

سل: چالش بزرگ قرن بیست و یکم در بررسی عوامل مؤثر بر شیوع و مقاومت دارویی

امیرحسین اکبری آقابابا^۱، مینا ابراهیمی^۲، ترلان الهی^۳، لورا والدس^۴

۱. گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۲. گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

۳. گروه علوم پزشکی آزمایشگاهی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴. گروه غدد درون ریز، مرکز پزشکی ملی ۲۰ نوامبر ISSSTE، میکزیکو سیتی، مکزیک.

*نشانی برای مکاتبه: Amirhosseinakbari22@gmail.com

دریافت مقاله: پاییز ۱۴۰۳ پذیرش برای چاپ: زمستان ۱۴۰۳

چکیده

کشف استرپتومایسین، اولین داروی مؤثر در درمان سل (TB)، نقطه عطفی در مبارزه با بیماری های عفونی به شمار می رود. با گذشت زمان، ترکیب آنتی بیوتیک های جدیدتر در رژیم های درمانی ضد سل به نجات جان میلیون ها نفر کمک کرده است. با این حال، علیرغم پیشرفت های درمانی، سل همچنان یکی از اصلی ترین عوامل مرگ و میر ناشی از بیماری های عفونی در جهان است، به طوری که در سال ۲۰۲۱ بیش از ۱۰ میلیون مورد جدید و ۱.۶ میلیون مرگ گزارش شده است. از سوی دیگر، همه گیری کووید-۱۹ تأثیرات قابل توجهی بر برنامه های تشخیصی و درمانی سل داشته و منجر به افزایش موارد بیماری و کاهش دسترسی به مراقبت های پزشکی شده است.

رشد مقاومت دارویی، به ویژه سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) و سل بسیار مقاوم به دارو (XDR-TB)، چالشی جدی در درمان این بیماری ایجاد کرده است. با این حال، معرفی رژیم های درمانی جدید شامل داروهایی چون بداکوئیلین، پرتومانید، و لاینزولید امیدهای تازه ای در کاهش عوارض و افزایش موفقیت درمانی ایجاد کرده است. رژیم های نوین ۶ و ۹ ماهه نظیر BPaLM و BPaL با کارایی بالاتر و عوارض کمتر در دست بررسی و استفاده قرار دارند.

این مقاله با تمرکز بر اپیدمیولوژی سل، طیف بیماری، تأثیر کووید-۱۹ بر این بیماری، افزایش مقاومت دارویی، و معرفی رژیم های درمانی جدید، نگاهی جامع به مکانیسم های مقاومت و رویکردهای نوین درمانی دارد.

واژگان کلیدی: سل؛ سل مقاوم به چند دارو؛ مقاومت دارویی؛ اپیدمیولوژی

مقدمه

بهداشت (WHO)، در سال ۲۰۲۱ حدود ۱۰.۶ میلیون مورد جدید عفونت سل فعال شناسایی شد که نسبت به ۱۱.۲ میلیون مورد گزارش شده در سال ۲۰۰۰ کاهش اندکی داشت. با این وجود که نرخ بروز از ۱۸۴ به ۱۳۴ از اواخر دهه ۱۹۹۰ کاهش یافته است، اما افزایش جمعیت جهانی اثر آن را تقریباً خنثی کرده است [2]. علاوه بر این، هم افزایی بین همه گیری کووید-۱۹ و سل منجر به افزایش تخمینی بروز سل در سال های ۲۰۲۰-۲۰۲۱ شد [3].

اگرچه درمان استاندارد کنونی برای سل مؤثر است، اما در عین حال اجرای آن دشوار و طولانی است. بیماران مبتلا به

با کشف استرپتومایسین (STM) امکان درمان چندین بیماری عفونی، از جمله سل (TB)، فراهم شد. از آن زمان، بسیاری از آنتی بیوتیک های جدیدتر در رژیم های دارویی ضد سل ترکیب شده اند که جان میلیون ها نفر را نجات داده است. علیرغم پیشرفت های گذشته، سل تا پیش از زمان ظهور SARS-CoV-2 با بیش از ۱ میلیون مرگ سالانه، عامل اصلی مرگ و میر ناشی از بیماری های عفونی در سراسر جهان بود. برآوردها نشان می دهد که حداقل ۲ میلیارد نفر—معادل ۲۵ تا ۳۰ درصد از جمعیت جهان—ناقل عفونت سل نهفته (LTBI) هستند [1]. بر اساس برآورد های سازمان جهانی

سراسر جهان به سل مبتلا شدند—۴.۵٪ بیش از ۲۰۲۰—مرگومیر ناشی از آن به ۱.۶ میلیون نفر (شامل ۱۸۷ هزار فرد HIV مثبت) رسید؛ روندی که سال ها پیشرفت جهانی را معکوس کرد [9].

MDR-TB یکی از علل اصلی مرگومیر ناشی از مقاومت دارویی است که از هر سه مرگ ناشی از مقاومت دارویی یک مورد را شامل می شود. تعداد بالای موارد MDR-TB به ویژه در چین، هند و فدراسیون روسیه نگران کننده است. گزارش WHO نشان می دهد که در سال ۲۰۲۲، ۷.۵ میلیون نفر مبتلا به سل تشخیص داده شده اند که این بالاترین رقم ثبت شده از زمان آغاز پایش جهانی سل در سال ۱۹۹۵ توسط سازمان جهانی بهداشت است [10]. اگرچه این عدد احتمالاً شامل تعداد قابل توجهی از افراد مبتلا به سل در سال های گذشته است، اما نشان می دهد که کشورها در سراسر جهان در حال بهبود دسترسی و ارائه خدمات بهداشتی هستند. به عنوان نمونه، هند، اندونزی و فیلیپین مجموعاً بیش از ۶۰٪ از افت جهانی موارد تازه تشخیص داده شده ابتلا به سل در سال های ۲۰۲۰ و ۲۰۲۱ را به خود اختصاص داده اند [11].

نکته امیدوارکننده آن است که تعداد مرگ و میرهای جهانی سل برای اولین بار در دو سال گذشته کاهش یافت. در ۲۲ سپتامبر ۲۰۲۳، در دومین نشست عالی سازمان ملل متحد در مورد مبارزه با سل، رهبران جهان بیانیه ای سیاسی با تأکید بر تعهد به تأمین بودجه کافی و پایدار برای ریشه کنی سل و نیز افزایش دسترسی عادلانه به پیشگیری، تشخیص و درمان تصویب کردند [12].

۳. طیف بیماری سل

اصل دیرینه بیماری زایی سل این بوده است که *M. tuberculosis* یا در یک حالت نهفته متابولیکی غیرفعال یا یک وضعیت بیماری فعال متابولیکی وجود دارد. در این چارچوب، حدود ۵٪ از افراد آلوده به سل به سرعت به وضعیت بیماری فعال پیشرفت می کنند، در حالی که اکثریت قریب به اتفاق افراد دچار عفونت نهفته می شوند و در معرض خطر پیشرفت به بیماری فعال باقی می مانند («فعال شدن مجدد») [13].

