

İlaçların Dağılımı ve Vücutta Uğradığı Değişiklikler

İlaçların Vücutta Dağılımı

Genel Bilgiler

- Çeşitli uygulama yollarından verildikten sonra emilerek dolaşıma giren ilaçlar vücudun tüm doku ve sıvı kesimlerine dağılırlar. Yalnız;
 - Bazıları sadece plazmada (dekstran, heparin);
 - Bazıları plazma ve hücreler arası sıvıda (insülin, tübokürarin);
 - Bazıları da tüm vücut kesimlerine (alkol, üre, antibiyotikler) dağılırlar.

İlaçların Dağılımını Etkileyen Faktörler

- Molekül büyüklükleri,
- Doku ve kan proteinlerine ilgileri ve bağlanma biçimleri,
- Vücutta uğradıkları değişiklikler,
- Plazma ve çeşitli kesimler arasındaki pH farklılıkları,
- Vücuttaki doğal engeller ve
- İlaçların atılma yolları başlıca rolü oynarlar.

İlaçların Kanda Dağılımı

- Kan dolaşımında ilaçların bir kısmı serbest iken;
- Büyük bir kısmı da kan proteinlerine bağlı halde bulunurlar.
- Kan proteinlerine bağlı ilaç oranını
 - Protein miktarı,
 - Serbest ilaç yoğunluğu ve
 - İlaç moleküllerinin proteine bağlanma ilgisi belirler.

İlaçların Kanda Dağılımı

- Yağda kolay çözünen maddeler plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırken;
- Suda çözünenlerde durum tersinedir.
- Plazma proteinlerine bağlanma ilacın dağılımı, BT'u ve atılmasını sınırlandırır.
- Bu durum dolaşımda ilaç deposu olarak nitelendirilir.

İlaçların Kanda Dağılımı

- **Albüminler** plazma proteinlerinin **yaklaşık yarısını** oluştururlar.
- **Zayıf asidik** ilaçları bağlama özellikleri vardır.
- Bir **albümin** molekülü genellikle **iki ilaç** molekülünü bağlar.

İlaçların Kanda Dağılımı

- Aynı plazma proteine bağlanan ilaçlardan proteine ilgisi daha yüksek olan ilaç bağlanır ve diğerini serbest hale getirir.
- Bu durumda salisilatlar ve kumarin türevleri arasındaki gibi tehlikeli ilaç etkileşimleri ortaya çıkar.

İlaçların Kanda Dağılımı

- Alfa₁-asit glikoprotein zayıf bazik ilaçları bağlama özelliğine sahiptir.

- Yanık,
- Cerrahi girişimler,
- Romatizma,
- Kanser,
- Yaralanma

durumlarda kandaki düzeyi ve belirtilen ilaçların bu proteinlere bağlanma oranları yükselir.

İlaçların Kanda Dağılımı

- Alfa ve beta-lipoproteinler
 - Vitamin,
 - Steroid hormon gibi yağda kolay çözünen maddelerin taşınmasında önemli görev yaparlar.
- Ayrıca;
 - Transferin demirin;
 - Seruloplazmin bakırın taşınmasında görev alır.

İlaçların Plazma Proteinlerine İlgisi

- **Yüksek** ($> \% 80$)
 - Kuamarin, Salisilatlar, Furosemid
- **Orta** ($\% 50-80$)
 - Sülfizoksazol, Betametazon
- **Düşük** ($< \% 50$)
 - Amfetamin, Digoksin, Morfin
- **Çok düşük** ($< \% 10$)
 - Strofantin, Kanamisin

Doku Kesimlerinde Dağılım

- Doku proteinlerine bağlanma ilaçların dağılım ve atılımını plazma proteinlerine bağlanmaya göre daha fazla etkiler.
- Doku proteinleri vücuttaki albüminin yaklaşık 100 katı daha fazla miktarda bulunur.

Dağılım Hacmi (V_d)

- Görünür veya sanal dağılım hacmi olarak isimlendirilir.
- İlaçların genellikle D_i yolla kullanılmasını takiben belli bir zamanda plazmada ölçülen yoğunluğuna bölünmesi ile bulunan hacimdir.

Dağılım Hacmi (Vd)

- Tek bölmeli modele göre hesaplanan dağılım hacmi

$$V_d = D / Y_0$$

D: Vücuda giren toplam ilaç miktarı (mg veya g)

Y_0 : Plazmada sıfır zamanda (t_0) ilaç yoğunluğu
($\mu\text{g/L}$ veya mg/L)

Dağılım Hacmi (V_d)

- İlaç vücuda girdikten sonra **BT** ve **atılmaya** maruz kaldığı için plazma yoğunluğu ve vücuttaki miktarı sıfır zaman (t_0)'a göre hesaplanır.
- **V_d** esasta verilen ilacın plazmadaki miktarına eşit yoğunlukta dağılması gereken sıvı hacmini ifade eder;
- Yani **ölçülen hacim** bir seyrelme ve dağılma boşluğunu gösterir.

Dağılım Hacmi (V_d)

