

## Asetilasyon Polimorfizimi

*Semra ŞARDAŞ \**

*Ali Esat KARAKAYA \**

İlaçların eliminasyonu büyük ölçüde enzimler aracılığı ile oluşan metabolik değişmelere bağlı olduğundan, genetik yapıdaki farklılıklar ilaçların farmakokinetiğinde bireysel değişmelere neden olabilmektedir. Bir ikinci faz reaksiyonu olan asetilasyon da genetik farklılıklar gösteren bir biyotransformasyon türüdür. Asetilasyon polimorfizmi bir çok advers (istenmeyen, ters) ilaç reaksiyonunun mekanizmasını aydınlatmada yardımcı olmuştur.

N-asetilasyon, alifatik amin, aromatik amin, Sulfonamid, amino asit, hidrazin ve hidrazid gruplarının konjugasyon reaksiyonudur (Tablo - I) ve bu reaksiyon N-asetiltransferaz enzimi tarafından kataliz edilir (1). Katalizleme Asetil CoA tarafından aromatik amin substratına asetil grubunun transferi ile olur (2). Bu şekilde asetillenilen ilaç idrarla atılır. İki basamakta gerçekleşen bu reaksiyon izoniazid (INH)'in asetilasyon örneği ile Şekil - I'de gösterilmiştir (3). Asetilasyondan sorumlu enzimlerin büyük bir kısmı karaciğerdedir, jejunum mukozasında az miktarda bulunmaktadır (4).

1950 li yıllarda INH'in anti-tüberküloz etkili ilaç olarak tanıtılmasından sonra bireylerin INH metabolizmasındaki farklılık dikkat çekmiştir. İlacın plazma düzeyindeki veya serbest ilacın idrarla atılan asetile ilaca oranındaki bireysel farklılıklar bu konudaki çalışmaları yoğunlaştırmıştır. 267 deneğe standart doz (9,8 mg/kg) INH verilerek, plazma asetillenmiş ve asetillenmemiş INH konsantrasyonları incelendiğinde bimodal bir dağılım gözlenmiş ve deneklerin "hızlı" veya "yavaş" inaktivatör olarak sınıflandırılması sağlanmıştır (5). Asetilasyon yolu ile inaktive edilen diğer ilaçlar da denendiğinde aynı bireysel farklılıklar gözlenmiştir (4). INH'in yanısıra Tablo - II'de gösterilen ilaçların inaktivasyonu da asetilasyon yolu ile olur (3, 6). Bu grup ilaçlardan sülfametazin (SMZ) yavaş ve hızlı asetilatör fenotiplerinin belirlenmesinde olumlu ve yeterli sonuç veren sulfonamid'dir. 40

mg/kg dozda SMZ verilmeden ve verildikten 6 saat sonra kan numuneleri alınarak ilaç konsantrasyonu ölçülür, serbest ve asit hidrolizinden sonra total SMZ miktarı bulunarak, asetillenmiş SMZ miktarı hesaplanır (7).

### GENETİĞİ VE POPULASYON FARKLILIKLARI

Yaş, cinsiyet, ırk asetilatör fenotipi belirlenmesinde etken değildir (8). Yavaş asetilatörle\* bir ressesif (rr) alel için homozigot, hızlı asetilatörler dominant bir alel için (RR) homozigot veya heterozigottur (Rr) (5).

Yapılan araştırmalar değişik populasyonlarda, farklı yavaş asetilatör yüzdeleri olduğunu göstermektedir (Tablo - III) (3). Bu farklılık çeşitli etnik gruplarda % 5'den % 83'e kadar değişen geniş bir alana dağılmıştır.

