

Zenobiyotiklerin Metabolizması

Serap ÜNÜBOL AYPAK

Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Aydın, Türkiye

Geliş tarihi: 23.03.2009

Kabul Tarihi: 06.07.2009

ÖZET

Organizmaların karşılaştığı yabancı kimyasal maddeler veya ilaçlar zenobiyotikler olarak adlandırılır. Zenobiyotikler, vücut için toksik maddeler olup, vücuda alındıktan sonra etki yerlerine dağılırlar ve çeşitli yollarla elimine edilmeye çalışılırlar. Bunların metabolize edildiği ana organ karaciğerdir. Yaklaşık 30 farklı enzim zenobiyotik metabolizmasına katılan tepkimeleri kataliz eder. Metabolizasyon işlemi iki aşamada gerçekleşir. Birinci aşamanın ana tepkimesi sitokrom P450 olarak bilinen bir grup monoooksijenaz tarafından kataliz edilen hidroksillenmedir. İkinci aşamada hidroksilenmiş ürünler glukuronik asit, sülfat veya glutatyon gibi bir grup hidrofilik bileşiklerle konjuge edilir. Böylece lipofilik maddeler vücuttan atılabilecek suda çözünür bileşikler haline çevrilir. Zenobiyotik metabolizmasının daha iyi anlaşılması, zenobiyotiklerin zararlı etkilerinden korunmak için yapılacak olan çalışmalara zemin oluşturacaktır.

Anahtar Kelimeler

Zenobiyotik, Biotransformasyon, Sitokrom P450

Metabolism of Xenobiotics

SUMMARY

Foreign chemical substances or drugs which organisms faced are called xenobiotics. Xenobiotics, which are toxic substances for the body, disperse throughout the body after they are taken in and then they are eliminated by several ways. The main organ which they are metabolized is liver. Metabolisation process takes place in two stages. The first stage's main reaction is a hydroxylation which is catalysed by a group of monooxygenase called cytochrome P450. In the second stage hydroxylated products are conjugated with a group of hydrophilic compounds such as glucuronic acid, sulfate or glutathione. Thereby lipophilic substances are changed to soluble compounds in water which can be eliminated from the body. A better understanding of xenobiotic metabolism will establish a base for studies focusing on the protection from harmful effects of xenobiotics.

Key Words

Xenobiotic, Biotransformation, Cytochrome P450

GİRİŞ

Bütün organizmalar kaçınılmaz bir şekilde ve devamlı olarak yabancı kimyasallara ve zenobiyotiklere maruz kalırlar. Bunlar; ilaçlar, endüstriyel kimyasallar, pestisidler, pişmiş gıdaların piroliz ürünleri, alkaloidler, sekonder bitki metabolitleri, küfler, bitkiler ve hayvanlar tarafından üretilen toksinler gibi doğal ve insan yapımı kimyasallardır. Tıbbi açıdan önemli başlıca zenobiyotikler; kimyasal karsinojenler poliklorlu bifeniller, ve bazı böcek öldürücüler gibi çeşitli yollarla çevreye sızan bileşiklerdir. Zenobiyotikler biyolojik sistemlerde çok çeşitli etkiler gösterirler. Bu etkiler; ilaçlarda olduğu gibi yararlı, kimyasal zehirlere olduğu gibi zararlıdır (Rozman ve Klaasen 2001). Zenobiyotikler ve oluşan etkiler arasındaki ilişkinin tanımlanması için maruziyet ve hastalık sürecinde yer alan mekanizmaların belirlenmesi gerekir. Bu çok basamaklı süreç, kimyasal maruziyetle başlar, internal doz ve biyolojik olarak etkin dozla devam eder, yapı ve fonksiyonlarda değişiklikler oluşturduktan sonra hastalığın ortaya çıkmasıyla sonuçlanır (Akay 2004). Günümüzde insanlar ve hayvanlar, yabancı kimyasallarla gitgide daha fazla karşılaşmaktadırlar. Bu kimyasal saldırıyla nasıl başa çıkılacağına öğrenilmesinde zenobiyotiklerin hücre düzeyinde nasıl işlendiğinin anlaşılması büyük önem taşır ki bu da metabolizmayı

anlamakla olur. Metabolizma ve biyotransformasyon sözcükleri genellikle eş anlamlı olarak kullanılsa da aslında metabolizma, zenobiyotiklerin emilim, dağılım ve eliminasyonunu (biyotransformasyon ve ekskresyon) aşamalarının tümünü içerir (Kato ve ark. 1989).

