
4. Kumar N, Awasthi A, Kumari A, Sood D, Jain P, Singh T, Sharma N, Grover A, Chandra R. Antitussive noscipine and antiviral drug conjugates as arsenal against COVID-19: a comprehensive chemoinformatics analysis. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2022 Jan 2;40(1):101-16
5. Amber R, Adnan M, Tariq A, Mussarat S. A review on antiviral activity of the Himalayan medicinal plants traditionally used to treat bronchitis and related symptoms. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 2017 Feb;69(2):109-22.
6. Musarra-Pizzo M, Ginestra G, Smeriglio A, Pennisi R, Sciortino MT, Mandalari G. The antimicrobial and antiviral activity of polyphenols from almond (*Prunus dulcis* L.) skin. *Nutrients*. 2019 Oct;11(10):2355.
7. Pei Y, Xiang YF, Chen JN, Lu CH, Hao J, Du Q, Qu C, Li S, Ju HQ, Ren Z, Liu QY. Pentagalloylglucose downregulates cofilin1 and inhibits HSV-1 infection. *Antiviral research*. 2011 Jan 1;89(1):98-108.
8. Kesharwani A, Polachira SK, Nair R, Agarwal A, Mishra NN, Gupta SK. Anti-HSV-2 activity of *Terminalia chebula* Retz extract and its constituents, chebulagic and chebulinic acids. *BMC complementary and alternative medicine*. 2017 Dec;17(1):1-1.
9. Sahebnaasagh A, Avan R, Saghafi F, Mojtahedzadeh M, Sadremomtaz A, Arasteh O, Tanzifi A, Faramarzi F, Negarandeh R, Safdari M, Khataminia M. Pharmacological treatments of COVID-19. *Pharmacological Reports*. 2020 Aug 20;1-33.
10. Khan SA, Al-Balushi K. Combating COVID-19: The role of drug repurposing and medicinal plants. *Journal of infection and public health*. 2021 Apr 1;14(4):495-503.
11. Okeke ES, Ogugofor MO, Nkwoemeka NE, Nweze EJ, Okoye CO. Phytomelatonin: a potential phytotherapeutic intervention on COVID-19-exposed individuals. *Microbes and infection*. 2021 Sep 15:104886.
12. Khan T, Khan MA, Ullah N, Nadhman A. Therapeutic potential of medicinal plants against COVID-19: The role of antiviral medicinal metabolites. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2021 Jan 1;31:101890.
13. Benarba B, Pandiella A. Medicinal plants as sources of active molecules against COVID-19. *Frontiers in pharmacology*. 2020 Aug 7;11:1189.
14. Lim XY, Teh BP, Tan TY. Medicinal plants in COVID-19: potential and limitations. *Frontiers in pharmacology*. 2021 Mar 24;12:355.



دانشگاه اصفهان
اصفهان ۱۴۰۰



مقاله کامل



15. Srivastava A, Chaurasia J, Khan R, Dhand C, Verma S. Role of medicinal plants of traditional use in recuperating devastating COVID-19 situation. *Med Aromat Plants (Los Angeles)*. 2020;9(359):2167-0412.
16. Gangal N, Nagle V, Pawar Y, Dasgupta S. Reconsidering traditional medicinal plants to combat COVID-19. *AJIR Preprints*. 2020 Apr 15;34:1-6.
17. Yedjou CG, Njiki S, Enow J, Ikome O, Latinwo L, Long R, Ngnepieba P, Alo RA, Tchounwou PB. Pharmacological Effects of Selected Medicinal Plants and Vitamins Against COVID-19. *Jacobs journal of food and nutrition*. 2021 Jun;7(2).



