

İLAC-GEN ETKİLEŞİMLERİ VE İMMÜN SİSTEM HASTALIKLARI

İLACLAR...

Vücudumuzda meydana getirdikleri etki ile,

- hastalığımızın kontrol altına alınmasını,
- iyileştirilmesini sağlayan,
- belirtilerini durduran veya rahatlatan,
- ağrı ve sancılarımızı gideren veya
- bu hastalıklardan korunmayı mümkün kılan canlılara değişik uygulama yöntemleri ile verilen doğal,yarı sentetik veya sentetik preparatlardır.

İLAC KULLANIMINDA 5 DOĞRU

- Doğru ilaç
- Doğru kişi için
- Doğru miktarda.
- Doğru zamanda.
- Doğru şekilde (yutma, çiğneme gibi).

İdeal bir ilaç, hedef aldığı etkiyi gösterip, tedavi dozunda kullanımda hastaya zarar vermeyen ilaçtır. Bunun sağlanması “*Güvenli İlaç Kullanımı*” olarak tanımlanabilir. Ancak bu ideal ilaca ulaşmak zordur. Advers etkiler sık rastlanan olaylardır.

PREKLİNİK ve KLİNİK ARAŞTIRMALARDA BELİRLENEMEYEN ADVERS ETKİLERİN RUHSAT SONRASI KULLANIM SIRASINDA GÖRÜLMESİNİN NEDENLERİ

1.Deney hayvanı modeli insana tam olarak uymaz.

ÖRNEK 1

Beta-adrenarjik reseptör blokörü olarak başta İngiltere olmak üzere çeşitli ülkelerde kardiovasküler ilaç olarak kullanılan praktolol yol açtığı oküler toksisite nedeniyle 1976 yılında

piyasadan çekildi. Bu hasar deney hayvanı modelinde gösterilemedi. (Kullanılan deney hayvanı türleri ile insan arasında metabolizma yönünden bir fark olmamasına karşın).

2. Bazı advers etkiler çok faktörlü kompleks bir süreç sonunda meydana çıkarlar. Bunların deney hayvanı testlerinde ortaya çıkartılması mümkün olmaz.

Teratojenik etki bu tür advers etkilere örnektir. Teratojenik etki sadece ilaca değil, verildiği zamana da bağlı kompleks bir süreçtir.

TALİDOMİT örneği

3. Klinik çalışmalar sınırlı sayıda denekle yapılır.

Ruhsattan önce klinik incelemeler sırasında ilaç adayı en fazla 5000 denek üzerinde denir. Nadir görülen toksik etkilerin bu kadar az sayıda denek üzerinde görülebilmesi tesadüfe kalmıştır.

Bazı toksik etkiler popülasyonda nadir olarak görülebilir.

ÖRNEK:

Azatioprin-Lenfoma riski: 1/ 500

Praktalol-Oküler toksisite riski: 1/ 1 000

Penisilin-Anaflaksi riski: 1/ 10 000

Bromfenak-hepatotoksik etki riski: 1/ 20 000

Kloramfenikol-aplastik anemi riski: 1/ 50 000

4. Sağlıklı veya kontrol altında hastalar gibi dar bir popülasyonda klinik çalışmaları yapılan ilaç, ruhsatan sonra hasta, yaşlı ve çocuk gibi daha fazla risk taşıyan gruplarca kullanılır.

ÖRNEK

1980 yılında İngiltere’de nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç olarak kullanılmaya başlanan benoksaprofen yaşlılarda nefrotoksisite ve hepatotoksisiteye sonucu 83 ölüm vakasından sonra kullanımdan çekildi. Toksisite nedeni böbrek ve/veya karaciğer fonksiyonları azalmış yaşlılarda ilacın alım hızının atılım hızını aşması sonucu toksik kan konsantrasyonlarına ulaşmasıdır.

5. İlacın geliştirilmesi sırasında etken maddeye ait öngörülemeyen değişiklikler ruhsat sonrası üretim sırasında ortaya çıkabilir.

