



T.C.

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ

ENSTİTÜSÜ

FARMASÖTİK BİLİMLER ANABİLİM DALI

FARELERDE PARASETAMOLÜN FARMAKOKİNETİĞİ

ÜZERİNE FLUVOKSAMİNİN ETKİSİ

Ecz. Zeynep KARAKÖY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ERZİNCAN 2021

T.C.

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK BİLİMLER ANABİLİM DALI

**FARELERDE PARASETAMOLÜN FARMAKOKİNETİĞİ
ÜZERİNE FLUVOKSAMİNİN ETKİSİ**

Ecz. Zeynep KARAKÖY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Gül ÇETİN

ERZİNCAN
2021

Bu tez EBYU Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TYL-2021-755 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uygunluğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılamadığını, tezin herhangi bir kısmının başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Ecz. Zeynep KARAKÖY

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL SAYFASI	i
TEZ BEYANI.....	ii
TEŞEKKÜR	v
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Parasetamol.....	5
2.1.1. Parasetamolün Farmakokinetiği	6
2.1.1.1 Emilimi	6
2.1.1.2 Dağılımı	6
2.1.1.3. Metabolizması.....	6
2.1.1.4. Atılımı.....	7
2.1.2. Parasetamol Toksisitesi.....	8
2.2. Fluvoksamin.....	9
2.2.1. Fluvoksaminin Farmakokinetiği	9
2.2.2. Farmakokinetik Etkileşimleri	11
2.3. CYP Enzim Grubu	12
2.3.1. CYP Enzimlerinin İlaç Yanıtı, Etkileşimleri ve Yan Etkileri Üzerindeki Etkisi... ..	15
3. MATERYAL VE METOT.....	17
3.1. Materyal.....	17
3.1.1 Kimyasallar ve İlaçlar	17
3.1.2. Deney Hayvanları	17
3.2 Metot.....	18
3.2.1. Deneyisel uygulamalar.....	18
3.2.2. Standartlar ve Stok Solüsyonlar.....	19

3.2.3. HPLC ve Kromatografik Koşullar	19
3.2.4. Örneklerin Analiz İçin Hazırlanması	20
3.2.5. Metod validasyonu.....	20
3.2.6. Farmakokinetik Hesaplamalar	21
3.2.7. İstatistiksel Analizler	21
4. BULGULAR.....	22
4.1. Metot Validasyonu.....	22
4.2. Farmakokinetik Veriler.....	22
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	29
KAYNAKLAR	30
EKLER	35
ÖZGEÇMİŞ	36

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince her konuda değerli katkıları ile hep yanımda olan, bilimsel yardım ve desteklerini esirgemeyen Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gül ÇETİN'e, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Farmasötik Bilimler Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Köksal PABUÇCU'ya

Farklı üniversitelerde olsak da tez çalışmamın yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Kamil ÜNEY'e ve Sayın Doç. Dr. Orhan ÇORUM'a, bu süreçte bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren başta Sayın Doç. Dr. Cüneyt TÜRKEŞ olmak üzere Sayın Dr. Öğr. Üyesi İrem BOZBEY'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şule GÜRSOY'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Burçin TÜRKMENOĞLU'na ve Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesindeki tüm hocalarıma, desteğini her zaman hissettiğim kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Mehtap UYSAL'a,

TYL-2021-755 proje numarası ile destekleyen EBYU Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (BAP) birimine,

Her anımda yanımda olan, bana benden çok güvenen canım anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Zeynep KARAKÖY

Temmuz, 2021

KISALTMALAR

NSAİİ	: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaç
EC50	: Yarım Maksimal Etkili Konsantrasyon
NAPQI	: N-asetil-p-benzokinon imin
CYP	: Sitokrom P450
SSRI	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
GSH	: Glutasyon
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
LOD	: Tespit Limiti
LOQ	: Tayin Limiti
g	: Gram
kg	: Kilogram
ml	: Mililitre
L	: Litre
dk	: Dakika
C_{doruk}	: En Yüksek Plazma Konsantrasyonu
EAA	: Plazma Konsantrasyon-Zaman Eğrisi Altındaki Alan
V_d	: Dağılım Hacmi
t_{1/2kz}	: Eliminasyon Yarılanma Ömrü
P	: Parasetamol Grubu
DF	: Düşük Doz Fluvoksamin
YF	: Yüksek Doz Fluvoksamin

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Fluvoksaminin farmakokinetik özellikleri (31)	10
Tablo 2. CYP enzim substratları (36,38)	12
Tablo 3. CYP enzim inhibitörleri (38,39)	13
Tablo 4. CYP enzim indüktörleri (38,39)	14
Tablo 5. Deney grupları	18
Tablo 6. Farelerde (n=30) parasetamol, düşük doz fluvoksamin + parasetamol ve yüksek doz fluvoksamin + parasetamol uygulamasını takiben parasetamolün plazma farmakokinetik parametreleri	23



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 1. Parasetamolün moleküler yapısı	5
Şekil 2. Parasetamol metabolizması.....	7
Şekil 3. Fluvoksaminin moleküler yapısı.....	9
Şekil 4. Substrat ve CYP izoenzim inhibitörü arasındaki ilaç-ilaç etkileşiminin şematik gösterimi	15
Şekil 5. Substrat ve CYP indükleyicisi arasındaki ilaç-ilaç etkileşiminin şematik gösterimi	16
Şekil 6. Farelerde (n=30) parasetamol, düşük doz fluvoksamin + parasetamol ve yüksek doz fluvoksamin + parasetamol uygulamasını takiben parasetamolün yarı logaritmik plazma konsantrasyon-zaman eğrileri.	23



ÖZET

Farelerde Parasetamolün Farmakokinetiği Üzerine Fluvoksaminin Etkisi

Giriş: Parasetamol dünyada en yaygın kullanılan analjezik ve antipiretik ilaçlardan birisidir. Fluvoksamin depresyon tedavisinde kullanılan SSRI bir ilaçtır. Fluvoksamin ve parasetamol tedavide eşzamanlı olarak kullanılabilir. İlaçların kombine kullanımında emilim, dağılım, metabolizma ve atılım noktasında ilaç-ilaç etkileşimi olabilir. Bu çalışmanın amacı, farelerde düşük ve yüksek doz fluvoksamin uygulamasının parasetamolün farmakokinetiği üzerine etkisini belirlemektir.

Materyal ve Metot: Bu araştırmada, Swiss Albino ırkı 96 adet erkek fare kullanıldı. Fareler eşit sayıda (n=30) olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Birinci gruba parasetamol (700 mg/kg), ikinci gruba parasetamol+düşük doz (30 mg/kg) fluvoksamin ve üçüncü gruba parasetamol+yüksek doz (150 mg/kg) fluvoksamin uygulandı. Parasetamolün plazma konsantrasyonları, HPLC kullanılarak testpit edildi ve farmakokinetik parametreler, nonkompartmental analizle hesaplandı.

Bulgular: Parasetamolün tek doz oral uygulaması sonrası $t_{1/2\alpha}$, EAA, C_{doruk} ve Cl/F sırasıyla 2.99 h, 880.72 h* $\mu\text{g/mL}$, $486.74 \pm 54.20 \mu\text{g/mL}$ ve 794,81 L/h/kg olarak tespit edildi. Düşük ve yüksek doz fluvoksamin uygulaması sırasıyla parasetamolün EAA %32 ve %61, ve C_{doruk} 'unda %15 ve %27 oranında artışa neden oldu.

Sonuç: Sonuç olarak, farelerde düşük ve yüksek doz fluvoksamin uygulaması parasetamolün plazma konsantrasyonunu arttırdı. Etkisi doza bağlı olan parasetamolün konsantrasyonundaki bu artış terapötik etkide artışa neden olabilir. Ancak, parasetamol ile fluvoksaminin eşzamanlı kullanımı sonrasında güvenilirliğin ve etkileşim mekanizmasının belirlemesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Farmakokinetik, fluvoksamin, parasetamol

ABSTRACT

Effect of Fluvoxamine on The Pharmacokinetics of Paracetamol in Mice

Introduction: Paracetamol is one of the most widely used analgesic and antipyretic drugs in the world. Fluvoxamine is a SSRI drug used in the treatment of depression. Fluvoxamine and paracetamol can be used simultaneously in treatment. In the combined use of drugs, drug-drug interactions may occur at the point of absorption, distribution, metabolism and excretion. The aim of this study was to determine the effect of low and high dose fluvoxamine administration on the pharmacokinetics of paracetamol in mice.

Materials and Methods: In this study, 96 male Swiss Albino mice were used. Mice were divided into three groups with equal numbers (n=30). Paracetamol (700 mg/kg) was administered to the first group, paracetamol+low-dose (30 mg/kg) fluvoxamine to the second group, and paracetamol+high-dose (150 mg/kg) fluvoxamine to the third group. Plasma concentrations of paracetamol were assayed using HPLC and pharmacokinetic parameters were calculated by noncompartmental analysis.

Results: After a single administration of paracetamol, $t_{1/2\alpha}$, EAA and C_{doruk} were 2.99 h, 880.72 h* $\mu\text{g/mL}$, and 486.74 $\mu\text{g/mL}$, respectively. Low and high dose fluvoxamine administration resulted in an increase in EAA 32% and 61%, and C_{doruk} 15% and 27% of paracetamol, respectively.