Bu konuda ülkemizdeki ilk çalışma tüberküloz hastaları üzerinde yapılmıştır (9). 48 tüberküloz hastası ve 32 kontrol grubu kullanılarak yapılan çalışmada yavaş asetilleycilerin oranı kontrol ve hasta gruplarının ikisinde de % 62.5 olarak bulunmuştur. 109 sağlıklı gönüllü kullanılarak tarafımızdan yapılan bir diğer çalışmada (10) bu oran % 62 olarak belirlenmiştir. Bu iki çalışmanın sonucuna göre Türk populasyonunda yavaş asetilatör oranının daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

### ASETİLASYON POLİMORFİZMİNİN KLİNİK ÖNEMİ

İlaç asetilasyon polimorfizmi prokainamid, hidralazin, fenelzin, izoniazid ve salisilazosulfapiridin ile klinik sonuçlara göre gözlendiğinde; baş dönmesi, mide bulantısı ve kusma gibi genel yan etkilerin yanısıra aşağıda belirtilen advers ilaç reaksiyonlarına yavaş asetilatörlerde daha çok rastlandığı saptanmıştır (4,6,11).

\* Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı - ANKARA.

**Tablo - I**

Asetilasyon İle Biyotransformasyona Uğrayan Kimyasal Gruplar

R-NH <sub>2</sub>	R-SO <sub>2</sub> -, NR <sub>2</sub>
Alifatik amin	Sulfonamid
Ar-NH <sub>2</sub>	R-NH-NH <sub>2</sub>
Aromatik amin	Hidra/in
$\begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{R}-\text{CH}-\text{NH}_2 \end{array}$	R-C(=O)-NH-NH <sub>2</sub>
<i>a</i> — Amino asit	Hidrazid

**Tablo - II**

Asetilasyon Reaksiyonu İle inaktive Edilen İlaçlar

1. N-asetiltransferaz ile asetile olan ilaçlar:
  - İzoniazid
  - Sulfametazin
  - Hidralazin (Apresoline)
  - Diaminodifenilsulfon (Dapson)
  - Fenelzin (Nardil)
  - Prokainamid
2. Asetile olan, fakat N-asetiltransferaz polimorfizmi kesin olmayan ilaçlar:
  - Sulfametoksipiridazin
  - Sulfisozazol (Gantrişin)
  - Sulfadiazin
3. N-asetiltransferaz'dan başka sistemlerle asetile olan ilaçlar:
  - p-aminosalisilik asit
  - p-aminobenzoik asit
  - sulfanilamid

Prokainamide bağlı antinükleer antikorların gelişimi

Prokainamide bağlı erken ve sık görülen Sistemik Lupus Eritematosus (SLE)

Prokainamide bağlı diyabetik nöropati

Prokainamide bağlı spontan SLE

Hidralazine bağlı SLE

Salisilazosulfapiridine bağlı siyanoz, hemoliz ve retikülositozis

INH tedavisinden sonra gelişen polinöropati

Hidralazinden dolayı gelişen nöropati

Monoamin oksidazın inhibisyon derecesi düşüklüğü

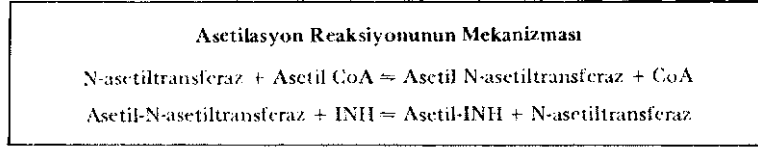
**Tablo - III**

Değişik Populasyonlardaki Yavaş Asetilatör Oranları

Populasyon	Denek Sayısı	% Yavaş Asetilatör
Kanada Eskimoları	216	5
Japonlar	1808	11.5
Koreliler	65	10.8
Çinliler	85	15
Taylandlılar	108	27.5
Hindular	299	60
Amerikan Zencileri	116	51
Sudan Zencileri	102	65
Mısırlılar	50	83
Almanlar	524	44
Amerikalı (İskandinav orijinli)	70	67
Amerikalı (İtalyan orijinli)	14	64
Amerikalı (Yunanistan orijinli)	10	60
Amerikalı (İspanyol orijinli)	131	30
Finliler	91	64