سل از فردی به فرد دیگر توسط قطرات آئروسل حاوی *M. tuberculosis* که هنگام سرفه، عطسه یا صحبت از افراد آلوده خارج می شود، منتقل می گردد. این ذرات ریز (قطر ۵ میکرون)، که به عنوان «هسته های قطره» شناخته می شوند، می توانند در برخی شرایط تا چند ساعت در هوا معلق بمانند و

سل حساس به دارو بدون عارضه باید به مدت ۶ ماه چندین آنتی بیوتیک مصرف کنند. از آنجایی که پایداری کامل به درمان اغلب محقق نمی شود، WHO توصیه می کند که این روند مستقیماً تحت نظارت باشد. اجرای چنین رویکردی به زیرساخت ها و منابع گسترده ای نیاز دارد [4]. با افزایش مقاومت دارویی، نرخ شکست درمان نیز بالا رفته و باعث ضرورت استفاده از داروهایی با سمیت بالاتر و بسیار پرهزینه تر شده است. بهبود مداخلات درمانی می تواند تأثیر قابل توجهی در کاهش عوارض و مرگ و میر ناشی از سل و همچنین در مهار گسترش بیماری داشته باشد، زیرا درمان سل فعال همچنان روش اصلی برای پیشگیری از انتقال در بیشتر نقاط جهان است [5].

با وجود چالش ها، پیشرفت های اخیر در درمان سل امیدهای تازه ای را ایجاد کرده است. در سال ۲۰۱۹، اولین رژیم ۶ ماهه برای درمان سل مقاوم به چند دارو (MDR-TB) و سل بسیار مقاوم به دارو (XDR-TB) تایید شد که شامل تنها سه دارو با دو مکانیسم اثر جدید است: بداکوئیلین، پرتومانید و لاینزولید [6]. اهداف اصلی این مرور، بررسی مکانیسم های مقاومت دارویی در مایکوباکتریوم توپرکلوزیس (*M. tuberculosis*) و توانایی این باکتری در بقا در محیط نامساعد، به عنوان عوامل کلیدی تداوم بیماری است. در نهایت، رویکردهای درمانی نوین مورد بحث قرار خواهد گرفت.

۱.۲ اپیدمیولوژی بیماری سل

اگرچه سل هزاران سال است که وجود داشته است، اما هنوز یکی از مهم ترین علل مرگومیر در جهان است. برای قرن ها، این بیماری قاتل اصلی افرادی بوده است که در فقر، ازدحام بیش از حد و سوء تغذیه زندگی می کنند؛ با این حال در سال های اخیر، تهدید ناشی از این بیماری عفونی تا حدودی از توجه عمومی محو شده است. تخمین زده می شود که حدود یک چهارم جمعیت جهان به باکتری عامل سل آلوده باشند [7].

افرادی که سیستم ایمنی ضعیفی دارند، مانند افرادی که مبتلا به HIV، سوء تغذیه یا دیابت هستند، و یا افرادی که از دخانیات استفاده می کنند، بیشتر در معرض خطر ابتلا به بیماری هستند. پس از اختلالات ناشی از همه گیری کووید-۱۹، امیدهایی برای بهبود روند مبارزه با سل شکل گرفت. در سال ۲۰۲۱، همه گیری بیماری شناخته شده کووید-۱۹ موجب کاهش تشخیص سل و دسترسی به درمان آن شد [8]. طبق برآورد WHO، در همان سال حدود ۱۰.۶ میلیون نفر در

کند، اما باعث ناهنجاری های مختلفی می شود که با استفاده از سنجش های رادیولوژیکی یا میکروبیولوژیکی موجود قابل تشخیص است. این وضعیت نشان دهنده یک تکامل از مرحله عفونت نهفته سل (با ویژگی خاموشی باسیل ها، عدم وجود ناهنجاری های قابل تشخیص و عدم تمایل به تکامل به سمت مراحل بعدی) به سل اولیه است که در آن تکثیر متناوب احتمالی باسیل ها می تواند بالقوه به مراحل بعدی بیماری تکامل یابد، حتی اگر هنوز ناهنجاری آشکاری مشاهده نشود [17].

۴. تاثیر کووید-۱۹ بر بیماری سل

همه گیری کووید-۱۹ عمیقاً بر برنامه های تشخیص و غربالگری سل تأثیر گذاشته و تلاش های جهانی برای مبارزه با این بیماری را با چالش های مهمی مواجه ساخته است. انحراف منابع، کاهش دسترسی به امکانات مراقبت های بهداشتی و اختلال در خدمات تشخیصی، شناسایی موارد سل و تشخیص زودهنگام آن را به طور جدی مختل کرده است [18]. تمرکز گسترده بر مبارزه با کووید-۱۹ منجر به انتقال منابع مالی و انسانی از برنامه های سل به برنامه های کووید-۱۹ شده و در نتیجه، برنامه های سل با کمبود منابع مواجه شده اند. این وضعیت ظرفیت انجام غربالگری سل را کاهش داده و اجرای استراتژی های کنترل سل را به تاخیر انداخته است [19].

بیش از ۱ متر منتقل شوند. قطرات عفونی استنشاق شده از طریق دستگاه تنفسی عبور کرده و به آلوئول های ریه می رسند؛ جایی که باسیل های سل توسط ماکروفاژهای آلوئولی (AMS) سیستم ایمنی ذاتی میزبان جذب می شوند. بنابراین، همه افرادی که در معرض یک بیمار عفونی سل قرار می گیرند، الزاماً به M. tuberculosis مبتلا نمی شوند [14].

LTBI به عفونت با M. tuberculosis زنده گفته می شود که در نبود نقص ایمنی قابل توجه، انتظار نمی رود در آینده نزدیک به بیماری سل پیشرفت کند [15]. این یک آنالوگ مفهومی تر با تعریف فعلی WHO است که LTBI را "دارای شواهدی از عفونت سل و بدون شواهد بالینی، رادیولوژیکی یا میکروبیولوژیکی از بیماری سل فعال" می داند. در حال حاضر، هیچ راه مستقیمی برای تأیید LTBI یا بار میکروبیولوژیکی آن وجود ندارد؛ زیرا آزمایش های موجود، LTBI را بر اساس پاسخ سلول های T به آنتی ژن های سل یا آنتی ژن های شبه سل استنباط می کنند [16].