Zenobiyotiklerin Emilimi, Dağılımı ve Eliminasyonu

Zenobiyotiklerin vücut membranlarından geçerek kan dolasımına girmesi emilim olarak tanımlanır. Gastrointestinal kanal, solunum sistemi ve deri, zenobiyotiklerin vücuda girdikleri en önemli yollardır (Gelal 2003; Rozman ve Klaasen 2001). Bununla birlikte, zenobiyotikler deri altı, kas içi, rektal yol gibi diğer yollarla uygulandığında da emilebilmektedir. Zenobiyotiklerin gastrointestinal kanaldan emilimi, fizikokimyasal özelliklerine ve gastrointestinal kanalı etkileyen fizyolojik faktörlere bağlıdır. Moleküler ağırlığı düşük ve iyonize olmamış formda olan zenobiyotikler biyolojik membranlardan pasif difüzyon ile geçerler. İyonize olmamış ajanların lipid/su partiyon katsayısı (lipofilikliği), dolayısıyla, hücre membranından emilim hızı ve oranı daha fazladır. İnce barsaklar, anatomik özellikleri ve ilacın burada kalış süresinin daha uzun olması nedeniyle başlıca emilim yeridir (Kayaalp 2002; Rozman ve Klaasen 2001).

Gastrointestinal kanalda, zenobiyotiklerin emilimini azaltan aktif transport sistemleri bulunmaktadır. Enterositlerdeki p-glikoproteinleri, bazı ilaçları hücrelere alındıktan sonra tekrar barsak lümenine doğru atarak, emilimlerini azaltır (Zhang ve Benet 2001).

Akciğerler toksik gazların, volatil solventlerin ve aerosollerin vücuda alınmalarında önemli bir yoldur. Hava ve kan arasındaki değişim alveollerde meydana gelir. Alveolar epitelin çok ince ve yüzey alanının çok geniş olması, yüksek kan perfüzyonuna sahip olması, akciğerlerin vücuttaki etkin emilim alanlarından biri olmasını sağlar. Akciğerler aracılığı ile olan emilim ince barsaklardan olan emilimden daha hızlıdır (Gedal 2003; Niesink 1996).

Toksik maddelere deri yolu ile maruz kalınabilmektedir. Derinin geçirgenliği çok fazla olmasa da bazı zenobiyotikler deriden sistemik etki oluşturabilecek kadar fazla emilebilir. Özellikle yağda eriyen maddelerin deriden emilimi fazladır. Organik fosforlu ve organik klorlu insektisidler, sinir gazları, iyot ve ağır metal tuzları deriden emilimi fazla olan ajanların başında gelir (Dökmeci 2003).

Emilim sonucunda kana geçen zenobiyotikler, kapillerden damar dışına geçerek interstisyel sıvıya ve etki yerine dağılırlar. Kapillerden damar dışına geçme genellikle pasif difüzyonla olur. Suda çözünen küçük moleküller su kanallarından veya hücre membranındaki porlardan geçerler. Lipidde çözünen moleküller ise direkt hücre membranından geçerler. Polaritesi yüksek ve büyük moleküller ağırlığa sahip moleküller ise geçiş için özel transport mekanizmalarını kullanır. Doku perfüzyonu, pH, zenobiyotiklerin fizikokimsal özellikleri, protein ve dokulara bağlanma affiniteleri ve fizyolojik engeller (kan-beyin bariyeri, plasenta) dağılımı etkileyen faktörlerdir (Gedal 2003).

