ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of Drug-induced Liver Injury and its Relationship with NAT2 Gene Polymorphisms in Tuberculosis Patients

Farhang Babamahmoodi[1],
Samaneh Kamalabadi Farahani[2],
Dariush Ramezani[3],
Nematollah Ahangar[4]

[1] Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Doctor of Pharmacy, Students Research Committee, Ramsar International Branch, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Specialist in Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4]Associate Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 25, 2017 Accepted June 17, 2017)

Abstract

Background and purpose: The main purpose of this study was determination of different genotypes and phenotypes of N-acetyltransferase 2 gene and its relationship with drug-induced liver injury among patients in Mazandaran province, Iran, which was done for the first time.

Materials and methods: A total of 65 newly diagnosed unrelated pulmonary tuberculosis patients (47 men, 18 women) was enrolled in the study. A combination of polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism method was used to investigate different allels of N-acetyltransferase-2. The patients were followed for occurrence of antituberculosis induced hepatotoxicity during the course of treatment. Relationship between N-acetyltransferase-2 phenotypes and antituberculosis induced hepatotoxicity was evaluated.

Results: Frequency of slow, intermediate and fast acetylator genotypes in patients were 34%, 60% and 6%, respectively. Hepatotoxicity was diagnosed in 13.64% of slow acetylators, in 2.56% of intermediate acetylators and interestingly in none of the fast acetylators. The Chi-Square Test showed no significant difference between different acetylation phenotypes and risk of hepatotoxicity (P = 0.1086).

Conclusion: These results could improve treatment profile, prevent from drug-related adverse effects such as hepatotoxicty and lead to better outcomes in tuberculosis patients.

Keywords: tuberculosis, liver injury, anti-tuberculosis drugs, NAT2, polymorphism

J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27 (151):52-61 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-17]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هفتم شماره 151 مرداد سال 1396 (61-52)

ارزیابی آسیب کبدی ناشی از مصرف دارو و ارتباط آن با پلی مرفیسم های ژن NAT2 در بیماران مبتلا به سل

فرهنگ بابامحمودی[1]
سمانه کمال آبادی فراهانی[2]
داریوش رمضانی[3]
نعمت اله آهنگر[4]

چکیده

سابقه و هدف: هدف از انجام تحقیق حاضر، برای نخستین‌بار در استان مازندران، تعیین ژنوتیپ و فنوتیپ آنزیم N-استیل ترانسفراز-2 در افراد مبتلا به سل استان مازندران و ارزیابی رابطه بین فنوتیپ‌های استیله کننده و آسیب کبدی ناشی مصرف از داروهای ضد سل می‌باشد.

مواد و روش‌ها: 65 بیمار غیر خویشاوند (47 مرد و 18 زن) مبتلا به سل در این مطالعه وارد شدند. در بررسی تعیین الل‌های NAT2 از روش PCR-RFLP استفاده شد. هم‌چنین بیماران مبتلا به سل در طی درمان با داروهای ضد سل از نظر بروز آسیب کبدی بررسی شده و ارتباط بین فنوتیپ‌های NAT2 و داروهای ضدسل القا کننده آسیب کبدی ارزیابی شد.

یافته‌ها: توالی فنوتیپ استیله‌کننده آهسته، متوسط و سریع در بیماران مبتلا به سل به ترتیب 34، 60 و 6 درصد به‌دست آمد. آسیب کبدی در 13/64 درصد استیله کننده‌های آهسته و 2/56 درصد استیله کننده‌های متوسط دیده شد و به‌طور قابل ملاحظه‌ای در هیچ‌یک از افراد دارای فنوتیپ استیله‌کننده سریع دیده نشد. بر اساس آزمون کای مربع، تفاوت آماری معنی‌داری بین افراد دارای فنوتیپ‌های مختلف از نظر ابتلا به آسیب کبدی مشاهده نشد (P=0/1086).

استنتاج: به‌طورکلی، نتایج حاصل از این مطالعه در بیماران مبتلا به سل، می‌تواند در تنظیم دوزاژ داروها، کاهش عوارض جانبی داروهای ضدسل به خصوص آسیب کبدی و در نهایت بهبودی و کامل شدن روند درمان در این بیماری مثمرثمر واقع شود.