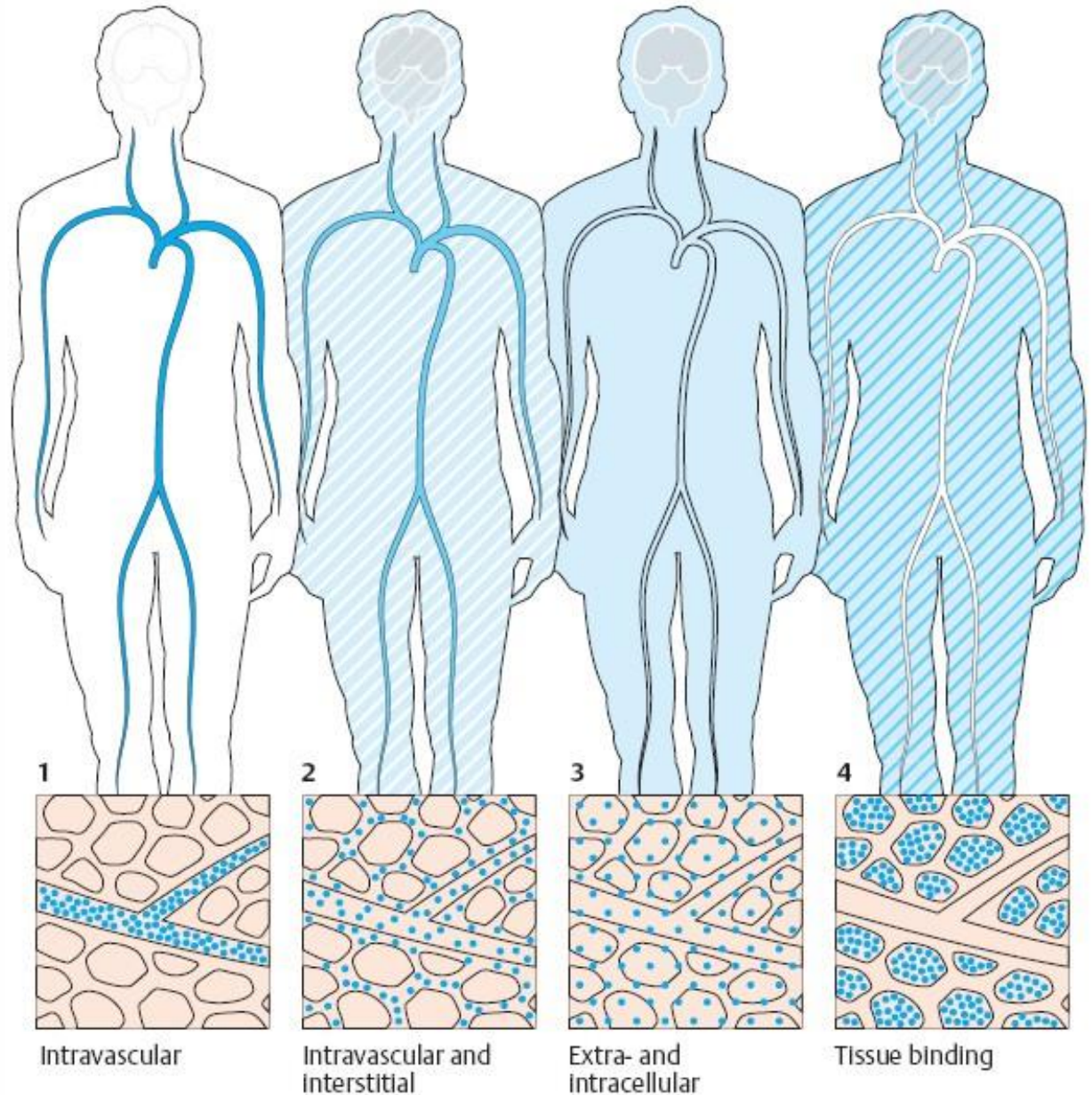
- Çoğu kez plazma ilaç yoğunluğu ölçüldüğü için V_d gerçekte plazma hacmini temsil eder ve
- Belli bir plazma hacmi için vücuttaki toplam ilaç miktarını doğrulayabilir (ispatlar).

Dağılım Hacmi (V_d)

- İlaçlar vücutta sadece plazmada dağılmazlar.
- Belli doku ve organlarda biriken ilaçların plazmadaki miktarı vücuttaki miktarına göre çok düşük olacaktır.
- Plazma ilaç yoğunluğu düşük ilaçların, diğer dokulara geçmesi nedeni ile, dağılım hacmi büyük olacaktır.
- Büyük molekül ağırlıklı ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçların V_d değerleri oldukça küçüktür.

Dağılım Hacmi (V_d)

A. Compartments for drug distribution



Dağılım Hacminin (V_d) Büyüklüğü

- İlacın damar veya plazma dışına kolay çıktığını,
- Belli bir organda biriktiğini veya
- Tüm vücuda aynı şekilde dağılmadığını gösterir.
- Dağılım hacimleri büyük olan ilaçların biyolojik yarı ömürleri ve etki süreleri daha uzundur.
- Plazma proteinlerine sıkıca bağlanan veya kapillar(kılcal) damarları geçemeyecek kadar büyük molekül yapısına sahip olan ilaçların dağılım hacimleri küçüktür.

Dağılım Hacmi (V_d)

- Yağda iyi çözünmeyen ilaçlar plazma ve HDS(Hücre dışı sıvı)'de **dağılırlar** ve dağılım hacimleri hücrelere giremedikleri için **küçüktür**.
- Yağda iyi çözünen maddeler tüm vücut dokularına girerler ve **yağ dokuda** birikirler; böylece **dağılım hacimleri büyük** olur.
- **Alkol** ve **üre** gibi maddeler tüm vücut kesimlerine dağıldıkları için **V_d değeri** hemen hemen **gerçek dağılım hacmine eşittir**.

Yeniden Dağılım

- Yağda çözünürlükleri fazla olan (yağ/su dağılım katsayısı büyük) ilaçlar;
- Öncelikle vücudun fazla damarlı organlarında,
- Daha sonra vücutta daha geniş bir hacim oluşturan yağ dokuda birikirler.
- Dolaşımdaki ilaç molekülleri yağa geçtikçe;
- Yukarıda belirtilen damarlaşmanın yüksek olduğu organlardan da kana ilaç molekülleri geçer.

Yeniden Dağılım

- Böylece ilaç **yeni bir dağılım** kalıbı gösterir.
- **Yağ dokuya** geçen ilaç buradan **yavaş yavaş** salınarak **metabolize** edilir ve vücuttan **dışarı atılır**.