Conclusions: As a result, low and high dose fluvoxamine administration increased the plasma concentration of paracetamol in mice. This increase in the concentration of paracetamol, the effect of which is dose dependent, may lead to an increase in the therapeutic effect. However, further research is needed to determine the safety and mechanism of interaction following the concomitant use of paracetamol and fluvoxamine.

Keywords: Pharmacokinetics, fluvoxamine, paracetamol

1. GİRİŞ

Parasetamol, yaygın olarak hafif ve orta şiddette ağrının giderilmesi için kullanılan, terapötik dozlarda alındığında oldukça güvenli bir analjezik ve antipiretik ilaçtır. Amerika Birleşik Devletleri'nde en yaygın kullanılan ilaçtır, sadece 2008 yılında 24,6 milyardan fazla doz satılmıştır. İngiltere'de her yıl yaklaşık $3,2 \times 10^9$ tablet parasetamol tüketilmektedir. Bu durum kişi başı ortalama 55 tablet anlamına gelir. Parasetamol Dünya Sağlık Örgütü ağrı merdivenindeki ilk adımdır ve uluslararası kılavuzlar tarafından birinci basamak farmakolojik tedavi olarak önerilmektedir (1-4). Parasetamolün terapötik dozlarının iyi tolere edilebilirliği, ilacın çok yaygın kullanımında önemli bir faktördür (5).

Parasetamolün analjezik etkisinin mekanizması büyük ölçüde bilinmemektedir. Ancak son çalışmalar parasetamolün merkezi sinir sistemi ve periferik dokularda prostaglandin üretimini engellediğini göstermektedir. Etkinliğine bakılmaksızın, genellikle nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'lar) veya opiatlar gibi diğer yaygın olarak kullanılan analjeziklerden daha güvenli olduğu düşünülmektedir (3).

Parasetamolün düşük terapötik dozlarının absorpsiyonu genellikle hızlı ve tamdır. Sistemik biyoyararlanımı ve plazma yarı ömrü ise sırasıyla yaklaşık %75 ve 1.5- 2.5 saattir (2). Parasetamolün etkinliği konsantrasyona bağlıdır ve yarım maksimal etkili konsantrasyon (EC50) değeri antipiretik etki için 4.6 µg/mL, analjezik etki için ise 10 µg/mL olarak bulunmuştur. Plazma proteinlerine (%5–20) ve kırmızı kan hücrelerine (%10–20) bağlanması düşüktür (6).

Terapötik dozlarda alınan parasetamol karaciğerde oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz tepkimelerini kapsayan faz I ve konjugasyon tepkimesi olarak bilinen faz II tepkimelerine uğrar. Parasetamolün metabolik aktivasyonu temel olarak sitokrom P450 (CYP) enzimleri tarafından katalize edilir. Başta CYP2E1 olmak üzere CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6 ve CYP3A4 enzimleri parasetamolu hepatotoksisite için en önemli reaktif olan N asetil-p-benzokinon imin (NAPQI) metabolitne dönüştürür (1,4,7). NAPQI ise glutatyon (GSH) ile konjugasyon yoluyla detoksifiye edilir. GSH rezervleri tükendiğinde, yüksek derecede reaktif NAPQI birikir (8).

Çok sayıda ilacın parasetamol ile etkileşerek toksisitesinin şiddetlenmesine yol açtığı bildirilmiştir (9). Etanol ve izoniazid dahil birçok ajan, metabolizmaları sırasında CYP izozimlerini indükler. Antitüberküloz ilacı izoniazid, oksidasyon yoluyla parasetamol metabolizması için çok önemli olan CYP2E1'i indükler. İzoniazidin parasetamol ile birlikte uygulanmasının parasetamol oksidasyonunu artırdığı, GSH tükenmesini ve NAPQI oluşumunu desteklediği ve nihayetinde artan hepatotoksisiteye yol açtığı bildirilmiştir (9). Propilen glikolün ise CYP2E1'in inhibisyonu yoluyla hepatik hasarı azalttığı bulunmuştur (10).

Depresyon tedavisinde genellikle trisiklik antidepresanlar, monoaminoksidaz inhibitörleri gibi klasik ilaçlar veya seçici seratonin geri alım inhibitörü (SSRI), serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri gibi yeni jenerasyon ilaçlar kullanılmaktadır (11).

Depresyon tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen birçok hasta, standart antidepresanların önerilen rejimleriyle tedaviye yeterli yanıt alamamaktadır. Aşırı dozda alındıklarında gelişmiş tolere edilebilirlikleri ve güvenlik profilleri nedeniyle SSRI'lar depresyon tedavisinde artık daha yaygın olarak kullanılmaktadır (12,13).

Fluvoksamin (5-methoxy-4c-trifluoromethylvalerophenone O-(2-aminoethyl) oxime maleate) depresyon ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılan güçlü SSRI ilaçlardan biridir. Oral uygulamadan sonra gastrointestinal sistemden neredeyse tamamen (%90) emilir: maksimum plazma konsantrasyonlarına oral dozdan 2-8 saat sonra ulaşır ve eşzamanlı gıda alımından etkilenmez. İlk geçiş etkisi nedeniyle nedeniyle ~%53'lik bir oral biyoyararlanıma sahiptir. Plazma proteinlerine %77 oranında bağlanır. CYP izoenzimleri tarafından karaciğerde metabolize edilir. İdrarda 9'u yapısal olarak tanımlanabilen 11 metaboliti tespit edilmiştir. Bu metabolitlerin çoğu zayıf asitlerdir ve farmakolojik etkinlikleri yok denecek kadar azdır (14,15).

Fluvoksamin ayrıca güçlü bir CYP1A2 inhibitörüdür. Orta derecede CYP2C9 ve CYP3A4'ü zayıf derecede ise CYP2D6'yı inhibe eder (11). Fluvoksaminin eş zamanlı olarak kullanıldığında CYP1A2 tarafından metabolize edilen klozapin ve olanzapinin ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen ketiapinin pik plazma konsantrasyonlarında ve yarılanma ömründe önemli değişiklikler yaptığı ifade edilmiştir (16). Olanzapin plazma konsantrasyonunda 2 kat, klozapinin plazma konsantrasyonunda 5-10 kat artış olduğu ve bulantı, baş dönmesi gibi toksik etkilere yol açtığı bildirilmiştir (13).

Antidepresan ilaçlar yaygın olarak psikiyatrik ve somatik (antipsikotik, anksiyolitik, kardiyovasküler, antimikrobiyal, ağrı kesiciler vb.) ilaçlar ile birlikte reçete edilir ve bu kombinasyonlar ilaç etkileşimlerine neden olabilir (13). Yeni antidepresanlar, karaciğerde CYP izoenzimleri tarafından büyük ölçüde metabolize edilir ve bu nedenle metabolik bazlı ilaç etkileşimlerinin hedefi olabilir. Bu ilaçların biyotransformasyonunda rol oynayan CYP inhibitör veya indükleyicilerinin birlikte uygulanması, plazma konsantrasyonlarında değişikliklere neden olabilir (17). İndüksiyon sonucu ilacın metabolizması artar, kan düzeyi düşer ve farmakolojik etkisi azalır. İnhibisyon sonucu ise ilacın metabolizma azalır, kan düzeyi yükselir ve farmakolojik etkisi artar (18).

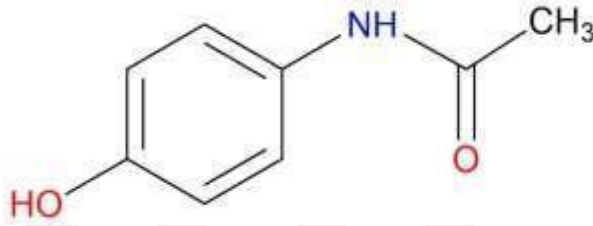
Fluvoksamin gibi antidepresan ilaçlar uzun süreli kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçları alan kişiler aynı zamanda semptomatik tedavi amacıyla NSAİİ grubu parasetamolü eş zamanlı olarak alabilir. Parasetamolün metabolizmasında CYP1A2, CYP3A4, CYP2D1 ve CYP1E2 enzimlerinin rol oynadığı, fluvoksaminin ise CYP1A2 ve CYP2D6 enzimi ile metabolize olur iken parasetamolünde metabolizmasında rol oynayan CYP1A2, CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerini inhibe ettiği bildirilmiştir (14,19).

Mevcut çalışmada eş zamanlı kullanılabilen parasetamol ve fluvoksaminin CYP enzimleri aracılığıyla oluşabilecek ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi hipotez edildi. Bu çalışmanın amacı; farelerde parasetamolün farmakokinetiği üzerine düşük ve yüksek doz fluvoksamin uygulamasının etkisini belirlemektir. Aynı zamanda parasetamolün farmakokinetiğindeki değişim tespit edilecek ve fluvoksamin ile eş zamanlı kullanımlarında uygun dozaj rejimi belirlenmeye çalışılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parasetamol

Parasetamol (asetaminofen) 1878'de Morse tarafından sentezlenmiş ve ilk olarak 1887'de von Mering tarafından klinik olarak kullanılmıştır (20). Parasetamol reçetesiz satılan, dünya çapında en yaygın kullanılan analjezik ve antipiretik ilaçlardan biridir (21). Kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir. Etkisini selektif olarak siklooksijenazı (COX) ve prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterir. Bununla birlikte, parasetamolün önemli bir antiinflamatuvar etkisi yoktur (22).



