

Parasetamol ve siklooksijenaz enzim inhibisyonu

Paracetamol and cyclooxygenase enzyme inhibition

Fatih İlkaya ^{a*}, Mehmet Ziya Yılmaz^b, Osman Karakuş^c

^a Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

^b Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

^c Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

MAKALE BİLGİLERİ

Makale geçmişi

Geliş tarihi : 29 / 12 / 2012

Kabul tarihi : 19 / 01 / 2013

* Yazışma Adresi:

Fatih İlkaya
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,
Samsun, Türkiye
e-posta: fatihilkaya@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

COX-1 enzimi
COX-2 enzimi
COX-3 enzimi
Parasetamol
Peroksit
Prostaglandin
Etki mekanizması

Keywords:

COX-1 enzyme
COX-2 enzyme
COX-3 enzyme
Paracetamol
Peroxide
Prostaglandine
Mechanism of action

ÖZET

Parasetamol yüz yılı aşkın süredir analjezik ve antipiretik olarak kullanılan güvenilir bir ilaçtır ancak parasetamolün etki mekanizması halen tam olarak anlaşılamamıştır. Her ne kadar siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu da parasetamolün etki mekanizmasında rol oynasa da özellikle analjezik etki mekanizmasında serotonerjik ve opioidlerjik sistem gibi diğer mekanizmaların da katkısı artık iyi bilinmektedir. Antiinflatuar etkisinin ise çeşitli hayvan deneylerinde ve klinik araştırmalarda diğer non-steroid antiinflatuar ilaçlara (NSAİİ) yaklaştığı belirtilse de romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklardaki inflamasyona karşı etkisiz olması onun diğer NSAİİ'lar sınıfından ayrı tutulmasını gerektirmiştir. Parasetamol siklooksijenaz enzimini indirekt olarak inhibe eder. Bu inhibisyonun rölatif olarak yüksek peroksit varlığında ortadan kalktığı iddia edilmiştir. Düşük peroksit yoğunluğunun olduğu merkezi sinir sisteminde (MSS) siklooksijenaz enzim inhibisyonunun analjezi ve antipiretik etki oluşturduğu belirtilse de, peroksit yoğunluğunun fazla olduğu trombosit ve immün hücrelerde ise etkisinin olmadığı ve bu yüzden parasetamolün romatoid artrit gibi yüksek peroxidaz aktivitenin gözlemlendiği hastalıklarda etkisiz olduğu iddia edilmiştir. İkibinli yılların başlarında yeni bir COX enzim varyantı keşfedilmiş ve bunun COX-3 olarak adlandırılması parasetamolün etki mekanizmasında bu enzimin rolünün olabileceğini düşündürmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda hem COX-3 enziminin tek başına ayrı bir enzim hem de parasetamol ile etkileşiminin olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Bu derlemenin amacı parasetamolün COX enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri konusunda okuyucuya bilgi vermektedir.

J. Exp. Clin. Med., 2013; 30: S9-S14

ABSTRACT

Paracetamol has been reliably used for over 100 years as analgesic and antipyretic but its mechanism of action is still not fully understood. Although the cyclooxygenase (COX) enzyme inhibition plays in one of the mechanisms of action of paracetamol, especially the contribution of other mechanisms, such as serotonergic and opioidergic system is well known for the mechanism of analgesic effect today. By using various animal experimental models and clinical trials, it was reported that the antiinflammatory effect of paracetamol is nearly equivalent the other nonsteroid antiinflammatory drugs' (NSAID); but due to its lacked effect in the autoinflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, it was required the paracetamol should be saperated from the other NSAIDs' classification. Paracetamol indirectly inhibits the cyclooxygenase enzyme. This inhibition has been claimed to have disappeared in the presence of relatively high level of peroxide. Although it was shown that the inhibition of cyclooxygenase enzyme causes analgesic and antipyretic effect in central nervous system (CNS) that have a low peroxide activity, the lack of effect of paracetamol on the immune cells and trombocytes that have a high peroxide activity has been shown, therefore, it was claimed paracetamol had no effect in the diseases such as rheumatoid arthritis which have a high peroxide activity. Since the beginning of 2000, a new COX enzyme variant was developed and it was thought that COX-3 may play a role in the mechanism of action of paracetamol. But in the studies, it is not clearly defined both the specificity of this enzyme and its interaction with the paracetamol. The purpose of this review is to give a knowledge about the effects of paracetamol on COX enzyme inhibition.

