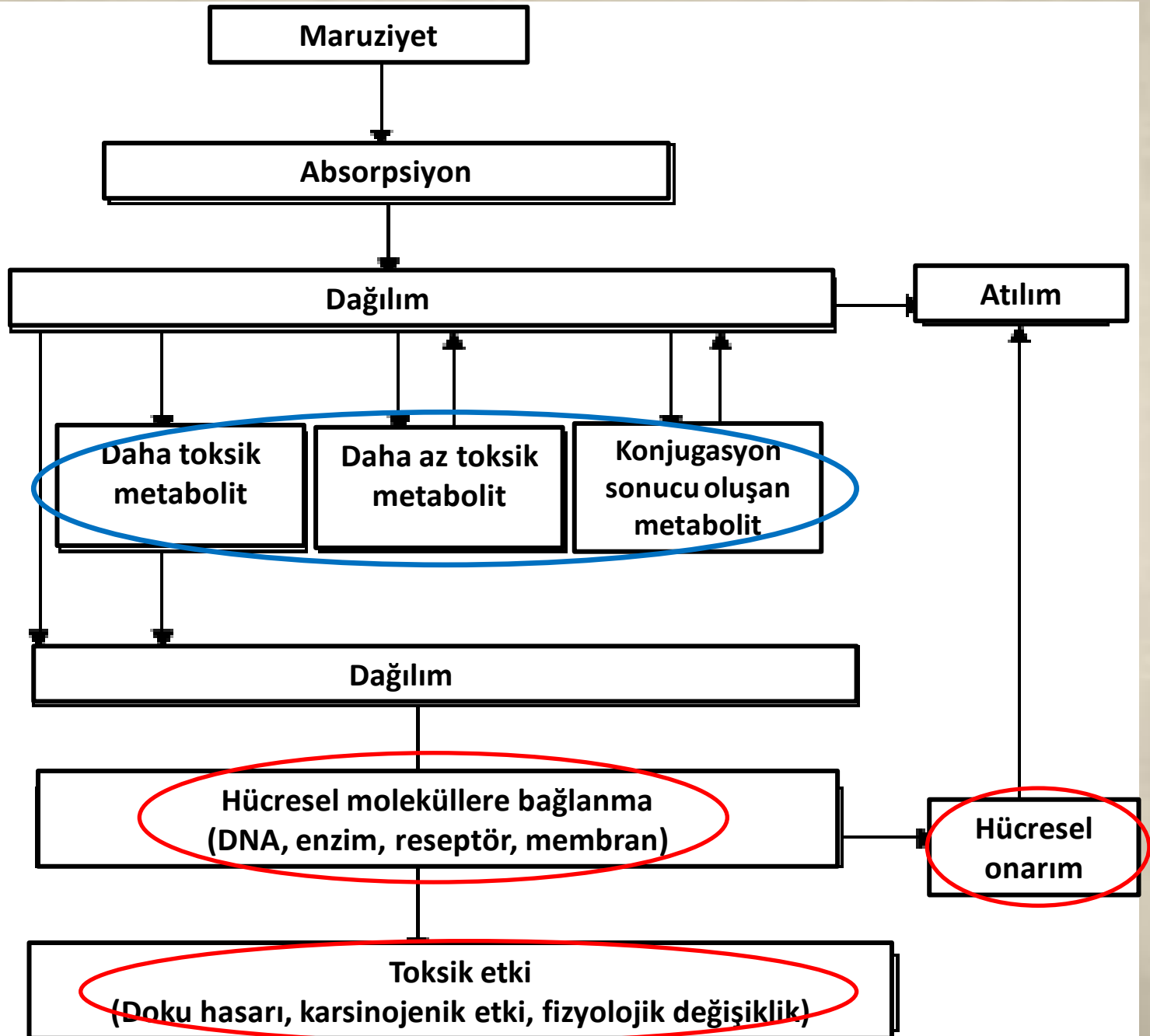


Farmasötik Toksikoloji 2014 – 2015

5.Not

Doç.Dr. Gül ÖZHAN

Bir kimyasalın metabolizma, biyoaktivasyon, detoksikasyon ve toksisitesi arasındaki ilişki



Biyoaktivasyona örnek;

Madde

Toksik (Reaktif) Metabolit

Toksik Etki

Asetaminofen

N-asetil-p-benzokinonimin

Hepatotoksisite

Dapson

N-hidroksi dapson

Met-Hb

İsoniazid

Asetilhidrazin

Hepatotoksisite

Kloroform

Fosgen

Nefrotoksisite
Hepatotoksisite

Benzen

Benzen epoksit

Anemi
Lösemi

Metanol

Formaldehit, formik asit

Körlük
Asidoz

Sulfonamid

Asetilsulfonamid

Nefrotoksisite

Madde

PAH'lar

Karbontetraklorür

Nitrat

Paration

Olefinler

Hekzan

Halotan

Toksik (Reaktif) Metabolit

Epoksit türevleri

Triklorometil radikali

Nitrit

Paraokson

Epoksid türevleri

2,5-heksandion

Trifloroasetik asit

Toksik Etki

Akciğer kanseri
Deri kanseri

Hepatotoksisite

Met-Hb

Paraliz

Deri kanseri

Polinöropati

Hepatotoksisite

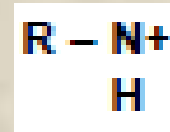
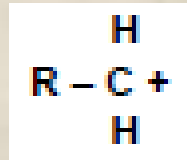
Biyoaktivasyonda rol oynayan mekanizmalar;

- 1- Elektrofilik özellik kazanma**
- 2- Serbest radikal oluşumu**
- 3- Hapten özellik kazanma**
- 4- Aktif redoks ürünleri oluşumu**

1- Elektrofilik özellik kazanma

Elektron eksik olan, pozitif merkez içeren moleküller. Nükleofilik yapılar ile kovalan bağ oluştururlar.

Elektrofilik yapılara örnek; keton, aldehit, epoksid, kinon, kinonimin, karbonyum iyonu, nitronyum iyonu



Parasetamol **N-asetil-p-benzokinonimin** Hepatotoksisite

Etanol **Asetaldehit** Hepatotoksisite

Nükleofilik yapılar

- **Tiyol (-SH) gruplarındaki kükürt**
- **Proteinler, primer ve sekonder amino gruplarındaki azot**
- **Nükleik asidlerin purin bazlarındaki azot**
- **Nükleik asidlerin purin ve pirimidin bazlarındaki oksijen**

2- Serbest radikal oluşumu

Serbest radikal, dış orbitalinde bir veya daha fazla **tek elektron** bulunduran molekül veya molekül parçalarıdır.

Kovalan bağdaki bir elektronun kaybı veya bir elektron ilavesi ile meydana gelirler.

Sonuçları;

- Lipidler, proteinler ve nükleik asitlerden hidrojen kopartarak zincir reaksiyonları başlatmak (örn; lipid peroksidasyonu)
- Kısa dönemde nekroz ve fibroz oluşumu
- Uzun dönemde tümör oluşumu

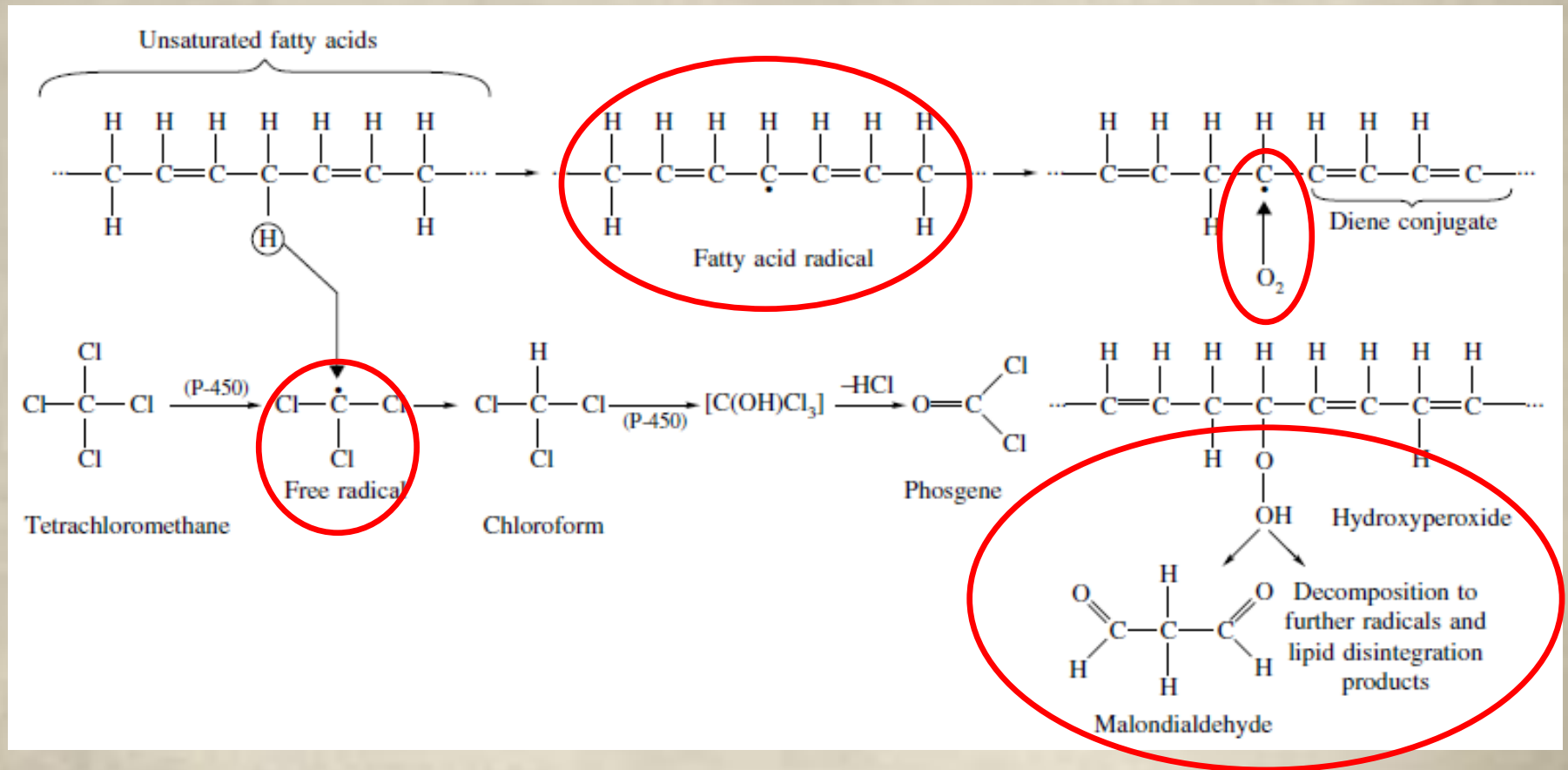
$\text{CCl}_4 + e \rightarrow \text{Cl}^- + \cdot\text{CCl}_3$ (triklorometil radikali)