İlaçların Depolanması

- İlaçlar başta fizikokimyasal özellikleri olmak üzere bir çok sebepten dolayı bazı doku ve organlarda diğer doku kesimlerine göre daha fazla birikirler.
- İlaçlar biriktikleri bu doku ve organlarda daha fazla etki gösterirler.
- Ancak dolaşımdaki düzeyleri düştüğü için diğer vücut doku ve organlarında gösterecekleri etkileri azalır.

İlaçların Depolanması

- Varfarin ve salsilatlar kan proteinlerine yüksek düzeyde bağlanırlar.
- Tiyopental ve OK insektisidler yağ dokuda fazla miktarda birikirler.
- Tetrasiklinler, kurşun ve flor kemik dokuda;
- Klorokuin nükleik asitlerde;
- Altın, arsenik, civa ve grizeofulvin keratinli yapılarda (deri, tırnak, kıl vb);

İlaçların Depolanması

- İyot **tiroid** bezinde;
- **DDD** (diklorodifenildikloretan) ve **Vit C adrenal bez medullasında** (böbrek üstü bezinin merkez bölgesinde);
- Ağır metaller, kalp glikozidleri ve morfin **karaciğerde**;
- Kalp glikozidleri **kalp** ve **çizgili** kaslarda;
- Klorokuin, demir ve diğer metaller **RES¹'te** yüksek oranda birikirler.

¹ Sunucu hücreler antijeni aldıktan sonra lenfatik dokuya geçerler. hücrelerinden oluşan sisteme Mononükleer Fagositik Sistem (Retiküloendotelyal Sistem=RES) adı verilir. Çeşitli organlarda fagositoz yapabilen hücreler sistemine önceleri verilen ad.

İlaçların Yağ Dokuya Geçmesi

- Yağ doku insan ve hayvanlarda ortalama **vücut ağırlığının % 15**'ini oluşturur.
- Yağın **% 25**'ini de **su** meydana getirir.
- Yağ/su dağılım katsayısı **büyük** olan ilaçlar (tiyopental % 75 oranında) **yağ dokuya** geçerler.
- Burada depolanan ilaçlar **plazma yoğunluğu düştüğünde kana geçerek etkili kan yoğunluğunu devam ettirir.**

İlaçların Yağ Dokuya Geçmesi

- Ancak yağ dokunun kanlanması oldukça az olduğundan ilaçların bu dokuya giriş ve çıkışı oldukça yavaş olur.
- Özellikle çevre kirletici ilaçlar (OK) yağ dokuda tutularak zararsız hale getirilir.

İyon Tuzağı

- Basit difüzyona elverişli yarı geçirgen zarla ayrılmış ve aralarında pH farkı bulunan iki bölmeli bir sistemde herhangi bir ilaç, iyonlaşmasına elverişli tarafta daha fazla toplanır.
- pH dağılım hipotezine göre gerçekleşen bu durum iyon tuzağı olarak adlandırılır.
- Bu hipoteze göre:
 - Bazik ilaçlar asidik pH'da;
 - Asidik ilaçlar alkali pH'da toplanırlar.