روش های هم دما جهت تشخیص SARS-CoV-2

ریحانه توکلی کوپائی^۱، فاطمه جوادی زرنقی^{۲*}

۱- دانشجوی دکتری بیوشیمی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- عضو هیئت علمی دانشکده علوم و فناوری های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

fa.javadi@sci.ui.ac.ir

چکیده

با ظهور ویروس کرونا در سراسر جهان، سرعت بالای شیوع این ویروس و نهفتگی علائم آن نیاز به توسعه تست های تشخیصی جهت شناسایی ژنوم ویروس گسترش یافت. با توجه به حساسیت و دقت بالای کیت های مبتنی بر شناسایی ژنوم، روش های تشخیص مولکولی در این بین مورد توجه ویژه ای قرار گرفتند. روش مرسوم *real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)* که به عنوان روش طلایی توسط سازمان بهداشت جهانی جهت شناسایی ویروس هایی با ژنوم رنا معرفی شده نیز جهت شناسایی ژن های این ویروس تجاری شدند. روش های مرسوم تشخیص ژنوم دارای محدودیت هایی از جمله نیاز به دستگاه های گران قیمت جهت تامین سیکل های دمایی، نیاز به افراد متخصص و آزمایشگاه های پیشرفته است. در سال های اخیر پیشرفت هایی در جهت توسعه روش های هم دما به منظور شناسایی ژنوم پاتوژن ها صورت گرفته است. این روش ها با قابلیت انجام کلیه مراحل شناسایی و تقویت سیگنال در یک دمای ثابت دارای مزیت های ویژه ای جهت استفاده در توسعه تست های تشخیصی سریع می باشند. در مقاله حاضر انواع روش های توسعه یافته تکثیر هم دما، عملکرد دقیق آن ها در شناسایی ژنوم و کیت های تجاری مبتنی بر آن ها بررسی شده است.

کلید واژه ها: ویروس، روش های تکثیر هم دما، تست های تشخیصی، SARS-CoV-2، تشخیص سریع



مقدمه:

کرونا ویروس ها، رنا ویروس هایی هستند که به چهار جنس مختلف (آلفا، بتا، گاما و دلتا) طبقه بندی می شوند ۱. در گذشته شش نوع از انواع این ویروس ها سبب ایجاد بیماری های تنفسی شده اند که دو مورد از انواع بتا (SARS و MERS) تاکنون در انسان مرگبار بوده به طوری که به ترتیب سبب ۱۰٪ و ۳۵٪ از مرگ و میر افراد مبتلا به خود شدند [۱]. در دسامبر سال ۲۰۱۹ نوع جدیدی از انواع این خانواده در بیماران مبتلا به بیماری تنفسی شدید و ذات الریه در شهر ووهان چین شناسایی شد که از لحاظ ژنتیکی بسیار مشابه به ویروس کرونای خفاشی بود. این ویروس که در دسته بتا کرونا ویروس ها قرار گرفت برای اولین بار به نام (novel Coronavirus-COVID 19) نام گرفت. پس از آن سازمان بهداشت جهانی به علت شباهت بالای این ویروس با SARS نام ویروس را SARS-CoV-2 و نام بیماری ایجاد شده توسط آن را COVID-19 اعلام کرد.

علائم این بیماری نسبت به سایر بیماری های تنفسی اختصاصی نبوده و هم چنین وجود دوره نهفتگی طولانی و افراد بدون علامت و دلایل ناشناخته دیگر موجب سرعت بالای انتقال بیماری بوده است. از این رو تشخیص به موقع ناقلین قبل از ورود به فاز بروز علائم حاد می تواند عامل تاثیر گذاری بر جلوگیری از ایجاد زنجیره انتقال میان افراد سالم و مبتلا گردد [2]. روش قطعی تشخیص این ویروس روش مبتنی بر RT-qPCR می باشد. در حال حاضر پروتکل های این روش توسط سازمان بهداشت جهانی قابل دسترس است [3] و وبگاه FindDX²¹⁹ با همکاری سازمان بهداشت جهانی و دانشگاه علوم پزشکی ژنو، ابزارگان تایید شده متعددی به منظور شناسایی کرونا ویروس ارائه می دهد که از این روش استفاده می نمایند. اجرای پروتکل های این روش نیازمند دستگاه پیشرفته، محیط آزمایشگاهی و کاربر متخصص می باشد و در محل مطب پزشک یا مکان هایی نظیر مبادی ورودی شهرها و کشورها قابل اجرا نیست. از این رو ایجاد و توسعه ابزارگان (کیت) تشخیصی در محلی که بتواند فارغ از نیازهای تخصصی روش RT-PCR عمل کند، ضروری است [4]. روش های تکثیر هم دما، از جمله امید های جامعه جهانی جایگزین روش RT-qPCR به منظور پاسخگویی حد اکثری و سریع به پاندمی کرونا می باشند. از آنجا که این روش ها در زمان کوتاه و با کمترین امکانات آزمایشگاهی با ایجاد رنگ یا سیگنال فلورسنس وجود ژنوم پاتوژن هدف را گزارش می دهند، تلاش های بسیاری برای به کارگیری این روش ها در تشخیص کرونا در سراسر جهان آغاز گردیده است و شرکت های تجاری در رقابت برای اخذ تاییدیه این روش ها برای تشخیص این ویروس می باشند. انواع متنوعی از روش های تکثیر هم دما وجود دارد که در جدول ۱ فهرست شده است.