Yavaş asetilatörlerin INH ve benzeri ilaçların atılımını geciktirmeleri nedeniyle, uzun süreli tedavilerde kronik toksisite gelişebilir. INH tedavisinde gelişebilen periferik nöritis kronik toksisitenin en genel örneğini teşkil etmekte olup bu durum pridoxin verilerek kısmen önlenabilir (12). Fenelzine bağlı toksik semptomlar ve hidrazine bağlı Lupus eritematosus benzeri reaksiyonlar yavaş asetilatörlerde dikkati çeken bulgulardır (13). Ancak çeşitli populasyonlarda yapılan araştırmalarda yavaş asetillenme ile SLE gelişimi arasında farklı sonuçlar elde edilebilmektedir (14, 15). Nitekim, tarafımızdan yapılan bir araştırmada Sistemik Lupus Eritematosuslu 21 hastanın N-asetilasyon hızları tayin edilerek kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Yavaş asetilatör insidansı hasta grubunda % 57, kontrol grubunda % 62 olarak belirlenmiştir (16).

Son yıllarda asetilasyon polimorfizmi ile mesane kanseri gelişimi ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Kanser türleri arasında, etiyojisinde kimyasal bileşiklerin rolü en açık olarak belirlenen kanser türü mesane kanseridir (17). Aromatik amin ve amin fonksiyonu taşıyan çeşitli kimyasal bileşiklerin mesane kanseri oluşumunda önemli etken olduğu gerek epidemiyolojik gerekse deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir (18, 20). Aromatik aminlerin karsinojenik etkilerinden sorumlu olan N-hidroksil (N-OH) metabolitleridir. Vücuda alı-



Şekil - 1

nan aromatik aminler karaciğer ve bazı dokularda N-hidroksillenme suretiyle aktif N-OH metabolitlerine dönüşürler. Oluşan bu metabolitler karaciğerde hızlı bir şekilde konjugasyona uğrarlar, ve bu konjugasyon ürünleri idrarla atılır. Glukuronitler karsinojenik değildir, dolayısı ile dokular korunmuş olur. Ancak idrardaki 0-Glukuronidaz enziminin etkisi ile glukuronid konjugatları mesane içinde hidroliz olarak aktif karsinojen olan N-OH metabolitleri tekrar ortaya çıkar. Bu metabolitler son derece elektrofilik bileşikler olup DNA, RNA ve diğer makromoleküllerle etkileşme yeteneğindedirler (21, 22).

Aromatik amin ve amin fonksiyonu taşıyan kimyasal bileşiklerin N-hidroksilasyon ile yanmalı olan bir diğer biyotransformasyon yolu da N-asetilasyondur. Aromatik aminlerin N-asetil metabolitleri karsinojenik etkili olmadığına göre N-asetilasyonu bir korunma mekanizması olarak kabul etmek mümkündür.

Bu durumda karsinojenik aromatik aminlere maruziyette yavaş asetilleyiciler mesane kanseri oluşumu yönünden hızlı asetilleyicilere oranla daha fazla riske sahiptirler (23).

Bu konuda bir de tarafımızdan olmak üzere (24), çeşitli populasyonlarda yapılan araştırmalar mevcuttur (23, 25, 26). Söz konusu araştırmaların sonuçları incelenen populasyonlarda mesane kanseri şekillenmesinde kimyasal bileşiklerin rolü hakkında da dolaylı epidemiyolojik bilgi vermektedir.

