پژوهش در شیمی و مهندسی شیمی، شماره ۳۲، بهار و تابستان ۱۴۰۵، ص ۱- ۵

ISSN: 2588-2805
http://www.ieaj.ir

مجله علمی پژوهش در شیمی و مهندسی شیمی (سال دوازدهم)
شماره ۳۲ / بهار و تابستان ۱۴۰۵ / ص ۱ - ۷

بررسی تأثیر مصرف لووتیروکسین بر سطح آنزیم آلکالین فسفاتاز کبدی در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید

دلارا محبی
کارشناسی ارشد بیوشیمی، دانشگاه گلستان.

نام و ایمیل نویسنده مسئول:
دلارا محبی
delara.mohebi71@gmail.com

چکیده

کم‌کاری تیروئید (هیپوتیروئیدیسم) یک بیماری شایع می‌باشد که در آن غده تیروئید به اندازه کافی هورمون تولید نمی‌کند. این بیماری با علائمی مانند خستگی و افزایش وزن همراه است. لووتیروکسین برای درمان کم‌کاری تیروئید، وضعیتی که در آن غده تیروئید به اندازه کافی هورمون تیروئید تولید نمی‌کند، استفاده می‌شود. این دارو همچنین برای کمک به کاهش اندازه غدد تیروئید بزرگ شده (که گواتر نیز نامیده می‌شود) استفاده می‌شود. در ایران، به دلیل کمبود ید در برخی مناطق، بیماری های تیروئید مثل گواتر یا کم کاری تیروئید شیوع بیشتری دارند. اگرچه افزودن ید به نمک خوراکی کمک زیادی به کاهش این مشکل کرده اما هنوز عواملی اعم از استرس، رژیم غذایی نامناسب و سابقه خانوادگی خطر ابتلا را افزایش می دهند. بر اساس آمارهای موجود، حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از جمعیت ایران به اختلالات تیروئیدی مبتلا هستند. این رقم ممکن است بسته به منطقه جغرافیایی و میزان مصرف ید متفاوت باشد.

آلکالین فسفاتاز نوعی آنزیم می‌باشد که در سراسر بدن در بافت های مختلف یافت می شود. این آنزیم نوعی پروتئین سلولی است که به عنوان یک کاتالیزور عمل می کند و در فرآیندهایی مانند تراکم استخوان و عملکرد کبد نقش دارد. آزمایش آلکالین فسفاتاز سطح ALP در خون را اندازه گیری می کند و سلامت کبد و استخوان را ارزیابی می کند.در این پژوهش سعی داریم ارتباط بین مصرف داروی لووتیروکسین و سطح آنزیم آلکالین فسفاتاز کبدی را بررسی نماییم.

واژگان کلیدی: کم‌کاری تیروئید، لووتیروکسین، آلکالین فسفاتاز، گواتر، عملکرد کبد.

