



Karaciğerde Detoksifikasyon

Ayşegül Çebi¹, Emine Dıraman^{2*}, Fatma Gönül Sezgin²

¹ Giresun Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Giresun, Türkiye, (ORCID: 0000-0003-3804-7966), cebiaysegul@hotmail.com

^{2*} Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Samsun, Türkiye (ORCID: 0000-0002-4677-1738), ediraman@omu.edu.tr

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Samsun, Türkiye (ORCID: 0000-0002-9400-5173), gonul.solmaz@omu.edu.tr

(International Conference on Design, Research and Development (RDCONF) 2021 – 15-18 December 2021)

(DOI: 10.31590/ejosat.)

ATIF/REFERENCE: Çebi, A., Dıraman, E. & Sezgin, F. G. (2021). Karaciğerde Detoksifikasyon. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (32), 1156-1161.

Öz

Karaciğer, hayatın devamı için birçok fizyolojik ve biyokimyasal olayın meydana geldiği yerdir. Karaciğer içerisinde bir seri kompleks tepkime gerçekleşir ve zararlı maddeleri zehirsizleştirir. Bu olaya detoksifikasyon denir. Detoksifikasyon faz I ve faz II olarak iki basamakta gerçekleşir. Bu derlemede; karaciğerin detoksifikasyonunda etkili olan enzimler ve bu enzimlerin genlerle ilişkisi, inhibisyonu, indüksiyonu ve detoksifikasyonunun besinlerle etkileşimi araştırılarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, detoksifikasyon, antioksidant, Cyt P450

Detoxification in Liver

Abstract

The liver is where physiological and biochemical events occur for living. A series of complex chemical reaction occurs and detoxifies harmful substances in the liver. This event is called "detoxification". It realizes in two stages as phase I and phase II. It's represented by researching enzymes which effect liver detoxification and relevent with genes, inhibition, induction and effection with nutrients.

Keywords: Liver, detoxification, antioxidant, Cyt P450.

* Sorumlu Yazar: ediraman@omu.edu.tr

Giriş

Karaciğer, yaşamın devamı için gerekli birçok fizyolojik ve biyokimyasal olayların meydana geldiği bir merkezdir. Tüm bu işlevleri arasında karaciğerin en önemli işlevi, detoksifikasyondur (Sheriock, 2011). Ayrıca bir seri kompleks enzimatik tepkimelerle zararlı maddeleri zehirsizleştirir. Karaciğerde görev alan enzimler, yağda çözünen zehirli kimyasalları suda çözünen maddelere dönüştürürler ve bu dönüşüm sonucu oluşan ürünler de son ürün olarak safra ve üreyle atılırlar (Sheriock, 2011; Liska, 1998).

Vücuda zarar veren maddeler sadece dış kaynaklı olmakla birlikte vücudumuzun bazı reaksiyonlar sonucu ürettiği maddeler de zehir etkisi yapabilir (Liska, 1998). Serbest radikal denilen ve yörüngesinde eşlenmemiş bir elektronu bulunan moleküller iç kaynağıdır (Gutteridge ve Halliwell, 2000). Hücre içinde üretilirler ve hücre içine etki ederler. Bu hücre içi serbest radikaller; oksidasyon, indirgenmiş thiol ve flavinler gibi küçük moleküllerin inaktivasyonu sonucunda ortaya çıkarlar (Halliwell ve Gutteridge, 1989). Bunlar lipoksijenaz, siklooksijenaz, dehidrogenaz ve peroksidaz gibi bazı oksidazların aktivitesi sonucu olarak da meydana gelebilirler. Demir gibi metallere oksijen içeren moleküllere elektron transferi ve serbest radikal reaksiyonlarını başlatır (Darley-Usmar ve Halliwell, 1989). Serbest radikaller sonuç olarak kansere, çeşitli kronik dejeneratif hastalıklara, immün sistem gibi hastalıklara neden olurken yaşlanma sürecine de katkıda bulunurlar (Halliwell ve Animoa, 1991).

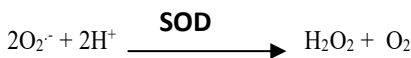
Antioksidant Savunma Mekanizmaları

Hücreler; oksidatif zararı önleyen, durduran ya da kısmen onaran koruyucu mekanizmalara sahiptirler. Bunlar "antioksidant savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidantlar" olarak bilinirler (Maxwell, 1991). Antioksidantlar etkilerini lokal oksijen konsantrasyonunu azaltarak, hidroksil radikallerini temizleyip lipid peroksidasyonunun bağlanmasını önleyerek, transiyonel metal iyonlarını bağlayıp etkisizleştirerek, peroksidlerin alkol gibi radikal olmayan ürünlere dönüşümünde etkin rol oynayarak ve zincir reaksiyonlarına neden olan tüm radikallerle reaksiyona girip zinciri kırarak gösterirler. Enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılırlar. Hücrelerin hem sıvı hem de zar kısımlarında bulunabilirler (Lehninger, 1982).

