

## اثر ژنتیک داروها

مجله علمی نظام پزشکی

شماره ۱، صفحه ۲۷، ۱۳۴۸

دکتر عباس پوستی \*

**مقدمه:** مبحث جدیدی که امروز دانش فارماکوژنتیک نامیده میشود از شیمی حیاتی و سازمانهای آنزیمی سلولهای بدن گیرنده دارو و عوامل ارثی که میتوانند در این سازمانها اثر بگذارند بحث میکند.

عرضه روزافزون فرآوردههای دارویی بیابازار و تجویز آن بصورت آزاد یا توسط پزشک اهمیت این مطلب را بیشتر روشن میسازد. معمولاً وقتی يك ماده شیمیائی جدید از طرف کارخانه سازنده معرفی میشود، اثرات فیزیولوژیک و فارماکولوژیک آن ابتدا روی حیوانات بررسی و پس از شناسایی کامل از متابولیسم، عوارض و مسمومیت آن در صورت بی خطر بودن و نتایج درمانی رضایتبخش اجازه مصرف برای انسان صادر میگردد. ولی با وجود تمام این تشریفات چه بسا داروهائی که از تمام مراحل آزمایشی و تستهای کنترل بدون عیب گذشته و حتی مصرف عمومی فراوانی نیز پیدا کرده است، معذک از راههای بیولوژیکی جدیدی فعالیت نوظهوری نشان میدهد که در موقع انجام تستهای مربوطه مخفی مانده است و برای مثال کافی است اذداری تراژون معروف یعنی تالیدومید نام ببریم و چنانکه میدانیم یکی از داروهای پرمصرف مسکن حاملگی بود که تمام مراحل آزمایشی را پشت سر گذاشته بود و متأسفانه پس از طی چند سال که در نزد هزاران فامیل مصرف شد اثرات ناهنجار آن به ثبوت رسید و بطوریکه آمار نشان داد تنها در آلمان ده هزار بچه و در ژاپن هزار بچه و در انگلستان ۴۰۰ و در اسکندیناوی ۲۸۰ بچه ناقص الخلقه از خود بیادگار گذاشت تا اینکه مصرف آن ممنوع گردید. و تازه این آمار وحشتناک پس از مدتی کم در کشورهای پیشرفته ای که از نظر علمی

و طبی در سطح بالائی بودند اعلام شد و در غیر اینصورت معلوم نبود این فاجعه، بکجا خاتمه مییافت. اثر تراژونیک تالیدومید درس عبرتی است برای سایر مواد شیمیائی که حتی اثر سلامتی بخش آنها در حیوانات به ثبوت رسیده و از مرحله کنترل استاندارد هم گذشته باشند ولی ممکن است در روی اجتماعات مختلف اثرات سوئی بیار آورند.

تحقیقات ۱۵ سال اخیر نشان داده است که بسیاری موارد از حساسیتهای دارویی متوالی بعلمت ناهنجاریهای ژنتیکی است که بطور منظم با اختلاف منطقه جغرافیائی و ریشههای نژادی ملتها بستگی دارد.

معمولاً داروها در بدن دستخوش تغییراتی میشوند که ممکن است مستقیم (اکسیداسیون- احیاء و غیره) و یا بصورت ترکیب (گلیکوزونید- سولفات- مشتقات استیل و غیره) باشد و واضح است که وضع متابولیتی بیشتر اینداروها احتیاج یک یا چند آنزیم دارد و تغییرات کمی و کیفی این آنزیمها است که روی متابولیسم داروها اثر میکند و بدین ترتیب نقصان ظرفیتی متابولیسم يك ماده شیمیائی باعث تجمع نابجای آن ماده یا متابولیتهای آن در بدن گشته و اثرات سمی غیر قابل انتظاری را بوجود میآورند و برای کنترل ژنتیک این آنزیمها باید متابولیسم داروها را در بدن مطالعه کرده و طبقه انتقال و اختلالات حاصل از فاکتورهای ژنتیکی را نشان داد.

