

METABOLISME XENOBIOTIK

dr. Dian Apriliana R., M.Med.Ed

Pengertian Xenobiotik

- Xenos = asing
- Xenobiotik adalah bahan kimia yang terdapat di dalam tubuh namun tidak dibutuhkan/diharapkan oleh tubuh makhluk hidup atau tidak diharapkan terdapat dalam jumlah yang berlebihan
- Contoh: obat-obatan, bahan pengawet makanan, polutan
- Penumpukan di dalam tubuh → efek toksik
- Agar tidak bersifat toksik maka harus dieliminasi dari tubuh melalui melalui urin, empedu, keringat dan udara ekspirasi.

- Xenobiotik harus diubah menjadi senyawa yg larut dalam air melalui suatu rangkaian metabolisme
- Metabolisme xenobiotik dapat terjadi di hepar dan jaringan ekstrahepatik (paru, ginjal, mukosa sal cerna, kulit)
- Metabolisme xenobiotik terdiri atas 2 fase:
 1. Fase reaksi non sintetik
 2. Fase reaksi sintetik/ konjugasi

Fase I

- Merupakan reaksi non sintetik
- Terjadi pembentukan gugus fungsional atau perubahan gugus fungsional yang sudah ada pada molekul xenobiotik
- Tujuan: membuat senyawa menjadi lebih polar dan digunakan sebagai substrat untuk reaksi konjugasi pada fase II
- Pada kondisi tertentu fase ini dapat merubah senyawa inaktif menjadi aktif

- Secara garis besar reaksi ini meliputi:
 - ▣ Oksidasi : penambahan gugus O_2^- dan hilangnya gugus H^+
 - ▣ Reduksi: penambahan gugus H^+ dan hilangnya gugus O_2^-
 - ▣ Hidrolisis: penambahan gugus OH^- dan H^+

Reaksi Oksidasi

- Reaksi oksidasi merupakan proses terbesar yang terjadi pada fase 1 (90%)
- Sebagian besar dikatalisis oleh enzim sitokrom P450 (CYP) → menghasilkan produk sampingan ROS (Reactive Oxygen Species), misal: superoksida (O^*), HO^* dan hidrogen peroksida (H_2O_2)
- ROS dapat merusak unsur-unsur di dalam mitokondria → kerusakan sel
- Dalam keadaan normal, ROS akan dinetralisir oleh sistem glutathion peroksidase yang terdapat di sitosol dan matrix

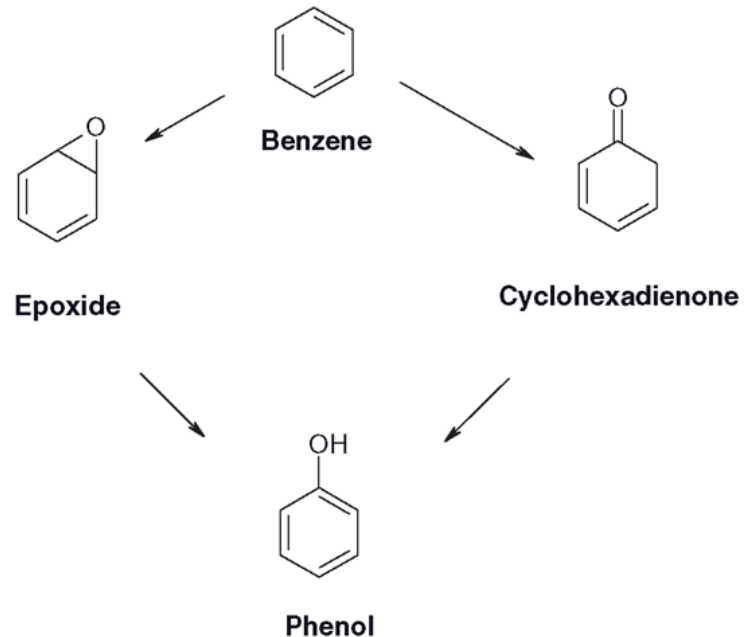
- Zat-zat yang dapat menginduksi aktifitas sitokrom P450 antara lain:
 - Acetaminophen
 - Rifampisin
 - Alkohol
 - Phenobarbital
 - Diazepam

Reaksi Oksidasi

Yang termasuk dalam reaksi oksidasi:

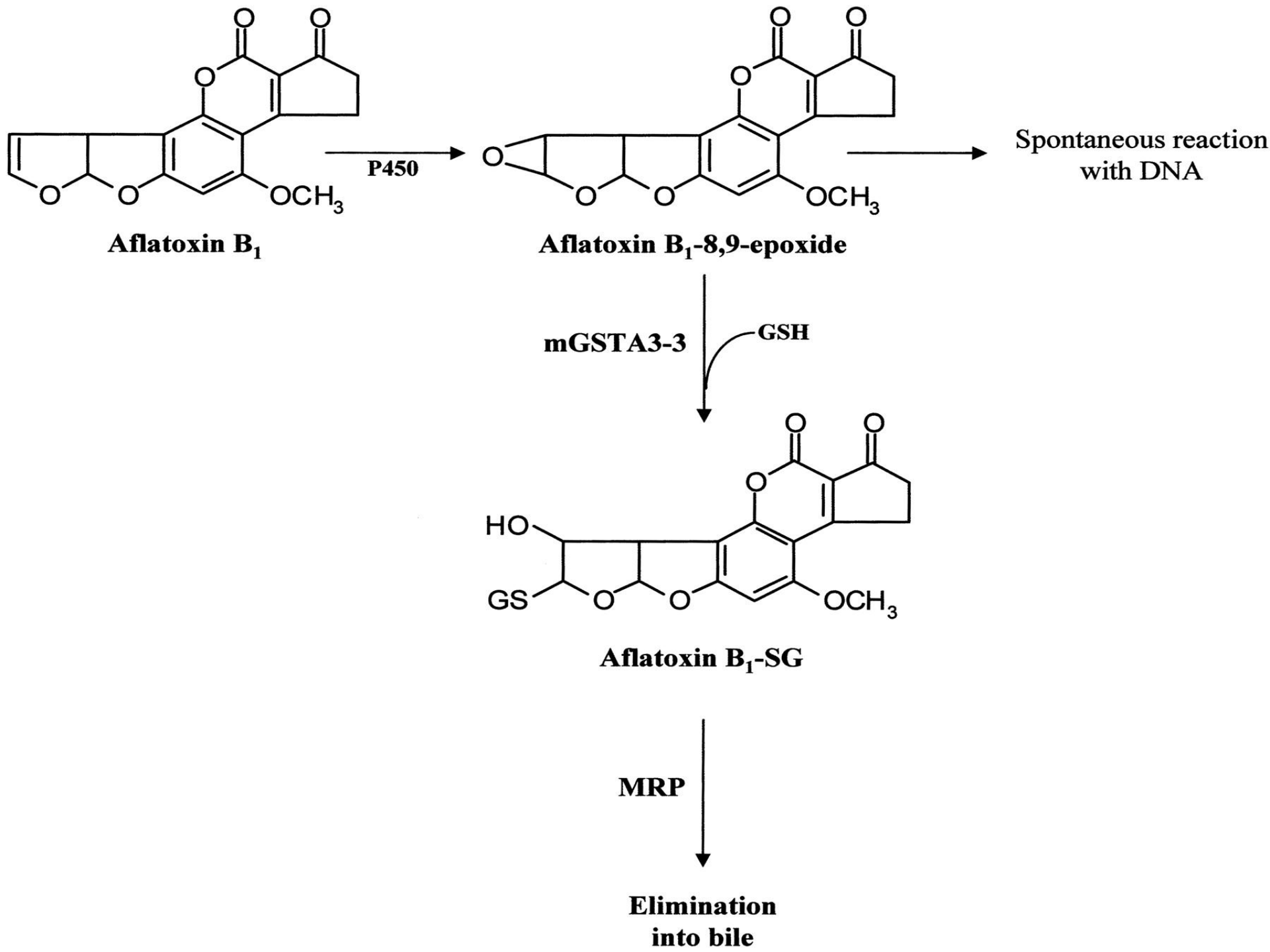
□ Aromatik hidroksilasi

- Dialami oleh hampir seluruh zat kimia yang mengandung cincin benzen
- Menghasilkan produk phenol



□ Epoksidasi

- Jalur untuk metabolisme zat-zat yang bersifat carcinogenik seperti zat aromatik hidrokarbon, mycotoxin (aflatoksin B1 dan vinyl chlorida)
- Epoksidasi Aflatoksin B1 merubah aflatoksin B1 menjadi senyawa aktif yang dapat bereaksi secara spontan dengan DNA sel → menyebabkan kerusakan jaringan hepar → sirosis/kanker
- Jamur apakah yang menghasilkan aflatoksin? Terdapat dimanakah jamur tersebut?



□ Hidroksilasi Alifatik

- Beberapa obat dimetabolisme dan dideaktivasi melalui jalur ini. Misalnya barbiturat pentobarbitone

□ Reaksi dealkilasi

- Reaksi dimana grup alkyl melekat pada oksigen, nitrogen atau sulfur
- Contoh senyawa yang mengalami N-dealkilasi → morfine, theofilin, amytriptilin
- Contoh senyawa yang mengalami O-dealkilasi → codein
- Contoh senyawa yang mengalami S-dealkilasi → 6-methylthiopurine



Bentuk lain dari reaksi oksidasi

- Oksidasi Nitrogen dan Sulfur
- Oksidasi deaminasi

Reaksi reduksi


- Penting untuk pembentukan gugus hidroksil atau amino yang dapat membuat obat menjadi metabolit lebih polar
- Reaksi yang termasuk dalam kelompok reaksi reduksi :
 - ▣ Nitro reduksi
 - Kloramfenikol mengalami nitro reduksi di usus yang dikatalisis oleh enzim yang dimiliki oleh flora normal usus
 - ▣ Azoreduksi
 - Obat yang mengandung grup Azo seperti prontosil akan mengalami reduksi dan menghasilkan bentuk aktif sulfaniamid
 - ▣ Reduksi dehalogenasi
 - Merupakan jalur penting untuk metabolisme senyawa CCl₄ (karbon tetraklorida) dan haloethan yang menghasilkan radikal bebas haloalkane → merusak hepatosit

Reaksi Hidrolisis

- Hidrolisis xenobiotik ester dan amida menghasilkan asam karboksilat, alkohol dan amina
- Beberapa enzim hidrolisis yang penting antara lain kolinesterase, karboksilesterase, arilesterase dan endopeptidase.