واژه های کلیدی: توبرکولوزیس، آسیب کبدی، داروهای ضد سل، NAT2، پلی‌مرفیسم

مقدمه

سل یک بیماری عفونی مهم می‌باشد که در سرتاسر جهان، اعم از کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه گسترش پیدا کرده است؛ به‌طوری که سالانه بیش‌تر از 9 میلیون نمونه جدید سل فعال گزارش می‌شود. ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازینامید خط اول درمان چند دارویی سل می‌باشند. اغلب داروهای ضدسل، القاکننده آسیب کبدی‌اند که این آسیب، یک عارضه دارویی رایج و جدی و یکی از چالش برانگیزترین مشکلات کلینیکی و در عین حال عامل بیمارستانی شدن و تهدید حیات بیمار می‌باشد(1).

مولف مسئول: نعمت اله آهنگر - مرکز تحقیقات علوم دارویی و گروه سم شناسی/فارماکولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران Email: n.ahangar@mazums.ac.ir
1. استاد، گروه عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. دکتر داروساز، کمیته تحقیقات دانشجویی، واحد بین الملل رامسر ، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. متخصص بیماریهای عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. دانشیار، گروه سم شناسی/فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی و دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1396/1/5 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1396/3/19 تاریخ تصویب : 1396/3/27

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-17]

میزان بروز این سمیت در کشورهای در حال توسعه بیش‌تر از کشورهای توسعه‌یافته گزارش شده است(2). اگر درمان به موقع صورت نگیرد، این آسیب می‌تواند حتی کشنده باشد. در این بین، مشکلات ژنتیکی ممکن است باعث شکست درمان، مقاومت دارویی یا عود بیماری گردند(1).

در بین داروهای ذکر شده، ایزونیازید و متابولیت‌های آن، از جمله هیدرازین و استیل هیدرازین نقش اصلی را در ایجاد سمیت کبدی دارد(5، 3، 1). متابولیسم ایزونیازید از دو روش مستقیم و غیرمستقیم صورت می‌گیرد. در مسیر مستقیم بر اثر هیدرولیز، عامل آمید ایزونیازید به هیدرازین و ایزونیکوتینیک اسید تبدیل می‌شود. در مسیر غیرمستقیم، ایزونیازید ابتدا استیله شده و تولید استیل ایزونیازید می‌نماید، سپس به وسیله آنزیم N -استیل ترانسفراز به ایزونیکوتینیک اسید و استیل هیدرازین تبدیل می‌شود. استیل هیدرازین استیله شده و هیدرازین تولید می‌نماید. استیل هیدرازین و هیدرازین متابولیت‌های سمی هستند. در هر دو مسیر، آنزیم آمیداز نقش ویژه‌ای دارد(6).

این واسطه‌های هپاتوتوکسیک از طریق CYP2E1 و بعضی از واسطه‌ها از طریق GST نیز سم‌زدایی می‌شوند. آنزیم‌های متابولیزه‌کننده داروها، در دو مسیر سنتز و سم‌زدایی این متابولیت‌های فعال، نقش بحرانی دارند. در بحث داروهای ضد سل القاکننده آسیب کبدی، مطالعات بر روی چند آنزیم متابولیزه کننده شامل NAT2، CYP2E1، GSTT1 و GSTM1 متمرکز است. سمیت کبدی ایزونیازید، به صورت افزایش گذرا و ملایم آنزیم‌های آمینوترانسفراز در 20-10 درصد بیماران مبتلا به سل دیده شده است(7، 1).

فاکتور مهم دیگر در القای سمیت کبدی ایزونیازید، تنوع ژنتیکی یا پلی مورفیسم *NAT2* می‌باشد(7) که از این نظر، این آنزیم به سه فنوتیپ متفاوت شامل: آهسته، متوسط و سریع خود را نشان می‌دهد(8). با توجه به اهمیت مقوله درمان موفق بیماری سل در کنار عدم بروز مقاومت دارویی و عوارض آن‌ها و نیز عدم وجود گزارشی مبنی بر وضعیت ژنتیکی بیماران مبتلا به سل مازندران و ارتباط آن با بروز سمیت کبدی ناشی از مصرف داروها، بر آن شدیم در این مطالعه موارد ذیل را مورد بررسی قرار دهیم:

1- تعیین پلی مورفیسم‌ها و فنوتیپ و ژنوتیپ *آنزیم NAT2* در جمعیت بیمار مبتلا به سل استان مازندران

2- تخمین ارتباط بین فنوتیپ استیله کننده و وقوع آسیب کبدی ناشی از دارو در جمعیت بیمار مبتلا به سل استان مازندران

3- مصرف دز موثر دارو در کنار حداقل عارضه و کامل نمودن طول دوره درمان و در نتیجه کاهش مقاومت دارویی

مواد و روش ها

نمونه‌های مورد مطالعه

نمونه‌گیری از 65 بیمار (47 مرد و 18 زن) غیر خویشاوند مبتلا به سل بستری شده در بخش ریفرال و آموزشی بیماری‌های عفونی مرکز آموزشی- درمانی رازی قائمشهر به شکل آینده‌نگر و در فاصله زمانی مهر 1393 تا بهمن 1394 انجام شد. اخذ نمونه از بیماران فوق با ارائه توضیحات کامل در خصوص طرح و کسب رضایت کتبی از ایشان بابت شرکت در طرح صورت گرفت .

حدود 5 ml خون محیطی از نمونه‌هایی که سل تازه تشخیص داده شده با حداقل سن 17 سال و کاندید برای درمان استاندارد دارویی در طی 6 ماه با رژیم‌های مشتمل بر 3 یا 4 دارو بودند، گرفته و در فریزر 20°C- جهت تعیین وضعیت ژنتیکی نگهداری شد. کلیه نمونه‌هایی که پیش از شروع درمان دارای نشانه‌هایی از آسیب کبدی شامل انواع هپاتیت‌های ویروسی، آسیب کبدی ناشی از مصرف مکمل‌های گیاهی یا داروهای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-17]

دیگر، ابتلا به ویروس HIV و یا هر نوع اختلال مبتنی بر زردی و یرقان بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند.

بیماران فوق تحت درمان روزانه با 300 mg ایزونیازید، 600 mg ریفامپین، 20 mg/kg پیرازینامید و 15 mg/kg اتامبوتول قرار داشتند؛ به‌طوری‌که در دو ماه نخست رژیم سه دارویی شامل ایزونیازید، ریفامپین و اتامبوتول و در چهار ماه بعد رژیم چهار دارویی شامل ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازینامید را دریافت می‌نمودند.

علائم بالینی آسیب کبدی ناشی از داروهای ضد سل به صورت بی‌اشتهایی، دردهای شکمی، استفراغ، درد ربع فوقانی سمت راست، زردی، تب، ادرار تیره، کهیر، عدم میل به سیگار و حالت تهوع متناوب در حضور هر مقدار از آنزیم‌های کبدی ظهور می‌یابد و برای اطمینان از آسیب ایجاد شده، تست‌های پاراکلینیکی مانند تست عملکرد کبدی از قبیل اندازه گیریAST ، ALT، ALP، بیلی روبین مستقیم و تام صورت گرفت. افزایش آنزیم‌های کبدی AST و ALT به میزان 3 برابر مقدار پایه بعد از شروع درمان در کنار علائم بالینی یا افزایش آنزیم‌های فوق به میزان 5 برابر پایه بدون وجود علائم به عنوان سمیت و آسیب کبدی در نظر گرفته شد.

تست عملکرد کبدی و علائم ناشی از آسیب کبدی قبل از شروع درمان، یک روز در میان در طی دو هفته اول درمان و سپس هفته‌ای یک‌بار چک شدند(10، 9، 7).

استخراج DNA و تعیین ژنوتیپ

DNA ژنومی از 200 µl خون کامل و به‌وسیله مینی‌کیت استخراج DNA خون و بافت DynaBioTM (تکاپوزیست، ایران) بر طبق پروتکل شرکت تولیدکننده کیت استخراج گردید. پس از استخراج، نمونه‌های DNA در فریزر در دمای 20°C- نگهداری شد.