پژوهش در شیمی و مهندسی شیمی، شماره ۳۲، بهار و تابستان ۱۴۰۵، ص ۱- ۵

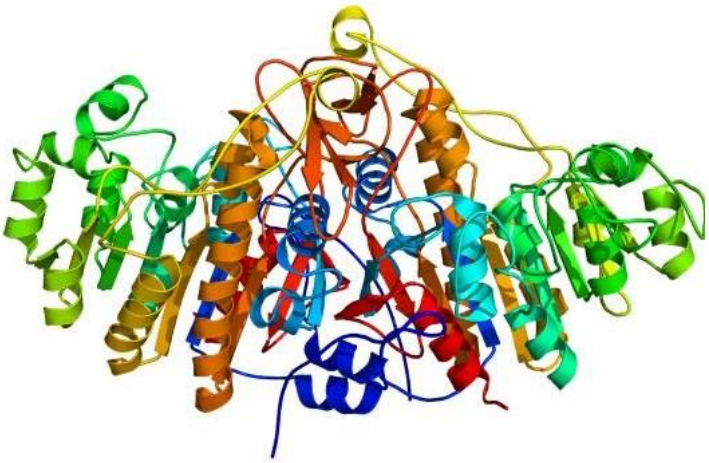
ISSN: 2588-2805
http://www.ieaj.ir

بررسی ارتباط بین مصرف داروی لووکسین و سطح آنزیم آلکالین فسفاتاز[1] کبدی

آلکالین فسفاتاز یک گروه از ایزوآنزیم‌های هیدرولازی می‌باشد که استرهای مونوفسفات آلی را در محیط قلیایی (pH بهینه حدود ۹-۱۰) هیدرولیز می‌کند و فسفات معدنی (Pi) و الکل مربوطه را آزاد می‌نماید. این آنزیم در لایه خارجی غشای سلولی بسیاری از بافت‌ها قرار دارد و نقش آن در متابولیسم فسفات، انتقال سیگنال سلولی و فرآیندهای استخوانی و کبدی برجسته می‌باشد. در انسان، ALP دارای چندین ایزوآنزیم است که از ژن‌های متفاوت یا پس از ترجمه تغییر می‌یابند. دو منبع اصلی ALP سرمی، کبد و استخوان هستند. افزایش ALP کبدی اغلب نشان‌دهنده کلستاز یا آسیب مجاری صفراوی است [۱].

ساختار مولکولی آلکالین فسفاتاز

آلکالین فسفاتاز یک آنزیم هومودیمری[2] با وزن مولکولی تقریبی ۸۶ کیلودالتون می‌باشد که هر زیرواحد حدود ۴۲۹-۵۳۵ اسید آمینه دارد. دو زیرواحد از طریق پیوندهای دی‌سولفیدی یا تعاملات غیرکووالانسی به هم متصل می‌شوند. ساختار سه‌بعدی آن شامل یک صفحه بتا[3] مرکزی با ۱۰ رشته، احاطه‌شده توسط هلیس‌های آلفا[4] است [۲].



شکل۱- ساختار مولکولی آلکالین فسفاتاز

جایگاه فعال هر زیرواحد حاوی سه یون فلزی کلیدی می‌باشد که دو یون روی (Zn^{2+}) در سایت‌های A و B (مسئول فعال‌سازی نوکلئوفیل و ترک گروه ترک‌کننده) و یک یون منیزیم (Mg^{2+}) در سایت C وظیفه تثبیت ساختار و کمک به کاتالیز را دارد. فرم کامل فعال به صورت $(Zn_A\ Zn_B\ Mg_C)_2$ توصیف می‌شود [۳].

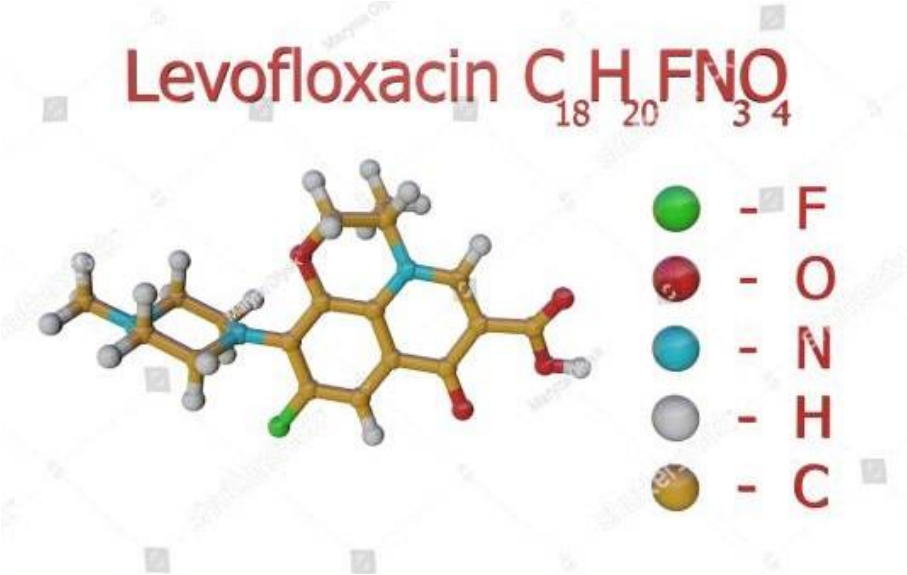
تفاوت در ایزوآنزیم ها عمدتاً در گلیکوزیلاسیون پس از ترجمه می‌باشد، که بر خواص الکتروفورتیک و حرارتی تأثیر می‌گذارد. ایزوآنزیم کبدی از ژن ALPL مشتق می‌شود که در کروموزوم ۱ واقع شده است. ایزوآنزیم‌های اصلی انسانی عبارتند از کبدی/ استخوانی/ کلیوی (tissue-nonspecific، از ژن ALPL)، ایزوآنزیم روده‌ای (intestinal، از ژن ALPI)، ایزوآنزیم جفتی (placental، از ژن ALPP) و ایزوآنزیم ژرمینال[5] هستند. ایزوآنزیم های کبدی و استخوانی از یک ژن می‌باشند که به دلیل تفاوت در گلیکوزیلاسیون، با روش‌هایی مانند الکتروفورز یا مهار حرارتی متمایز می‌شوند [۴-۶].