Fase II

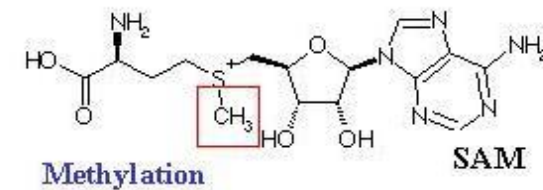
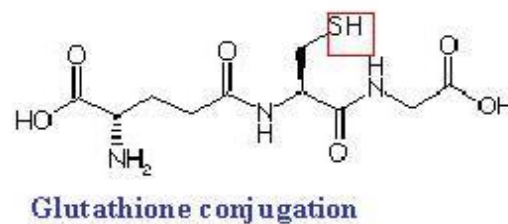
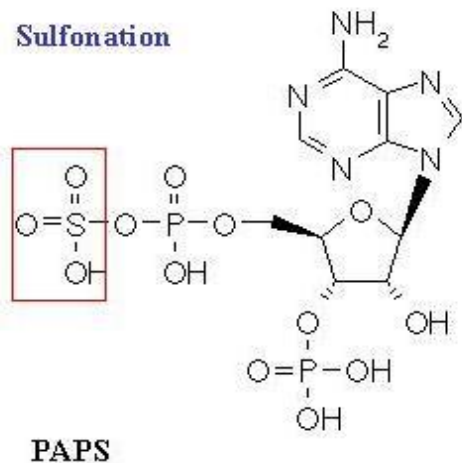
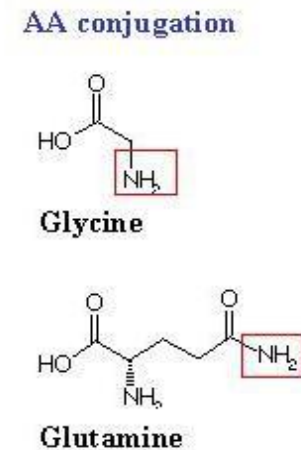
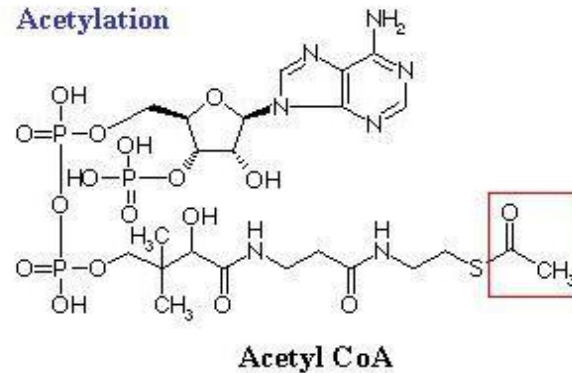
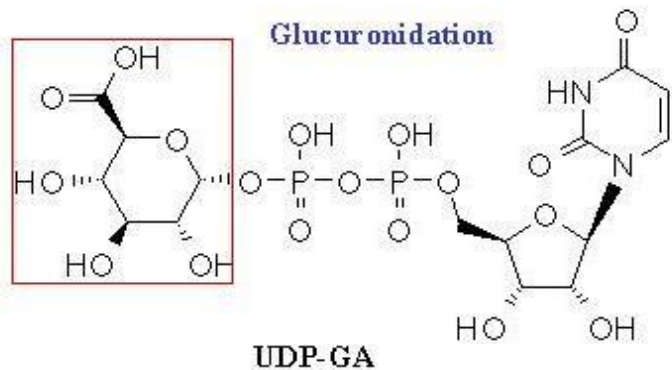
- Merupakan reaksi sintetik/konjugasi
- Terjadi penggabungan substrat yang dihasilkan dari reaksi fase I, pada gugus fungsionalnya dengan senyawa endogen (glukoronida, ester sulfat, glutation, asam amino (glysine dan glutamin), asam asetat)
- Reaksi sintesis ini meliputi:
 - ▣ Konjugasi dengan glukoronyl (glukoronidasi)
 - ▣ konjugasi dengan asam amino
 - ▣ Konjugasi dengan glutation
 - ▣ Konjugasi dengan sulfat

- 
- Hidrasi
 - Metilasi
 - Asetilasi
 - Reaksi fase 2 dikatalisis oleh enzim-enzim sitosolik kecuali glukoronil transferase


Senyawa endogen untuk konjugasi

Donor conjugate	Coenzym	Substrat terconjugasi	Enzym
Glukoronyl	UDP Asam glukoronat	-OH, -COOH, -NH ₂ , -NR ₂ , - SH, C-H 2-Acetylaminofluorene anilin, asam benzoat, meprobamate (obat penenang), fenol, dan steroid	UDP-glucoronyl transferase
Sulfat	3-Phospo Adenosin - 5'-Phosposulfate (PAP)	-OH, -NH ₂	Sulfotransferase
Glisin dan Glutamin	Aroyl coenzym A cosubstrat	-COOH	Glycine-N acyltransferase dan Glutamine-N- Acyltransferase

Donor conjugate	coenzym	Substrat terconjugasi	enzym
Glutathione	Glutathione (GSH)	Ar-X, areneoxide, epoxide, carbocation	Glutathione-S-transferase
Acetyl	Acetyl coenzym A	-OH, -NH ₂	Acetyltransferase
Methyl	S-Adenosyl Methionin (SAM)	-OH, -NH ₂ , -SH, heterocyclic N	Methyl transferase