Şekil 1. Parasetamolün moleküler yapısı

Ağrı veya ateş tedavisi için yetişkin oral parasetamol dozları, önerilen maksimum günlük 4 g doza kadar, gerektiğinde her 4 saatte bir 650-1000 mg'dır. Pediyatrik oral dozlar, günde maksimum 5 doza kadar, her 4-6 saatte bir 10-15 mg/kg/dozdur. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızı (GFR) = 10-50 mL/dak) doz aralığının 6 saatte bir, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFR = 10 mL / dakikadan az) 8 saatte bir artırılması önerilir (20).

2.1.1. Parasetamolün Farmakokinetiği

2.1.1.1 Emilimi

Parasetamol, (pKa~9.5) zayıf bir asittir. Zayıf asiditesi ve lipid çözünürlüğü nedeniyle bağırsak tarafından hızla emilir (4,23). Oral uygulamadan sonra analjezik etkisinin başlangıcı yaklaşık 0.5 saattir, süresi ise yaklaşık 4 saattir (20).

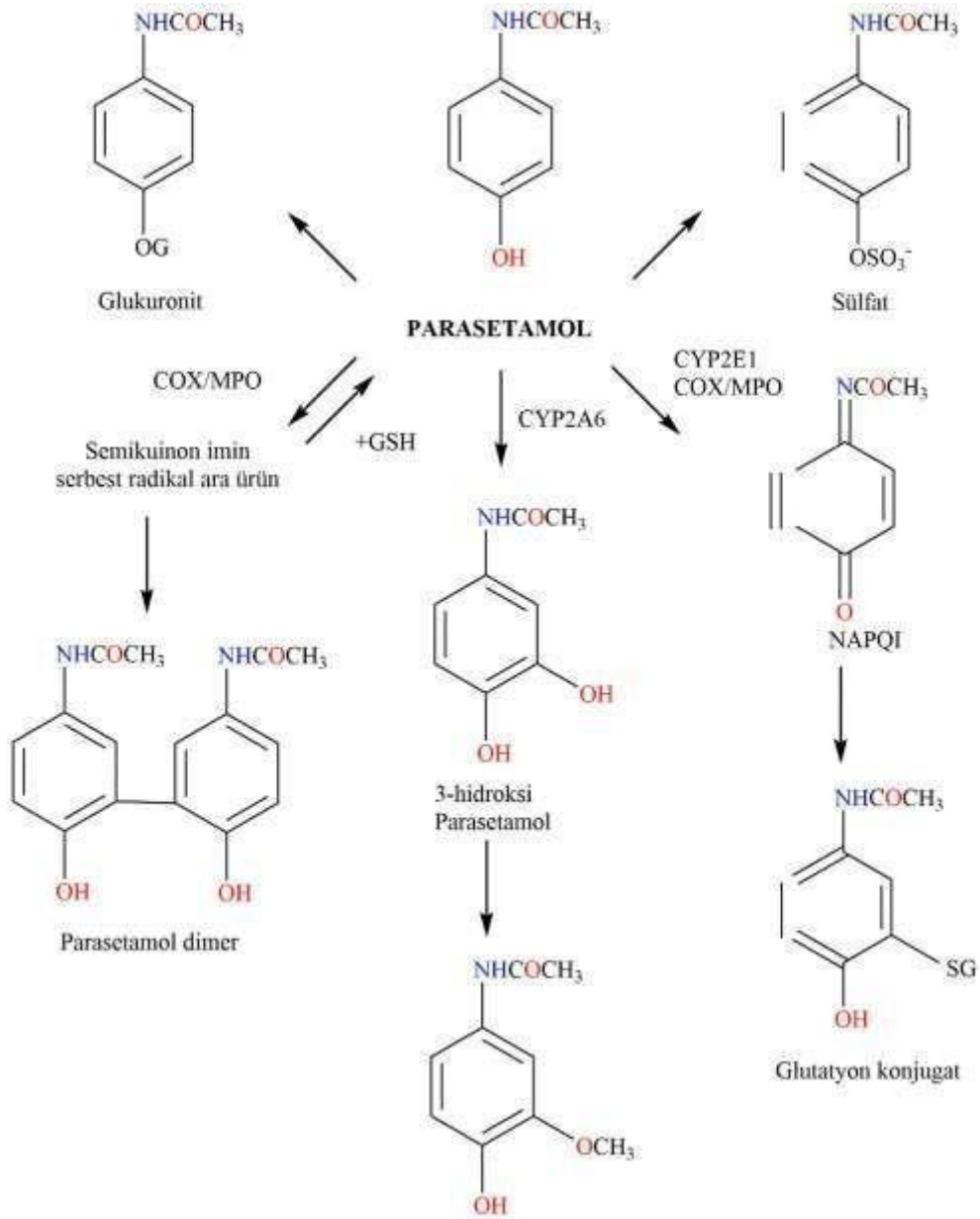
2.1.1.2 Dağılımı

Dağılım hacmi yetişkinlerde 1-2 L/kg ve çocuklarda 0,7-1 Lkg'dır. Parasetamol çoğu vücut sıvısında eşit olarak dağılır, plasentayı serbestçe geçer (20).

2.1.1.3. Metabolizması

Parasetamolün terapötik dozundan sonra, yaklaşık %5-15'i merkaptürik asit veya sistein konjugatı olarak idrarla atılır. Bunun nedeni parasetamolün GSH'nin sistein tiyolüne bağlanabilen reaktif bir ara maddeye dönüştürülmesidir. Parasetamolün metabolik aktivasyonu, temel olarak CYP enzimleri tarafından katalize edilir (4).

CYP2E1 başta olmak üzere CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6 ve CYP3A4 birçok CYP izoformunun parasetamolün NAPQI'ye oksidasyonunu katalize ettiği bildirilmiştir (1,20,24,25). %50-60 arasındaki bir miktar, farmakolojik olarak inaktif glukuronide edilmiş ve sülfatlanmış konjugatlara dönüştürülür ve idrarda elimine edilir. Parasetamolün yaklaşık %2'si değişmeden idrarla atılır (23). CYP enzimlerini indükleyen bazı ilaçlar (özellikle sülfonpirazon, izoniazid, antikonvülzanlar) parasetamol metabolizmasını artırabilir (20).



Şekil 2. Parasetamol metabolizması (23)

2.1.1.4. Atılımı

Atılım, ilacın büyük kısmının glukuronid veya sülfat ile konjuge edildiği ve daha sonra idrarla atıldığı karaciğerde meydana gelir. Normal yetişkinlerde yarılanma ömrü 2-4 saattir. Bazı kanıtlar, geriatric hastalarda parasetamolün ortalama yarı ömründe önemli bir artış olduğunu ve bu artışın parasetamol klerensindeki azalmaya bağlı olduğunu göstermektedir (4,20).

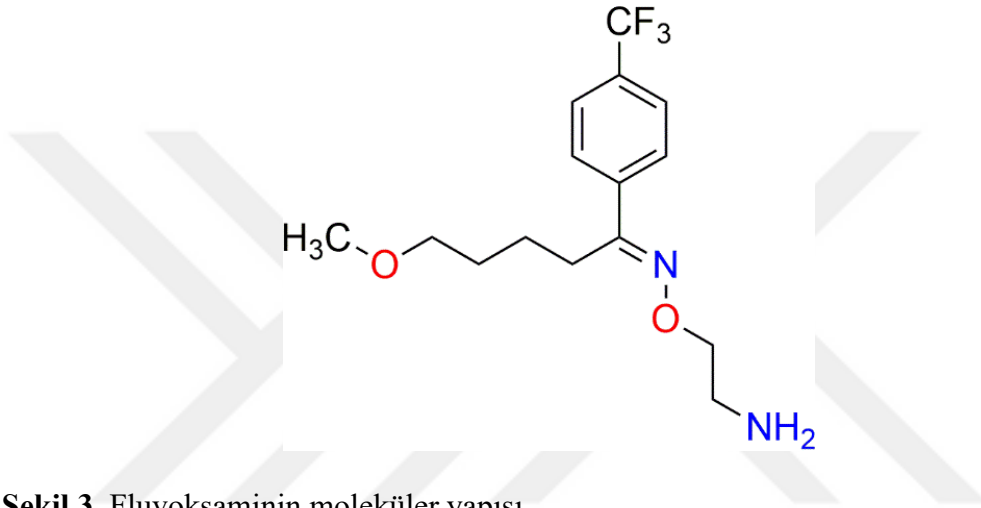
2.1.2. Parasetamol Toksisitesi

Parasetamol, dünya çapında en yaygın analjezik ve antipiretik ilaçlardan biridir. İlaç terapötik dozlarda güvenli ve etkili olmasına karşın aşırı dozda hepatotoksiktir. İlacın her yerde ve yaygın olarak kullanılması parasetamol hepatotoksitesinin akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedeni olmasına neden olmuştur (26).

Terapötik dozlama ile parasetamolün %90'ı, toksik olmayan metabolitler oluşturmak üzere glukuronid veya sülfat ile konjuge edilir. Parasetamolün yaklaşık %5'i hepatik CYP karışık fonksiyonlu oksidaz enzimi tarafından toksik bir metabolit olan NAPQI'ye metabolize edilir. Normal dozlamada, NAPQI, GSH tarafından toksik olmayan metabolitlere hızla detoksifiye edilir. Doz aşımında ise parasetamol konjugasyon yollarını bastırır, bu da CYP yolunun kullanımının artmasına bağlı olarak NAPQI oluşumunun artmasına, GSH tüketiminin artmasına ve nihayetinde karaciğer hasarına neden olur. Parasetamol, CYP sistemi tarafından toksik metaboliti NAPQI'ye metabolize edildiğinden, bu sistemi indükleyen herhangi bir ajan teorik olarak parasetamol hepatotoksisite riskini artırır (27,28).

