

## İndüksiyon

İlaçların tekrarlanan kullanımları ile CYP450 enzimleri indüklenebilir. İndüksiyon, enzim sentezinin artması veya degradasyonun azalması şeklinde olur. Genellikle indüksiyonda enzim sentezinde artış görülür.

indüksiyon ile:

metabolit üretim hızında artış,

hepatik biyotransformasyonda artış

ilacın serumdaki yarı ömrünün kısalması

ilaca yanıtın azalması

farmakokinetik tolerans (bu durumda artan ilaç biyotransformasyonu nedeniyle ilacın kandaki terapötik düzeyine ulaşabilmesi için daha yüksek dozda verilmesi gerekir)

İndüksiyona neden olan ksenobiotik (veya ilaç), diğer ilacın metabolizma derecesini enzimi kodlayan genlerin transkripsiyonunu aktive ederek ve ekspresyonunu (ifadesini) arttırmak suretiyle etki eder.

İndüksiyonun mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte, nükleer reseptörle steroidin birleşmesine benzerdir. CYP indüksiyonu ligandlarla aktive olan dört adet reseptör:

AhR aromatik (aril) hidrokarbon (Ah) reseptörü

CAR Constitutive androstane receptor (konstitütif antrostan reseptörü)

PXR pregnane X receptor (pregnan X reseptörü)

PPAR $\alpha$  Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (peroksizom çoğaltıcı ile aktive olan reseptör alfa)

aracılığı ile gerçekleşir. Aynı zamanda ksenosensör olarak adlandırılan bu reseptörler tiroid ve steroid hormon reseptörleri gibi diğer nükleer reseptörlere benzemekle birlikte,

ksenosensörler arasında ve ksenosensörler ile diğer nükleer reseptörler arasında karşılıklı

sinyal iletimi mevcuttur. Ksenosensörlerde bir ligand bağlayıcı bölge ve bir DNA bağlayıcı

bölge vardır.

İlaçlar, çözülebilir bir proteinin aromatik (aril) hidrokarbon (Ah) reseptörü olarak adlandırılan sitozolik ligand bağlanma bölgesi ile birleşir. Bağlanmanın ardından reseptörde biçimsel değişime neden olur ve bu yapının (complex) nucleus içine taşınması gerçekleşir.

Taşınma Ah-reseptörü nükleer taşıyıcısı (Ah-receptor nuclear translocator) aracılığıyla gerçekleşir. Çekirdeğe girdikten sonra DNA üzerindeki Ah-reseptör yanıt elemanlarına (Ah-receptor response elements) bağlanır ve genin transkripsiyonunu teşvik eder.

Bu aşamalar:

Fonksiyonel heterodimer reseptörün DNA' nın farklı bölgelerine (genin 5' tarafındaki promoter bölgeler-gen transkripsiyonunu başlatan DNA parçası) bağlanması;

Diğer transkripsiyon faktörleri, koaktivatörler (histon ve RNA metiltransferazlar, histon ve

kromatin diasetilazlar ve histonları yeniden modelleyen helikazlar) ile transkripsiyon kompleksini oluşturmak üzere RNA polimerazın toplanması;  
Gen transkripsiyonu sonucunda, mRNA ve proteinlerin (CYP) düzeyinde artış.

CYP1 enzimi Ah reseptör aracılığı ile indüklenir. CYP3A indüksiyonu ligandla aktifleşen CAR reseptörü aracılığıyla olur ve bu reseptörler birçok antibiyotik ve barbitüratlarla active olur (ligand-ilaç-ksenobiyotik reseptörle birleşir). CYP3A nın indüksiyonunda PXR reseptörü de görev alır.

Her ne kadar CYP indüksiyonu, gen transkripsiyonundaki artışın sonucunda oluşsa da transkripsiyonel olmayan bazı mekanizmalar da söz konusudur. Örneğin CYP2E1' in etanol ve izoniyazidle indüklenmesi transkripsiyonel değildir. Burada proteinin stabilizasyonu veya proteinin translasyonunda artış olmaktadır.

İndüksiyonun başlaması ve devam etme süresi ilacın farmakokinetiği ile CYP enziminin yarı ömrüne bağlıdır. Bu süre 1 ila 6 gün arasındadır. İndüksiyonun pik düzeye çıkması 4 ila 14 gün civarında gerçekleşir. İndükleyiciye temasın kesilmesinden sonra CYP aktivitesinin normale dönmesi ise 1 ila 3 hafta sürer. Fenobarbital ile indüksiyonun başlaması 14 ila 22 gün sonra olur çünkü fenobarbitalin plazma pik düzeyine çıkması uzun sürmektedir. Rifampisinde ise fenobarbitalin aksine enzim indüksiyonunun ortaya çıkması sadece 4 gün içerisinde gerçekleşir. Fenobarbitalle indüksiyonda enzim aktivitesi 20 ila 40 kat artar. Alkol ile gerçekleşen enzim sentezindeki artış ise 1 veya 2 kat civarındadır. CYP3A nın rifampisinle indüklenmesi sakonavirin EAA değerini %80, ritonavirin ise %35 azaltır. Fenobarbital ve rifampisine ilaveten glukokortikoidler, makrolidler ve antikonvülzanlar da CYP3a izozimlerini indüklerler. İzoniyazid ve kronik alkol kullanımı CYP2E1 indüksiyonu yapar. CYP2E1 alkolün oksidasyonu ve karsinojen nitrozaminlerin aktivasyonundan da sorumludur. Bazı ilaçlar sadece başka ilaçları değil kendilerini de metabolize eden enzimleri indükleyerek kendi inaktivasyonlarını hızlandırır. Buna oto-indüksiyon denir. Örn: karbamazepin, barbitüratlar, alkol. Dolayısıyla bu ilaçların sürekli kullanımı farmankokinetik tipte toleransa neden olur.

İlaçların dışında indükleyicilere etanole ilaveten sigara dumanında ve mangalda pişmiş ette bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) örnek verilebilir. PAH lar özellikle sigara içenlerde CYP1A2 indüksiyonu nedeniyle teofilinin normalden yüksek dozlarda verilmesi gerekliliğini ortaya çıkarır. CYP indüksiyonu yaptığı bilinen bir diğer çevresel kirletici poliklorlanmış bifenillerdir (PCB). PCB' ler plastikler ve yalıtım malzemelerinde, pestisitlerde katkı maddesi olarak kullanılan ve CYP3A4 indüksiyonu yaptığı bilinen maddelerdir. Bitkisel ürünlerden sarı kantaron (St John's Wort) da CYP3A indüksiyonu yapar. Yaşla birlikte CYPlerin indüklenebilirliğinin azaldığı gözlenmiştir.