ÖRNEK:

1989 yılında ABD’inde l-triptofan kullanan yaklaşık 1500 kişide kas ağrısı, solunum sorunları, deri sertleşmesi ve diğer bazı belirtilerle nedeni belirlenemeyen bir hastalık ortaya çıkmış (*eozinofili-miyalji sendromu*) bu hastaların 27’si de ölmüştür.

Hastaların tamamının Ocak - Mayıs 1989 tarihleri arasında üretilen triptofanı kullanmış olduğu saptanmıştır. Bu tarihlerde yapılan üretimde kullanılan biyoteknolojik yöntemin değiştirilmesinin üretim sırasında triptofan yanında iki triptofan molekülünün bir molekül asetaldehid ile birleşmesiyle oluşan toksik bir molekülün de oluştuğu saptanmıştır.

6. İlacın toksik etkinin latent döneminin uzun olabilmesi durumunda bunun klinik araştırmalar sürecinde tespit edilemez.
7. Bazı advers etkilerin doğaları gereği deney hayvanlarında farkına varılamaz (baş ağrısı, psikotik reaksiyonlar gibi)
8. Klinik çalışmalarda tek başına kullanılarak araştırılan yeni ilacın ruhsatlandıktan sonra tedavide başka ilaçlarla (Polifarmasi) bir arada alınabilir ve aynı zamanda gıda kimyasalları katkıları, çevre kirleticileri gibi binlerce kimyasala bir arada maruz kalınır. Bir hastalığın veya ilaca bağlı advers etkinin ortaya çıkmasındaki temel süreç “gen-çevre” etkileşmesidir. Yaşam koşullarında kimyasallara bir arada maruziyette oluşabilecek advers etkilerin prelinik ve klinik çalışmalarla daha önceden tam olarak tespiti pratik olarak olanaksızdır.

İlaçlar vücutta enzimler vasıtasıyla metabolize olup ya daha aktif ya da daha az aktif metabolitlerine dönüşür. İlaçların yaklaşık yarısı karaciğer ve gastrointestinal kanalda bulunan sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize olur. Bu enzimlerin değişik genler tarafından kodlanan 30 değişik formu vardır.

- a) Bireylerde bu genlerdeki farklılıklar aynı ilacın farklı şekilde metabolize olmasına neden olur.
- b) Bu genlerin kodladığı İlaç metabolizma eden enzimler diğer ilaçlar veya kimyasallar tarafından etkilenebilir. Sonuçta etki ya azalır ya da artar. Etkinin artması durumunda advers etkiler görülür.

GEN

Gen, DNA molekülünün ortalama 1500 nükleotitten oluşmuş canlının kalıtsal özelliklerinden herhangi birini taşıyan parçasıdır. Gen: Genler bir DNA zincirinin belli uzunluktaki bir kesiti olup genetik kodlamanın en küçük birimidir. DNA; organik bazlar (Adenin-Timin-Guanin-Sitozin) beş karbonlu riboz şekeri ve fosfat moleküllerinden oluşur. Genler de bu diziliş içinde genetik koda göre dizilir.

Genlerin “regülatör” ve “promoter” bölge dizilimlerinde meydana gelebilecek baz değişimleri polimorfizmlere neden olur ve bireysel farklılıkların başlıca sebebidir

Varyabilite

Canlıların varyasyon gösterme yeteneğine denir.

Mutasyon

Canlıların genetik yapısında yani kromozom, DNA ve genlerde oluşan değişim veya bozulmalara denir

GENETİK VARYASYONLAR



MUTASYON

Bir populasyonda, %1’den daha az sıklıkta görülen nadir varyantlardır.



POLİMORFİZM

Bir populasyonda görülme sıklığı en az %1’dir.

Polimorfizm

Aynı türün farklı bireyleri arasında iki veya daha fazla farklı dizinin varlığıdır. DNA replikasyonu sırasında oluşan hatalar sonucu meydana geldikleri düşünülür. İnsan DNA'sında gen diziliminin %99.9'u birbirine benzemektedir. İnsanlar arasındaki genetik çeşitlilik %0.1'lik farklılıktan ileri gelmektedir.