[1] Alkaline phosphatase (ALP)
[2] Homodimeric
[3] β-sheet
[4] α-helix
[5] germ cell

ISSN: 2588-2805
http://www.ieaj.ir

ساختار مولکولی لووکسین[6]

لووکسین (نام تجاری Levaquin) یک آنتی‌بیوتیک با فرمول شیمیایی $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ می‌باشد. این مولکول دارای ساختار کینولونی شامل هسته ۴-اکسوکینولین[7] و اتم فلور در موقعیت ۶ (۶-فلوئورو) که باعث افزایش نفوذ به دیواره باکتری و فعالیت ضدباکتریایی می‌شود، گروه پیپرازین در موقعیت ۷ (۴-متیل‌پیپرازین-۱-یل) که خواص فارماکوکینتیک را بهبود می‌بخشد، گروه کربوکسیلیک اسید در موقعیت ۳ ، حلقه اکسازین fused (به دلیل ایزومر S- لووو) که آن را از ایزومر R فعال‌تر می‌کند. ساختار به خصوص این اجازه را می‌دهد که لووکسین به راحتی از غشای باکتری عبور کند و به سایت فعال آنزیم‌ها متصل شود [۷-۹].



شکل۲- ساختار مولکولی لووکسین

لووکسین و تاثیر بر مسیر سیگنالینگ

لووکسین به طور مستقیم بر هیچ مسیر سیگنالینگ انسانی (مانند مسیر تولید آلکالین فسفاتاز) تأثیر هدفمند ندارد. اما در موارد نادر باعث هپاتوتوکسیسیته دارویی می‌شود که افزایش ALP می‌تواند بخشی از آن باشد. مکانیسم‌های احتمالی این عارضه استرس اکسیداتیو و تولید ROS (گونه‌های اکسیژن فعال)، آسیب به میتوکندری هپاتوسیت‌ها، کاهش ATP و فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوز می‌باشد. اثراتی مانند آسیب میتوکندریایی و ER stress که منجر به التهاب می‌شود و تأثیر بر DNA میتوکندریایی انسانی جزء اثرات ثانویه هستند و مستقیماً با ساختار فلوروکینولونی مرتبط‌اند می‌باشند. افزایش ALP در این موارد معمولاً نشانگر آسیب کلستاتیک یا مختلط کبدی است [۱۰, ۱۱].

مکانیسم تولید و ترشح آلکالین فسفاتاز در کبد

در کبد، ALP عمدتاً در سیتوزول هپاتوسیت‌ها و به صورت متصل به غشای کانالیکولار[8] هپاتوسیت‌ها وجود دارد. این آنزیم از طریق glycosylphosphatidylinositol (GPI) به غشا متصل است و با کمک فسفولیپازها آزاد می‌شود.