تعیین ژنوتیپ*NAT2* ، به روش PCR-RFLP صورت گرفت. در روند PCR ، از پرایمرهای (تکاپوزیست، ایران) Forward با توالی 5'-AGATGTGGCAGCCTCTAGAA-3' و پرایمر reverse با توالی 5'-ATTAGTGAGTTGGGTGATAC-3' و DNA استخراج شده در حجم نهایی 20 µl استفاده شد. برنامه زمانی و دمایی دستگاه ترموسایکلر(BIO-RAD, USA) در مراحل Initial denaturation، Denaturation ، Annealing، Extension، Final extension به ترتیب 5 دقیقه وﺟ 94، 0:45ثانیه وﺟ 94، 0:45ثانیه وﺟ 51، 0:45ثانیه وﺟ 72، 5 دقیقه وﺟ 72 در 30 سیکل تنظیم شد. محصول PCR توسط سه آنزیم محدودکننده به نام‌های Kpn1، Taq1 و BamH1 در نواحی 481 (NAT2*5، Kpn1)، 590 (NAT2*6، Taq1) و 857 (NAT2*7، BamH1) برش داده شد. هر 3 آنزیم برش‌دهنده ساخت شرکت فرمنتاز،کشور لیتوانی بودند.

الل‌های *NAT2* شامل الل سریع NAT2*4 از نوع wild-type و سه الل آهسته NAT2*5 ، NAT2*6 و NAT2*7 از نوع پلی مورفیسم‌های نوکلئوتیدی به ترتیب C>T 481 ، G>A 590 و G>A 857 هستند. از این رو افرادی که یک یا دو نوع از الل NAT2*4 را دارا باشند، فنوتیپ سریع (ژنوتیپ هموزیگوت)، افرادی که یک الل NAT2*4 و یک الل جهش‌یافته را دارا باشند، فنوتیپ متوسط (ژنوتیپ هتروزیگوت) و افرادی که دو الل جهش‌یافته را دارا باشند فنوتیپ آهسته (مخلوطی از الل‌های جهش‌یافته) را نشان می‌دهند(11). محصول حاصل از فرآیندRFLP ، در ژل آگارز 3 درصدحاوی 0/5 µl اتیدیوم بروماید بارگذاری و در نهایت باندهای جدا شده براساس وزن مولکولی، توسط UV trans-illuminator مشاهده شد.

آنالیز آماری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-17]

اطلاعات به‌دست آمده توسط نرم افزار Graph-Pad Prism مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای مقایسه فراوانی فنوتیپ‌های سریع، متوسط و کند آنزیم NAT2 و ارتباط آن با بروز سمیت کبدی از آزمون کای مربع و Fisher's exact probability استفاده شد. P <0/05 به‌عنوان حداقل سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

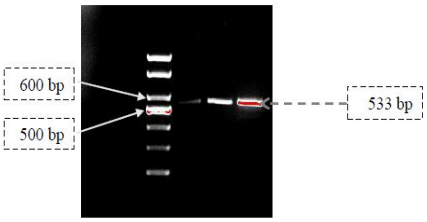
یافته ها

در این مطالعه، 65 نفر از افراد مبتلا به سل مراجعه‌کننده به بیمارستان رازی مورد ارزیابی قرار گرفتند که مشخصات دموگرافیک آن‌ها در جدول شماره 1 آورده شده است.

جدول شماره 1: وضعیت دموگرافیک نمونه‌های مورد پژوهش

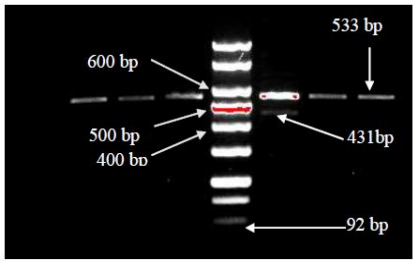
جنسیت	تعداد	سن			
		میانگین	انحراف معیار	مینیمم	ماکزیمم
مرد	47	43	18/85	17	88
زن	18	42/4	17/50	20	79
جمع کل	65	42	18/07	17	88

انجام واکنش PCR با استفاده از پرایمرهای ذکر شده و شرایط مذکور در دستگاه ترموسایکلر سبب ایجاد باند با اندازه 533 جفت باز گردید. نمونه‌ای از باند محصول PCR در کنار 50 bp DNA Ladder در تصویر شماره 1 نشان داده شده است.

