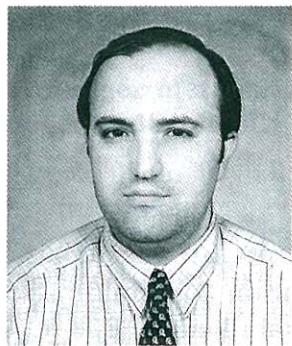


# Hepatik ilaç metabolizmasının klinik yönünden değerlendirilmesi

Dr. Selim KORTUNAY, Prof.Dr. Atila BOZKURT

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara



Dr. Selim KORTUNAY



Dr. Atila BOZKURT

## ILAÇ METABOLİZE EDİCİ ENZİMLER

**B**aşlıca ilaç metabolize edici organ olan karaciğerde ilaç metabolizması faz I ve faz II yolaklarıyla gerçekleşir. Faz I enzimleri redüktazları, oksidazları, hidrolazları, faz II enzimleri ise transferazları kapsar. İlaç metabolize edici enzimler içinde en aktif rolü ise sitokrom P450 enzim süperfamiliyası üstlenmektedir. Bu enzim süpermafilyasında sık kullanılan ilaçların % 90'ının metabolizmasından sorumlu olan CYP1, CYP2 ve CYP3 familyalarıdır. Bu enzim sistemi bilindiği kadariyla, 14 familya, 36 subfamilyaya ait 36 izoformdan oluşmaktadır (1). Son yıllarda geliştirilen ad-

landırma sistemine göre CYP1A1 kısaltmasında CYP sitokrom P450'yi 1 rakamı familya numarasını, A harfi subfamiliyayı ve en sondaki 1 rakamı ise izozimi göstermektedir (2). Glukuronil transferazlar, N-asetiltransferazlar, sulfotransferazlar, glutatyon transferazlar ve tiopurin metiltransferaz faz II enzimlerini oluştururlar. Bunların içinde ilaç metabolizması açısından önemli bir yeri olan glukuronil transferazların yakın zamanda tanımlanan ondan fazla izozimleriyle bir süperfamilya oluşturdukları gösterilmiştir. Ayrıca karaciğer dışında, böbrekler, ince bağırsaklar ve diğer bazı organlarda değişik miktarda ve çeşitlilikte ilaç metabolize edici enzim bulunmaktadır.

Karaciğerde histolojik olarak hegzagonal lobül konfigürasyonun fonksiyonel ünite eşdeğeri olamayacağının anlaşılmasıından sonra Rappaport karaciğer asinisi adı verilen fonksiyonel ünitesi tanımladı. Bu sınıflamaya göre terminal afferent damarlara en yakın bölge (zon 1) solunsal enzim aktivitesi açısından daha zengin, buna karşılık bu damarlara en uzak bölge (zon 3) özellikle sitokrom P450 bağımlı enzim sistemleri açısından daha zengindir. Perivenöz (zon 3) hücreler NADPH'ya bağımlı çalışan enzimler açısından zengin, periportal hücreler ise göreceli olarak daha

**İlaç metabolize edici enzimler içinde en aktif rolü ise sitokrom P450 enzim süperfAMILYASI üstlenmektedir.**

**Tablo 1.** Bazı ilaçların ve metabolitlerin hepatik ekstraksiyon oranları

Düşük (<0.3)	Ekstraksiyon oranı	
	Orta (0.3-0.7)	Yüksek (>0.7)
Karbamazepin	Aspirin	Alprenolol
Diazepam	Kinidin	Kokain
İndometasin	Kodein	Dezipramin
Naproksen	Nifedipin	Lidokain
Nitrazepam	Nortriptilin	Meperidin
Fenobarbital		Morfin
Fenitoin		Nikotin
Prokainamid		Nitroglycerin
Salisilik asid		Pentazosin
Teofilin		Propoksifén
Valproik Asid		Propranolol
Varfarin		Verapamil

fakirdır. Zonal ve hücresel enzimatik spesifi te ve metabolik heterojenite kavramı, hepatotoksik ksenobiotiklerin farklı etki mekanizmalarına sahip olmasını rasyonallize etmektedir (3).

### HEPATİK KLERENS

Her ne kadar ilaç metabolizması birçok organa olabilirse de, en büyük metabolik kapasiteye sahip olan organ karaciğerdir. Bir ilaçın karaciğer tarafından metabolize edilebilirliğinin direkt ve nicel göstergesi hepatik klerens (Kl<sub>H</sub>) karciger tarafından metabolize ve/veya safraya itrah edilerek birim zamanda ilaçtan temizlenen kan hacmi olarak tanımlanır.

$$Kl_H = Q_H \cdot E_H$$

Hepatik kan akımı      Hepatik ekstraksiyon oranı

Buradaki Q<sub>H</sub> hepatik portal ve hepatik arteriyel kan akımlarının toplamıdır ve erişkinlerde 1.5 L/dak kabul edilir. E<sub>H</sub> = (C<sub>a</sub> - C<sub>v</sub>)/C<sub>a</sub> ile gösterilir. Burada C<sub>a</sub> arteriyel, C<sub>v</sub> venöz ilaç konsantrasyonunu ifade eder.

