

آزمایش تعیین مساسیت و مقاومت نسبت به داروها



در قرن حاضر و با پیشرفت های عظیم در علوم، روش های درمانی بر پایه ی ویژگی های شخصی یا **PM: Personalized Medicine** انقلابی در علم پزشکی به حساب می آید. این روش نوین دارای ظرفیت های متعددی می باشد که یکی از مهم ترین آن ها توانائی تشخیص حساسیت افراد به دارو پیش از مصرف می باشد. مطالعات مختلف نشان می دهد که در حدود ۵/۳ درصد از پذیرش بیماران در بیمارستان ها به دلیل واکنش های ناخواسته دارویی بوده است. بنابراین، با این روش تشخیصی جلوی عوارض ناخواسته مصرف دارو به دلیل تغییر در ساختار ژنتیکی گرفته میشود.

آزمایشگاه پاتوبیولوژی نور افتخار دارد که پیشگام در ارائه این روش نوین می باشد. در حال حاضر در این آزمایشگاه تشخیص حساسیت و مقاومت نسبت به داروهای مهم و پر مصرف مانند وارفارین (**Warfarin**)، آزاتیوپرین (**Azathioprine**)، آباکاویر (**Abacavir**) انجام می شود.

ضمناً **MDR** برای داروهای ایزونیاژید (**Isoniazid**) و ریفامپین (**Rifampin**) در این آزمایشگاه قابل انجام می باشد.

وارفارین:

وارفارین یکی از شایع ترین داروهای ضد انعقاد خون است که باعث جلوگیری از لخته شدن خون در مواردی که احتمال ایجاد ترومبوز یا آمبولی عروقی زیاد است (همچون پس از جراحی قلب باز، سکته مغزی و...) می شود. دو تا سه درصد از بیمارانی که وارفارین دریافت می کنند دچار خونریزی های جدی می شوند. وقایع خونریزی دهنده ناشی از درمان با وارفارین از شایع ترین دلایل مراجعه بیماران به مراکز اورژانس است. تغییر ژنتیکی در دو آنزیم سیتوکرم **P450 (CYP2C9)** و **ویتامین K اپوکساید رداکتاز (VKORC1)** می باشد که در متابولیسم دارو نقش موثری دارد و با تعیین ژنوتیپ این دو ژن می توان در تعیین دوز مناسب دارو تصمیم گیری نمود.



تفسیر نتایج ژنوتایپینگ وارفارین

Gene name	Mutation position	interpretation
CYP2C9*1	-	Normal
CYP2C9*2,	430 C>T	inactive
CYP2C9*3,	1075 A>C	inactive
VKORC1	-1639 G>A	G/G homozygote: normal A/G heterozygote or A/A homozygote: need lower Warfarin dose (24-26 mg/week)
VKORC1	3730 G>A	G/G homozygote: normal G/A heterozygote or A/A homozygote: need higher Warfarin dose (40 mg/week)
VKORC1	1173 C>T	C/C homozygote: normal C/T heterozygote or T/T homozygote need lower Warfarin dose (24-26 mg/week)

آزاتیوپرین:

آزاتیوپرین یکی از داروی های سرکوب کننده سیستم ایمنی می باشد که از طریق مهار سنتز DNA، تکثیر سلول های ایمنی را مهار می کند. این دارو به منظور جلوگیری از رد عضو پیوندی به افراد گیرنده پیوند تجویز می شود. همچنین به دلیل مهار سیستم ایمنی و مهار التهاب در درمان تعداد زیادی از بیماری های خودایمن همچون آرتریت روماتوئید، پسوریازیس، لوپوس و... به طور گسترده ای کاربرد دارد. این دارو به دلیل دارا بودن خاصیت سمی شدید می تواند عوارض تهدید کننده برای مصرف کننده داشته باشد؛ اما در بدن آنزیمی بنام تیوپورین متیل ترانسفراز (**TPMT**) از اثرات سمی آن می کاهد. مطالعات نشان می دهد در حدود ۱ درصد از افراد جامعه دچار فقدان فعالیت یا کاهش فعالیت این آنزیم می باشند و در صورت مصرف دارو عوارض بسیار شدید و حتی کشنده ای ایجاد خواهد شد. به همین جهت و طبق توصیه سازمان غذا و داروی امریکا، قبل از تجویز دارو تعیین حساسیت بیمار ضروری است.



