

مقایسه اثر سیر و ریفامپین در درمان و عود تب مالت

علی اصغر فرازی^{۱*}، نادر زرین فر^۱، حسین سرمدیان^۱، منصوره جباری اصل^۲، پریسا میرزاجانی^۳

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات سل و بیماریهای عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲. پزشک و پژوهشگر، گروه پیشگیری و کنترل بیماریهای مرکز بهداشت استان مرکزی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۳. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۹۳/۰۲/۱۷

چکیده

مقدمه: با توجه به اهمیت داروی ریفامپین در درمان سل و از طرفی شیوع بالای بیماری تب مالت و بیماری سل در کشور عدم استفاده از داروی ریفامپین و جایگزین کردن آن با داروی دیگر که تحمل بهتر و عوارض کمتری داشته باشد ضروری است.

مواد و روش‌ها: این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور انجام شد. ۳۶ بیمار در گروه یک با داکسی سیکلین به علاوه قرص سیر به مدت ۸ هفته و همراه جنتامایسین به مدت یک هفته تحت درمان بودند و ۳۶ بیمار دیگر در گروه دو که با داکسی سیکلین به علاوه ریفامپین به مدت ۸ هفته و همراه جنتامایسین به مدت یک هفته تحت درمان بودند، وارد مطالعه شدند. در پایان نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۸ مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سنی گروه یک ۴۰/۲±۱۷/۱ و گروه دو ۴۰/۱±۱۵/۹ سال بود. از نظر شکست درمان، در پایان دوره درمان در گروه یک ۳ مورد (۸/۸٪) و در گروه دو ۲ مورد (۷/۸٪) شکست وجود داشت (p=۰/۶۲). همچنین از نظر موارد عود بیماری تا پایان ماه نهم از زمان شروع درمان، در گروه یک ۵ مورد (۱۴/۷٪) و در گروه دو ۳ مورد (۸/۶٪) عود علائم همراه با افزایش تیتراژ تست‌های سرولوژیک مشاهده شد که تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد (p=۰/۴۲).

نتیجه‌گیری: با توجه به اثر تقریباً یکسان قرص سیر و ریفامپین در این مطالعه، برای جلوگیری از بروز مقاومت به ریفامپین در بیماران سلی و نیز عوارض کمتر قرص سیر، احتمالاً از قرص سیر به عنوان داروی جایگزین ریفامپین در درمان تب مالت می‌توان استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: تب مالت، سیر، ریفامپین، درمان.

*نویسنده مسئول: E.mail: dr.farazi@arakmu.ac.ir

مقدمه:

جمعیت (آلودگی شدید) می‌باشد (۵). بروسلوز در انسان به صورت حاد، تحت حاد، مزمن و فرم لوکالیزه ظاهر می‌شود. دورهٔ کمون این بیماری از ۱ تا ۶ هفته و حتی در بعضی موارد تا چند ماه (۱۴-۱ ماه) متغیر است (۶). علائم بیماری حاد به صورت تب، لرز، سردرد، درد عضلانی و مفاصل، ضعف، خستگی، تهوع، تعریق شبانه و از دست دادن اشتها می‌باشد. بروسلوز یک بیماری چندسیستمی است و درگیری دستگاه گوارش، قلب و عروق، خون‌ساز، عصبی، اسکلتی، ریوی، پوستی و چشمی در آن گزارش شده است (۷). همچنین اختلالات خونی مانند کم‌خونی و لکوپنی، ترومبوسیتوپنی، پان‌سیتوپنی^۸، بای‌سیتوپنی^۹ و همولیز حاد و گاهاً انعقاد داخل عروقی منتشر^{۱۰} دیده می‌شود (۸).

در مورد درمان تب مالت رژیم‌های مختلف دارویی وجود دارد. در یک بررسی متا آنالیز روی انواع روش‌های درمانی که در سال ۲۰۰۸ انجام شد روش داکسی‌سیکلین + ریفامپین + جنتامایسین تقریباً از سایر روش‌های درمان مؤثرتر بود (۹). و یکی از روش‌های مؤثر درمانی در ایران و از جمله در استان مرکزی همین رژیم است. اگرچه مطالعات انجام‌شده به صورت کارآزمایی بالینی و یک متا آنالیز انجام شده نشانگر برتری اندک رژیم درمانی داکسی‌سیکلین + استرپتومایسین نسبت به رژیم داکسی‌سیکلین + ریفامپین می‌باشد و این برتری از نظر فارماکوکینتیک (سطح سرمی داکسی‌سیکلین پایین‌تر ناشی از تجویز هم‌زمان ریفامپین) هم مورد تأکید می‌باشد (۱۰، ۱۱) اما مطالعات دیگر نشانگر آن است که رژیم داکسی‌سیکلین + ریفامپین هم از طرف پزشکان و هم از طرف بیماران ترجیح داده می‌شود (۱۲، ۱۳). به علاوه مصرف طولانی‌مدت ریفامپین (و یا استرپتومایسین) در بروسلوز در مناطق اندمیک هر دو بیماری ممکن است مقاومت مایکوباکتریوم توبرکلوزیس را افزایش دهد. اهمیت بهداشتی بروز این مقاومت ممکن