Enzimatik Antioksidantlar

Süperoksit Dismutaz (SOD):

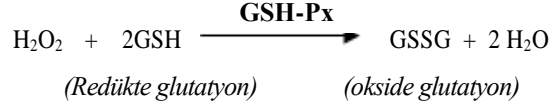
Antioksidant savunmanın ilk basamağı, süperoksitin H_2O_2 'e dismutasyonunu katalizleyen enzimdir. Tüm canlılarda, SOD enzimi kofaktör olarak içerdiği metal iyonuna göre üç sınıfta gruplanır. Bunlar; bakır-çinko içeren dismutazlar, mangan içeren dismutazlar, demir içeren dismutazlar dır. SOD, yüksek derecede H_2O_2 oluşumuna neden olduğundan toksik olan bu maddeyi temizleyici diğer antioksidant enzimler de çalışmak zorundadır. İnsan hücrelerinde bu özellikte çalışan katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) adında iki enzim vardır (Milne, 1999).



Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

H_2O_2 uzaklaştırılmasında başlıca görevli enzimdir. Birbirinin aynı 4 alt üniteden oluşur. Bunlar selenyum atomu içerir. Bu nedenle hücreleri çeşitli hasarlara karşı koruyan bir selenoenzim olduğu düşünülür

(Gamble, Wiseman ve Goldfarbb, 1997). Enzim aktivitesinin en fazla olduğu dokular eritrositler ve karaciğerdir (Miehiels, Raes, Toussaint-Ramacle, 1994). Bu enzim normal koşullarda hidrojen peroksidin detoksifikasyonunu yapar. GSH-Px, hücre içinde lipidleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. Bu enzimin substratı basit bir tripeptid olan indirgenmiş glutatyon (GSH).



Hidrojen peroksidlerin indirgenmesi ile meydana gelen GSSG, glutatyon redüktazın (GR) katalizlediği reaksiyonla ile tekrar GSH 'a dönüşür (Halliwell ve Gutteridge,1989).



GSH-Px'in hücredeki dağılımı GR'a bağlıdır. Her iki enzimde sitozolde en yüksek konsantrasyonda bulunur (Halliwell ve Gutteridge,1989; Milne, 1999).

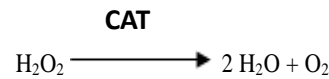
Glutatyon-S-Transferazlar (GST)

Ksenobiyotiklerin biotransformasyonunda önemli rol oynar. Yaklaşık 3000 maddeyi GST'nin substrat olarak kullandığı ve aynı zamanda endojenik ve eksojenik bileşikleri detoksifiye etmek için birçok organik anyonla bağlandığı bilinmektedir. Selenyuma bağımlı olmayan GSH-Px olarak da bilinir. Zar lipid peroksidasyonunu yalnızca fosfolipaz A2' nin varlığında inhibe eder. Katalizlediği tepkime şöyledir (Rebbeck, 1997);



Katalaz (CAT)

Katalaz, tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan dört tane hem grubu içeren bir hemo proteindir. CAT, H_2O_2 ' i yıkmakta ve diğer tüm makromolekülleri peroksidlerin yıkıcı etkisinden korumaktadır. Görevi, H_2O_2 ' i oksijen ve suya parçalamaktır (Milne, 1999).



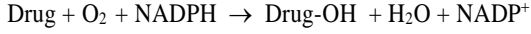
Sitoplazmada % 20 ve peroksisomlarda % 80 oranında yerleşmiştir. Kan, kemik iliği, mukoz zarları , böbrek ve özellikle de karaciğer olmak üzere birçok dokuda bulunan peroksisomlarda konsantrasyonu oldukça yüksektir (Halliwell ve Gutteridge, 1989 ; Bohinsky, 1987).

Karaciğer Detoksifikasyonunun Aşamaları

Detoksifikasyon sürecinin Faz I aşamasında, karaciğer, toksik maddeleri orijinaline göre daha fazla toksik olan ara metabolitlere dönüştürür. Karaciğer bunu spesifik enzimlerle yapmaktadır. Detoksifikasyonun 2. aşaması olan Faz II'de ise bu çok daha toksik olan ara metabolitler enzimler kullanılarak safra veya üre ile atılmak üzere daha zararsız ve suda çözünen maddeler haline dönüştürülürler (Liska, 1998).

Faz I: Faz I aşaması sitokrom P450 (Cyt-P450) enzim sistemiyle gerçekleştirilir, oksidasyon ve redüksiyon tepkimelerini içerir (Liska,

1998; Vermeulen,1996). Faz I, genel olarak yabancı bileşiklere ilk enzimatik savunma sistemi oluşturmaktadır.



Çoğu ilaç da faz I biotransformasyonu sayesinde metabolize olmaktadır. Tipik bir faz I reaksiyonunda, bir Cyt-P450 enzimi, oksijeni bir kofaktör olarak, NADPH'ı da hidroksil radikali gibi bir reaktif gruba eklemek için kullanır. Detoksifikasyonda bu adımın bir sonucu olarak ilk moleküle göre daha toksik olabilen reaktif moleküller üretilir. Esas, ilaç metabolize eden sistem, karaciğer hücresinin mikrozomal fraksiyonunda bulunmaktadır (Vermeulen,1996).

