



## داروهایی که در بیماران مبتلا به فاویسم منع مصرف دارند

دکتر مرجان شریعت پناهی

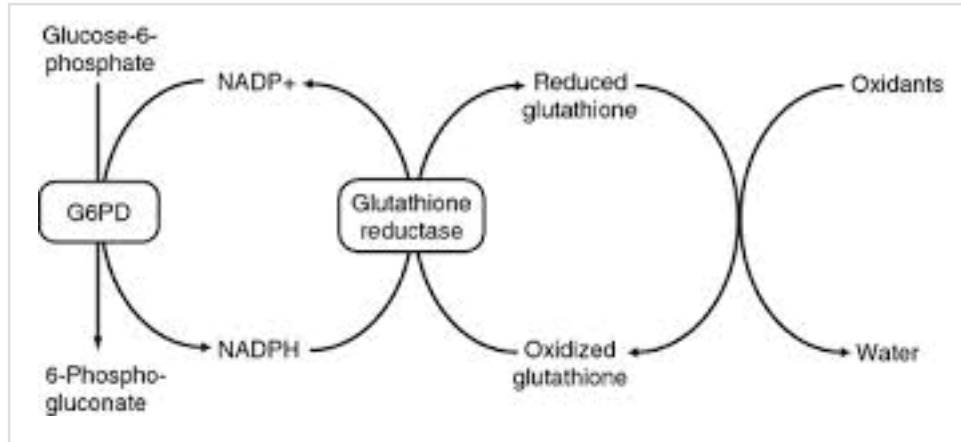
گروه سم‌شناسی - فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

### ■ بیماری فاویسم

بیماری کمبود آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز یا همان فاویسم یک بیماری ارثی است که توسط کروموزوم  $\square$  منتقل می‌شود. این آنزیم، اولین آنزیم در چرخه پنتوز فسفات است که مسیر تهیه NADPH مورد نیاز برای سم زدایی توسط مکانیسم‌هایی از جمله چرخه گلوتاتیون می‌باشد (شکل ۱). عدم وجود یا کمبود این آنزیم در گلبول قرمز مانع از احیای گلوتاتیون در سلول می‌شود که می‌تواند باعث عدم محافظت گلبول‌های قرمز در

مقابل استرس‌های اکسیداتیو مانند رادیکال‌های آزاد و عفونت‌ها گردد و در نهایت، منجر به آسیب دیدگی دیواره گلبول قرمز و همولیز شود. زمانی که این سلول‌ها به سرعت تخریب شوند، مغز استخوان نمی‌تواند با سرعت کافی آن‌ها را جایگزین نماید و بدن قادر نخواهد بود اکسیژن مورد نیاز خود را به دست آورد.

ژن G6PD در انتهای بازوی بلند کروموزوم X واقع شده است و با طولی حدود ۱۸ کیلو باز دارای ۱۳ اگزون و ۱۲ اینترون می‌باشد. این ژن دارای