Sonuç olarak; INH, sulfametazin, hidralazin, fenelzin, diaminodifenilsülfon gibi asetilasyon yolu ile inaktive olan ilaçlar yavaş asetilatör olan hastalara verildiğinde kronik tokâsitenin gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hızlı asetilatör olan hastalar tedavi amacıyla verilen bu ilaçları daha süratli metabolize ve itrah ettiklerinden ilaç dozunun ayarlanması önem kazanmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. La Du BN: Genetic factors modifying drug metabolism and drug response. In "Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition.". La Du BN, FIG Mandel, El Way (Eds) p. 318-25, Waverty Press, Inc, USA, 1972.
2. Caldwell J: Conjugation reactions of nitrogen centers. In "Metabolic Basis of Detoxification: Metabolism of Functional Groups" Jacoby WD, JR Bend, J Caldwell (Eds) p. 291-306. Academic Press, New York, 1982.
3. La Du BN: Isoniazid and pseudocholinesterase polymorphisms. Fed. Proc. 31: 1276-84, 1972.
4. Boobis AR: Genetic factors affecting side effect of drugs. In "Drug Toxicity". Garad JM (Ed) p. 51-89, Taylor and Francis Ltd., London, 1979.
5. Evans DAP, KA Manley, VA Mc Kusick: Genetic control of isoniazid metabolism in man. Br. Med. J. 2: 485-91, 1960.
6. Drayer DE, MM Reidenberg: Clinical consequences of polymorphic acetylation of basic drugs. Clin. Pharmacol. Ther. 22: 251-8, 1977.
7. Evans DAP: An improved simplified method of detecting the acetylator phenotype. J. Med. Gen. 6: 405-7, 1969.
8. Goldstein A, L Aronow, SM Kalman: Pharmacogenetics and drug idiosyncrasy. In "Principles of Drug Action. The Basis of Pharmacology", p. 452-4, 2nd ed. Willey International, New York, 1974.
9. Duru S: Modern tüberküloz tedavisinde bireylerin asetilasyon hızlarının saptanmasının önemi. Mikrobiyoloji Bülteni, 13: 53-61, 1979.
10. Şardaş S, AE Karakaya, İ Çok: Determination of the acetylator phenotype in a Turkish population. Clin Gen. 29: 185-6, 1986.
11. Reidenberg MM, JII Martin: Acetylator phenotype of patients with Systemic Lupus Erythematosus. Drug Metab. Dispos. 2:71-3, 1974.
12. Devadatta S, PRJ Gangadharam, RH Andrews, W Fox, CV Ramakrushnan, JB Selkon, S Velu: Peripheral neuritis due to isoniazid. Bull. World Health Org. 23: 587-98, 1960.
13. Perry HM: Late toxicity to hydralazine resembling systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. Am. J. Med. 54:58-72,1972.
14. Foad B, A Litwin, H Zimmer, EV Hess: Acetylator phenotype in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 20: 815-8, 1977.
15. Fishbein E, D Alorcon Segovia: Slow acetylation phenotype in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 22:95-61, 1979.
16. Şardaş S, AI Karakaya, OS Şardaş: Acetylation phenotype in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 29: In Press, 1986.

17. Lower GM Jr: Concepts is causality: Chemically induced human urinary bladder cancer. *Cancer*, 49: 1056-66, 1982.
18. King II, JC Bailer: Epidemiology of urinary bladder cancer. A review of selected literature. *J. Chron. Dis.* 19: 735-72, 1966.
19. Cole P, R Hoover, GII Freidell: Occupation and cancer of the lower urinary tract. *Cancer*. 29: 1250-60, 1962.
20. International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Some Aromatic Azo Compounds. Vol. 8. International Agency for Research on Cancer. Lyon 1975.
21. Miller EC, JA Miller: Mechanism of chemical carcinogenesis. Nature of proximate carcinogens and interaction with macromolecules. *Pharmacological Reviews*, Part II, 18: 805-38, 1966.
22. Kayaalp SO: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt I, 2. Baskı, 277, Nüve Matbaası, Ankara, 1981.
23. Lower GM, T Nilsson, CE Neslon, H Wolf, TE Gansky, GT Bryan: N-acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer: approaches in molecular epidemiology. Preliminary results in Sweden and Denmark. *Environ. Health Perspect.* 29: 71-91, 1979.
24. Karakaya AE, I Çok, S Şardaş, O Göğüs, OS Şanlaş: N-acetyltransferase phenotype of patients with bladder cancer. *Human Toxicol.* 5: In Press, 1986.
25. Rawlins MD: N-acetylation phenotype in bladder cancer. *Human Toxicol.* 1:443-5, 1982.
26. Mommsen S, NM Barfod, J Aagaard: N-acetyltransferase phenotypes in urinary bladder carcinogenesis of a low risk population. *Carcinogenesis.* 6: 199-201, 1985.