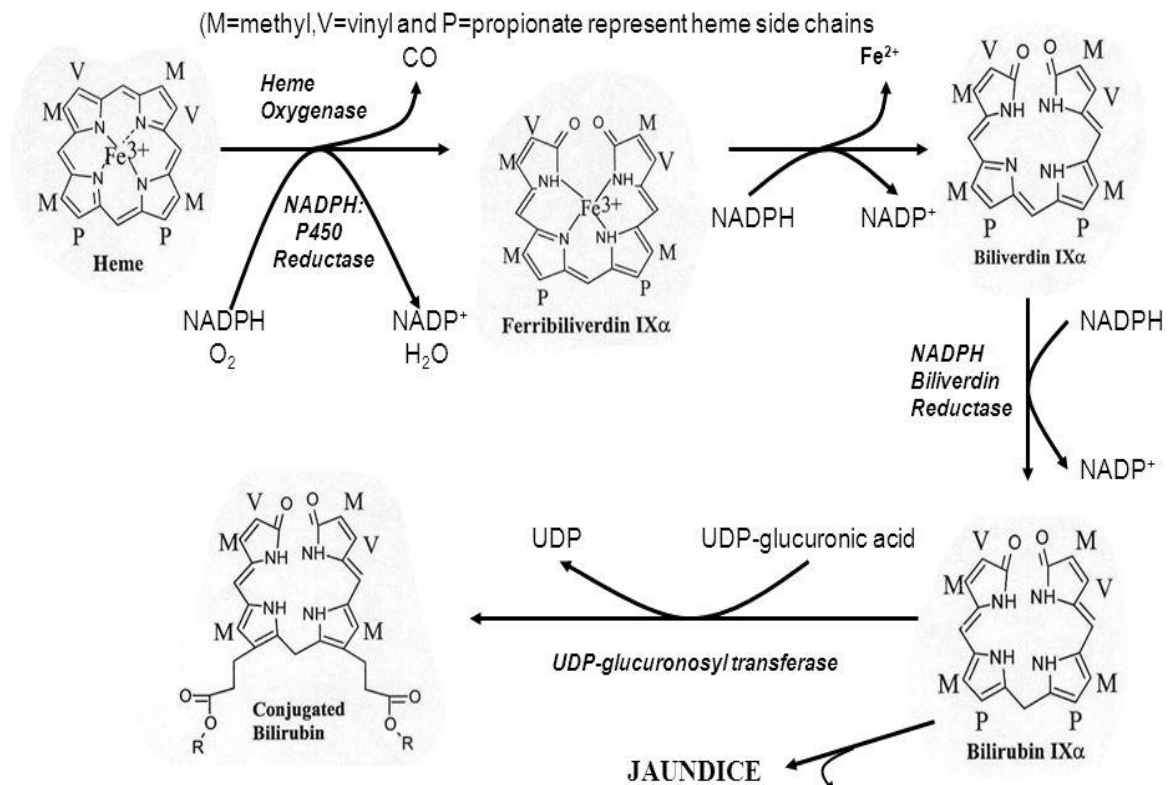
Cofactors for Phase II biotransformation

 Functional group that is transferred or reacts with the xenobiotic

Glukoronidasi

- Misal:
glukoronidasi
bilirubin.
- UDP-asam
glukoronic

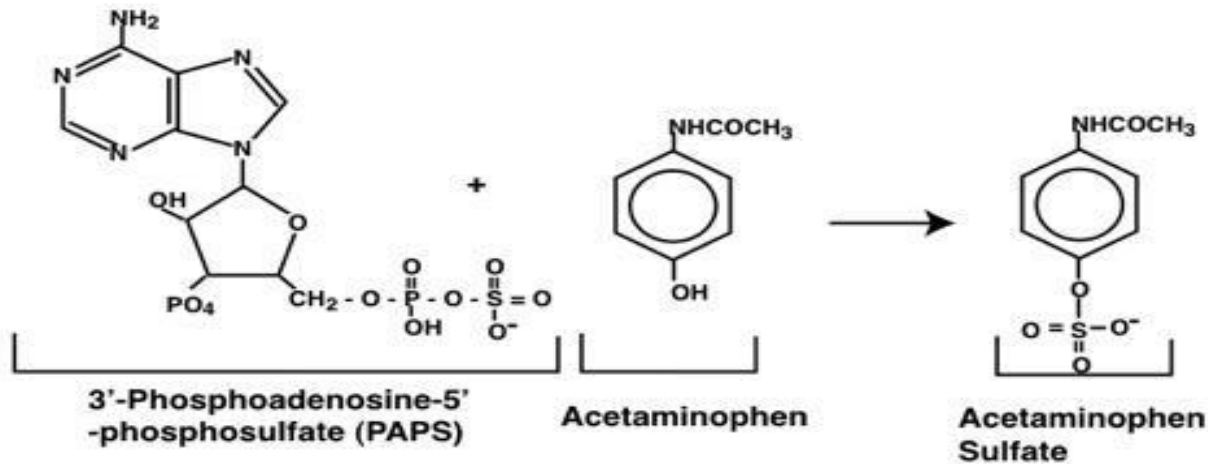
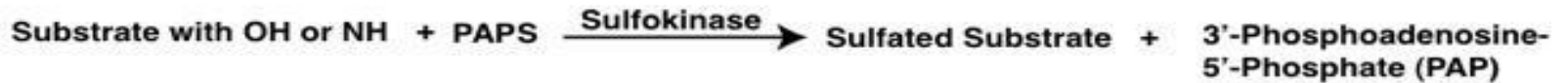
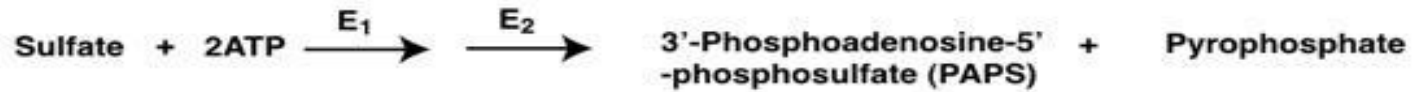
Metabolic pathway of heme degradation to bilirubin and detoxification of bilirubin by glucuronidation.