Doymamış yağ asitleri $\rightarrow \text{L}\cdot, \text{LO}\cdot, \text{LOO}\cdot$ (lipid radikalleri)

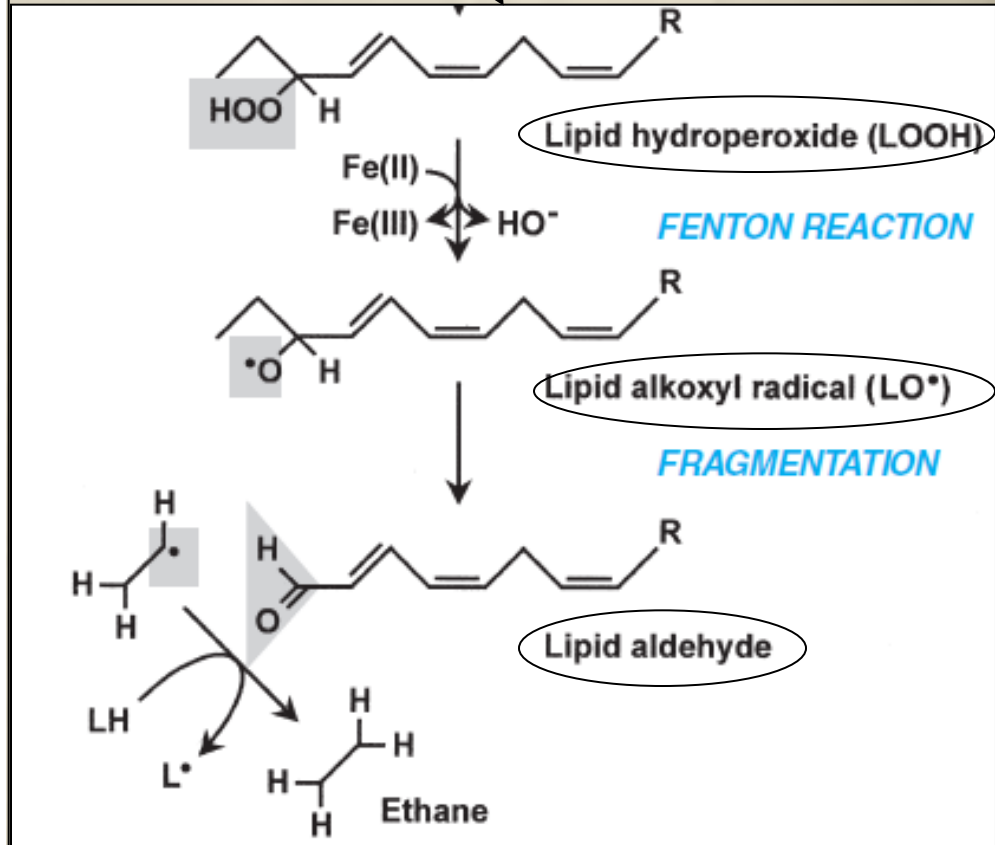
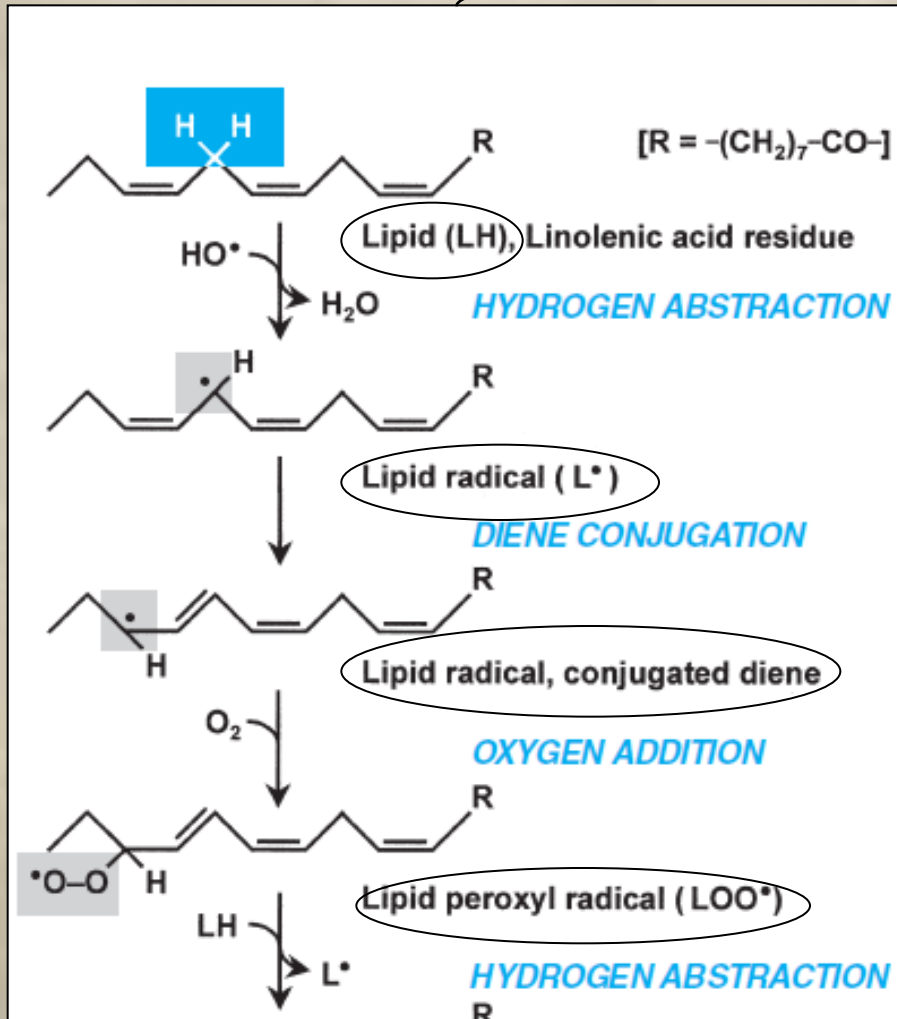
Serbest oksijen radikalleri $\text{O}_2^{\cdot-}$ (süperoksit radikali)
 $\text{HO}\cdot$ (hidroksil radikali)

H_2O_2 (hidrojen peroksit) (ortaklanmamış elektron içermez, ama geçiş elementlerinin varlığında $\text{HO}\cdot$ oluşturur. *Fenton reaksiyonu*)

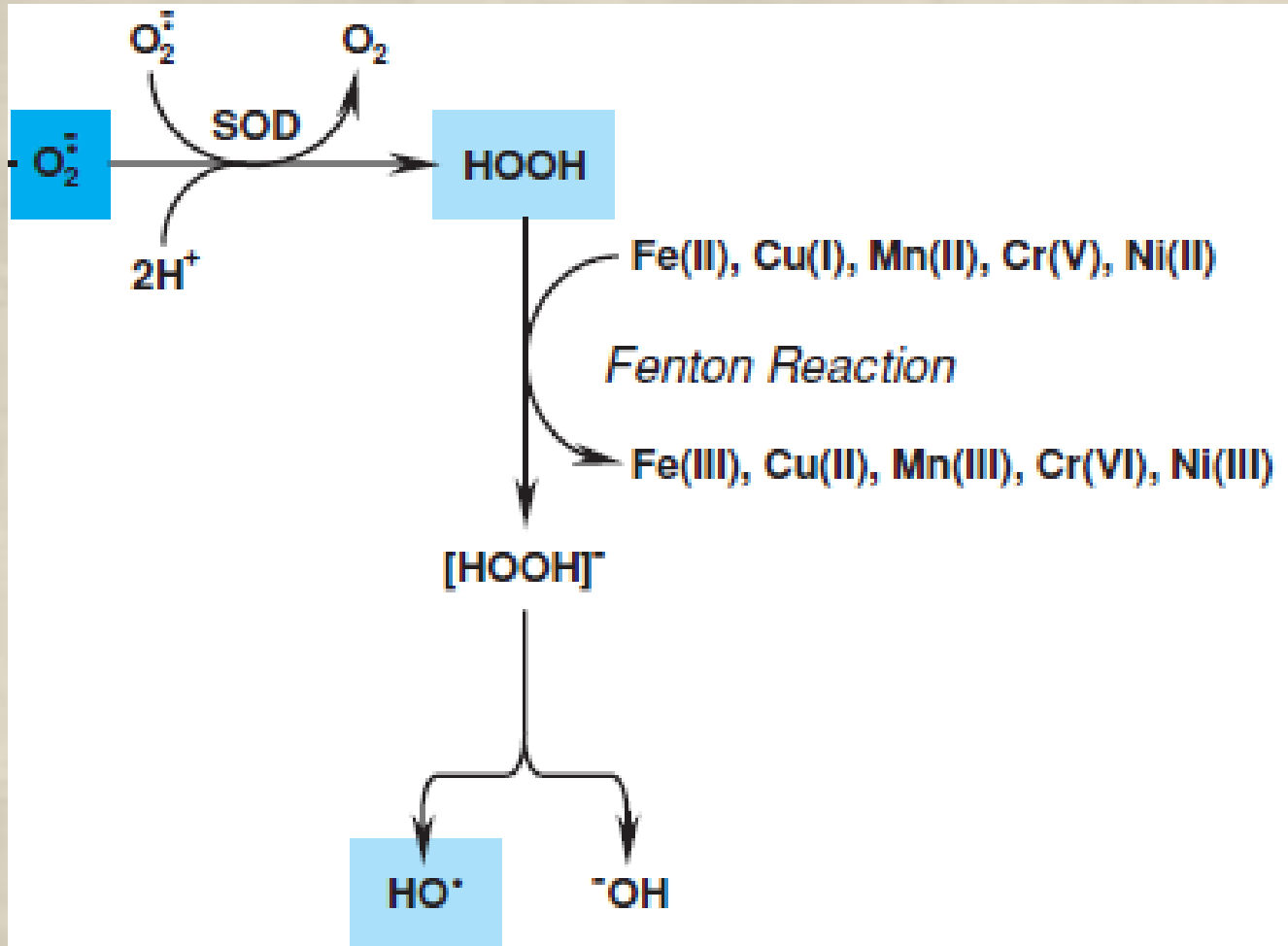
* Lipid peroksidasyonu



Doymamış yağ asitleri → Lipid radikalleri (L·), (LO·), (LOO·)