2.2. Fluvoksamin

Fluvoksamin (5-methoxy-4c-trifluoromethylvalerophenone O-(2-aminoethyl) depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan seçici bir serotonin geri alım inhibitörüdür (29). Fluvoksamin oral olarak uygulanır ve genellikle etkili antidepresan dozu 150 mg/gündür (30). Kimyasal yapısı Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Fluvoksaminin moleküler yapısı

2.2.1. Fluvoksaminin Farmakokinetiği

Fluvoksaminin temel farmakokinetik özellikleri Tablo1'de özetlenmiştir. Oral uygulamadan sonra emilimi iyidir ve biyoyararlanımı gıdalardan etkilenmemektedir. Hepatik ilk geçiş metabolizması nedeniyle, oral biyoyararlanım sadece yaklaşık %50'dir. Plazma proteinlerine bağlanma düşüktür (%77); fluvoksaminin dağılım hacmi yaklaşık 25 L/kg'dır. Karaciğerde metabolize olur ve dozun %4'ünden daha azı değişmeden idrarla atılmaktadır. Oluşan metabolitlerin hiçbiri psikotropik aktiviteye sahip değildir (30,31).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda fluvoksaminin farmakokinetik profili değişmez, ancak karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunun azaltılması gerekmektedir. Fluvoksamin, güçlü bir CYP1A2 inhibitörü ve orta derecede CYP3A4 ve CYP2C19 inhibitörüdür. Bu izoenzimler tarafından metabolize edilen ajanların, (örn; varfarin, teofilin ve bazı benzodiazepinlerin) atılımı uzatabilir (30,31).

Tablo 1. Fluvoksaminin farmakokinetik özellikleri (31)

Oral Emilim	$\geq \%94$
C_{doruk}	31–87 mg/L
T_{doruk}	2–8 saat
Kararlı duruma ulaşma süresi	~10 gün
Mutlak biyoyararlanım	~%50
EAA	927 µg/L~saat
Vd	25 L/kg
Plazma proteinlerine bağlanma	~%77
t_{1/2s}	Tek dozdan 15 saat sonra
Metabolizma yolu	Hepatik oksidasyon
Boşaltım yolu	İdrar

2.2.2. Farmakokinetik Etkileşimleri

Depresyon genellikle kronik bir hastalıktır. Bu nedenle depresyon ilaçları başka ilaçlarla birlikte reçete edilebilir. Fluvoksamin dahil SSRI'lar, hepatik CYP sistemi tarafından oksidatif ilaç metabolizmasını inhibe etme potansiyeline sahiptir. Diğer SSRI'lardan farklı olarak fluvoksamin güçlü bir CYP1A2 inhibitörüdür. Bu nedenle, bu enzimin substratları (örn. propranolol, teofilin, varfarin, klozapin ve bir üçüncül amin grubu içeren trisiklik antidepresanlar) ile verildiğinde önemli etkileşimlere neden olabilir. Fluvoksaminin ayrıca CYP3A4'ü (substratlar benzodiazepinleri içerir) ve muhtemelen CYP2C19'u (mefenitoin tipi polimorfizmden sorumlu izoenzim) inhibe ettiği bilinmektedir (32).

2.3. CYP Enzim Grubu

Monooksijenaz enzimleri içeren CYP süper ailesi, hemen hemen tüm canlı organizmalarda çeşitli endojen maddelerin ve yabancı kimyasalların oksidatif metabolizmasından sorumludur. Steroidler, kimyasal karsinojenler, terapötik ilaçlar dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik, farmakolojik veya toksikolojik açıdan önemli molekülleri kapsayan geniş bir substrat özgüllüğüne sahiptir ve bu moleküllerin biyotransformasyonunda önemli rol oynarlar (33-35). CYP enzim sınıfında 50'den fazla enzim vardır, ancak CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 enzimleri ilaçların yüzde 90'ını metabolize eder. Bu enzimler ağırlıklı olarak karaciğerde sentez edilir, ancak aynı zamanda ince barsak (ilaç biyoyararlanımını azaltır), akciğerler, plasenta ve böbreklerde de bulunurlar (33,36). CYP aracılı metabolizma, çok sayıda ilacın başlıca eliminasyon yolu olduğundan ve birden fazla ilaç aynı CYP aktif bölgesi için rekabet edebildiğinden, ilaç metabolizması inhibisyonuna bağlı ilaç etkileşimleri sık görülür. Birçok ilaç etkileşimi, CYP metabolizmasındaki bir değişikliğin sonucudur (37).

Tablo 2. CYP enzim substratları (36,38)

CYP	SUBSTRATLAR
CYP1A2	Klozapin, kafein, parasetamol, teofilin, fenasetin,
CYP2C9	Losartan, tolbutamid, fenitoin, selekoksib, glipizid
CYP2C19	Diazepam, omeprazol, pantoprazol, fenitoin,
CYP2D6	Haloperidol, kodein, metoprolol, nortriptilin, amitriptilin parasetamol,
CYP3A4	Alprazolam, atorvastatin, vinkristin, diazepam karbamazepin, kodein, kortizol, kafein, lidokain, lovastatin, verapamil, nifedipin, parasetamol, takrolimus, tamoksifen, fenitoin, siklosporin, siklofosfamid, eritromisin

Tablo 3. CYP enzim inhibitörleri (38,39)

CYP	Güçlü inhibitörler	Orta dereceli inhibitörler	Zayıf inhibitörler
CYP1A2	Siprofloksasin, fluvoksamin	Meksiletin, felbamat, tiyabendazol,	Allopurinol, asiklovir, verapamil, disulfiram, kafein, norfloksasin, propafenon, propranolol, tiklopidin, famotidin, simetidin, ekinezya ekstresi
CYP2C9		Amiodaron, flukonazol	Ko-trimoksazol (sülfametoksazol + trimetoprim), metronidazol, tigesiklin, fluvastatin, fluvoksamin
CYP2C19	Flukonazol, fluvoksamin, tiklopidin	Fluoksetin, moklobemid, omeprazol klaritromisin	Karbamazepin, simetidin, etinil estradiol, somatotropin, ketokonazol
CYP2D6	Bupropion, paroksetin, fluoksetin, kinidin	Duloksetin, terbinafin, kinin	Amiodaron, verapamil, hidroksiklorokin, diltiazem, oral kontraseptifler, propafenon, ranitidin, simetidin, sertralin
CYP3A4	Greyfurt suyu (yüksek konsantrasyon), itrakonazol, ketokonazol, klaritromisin, eritromisin	Verapamil, greyfurt suyu (normal konsantrasyon), diltiazem, flukonazol, siprofloksasin,	Alprazolam, amiodaron, amlodipine, atorvastatin, isoniazid, oral kontraseptifler, ranitidin, tikagrelor, fluvoksamin, fluoksetin,

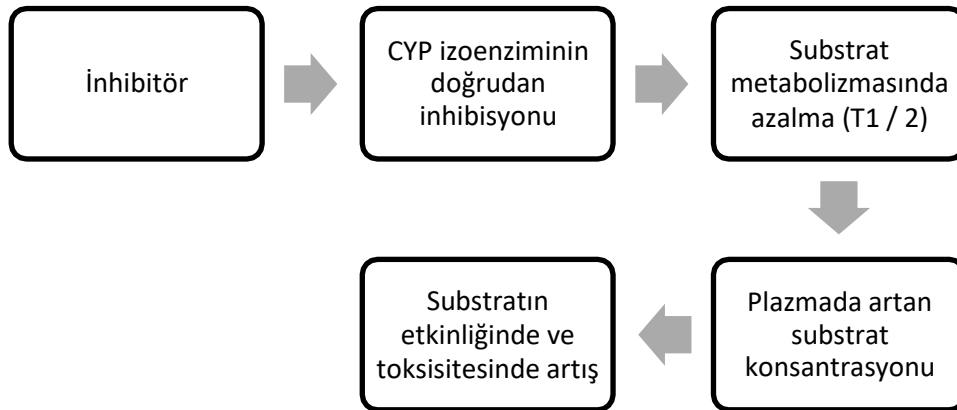
Tablo 4. CYP enzim indüktörleri (38,39)

CYP	Güçlü indükleyiciler	Orta dereceli indükleyiciler	Zayıf indükleyiciler
CYP1A2	Rifampisin	Montelukast, sigara dumanı, fenitoin,	
CYP2C9		Rifampisin	
CYP2C19		Rifampisin	Aspirin, Gingko biloba
CYP2D6			Karbamazepin
CYP3A4	Karbamazepin, rifampisin, fenitoin, St John's wort ekstresi		Deksametazon Gingko biloba

