

GENETİK NEDENLERE BAĞLI İLAÇ TOKSİSİTESİ

İLAÇ TOKSİSİTESİ

NEDİR?

“Tüm maddeler zehirdir, zehir olmayan hiçbir madde yoktur. Zehir ile devayı ayıran onun dozudur”

- Paracelsus (Toksikoloji'nin babası 1493-1541)

İDİOSENKRAZİ

Kalıtsal (herediter) nedenlerle ilaç ve kimyasal maddelere karşı anormal cevap verilmesidir.

İdiosenkrazik Toksisite

- İdiosenkrazik ilaç reaksiyonları mekanizmaları aydınlatılmamış nadir advers etkilerdir.
- Bireyin ilaca karşı verdiği anormal cevap bireysel genetik farklılıklardan ileri gelmektedir.

İdiosenkrazik Toksisite

- İdiosenkrazik reaksiyonlar, düşük dozlarda bile ortaya çıkarak ölümcül olabilecek etkiler oluşturur.
- Öngörülmeyen ve üstesinden gelinmesi zor reaksiyonlardır.

GENETİK ETKİLER

SORUN

- En az 30,000 gen
- İnsan genomunda yaklaşık 3 milyar baz-çifti.
- Gen-çevre etkileşimleri
- Gen-gen etkileşimleri
- Çevresel etkilerin hastalıklara neden olması
- Şans faktörü

Bireylerin genetik yapılarındaki değişikliklere bağlı olarak, özellikle metabolizmada görevli belirli enzimlerin yapısının bozulduğu ve bunun sonucunda bu bireylerde bazı hastalıkların geliştiği gözlenmiştir.

Özellikle

1- İlaçların eliminasyonu, enzimler aracılığı ile oluşan metabolik değişmelere bağlı olduğundan, genetik değişiklikler, bireylerde ilaçların farmakokinetiğinde değişmelere neden olup o

ilaçların toksisitesini etkilemektedir.

2- Ayrıca, genetik bozukluğa bağlı olarak **reseptör proteinler** de kalitatif ve kantitatif farklılıklar oluşabilir. Böylece, kişiler, kimyasala veya ilaca karşı farklı cevaplar verir.

Anormal olarak kabul edilen bu cevaplar iki grupta toplanır:

- 1) Genetik değişiklik sonucu ilacın farmakokinetiğindeki değişimler
- 2) Genetik faktörlere bağlı ilacın farmakodinamiğindeki değişimler

DOZ-ETKİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Genlerin “**regülatör**” ve “**promoter**” bölge dizilimlerinde meydana gelebilecek bazı değişimleri polimorfizmlere neden olur ve bireysel farklılıkların yada varyasyonların başlıca sebebidir

Varyabilite

- Canlıların varyasyon gösterme yeteneğine denir.

Genetik Mutasyon, Genetik Polimorfizm

Genetik Mutasyon: DNA molekülünün nükleotid dizilimlerinde meydana gelen değişimlerdir. Genetik yapıda değişim ve bozulmalar meydana gelir. Genetik mutasyonlar bir tür genetik polimorfizmlerdir.

Genetik Polimorfizm: Bireyler, gruplar veya popülasyonlar arasındaki DNA dizilim değişimidir.

GENETİK VARYASYONLAR

MUTASYON

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

POLİMORFİZM

Bir popülasyonda 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.

GENETİK VARYASYONLAR

- Tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs)
Her 300–1000 baz çiftinde 1 SNP.
- Eklemeler/çıkarmalar (INDELS)
SNPlere göre daha az sıklıkla görülür, genlerin özellikle kodlama bölgelerinde gözlenir
- Tekrarlayan sayıda varyasyonlar (CNVs) – büyük DNA segmentleri (gen kopyalamaları, gen silinmeleri, gen ters dizilimleri)

TEK NÜKLEOTİD POLİMORFİZMLERİ (SNP)

- Belirli bir baz pozisyonunda meydana gelen tek nükleotid değişiklikleridir.
- Tüm genetik varyasyonların %90'ını oluşturur.
- İki farklı birey arasında 1250 bp'de bir farklılık olduğu tahmin edilir.
- Belirli bir popülasyonda sıklığı genellikle %1'den fazladır.