J. Exp. Clin. Med., 2013; 30: S9-S14

1. Giriş

Günümüzde analjezik ve antipiretik amaçlı en sık kullanılan ilaçlardan biri olan parasetamol (asetaminofen; para-asetil-amino-fenol) ilk kez 1878 yılında sentezlenmiş (Morse, 1978) ve 1893 yılında tıbbi kullanıma girmiştir (Von Mering, 1893). Güçlü bir analjezik/antipiretik olarak kullanılan asetanilid ve fenasetinin aktif metabolitinin parasetamol olduğu 1950'li yıllarda anlaşılınca kadar parasetamolün kullanımı sınırlı olmuştur. Bu yıllarda, fenasetinin nefrotoksik etkisi nedeniyle kullanımdan kalkması parasetamolün analjezik, antipiretik olarak tıp literatüründeki yerini almasını sağlamıştır (Bertolini ve ark., 2006). Aspirin ve Reye sendromu ilişkisinin ortaya konulmasından sonra parasetamolün tıbbi kullanımındaki yeri daha da kuvvetlenmiştir (Committee on Infectious Disease AAoP, 1982). Parasetamol özellikle çocuk, yaşlı, gebe gibi özel gruplar başta olmak üzere tıbbi kullanımındaki en güvenilir analjezik/antipiretik ilaçlardan biri olarak kabul edilmektedir ve günümüzde tüm dünyada milyonlarca hasta tarafından kullanılmaktadır. Enteral formülasyonlarıyla hafif ve orta şiddeteki ağrılarda kullanılan parasetamol son yıllarda geliştirilen parenteral formunun kullanıma girmesiyle postoperatif şiddetli ağrılarının tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır (Celik ve ark., 2005; Tablov ve ark., 2005).

Parasetamolün etki mekanizması sentezinin üzerinden yüz yılı aşkın bir süre geçmiş olmasına rağmen henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bu nedenle analjezi ve toksisite potansiyeli de tam olarak ortaya konamamıştır. Edinilen son derece geniş kullanım tecrübesine rağmen parasetamol hakkında araştırılması gereken birçok detay bulunmaktadır.

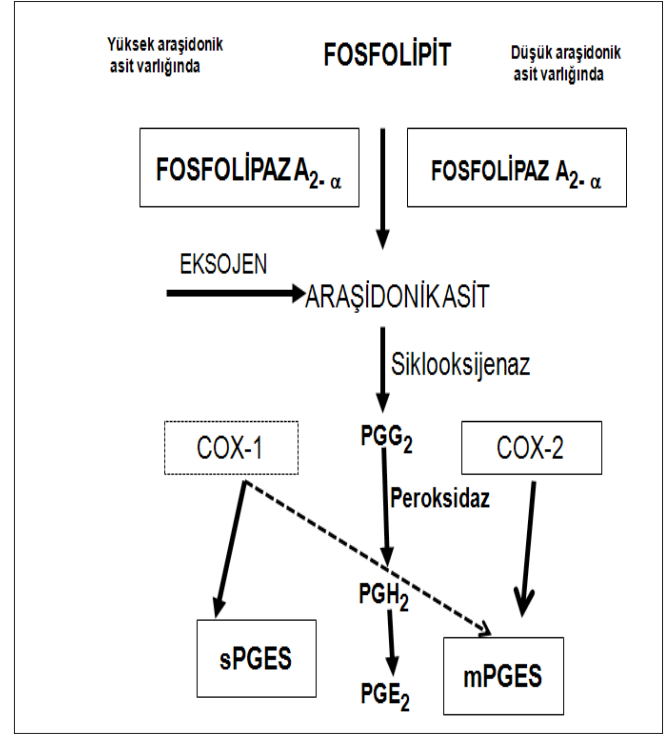
2. Parasetamolün etki mekanizması

Parasetamolün analjezik ve antiinflamatuvar etki mekanizmasında periferik ve/veya santral yolların yer aldığı belirtilmektedir. Parasetamolün siklooksijenaz (COX) inhibitörleriyle farmakolojik olarak bazı ortak özellikler gösterdiği belirtilse de, zayıf antiinflamatuvar özellik göstermesi onun tipik COX inhibisyonundan farklı bir mekanizmaya sahip olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca COX inhibitörlerinin etki göstermediği ağrı modellerinde parasetamolün analjezik etki göstermesi onun COX inhibisyonundan farklı etki mekanizması olabileceği fikrini güçlendirmiştir (Björkman, 1995; Bujalska, 2004; Botting ve Ayoub, 2005). Parasetamol için belirtilen potansiyel mekanizmalar arasında; COX enzim inhibisyonu (Graham ve Scott, 2005), endojen opioid sistemle etkileşim (Raffa ve ark., 2004), L-arjinin/nitrik oksit (NO) yolağının etkisi (Bujalska, 2004), P maddesi veya N-metil-D aspartat (NMDA) aracılı etkisi (Björkman ve ark., 1994), inen inhibitör serotonerjik yolağın üzerine etkisi (Roca-Vinardell ve ark., 2003; Pickering ve ark., 2008), parasetamolün aktif metabolitlerinin beyinde kanabinoid (CB) ve vaniloid reseptörleri üzerine etkisi sayılabilir (Mallet ve ark., 2008).

a. Parasetamol ve COX enzim inhibisyonu

Parasetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri aspirin, ibuprofen ve metamizol gibi diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) benzemektedir. Bu yüzden ilk araştırmalarda analjezik etki mekanizmasında COX enzim inhibisyonu vurgulanmıştır (Saeed ve Cuthbert, 1977). NSAİİ'lar pro-inflamatuvar kimyasallar olan prostaglandinlerin (PGE₂,

PGI₂, PGF_{2a}) ve bunlardan oluşan prostasiklin (PGI₂) ve tromboksanların (TXA₂) sentezini inhibe eder (Şek. 1). PG'lerin insan vücudundaki fonksiyonu ateş oluşumu, ağrı algılanması, duktus arteriyozusun kapanması ile vasküler trombozdan kistik fibrozis tedavisine kadar geniş bir yelpazeyi içermektedir. TXA₂ ise güçlü vazokonstriktör bir ajan olup trombosit agregasyonunu kolaylaştırmaktadır.



