

Nasıl Referans Gösterilebilir:

Küçükçalık, Ahmet. (2017). İlaçların Metabolizmi ve Kimyasal Yapı Değişimi. İnovatif Kimya Dergisi, 5(45), 20-22.



İLAÇLARIN METABOLİZMİ ve KİMYASAL YAPI DEĞİŞİMİ

Ahmet KÜÇÜKÇALIK

İstanbul Teknik Üniversitesi – Sentetik Organik Kimya – Yüksek Lisans

kucukcalik@itu.edu.tr

İlaçların vücutta yıkımı, **parçalanması** bir başka deyişle **metabolizmi** özellikle iki bölgede gerçekleştirilmektedir; karaciğer ve böbrek. İlaçların kimyasal yapıları **karaciğerde** daha çok **parçalanma** ile olurken **böbrekte** ise **süzülme** şeklinde olmaktadır. Bu iki yöntem de, birlikte, bir ilacın vücuttan temizlenmesine (**clearance = CL**) yardımcı olmakta ve vücuttan atılmasına hizmet etmektedir. Böylece ilacın kandaki konsantrasyonu azalmakta, hastaya verilmiş olan dozu bu faktörlerle (CL) belirlenen bir sürede etkili olmaktadır.

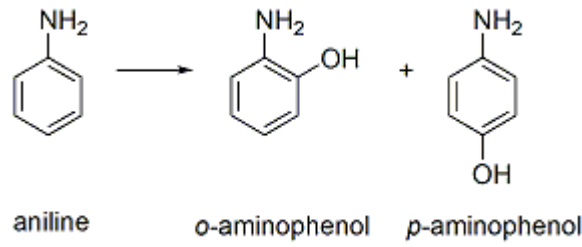
Biraz daha derinlemesine düşünecek olursak bir ilacın böbrekten daha kolay süzülebilmesi için daha büyük bir moleküler yapıya sahip olması gerekir. Böylece böbrek kanımızı ilaçtan daha kolay arıtarak ilacın süzülmesini gerçekleştirebilir.

Faz 2 **konjugasyonu** (eklenmesi) de diyebileceğimiz bu moleküle yeni grupların katılmasıyla daha **büyük** moleküllerin oluşması ve **polaritenin artmasıyla** kan plazmasında yoğunlaşan ilaç molekülünün böbreklerden daha rahat temizlenmesi işlemleri dört başlık altında kümelendirilebilir.

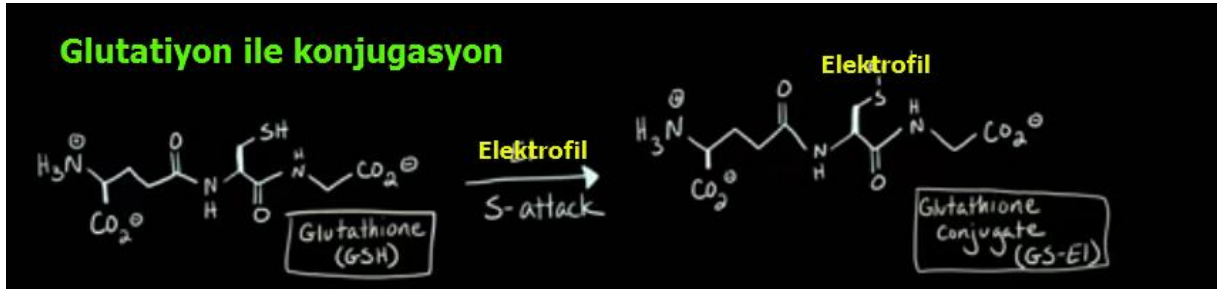
1) Asetilleme (acetylation)

- 2) Sülfonlama (sulfonation)
- 3) Glukuronlama (glucuronidation)
- 4) Glutatiyon ile konjugasyon (Glutathionation)

Şimdi bunlara **konjugasyon** deniliyor çünkü bu yapılar moleküle eklenerek daha büyük, süzülmesi kolay ve polar yeni molekül elde edilebiliyor. Ancak tüm faz 2 reaksiyonlarında oluşan metabolitler, başlangıç molekülünü daha polar ve büyük yapmak için uğraşmayabilir. (not all) Bazıları da faz 1 sonucu oluşan metabolitlerdeki toksisiteyi (zehirlilik) gidermek amacıyla da olabilir.