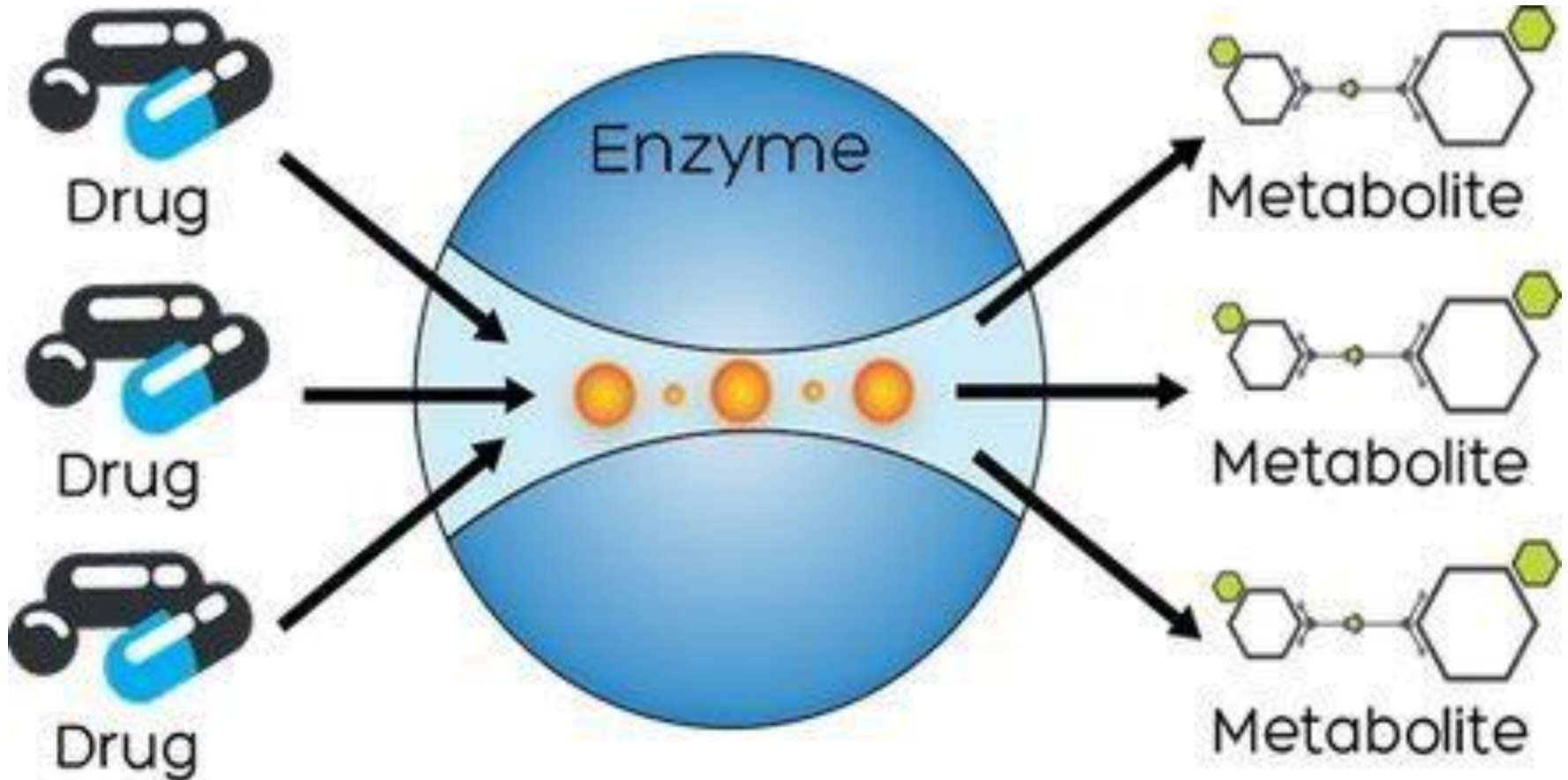
İyon Tuzağı

- Hücre içi sıvı (HİS), hücre dışı sıvıya (HDS) göre daha asidik olduğundan bazik ilaçlar hücre içinde birikirler.
- Parenteral(damardan veya kas içi) uygulanmış olsa bile bazik ilaçlar mide sıvısında yüksek oranda bulunurlar. Zehirlenmenin tanısında bu durumdan faydalanılır.
- Zehirlerin vücuttan uzaklaştırılmasında da iyon tuzağı mekanizmasından yararlanılır.

İyon Tuzağı

- Asit nitelikli maddelerle zehirlenmelerde **systemik alkalileştiriciler** verilerek HDS alkali hale getirilir ve **işetici ilaçlarla** bu maddelerin dışarı atılması sağlanır.
- **Sütün pH'sı** (6.5-6.8) **kana** (7.4) göre **düşük** olduğu için **bazik ilaçlar süte yüksek yoğunlukta** geçerler.

İlaçların Vücutta Uğradığı Değişiklikler



Genel Bilgiler

- Vücuda **yabancı** birer **madde** olan **ilaçlar** vücuda girdiği andan itibaren **metabolik değişikliğe** maruz kalırlar.
- **Polar-suda** çözünen maddeler (ester bileşikler hariç) vücutta biyotransformasyon tepkimelerine maruz kalmaksızın **değişmemiş halde** idrarla atılırlar.
- Ancak **yağda çözünen** bileşikler büyük ölçüde **metabolize** edilip değişikliğe maruz kaldıktan sonra atılmaları gerçekleşir.

Genel Bilgiler

- Bu değişiklikler başta **karaciğerde** olmak üzere enzimlerle gerçekleştirilir.
- İlaçların **vücutta uğramış oldukları metabolik değişikliklere biyotransformasyon** (BT) denir.
- BT olayları sonucu ilaçlar genellikle **etkisiz, suda kolay çözünür** ve vücuttan **hızla atılabilen** forma sokulurlar. Bu duruma **biyoetkinsizleşme** ismi verilir.

Genel Bilgiler

- Bazı durumlarda BT tepkimeleri sonucu ilaçlar **daha etkili** ve **zehirli metabolitleri** haline dönüştürülebilirler. Buna da **biyoetkinleşme** adı verilir.
- İlaçlar bazı durumlarda **ön ilaç** veya **etkisiz-ön madde** olarak hazırlanırlar ve vücuda girdikten sonra **biyoetkinleşme** tepkimeleri sonucu etkinlik kazanırlar.

Genel Bilgiler

- BT tepkimeleri sonucu oluşan bileşiklere **metabolit** adı verilir.
- Bir ilacın tümü BT maruz kalmaz, **bir kısmı** da **değişmemiş** halde vücuttan atılır.

Genel Bilgiler

- BT ile etkinlikleri değiştiği gibi ilaçların aynı zamanda farmakokinetikleri de değişir.
- Sonuç olarak
 - Molekülleri iyonize olabilen,
 - Yağ su dağılım katsayısı küçük,
 - Polar özellik kazanır.
- Böbrek tubullerinden geri emilimleri azalan bu maddelerin idrarla atılımları gerçekleşir.

Biyotransformasyon Enzimleri

- Karaciğer
- Akciğer
- Böbrek
- Sindirim kanalı
- Burun mukozası
- Göz
- Beyin
- Deri
- Adenal bezler
- Pankreas
- Kalp
- Testisler
- Plazma
- Alyuvarlar
- Lenfositler
- Trombositler
- Yumurtalıklar
- Plasentada bulunur.

Karaciğer enzimleri

- Vücudun enzim miktarı ve çeşitliliği bakımından en zengin organıdır.
- İlaçların BT yönünden en önemli enzim grubu stokrom P450'dir.
- Bu enzim grubu endoplazmik retikuluma (ER) yerleşmiş ve zara bağlıdır. ER yanı sıra
 - Sitoplazmanın sitozolünde
 - Mitokondrilerde
 - Lipozom ve çekirdekte az da olsa bulunurlar.

Yükseltgenme ile görevli enzimler

- Alkol dehidrojenaz (Sitozol)
- Aldehid dehidrojenaz (Mitokondri, Sitozol)
- Aldehid oksidaz (Sitozol)
- Diamin oksidaz (DAO) (Sitozol)
- Ksantin oksidaz (Sitozol)
- Monoamin oksidaz (MAO) (Mitokondri)
- Prostaglandin H sentetaz (Mikrozom)
- Flavin monooksijenaz (Mikrozom)
- Stokrom P450 (Mikrozom)

İndirgenme ile görevli enzimler

- Azo grubu (Mikrozom, Sitozol)
- Disülfür grubu (Sitozol)
- Halojen grubu (Sitozol)
- Karbonil grubu (Sitozol)
- Nitro grubu (Mikrozom, Sitozol)
- Sülfoksid grubu (Sitozol)

Kopma tepkime enzimleri

- Epoksit hidrolaz (Mikrozom, sitozol)
- Karboksil esteraz (Mikrozom, sitozol)
- Peptidaz (Kan, lizozom)