İlaçlar hepatik ekstraksiyon oranlarına ve kısmen de proteinlere bağlanma oranlarına göre 3 hepatik eliminasyon şekli gösterirler ve yüksek (E>0.7), orta (E=0.3-0.7) ve düşük (E<0.3) ekstraksiyon oranlı ilaçlar olmak üzere 3 gruba ayrırlırlar (Tablo 1) (4).

**Bir ilaçın karaciğer tarafından metabolize edilebilirliğinin direkt ve nicel göstergesi hepatik klerenstir**

Yüksek ekstraksiyon oranlı ilaçlarda hepatik klerens, hepatik kan akımına yaklaşır. Böyle ilaçlarda ilaçın eliminasyonunda perfüzyon hız kısıtlayıcıdır ve hepatik klerens kan akımının hızındaki değişimlerden fazla etkilenir. Sonuç olarak karaciğerde ilk geçişte de eliminasyon oranı yüksektir ve ayrıca biyoyararlanımları bireylerarası önemli ölçüde değişkenlik gösterir.

Düşük ekstraksiyon oranlı ilaçların, karaciğerde eliminasyonları yavaş olur ve hepatik eliminasyon hızı karaciğer kan akımından fazla etkilenmez. Böyle ilaçlarda enzim aktivitesi hız kısıtlayıcıdır. Dolayısıyla klerens düşüktür ve direkt olarak aktiviteyle orantılıdır. Bu tip ilaçlardan plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek olanların (% 90'dan fazla bağlanan) hepatik eliminasyon hızı, bağlanma oranındaki değişimlerden etkilenir. Buna karşın proteinlere bağlanma oranı düşük olanların ise etkilenmez.

### Karaciğer metabolik fonksiyonunun değerlendirilmesi

Birçok ilaçın farmakokinetiklerindeki bireylerarası ve bireyiçi değişkenlik karaciğer kan akımının ve metabolik kapasitesinin parametreleri tarafından belirlenir. Bu parametrelere karaciğer hastalıkları, ilaç metabolize edici enzimlerdeki genetik farklılıklar, enzim induksiyonu ve inhibisyonu gibi çeşitli tip ilaç etkileşmeleri tarafından değiştirilir.

Karaciğer fonksiyonunun rutin olarak değerlendirilmesi öncelikle biyokimyasal parametrelere (aminotransferazlar, serum albümün ve bilirubin gibi) ve hastanın klinik bulguları göz önüne alınarak yapılır. Bunlara ilaveten belirteç ilaçlar kullanarak karaciğerin metabolik fonksiyonu hakkında nicel bilgi elde edilir. Bu belirteç ilaçlar hepatik ekstraksiyon oranlarına göre ikiye ayrılırlar. Hepatik ekstraksiyon oranları  $>0.7$  olanlar karaciğer kan akımı ve  $<0.3$  olanlar ise metabolik kapasite (intrinsik klerens) hakkında bilgi sağlar. Ayrıca belirteç ilaçlar faz I ve II enzimlerine substrat olmalarına göre de ikiye ayrılırlar.

### *In vivo Hepatik İlaç Metabolize Edici Enzim Aktivitelerinin Saptanması*

Yöntemsel olarak *in vivo* hepatik ilaç metabolize edici enzim aktivitelerinin saptanması, hastaya uygun yoldan tek doz bir belirteç ilaç verilmesiyle yapılabilir. Daha sonra hastadan alınan kan ve idrar örneklerinde ilaç ve metabolitleri tayin edilir. Enzim aktivitesinin bir göstergesi olarak hepatik klerens, eliminasyon yarı-ömürü ve metabolik oran (ilaç/metabolit) gibi farmakokinetik parametreler hesaplanır. Halen sitokrom P450 enzimlerinden CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A ve faz II enzimlerinden glutatyon S-transferaz, glukuronil transferaz (GT) veya N-asetil transferaz (NAT2) aktivitelerinin saptanması için özgül yöntemler tanımlanmıştır. Bu yöntemlerde *in vivo* kullanılan belirteç ilaçlar tablo 2'de gösterilmiştir (5,6,7). Belirteç ilaçlarla *in vivo* enzim aktivitesinin saptanma işlemine fenotipleme de denir. Moleküler genetik yöntemlerle genotipleme yapılarak genetik polimorfizm gösteren enzimlerin aktivitesi hakkında bilgi edinilir.

Bir belirteç ilaçın hangi özellikleri taşıması gereği üzerinde tam bir görüş birliği olmasa da aranılan bazı özellikler aşağıda sıralanmıştır (7):

- Kinetiği ve metabolit oluşumu esas olarak metabolizma suretiyle olmalıdır (Karaciğer kan akımı veya proteinlere bağlanma bu parametreler üzerinde etkili olmamalıdır).
- Enzime özgül olmalıdır (En azından klinik kontrasyonlarda).
- Poli-özgül olmalıdır (Pekçok enzim aktivitesini saptayabilmeli).
- Poli-fonksiyonel olmalıdır (Çevresel ya da konakçıya ait pekçok etkiyi saptayabilmeli).
- Diğer enzimlere karşı inhibitör etkisi olmamalıdır.
- Analitik metod kolay ve ekonomik olmalıdır.
- Güvenilir olmalı; etik açıdan sorun oluşturma malıdır (Klinik olarak kullanılan bir ilaç olmalıdır).
- Gönüllü ve araştırıcı için örnek alınma şekli ve zamanlaması elverişli olmalıdır.
- Kolay elde edilebilir ve ekonomik bir ilaç olmalıdır (Klinikte kullanılan bir ilaç olmalıdır.).