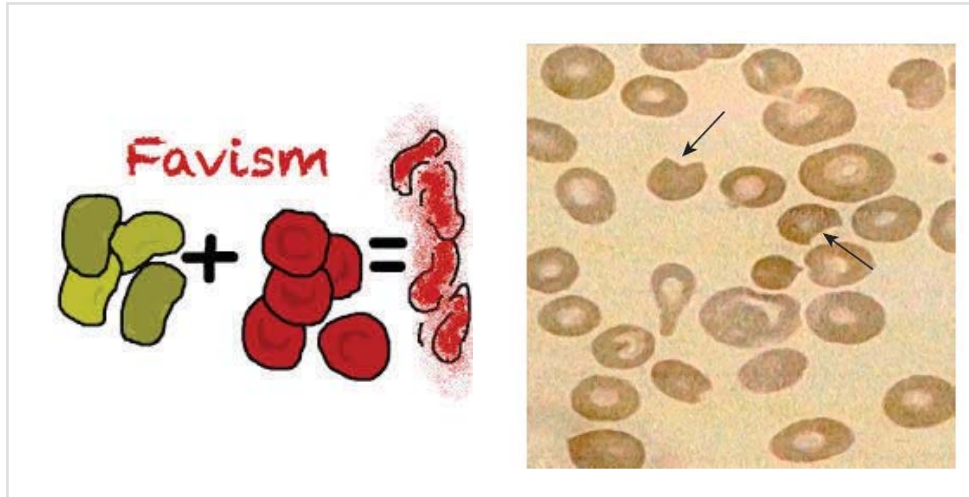


شکل ۱

به ویژه مناطق جنوب و جنوب شرقی، فسا و فیروزآباد فارس و روستاهای شمالی ایران شهر در استان سیستان و بلوچستان نیز دیده می‌شود. بیماران در حالت عادی کاملاً طبیعی بوده و هیچ‌گونه علامتی ندارند مگر آنکه با داروها و مواد غذایی اکسیداتیو مواجه پیدا کنند که در این صورت دچار علائم حاد بیماری می‌شوند. باقلا از جمله مواد غذایی است که دارای موادی به نام «ویسین» یا «کوویسین» است که در لوله گوارش و در ضمن فرآیندهای شیمیایی عمل هضم، به «دی ویسین» و «ایزور آمیل» تبدیل می‌شوند. این مواد از اکسیدان‌های قوی محسوب می‌شوند. بنابراین، به محض تماس با غشای گلبول قرمز در افرادی که کمبود آنزیم (G6PD) را دارند، آن را منهدم کرده و گلبول قرمز از بین می‌رود و علائم این بیماری در شخص بروز می‌کند (شکل ۲).

پلی مورفیسم بالایی است به طوری که برای آن حدود ۴۰۰ واریانت بیوشیمیایی و حدود ۱۷۰ جهش مختلف تاکنون گزارش شده است.

در واقع، فاویسم یک بیماری ارثی خونی محسوب می‌شود که به‌طور تقریبی حدود ۴۰۰ میلیون نفر در سطح جهان به آن مبتلا هستند. این بیماری بیشتر در نواحی آفریقا و مدیترانه دیده می‌شود. در اصل مشهورترین منطقه از لحاظ درصد مبتلایان به فاویسم مناطق مدیترانه است، ولی طی قرن‌ها و مهاجرت مردم به نقاط مختلف جهان، این بیماری در جهان گسترش یافته است و مردم دیگر مناطق آفریقا، خاور میانه و آسیای جنوبی هم در معرض خطرند. به طوری که گزارش‌هایی از وقوع این بیماری در هنگ کنگ، تایلند و ایران نیز وجود دارد. در ایران، فاویسم، بومی سواحل دریای خزر است. کانون‌هایی از بیماری هم در سواحل خلیج فارس



شکل ۲ - تغییرات مورفولوژیک در اریتروسیت‌ها در زمان همولیز حاد در بیماران مبتلا به نقص G6PD

هدف پزشک از درخواست این آزمایشات بررسی هموگلوبین و هماتوکریت برای تزریق خون در صورت لزوم / بررسی وجود گلبول قرمز فراگمانته و پلی کروماتوفیل در اسمیر خون محیطی / بررسی بیلی روبینمی و هموگلوبینوری در ادرار بیمار از طریق جمع آوری نمونه‌های ادرار (سرپالی) / و میزان بیلی روبین (با ارجحیت نوع غیر مستقیم) و شدت همولیز است.

#### ■ داروهایی که در افراد مبتلا به فاویسم منع مصرف دارند

درواقع، داروهایی که مشکلات خونی یا کبدی ایجاد می‌کنند و یا باعث همولیز گلبول‌های قرمز می‌شوند، در بیماران مبتلا به فاویسم منع مصرف دارند. فهرست کامل داروهای فوق در جدول (۱) آمده است.

#### ■ علایم و نشانه‌های بروز این بیماری

بعد از خوردن ماده اکسیدان (۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد) علایم ناشی از همولیز دیده می‌شود. افزایش ناگهانی دمای بدن، زردشدن رنگ پوست، خواب آلودگی، احساس خستگی و کوفتگی، آریتمی قلبی، بی حالی، رنگ پریدگی، حالت تهوع و گاهی استفراغ، تنفس کوتاه، قرمز یا تیره رنگ شدن ادرار و گاهی درد شکم یا پشت می‌شود. در صورت عدم درمان مناسب، احتمال آسیب دیدن کلیه‌ها و ایجاد نارسایی کلیوی نیز وجود دارد.

#### ■ تشخیص

پزشک بعد از گرفتن شرح حال کامل از بیمار در خواست آزمایشهای زیر را می‌کند:

CBC (Hb, Hct) / U/A / Bill / Retic.count /  
PBS/ G6PD

جدول ۱ - فهرست داروهای که در افراد مبتلا به فاویسم منع مصرف دارند.			
خطر احتمالی همولیز		خطر قطعی همولیز	
دارو	دسته دارویی	دارو	دسته دارویی
استیل سالیسیلیک اسید (آسپرین) استانیلید پاراستامول (استامینوفن) آمینوفنازون (آمینوپیرین) دیپرون (متامیزول) فناستین فنازون (آنتی پیرن) فنیل بوتازون تیاپروفتیک اسید	داروهای ضد درد	β - نفتول نیریدازول استیبوفن	داروهای ضد کرم
فورازولیدون استرپتوماپسین سولفانامیدها سولفاستین سولفاگوناوین سولفامرازین سولفامتو کسی پیریدازول	آنتی بیوتیک‌ها	* نیتروفوران‌ها نیتروفورانتوین * کینولون‌ها سیپروفلوکساسین موکسیفلوکساسین نالیدیکسیک اسید نوروفلوکساسین افلوکساسین * کلرامفنیکل * سولفونامیدها کو تریموکسازول سولفاستامین سولفادازین سولفادیمیدین سولفامتو کسازول سولفانیلامید سولفاپیریدین سولفاسالازین سولفسوکسازول	آنتی بیوتیک‌ها
فنی توین	داروهای ضد تشنج		
گلی بنکلامید	داروهای ضد دیابت		
دیمر کاپرول	آنتی دوت‌ها		
آنتازولین دیفن هیدرامین	آنتی هیستامین‌ها		

ادامه جدول ۱ - فهرست داروهایی که در افراد مبتلا به فاویسم منع مصرف دارند.

خطر احتمالی همولیز		خطر قطعی همولیز	
داروها	دسته دارویی	داروها	دسته دارویی
هیدرالازین متیل‌دوپا	داروهای ضد فشارخون	مپاکرین پاما‌کاوین پنتاکوین پریماکوین	آنتی‌مالاریا
کلروکین پروگوانیل پریمتامین کینیدین کینین	آنتی‌مالاریا	متیلن‌بلو	داروهای آنتی‌متهموگلوبینی
ایزونیازید	آنتی‌مایکوباکتریال	* داپسون * هارآ‌آمینوسالیسیلیک‌اسید * سولفون‌ها سولفوکسون گلوکوسولفون تیازوسولفون	داروهای آنتی‌مایکوباکتریال
تری‌هگز‌ی‌فینیدیل	داروهای آنتی‌پارکینسون	دوکسورویسین	داروهای آنتی‌نئوپلاستیک
دوپامین پروکابین‌آمید کینیدین	داروهای قلبی - عروقی	فنازوپیریدین	داروهای ضد درد ادراری - تناسلی
تولوییدین‌بلو	داروهای تشخیص سرطان	استیل‌فنی‌هیدرازین فنیل‌هیدرازین	سایر داروها
کلشی‌سین پروپنسید	داروهای ضدتقرس		
مسترانول	داروهای ضدبارداری هورمونی		
ایزوبوتیل‌نیتريت	نیترات‌ها		
منادیون فیتومنادیون	ترکیبات ویتامین‌کا		
آسکوربیک‌اسید (ویتامین‌سی)	ویتامین‌ها		
آرسین ببرین باقلا نفتالین پارا‌آمینوبنزوئیک‌اسید	سایر داروها		

جدول ۲ - غذاها و موادی که در افراد مبتلا به فاویسم منع مصرف دارند.
مواد شیمیایی که در افراد مبتلا به فاویسم منع مصرف دارند
متیلن بلو
آرسین
فنیل هیدرازین
تولوییدین بلو
تری نیترو تولوئن
رنگ‌های آنیلین
غذا و نوشیدنی‌هایی که در افراد مبتلا به فاویسم منع مصرف دارند
باقلا
شراب قرمز
بلوبری
ترکیبات سویا
خریزه تلخ
آب تونیک
بقولات
سایر مواد
منتول
کافور
نفتالین
حنا

درمان همولیز پیشنهاد می‌شوند. در موارد بسیار شدید این بیماری نیز، تعویض خون انجام می‌پذیرد. تزریق فوری خون به بیماران مبتلا به فاویسم و جایگزینی گلبول‌های تازه قرمز به جای گلبول‌های قرمز آسیب

## ■ غذاها و موادی که در افراد مبتلا به فاویسم منع مصرف دارند:

- ۱ - انواع بنشن و بقولات: باقلا، انواع نخود، عدس، لوبیا.
  - ۲ - بلوبری
  - ۳ - ترکیبات سویا
  - ۴ - نوشابه‌های الکلی
  - ۵ - Tonic water به علت دارا بودن Quinine
  - ۶ - صنایع غذایی که به نحوی در آنها سولفیت به کاررفته است (کمپوت، کیک، سس، چیپس).
  - ۷ - حنا
  - ۸ - نفتالین
  - ۹ - رنگ‌های مصنوعی به کاررفته در صنایع غذایی مثل متیلن بلو یا تولوییدین بلو
  - ۱۰ - مواد غذایی و فرآورده‌هایی که حاوی منتول هستند (اعم از دهان شویه‌ها، آب نبات، شکلات، خمیردندان).
- فهرست کامل مربوط به مواد غذایی پرخطر در افراد مبتلا به فاویسم در جدول شماره ۲ آمده است.