2.3.1. CYP Enzimlerinin İlaç Yanıtı, Etkileşimleri ve Yan Etkileri Üzerindeki Etkisi

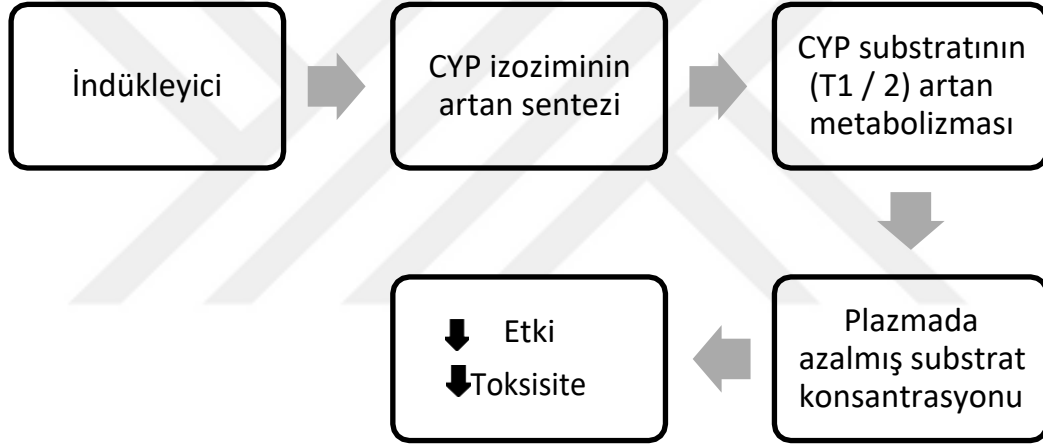
CYP'ler, çoğu ilacın ve diğer lipofilik ksenobiyotiklerin oksidatif biyotransformasyonunu katalize edebilen ana enzim ailesini oluşturur ve bu nedenle klinik farmakoloji için özellikle önemlidir. Ayrıca CYP'ler, ilaç farmakokinetiği ve yanıtında önemli bir değişkenlik kaynağıdır (40).

CYP enzim sınıfı 50'den fazla enzime sahip olmasına rağmen, bunların altısı ilaçların yüzde 90'ını metabolize eder ve en önemli iki enzim CYP3A4 ve CYP2D6'dır. CYP enzimleri ilaçlar tarafından inhibe edilebilir veya indüklenebilir, CYP'lerin hem sentezlerinde hem de işlevinde önemli değişiklikler, terapötik başarısızlık, toksisite, çoklu organ hasarı ve ilaç-ilaç etkileşimleri dahil olmak üzere çeşitli istenmeyen etkilere neden olabilir. İlaç-ilaç etkileşimlerine yol açan en yaygın mekanizma CYP aktivitelerinin inhibisyonudur (35,36,41).



Şekil 4. Substrat ve CYP izoenzim inhibitörü arasındaki ilaç-ilaç etkileşiminin şematik gösterimi (38)

Bir CYP inhibitörünün bir ilacın metabolizmasını etkileme derecesi, inhibitörün enzime bağlanma yeteneği ve dozu gibi faktörlere bağlıdır. Örneğin sertralin, 50 mg'lık bir dozda zayıf bir CYP2D6 inhibitörü olarak kabul edilir, ancak doz 200 mg'a çıkarılırsa, güçlü bir inhibitör haline gelir. İnhibitör etkiler genellikle hemen ortaya çıkar. Ek olarak, bir ilaç aynı enzim tarafından hem metabolize edilebilir hem de inhibe edilebilir (örn., Eritromisin). İndükleyiciler, enzim sentezini artırarak CYP enzim aktivitesini artırır. Bir ilaç ayrıca indüklediği CYP enzimi tarafından metabolize edilebilir (36).



Şekil 5. Substrat ve CYP indükleyicisi arasındaki ilaç-ilaç etkileşiminin şematik gösterimi (38)

3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1 Kimyasallar ve İlaçlar

HPLC için parasetamolün >%98’lik formu kullanıldı. Trietilamin, ortofosforik asit, asetonitril (ACN), metanol (MeOH), potasyum dihidrojen fosfat analitik saflıkta kullanıldı. HPLC için kullanılan ultra saf su, saf su sistemi (aqua Max-Ultra System, Younglin Instrument Co. Ltd, Korea) ile elde edildi. Tiypental Na (Pental NA, IE Ulagay) anestezi için kullanıldı. Parasetamol (Parol 500 mg, tablet, Atabay Kimya San. ve Tic. A.Ş.), Fluvoksamin (Faverin 100 mg, tablet, Abbott Laboratuarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.) ilaç olarak kullanıldı. Parasetamol tablet 500mg/ml, fluvoksamin tablet 100 mg/ml olacak şekilde distile suda dilüe edildi.

3.1.2. Deney Hayvanları

Çalışma, genel klinik muayene ile sağlıklı olduğu belirlenen ve uygulamadan önceki son iki ay içinde herhangi bir ilaç uygulanmamış Swiss Albino ırkı 8-12 haftalık, 96 adet erkek fare üzerinde yürütülmüştür.

Tüm fareler, alıştırma dönemi için çalışmadan 10 gün önce iyi havalandırılan hijyenik bir bölmeye yerleştirildi. Tüm gruptaki hayvanlar aldıkları besinlerin ilaçların gastrointestinal sistemden emilimini etkilememesi için çalışma öncesi 12 saat boyunca aç bırakıldı. Bu deneydeki tüm hayvan prosedürleri Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp ve Uygulama Merkezi, Konya, Türkiye) tarafından onaylanmıştır.

3.2 Metot

3.2.1. Deneyisel uygulamalar

Hayvanlardan 6 tanesi kontrol grubu olarak ayrıldıktan sonra her grupta eşit sayıda fare olacak şekilde rastgele üç eşit gruba ayrıldı.

1. Parasetamol grubu (P, n=30): Bu grupta bulunan tüm farelere gastrik gavaj yöntemiyle tek doz 700 mg/kg parasetamol uygulandı.

2. Düşük doz fluvoksamin + parasetamol grubu (DF+P, n=30): Bu grupta bulunan tüm farelere gastrik gavaj yöntemiyle, tek doz 30 mg/kg fluvoksamin uygulandıktan 3 saat sonra gastrik gavaj yöntemiyle, tek doz 700 mg/kg dozda parasetamol uygulandı.

3. Yüksek doz fluvoksamin + parasetamol grubu (YF+P, n=30): Bu grupta bulunan tüm farelere gastrik gavaj yöntemiyle, tek doz 150 mg/kg fluvoksamin uygulandıktan 3 saat sonra gastrik gavaj yöntemiyle, tek doz 700 mg/kg dozda parasetamol uygulandı.

Tablo 5. Deney grupları

Grup	Doz	0.dk	15.dk	30.dk	1. s	2.s	4. s	6. s	8. s	12. s	18. s	24. s
Kontrol	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Parasetamol	700 mg/kg, PO	-	3 hyv	3 Hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv
P+DF	700-30 mg/kg, PO	-	3 hyv	3 Hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3
P+YF	700-150 mg/kg, PO	-	3 hyv	3 Hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3 hyv	3

Tüm gruplarda parasetamol uygulamasını takiben her örnekleme zamanı için 3'er adet fare 15.dk, 30.dk, ile 1., 2., 4., 6., 8. 12., 18. ve 24. saatlerde, metod validasyonu için kullanılan fareler (n=6) ise 24.saatte tiyopental Na (intraperitoneal, 60 mg/kg) anestezisi altındayken kalplerinden kan örnekleri heparinlenmiş enjektörler kullanılarak alındı ve kan alımını takiben servikal dislokasyon yöntemiyle ötenazi edildi. Toplanan kan örnekleri 4000 x g 10 dakika boyunca plazma elde etmek için santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

3.2.2. Standartlar ve Stok Solüsyonlar

Çalışma boyunca kullanılacak kalibrasyon standartları ve kalite kontrol örneklerini hazırlamak için stok solüsyon dilüe (0.01-1000 µg/mL) edildi. Parasetamol içermeyen plazma örneklerine parasetamol içeren standart solüsyonların farklı miktarları (0.1, 0.4, 1, 4, 10, 40, 100, 400, 1000 µg/mL) eklenerek kalibrasyon standartları hazırlandı. HPLC metodunun geri kazanım, gerçeklik ve kesinlik değerlerini belirlemek için parasetamol içeren kalibrasyon standartlarının düşük (1 µg/mL), orta (10 µg/mL) ve yüksek (100 µg/mL) konsantrasyonlarıyla hazırlanan kalite kontrol örnekleri kullanıldı.

3.2.3. HPLC ve Kromatografik Koşullar

Farelerin plazma örneklerindeki parasetamol konsantrasyonları HPLC-UV (Shimadzu, Tokyo, Japonya) ile analiz edildi. HPLC sistemi bir pompa (CBM-20A tarafından kontrol edilen LC-20AT), degasser (DGU-20A), autosampler (SIL 20A), kolon fırını (CTO-10A) ve bir SPD-20A UV-Vis dedektörden oluşuyordu. Parasetamol ayrımı, Gemini™ C18 kolonu (250 × 4.6 mm; iç çap, 5µm; Phenomenex, Torrance, CA, ABD) kullanılarak 254 nm dalga boyunda yapıldı.

Kolon ve autosampler sıcaklıkları, sırasıyla 40 ve 24 °C'de oda sıcaklığı tutuldu. HPLC sistemi için kullanılan mobil faz, 0.9 mL / dakika akış hızına sahip %10 asetonitril ve %90 20 mM fosfat bufferdan (pH 3.5) oluşuyordu.

3.2.4. Örneklerin Analiz İçin Hazırlanması

Plazma örnekleri -80 °C'deki dondurucudan çıkarıldı ve oda sıcaklığında çözündürüldü. Toplam 100 µL plazma örneği mikro santrifüj tüplerine aktarıldıktan sonra üzerlerine 200 µL metanol ilave edildi. Daha sonra, tüpler 45 saniye boyunca vortekslenerek karıştırıldı ve 10 dakika boyunca 12000 x g'de santrifüj edildi. Berrak süpernatant, otomatik örnekleyici şişelerine aktarıldı ve HPLC-UV sistemine 10 µL enjekte edildi.