Bazı zenobiyotikler dokularda hücre içi veya hücre dışı yapılarla bağlanarak depo edilirler. Böylece affinitelerinin fazla olduğu dokularda selektif olarak birikirler. Bazı organik fosforlu insektisidler yağda depolanır. Yağ dokusu üzerinde bilinen bir toksik etkileri yoktur ve bu depolanmaya bağlı olarak hedef organa ulaşan miktar azalır. Fakat açlıkta yağ depolarından mobilize olarak toksik etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilirler (Rozman ve Klaasen 2001).

Emilim ve dağılım aşamalarından sonra, zenobiyotikler vücuttan uzaklaştırılmaya çalışılır. Metabolizma (biyotransformasyon) ve atılım (ekskresyon) eliminasyonda rol oynayan temel iki olaydır. Lipofilik yapıdaki zenobiyotikler biyotransformasyona uğrayarak hidrofilik hale geçer ve idrar ile atılır. Atılım ise, kimyasal yapısı değişen zenobiyotiklerin çeşitli yollardan organizmayı terk etmesidir. Zenobiyotiklerin vücuttan eliminasyonunda rol oynayan en önemli iki organ, böbrekler ve karaciğerdir (Lock ve Reed 1998; Sturgill ve Lambert 1997). İnce barsaklar da metabolizasyonda rol oynar (Kaminsky ve Zhang 2003). Uçucu maddeler akciğerlerden elimine edilir. İnhale edilen zenobiyotiklerin biyotransformasyonunda nasal epiteller önemli rol oynarlar. Feçes, safra, vücut sekresyonları ve süt ile eliminasyon da diğer yollar arasındadır. Böbreklerden ilaçların ve metabolitlerinin eliminasyonu glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve pasif tübüler reabsorpsiyon ile olur (Gedal 2003; Rozman ve Klaasen 2001).

Biyotransformasyon enzimleri

Zenobiyotik biyotransformasyon enzimleri bütün vücuda dağılmıştır ve pek çok subseleüler kompartmanda bulunur. Omurgalılarda karaciğer biyotransformasyon reaksiyonlarını katalizleyen enzimler için en zengin kaynaktır. Biyotransformasyon enzimleri başta karaciğerin parankimal hücrelerinde (hepatositlerde) olmak üzere, böbrekte tubulus hücrelerinde, akciğerde klara hücrelerinde, ince barsakta mukoza hücrelerinde, testislerde sertoli hücrelerinde bulunurlar. Aynı zamanda deri, akciğerler, burun mukozası, göz, adren, pankreas, dalak, kalp, beyin, ovaryum, plasenta, plazma, eritrosit, trombosit, lenfosit ve aortada da bulunur. Karaciğer ve diğer pek çok organda bulunan zenobiyotik biyotransformasyon enzimleri büyük oranda endoplazmik retikulumla (mikrozomlara) ya da sitozole lokalize olmuşlardır. Daha az oranda da mitokondri, çekirdek ve lizozomlarda bulunurlar. Sitozolik enzimler; alkol, aminler, ksantinleri okside eden enzimlerdir. Biyotransformasyon olayları %90 mikrozomal enzimlerle, %10 sitozolik enzimlerle olur (Lang ve Pelkonen 1999; Rozman ve Klaasen 2001).