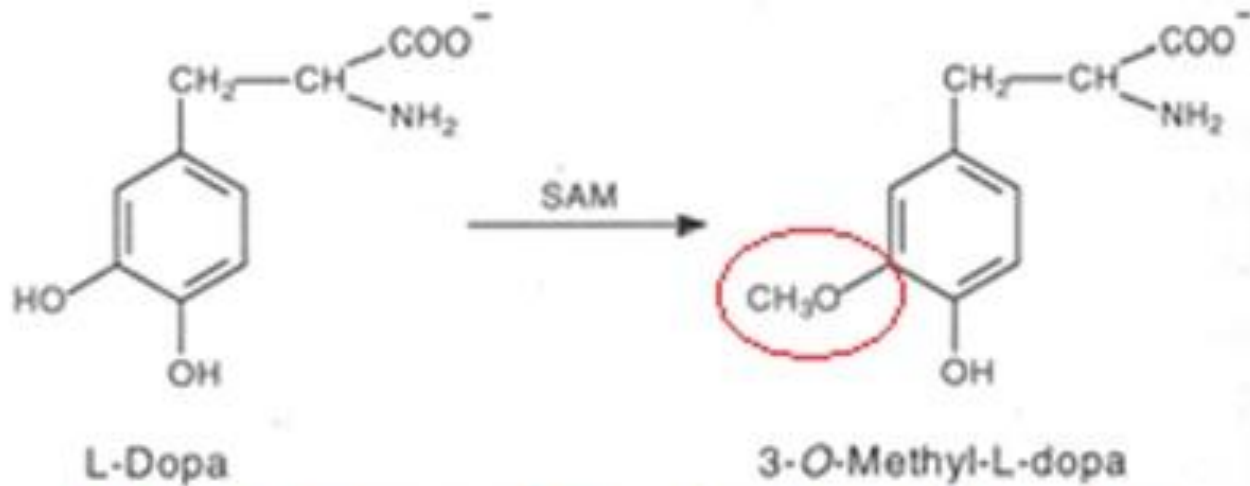
Antioxidant, but at high concn.
TOXIC TO NEONATAL
BRAIN MITOCHONDRIA

Sulfatasi

Sulfate Conjugation

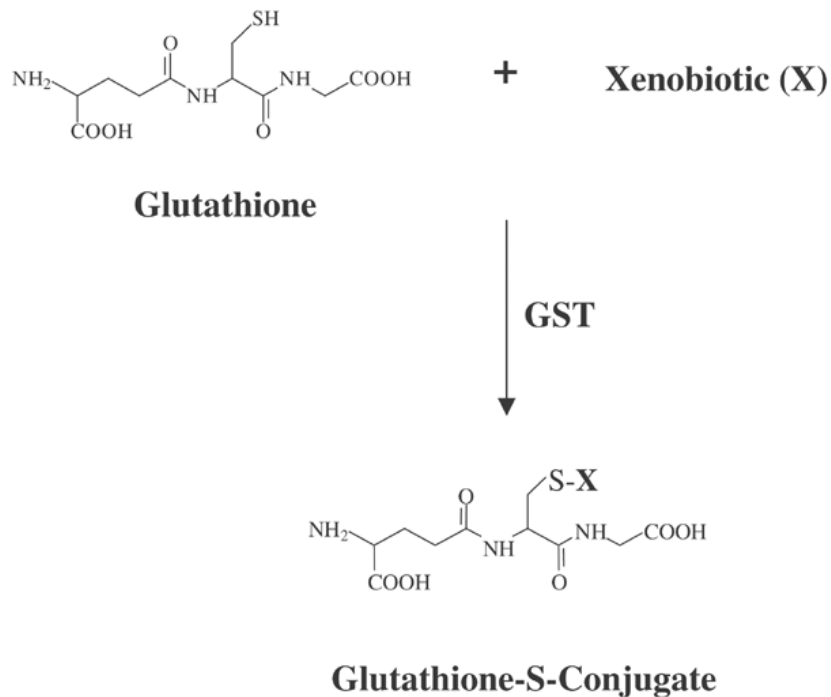


Metilasi



Example methylation reaction.