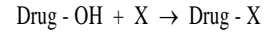
Bu işlemi gerçekleştiren Cyt-P450 enzim sistemi, üç kısımdan meydana gelmiştir. Bunlardan birincisi NADPH Cyt-P450 Redüktaz, ikincisi farklı formları olan Cyt-P450, üçüncüsü ise fosfolipid'dir. Enzime özgüllük kazandıran molekül ağırlığı 47.000 ile 60.000 dalton arasında değişen ve farklı formları bulunan Cyt-P450'dir. Protein, ilk defa 1958'de Garfinkel ve Klingenberg tarafından CO bağlayan bir pigment olarak tanımlanmış olup pigmenti ifade eden P ve 450 nm'de de bir tepe değeri verdiği için ilk kullanılan ismi olan Cyt-P450 olarak kalmıştır (Blakeslee, 1998). Pek çok sayıdaki hidroksilasyon reaksiyonları Cyt-P450 ile yapılmaktadır. Çoğu omurgalı genomu, çok çeşitli ve geniş bir protein ailesi olan Cyt-P450 enzim grubundan 40'dan fazla farklı yapısal gen içermektedir. Bu proteinler oksijene ve CO'e bağlanma özelliğinden dolayı hemoglobin ve mitokondriyel sitokrom oksidaza benzerler. Cyt-P450'nin genel bir yapısal özelliği bir sistein tiolat iyonu olmasıdır. Sülfür hem demiriyle 6 koordinasyon pozisyonlarından biri olarak meydana gelmiştir (Gözükara, 2001). Cyt-P450, çok çeşitli hidroksilasyon tepkimelerine katılırlar. Bu tepkimeler steroid hormon biyosentezi ile yağ asiti epoksitleri ve hidroksillenmiş yağ asiti sentezini de içermektedir. Ayrıca, Cyt-P450 gerektiği kadar korunmamış bezelye tohumunda bulunan ve toprak küfü tarafından üretilen bir kanserojenik bileşik olan "aflatoksin B" veya bir sigara duman bileşiği olan "benzo(a)pren" gibi çevresel kanserojenler ile "fenobarbital" gibi bazı ilaçlar içeren binlerce ksenobiyotiklere tesir etmektedir (Mathews, Vanholde ve Aham, 2000). Yabancı bileşiklerin hidroksilasyonu genellikle onların çözünürlüğünü artırır. Ayrıca onların detoksifikasyonunun, metabolizmasının ve atılımının da bir adımıdır. Bununla birlikte bu reaksiyonların bazıları epoksidasyon veya hidroksilasyon ile daha reaktif türlere dönüştürülen aflatoksin B1 için gösterildiği gibi potansiyel olarak kanserojenik maddelerin aktivasyonu da sonuçlanır (Mathews, Vanholde ve Aham, 2000).

Cyt-P450, Fe⁺³ ihtiva eden bir proteindir. Substrat, önce P450 ye bağlanır. Daha sonra NADPH+H⁺ den veya sitokrom C' den bir elektron gelir ve Fe⁺² 'ye dönüşür. Bir kademe sonra sisteme oksijen molekülü karışır. P450-S Fe⁺²O₂ haline gelir. Bu kademedden sonra sisteme bir elektron daha girer. Bu elektronun nereden geldiği bilinmemektedir. Substrat hidroksile edilerek ayrılır. Sistemden bir molekül H₂O çıkar ve P450 Fe⁺³ halinde yeni bir tepkimeye girmek üzere değişmemiş olarak ortaya çıkar (Meyer, Zanger, Skoda, Grant ve Blum,1990). Hücre özsuyundaki indirgenmiş NADPH bir kofaktördür (Milne, 1999). İlaç, hidroksilasyon veya oksidasyon yoluyla daha polar olmaktadır. Alternatif faz I'de ilaç metabolize eden tepkimeler sitozolik fraksiyonlarda çoğunlukla bulunan alkol dehidrogenazlar ile alkolün asetaldehite dönüşümünü içermektedir (Meyer, Zanger, Skoda, Grant ve Blum,1990).

Eğer, faz I enzimatik reaksiyonlarıyla daha toksik hale gelen reaktif moleküller, Faz II konjugasyonu ile daha fazla metabolize olmazlarsa hücrede DNA, RNA ve proteinlerde hasara neden olurlar (Vermeulen,

1996). Bazı çalışmalar, Parkinson hastalığı, Eritematosus, Sistemik lupus ve kanser gibi hastalık risklerinin artması ile azalmış faz II ve indüklenmiş faz I aktiviteleri arasındaki işbirliğini kanıtlamışlardır (Meyer, Zanger, Skoda, Grant ve Blum,1990; Bandman ve Holmans,1997). Faz I ve/veya faz II aktiviteleri arasındaki uzlaşma, zıt ilaç yanıtlarıyla ilişkide olduğunu da göstermiştir. İnsanlarda saptanmış en az 10 faz I'de çalışan enzim ailesi tanımlanmıştır. İlaç metabolizmasına veya dış kaynaklı zehirlere karşın çoğu P-450 enzimleri Cyt-P3A4, Cyt-PIA1, CytP-IA2, CytP-2D6 ve Cyt-P2C enzimleridir. Karaciğerde bulunan bu enzimlerin her birinin ilaç metabolizmasında önemli yeri vardır (Bandman ve Holmans, 1997; Iafbovici, 1997).