«عفونت اولیه سل» یک عفونت با باکتری M. tuberculosis زنده است که احتمال دارد در غیاب مداخله بیشتر به بیماری فعال پیشرفت کند، اما هنوز علائم بالینی، ناهنجاری های رادیوگرافی یا شواهد میکروبیولوژیکی منطبق با بیماری سل فعال را ایجاد نکرده است. «سل تحت بالینی» به عنوان بیماری ناشی از باکتری M. tuberculosis زنده تعریف می شود که علائم بالینی مرتبط با سل را ایجاد نمی

شواهد موجود	تأثیر احتمالی	عامل
۱ شواهد متوسط	افزایش خطر ابتلا به کووید-۱۹ و شدت بیماری	ضعف سیستم ایمنی
۲ شواهد متوسط	تشدید پاسخ التهابی به کووید-۱۹ و افزایش خطر عوارض	التهاب مزمن
۳ شواهد محدود	کاهش ظرفیت ریه و افزایش خطر عوارض تنفسی در کووید-۱۹	آسپ ریه
۴ شواهد محدود	امکان تداخل داروهای ضد سل با داروهای ضد ویروسی کووید-۱۹	تداخل دارویی
۵ شواهد مستقیم	افزایش بار کاری سیستم بهداشتی در مدیته همزمان دو ایچدی	بار کاری سیستم بهداشتی

جدول ۱-۱ خلاصه تأثیر توپرکلوزیس بر کووید-۱۹ [19]

۵. افزایش بروز سل مقاوم به دارو (DR-TB)

از سال ۱۹۹۴، WHO به طور سیستماتیک داده های مربوط به سطوح مقاومت به داروهای ضد سل را از کشورها و مناطق جمع آوری و تجزیه و تحلیل کرده است. تمرکز اصلی بر بیماران مبتلا به سل مقاوم به ریفامپیسین (RR-TB) و MDR-TB بوده است که به مقاومت همزمان در برابر ریفامپیسین (RIF) و ایزونیاژید (INH) اطلاق می شود. این دو در مجموع به عنوان MDR/RR-TB گزارش می شوند. از سال ۲۰۲۲، روش های جدیدی برای تولید سری های زمانی از تعداد افراد مبتلا به MDR/RR-TB در هر سال استفاده شده است که دوره ای از سال ۲۰۱۵ تا آخرین سال تقویمی کامل را پوشش می دهد [20]. داده های مربوط به مقاومت به سایر داروهای ضد سل نیز جمع آوری شده است، اما پوشش کشوری چنین داده هایی بسیار محدودتر است. در سطح جهانی، تعداد تخمینی سالانه افرادی که بین سال های ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۲ به MDR/RR-TB مبتلا شده اند، پس از یک روند نزولی آهسته بین سال های ۲۰۱۵ و ۲۰۱۹، نسبتاً ثابت بوده است. تعداد تخمینی در سال ۲۰۲۲، ۴۱۰ هزار نفر برآورد شده است. در مقایسه با سری های زمانی منتشر شده در گزارش جهانی سل ۲۰۲۲، از سال ۲۰۱۵ به بعد بازنگری های نزولی برای همه سال ها گزارش شد که به دو دلیل اصلی وجود داشت: تجدید نظرهای نزولی در برآوردهای کلی بروز سل، و تجدید نظر در برآورد نسبت افراد مبتلا به سل که در چندین کشور، به ویژه پاکستان، MDR/RR-TB داشتند [21].

۶. گروهی از داروها برای درمان MDR-TB

جدول زیر به عنوان راهنمای طراحی رژیم های اختصاصی و طولانی تر MDR-TB در نظر گرفته شده است. داروهای گروه C با توجه به سایر ملاحظات بر اساس اولویت های معمول مصرف، رتبه بندی می شوند. به دلیل عدم وجود داده های نتیجه نهایی درمان بیمار از مطالعات مناسب، هیچ توصیه ای در مورد پرکلوزون، اینترفرون گاما یا سوتزولید وجود ندارد [22]. شواهد مبنی بر ایمنی و اثربخشی بداکوئیلین (BDQ) در مصرف بیش از ۶ ماه و در سن کمتر از ۶ سال برای بررسی کافی نیست. استفاده از لاینزولید (LZD) به مدت حداقل ۶ ماه می تواند اثربخشی را افزایش دهد، هرچند سمیت دارو ممکن است مصرف آن را محدود کند. تجزیه و تحلیل ها نشان داده اند که استفاده از لاینزولید در کل دوره درمان می تواند اثر آن را بهینه سازد. آمیکاسین (Amikacin) و استرپتومایسین (Streptomycin) تنها در صورتی باید در نظر گرفته شوند که نتایج آزمون حساسیت دارویی (DST) حساسیت به این داروها را تأیید کند و بتوان از نظارت شنوایی سنجی با کیفیت بالا برای کاهش شنوایی اطمینان حاصل کرد. استرپتومایسین فقط زمانی باید در نظر گرفته شود که استفاده از آمیکاسین به دلیل مقاومت یا عدم دسترسی ممکن نباشد و نتایج DST حساسیت را تأیید کند. کانامایسین (Kanamycin) و کاپرومایسین (Capreomycin) دیگر برای استفاده در رژیم های MDR-TB توصیه نمی شوند [23].

دارو ها		گروه ها و مراحل	
Lfx Mfx	لووفلوکسازین موکسی فلوکسازین	گروه A: هر سه دارو را شامل شود	۱
Bdq	بداکوئیلین		
Lzd	لاینزولید		
Cs Trd	سیکلوسرین تریژیدون	گروه B: یک یا هر دو دارو را اضافه کنید	۲
Cfz	کلوفازیمین		
Ipm-Cln Mpm	ایمپنم-سیلاستاتین مروپنم	گروه C: برای تکمیل رژیم و زمانی که نمی توان از داروهای گروه A و B استفاده کرد، اضافه کنید	۳
Dlm	دلامانید		
E	اتامبوتول		
Z	پیرازینامید		
Am S	امیکاسین استرپتومایسین		
Eto Pto	اتیونامید پروتیونامید		
PAS	پارا-آمینوسالسیلیک اسید		

جدول ۱-۲ گروه بندی داروهای توصیه شده برای استفاده در رژیم های طولانی تر MDR-TB [22,23]

Lfx: Levofloxacin (لووفلوکسازین)، Mfx: Moxifloxacin (موکسی فلوکسازین)، Bdq: Bedaquiline (بداکوئیلین)، Lzd: Linezolid (لاینزولید)، Cs: Cycloserine (سیکلوسرین)، Trd: Terizidone (تریژیدون)، Cfz: Clofazimine (کلوفازیمین)، Ipm-Cln: Imipenem-Cilastatin (ایمپنم-سیلاستاتین)، Mpm: Meropenem (مروپنم)، Dlm: Delamanid (دلامانید)، E: Ethambutol (اتامبوتول)، Z: Pyrazinamide (پیرازینامید)، Am: Amikacin (آمیکاسین)، S: Streptomycin (استرپتومایسین)، Eto: Ethionamide (اتیونامید)، Pto: Prothionamide (پروتیونامید)، PAS: Para-Aminosalicylic Acid (پارا-آمینوسالسیلیک اسید).