تفسیر نتایج ژنوتایپینگ TPMT و مساسیت به آزاتیوپرین

Phenotype	Phenotype details	Therapeutic recommendations
*1/*1 (Wild type)	High enzyme activity. Found in ~86–97% of patients.	Start with normal starting dose.
*1/*2 *1/*3A *1/*3B *1/*3C *1/*4	Intermediate enzyme activity. Found in ~3–14% of patients.	Consider 30–70% of the full dose, if treatment of the disease normally starts with a full dose.
*3A/*3A *2/*3A *3C/*3A *3C/*4 *3C/*2 *3A/*4	Low or deficient enzyme activity. Found in ~1 in 178 to 1~3736 patients.	Consider alternative agents. If using azathioprine, start with drastically reduced doses

Pharmacogenomic Tests



ایزونیازید ، ریفامپین

شایعترین داروهای نسل اول جهت درمان سل ایزونیازید و ریفامپین می باشد. مقاومت به هر کدام از این داروها بسیار شایع است ، به همین جهت از ترکیب این داروها برای درمان استفاده می شود. شکل شایع و اصلی در این مرحله این است که بیماران مبتلا به سل ، به ترکیب دو یا چند دارو نیز مقاومت نشان می دهند که شایعترین آن مقاومت به ترکیب درمانی ایزونیازید و ریفامپین است. تشخیص مقاومت باکتری سل به این داروها موجب کاهش مرگ و میر، نجات بیماران و حذف هزینه های غیر ضروری به جهت مصرف این داروها می شود. استفاده از تکنیکهای مولکولی Real-time PCR راهی سریع و دقیق در تعیین جهش ژن های باکتریایی این نوع مقاومت دارویی است.

راهنمای نگهداری و ارسال نمونه ها

نوع و مقدار نمونه مورد نیاز
 الف- جهت آزمایشات مساسیت به داروهای (اِزارین، آزاتیوپرین و آباکاویر؛
 ۵ میلی لیتر خون کامل حاوی ضد انعقاد EDTA
 ب- جهت آزمایشات مقاومت باکتریایی ایزونیازید و ریفامپین:
 حداقل یک میلی لیتر از مایعات تنفسی و گوارشی ، ۵ میلی متر بافت (تازه یا پارافینه) ، ۵ گرم
 مدفوع، ۵ میلی لیتر ادرار
 شرایط نگهداری: حداکثر ۴ روز در دمای ۸-۲ درجه سانتیگراد
 شرایط انتقال : در دمای ۸-۲ درجه سانتیگراد

آباکاویر

آباکاویر یک ترکیب مهار کننده اختصاصی ویروس HIV می باشد که همراه با دیگر داروهای ضد این ویروس در درمان بیماری ایدز کاربرد دارد. با این وجود به دلیل ایجاد حساسیت و واکنش های ناخواسته، از گزینه های اول درمان کنار گذاشته شده است. در حدود ۵-۸ درصد از مصرف کنندگان در طی ۶ هفته اول درمان به دارو حساسیت نشان می دهند. از جمله علائم حساسیتی می توان به تب، راش پوستی و علائم دستگاه گوارش و تنفس اشاره کرد. قطع سریع دارو موجب حذف علائم می شود. بررسی ها نشان می دهد بیماران واکنش دهنده دارای آلل خاصی از کمپلکس سازگاری نسجی (HLA-B*5701) می باشند. بنابراین در بیماران مبتلا به HIV که دارای این آلل هستند تجویز داروی آباکاویر توصیه نمی شود.