جدول ۱. روش های تکثیر کننده هم دما برای انواع اسید های نوکلئیک

Isothermal method	Acronym
nucleic acid sequence-based amplification	NASBA
rolling circle amplification	RCA
recombinase polymerase amplification	RPA
Loop-mediated isothermal amplification	LAMP
strand-displacement amplification	SDA
whole genome amplification	WGA
helicase-dependent amplification	HDA

تا کنون، شرکت هایی نظیر Atila BioSystems Inc²²⁰ و Abott²²¹ توانسته اند، تاییدیه های FDA-RUO و CE برای محصولات خود با نام های تجاری iAMP و ID now به منظور تشخیص ویروس کرونا، به دست آورند. شرکت های دیگری نیز در رقابت برای عرضه محصولات مبتنی بر روش های تکثیر هم دما به منظور تشخیص این ویروس می باشند. لازم به ذکر است، که شرکت های معتبر دیگری نیز برای تشخیص سایر پاتوژن ها، از تکنولوژی تکثیر هم دما بهره می برند که جدول ۲ مثال هایی از محصولات این شرکت ها می باشند.

جدول ۲. مثالی از تست های تشخیصی تجاری شده برای تشخیص پاتوژن ها

Commercial diagnostic test	Compony
ID NOW™ INFLUENZA A & RSV	Abott
ID NOW™ RSV	
ID NOW™ STREP A 2	
Malaria P. vivax LAMP	Eicken Chemicals
TB LAMP	
Malaria LAMP	

²²⁰ <https://atilabiosystems.com>

²²¹ <https://www.abbott.com>



با وجود اینکه، استفاده از روش های تکثیر هم دما، با افزایش سرعت ذاتی خود در تشخیص پاتوژنها مورد توجه جامعه جهانی قرار گرفته است، هنوز کاربرد روش های تکثیر زنجیره ای مبتنی بر RT-qPCR بیشترین سهم را در تشخیص های مولکولی به خود اختصاص می دهند. اما طراحی و به کار گیری روش های تکثیر هم دمای نوین می تواند راه حلی برای گسترش کاربرد این روش ها در تشخیص مولکولی پاتوژنها از جمله ویروس عامل کووید ۱۹ قرار گیرد.

انواع روش های تکثیر هم دمای ژنوم

روش های تکثیر هم دمای بسیاری تا کنون در منابع مختلف ذکر شده است که فهرست موجود در جدول ۱ نشان دهنده انواع این روش ها می باشد [۵]. بسیاری از این روش ها در تکثیر، وابسته به آنزیم هایی هستند که رشته الگوی از جنس دنا^{۲۲۲} می پذیرند، بنابراین برای کاربرد آنها به منظور تکثیر ویروس های رنا پایه، نیاز به وجود یک مرحله تبدیل الگوی رنا به الگوی دنا وجود دارد. به عنوان مثال روش هم دمای تکثیر وابسته به سنجاق سر^{۲۲۳} (LAMP)، برای این که به منظور تکثیر ژنوم ویروس های رنا پایه به کار گرفته شود با قرار دادن یک مرحله رونوشت برداری معکوس در ابتدای واکنش، با عنوان RT-LAMP توانسته است کاربرد فراوانی در تشخیص های ویروسی از جمله در تشخیص ویروس عامل کووید ۱۹ ایفا کند. وجود موارد تایید شده FDA-EUA برای RT-LAMP نشان از موفقیت نسبی این روش دارد. در ادامه به شرح برخی از این روش ها و طراحی آن ها جهت تشخیص ژنوم کرونا پرداخته می شود.