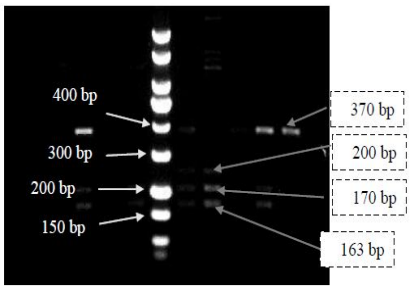


تصویر شماره 1: تصویر ژل الکتروفورز محصول PCR در کنار DNA Ladder

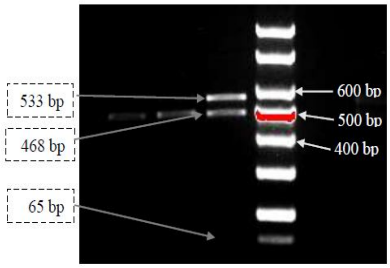
هم‌چنین تصاویر مربوط به نتایج هضم آنزیمی محصولات PCR با آنزیم‌های Kpn1، Taq1 و BamH1 به ترتیب در تصاویر شماره 2، 3 و 4 نشان داده شده است.



تصویر شماره 2: تصویر ژل الکترو فورز محصول فرآیند RFLP برای آنزیم Kpn1 در کنار 100 bp DNA Ladder



تصویر شماره 3: تصویر ژل الکترو فورز محصول فرآیند RFLP برای آنزیم Taq1 در کنار 100 bp DNA Ladder



تصویر شماره 4: تصویر الکترو فورز محصول فرآیند RFLP برای آنزیم BamH1 در کنار 100 bp DNA Ladder

توالی فنوتیپ استیلاتورهای آهسته، متوسط و سریع در بیماران مبتلا به سل به ترتیب 34، 60 و 6 درصد به‌دست آمد (جدول شماره 2).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-17]

جدول شماره 2: توزیع ژنوتیپ و فنوتیپ ژن *NAT2* در بین 65 بیمار مبتلا به سل

ژنوتیپ	فنوتیپ	تعداد مشاهده شده	درصد مشاهده شده
*4/*4	سریع	4	6
	مجموع	4	6
*4/*5	متوسط	31	48
*4/*6	متوسط	4	6
*4/*7	متوسط	4	6
	مجموع	39	60
*5/*5	آهسته	8	12
*5/*6	آهسته	5	8
*5/*7	آهسته	9	14
*6/*6	آهسته	0	0
*6/*7	آهسته	0	0
*7/*7	آهسته	0	0
	مجموع	22	34

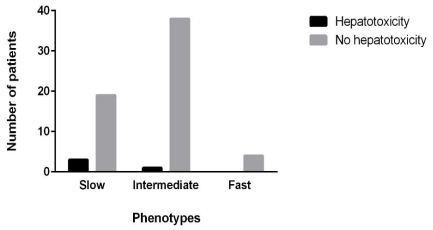
ارتباط بین پراکندگی فنوتیپ و جنسیت در جدول شماره 3 نشان داده شده است. به‌طورکلی آسیب کبدی در 6/15 درصد بیماران مشاهده شد که این آسیب در 13/64 درصد استیله کننده‌های آهسته و 2/56 درصد استیله کننده‌های متوسط دیده شد و به طور قابل ملاحظه‌ای در هیچ یک از استیله‌کننده‌های سریع دیده نشد (جدول شماره 4). پراکندگی فنوتیپ‌های مختلف از نظر ابتلا یا عدم ابتلا به سمیت کبدی در تصویر شماره 5 نشان داده شده است.

جدول شماره 3: ارتباط بین پراکندگی فنوتیپ‌های مختلف و جنسیت نمونه‌ها

فنوتیپ	آقایان	خانم ها
آهسته	18	4
متوسط	26	13
سریع	3	1

جدول شماره 4: ارتباط فنوتیپ‌های ژن *NAT2* و بروز آسیب کبدی ناشی از داروهای ضد سل

فنوتیپ		سمیت کبدی		جمع کل
		خیر	بله	
آهسته	تعداد	19	3	22
	درصد با استیلاسیون	86/36	13/64	100/0
متوسط	تعداد	38	1	39
	درصد با استیلاسیون	97/44	2/56	100/0
سریع	تعداد	4	0	4
	درصد با استیلاسیون	100/0	0	100/0



شکل شماره 5: نمودار پراکندگی فنوتیپ‌های مختلف از نظر ابتلا یا عدم ابتلا به سمیت کبدی

بحث

در چندسال اخیر، تلاش‌های زیادی جهت کشف ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های آنزیم‌های متابولیزه‌کننده داروها و آسیب کبدی القا شده توسط داروهای ضدسل در جمعیت‌های مختلف انجام شده است(1).