۷. رژیم های درمانی ۶ و ۹ ماهه

کارآزمایی بالینی Nix-TB:

کارآزمایی بالینی Nix-TB یک رژیم جدید ۶ ماهه شامل سه داروی خوراکی بود: BDQ، پرتومانید (Pa) و LZD که در رژیم BPAL برای درمان سل استفاده شدند. این رژیم به نتایج قابل توجهی دست یافت به طوری که تقریباً ۹۰٪ از شرکت کنندگان مبتلا به MDR-TB یا XDR-TB درمان شدند، اما بسیاری از بیماران نیز دچار عوارض جانبی شدید (AEs) شدند [24]. Nix-TB یک کارآزمایی با برچسب باز بود و شرکت کنندگان در فواصل زمانی منظم با هدف درمان در شش تا نه ماه ارزیابی شدند. پس از تکمیل درمان، شرکت کنندگان به مدت دو سال تحت نظر قرار گرفتند تا از عدم عود بیماری اطمینان حاصل شود [25].

کارآزمایی بالینی ZeNix-TB:

ZeNix جانشین Nix-TB در آزمایشی محوری از رژیم BPAL بود که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) در سال ۲۰۱۹ برای درمان بزرگسالان مبتلا به XDR-TB تأیید شد. در این کارآزمایی، نسخه ای از BPAL با دوز کمتر و مدت زمان کوتاه تر مصرف LZD آزمایش شد تا مشخص شود آیا می توان اثربخشی BPAL را در عین کاهش سمیت حفظ کرد یا خیر. ZeNix شرکت کنندگان را در ۱۱ سایت در سراسر گرجستان، مولداوی، روسیه و آفریقای جنوبی ثبت نام کرد. نتایج نشان داد که استفاده از رژیم BPAL همراه با دوز ۶۰۰ میلی گرم LZD به مدت ۲۶ هفته، اثربخشی درمان را حفظ کرده و در عین حال با بروز کمتر عوارض جانبی و نیاز به تغییرات کمتری در دوز لینزولید همراه بود [26].

کارآزمایی بالینی BPALM:

رژیم BPALM شامل چهار جزء است: BDQ، Pa، LZD و MFX. سه داروی BDQ، LZD و MFX هم در رژیم ۹ ماهه و هم در رژیم های طولانی تر MDR/RR-TB استفاده می شوند [27]. اجزای این رژیم همگی دارای مقداری فعالیت باکتری کش هستند و استفاده ترکیبی از این داروها، آنها را به داروهای ضد مایکوباکتری موثر تبدیل می کند. BDQ یک دی آریل کوئینولون است که آدنوزین تری فسفات (ATP) سنتاز را مهار می کند، Pa یک نیتروئیمیدازول است که بیوسنتز دیواره سلولی را متوقف می سازد، LZD یک اگزازولیدینون است که باعث مهار سنتز پروتئین می شود و MFX یک فلوروکینولون

است که با مهار توپوایزومراز های مایکوباکتریایی عمل می کند [28].

۸. داروی نوین بیماری سل

بداکوئیلین (Bedaquiline):

BDQ عضوی از گروه داروهای دی آریل کینولین (diarylquinoline) است. این دارو با مکانیسم اثری منحصر به فرد، آنزیم ATP سنتاز *M. tuberculosis* را هدف قرار می دهد. ATP سنتاز در فرآیند تولید انرژی این باکتری نقش مهمی دارد [29]. BDQ در برابر *M. tuberculosis* و باکتری های مقاوم به دارو که باعث MDR-TB می شوند، مؤثر است. مطالعات آزمایشگاهی و کارآزمایی های بالینی نشان داده اند که این دارو دارای خواص ضدباکتری و ضدعفونی قوی است. BDQ ساخته شده توسط شرکت Janssen، در سال ۲۰۱۲ تأیید مشروط FDA آمریکا را برای درمان MDR-TB، علاوه بر رژیم درمانی خط دوم فعلی دریافت کرد. در سال ۲۰۱۸، WHO نیز در به روزرسانی دستورالعمل های درمان MDR-TB، BDQ را در میان داروهای اولویت دار برای درمان این بیماری قرار داد [30].

دلمانید (Delamanid):

دلمانید (DLM) یک مشتق دی هیدرو نیتروئیمیدازوکسازول است. این ماده با مهار سنتز متوکسی مایکولیک اسید و کتومیکولیک اسید، که از اجزای دیواره سلولی مایکوباکتریایی هستند، عمل می کند [31]. DLM یک پیش دارو است که توسط آنزیم نیترو دکتاز وابسته به دازافلاوین (Rv3547) فعال می شود. در نظر گرفته می شود که یک متابولیت واسطه حاصل از واکنش بین DLM و مشتق دسنیترو ایمیدازوکسازول، نقشی حیاتی در مهار تولید اسید مایکولیک ایفا می کند [32].

سوتزولید (Sutezolid):

سوتزولید یک داروی امیدوارکننده متعلق به کلاس oxazolidinone است که در برابر *M. tuberculosis* فعال است. این دارو در مدل های سل انسان و موش، فارماکوکینتیک مطلوب، تحمل پذیری مناسب و ایمنی بالایی را نشان داده است. سوتزولید مکانیسم مشابهی با LZD دارد اما در مقایسه با آن، پروفایل ایمنی بهبود یافته ای دارد و همینطور فعالیت ضد مایکوباکتری موثری دارد. نیمه عمر سوتزولید تقریباً ۴ ساعت است [33]. این دارو با اتصال به زیر واحد ریبوزومی S50 روی S23rRNA، تولید پروتئین را مهار کرده و به یک سولفوکسید

فعال (یک متابولیت فعال سوتزولید) تبدیل می شود که نیمه عمر پلاسمایی نسبتاً کوتاهی دارد [34].

TBAJ587:

TBAJ-587 فاز ۱ کارآزمایی بالینی را در اکتبر ۲۰۲۰ آغاز کرد. این دارو به دنبال یک پروژه نسل بعدی بهینه سازی دیاریلکوئینولون طراحی شد که به دنبال شناسایی اعضای جدید از این سری شیمیایی با فعالیت ضد سل مشابه BDQ اما خواص بهبودیافته بود. TBAJ-587 فعالیت قوی تری در برابر *M. tuberculosis* و اثربخشی بهتری در مدل های حیوانی سل دارد. مطالعات اولیه حاکی از آن است که این دارو از نظر ایمنی و فارماکوکینتیک نسبت به BDQ برتری دارد [35].

۹. چالش های پیش روی ریشه کنی سل

در طول سال های گذشته، بار سل تنها با نرخ ۱.۵ تا ۲ درصد در سال کاهش یافته است. چنین سرعت پایینی دارای دلایل متعددی است. اولاً، یک مخزن بزرگ عفونت نهفته سل وجود دارد که همراه با عوامل خطر برای پیشرفت به بیماری فعال، پیری جهانی، تشخیص آهسته و ناکافی موارد، نرخ درمان پایین و مقاومت دارویی، مجموعاً منجر به کاهش بسیار کند بروز این بیماری شده است [36].

علاوه بر این، سل به شدت با عوامل اجتماعی-اقتصادی مرتبط است. عمده افراد آسیب پذیر کسانی هستند که در شرایط زندگی نامناسب، محیط های شلوغ و با تهویه ضعیف زندگی می کنند. همچنین مبتلایان به HIV، دیابت، سوء تغذیه، سوء مصرف الکل و مصرف مواد مخدر و دخانیات، و نیز مهاجران، پناهندگان، زندانیان، اقلیت های قومی و جمعیت های حاشیه نشین در معرض خطر بیشتری قرار دارند. هرچه تولید ناخالص داخلی (GDP) بالاتر باشد، میزان ابتلا به سل کمتر است، در حالی که هر چه سطح سوء تغذیه بالاتر باشد، بروز بیشتر خواهد بود [37].