Nucleic Acid Sequence Based Amplification (NASBA)

تکنیک NASBA برای نخستین بار در سال ۱۹۹۱ جهت تکثیر ژنوم تک رشته (رنا) یک رترو ویروس مورد استفاده قرار گرفت. تکثیر در دمای ۴۱ درجه سانتی گراد، زمان کوتاه آنالیز نمونه (۱۵ دقیقه تا ۲ ساعت) و بازده بالای تکثیر از مزیت های استفاده از این تکنیک در تشخیص دنا و رنا است که می تواند جایگزین مناسبی برای تشخیص توسط RT-PCR باشد [6]. تکثیر بر اساس این روش مبتنی بر رونوشت برداری از قطعه رنا توسط آنزیم رونوشت بردار معکوس و تبدیل آن به دنا در حضور پرایمر اول و ایجاد یک قطعه دورشته دنا در حضور پرایمر دوم است. پس از آن جهت تقویت سیگنال حضور توالی هدف، آنزیم پلیمرازی رنا^{۲۲۴} مجدداً قطعات رنا را سنتز کرده و چرخه در حضور دو پرایمر به صورت پیوسته تکرار می شود. محصول ایجاد شده توسط این روش می تواند توسط روش های گوناگون از انواع متداول (ژل الکتروفورز و فلورسنس) تا روش های سریع (روش های رنگ سنجی و الکتروشیمیایی) آشکار سازی شود [۷]. پس از شیوع کرونا این روش جهت شناسایی ژن های N و Pol توسعه یافت و اختصاصیت این روش در مقایسه با روش مرسوم تشخیص ژنوم (Real time PCR) مقایسه شد. اختصاصیت بالای NASBA در تشخیص سبب توسعه این تکنولوژی در تشخیص ژنوم ویروس است [۸].

Strand Displacement Amplification (SDA)

تکثیر مبتنی بر جابه جایی رشته نیز یکی دیگر از روش های تکثیر هم دما محسوب می شود. این روشها غالباً بر مبنای چرخه ی پلی مریزاسیون و برش طراحی شده به گونه ای که پس از اتصال پرایمر به توالی هدف، رشته جدید سنتز شده دارای جایگاه

^{۲۲۲} DNA

^{۲۲۳} Loop-mediated isothermal amplification

^{۲۲۴} DNA dependent RNA polymerase



برش آنزیم نوکلئاز بوده و پس از برش نوکلئازی، مجدداً پلی میزاسیون صورت می گیرد. انواعی از پلی مرز می تواند جهت تکثیر در این روش مورد استفاده قرار گیرند که فاقد هر گونه فعالیت اگزونوکلئازی باشند. هم چنین آنزیم برشگر در این نوع از طراحی منحصر به فرد است زیرا تنها قادر به برش یک رشته است. این نوع از تکثیر ابتدا در سال ۱۹۹۲ استفاده و پس از آن بهینه شد. تکثیرهای SDA مبتنی بر دنایزیم هم چنین می توانند سبب کاربرد این تکنیک در تشخیص رنا باشند. تکثیر در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد، چرخه تقویت سیگنال و کاهش زمان تکثیر از مزایای این روش در طراحی تست های سریع محسوب می شود [۹]، [۱۰] در سال های اخیر روش های جدیدی جهت تکثیر های مبتنی بر SDA طراحی و جهت شناسایی ژنوم کرونا ویروس مورد استفاده قرار گرفتند. در سال ۲۰۲۱ روش جدیدی از تکثیر های SDA با نام اختصاری (NISDA)225 برای نخستین بار طراحی و جهت شناسایی ژنوم ویروس کرونا بدون نیاز به مرحله رونوشت برداری معکوس مورد استفاده قرار گرفت [11]. بدین صورت که در حضور رنا ویروس، توالی مورد نیاز برای باز شدن ساختار فانوس مولکولی آزاد و سیگنال فلورسنت ایجاد می شود. جهت تقویت سیگنال، توالی فانوس مولکولی جدیدی به ساختار اضافه شده و سیگنال فلورسنت حاصل را روشن نگه می دارد و سپس توالی الگو برای ادامه چرخه آزاد می شود.