Birleşme tepkimeleri

- Aminoasitlerle birleşme (Mitokondri, mikrozm)
- Asilasyon (Mitokondri, mikrozm)
- Glukuronik asitle birleşme (Mikrozm)
- Glutasyonla birleşme (Mikrozm, sitozol)
- Metilasyon (Sitozol)
- Sülfatla birleşme (Sitozol)

Karaciğer enzimleri

- Karaciğer enzimleri **mikrozomik** (ME) ve **sitozolik** enzimler olarak ikiye ayrılabilir.
- İlaç ve zehirlerin BT'unda görevli **iki ME sistemi** vardır:
 - **Stokrom P450** (karma görevli oksijenaz veya çok substratlı monooksijenaz)
 - **Flavin monooksijenaz** (karma görevli amin oksidaz)

Stokrom P450 Enzim Sistemi

- Dehidrojenaz olan **iki flavoprotein**
 - NADPH-stokrom P450 redüktaz
 - NADH-sitokrom b₅ redüktaz
- **İki hemoprotein**
 - Stokrom P450
 - Stokrom b₅
- **İki pridin nükleotidin'den**
 - NADPH
 - NADH oluşur.

Flavin Monooksijenazlar

- Elektronca zengin **kükürt**, **azot** ve **fosfor gruplarını yükseltgerler**.
- Üçüncül aminleri **N-oksitlere**
- İkincil aminleri **hidroksil aminlere** ve **oksimlere**
- Kükürtlü bileşikleri **S-oksitlere**
- Fosfinleri **P-oksitlere** yükseltgerler.

İlaçların BT Yolları

- İlaçlar vücutta;
 - Yükseltgenme (Oksidasyon)
 - İndirgenme (Redüksiyon)
 - Kopma (Hidroliz)
 - Birleşme (Sentez, Konjugasyon) olarak dört farklı tepkimeye maruz kalırlar.

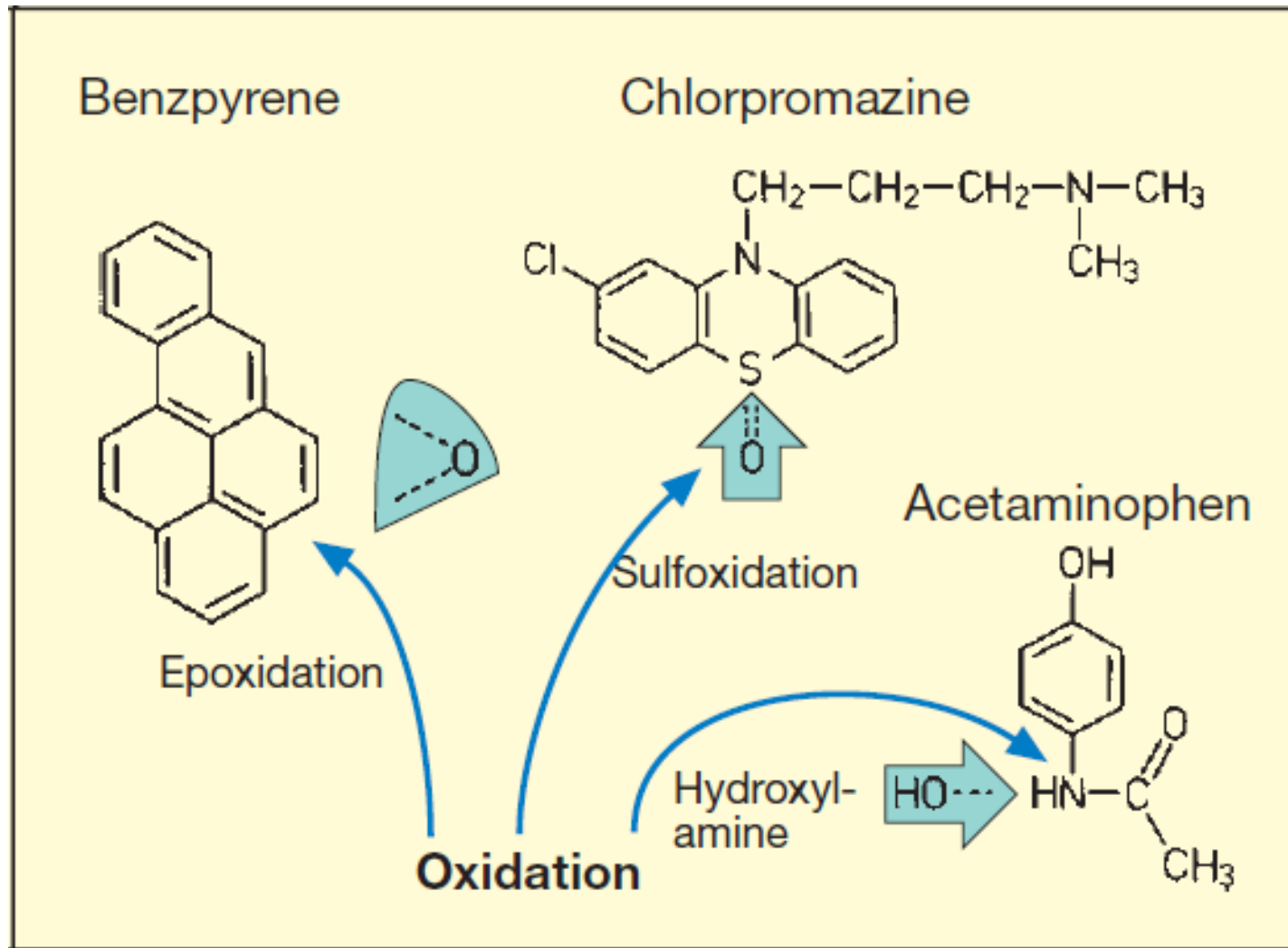
İlaçların BT Yolları

- İlk üç tepkimeye **Faz I tepkimeleri** adı verilir.
- Birleşme tepkimeleri ise **Faz II tepkimeleri** adını alır ve bir çeşit sentez tepkimesidir.
- **Glutasyon** molekülü ile **birleşme tepkimeleri** daha ilerde **Faz III tepkimelerine** de maruz kalırlar.