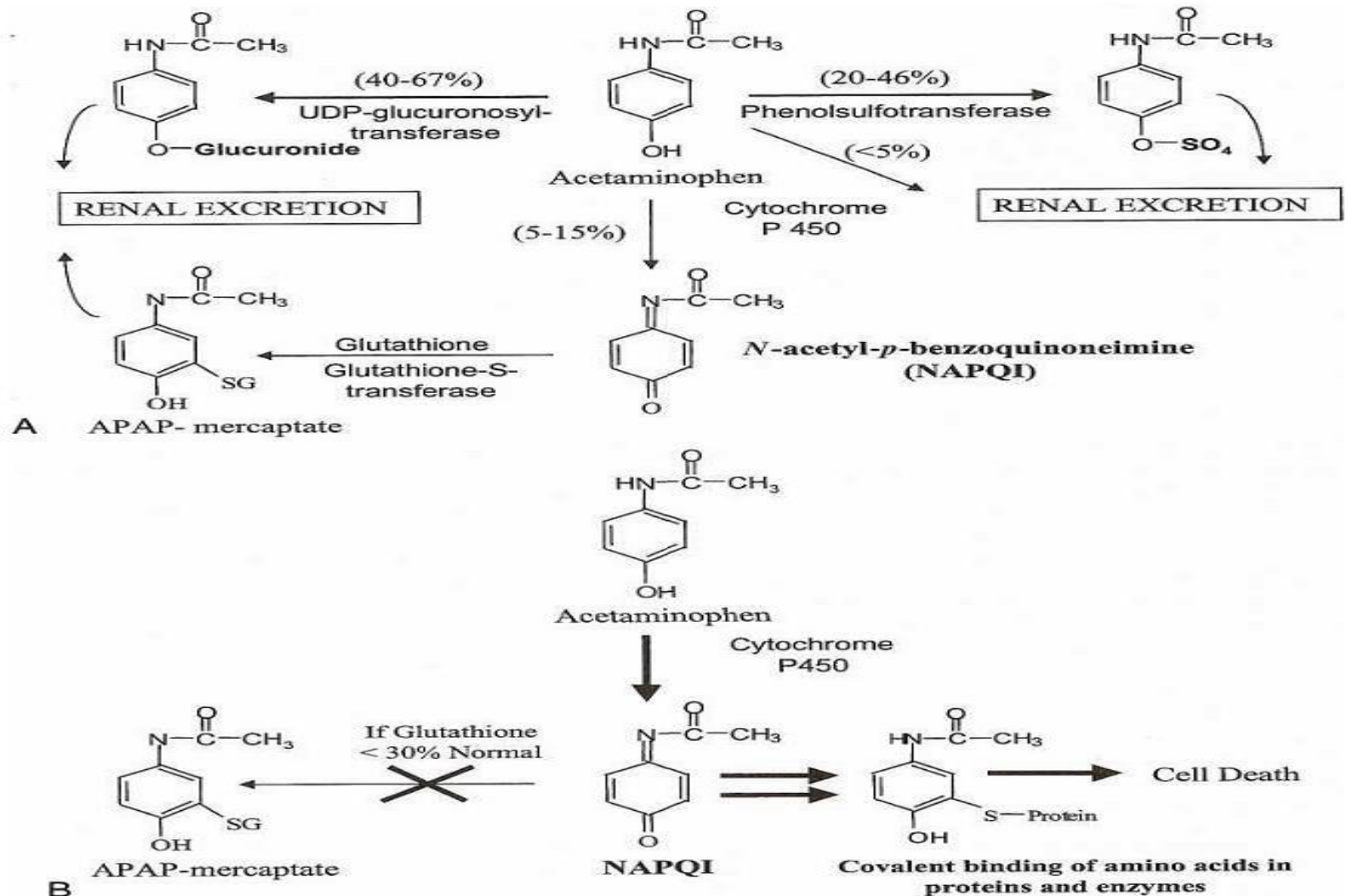
Konjugasi dg Glutathione



Fungsi:

- Penguraian Hidrogen peroksida dikatalisis oleh enzim Glutathione peroksidase
- Mengangkut asam amino melewati membran sel dalam ginjal

Mekanisme kerusakan sel hepar akibat keracunan Acetaminophen



Clinical Case Study 3: Treatment of Acetaminophen Toxicity with N-Acetylcysteine

Case Description

A 52-year-old male is brought to the emergency department with a history of chronic alcoholism and complaints of severe headache, gastrointestinal distress, and jaundice. His serum biochemical parameters revealed highly elevated transaminases, ALT and AST (aminotransferases) and bilirubin levels. On questioning, the patient revealed he had been taking several acetaminophen (Tylenol, also known as paracetamol) tablets of 300mg each for relief of his headache for the past 24 hours. His serum acetaminophen concentration was 200 μ g/mL (1,324 μ mol/L). The patient was admitted to the hospital, and after intensive therapy with N-acetylcysteine the patient's symptoms and laboratory findings normalized. He was discharged and referred to psychiatric care for the treatment of alcoholism (see Chapters 3 and 7).