## ■ درمان

این بیماری درمان قطعی ندارد و تنها اقدام مؤثر، پیشگیری از بروز حمله همولیز یا پرهیز از مواجهه با مواد اکسیدان و عدم مصرف داروها و غذاهای خاصی که می‌توانند این عوارض را به‌وجود آورند، می‌باشد و در صورت بروز حمله، مراجعه سریع به پزشک جهت اقدامات نگهدارنده و حمایتی جهت پیشگیری از عوارض همولیز است. اولین خط درمان در این بیماران از بین بردن عامل ایجاد کننده استرس اکسیداتیو می‌باشد. ویتامین E و فولیک اسید هر دو برای

## منابع

1. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician* 2005; 72 (7): 1277-82
2. Belsey MA. The epidemiology of favism. *Bull World Health Organ* 1973; 48(1):1-13
3. Rebekah CM, Michael WS. Poisonings in Children with Unique Metabolism. In: Michael WS, Stephen WB, Michael JB, Haddad & Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 4th ed; 2007: 390-394.
4. Kathleen AN, JSteven L. Pediatric Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Pharmacoproteomics. In: Robert MK, Bonita FS, Nina FS, Joseph WS, Richard EB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed; 2011: 507-519.
5. Luzzatto L, Nathan and Oski hematology of infancy and childhood. 4th ed. G6PD deficiency and hemolytic; 2006: 674
6. Luzzatto L. New developments in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Isr J Med Sci* 1973; 9(9):1484-1498.
7. Luzzatto L. Inherited haemolytic states: glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Clin Haematol* 1975; 4(1): 83-108.
8. Kattamis CA, Kyriazakou M, Chaidas S. Favism: clinical and biochemical data. *J Med Genet* 1969; 6(1): 34-41.
9. Arese P, Bosia A, Naitana A, Gaetani S, D'Aquino M, Gaetani GF. Effect of divicine and isouramil on red cell metabolism in normal and G6PD-deficient (Mediterranean variant) subjects, Possible role in the genesis of favism. *Prog Clin Biol Res* 1981; 55:725-746.
10. Bottini E. Favism: current problems and investigations. *J Med Genet* 1973; 10(2): 154-157.
11. Razin A, Hershko A, Glaser G, Mager J. The oxidant effect of isouramil on red cell glutathione and its synergistic enhancement by ascorbic acid or 3,4-dihydroxyphenylalanine. Possible relation to the pathogenesis of favism. *Isr J Med Sci* 1968; 4: 852-857.
12. Sartori E. On the pathogenesis of favism. *J Med Genet* 1971; 8: 462-467.
13. Gaetani GF, Mareni C, Salvidio E, Galiano S, Meloni T, Arese P. Favism: Erythrocyte metabolism during haemolysis and reticulocytosis. *Br J Haematol* 1979; 43: 39-48.

دیده فرد بیمار و کنترل میزان مصرف آب و نمک فرد بیمار نیز از راه‌های سریع از سوی پزشکان مطرح شده است.

نکات قابل توجه برای افرادی که در خانواده خود فردی مبتلا به بیماری فاویسم دارند:

- ۱- زمانی که بیماری فاویسم در یک کودک تشخیص داده می‌شود وظایف والدین آن کودک در قبال پیشگیری از همولیز بیمارشان افزایش می‌یابد. والدین باید کاملاً با نام داروهایی که ممکن است باعث همولیز خون شوند، آگاه گردند و برای این کار پزشکان توصیه می‌کنند فهرست داروها به‌طور کتبی به آن‌ها داده شود و در صورت مراجعه به پزشک دیگر یادآور شوند که کودک آن‌ها مبتلا به فاویسم است.
- ۲- شناخت دقیق عواملی که موجب بروز حملات بیماری میشوند از جمله مصرف باقلا و برخی داروهای خاص و پرهیز از مصرف خودسرانه آن‌ها.
- ۳- برای تسکین درد یا پایین آوردن تب کودکان مبتلا به فاویسم، هرگز آسپرین تجویز نشود. از استامینوفن، فقط با مقداری که پزشک تجویز کرده است بهره بگیرید.

۴- از مصرف نفتالین برای نگهداری لباس‌ها خودداری کنید، همچنین از تماس کودک خود با مواد شیمیایی مانند بنزین، تلوئن و مشتقات آن جلوگیری نمایید.

۵- در صورت بروز حمله فاویسم به نزدیک‌ترین مرکز درمانی مراجعه نمایید.

۶- در مصرف داروهای زیر باید احتیاط شود و بیش از مقدار تجویز شده توسط پزشک استفاده نگردد:

1. Acetaminophen
2. Diphenhydramine
3. Vitamine C