تب مالت به عنوان یک مشکل عمدهٔ سلامتی و اقتصادی در بسیاری از نقاط جهان، از جمله کشورهای مدیترانه و خاور میانه مطرح است. سازمان بهداشت جهانی تخمین زده است که تعداد موارد جدید بروسلوز در جهان بیش از ۵۰۰ هزار نفر در سال است (۱). اگر چه تب مالت در بسیاری از کشورهای توسعه‌یافته کنترل شده است، اما به عنوان یک مشکل مهم نظام سلامت در همین کشورها باقی مانده است. عامل بیماری به نام بروسلا، یک کوکو باسیل کوچک، غیرمتحرک، گرم منفی و بدون اسپور است که در محیط هوایی رشد می‌کند (۲). انواع مختلف آن عبارت‌اند از: بروسلا ملی تنسیس^۱، بروسلا آبورتوس^۲، بروسلا سوئیس^۳، بروسلا کنیس^۴، بروسلا اوویس^۵، بروسلا نئوتومه^۶ و بروسلا ماریس^۷ که معمولاً چهار نوع اول باعث ایجاد عفونت در انسان می‌شوند. در سطح جهانی و از جمله در ایران اکثر موارد بروسلوز انسانی در نتیجهٔ بروسلا ملی تنسیس اتفاق افتاده که مهاجم‌ترین و بیماری‌زاترین گونه در بین گونه‌های جنس بروسلا می‌باشد. معمولاً عفونت ناشی از بروسلا آبورتوس در انسان خفیف‌تر بوده و بروسلا کنیس کمترین تهاجم را برای انسان دارد. بروسلا سوئیس بیماری‌زایی زیادی دارد و غالباً عوارض شدیدی چون آبسه‌های بافتی عمقی را موجب می‌گردد (۳). عفونت‌های انسانی ناشی از باکتری‌های بروسلا همیشه بیش از موارد مبتلا با علائم بالینی می‌باشد. این موضوع می‌تواند باعث عدم تشخیص و یا عدم تشخیص به موقع بیماری شود (۴). بیماری در تمام جهان، به خصوص در کشورهای اطراف مدیترانه (اروپای جنوبی، شمال و شرق آفریقا)، خاورمیانه، هندوستان و آسیای مرکزی مشاهده می‌شود. این بیماری در ایران، از سالیان پیش، به صورت بومی وجود داشته و بروز آن در استان مرکزی حدود ۹۸ تا ۱۳۰ در صد هزار نفر

1 - Brucella Melitensis

2 - Brucella Abortus

3 - Brucella Suis

4 - Brucella Canis

5 - Brucella Ovis

6 - Brucella neotomae

7 - Brucella Maris

8 - Pancytopenia

9 - bicytopenia

10 - Disseminated Intravascular Coagulation

لیپوپروتئین با چگالی بالا^۷ می‌شود. سیر با افزایش فعالیت فیبرینولیتیکی، افزایش زمان انعقاد و وقفه تجمع پلاکتی از ایجاد لخته جلوگیری می‌نماید (۱۷). استفاده از سیر از دیر باز در درمان عفونت‌ها به کار رفته و امروزه داروی سیر به صورت قرص و کپسول و قطره ساخته شده و مورد استفاده قرار گرفته است. اثر ضد باکتری سیر به دلیل ترکیبات سولفوردار مانند آلتین، اهوئین، آلیسین و آلیستائین می‌باشد و به همین دلیل بر علیه باکتری‌های گرم مثبت و نیز باکتری‌های گرم منفی، قارچ‌ها، انگل‌ها و ویروس‌ها مؤثر است. به غیر از اثر ضد میکروبی، سیر دارای اثرات متعدد دیگری از جمله اثر ضد التهابی، خاصیت آنتی‌اکسیدان قوی و ضد سرطان نیز می‌باشد (۱۸).

با توجه به اهمیت داروی ریفامپین در درمان سل و از طرفی شیوع بالای بیماری تب مالت در کشور و استان مرکزی و همچنین اندمیک بودن بیماری سل در کشور عدم استفاده از داروی ریفامپین و جایگزین کردن آن با داروی دیگر که تحمل بهتر و عوارض کمتری داشته باشد ضروری است. از طرفی با حذف ریفامپین از درمان تب مالت شانس ایجاد مقاومت در مقابل ریفامپین کمتر می‌شود. لذا هدف این مطالعه مقایسه یکی از مؤثرترین روش‌های درمان یعنی روش داکسی‌سیکلین + ریفامپین + جنتامایسین با روش داکسی‌سیکلین + قرص سیر + جنتامایسین می‌باشد.