Yükseltgenme tepkimeleri

- Genellikle ME'ler ile gerçekleştirilir.
- Ancak mikrozomal olmayan;
 - Alkol dehidrojenaz
 - Aldehid dehidrojenaz
 - Monoamin oksidaz (MAO)
 - Diaminoksidaz (DAO)
 - Histaminaz
 - Ksantin oksidaz (KO)
 - Tirozin Hidroksilaz (TH) enzimleri de vardır.

Yükseltgenme tepkimeleri



Yükseltgenme tepkimeleri (ME aracılı)

- Aromatik halka hidroksilasyonu
- Epoksit oluşumu
- Yan zincir hidroksilasyonu
- N-, O- ve S-dealkilasyon²
- Kükürtsüzleşme
- Sülfoksit oluşumu
- Oksidatif deaminasyon
- N-oksidasyon ve N-hidroksilasyon
- Oksidatif halojensizleşme

² Bazı maddelerin oksijen veya azota bağlı alkil gruplarını kaybetmeleriyle gerçekleşen oksidasyon olayı.

Aromatik halka hidroksilasyonu

- Bu tepkimeye **aril-hidrokarbon hidroksilaz** enzimi aracılık eder.
- Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (**PAH'lar**) ve **benzen türevleri epoksit türevlerine** çevrilirler.
- Asetanilidin parasetamole çevrilmesi örnek olarak verilebilir.

Epoksit oluşumu

- Aralarında **çift bağ** bulunan **iki karbon** atomunun bir **oksijenle köprü yaparak** şekillendirdikleri son derece **etkin** ama **dayanıksız** bileşikler **EPOKSİT** olarak adlandırılır.
- Dokularda elektron veren maddelerle (**GSH** gibi) **birleştirilerek etkisiz** hale getirilirler.
- Epoksitler **DNA**, **RNA**, **enzim** ve çeşitli **proteinlerle** sıkıca bağlanıp yapılarını bozarlar ve **mutajenik** ve **karsinojenik**³ olayları başlatırlar.

³ İnsan vücudunda fizyolojik sağlığın devamlılığı için, hücrelerin kontrollü bir biçimde büyümesi ve çoğalması gereklidir. Ancak hücrelerin kontrolsüzce çoğalmasına ve değişimine (mutasyonuna) neden olabilecek etkenler bulunmaktadır ve bu etkenlere mutajenik/karsinojenik etkenler denir.

Yan zincir hidroksilasyonu

- Alifatik hidroksilasyon olarak da bilinir.
- Alkil yan zincirdeki karbon atomuna -OH yada keton grupları getirilerek karboksil grubuna (COOH) dönüşür.
- Barbitüratlar bu tepkimeye maruz kalırlar.

N-, O- ve S-dealkilasyon

- İlaç moleküllerindeki azot (N), oksijen (O) ve kükürt (S) atomlarına bağlı **alkil gruplarından** yükseltgenirler.
- Aynı zamanda **kopma** tepkimelerinin de **örneğini oluştururlar**.
- **Morfin** ve **meperidin** N-demetilasyonla **etkisiz** nor-türevlerine çevrilirler.
- **Efedrin** ve **metilamfetaminden** aynı tepkime ile **etkin olan norefedrin** ve **amfetamin** oluşur.

Kükürtsüzleşme

- Desülfirasyon olarak da bilinir.
- Tiyo grupları keto gruplarına
- Sülfidril grupları ise hidroksil gruplarına dönüşürler.
- Örneğin tiyopental pentobarbitale,
- Paratyon paraoksone,
- Malatyon malaoksone dönüşür.

Sülfoksit oluşumu

- Tiyoeter grupları sülfoksit grubuna yükseltgenir.
- Fenotiyazinler,
- Aldikarb,
- Demeton bu BT tepkimesine maruz kalır.

Oksidatif Deaminasyon⁴

- Alfametil aminler (**amfetamin**) bu şekilde BT edilirler.
- Amfetamin bu tepkime ile **fenilasetona** çevrilir.

⁴ Bir bileşikten kimyasal reaksiyonla amino grubunun çıkarılması. Bileşiğin, yapısındaki amino gruplarını kaybetmesi.

N-oksidasyon, N-hidroksilasyon

- Aromatik ve bazı ikincil aminler hidroksil aminlere
- Üçüncül aminler de amin oksitlere dönüşürler.
- Örneğin

Anilinin  Fenilamine dönüşmesi

Oksidatif Halojensizleşme

- Karbon oksijen (-C=O) bağına **etkin oksijenin** girmesi ile **halohidrin** meydana gelir.
- Bu yapı halojensizleşme tepkimesine maruz kalır.
- Örneğin
DDT'nin $\longrightarrow$ DDE metabolitine dönüşmesi

Mikrozomal olmayan enzimler

- Alkol dehidrojenaz
- Aldehid dehidrojenaz
- Monoamin oksidaz (MAO)
- Diaminoksidaz (DAO)
- Histaminaz
- Ksantin oksidaz (KO)
- Tirozin Hidroksilaz (TH) gibi enzimlerdir.

Yükseltgenme tepkimeleri (ME Olmayan)

- **Alkol dehidrojenazlar** **alifatik alkoller** **aldehid** ve **ketonlara** yükseltger.
- **Diaminoksidaz (DAO)** **histamin** gibi iki aminli bileşiklerin ucunda bulunan amin grubunu yükseltger.