GENETİK DEĞİŞİKLİK SONUCU İLACIN FARMAKOKİNETİĞİNDE OLUŞAN DEĞİŞİMLER

FARMAKOKİNETİK (ADME)

İLAÇ METABOLİZMASINDA FAZ I VE FAZ II REAKSİYONLARI

İLAÇ BİYOTRANSFORMASYONUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

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 (CYP450) enzimleri

- 57 CYP450 geni

- CYP1, CYP2, CYP3 aileleri ilaçların metabolizmasına girerler
- Bu CYP enzimleri oksidatif ilaç metabolizmasının %80'inde ve genel olarak sıklıkla kullanılan ilaçların %50'sinin genel eliminasyonunda rol oynarlar

İnsan Sitokrom P450leri ve hepatik ilaç metabolizmasına katkıları
İlaç metabolizmasında sorumlu olan enzimlerin sentezinin veya yapısının bozulmuş olduğu fenotip **yavaş metabolizör**, normal olduğu fenotip ise **hızlı metabolizör** olarak adlandırılır.

İlaç metabolizmasının değişmesi , toksikasyona veya detoksifikasyona neden olur.

İnsan Polimorfik CYP örnekleri

ÖRNEK: İsoniazid ve benzeri bazı ilaçların yavaş inaktivasyonu

İsoniazid, Hidralazin, Sulfonamidler, karaciğerde N-asetiltransferaz enzimi tarafından asetillenmek suretiyle inaktive edilirler.

Genetik değişiklik ile karaciğer hücrelerinde enzimin miktarı, bazı kişilerde azalır, bu kişilere **yavaş asetilleyiciler** denir. Bu grup ilaçlar alındığında, ilacın plazma düzeyi, normal hızlı asetilleyici kimselerde olduğundan daha yüksektir; çünkü, eliminasyon yarı ömrü uzamıştır.

Yavaş asetilleyicilerde, **periferik nöropati** görülürken, hızlı asetilleyicilerde ise, **hepatotoksik etkiler** görülmektedir.

ÖRNEK: Alkole bağlı reaksiyonlar

Alkolün metabolizma hızının genetik farklılıklara bağlı olarak bireyler arasında değişkenlik gösterdiği, yapılan çalışmalarla belirlenmiştir.

Japonlar'da, Doğu Asya ırklarında ve Kızılderililerde, alkol alındığı zaman yüzde kızarıklıklar oluşur.

Bu reaksiyonun, alkolü asetaldehite hızlı bir şekilde dönüştüren "atipik" **alkol dehidrogenaz** enziminin varlığına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

Alkol alındığında, söz konusu kişilerde, kanda fazla asetaldehit oluşmasına bağlı olarak cilt kızarır.

Daha sonra, NADP⁺/NADPH oranında değişme olması sonucu, alkolün asetaldehite dönüşümü yavaşlar ve kızarıklık geçer.

ABD'de yapılan araştırmalar, beyaz ırkın %90'ının alkolü yavaş metabolize eden şekilde olduğu, oysa sarı ırka mensup kişilerin %90'ının alkolü hızlı metabolize eden forma sahip olduğu gösterilmiştir.

ÖRNEK: Alkolle ilgili, genetik nedene bağlı bir diğer reaksiyon ise klorpropamid ve tolbutamid gibi oral antidiabetikleri alan kişilerin bazılarında, alkol aldıklarında yüzde kızarma ve diğer belirtilere sahip, hafif seyreden bir reaksiyon görülmesidir. Bu etkileşme, **otozomal dominant kalıtım** gösterir.

Bu bireylerde aldehit dehidrogenaz enziminin yavaş formu saptanmıştır. Klorpropamid ve tolbutamid, bu enzimi inhibe ederler ve bu olgu ortaya çıkar.

ÖRNEK: Akatalazia

Eritrositlerde ve dokularda bulunan katalaz enziminin ileri derecede azalmasıdır (normalin %1).

Japonya'da ve İsviçre'de %1 oranında görülmüştür. Yaraya oksijenli su uygulandığında, içinde H_2O_2 'den oksijen çıkmayacağı için köpürme olmaz.

Genetik nedenlere bağlı olarak bazı bireylerde bazı enzimler yoktur veya anormal yapıdadır. Dolayısıyla, bu enzimlerin katıldığı biyotransformasyon reaksiyonlarının hızı azalır ve substratın biyolojik yarılanma ömrü uzar. Eliminasyon hızı azalır ve kimyasal birikimi ile etki şiddetlenir ve toksik belirtiler ortaya çıkar.

ÖRNEK: Süksinilkolin hidrolizi.

Süksinilkolin, plazmadaki psödokolinesteraz enzimi tarafından süksinil monokoline hidroliz edilmek suretiyle inaktive edilen çizgili kaslarda felç oluşturan bir ilaçtır. Yıkımı çabuk olduğundan, i.v. dozunun yaptığı kas felci 5 dakika kadar sürer.