مواد و روش‌ها:

این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور از تاریخ ابان ۹۱ تا ابان ۹۲ در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان ولی عصر و کلینیک امام رضای اراک انجام شد. بر اساس محاسبه حجم نمونه با لحاظ نمودن خطای نوع اول معادل ۵٪ و خطای نوع دوم معادل ۱۰٪ (قدرت ۹۰٪) و بر اساس نتایج بعضی مطالعات که متوسط میزان شیوع عود و شکست درمان بیماری در رژیم داکسی‌سیکلین + ریفامپین و رژیم داکسی‌سیکلین + جنتامایسین را حدود ۱۰٪ گزارش کردند (۱۹) و با در نظر گرفتن ۵٪ از

است به مراتب مهم‌تر از عوارض تجمعی بروسلوز باشد (۱۴). در یک مطالعه کارآزمایی بالینی میزان عود بیماری در رژیم داکسی‌سیکلین به مدت شش هفته در ترکیب با جنتامایسین به مدت هفت روز، قابل مقایسه با رژیم‌های توصیه شده سازمان جهانی بهداشت بوده است (۱۵). در نوامبر ۲۰۰۶، اولین نشست بین‌المللی در درمان بروسلوز در انسان در آیونیا^۱ کشور یونان برگزار شد که طی آن درمان بیماری در افراد بالغ با داکسی‌سیکلین به مدت ۶ هفته همراه با جنتامایسین (با دوز ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم تک دوز روزانه) به مدت یک هفته به عنوان یک رژیم درمانی جایگزین مناسب برای بروسلوز پیشنهاد شد. اگرچه طول مدت درمان با جنتامایسین از ۵ روز تا ۱۴ روز مطرح شده است ولی نیاز به انجام مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد (۱۶).

سیر با نام علمی «آلیوم ساتیوم»^۲ از زمان‌های قدیم در طب سنتی یونانی، چینی و ایرانی تجویز می‌شده است. سیر دارای خواص مختلف ضد باکتریال بوده و باعث تنظیم سیستم ایمنی و بهبود عملکرد ایمنی سلولی بدن در دفاع مقابل پاتوژن‌های داخل سلولی می‌شود سیر احتمالاً با اثر مستقیم روی عضلات صاف دیواره عروق باعث بازودیلاتاسیون عروق محیطی می‌شود. همچنین ممکن است از طریق فعال کردن نیتریک اکساید سنتتاز باعث افزایش تولید نیتریک اکساید و در نتیجه پایین آمدن فشار خون شود. اثر سیر در کاهش کلسترول و تری‌گلیسرید احتمالاً از طریق مهار آنزیم‌های کلیدی سنتز کلسترول و اسیدهای چرب مانند هیدروکسی متیل گلوکاریل کوآنزیم^۳ و استیل کوآکربوکسیلاز^۴ ظاهر می‌شود. سیر همچنین باعث تنظیم فسفولیپیدهای پلازما و دیواره سلولی شده و موجب کاهش میزان لیپوپروتئین با چگالی پایین ۵، لیپوپروتئین با چگالی خیلی پایین ۶ و افزایش میزان

¹ - Ioannina

² - Allium sativum

³ - 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase

⁴ - Acetyl-CoA carboxylase

⁵ - Low density Lipoprotein

⁶ - Very Low density Lipoprotein

⁷ -High density Lipoprotein

بودن نقص ایمنی ذاتی یا اکتسابی ۶ سابقه حساسیت به سیر ۷. ابتلا به فرمهای لوکال تب مالت مثل اندوکاردیت، اسپوندیلیت و ...، ۸. ابتلاء هم‌زمان به بیماری‌های پیشرفته و یا مزمن قلبی، ریوی، کبدی و کلیوی.

سپس بیماران از نظر روند بهبود علائم بالینی شامل تب، ارتراژی، ضعف و بی‌حالی، کاهش پروتئین واکنشی سی^۳، کاهش تیترا رایت و دومرکاپتو اتانول، کاهش سرعت سدیماتاسیون، انمی، لکوپنی و لکوسیتوز، ترومبوسیتوپنی و ترومبوسیتوز و همچنین از نظر عود علائم تا نه ماه از شروع درمان با هم مقایسه شدند. در این مطالعه تعریف شکست درمان عبارت است از عدم بهبود علائم و نشانه‌های بیماری به رغم ۸ هفته درمان. و عود بیماری عبارت است از بازگشت علائم و نشانه‌های بالینی و یا ایجاد ضایعهٔ فوکال جدید پس از اتمام دورهٔ درمان به همراه افزایش تیترا رایت و تیترا دو مرکاپتواتانول در مقایسه با پایان دورهٔ درمان (۲۰). برای اندازه‌گیری تعداد گلبول‌های سفید از دستگاه سل کانتر سیسمکس^۴ و برای اندازه‌گیری سرعت سدیمان خون از روش وسترگرین^۵ و برای اندازه‌گیری پروتئین واکنشی سی از روش لاتکس و به صورت کیفی استفاده شد.