Yükseltgenme tepkimeleri (ME Olmayan)

- **Monoamin oksidaz (MAO)**
 - **MAO-A** (serotonin, NA, adrenalin) ve
 - **MAO-B** (dopamin, triptamin ve feniletilamin) olmak üzere iki türü vardır.
- **Ksantin oksidaz (KO)** hipoksantin ve ksantini yükseltgeyerek ürik asit oluşturur.

İndirgenme tepkimeleri

- Aldehid ve ketonların indirgenmesi
- Azo grubunun indirgenmesi
- Nitro grubunun indirgenmesi
- Disülfür gruplarının indirgenmesi

Aldehid ve ketonların indirgenmesi

- Aldehidler $\Rightarrow$ alkollere,
- Ketonlar $\Rightarrow$ hidroksil gruplarına indirgenir.

Azo grubunun indirgenmesi

- Azo grubu (-N=N) $\Rightarrow$ amin grubuna (-NH_2)
- Prontosil $\Rightarrow$ sülfonamidlere çevrilir.

Nitro grubunun indirgenmesi

- Yapılarında nitro ($-\text{NO}_2$) grubu bulunan bileşikler
 - Amin veya
 - Hidroksilaminlere çevrilirler.
- Kloramfenikolün BT örnek olarak verilebilir.

Disülfür gruplarının indirgenmesi

- Disülfür bağları $\Rightarrow$ disüfitlere indirgenir.
- Disülfiram $\Rightarrow$ dietilditiyokarbamik aside dönüşür.

Kopma tepkimeleri

- İlaç molekülünden bir grubun kopması yada kendilerini oluşturan daha küçük kısımlara ayrılması şeklinde görülür.
- Dokularda bulunan **esteraz** ve **amidaz** enzimleri kopma tepkimelerinden sorumludur.

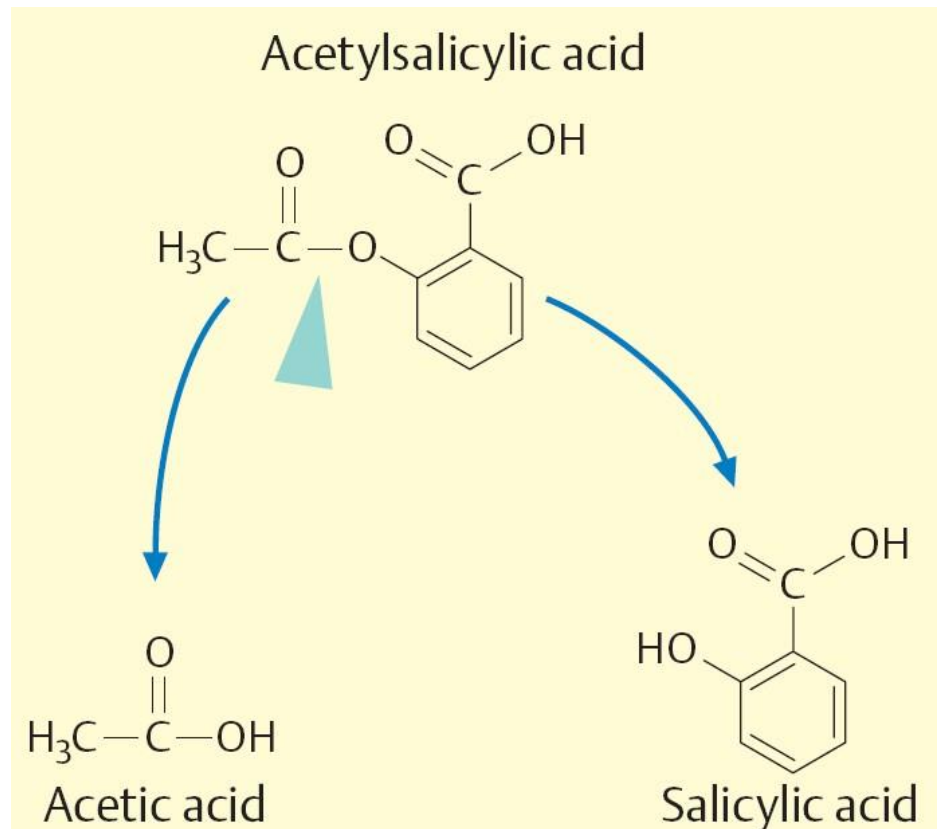
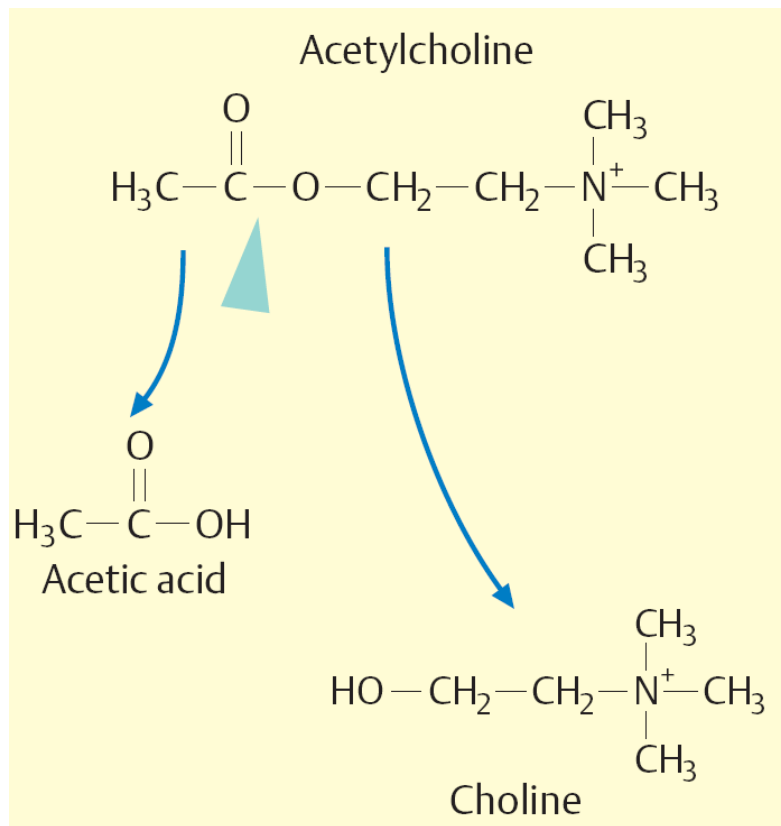
Kopma tepkimeleri