3.2.5. Metod validasyonu

Fare örneklerinde parasetamol analizi için özgünlük, doğrusalılık, geri kazanım, duyarlılık (tespit limiti ve hesaplanabilir limit) ve kesinlik metodun geçerliliğinin belirlenmesinde performans ölçütleri olarak kullanıldı. Metodun fare örnekleri için özgünlüğü parasetamol içermeyen plazma örneği kullanılarak kromatogramda parasetamol alıkonma zamanında matriks kaynaklı piklerin girişim yapıp yapmadığı değerlendirilerek belirlendi. Çalışma ve kalibrasyon standartlarının pik alanları doğrusallığın belirlenmesi için hesaplandı. Konsantrasyonlar ve bu konsantrasyonlara karşılık gelen pik alan değerleri kullanılarak kalibrasyon eğrileri çizildi ve korelasyon katsayıları hesaplandı. Geri kazanımın belirlenmesi için uygun çalışma standartlarının parasetamol içermeyen plazma örneğine eklenmesi ile düşük (1 µg/mL), orta (10 µg/mL) ve yüksek (100 µg/mL) düzeyde kalite kontrol standartları hazırlandı.

Geri kazanım, herhangi bir numune gibi değerlendirilen örneklerde tayin edilecek maddenin pik alanlarının standartların pik alanları ile karşılaştırılmasıyla hesaplandı. Tespit limiti (LOD) ve hesaplanabilir limiti (LOQ) belirlemek için parasetamolün en düşük standart solüsyonları (0.01-0.1 µg/mL) parasetamol içermeyen plazma örneklerine yüklendi.

LOD kromatogram üzerinde S/G oranı 3 olan konsantrasyon, LOQ ise S/G oranı 6 olan konsantrasyon düzeyi olarak alındı. Kesinlik için gün içi ve günler arası tekrar edilebilirlik ölçütü olarak kullanıldı. Gün içi ve günler arası farklılığın tespiti için düşük, orta ve yüksek düzeyde hazırlanan kalite kontrol standartları kullanıldı. Her düzeyde 3 tekrarlı analiz yapıldı. Bu kademeler 3 farklı günde tekrarlandı. Tüm örneklerde konsantrasyon belirlendi. Kalite kontrol örneklerinde belirlenen konsantrasyonlar üzerinden % varyasyon katsayısı (%VK; standart sapma/ortalama*100) hesaplandı.

3.2.6. Farmakokinetik Hesaplamalar

Tüm gruplar için, parasetamol plazma konsantrasyonu-zaman eğrileri WinNonlin 6.1.0.173 yazılımı (Pharsight Corporation, Scientific Consulting Inc., North Carolina, ABD) kullanılarak çizildi. Her örnekleme zamanında ortalama konsantrasyon değerleri kullanılarak, parasetamolün farmakokinetik parametrelerini belirlemek için kompartman olmayan analiz kullanıldı.

3.2.7. İstatistiksel Analizler

Plazma konsantrasyonları ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Parasetamolün farmakokinetik parametreleri, her grup için ortalama plazma konsantrasyonları üzerinden hesaplandı.

4. BULGULAR

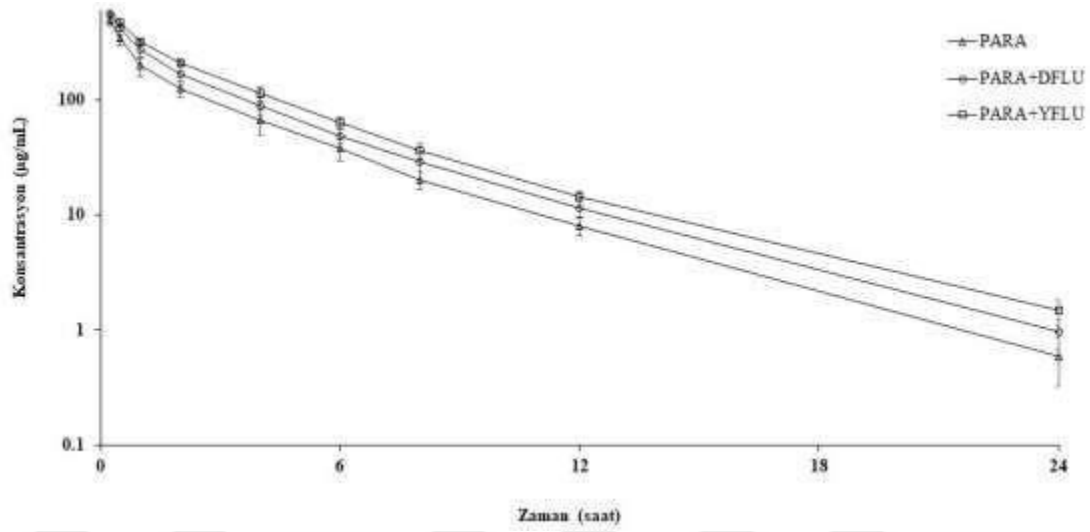
4.1. Metot Validasyonu

Parasetamol içermeyen plazma örneğinin HPLC sistemine uygulanması sonrasında kromatogram üzerinde parasetamol alıkonma zamanında matriks kaynaklı pikler gözlenmedi. Çalışma ve kalibrasyon standartlarının (0.01-1000 µg/mL) 10 µL'si HPLC sistemine enjekte edildi. Standartların konsantrasyonları ve bu konsantrasyonlara karşılık gelen pik alan değerleri kullanılarak kalibrasyon eğrileri çizildi ve korelasyon katsayıları hesaplandı. Çalışma ve tüm örneklerin kalibrasyon standartları için korelasyon katsayıları sırasıyla >0.9998 ve >0.9996 belirlendi. Kalite kontrol örnekleri kullanılarak hesaplanan geri kazanım değerleri 1 µg/mL için %91.3 10 µg/mL için %93.4 100 µg/mL için %96.59 olarak tespit edildi. LOD değeri 0.05 µg/mL olarak, LOQ değeri ise 0.1µg/mL olarak tespit edildi. Kalite kontrol örneklerinde gün içi tekrar ve günler arası tekrar edilebilirlik için hesaplanan %VK ≤ 7.4 hesaplandı.

4.2. Farmakokinetik Veriler

Farelerde parasetamol ve fluvoksamin uygulamasına bağlı klinik yönden herhangi bir lokal ve sistemik istenmeyen etkiler gözlemlenmedi.

Parasetamolün tek başına (700 mg/kg) uygulaması, düşük doz fluvoksamin + parasetamol ya da yüksek doz fluvoksamin + parasetamol grubu birlikte olan uygulamasından sonra farelerde yarı logaritmik plazma konsantrasyon-zaman profilleri ve farmakokinetik parametreler Şekil 6 ve Tablo 6'da sunulmaktadır.



Şekil 6. Farelerde (n=30) parasetamol, düşük doz fluvoksamin + parasetamol ve yüksek doz fluvoksamin + parasetamol uygulamasını takiben parasetamolün yarı logaritmik plazma konsantrasyon-zaman eğrileri.

Tablo 6. Farelerde (n=30) parasetamol, düşük doz fluvoksamin + parasetamol ve yüksek doz fluvoksamin + parasetamol uygulamasını takiben parasetamolün plazma farmakokinetik parametreleri.

Parametre	P	P+DF	P+YF
$t_{1/2\lambda z}$ (h)	2,99	3,11	3,26
EAA (h.µg/ mL)	880,72	1159,58	1415,12
Vdarea/F (L/kg)	3427,21	2711,15	2324,62
Cl/F (L/h/kg)	794,81	603,67	494,66
MRT0-∞ (h)	3,29	3,47	3,67
C _{doruk} (µg/mL)	486,74 ± 54,20	558,70 ± 51,32	617,62 ± 53,27
T _{doruk} (h)	0,25	0,25	0,25

Parasetamolün tek doz oral uygulaması sonrası eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2\alpha}$), plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan (EAA), en yüksek plazma konsantrasyonu (C_{doruk}) ve klirensi (Cl/F) sırasıyla 2.99 h, 880.72 h* $\mu\text{g/mL}$, $486.74 \pm 54.20 \mu\text{g/mL}$ ve 794,81 L/h/kg olarak tespit edildi. Düşük ve yüksek doz fluvoksamin uygulaması sırasıyla parasetamolün EAA %32 ve %61, ve C_{doruk} 'unda %15 ve %27 oranında artışa neden oldu. Düşük ve yüksek doz fluvoksamin parasetamolün birinci derece hız sabitinde, dağılım hacminde ve klirensinde azalmaya neden oldu. Düşük ve yüksek doz fluvoksamin parasetamolün T_{doruk} 'unda herhangi bir değişikliğe neden olmadı.

5. TARTIŞMA

Parasetamol önerilen dozda kullanıldığında çok az yan etkisi olan etkili bir oral analjeziktir. Bununla birlikte parasetamol zehirlenmesi yaygındır ve potansiyel olarak ölümcüldür (42). Diğer ilaçların parasetamol farmakokinetiğini etkileyeceği 2 ana mekanizma vardır:

- a) Emilim: Gastrik boşalmadaki değişiklikler $t_{1/2kz}$, T_{doruk} , C_{doruk} , EAA 'yı değiştirebilir.
- b) Metabolizma: Hepatik faz 1 (CYP) ve faz 2 konjugasyon (glukuronasyon, sülfatasyon) reaksiyonlarının değişmesi hem parasetamol hem de NAPQI miktarını değiştirebilir (8).