داده‌ها به وسیلهٔ چک لیست جمع‌آوری شدند و به تدریج وارد فرم جمع‌آوری اطلاعات گردیده و در نهایت با استفاده از شاخص‌های آماری خلاصه و مورد طبقه‌بندی قرار گرفتند. برای جلوگیری از خطای سیستماتیک سعی شد آزمایش‌های انجام شده در یک آزمایشگاه و به وسیلهٔ فردی مشخص انجام شود. سپس داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS^۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در تحلیل داده‌ها از آزمون‌های تی‌تست^۷ و کای اسکوئر^۸ (برای مقایسهٔ نسبت متغیر وابستهٔ کیفی در دو گروه مستقل)، یو من

دست دادن نمونه طی پی‌گیری در مجموع ۷۲ بیمار با تشخیص بروسلوز حاد به طور تصادفی ساده و با استفاده از جدول اعداد تصادفی در یکی از دو گروه درمانی یک و دو قرار گرفتند. گروه یک تحت درمان با داکسی‌سیکلین (ساخت شرکت داروسازی رازک) به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت ۸ هفته همراه جنتامایسین (ساخت شرکت کاسپین) به میزان ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن روزانه به مدت یک هفته به علاوه قرص سیر (ساخت شرکت داروسازی امین) که هر قرص حاوی ۴۰۰ میلی‌گرم پودر سیر می‌باشد و میزان آلیسین^۱ و آلیسین^۲ آن در هر قرص معادل ۱۲۰۰ میکروگرم است و هر قرص معادل ۲۰۰۰ میلی‌گرم سیر تازه است) سه بار در روز، به مدت ۸ هفته قرار گرفتند، و ۳۶ بیمار در گروه دو با درمان داکسی‌سیکلین به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز همراه با ریفامپین (ساخت شرکت الحاوی) به میزان ۶۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۸ هفته همراه جنتامایسین ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن روزانه به مدت یک هفته وارد مطالعه شدند. برای رعایت دوسوکور بودن پژوهش قرص سیر و ریفامپین مورد استفاده دارای شکل و پوشش یکسانی بود و به وسیلهٔ فردی غیر از پژوهشگران، به بیماران هر گروه داده شد و در پایان مطالعه اطلاعات مربوط به آن در اختیار پژوهشگران قرار گرفت. در طی مطالعه دو بیمار از گروه یک به علت حساسیت به قرص سیر و یک بیمار از گروه دو به علت عدم تحمل داکسی‌سیکلین از مطالعه خارج شدند و نهایتاً ۶۹ بیمار شامل ۳۴ بیمار در گروه یک و ۳۵ بیمار در گروه دو مورد آنالیز نهایی قرار گرفتند. معیار ورود به مطالعه شامل کلیهٔ بیماران با علائم بالینی تب مالت بود که با کشت مثبت و یا سرولوژی رایت حداقل ۱:۱۶۰ و دومرکاپتواتانول حداقل ۱:۴۰ در مورد آنان تشخیص تب مالت داده شده بود و معیارهای خروج از مطالعه شامل این موارد بود: ۱. سن کمتر از ۱۵ سال ۲. سابقه درمان در ۳ سال گذشته ۳. سابقه تب مالت مزمن ۴. خانم باردار ۵. دارا

³ - C Reactive Protein

⁴ - sysmex k1000 kx21 kx21N

⁵ - Westergren

⁶ - Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Software

⁷ - T-test

⁸ - Chi Square

¹ - Aliin

² - Alicin

ویتی^۱ (برای سنجش تفاوت پارامترها در شروع مطالعه و طی پی گیری آن‌ها در هر گروه) و تحلیل واریانس^۲ (برای مقایسه میانگین گروه‌ها) استفاده گردید و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

این تحقیق مصوب کمیته پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد و در طی انجام پژوهش از کلیه بیماران رضایت آگاهانه اخذ شده و در تمام مراحل تحقیق مصوبات کمیته اخلاق دانشگاه رعایت شده است.

یافته‌ها:

از نظر ویژگی‌های دموگرافیک میانگین سنی در گروه یک ۱۷/۱±۴۰/۲ (محدوده سنی ۸۰-۱۶) و میان ۳۹ سال و در گروه دو ۱۵/۹±۴۰/۱ (محدوده سنی ۷۵-۱۵) و میان ۴۳ سال بود که از نظر سنی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (p=۰/۹۸). از نظر جنسیت در گروه یک ۲۲٪ (۶۴/۷٪) مذکر و ۱۲٪ (۳۵/۳٪) مؤنث و در گروه دو ۲۲٪ (۶۲/۸٪) مذکر و ۱۳٪ (۳۷/۲٪) مؤنث بودند و از نظر جنسیت هم تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبود (p=۰/۹۳). از لحاظ محل زندگی ۷۹/۴٪ بیماران گروه یک و ۷۴/۳٪ بیماران گروه دو ساکن روستا بودند (p=۰/۶۲). همچنین از نظر اپیدمیولوژی ۱۹٪ (۶۵/۹٪) بیمار در گروه یک و ۲۱٪ (۶۰٪) بیمار از گروه دو سابقه تماس با دام و مصرف فرآورده‌های دامی غیرپاستوریزه را داشتند (p=۰/۷۳). ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی در دو گروه قبل از شروع درمان و در پایان درمان در جدول شماره یک و دو نشان داده شده است.

از نظر شکست درمان در پایان دوره درمان در گروه یک ۳ مورد (۸/۸٪) و در گروه دو ۲ مورد (۷/۸٪) شکست وجود داشت (p=۰/۶۲). همچنین از نظر موارد عود بیماری تا پایان ماه نهم از شروع درمان در گروه یک ۵ مورد (۱۴/۷٪) و در گروه دو ۳ مورد (۸/۶٪) عود علائم همراه با افزایش تیتراست‌های سرولوژیک مشاهده شد که از این لحاظ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت.