از انواع دیگر روش های جدید طراحی شده مبتنی بر تکثیر SDA می توان به UniAmPER226 اشاره کرد. این روش کمی نوین که برای نخستین بار در سال ۲۰۲۲ در آزمایشگاه خانم دکتر جوادی زرنقی (دانشگاه اصفهان) ارائه شد، جهت شناسایی سریع ژنوم ویروس کرونا از نمونه های بالینی در مدت زمان بسیار کوتاه و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد مورد استفاده قرار می گیرد [12]. در این روش رنا ویروسی توسط آنزیم رونوشت بردار و در حضور سه نوکلئوتید، پرایمر مورد نیاز جهت ورود به چرخه واکنش تبادل الگو را فراهم می کند و این چرخه با اضافه کردن توالی های جدید به انتهای پرایمر سبب تولید ساختارهایی برای اتصال به فلوروفر می شوند. در نهایت با تکرار سیگنال حضور توالی ویروس تقویت می شود.

Rolling Circle Amplification (RCA)

در اواسط سال ۱۹۹۰ مطالعات متعددی مبنی بر امکان تکثیر توالی الگوی حلقوی توسط پلی مرز صورت گرفت از این رو روش جدید RCA نیز به عنوان یک روش تکثیر هم دما ابداع شد. مراحل تکثیر در این تکنیک در حضور آنزیم پلی مرز صورت می گیرد و در انتها حضور یک آنزیم لیگاز برای ایجاد مجدد توالی الگو حلقوی ضروری است. این فرآیند در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد جهت تکثیر توالی دنا یا رنا با بازدهی بالا (۱۰۹ کپی در ۹۰ دقیقه) استفاده می شود. انواع روش های مختلف می تواند جهت خوانش فلوریمتری و یا کالریمتری محصول RCA به کار برده و بر مبنای آن تست تشخیصی سریع طراحی گردد. [۱۳]، [۱۴] این روش با حساسیت بسیار بالا (4.12 aM) جهت تشخیص ژنوم ویروس کرونا توسعه یافته است [۱۵].

Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)

LAMP یکی از انواع روش های ساده و اختصاصی جهت تکثیر توالی هدف است که برخلاف سایر روشها تنها توسط یک آنزیم پلی مرز قابل انجام است. اختصاصیت این روش توسط استفاده از شش نوع پرایمر مختلف ایجاد شده که طراحی این پرایمر ها



یکی از مهم ترین مراحل در اجرای تکثیر LAMP است. این روش نخستین بار در سال ۲۰۰۰ به کار گرفته شد. حضور دو توالی غیرمکمل در دو پرایمر FIP و BIP در طی مراحل تکثیر سبب ایجاد ساختارهای سنجاق سری شده که این ساختار ها در حضور پرایمر های خاص خود مجددا تکثیر شده و سیگنال حضور توالی هدف را چندین برابر می کند. با استفاده از روش های خوانشی فلوریمتری و یا سایر روش ها از این نوع تکثیر می توان در تشخیص تک مرحله توالی ژنوم بیماری های مختلف استفاده کرد. کیت های تجاری مختلفی جهت تشخیص انواع بیماری ها مبتنی بر این نوع از تکثیر در بازار جهانی به فروش می رسد.[۱۴، ۱۶] در میان تمام روش های هم دما این روش به طور گسترده تری توسعه یافته و کیت های تجاری مبتنی بر آن جهت تشخیص ویروس کرونا در بازار جهانی وجود دارد [۱۷-۱۹].