Mikrozomal monooksijenazların en önemli enzim sistemi sitokrom P450 enzim sistemidir (Anzenbacher ve Anzenbacherova 2001; Guéguen ve ark. 2006) Bu sistemin karaciğer dışında, insan vücudunda yüzlerce tip izozimi mevcuttur. Hem proteindir ve Fe⁺³ içerir. Endoplazmik retikulumdaki ana monooksijenazlardır. Bu adla anılmalarının sebebi kimyasal olarak indirgenmiş ve daha sonra karbonmonoksit maruz bırakılmış mikrozom preparatlarının 450 nm'de keskin bir pik göstermesi ve enzimin bu sırada keşfedilmiş olmalarıdır (Guéguen ve ark. 2006; Lewis 2003). Vücutta alınan ilaçların %50'si sitokrom P450 izoformları tarafından metabolize edilir (Synder 2000). Aynı zamanda ilaçların etki süresinin ve şiddetinin belirlenmesinde önemli görevleri vardır. Mikrozomal ve mitokondrial P450 enzimlerinin, steroid hormonların, safra asitlerinin, yağda çözünen vitaminlerin biosentezinde ve katabolizmasında rol oynaması, sitokrom P450'nin katalitik çok yönlülüğünü gösterir (Guéguen ve ark. 2006). İnsan karaciğer mikrozomları zenobiyotiklerin ve endojen substratların biyotransformasyonu için en az 15 farklı sitokrom P450 enzimi bulundurur (Guenrich 1994; Wrighton ve Stevens 1992). Bir diğer monooksijenaz da flavin monooksijenaz (FMO) olup sitokrom P450'ye benzer. Karaciğer, böbrek ve akciğerlerin endoplazmik retikulumunda yerleşim gösterirler. Nitrojen, sülfür ve fosfor heteroatomlarını içeren zenobiyotiklerin oksidasyonu ve bazı inorganik iyonların oksidasyonunu yürütürler (Cashman 1995; Lawton ve ark. 1994; Rozman ve Klaasen 2001; Ziegler 1993).

Zenobiyotik Metabolizmasının Evreleri

Zenobiyotik metabolizması başlıca iki evrede ele alınır; Birinci evrenin ana tepkimesi sitokrom P450 olarak da bilinen bir grup monooksijenaz tarafından kataliz edilen hidroksillenmedir. İkinci evrede hidroksillenmiş türler glukuronik asit, sülfat veya glutatyon gibi bir grup hidrofik bileşiklerle konjuge edilir. Zenobiyotik metabolizmasının bu iki evresinin genel amacı bunların suda çözünürlüğünü arttırmak ve böylece vücuttan atılmalarını kolaylaştırmaktır. Bu iki evre sonunda lipofil maddeler vücuttan atılabilecek suda çözünür bileşikler haline çevrilir (Guéguen ve ark. 2006; Wilson ve Nicholson 2003).

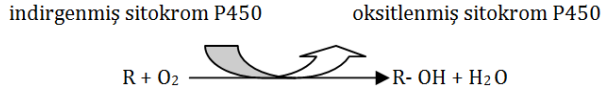
Birinci Evre Tepkimeleri

Birinci evrenin ana tepkimesi hidroksillenme olup bundan sorumlu enzimlere monooksijenazlar denir. Bir

monooksijenaz (sitokrom P450) tarafından katalizlenen tepkime şu şekildedir:



Bu formüldeki RH ilaçlar, karsinojenler, pestisitler, petrol ürünleri, kirlilikler gibi pek çok zenobiyotikleri simgeler. Buna ek olarak bazı steroidler, eikozanoidler, yağ asitleri ve retinoidler gibi iç kaynaklı bileşikler de substrat olarak kullanılırlar. Substratlar genellikle lipofildir ve hidroksilasyon ile daha hidrofil hale getirilirler (Murray ve ark. 1996; Synder 2000).



Diğer bir önemli oksidasyon sistemi alkol, aldehit ve keton oksidasyon redüksiyon sistemidir. Alkoller, aldehitler ve ketonlar, alkol dehidrogenaz, aldehit dehidrogenaz ve aldehit oksidaz enzimleriyle oksitlenirler. Primer, sekonder ve tersiyer aminlerin oksidatif deaminasyonunda görevli enzimler ise monoamin oksidaz (MAO), daimin oksidaz (DAO) ve poliamin oksidaz (PAO)'dır (Weyler ve ark. 1992). Az rastlanılan diğer iki oksidasyon tepkimesi de aromatisasyon ve peroksidad bağımlı kooksidasyondur (Eling ve ark. 1990).