³ - Organosulphate

⁴ - Allisinase

⁵ - Inder

⁶ - Quitang

⁷ - Nuclear Factor Kappa (KB)

⁸ - TLR-4 (Toll- like Receptors)

⁹ - Thiosulfinate

¹⁰ -Cystein

¹ - Mann-Whitney u test

² - Analysis of Variance(ANOVA)

است.

میزان اثر رژیم دارویی داکسی سیکلین به علاوه ریفامپین در مطالعات مختلف، متفاوت بوده و در یک متا آنالیز میزان شکست درمان رژیم دارویی داکسی سیکلین به علاوه ریفامپین به طور متوسط $7/8\%$ ($15\% - 3/1\%$) و میزان عود با این رژیم دارویی به طور متوسط $10/7\%$ ($16\% - 3/3\%$) بوده است (۱۹). در مطالعه حاضر میزان شکست در مان در گروه آزمون $8/8\%$ و در گروه کنترل $5/7\%$ بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. همچنین بین میزان شکست درمان در گروه آزمون با میانگین شکست درمان رژیم دارویی داکسی سیکلین به علاوه ریفامپین در مطالعات مختلف ($7/8\%$) تفاوت معنی داری وجود نداشت ($p=0/42$). از نظر موارد عود بیماری طبق بعضی مطالعات میزان عود به طور متوسط $10/7\%$ بوده است که در مطالعه حاضر میزان عود در گروه آزمون $14/7\%$ و در گروه کنترل $8/6\%$ بود که تفاوت معنی داری بین آن‌ها وجود نداشت و در مقایسه با سایر مطالعات (میانگین $10/7\%$) میزان عود در گروه آزمون با رژیم دارویی داکسی سیکلین به علاوه ریفامپین تفاوت معنی داری نداشت ($p=0/40$).

نتیجه گیری:

سیر به عنوان یک داروی گیاهی که در بعضی متون از آن به عنوان آنتی بیوتیک طبیعی هم نام برده می‌شود دارای عوارض کمی است و به راحتی مورد پذیرش بیماران قرار می‌گیرد. تنها نکته در مورد مصرف این دارو وجود حساسیت به آن در بعضی افراد می‌باشد که در مطالعه حاضر هم دو بیمار به علت داشتن حساسیت از مطالعه خارج شدند و در سایر افراد دارو به راحتی تحمل شد. ۶ بیمار هم از علائم گوارشی نظیر سوزش معده و تهوع شکایت داشتند که با توصیه مصرف قرص همراه با غذا مشکل آن‌ها برطرف شد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد استفاده از قرص سیر اثر یکسانی در مقایسه با ریفامپین در درمان تب مالت دارد و رژیم دارویی داکسی سیکلین به علاوه قرص سیر به مدت ۸ هفته همراه با یک هفته جنتامایسین می‌تواند اثر درمانی مشابه اثر رژیم داکسی سیکلین به علاوه ریفامپین به مدت

سیگنال‌دهی تی ال آر چهار مانع از فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای می‌گردد (۲۵). در مورد اثرات ضد میکروبی سیر مطالعات زیادی تا به حال انجام شده و اثرات آن بر روی هلیکوباکتر پیلوری، مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، سودوموناس اثر و ژینوزا، شیگلا، انواع مختلف پاتوژن‌های ادراری، پارازیت‌های روده‌ای، لیشمانیا و حتی عفونت‌های قارچی و ویروسی نشان داده شده است (۳۴-۲۶).

در مطالعه شاپوری و همکاران از ایران، در مورد بررسی اثر ضد میکروبی عصاره کلروفومی سیر (الیسین) بر روی بروسلا ملی تنسیس آرای وی یک^۱ و بروسلا آبورتوس اس نوزده^۲ ابتدا عصاره کلروفومی سیر استخراج و پس از تعیین مقدار کمی آلیسین در آن، حداقل غلظت بازدارنده رشد^۳ و کم‌ترین غلظت باکتری کشی^۴ بر روی دو سویه بروسلا ملی تنسیس آرای وی یک و بروسلا آبورتوس اس نوزده به روش رقت در لوله و انتشار در آگار (روش چاهکی) تعیین شد. این بررسی نشان داد اثر ضد میکروبی آلیسین بر روی بروسلا تحت تأثیر دما قرار نمی‌گیرد و اثر کشندگی خود را در همان دو ساعت اول بر روی باکتری نشان می‌دهد. همچنین این مطالعه نشان داد که عصاره سیر می‌تواند روی بروسلا درون ماکروفاژ اثر کند و میکروب‌ها را از بین ببرد. با توجه به اثر سیر بر فعال‌سازی و تقویت ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T و با توجه به نقش این سلول‌ها در دفاع در برابر بروسلا لزوم استفاده از سیر و ترکیبات آن در درمان بروسلا حداقل به عنوان یک درمان کمکی نمایان می‌شود (۳۵، ۳۶). در مطالعه سابا^۵ و همکاران از ترکیه، تحت عنوان «مقایسه فعالیت عصاره آبی سیر در شرایط آزمایشگاهی با دیگر آنتی بیوتیک‌ها (تتراسیکلین، ریفامپین و استرپتومایسین) علیه بروسلا ملیتنسیس نشان داد عصاره خام گیاه در مقایسه با سایر آنتی بیوتیک‌ها اثر قابل توجهی دارد (۳۷) نتایج این دو مطالعه نشان می‌دهد که عصاره خام سیر اثر مهاری روی باکتری بروسلا داشته