Faz II : Faz II konjugasyonları genellikle faz I aktivasyonunu takip eder. Bu fazda, ksenobiyotik bir madde suda çözünebilir duruma gelebilir ve idrar veya safra yoluyla atılır. Böbrek tubullerinden geri emilimleri azalan bu maddelerin idrarla atılmaları gerçekleşir (Ulugöl, Karadağ, Dökmeci, Gündüz ve Topuz, 2017). Vücutta meydana gelen konjugasyon tepkimelerinin birkaçı glukuronidasyon, sülfatasyon, glutasyon, ve amino asit konjugasyonudur. Bu tepkimeler, besin kaynaklarıyla yeniden telafi edilmesini gerektiren kofaktörlere ihtiyaç duyarlar. Faz II reaksiyonunda faz I reaksiyonundan gelen ürün hidrofilik X grubu ile birleşince suda çözünür ve rahat atılabilir konjugasyon ürünü haline gelir (Liska, 1998).



Bu biotransformasyonlar, küçük bir endojen molekül ile ilaç metaboliti veya ilaç konjugasyonuna dahil olurlar. Enzimler, sadece karaciğerle sınırlı değildir ama yüksek konsantrasyonda karaciğerde bulunmaktadır (Sheriock, 2011).

Glukuronidasyon; vücudumuzda önemli detoksifikasyon yollarından birisidir. Vücuttaki toksinleri ve kanserojenleri suda çözünür hale getirir ve uzaklaştırır. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, çeşitli nitrosaminler, steroid hormonları içeren tümör teşvikçileri., heterosiklik aminler, fungal toksinler, aromatik aminler gibi kanserojenler vücuttan glukuronidasyon ile atılır (Ghosheh ve Hawes, 2002). Vücutta çoğu kimyasal reaksiyon geri dönüşümlüdür. B-glukoronidaz, vücutta glukuronidasyonu geri dönüştüren bir enzimdir. Böylece inert moleküllere normalde bağlanmış olan bu zararlı bileşiklerin serbest kalmasına izin verilir. Bunlar potansiyel olarak hücre zararına neden olurlar ve D-glucuronate'ın normal detoksifikasyon sürecini devam ettirebilen glukuronidasyonu geri döndüren B-glukoronidaz enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (Curley, Humphries, Koolemans-Beyna, Abou-Issa.ve Webb,1994).

Detoksifikasyon Aktivitelerinin Düzenlenmesi

Vücut, detoksifikasyon aktivitesini düzenlemek için çeşitli yollar geliştirmiştir. Çeşitli dietlerin varlığına veya ksenobiyotik bileşiklere, yaşa, bireylerin cinsiyetine, genetik yapısına, yaşam alışkanlıklarına (sigara, alkol vb.) bağlı olarak detoksifikasyon yolları azaltılabilir veya indirgenbilir (Meyer, Zanger, Skoda, Grant ve Blum,1990; Benet, Kroetz, ve Sheiner, 1996; Park, Kitteringham, Pirmohamed ve Tucker,1996).

Detoksifikasyon Enzimlerinin İndüksiyonu

Vücut, yüksek derecede ksenobiyotik yüklemesiyle karşılaştığında bu bileşiği zehirsizleştirmede görevli olan faz I veya faz II enzimleri teşvik edilebilir. Bu olay, var olan daha fazla enzimi ve daha hızlı ksenobiyotik detoksifikasyon oranını yönlendirerek sağlar. İndükleyiciler, tek fonksiyonel yada çok fonksiyonel olabilir. Tek

fonksiyonel indükleyici, sadece bir enzimi veya detoksifikasyonun bir fazını etkileyebilir. Oysa çok fonksiyonel indükleyici çok sayıdaki aktiviteyi etkileyebilir (Park vd., 1996). İçilen sigaradaki polisiklik hidrokarbonlar ve kömürlü yiyeceklerdeki aril aminler gibi tek fonksiyonlu indükleyiciler faz I aktivitesinde gerçek bir artış ile, faz II aktivitesinde de çok az veya hiç indüklenme olmadan, Cyt-PIA1 ve Cyt-PIA2 enzimlerinin dramatik indüksiyonu ile sonuçlanır (Kall ve Clausen, 1995; Guengerich, 1984). Benzer şekilde glukokortikoidler ve antikonvulsanlar CytP3A4 aktivitesini indükler; etanol, aseton ve izoniazid ise Cyt-P2E1 enzimini teşvik ederler (Benet vd., 1996; Park vd., 1996; Wachter, Wu ve Benet, 1995). Faz II aktivitesinin Co-indüksiyonu olmadan bu aktivitesinin indüksiyonu faz I ve faz II aktivite dengesini ayırmada yönlendirilebilir. Böylece DNA, RNA ve proteinlere zarar verebilecek yüksek reaktif seviyesi ortalanır (Park vd., 1996).

Çok fonksiyonel indükleyiciler, meyvelerde ve sebzelerde bulunan flavinoid moleküllerin çoğunu içerir. Örneğin kırmızı üzümün yüzeyinde bulunan ellajik asitin faz I aktivitesini azaltırken faz II enzimlerini çoğunu indüklediği gözlemlenmiştir (Manson vd., 1997; Barch ve Rundhaugen, 1994).