فرآیند سنتز:

- بیان ژنی: ژن ALPL در هپاتوسیت‌ها رونویسی می‌شود. ترجمه و پردازش پس از ترجمه: پروتئین پیش‌ساز در شبکه آندوپلاسمیک سنتز شده، گلیکوزیلاسیون می‌شود و به غشای کانالیکولار منتقل می‌گردد.

[6] Levofloxacin
[7] 4-oxoquinoline
[8] Canalicular Membrane

ISSN: 2588-2805
http://www.ieaj.ir

- تنظیم: در شرایط فیزیولوژیک، مقدار ALP کبدی کم است، اما در کلستاز یا انسداد صفراوی، غلظت اسیدهای صفراوی داخل سلولی افزایش می‌یابد. این اسیدها ترجمه mRNA ALP را تحریک کرده و سنتز آنزیم جدید را افزایش می‌دهند.

تأثیر لووکسین بر سطح آلکالین فسفاتاز

لووکسین به طور مستقیم تولید یا مسیر سیگنالینگ ژن آلکالین فسفاتاز را در کبد تحریک یا القا نمی‌کند. در مقابل، مصرف این دارو در برخی افراد (به ویژه موارد نادر) باعث آسیب کبدی دارویی می‌شود که می‌تواند با افزایش سطح سرمی ALP همراه باشد. این افزایش معمولاً بخشی از الگوی آسیب کبدی است [۱۲].

الگوهای آسیب کبدی مرتبط با لووکسین شامل الگوی هپاتوسلولار افزایش شدید ALT و AST (گاهی بیش از ۱۰ برابر حد نرمال) با ALP طبیعی یا کمی افزایش‌یافته و الگوی کلستاتیک شامل افزایش ALP (معمولاً ۲ تا ۵ برابر) همراه با بیلی‌روبین کونژوگه و گاهی درد شکمی و زردی می‌باشد [۱۳].

افزایش ALP در این موارد اغلب ثانویه به آسیب سلولی کبدی است و نه ناشی از تحریک مستقیم سنتز آنزیم (مانند آنچه در انسداد صفراوی یا کلستاز دیده می‌شود). مطالعات حیوانی و گزارش‌های بالینی نشان می‌دهد که دوزهای مختلف لووکسین می‌تواند فعالیت پلاسمایی ALP، ALT و AST را به طور معنادار افزایش دهد که همراه با استرس اکسیداتیو و کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در کبد همراه است [۱۴].

افزایش ALP پس از مصرف لووکسین معمولاً در هفته‌های اول درمان ظاهر می‌شود و با قطع دارو اغلب برگشت‌پذیر است.

در بیماران با سابقه بیماری کبدی، مصرف الکل یا مصرف همزمان داروهای دیگر، خطر هپاتوتوکسیسیته بالاتر می‌باشد.

در صورت مصرف طولانی‌مدت یا علائم (زردی، درد شکم، خستگی)، آزمایش عملکرد کبد (LFT) شامل ALP، ALT، AST و بیلی‌روبین توصیه می‌شود.

افزایش ALP ناشی از مصرف لووکسین باید از افزایش ALP کبدی به دلیل انسداد صفراوی یا افزایش ALP استخوانی با ایزوآنزیم‌ها یا تست‌های دیگر مانند تست GGT افتراق داده شود [۱۵].