¹ - Brucella Melitensis Rev 1

² - Brucella Abortus S19

³ - Minimum inhibitory concentration

⁴ - Minimum bactericidal concentration

⁵ - Saba A

در مقایسه با ریفامپین» در دانشکده پزشکی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اراک بوده و دارای کد اخلاق شماره ۴-۱۳۴-۹۱ تاریخ ۹۱/۷/۱۷ می باشد که در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی با شماره ۲۰۱۳۰۵۱۷۹۸۵۵N۴ ثبت گردیده است. بدین وسیله از معاونت تحقیقات دانشگاه برای تأمین منابع مالی انجام طرح قدردانی به عمل می آید. همچنین از همکاری خوب سایر پزشکانی که بیماران بروسلوز حاد را برای شرکت در این طرح ارجاع نمودند و بیماران شرکت کننده در طرح کمال تشکر و تقدیر به عمل می آید.

۸ هفته همراه با یک هفته جنتامایسین داشته باشد. با توجه به اثر تقریباً یکسان قرص سیر و ریفامپین در این مطالعه برای جلوگیری از بروز مقاومت به ریفامپین در بیماران سلی و نیز عوارض کمتر قرص سیر احتمالاً از قرص سیر به عنوان داروی جایگزین ریفامپین در درمان تب مالت می-توان استفاده نمود. مطالعات چندمرکزی با حجم نمونه بیشتر در این زمینه توصیه می شود.

تشکر و قدردانی:

این مقاله برگرفته از بخشی از پایان نامه خانم پریسا میرزاجانی دانشجوی دوره دکتری پزشکی عمومی با عنوان «ارزیابی کارایی قرص سیر در درمان و عود تب مالت حاد

جدول ۱: ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی قبل از شروع درمان بیماران دو گروه

P-value	شاهد N=۳۵	آزمون N=۳۴	گروه علائم
۰/۶۶	۳۲(٪۹۱/۴)	۳۰(٪۸۸/۲)	تب
۰/۶۷	۲۳(٪۶۵/۷)	۲۴(٪۷۰/۶)	تعریق
۰/۹۳	۲۲(٪۶۲/۹)	۲۱(٪۶۱/۸)	ارتريت و ارترالژی
۰/۷۳	۱۰(٪۲۸/۶)	۱۱(٪۳۲/۴)	علائم constitutional
۰/۶۳	۱۰(٪۲۸/۶)	۸(٪۲۳/۵)	انمی ^۱
۰/۸۷	۱۲(٪۳۴/۳)	۱۱(٪۳۲/۴)	لکوپنی یا لکوسیتوز ^۲
۰/۷۱	۶(٪۱۷/۱)	۷(٪۲۰/۶)	ترومبوسیتوپنی یا ترومبوسیتوز ^۳
۰/۷۰	۱۶(٪۴۵/۷)	۱۴(٪۴۱/۲)	افزایش ESR ^۴
۰/۵۴	۲۷(٪۷۷/۱)	۲۴(٪۷۰/۶)	CRP (۱+ الی ۴+)

۱-محدوده طبیعی هموگلوبین بر اساس جنس و سن بین ۱۱ الی ۱۳
 ۲-میزان لکوسیت کمتر از ۴۰۰۰ و یا بیش از ۱۱۰۰۰
 ۳-پلاکت کمتر از ۱۵۰۰۰ و یا بیش از ۴۰۰۰۰۰
 ۴-محدوده طبیعی میزان سدیمان بر اساس جنس و سن از ۱۵ الی ۳۰

جدول ۲: مقایسه علائم بالینی و ویژگی‌های آزمایشگاهی در پایان درمان در بیماران دو گروه

P-value	شاهد N=۳۵	آزمون N=۳۴	گروه متغیر
	۰	۰	تب
۰/۹۸	۲(٪۵/۷)	۲(٪۵/۹)	تعریق
۰/۵۳	۱(٪۲/۸)	۲(٪۵/۹)	ارتريت و ارترالژی
۰/۹۷	۲(٪۵/۷)	۲(٪۵/۹)	علائم constitutional
۰/۷۶	۵(٪۱۴/۳)	۴(٪۱۱/۷)	انمی ^۱
۰/۹۸	۲(٪۵/۷)	۲(٪۵/۹)	لکوپنی یا لکوسیتوز ^۲
۰/۳۱	۰	۱(٪۲/۹)	ترومبوسیتوپنی یا ترومبوسیتوز ^۳
۰/۵۴	۱(٪۲/۸)	۲(٪۵/۹)	افزایش ESR ^۴
۰/۶۴	۲(٪۵/۷)	۳(٪۸/۸)	CRP (۱+ الی ۴+)
۰/۵۹	۲۷(٪۷۷/۱)	۲۸(٪۸۲/۴)	تیترايت $\leq 1/80$
۰/۶۲	۲۶(٪۷۴/۳)	۲۷(٪۷۹/۴)	$2ME/40 \leq$