Genetik Farklılıklar

Fiziksel özelliklerde farklılıklar

Hastalıklara yatkınlık ve dirençte görülen farklılıklar

İlaç veya besin metabolizmasında görülen farklılıklar (İLAÇ-GEN ETKİLEŞİMLERİ)

TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİ (SNP)

Belirli bir baz pozisyonunda meydana gelen tek nükleotid değişiklikleridir. Tüm genetik varyasyonların %90'ını oluşturur. İnsan genomunda 10-30 milyon SNP olduğu tahmin edilmektedir. İki farklı birey arasında 1250 bp'de bir farklılık olduğu tahmin edilir. Belirli bir populasyonda sıklığı genellikle %1'den fazladır. İlaç ve diğer ksenobiyotiklerin metabolizmasında görev alan en önemli enzim grubu CYP450 enzimleridir. Faz I biyotransformasyon reaksiyonlarından sorumlu olan CYP450 enzimlerindeki yapısal değişimler bu enzimlerle metabolize olan ilaç ve diğer ksenobiyotiklerin etkilerini değiştirir.

Sitokrom P450 İzofomları:

- . CYP1A2
- . CYP3A
- . CYP2C9
- . CYP2C19
- . CYP2D6

CYP3A ailesi, ilaç pazarında bulunan birçok ilacın metabolizmasından sorumlu ve polimorfik bir dağılım göstermeyen bir grup enzimdir.

CYP3A

Kalsiyum kanal blokerleri

Benzodiazepinler

HIV proteaz inhibitörleri

Siklosporin

Non-sedatif antihistaminikler gibi pek çok ilaç grubunun metabolizmasından sorumludurlar, GI kanal ve karaciğerde bulunurlar.

CYP3A İnhibitörleri

Ketokonazol

Itrakonazol

Flukonazol

Simetidin

Klaritromisin

Eritromisin

Troleandomisin

Amiodaron

Greyfurt suyu

CYP3A İndükleyicileri

Karbamazepin

Rifampin

Rifabutin
Ritonavir
St. John's wort (hypericum)

Savunma mekanizmasında immun sistemin rolü

İmmun sistem canlıları çevresel patojenlerden korumak üzere evrimleşmiştir (virus, bakteri, fungi, protozoa ve çok hücreli parazitler). Bu yüzden immün sistem enfeksiyonlardan korunmada anahtar rol oynar. Enfeksiyonun kontrolünü ve eliminasyonunu sağlayan bağışıklığa koruyucu bağışıklık denir.

İMMÜN SİSTEM İMMÜN SİSTEMİ OLUŞTURAN ORGANLAR

1. Santral Lenfoid Organlar

- A) Kemik İliği
- B) Timus
- C) Fabricius Kesesi ve eşdeğer organlar

2. Periferik Lenfoid Organlar

- A) Lenf Düğümleri
- B) Dalak
- C) Mukoza ile ilgili Lenfoid Dokular
(= Kapsülsüz Lenfoid Dokular)

İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ

I- Makrofajlar

II- Lenfositler

B-lenfosit Plazma Hücresi

T-lenfosit

- Th = T helper Lenfosit
- Tcy= T cytotoxic Lenfosit
- Ts = T suppresor Lenfosit

III- NK = Natural Killer = Doğal Öldürücü Hücreler

IV- Diğer Hücreler

Nötrofiller

Eosinofiller

Bazofiller ve Mast Hücreleri

Trombositler

İmmunostimulanlar

Metaller (Ni,Be,Pt)

Penisilin

Sülfid, MSG, Tartrazin, Benzoat (Gıda Katkı ve boya maddeleri)

Piretrum (Pestisit)

HCB,

Selenyum

İmmunosupresörler

1. Antineoplastikler

Siklofosamid, Nitrojen mustard, 6-merkaptopurin, Azatiopurin, Metotrakset,

5-florourasil,Actinomisin,Doksorubisin

2.Ağır Metaller

Pb, Cd,Cr, CH₃Hg,NaOAs,ASO₃ vs

3.Pestisitler

DDT,Dioldrin,Karbaril,Karbofuran,MetilparatıyonManeb,Klordan,HCB

İmmunosupresörler

4.Halojenli Hidrokarbonlar

PCB,PBB,TCDD,Trikoloroetilen,Kloroform,Penta
klorofenol

5.Polisiklik aromatik hidrokarbonlar

Antrasen,benzantrasen,Benzo(a)piren,Dimetilbenzantrasen,Metil kolanten

6.Organik Çözücüler; Benzen, Toluen, Nitrobenzen,2,4-dinitrotoluen,CCL₄,

7.Diğerleri; DES, Glukokortikoid

İmmunglobulin yapısı

(Antikor)

