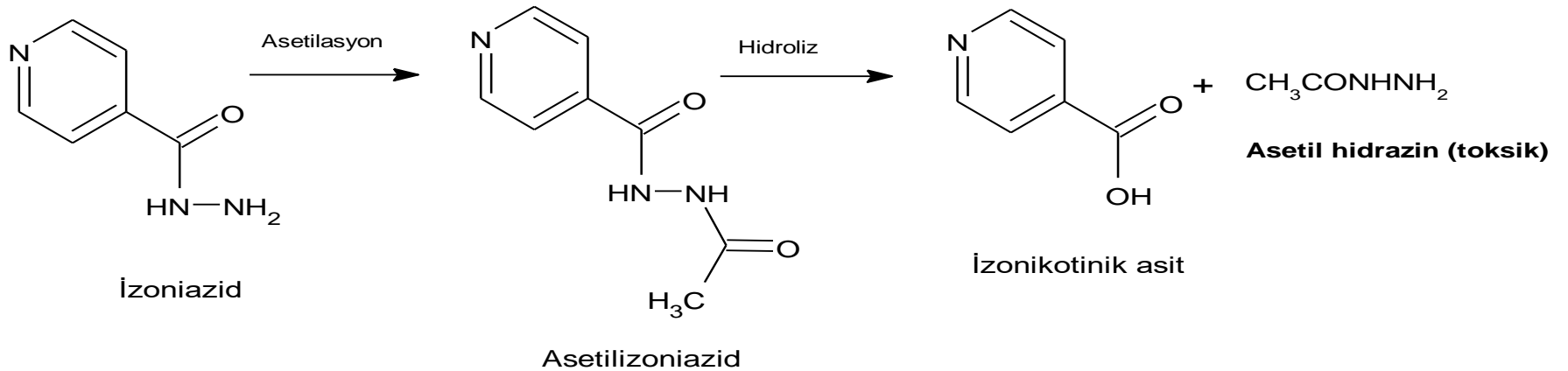


- Metabolizma, ilaçların vücuttan atılımı için çok önemli bir mekanizmadır.
- Böbreklerden ancak çok küçük moleküller veya fizyolojik pH'da iyonize olabilen bileşikler atılabilir; lipofilik bileşikler ise tübüllerden reabsorbe olurlar.

- Lipofilik bileşikler, yapılarında bir değişiklik olmazsa, organizmada uzun süre kalır ve yağ dokularında veya çeşitli dokularda birikirler (ilaçların çoğu lipofilik karakterdedir).
- Bu nedenle organizma, lipofilik bileşikleri vücuttan atılabilecek hidrofilik ürünlere çevirecek enzim sistemleri geliştirmiştir.

Metabolizma, bir detoksikasyon (detoksifikasyon) reaksiyonudur. Fakat bazı durumlarda metabolit daha toksik olabilir.



İlaç Metabolizma Yolları

1- Faz I Reaksiyonları (oksidasyon, redüksiyon, hidroliz, hidrasyon vb)

2- Faz II Reaksiyonları- Konjugasyon reaksiyonları

1- Faz I reaksiyonları

Amacı, moleküle **polar bir fonksiyonel grup** kazandırmaktır.

Polar bir fonksiyonel grup kazandırma, hidroksilasyon reaksiyonlarında olduğu gibi moleküle **yeni bir fonksiyonel grup katmak** veya **var olan bir fonksiyonel grubu değiştirmek** (örneğin, esterlerin karboksilli asit ve alkollere hidrolizi, alkollerin asitlere oksidasyonu, aldehit ve ketonların alkollere redüksiyonu gibi) şeklinde olmaktadır.

Bu şekilde, **molekül daha polar ve daha kolay atılabilir** hale gelmektedir.