İkinci Evre Tepkimeleri

İkinci evre biyotransformasyon tepkimeleri; glukuronidasyon, sülfatasyon, glutatyon ile konjugasyon, aminoasitlerle konjugasyon, asetilasyon ve metilasyonudur. Bu tepkimelerin kofaktörleri zenobiyotiklerde mevcut olan ya da birinci evre biyotransformasyon sırasında oluşan fonksiyonel gruplarla reaksiyona girer (Paulson ve ark. 1986).

İkinci evre tepkimeleri çoğunlukla konjugasyon reaksiyonlarıdır. Bazı endojen maddelerin ya doğrudan zenobiyotik kendisine veya birinci evre tepkimeleri sonucu ortaya çıkan herhangi bir metabolitine kovalent bağlarla bağlanarak geçirdiği reaksiyonların tümüne konjugasyon, oluşan ürüne de konjugat denir. İkinci evre tepkimeleri genellikle daha polar, suda çözünür bileşikler meydana getirir. Bu reaksiyonlar genellikle detoksifikasyona yöneliktir (Murray ve ark. 1993; Paulson ve ark. 1986).

Zenobiyotikler birinci evre tepkimelerinde genellikle daha polar, hidroksillenmiş türevlere dönüştürüldükten sonra ikinci evre tepkimelerinde glukuronik asit, sülfat veya glutatyon gibi moleküllerle konjuge edilir. Böylece suda daha fazla çözünür hale gelen zenobiyotikler idrar veya safra ile atılırlar (Murray ve ark. 1993, Niesink 1996).

Glukuronidasyon: Kedi ailesi haricindeki memeli türlerinde görülen başlıca biyotransformasyon yoludur. Aynı zamanda en sık görülen konjugasyon tepkimesidir (Dökmeci 2003; Mackenzie ve ark. 1992; Miners ve Mackenzie 1992). Glukuronidasyon için gerekli kofaktör üridin difosfat glukuronik asit (UDP- glukuronik asit) olup, reaksiyon, karaciğer, böbrek, barsak, deri, beyin, dalak ve nasal mukoza gibi dokuların endoplazmik retikulumunda bulunan UDP-glikoziltransferazlar tarafından katalizlenir (Mackenzie ve ark. 1992). Glukuronidasyon bölgesi genellikle bir elektrondan zengin nükleofilik heteroatomdur (O, N veya S). Bundan dolayı glukuronidasyon için substratlar alifatik alkoller ve fenoller, karboksilik asitler, primer ve sekonder alifatik aminler ve serbest sülfidril grupları gibi fonksiyonel

gruplar içerirler (Rozman ve Klaasen 2001). Anilin, benzoik asit, fenol ve birçok steroidler glukuronidler halinde atılırlar (Murray ve ark. 1993).

Sülfatasyon: Sülfat konjugasyonu da denilen bu reaksiyon genellikle suda çok çözünen bir sülfirik asit esteri üretir. Reaksiyon başlıca karaciğer, böbrek, intestinal kanal, akciğer, trombosit ve beyinde bulunan sülfosiltransferazlar tarafından katalizlenir. Kofaktör 2' fosfoadenozin- 5' fosfosülfattır (PAPS). Sülfat konjugasyonu PAPS'dan zenobiyotige SO₃ transferini içerir. Sülfatasyona uğrayan başlıca zenobiyotikler ve endojen bileşikler; primer ve sekonder alkoller, fenoller, alifatik ve aromatik aminlerdir (Rozman ve Klaasen 2001).

Glutatyon ile konjugasyon: Bir grup potansiyel toksik elektrofilik zenobiyotik nükleofilik glutatyon konjuge edilir. Bu tepkimeleri katalizleyen enzimler glutatyon S-transferazlardır. Büyük oranda karaciğer sitozolünde küçük oranda diğer dokularda bulunurlar. Glutatyon konjugatları atılmadan önce daha ileri metabolize edilirler. Glutatyon, ilaçlar ve karsinojenler gibi toksik bileşiklere karşı önemli bir savunma mekanizması oluşturur (Murray ve ark. 1993; Paulson ve ark. 1986).