Parasetamolün aşırı dozda hepatik nekroza neden olduğu bilinmektedir. Bunun, CYP enzim sistemi tarafından üretilen reaktif ara madde NAPQI aracılığıyla meydana geldiği düşünülmektedir. Başlangıçta NAPQI, GSH ile konjugasyon yoluyla detoksifiye edilir. Ancak GSH tükendiğinde, NAPQI hepatik proteinlerle reaksiyona girerek hepatoselüler hasara yol açar. İnsanlarda parasetamol hepatotoksitesinden sorumlu olduğu düşünülen CYP izoformları CYP2E1, CYP1A2 ve CYP3A4'tür(43).

Fluvoksamin, depresyon ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde kullanılan SSRI ilaçlardan biridir. Diğer SSRI'lara kıyasla fluvoksamin, zayıf bir sitokrom CYP2D6 inhibitörü, orta derecede bir CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörü ve güçlü bir CYP1A2 inhibitörüdür. Bu nedenle metabolizmayı inhibe etmesi ve bu enzimlerin substratlarının eliminasyonunu uzatması muhtemeldir (14).

Fluvoksamin gibi antidepresan ilaçlar uzun süreli kullanılan ilaçlardır ve bu ilaçları alan kişiler aynı zamanda semptomatik tedavi olarak parasetamolü eş zamanlı olarak alabilir. Parasetamolün metabolizmasında CYP2E1, CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4, CYP2D6 ve enzimlerinin rol oynadığı, fluvoksaminin ise CYP1A2 ve CYP2D6 enzimi ile metabolize olur iken parasetamolünde metabolizmasında rol oynayan CYP1A2, CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerini inhibe ettiği bildirilmiştir (14,19,43). Mevcut araştırmada sağlıklı farelerde parasetamolün farmakokinetiği üzerine fluvoksaminin etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada farelere parasetamol, yüksek doz fluvoksamin+parasetamol ve düşük doz fluvoksamin+parasetamol sırasıyla 700 mg/kg, 150 mg/kg+700 mg/kg ve 30 mg/kg+700 mg/kg dozlarda kullanıldı.

Mevcut çalışmada farelerde parasetamol ile eş zamanlı düşük ve yüksek doz fluvoksamin uygulaması, parasetamolün plazma konsantrasyonunu artırdı. Fluvoksamin ile eş zamanlı kullanılan ve CYP1A2 ile metabolize olan ilaçların kan düzeyleri belirgin olarak arttığı ve yeni bir dozaj rejiminin belirlenmesi gerektiği bildirilmiştir (44). Örneğin fluvoksamin ile eş zamanlı kullanılan klozapin, teofilin, kafein, klomipramin ve varfarin gibi ilaçların kan düzeylerinin belirgin derecede artar (14), bu artış parasetamol ve propranololde daha yüksektir (44).

Düşük ve yüksek doz fluvoksamin uygulaması sırasıyla parasetamolün EAA %32 ve %61, $C_{\text{dörük}}$ 'unda %15 ve %27 ve $t_{1/2\text{öz}}$ ' inde %4 ve %9 oranında artışa neden oldu. *In vitro* çalışmalar, krisinin CYP2E1, CYP3A4 ve CYP1A2 üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğunu bildirmiştir (45).

Pingili ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, krisin, parasetamolün C_{doruk} 'unu 1.74 kat, EAA değerini 1,23 kat arttırdığı, ve bu durumun CYP2E1 ve CYP3A4 enzimlerinin inhibisyonuna bağlı olabileceğini göstermiştir. Ayrıca krisin 'in NAPQI'nin C_{doruk} değerini 0.797 kat ve EAA değerini 0.713 kat azalttığı bildirilmiştir (45).

Benzer şekilde CYP1A2 ile önemli ölçüde metabolize edilen tizanidinin günde 100 mg fluvoksamin ile 4 günlük tedavi sonrası EAA 'sının 33 kat ($P < 0.001$) ve C_{doruk} 'unun 12 kat ($P < 0.001$) arttığı tespit edilmiştir. Ek olarak, tüm hastaların ortalama tizanidin $t_{1/2\text{Kz}}$ değeri, 1.5 saatten 4.3 saate önemli ölçüde uzamıştır (46). Parasetamolün C_{doruk} değerinin artması fluvoksaminin CYP1A2, CYP3A4 ve CYP2D6 üzerindeki belirgin inhibitör etkisine bağlı olarak parasetamolün atılımının azalmasından kaynaklanabilir. EAA 'sindeki artış ise biyoyararlanımındaki bir artışa veya vücut klerensindeki azalmaya bağlı olabilir.

Düşük ve yüksek doz fluvoksamin uygulaması parasetolün klirensinde sırasıyla %24 ve %38 oranında azalmaya neden oldu. Jeppesen ve arkadaşları fluvoksaminin güçlü bir CYP1A2 inhibitörü olduğunu ve bu nedenle CYP1A2 tarafından metabolize edilen ilaçlarla farmakokinetik etkileşime neden olma potansiyeline sahip olduğunu belirtmişlerdir. Günlük 100 mg fluvoksamin alımı sırasında kafein klirensinin 107 ml.dakika⁻¹'den 21 ml.dakika⁻¹'e düştüğünü ve eliminasyon yarı ömrünün 5 saatten 31 saate çıktığını göstermişlerdir (47). Maat ve arkadaşları fluvoksamin ile birlikte kullanıldığında nevirapin Cl/F 'de %33.7'lik bir azalma olduğunu bildirmiştir. Nevirapin nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörü bir ilaçtır ve esas olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Bu etkinin doza bağlı olduğu ve mekanizmanın fluvoksamin tarafından CYP3A4'ün inhibisyonu olduğu bildirilmiştir.

Bu nedenle nevirapin fluvoksaminle eş zamanlı uygulandığında plazma nevirapin düzeylerinin izlenmesi ve toksisite durumunda nevirapin dozunun ayarlanması önerilmektedir (48). Fluvoksaminin CYP1A2, CYP3A4 ve CYP2D6 üzerindeki belirgin inhibitör etkisine bağlı olarak metabolizasyonunun azalması Cl/F de azalmaya neden olmuş olabilir.

CYP metabolik ilaç etkileşimlerine neden olan ilaçlar, inhibitörler veya indükleyiciler olarak adlandırılır. İnhibitörler, bir veya daha fazla CYP enziminin metabolik aktivitesini bloke eder. Tedaviye bir CYP enzim inhibitörü eklenmişse, standart ilaç dozları yüksek serum seviyelerine çıkabilir ve yan etkilere neden olabilir (36,41).

Aynı enzimin iki substratının birlikte uygulanması veya bir substratın bir inhibitör veya bir indükleyici ile birlikte uygulanması etkileşim olasılığını artırır. Birlikte uygulanan ilaçların plazma konsantrasyonları artabilir veya azalabilir, bu da klinik toksisiteye veya terapötik etkinin azalmasına yol açabilir. Metabolik bir ilaç etkileşiminin klinik önemi, ilaçla ilgili çeşitliliğe (yani inhibitörün/indükleyicinin gücü ve dozu/konsantrasyonuna, substratın terapötik indeksine, etkilenen enzim yoluyla substratın metabolizmasının boyutuna ve mevcudiyetine) bağlıdır (49).

Aynı zamanda, ilaçların enzim inhibitörleri ile birlikte uygulanmasıyla aşırı pahalı ilaçların terapötik doz gereksinimlerini azaltılabilir (organ transplantasyonunda daha düşük bir siklosporin dozu için ek itrakonazol birlikte tedavi) (50). Albers ve arkadaşları yaptıkları çalışmada düşük dozda fluvoksaminin aynı anda uygulanmasının olanzapin terapötik doz gereksinimini yaklaşık %26 oranında azaltabileceğini bildirmişlerdir (50).

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, farelerde parasetamol ile eş zamanlı düşük ve yüksek doz fluvoksamin uygulaması, parasetamolün plazma konsantrasyonunu artırdı ve eliminasyonda azalmaya neden olarak vücutta kalış süresini uzattı. Bu durum parasetamolün terapötik etkisinde bir artışa neden olabilir. Etkisi doza bağlı olan parasetamolün farmakokinetiğindeki bu değişime bağlı olarak, parasetamolün dozu azaltılıp yeni bir dozaj rejimi belirlenebilir. Ancak, farelerdeki etkileşim mekanizmasını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Zhao, L., & Pickering, G. (2011). Paracetamol metabolism and related genetic differences. *Drug Metabolism Reviews*, 43(1), 41–52.
2. Bessems, J. G. M., & Vermeulen, N. P. E. (2001). Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: Molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Critical Reviews in Toxicology*, 31(1), 55–138.
3. Roberts, E., Nunes, V. D., Buckner, S., Latchem, S., Constanti, M., Miller, P., Doherty, M., Zhang, W., Birrell, F., Porcheret, M., Dziedzic, K., Bernstein, I., Wise, E., & Conaghan, P. G. (2016). Paracetamol: Not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(3), 552–559.
4. McGill, M. R., & Jaeschke, H. (2013). Metabolism and disposition of acetaminophen: Recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharmaceutical Research*, 30(9), 2174–2187.
5. Graham, G. G., Scott, K. F., & Day, R. O. (2005). Tolerability of paracetamol. *Drug Safety*, 28(3), 227–240.
6. Klotz, U. (2012). Paracetamol (acetaminophen) - A popular and widely used nonopioid analgesic. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 62(8), 355–359.
7. Moyer, A. M., Fridley, B. L., Jenkins, G. D., Batzler, A. J., Pelleymounter, L. L., Kalari, K. R., Ji, Y., Chai, Y., Nordgren, K. K. S., & Weinshilboum, R. M. (2011). Acetaminophen-NAPQI hepatotoxicity: A cell line model system genome-wide association study. *Toxicological Sciences*, 120(1), 33–41.
8. Toes, M. J., Jones, A. L., & Prescott, L. (2005). Drug interactions with paracetamol. *American Journal of Therapeutics*, 12(1), 56–66.
9. Mazaleuskaya, L. L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Fitzgerald, G. A., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2015). PharmGKB summary: Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Pharmacogenetics and Genomics*, 25(8), 416–426.