1. OKSİDASYON REAKSİYONLARI

Aromatik oksidasyon (Aromatik hidroksilasyon)

Alken epoksidasyonu

Alifatik ve alisiklik karbon atomlarının oksidasyonu

Bir sp^2 merkeze komşu karbonların oksidasyonu

(Benzilik, alilik ve karbonil veya imine α -konumunda bulunan karbon atomlarının oksidasyonu)

Karbon-azot sistemlerinin oksidasyonu

(Oksidatif N-dealkilasyon, oksidatif deaminasyon, N-oksit oluşumu, N-hidroksilasyon)

Karbon-oksijen sistemlerinin oksidasyonu (Oksidatif O-dealkilasyon)

Karbon-kükürt sistemlerinin oksidasyonu

(Oksidatif S-dealkilasyon, S-oksidasyon, desülfürasyon)

Alkol ve aldehit oksidasyonu

2. REDÜKSİYON REAKSİYONLARI

Karbonil (aldehit, keton) redüksiyonu

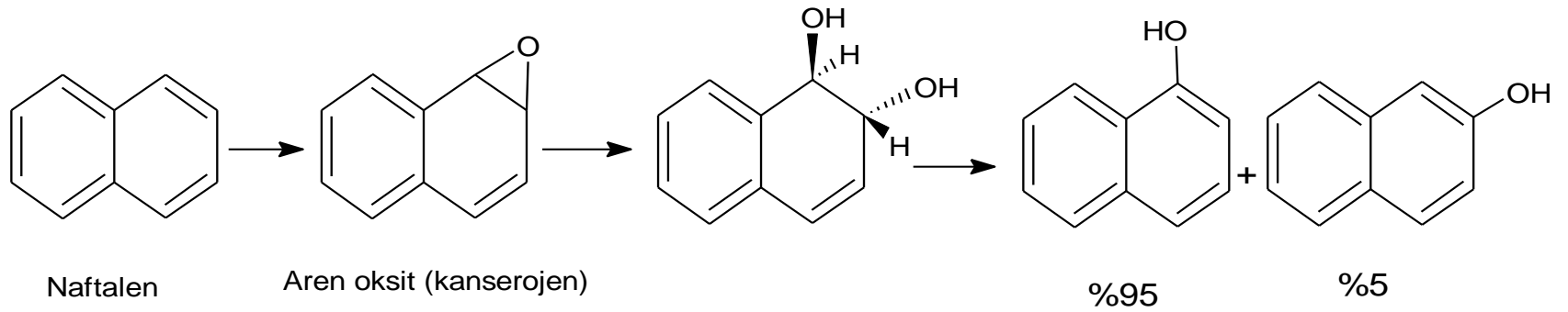
Nitro redüksiyonu

Azo redüksiyonu

3. HİDROLİZ REAKSİYONLARI

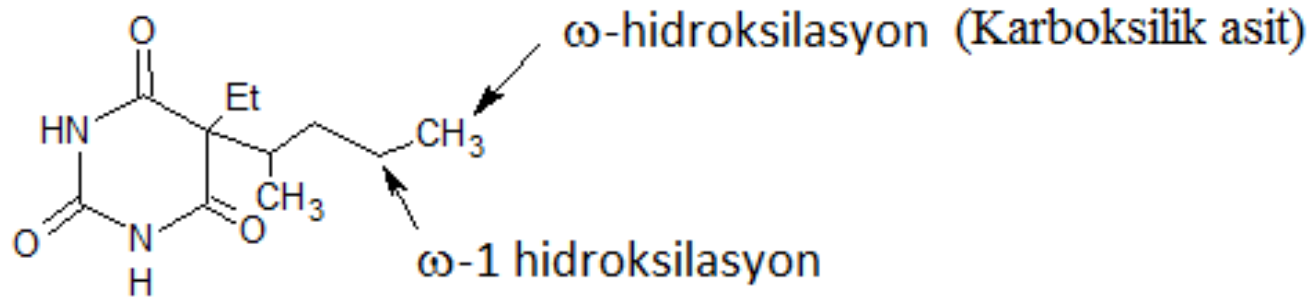
Esterlerin ve amitlerin hidrolizi

Aromatik Hidroksilasyon

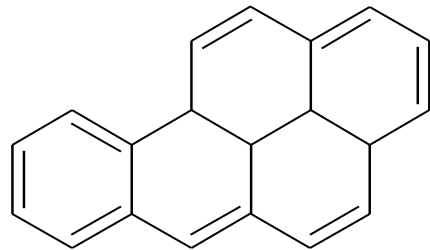


Alifatik Hidroksilasyon

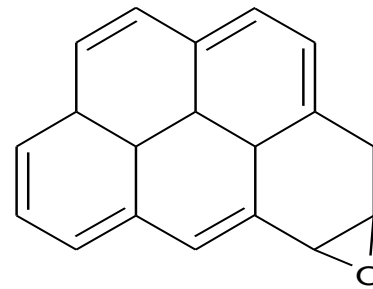
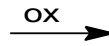
ω ve ω -1 hidroksilasyon