گزارشات زیادی مبنی بر تعیین ژنوتیپ *NAT2* ، الگوی استیلاسیون و ارتباط فنوتیپ *NAT2* و سمیت کبدی در نژادهای مختلف ارائه شده است، اما این دست گزارشات در ایران بسیار کم است(11). این مطالعه اولین تحقیق انجام شده در مورد ارزیابی ژنوتیپ *NAT2* و پروفایل استیلاسیون در بیماران مبتلا به سل در استان مازندران می‌باشد. اغلب بیان می‌شود که رابطه معنی‌داری بین فنوتیپ استیله‌کننده و وقوع سمیت کبدی ناشی از داروهای ضد سل وجود دارد؛ اما مطالعه انجام

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-17]

شده حاضر نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه‌ها از نظر بروز سمیت کبدی وجود ندارد. به‌عبارت دیگر بروز تنها 4 مورد سمیت کبدی (سه مورد در گروه فنوتیپ آهسته و یک مورد در فنوتیپ متوسط) در بین 65 نمونه حاکی از عدم معناداری آماری تفاوت افراد با فنوتیپ‌های مختلف در ابتلا به سمیت کبدی است. اگرچه بیش‌ترین میزان سمیت کبدی با 13/64 درصد در افراد دارای فنوتیپ آهسته مشاهده شد.

در این مطالعه، توالی فنوتیپ استیلاتورهای آهسته، متوسط و سریع در بیماران مبتلا به سل به ترتیب 34، 60 و 6 درصد به‌دست آمد. محدوده وقوع سمیت کبدی ناشی از داروهای ضد سل 36-1 درصد می‌باشد(15 ،12). در این مطالعه، آسیب کبدی در 6/15 درصد بیماران مشاهده شد که در هم‌خوانی با مطالعات دیگر انجام شده در دنیاست؛ این آسیب در 13/64 درصد استیله‌کننده های آهسته و 2/56 درصد استیله کننده‌های متوسط دیده شد و به طور قابل ملاحظه‌ای در هیچ‌یک از استیله‌کننده‌های سریع دیده نشد. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در استان مازندران، غالب افراد فنوتیپ استیله کننده متوسط دارند و متابولیسم داروها در این افراد به طور نرمال انجام می‌شود. بر طبق دو مطالعه همکاران در تهران مشخص شده بود که آسیب کبدی ناشی از داروهای ضدسل در استیله‌کننده‌های آهسته نسبت به سریع بیش‌تر است(11 ،1). بر این اساس می‌توان استنباط کرد که در استان مازندران مانند استان تهران، آسیب کبدی ناشی از داروهای ضد سل در استیله‌کننده‌های آهسته بیش‌تر از سریع می‌باشد. در واقع فنوتیپ آهسته بیش‌تر در معرض ابتلا به سمیت کبدی ناشی از داروهای ضد سل است.