**In vivo hepatik ilaç metabolize edici enzim aktivitelerinin saptanması, hastaya uygun yoldan tek doz bir belirteç ilaç verilmesiyle yapılabilir**

**Tablo 2.** İnsanlarda kullanılabilecek belirteç ilaçlar

Belirteç	Aktivitesini gösterdiği enzim
Aminoprin	CYP1A, CYP3A, NAT2
Antiprin	CYP1A, CYP3A
Kafein	CYP1A2, NAT2
Klorzaksazon	CYP2E1, (CYP1A2)
Dapson	NAT2
Debrisokin	CYP2D6
Dekstrometorfan	CYP2D6, (CYP3A4)
Diazepam	CYP2C19, CYP2D6
Eritromisin	CYP3A4
Hekzobarbital	CYP2C19
Lidokain	CYP3A4, (CYP1A2)
Lorezapam	GT
Mefenitoïn	CYP2C19
Omeprazol	CYP2C19
Parasetamol	CYP2E1, CYP1A2, GST, GT, ST
Fenasetin	CYP1A2, CYP2E1
Spartein	CYP2D6
Sulfametazin	NAT2
Teofilin	CYP1A2
Galaktoz	Karaciğer kan akımı
İndosiyanın yeşili	Karaciğer kan akımı
Sorbitol	Karaciğer kan akımı
6β-hidroksikortizol	CYP3A4

GT=Glukuronil transferaz, ST=sulfotransferaz, GST=Glutatyon S-Transferaz  
CYP=Sitokrom P 450.

## **KARACİĞERİN METABOLİK FONKSİYONUNU GÖSTEREN BELİRTEÇ İLAÇ ÖRNEKLERİ**

### **1. Fenazon (Antiprin)**

Antiprin, karaciğer patolojileri, enzim inhibitörleri ve enzim induksiyonu gibi durumlardaki karaciğer fonksiyon bozukluğunu kantite etmek amacıyla uzun zamandan beri kullanılan bir belirteç ilaçtır. Ancak karaciğer hastalıklarında прогнозunu gösterip göstermediğini ortaya koymak amacıyla yapılan çalışmalarda yüz güldürücü sonuçlar alınması nedeniyle son yıllarda kullanımı azal-

mıştır. Son yıllarda antiprin metabolitlerinden 4-hidroksi fenazon oluşumunda CYP1A2 ve norfenozon oluşumunda ise CYP3A izozimlerinin rol aldığı gösterilmiştir. Özellikle karaciğerin metabolik fonksiyonunun tek belirteç ilaçla değerlendirilmesi kavramının geliştirilmesinden sonra bu yolaklarla ilgili inhibitör veya induksiyonunu göstermek için pek çok klinik çalışmada kullanılmıştır. Örneğin yapılan bir çalışmada gestoden ve dezojestrelin antiprin metabolizmasını yaklaşık olarak % 40 oranında inhibe ettiği gösterilmiştir (8).

**Halen sitokrom P450 enzimlerinden CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A ve faz II enzimlerinden glutatyon S-transferaz, glukuronil transferaz (GT) veya N-asetil transferaz (NAT2) aktivitelerinin saptanması için özgül yöntemler tanımlanmıştır.**

## **2. Kafein: Bir substrat ile çeşitli enzimlerin incelenmesi**

Kafein, intrinsik hepatik klerens ölçümü için halen belirteç olarak kullanılan bir ilaçtır. Kafein eliminasyonu doz bağımlı kinetik gösterir. Kafein son yıllarda idrarda başlıca metabolitlerinin analizi yoluyla CYP1A2, N-asetil transferaz (NAT2) ve ksantin oksidaz metabolik yolaklarının aktivitesinin ölçülmeyeinde kullanılmaya başlanmıştır (9). CYP1A1 ve CYP1A2 indükleyicileri ile birlikte alındığında kafein klerensi artar. Bunun da ötesinde daha az oranda oluşan minör metabolitlerinin analizi yoluyla da CYP2E1, CYP3A3 ve CYP2B6 yolaklarının in vivo olarak değerlendirimesine de olanak sağlar (10). Kafeinin N1- ve N7- demetilasyonunda CYP1A2 enzimi kadar CYP2E1 enzimi de rol oynar. Kafeinin 1, 3, 7-trimetilürik aside oksidasyonunu CYP3A enzimi katalize eder. İdrarda metabolik oran saptanmasına dayalı CYP1A2, NAT-2 ve ksantin oksidaz aktivitelerinin saptanmasına ilave olarak  $[13C]$  ile işaretli nefes testi de bu amaçla geliştirilmiştir (11).