Epoksidasyon

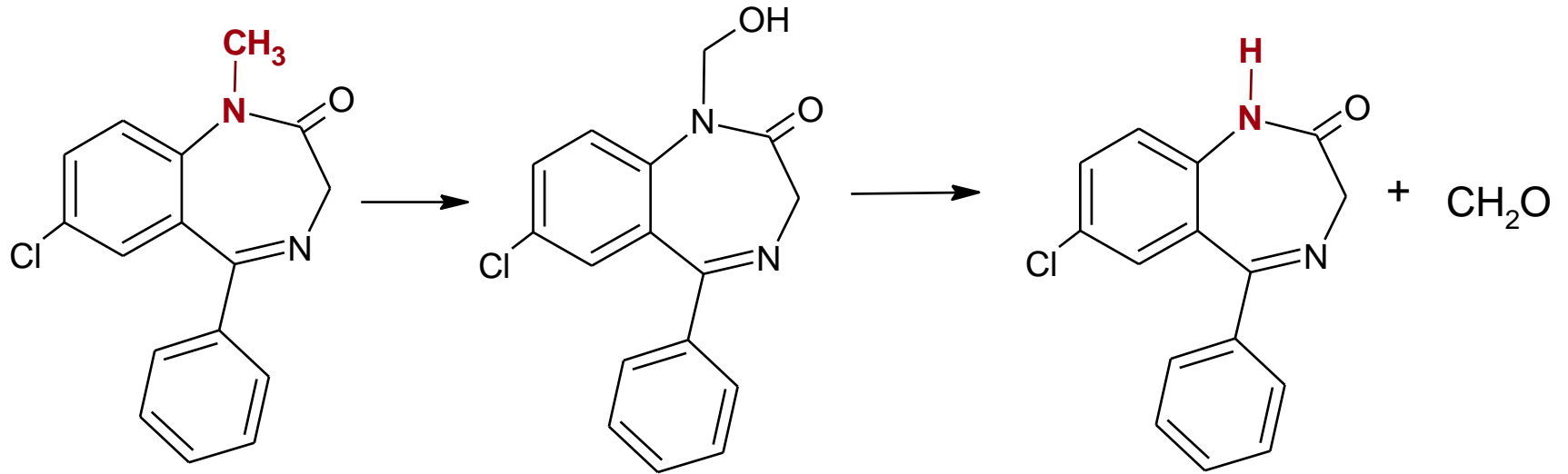


Benzopiren



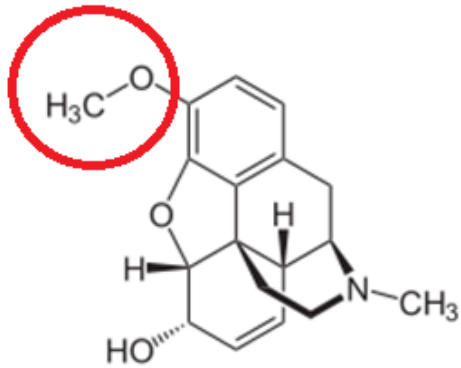
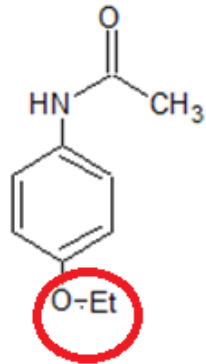
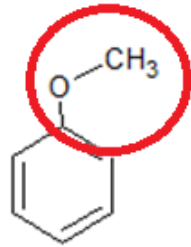
Benzopiren-4,5-epoksit