* Fenton reaksiyonu



Toksikolojik açıdan önemli bir radikal oluşum mekanizması

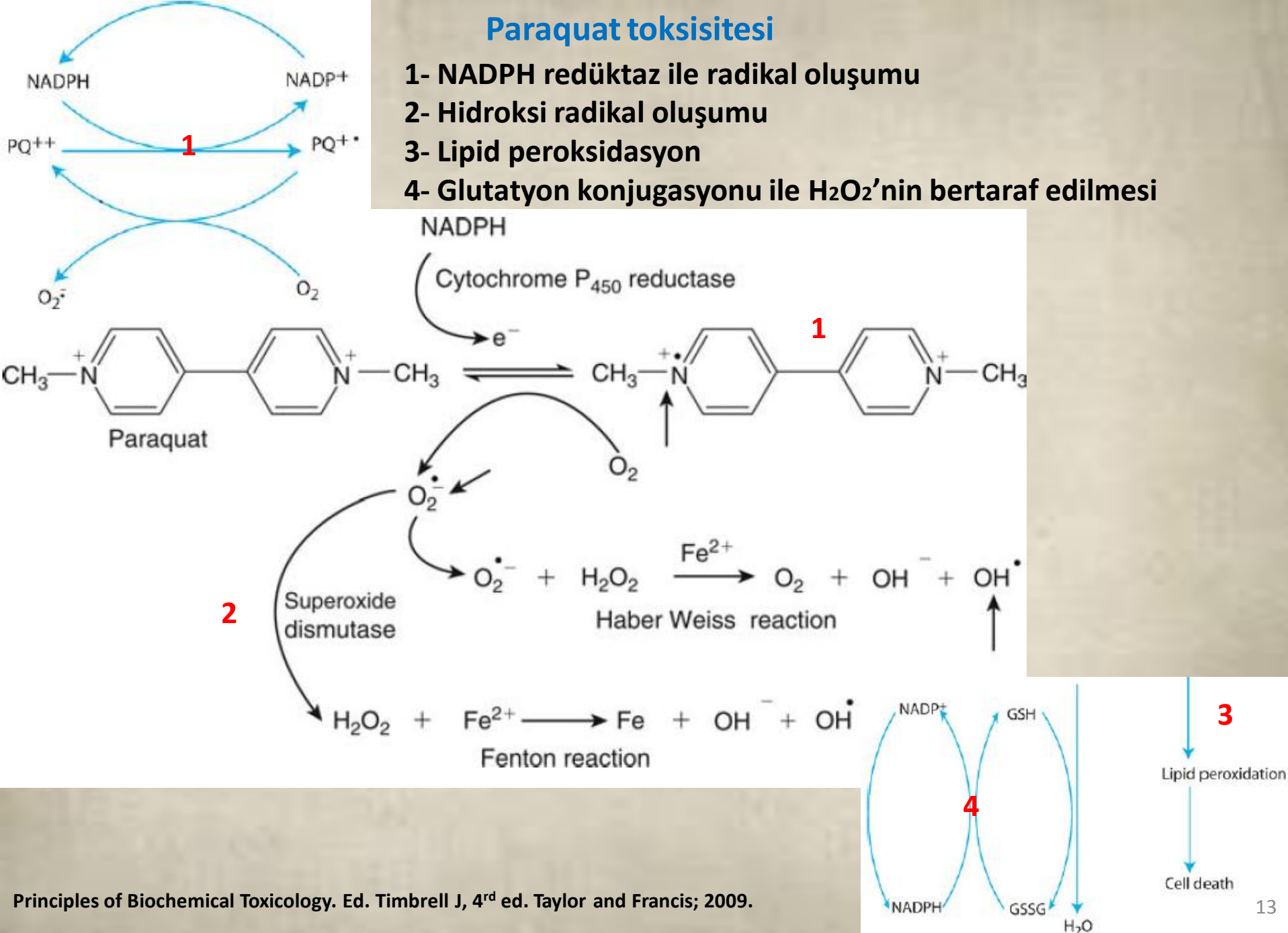
Paraquat toksisitesi

1- NADPH redüktaz ile radikal oluşumu

2- Hidroksi radikal oluşumu

3- Lipid peroksidasyon

4- Glutatyon konjugasyonu ile H₂O₂'nin bertaraf edilmesi



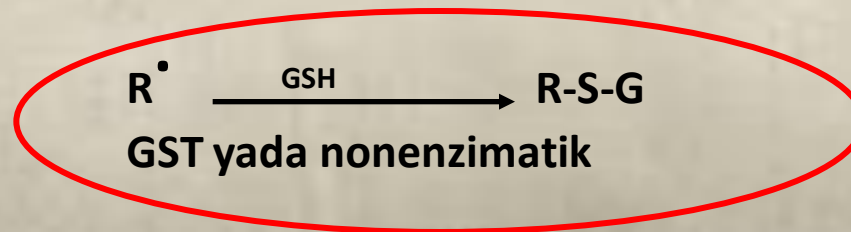
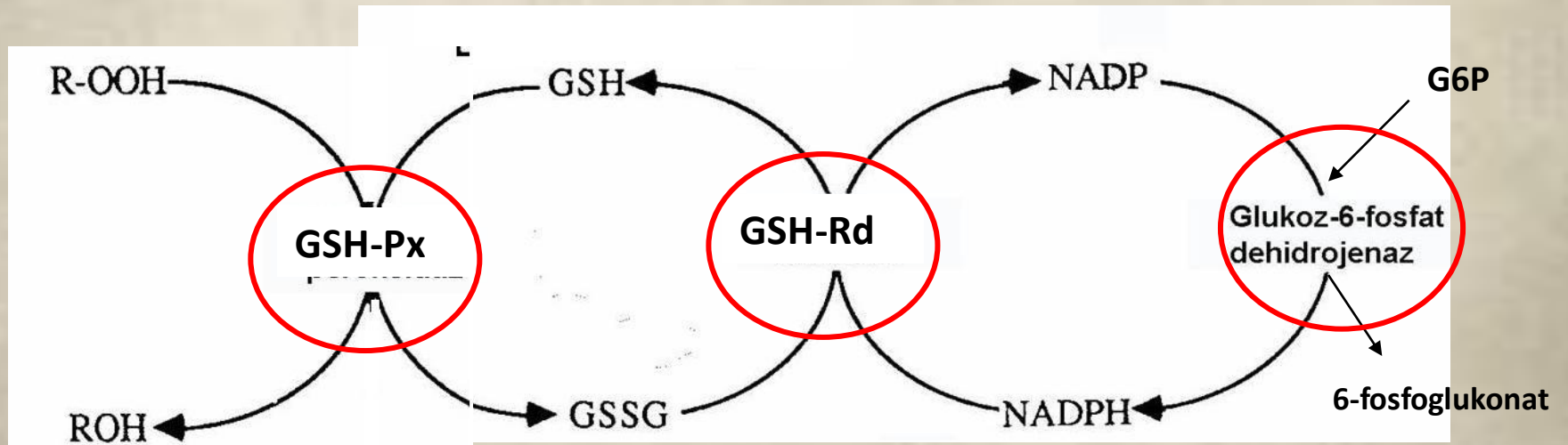
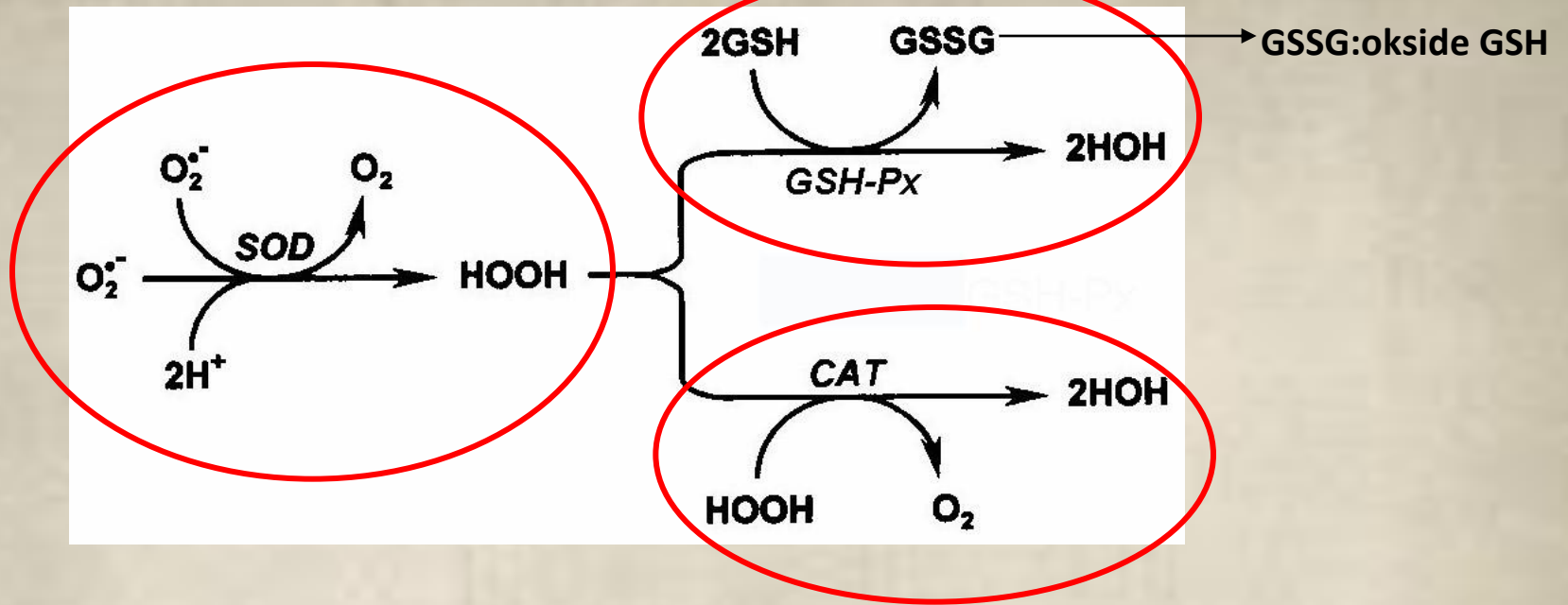
Elektrofiliklerin ve serbest radikallerin detoksikasyonu (Antioksidan sistemler)