## **3. Lidokain**

Lidokainin plazma eliminasyon yarı ömrü karaciğer disfonksiyonunu antiprin veya parasetamole göre daha duyarlı olarak gösterir. Biyolojik örneklerde lidokain ve onun primer metaboliti monoethylglinin ksilidit (MEGX) kolayca kantite edilebilir. Lidokain karaciğer transplantasyonuna karar verilmesinde, do-nörün karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, transplantasyon sonrası immunsupresan ilaç dozlarının ayarlanması ve transplantasyon sonrası klinik seyrin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmıştır (12). Sağlıklı bireylerde hepatik ekstraksiyon oranı 0.7 olan lidokainin eliminasyonu, karaci-

ğer kan akımı ile kısıtlıdır. Karaciğer hastalıklarında bu ilaçın hepatik ekstraksiyon hızının azalmasında porto-sistemik şant oluşması yanında azalmış metabolik aktivite de rol oynar ve lidokain eliminasyonu kapasite ile kısıtlı hale gelir. Lidokain karaciğer kan akımını incelenmesinde intravenöz, karaciğer fonksiyonlarının incelenmesinde ise oral yoldan kullanılır. Bu durumda, plazma konstantrasyonları karaciğer disfonksiyonunun şiddeti ile pozitif korelasyon gösterir. Eğer karaciğer hastalığı sonucu lidokain, orta hepatik klerensli bir ilaç haline gelmişse, oral ve intravenöz uygulamadan sonra ilaçın kendisinin (lidokain) ve primer metabolitinin (MEGX) saptanmasıyla hem karaciğer kan akımı hem de metabolik kapasitenin ölçümü mümkün olur. Lidokainin metabolizmasından sorumlu enzim CYP3A4'tür. Ayrıca bu yolağın aktivitesinin ölçümünde de belirteç ilaç olarak kullanılabilir.

## **4. Belirteç ilaçların kokteyl şeklinde uygulanması**

Birkaç belirteç ilaçın bir defada uygulanması bireyin kendi içindeki varyasyonu azaltması nedeniyle farklı enzimler arasındaki oranları kantite etmemizi sağlar (13). Nitelim bu yolla belli ilaç metabolize eden enzimler üzerine eksojen ve endojen faktörlerin etkileri araştırılabilir. Bu yakışma örnek olarak antiprin, lorezepam, indosiyantan yesilinin eş zamanlı uygulanımı ile CYP450, glukuronil transferaz ve karaciğer kan akımı ölçülebilmektedir.

## **5. Enzime spesifik nefes testleri**

Karaciğerin ve sitokrom P450 enzimlerinin intrinsik klerenslerini ölçmek için kullanılır. Galaktoz nefes testinin kullanılması önerilmemektedir. Diazepam nefes testi CYP2

**Tablo 3.** Terapötik ilaç monitoring ve karaciğer fonksiyonu

İlaç grubu	İlaçlar	Karaciğer fonksiyonunda azalma		
		Global	kalitimsal eksiklik	
		CYP2D6	Digerleri	
Antibiyotikler	Amikasin			
	Gentamisin			
	Tobramisin			
	Vankomisin	+		
	İzoniazid	+		+NAT2
İmmünsupresanlar	Kloramfenikol	+		
	Flusitozin	+		+DD
	Metotreksat	+		
	Azatioprin	+		+TPMT
Antiaritmikler	Siklosporin	+		
	Tacrolimus	+		
	Ajmalin	+	+	
	Prajmalin	+	+	
	Kinidin		+	
Beta-blokörler	Flekainid	+	+	
	Enkainid	+	+	
	Dizopramid	+	+	
	Lidokain	+	+	
	Meksiletin	+	+	
	Amiadaron	+		
	Prokainamid	+		+NAT2
	Propafenon	+	+	
	Propranolol	+	+	+CYP2C19
Dijitalis	Metoprolol	+	+	
Analjezikler	Digoksin	+		
	Dijitoksin	+		
Antiepileptikler	Asetaminofen	+		
	Salisilikatlar	+		
Metilksantinler	Karbamazepin	+		
	Etoksisüksimid	+		
	Valproik asid	+		
	Fenobarbital	+		
	Fenitoïn	+		+CYP2C9
Antidepresanlar	Theofilin	+		
	Kafein	+		
	Amitriptilin	+		
	Klomipramin	+		
	Desipramin	+		
	İmipramin	+	+	
	Nortriptilin	+	+	+CYP2C19

**Kısaltmalar:** DD= dihidroprimidin dehidrogenaz; NAT2= arilamin N-asetiltransferaz; TPMT= tiopurin metiltransferaz; (+)= ilaçın farmakokinetiğinin başlıca belirleyicisinin karaciğer fonksiyonları ya da spesifik enzim polimorfizmi olduğunu göstermektedir.

C19, kafein nefes testi CYP1A2 ve eritromisin nefes testi ise CYP3A4'e spesifiktir.

### Karaciğer fonksiyon testlerinin güvenilirliği

Test ilaçlarının insana güvenilir bir şekilde verilebilmesi ile ilgili yeterli standart farma-koepidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir. Bununla birlikte yasal nedenlerle test ilaçlarının seçilmesinde ilaçın güvenilirliği yanı yan tesirlerinin az olması başlıca kriter olarak önemini korumaktadır. Antipirin gibi düşük hepatik ekstraksiyon oranlı bileşikler oral olarak uygulanmalıdır. Nitekim antipirinin intravenöz verilmesi sonucu bir ölüm vakası bildirilmiştir. Yine CYP2C19 yolağını görüntülemek için kullanılan rasemik mefenitoïn ve CYP2E1 yolağını görüntülemek için kullanılan klorzaksazon ciddi yan tesirlere neden olabilmektedirler. Yine fruktoz intoleransı olan bireylerde sorbitole karşı da intolerans gelişebilmektedir. Çünkü sorbitol insanda metabolik olarak fruktoza dönüşmektedir.