Sarımsak yağı, biberiye, soya, kabak ve brüksel lahanası faz II enzim aktivitesini indükleyen bileşikler içerir (Manson vd., 1997; Pantuck, 1979; Appelt, 1997). Yaygın olarak glutatyon S-transferaz, glukuronil transferazlar çok fonksiyonel indükleyiciler tarafından indüklenebilir. Genelde faz II deki bu artış bireydeki detoksifikasyonu daha iyi destekler ve faz I, faz II aktivite arasındaki dengeyi sağlamada yardımcı olur (Park vd., 1996; Guengerich, 1984; Manson vd., 1997).

İlaç metabolize eden enzim sistemi, çok sayıda yağda çözünen maddeler ile teşvik edilebilirler. Bundan dolayı ilaç oksidasyonunu artırır Teşvik edici ajanlar özgül ilaç metabolize eden enzim üretimini kuvvetlendirirler. Bunun sonucunda da protein sentezinin genomal de-repressyonu ile ilaç metabolize edici enzim aktivitesini artırır. Enzim indükleyicilere barbituratlar, alkoller, anestetikler, hipoglisemik ve antikonvulsan ajanlar, griseofulvin, rifampicin, glutethimide, fenilbutazon ve meprobamat dahil olmaktadır. İlaç terapisini takiben meydana gelen karaciğer büyümesi enzim indüklenmesiyle ilgili olabilir (Sheriock, 2011).

Detoksifikasyon Enzimlerinin İnhibisyonu

Faz I ve faz II enzim aktiviteyi inhibe edilebilir. İnhibisyon, aynı detoksifikasyon enzimi için iki veya daha fazla bileşik arasında bir mücadeleyle meydana gelebilir. Toksik birikimin artması, detoksifikasyon enzim aktivitesi için mücadele etmeyle ve basitçe sistemleri yenmekle bir grup bileşiğin detoksifikasyonunun engellenmesine yol açabilir. Dahası bazı bileşikler seçici olarak sadece bir detoksifikasyon aktivitesini engelleyebilir. Örneğin, Quinidine, rekabetle Cyt-P2D6 aktivitesini engeller (Benet vd., 1996). Cimetidine de Cyt-P450' nin reaktif bölgesinin hem grubuna direk olarak bağlanabilir ve bu bileşik faz I enzim aktivitesine bağlı tüm sitokromları engeller. Ayrıca greyfurt suyunun da çok miktarda naringenin içerdiği ve bunun da bağırsaktaki Cyt-P3A4 enzim antipoter sistemiyle detoksifiye olan çoğu ilacın ilk geçiş metabolizmasını engelleme özelliğine sahip olduğu bulunmuştur (Feldman, 1997; Schubert vd., 1994).

Ksenobiyotik metabolize etmek, bireydeki genetik farklılıklar, genetik polimorfizmi veya aktiviteyi kodlayan genin farklı versiyonlarının varlığıyla ilgilidir. Örneğin, Cyt-P2D6 fenotipinde genetik polimorfizmi etkiler. Cyt-P2D6 geninin birkaç çeşidi popülasyonda bulunur. Bazıları, bir enzimi diğerlerine göre düşük bir aktiviteyle kodlar. Yavaş Cyt-P2D6 aktivitesine sahip olan bireyler, hızlı faaliyet yapan enzimleri kodlayan genlere sahip olanlar kadar hızlı

detoksifikasyon yapamazlar (Meyer vd.,1990; Daly vd., 1993; Iafbovici, 1997). Bu bireyler "yavaş metabolize eden" olarak adlandırılırlar. Cyt-P2D6 enzimi; antiaritmik ajanlar, antidepresanlar ve antipsikotikleri de içeren çoğu dar spektrumlu ilaçların önemli bir temizleyicisidir. Bu ilaçların yan etkisinin gözlemlendiği bireylerde yani Cyt-P2D6 aktivitesi düşük kişilerde bu ilaçların dozajı düşürülmelidir (Iafbovici, 1997; Wickramae, Tennekoon, Ariyaratne, Hewage ve Sundralingam, 2017; He, Chen, Zhou ve Zhou, 2015). N-asetiltransferaz'ın faz II aktivitesindeki polimorfizmler, yavaş metabolizmaya neden olabilir (Lehninger, 1982; Bandman ve Holmans, 1997;). N-asetiltransferaz yolunun yavaş metabolizması ile bazı kanser tiplerinde ve Parkinson hastalığı arasında bir bağlantının olduğu bulunmuştur (Meyer vd., 1990).

Enzim sistemi inhibitörleri, para-amino-salisilik asiti içermektedir. Bir enzim bağlanma bölgesi için yarışan iki aktif ilaç daha ağır şekilde, daha düşük afiniteyle ilacın metabolize edilmesine yol açar ve böylece daha uzun bir faaliyete sahip olur (Sheriock, 2011).