Enzimler

Epoksit hidrolaz	(EH)
Süperoksid dismutaz	(SOD)
Glutasyon-S-transferaz	(GST)
Glutasyon peroksidaz	(GSH-Px)
Glutasyon redüktaz	(GR)
Katalaz	(CAT)

Enzim olmayanlar

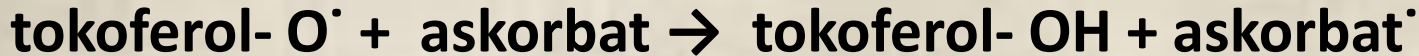
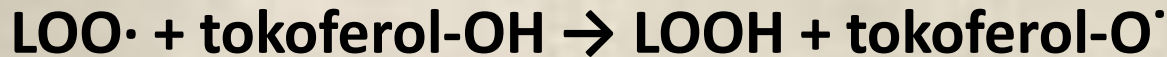
C Vitamini	
E Vitamini	
Glutasyon	(GSH)



E vitamini (α - tokoferol)

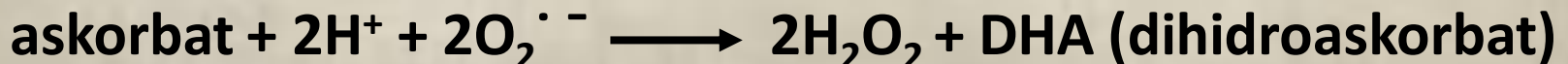
Plazma ve eritrosit membranlarında bulunan yağda çözünen tek antioksidandır.

Peroksil radikallerini ortadan kaldırarak doymamış yağ asidlerinin peroksidasyonunu engelleyer, zincir kırıcı etki yapar.



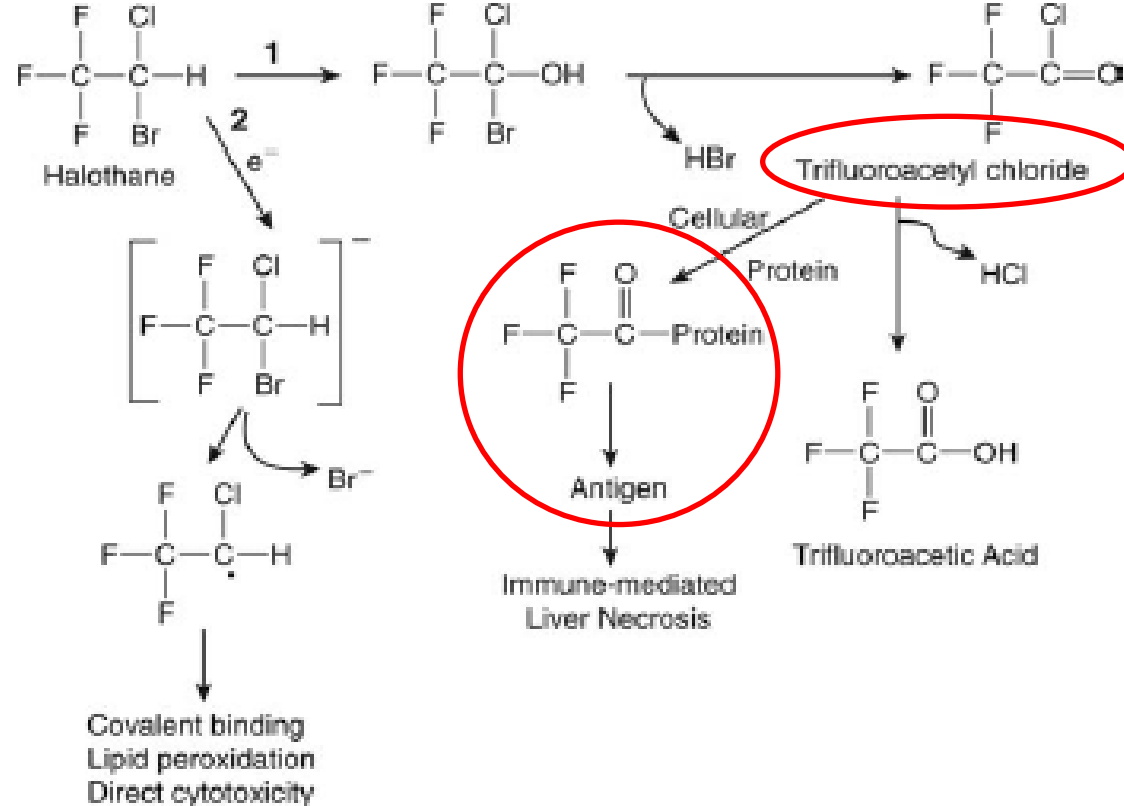
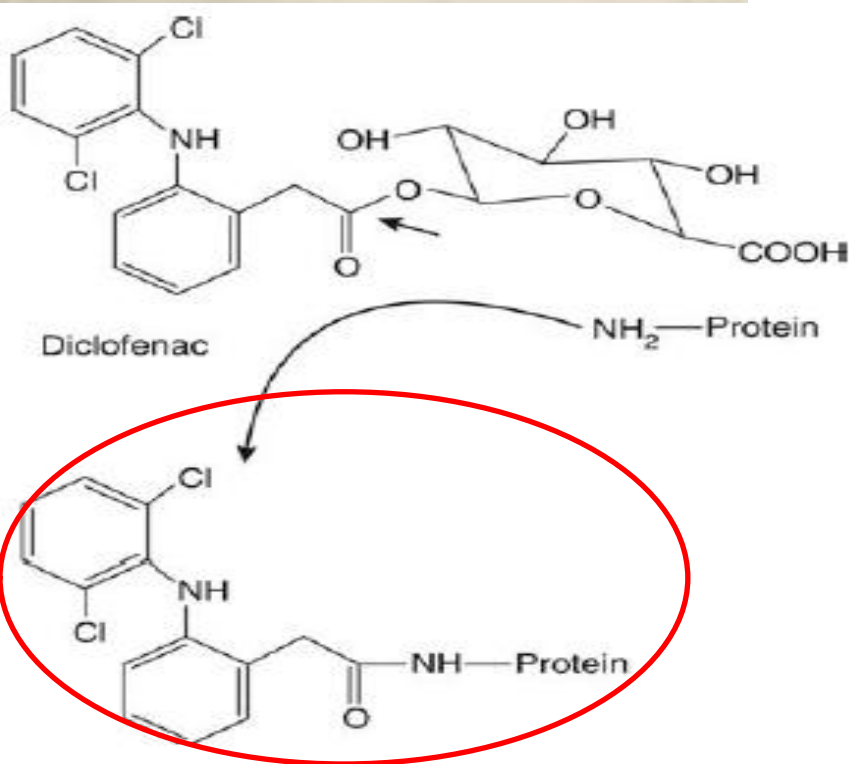
C Vitamini (Askorbik asit)

Hücre dışı sıvıların suda çözünen en önemli antioksidandır.



3- Hapten özellik kazanma

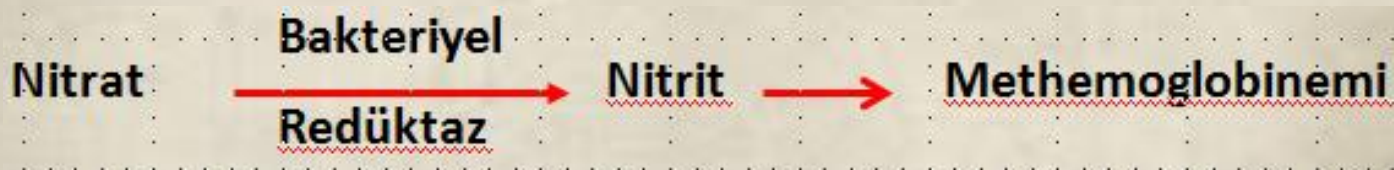
Diklofenak - hepatotoksisite



Halotan - hepatotoksisite

4- Aktif redoks ürünleri oluşumu

İnce bağırsakta bakteriyel redüksiyon sonucu nitrattan nitrit oluşumu.



Biyotransformasyon reaksiyonlarını etkileyen önemli faktörler;

1- Enzim indüksiyonu

2- Enzim inhibisyonu

3- Genetik faktörler (Enzim polimorfizmi)

1- Enzim indüksiyonu

Biyotransformasyondan sorumlu enzimlerin aktivitelerinin ilaçlar, pestisitler, çevresel kimyasallar tarafından arttırılması.