10. Ganetsky, M., Böhlke, M., Pereira, L., Williams, D., LeDuc, B., Guatam, S., & Salhanick, S. D. (2013). Effect of excipients on acetaminophen metabolism and its implications for prevention of liver injury. *Journal of Clinical Pharmacology*, 53(4), 413–420.
11. Spina, E., & De Leon, J. (2014). Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 10(5), 721–746.
12. Abraham, G., Milev, R., & Stuart Lawson, J. (2006). T3 augmentation of SSRI resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 91(2–3), 211–215.
13. Spina, E., Santoro, V., & D'Arrigo, C. (2008). Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: An update. *Clinical Therapeutics*, 30(7), 1206–1227.
14. Figgitt, D. P., & McClellan, K. J. (2000). Fluvoxamine: An updated review of its use in the management of adults with anxiety disorders. *Drugs*, 60(4), 925–954.
15. Hiemke, C., & Härtter, S. (2000). Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 85, Issue 1, pp. 11–28). Pergamon.
16. Altamura, A. C., Caldiroli, A., & Buoli, M. (2015). Pharmacokinetic evaluation of fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 11(4), 649–660.
17. Spina, E., Trifirò, G., & Caraci, F. (2012). Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs*, 26(1), 39–67.
18. Ogu, C. C., & Maxa, J. L. (2000, October). Drug interactions due to cytochrome P450. In *Baylor University Medical Center Proceedings* (Vol. 13, No. 4, pp. 421–423). Taylor & Francis.
19. Kalsi, S. S., Wood, D. M., Waring, W. S., & Dargan, P. I. (2011). Does cytochrome P450 liver isoenzyme induction increase the risk of liver toxicity after paracetamol overdose? *Open Access Emergency Medicine*, 3, 69–76.
20. Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., & Leone, S. (2006). Paracetamol: New vistas of an old drug. *CNS Drug Reviews*, 12(3–4), 250–275.

21. Graham, G. G., Davies, M. J., Day, R. O., Mohamudally, A., & Scott, K. F. (2013). The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*, 21(3), 201–232.
22. Anderson, B. J. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): Mechanisms of action. *Paediatric Anaesthesia*, 18(10), 915–921.
23. Tittarelli, R., Pellegrini, M., Scarpellini, M. G., Marinelli, E., Bruti, V., Di Luca, N. M., Busardò, F. P., & Zaami, S. (2017). Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(1), 95–101.
24. Laine, J. E., Auriola, S., Pasanen, M., & Juvonen, R. O. (2009). Acetaminophen bioactivation by human cytochrome P450 enzymes and animal microsomes. *Xenobiotica*, 39(1), 11–21.
25. Athersuch, T. J., Antoine, D. J., Boobis, A. R., Coen, M., Daly, A. K., Possamai, L., Nicholson, J. K., & Wilson, I. D. (2018). Paracetamol metabolism, hepatotoxicity, biomarkers and therapeutic interventions: A perspective. *Toxicology Research*, 7(3), 347–357.
26. Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2018). Acetaminophen toxicity: Novel insights into mechanisms and future perspectives. *Gene Expression*, 18(1), 19–30.
27. Rowden, A. K., Norvell, J., Eldridge, D. L., & Kirk, M. A. (2005). Updates on acetaminophen toxicity. *Medical Clinics of North America*, 89(6), 1145–1159.
28. Dargan, P. I., & Jones, A. L. (2003). Management of paracetamol poisoning. In *Trends in Pharmacological Sciences* (Vol. 24, Issue 4, pp. 154–157). Elsevier
29. Perucca, E., Gatti, G., & Spina, E. (1994). Clinical pharmacokinetics of fluvoxamine. *Clinical pharmacokinetics*, 27(3), 175–190.
30. Hemeryck, A., & Belpaire, F. (2005). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Cytochrome P-450 Mediated Drug-Drug Interactions: An Update. *Current Drug Metabolism*, 3(1), 13–37.
31. Irons, J. (2005). Fluvoxamine in the treatment of anxiety disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1(4), 289–299.
32. van Harten, J. (1995). Overview of the Pharmacokinetics of Fluvoxamine. *Clinical Pharmacokinetics*, 29(1), 1–9.

33. Bibi, Z. (2008). Role of cytochrome P450 in drug interactions. *Nutrition & metabolism*, 5(1), 1-10.
34. Yang, X., Zhang, B., Molony, C., Chudin, E., Hao, K., Zhu, J., Gaedigk, A., Suver, C., Zhong, H., Leeder, J. S., Guengerich, F. P., Strom, S. C., Schuet, E., Rushmore, T. H., Ulrich, R. G., Slatter, J. G., Schadt, E. E., Kasarskis, A., & Lum, P. Y. (2010). Systematic genetic and genomic analysis of cytochrome P450 enzyme activities in human liver. *Genome Research*, 20(8), 1020–1036.
35. Wu, J., Guan, X., Dai, Z., He, R., Ding, X., Yang, L., & Ge, G. (2021). Molecular probes for human cytochrome P450 enzymes: Recent progress and future perspectives. *Coordination Chemistry Reviews*, 427, 213600.
36. Lynch, T., & Price, A. (2007). The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *American Family Physician*, 76(3), 391–396.
37. Deodhar, M., Al Rihani, S. B., Arwood, M. J., Darakjian, L., Dow, P., Turgeon, J., & Michaud, V. (2020). Mechanisms of cyp450 inhibition: Understanding drug-drug interactions due to mechanism-based inhibition in clinical practice. *Pharmaceutics*, 12(9), 1–18.
38. Sychev, D. A., Ashraf, G. M., Svistunov, A. A., Maksimov, M. L., Tarasov, V. V., Chubarev, V. N., Otdelenov, V. A., Denisenko, N. P., Barreto, G. E., & Aliev, G. (2018). The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 1147–1156.
39. Polasek, T. M., Lin, F. P. Y., Miners, J. O., & Doogue, M. P. (2011). Perpetrators of pharmacokinetic drug-drug interactions arising from altered cytochrome P450 activity: A criteria-based assessment. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(5), 727–736.
40. Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics*, 138(1), 103–141.
41. Lin, J. H., & Lu, A. Y. (1998). Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clinical pharmacokinetics*, 35(5), 361-390.

42. Ferner, R. E., Dear, J. W., & Bateman, D. N. (2011). Management of paracetamol poisoning. *Bmj*, 342(7804), 968–972.
43. Tonge, R. P., Kelly, E. J., Bruschi, S. A., Kalhorn, T., Eaton, D. L., Nebert, D. W., & Nelson, S. D. (1998). Role of CYP1A2 in the hepatotoxicity of acetaminophen: Investigations using Cyp1a2 null mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 153(1), 102–108.
44. Yüksel, N. (2001). Sitokrom P450 Enzim Sistemi ve İlaç Etkileşimleri. 35. *Ulusal Psikiyatri Kongresi*, Ek 1:5-16.
45. Pingili, R. B., Pawar, A. K., & Challa, S. R. (2019). Effect of chrysin on the formation of N-acetyl-p-benzoquinoneimine, a toxic metabolite of paracetamol in rats and isolated rat hepatocytes. *Chemico-Biological Interactions*, 302(February), 123–134.
46. Granfors, M. (2005). Interactions of tizanidine with CYP1A2 enzyme inhibitors Studies in vitro and in humans. In *In Vivo*.
47. Jeppesen, U., Gram, L. F., Vistisen, K., Loft, S., Poulsen, H. E., & Brøsen, K. (1996). Dose dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 51(1), 73–78.
48. De Maat, M. M. R., Huitema, A. D. R., Mulder, J. W., Meenhorst, P. L., Van Gorp, E. C. M., Mairuhu, A. T. A., & Beijnen, J. H. (2003). Drug Interaction of Fluvoxamine and Fluoxetine with Nevirapine in HIV-1-Infected Individuals. *Clinical Drug Investigation*, 23(10), 629–637.
49. Muscatello, M. R., Spina, E., Bandelow, B., & Baldwin, D. S. (2012). Clinically relevant drug interactions in anxiety disorders. *Human Psychopharmacology*, 27(3), 239–253.
50. Albers, L. J., Ozdemir, V., Marder, S. R., Raggi, M. A., Aravagiri, M., Endrenyi, L., & Reist, C. (2005). Low-dose fluvoxamine as an adjunct to reduce olanzapine therapeutic dose requirements: A prospective dose-adjusted drug interaction strategy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25(2), 170–174.

