

A

D

METABOLİZMA(Biotransformasyon)

E

İlaçların enzimlerin etkisi ile kimyasal değişikliklere uğramasına **biyotransformasyon (metabolizma)** denilir. Biyotransformasyon sonucu ilaçlar genellikle daha az etkili veya etkisiz bileşikler haline getirilir. Bu yüzden biyotransformasyona, **biyoinaktivasyon** veya **detoksikasyon (zehirsizlenme)** da denilir.

Biyoaktivasyon

Bazen ilaçlar biyotransformasyon sonucu daha etkili (kodein'in morfine, difenoksilatın difenoksin'e dönüşümü) ve/veya daha toksik (metil alkolün formaldehid ve formik aside, asetaminofen'in N-asetil-p-benzokinonimin'e dönüşümü) bileşikler haline dönüşürler.

Ön- ilaç = İnaktif prekürsör = Prodrog

Bazen, etkisiz bir bileşik vücutta biyotransformasyon sonucu etkili hale getirilir.

Bakampisilin >>>>>> Ampisilin

Enalapril >>>>>>> Enalaprilat

Biyotransformasyon sonucu ilaçlar daha **polar** hale gelirler, **lipid/su partisyon katsayıları azalır** ve **suda çözünlükleri artarak** vücuttan daha **kolay atılırlar**. Vücutta sadece ilaçlar değil, diğer bütün kimyasallar da biyotransformasyona uğrar. Besinle alınan doğal bileşikler dışında kalan ve çeşitli yollardan vücuda giren kimyasal maddelere, ilaçlar dahil, **ksenobiyotikler** denilir.

İlaç dışındaki bazı ksenobiyotikler : Besin aditifleri, insektisid ve fungusid artıkları, hava ve suyu kirleten atıklar, egzoz ve sigara dumanı.

Biyotransformasyon yapan enzimlerin bazıları az veya çok tüm hücrelerde bulunur. Büyük kısmı ise spesifik olarak belirli organlarda (karaciğer, GİS mukoza ve lümeni, böbrek, akciğer ve diğer yapılardır) bulunurlar. Metabolizmada başrol oynayan organ **KARACİĞERDİR.** Burada da en önemli fraksiyon: **mikrozomal enzimlerdir.**







Biyotransformasyonla ilgili enzimatik olaylar esas olarak iki fazda gerçekleşir

Birinci Faz Reaksiyonları :

- Oksidasyon
- Redüksiyon
- Kopma

İkinci Faz Reaksiyonları :

- Konjugasyon

İLAÇ	1.Faz Reak.	2.Faz Reak.	Atılım
A			A
A			M ₁
A			M ₁ -K
A			A-K

Oksidasyon

Büyük kısmı karaciğer parenkima hücrelerinin mikrozomal **sitokrom P450 (CYP)** enzimleri tarafından yapılır. Bunlar karma fonksiyonlu **oksidazlar** veya **monooksijenazlar** adını da alırlar ve ilaç molekülüne oksijen sokarlar . Ayrıca bu sistemle eşgüdümlü çalışan NADPH- sitokrom P450 redüktaz sistemi vardır. **Enzimin aktif noktası demir iyonudur**. Halen varolan ilaçların metabolizmasına en fazla 5 mikrozomal enzim (ki, bunlardan da **CYP3A4**, en fazla - %55-60 oranında-) katkıda bulunmaktadır.

Enzim Substratları

ENZİM	SUBSTRAT
CYP1A2	Kafein, teofilin, parasetamol, propranolol, varfarin
CYP2C9	Fenitoin, glibenklamid, tolbutamid, ibuprofen, indometasin,
CYP2C19	Diazepam, omeprazol, propranolon
CYP2D6	Propranolol, haloperidol, kodein, nikotin
CYP3A4	Kinidin, lidokain, terfenadin, paklitaksel, vinkristin, ketokonazol, diazepam, eritromisin, dapson, etinil