در سالهای اخیر درباره فارماکوژنتیک انتشارات زیادی بچشم میخورد و در این مقاله سعی شده است چند نمونه از اختلالات ارثی در زمینه متابولیسم داروها در درمان شناسی مورد بحث قرار گیرد.

\* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه تهران.

هگزوزمونوفسفات را بمصرف برسانند و در نتیجه از ساخته شدن گلوکاتایون احیا شده جلوگیری بعمل میآید و گلوکاتایون ترکیبی است که برای تمامیت و سلامت گلبولها نهایت اهمیت را دارد. (داروهایی که اثر همولیز آن آنها بعلت نقص آنزیم  $G_6PD$  شناخته شده در جدول نشان داده شده است.

۲ - استیلاسیون سریع و کند ایزونیازید : در سال ۱۹۵۷ بعد از مطالعات زیاد در روی دو قلوها نشان دادند که استیلاسیون ایزونیازید در بدن با فاکتورهای ژنتیکی بستگی دارد و سپس عکس العملهای فردی در متابولیسم آنتی پیرین، دیکومارول و فنیل بوتازون را مربوط بعوامل ژنتیکی شناختند [۸]

واکنش بدن برای غیر فعال کردن ایزونیازید عبارت از تبدیل ترانس استیلاسیون به مشتقات استیل است و کلیهها این ترکیبات استیل را خیلی بهتر از خود ایزونیازید دفع میکنند بدین ترتیب انهدام و ترشح دارو از بدن بستگی به طرز سرعت استیل شدن آن دارد.

Evans [۱] در سال ۱۹۶۰ غلظت خونی ایزونیازید را در روی ۲۶۷ بیمار که بمقدار استاندارد ۹/۸ میلی گرم/کیلو آنرا دریافت کرده بودند بعد از ۶ ساعت اندازه گیری کرد. این زمان طوری انتخاب شده بود که از نظر جذب و انتشار و فعالیت دارو قابل قبول بود. محاسبات و منحنی هیستوگرام نشان داد که این منحنی دومی است (Bimodal) بدین معنی که غلظت متوسط دارو برای عده ای از افراد فوق تقریباً یک میکرو گرم برای هر ساعت کمتر مگب پلاسما است و برای عده ای دیگر بین ۴ - ۵ میکرو گرم در سی سی بود. ویزودی این اختلاف ژنتیک در متابولیسم ایزونیازید مورد دقت قرار گرفت و معلوم شد که دو نوع فنوتیپ جهت متابولیسم سریع و بطئی ایندارو وجود دارد و بصورت دو ژن R و r میباشد و در افرادیکه آنزیم برنده و منتقل کننده عامل استیلاسیون (استیل ترانسفراز کبد) نقصان دارد متابولیسم کند صورت میگیرد و نیمه عمر ایزونیازید بجای ۴۵ - ۸۰ دقیقه که عادی است به ۱۴۰ تا ۲۰۰ دقیقه میرسد (دخالته ژنوتیپ rr) و قریب ۵۲/۵٪ از افراد عادی از این دسته اند. ولی در متابولیسم سریع (ژنوتیپ Rr یا RR) که در گروه جداگانه ای قرار دارند، قریب ۹۰٪ اسکیموها ۴۸٪ اروپائیان دیده میشوند. ولی نباید فراموش کرد که در نوع متابولیسم آهسته ایزونیازید در بدن تجمع پیدا کرده و ایجاد علائم مسمومیت و ورم اعصاب محیطی میکند و این عوارض با تجویز قبلی پیریدوکسین جلوگیری میشود در حالیکه این

۱ - داروهای ضد مالاریای مصنوعی از گروه ۸ - آمینو کینولینها مثل پریماکین در بعضی موارد ایجاد کم خونی همولیتیک شدید مینمایند و تحقیقاتی که در جنگ کره توسط امریکاییها در روی سربازان انجام گرفته نشان داده است که این عارضه اتفاقی نبوده بلکه منحصرأ در میان سربازان سیاه پوست دیده شده است و در مطالعات وسیعتر که از سال ۱۹۵۴ تا ۱۹۵۶ در این زمینه در شیکاگو انجام گرفت علت همولیز را مربوط به کمبود آنزیم گلوکز-شش - فسفات - دهیدروژناز ( $G_6PD$ ) در گلبولهای قرمز افراد مشکوک دانستند و طبق آمار ۱۰٪ از سیاهان امریکائی نیز این نقص آنزیمی را نشان میدادند ولی در بین سفید پوستان نادر بود.