Aminoasit konjugasyonu: Karboksilik asitlerin aminoasit konjugasyonu ve hidroksilaminlerin aminoasit konjugasyonu olmak üzere ikiye ayrılır. Birinci reaksiyon, karboksilik asit içeren bir zenobiyotikle, glisin, glutamin, taurin gibi bir aminoasitin amino grubu arasında, ikinci reaksiyon ise bir aromatik hidroksilamin içeren zenobiyotikle, serin ve pirolin gibi aminoasitlerin karboksil grubu arasında gerçekleşir. Benzoik asitin glisinle hippurik asit oluşturmak üzere reaksiyonu 1842'de ilk keşfedilen biyotransformasyon reaksiyonu olması açısından önemlidir (Paulson ve ark. 1986; Rozman ve Klaasen 2001).

Diğer tepkimeler: Bir kısım zenobiyotik de asetiltransferazlar ve metiltransferazlarla kataliz edilen asetilleme ve metilleme tepkimeleriyle metabolize edilir. Asetilasyonda asetil grubu asetil-CoA'dan alınır. N-asetil transferaz enzimi aracılığıyla primer amin(NH₂) ve sülfonil amid (SO₂NH₂) grubuna bağlanır. Metilasyonda, metil transferaz, metil grubunu metiyoninden alır. Oksijen, nitrojen ve sülfür nükleofilleri içeren zenobiyotiklerin metilasyonunda SAM (S-adenozilmetionin) en önemli koenzimdir (Murray ve ark. 1993; Rozman ve Klaasen 2001).

Zenobiyotik Metabolizmasını Etkileyen Etmenler

Çeşitli etmenler zenobiyotikleri metabolize eden enzimlerin etkinliklerini etkiler. Enzimlerin etkinlikleri türler, hatta bireyler arasında önemli farklılıklar gösterirler. Örneğin çocuklar, yetişkinlere göre çok daha duyarlıdır (Strolin ve ark. 2005). Canlı organizmalar zararlı zenobiyotiklerin hücrede birikimini önlemek için çeşitli eliminasyon yolları geliştirmişler, evrim sürecinde bu zararlı kimyasalları metabolize etme kapasitelerini arttırmışlardır. Bazı enzimlerin etkinliği yaş ve cinsiyete bağlı olarak da değişir. Bazı zenobiyotiklerin metabolitleri zenobiyotik metabolize eden enzimlerin etkinliğini uyarabilir veya inhibe edebilir (Lang ve Pelkonen 1999).

Bir kısım zenobiyotikler çok düşük dozlarda bile zehirliyen bazılarının daha yüksek dozları bile toksik etki yapmayabilir (Niesink 1996). Zenobiyotiklerin toksik etkileri birkaç ana başlıkta incelenebilir. İlk olarak zenobiyotikler hücre ölümüne neden olabilecek kadar büyük bir hücre hasarı oluşturabilirler. Zenobiyotiklerin sitotoksite oluşturmada kullandığı önemli yollardan biri zenobiyotik metabolizması sonucu oluşan etkin türlerin