CYP enzimlerinin yaptığı oksidlenme olayları-1

- 1. Aromatik halkanın hidroksillenmesi :** Katalizleyen enzim CYP1A ailesinden aril hidrokarbon hidroksilaz (AHH). (aromatik hidrokarbonlar, steroid hormonlar, benzen türevleri..),
- 2. Alifatik hidroksilasyon (yan zincir oksidlenmesi):** (Barbitüratlar),
- 3. Diğer hidroksilasyonlar :** Mikrozomal oksidazlar (piridin, kumarin, kinolin..),
- 4. N- dealkilasyon, O- dealkilasyon, S- dealkilasyon :** CYP1A1, CYP1A2 gibi mikrozomal enzimler (kodein, morfin, meperidin, kafein..),

CYP enzimlerinin yaptığı oksidlenme olayları-2

- 5. Desülfürasyon (kükürtsüzlenme):** Tiopental'in pentobarbital'e, paration'un paraokson'a dönüşümü,
- 6. S- oksidasyon (sülfoksid oluşumu) :** Klorpromazin ve diğer fenotiazinler,
- 7. N- oksidasyon ve N- hidroksilasyon :** Sekonder ve aromatik aminlerin hidroksilasyonu,

İlaç metabolizmasında önemi olan ve **mikrozomal-olmayan diğer enzimler** şunlardır :

- MAO
- DAO
- Histaminaz
- Ksantin oksidaz
- Tirozin hidroksilaz
- Alkol dehidrogenaz
- Aldehid dehidrogenaz

İndirgenme (= Redüksiyon)

NADPH, FAD ve diğer flavinlerin yardımıyla olur. Olayların çoğu **aldehidlerin alkollere** dönüşümü (örn. Kloral hidrat >>> alkol'e dönüşümü), **Azo (N=N) grubunun aminlere** dönüşümü (örn. Prontosil >>> sülfonamid) ve **nitro grublarının amin veya hidroksilamin grubuna** dönüşümü (örn. Kloramfenikol'un inaktivasyonu) şeklinde olur.

Kopma

Ya ilaç molekülünden bir grubun koparılması ya da molekülü oluşturan daha ufak moleküllere ayrılması şeklinde olur.

Çeşitli şekillerde olur :

Hidroliz : Esterazlar (asetilkolin esteraz, psödokolin esteraz: asetilkolin, süksinilkolin, prokain, aspirin..), peptidazlar (proinsülin) ya da amidazlar (prokainamid, indometazin, lidokain) tarafından yapılırlar.

Dekarboksillenme : Çeşitli dekarboksilaz enzimlerin yardımıyla yapılır. (Alfa metil dopa, histidin, L- Dopa..)

Glikozidlerin hidrolizi : Örn. Dijital glikozidlerinin vücutta beta glukuronidaz tarafından biyotransformasyonu.

Konjugasyon-1

Bir ilaç veya onun metabolitinin molekülüne bir radikalin veya endojen bir molekülün kovalent bağla bağlanmasıyla olur. 8 çeşidi vardır. İlki hariç diğerleri mikrozomal olmayan enzimlerle yapılır. Olaya **konjugasyon**, meydana gelen ürünlere **konjugat** denir. Konjugatlar genellikle daha kolay atılabilen polar maddelerdir.

Konjugasyon-2

- 1. Glukuronik asitle birleşme :** UDP- glukuronil transferaz enzimi aracılığıyla yapılır. Mikrozomal bir enzimdir. (Kloramfenikol, salisilik asid, morfin...),
Glukuronatlar genellikle inaktif olup kısmen böbreklerden kısmen de karaciğer hücreleri tarafından safra içine itrah edilirler (=atılırlar). Safra içinde barsağa gelen konjugatlar barsak lümenindeki beta-glukuronidaz (= beta- glikozidaz) enzimi ile hidroliz edilir, serbest hale geçen ilaç absorbe edilerek portal dolaşım içinde karaciğer hücrelerine erişebilir. Böylece "**entero hepatik siklüs**" oluşabilir. Bu olay ilaç etkisini önemli ölçüde uzatır.