İndüksiyona uğrayan başlıca enzimler

- **Sitokrom P450**
- **Glukuroniltransferaz**
- **Epoksit hidrolaz**
- **Glutatyon-S-transferaz**

İndüklenen enzim

CYP1A2

CYP2B6

CYP2C9

CYP3A4

CYP2E1

İndüktör

Omeprazol, sigara dumanı, kömürde pişmiş et

Fenobarbital

Rifampisin

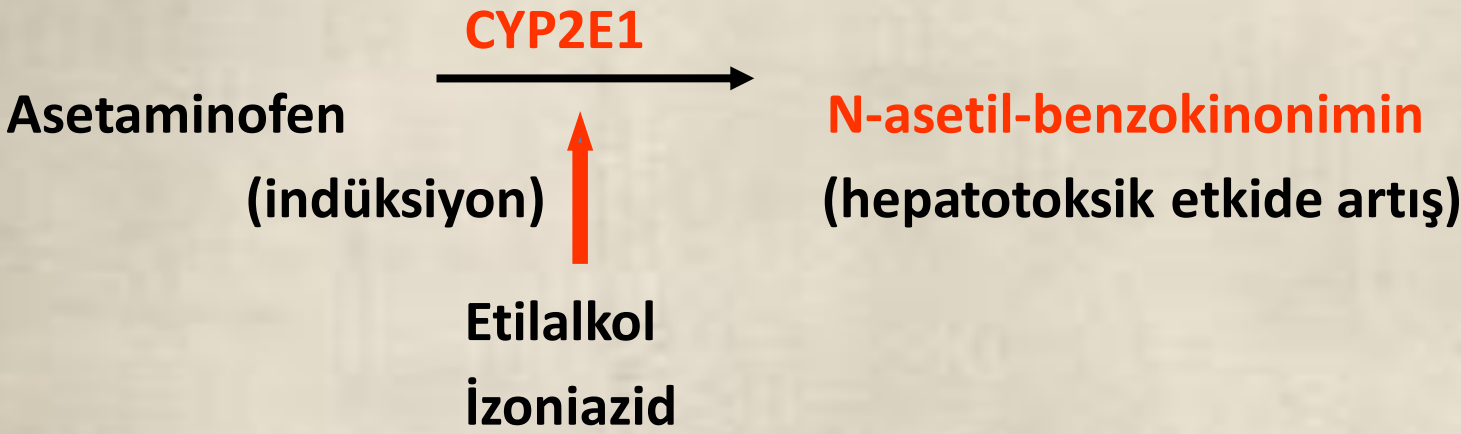
Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin

İsoniazid, etanol

Enzim indüksiyonu sonucu;

- Enzim tarafından inaktive edilen maddenin yıkımı artar, etkinliği azalır.
- Maddeye karşı tolerans oluşur. Aynı tesir için giderek daha fazla madde alınması gerekir.
- Maddenin metaboliti toksik etkili ise indüksiyon sonucu toksik etki artar.
- İndüksiyon olayı kesilirse verilmiş olan yüksek miktardaki madde zararlı olabilir.
- Fizyolojik etken maddenin plazma konsantrasyonu normal seviyenin altına düşer (örn:Vitamin D).

Mikrozomal enzim indüksiyonu ilaç-ilaç, ilaç-diğer kimyasal etkileşmelerinde önemlidir.



Antikoagülan (**varfarin**) + uyku ilacı (**fenobarbital**, meprobumat vs)
(indükleyici)



ilacın kesilmesi durumunda **ani kanamalar**

Sigara duman içeriği (**PAH** vs) ile aril hidrokarbon hidroksilaz indüksiyonu



karsinojenik metabolitlere (**epoksit** türevleri)
dönüşümün katalizi

Fenitoin ile kolekalsiferolün inaktif metabolitine dönüşümünü sağlayan enzimind indüksiyonu



osteomalasi

Rifampisin + oral kontraseptif



İstenmeyen gebelik

St. John's wort (SJW)

- Depresyon tedavisinde kullanılır.
- Etken maddeleri; hiperisin, hiperforin
- CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6 indüksiyonu.
- **Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI) veya antikonvülsanlar** ile birlikte kullanıldığında indüksiyonla etkileşim, artan etki.

2- Enzim inhibisyonu

Omeprazol (CYP2C19 inhibisyonu) + **diazepam**



diazepam yarılanma ömründe artış

MAO inhibitörü + sempatomimetik ilaçlar
(amfetamin, efedrin, fenilefrin,
fenilpropanolamin..)



hipertansif kriz

MAO inhibitörü + tiramince zengin besinler



benzer etki

Disülfiram (aldehit dehidrojenaz inhibisyonu) → **Antabus sendromu**

Greyfrut suyu (narinjin) - CYP3A4 enzim inhibisyonu

İlaç Grupları	İlaçlar	Etkileşim
Ca Kanal blokerleri	Felodipin Verapamil Nisoldipin	Konsantrasyon artışı
Antihistaminikler	Terfenadin Astemizol	Ölümcül kardiyak aritmi
Kolestrol düşürücüler	Simvastatin Lovastatin Atorvastatin	Konsantrasyon artışı
Antidepresanlar	Diazepam,Triazolam Midazolam,Buspiron Sertralin	Etkide artış
Antiepileptikler	Karbamazepin	Etkide artış

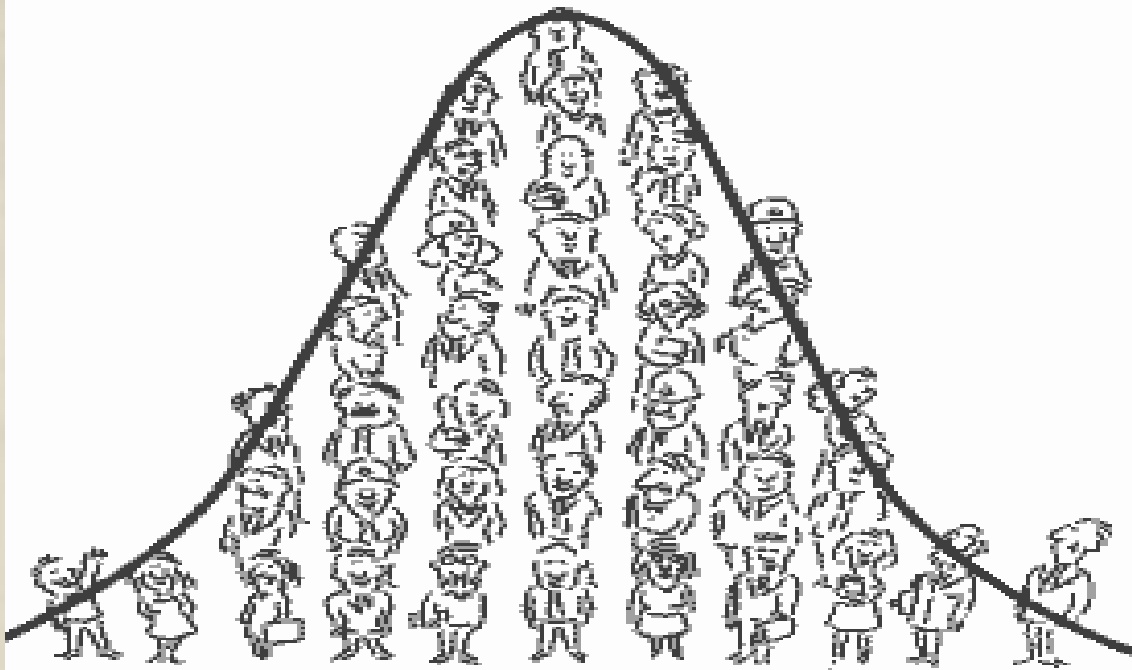
3- Genetik faktörler (Enzim polimorfizmi)

Genetik faktörlere bağlı olarak ksenobiyotiklerin biyotransformasyon ve etkilerinde rol alan enzim sistemlerinin etnik ve bireysel farklılık göstermesine **polimorfizm denir.**