Diğer Faktörler

Çoğu detoksifikasyon enzimlerinin salınmasına ve aktivite göstermesine etki eden birkaç faktör daha vardır. Çoğu, diğer proteinler gibi detoksifikasyon aktivitesinin gelişimsel kontrolü altındadır. Faz I Cyt-P3A enzimleri ve glukuronidasyon, sülfatasyon ve glutatyon birleşmesini katalizleyen enzimler insan fetüsünde bulunur. Doğumla birlikte, bu enzimler faz I biotransformasyonlarının çoğunu yapabilmeye özelliğindedir. Bu reaksiyonların oranı genelde yetişkinlere göre düşüktür. Doğumdan iki hafta sonra faz I ve faz II detoksifikasyon sistemleri daha geniş oranda çalışmaktadır (Benet vd., 1996; Weaver vd., 2020).

Yaş ve cinsiyet, çeşitli detoksifikasyon enzimlerinin miktarına ve aktivitesine etkilidir. Cyt-P3A detoksifikasyon enzim ailesi özellikle hormonlara karşı etkilidir. Örneğin, menopoz öncesi kadınlar, genellikle erkeklerle ve menopoz sonrası kadınlara göre %30-40 daha fazla Cyt-P3A4 aktivite göstermektedir (Wacher vd., 1995). Bu enzim kısmen progesteron hormonuyla düzenlenir. Hastalık ve sağlık durumları da detoksifikasyon aktivitesini etkiler. Detoksifikasyonun önemli kısmı karaciğerde meydana geldiği için alkolizm, karaciğer yağlanması, safra sirozu ve karaciğer kanserinden dolayı normal karaciğer fonksiyonunun bozulması genelde detoksifikasyon aktivitesini düşürmektedir (Benet vd., 1996). Bununla birlikte farklı enzim sistemleri karaciğerin farklı bölümlerinde meydana gelir. Faz I aktiviteyi membranda olurken faz II aktiviteyi sitoplazmada meydana gelir (Vermeulen, 1996). Bu yüzden, detoksifikasyon aktivitesindeki azalma miktar bir izozimden diğerine değişiklik gösterir.

Bazı koşullar ise aktivitenin artışına neden olur. Örneğin, Cyt-P2E1 etil alkolün asetaldehite oksidasyonunu katalizler. Ayrıca yağ asitlerinin parçalanması ve glukoneogenezden sonuçlanan keton cisimciklerini de içeren küçük karbon zincirlerini de detoksifiye eder. Cyt-P2E1'in insüline bağlı diabetlerde, obez bireylerde ve açlık sırasında aktivitesi artar (Rannug vd., 1995).

Detoksifikasyonun Genlerle İlişkisi

Çoğu sitokromlar, bir ksenobiyotik bileşik vücuda girene kadar dokularda düşük seviyelerde bulunurlar. Bu noktada sitokrom enzim genleri aktive edilir ve çok miktardaki enzim sentezlenir. Bu aktive olan enzimler, yabancı bileşiklerin değişikliğine ve eliminasyonuna neden olur. Daha sonra genler hücrelerde düşük bir aktivite durumuna döner ve sitokrom seviyesi düşer. Bazı yabancı bileşikler ters etki de yapabilirler. Sonuçta, sitokrom genlerini kapatırlar. Doğal enobiyotikler bunu çok nadir yapar. Fakat çoğu ilaç bunu yapmaktadır ki

bu ilaçlar evrimsel açıdan çoğu organizmanın daha önce karşılaşmadığı maddelerdir. Örnek olarak HIV proteaz inhibitörü olan ritonavir aktivitesini verilebilir. Bu ilaç, bazı cyt-P450 enzimlerinin sentezini engeller. Böylece kimyasal değişiklikten ve eliminasyondan önemli derecede uzaklaşır. Ayrıca cyt'nin inhibisyonuyla ritonavir, saquinavir gibi diğer proteaz inhibitörleri üzerine bu aynı enzimlerin hareketini bloke eder (Kumar, Rodrigues, Buko ve Denissen, 1996). Genelde Cyt-P450 enzimleri yüksek derecede koruyucudur. Bunlar hem doğal hem de insan yapımı kanserojenleri ve pestisitlerin düşük dozlarını yeterli derecede zehirsizleştirir.

Bununla birlikte bazı ksenobiyotikler, Cyt-P450 ile daha tehlikeli hale getirilir. Örneğin, sigara dumanındaki yanmayla meydana gelen benzo(a)ren kanserojenik değildir. Fakat akciğerdeki Cyt-P450 enzimiyle kimyasal değişikliğe uğradığında kanserojenik olur. Bazı petrol ürünleri ile ilgili kimyasallar benzer olarak bu enzimlerle daha toksik hale gelirler. Bu yeni ürünler kendi kendine detoksifiye olurlar ve elemine edilirler. Fakat bazı hastalık ve kanser oranları bu kimyasalların dönüşümleriyle artabilir. Zararından çok faydası olduğu için insan ve hayvanlar bu enzim sistemine sahip olmanın bedelini ödemelidirler. Bireysel Cyt-P450 enzimlerini sentezleyen genetik eksikliğe sahip insanlarda yapılan çalışmalarda, vitamin D eksikliği (suda çözünmeyen vitaminleri yeterince metabolize edemezler), anormal steroid hormon aktivitesi ve bazı kanser tipleri gibi pek çok hastalığa eğilimli olurlar. Bu enzimler olmadan çevrede bulunan hem doğal hem de sentetik maddeler vücudun yağ dokularında biriktirilebilir. Bunun sonucu zehirlenmenin, kronik hastalıkların ve kanserin başlıca nedeni olabilir. Bu enzimlerle birikim engellenir, Böylece potansiyel toksinler ve kanserojenler yüksek seviyedeki miktarlar haricinde zararsız hale çevrilirler (Blakeslee, 1998).