### Karaciğer kan akımının ölçülmesi

Anjiografik, Doppler-ultrasonografik veya sinyografik yöntemlerle karaciğer kan akımının ölçülmesinin yanısıra test bileşikleri de aynı amaçla kullanılabilmektektir (14). Klerens yöntemleri kullanılarak karaciğer kan akımının kantitasyonu venöz oklüzyon sendromlarının (Budd-Chiari sendromu gibi) tanısında ve ilaçlarların karaciğer kan akımına olan etkisinin belirlenmesinde kullanılabilmektektir (15). Lidokain ve indosyanin yeşili kullanılarak yapılan klerens yöntemleri yalnızca sağlıklı bireylerde gerçeğe yakın ampirik karaciğer kan akımı değerleri vermektedir. Ancak ileri dönem karaciğer hastalarında pek çok test ilaç kapasite ile kısıtlı eliminasyon gösterir hale gelir. Örneğin indosyanin yeşilinin hepatik ekstraksiyon oranı sağlıklı bireylerde 0.6 iken sirozlu hastalarda bu değer 0.34'e kadar inmektedir (16). Sağlıklı bireylerde indosyanin yeşili klerensi ile galaktoz klerensinin direkt olarak karşılaştırılması yapıldığında ortalama karaciğer kan akımının indosyanin yeşili ile 1.2 L/dakika, galaktoz ile 1.5 L/dakika olduğu gözlenmiştir. Ancak indos-

yanın yeşilinin sirotik hastalarda iyi bir belirteç olmadığı görülmüştür. Buna karşın indosyanin yeşili karaciğer hücre fonksiyonlarının azaldığını gösteren ampirik bir parametre olarak önemini korumaktadır. Örneğin septiseminin erken evrelerinde indosyanin yeşili klerensi daha karaciğer kan akımı etkilenmeden azalmaktadır. Bu kısıtlayıcı yönleri nedeniyle indosyanin yeşili testi yerine galaktoz ya da sorbitol belirteç olarak karaciğer kan akımının saptanmasında tercih edilir.

### Karaciğer fonksiyonu ve genetik polimorfizm

Hastalar arasında ilaca verilen terapötik yanılırlarda ve ilaca ait yan tesirlerde gözlenen değişkenlik klinik tip açısından çok önemli bir konuyu oluşturur. Farmakogenetik bilimi de bu değişkenliği incelemek amacıyla son yıllarda ortaya çıkan bir bilim dalıdır. İlacı verilen cevaplardaki değişkenliğin kalıtsal nedenlerini oluşturan genetik faktörler ilaçın farmakodinamığı veya farmakokinetiğini etkileyerek ilaca verilen cevapta değişkenliğe neden olur. Bu durumların bir çoğu monojenik geçiş gösterir ve genetik polimorfizm olarak adlandırılır. Yapılan çalışmalar ilaç farmakokinetiğindeki varyasyonların özellikle ilaç metabolize edici enzimlerin genetik polimorfizmine bağlı olduğunu ortaya koymıştır. Genetik polimorfizmin normal populasyonlarda en az iki fenotipi mevcuttur. Bu fenotiplerden birinde söz konusu enzim bulunmaz ve yavaş metabolizör olarak adlandırılır. Yavaş metabolizör frekansı % 1'den fazladır. Yavaş metabolizör bireylerde yan tesir görülmeye sıklığı fazladır ve genellikle doz ayarlaması gerektirir. Burada sitokrom P450 enzimleri içerisinde genetik polimorfizm gösterdikleri ortaya konan iki enzim türünden CYP2D6 ve CYP2C19' dan bahsedilecektir:

#### 1. CYP2D6

CYP2D6 enzimi betablokörler (timolol, metoprolol v.b.), antiaritmikler (propafenon, enkainid, flekainid v.b.), antidepressanlar (imipramin, desipramin, amitriptilin v.b.), nöroleptikler (flufenazin, perfenazin, tioridazin

v.b.) gibi pekçok ilaç ve ilaç grubunun metabolizmasından sorumludur (17). CYP2D6 yavaş metabolizör fenotipinin saptanması için debrizokin, spartein, metoprolol ve dekstrometorfan gibi ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar oral yoldan tek doz uygulandıktan sonra genellikle 8 saat süre ile toplanan idrar örneklerinde ilaç/metabolit oranı saptanarak, oranın belirli bir değerin üzerinde olan bireyler yavaş metabolizör olarak tanımlanır (7). Yavaş metabolizör bireylerde enzim sentezi yoktur. Otozomal resesif olarak taşıyıcılık gösteren bu polimorfizmde yavaş metabolizör frekansı Avrupa ülkelerinde % 1-10 arasındadır (18). Ülkemizde ise % 3.4 olarak bulunmuştur (19).