Şek. 1. Araşidonic asitten PGE₂ sentezinin oluşumu (Graham ve Scott, 2005). PGE₂ sentezi ve rol alan enzimler görülmektedir. Hem COX-1 hem de COX-2 siklooksijenaz ve peroksidaz aktivitesine sahiptir. Yüksek konsantrasyon arachidonic asit varlığı durumunda, arachidonic asitten sentez edilen PGH₂ daha çok sitozolik PGE sentaz (sPGES; düz oka bakınız) ile, daha az da membranla ilişkili PGE sentaz (mPGES, çizgili oka bakınız) ile PGE₂'ye dönüştürülmektedir. Düşük konsantrasyonlarda arachidonic asit esas olarak COX-2 ve mPGES ile PGE₂'ye dönüşmektedir (düz oka bakınız).

Parasetamolün antiinflamatuvar etki potansiyeli hep tartışılmalıdır. Parasetamolün diğer NSAİİ'lara göre periferde daha zayıf prostaglandin sentez inhibisyonu yaptığı iddia edilmektedir (Boutaud ve ark., 2002; Swierkosz ve ark., 2002). Bazı kaynaklarda asıl etkinin periferik PG sentez inhibisyonu üzerinden değil de, santral PG sentezi inhibisyonu üzerinden meydana geldiği ve bu santral etkinin analjezi ve antiinflamatuvar etki oluşturmak için yeterli olduğu iddia edilmiştir (Bhattacharya ve ark., 1989; Muth-Selbach ve ark., 1999). Parasetamolün romatoid artrit gibi şiddetli inflamasyonun meydana geldiği romatizmal bozukluklarda inflamasyonu önleyecek kadar etki göstermediği de iyi bilinmektedir (Boardman ve Hart, 1967; Ring ve ark., 1974). Bu veriler ışığında parasetamolün etkisinde COX enzim inhibisyonunun ne ölçüde katkıda bulunduğu halen tam aydınlatılamamıştır. Aspirin, indometazin ve ibuprofen gibi NSAİİ'ların etkileri genel olarak etkileri siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimlerinin inhibisyonu ile meydana gelmektedir (Vane, 1971). Bu iki

enzim PG'ler, prostasiklin ve tromboksan gibi bileşiklerin sentezi için gereklidir. Her iki enzim de siklooksijenaz ve peroksidaz aktivitesine sahiptir. Siklooksijenaz aktivite araziidonik asiti bir hidroperoksit olan PGG₂'ye d6n6st6rt6r peroksidaz aktivitede ise PGG₂, PGH₂ ye d6n6st6r, (Graham ve Scott, 2005) (Sek. 1). COX-1 konstitutif (yapısal) iken, COX-2 ind6klenelirdir. İnfiamatuvar duruma yanıt olarak bakterilerden salıverilen lipopolisakkaritler, makrofajlardan salıverilen interl6kin-1 gibi sitokinler ve mitojenler ile b6y6me fakt6rleri ve PGE₂, COX-2 enziminin ind6klenmesine neden olur.

Parasetamol diğer NSAİİ'lara g6re daha zayıf COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyonu yapmaktadır (Robak ve ark., 1978; Bambai ve Kulmacz, 2000). Değişik dokularda çeşitli COX enzim t6revlerinin olduğu ve parasetamol6n bu dokularda bulunan 6zg6n COX enzimlerini diğer NSAİİ'lara g6re daha d6ş6k oranda inhibe ettiği belirtilmiştir. Başka bir ifade ile dokularda COX enzim dağılımı tekd6ze (uniform) değildir, parasetamol bazı dokularda COX enzim t6revlerini daha g6çl6 inhibe ederken (Chandrasekharan ve ark., 2002) bazı dokularda ise hiç inhibe etmemektedir (Flower ve Vane, 1972). Parasetamol6n "ne kadar" PG sentez inhibisyonu yaptığı çeşitli in vitro çalışmalarda siklooksijenaz aktivite 6zerindeki etkiye bakılarak araştırılmıştır. Siklooksijenaz aktivite organik peroksidler, indirgeyici veya okside edici ajanlardan etkilenen lokal oksidatif çevreye duyarlıdır. İndirgeyici bir ajan, COX enzimini aktif formdan inaktif forma d6n6st6rmek için gereklidir. Parçalanmış h6cre preperatlarında ortama eklenen fenol indirgeyici bir ajan olarak işlev g6rmektedir (Lucas ve ark., 2005). Parasetamol de substitute bir fenold6r bu y6zden indirgeyici bir ajandır (Aronoff ve ark., 2006). Parasetamol COX enzimine direkt afinite g6stermez, bu enzimin aktif formunu okside edip indirgeyerek inaktif forma d6n6st6rmektedir.