Bazı kişilerde ise plazmadaki psödokolin esteraz, atipik şekildedir ve süksinilkolinin etki süresi uzamıştır. Atipik enzimin bileşimi, mutad enzimden farklıdır ve süksinilkoline affinitesi düşüktür.

İngiltere 'de yapılan çalışmalarda nüfusun %95'inin homozigot olduğu saptanmıştır. Atipik gen bakımından homozigotlarda, enzim etkinliği %50'ye düşmüştür ve bu bireylerde, süksinilkolinin etkisi uzayarak adale felci saatlerce sürmektedir .

GENETİK DEĞİŞİKLİK SONUCU İLACIN FARMAKODİNAMİĞİNDE OLUŞAN DEĞİŞİMLER

Bazı ilaç ve kimyasal maddeler, genetik bozukluğu olan kişilerde değişik etki ve toksisite meydana getirirler.

ÖRNEK: Herediter Methemoglobinemi

Alyuvarlarında methemoglobin redüktaz enzimi bulunmayan kişiler,

- nitritler,
- fenasetin,

● diğ er anilin grubu analjezikler,

● nitrobenzen türevleri

gibi hemoglobini methemoglobine çeviren ilaçları aldıklarında, siyanoz gelişir. Bu genetik bozukluğ un adı, **Heredit er Methemoglobinemi** 'dir.

Normal kimselerde, alyuvarlardaki hemoglobinin yaklaşık %1'i methemoglobin (Fe^{+3} içerir) şeklindedir. Ferrik demir, alyuvar içinde bulunan dört farklı enzim sistemi tarafından devamlı olarak Fe^{+2} 'ye indirgenir ve bu nedenle, hemoglobinden spontan olarak oluş an methemoglobin birikmez.

Bu indirgen sistemler:

1- Askorbik asit

2- Glutation

3- NADPH (Nikotinamid adenin dinükl otid fosfat)

4- **NADPH'a bağı mlı methemoglobin redüktaz**

Heredit er methemoglobinemide, alyuvarlarda bu enzim mevcut değı ldir. Bu gibi kimseler, siyanozlu olarak doğ muş olmaları ile tanınırlar.

Methemoglobinemi yapan ilaçların bazıları, **DİREKT OKSİTLEYİCİ ETKİ** gösterir.

● Nitritler

● Nitratlar

● Klorat

● yüksek dozda metilen mavisi vb maddeler, bu tip etki gösterirler.

Bazı kimyasal maddeler veya ilaçlar vücutta oksitleyici metabolitlere dönüşür; yani, **İNDİREKT OKSİTLEYİCİ ETKİ** gösterir.

● Anilin

● Nitrobenzen

● Nitrotoluen

● Aril-amino, aril-nitro bileşikleri

● Asetanilid

● Sülfonamidler

İlaça Duyarlı Hemoglobin

Alyuvarlarında anormal hemoglobin (Hemoglobin H, M, S gibi) bulunan kişiler, oksidasyon ile methemoglobinemi yapan ilaçlara karşı duyarlıdırlar (özellikle hemoglobin H). Oksidan kimyasala veya ilaca maruz kalındığında methemoglobinemi tablosu gelişebilir. Bunun yanında, hemolitik anemi oluşabilir.

ÖRNEK: Primakin duyarlılığı.

Alyuvarlarında glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği olan kimselerde, kendi veya oluşan metaboliti oksidan özellik gösteren ilaçların, akut hemolitik anemi oluşturduğu görülmüştür. Bu sendrom, ilk olarak primakin alan olgularda incelendiğinden, bu genetik defekte **Primakin Duyarlılığı** adı verilmiştir.

Primakin, 8-aminokinolin türevi antimalaryal bir ilaçtır. Normal kimselerde, dozunda verildiğinde, herhangi bir yan etki göstermez. Ancak, genetik nedenle G6PD enziminin yokluğunda, normal primakin dozunda bile akut hemolitik anemi gelişir.

Primakine duyarlı eritrositlerde, redükte (indirgenmiş) glutation (GSH) düzeyinin düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durumun ise, G6PD enzim eksikliği nedeni ile meydana geldiği gösterilmiştir.

Sıtma ilaçlarından Kinin, Primakin, Pentakin

Analjezik antipiretik ilaçlardan Aspirin, Aminopirin, Fenasetin, Profenazon, Dipiron

Sülfonamidler

Sülfonlar

Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Furazolidon

Dimerkaprol, K vitamini, Naftalin, Probenesid,

Nalidiksik asit gibi ilaçlar, G6PD enzim eksikliği olan duyarlı kişilerde, hemoliz oluşturur.