## 2. CYP2C19

CYP2C19 enzimi ile metabolize olan ilaçlar arasında S-mefenitoïn, proguanil, omeprazol, diazepam, hezobarbital, omeprazol sayılabilir. CYP2C19 yavaş metabolizör fenotipinin saptanması için mfenitoïn, proguanil ve omeprazol kullanılabilir. Bu ilaçlar oral yoldan tek doz verildikten sonra CYP2D6 fenotiplemesinde yapılan işlemler uygulanarak fenotipler belirlenir. Yavaş metabolizörlerde enzim sentezi yoktur. Otozomal resesif taşıyıcılık gösteren bu polimorfizmde yavaş metabolizör frekansı beyazlarda % 2-10 (20) ve Uzak Doğu ırklarda % 18-35'dir (21). Ülkemizde ise bu değer % 0.94 olarak bulunmuştur (22).

Omeprazol, peptik ülser ve reflüks özafajiti hastalığında kullanılan bir ilaçtır. Midedeki proton pompasını inhibe ederek doz bağımlı olarak bazal ve uyarılmış gastrik asid sekresyonunu inhibe eder. Bu ilaçın majör metaboliti olan 5-hidroksiomeprazole dönüşümü yavaş metabolizör bireylerde azalmış olarak bulunur. Omeprazolun eliminasyon yarılama ömrü yavaş metabolizör bireylerde 3.2 saatken, hızlı metabolizörlerde 1.4 saat olarak bulunmuştur (23). Fakat bu durumun klinik önemi ortaya konmamıştır. Karaciğer yetmezliği durumunda omeprazolun hepatik klerensinin azamasına rağmen doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır (24). Yine

omeprazolü de yavaş metabolize etmeleri nedeniyle o bireylerde omeprazolün CYP1A1 ve CYP1A2 enzimlerini de indüklemesi söz konusudur. Ancak bu etkileşmenin klinik önemi henüz ortaya konamamıştır. Yine bu yolaç için yavaş metabolizör bireylerde teorik olarak bir ön ilaç olan proguanilin efikasitesinde bir azalma beklenir.

Son yıllarda moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak CYP2D6 ve CYP2C19 enzimlerinin durumu genotipleme yapılarak saptanabilmektedir. Genotiplemenin heterozigot bireylerin belirlenmesi ve hastaya ilaç verilmesi zorunluluğunun olmaması gibi üstünlükleri mevcuttur. Ayrıca fenotipleme işlemi hastanın genetik durumuna ilaveten karaciğer fonksiyonlarından da etkilenebilir. Yapılan çalışmalar genotipleme ve fenotipleme esnasında % 98 oranında bir uyum olduğunu göstermiştir (25).

## Enzim İndüksiyonunun Değerlendirilmesi

Enzim indüksiyonu karaciğer fonksiyon testlerini büyük oranda etkileyebilir. İlaç gelişirmesi sırasında da özellikle üzerinde durulan bir konudur. Bilinen beş farklı enzim indüksiyonunu gösteren tek bir test parametresi yoktur. Bu enzim indüksiyonu şekilleri metilkolenteren (veya polistiklik aromatik hidrokarbon) tipi (CYP1A1 aktivitesini etkiler.), fenobarbital tipi (CYP2 ve CYP3A aktivitelerini etkiler.), steroid tipi (CYP3A aktivitesini etkiler.), etanol tipi (CYP2E1 aktivitesini etkiler.) ve klofibrat tipi (CYP4 aktivitesini etkiler.) indüksiyonlardır. Bu beş ayrı grupta bulunan indükleyicilerin indükleme potansları farklıdır.

**CYP2D6 yavaş metabolizör fenotipinin saptanması için  
debrizokin, spartein,  
metoprolol ve  
dekstrometorfan gibi ilaçlar  
kullanılır.**

Bir ilaçın mikrozomal enzim indüksiyonunu yaptığı o ilaçın metabolizmasının preklinik değerlendirilmesi ve kronik toksisite testleri için yapılan toksikokinetik analizler sırasında saptanır. Preklinik çalışmalarında kullanılan in vitro sistemler (insan hepatositleri veya lenfoblastoid hücre soyları) potansiyel ilaç etkileşmelerinin erken saptanmasında oldukça yararlıdır. In vivo durumda ise daha geleneksel yaklaşım belirteç ilaçların kullanılması (antipirin, kafein gibi) ile enzim indüksiyonu saptanır. Enzim indüksiyonu ile enzim miktarındaki değişiklik belirteç ilaçların farmakokinetik analizi ve karaciğer biopsisi yaparak protein seviyelerinin direkt olarak ölçümü (Western blot analizi ile) ile saptanabilir. Nitekim yakın zamanda omeprazolün CYP1A1 ve CYP1A2 yolaklarını indüklediği sözünü ettiğimiz yaklaşımalar kullanılarak saptanmıştır (26).