در جنگ جهانی دوم که سولفونامیدها در درمان بیماریهای عفونی مصرف زیادی پیدا کرده بود در بعضی موارد کم خونی همولیتیک حاد پس از مصرف آنها گزارش میشد و چندی بعد موضوع توسط [۹] Sheba که پیوسته در قشون مصر و فلسطین خدمت می کرد مورد مطالعه قرار گرفت و گزارش شد که این ناراحتی تنها در سربازانی که اهل مدیترانه هستند رؤیت شده و در سربازان انگلیسی این منطقه بچشم نمیخورد و بعد معلوم شد که این آنمی همولیتیک در بین یهودیان خاور میانه شایع بوده در حالیکه یهودیان اروپائی بندرت گرفتار میشوند و علت آن نیز کمبود آنزیم ( $G_6PD$ ) گلبولهای قرمز است و این اختلال در نواحی مختلف فرق میکند مثلاً در یمن ۵٪ و در ایران و عراق (۱۵ - ۲۵٪) و در بین یهودیان Kurdish تا ۶۰٪ میرسد [۹]

این عیب آنزیمی بطور ژنی منقل شده و مربوط بیک موتاسیون در کروموزم X میباشد و باعث میشود که گلبولهای قرمز نتوانند

#### داروهای که باعث آنمی همولیتیک میشوند

|                         |                                                                                                                                 |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ضد مالاریا              | پریماکین - پاماکین - پنتاکین - کیناکرین (آتبرین).                                                                               |
| سولفونامیدها و سولفونها | سولفونامید - سولفاپیریدین - سولفاستامید - سولفاتیاژول - سولفی زوکرازول (گاترین) - پیرادین - سولفو کسون - سولفامتو کسی پیریدازین |
| آنتی بیوتیکها           | کلر آلفنیکول - نیترو فورانتومین - فورازولیدین،                                                                                  |
| متفرقه                  | نفتالن - ویتامین K - اسید پارا آمینو سالیسیلیک - اسید استیل سالیسیلیک (آسپیرین) آنتی پیرین - استانیلید                          |

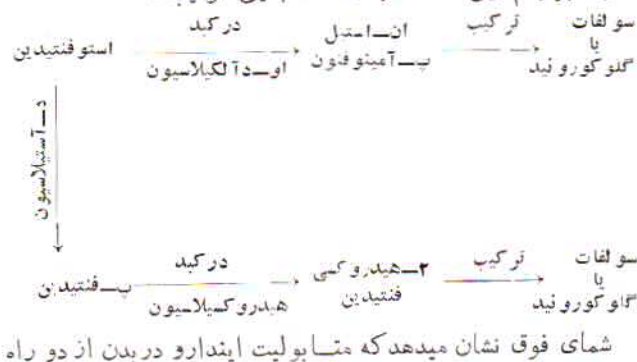


ایندارو سریعتر از معمول است و بمقدار بیشتری دارو احتیاج دارند تا اثر درمانی ظاهر گردد و اینکه هیدروکسیلاز کبد ایندستنه چه خصوصیتی دارد هنوز روشن نشده است .

در یک گزارش دیگر کات و همکارانش [۶] خاطر نشان کردند که عده ای از بیمارانی که DPH و ایزونیاژید را توأم بمقادیر عادی مصرف می کنند ، نیستاموس ، عدم تعادل ، و خواب آلودگی که در حقیقت علائم مسمومیت با DPH است نشان میدهند در صورتیکه اگر این بیماران همان مقدار DPH را به تنهایی دریافت کنند هیچگونه علائم سمی نشان نمیدهند بنابراین پرواضح است که این ایزونیاژید است که تحمل بیماران را نسبت به DPH تقلیل میدهد و آزمایشات در این زمینه در روی میکروزمهای کبد موش بطور In Vitro نشان داد [۷] که ایزونیاژید سبب توقف متابولیسم دی فنیل هیدانتوئین میشود و معقول است که بگوئیم ایزونیاژید یک عامل متوقف کننده هیدروکسیلاسیون DPH در بیماران فوق بوده است و بعلاوه کات تأیید کرد که بیمارانی که در موقع تجویز توأم ایزونیاژید و DPH عدم تحمل نشان میدهند جزء آنهایی هستند که ایزونیاژید را با متابولیسم بطبی غیر فعال می کنند .