۱-محدوده طبیعی هموگلوبین بر اساس جنس و سن بین ۱۱ الی ۱۳
 ۲-میزان لکوسیت کمتر از ۴۰۰۰ و یا بیش از ۱۱۰۰۰
 ۳-پلاکت کمتر از ۱۵۰۰۰ و یا بیش از ۴۰۰۰۰۰
 ۴-محدوده طبیعی میزان سدیمان بر اساس جنس و سن از ۱۵ الی ۳۰

References :

1. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *The Lancet infectious diseases*. 2006;6(2):91-9.
2. Farazi AA, Hosseini SD. Diagnostic validity of the conventional brucellosis serological tests in. *Arak Medical University Journal*. 2012; 14(7):71-7.
3. Young EJ. *Brucella Species*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone Co; 2010.
4. Godfroid J, Cloeckert A, Liautard J-P, Kohler S, Fretin D, Walravens K, et al. From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis. *Veterinary research*. 2005; 36(3): 313-26.
5. World Health Organization. *Brucellosis*. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2012 Sep 18]. Available from: <http://www.who.int/zoonoses/diseases/brucellosis/en>.
6. Kokoglu OF, Hosoglu S, Geyik MF, Ayaz C, Akalın S, Buyukbese MA, et al. Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in Southeast Turkey. *Tropical doctor*. 2006; 36(1): 49-51.
7. Farazi AA, Didgar F, Ghandi AR, Soofian M, *Brucellaspondylodiscitis and Paravertebral Abscess with Negative Serology: A Case Report*. *Qom University of Medical Sciences Journal* 2012; 6(1): 99-103. [Persian]
8. Sari I, Altuntas F, Hacıoglu S, Kocyigit I, Sevinc A, Sacar S, et al. A multicenter retrospective study defining the clinical and hematological manifestations of brucellosis and pancytopenia in a large series: Hematological malignancies, the unusual cause of pancytopenia in patients with brucellosis. *American journal of hematology*. 2008; 83(4):334-9.
9. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2008; 336(7646): 701-4.
10. Colmenero J, Fernandez-Gallardo L, Agundez J, Seden J, Benitez J, Valverde E. Possible implications of doxycycline-rifampin interaction for treatment of brucellosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994; 38(12): 2798-802.
11. Garraffo R, Dellamonica P, Fournier J, Lapalus P, Bernard E, Beziau H, et al. [Effects of rifampicin on the pharmacodynamics of doxycycline]. *Pathologie-biologie*. 1987; 35(5 Pt 2): 746-9.
12. Pappas G, Siozopoulou V, Akritidis N, Falagas M. Doxycycline-rifampicin: Physicians' inferior choice in brucellosis or how convenience reigns over science. *Journal of Infection*. 2007;54(5):459-62.
13. Pappas G, Siozopoulou V, Saplaoura K, Vasiliou A, Christou L, Akritidis N, et al. Health literacy in the field of infectious diseases: the paradigm of brucellosis. *Journal of Infection*. 2007; 54(1): 40-5.
14. Al-Hajjaj MS, Al-Kassimi FA, Al-Mobeireek AF, Alzeer AH, Progressive rise of *Mycobacterium tuberculosis*

- resistance to rifampicin and streptomycin in Riyadh, Saudi Arabia. *Respirology* 2001; 6(4): 317-22.
15. Solera J, Espinosa A, Martinez-Alfaro E, Sanchez L, Geijo P, Navarro E, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamicin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997; 41(1): 80-4.
 16. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLOS medicine*. 2007; 4(12): 1872-88.
 17. Sobenin IA, Pryanishnikov VV, Kunnova LM, Rabinovich YA, Martirosyan DM, Orekhov AN. The effects of time-released garlic powder tablets on multifunctional cardiovascular risk in patients with coronary artery disease. *Lipids Health Dis*. 2010; 9:119.
 18. Gullett NP, Ruhul Amin A, Bayraktar S, Pezzuto JM, Shin DM, Khuri FR, et al. editors. *Cancer prevention with natural compounds*. Seminars in oncology; 2010: Elsevier.
 19. Alavi SM, Alavi L. Treatment of brucellosis: a systematic review of studies in recent twenty years. *Caspian journal of internal medicine*. 2013; 4(2): 636.
 20. Alavi SM, Alavi SMR, Alavi L. Relapsed human brucellosis and related risk factors. *Pak J Med Sci*. 2009; 25(1): 46-50.
 21. Ayaz E, Turel I, Gul A, Yilmaz O. Evaluation of the anthelmintic activity of garlic (*Allium sativum*) in mice naturally infected with *Aspicularis tetraptera*. *Recent patents on anti-infective drug discovery*. 2008; 3(2): 149-52.
 22. Masamha B, Gadzirayi C, Mukutirwa I. Efficacy of *Allium Sativum* (Garlic) in Controlling Nematode Parasites in Sheep. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. 2010; 8(3): 161-69.
 23. Thomson M, Ali M. Garlic [*Allium sativum*]: a review of its potential use as an anti-cancer agent. *Current cancer drug targets*. 2003;3(1):67-81.
 24. Li Q, Verma IM. NF- κ B regulation in the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2002; 2(10): 725-34.
 25. Yamaoka Y, Kikuchi S, El-Zimaity HMT, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology*. 2002; 123 (2): 414-24.
 26. Bakri I, Douglas C. Inhibitory effect of garlic extract on oral bacteria. *Archives of Oral Biology*. 2005; 50(7): 645-51.
 27. O'Gara EA, Maslin DJ, Nevill AM, Hill DJ. The effect of simulated gastric environments on the anti-*Helicobacter* activity of garlic oil. *Journal of applied microbiology*. 2008; 104(5): 1324-31.
 28. Dhamija P, Malhotra S, Pandhi P. Effect of oral administration of crude aqueous extract of garlic on pharmacokinetic parameters of isoniazid and rifampicin in rabbits. *Pharmacology*. 2006; 77(2): 100-4.
 29. Dehghani F, Merat A, Panjehshahin MR, Handjani F. Healing effect of garlic extract on warts and corns. *International journal of dermatology*. 2005; 44(7): 612-5.
 30. Ayaz E, Turel I, Gul A, Yilmaz O. Evaluation of the anthelmintic activity of garlic (*Allium sativum*) in mice naturally infected with *Aspicularis tetraptera*. *Recent patents on anti-*

