

İLAÇ KULLANIMINDA GENETİK BİREYSEL FARKLILIK NEDENİ İLE OLUŞAN TOKSİSİTE

GENETİK VARYASYON

Varyasyon (Çeşitlenme), popülasyon içinde ya da popülasyonlar arasında ortaya çıkabilen, tür içerisinde veya gen alellerinde gözlemlenen farklılıklardır.

Bu genetik olay, bir canlı türünün içindeki bireylerin ya da grupların, birbirlerinden farklı özelliklere sahip olmasına neden olur.

Ör: İnsanların farklı boylarda olmaları, burun uzunluğu, kısalığı, gözlerin düz veya çekik olması, güllerin renk farklılığı, meyvalardaki şekil farklılıkları v.s.

Varyasyonlar:

- 1) Kalıtsal varyasyonlar (Genetik varyasyonlar)
- 2) Kalıtsal olmayan varyasyonlar (Modifikasyonlar)

Genetik varyasyona neden olan faktörler:

- 1) Polimorfizmler
- 2) Mutasyonlar

Modifikasyon

Kalıtsal olmayan faktörlerin etkisiyle canlının dış görünüşünde gözlemlenen ve kalıtsal olmayan değişikliklerdir.

Örneğin; Ayçiçeği tohumu ılık, güneş alan, su ile minerallerin fazla bulunduğu bir yere ekilirse, başka yerlerdeki ayçiçeği tohumlarına kıyasla daha uzun boylu bir bitki oluşur.

Herhangi bir kaza sonucu meydana gelen yara izi veya saçımızı boyattığımızda oluşan saç rengi kalıtım yoluyla yavrulara aktarılamaz.

GENETİK MEKANİZMA

Kalıtımı meydana getiren birimler, yani **gen**ler, kromozomlar üzerine yerleşmiş olup, DNA moleküllerinin birer parçasıdır. Kromozomların aynı yerlerinde yerleşmiş gen çiftlerinin her birine "**alel**" denir.

İnsanlarda:

23 çift kromozom

Bunlardan 22 çifti otozomal,

1 çifti ise cinsiyet kromozomu

Cinsiyet kromozomları;

Kadınlarda XX

Erkeklerde XY'dir.

X veya Y kromozomu üzerinde yerleşmiş genle geçen kalıtıma "cinsiyete bağlı kalıtım" denir.

Genetik yapıdaki değişiklik sonucu, bireylerde anormal proteinler meydana gelebilir.

Bu protein; enzim,
hemoglobin,
reseptör olabilir.

Bireylerin genetik yapılarındaki değişikliklere bağlı olarak, belirli protein tiplerinin ve enzimlerin yapısının bozulduğu ve bunun sonucunda bu bireylerde bazı hastalıkların geliştii 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

İDİOSENKRAZİ

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

Genetik değişikliklere bağlı olarak, bireylerde ilacın metabolizması ve etkisindeki kalitatif-kantitatif farklılıklar, kalıtsal olarak dominant veya resesif bir karakter halinde ana babadan sonraki kuşaa geçer.

GENETİK DEğİŞİKLİK SONUCU İLACIN FARMAKOKİNETİĞİNDE OLUŞAN DEğİŞİMLER

Enzim polimorfizmi sonucu enzimi sentez ettiren gende eksiklik veya inaktivite oluşması, bu enzim üzerinden olan ilaç metabolizmasının çalışmamasına neden olur.

Bazı durumlarda ise, polimorfizm sonucu, sentez edilen enzimde fonksiyonel bozukluk gelişerek ilacın substrata olan özgünlüğünü değiştirebilir.

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 detoksifikasyonda değişimlere neden olur.

ÖRNEK: İzoniazid ve benzeri bazı ilaçların yavaş inaktivasyonu

İzoniazid, tüberküloz tedavisinde kullanılan, mikolik asit sentezini bozarak etki eden bakterisidal etkili bir antibiyotiktir.

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

Bu ilaçları yavaş asetilleyen bireylere farmakokinetik deyimle, **yavaş asetilleyiciler** denir. Bu grup ilaçlar alındığında, ilacın plazma düzeyi, normal hızlı asetilleyici kimselerde olduğundan daha yüksektir; çünkü, eliminasyon yarı ömrü uzamıştır.

Yavaş asetilleyicilerde, **periferel 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 sonucu, alkolün asetaldehite dönüşümü yavaşlar ve kızarıklık geçer. Bireylerarası oluşan duyarlılık, alkolü inaktive eden hepatic alkol dehidrogenazın alkolü hızlı ve yavaş yıkan farklı alelik şekillerinin bulunmasına bağlıdır. 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: Alkole 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 H₂O₂'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. Plazma psödokolin esteraz, karaciğerde sentez edilir ve sentez aynı lokusta yerleşmiş 4 tip gen tarafından kontrol edilir.

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 .

Atipik psödokolin esteraz enzimi taşıyan gen, otozomal resesif karakterdedir; her iki cinste de görülebilir.

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,

diğer anilin grubu analjezikler,

nitrobenzen türevleri gibi hemoglobini methemoglobine çeviren ilaçları aldıklarında, siyanoz gelişir. Bu genetik bozukluğun adı, **Herediter 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 oluşan methemoglobin birikmez.

Bu indirgen sistemler:

- 1- Askorbik asit
- 2- Glutation
- 3- NADPH (Nikotinamid adenin dinüklotid fosfat)
- 4- NADPH'a bağımlı methemoglobin redüktaz

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

Genetik nedenlere dayalı olarak 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 (sülfonamidler).

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.

Hemoliz oluşturan kimyasallar veya metabolitleri, bu kişilerde indirgenmiş glutationu oksitleyerek onu inaktive ederler.

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

Yapılan bir araştırmada, Çukurova'da %11,4, Kıbrıslılarda %3,5, Ege'de %1 oranında saptanmıştır.

En yüksek insidansın Suudilerde %13, ABD Afro-Amerikalılarda %10-13 oranında görüldüğü bildirilmektedir.

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 porfiria.

Hepatik porfiria, 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 karaciğer hücrelerinde 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

İzoniazid v.b.

Bu ilaçlar alındığında, enzim aşırı indüklendiği için porfirin ve prekürsörlerin sentezi artar; hastalık belirtileri belirginleşir ve şiddetlenir. Sonuçta, akut olaylarda porfirin ve porfirin öncül maddelerinin miktarı, hem plazmada hem de idrarda artar. Aminolevulinik asit ve porfobilinojen miktarı artar.

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

Kümülasyon : 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.

Bazı kimyasallar, kan proteinleri, doku componentleri veya enzimlerle birleşerek uzun süre organizmada kalabilirler. Tek doz alınsa bile, uzun süre organizmayı terketmezler. Bu, ilaç toksisitesi açısından çok önemlidir. Bu şekilde kümülatif özelliği olan ilaçları çok dikkatli kullanmak gerekir.

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.

Kimyasal maddenin bağırsaktan absorpsiyon özelliğinin azalması, o ilaca karşı tolerans sağlar.

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.