N-Dealkilasyon

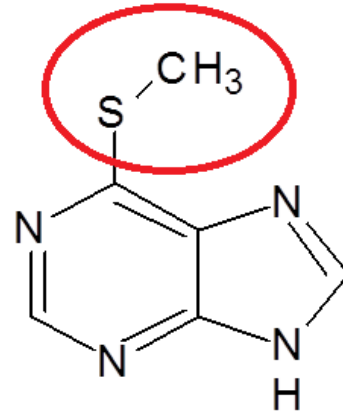


Diazepam

O-Dealkilasyon

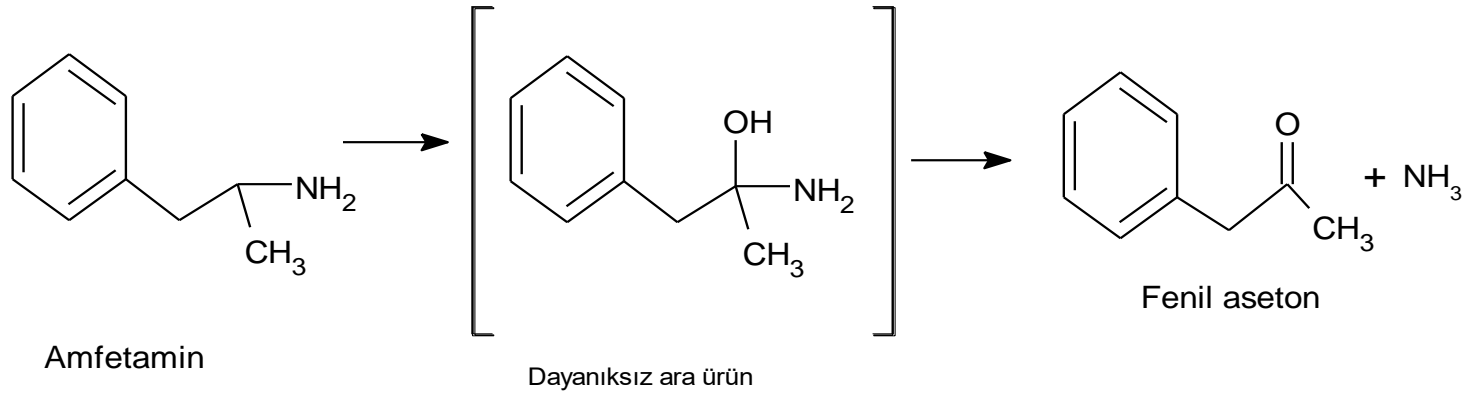


S-Dealkilasyon

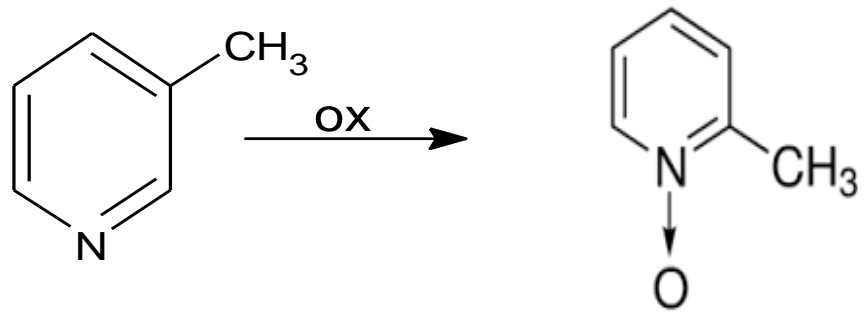


6-Metil tiyopürin

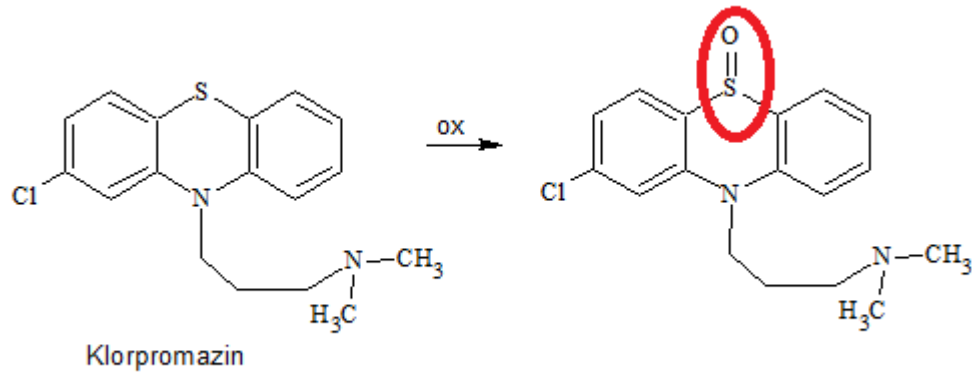
Oksidatif Deaminasyon



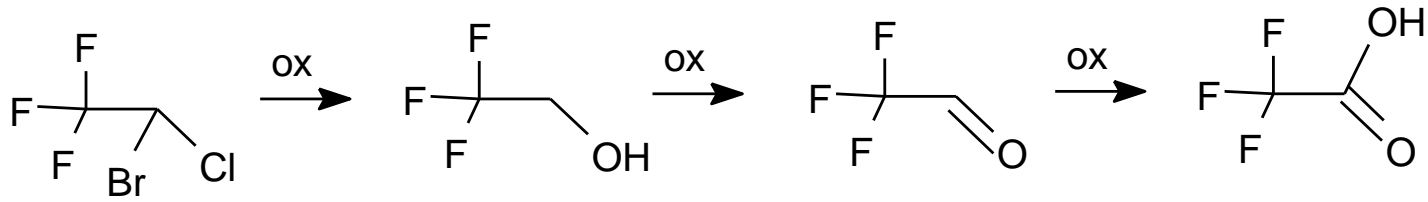
N-Oksidasyon



S-Oksidasyon