Hemoglobin miktarı düşer; idrar, hemoglobinemi nedeniyle siyahlaşır ve Hemolitik anemiye bağlı olarak sarılık görülür.

G6PD eksikliği, esas olarak, Afrika ve Akdeniz bölgesi halklarında görülmektedir

İlk olarak Primakin alanlarda inceleme yapıldığı için, bu genetik defekte **Primakin Duyarlılığı** adı verilir. Fava (bakla) yenildiğinde de, bu genetik defekti olan kişilerde hemolitik anemi tablosu geliştiğinden diğer bir adı da **Favizm**'dir.

ÖRNEK: Hepatik porfiriya.

Hepatik porfiriya, herediter bir hastalıktır. Bu hastalıkta, porfirin ve hem sentez zincirinde hız kısıtlayıcı kademeyi oluşturan delta-aminolevulinik asit sentetaz enzimi (δ -ALA), bazı ilaçlar tarafından indüklenmeye aşırı eğilim gösterir ve karaciğerde aşırı miktarda oluşur.

Bu hastalıkta δ -ALA sentetaz enzimini indükleyen bazı ilaç ve kimyasal maddeler şunlardır:
Barbitüratlar, Etil alkol, Sülfonamidler, Klorokin, Griseofulvin, Kontraseptif steroidler, Benzodiazepinler, İsoniazid v.b.

Bu ilaçlar alındığında, enzim aşırı indüklendiği için porfirin sentezi artar; hastalık belirtileri belirginleşir ve şiddetlenir.

KİMYASAL MADDELERE DİRENÇ KAZANILMASI

Kimyasal madde ve ilaçlara karşı bazı türler veya aynı tür içindeki bireylerde, genetik olarak metabolik proseslerin indüklenmesi ile dayanıklılık (rezistans) kazanılmıştır. Bu durum, bu türleri kimyasal madde ve ilaçların zararlı etkilerinden korur.

ÖRNEK: Bazı tavşanlarda **atropinaz** enzim düzeyinin çok yüksek olması, bu hayvanları atropine karşı korur.

ÖRNEK: Bakteri türlerinin bazı suşları bakteriostatik etkenlere karşı;
Bazı ev sinekleri klorlu hidrokarbonlu insektisitlere (DDT) karşı rezistans kazanmışlardır.

KİMYASAL MADDELERİN DEVAMLILIK ALINMALARI İLE OLUŞAN KOMPLEKS TOKSİK ETKİLER

Kümülyasyon : Kimyasallar ve ilaçlar, metabolizma hızına bağlı olarak, organizmada birikir. Eğer bir kimyasal maddenin organizmaya alınış hızı fazla, atılım hızı yavaş ise; o madde, organizmada birikerek kümülatif zehir etkisi gösterir. Yağda çözünen kimyasal maddeler, devamlı alınmaları ile birikime uğrarlar. Normal zamanda inertken yağ dokusunun erimesi halinde, serbest hale geçerek toksik etki gösterebilirler.

ÖRNEK: DDT, insan ve hayvanlarda yağ dokusunda birikir. Kronik toksisite oluşturabilir. Bu sebepten kullanılması yasaklanmıştır.

TOLERANS

Bazı ilaçlar uzun süre devamlı kullanıldıklarında, başlangıçtaki dozun etki şiddetinin giderek azaldığı görülür. Aynı etkiyi devam ettirmek için dozu gittikçe artırmak gerekir. Bu duruma “Tolerans” denir. Sonradan kazanılmış bir rezistans durumudur.

Aynı farmakolojik gruptan olan ilaçlardan birine tolerans kazanan bir kimse, diğerine de tolerans kazanmıştır. Buna **Çapraz Tolerans** denir.

ÖRNEK: Morfine karşı tolerans kazanmış bir kimse, meperidin ve metadona da tolerans gösterir.

Tolerans iki şekilde oluşur:

1. Biyokimyasal Tolerans:

İlaç, yinelenen dozlarda sürekli verildiğinde, vücutta kendini inaktive eden enzim sistemini indükler. Böylece, ilacın eliminasyon hızı artar; plazmadaki ilaç konsantrasyonu ve dolayısıyla etkinliği giderek azalır.

ÖRNEK: Kronik alkoliklerde, alkolün organizmadan atılışı hızlanır.

TAŞIFLAKSİ

Toleransın çok çabuk oluşan bir şekli vardır ki buna **Taşiflaksi** veya **Akut Tolerans** adı verilir. Bir ilacın bir dozunun tesiri geçtikten sonra peşpeşe diğer dozları uygulamak suretiyle ilaca karşı dakika veya saatle ifade edilebilecek kadar az bir sürede tolerans oluşması söz konusudur.