hücrenin özellikle, DNA, RNA ve proteinler gibi bir takım makromoleküllerine kovalent bağlanmasıdır. Etkin zenobiyotiğin bağlandığı makromolekül hücre yaşamı için vazgeçilmez değerde ise sitotoksik etki oldukça hızlı bir şekilde ortaya çıkar. İkinci olarak, bir zenobiyotiğin etkin türleri antijenliğini değiştirmek üzere bir proteine bağlanabilir. Burada zenobiyotik bir haptten olarak davranır. Oluşan antikolar normal hücreli biyokimyası bozan bağışıklık mekanizmalarıyla hücreyi tahrip edebilirler. Üçüncü olarak bazı kimyasallar karsinojenik hale gelmek için endoplazmik retikulumdaki monooksijenazlarla etkinleştirilmeye gereksinim duyarlar. Bu sebeple dolaylı karsinojenler diye adlandırılırlar. Yani endoplazmik retikulumda bulunan monooksijenazlar ve diğer zenobiyotik metabolize edici enzimlerin etkinlikleri bu tür bileşiklerin zehirsizleştirilmeye uğrayıp uğramayacaklarının belirlenmesine yardım eder (Murray ve ark. 1996).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla birtakım nükleer reseptörler, zenobiyotik metabolize edici enzimleri kontrol için anahtar mediatörler olarak kabul edilmişlerdir. CAR (constitutive active/androstane receptor) ve PXR (pregnane X receptor) NR11 nükleer reseptör ailesinin iki üyesidir. Bunlar endojen metabolizma ve eksojen kimyasallardan kaynaklanan toksik yan ürünlerin eliminasyonunu sağlamak için sensör görevi görürler (Kliewer 2003; Timsit ve Negishi 2006). Nükleer reseptör agonisti veya antagonisti ilaçlar veya zenobiyotiklerle tedavi pek çok toksisiteye, terapötik etkilerin azalmasına ya da endobiyotik metabolizması bozukluklarına yol açabilir (Orans ve ark. 2005).

SONUÇ

Günümüz endüstrisinde kullanılan kimyasal maddelerin 500'den fazlası insan vücuduna geçebilmekte ve bunlardan bazıları vücuda önemli zararlar verebilmektedir. Zenobiyotik adını verdiğimiz vücuda yabancı kimyasal maddelerin giderek artan kontrolsüz kullanımı, sadece insanları değil, çevremizdeki hayvan ve bitkileri de olumsuz yönde etkileyerek ekolojik dengeyi bozmaktadır.

Çeşitli kaynaklardan çevreye verilen pestisitler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, plastik hammaddeleri, poliklorlu bifeniller, dioksinler, furanlar, alkilfenoller, steroller, deterjanlar vb. gibi zenobiyotik kimyasallar verildikleri çevredeki canlılar üzerinde östrojenik, mutajenik, karsinojenik veya toksik özellikler gösterebilmektedirler. Bu maddelerin çoğu çeşitli yollarla canlılar tarafından alınmakta, depolanmakta ve besin zinciri ile diğer canlılara taşınmaktadır. Sanayileşmenin gittikçe arttığı dünyamızda kimyasal saldırının önüne geçmek ya da ondan kaçmak mümkün görünmemektedir. İstmeden maruz kaldığımız bu kimyasallardan en az düzeyde etkilenmenin yollarını aramak için ilk adım olarak zenobiyotik metabolizmasını anlamaya çalışmalıyız.

KAYNAKLAR

- Akay C (2004).** Biyomarkörlerin toksikolojide kullanımı. *Gülhane Tıp Derg*, 46(1): 73-83.
- Anzenbacher P, Anzenbacherová E (2001).** Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci*, 58 (5-6): 737-747.
- Burchel B, Coughtrie MWH (1992).** UDP glucuronosyltransferases. Pharmacogenetics of Drug Metabolism. Pergamon, London.
- Cashman JR (1995).** Structural and catalytic properties of the mammalian flavin containing monooxygenase. *Chem Res Toxicol*, 8, 165-181.