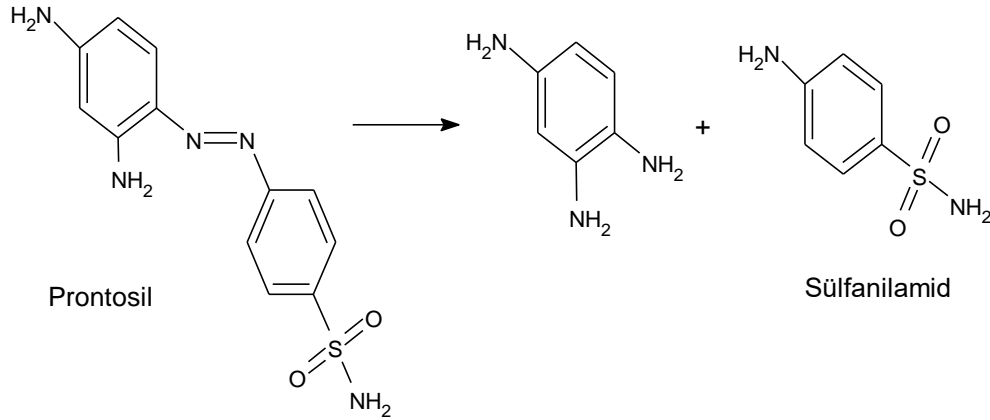
Dehalojenasyon



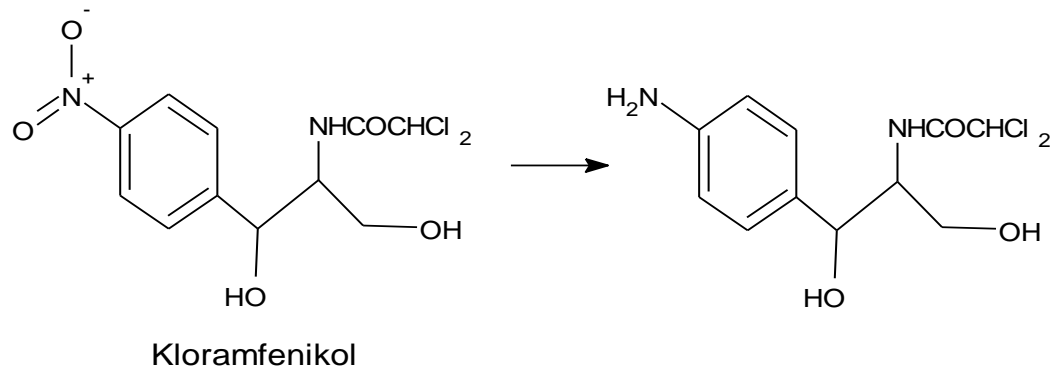
Halotan

2- Redüksiyon Reaksiyonları

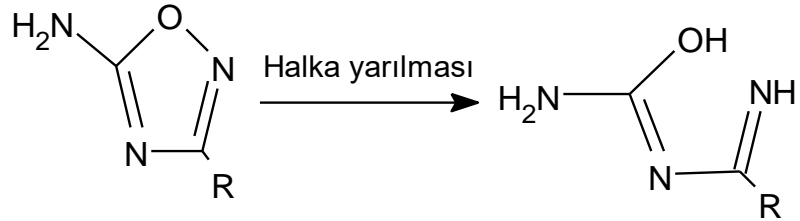
Azo bileşikleri



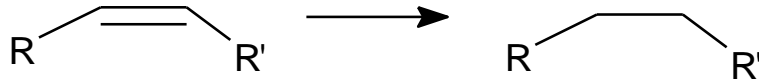
Nitro bileşikleri



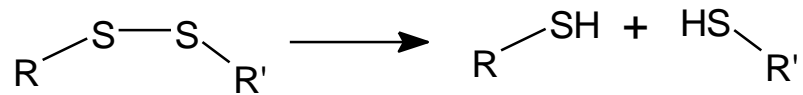
Heterosiklik halkalı bileşikler



Çifte bağlar

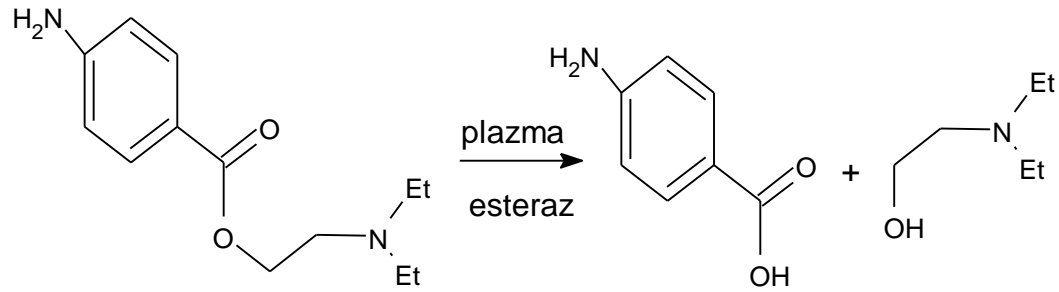


Disülfürler



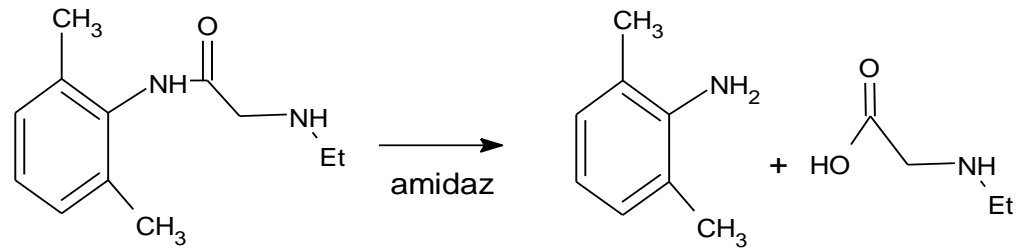
Hidroliz reaksiyonları

Ester hidrolizi



Procain

Amid hidrolizi



Monoetil glisil ksilid

Ksilidin

Etil glisin

Faz II (konjügasyon) reaksiyonları, moleküle sülfat, glukuronik asit gibi küçük, polar, iyonize olabilen grupların enzimatik olarak katıldığı, bir anlamda sentez reaksiyonlarıdır.