با بررسی در منابع مختلف می‌توان به‌این نتیجه رسید که در بعضی از مقالات و منابع، به ارتباط بیش‌تر فنوتیپ استیله‌کننده سریع با سمیت کبدی اشاره شده است و در بعضی از مقالات و منابع دیگر همانند مطالعه حاضر، فنوتیپ استیله کننده آهسته به میزان بیش‌تری در افرادی که دارای عارضه کبدی هستند، مشاهده شده است(16).Mitchell و همکاران ادعا کرده‌اند که سمیت کبدی ناشی از مصرف ایزونیازید در بیماران دارای فنوتیپ استیله‌کننده سریع، بیش‌تر اتفاق می‌افتد(14). درحالی‌که مطالعات متعدد دلالت بر افزایش قابل ملاحظه بروز آسیب کبدی ناشی از مصرف دارو در افراد کند استیله‌کننده دارند. حدود 28 برابر افزایش خطر ابتلا به آسیب کبدی ناشی از مصرف دارو در افراد کند استیله‌کننده در مقایسه با فنوتیپ سریع در بیماران ژاپنی و تایوانی مشاهده شده است(18 ،17). مطالعه دیگری در کشور کره حکایت از 8-3 برابری افزایش بروز این آسیب در افراد دارای فنوتیپ آهسته است. این مطالعه تعیین ژنوتیپ آنزیم *NAT2* را به‌عنوان یک ابزار مهم پیش‌بینی و جلوگیری از آسیب کبدی ناشی از مصرف دارو مطرح کرده است(19). هم‌چنین مطالعه‌ای در کشور تونس، به‌فنوتیپ آهسته به‌عنوان یک عامل بالقوه ابتلا به آسیب کبدی ناشی از مصرف دارو اشاره کرده و تعیین ژنوتیپ را به‌عنوان یک بیومارکر مهم در ارزیابی و مدیریت این آسیب پیشنهاد داده است(20). در تناقض با موارد فوق، یک مطالعه موردی-شاهدی که بیماران قفقازی مبتلا به سل را از نظر آسیب کبدی ناشی از مصرف دارو مورد بررسی قرار داده است، ارتباط قابل توجهی بین فنوتیپ استیله‌کننده و بروز عارضه کبدی نیافته است(10). این تناقض و تفاوت در نتیجه‌گیری نهایی ممکن است ناشی از نحوه تعیین ژنوتیپ برای آنزیم *NAT2* و یا تفاوت در دز و تعداد داروهای مصرفی ضد سل در این مطالعات، همین‌طور تفاوت در محدوده زمانی دریافت این داروها در مطالعات مختلف و یا تفاوت روش‌های ارزیابی سمیت کبدی در مطالعات مختلف با یکدیگر باشد.

از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر، کم بودن تعداد نمونه‌های قابل بررسی در این طرح در طی بازه زمانی حدود 16 ماه بود. ابتدا قرار بود مطالعه به شکل موردی-شاهدی بوده و بیماران تحت درمان و دارای آسیب

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-17]

کبدی با بیماران مبتلا به سل تحت درمان دارویی فاقد آسیب کبدی مقایسه شوند، اما با توجه به‌کنار گذاشته شدن تعداد قابل توجهی از نمونه‌ها به دلایل ذکر شده در معیارهای خروج از طرح و نیز مشاهده تنها 4 مورد آسیب کبدی، انجام طرح به شکل حاضر صورت پذیرفت. با عنایت به اهمیت قابل ملاحظه بحث بیماری سل و درمان به موقع و کارامد آن در کنار حداقل عوارض دارویی منجر به قطع مصرف دارو، پیشنهاد می‌گردد که مطالعات جدیدتری با پوشش بیماران استان‌های دیگر و بررسی عوارض کبدی مصرف این داروها با پروفایل ژنتیکی آنزیم *NAT2* و سایر آنزیم‌های دخیل در متابولیسم و حذف این داروها صورت پذیرد تا بتوان با قطعیت بیش‌تری در خصوص بروز آسیب کبدی ناشی از مصرف دارو در بیماران ایرانی مبتلا به سل قضاوت کرد. در نهایت نتایج حاصل از این مطالعه و مطالعات وسیع‌تر آتی در بیماران مبتلا به سل، می‌تواند در تنظیم دوزاژ داروها، کاهش عوارض جانبی داروهای ضد سل به خصوص آسیب کبدی، عدم قطع مصرف دارو و در نتیجه کاهش بروز مقاومت در باکتری مولد بیماری و در نهایت بهبودی و کامل شدن روند درمان مثمر ثمر واقع شود.

سپاسگزاری

مقاله حاضر حاصل بخشی از نتایج پایان‌نامه‌های خانم سمانه کمال آبادی فراهانی و آقای داریوش رمضانی بوده است. هم‌چنین طرح مصوب تحقیقاتی حاضر با شماره 760 با حمایت‌های مالی معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران به انجام رسیده است. نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت مزبور ابراز می‌دارند. هم‌چنین از خانمها راضیه کشاورز ملکی و حدیث علیدادی به‌دلیل همفکری در انجام طرح قدردانی می‌شود.