- **Esterazlar** başlıca dört gruptur
 - **Arilesterazlar** (**aromatik** esterleri)
 - **Karboksiesterazlar** (**alifatik** esterleri)
 - **Kolin esterazlar** (alkol grubu **kolin** olan esterler)
 - **Asetilesterazlar** (asit grubu **asetik asit** olan ester)

Kopma tepkimeleri

- Hidroliz
- O- ve N-dealkilasyon
- Dekarboksilasyon

Kopma tepkimeleri



Faz II Tepkimeler

- Faz I tepkimeleri ile şekillenen ilaç metabolitlerinin vücutta aminoasit ve şekerlerden daha önceden hazırlanan çeşitli maddelerle birleşmeleridir.
- Faz II tepkimelerine birleşme, sentetik veya konjugasyon tepkimeleri de denilmektedir.
- Tepkimeler sonucu şekillenen ürüne de birleşme ürünü yada konjugat adı verilir.

Faz II Tepkimeler

- Bu ürünler son derece polar ve suda kolay çözündükleri için vücudu hızla idrar ve safra ile terk ederler.
- Birleşme tepkimeleri genellikle etkinsizleştirme veya zehirsizleştirme (detoksifikasyon) tepkimeleri olarak bilinirler.
- Glukronik asitle birleşme dışındaki tepkimeler mikrozomal olmayan enzimlerle gerçekleştirilirler.

Başlıca birleşme tepkimeleri

- Glukuronik asitle birleşme
- Metilasyon
- Sülfatla birleşme
- Asetilasyon
- Tiyosülfatla birleşme
- Glutasyonla birleşme
- Aminoasitlerle birleşme

Glukuronik asitle birleşme

- Birincil, ikincil ve üçüncül **alkoller**
 - **Fenoller**
 - **Karboksilik asitler**
 - Birincil **aminler**
 - Hidroksil **aminler**
 - Bazı **sülfonamidler**
 - **Tiyoller**
 - Bazı **N-heterosiklik bileşikler**
- glukuronik asitle** birleştirilerek **atılırlar**.

Glukuronik asitle birleşme

- Bu tepkimede uridin difosfo glukuronik asit (UDPGA) glukonat vericisi olarak görev yapar.
- Tepkimeye UDP-glukuronil transferaz enzimi aracılık eder.
- Kedilerde ve bazı balıklarda genetik olarak bu enzim eksikliği söz konusudur.
- Bu nedenle kediler fenollerini glukuronik asitle birleştiremezler.

Glukuronik asitle birleşme

- Glukronidler **beta-glukuronid** olarak bulunurlar.
- Özellikle **ester** ve **eter glukuronidler** doku ve bağırsaklarda bulunan **beta-glukuronidaz** ile **hidrolize** edilirler.
- Serbest kalan ilaç molekülleri **bağırsaktan** kısmen emilerek **sistemik dolaşıma** girerler.
- **Bağırsak-Karaciğer Dolanımı** olarak bilinen bu durum **ilaçların atılmasını geciktirir.**

Metilasyon

- Genellikle **etkin şekillerin oluşması** ile sonuçlanan bir birleşme tepkimesidir.
- Yardımcı enzim **S-adenozil-metiyonindir.**
- N-metiltransferaz, S-metiltransferaz ve O-metiltransferaz enzimleri aracılık eder.
- Bu tipteki enzimlere örnek olarak **katekolamin-O-metil transferaz** (KOMT) örnek verilebilir (**dopamin** ve **noradrenalin** O-metiller)



Sülfatla birleşme

- Fenol ve alkoller sülfat esterlerine
- Aromatik aminler sülfamatlara çevrilir.
- Sülfat grubu ATP-5 fosfosülfonattan sağlanır.
- Tepkimeye sülfotransferazlar aracılık ederler.
- Bazı bileşiklerin zehirliliği bu tepkime ile artabilir.



Asetilasyon

- Yapılarında **N-amino grubu** bulunan bileşikler bu tepkimeye maruz kalırlar.
- **Asetil grubu vericisi asetil-koenzim-A**'dır.
- **N-asetiltransferaz enzim** olarak görev yapar.
- **Asetilli moleküllerin** suda çözünürlükleri azalır ve **genellikle zehirlilikleri artar** (özellikle sülfonamidlerde).
- **İnsan, köpek ve tilkilerde N-asetiltransferaz** eksiktir.



Tiyosülfatla birleşme

- Siyanür iyonu (-CN) mitokondri kaynaklı rodanaz enzimi aracılığında tiyosülfatla birleştirilerek tiyosiyanata çevrilir.
- Tiyosiyanat zehirsizdir ve idrarla kolayca atılır.

Glutasyonla birleşme

- Glutasyon  glisin-sistein-glutaminden oluşan bir peptittir.
- Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve
- Aflatoksin gibi bileşiklerden oluşan epoksit ürünleri glutasyon-S-transferaz aracılığında indirgenmiş glutasyonla (GSH) birleştirilirler.

Amino asitlerle birleşme

- Aromatik karboksilik asitler
- Aril asetik asitler vb maddeler vücutta bazı alfa-aminoasitlerle birleşirler.
- Aminoasitlerle karboksilik asit içeren bir madde birleştiğinde amid bağı şekillenir (-CO-N)

Amino asitlerle birleşme

- Bu tepkimelerde;
 - En çok **glisin** kullanılır.
 - İnsan ve maymunlarda **glutamin**,
 - Kanatlılarda **ornitin** kullanılır.
 - Safra asitleri ile birleşmede de **taurin** kullanılır.