Tartışma ve Sonuç

Vücuda zarar veren dış kaynaklı maddeler olan ksenobiyotikler ve radyasyon gibi etkenler dışında organizmada da oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sonucunda serbest radikaller oluşur. Vücut bu serbest radikallerin oluşturduğu zararı detoksifikasyon enzimleriyle ve antioksidant maddelerle en aza indirmeye çalışır. Karaciğer, detoksifikasyon enzimlerinin yoğun olarak toplandığı en önemli organdır. Vücuda dışarıdan giren ilaç, egzos, sigara dumanı gibi bazı ksenobiyotikler karaciğerde faz I aşamasında Cyt-P450 enzimleriyle daha reaktif duruma geçer. Bu durumda devreye giren faz II enzimleri, bu reaktif maddeyi suda daha kolay çözünen safra ve üreye çevirir, Vücut bu enzim sistemlerini dengede tutmak için ilgili genleri indükleyici ve inhibe edici mekanizmalar geliştirmiştir. Dışarıdan alınan bazı besin maddeleriyle bu mekanizmayı daha faydalı hale getirmek mümkündür.

Kaynakça

1. Appelt, L.C. (1997). Soyfeeding Induces Phase II Enzymes in Rat Tissues, *Nutr. Rev.* 55:398-400.
2. Bandman, V.J. ve Holmans, P. (1997). Association of Slow Acetylator Genotype for N-acetyltransferase 2 with Familial Parkinson's Disease. *Lancet*, 350, 1136-1139.
3. Barch, D.H., ve Rundhaugen., L. (1994). Ellagic Acid Induces NADPH: Quinone Reductase Trough Activation of the Antioxidant Responsive Element of the Rat NADPH: Quinone Reductase Gene, *Carcinogenesis*, 15:2065-2068.
4. Benet, L.Z., Kroetz, D.L. ve Sheiner, L.B. (1996). Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution and Elimination, In: Molinoff, P.B., Ruddon, R.W. Goodman Gilman A, eds.

- The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9. Baskı, NewYork, NY: Mc
5. Blakeslee, D. (1998). The Cytochrome P450 Enzyme Systems. A Background Briefing, American Medical Association. Graw, 3 -27
6. Bohinski, R.C. (1987). Modern Concepts in Biochemistry, Fifth edition, Allyn and Bacon, Inc.
7. Curley, R.W., Humphries K.A., Koolemans-Beyna, A., Abou Issa, H.ve Webb, T.E. (1994). Activity of D-Glucuronate Analogues: Synergistic Antiproliferative Effects with Retinoid in Cultured Human Mammary Tumor Cells Appear to Specifically Require the D-Glucuronate Structure, *Life Sci*, 54(18), 1299-303.
8. Daly AK., Cholerton, S., Gregory, W. ve Idle, J.R. (1993). Metabolic Polymorphisms, *Pharmac Ther*, 57(2-3):129-60.
9. Darley-Usmar, V. ve Halliwell, B. (1989). Blood Radicals: Reactive oxygen species, reactive nitrogen species, transition metal ions and the vascular system. *Pharm. Res*, 13, 649-662
10. Feldman, EB. (1997). How Grapefruit Juice Potentiates Drug Bioavailability. *Nutr. Rev.*, 55:398-400.
11. Gamble, S. C., Wiseman A. ve Goldfarb, P.S. (1997). Selenium Dependent Glutathione Peroxidase and Other Selenoproteins: Their Synthesis and Biochemical Roles. *J. Chem. Tech. Biothechnol*, 68, 123-134.
12. Ghosheh, O. ve Hawes, E.M.. (2002). N-glucuronidation of Nicotine and Cotinine in Human: Formation of Cotinine Glucuronide in Liver Microsomes and Lack of Catalysis by 10 examined UDP Glucuronosyltransferases., *Drug. Metab. Dispos. Sep*, 30,9, 991 -996.
13. Gözükara, E. M., (2001). Biyokimya, Cilt 2, 4.Baskı, Nobel Kitabevleri
14. Guengerich F.P.,(1984). Effects of Nutritive Factors on Metabolic Processes Involving Bioactivation and Detoxification of Chemicals, *Ann. Rev. Nutr.*, 4, 207-231.
15. Gutteridge, J.M. ve Halliwell, B. (2000). Free radicals and antioxidants in the year 2000 a historical look to the future. *Ann. N. Y. Acad. Sci. Review*, 899, 136-47.
16. Halliwell, B. ve Gutteridge, J. M. (1989). Free radicals in biology and medicine. Clarendon Press Oxford, UK, Clarendon press
17. Halliwell, B. ve Animoa, O. I. (1991). DNA damage by oxygen driven species. Its mechanisms and measurement in mammalian species. *FEBS Lett.*, 281, 9-19.
18. He, Z.X., Chen, X.W., Zhou, Z.W., Zhou, S.F. (2015). "Impact of physiological, pathological and environmental factors on the expression and activity of human cytochrome P450 2D6 and implications in precision medicine", *Drug Metab Rev.*, 1-50.
19. Iafrovici, D. (1997). Single Blood Test might Predict Drug's Effects on Patients. *J NIH Res*; 9,34-45.
20. Kall, M.A. ve Clausen J. (1995). Dietary effect on mixed function P4501A2 activity assayed by estimation of caffeine metabolism in man, *Hum. Exp. Toxicol.* 14, 801-807.
21. Kumar, G.N., Rodrigues, A.D., Buko, A.M., ve Denissen, J.F. (1996). Cyt P450 Mediated Metabolism of the HIV-1 Protease Inhibitor Ritonavir in Human Liver Microsomes, *J. Pharm. Exp. Therapeutics*, 277 (1):423-431.
22. Lehninger A.L. (1982). Principles of Biochemistry. The Johns Hopkins University School of Medicine, *Worth Publishers, Inc.* 12
23. Liska, D.J. (1998). The detoxification enzyme systems. *Altern. Med. Rev.* 3:3, 187-198.
24. Manson, M.M., Ball, H.V.L., Baret, M.C., Clark H.L., Judah D.J.,