عوامل مؤثر بر بار سل را می توان در سه لایه چالش طبقه بندی کرد که می توان در برنامه های ملی سل، بخش سلامت عمومی و با اقداماتی فراتر از حوزه سلامت به آنها پرداخت [38]. این اقدامات شامل عملکرد مناسب بخش هایی می شود که با سوء تغذیه، شرایط نامناسب زندگی، تبعیض و حاشیه نشینی مواجه هستند. برای پایان دادن به سل، یک رویکرد چند بخشی شامل مشارکت همه ذینفعان، ادارات دولتی، بخش خصوصی، جوامع محلی و گروه های بازماندگان ضروری است [39]. این رویکرد باید علاوه بر تضمین سلامت و رفاه توسط برنامه های ملی سل و سیستم سلامت عمومی، بخش های مختلف توسعه در چارچوب

اهداف توسعه پایدار (SDGs) را در نظر بگیرد که به انواع عوامل تعیین کننده مؤثر بر سل می پردازد. در این راستا، «چارچوب منطقه ای غرب اقیانوس آرام» برای پایان دادن به سل، مداخلات را در سه لایه طبقه بندی کرده است: عملکردهای ضروری سل، بنیاد سیستم سلامت قوی، و مداخلات فرابخشی. این طبقه بندی رویکرد بهداشت جهانی را منعکس می کند که مشارکت بخش هایی فراتر از سلامت را برای رسیدن به یک پیامد بهداشتی مانند کاهش بار سل پیش بینی می کند [40].

۱۰. اهداف داغ کنونی در کشف داروی *M. tuberculosis* و نامزدهای مربوط به داروی سل ATP سنتاز:

ATP سنتاز یک سیستم آنزیمی پیچیده با توزیع گسترده است که تقریباً در همه اشکال حیات، از پروکاریوت ها تا یوکاریوت ها یافت می شود [41]. در سطح سلولی، این آنزیم در غشای میتوکندری، کلروپلاست، باکتری ها و مخمرها وجود دارد. شکل ATP سنتاز شبیه یک توربین است که دارای دو جزء است: یک قسمت چرخان (F_0) و یک قسمت ثابت (F_1) که توسط یک زیرواحد γ ساقه مرکزی به هم متصل می شوند. سنتازهای ATP دارای خواص متمایزی هستند که به سنتز کارآمد ATP کمک می کنند. سنتاز ATP مایکوباکتریوم از اهمیت ویژه ای برخوردار است زیرا به عنوان یک هدف برای مولکول های بالقوه ضد سل، به ویژه BDQ شناسایی شده است. دانش بهتر در مورد نحوه عملکرد ATP سنتاز مایکوباکتریایی و ویژگی های خاص آن به درک ما از سازگاری متابولیسم انرژی باکتریایی کمک می کند [42]. این ویژگی منحصر به فرد برای مایکوباکتریوم با گسترش زیر واحدهای α متصل به ساقه مرکزی ارائه می شود که از چرخش زیرواحد F_0 در جهت معکوس جلوگیری می کند و در نتیجه باعث صرفه جویی در تخلیه انرژی ATP از مخزن سلول می شود [43,44].

DprE1:

دکاپرنیل فسفوریل-D- β -ریبوز ۲'-پیمراز (DprE1) یک فلاوآنزیم حیاتی در *M. tuberculosis* است. این آنزیم یک مرحله حیاتی را در تولید لیپوآرابینومانان و آرابینوگالاکتان کاتالیز می کند، که هر دو برای بیوسنتز دیواره سلولی ضروری هستند [45]. این اپیمریزاسیون دو مرحله ای دکاپرنیل-فسفو-ریبوز (DPR) به دکاپرنیل-فسفو-آرابینوز (DPA)، پیش ساز سنتز آرابینوگالاکتان و لیپوآرابینومانان را در ارتباط با دکاپرنیل فسفریل-دی-۲-کتو اریتروپنتوز ردوکتاز کاتالیز می کند [46].

MmpL3:

معماری منحصر به فرد پوشش سلولی مایکوباکتریومی نقش مهمی در پاتوژن *M. tuberculosis* دارد. یک پروتئین حیاتی در بیوژن پوشش سلولی در مایکوباکتری ها، که برای انتقال پیش سازهایی به نام مونومیکولات های ترهالوز (TMMs) مورد نیاز است، پروتئین غشای مایکوباکتریال بزرگ ۳ (MmpL3) است. با توجه به نقش اصلی آن در حمل و نقل TMM، MmpL3 یک هدف درمانی جذاب و یک هدف کلیدی برای چندین عامل پیش بالینی بوده است [47]. در سال ۲۰۱۹، اولین ساختارهای کریستالی ناقل MmpL3 و کمپلکس های آن با لیپیدها و مهارکننده ها گزارش شد. این ساختارها چندین ویژگی ساختاری منحصر به فرد MmpL3 را نشان دادند و اطلاعات ارزشمندی را در مورد مکانیسم انتقال TMM ارائه کردند. چندین مهارکننده MmpL3 اخیراً با استفاده از سنجش های مبتنی بر سلول کامل با توان عملیاتی بالا شناسایی شده اند و نشان داده شده است که با هدف قرار دادن MmpL3 از سنتز مایکولیک اسید جلوگیری می کنند [48,49].

۱۱. بحث

سل یک بیماری عفونی مزمن است که تا نیمه اول قرن بیستم هیچ درمان موثری برای آن وجود نداشت. علیرغم در دسترس بودن آنتی بیوتیک های بالقوه درمانی، سل همچنان با نرخ هشداردهنده ای در سرتاسر جهان، به ویژه در کشورهای در حال توسعه، باعث بروز عوارض و مرگ و میر می شود. باسیل های سل معمولاً توسط گرانولوما در افراد دارای سیستم ایمنی محدود می شوند، که در آن یک بن بست مادام العمر بین باکتری و سیستم ایمنی میزبان رخ می دهد (عفونت نهفته سل). درک عمیق تر بیماری و کشف آنتی بیوتیک های موثر برای سل، بهبودی بیماران را تسریع کرده و شیوع و انتقال موارد سل را کاهش داده است [50]. با این حال، مدیریت عفونت های DR-TB چالش برانگیزتر است و منجر به تداوم بی وقفه همه گیری سل می شود. علاوه بر این، تلاش های کنترل سل عموماً به دلیل عفونت همزمان HIV، کووید-۱۹، پابندی ضعیف بیماران به درمان و رویکردهای درمانی غیربهبود در نقاط مختلف جهان با مشکل مواجه می شوند. تعداد گزارش شده جهانی افرادی که به تازگی تشخیص داده شده اند [51].