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر با تمرکز بر ارتباط میان مصرف داروی لووکسین و تغییرات سطح آنزیم آلکالین فسفاتاز کبدی نشان داده شد که اگرچه ALP یک آنزیم کلیدی در عملکرد کبد و استخوان است و افزایش آن معمولاً نشانه اختلالات صفراوی یا آسیب کبدی محسوب می‌شود، اما مصرف لووکسین به‌طور مستقیم موجب تحریک سنتز یا افزایش فیزیولوژیک این آنزیم نمی‌گردد. بررسی مکانیسم‌های مولکولی و شواهد بالینی نشان داد که افزایش سطح ALP در برخی بیماران مصرف‌کننده این دارو عمدتاً ناشی از هپاتوتوکسیسیته دارویی و اثرات ثانویه مانند استرس اکسیداتیو، آسیب میتوکندری، التهابات سلولی و اختلال در متابولیسم چربی‌ها و اسیدهای صفراوی است که می‌تواند به الگوی آسیب کلستاتیک یا مختلط منجر شود. یافته‌های این پژوهش تأکید می‌کند که افزایش ALP در مصرف‌کنندگان لووکسین معمولاً گذرا و وابسته به شرایط زمینه‌ای بیمار مانند سابقه بیماری کبدی، مصرف الکل یا مصرف همزمان داروهای دیگر است و غالباً پس از قطع دارو به حالت طبیعی بازمی‌گردد. بنابراین، ارزیابی عملکرد کبد و پایش منظم آنزیم‌های کبدی در طول درمان با لووکسین به‌ویژه در افراد پرخطر ضروری بوده و تشخیص صحیح منبع افزایش ALP (کبدی یا استخوانی) با استفاده از تست‌های مکمل از اهمیت بالایی برخوردار است.

ISSN: 2588-2805
http://www.ieaj.ir

مراجع

[1] Lala, V., M. Zubair, and D. Minter, *Liver function tests.* StatPearls, 2023.
[2] Vimalraj, S., *Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization.* Gene, 2020. 754: p. 144855.
[3] Imam, I., et al., *Structural and functional integration of tissue-nonspecific alkaline phosphatase within the alkaline phosphatase superfamily: Evolutionary insights and functional implications.* Metabolites, 2024. 14(12): p. 659.
[4] Sunden, F., et al., *Differential catalytic promiscuity of the alkaline phosphatase superfamily bimetallo core reveals mechanistic features underlying enzyme evolution.* Journal of Biological Chemistry, 2017. 292(51): p. 20960–20974.
[5] Komaru, K., et al., *Glycosylation-deficient mutations in tissue-nonspecific alkaline phosphatase impair its structure and function and are linked to infantile hypophosphatasia.* The FEBS Journal, 2016. 283(6): p. 1168–1179.
[6] Balbaied, T. and E. Moore, *Overview of Capillary Electrophoresis Analysis of Alkaline Phosphatase (ALP) with Emphasis on Post-Translational Modifications (PTMs).* Kinases and Phosphatases, 2023. 1(3): p. 206–219.
[7] Ludwig, L. and R. Seifert, *The decline in the clinical relevance of pilocarpine and physostigmine monitored in pharmacology textbooks from 1878 to 2023: nine take-home messages for future (pharmacology) textbook authors.* Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2025. 398(5): p. 5171–5193.
[8] Marvanová, P., et al., *Abstracts of the 50th Conference Synthesis and Analysis of Drugs*. 2023, MDPI.
[9] Liu ,F., *Development of a Component-based Synthesis for the Discovery of New Aminoglycoside Antibiotics and Diastereoselective Michael–Claisen Cyclizations En Route to 5-Oxatetracyclines*. 2017: Harvard University.
[10] Andrade, R.J., et al. *Hepatic damage by natural remedies*. in *Seminars in Liver Disease*. 2018. Thieme Medical Publishers.
[11] Björnsson, H.K. and E. Björnsson, *Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management.* European journal of internal medicine :۹۷ .۲۰۲۲ ,p. 26–31.
[12] Gong, D., et al., *Advances, challenges and future applications of liver organoids in experimental regenerative medicine.* Frontiers in Medicine, 2025. 11: p. 1521851.
[13] Ahmad, J., et al., *Clinical and HLA associations of fluoroquinolone induced liver injury: results from the Drug-Induced liver injury network.* Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2022: p. 10.14309.
[14] Chalasani, N.P., et al., *ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury.* Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2021. 116(5): p. 878–898.
[15] Andrade, R.J., et al., *Drug-induced liver injury.* Nature reviews Disease primers, 2019. 5(1): p. 58.