- Williamson G. ve Neal G.E. (1997). Mechanism of Action of Dietary Chemoprotective Agents in Rat Liver: Induction of Phase I and Phase II Drug Metabolising Enzymes and Aflatoxin B₁ Metabolism, *Carcinogenesis*, 18, 1729-1738
25. Mathews, C.K., Vanholde, K.E.V ve Aham, K.G. (2000) Biochemistry, 3.ed, Longman Inc.
26. Maxwell, R.J.S. (1991). Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs*, 49:3, 345-361.
27. Meyer, U.A., Zanger, U.M., Skoda, R.C., Grant D. ve Blum M. (1990). Genetic Polymorphisms of Drug Metabolism. *Prog Liver Dis.*, 9, 307-323.
28. Miehiels, C., Raes, M., Toussaint. & Ramacle, J. (1994). Importance of Se-GPX, Catalase and Cu-Zn-SOD for Cell Survival Against Additive stress. *Free rad. Biol. Med.* 17, 235-248.
29. Milne, B.D. (1999). Trace Elements. In: Burtis, C.A. ve Aslwood, E.R. Eds. Tietz. Text Book of Clinical Chemistry. W.B. Saunders Company 3.Baskı, Philadelphia, 1043-1044.
30. Pantuck, E.J., Pantuck C.B., Garland W. A., Min B.H., Wattenberg L.W., Anderson K...Conney A. (1979). Stimulatory Effect of Brussels Sprouts and Cabbage on Human Drug Metabolism., *Clin. Pharm. Ther.*, 25, 88-95.
31. Park, B.K., Kitteringham N.R., Pirmohamed M. ve Tucker G.T. (1996). Relevance of Induction of Human Drug-Metabolizing Enzymes: Pharmacological and Toxicological Implications. *Br J. Clin. Pharmacol*, 41, 477-491.
32. Rannug, A., Alexandrie, A.K., Persson, I. ve Ingelman-Sundberg M. (1995). Genetic Polymorphism of CYP450 1A1, D6, E1, Regulation and Toxicological Significance. *J. Occupational Environ., Med.* 37;25-36.
33. Rebbeck, T.R. (1997). Molecular Epidemiology of the Human Glutathione S-Transferase Genotypes GSTM1 and GSTT1 in Cancer Susceptibility, Cancer Epidemiology, *Biomarkers & Prevention*, 6(9), 733-743.
34. Schubert, W., Cuilberg, G, Edgar, B. ve Hedner, T. (1994). Inhibition of 17 β -Estradiol Metabolism by Grapefruit Juice in Ovariectomised Woman. *Maturitas*, 20:155-163.
35. Sheriock, S. (2011). Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Scientific Publications, 12. Baskı.
36. Ulugöl, A., Karadağ, H., Dökmeçi, D., Gündüz, Ö., Topuz, R. D. (2017). Farmakoloji, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. 2017.
37. Wachter, V.J., Wu, C.Y. ve Benet, L.Z. (1995). Overlapping Substrate Specificities and Tissue Distribution of cytP450 3A and P-Glycoprotein: Implications for Drug Delivery and Activity in Cancer Chemotherapy, *Mol Carcinog*, 13, 129-134
38. Vermeulen, N.P.E. (1996). Role of Metabolism in Chemical Toxicity, In: Ioannides, C., ed., CytP450: Metabolic and Toxicological Aspects, Boca Raton, FL: CRC press, Inc, 29-53.
39. Weaver, R.J., Blomme, E.A., Chadwick, A.E., Copple, I.M., Gerets, H.H.J., Goldring, C.E., Guillouzo, A. ve Park, B.K. (2020). Managing the challenge of drug-induced liver injury: a roadmap for the development and deployment of preclinical predictive models. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 19, 131–148.
40. Wickramage, I., Tennekoon, K.H., Ariyaratne, M.A.Y., Hewage, A.S. ve Sundralingam, H. (2017). "CYP2D6 polymorphisms may predict occurrence of adverse effects to tamoxifen: a preliminary retrospective study", *Breast Cancer - Targets and Therapy*, 9:111-120.