Genetik farklılık



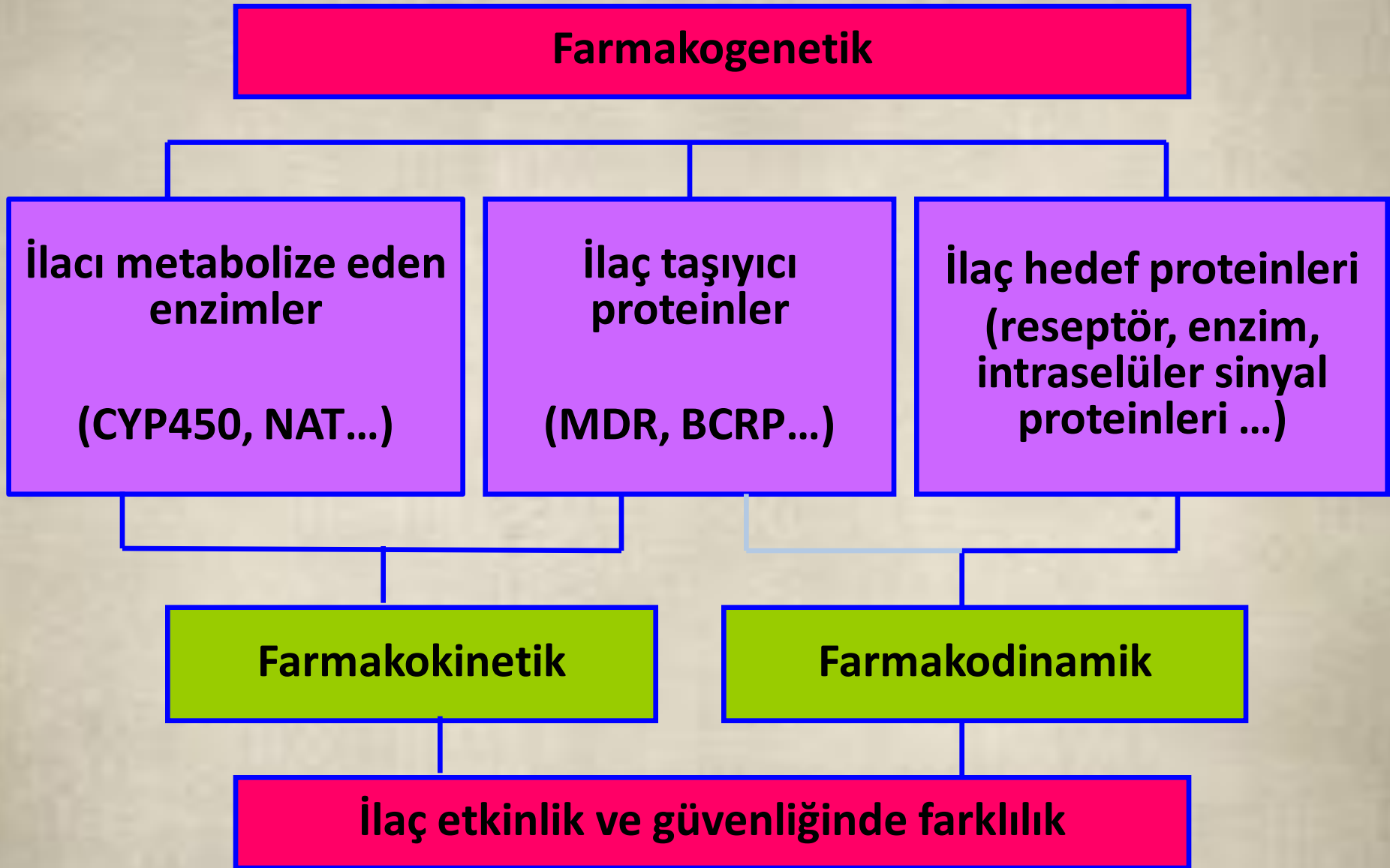
Popölasyonda aynı doza farklı yanıt



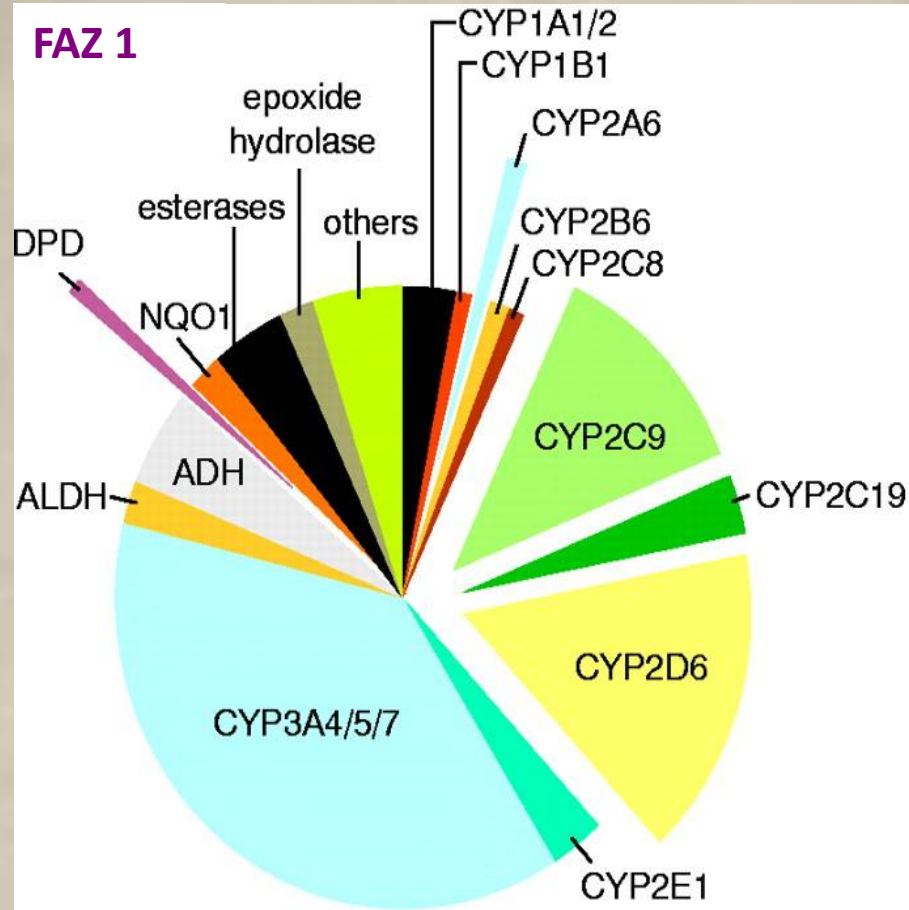
Cevapların popölasyondaki dağılımı

Polimorfizme bağlı olarak;

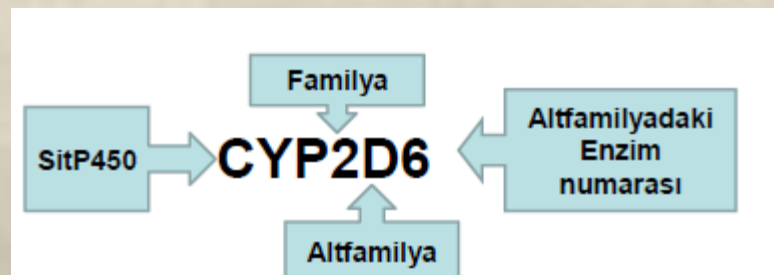
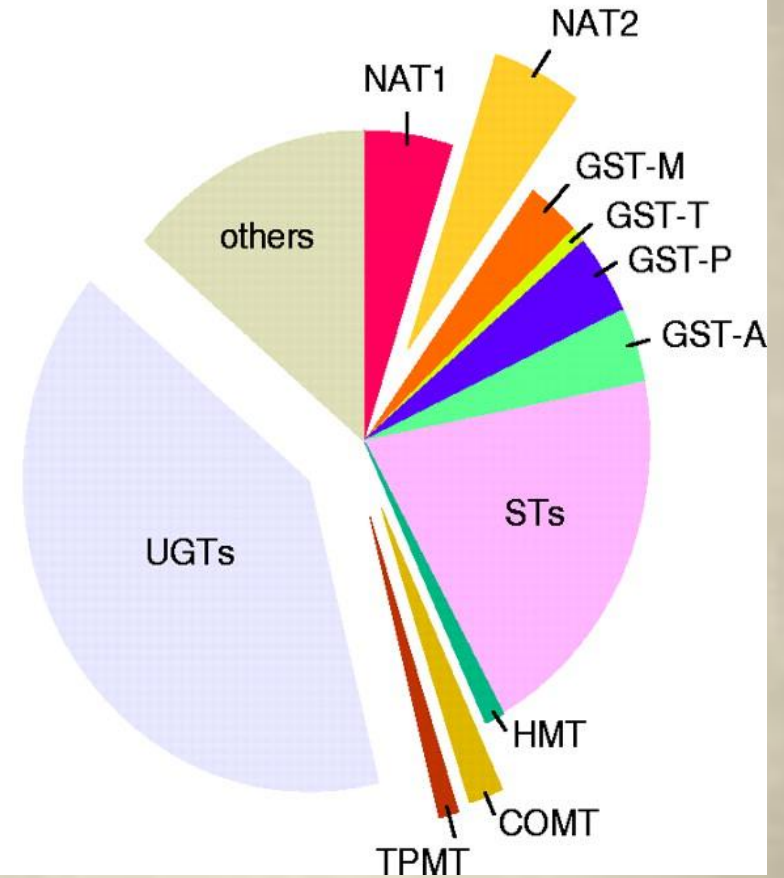
- **Farmakokinetik / Toksikokinetik**
İlaç veya diğer ksenobiotiklere karşı vücudun cevabında (ADME) genetik bazlı farklılıklar.
- **Farmakodinamik / Toksikodinamik**
İlaç veya diğer ksenobiotiklerin etkilerinde rol oynayan proteinlerde genetik farklılıklar.



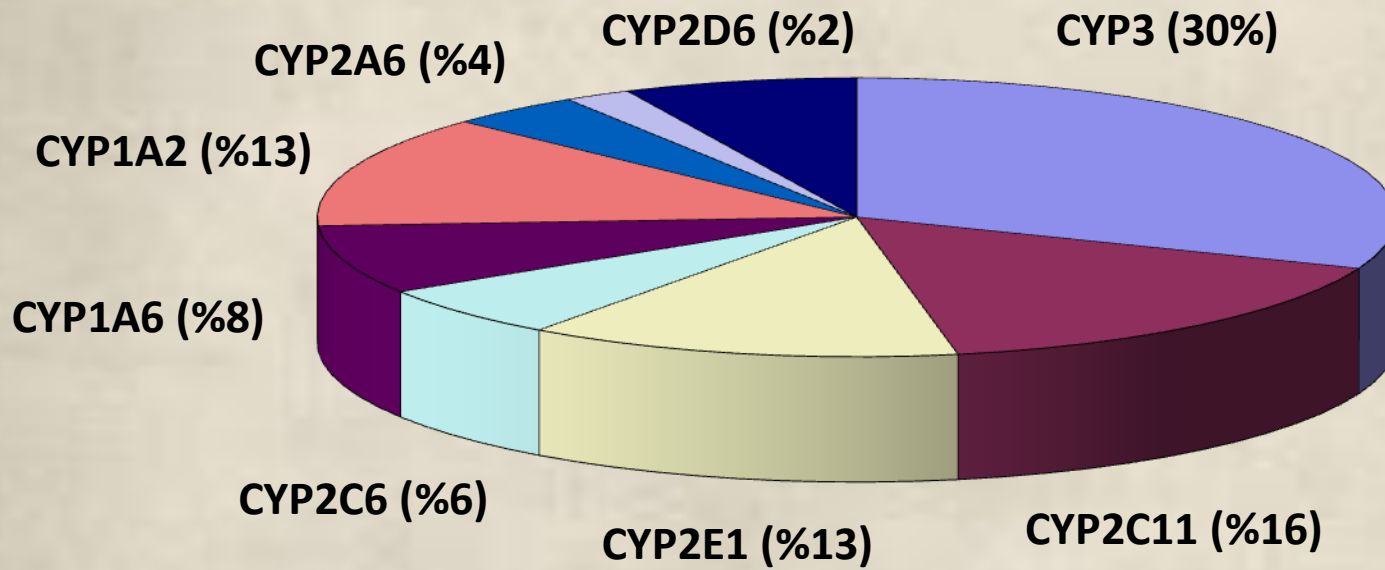
FAZ 1



FAZ 2



CYP oranları
(ilaç metabolizmasında rol almaları açısından)