### Klinik Uygulamaları

Karaciğer hastalıklarında ilaç dozlarını ayarlamada belirteç ilaçlarla yapılan özel karaciğer fonksiyon testleri klinik araştırmalar dışında yaygın olarak kullanılmamaktadır. İlaç dozlarının seçilmesinde karaciğer hastalığında ilaç farmakodinamiğinin değişmesi nedeniyle güçlükler vardır. Çünkü karaciğer hastalıkları veya genetik farklılıklar plasma protein seviyesindeki değişikliklere neden olabilir ve bu değişiklikler bu hastalarda ilaçın değişen farmakodinamiğinin bazı yönlerini açıklayabilir.

Hepatotoksitese potansiyeli olan bir ilaç kullanan hepatik sirozlu hastalarda, karaciğer fonksiyonlarının ayrıntılı incelenmesine gerek vardır. İlacın neden olduğu hafif derecedeği hepatotoksitesinin saptanmasında yeni biyokimyasal parametreler (Serumda glutatyon S- transferaz-alfa, GSTA, bakılması gibi) geliştirilmiştir (27). Bu parametreler ilaca bağlı hepatotoksitesiyi duyarlı ve güvenilir bir şekilde gösterebilmektedir. Örneğin uzamış halotan anestezisinde diğer parametreler normalken serum GSTA seviyesi yükselmiştir. Yine benzer şekilde serum GSTA seviyesi parasetamolün indüklediği hepatotoksitesinin

de duyarlı bir göstergesidir.

Farmakokinetik değişkenlik nedeninin karaciğer olduğu ve terapötik ilaç monitoring programında yer alan ilaçların büyük kısmı Tablo 3'de gösterilmiştir (5). Genetik polimorfizmin karaciğer hastalığının veya enzim inhibitörünün farmakokinetik sonuçları birbirine benzemesi nedeniyle metabolizması genetik olarak kontrol edilen ilaçların kullanım sırasında gözlenen plazma konsantrasyonundaki artışlar her zaman genetik nedenlere bağlanamaz. Bu durum aşağıda sunulan olgu ile daha iyi anlaşılabılır (28): Şiddetli ventriküler aritmi nedeniyle 20 mg/saat i.v. infüzyonu ile ajmalin tedavisi gören 57 yaşındaki bayan hastanın, kararlı durum plazma ajmalin konsantrasyonu normal değerlerin çok üzerinde bulunmuştur (2.0 mg/ml, terapötik aralık: 0.3-0.5 mg/ml). Ajmalinin CYP2D6 enzimi ile metabolize edilmesi nedeniyle, hastanın CYP2D6 yavaş metabolizörü olmasından şüphelenilip genotipleme ve ayrıca parankimal karaciğer perfüzyonunu belirlemek için sorbitol testi yapılmıştır. Biyokimyasal parametreler normal sınırlar içinde ancak sorbitol plazma klerensi düşük olarak bulunmuştur. Genotipleme sonucunda hastanın homozigot hızlı metabolizör olduğu belirlenmiştir. Bu hastada Budd-Chiari sendromu nedeniyle karaciğer perfüzyonunun azalması sonucu plazma ilaç düzeyi yükselmiştir. Sonuç olarak bu olgudaki yüksek plazma ajmalin konsantrasyonunun nedeni CYP2D6 genetik polimorfizmi değildir.

Genellikle terapötik aralığı dar (toksisitesi fazla) olan ilaçlarla yapılan tedavinin bireyselleştirilmesi gereklidir ve bunun için terapötik ilaç monitoring yapılmalıdır. Kardiyolojide ve psikiyatride kullanılan ilaçların bir kısmı bu kapsam içine girerler. Ayrıca bu ilaçların büyük kısmı polimorfik NAT2, CYP2D6 ve CYP2C19 enzimleri ile metabolize olurlar. Dolayısıyla söz konusu genetik polimorfizmler bu ilaçların eliminasyonunu etkiler ve yavaş metabolizör bireylerde doz ayarlaması gereklidir. Örneğin; trisiklik antidepresan ilaçların plazma ilaç konsantrasyonları ile hastaların CYP2D6 enzim aktiviteleri arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle

fenotiplemenin ve/veya genotiplemenin rutin olarak kullanılma olasılığı olan durumlardan biri antidepresanlarla ilaç tedavisidir (29,30).

## Sonuçlar

Karaciğer fonksiyonlarının çalışılmasında fizyolojik yaklaşımın biyokimyasal ve moleküler biyolojik yaklaşımı doğru bir kayma vardır. İnsandaki ilaç dispozisyonunu anlamada oldukça büyük ilerleme sağlanmıştır. İlaç dozunun bireyselleştirilmesinin gerektiği

çeşitli klinik durumlarda kullanılmak için belirteç ilaçlarla yapılan birçok özel karaciğer fonksiyon testi geliştirilmiştir. Bu fonksiyon testlerinde belirteç ilaca ait farmakokinetik parametrelere göre metabolitlerin saptanmasının önemi giderek artmaktadır. Çünkü metabolit analizi enzime spesifik fonksiyonun değerlendirilmesi için daha uygundur. Klinik çalışmalarında karaciğer fonksiyonunun hastalıktan başka, enzim inhibisyonu, enzim induksiyonu ve farmakogenetik nedenlerle değişebileceğinin geçerliği gözardı edilmemelidir..