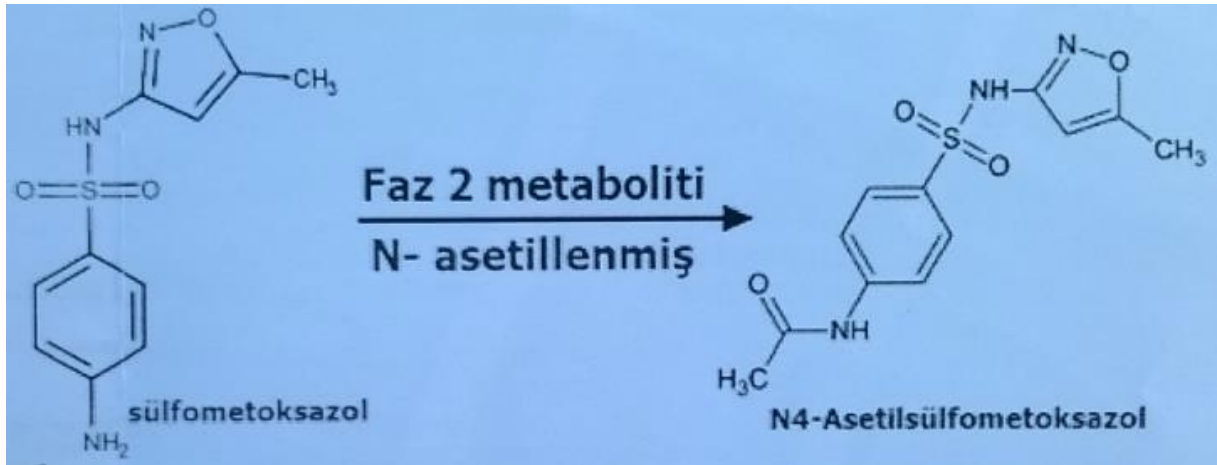
Örneğin anilin vücut için oldukça zehirli bir yapıdadır. Amino grubunun elektron verici özelliğinden ötürü benzen halkası oldukça elektron zengin yapıdadır. Bu da yükseltgenmeye (oxidation) elverişli olduğu ve orto – para aminofenol yapılarına döneceği anlamına geliyor. Çünkü elektronu fazla; daha kolay vererek yükseltgenebilir. İşte bu yükseltgenme sonucu oluşan bu ürün faz 1 metabolitidir. Çünkü **faz 1** reaksiyonlarından olan **oksidasyon** işlemi sonucu oluşan metabolittir. Daha sonra bu faz 1 metaboliti, **faz 2** işleminden olan **glutatiyon** ile reaksiyon verir (konjuge olur, eklenir). Şimdi bu faz 1 metabolitleri fazlaca **elektrofilik** (eksi seven yani kendisi artı) **yapılar** yani aktif yapılar oldukları için, iyi bir **nükleofil** (artı seven yani kendisi eksi) **olan glutatiyon** ile etkileşerek aktivitesini kaybeder ve vücutta zararsız hale gelir. Ancak vücuttaki glutatiyon seviyesi belli bir miktardadır ki bu karaciğerde 5 mili molar mertebesindedir. Bu miktar bitince **faz 1 metabolitinin etkileşeceği glutatiyon** kalmaz ve vücut için tehlikeli (**toksik**) olarak yani elektrofilik olarak (aktif) kalır. İşte bu yüzden anilin içeren ilaçların belirli doz seviyesinden sonrası vücut için zehirlidir denir. Glutatiyon ile konjuge olan molekül artık zehirli değildir, bu yüzden bazı moleküllerin detoxification (zehirinin giderilmesi) için Glutatiyon-SH kullanılır.



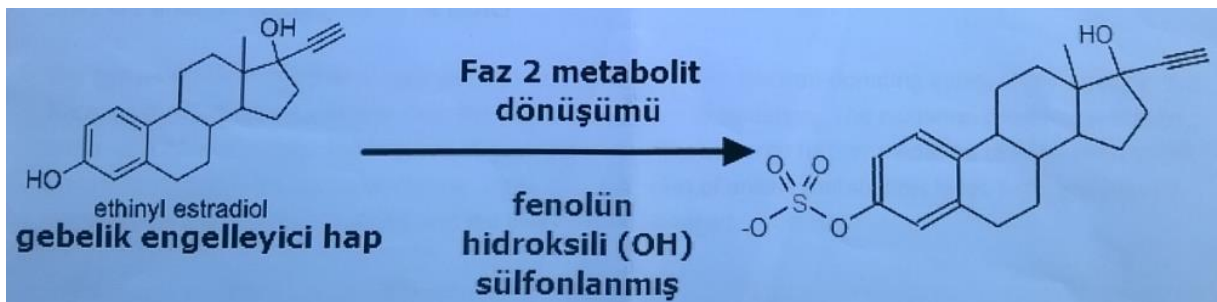
Böylece bazı ilaçlardan karaciğeri koruyan glutatidyondur denilebilir. Ancak glutatidyonun karaciğerdaki konsantrasyonu 5 mM ile sınırlı olduğu için bundan fazla gerekecek olursa yani vücutta fazla doz ilaç alınıp, glutatidyon rezervi biterse o zaman karaciğer hasar görür.