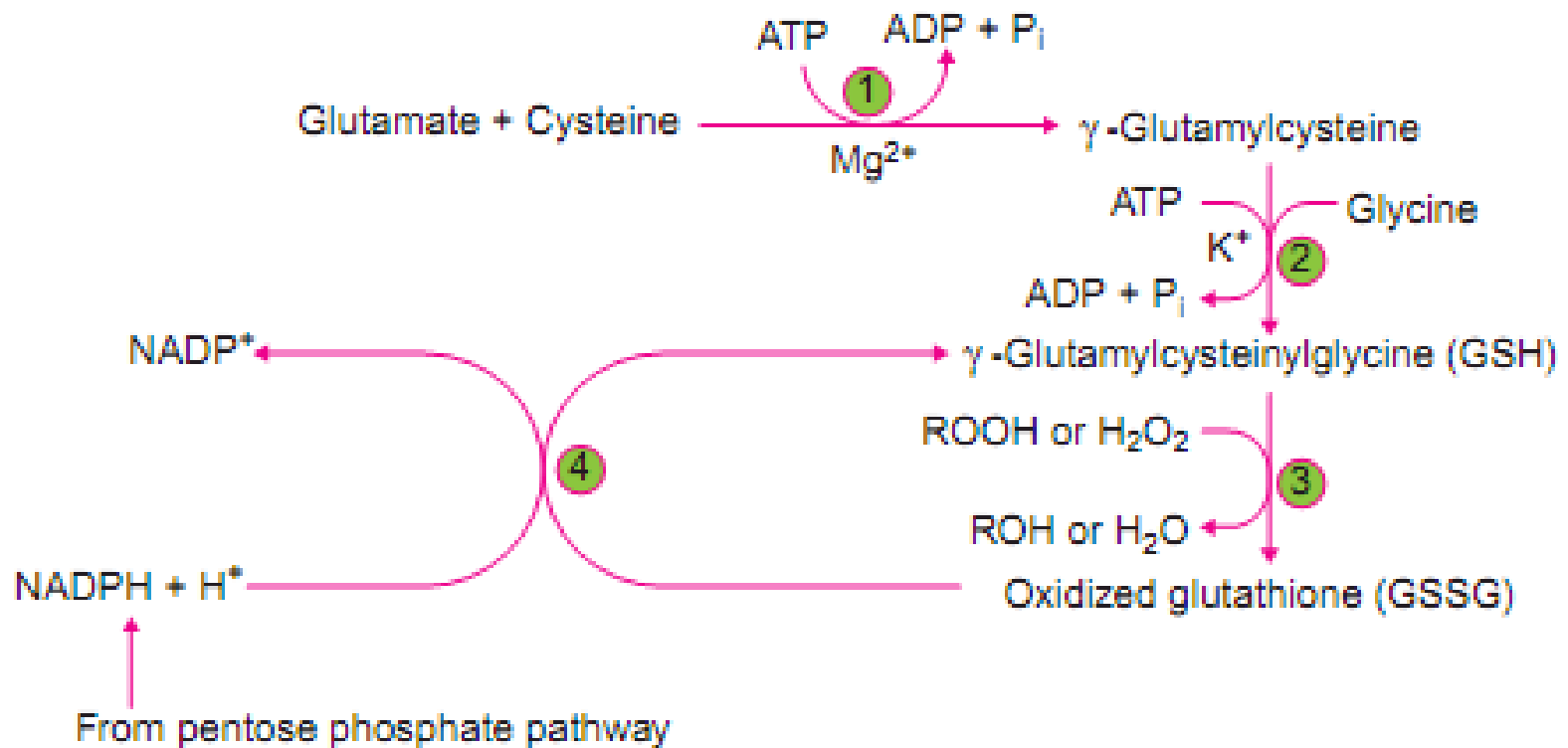
Teaching Points

1. Acetaminophen, which is commonly used for its analgesic and antipyretic properties, can produce toxic effects with acute hepatic damage. This can occur in subjects with chronic alcoholism, malnutrition, and who are on medications that induce cytochrome P-450 enzymes.
2. Under normal circumstances, acetaminophen is mostly metabolized to non-toxic end products through glucuronidation and sulfation. A small fraction of the drug is converted to the extremely toxic electrophile N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) by cytochrome P-450E1. NAPQI is inactivated promptly by hepatocyte glutathione (γ -glutamylcysteinylglycine). However, in situations with an activated cytochrome P-450 system, malnutrition, and pre-existing liver diseases, glutathione levels are low and NAPQI causes acute hepatic necrosis. N-acetylcysteine, the **antidote**, rapidly enters the hepatocytes and provides the substrate cysteine for glutathione synthesis, and rescues hepatic injury (see Chapters 7 and 15). The following two references provide valuable information.

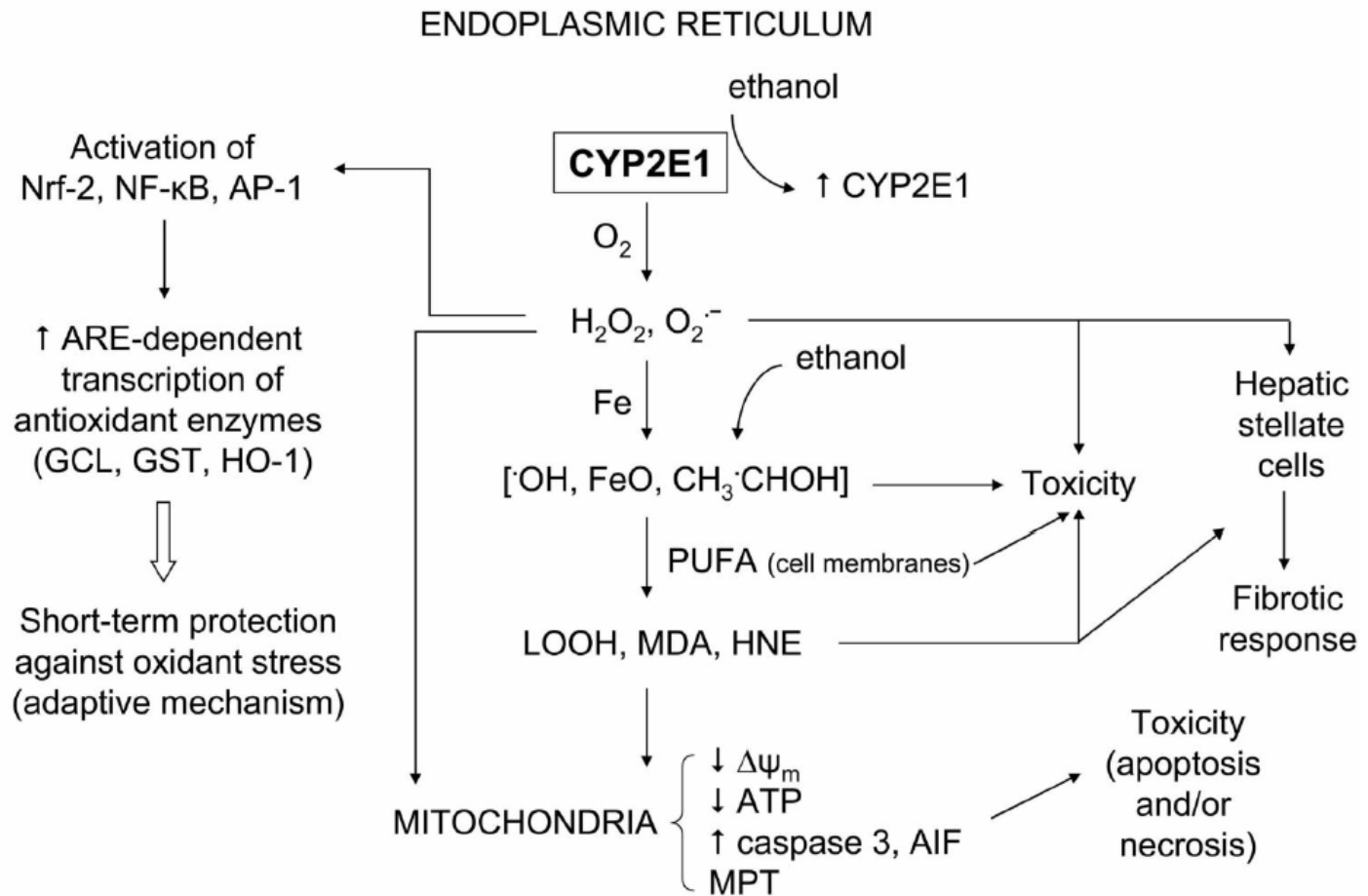
Selected References for Further Study and Enrichment