Yapısal b6t6nl6ę6n6 koruyan h6crelerde, araziidonik asit seviyesi d6ş6k ise (5μmol/L den d6ş6k) (Murakami ve ark., 2000; Oullet ve Percival, 2001) veya araziidonik asit salıverilmesi ortama sitokin/lipopolisakkarit eklendikten sonra endojen fosfolipitlerden kaynaklandığında, fizyolojik miktarda yani g6receli olarak d6ş6k miktarda peroksidazlar (PGH₂) oluşmakta ve parasetamol6n PG sentezini inhibe etme potansiyeli y6kselmektedir. Deneysel olarak h6cre k6lt6r6 ortamına kalsiyum iyonofor veya bir forbol esteri eklenirse çok çok y6ksek miktarlarda araziidonik asit oluşturulabilmektedir. Bu şekilde ortamdaki araziidonik asit miktarı atıka, parasetamol6n de PG sentez inhibisyonu 6zelliği giderek azalmaktadır (Murakami ve ark., 2000). Parasetamol6n PG sentezi 6zerindeki inhibit6r etkisi ortama bir peroksit t6revi olan butil-hidroksiperoksit eklenince de ortadan kalkmaktadır. Yine parasetamol d6ş6k oksidanlı (daha az peroksit içeren) endotel h6crelerindeki COX enzimini, y6ksek oksidanlı (daha çok peroksit içeren) trombositlerdeki COX enzimine g6re daha selektif olarak inhibe etmektedir (Aronoff ve ark., 2006). Benzer olarak parasetamol6n ortamdaki araziidonik asit miktarına g6re inhibit6r etkisinin değişiklik g6sterdiği monositlerde iyi g6zlemlenmiştir. Parasetamol6n inhibit6r etkisi monositlerde ortamda araziidonik asitin seviyesi 2 mmol/L olduğunda, 20 mmol/L'ye g6re daha fazla olmuştur. Bu durum aynı zamanda parasetamol6n trombositlerde tromboksan A₂ 6retiminin inhibisyonu 6zerine olan etkisine de benzerdir. Trombositler

COX-1 enzimi ihtiva etmektedir ve eksojen araziidonik asit konsantrasyonu arttıkça parasetamol6n inhibit6r etkisi de azalmaktadır (Boutaud ve ark., 2002). *In vivo* olarak da trombin tarafından aktive edildikten sonra trombositlerde yoğun bir fosfolipaz A₂ 6t6rimi olur. Sonrasında PGG₂ 6retimindeki patlama parasetamol6n etkisini ortadan kaldırrır. Ayrıca, başka bir lipid hidroksiperoksit (12-hidroperoksielkozatetraenoidik asit) de trombositlerde bulunan 12-lipooksijenaz enzimi tarafından 6retilir. Hidroksiperoksit 6reten lipooksijenaz enzimleri aktive inflamatuvar l6kositlerde de mevcuttur. Farklı h6crelerde bulunan bu "peroksit ton" durumu parasetamol6n neden farklı dokularda farklı etkiler yaptığını açıklayabilir (Aronoff ve ark., 2006). Peroksit yoğunluğunun fazla olduğu periferik inflamasyonda parasetamol g6receli olarak etkisizken peroksit yoğunluğunun az olduğu beyinde ise daha etkilidir.

Parasetamol6n gastrik yan etkisinin olmaması, monosit ve trombosit gibi h6crelerde diğer NSAİİ'lar kadar g6çl6 antiinflamatuvar etki g6stermemesi ve romatoid artrit gibi şiddetli inflamasyonun g6zlendiği durumlarda etkisiz olması dikkatleri parasetamol6n santral sinir sistemi (SSS)'ndeki etkileri 6zerine çekmiştir. D6ş6k peroksit yoğunluklu ortamda parasetamol6n daha iyi PG sentez inhibisyonu yapması ile santral etkisi arasında bir ilişi kurulmuştur. COX-2'nin ateş durumunda ind6klendiği (dolayısıyla g6receli daha az COX-2 sentez edilir), bu y6zden santral sinir sistemi gibi daha az PG sentezinin olduğu yerlerde parasetamol6n daha etkili olacağı bildirilmiştir. Kedilerde yapılan bir çalışmada parasetamol6n serebrospinal sıvıdaki PGE-benzeri materyalin konsantrasyonunu azalttığı ve eř zamanlı antipiretik 6zellik g6sterdiği belirtilmiştir (Feldberg ve Gupta, 1973). Benzer bir çalışmada sıçanların pençesine ağrılı bir uyarın verildiğinde spinal kord dializatlarında artış g6steren PGE₂ miktarının parasetamol kullanımıyla azaltıldığı belirtilmiştir (Muth-Selbach ve ark., 1999). Sol lateral ventr6k6le uygulanan d6ş6k doz parasetamol inflamasyonu baskılamaktadır (Bhattacharya ve ark., 1989).

Romatoid artrit hastalarının sinovyal sıvılarındaki PGE₂ veya bunun metabolitleri olan tromboksan ve prostasiklin konsantrasyonlarının parasetamol tarafından d6ř6r6lmediği g6sterilmiştir (Seppala ve ark., 1985). Daha 6ncede belirtildiği gibi "peroksit ton" yoğunluğunun fazla olduğu romatoid artrit gibi hastalıklarda parasetamol etkisiz kalmaktadır. Ancak ilginçtir ki travmatik doku hasarı nedeniyle oluşan inflamasyon durumlarında parasetamol6n etkili olduğu da bildirilmiştir. 6rneğin parasetamol insanlarda oral cerrahiden sonraki inflamatuvar doku şişkinliğini ibuprofene benzer olarak azaltmaktadır (Skjelbred ve Lokken, 1979; Seppala ve ark., 1985). Aynı zamanda parasetamol 6zellikle karregenle ind6klenen 6dem modelinde inflamasyonu inhibe etmiştir (Lewis ve Nelson, 1975; Bhattacharya ve ark., 1989). Bu veriler parasetamol6n antiinflamatuvar etkisinin bazı durumlarda diğer COX inhibit6rleri kadar olduğunu desteklemektedir. Romatoid artritte parasetamol6n etkisiz olması parasetamol6n zayıf antiinflamatuvar etkisinin olduğu kanısına g6t6rm6řt6r. Ancak romatoid artritdeki inflamatuvar mekanizmada otoimm6nite de rol aldığından normal doku zedelenmesine bağlı olarak gelişen inflamatuvar mekanizmadan farklı bir durum olabilir.

Parasetamol6n her ne kadar farmakolojik 6zellikleri COX-2 enzim inhibit6rlerine benzetilse de yine de COX-2

sınıfına dahil edilmemiştir. Fakat selokoksib ve refokoksib gibi selektif COX-2 inhibitörlerine benzer klinik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. (Graham ve Scott, 2005) (Tablo 1). Parasetamol benzer olarak analjezik ve antipiretik özellik göstermektedir ve diğer COX-2 inhibitörleri gibi gastrointestinal toksik etkileri çok azdır. Aspirine duyarlı astım hastalarında parasetamolün astımı tetikleme insidansı son derece düşüktür (Jenkins ve ark., 2004). Antitrombosit aktivite NSAİİ'lerin nonselektif olarak COX-1 enzimini inhibe etmelerine bağlıdır. Selektif COX-2 inhibitörleri ancak çok yüksek dozlarda antitrombosit aktivite göstermektedirler. Antitrombosit aktivite bakımından da COX-2 inhibitörler ile parasetamol benzerdir (Niemi ve ark., 2000). Parasetamol oral 2 gram gibi yüksek doz uygulandıktan sonra terapötik plazma konsantrasyonuna ulaştığı zaman trombositler tarafından üretilen tromboksan A2 üretimini inhibe ederek antitrombosit aktivite gösterir (Lages ve Weiss, 1989). Sonuç olarak parasetamol selektif COX-2 inhibitörlerinden özellikle romatoid artritde etkili olmaması ile ayrılmaktadır.

Tablo 1. Terapötik dozlarda parasetamol ve COX-2 inhibitörlerinin klinik ve toksik etkilerinin karşılaştırılması

	Parasetamol	COX-2 İnhibitörleri
Ağrı	Aktif	Aktif
Ateş	Aktif	Aktif
İnflamasyon	Romatoid artritde inaktif	Aktif
Trombositler üzerine etki	İnaktif	İnaktif
Aspirinle uyarılan astım üzerine etki	Düşük aktivite	İnaktif
Gastrointestinal yan etki	İnaktif	İnaktif
Azalmış renal sodyum (Na) atılımı	İnaktif	Aktif

Parasetamol oral cerrahiden sonra inflamasyonu azaltmaktadır (Graham ve ark., 2001).

b. Parasetamol ve COX-3

COX-2 enziminin keşfi ve ayrıntılarının ortaya konması NSAİİ'la ilgili birçok mekanizmanın çözülmesine katkı sağlamakla birlikte parasetamolün etki mekanizmasında COX enzim inhibisyonunun rolü tam anlaşılammıştır. Beyinde yer alan COX enziminin dalakta yer alan COX enziminden daha fazla parasetamolün etkisine duyarlı olduğu gösterilmiş ve bu yüzden doku-spesifik COX enzimlerinin varlığına dikkat çekilmiştir (Flower ve Vane, 1972). Bu enzime karşı parasetamol ve diğer NSAİİ'ların etkileri ölçülmüştür. Parasetamol bu enzime karşı COX-1 ve COX-2 den daha duyarlıdır ve ayrıca parasetamolün bu enzime aspirinden de daha fazla etkili olduğu bulunmuştur. Chandrasekharan ve ark. (2002) böcek hücrelerine köpek COX-3 enziminin iki ayırık (splice) varyantını transfer etmiş ve bu varyantlardan birinin kodladığı enzimin yüksek miktarda PGE2 sentez ettiğini belirtmişlerdir NSAİİ'lara ve parasetamolün etkisine duyarlı olduğu düşünüldüğünden dolayı bu protein COX-3 olarak adlandırılmıştır.

Bu çalışmada parasetamolün COX-3 içeren böcek hücrelerinin ürettiği PGE2'yi, COX-1 ve COX-2 içeren fare hücrelerinin ürettiği PGE2 den daha potent olarak inhibe ettiği vurgulanmıştır (Chandrasekharan ve ark., 2002). Bu yüzden COX-3 enziminin varlığının, COX-1 ve COX-2'ye karşı zayıf inhibitör olan ilaçların farmakolojik etkilerinin açıklanabileceği bir mekanizma olarak ileri sürebileceği

belirtilmiştir (Botting ve Ayoub, 2005). Western blot tekniği ile COX-3 enziminin insan dokularında (Chandrasekharan ve ark., 2002) ve fare beyinde (Botting ve Ayoub, 2005) bulunduğu gösterilmiştir. COX-1 varyantları sıçanda da saptanmıştır (Vogiagis ve ark., 2001). Parasetamolün santral sinir sisteminde (SSS) kolay penetre olduğu (Courade ve ark., 2001) ve beyinde muhtemelen COX-3 üzerinden hipotermik ve analjezik etki gösterdiği iddia edilmiştir (Ayoub ve ark., 2006). Parasetamolün analjezik etkisinde COX-3 enziminin rolünü araştıran Ayoub ve arkadaşlarının (2006) yaptıkları bir çalışmada; farelere intraperitoneal asetik asit verilerek oluşturulan ağrı modelinde, COX-1 genleri silinmiş deneklerde parasetamolün analjezik etki oluşturmadığı fakat COX-2 genleri silinmiş deneklerde parasetamolün analjezik etki oluşturduğu belirtilmiştir (Ayoub ve ark., 2006). Bu çalışmada parasetamolün analjezik etki mekanizmasının COX-1 enzimi üzerinden olduğu ve COX-3 enzim inhibisyonunun bu mekanizmanın bir parçası olduğu vurgulanmıştır.

Ancak parasetamolün etkisinin COX-3 üzerinden olduğunu veya en azından COX-3 enziminin rolü olduğunu iddia eden çalışmalarda bazı açmazların bulunduğu belirtilmiştir. İlk olarak; parasetamol yokluğunda COX-1 içeren böcek hücrelerinin ürettiği PGE2 miktarının, COX-3 içerenlerden 5 kez daha fazla, COX-2 içerenlerden ise 25 kez daha fazla olduğu belirtilmiştir. Daha önce de belirtildiği gibi PGE2 üretim miktarı ile parasetamol etkisi ters orantılıdır. Parasetamol PG sentezini düşük konsantrasyonda araşidonik asit varlığında ve düşük hızda PG sentez varlığında daha güçlü inhibe etmektedir. Bu yüzden daha az konsantrasyonlarda COX-3 içeren hücreler üzerinde parasetamolün güçlü etkisinin bu izoenzime (COX-3'e) özgün olmadığı ve COX-3 içeren hücrelerin zaten düşük oranda PG sentezi yaptığı vurgulanmıştır. Bu nedenle COX-3 enziminin COX-1'in bir varyantı olduğu ve PGE2 inhibisyonu açısından COX-1 den daha zayıf bir güce sahip olduğu (yaklaşık 1/5) ve bu yüzden COX-3 enziminin parasetamolün primer etki mekanizmasında yer almadığı iddia edilmiştir (Schwab ve ark., 2003).

COX-3 enzim inhibisyonunun parasetamolün etki mekanizmasında yer almadığı iddiası başka verilerle de açıklanmaya çalışılmıştır. Parasetamolün analjezik ve antipiretik özelliğinin COX-2 (PGHS-2) ile ilişkili olduğu ve PGE2'nin hipotalamusda artmasının ateşe neden olduğu ifade edilmiştir. Parasetamol bilindiği gibi diğer COX-2 inhibitörleri gibi analjezik ve antipiretikdir. Hatta lipopolisakkarit ve interlökin-1b COX-2 geni çıkarılmış farelerde ateşe neden olmadığı fakat COX-1 geni çıkarılmış farelerde ateş oluşturduğu gösterilmiştir (Lages ve Weiss, 1989; Graham ve ark., 2001). Bu yüzden parasetamolün PG sentezi üzerine olan birincil etkisinin COX-2 veya bununla ilişkili bir enzim, örneğin membranla-ilişkili PG sentaz enzimi üzerinden olduğu iddia edilmiştir. Dolayısıyla COX-1 ya da bir varyant, örneğin COX-3 gibi bir enzim üzerinden parasetamolün etkisinin mümkün olmadığı belirtilmiştir. Bunu doğrulayan iki çalışmada, insanlar ve farelerde COX-3 enziminin kodladığı proteinlerin PGHS-1 veya PGHS-2'den tamamen farklı aminoasit sekanslarına sahip olduğu ve COX aktivitesine sahip olmadığı, dolayısıyla bu türlerde PG ile ilişkili ateş ve ağrıda rol almadığı belirtilmiştir. (Björkman 1995; Bujalska 2004). Benzer olarak COX-2

(PGHS-2) SSS'de yapısal olarak daha fazla bulunduğu ve up-regülasyona uğrayarak ateş algılanmasını artırdığı, bunun da beyindeki varyantın COX-1 den ziyade COX-2 varyantı olabileceğini düşündürmektedir. Yine de parasetamolün etki mekanizmalarından birinin COX-3 enzimi üzerinden olduğu kabul edilse bile, bu tüm vücutta prostanoit üretimine katkıda bulunan ve COX-1 ve COX-2 den farklı olan bir varyant olabileceği iddia edilmiştir (Lucas ve ark., 2005). Dolayısıyla COX-1 ve COX-2 enzimleri haricinde parasetamolün hangi enzim üzerinden etki ettiği halen netlik kazanmamıştır.

KAYNAKLAR

- Aronoff, D.M., Oates, J.A., Boutaud, O., 2006. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin. Pharmacol. Ther.* 79, 9-19.
- Ayoub, S.S., Colville-Nash, P.R., Willoughby, D.A., Botting, R.M., 2006. The involvement of a cyclooxygenase 1 gene-derived protein in the antinociceptive action of paracetamol in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 538, 57-65.
- Bambai, B., Kulmacz, R.J., 2000. Prostaglandin H synthase. Effects of peroxidase cosubstrates on cyclooxygenase velocity. *J. Biol. Chem.* 275, 27608-27614.
- Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., Leone, S., 2006. Paracetamol: New vistas of an old drug. *CNS. Drug. Rev.* 12, 250-275.
- Bhattacharya, S.K., Rao, P.J., Das, G.G., 1989. Effect of centrally administered prostaglandin D2 and some prostaglandin synthesis inhibitors on carrageenan-induced paw oedema in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 41, 569-571.
- Björkman, R., 1995. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. *Experimental studies in the rat. Acta Anaesthesiol. Scand.* 103, 1-44.
- Björkman, R., Hallman, K.M., Hedner, J., Hedner, T., Henning, M., 1994. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain.* 57, 259-264.
- Boardman, P.L., Hart, F.D., 1967. Clinical measurement of the antiinflammatory effects of salicylates in rheumatoid arthritis. *BMJ.* 4, 264-268.
- Botting, R., Ayoub, S.S., 2005. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukotr. Ess.* 72, 85-87.
- Boutaud, O., Aronoff, D.M., Richardson, J.H., Marnett, L.J., Oates, J.A., 2002. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *P. Natl. Acad. Sci. USA.* 99, 7130-7135.
- Bujalska, M., 2004. Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. *Pol. J. Pharmacol.* 56, 605-610.
- Celik, M., Saricaoglu, F., Canbay, O., Dal, D., Uzumcigil, A., Leblebicioglu, G., Aypar, U., 2005. The analgesic effect of paracetamol when added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Akush Ginekol (Sofia).* 44, 50-54.
- Chandrasekharan, N.V., Dai, H., Roos, K.L., Evanson, N.K., Tomsik, J., Elton, T.S., Simmons, D.L., 2002. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *P.Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99, 13926-13931.
- Committee on Infectious Disease AAoP, 1982. Aspirin and Reye's syndrome. *Pediatrics.* 69, 810.
- Courade, J.P., Besse, D., Delchambre, C., Hanoun, N., Hamon, M., Eschaliere, A., Caussade F., Cloarec, A., 2001. Acetaminophen distribution in the rat central nervous system. *Life Sci.* 69, 1455-1464.
- Feldberg, W., Gupta, K.P., 1973. Pyrogen fever and prostaglandinlike activity in cerebrospinal fluid. *J. Physiol.* 228, 41-53.
- Flower, R.J., Vane, J.R., 1972. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature.* 240, 410-411.
- Graham, G.G., Robins, S.A., Bryant, K.J., et al. 2001. Inhibition of prostaglandin synthesis in intact cells by paracetamol (acetaminophen). *Inflammopharmacology.* 9, 131-142.
- Graham, G.G., Scott, K.F., 2005. Mechanism of action of paracetamol. *Am. J. Ther.* 12, 46-55.
- Jenkins, C., Costello, J., Hodge, L., 2004. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ.* 328, 434.
- Lages, B., Weiss, H.J., 1989. Inhibition of human thrombotic function in vitro and ex vivo by acetaminophen. *Thromb. Res.* 53, 603-613.
- Lewis, A.J., Nelson, D.J., 1975. Sugrue M.F. On the ability of prostaglandin E1, and arachidonic acid to modulate experimentally induced oedema in the rat paw. *Brit. J. Pharmacol.* 55, 51-56.
- Lucas, R., Warner, T.D., Vojnovic, I., Mitchell, J.A., 2005. Cellular mechanisms of acetaminophen: Role of cyclo-oxygenase. *FASEB J.* 19, 635-637.
- Mallet, C., Daulhac, L., Bonnefont, J., Ledent, C., Etienne, M., Chapuy, E., Libert, F., Eschaliere, A., 2008. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. *Pain.* 139, 190-200.
- Murakami, M., Naraba, H., Tanioka, T., Semmyo, N., Nakatani, Y., Kojima, F., Ikeda, T., Fueki, M., Ueno, A., Oh, S., Kudo, I., 2000. Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2. *J. Biol. Chem.* 276, 32783-32792.
- Muth-Selbach, U.S., Tegeder, I., Brune, K., Geisslinger, G., 1999. Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation. *Anesthesiology.* 91, 231-239.
- Morse, H.N., 1978. Ueber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. *Ber. Deutscher. Chem. Ges.* 11, 232-233.
- Niemi, T.T., Backman, J.T., Syrjälä, M.T., Viinikka, L.U., 2000. Rosenberg PH. Thrombotic dysfunction after intravenous ketorolac. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 44, 69-74.
- Ouellet, M., Percival, M.D., 2001. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch. Biochem. Biophys.* 387, 273-280.
- Pickering, G., Estève, V., Lorient, M.A., Eschaliere, A., Dubray, C., 2008. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clin. Pharmacol. Ther.* 84, 47-51.

3. Sonuç

Parasetamolün COX enzim inhibisyonu yaptığına dair bir kuşku yoktur. Ancak hangi COX izoenziminin inhibisyonunun primer olduğu belirgin değildir. Kaldı ki parasetamolün analjezik etkisinde serotonerjik sistem gibi başka mekanizmaların varlığı zaten iyi bilinmektedir. Bu yüzden parasetamolün antiinflamatuvar ve analjezik etki gibi iki önemli özelliği araştırılma konusu olmaya devam etmektedir.

- Raffa, R.B., Walker, E.A., Sterious, S.N., 2004. Opioid receptors and acetaminophen (paracetamol). *Eur. J. Pharmacol.* 503, 209-210.
- Ring, E.F., Collins, A.J., Bacon, P.A., Cosh, J.A., 1974. Quantitation of thermography in arthritis using multi-isothermal analysis. II. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on the thermographic index. *Ann. Rheum. Dis.* 33, 353-356.
- Robak, J., Wieckowski, A., Gryglewski, R., 1978. The effect of 4-acetamidophenol on prostaglandin synthetase activity in bovine and ram seminal vesicle microsomes. *Biochem. Pharmacol.* 27, 393-396.
- Roca-Vinardell, A., Ortega-Alvaro, A., Gibert-Rahola, J., Micó, J.A., 2003. The role of 5-HT_{1A/B} autoreceptors in the antinociceptive effect of systemic administration of acetaminophen. *Anesthesiology*. 98, 741-747.
- Saeed, S.A., Cuthbert, J., 1977. On the mode of action and biochemical properties of anti-inflammatory drugs-II. Prostaglandins. 13, 565-575.
- Seppälä E, Nissilä, M., Isomäki, H., Nuotio, P., Nykänen, E., Laitinen, O., Vapaatalo, H., 1985. Comparison of the effects of different anti-inflammatory drugs on synovial fluid prostanoid concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 4, 315-320.
- Schwab, J.M., Schluesener, H.J., Laufer, S., 2003. COX-3: Just another COX or the solitary elusive target of paracetamol? *Lancet.* 361, 981-982.
- Skjelbred, P., Lokken, P., 1979. Paracetamol versus placebo: Effects on post-operative course. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 15, 27-33.
- Swierkosz, T.A., Jordan, L., McBride, M., McGough, K., Devlin, J., Botting, R.M., 2002. Actions of paracetamol on cyclooxygenases in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit. *Med. Sci. Monit.* 8, 496-503.
- Tablov, B., Popov, I., Tablov, V., Radev, R., 2005. Administration of Perfalgan (paracetamol) for postoperative analgesia in obstetrics and gynaecology. *Akush. Ginekol. (Sofia)*. 44, 50-54.
- Vane, J.R., 1971. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol.* 231, 232-235.
- Von, Mering, J., 1893. Beitrage zur Kenntniss der Antipyretica. *Ter Monatsch.* 7, 577-587.
- Vogiagis, D., Brown, W., Glare, E.M., O'Brien, P.E., 2001. Rat colorectal tumours treated with a range of non-steroidal antiinflammatory drugs show altered cyclooxygenase-2 and cyclooxygenase-1 splice variant mRNA expression levels. *Carcinogenesis.* 22, 869-874.