Bu reaksiyonlar sonucunda oluşan **konjüгатlar** (Faz II metaboliti), çoğunlukla idrarla atılırlar.

Glukuronik asit konjügasyonu (glukuronidasyon)

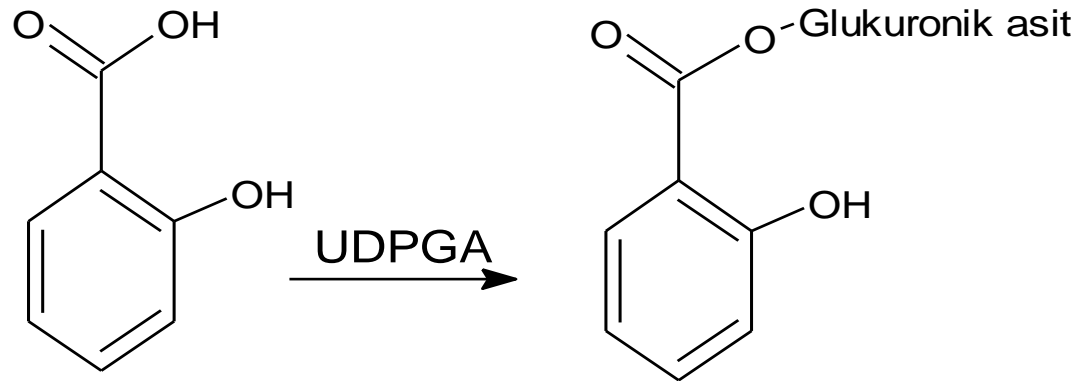
Sülfat konjügasyonu (sülfatasyon-sülfasyon)