İmmünoglobulinler:

- IgG : İnfeksiyonun tekrarına karşı savunma yapar.
- IgA : Özellikle salgılarda yer alır ve mukozal zarları korur.
- IgM : İnfeksiyonun başlangıcında ortaya çıkar.
- IgD : Serumda en az bulunan immünglobulindir.
- IgE : Allerjik ve anafilaktik reaksiyonlardan sorumludur. Parazitlere karşı savunmada rol oynar.

Alerji

Vücudun bazı besin, polen, bitki, hayvan tüyü, toz, böcek ısırıkları ve ilaç gibi maddelere değişik şekilde reaksiyon verme yeteneğidir.

Allerjik hastalıklar, tüm dünyada en yaygın görülen kronik patolojik durumlar arasında yer almaktadır.

İLAÇLARA KARŞI OLUŞAN REAKSİYONLARIN SINIFLANDIRILMASI

I) İlaç içeriğinden bağımsız reaksiyonlar

A.Psikojenik reaksiyonlar

B.Rastlantısal semptomlar

II) İlaça bağlı reaksiyonlar

A.Duyarlı olmayan kişilerde oluşan reaksiyonlar

B. Duyarlı kişilere karşı oluşan reaksiyonlar

II) İlaça Bağlı Reaksiyonlar

Duyarlı olmayan kişilerde oluşan reaksiyonlar:

1. Yüksek doz: İlacın vücuttaki konsantrasyonuyla bağlantılı etkileridir.

Örnek; sedatifler ile oluşan solunum depresyonu, asetaminofen ile hepatik yetmezlik.

2. Yan etkiler: Normal ilaç dozlarıyla oluşan farmakolojik etkilerdir. Bu yan etkiler ilaçlara karşı oluşan reaksiyonların en sık karşılaşılanıdır.

Örnek; Epinefrin enjeksiyonu ile taşikardi oluşması.

3. Sekonder etkiler: İlacın primer farmakolojik etkisiyle sadece indirekt olarak ilgili olan olaylardır.

Örnek; Penisilin ile tedavi edilen bazı sifilis vakalarında görülen antibiyotik tedavisi sonrası mikrobiyal antijenlerin ve endotoksinlerin salınımı ile oluşan Jarisch-Herxheimer reaksiyonu gibi.

4. İlaç etkileşimleri: Hastanın normal fizyolojisinin değişimi ile bir veya birden fazla ilaca cevabın değişmesi.

Örnek; Bir ilacın, enzim indüksiyonuna neden olarak diğer ilacın metabolizmasını değiştirmesi. Eritromisin teofilin/digoksinin kan seviyelerini artırır.

B. Duyarlı kişilere karşı oluşan reaksiyonlar:

1. İntolerans: Belirli kişilerde ilacın küçük dozları ile oluşan karakteristik farmakolojik etkiler. Tek bir aspirin tablet kullanımı sonrası tinnitus oluşması gibi.

2. İdyosenkrazi: İlaça onun farmakolojik etkilerinden farklı olarak normal olmayan bir cevap gelişmesidir. Sadece duyarlı kişilerde olur ve immün mekanizmayı içermez. Örnek olarak; G6PD eksikliği olan kişilerde primakinin hemolitik anemiye neden olması.

3. Alerji yada hipersensivite: Bazı kişilerde ilaca yada onun metabolitlerine karşı spesifik antikolar veya sensitize olmuş lenfositlerin (yada her ikisinin) ilaçla karşılaşıldığında üretilmesidir. SADECE İMMÜN MEKANİZMA İLE OLUŞAN REAKSİYONLAR ALERJİK OLARAK SINIFLANDIRILABİLİR.