İlacın standart dozu ile yapılan tedavide genetik farklılıklara bağlı olarak;

- **Önerilen doz yetersiz olabilir (düşük terapötik etki).**
- **İlacın eliminasyonu gecikebilir (birikim).**
- **İlaç ön-ilaç formunda ise aktif olmayabilir.**
- **Alternatif yollar devreye girebilir, ilacın metabolizma yolu değişebilir, toksik metabolit oluşabilir.**
- **Advers ilaç reaksiyonları gelişebilir.**

Onkoloji

İlaçlar	Enzimler	
Irinotecan		UGTA1A1
6-Merkaptopurin		TPMT
6-Thioguanin		TPMT
Azotiopirin		TPMT
Tamoxifen	CYP2D6	SULT1A1
Ondansetron	CYP2D6	

Psikiyatri

İlaç	CYP enzimi
Amitriptilin	2D6, 3A4, 1A2, 2C9
Bupropion	2B6, 2E1, 3A4, 2D6
Citalopram	2C19, 3A4, 2D6
S-citalopram	2C29, 3A4, 2D6
Desipramin	2D6
Doksepin	2D6
Duloksetin	2D6, 1A2
Fluoksetin	2D6, 2C9, 2C19, 3A4
Fluvoksamin	1A2, 2D6
Imipramin	2C19, 2D6, 3A4, 1A2
Mirtazapin	3A4, 2D6
Nortriptilin	2D6, 3A4
Nefazodon	3A4
Paroksetin	2D6
Reboksetin	3A4
Sertalin	2B6, 2C19, 2C9, 3A4, 2D6
Trazodon	3A4, 2D6, 2C19, 1A2
Trimipramin	2D6, 2C19
Venlafaksin	2D6, 2C19, 2C9, 3A4

Kardiyovasküler

İlaçlar	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6
Flecainide			X
Fluvastatin		X	
Irbesartan		X	
Losartan		X	

Diabet

İlaçlar	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6
Glimepirid		X	
Glipizid		X	
Gliburid		X	
Tolbutamid		X	

İnflamasyon

İlaçlar	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6
Celokoksib		X	
Kodein			X
Tramadol			X

GI sistem

İlaçlar	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6
Omeprazol	X		
Lansoprazol	X		
Pantoprazol	X		
Rabeprazol	X		

Fenotipe göre;

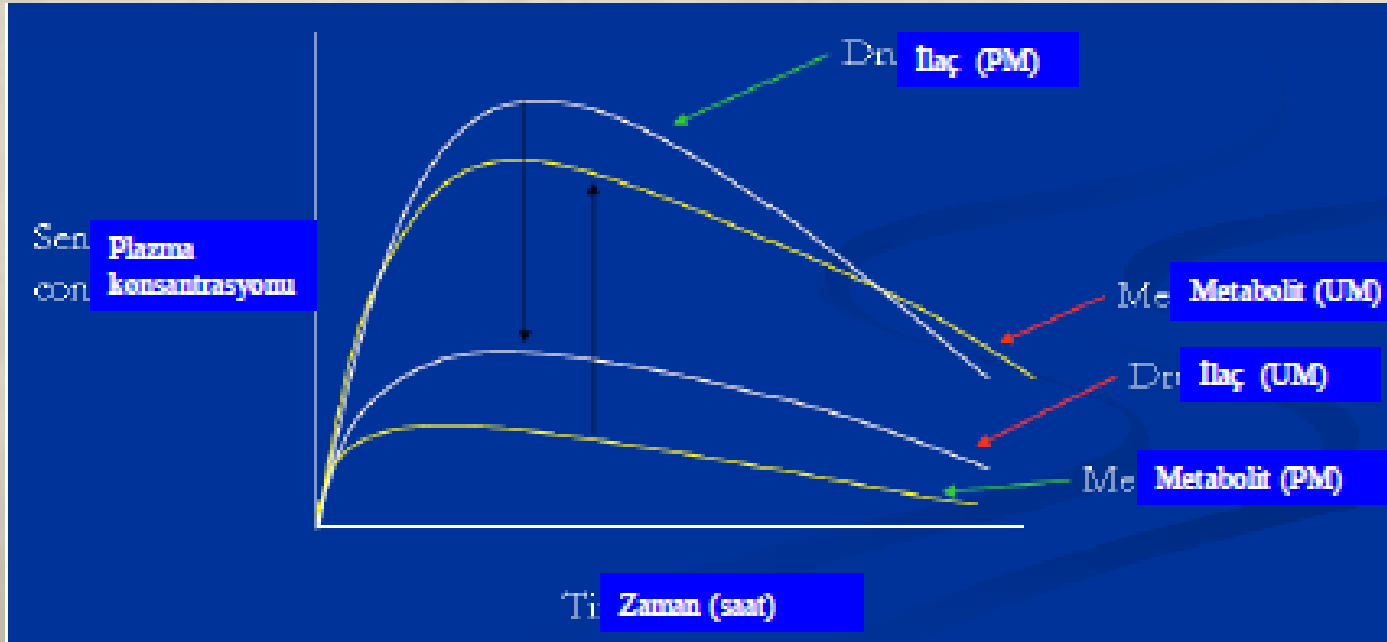
yavaş metabolizör

hızlı metabolizör

çok hızlı metabolizör

Genotip: organizmanın genetik yapısı.

Fenotip: genetik (genotip) ve çevresel etkenlerin yarattığı özelliklerin canlıya yansımaları.



Enzim	Polimorfizm sıklığı	İlaç	Etki
CYP2C9	%14–28 (yavaş metabolizör)	Varfarin	Hemoraji
		Tolbutamid	Hipoglisemi
		Losartan	Düşük antihipertansif etki
CYP2D6	%5–10 (yavaş metabolizör)	Antiaritmikler	Proaritmi
	%1–10 (ultrahızlı metabolizör)	Antidepresanlar	Düşük etki, intihar riski
		Antipsikotikler	Tardif diskinezi
CYP2C19	%3-6 %8-23 (Asya) (yavaş metabolizör)	Omeprazol	Yüksek etkinlik
		Diazepam	Uzun süren sedasyon
DHPD	%0.1 (yavaş metabolizör)	5-Florourasil	Nörotoksisite, miyelotoksisite
UDPGT	%10-15 (yavaş metabolizör)	İrinotekan	Diare, mielosupresyon, ölümcül nötropeni



U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your* Health

[A to Z Index](#) | [Follow FDA](#) | [FDA Voice Blog](#)

SEARCH

[Home](#) [Food](#) [Drugs](#) [Medical Devices](#) [Radiation-Emitting Products](#) [Vaccines, Blood & Biologics](#) [Animal & Veterinary](#) [Cosmetics](#) [Tobacco Products](#)

Drugs

[Home](#) [Drugs](#) [Science & Research \(Drugs\)](#) [Additional Research Areas](#)



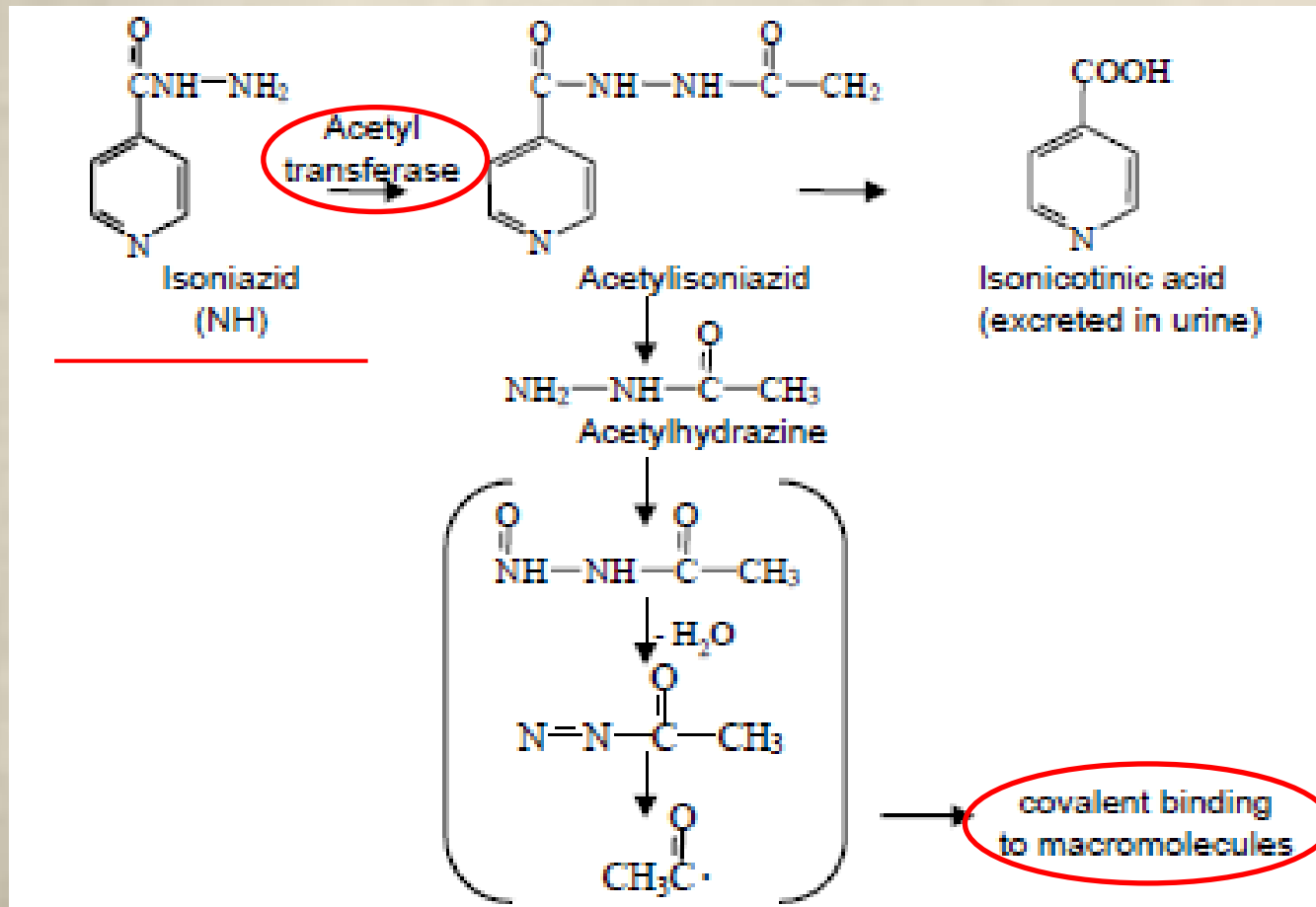
FDA (USA Gıda ve İlaç Dairesi) yaklaşık 155 ilacın kullanımından önce genetik testlerin yapılmasını gerekli görmekte veya önermektedir.