## KAYNAKLAR

1. Slaughter RL, Edwards DJ. Recent advances: The cytochrome P450 enzymes. *The annals of Pharmacotherapy* 1995;29:619-24.
2. Nebert DW, Adesnick M, Coon MJ, Estabrook RW, Gonzalez FJ, Guengerich FP, et al. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA* 1987;6:1-11.
3. In Principles and Methods of Toxicology. Wallace A, editor; 1994. Third edition by Raven Press, pp 840.
4. In Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications. M. Rowland and T. N. Tozer, editor; 1994. Third Edition Pp. 156.
5. Pelkonen O and Breimer DD. Role of environmental factors in the pharmacokinetics of drugs - considerations on animal models, P450 enzymes and probe drugs. In: Handbook of experimental pharmacology, vol 110. Pharmacokinetics of drugs, eds Welling, PG and Balant LP, pp. 289-332. 1994; Karger, Basel.
6. Brockmöller J, Roots I. Assessment of liver metabolic function. *Clinical Pharmacokinetics* 1994; 27 (3): 216-248.
7. In COST B1 conference on variability and specificity in drug metabolism (10-12 May 1995 in Besençon, France) Portugal. pp. 95-105 and pp. 149-157.
8. Pazzucconi F, Malavasi B, Galli G, et al. Inhibition of antiyprine metabolism by low-dose contraceptives with gestodene and desogestrel. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49:278-84.
9. Kalow W, Tang BK. The use of caffeine for enzyme assays: a critical appraisal. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:503-14.
10. Gu L, Gonzalez FJ, Kalow W, et al. Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theobromine and theophylline by cDNA-expressed human CYP1A2 and CYP2E1. *Pharmacogenetics* 1992;2:73-7.
11. Rost KL, Roots I. Accelerated caffeine metabolism after omeprazole treatment is indicated by urinary metabolite ratios-coincidence with plasma clearance and breath test. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:402-11.
12. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, et al. Lidocaine metabolite formation as a measure of liver function in patients with cirrhosis. *Ther Drug Monit* 1990;2:219-26.
13. Breimer DD, Schellens JHM. A cocktail strategy to assess in vivo oxidative drug metabolism in humans. *Trends Pharmacol Sci* 1990;11:223-25.
14. McLean AJ, Morgan DJ. Clinical pharmacokinetics in patients with liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1991;21:42-69.
15. Reichen J, Le M. Verapamil favorably influences hepatic microvascular exchange and function in rats with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* 1986;78:448-55.
16. Skak C, Keiding S. Methodical problems in the use of indocyanine green to estimate hepatic blood flow and ICG clearance in man. *Liver* 1987;7:155-62.
17. Guengerich FP. Characterization of human cytochrome P450 enzymes. *FASEB J*. 1992; 6:745-748.
18. Kalow W. Interethnic variation of drug metabolism. *TIPS* 1991;12:102-107.
19. Bozkurt A, Başçı NE, İslimer A, Sayal A, Kayaalp SO. Polymorphic debrisoquine metabolism in a Turkish population. *Clin Pharmacol Therap* 1994; 55:399-401.
20. Ward SA, Watkins WM, Mberu E, et al. Intersubject variability in the metabolism of proguanil to the active metabolite cycloguanil in man. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:781-87.
21. Brosen K, Skjelbo E, Flachs H. Proguanil metabolism is determined by the mephenytoin oxidation polymorphism in Vietnamese living in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 1993;36:105-108.
22. Başçı NE, Brosen K, Bozkurt A, İslimer A, Sayal A, Kayaalp SO. S-mephenytoin, sparteine and debrisoquine oxidation: genetic polymorphisms in a Turkish population. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 38:463-465.
23. Sohn DR, Kobayashi K, Chiba K, et al. Disposition kinetics and metabolism of omeprazole in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin 4-hydroxylation recruited from an Oriental population. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;262:1195-202.
24. Andersson T, Olsson R, Regardh CG, et al. Pharmacokinetics of [<sup>14</sup>C]omeprazole in patients with liver cirrhosis. *Clin Pharmacokin* 1993;24:71-8.
25. Staffeldt B, Brockmöller J, Kerb R, et al. Evaluation of the CYP2D6 genotyping in healthy volunteers and hospital patients. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1992;3 Suppl.: 249.
26. Diaz D, Fabre I, Davyat M, et al. Omeprazole is an aryl hydrocarbon-like inducer of human hepatic cytochrome P450. *Gastroenterology* 1990;99: 737-47.
27. Murray JM, Rowlands BJ, Trinick TR. Indocyanine green clearance and hepatic function during prolonged anaesthesia: Comparison of halothane with isoflurane. *Br J Anaesth* 1992;68:168-71.
28. Köppel C, Brockmöller J, Roots I. Genotyping of hereditary defective drug metabolism as an aid in serious drug overdosage. In: Kaempe B, editor. *Forensic toxicology: proceedings of the 29th international meeting*. Copenhagen: Mackenzie, 1991;505-14.
29. Sjöqvist F. Pharmacogenetic factors in the metabolism of tricyclic antidepressants and some neuroleptics. In: Kalow W, editor. *Pharmacogenetics of drug metabolism*. New York: Pergamon Press, 1992:689-700.
30. Brosen K. Recent developments in hepatic drug oxidation -implications for clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:220-39.