بر اساس گزارش سالانه WHO، تعداد افراد مبتلا به سل در سال ۲۰۲۲ به ۷.۵ میلیون نفر رسید. این رقم، نه تنها بالاترین آمار

ثبت شده از زمانی شروع نظارت جهانی سل WHO در سال ۱۹۹۵ است، بلکه نشان دهنده افزایش چشمگیر نسبت به ۵.۸ میلیون در سال ۲۰۲۰ و ۶.۴ میلیون در سال ۲۰۲۱ بوده و از سطح پیش از همه گیری کووید-۱۹ در سال ۲۰۱۹ با تعداد ۷.۱ میلیون نیز فراتر رفته است [52]. این افزایش در سال ۲۰۲۲ احتمالاً شامل تعداد قابل توجهی از بیمارانی می باشد که در سال های گذشته به سل مبتلا شده اما تشخیص و درمان آن ها به دلیل اختلالات ناشی از کووید-۱۹ به تأخیر افتاده است. گسترش مقاومت *M. tuberculosis* نسبت به تمام داروهای مورد استفاده در بالین، تحقیقات در زمینه توسعه داروها و رژیم های جدید را در سال های اخیر تسریع کرده است [53].

در ایران، مانند بسیاری از کشورهای جهان، موارد گزارش شده سل در سال ۲۰۲۰ به طور قابل توجهی کاهش یافت که نشان دهنده تأثیر مخرب همه گیری کووید-۱۹ بر خدمات سل است. در آن سال، در مجموع ۵۹۹۳ مورد جدید و عود کننده سل گزارش شده است که در مقایسه با ۸۵۲۴ مورد در سال ۲۰۱۹، نشان دهنده کاهش تقریبی ۳۰ درصدی است. علاوه بر این، نسبت موارد سل اسمیر مثبت خلط نسبت به موارد اسمیر منفی در سال ۲۰۲۰ نسبت به دو سال گذشته افزایش یافته است [54].

در ایران میزان بروز سل بین ۱۰ تا ۴۹ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال تخمین زده می شود. در کشورهایی با شیوع بالای سل، احتمال عفونت همزمان SARS-CoV-2 و *M. tuberculosis* باید در بیماران با یافته های تصویربرداری آتیپیک و/یا تظاهرات بالینی در نظر گرفته شود. هنگامی که سل تشخیص داده نشود، خطر انتقال بیماری به دلیل ماهیت پیش رونده بیماری به طور قابل توجهی افزایش می یابد [54,55]. نصیری و همکاران گزارش کرده اند که شیوع MDR-TB در ایران حدود ۰.۶٪ است. این یافته نشان دهنده چالش های مستمر مدیریت سل در کشور و نیاز فوری به دسترسی به رژیم های درمانی نوین و داروهای پیشرفته مانند BDQ و DLM است. فراهم شدن این داروها می تواند نتایج درمانی را بهبود بخشد، خطر مقاومت بیشتر را کاهش دهد و پیش آگهی بیماران مبتلا به MDR-TB در ایران را ارتقا دهد [56].

تغییر کلیدی در آخرین توصیه های WHO اضافه کردن و اولویت بندی یک رژیم جدید ۶ ماهه خوراکی است. برای افراد مبتلا به MDR/RR-TB، این رژیم شامل بداکوئیلین (B)، پرتومانید (Pa)، لینزولید (L) و موکسی فلوکساسین (M) است و به آن BPALM گفته می شود [56]. برای افرادی که مبتلا به Pre-XDR-TB هستند، می توان از این رژیم بدون موکسی

ویتامین D3 و نانوذرات عامل دار طراحی شده برای هدف قرار دادن مسیرهای میکوباکتریایی جدید است. ارائه این مداخلات از طریق مسیر ریوی ممکن است اثربخشی مدیریت DR-TB را بهبود بخشد. علاوه بر این، ادغام این استراتژی های پیشرفته با رژیم های مرسوم ضد سل می تواند به کاهش خطر ایجاد مقاومت کمک کند. سرمایه گذاری پایدار در تحقیقات واکسن سل ضروری است. اولویت های کلیدی شامل شناسایی آنتی ژن های جدید، سیستم های تحویل نوآورانه و استراتژی های ایمن سازی بهینه با هدف پیشگیری از عفونت و بیماری، به ویژه در جمعیت های آسیب پذیر است. تعریف همبستگی های ایمنی محافظت برای تسریع توسعه واکسن و اطلاع رسانی طراحی منطقی حیاتی است. پیشبرد نامزدیهایی مانند M72/AS01E و MTBVAC در ارزیابی بالینی در مراحل پایانی از اهمیت بالایی برخوردار است، در حالی که ادامه بررسی پلتفرم های نوظهور، از جمله واکسن های مبتنی بر mRNA، نوید بیشتری را ارائه می دهد. فناوری های نوظهور مانند هوش مصنوعی (AI) و یادگیری ماشین (ML) پتانسیل قابل توجهی برای پیشبرد مدیریت سل دارند. الگوریتم های مبتنی بر هوش مصنوعی می توانند مقاومت دارویی را نظارت کنند، دقت تشخیصی را بهبود بخشند و واکنش های جانبی، مدت زمان درمان و نتایج درمانی را پیش بینی کنند. با ادغام مجموعه داده های در مقیاس بزرگ، از جمله اطلاعات ژنومی و تاریخیچه درمان، هوش مصنوعی ممکن است توسعه استراتژی های درمانی شخصی سازی شده را امکان پذیر کند و در نتیجه مداخلات درمانی را بهینه کند. همکاری های بین المللی مداوم و مشارکت های استراتژیک برای پیشبرد تلاش های جهانی برای حذف سل بسیار مهم است. این امر مستلزم تبادل دانش، منابع و تخصص فنی در سراسر مرزها، تقویت همکاری های شمال-جنوب و جنوب-جنوب و حمایت پایدار از ابتکارات جهانی مانند مشارکت توقف سل است. دسترسی عادلانه به تشخیص، درمان ها و واکسن های جدید نیز باید در اولویت قرار گیرد تا از پیشرفت فراگیر اطمینان حاصل شود.

فلوکسازین (BPAL) استفاده کرد [57]. مدت زمان کوتاه تر، هزینه کمتر، بار کمتر قرص و اثربخشی بالای این رژیم جدید، امکان درمان و نتایج درمانی بسیار بهتری را برای افراد مبتلا به MDR/RR-TB یا قبل از XDR-TB فراهم می کند، و همچنین به سیستم های بهداشتی کمک می کند تا به مردم، حتی در زمینه شکست های مرتبط با همه گیری کووید-۱۹، مراقبت های بیشتری را ارائه دهند [58].

علی رغم تلاش های گسترده ای که تا به امروز برای معرفی داروهای مؤثرتر ضد سل به بازار انجام شده است، تنها سه دارو با مکانیسم های اثر جدید از سال ۲۰۱۳ تاکنون تأیید شده اند که آنها نیز با عوارض جانبی جدی مرتبط هستند. در نهایت، تنها یک رویکرد جامع که به تمام جنبه های مقاومت دارویی بپردازد، می تواند تأثیر مثبتی بر ریشه کنی این بیماری داشته باشد [58].