- Dökmeci İ (2003).** Toksikoloji: Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- Eling TE, Thompson DC, Foureman GL (1990).** Prostaglandin H syntetase and xeno-biotic oxidation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 30, 1-45.
- Gelal A (2003).** Ksenobiyotiklerin Emilim, Dağılım ve Eliminasyonu. T. Klin Farmakoloji, 1, 6-9.
- Guéguen Y, Mouzat K, Ferrari L et al. (2006).** Cytochromes P450: xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance. *Ann Biol Clin*, 64(6): 535-548.
- Guenrich FP (1994).** Catalytic selectivity of human cytochrome P450 enzymes: Relevance to drug metabolism and toxicity. *Toxicol Lett*, 70, 133-138.
- Kaminsky LS, Zhang QY (2003).** The small intestine as a xenobiotic-metabolizing organ. *Drug Metab Dispos*, 31 (12): 1520-1525.
- Kato R, Estabrook RW, Cayen MN (1989).** Xenobiotic Metabolism and Disposition. Taylor and Francis, London.
- Kayaalp SO (2002).** Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe-Tas Kitapçılık, Ankara.
- Kliewer SA (2003).** The nuclear pregnane X receptor regulates xenobiotic detoxification. *J Nutr*, 133, 2444-2447.
- Lang M, Pelkonen O (1999).** Metabolism of xenobiotics and chemical carcinogenesis. *ARC Sci Publ*, 148, 13-22.
- Lawton MP, Cashman JR, Cresteil T (1994)** A nomenclature for the mammalian flavin containing monooxygenase gene family based on amino acid sequence identities. *Arch Biochem Biophys*, 308, 254-257.
- Lewis DF (2003).** P450 structures and oxidative metabolism of xenobiotics. *Pharmacogenomics*, 4 (4): 387-395.
- Lock EA, Reed CJ (1998).** Xenobiotic metabolizing enzymes of the kidney. *Toxicol Pathol*, 26 (1): 18-25.
- Mackenzie PI, Rodbourne L, Stranks S (1992).** Steroid UDP glucuronosyltransferases. *J Steroid Biochem*, 43, 1099-1105.
- Miners JO, Mackenzie PI (1992).** Drug glucuronidation in humans. *Pharmacol Ther*, 51, 347-369.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (1996).** Harper'ın Biyokimyası. Barış Kitabevi, İstanbul.
- Niesink RJM (1996).** Absorption, distribution and elimination of xenobiotics. In: Toxicology: Principles and Applications, Niesink RJM, Vries J, Hollinger MA (Eds), CRC Press, Florida.
- Orans J, Teotico DG, Redinbo MR (2005).** The nuclear xenobiotic receptor pregnane X receptor: recent insights and new challenges. *Mol Endocrinol*, 19 (12): 2891-2900.
- Paulson GD, Caldwell J, Hutson DH, Menn JJ (1986).** Xenobiotic Conjugation Chemistry. American Chemical Society, Washington DC.
- Rozman KK, Klaassen CD (2001).** Absorption, distribution, and excretion of toxicants. In: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons Klaassen CD (Ed), The McGraw-Hill Companies, New York.
- Snyder R (2000).** Cytochrome P450, the oxygen-activating enzyme in xenobiotic metabolism. *Toxicol Sci*, 58 (1): 3-4.
- Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltes EL (2005).** Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 1 (3): 447-471.
- Sturgill MG, Lambert GH (1997).** Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. *Clin Chem*, 43 (2): 1512-1526.
- Timsit YE, Negishi M (2006).** CAR and PXR: the xenobiotic-sensing receptors. *Steroids*, 72 (3): 231-246.
- Weyler W, Hsu YP, Breakfield XO (1992).** Biochemistry and genetics of monoamine oxidase. In: Pharmacogenetics of Drug Metabolism, Kalow W (Ed), 333-336, Pergamon, London.
- Wilson ID, Nicholson JK (2003).** Topics in Xenobiochemistry: do metabolic pathways exist for xenobiotics? *Xenobiotica*, 33 (9): 887-901.
- Wrighton SA, Stevens JC (1992).** The human hepatic cytochrome P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol*, 22, 1-21.
- Zhang Y, Benet LZ (2001).** The gut as a barrier to drug absorption: Combined role of cytochrome P450 3A and P-Glycoprotein. *Clin Pharmacokinet*, 40, 159-168.
- Ziegler DM (1993).** Recent studies on the structure and function of multisubstrate flavin containing monooxygenases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 33, 179-199.