Konjugasyon-3

- 2. N- metilasyon :** N- metil transferaz enzimleri tarafından yapılır. Örn. Noradrenalin'den, feniletonalamin N- metil transferaz enzimi ile adrenalin oluşması....
- 3. O- metilasyon :** O- metil transferaz enzimi ile yapılır. Örn. Adrenalin ve noradrenalin'in COMT ile inaktivasyonu.
- 4. N- asetilasyon :** N- asetil transferaz (NAT) enzimleri tarafından yapılır. Genetik nedenlerle bu enzimin az olduğu kişilere "yavaş asetilleyiciler" adı verilir. (Histamin, izoniazid, sülfonamidler...)

Konjugasyon-4

5. **Sülfat ile konjugasyon (=sülfatasyon) :**
Sülfotransferaz enzimi ile katalizlenir. Örn. Sülfonamidler, östrojenlerin , asetaminofen....
6. **Glutation ile konjugasyon :** Bu olay "glutation- S-transferaz " enzimi ile katalizlenir. Örn. Aromatik hidrokarbonlar...,
7. **Amino asitle konjugasyon :** İlaçlar burada glisin veya glutamin ile konjuge edilirler. (örn. Benzoik asitten glisin ile hipürik asid oluşumu),
8. **Diğer konjugasyonlar :** Purin ve pirimidin analogu ilaçlar, riboz ve riboz fosfatlarla ribonukleozid ve ribonukleotid konjugatlarına dönüştürülürler

Mikrozomal enzim indüksiyonu / inhibisyonu

*Mikrozomal bir enzimin substratı olan bir madde tarafından sentezinin arttırılmasına (ya da yıkımının yavaşlatılmasına) mikrozomal **enzim indüksiyonu**, enzimin inhibe edilmesine ise mikrozomal **enzim inhibisyonu** denir.* Enzim indüksiyonunun pratik önemi; artmış olan enzim etkinliği sonucu, bu enzimler tarafından inaktive edilen ilaçların vücutta yıkımının artması ve etkinliğinin azalmasıdır. Enzim inhibisyonunda ise, birçok ilacın inaktivasyonu önlenerek onların farmakolojik etkileri güçlenir ve plazmadaki ilaç düzeyleri toksik düzeye çıkabilir.

Sitokrom P450 (CYP) enzimlerini indükleyen veya inhibe eden ilaçlar

Enzim	İndükleyiciler	İnhibe Ediciler
CYP1A2	Sigara dumanı, kömürde kızarmış et, fenitoin,	Simetidin, siprofloksasin,
CYP2C9	Barbitüratlar, fenitoin, Karbamazepin, rifampin	İsoniazid, ketokonazol, ko-trimoksazol, simetidin,
CYP2C19	İndüklenemez	Flukonazol, omeprazol,
CYP2D6	İndüklenemez	Klorfeniramin, simetidin , antidepressanlar
CYP3A4	Fenitoin, karbamazepin, rifampin , barbitüratlar	Greyfurt suyu, kırmızı şarap, kalsiyum kanal blok.,

Oto- indüksiyon : Bazı ilaçlar kendilerini yıkan enzimleri indüklerler ve kendi inaktivasyonlarını hızlandırırler. Bu olaya **oto- indüksiyon** denir. **Örn:** Karbamazepin, barbitüratlar, alkol.

İntihar= suicide tipi inhibitörler: Bazı ilaçlar bir CYP enzimi tarafından reaktif bir ara ürüne oksidlendikten sonra (metabolit) , kendini yıkan enzimi irreversibl inaktive ederek kendi yıkımlarını yavaşlatırlar. Bu ilaçlara " **intihar= suicide tipi inhibitörler**" adı verilir. **Örn. :** Etinil estradiol, kloramfenikol, sekobarbital

Enzim Aktivasyonu : İlaç tarafından, enzim sentezi arttırılmaksızın enzim etkinliğinin arttırılmasıdır.