۱۲. نتیجه گیری

سل در ایران با میزان بروز ۱۰ تا ۴۹ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر، چالشی جدی برای سیستم بهداشت است. همه گیری کووید-۱۹ با کاهش ۳۰ درصدی تشخیص موارد جدید در سال ۲۰۲۰ (۵۹۹۳) مورد در مقایسه با ۸۵۲۴ در ۲۰۱۹) برنامه های کنترل سل را مختل کرد. شیوع ۰.۶ درصدی MDR-TB در سال ۲۰۲۳ نیاز فوری به رژیم های نوین مانند BPALM و داروهای چون BDQ و DLM را نشان می دهد. تقویت نظارت، سرمایه گذاری در تحقیقات، و استفاده از فناوری های مانند هوش مصنوعی، همراه با همکاری های بین المللی، برای کاهش بار سل و حرکت به سمت ریشه کنی آن ضروری است.

۱۳. چشم انداز آینده

غلبه بر موانع جاری در کنترل سل، مستلزم یک استراتژی بین المللی هماهنگ در حوزه های حیاتی زیر است: یک رویکرد درمانی بالقوه مستلزم ترکیب BDQ یا سایر نامزدهای دارویی نوظهور با عوامل القا کننده اتوفاجی مانند

REFERENCE

1. Bold TD. A new hope; the M. tuberculosis strikes back. *Cell Host & Microbe*. 2023;31(3):321-2.
2. Agbota G, Bonnet M, Lienhardt C. Management of Tuberculosis Infection: Current Situation, Recent Developments and Operational Challenges. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2023;12(3).
3. Dheda K, Perumal T, Moultrie H, Perumal R, Esmail A, Scott AJ, et al. The intersecting pandemics of tuberculosis and COVID-19: population-level and patient-level impact, clinical presentation, and corrective interventions. *The Lancet Respiratory medicine*. 2022;10(6):603-22.
4. Dartois VA, Rubin EJ. Anti-tuberculosis treatment strategies and drug development: challenges and priorities. *Nature reviews Microbiology*. 2022;20(11):685-701.
5. Dartois VA, Rubin EJ. Anti-tuberculosis treatment strategies and drug development: challenges and priorities. *Nature Reviews Microbiology*. 2022;20(11):685-701.
6. Haley CA, Schechter MC, Ashkin D, Peloquin CA, Peter Cegielski J, Andrino BB, et al. Implementation of Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid in the United States: Experience Using a Novel All-Oral Treatment Regimen for Treatment of Rifampin-Resistant or Rifampin-Intolerant Tuberculosis Disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2023;77(7):1053-62.
7. Mancuso G, Midiri A, De Gaetano S, Ponzio E, Biondo C. Tackling Drug-Resistant Tuberculosis: New Challenges from the Old Pathogen *Mycobacterium tuberculosis*. *Microorganisms*. 2023;11(9).
8. Udoakang AJ, Djomkam Zune AL, Tapela K, Nganyewo NN, Olisaka FN, Anyigba CA, et al. The COVID-19, tuberculosis and HIV/AIDS: Ménage à Trois. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1104828.
9. Sekayi W, Namyalo E, Namayanja J, Kungu JM. Prevalence and predictors of tuberculosis among HIV patients who completed isoniazid preventive therapy (IPT) at Reach out Mbuya community health initiative. *Scientific reports*. 2023;13(1):17602.
10. Li B-Y, Shi W-P, Zhou C-M, Zhao Q, Diwan VK, Zheng X-B, et al. Rising challenge of multidrug-resistant tuberculosis in China: a predictive study using Markov modeling. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020;9(1):65.
11. Surendra H, Elyazar IRF, Puspaningrum E, Darmawan D, Pakasi TT, Lukitosari E, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis control in Indonesia: a nationwide longitudinal analysis of programme data. *The Lancet Global Health*. 2023;11(9):e1412-e21.
12. Chiang SS, Jenkins HE. Shedding Light on Tuberculosis Deaths in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2021;147(4).
13. Drain Paul K, Bajema Kristina L, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher Samuel G, et al. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018;31(4):10.1128/cmr.00021-18.
14. Coleman M, Martinez L, Theron G, Wood R, Marais B. *Mycobacterium tuberculosis* Transmission in High-Incidence Settings-New Paradigms and Insights. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2022;11(11).
15. Pagaduan JV, Altawallbeh G. Chapter Two - Advances in TB testing. In: Makowski GS, editor. *Advances in Clinical Chemistry*. 115: Elsevier; 2023. p. 33-62.
16. Dheda K, Davids M. Latent Tuberculosis Infection-associated Immunodiagnostic Test Responses as Biomarkers of Incipient Tuberculosis: Fruitful or Futile? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;201(8):895-8.
17. Migliori GB, Ong CWM, Petrone L, D'Ambrosio L, Centis R, Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe (Sheffield, England)*. 2021;17(3):210079.

18. Sharafi M, TalebiMoghaddam M, Narouee S, Heiran A, Khaleghi M, Mouseli A, et al. Estimating the impact of the first 2 years of the COVID-19 pandemic on tuberculosis diagnosis and treatment outcomes in Southeastern City in Iran: an interrupted time series analysis of the preceding 10 years of ecological data. *BMC Health Services Research*. 2024;24(1):1489.
19. Togun T, Kampmann B, Stoker NG, Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2020;19(1):21.
20. Diriba G, Alemu A, Yenew B, Tola HH, Gamtesa DF, Mollalign H, et al. Epidemiology of extensively drug-resistant tuberculosis among patients with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2023;132:50-63.
21. Song, H.-W., Tian, J.-H., Song, H.-P., Guo, S.-J., Lin, Y.-H., & Pan, J.-S. (2024). Tracking multidrug resistant tuberculosis: a 30-year analysis of global, regional, and national trends. *Frontiers in Public Health*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1408316>
22. Kang WL, Wang GR, Wu MY, Yang KY, Er-Tai A, Wu SC, et al. Interferon-Gamma Release Assay is Not Appropriate for the Diagnosis of Active Tuberculosis in High-Burden Tuberculosis Settings: A Retrospective Multicenter Investigation. *Chinese medical journal*. 2018;131(3):268-75.
23. Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, Hewison C, Hughes J, Jonckheere S, et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(5):536-44.
24. Zohaib Ali M, Dutt TS, MacNeill A, Walz A, Pearce C, Lam H, et al. A modified BPaL regimen for tuberculosis treatment replaces linezolid with inhaled spectinamides. *eLife*. 2024;13.
25. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, Howell P, Everitt D, Crook AM, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *The New England journal of medicine*. 2020;382(10):893-902.
26. Saluzzo F, Adepoju VA, Duarte R, Lange C, Phillips PPJ. Treatment-shortening regimens for tuberculosis: updates and future priorities. *Breathe (Sheffield, England)*. 2023;19(3):230028.
27. Yadav S. BPaLM Regimen Against Drug-Resistant Tuberculosis in India: A Need of the Hour. *Cureus*. 2024;16(9):e68421.
28. Vanino E, Granozzi B, Akkerman OW, Munoz-Torrico M, Palmieri F, Seaworth B, et al. Update of drug-resistant tuberculosis treatment guidelines: A turning point. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023;130:S12-S5.
29. Kelam LM, Wani MA, Dhaked DK. An update on ATP synthase inhibitors: A unique target for drug development in M. tuberculosis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2023;180-181:87-104.
30. Dupont C, Viljoen A, Thomas S, Roquet-Banères F, Herrmann J-L, Pethe K, et al. Bedaquiline Inhibits the ATP Synthase in Mycobacterium abscessus and Is Effective in Infected Zebrafish. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017;61(11):10.1128/aac.01225-17.
31. Abrahams KA, Batt SM, Gurcha SS, Veerapen N, Bashiri G, Besra GS. DprE2 is a molecular target of the anti-tubercular nitroimidazole compounds pretomanid and delamanid. *Nature Communications*. 2023;14(1):3828.
32. Khoshnood S, Taki E, Sadeghifard N, Kaviar VH, Haddadi MH, Farshadzadeh Z, et al. Mechanism of Action, Resistance, Synergism, and Clinical Implications of Delamanid Against Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis. *Frontiers in microbiology*. 2021;12:717045.
33. Verma N, Arora V, Awasthi R, Chan Y, Jha NK, Thapa K, et al. Recent developments, challenges and future prospects in advanced drug delivery systems in the management of tuberculosis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022;75:103690.
34. Umumararungu T, Mukazayire MJ, Mpenda M, Mukanyangezi MF, Nkuranga JB, Mukiza J, et al. A review of recent advances in anti-tubercular drug development. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2020;67(4):539-59.