Alerjik İlaç Reaksiyonlarının Genel Özellikleri

- Popülasyonun küçük bir bölümünde oluşur ve ilacın düşük dozları ile de oluşabilir.
- İlaçla ilk temasta herhangi bir reaksiyon oluşmaz.
- Sıklıkla ilaç alımından sonra herhangi bir yan etkinin olmadığı latent period vardır.
- Klinik bulguları ilacın bilinen farmakolojik etkilerine benzemez.
- İlacın tekrar kullanımı ile alerjik belirtiler tekrar oluşur.
- İlacın kesilmesi ile 3-5 gün içinde semptomlar genellikle azalır.
- Penisilinler ve sülfonamidler alerjik ilaç reaksiyonları ile ilgili en yaygın olan ilaçlardır.

ALERJİK İLAÇ REAKSİYONLARI

1) İMMÜNOLOJİK SINIFLANDIRMA

- TİP I REAKSİYONLAR (Erken tip/anafilaktik)
- TİP II REAKSİYONLAR (Sitotoksik)
- TİP III REAKSİYONLAR (İmmün kompleks)
- TİP IV REAKSİYONLAR (Gecikmiş tip/hücre aracılı)

2) ORGAN SİSTEMLERİNE GÖRE SINIFLANDIRMA

İMMÜNOLOJİK SINIFLANDIRMA

TİP I (ERKEN TİP / ANAFLAKTİK) REAKSİYONLAR :

- Anafilaksi, ürtiker ve anjiyoödem
İlaçlara karşı erken tip hipersensitivite ile oluşabilir. İnhale ilaçları takiben yada anafilaksi sendromunun bir parçası olarak bronkospazm oluşabilir. Bu tip reaksiyonlar ilaç kullanımının takip eden 30 dakika içerisinde oluşur. Penisilinler anafilaksiye en sık neden olan ilaçlardır.
- Anaflaktoid reaksiyonlar (muhtemelen immünolojik olmayan orijin) kontrast madde, polimiksinler, Aspirin ve lokal anestezipler ile oluşabilir.

TİP II (SİTOTOKSİK) REAKSİYONLAR

- **Hematolojik reaksiyonlar:** İlaç kaynaklı Coomb's pozitif hemolitik anemiler sitotoksik antikor aracılı ilaç reaksiyonlarının en iyi örnekleridir. Benzer şekilde trombositopeni ve agranülositoz örnek verilebilir.
- **İntertisyel nefrit:** Renal tübüler bazal membranda linear şekilde antikorların, IgG, C3 ve antijenlerin birikmesi saptanır. Genellikle metisilin sebep olabilir

TİP III (İMMÜN KOMPLEKS) REAKSİYONLAR:

- **Serum hastalığı:**
En klasik örnektir. Eskiden heterolog serumların (örn; antitetanus antikorlu) yaygın olarak kullanımı nedeni ile antiserum uygulamasından 1-3 hafta sonra görülürdü. Genel klinik belirtiler ürtikeryel makülopapüler deri döküntüleri , ateş ve multipl büyük eklem artraljisidir. Bugün için serum hastalığının en yaygın nedeni penisilindir.
- **İlaç nedenli SLE:** Hidralazin ve prokainamid en sık neden olur.
- **Sistemik yada kutanöz vaskülit:** İlaç ateşi, vaskülitin tek yada başlangıç bulgusu olabilir. Kutanöz vaskülit genellikle kendini alt ekstremitelerde palpabl purpura ile gösterir,

ateş ve artralji eşlik edebilir. Sistemik hipersensitivite anjiyiti sıklıkla böbrekleri, akciğerleri ve deriyi tutar, küçük damarlarda nekrotizan anjiyit yapar. Sulfonamidler en sık neden olan ilaçlardır.

TİP IV (GEÇİKMİŞ TİP / HÜCRE ARACILI) REAKSİYONLAR:

- **Kontakt dermatit:** İlaçların topikal uygulamalarından sonra gecikmiş hipersensitivite sonucu oluşur. İlacın sadece kendisi değil aynı zamanda parabenler gibi koruyucu maddelerde neden olabilir.
- **Akut pulmoner reaksiyonlar:** Nitrofurantoinin neden olduğu pulmoner fibrozis ve altın tedavisinin neden olduğu intertisyel pnömoni örnek gösterilebilir. Bunlar hücre aracılı mekanizmalarla gelişir.
- **Diğer reaksiyonlar:** İlaç nedenli intertisyel nefrit, canlı virüs aşılı sonrası ensefalomyelit, halothan gibi ilaçların neden olduğu hepatoselüler hasar yine hücre aracılı mekanizma ile oluşur. Ek olarak bazı ilaç nedenli ateş yada vaskülit durumlarının Tip IV komponenti vardır.