Amino asit (glisin, glutamin ve diğer) konjügasyonu

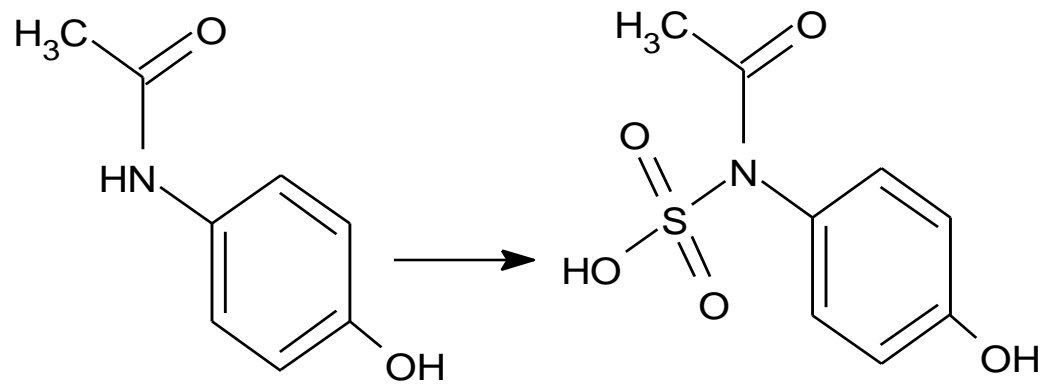
Asetilasyon

Metilasyon

Glukuronidasyon

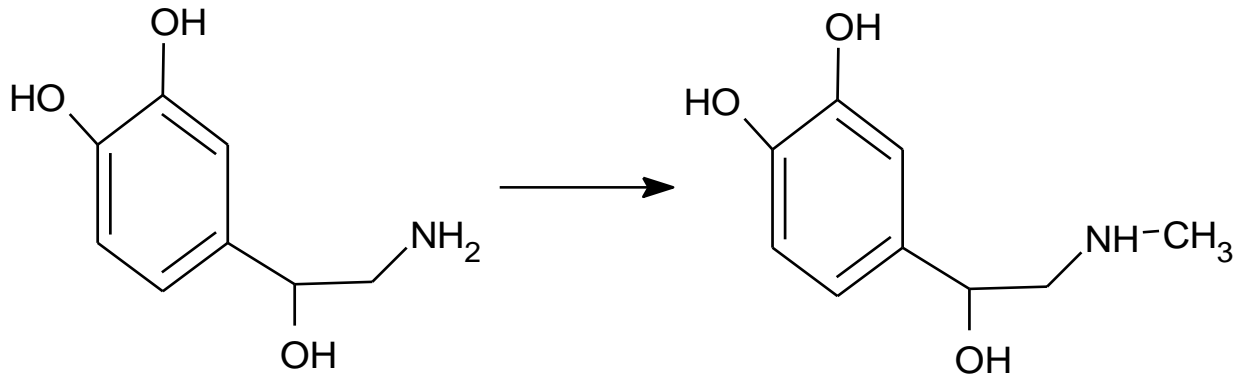


Sülfasyon/Sülfatasyon



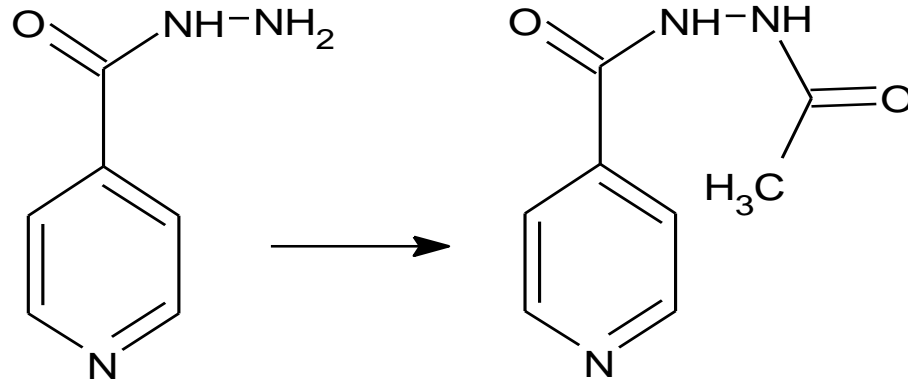
Parasetamol

Metilasyon



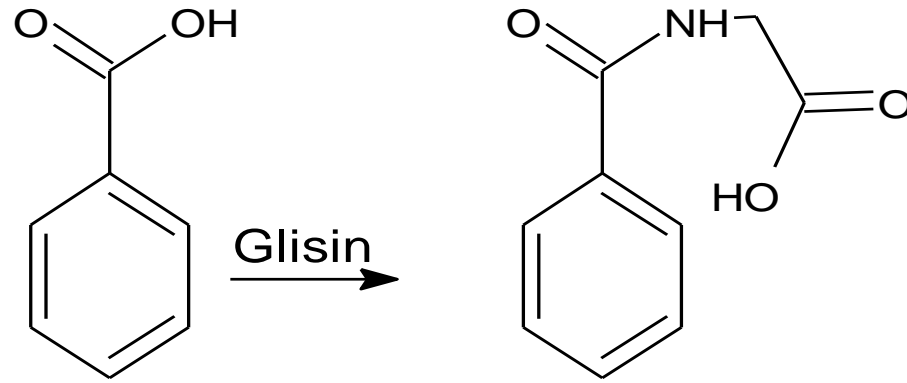
Noradrenalin

Asetilasyon



Isoniazid

Amino asit konjugasyonu



Benzoik asit

Hippürik asit

Metabolizmanın ilaç aktivitesi üzerine etkisi ve yeni ilaç geliřtirmedeki önemi

- **Faz II** reaksiyonları sonucunda genellikle inaktif metabolitler oluşurken,
- **Faz I** reaksiyonları sonucunda;
 - Farmakolojik etkinin azalması- Deaktivasyon
 - Farmakolojik aktivitenin artması- Aktivasyon
 - Toksikitede artış- İntoksikasyon
 - Değişen farmakolojik etki gözlenebilir.

- **Metabolitler incelenerek daha az toksik bileşiklere geçilebilir.**
- **Metabolizma ilaç atılımını kolaylaştırdığı için, etki süresi değiştirilmiş bileşiklerin tasarlanmasında da önemlidir.**
- **Metabolizmanın bilinmesi, daha iyi absorpsiyon ve taşınma özelliklerine sahip bileşiklerin geliştirilmesinde de yardımcı olabilir.**