35. Fan J, Tan Z, He S, Li A, Jia Y, Li J, et al. TBAJ-587, a novel diarylquinoline, is active against *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2024;68(12):e00945-24.
36. Shrestha S, Kendall EA, Chang R, Joseph R, Kasaie P, Gillini L, et al. Achieving a "step change" in the tuberculosis epidemic through comprehensive community-wide intervention: a model-based analysis. *BMC medicine*. 2021;19(1):244.
37. Wu S, Litvinjenko S, Magwood O, Wei X. Defining tuberculosis vulnerability based on an adapted social determinants of health framework: a narrative review. *Global public health*. 2023;18(1):2221729.
38. Litvinjenko S, Magwood O, Wu S, Wei X. Burden of tuberculosis among vulnerable populations worldwide: an overview of systematic reviews. *The Lancet Infectious Diseases*. 2023;23(12):1395-407.
39. Migliori GB, Bhatia V, D'Ambrosio L, Raviglione MCB, Rijal S. More is needed to end TB: commentary on the United Nations High-Level Meeting on TB. *IJTL open*. 2024;1(1):7-10.
40. Sotgiu G, Sulis G, Matteelli A. Tuberculosis—a World Health Organization Perspective. *Microbiology Spectrum*. 2017;5(1):10.1128/microbiolspec.tnmi7-0036-2016.
41. Guo H, Courbon GM, Bueler SA, Mai J, Liu J, Rubinstein JL. Structure of mycobacterial ATP synthase bound to the tuberculosis drug bedaquiline. *Nature*. 2021;589(7840):143-7.
42. Montgomery MG, Petri J, Spikes TE, Walker JE. Structure of the ATP synthase from *Mycobacterium smegmatis* provides targets for treating tuberculosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021;118(47).
43. Zhang Y, Lai Y, Zhou S, Ran T, Zhang Y, Zhao Z, et al. Inhibition of *M. tuberculosis* and human ATP synthase by BDQ and TBAJ-587. *Nature*. 2024;631(8020):409-14.
44. Vestergaard M, Bald D, Ingmer H. Targeting the ATP synthase in bacterial and fungal pathogens: beyond *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2022;29:29-41.
45. Amado PSM, Woodley C, Cristiano MLS, O'Neill PM. Recent Advances of DprE1 Inhibitors against *Mycobacterium tuberculosis*: Computational Analysis of Physicochemical and ADMET Properties. *ACS Omega*. 2022;7(45):40659-81.
46. Dash S, Rathi E, Kumar A, Chawla K, Kini SG. Identification of DprE1 inhibitors for tuberculosis through integrated in-silico approaches. *Scientific reports*. 2024;14(1):11315.
47. Bolla JR. Targeting MmpL3 for anti-tuberculosis drug development. *Biochemical Society transactions*. 2020;48(4):1463-72.
48. Williams John T, Giletto M, Haiderer Elizabeth R, Aleiwi B, Krieger-Burke T, Ellsworth E, et al. The *Mycobacterium tuberculosis* MmpL3 inhibitor MSU-43085 is active in a mouse model of infection. *Microbiology Spectrum*. 2023;12(1):e03677-23.
49. Shao M, McNeil M, Cook GM, Lu X. MmpL3 inhibitors as antituberculosis drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;200:112390.
50. Cronan, M. R. (2022, March 7). In the Thick of It: Formation of the Tuberculous Granuloma and Its Effects on Host and Therapeutic Responses. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.820134>
51. Stephanie F, Saragih M, Tambunan USF. Recent Progress and Challenges for Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. *Pharmaceutics*. 2021;13(5).
52. Anderer S. New Global Tuberculosis Cases Hit Record High. *JAMA*. 2024.
53. Mancuso G, Midiri A, De Gaetano S, Ponzo E, Biondo C. Tackling Drug-Resistant Tuberculosis: New Challenges from the Old Pathogen *Mycobacterium tuberculosis*. *Microorganisms*. 2023;11(9):2277.
54. Tabarsi P, Mohammad Nourizadeh A, Pourabdollah Tootkaboni M, Askari E. The impact of COVID-19 on TB in Iran: An illustrative study. *Journal of clinical tuberculosis and other mycobacterial diseases*. 2023;31:100357.
55. Connors W, Nishi C, Sekirov I, Cook V, Johnston J. Novel six-month all oral treatment of pre-extensively drug-resistant tuberculosis in Canada: New treatment options present new implementation challenges. *Canada communicable disease report = Releve des maladies transmissibles au Canada*. 2023;49(1):15-20.

56. Khelghati F, Nasirpour Seilakhori F, Goudarzi M, Malekloo S, Shahidi Bonjar AH, Goudarzi H, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Iran: a multicenter study. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace*. 2025;95(1).
57. Ali MZ, Dutt TS, MacNeill A, Walz A, Pearce C, Lam H, et al. A Modified BPaL Regimen for Tuberculosis Treatment replaces Linezolid with Inhaled Spectinamides. *bioRxiv : the preprint server for biology*. 2024.
58. Karnan A, Jadhav U, Ghewade B, Ledwani A, Shivashankar P. A Comprehensive Review on Long vs. Short Regimens in Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Under Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis (PMDT). *Cureus*. 2024;16(1):e52706.