و بالاخره مطالعات جدیدتر در روی گروههای خونی نشان میدهند که خانمهایی که از گروه خونی A و AB و یا B هستند و از قرص های ضد حاملگی خوراکی استفاده مینمایند خیلی بیشتر از خانمهای گروه خونی O بعوارض ترمبوآمبولی دچار میشوند [۳] و این مثال جالب دیگری در مورد یافته های ژنتیکی در مقابل واکنش های دارویی است .

۵- متهمو گلوبینی از استوفنتیدین : شهیدی [۱۰] در دو خواهر از یک فامیل سوئیسی که از استوفنتیدین استفاده کرده بودند یک واکنش غیر عادی گزارش داد که با صرف ۲-۵ گرم از ایندارو همولیز شدید و متهمو گلوبینی ظاهر می گشت . وی بعد از تجسسات فراوان باین نتیجه رسید که علت متهمو گلوبینی و همولیز مربوط به متابولیسم این ماده در بدن است بدین ترتیب :



ویتامین در عمل ضد سلی ایزونیاژید دخالتی ندارد .  
اوانس و همکارانش [۲] علائم سمی حاصل از فنل زین ( نارویل ) را نیز شبیه متابولیسم بطبی ایزونیاژید دانسته اند .

۳- هیدرولیز سوکسی نیل کولین توسط کولین استراز پلازما : دیده شده است بعضی از بیماران با دریافت مقدار معمولی سوکسی- نیل کولین عکس العمل شدیدی بصورت فلج طولانی که احتیاج به تنفس مصنوعی نیز دارند از خود نشان میدهند و این حساسیتهای نامساعد را ایدیوسنکرازی مینامند که فامیلیال میباشد و علت این امر نه تنها مربوط به کمبود آنزیم کولین استراز بوده بلکه آنزیم موجود هم غیر معمولی ( آتپیک ) و فعالیتش از حد عادی هم کمتر است و بطور اثری توسط یک کاراکتر اتوزومی مغلوب منتقل میشود و باید توجه داشت که سه ژنوتیپ ( طبیعی - هتروزیگوت - هموزیگوت غیر طبیعی ) را با تست وقفه دهنده ریبوکائین میتوان مشخص نمود ، و مطالعات Kalow [۴] در روی مردم کانادا نشان داد که در حدود ۳/۸٪ آنها دارای ژنهای غیر طبیعی بودند . از طرف دیگر بیمارانی یافت شده اند که نسبت بسوکسی نیل کولین مقاوم بوده و علت آنرا مربوط بوجود استرازی دانسته اند که فعالیتش از حد طبیعی بیشتر است و زمینه ژنتیک نسبت داده اند بعلاوه معتقدند چنین آنزیمهایی در هیدرولیز پروکائین و بسیاری از داروهای بیحس کننده موضعی دیگر نیز دخالت دارند .

۴- متابولیسم کند دی فنیل هیدانتوئین ( دیلاتین ) - این داروی ضد تشنجی خیلی کم از کلیه ها ترشح میشود و جهت بهتر دفع شدن میبایستی به مشتقات محلول در آب و متابولیت های هیدروکسیله تبدیل شود تا با اسید گاو کورونیک ترکیب شده و از ادرار خارج گردد .