- [1] K.J. Heard, Acetylcysteine for acetaminophen poisoning, *N. Engl. J. Med.* 359 (2008) 285–292.
- [2] A. Schilling, R. Corey, M. Leonard, B. Eghtesad. Acetaminophen: old drug, new warnings, *Clev. Clin. J. Med.* 77 (2010) 19–27.

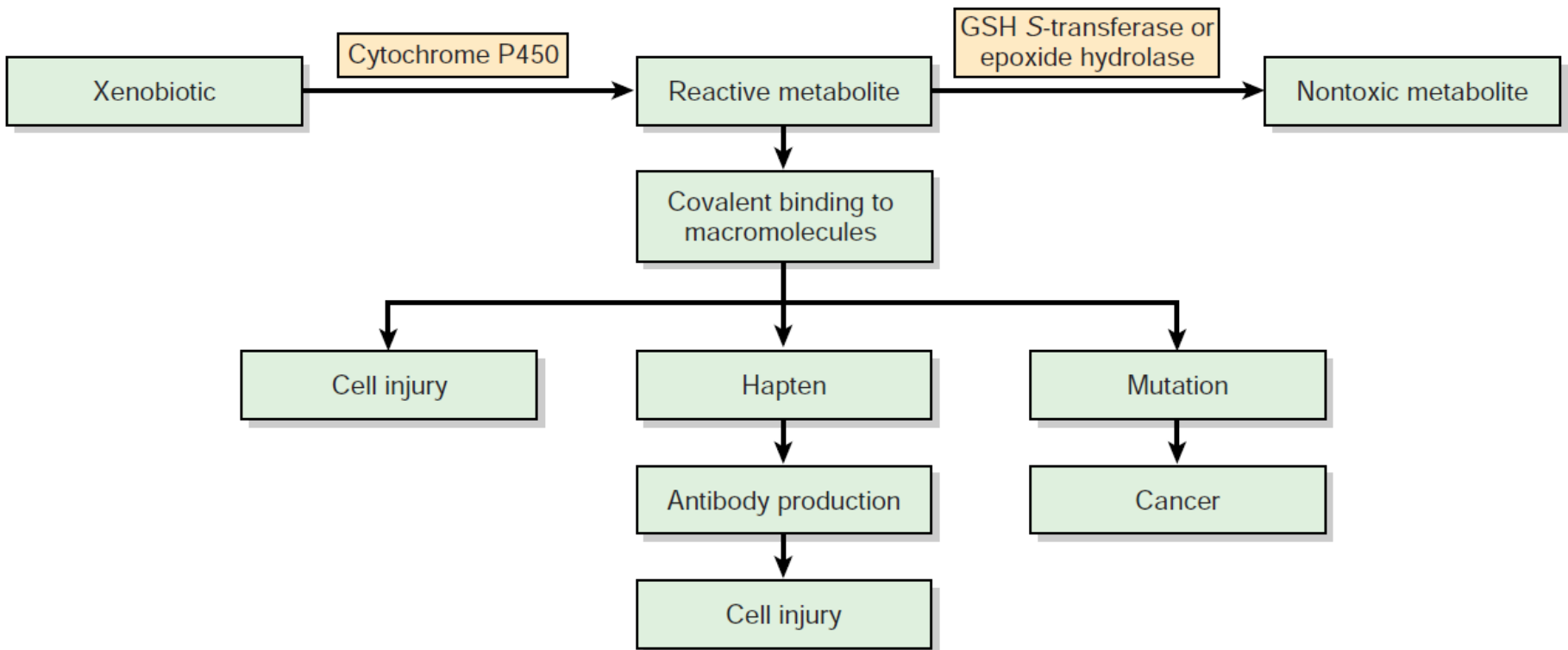
Sintesis glutathione



Induksi ethanol pada CYP



Kesimpulan



Murray et al,
2009

1. Jelaskan bagaimana mekanisme kerusakan sel hati akibat oksidasi xenobiotik !
2. Jelaskan mekanisme kerusakan sel hati akibat aflatoksin!
3. Bagaimana cara tubuh menetralkan metabolit aktif dari aflatoksin dan acetaminofen?

Referensi

- Bhagavan, N.V., Ha, C-E., 2011, Essentials of Medical Biochemistry with Clinical Cases, Elsevier
- Devlin, T.M., 2012, Text book of Biochemistry with clinical correlations 6th ed., Wiley
- Robert Murray, Victor Rodwell, David Bender, Kathleen M. Botham, P. Anthony Weil, Peter J. Kennelly-Harper's Illustrated Biochemistry, 28th Edition (LANGE Basic Science)-McGraw-Hill Medical; p: 609-