Not: Glutatidyonlar (G) bir tripeptittir ve sistein (cysteine) kalıntısı içerir. Sistein ise tiyol kısmına (-SH) sahiptir. Tiyoller fazlaca nükleofildirler ve elektrofillerle reaksiyon veririler. Bu yüzden bu glutatidyon G-SH olarak da gösterilebilir.

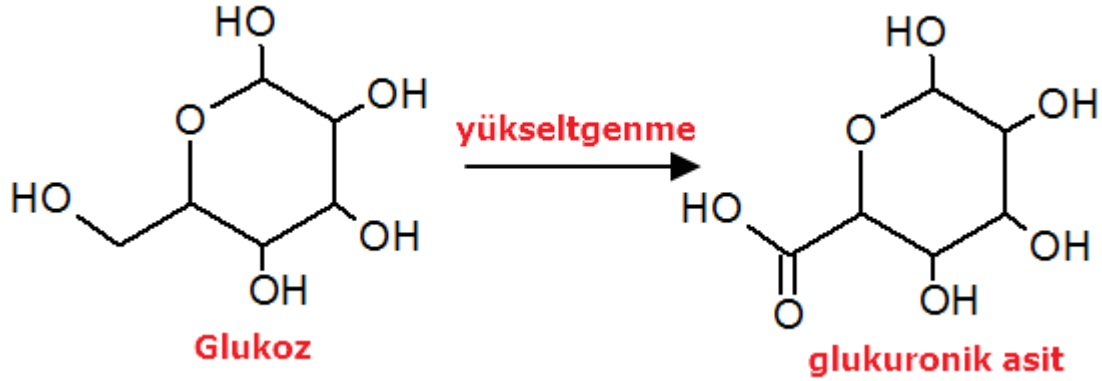
Örneğin bir asetilleme reaksiyonu sonucunda oluşan metabolit aşağıdaki gibidir; Asetilleme reaksiyonu aromatik aminleri ve anilinleri etkiler:



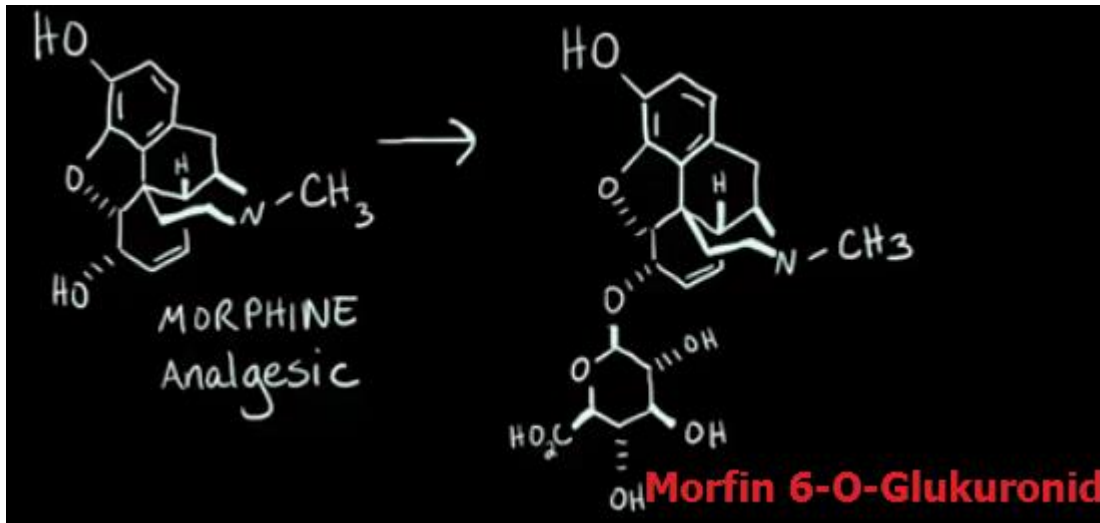
Bir ilaç molekülünün sülfonlanması sonucu oluşan metabolit aşağıdaki gibidir:



Glukuronik asit glukozun oksidasyona uğramış halidir. Aynı şeker gibi glukuronik asit de vücutta çok iyi çözünür ve çok fazla polardır.



Glukuronlama sonucu oluşan, büyük - polar - kolay süzülebilen faz 2 metaboliti aşağıdaki gibidir. Glukuronik asidin 6 numaralı karbonundan bağlandığı için Morfin-6-Glukuronid denilmektedir.



18 Mart 2017

Çanakkale Şehitlerimizin Ruhu Şâd Olsun