هیدروکسیلاسیون دی فنیل هیدانتوئین ( DPH ) توسط یک سیستم آنزیمی موجود در میکروزمهای کبد انجام میگردد و نقصان این سیستم آنزیمی جهت متابولیزه کردن DPH اولین بار توسط Kutt و همکارانش [۵] در یک فامیل گزارش شد و نخستین بیمار کسی بود که با دریافت مقدار معمولی دارو علائم مسمومیت را نشان داد و در حالیکه افزایش غلظت خونی او خیلی بالا بود معدها متابولیت هیدروکسیله آن در ادرار کمتر از عادی نشان میداد و اظهار نظر شد که این عیب ارثی و مربوط به هیدروکسیلاز میکروزومی کبد است و بعضی ها هم معتقد بودند ممکن است بعدم قدرت در تولید این آنزیم بستگی داشته باشد ، در هر صورت این افراد باید مقدار کمتری دارو دریافت کنند تا علائم مسمومیت ظاهر نگردد . همچنین کات ثابت کرد بر عکس در بعضی بیماران متابولیسم

برای همین مقدار دارو بطور طبیعی نیمه عمر آن  $5 \pm 27$  ساعت است ولی همین شخص هم بعد از دریافت مقدار کمی از ترکیبات کومارین (وارفارین) حساسیت غیرطبیعی نشان داد و به هماتوم طناب نخاعی و فلج دائمی مبتلا گشت. باید اضافه شود که متابولیسم دیکومارول بطور کامل روشن نیست و احتمالاً توسط آنزیمهای میکروزمهای کبد هیدروکسیله می گردد ولی آنتی پیرین و فنیل بوتازون بطور حتم توسط آنزیمهای فوق متابولیزه می گردند. در مواقعی که آنومالیهای تشریحی میکروسکوپی و ماکروسکوپی ارثی در افراد دیده میشود امکان بروز حوادث نامطلوب دارویی زیاد است و بایستی توجه نمود. مثلاً بیماران مبتلا به گلوکومی که بطور ارثی دارای زاویه طاق قدامی تنگ (گلوکوم بازویه بسته) هستند نسبت به آتروپین و داروهای میدریاتیک دیگر افزایش شدید فشار داخل چشمی نشان میدهند.

بیماران منگولیسیم نیز به آتروپین خیلی حساس بوده و حتی مقادیری که افراد عادی براحتی قبل از عمل جراحی تحمل میکنند ممکن است برای آنها کشنده باشد و همچنین ثابت شده است که تقطیر موضعی آتروپین در چشم منگولیسیم ها، میدریازی خیلی بیشتر از افراد عادی میدهد.

است. یکی راه اصلی و معمولی توسط او- دآلکیلایسیون که سرانجام به مشتقات سولفات یا گلوکوروئید تبدیل و از ادرار دفع میشود. راه دیگر که فرعی است بوسیله داستیلایسیون است که برای انجام هردو راه احتیاج به سیستم آنزیمی اکسیداتیو میکروزمهای کبد است. شهیدی از راه تجزیه ادرار در دو خواهر فوق الذکر نشان داد که علت همولیز و هموگلوبینمی مربوط به نقص سیستم آنزیمی جهت راه متابولیت اصلی (او- دآلکیلایسیون) بوده که ناچاراً دارو از راه فرعی داستیلایسیون و هیدروکسیلایسیون تبدیل به ۲-هیدروکسی فنتیدین گشته است و یک او- آمینوفنول را مسئول این عوارض سمی دانسته است.

تغییرات ژنتیک با داروهای دیگر: چند سالی است که اختلافات فردی وسیعی در نیمه عمر بیولوژیک و متابولیسم داروهای گوناگون شناخته شده است از جمله: دیکومارول - آنتی پیرین و فنیل بوتازون را میتوان نام برد و بطور کلی افراد با ساختمان ژنتیکی و بیولوژیک خاص خود نسبت به ریک از داروهای مزبور واکنش نشان میدهند. بسیاری از محققین در این موارد هم آنزیمهای میکروزمهای کبد را دخیل میدانند چنانکه سولومن [۱۱] در یک بیمار متابولیسم آهسته دیکومارول را با نیمه عمر ۸۲ ساعت گزارش کرد در صورتیکه

در تابلو زیر خلاصه ای از متابولیسم ارثی و اختلالات ملکولی ژنتیک داروها عرضه میشود.