Drug	Therapeutic Area	HUGO Symbol	Referenced Subgroup	Labeling Sections
Abacavir	Infectious Diseases	HLA-B	HLA-B*5701 allele carriers	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions, Patient Counseling Information

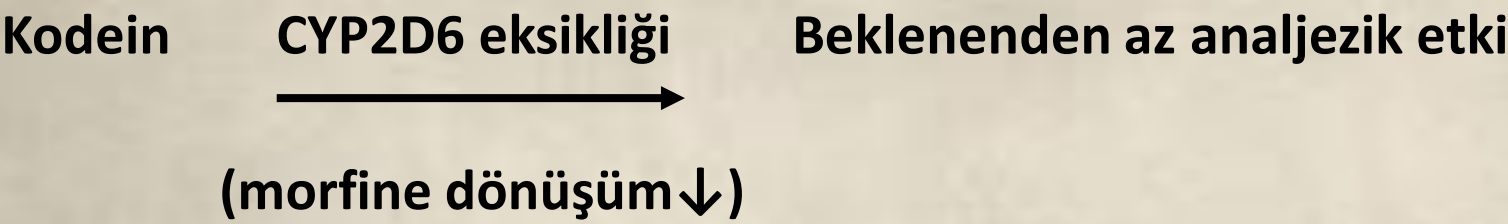
Asetilatasyon polimorfizmi:

İsoniazid,

yavaş asetilleyicilerde periferel nöropati
hızlı asetilleyicilerde karaciğer hasarı



Debrizokin tipi (CYP2D6) polimorfizmi:



Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) polimorfizmi:

Eritrositlerde G6PD eksikliği ve dolayısıyla GSH düzeyinin düşük olması sonucu hemoliz.

Primakin, nitrofurantoin, sulfonamidler, kloramfenikol, kinidin ve p aminosalisilik asit gibi ilaçlar ile hemolize bağlı anemi.

Favizm.



U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your* Health

[A to Z Index](#) | [Follow FDA](#) | [FDA Voice Blog](#)

SEARCH

[Home](#) [Food](#) [Drugs](#) [Medical Devices](#) [Radiation-Emitting Products](#) [Vaccines, Blood & Biologics](#) [Animal & Veterinary](#) [Cosmetics](#) [Tobacco Products](#)

Drugs

[Home](#) [Drugs](#) [Drug Safety and Availability](#)



Drug Safety and Availability

[Drug Alerts and Statements](#)

[Importing Prescription Drugs](#)

[Medication Guides](#)

[Drug Safety Communications](#)

FDA Drug Safety Communication: Codeine use in certain children after tonsillectomy and/or adenoidectomy may lead to rare, but life-threatening adverse events or death

The FDA has issued new information about this safety issue, see the [FDA Drug Safety Communication issued 02-20-2013](#).

**Antitüsif, Analjezik ilaç – Codein – CYP2D6
(KÜB-KT)**



U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your* Health

[A to Z Index](#) | [Follow FDA](#) | [FDA Voice Blog](#)

SEARCH

[Home](#) [Food](#) [Drugs](#) [Medical Devices](#) [Radiation-Emitting Products](#) [Vaccines, Blood & Biologics](#) [Animal & Veterinary](#) [Cosmetics](#) [Tobacco Products](#)

Drugs

[Home](#) [Drugs](#) [Drug Safety and Availability](#) [Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers](#)



Drug Safety and Availability

Postmarket Drug Safety
Information for Patients and
Providers

[Index to Drug-Specific Information](#)

[Approved Risk Evaluation and](#)

FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug

[Safety Announcement](#)

[Additional Information for Patients](#)

[Additional Information for Healthcare Professionals](#)

[Data Summary](#)

**Antitrombotik ilaç – Plavix – CYP2C19
(KÜB-KT)**

CYP2C9 polimorfizmi:

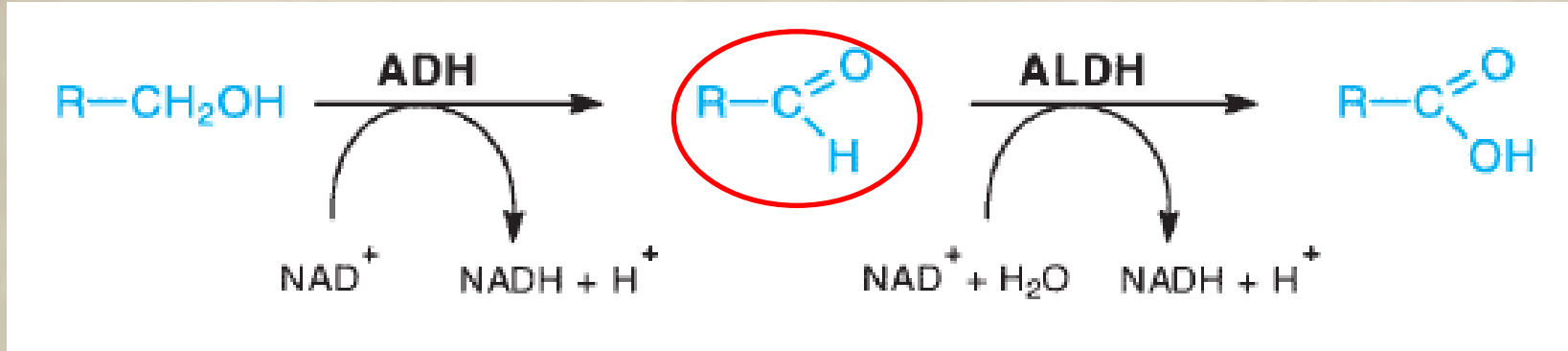
Tolbutamid, varfarinin hidroksilasyonundan sorumlu.

Düşük aktivitede;

Tolbutamid : Ağır kardiyotoksisite ve hipoglisemi

Varfarin : Hemorajiler

Alkol dehidrojenaz ve aldehit dehidrojenaz polimorfizmi:



Asetaldehit birikimi

(yüzde kızarma, nabız artışı, sol ventrikül işlevlerinin artması,
midede gerginlik, çarpıntı, kas güçsüzlüğü vs)

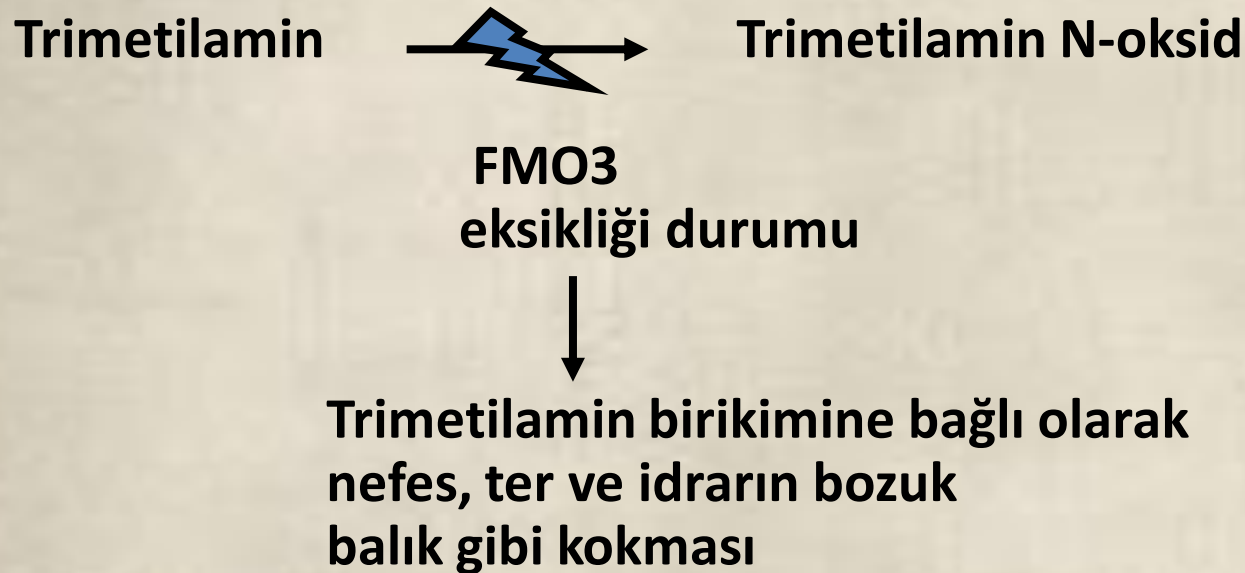
Alkol metabolizmasında farklılık

(alkole tolerans, alkol kullanım düzeyinde farklılık)

(Asya ırkının alkole toleransının düşük olması)

Flavin içeren monooksijenaz polimorfizmi:

“Fish odor” (balık kokusu) sendromu olarak adlandırılan genetik hastalıkta FMO3 eksikliği söz konusudur.



Glutation S-transferaz polimorfizmi:

GST'ler birçok dokuda mevcut

(%95 sitoplazma, %5 Endoplazmik retikulum)

6 aileden oluşur;

α -alpha (A),

μ -mu (M),

τ -teta (T),

σ -sigma (S)

κ -kappa (K) aileleri

En önemlileri GSTM1 ve GSTT1

GSTM1 eksikliği mesane ve akciğer kanser riski