OTOİMMUN HASTALIKLAR

İmmun tolerans

Organizmanın kendinden olan antijeni tanıyarak bunlara karşı reaksiyon vermemesi durumuna

İMMUN TOLERANS denir

yani

ÖZ ANTİJENLERE KARŞI YANITSIZLIK

İmmün Tolerans

1) Merkezi tolerans

Kemik iliği B-hücreleri

Timus T-hücreleri

2) Periferik tolerans

Olgunlaşmış T-hücreleri

Olgunlaşmış B-hücreleri

Otoimmunitenin oluşum mekanizması teorileri

Klonal Delesyon: Oto antijenlere reaksiyon veren T ve B lenfositlerin olgunlaşma döneminde elenerek ortadan kaldırıldığını öngörür.

Oto antijenlerin resptörlerini taşıyan lenfositlerin timusta apoptozis (programlı hücre ölümü=hasarlı hücrelerin ortadan kaldırılma süreci) ile elendikleri gösterilmiştir.

Klonal Anerji Antijene karşı yanıt verme yeteneği olan immun hücrelerin bu yeteneklerini geçici veya sürekli olarak kaybetmesi teorisiidir.

Organa özgül antijenlerle de karşılaşmama bu teorinin içinde yer alır.

Reaksiyon verme yeteneğindeki hücreler elenmeden dolaşıma çıkabilir

T Hücre Baskılanması İlk iki mekanizmaya ek olarak Ts hücrelerinin TGF-β1 salgılayarak immun sistemi bir süreliğine baskıladığı düşünülmektedir.

Otoimmünite

Yetişkinlerin % 5 ile % 7'si etkilenmekte
ABD'de %5-8 (100 milyar dolar/yıl)
Kadınların 2/3'ünde
Endüstrileşmiş ülkelerde 3. sırada
80< hastalık otoimmün kökenli
Genç yaşta da görülebilir
Solak insanlarda risk daha fazla ?

Otoimmun hastalıkların ortaya çıkış mekanizmaları

İmmunolojik faktörler
Genetik Faktörler
İnfeksiyon ajanları
Çevresel faktörler
Fizyolojik faktörler

Genetik Faktörler

Ailesel yatkınlık
Kadın olmak
Belirli HLA antijenleriyle birliktelik
Ankilozan Spondilit (HLA-B27)
Addison hastalığı (HLA-B8)
Romatoid artrit (HLA-DR4)

Fizyolojik Faktörler

Cinsiyet
Hormonlar
Stres
Hamilelik
Yaş (65 yalın altındaki bayanlarda en önemli ölüm sebeplerinden biri)

Organizmanın kendi antijenlerine reaksiyon vermesine Otoimmünite

Oluşan Antikora Otoantikör

Oluşan hastalığa Otoimmun hastalık denir

Otoimmun hastalıklar

Organa özgü
Sistemik

Organa özgü otoimmün hastalıklar

Hashimato tiroiditi
Otoimmun hemolitik anemi
Otoimmun atrofik gastrit
Otoimmun ensefalit

Goodpasture sendromu
Otoimmün trombositopeni
Myastenia Gravis
Graves Hastalığı
İnsüline bağımlı Diabetes mellitus

Sistemik otoimmün hastalıklar

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)
Romatoid artrit (RA)
Sjögren Hastalığı
Reiter Sendromu
Sistemik sikleroz
Poliarteritis Nodosa
Polimiyozitis-Dermatomyozitis

Otoimmün Hastalıklarda Tedavi Prensipleri

Steroidler
İmmün baskılayıcı ilaçlar
Otoantijen uygulaması
Sitokin veya diğer mediatörlere karşı antikor uygulaması