Helicase- Dependent Amplification (HAD)

این روش از تکثیر که در سال ۲۰۰۴ مورد استفاده قرار گرفت برخلاف سایر روش ها توانایی تکثیر توالی های هدف در سایز ژنوم را نیز دارا است. استفاده از آنزیم هلیکاز وابسته به ATP جهت باز کردن توالی دورشته بزرگ و حضور Single strand binding protein جهت پایداری توالی تک رشته ایجاد شده، این قابلیت را به این نوع تکثیر می دهد. این روش نیز همانند روش PCR شامل سه مرحله باز شدن توالی الگو، اتصال پرایمر و طویل سازی پرایمر توسط آنزیم پلی مرز است با این تفاوت که در این روش باز شدن توالی الگو برخلاف روش PCR (با حرارت) به وسیله آنزیم صورت می گیرد. دمای مورد نیاز جهت تکثیر در اولین طراحی ها ۳۷ درجه سانتی گراد (مطابق با دمای هلیکاز مشتق شده از Ecoli) استفاده شده ولی بعد ها با گسترش تولید آنزیم های پایدار، این نوع از تکثیر در دماهای ۶۰ تا ۶۵ درجه نیز صورت گرفت. از این روش در طراحی کیت های تشخیص سریع انواع پاتوژن و SNP مورد استفاده قرار گرفته و کیت های تجاری برخی شرکت های بزرگ (Biohelix) نیز مبتنی بر این روش طراحی شده است.[۲۰، ۲۱] از انواع تجاری شده این روش جهت تشخیص ویروس کرونا میتوان به ²²⁷ Solana SARS-CoV-2 اشاره کرد که توسط کمپانی بزرگ ²²⁸ Quidel به فروش می رسد.

Recombinase Polymerase Amplification (RPA)

این نوع از تکثیر مبتنی بر استفاده از آنزیم Ricombinase است. آنزیم Ricombinase وابسته به انرژی ATP، قابلیت اتصال پرایمر به توالی هدف خود روی دو رشته را دارد. ساختار تک رشته ایجاد شده توسط این آنزیم مشابه تکثیر HDA در حضور Single strand binding protein پایدار می شود. سپس انتهای 3' پرایمر توسط آنزیم پلی مرز تشخیص داده شده و طویل سازی پرایمر صورت می گیرد. از مزایای این روش می توان به قابلیت تکثیر میلیون ها کپی از توالی هدف در مدت زمان کم (۴۰ دقیقه) و در دمای پایین (۳۷ تا ۴۲ درجه سانتی گراد) اشاره کرد. از روش های خوانش محصول این نوع از تکثیر می توان به روش فلورسنس (FRET) و روش های مبتنی بر تست های جریان جانبی اشاره کرد. کیت های تجاری مبتنی بر روش RPA توسط برخی از شرکت ها جهت تحقیقات و یا تشخیص پاتوژن ویروسی و با کتریایی به فروش می رسد[۲۲، ۲۳]. این روش به عنوان یکی از روش های حساس در زمره بهترین روش های تشخیصی ژنوم کرونا ویروس قرار میگیرد [۲۴]. در سال

²²⁷ Solana SARS-CoV-2 Assay - Instructions for Use (fda.gov)

²²⁸ Quidel - Immunoassays & Molecular Diagnostics Healthcare Solutions



۲۰۲۱ تلفیق این روش با تکنولوژی CRISPR/Cas12a جهت تشخیص سریع ژن های RdRp و N مورد استفاده قرار گرفت [۲۶، ۲۵]

نتیجه گیری:

روش های تشخیص سریع ژنوم ویروس جهت شناسایی افراد مبتلا به بیماری در مکان های عمومی بسیار مورد نیاز است. روش های هم دمای شرح داده شده در این مطالعه با دارا بودن مزایایی نسبت به روش های متداول تشخیص ژنوم ویروس و با قابلیت شناسایی و تقویت سیگنال در یک دما کاندید های مناسبی جهت توسعه کیت های تجاری تشخیصی برای شناسایی ژنوم ویروس می باشند.

منابع:

۱. Chathappady House, N.N., S. Palissery, and H. Sebastian, *Corona viruses: a review on SARS, MERS and COVID-19*. Microbiology Insights, 2021. **14**: p. 11786361211002481.
۲. Hsu, L.Y., P.Y. Chia, and J. Lim, *The novel coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic*. Ann Acad Med Singap, 2020. **49**(3): p. 105-7.
۳. Munne, K., et al., *Detection of SARS-CoV-2 infection by RT-PCR test: factors influencing interpretation of results*. Virusdisease, 2021. **32**(2): p. 187-189.
۴. Mak, G.C., et al., *Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus*. Journal of Clinical Virology, 2020. **129**: p. 104500.
۵. Bodulev, O. and I.Y. Sakharov, *Isothermal nucleic acid amplification techniques and their use in bioanalysis*. Biochemistry (Moscow), 2020. **85**(2): p. 147-166.
۶. Deiman, B., P. van Aarle, and P. Sillekens, *Characteristics and applications of nucleic acid sequence-based amplification (NASBA)*. Molecular biotechnology, 2002. **20**(2): p. 163-179.
۷. Yan, L., et al., *Isothermal amplified detection of DNA and RNA*. Molecular BioSystems, 2014. **10**(5): p. 970-1003.
۸. Keightley, M.C., et al., *Real-time NASBA detection of SARS-associated coronavirus and comparison with real-time reverse transcription-PCR*. Journal of medical virology, 2005. **77**(4): p. 602-608.
۹. Hellyer, T.J. and J.G. Nadeau, *Strand displacement amplification: a versatile tool for molecular diagnostics*. Expert review of molecular diagnostics, 2004. **4**(2): p. 251-261.
۱۰. Zeng, L., et al., *Strand Displacement Amplification for Multiplex Detection of Nucleic Acids, in Modulating Gene Expression-Abridging the RNAi and CRISPR-Cas9 Technologies*. 2018, IntechOpen.



- 11 Mohammadniaei, M., et al., *A non-enzymatic, isothermal strand displacement and amplification assay for rapid detection of SARS-CoV-2 RNA*. Nature communications . 2021, 12(1): p. 1-12.
- 12 Tavakoli-Koopaei, R., F. Javadi-Zarnaghi, and H. Mirhendi, *Unified-amplifier based primer exchange reaction (UniAmPER) enabled detection of SARS-CoV-2 from clinical samples*. Sensors and Actuators B: Chemical, 2022: p. 131409.
- 13 Goo, N.-I. and D.-E. Kim, *Rolling circle amplification as isothermal gene amplification in molecular diagnostics*. BioChip Journal, 2016. 10(4): p. 262-271.
- 14 Demidov, V.V., *Rolling-circle amplification in DNA diagnostics: the power of simplicity*. Expert review of molecular diagnostics, 2002. 2(6): p. 542-548.
- 15 Song, Y., et al., *based netlike rolling circle amplification (NRCA) for ultrasensitive and visual detection of SARS-CoV-2*. Sensors and Actuators B: Chemical, 2022: p. 131460.
- 16 Nzelu, C.O., H. Kato, and N.C. Peters, *Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): An advanced molecular point-of-care technique for the detection of Leishmania infection*. PLoS neglected tropical diseases, 2019. 13(11): p. 1-11.
- 17 Rödel, J., et al., *Use of the variplex™ SARS-CoV-2 RT-LAMP as a rapid molecular assay to complement RT-PCR for COVID-19 diagnosis*. Journal of Clinical Virology, 2020. 132: p. 104616.
- 18 Lim, B., et al., *Clinical validation of optimised RT-LAMP for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection*. Scientific Reports, 2021. 11(1): p. 1-11.
- 19 Tanimoto, Y., et al., *Comparison of RT-PCR, RT-LAMP, and antigen quantification assays for the detection of SARS-CoV-2*. Japanese Journal of Infectious Diseases, 2021: p. JJID. 2021.476.
- 20 Barreda-García, S., et al., *Helicase-dependent isothermal amplification: a novel tool in the development of molecular-based analytical systems for rapid pathogen detection*. Analytical and bioanalytical chemistry, 2018. 410(3): p. 679-693.
- 21 Jeong, Y.-J., K. Park, and D.-E. Kim, *Isothermal DNA amplification in vitro: the helicase-dependent amplification system*. Cellular and molecular life sciences, 2009. 66(20): p. 3325.
- 22 Lobato, I.M. and C.K. O'Sullivan, *Recombinase polymerase amplification: Basics, applications and recent advances*. Trac Trends in analytical chemistry, 2018. 98: p. 19-35.
- 23 Zhao, Y., et al., *Isothermal amplification of nucleic acids*. Chemical reviews, 2015. 115(22): p. 12491-12545.
- 24 Chen, X. and S. Xia, *Sensitive methods for detection of SARS-CoV-2 RNA*. Methods in Microbiology, 2021.
- 25 Sun, Y., et al., *One-tube SARS-CoV-2 detection platform based on RT-RPA and CRISPR/Cas12a*. Journal of translational medicine, 2021. 19(1): p. 1-10.
- 26 Aman, R., et al., *iSCAN-V2: A One-Pot RT-RPA–CRISPR/Cas12b Assay for Point-of-Care SARS-CoV-2 Detection*. 2022.