- infective drug discovery. 2008; 3(2): 149-52.
31. Riad NH, Taha HA, Mahmoud YI. Effects of garlic on albino mice experimentally infected with *Schistosoma mansoni*: A parasitological and ultrastructural study. *Trop Biomed*. 2009; 26(1): 40-50.
 32. Wabwoba BW, Anjili CO, Ngeiywa MM, Ngure PK, Kigonda J, Ingonga J, et al. Experimental chemotherapy with *Allium sativum* (Liliaceae) methanolic extract in rodents infected with *Leishmania major* and *Leishmania donovani*. *Journal of Vector Borne Diseases* . 2010; 47: 160–7.
 33. Burke J, Wells A, Casey P, Miller J. Garlic and papaya lack control over gastrointestinal nematodes in goats and lambs. *Veterinary parasitology*. 2009; 159(2): 171-4.
 34. Gargala G. Drug treatment and novel drug target against *Cryptosporidium*. *Parasite*. 2008; 15(3): 275-81.
 35. Shapouri R, Rahnema M. Evaluation of antimicrobial effect of hops extracts on intramacrophages *Brucella abortus* and *B. melitensis*. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2011; 4(2): S51-S8.
 36. Shapoury R, Satari M, Zoheyr M. Antimicrobial effect of chloroformic extract of Garlic (Allicin) on *brucella melitensis* (Rev 1) & *brucella abortus* (S19). *Daneshvar Medicine*. 2004; 12(53): 21-4. [Persian]
 37. Saba A. S. H. Al-Sultan, Mekdad R.A. Al-Juwary, Comparative in Vitro Activity of *Allium Sativum* (garlic) Aqueous Extract with Other Selected Antibiotics against *Brucella Melitensis*. *Raf. Jour*. 2005; 16(6): 9-16.

Comparison of Garlic and Rifampin Consumption in Treatment and Recurrence of Brucellosis

Farazi A A^{*1}, Zarrinfar N¹, Sarmadian H¹, Jabbari Asl M², Mizajani P³

1. Department of Infectious disease , Tuberculosis and Pediatric Infectious Research Center, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak/Iran.

2. Department of Disease Control and Prevention, Health Center of Markazi Province, Arak University of Medical Sciences, Arak/Iran.

3. School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak/Iran.

Received: 10 February, 2014; Accepted: 07 May, 2014

Abstract

Introduction: Due to the importance of Rifampin on Tuberculosis treatment and the high prevalence of brucellosis and tuberculosis in Iran, it is necessary to replace Rifampin in brucellosis treatment with other drugs that are better tolerated and have fewer side effects.

Methods: This research is a double-blinded clinical trial in which 36 patients were in group 1 prescribed by doxycycline capsule and garlic tablet for 8 weeks plus gentamicin for one week and 36 patients were enrolled as group 2 being prescribed by doxycycline and rifampin for 8 weeks plus gentamicin for one week. The data were collected and analyzed by SPSS version 18.

Result: The mean age was 40.2 ± 17.1 in group 1 and 40.1 ± 15.9 in group 2. Treatment failure was 8.8% in group 1 and 7.8% in group 2. There was no significant difference in rate between two groups ($P=0.62$). The disease recurrence after 9 months was 14.7% in group 1 and 8.6% in group 2 ($p=0.42$).

Conclusion: Due to the same effect of garlic and Rifampin in this study and in order to prevent rifampin resistance in tuberculosis patients and its less side effects, it is recommended to replace garlic as an alternative drug in brucellosis treatment.

Key words: Brucellosis, Garlic, Rifampin, Treatment.

*Corresponding author: E.mail: dr.farazi@arakmu.ac.ir