References

1. Khalili H, Fouladdel S, Sistanizad M, Hajiabdolbagh M , Azizi E. Association of N-Acetyltransferase-2 Genotypes and Anti-Tuberculosis Induced Liver Injury; First Case-Controlled Study from Iran. Curr Drug Saf. 2011; 6(1): 17-22.
2. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM,et al. An official ATS statement: hepatotoxicitiy of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174(8):935- 952.
3. Cho HJ, Koh WJ, Ryu YJ, Ki CS, Nam MH, Kim JW,et all. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. Tuberculosis (Edinb). 2007; 87(6):551-556.
4. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY,et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. Hepatology. 2002; 35(4):883-889.
5. Yildiz A, Sever MS, Türkmen A, Ecder T, Beşişik F, Tabak L, et al. Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish center. Nephrol Dial Transplant. 1998; 13(7):1872-1875.
6. Sarich TC, Adams SP, Petricca G, Wright JM. Inhibition of isoniazid-induced hepatotoxicity in rabbits by pretreatment with an amidase inhibitor.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-17]

J Pharmacol Exp Ther. 1999; 289(2):695-702.

7. Sistanizad M, Azizi E, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Gholami Kh , Mahjub R. Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity in Iranian Tuberculosis Patients: Role of Isoniazid Metabolic Polymorphism. Iran J Pharm Res. 2011; 10(3): 633-639.
8. Berhance K, Widerten M , Engstrom A. Detoxication of base propenals and other alpha, beta-unsaturated aldehyl products of radical reaction and lipid peroxidation by human glutation tranferases. Procl Natl Atad Sci. 1994; 91(4):1480-1484.
9. Guarino MP, Afonso RA, Raimundo N, Raposo JF, Macedo MP. Hepatic glutathion and nitric oxide are critical for hepatic. Am J Phisiol Gastrointest liver Phisiol. 2003; 284(4): 588-594.
10. Leiro-Fernandez V, Valverde D, Vazques-Gallardo R, Botana-Rial M, Constenla L, Agúndez JA, et al. N-acetyl transferase 2 polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Caucasians. Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15(10): 1403–1408.
11. Bakayev VV, Mohammadi F, Bahadori M, Sheikholslami M, Javeri A, Masjedi MR, et al. Arylamine Nacetyltransferase slow acetylator polymorphisms in unrelated Iranian individuals. Eur J Clin Pharmacol. 2004; 60(7): 467-471.
12. Torkaman-Boutorabi A, Hoormand M, Naghdi N, Bakhshayesh M, Milanian I. Genotype and allele frequencies of N-acetyltransferase2 and glutathione S-transferase in the Iranian population. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007; 34(11): 1207-1211.
13. Cascorbi I, Drakoulis N, Brockmoller J, Maurer A, Sperling K, Roots I. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated Caucasian individuals: correlation with phenotypic activity. Am J Hum Genet. 1995; 57(3): 581-592.
14. Mitchell JR, Thorgeirsson UP, Black M, Timbrell JA, Snodgrass WR, Potter WZ, et al. Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators: possible relation to hydranize metabolites. Clin Pharmacol Ther. 1975; 18(1): 70-79.
15. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. JAMA. 1999; 281(11): 1014-1018.
16. Ramachandran G, Swaminathan S. Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis: a review. Pharmgenomics Pers Med. 2012; 5:89-98.
17. Ohno M, Yamaguchi I, Yamamoto I, Fukuda T, Yokota S, Maekura R, et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin induced hepatotoxicity. Int J Tuberc Lung Dis. 2000; 4(3):256–261.
18. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, et al. Polymorphisms of N-acetyltransferase 2 gene as susceptibility risk factors for

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-17]

anti-tuberculosis drug induced hepatitis. Hepatology. 2002; 35(4):883–889.

19. Cho HJ, Koh WJ, Ryu YJ, Ki CS, Nam MH, Kim JW, et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with anti tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. Tuberculosis (Edinb).2007; 87(6):551–556.

20. Mahmoud BL, Ghozzi H, Kamoun A, Hakim A, Hachicha H, Hammami S, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Tunisian patients with tuberculosis. Pathol Biol (Paris). 2012; 60(5):324-330.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-05-17]