| اثرات                               | دارو                                                                                                                         | موارد ارثی                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| همولیز<br>متهمو گلوبینمی            | پریماکین<br>دی آمینودی فنیل سولفون<br>سولفو نامیدها<br>مشتقات نیترو فوران<br>سولفو نامیدها - استانیلید - نیتريت ها . آمین ها | ۱- عیوب آنزیمی گلوبولهای قرمز:<br>گلوکز - ۶ - فسفات - د هیدروژناز<br>۶- فسفو گلو کورو نیک د هیدروژناز<br>گلو تاتیون ردو کتاز<br>سنتز گلو تاتیون<br>دیا فوراز (متهمو گلوبین ردو کتاز) |
| همولیز<br>همولیز                    | سولفو نامیدها - نیتريت ها<br>سولفو نامیدها - پریماکین                                                                        | ۲- همو گلوبین های مختلف:<br>همو گلوبین H<br>همو گلوبین زوریخ (Zurich)                                                                                                                |
| نقصان ترکیباتی مثل<br>گلو کوروئیدها | سالیسیلاتها - مانتول - تترایدرو-<br>کورتیزون                                                                                 | ۳- گلو کورنیل ترانسفر از کید:<br>(Crigler - Najjar syndrom)                                                                                                                          |
| افزایش سنتز پورفیرین                | باریتوریک ها                                                                                                                 | ۴- پورفیری (تیپ کبدی)                                                                                                                                                                |
| افزایش ترشح گزیلوز                  | آمینوپیرین - مانتول                                                                                                          | ۵- پنتوزوری                                                                                                                                                                          |



**خلاصه :** در این مقاله با ذکر چند مثال یادآوری شد که به علت وجود اختلافات ژنتیکی نسبت به مواد شیمیایی بایستی سمیت دارو، اختلاف نژاد و منطقه جغرافیایی را در متابولیسم و توزیع دارو در مد نظر داشت و واضح است که اثر سمی یک دارو را نباید محدود به کنترل افراد معدودی کرده و مصرف آنرا برای عموم جایز دانست و حتی داروهایی که در بعضی کشورهای بزرگ پیشرفته جهان ارزیابی شده و مصرف زیادی هم پیدا کرده است بدون چون و چرا و کنترل مجدد برای سایر کشورها و ملت‌ها (که از نظر نژادی و محل جغرافیایی اختلاف دارند) نباید تعمیم داده شود.

یک داروی جدید وقتی وارد کشوری می‌گردد باید حتماً تحت کنترل و آزمایش کلینیکی قرار گیرد و هرگونه واکنش نامطلوب و عوارض سمی آن توسط صاحب نظران حرفه‌ای و مؤسسات بهداشتی کشور مربوطه مورد تبادل نظر قرار گرفته و گزارش شود و در صورت سالم بودن اجازه مصرف آن برای عموم صادر گردد و برای نمونه از قرص‌های ضد حائلمگی خوراکی نام برده میشود که اکنون در سراسر دنیا تحت بررسی و مطالعه است و گزارشهای رسیده از انگلستان حاکی است که در بعضی موارد خرابی نسج کبد و ترمبوآمبولی با این داروها دیده شده است.

#### REFERENCES

1. Evans, D. A. P. (1960). Brit. Med. J., 2, 485
2. Evans, D. A. P. et al. (1965). Clin. Pharmacol. Therap., 6, 430.
3. Jick, H. et al. (1969). Lancet, 1, 539.
4. Kalow, W. et al. (1957). Canad. J. Biochem., 35, 339.
5. Kutt, H. et al. (1964). Neurology, 14, 542.
6. Kutt, H. et al. (1966). Neurology, 16, 594.
7. Kutt, H. et al. (1968). Neurology, 18, 706.
8. La Du, B. N. (1969). J. Med. Clin. North Amer., 53, 839.
9. Szeinberg, A. and Sheba, Ch., (1968). Israel, J. Med. Sc., 4, 488.
10. Shahidi, N. T. (1968). Ann. N. Y. Acad. Sci., 151, 822.
11. Soloman, H. M. (1968). Ann. N. Y. Acad. Sci., 151, 932.