اسفند ۱۴۰۰



دانشگاه اصفهان



دسیرخانه‌ی همایش، به موجب وظیفه بر خود فرض می‌داند از زحمات مسئولین، اساتید و دانشجویان دانشگاه اصفهان برای
همکاری در برگزاری **همایش ملی فرآورده‌های طبیعی موثر بر عفونت‌های تنفسی** به ویژه مساعدت‌های بی‌شائبه‌ی حامیان
مادی و معنوی زیر که ماراد برپایی هر چه با شکوه‌تر این همایش یاری رسانند، قدردانی و تشکر نموده و توفیق روزافزون آنان
را از خداوند متعال مسئلت نماید.



شرکت داروسازی بارج اسانس



شرکت داروسازی امین
Amin Pharmaceutical Company



شرکت دانش بنیان پویا فرآوران کامیاب (تولید کننده محصولات فراسودمند با نام تجاری فلاوینا)



شرکت داروسازی سینا فرآور اسپادانا



ریاست محترم سازمان اسناد و کتابخانه ملی، منطقه مرکزی کشور (اصفهان)، جناب آقای علیرضا عسکری





سازمان اسناد و کتابخانه ملی جمهوری اسلامی ایران



عفونت‌ها در طول تاریخ زمینه ساز مشکلات فراوان برای انسان بوده و برخی از آن‌ها باعث بحران‌های شدید اقتصادی، اجتماعی و سیاسی شدند. از مهم‌ترین عفونت‌های زمینه ساز اپیدمی‌ها و پاندمی‌ها در جهان، عفونت‌های مرتبط با دستگاه تنفسی هستند که به علت سرایت پذیری بالا، آسیب زایی قابل توجهی را بروز می‌دهند. نمونه بارز آن در دو سال اخیر بیماری کرونا می‌باشد که کل جهان را از ابعاد مختلف تحت تاثیر قرار داده است.

عفونت‌های مرتبط با دستگاه تنفسی توسط طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها از قبیل باکتری‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌ها ایجاد می‌شوند و برخی از عوامل جانبی مثل زمینه ژنتیکی و همچنین عوامل شیمیایی و محیطی می‌توانند زمینه ساز بروز و یا تشدید کننده این عفونت‌ها باشند. با نگاهی اجمالی به کتب پزشکی و دیگر موارد علمی می‌توان به میزان اهمیت عفونت‌های تنفسی برای صاحبان حرف پزشکی در دو قرن اخیر و حکما و اطباء گذشته پی برد. علی‌رغم تلاش‌های گسترده به منظور دستیابی به درمان‌های موثر برای مقابله با عفونت‌های تنفسی مختلف، دنیای امروز همچنان درگیر این عفونت‌ها است و همه‌گیری ویروس کووید-۱۹ شاهدی بر این ادعا است. علاوه بر تلاش‌های ارزنده طب نوین در زمینه تولید و به کارگیری داروهای موثر علیه عفونت‌های تنفسی مختلف، با توجه به گستره وسیع تاریخی این نوع بیماری‌ها، می‌توان از گنجینه طب سنتی و مکاتب دیگر سلامت محور نیز بهره برد. امروزه با بهره‌گیری از فرآورده‌های طبیعی و گسترش علوم مرتبط با تولید آنها، می‌توان خدمات پیشگیری، دارویی و درمانی به نحو مناسب تری به جوامع بشری ارائه داشت و در این راستا، نگاه همه جانبه و برنامه ریزی برای بهره‌وری محققانه از دستاوردهای علوم بشری و در نظر داشتن ساحت‌های وجودی انسان و حقایق والای جهان هستی از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشد.