

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**MTOR İNHİBİTÖRÜ EVEROLİMUSUN YAŞA BAĞLI
FARMAKOKİNETİĞİNİN İNCELENMESİ**

FERDİ ÖZTÜRK

**DANIŞMAN
PROF. DR. ALPER OKYAR**

**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMAKOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Farmakoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Ferdi ÖZTÜRK tarafından Prof. Dr. Alper OKYAR'ın danışmanlığında hazırlanan "mTOR inhibitörü everolimusun yaşa bağlı farmakokinetiğinin incelenmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 07/02/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı**

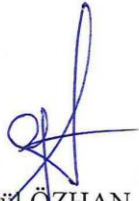
Prof. Dr. B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

**Jüri-Danışman**

Prof. Dr. Alper OKYAR
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Dr. Öğr. Üyesi Zeliha PALA KARA
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof. Dr. Gül ÖZHAN
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

**Jüri**

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



Ferdi ÖZTÜRK



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında ve yüksek lisans eğitimim süresince büyük bir sabır ve titizlikle bana yardımcı olan ve yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, anlayış ve hoşgörüsüyle her konuda desteğini hissettiğim çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Alper OKYAR'a,

Yüksek lisans eğitimim süresince bilimsel ve mesleki tecrübelerinden yararlandığım, manevi desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN'a,

Her türlü yardımları ve destekleri ile her zaman yanımda olan değerli çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Dilek ÖZTÜRK, Ecz. Yasemin Kübra AKYEL, Dr. Öğr. Üyesi Narin ÖZTÜRK ve Dr. Öğr. Üyesi Zeliha PALA KARA'ya,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilimsel tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri ile desteklerini gördüğüm Anabilim Dalımız araştırma görevlileri ve asistanlarına,

Tüm hayatım boyunca destek ve ilgileri ile hep yanımda olan, yüksek lisans eğitimim boyunca sabır ve anlayış gösteren, sıkıntılarımı paylaşan değerli AİLEME,

TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 24831

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Everolimus	3
2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	3
2.1.2. Farmakodinamik Özellikleri	3
2.1.3. Farmakokinetik Özellikleri	5
2.1.3.1. Absorpsiyon	5
2.1.3.2. Dağılım.....	5
2.1.3.3. Metabolizma.....	5
2.1.3.4. Eliminasyon.....	6
2.1.4. Deney Hayvanlarında Everolimus Farmakokinetiği.....	6
2.1.5. Endikasyonları	7
2.1.6. Kontrendikasyonları ve Özel Kullanım Uyarıları	8
2.1.7. Yan Etkileri	8
2.1.8. İlaç Etkileşimleri	9
2.1.9. Müstahzarları	10
2.2. Yaşın İlaç Farmakokinetiğine Etkisi.....	10
2.2.1. Absorpsiyon	10
2.2.1.1. Pediatrik Popülasyon.....	11
2.2.1.2. Geriatrik Popülasyon.....	12

2.2.2. Dağılım.....	12
2.2.2.1. Pediatrik Popülasyon.....	13
2.2.2.2. Geriatrik Popülasyon.....	16
2.2.3. Metabolizma.....	18
2.2.3.1. Pediatrik Popülasyon.....	18
2.2.3.2. Geriatrik Popülasyon.....	21
2.2.4. Atılım	24
2.2.4.1. Pediatrik Popülasyon.....	24
2.2.4.2. Geriatrik Popülasyon.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Denev Hayvanları	30
3.2. Kullanılan İlaçlar ve Formülasyonu.....	30
3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler	30
3.4. Kullanılan Aletler.....	31
3.5. Bilgisayar Programları	31
3.6. İn Vivo Çalışmalar	31
3.7. Everolimusun Fare Plazmasından Ters Faz Kromatografi ile Tayini.....	32
3.7.1. Mobil Fazın Hazırlanışı	33
3.7.2. Stok ve Çalışma Standart Çözeltilerinin Hazırlanması.....	33
3.7.3. Everolimusun Plazmadan Ekstraksiyonu	34
3.7.4. Biyoanalitik Yöntemin Validasyonu.....	34
3.7.4.1. Doğrusallık	34
3.7.4.2. Doğruluk	35
3.7.4.3. Kesinlik	35
3.7.4.4. Seçicilik.....	35
3.7.4.5. Tayin Sınırları	36
3.8. Farmakokinetik Parametrelerin Hesaplanması	36
3.9. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Biyoanalitik Yöntem Validasyonuna Ait Bulgular.....	37
4.1.1. Doğrusallık.....	37
4.1.2. Doğruluk	39
4.1.3. Kesinlik	40

4.1.4. Seçicilik.....	41
4.1.4.1. Everolimus Tayinine Ait Kromatogram Örnekleri	42
4.1.5. Tayin Sınırları	43
4.2. Farklı Yaş Gruplarındaki Farelerin Farmakokinetik Parametreleri	43
4.2.1.1. AUC _{toplam} Değerleri Karşılaştırması.....	47
4.2.1.2. C _{maks} Değerleri Karşılaştırması	48
4.2.1.3. t _{1/2} Değerleri Karşılaştırması	49
4.2.1.4. CL/F Değerleri Karşılaştırması	50
4.2.1.5. Vd/F Değerleri Karşılaştırması	51
5. TARTIŞMA	52
KAYNAKLAR	56
ETİK KURUL KARARI	66
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	67
ÖZGEÇMİŞ	68

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Everolimusun deney hayvanlarındaki farmakokinetiği	7
Tablo 2-2: Bazı ilaçların yenidoğan ve yetişkinlerde plazma proteinlerine bağlanma oranları (%).....	13
Tablo 2-3: Bazı suda ve yağda çözünen ilaçların pediatrik yaş gruplarındaki dağılım hacimleri (L/kg)	15
Tablo 2-4: Bazı ilaçların yenidoğanlarda ve yetişkinlerde dağılım hacimleri (L/kg).....	16
Tablo 2-5: Bazı sitokrom P450 enzim substratlarının farklı yaş gruplarında yarılanma ömürleri (saat).....	20
Tablo 2-6: Bazı ilaçların yaşlılardaki metabolik klirens değerleri değişimi.....	23
Tablo 2-7: Pediatrik ve yetişkin yaş gruplarında inülin klirensine göre hesaplanmış GFR değerleri	26
Tablo 3-1: Deney grupları.....	32
Tablo 3-2: Everolimusun fare plazmasından tayinine ait kromatografik koşullar	32
Tablo 4-1: Everolimus konsantrasyonları, elde edilen pik alanları ve oranları	37
Tablo 4-2: Everolimus kalibrasyon eğrisine ait pik alanları oranının ortalamaları, SD, SE, CV ve geri kazanım değerleri	39
Tablo 4-3: Gün içi tekrarlanabilirlik verileri	40
Tablo 4-4: Günler arası tekrarlanabilirlik verileri.....	41
Tablo 4-5: Genç, yetişkin ve yaşlı grup farelere ait farmakokinetik parametreler	44
Tablo 4-6: Genç, yetişkin ve yaşlı grup farelere ait plazma everolimus konsantrasyonları (µg/ml)	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Everolimusun kimyasal yapısı	3
Şekil 2-2: PI3K-Akt-mTOR yolağı.....	4
Şekil 2-3: Bebek, çocuk ve yetişkinlerde vücut kompozisyonu	15
Şekil 2-4: Yaşlılarda vücut kompozisyonu değişim	17
Şekil 2-5: Diazepamın dağılım hacminin yaşa bağlı değişim grafiği	17
Şekil 2-6: Böbrek ağırlığının yaşa bağlı değişimi	25
Şekil 2-7: GFR değerlerinin yaşa bağlı değişimi.....	25
Şekil 2-8: Tübüler sekresyon değerlerinin (mg/dk/kg) yaşa bağlı değişimi.....	27
Şekil 2-9: GFR değerlerinin 60 yaş üzerindeki bireylerde yaşa bağlı değişimi	28
Şekil 2-10: GFR değerlerinin 18-90 yaş arası bireylerde yaşa bağlı değişimi	29
Şekil 4-1: Everolimus plazma standartı kalibrasyon grafiği.....	39
Şekil 4-2: Boş plazma numunesinin ekstraksiyonundan elde edilen kromatogram	41
Şekil 4-3: 5 µg/ml konsantrasyonunda everolimus plazma standartı kromatogramı.....	42
Şekil 4-4: Yetişkin fare grubundan 1. saate ait plazma örneği kromatogramı	42
Şekil 4-5: Genç grup farelere ait plazma everolimus konsantrasyon-zaman grafiği (ortalama ± SE).....	45
Şekil 4-6: Yetişkin grup farelere ait plazma everolimus konsantrasyon-zaman grafiği (ortalama ± SE).....	45
Şekil 4-7: Yaşlı grup farelere ait plazma everolimus konsantrasyon-zaman grafiği (ortalama ± SE).....	46
Şekil 4-8: Everolimusun 5 mg/kg ve oral yoldan uygulanmasını takiben elde edilen genç, yetişkin ve yaşlı grupların plazma konsantrasyon-zaman grafikleri (ortalama ± SE)	46
Şekil 4-9: Genç, yetişkin ve yaşlı grupların plazma AUC _{toplam} değerleri (ortalama ± SE)	47
Şekil 4-10: Genç, yetişkin ve yaşlı grupların plazma C _{maks} değerleri (ortalama±SE)	48
Şekil 4-11: Genç, yetişkin ve yaşlı grupların plazma t _{1/2} değerleri (ortalama±SE).....	49
Şekil 4-12: Genç, yetişkin ve yaşlı grupların plazma CL/F değerleri (ortalama±SE) ...	50
Şekil 4-13: Genç, yetişkin ve yaşlı grupların plazma Vd/F değerleri (ortalama±SE)	51

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AUC: Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (Area Under the Curve)

t_{maks}: Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı

C_{maks}: Maksimum plazma konsantrasyonu

t_{1/2}: Eliminasyon yarılanma ömrü

CL: Sistemik klirens

CL/F: Oral klirens

F: Biyoyararlanım

k_{el}: Eliminasyon hız sabiti

Vd/F: Dağılım hacmi

PI3K: Fosfatidilinozitol-3-kinaz (Phosphatidylinositol-3-kinase)

mTOR: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (Mammalian target of rapamycin)

AKT (PKB): Protein kinaz B (PI3K sinyalizasyon yolağının bir bileşeni)

P-gp: P-glikoprotein

ZT: Zeitgeber Time (Zaman Verici, Ritim Verici)

C57BL/6J: C57 black (siyah) farelerin 6J soyu

CYP450: Sitokrom P450 enzimleri

CYP3A4: Sitokrom P450 3A4 izoenzimi

P70S6K: S6 ribozomal protein kinaz

4EBP1: Ökaryotik translasyon başlatma faktörü 4E bağlayıcı protein 1

TSC: Tuberoskleroz kompleksi

FKBP-12: FK506 bağlayıcı protein 12

FDA: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration)

EMA: Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)

HPLC: Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (High Pressure Liquid Chromatography)

SD: Standart sapma (Standart deviation)

SE: Standart hata (Standart error)

CV: Varyasyon katsayısı (Coefficient of variation)

X: Ortalama

LOD: Teşhis limiti (Limit of detection)

LOQ: Miktar tayini limiti (Limit of quantification)

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı (Glomerular filtration rate)

MDRD: Böbrek hastalığında diyet modifikasyonu (Modification of diet in renal disease)

UGT: Üridin difosfat glukuronil transferaz

GST: Glutasyon S-transferaz

SULT: Sülfotransferaz

NAT: N-asetil transferaz

MDR: Çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein (Multidrug-resistance associated protein)

ÖZET

Öztürk, F. (2019). mTOR inhibitörü everolimusun yaşa bağlı farmakokinetiğinin incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Yaş, ilaçların farmakolojik ve advers/toksik etkilerinde bireylerarası farklılığa neden olabilecek önemli bir faktördür. Oluşan bu farklılıklar terapötik indeksleri dar olan antikanser/immunosüpresan ilaçlar için etkililik ve güvenlilik yönünden özel bir önem taşımaktadır. Everolimus, kanser tedavisinde ve immunosüpresan tedavinin gerektiği durumlarda oral yoldan değişik yaş gruplarında kullanılabilir. Bu çalışmamızda yaşa bağlı farmakokinetik farklılıkları ortaya koymak amacıyla everolimus genç (~ 9 haftalık), yetişkin (~ 23 haftalık) ve yaşlı (~ 56 haftalık) erkek farelere oral yoldan 5 mg/kg ve tek doz halinde uygulanmıştır. Uygulama sonrasında 24. saate kadar belirli zaman noktalarında fareler feda edilerek kan örnekleri toplanmıştır. Kan örneklerinden elde edilen plazmalarda everolimus miktarı HPLC metodu ile tayin edilmiştir. AUC_{toplam} değerleri yaşlı fare grubuna kıyasla, genç fare grubunda %129, yetişkin fare grubunda %86 oranında daha fazladır. İstatistiksel olarak genç ve yaşlı fare gruplarının arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). C_{maks} değerleri yaşlı fare grubuna kıyasla, genç fare grubunda %95, yetişkin fare grubunda %72 oranında daha fazladır (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,05$). AUC_{toplam} ve C_{maks} değerlerinin azalması yaşın artışıyla birlikte everolimus biyoyararlanımının azaldığını göstermektedir. Oral klirens değerleri genç fare grubuna kıyasla, yetişkin fare grubunda %68, yaşlı fare grubunda %230 oranında daha fazladır. İstatistiksel olarak genç ve yaşlı fare gruplarının arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Dağılım hacmi değerleri genç fare grubuna kıyasla, yetişkin fare grubunda %47, yaşlı fare grubunda %187 oranında daha fazladır (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,001$). Çalışmamızın sonuçları everolimusun farmakokinetiğinde yaşa bağlı anlamlı farkların olduğuna işaret etmektedir. Klinikte çeşitli yaşlardaki hasta gruplarında kullanılan everolimusun insanlardaki farmakokinetiğinde yaşa bağlı farklılıkların belirlenmesi tedavilerin bireyselleştirilmesi ve etkinliklerinin artırılması açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Everolimus, farmakokinetik, antikanser ilaç, mTOR.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 24831

ABSTRACT

Öztürk, F. (2019). Investigation of the age-dependent pharmacokinetics of mTOR inhibitor everolimus. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmacology. Master Thesis. Istanbul.

Age is an important factor that may cause interindividual differences in pharmacological and adverse/toxic effects of drugs. These differences are of particular importance for safety and efficacy of anticancer/immunosuppressant drugs with narrow therapeutic index. Everolimus is an anticancer and immunosuppressant drug that can be used by oral route in different age groups. In order to determine age-related pharmacokinetic differences, everolimus was administered to young (~9 weeks old), adult (~23 weeks old) and old (~56 weeks old) male mice at a dose of 5 mg/kg orally. The mice were sacrificed at certain time points until 24h. The concentration of everolimus in plasma was determined by HPLC. AUC_{total} values were 129% ($p<0,05$) higher in young mice and 86% higher in adult mice compared to old mice. C_{max} values were 95% higher ($p<0,01$) in young mice and 72% higher ($p<0,05$) in adult mice compared to old mice. The decrease in AUC_{total} and C_{max} values showed that bioavailability of everolimus decreases with increasing age. Oral clearance values were 68% higher in adult mice and 230% higher ($p<0,05$) in old mice compared to young mice. The volume of distribution values were 47% higher ($p<0,01$) in adult mice and 187% higher ($p<0,001$) in old mice compared to young mice. The results revealed that there are significant age-related differences in the pharmacokinetics of everolimus. The determination of age-related differences in the pharmacokinetics of everolimus in humans is important for the individualization of the treatments and for increasing their efficacy.

Key Words: Everolimus, pharmacokinetics, anticancer drug, mTOR.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 24831

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser tedavisinde son yıllarda süregelen yaklaşım tedavinin hastalara göre bireyselleştirilmesi başka bir ifade ile kişiye özgü tedavinin yapılması üzerinedir. Antikanser ilaçlar oldukça yüksek bireylerarası değişkenlik göstermekte olup ilacın etkililiği ve advers/toksik etkileri hastadan hastaya farklılık arz etmektedir. Bu bağlamda oldukça fazla çalışma yapılmakta ve ilacın bireylerarası farklılığına sebep olabilecek olası faktörler araştırılmaktadır (Deeken ve ark. 2007).

Yaş, ilaçların farmakolojik etkilerinde ve advers/toksik etkilerinde bireylerarası farklılığa neden olabilecek önemli bir faktördür. Yaşa bağlı olarak ilaçların farmakokinetiğinde; absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım düzeyinde değişiklikler gerçekleşebilmektedir. Yaşa bağlı olarak meydana gelen mide pH'sı, mide boşalma zamanı, bağırsak transit zamanı, mide bağırsak salgıları ve bağırsaktaki taşıyıcı proteinlerin ekspresyonlarındaki değişimler absorpsiyon düzeyinde; membran geçirgenlikleri, plazma proteinlerine bağlanma ve vücut kompozisyonundaki değişimler dağılım düzeyinde; karaciğerin anatomik ve enzim kapasitesindeki değişimleri metabolizma düzeyinde; böbreğin anatomik ve glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon, tübüler reabsorpsiyon fonksiyonlarındaki değişimleri atılım düzeyinde ilaç farmakokinetiğini etkileyebilmektedir (Turnheim 2003; Benedetti ve ark. 2005; Hutchison ve O'Brien 2007; Anderson 2010; Fernandez ve ark. 2011; Shi ve Klotz 2011; Tayman ve ark. 2011; Sara ve McPherson 2012).

Özellikle kanser tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaçların tedavi başarısının yüksek olması ve toksisitenin en aza indirilmesi için tedavinin bireyselleştirilmesi önem arz etmektedir (Deeken ve ark. 2007). Yaşa bağlı olarak meydana gelen fizyolojik değişiklikler de son yıllarda önemi artan ve klinikte daha sık kullanılan bir antineoplastik ilaç olan everolimusun farmakokinetiğini değiştirerek kanser tedavisinin başarısını ve hastanın yaşam kalitesini etkileyebilir. Bu çalışmanın amacı everolimusun farmakokinetiğinin yaşa bağlı olarak değişip değişmediğinin prelinik olarak belirlenmesidir.

Everolimus makrolit yapıda ve oral yoldan uygulanabilen bir ilaç olup, immünoşüpresan etkinliği ile solid organ transplant reddini önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Everolimus aynı zamanda bir antikanser ilaçtır. İlerlemiş hormon

reseptör pozitif/insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 negatif postmenopozal meme kanseri hastalarında letrozol ve anastrozole yanıt alınmadığı durumlarda eksemestan ile kombine olarak, vasküler endotelial büyüme faktörü hedefli tedaviye yanıt alınamayan ve rezekte edilemeyen metastatik renal hücreli karsinomada ve lokal veya ileri evre pankreatik nöroendokrin tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Motzer ve ark. 2008; Yao ve ark. 2011; Baselga ve ark. 2012).

Everolimus farmakokinetiğinde yaşa bağlı olarak meydana gelebilecek olası değişiklikleri bilmek ve tedavi dozunu buna göre ayarlamak, everolimusun terapötik etkisinin en üst düzeye çıkarılmasını ve toksik etki görülme riskinin en aza indirilmesini sağlayacaktır. Literatürde, yaşın meydana getirdiği fizyolojik değişikliklere bağlı olarak everolimus farmakokinetiğinde meydana gelebilecek olası değişikliklerin incelendiği herhangi bir prelinik çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda bu değişiklikleri incelemek üzere üç farklı yaş grubundaki farelere oral yoldan ve tek doz olarak everolimus uygulanmış olup, toplanan kan numunelerinde everolimus yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile kantitatif tayin edilerek plazma farmakokinetik profilleri oluşturulmuştur.

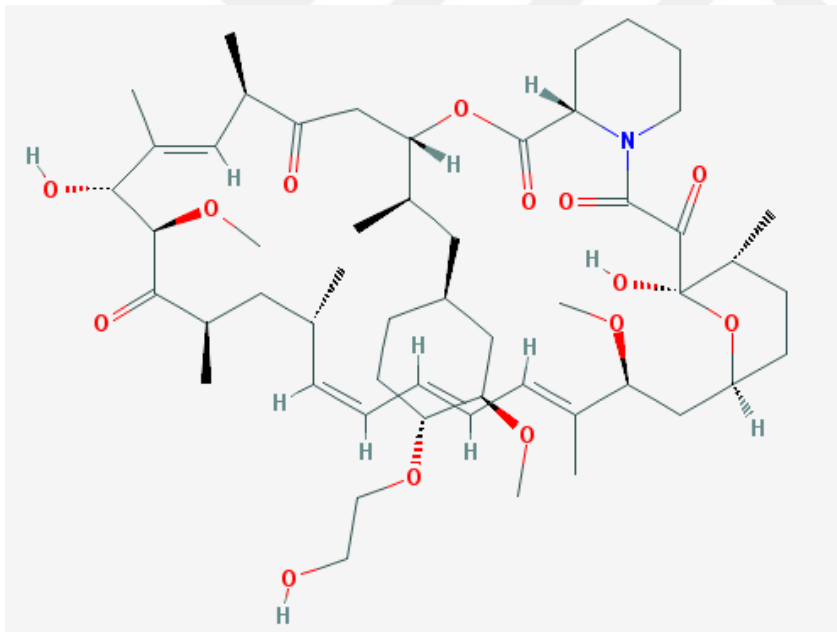
Prelinik çalışma bulgularımız klinik çalışmalara temel teşkil ederek everolimusun kullanıldığı immünosüpresan ve kemoterapi uygulamalarında hastanın fizyolojik özelliklerinin de göz önüne alınarak tedavinin bireyselleştirilmesine ve daha etkin hale getirilmesine yönelik girişimlere katkıda bulunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Everolimus

2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Makrolit yapılu bir immünoşüpresan olan everolimusun kimyasal adı [40-O-(2-hidroksietil)-rapamisin] veya [40-O-(2-hidroksietil)-sirolimus]'tur. Kapalı kimyasal formülü $C_{53}H_{83}NO_{14}$ 'tür. Everolimusun molekül ağırlığı 958,2 g/mol'dür. Polaritesi sirolimustan yüksektir. Everolimus; alkollerde, asetonitrilde, eterlerde ve halojenlenmiş hidrokarbonlarda çözünür ve pratik olarak suda ve alifatik hidrokarbonlarda çözünmez. Yapısındaki trien grubundan dolayı maksimum ultraviole absorpsiyon 278 nm'de gerçekleşmektedir (Kirchner ve ark. 2004). Everolimusun kimyasal yapısı Şekil 2-1'de gösterilmiştir.



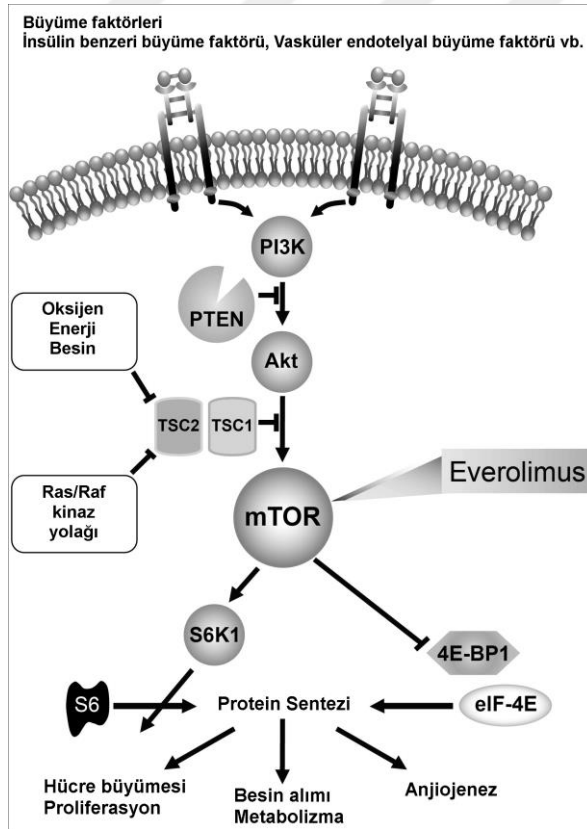
Şekil 2-1: Everolimusun kimyasal yapısı – <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>'dan

2.1.2. Farmakodinamik Özellikleri

Everolimus oral yoldan uygulanan bir rapamisin (sirolimus) türevidir ve PI3K/Akt/mTOR (Fosfatidilinositol-3 kinaz/Protein kinaz B/Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) sinyal yolağında önemli bir sinyal iletim molekülü olan

mTOR'un inhibitörüdür. PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağı bazı kanser türlerinde bozulmuştur ve bu yolak antikanser tedavi için önemli bir hedefdir (Meric-Bernstam ve Gonzalez-Angulo 2009).

Everolimus sitoplazmada hücre içi reseptör FKBP-12 (FK506 bağlayıcı protein 12) ile bir kompleks oluşturur. Bu kompleks mTOR'a yüksek afinite ile bağlanmaktadır. mTOR; metabolizma, büyüme, proliferasyon, anjiojenez ve otofaji dahil olmak üzere birçok hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan ve evrimsel olarak korunan bir serin/treonin kinazdır. Everolimus ve mTOR etkileşimi, aktive olduğunda protein sentezi ve hücre döngüsü için gerekli ribozomal bileşiklerin üretimini indükleyen 4EBP1 (ökaryotik translasyon başlatma faktörü 4E bağlayıcı protein 1) ve ribozomal p70S6 kinazı defosforile ederek inaktivasyonlarına yol açmaktadır. Böylelikle hücre döngüsü için gereken proteinlerin translasyonu ve hücre döngüsünün G1 fazından S fazına geçişi önlenmektedir (Sanchez-Fructuoso 2008; O'Reilly ve McSheehy 2010; Shipkova ve ark. 2016). PI3K-Akt-mTOR yolağı Şekil 2-2'de gösterilmiştir (Shtivelband 2013).



Şekil 2-2: PI3K-Akt-mTOR yolağı - Shtivelband (2013)'den değiştirilerek

2.1.3. Farmakokinetik Özellikleri

2.1.3.1. Absorpsiyon

Everolimus oral yoldan uygulandığında hızlı bir şekilde absorbe olmaktadır. Maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) 0,5-1 saat içerisinde ulaşmaktadır. Kararlı durum konsantrasyonuna 7 gün içerisinde ulaşılır. Kararlı durum pik/çukur konsantrasyonları ve eğri altında kalan alan (AUC) değerleri doz ile doğru orantılıdır. Sıçanlarda oral biyoyararlanımı düşüktür (%16) ancak sirolimustan yüksektir (%10). İnsanlara uygulanabilecek uygun intravenöz formülasyon bulunmadığından mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir. Yağ oranı yüksek yiyeceklerle alındığında absorpsiyon değeri yaklaşık %50 oranında azalmaktadır. Bu nedenle biyoyararlanım değerlerindeki dalgalanmaların önlenmesi için sürekli bir şekilde ya besinli ya da besinsiz alınması önerilmektedir. Everolimusun toplam absorpsiyonu intestinal P-glikoprotein (P-gp) aktivitesinden etkilenmektedir (Klumpen ve ark. 2010). İlerlemiş solid tümörü olan 6 hastaya günlük 10 mg dozda oral yoldan everolimus uygulaması sonucu ortalama C_{maks} 61 ng/ml, ortalama AUC 514 ng.sa/ml olarak hesaplanmıştır (O'Donnell ve ark. 2008).

2.1.3.2. Dağılım

Everolimusun terapötik konsantrasyonlarda kanda %75'ten fazlası eritrositlere bağlı bulunmaktadır. Plazmadaki everolimusun yaklaşık %75'i plazma proteinlerine bağlı bulunmaktadır. Everolimusun proteinlere bağlanma oranı orta dereceli karaciğer yetmezliğinde değişmemektedir (Klumpen ve ark. 2010). 53 renal transplant alıcısı ile yapılan çalışmada everolimusun santral kompartmana ait dağılım hacmi (Vd/F) değeri ortalama 148 L, periferik kompartmana ait Vd/F değeri ortalama 498 L olarak bulunmuştur (Moes ve ark. 2012).

2.1.3.3. Metabolizma

Everolimus, bağırsaklarda ve karaciğerde sitokrom P450 enzim ailesinden olan CYP3A4, CYP3A5 ve CYP2C8 enzimleri ile metabolize edilir (Jacobsen ve ark. 2001). Bu enzimlerden CYP3A4 metabolizmada önemli rol oynamaktadır. Everolimus ve başlıca dört ana metaboliti kanda bulunur. Bunlar hidroksi-everolimus, dihidroksi-

everolimus, demetil-everolimus ve açık halkalı everolimus formudur. Bu metabolitlerden en önemlisi hidroksi-everolimustur. Bu metabolitler uygulamadan sonra yaklaşık 1,2-2 saat içerisinde kanda ortaya çıkar. Metabolitlerin farmakolojik etkinliğe katkıları bulunmamaktadır (Kirchner ve ark. 2004; Sanchez-Fructoso 2008).

2.1.3.4. Eliminasyon

Everolimus yalnızca metabolitleri halinde yaklaşık %98 oranında safra ile atılmaktadır. İdrar ile atılan oran yalnızca %2'dir. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) farklı tedavi gruplarında 18-35 saat aralığında bulunmuştur. Orta derecede hepatik yetmezliği olanlarda klirens değeri yaklaşık %53 oranında daha düşük bulunmuştur (Klumpen ve ark. 2010). Renal transplant alıcısı, kombine olarak siklosporin ve prednizon gibi immünosüpresan ilaçları da kullanan 673 kişiden oluşan hasta grubu ile yapılan çalışmada everolimusun ortalama oral klirens (CL/F) değeri 8,82 L/sa olarak belirlenmiştir. Bu çalışmadaki tüm hastaların verileri değerlendirildiğinde vücut ağırlığında her 1 kg'lık artış klirens değerinde %0.44 oranında artışa, her 1 yaş artışı klirens değerinde %0.34 oranında azalmaya neden olmuştur (Kovarik ve ark. 2001). Tek doz 4 mg everolimus kullanan 12 sağlıklı denek ile gerçekleştirilen çalışmada ortalama oral klirens $19,7 \pm 5,4$ L/sa, ortalama eliminasyon yarılanma ömrü $32,2 \pm 6,1$ saat olarak hesaplanmıştır (Kovarik ve ark. 2002).

2.1.4. Deneysel Hayvanlarında Everolimus Farmakokinetiği

Sıçan ve farede everolimus farmakokinetiğinin incelendiği çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu iki tür arasında özellikle eliminasyon yarılanma ömrü, dağılım hacmi ve eritrositlere bağlanma yönünden farklılıklar bulunmaktadır. Everolimusun deneysel hayvanlarına uygulanmasıyla elde edilen bazı farmakokinetik parametreler Tablo 2-1'de verilmiştir (FDA 2009; EMA 2009; O'Reilly ve ark 2010).

Tablo 2-1: Everolimusun deney hayvanlarındaki farmakokinetiği – FDA (2009); EMA (2009); O'Reilly ve ark. (2010)'dan değiştirilerek

	Fare	Sıçan
Absorpsiyon oranı	%12	%40
Biyoyararlanım	%5	%14-26
t_{maks}	1 saat	1,6-2,2 saat
$t_{1/2}$	4-6 saat	47-61 saat
Plazma proteinlerine bağlanma	%99,9	%92,4
Eritrositlere bağlanma	%2	%60
Atılım	%95-99 feçes	%68-89 feçes
Vd (Dağılım hacmi)	0,42 L/kg	44-52 L/kg

2.1.5. Endikasyonları

Everolimus 2003 yılından beri immünoşüpresan etkinliği ile solid organ transplant reddini önlemek amacıyla kullanılmaktadır. İlk olarak bazı Avrupa ülkelerinde, glukokortikoidlerle ve düşük doz siklosporin ile kombine olarak kalp ve böbrek transplant alıcılarında akut rejeksiyonu önlemek amacıyla günde iki defa 0,75 mg dozunda kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca tedaviye uyumun düşük olduğu durumlarda veya günde bir kez takrolimus tedavi rejimine ek olarak günde bir kez 1,5 mg everolimus uygulaması da yapılmaktadır (Shipkova ve ark. 2016). 2012 yılında ise karaciğer transplantasyonu sonrası reddi önlemede endikasyon almıştır (Yee ve Tan 2017).

Onkolojide; ilerlemiş hormon reseptör pozitif/insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 negatif postmenopozal meme kanseri hastalarında letrozol ve anastrozole yanıt alınmadığı durumlarda eksemestan ile kombine olarak, vasküler endotelial büyüme faktörü hedefli tedaviye yanıt alınamayan ve rezekte edilemeyen metastatik renal hücreli karsinomada ve lokal veya ilerlemiş pankreatik nöroendokrin tümörlerin

tedavisinde kullanılmaktadır (Motzer ve ark. 2008; Yao ve ark. 2011; Baselga ve ark. 2012). Everolimus ayrıca tuberoskleroz kompleksi (TSC) ile ilişkili subependimal dev hücreli astrositom ve renal anjiomiyolipom tedavisinde endikedir. Genellikle onkolojide günde bir kez 10 mg, TSC'de günde bir kez 4,5 mg/m² dozlarında kullanılmaktadır (Shipkova ve ark. 2016).

2.1.6. Kontrendikasyonları ve Özel Kullanım Uyarıları

Everolimus, everolimusa ve diğer sirolimus türevlerine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Everolimusun hamile kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli düzeyde veri bulunmamakta olup, gebelik kategorisi D'dir. Gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Hayvan çalışmalarında everolimusun ve metabolitlerinin sütle atılımının olduğu tespit edilmiştir. Everolimusun insan sütüyle atılımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Everolimusa maruziyet karaciğer bozukluğu olan hastalarda artış göstermektedir. Karaciğer yetmezliğinde doz azaltılmalıdır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmasına gerek yoktur (Üstünes 2018).

2.1.7. Yan Etkileri

Everolimus ile tedavide stomatit görülme sıklığı yaklaşık %40'tır. Kullanımdan sonra bir hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır. Cilt döküntüleri ile %25-50 oranında karşılaşılmakta ve cilt kuruluğu, egzema, deride renk değişimi şeklinde de ortaya çıkabilmektedir. Pulmoner toksisite %8-14 oranında görülmektedir. Hiperglisemi %10-50, hiperlipidemi %75, hipokalemi %32-37 oranında tespit edilmiştir. Everolimus kemik iliği üzerine toksik etkileri nedeniyle anemi, trombositopeni, nötropeni, lökopeni gibi yan etkiler oluşturabilmektedir. Asteni, tat alma duyusunda bozulmalar ve diyare de sıklıkla karşılaşılan yan etkiler arasındadır (Soefje ve ark. 2011).

Görülen yan etkiler daha kapsamlı olarak aşağıda sunulmaktadır:

Çok yaygın (≥1/10): Enfeksiyon belirtileri (yüksek ateş, soğuk terleme), pnömoni belirtileri (ateş, öksürük, nefes alma güçlüğü, hırıltı), hiperglisemi, hiperkolesterolemi, epistaksis, stomatit, anemi, ödem (Üstünes 2018)

Yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$): Trombositopeni, dispne, dehidrasyon (susama, idrar çıkışında azalma, koyu renkli idrar vb.), lökopeni, nötropeni, lenfopeni, enflamasyon (ağız, mide ve bağırsak mukozalarında), karaciğer fonksiyon bozukluğu (ALT, AST yükselmesi), hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, böbrek fonksiyon bozukluğu (idrarda artmış kreatinin düzeyleri), hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi, dispepsi, kusma, disfaji, hipertansiyon, ağız ülserleri, adet düzensizliği, eritem, tırnak kırılmaları, hafif saç dökülmesi, gözde kızarıklık ve şişme (Üstünes 2018)

Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ve $< 1/100$): Pansitopeni, agüzi, hemoptizi, amenore, sık idrar çıkma, göğüs ağrısı, yara iyileşmesinde problemler, sıcak basması, konjunktivit (Üstünes 2018)

Seyrek ($\geq 1/10000$ ve $< 1/1000$): Saf kırmızı hücre aplazisi, anjiödem (Üstünes 2018)

2.1.8. İlaç Etkileşimleri

Everolimus CYP3A4 enziminin substratı, P-gp'nin substratı ve orta derecede inhibitördür. Bu durum everolimusun ilaç etkileşim potansiyelini arttırmaktadır (Kirchner ve ark. 2004). Everolimus in vitro koşullar altında yarışmalı olarak CYP3A4'ü inhibe etmektedir (Urva ve ark. 2013). Ketokonazol, siklosporin, eritromisin, verapamil, ritonavir gibi güçlü CYP3A4 ve P-gp inhibitörleri everolimusun eliminasyonunu yavaşlatırken; deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampin gibi CYP3A4 ve P-gp indükleyicileri everolimusun eliminasyonunu hızlandırmaktadır. Siklosporin everolimusun metabolizmasını yaklaşık %50 oranında yavaşlatmaktadır. Everolimusun AUC'si; birlikte uygulandıklarında verapamil ile 3,5 kat, eritromisin ile 4,4 kat artmıştır. Azitromisin ile itrakonazol, everolimusun klirens değerini düşürmektedir. Ketokonazolle uygulandığında everolimusun AUC'si 15,3 kat, C_{maks} değeri 4,1 kat, yarılanma ömrü ise 1,9 kat artmaktadır. Rifampisin everolimusun klirensini arttırmakta (%172'ye kadar) ve C_{maks} değerini %58, AUC değerini %63 azaltmaktadır (Sanchez-Fructuoso 2008; Shipkova ve ark. 2016; Üstünes 2018).

2.1.9. Müstahzarları

Ülkemizde, organ transplantasyonu sonrasında organ reddini önlemek için Certican® tablet 0,25 mg, Certican® tablet 0,75 mg, Certican® suda çözünür tablet 0,25 mg ve kanser tedavisi için Afinitor® tablet 5 mg, Afinitor® tablet 10 mg olarak pazarlanmaktadır (Üstünes 2018).

2.2. Yaşın İlaç Farmakokinetiğine Etkisi

Yaş, ilaçların terapötik etkinliğinde ve advers/toksik etkilerinde bireylerarası farklılığa neden olabilecek önemli bir faktördür. Yaşa bağlı olarak ilaçların ve çeşitli kimyasal maddelerin farmakokinetiğinde değişiklikler olabilmektedir. Yaşa bağlı olarak meydana gelen gastrik pH, gastrik boşalma zamanı, intestinal transit zamanı, gastrointestinal salgılar ve intestinal taşıyıcı ekspresyonlarındaki değişimler absorpsiyon düzeyinde; membran geçirgenlikleri, plazma proteinlerine bağlanma ve vücut kompozisyonundaki değişimler dağılım düzeyinde; karaciğerin anatomik ve enzim kapasitesindeki değişimleri metabolizma düzeyinde; böbreğin anatomik ve glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon, tübüler reabsorpsiyon fonksiyonlarındaki değişimleri atılım düzeyinde ilaç farmakokinetiğini etkileyebilmektedir (Turnheim 2003; Benedetti ve ark. 2005; Hutchison ve O'Brien 2007; Anderson 2010; Fernandez ve ark. 2011; Shi ve Klotz 2011; Tayman ve ark. 2011; Sara ve McPherson 2012). FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından 0-1 ay yenidoğan, 1 ay – 2 yaş bebek, 2-12 yaş çocuk, 12-21 yaş adolesan ve 65 yaş üstü bireyler yaşlı sınıf olarak tanımlanmıştır (FDA 2014).

2.2.1. Absorpsiyon

Oral yoldan uygulanan bir ilacın sistemik dolaşıma ulaşabilmesi için öncelikle absorbe olması gerekir. İlaç absorpsiyonunda iki parametre önemlidir. Bunlar; absorpsiyon hızı ve absorpsiyon derecesidir. Gastrointestinal sistemde yaşa bağlı olarak ilaç farmakokinetiğini etkileyebilen çeşitli anatomik ve fizyolojik değişimler olmaktadır (Lu ve Rosenbaum 2014).

2.2.1.1. Pediatrik Popülasyon

Gastrik pH doğumda nötraldir (6-8). Doğumdan sonra 24-48 saat içerisinde pH değeri yaklaşık 1-3 seviyesine düşer ve 10 gün içerisinde tekrar nötrale döner. Daha sonra yavaşça azalarak 2 yaşa kadar yetişkin değerlerine (pH 2-3) ulaşır (Bartelink ve ark. 2006; Fernandez ve ark. 2011). Yenidoğan ve bebeklerde mide asidine dayanıksız olan ampisilin, amoksisilin, eritromisin gibi ilaçların yıkımı azalır ve biyoyararlanımları artar. Bazik ilaçların noniyonize fraksiyonu artar ve yetişkinlere göre daha fazla oranda absorbe edilir. Yenidoğan ve bebeklerde fenitoin, fenobarbital, parasetamol gibi zayıf asitlerin iyonize fraksiyonu artar ve bu nedenle absorpsiyonları yetişkinlere oranla düşüktür (Fernandez ve ark. 2011). Yenidoğan ve bebeklerde; gastrik boşalma ve intestinal motilite yavaş, düzensiz ve değişkendir. Yenidoğanda gastrik boşalma süresi yaklaşık 6-8 saattir. Bu durum oral yolla uygulanan ilaçların absorpsiyonunun gecikmesine yol açmaktadır. Gastrik boşalma hızının yavaş olması; maksimum plazma konsantrasyonunun düşük olmasına ve maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmak için geçen zamanın (t_{maks}) fazla ve değişken olmasına neden olabilmektedir (Benedetti ve ark. 2005). Gastrik boşalma hızı 6-8 ayda yetişkin değerlerine ulaşmaktadır (Benedetti ve Baltes 2003).

Safra ve pankreatik sıvılar yenidoğanda yetersiz seviyede salgılanmaktadır. Pankreatik ekzokrin salgılar, safra salgısı oluşumu, safra asidi havuzunun büyüklüğü (yetişkin değerlerinin %50'si), safra asitlerinin bağırsaklarda emilimi yenidoğanda yetersiz seviyededir. Bu durum; prodrug esterlerinin intraluminal hidrolizini, lipofilik ilaçların ve vitaminlerin çözünürlüklerini azaltarak biyoyararlanımlarını düşürmektedir (Alcorn ve McNamara 2003). Safra fonksiyonları 1 yıl içerisinde, pankreatik lipaz aktivitesi ilk 9 ayda yetişkin değerlerine ulaşmaktadır (Tagen ve Stewart 2014).

Bağırsakta, metabolizmadan sorumlu enzimlerin (CYP3A4/5, CYP1A, N-asetil transferaz, glutatyon S-transferaz vb.) ve taşıyıcı proteinlerin (P-gp, organik anyon ve kation taşıyıcılar vb.) aktiviteleri yaşa bağlı değişim göstererek ilaç biyoyararlanımını etkileyebilmektedir (Fakhoury ve ark. 2005). Bir çalışmada yenidoğanda ve yetişkinlerde intestinal P-gp mRNA ekspresyonları benzer düzeylerde bulunmuştur (Mooij ve ark. 2014).

2.2.1.2. Geriatrik Popülasyon

Yaşlılık sürecinde gerçekleşen gastrik asit sekresyonunda azalma, mide boşalma süresinin artması, intestinal motilitenin yavaşlaması ve gastrointestinal sistemde kan akımının azalması gibi durumlar ilaç absorpsiyonunu etkileyebilmektedir (McLean ve Le Couteur 2004). Yaşlılık sürecinde gastrik asit sekresyonunun azalmakta olduğu bildirilmiştir (McLean ve Le Couteur 2004).

Mide boşalma hızının ve intestinal motilitenin yaşlanma ile birlikte nasıl değiştiğini belirlemeye yönelik çalışmaların sonuçları değişkendir (Shi ve Klotz 2011). Ortalama yaşın 81 olduğu yaşlı bir grup ve ortalama yaşın 24 olduğu yetişkin bir grupta yapılan çalışmada yaş grupları arasında gastrik boşalma hızı ve ince bağırsak motilitenin farklılık göstermediği, kalın bağırsak motilitenin ise yaşlılarda daha yavaş olduğu tespit edilmiştir (Madsen ve Graff 2004). Diğer bir çalışmada yaşlılarda gastrik boşalma süresinin gençlere göre daha uzun olduğu bildirilmiştir (Shimamoto ve ark. 2002).

Yaşlanma ile birlikte splanknik kan akımında ve ince bağırsak yüzey alanında azalma meydana gelmektedir (Shi ve Klotz 2011). Yaşlılarda gastrointestinal kanalda pasif difüzyon ile absorbe olan birçok ilacın absorpsiyonunda gecikme gerçekleşmektedir ancak bu durum genellikle absorpsiyon derecesinde anlamlı farklılık oluşturmamaktadır (Hutchison ve O'Brien 2007). Absorpsiyonu aktif transportla gerçekleşen B₁₂ vitamini, demir, kalsiyum ve lösinin emiliminde bozulmalar meydana gelmektedir (Shi ve Klotz 2011).

Yapılan bir çalışmada intestinal CYP3A4 mRNA ve P-gp mRNA düzeyleri yaşlılarda yetişkinlere göre düşük bulunmuştur, fakat bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Miki ve ark. 2005).

2.2.2. Dağılım

İlaçlar sistemik dolaşıma katıldıktan sonra çeşitli vücut kompartmanlarına, dokulara ve hücrelere dağılım gösterirler. Yaşa bağlı olarak vücut kompartmanlarının kompozisyonunda, plazma proteinlerinin miktarlarında ve bağlama kapasitelerinde, membran geçirgenliklerinde ve hemodinamik faktörlerde meydana gelen değişimler ilaç farmakokinetiğini etkileyebilmektedir (Tayman ve ark. 2011).

2.2.2.1. Pediatrik Popülasyon

Genel olarak asidik ilaçlar albümine, bazik ilaçlar ise alfa-1 asit glikoproteine, globulinlere ve lipoproteinlere bağlanmaktadır. Toplam plazma protein düzeyleri yenidoğanlarda 59 g/l iken yetişkinlerde bu değer yaklaşık 72 g/l'dir. Pediatrik popülasyonda plazma protein konsantrasyonları yetişkin değerlerine yaklaşık 12 ayda ulaşmaktadır (Benedetti ve ark. 2005).

Plazma proteinleri yenidoğan ve bebeklerde, yetişkinlere göre hem niceliksel hem de niteliksel olarak farklılık gösterdiği için ilaçların plazma proteinlerine bağlı ve bağlı olmayan fraksiyonları bu gruplar arasında farklılık göstermektedir. İlaçların yalnızca serbest fraksiyonları farmakolojik olarak etkindir. Özellikle yenidoğanda plazma proteinlerinin miktarı ve aynı zamanda bağlama kapasiteleri düşüktür, bunun sonucunda ilaçların serbest fraksiyonları artmaktadır (Kearns ve ark. 2003). Yenidoğanda plazma albümin konsantrasyonu yetişkin düzeylerinin %75-80'i, alfa-1 asit glikoprotein konsantrasyonu yetişkin düzeylerinin %50'si kadardır (McNamara ve Alcorn 2002). Plazmada alfa-1 asit glikoproteine bağlanan sufentanilin serbest fraksiyonu yenidoğanda %20, bebeklerde %12, çocuklarda ve yetişkinlerde %8 olarak belirlenmiştir (Meistelman ve ark. 1990). Bazı ilaçların yenidoğan ve yetişkinlerde plazma proteinlerine bağlanma oranları Tablo 2-2'de gösterilmiştir (Tayman ve ark. 2011).

Tablo 2-2: Bazı ilaçların yenidoğan ve yetişkinlerde plazma proteinlerine bağlanma oranları (%) – Tayman ve ark. (2011)

İlaç	Yenidoğan	Yetişkin
Ampisilin	10	18
Diazepam	84	99
Digoksin	20	32
Morfin	20	42
Nafsilin	69	89
Fenitoin	80	90

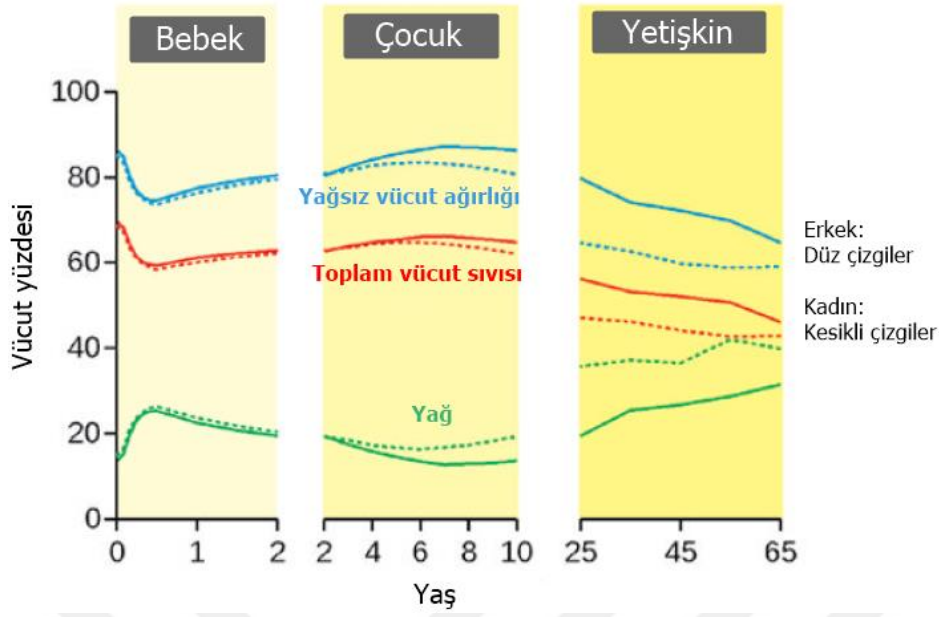
Fenobarbital	32	47
Teofilin	36	56

Yenidoğan ve bebeklerde toplam vücut suyu ve ekstraselüler su içeriğinin vücut ağırlıklarına oranı yetişkinlere göre daha fazladır. Yaşın ilerlemesi ile birlikte bu oran azalmaktadır. Yenidoğanda yaklaşık %75-80 olan vücut su oranı bir yılın sonunda %60 civarına düşmektedir ve bundan sonra ise azalarak düşmeye devam ederek 12 yaşa kadar yetişkin seviyeleri olan %50-60 düzeyine inmektedir. Ekstraselüler sıvı oranı yenidoğanda %40 iken yetişkinlerde %20'dir (Tetelbaum ve ark. 2005). İntraselüler sıvı oranı yenidoğanda %33, 4 ila 6 aylık bebeklerde %37, adolesanlarda ve yetişkinlerde %40 düzeyindedir (Tayman ve ark. 2011).

Suda çözünürlüğü yüksek olan ilaçların sanal dağılım hacmi yenidoğanlarda yetişkinlere oranla yüksektir. Örneğin suda çözünürlüğü yüksek bir ilaç olan gentamisin'in sanal dağılım hacmi prematüre yenidoğanda 0,5-0,7 L/kg, ilk yılın sonunda 0,4 L/kg ve yetişkinlerde 0,2-0,3 L/kg olarak bildirilmiştir (Buck 2012).

Vücut yağ kütlelerinin toplam vücut kütlelerine oranı doğumdan sonra ilk 9 ayda artar, sonrasında adolesanlığa kadar azalma gösterir ve adolesanlıktan sonra tekrar artış gösterir (Benedetti ve ark. 2005). Prematüre yenidoğanda %1 kadar düşük bir oranda olabilen vücut yağ oranı yenidoğanda %15, 4 aylık bebekte %25, yetişkinlerde %20 seviyelerindedir. Bu nedenle yağda iyi çözünen diazepam ve flunitrazepam gibi ilaçların dağılım hacmi prematüre yenidoğanda diğer yaş gruplarına göre daha düşüktür (Tetelbaum ve ark. 2005).

Vücut yağ oranı, vücut su oranı ve yağsız vücut kütlelerinin yaşa bağlı değişim grafiği Şekil 2-3'te verilmiştir (Churry ve Whelpton 2017). Bazı suda ve yağda çözünen ilaçların pediatrik yaş gruplarındaki dağılım hacmi değerleri (L/kg) Tablo 2-3'te verilmiştir (Tayman ve ark. 2011). Yenidoğanlarda sıklıkla kullanılan bazı ilaçların dağılım hacmi değerlerinin yetişkin değerleri ile karşılaştırması Tablo 2-4'te verilmiştir (Tayman ve ark. 2011).



Şekil 2-3: Bebek, çocuk ve yetişkinlerde vücut kompozisyonu - Churry ve Whelpton (2017)

Tablo 2-3: Bazı suda ve yağda çözünen ilaçların pediatrik yaş gruplarındaki dağılım hacimleri (L/kg) – Tayman ve ark. (2011)

İlaç	Ekstrem prematüre yenidoğan	Prematüre yenidoğan	Yenidoğan	Bebek	Çocuk
<u>Suda Çözünen</u>					
Amikasin	0,7	0,65	0,5	0,4	0,35
Vankomisin	0,97	0,65	0,55	0,45	0,4
Parasetamol	0,7	0,65	0,6	0,5	0,5
<u>Yağda Çözünen</u>					
Propofol	NA	3,14	3,7	6,4	7,1
Tiopental	NA	NA	3,6	5,4	8,3

NA: Veri bulunmamaktadır.

Prematüre yenidoğan: 37 haftalık gebelikten önce doğan

Ekstrem prematüre yenidoğan: 28 haftalık gebelikten önce doğan

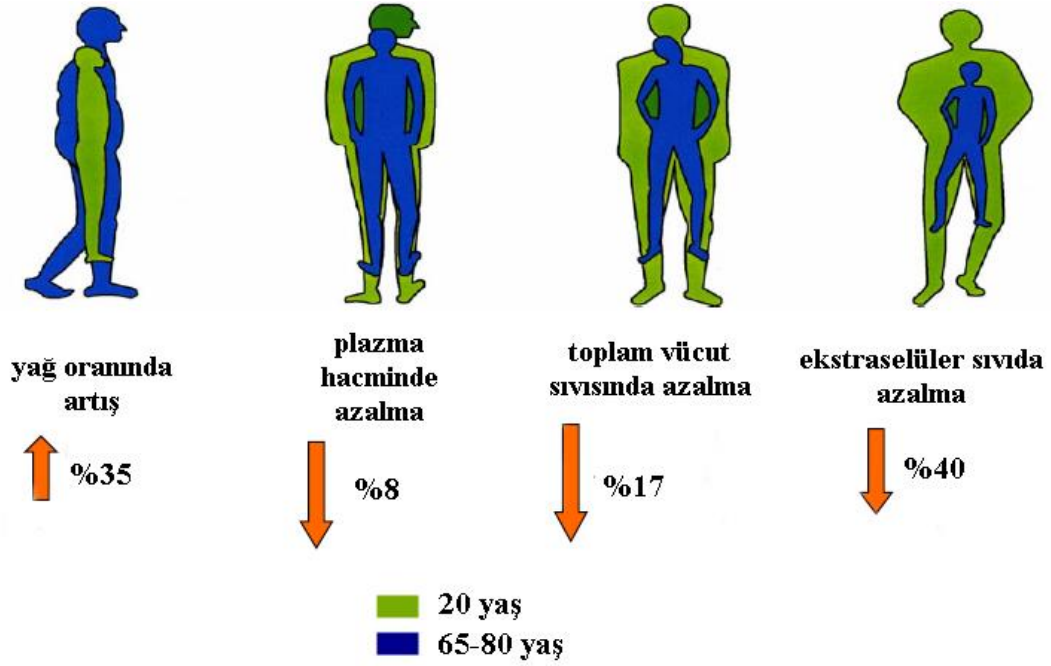
Tablo 2-4: Bazı ilaçların yenidoğanlarda ve yetişkinlerde dağılım hacimleri (L/kg) – Tayman ve ark. (2011)

İlaç	Yenidoğan	Yetişkin
Digoksin	8-10	7
Gentamisin	0,7-1,5	0,2-0,45
İbuprofen	0,2-0,38	0,15
İndometazin	2,5-4	1-1,5
Midazolam	1,2-2	0,8-2
Fenobarbital	0,8-1,2	0,5-0,6
Fenitoin	1,2-1,4	0,6-0,7

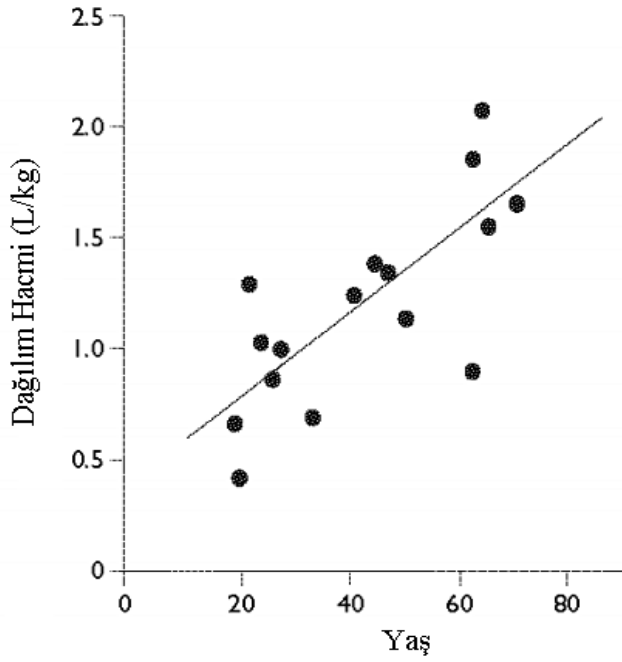
2.2.2.2. Geriatrik Popülasyon

Yaşlılarda plazma albümin konsantrasyonları %10-20 oranında azalmaktadır, plazma alfa-1 asit glikoprotein konsantrasyonları ise değişmemekte veya artmaktadır. Bu durum; asidik ilaçlar için plazmada proteinlere bağlanma oranının azalmasına ve serbest fraksiyonunun artmasına, bazik ilaçlar için plazmada proteinlere bağlanma oranının artmasına ve serbest fraksiyonunun azalmasına yol açabilmektedir (Butler ve Begg 2008).

Yaşlılarda vücut yağ oranında artma, vücut su oranında ve yağsız vücut ağırlığında azalma meydana gelmektedir. Bunun sonucunda yaşlılarda aminoglikozitler, digoksin, teofilin gibi suda çözünür ilaçların dağılım hacimleri azalmakta ve plazma konsantrasyonları artmaktadır. Yağda çözünürlüğü yüksek diazepam, verapamil gibi ilaçların dağılım hacimleri yaşlılarda artmakta ve yarılanma ömürleri uzamaktadır (Shi ve Klotz 2011). Yaşa bağlı olarak vücut yağ, plazma, toplam su ve ekstraselüler su oranlarındaki değişim Şekil 2-4'te verilmiştir (Shi ve Klotz 2011). Yağda çözünürlüğü yüksek bir ilaç olan diazepamın dağılım hacminin yaşa bağlı değişim grafiği Şekil 2-5'te verilmiştir (Cusack 2004).



Şekil 2-4: Yaşlılarda vücut kompozisyonu değişimi – Shi ve Klotz (2011)



Şekil 2-5: Diazepamın dağılım hacminin yaşa bağlı değişim grafiği – Cusack (2004)

2.2.3. Metabolizma

2.2.3.1. Pediatrik Popülasyon

Karaciğer ilaç metabolizması için en önemli organdır. Ayrıca ince bağırsakta, akciğerde, böbrekte ve kan hücrelerinde de ilaçlar metabolize olabilmektedir. Karaciğer, yenidoğanda vücut ağırlığının %5'ini, yetişkinlerde vücut ağırlığının %2'sini oluşturmaktadır (De Zwart ve ark. 2004). Farklı yaş gruplarına ait bireylerde metabolizma enzimlerinin aktivite düzeylerinin değişkenlik göstermesi ilaçların yarılanma ömürlerini etkileyebilmektedir. Sitokrom P450 enzimleri ile metabolize olan bazı ilaçların yenidoğan, bebek, çocuk ve yetişkinlerdeki yarılanma ömürleri Tablo 2-5'te verilmiştir (Fernandez ve ark. 2011).

Duedonum biyopsi örnekleri ile yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre intestinal CYP3A4 fetal duedonumda bulunmamaktadır, yenidoğanda aktivitesi düşüktür ve yaşla birlikte aktivitesi artmaktadır. İntestinal CYP3A4 enzim aktivitesi bakımından, yenidoğanlarda ve 12 yaşından büyük bireyler arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur. İntestinal CYP3A4 enzim aktivitesi 12 yaşından büyük bireylerde yenidoğanlara göre 3 kat daha fazladır. İntestinal CYP3A4 protein ekspresyonları bakımından; fetüs ve diğer çalışılan bütün yaş grupları arasında, yenidoğanlarda ve 5 yaşın üzerindeki çocuklar arasında anlamlı farklar bulunmaktadır (Johnson ve ark. 2001). Oral yolla uygulanan CYP3A4 enzim substratı midazolamın biyoyararlanımı preterm yenidoğanda düşük intestinal CYP3A4 enzim aktivitesi nedeniyle yetişkinlere göre daha fazladır (De Wildt ve ark. 2002). CYP3A alt grubundan karaciğerde en çok eksprese edilen sitokrom enzimi yetişkinlerde CYP3A4 iken, fetüste CYP3A7'dir. CYP3A5 mRNA fetal karaciğer örneklerinde tespit edilebilir ama miktarı CYP3A7 enzimine göre 700 kat daha düşüktür (Hakkola ve ark. 2001). CYP3A5 ekspresyonu yaştan bağımsız olarak oldukça değişkenlik göstermektedir. Fetal karaciğerde CYP3A7 enzimi oldukça aktiftir. Doğumdan sonra ilk 1 hafta içerisinde maksimum aktivitesine ulaşır ve sonrasında hızlı bir şekilde düzeyleri azalmaktadır. Yetişkinlerde CYP3A7 enzim düzeyleri ya çok düşüktür ya da hiç bulunmamaktadır (Stevens 2006). Fetüste hepatik CYP3A4 aktivitesi ya çok zayıftır ya da hiç yoktur. Doğumdan sonra ilk 1 ayda artarak yetişkin aktivitesinin yaklaşık %30-40'ına, 6. ve 12. aylar arasında %50'sine, ilk 1 yılın sonunda %72'sine ulaşmaktadır. CYP3A4 enzim aktivitesi çocuklarda yetişkinlerden daha yüksektir ve puberte döneminin sonuna kadar tekrar yetişkin

seviyelerine düşmektedir. Bu nedenle CYP3A4 enzimi ile metabolize olan ilaçların klirens değerleri çocuklarda yetişkinlere göre daha fazladır (Lacroix ve ark. 1997; De Wildt ve ark. 1999; Johnson ve ark. 2008).

CYP1A2 doğumdan sonra tespit edilebilmesi çok zor düzeylerde eksprese edilir. Bir ila üç aylık bebeklerde tespit edilebilecek düzeylerde eksprese edilmektedir. Bir yaşından küçük bebeklerde ekspresyon yetişkin seviyelerinin yaklaşık %30'u iken, 1 yılın sonunda yetişkin seviyelerinin yaklaşık %50'si ve 2 yılın sonunda yetişkin seviyelerinin yaklaşık %80'idir (Sonnier ve Cresteil 1998; Benedetti ve ark. 2007). CYP1A2 enzim düzeyleri 3 yaşından büyük çocuklarda ve yetişkinlerde benzerdir (Tateishi ve ark. 1999). CYP1A2 enzimi ile metabolize olan teofilinin yenidoğanlarda klirens değeri yetişkinlerin %50'sidir. Beş yaşına kadar klirens değerleri yetişkin değerlerinin %50 fazlasına ulaşır ve 15 yaşına kadar tekrar yetişkin değerlerine düşer (Björkman 2005).

CYP2D6 enzimi yetişkin insanların karaciğerinde toplam sitokrom P450 enzim içeriğinin yalnızca %2'sini temsil etmektedir (Allegaert ve ark. 2007). Fetal karaciğerdeki aktivitesi ihmal edilebilir düzeydedir. CYP2D6 protein ekspresyonları doğum sonrası ilk bir haftada hızlı artış göstermektedir. CYP2D6 enzim aktivitesi yenidoğanda yetişkin değerlerinin yalnızca %20'sidir. Bebeklerde ve 5 yaşına kadar olan çocuklarda CYP2D6 protein ekspresyon değerleri yetişkin değerlerinin 2/3'üne kadar ulaşmaktadır. Tam olarak yetişkin değerlerine ulaşması 10 yılı bulabilmektedir (Benedetti ve ark. 2005; Blake ve ark. 2005).

CYP2E1 enzimi etanol, parasetamol gibi küçük moleküllerin metabolizmasında görev almaktadır. Doğumdan sonra düzenli bir şekilde artış göstermektedir. İlk 1 yılın sonunda yetişkin değerlerinin %40'ına ulaşmaktadır. Daha sonra 1-10 yaşları arasında tam olarak yetişkin değerlerine ulaşmaktadır (Benedetti ve ark. 2005).

CYP2C alt grubu enzimleri yenidoğanda çok düşük oranda eksprese edilmektedir. İlk 1 ayın sonunda yetişkin değerlerinin 1/3'üne ulaşmakta ve 1 yıl boyunca bu düzeylerde kalmaktadır. CYP2C9 enziminin substratlarından antikonvülsan bir ilaç olan fenitoinin yarılanma ömrü preterm yenidoğanda yaklaşık 75 saat, 1 haftalıktan küçük normal yenidoğanda yaklaşık 20 saat, 2 haftalıktan büyük normal yenidoğanda yaklaşık 8 saattir. CYP2C19 enzim ekspresyonları doğumdan itibaren ilk 5 ayda lineer bir şekilde artış göstermektedir. Beş aylık ve 10 yaşındaki bireyler arasında

CYP2C19 enzim ekspresyonları arasında 21 kat fark bulunmaktadır. On yaşından büyük bireylerde ve yetişkinlerde CYP2C19 enzim ekspresyonları ve aktiviteleri eşit düzeydedir (Benedetti ve ark. 2007).

Tablo 2-5: Bazı sitokrom P450 enzim substratlarının farklı yaş gruplarında yarılanma ömürleri (saat) – Fernandez ve ark. (2011)

Enzim	İlaç	Yenidoğan	Bebek	Çocuk	Yetişkin
CYP1A2	Kafein	95	7	3	4
CYP1A2	Teofillin	24-36	7	3	3-9
CYP2C9	Fenitoin	30-60	2-7	2-20	20-30
CYP2C19	Fenobarbital	70-500	20-70	20-80	60-160
CYP2C19	Diazepam	22-46	10-12	15-21	24-48
CYP3A	Karbamazepin	8-28	-	14-19	16-36
CYP3A	Lidokain	2,9-3,3	-	1-5	1-2,2

UGT (Üridin difosfat glukuronil transferaz) izoformlarından UGT1A1 ve UGT2B7 hızlı gelişim gösterirken, UGT1A6 ve UGT1A9 yavaş gelişim göstermektedir. UGT1A1 ekspresyonu doğum ile birlikte başlar ve 3-6 ayda yetişkin aktivitelerine ulaşmaktadır. UGT2B7 fetüste bulunmaktadır. Doğumla birlikte artarak 2-6 ayda yetişkin değerlerine ulaşmaktadır. UGT1A6 fetüste tespit edilemez. Doğumla birlikte ekspresyonu artar ve yavaş bir gelişim göstererek yaklaşık 10 yılda yetişkin değerlerine ulaşır (Lu ve Rosenbaum 2014). Morfin çoğunlukla glukuronidasyon ile metabolize olmakta ve sonucunda 3-glukuronid ve 6-glukuronid metabolitleri ortaya çıkmaktadır. Morfinin metabolizması yenidoğanlarda ve çocuklarda araştırılmıştır. Morfin 3-glukuronid/morfin ve morfin 6-glukuronid/morfin oranları çocuklarda yenidoğanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum yenidoğanda glukuronidasyon mekanizmasının gelişmemiş olduğunu göstermektedir (Choonara ve ark. 1989). UGT

ile metabolize olan ilaçlardan lorazepam ve zidovudinun klirensi yenidoğanlarda düşüktür. Ketoprofen, zidovudin, lorazepam ve lamotrijinin oral klirens değerleri çocuklarda ve yetişkinlerde eşittir (Anderson ve Lynn 2009).

GST (Glutasyon S-transferaz) enzim grubunun GSTA ve GSTM izoformları fetal karaciğer dokusunda çok düşük düzeylerde eksprese edilmektedir. GSTA ve GSTM enzimlerinin ekspresyonları doğumdan sonra hızlı bir şekilde artmaktadır. GSTP izoformu gestasyonun ilk zamanlarında yüksektir ve sonrasında yavaşça azalarak yetişkinlerde çok düşük düzeylere inmektedir (Tagen ve Stewart 2014).

Sülfatasyon mekanizması SULT (Sülfotransferaz) enzim grubu ile gerçekleşmektedir. Yenidoğanda gelişmiştir ve bu dönemde gelişmemiş olan glukuronidasyon mekanizmasını telafi edebilmektedir (Benedetti ve ark. 2005). Yenidoğan, bebek ve 9 yaşa kadar olan çocuklarda parasetamol ağırlıklı olarak sülfatasyon mekanizması ile metabolize olurken 9 yaşın üzerindeki bireylerde ağırlıklı olarak glukuronidasyon mekanizması ile metabolize olmaktadır (De Zwart ve ark. 2004).

NAT1 (N-asetil transferaz 1) enzimi ile para-aminobenzoik asit asetilasyonu yenidoğanda gerçekleşmektedir. Bebeklerde bu düzeyler hafifçe artmakta ve çocuklarda tekrar azalmaktadır. Yetişkin karaciğer dokusunda NAT enzim aktivitesi fetal karaciğer dokusuna göre yaklaşık 3 kat daha fazladır (Benedetti ve ark. 2005).

2.2.3.2. Geriatrik Popülasyon

Yaşlanma ile birlikte karaciğer boyutunda, karaciğer kan akımında ve karaciğer metabolik kapasitesinde meydana gelen değişimler ilaçların hepatik klirensini etkileyebilmektedir. Karaciğer hacminde 20 ve 90 yaşlar arasında %17-32 oranında azalma meydana gelmektedir. Karaciğer ağırlığının vücut ağırlığına oranı 50 yaşındaki bireylerde %2,5 iken 90 yaşındaki bireylerde bu oran %1,6'dır. Hepatik kan akımı 30 yaştan itibaren her yıl yaklaşık %1 oranında azalmaktadır ve böylece 30-90 yaşlar arasında hepatik kan akımında yaklaşık %60 oranında bir azalma meydana gelmektedir (Butler ve Begg 2008).

Literatürde Faz 1 enzimlerinin yaşlanma sürecine bağlı değişimini inceleyen çalışmalardan elde edilen sonuçlar değişkendir (Tan ve ark. 2015). İn vitro Faz 1 enzim

çalışmalarından elde edilen sonuçlarda yaşlılardaki enzim aktivitesinde diğer yaş gruplarına göre farklılık gözlenmemektedir. İn vivo çalışmaların sonuçlarına göre ise bazı ilaçların metabolik klirens değerleri yaşlılarda %20-40 oranında azalmaktadır, bazılarının ise metabolik klirens değerleri değişmemektedir (Turnheim 2003).

CYP1A2 ile metabolize olan kafeinin başlıca metaboliti paraksantindir. Genç (ort. 25 yaş) ve yaşlı (ort. 70 yaş) gruplarla yapılan bir çalışmada plazmada paraksantin/kafein oranları benzer bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucuna göre CYP1A2 aktivitesi yaşlılarda farklılık göstermemektedir (Simon ve ark. 2001). Başka bir çalışmada CYP1A2 ile metabolize olan teofilinin klirensinin yaşlı grupta yetişkin gruba göre %15-30 oranında daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma ise yaşlılarda CYP1A2 aktivitesinin azaldığını göstermektedir (Ohnishi ve ark. 2003). Teofilinin yaşlılarda metabolizması ile ilgili olarak; bir derlemede yer alan on çalışmanın beş tanesinde teofilinin yaşlılarda klirens değerleri anlamlı derecede azalmıştır (%22-35). İki çalışmada yaşlılarda teofilin klirensindeki azalma anlamlı bulunmamıştır (%15-16). Üç çalışmada yaşlılarda teofilin klirensinde artış mevcuttur (%11-33), ancak bu artışlar anlamlı bulunmamıştır (Butler ve Begg 2008).

CYP2A alt grubu enzimlerinin substratlarının metabolizmaları literatüre göre yaşlılarda azalmış veya değişmemiştir (Benedetti ve ark. 2007).

CYP2C9 ve CYP2C19 enzimleri ile metabolize olan fenitoin klirensi retrospektif ve prospektif iki değerlendirmeyi kapsayan bir çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalarda yaşlılarda fenitoin klirensi daha düşük bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Wright ve Begg 2010). CYP2C19 enzim substratı olan omeprazol kullanılarak yapılan çalışmada CYP2C19 enzim aktivitesinin yaşlılarda azaldığı belirtilmiştir (Ishizawa ve ark. 2005). Başka bir çalışmada CYP2C19 enzimi ile metabolize olan mefenitoinin idrardaki metaboliti 4-hidroksi mefenitoin üzerinden elde edilen sonuçlara göre 50 yaş üzerindeki bireylerde CYP2C19 enzim aktivitesi 35 yaş altındaki bireylere göre %35 oranında daha düşük bulunmuştur (Bebia ve ark. 2004).

CYP2D6 enzim aktivitesi bir çalışmada debrizokin ve metaboliti 4-hidroksi debrizokin ile değerlendirilmiş ve aktivitesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır (Bebia ve ark. 2004). Ayrıca bazı derlemelerde CYP2D6 enzim

aktivitesinin yaşa göre farklılık göstermediği belirtilmiştir (Kinirons ve O'Mahony 2004; Cusack 2004).

CYP2E1 enzim aktivitesi ile ilgili literatürde yaşa bağlı artış gösterdiği (Bebia ve ark. 2004), azalma gösterdiği (George, Byth ve ark. 1995; Kinirons ve O'Mahony 2004) ve değişmediği (Kinirons ve O'Mahony 2004) yönünde bilgiler mevcuttur.

CYP3A enzim aktivitesi ve karaciğer CYP3A enzim içeriği yaşa bağlı olarak bazı çalışmalara göre değişmemektedir (Schmucker ve ark. 1990; Hunt ve ark. 1992; Schmucker 2001; Parkinson ve ark. 2004), bazı çalışmalara göre azalmaktadır (George, Murray ve ark. 1995; Patki ve ark. 2004).

Glukuronidasyon, asetilasyon, sülfatasyon, glutatyon konjugasyonu gibi Faz 2 metabolizma reaksiyonları yaşa bağlı olarak değişim göstermemektedir (Shi ve Klotz 2011).

Bazı ilaçların yaşlılarda metabolik klirens değerlerinin değişimine ait bilgiler Tablo 2-6'da verilmiştir (Turnheim 2003).

Tablo 2-6: Bazı ilaçların yaşlılardaki metabolik klirens değerleri değişimi – Turnheim (2003)

Enzim	Azalmış klirens	Değişmemiş klirens
CYP1A2	Teofilin	
CYP3A4/3A5	Amiodaron Karbamazepin Siklosporin Fentanil Diltiazem Nifedipin	Sertralin Alfentanil Diazepam
CYP2C19	İmipramin	
CYP2C9	Naproksen	İrbesartan Sitalopram Diklofenak Selekoksib Fenitoin
CYP2D6		Fluoksetin Venlafaksin Propranolol

	Risperidon
UGT	Salisilik asit
NAT	İzoniazid
GST	Parasetamol

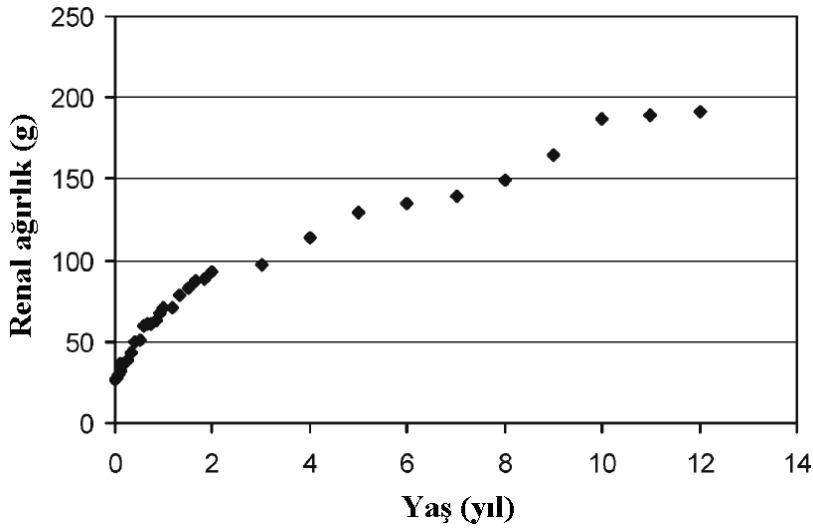
2.2.4. Atılım

2.2.4.1. Pediatrik Popülasyon

Nefrogenez insanda embriyo 5 haftalık iken başlamakta ve embriyo 8 haftalık olduğunda nefronlar fonksiyonel hale gelmektedir. Gestasyonun 36. haftasına kadar nefrogenez tamamlanmaktadır ve bu anda her bir böbrek yaklaşık 1.000.000 adet fonksiyonel nefrona sahiptir. Bundan sonraki süreçlerde yeni nefron oluşumu gerçekleşmez (Solhaug ve ark. 2004). Böbrek ağırlığının yaşa bağlı değişimi Şekil 2-6'da verilmiştir (Chen ve ark. 2006).

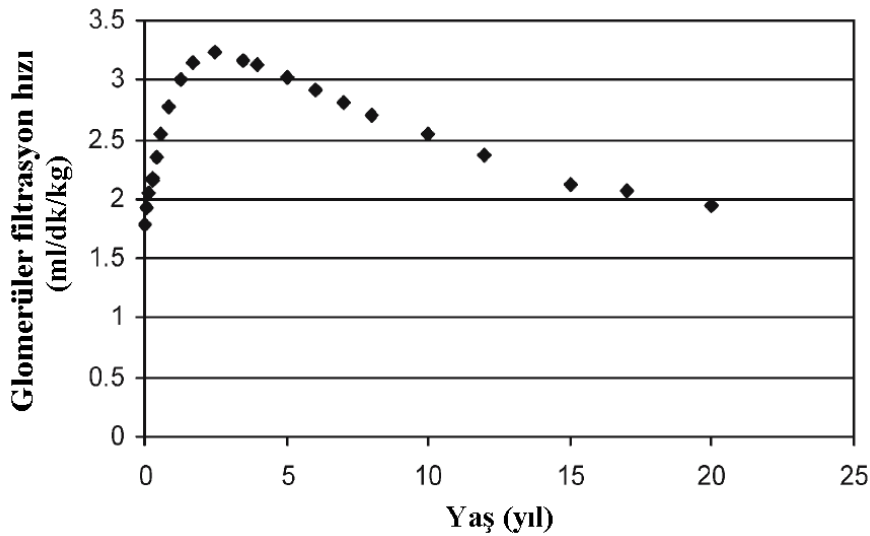
Renal kan akımı yaşla birlikte artar. Bu artışın nedeni bu süreçte gerçekleşen kalp debisindeki artma ve periferik vasküler dirençteki azalmadır. Renal plazma akımı doğum sonrası ortalama 12 ml/dk iken bir yılın sonunda bu değer 140 ml/dk olmaktadır (Benedetti ve ark. 2005).

İlaçların böbreklerden atılımı üç kısımdan oluşmaktadır. Bunlar; glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon ve tübüler reabsorpsiyondur. Bu fonksiyonlar gelişimlerini farklı zamanlarda tamamlamaktadırlar (Tagen ve Stewart 2014).



Şekil 2-6: Böbrek ağırlığının yaşa bağlı değişimi – Chen ve ark. (2006)

Yenidoğanda böbrekler anatomik ve fonksiyonel olarak gelişmemiştir, renal fonksiyonlar çok zayıftır. Yenidoğanda yaklaşık 20 ml/dk/1,73m² olan GFR (Glomerüler filtrasyon hızı) değerleri bir yılın sonunda yetişkin değerlerine (100-120 ml/dk/1,73m²) ulaşmaktadır (Chen ve ark. 2006; Baum 2016). GFR değerlerinin (ml/dk/kg cinsinden) yaşa bağlı değişim grafiği Şekil 2-7’de verilmiştir (Chen ve ark. 2006). Sağlıklı yenidoğan, bebek, çocuk ve yetişkinlerde inülin klirensine göre hesaplanmış GFR değerleri Tablo 2-7’de verilmiştir (Schwartz ve Furth 2007).



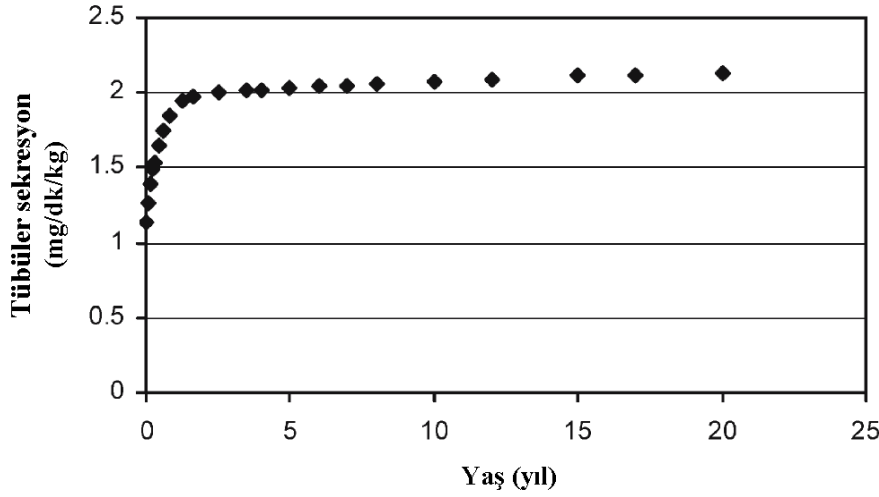
Şekil 2-7: GFR değerlerinin yaşa bağlı değişimi – Chen ve ark. (2006)

Tablo 2-7: Pediatrik ve yetişkin yaş gruplarında inülin klirensine göre hesaplanmış GFR değerleri – Schwartz ve Furth (2007)

	Yaş	GFR Ortalama±Standart sapma (ml/dk/1,73m ²)
Preterm yenidoğan	1-3 günlük	14,0±5,0
	1-7 günlük	18,7±5,5
Normal yenidoğan	1-3 günlük	20,8±5,0
	4-14 günlük	36,8±7,2
	15-19 günlük	46,9±12,5
Çocuk	1-3 aylık	85,3±35,1
	4-6 aylık	87,4±22,3
	7-12 aylık	96,2±12,2
	1-2 yaş	105,2±17,3
	3-4 yaş	111,2±18,5
	5-6 yaş	114,1±18,6
	7-8 yaş	111,3±18,3
	9-10 yaş	110,0±21,6
	11-12 yaş	116,4±18,9
	13-15 yaş	117,2±16,1
Genç-Yetişkin	16,2-34 yaş	112,0±13,0

Glomerüler filtrasyonun aksine tübüler sekresyon ve reabsorpsiyon mekanizmaları daha geç gelişim göstermektedir. Doğum sonrası tübüler sekresyon mekanizması değerleri yetişkin değerlerinin %20-30'udur. Tübüler sekresyon mekanizması yaklaşık 15 ayda yetişkin seviyelerine ulaşmaktadır (Lu ve Rosenbaum 2014). Yenidoğanda tübüler sekresyon mekanizması penisilinler, sefalosporinler ve digoksin gibi ilaçların renal atılımı için önemlidir (Tayman ve ark. 2011). Tübüler

sekresyona uğrayan digoksinin ortalama renal klirens değerleri 1 haftalık yenidoğan, 3 aylık bebek ve 1,5 yaşındaki bebeklerde sırasıyla 1,92 L/sa/1,73m², 3,94 L/sa/1,73m², 5,2 L/sa/1,73m²'dir (Halkin ve ark. 1978). Tübüler sekresyon aktivitesinin yaşa bağlı değişim grafiği Şekil 2-8'de verilmiştir (Chen ve ark. 2006).



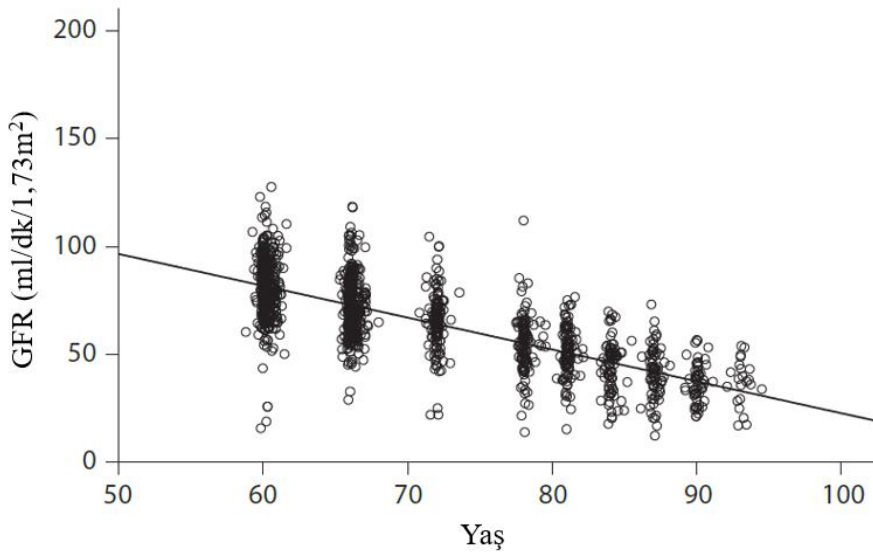
Şekil 2-8: Tübüler sekresyon değerlerinin (mg/dk/kg) yaşa bağlı değişimi – Chen ve ark. (2006)

Tübüler reabsorpsiyon mekanizması gelişimi en son tamamlanan böbrek fonksiyonudur. Yenidoğanda gelişmemiştir. Doğumdan sonra adolesanlığa kadar olan süreçte gelişimi zamana bağlı olarak değişen hızlardadır ancak sürekli değildir. Bir ve üç yaşlar arasında maksimum gelişimi göstermektedir (Tayman ve ark. 2011).

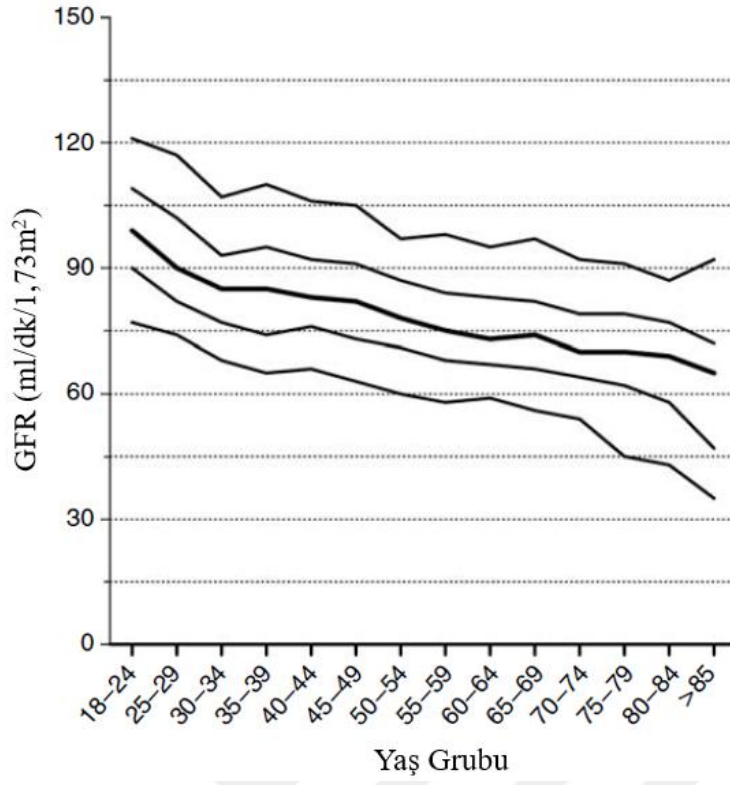
2.2.4.2. Geriatrik Popülasyon

Yaşlılarda böbreklerden atılan ilaçların eliminasyonu yavaşlamaktadır. Fonksiyonel glomerül sayısı, filtrasyon kapasitesi, böbrek ağırlığı, renal kan akımı, tübüler fonksiyonlar yaşlanma sürecinde azalmaktadır (Delafuente 2008). Yaşın ilerlemesiyle birlikte 30 ve 80 yaşlar arasında böbrek ağırlığında %20-30 oranında azalma meydana gelmektedir (Sara ve McPherson 2012). Renal kan akımı 40 yaştan itibaren her yıl yaklaşık %1 oranında azalmaktadır (Turnheim 2003).

GFR değerleri 20 ve 90 yaşlar arasında yaklaşık %25-50 oranında azalmaktadır (Turnheim 2003). Bu azalma fonksiyonel glomerül sayısının azalması ve sklerotik glomerül sayısının artması ile ilişkilidir (Aymanns ve ark. 2010). Bir çalışmada 60 ve 93 yaşlar arasında 1254 erkek katılımcının Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanmış GFR değerlerinin yaşa bağlı değişim grafiği Şekil 2-9'da verilmiştir (Christensson ve Elmstahl 2011). Diğer bir çalışmada 18 ve 90 yaşlar arasında sağlıklı 1660 erkek katılımcının MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülü ile hesaplanmış GFR ortalama ve %5, %25, %75, %95'lik değerlerinin gösterimi Şekil 2-10'da verilmiştir. Bu çalışmaya göre GFR değerlerinde azalma miktarı yıllık yaklaşık 0,4 ml/dk'dir (Wetzels ve ark. 2007). Farklı çalışmalarda GFR değerlerinde yıllık ortalama azalma miktarları 0,4-1,02 ml/dk olarak belirlenmiştir (Aymanns ve ark. 2010). Yaşlanma sürecinde tübüler sekresyon ve tübüler reabsorpsiyon mekanizmaları da zayıflamaktadır. Böbrek fonksiyonlarının yaşlılarda zayıflamasından dolayı ağırlıklı olarak renal yolla atılan ilaçların klirens değerleri yaşlılarda azalmaktadır (Lau ve Abernethy 2012).



Şekil 2-9: GFR değerlerinin 60 yaş üzerindeki bireylerde yaşa bağlı değişimi – Christensson ve Elmstahl (2011)



Şekil 2-10: GFR değerlerinin 18-90 yaş arası bireylerde yaşa bağlı değişimi – Wetzels ve ark. (2007)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda 11-23 g ağırlığında 8,5-9,5 haftalık 30 adet, 21-30 g ağırlığında 22,5-23,5 haftalık 30 adet, 19-28 g ağırlığında 54-58 haftalık 30 adet C57BL/6J erkek fareler kullanılmıştır. Fareler, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (ASDETAE), Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir. Farelere standart pellet yem ve çeşme suyu verilmiştir. Deneyler İÜ EDEHAB'da (İÜ Eczacılık Fakültesi Deney Hayvanı Bakım ve Araştırma Birimi) yapılmıştır. Fareler 4-5 tanesi birlikte olmak üzere uygun büyüklükteki şeffaf plastik kafeslerde, 22 ± 2 °C'de ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık periyodunun olduğu bir ortamda muhafaza edilmişlerdir. Deney öncesinde ve deney günlerinde hayvanlara su ve yem kısıtlaması yapılmamıştır. Deneyler her zaman günün aynı saatinde (ZT1: Işığın verilmesini takip eden 1. saat) başlatılmıştır. Deneylere, İ.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (İÜHADYEK), 04.08.2017 tarihli ve 295816 no.lu Etik Kurul kararı onayından sonra başlanmıştır.

3.2. Kullanılan İlaçlar ve Formülasyonu

Everolimus (ApexBio, ABD) oral uygulama için propilen glikol:distile su (50:50, v/v) içerisinde çözündürülmüş ve 1 mg/ml olarak hazırlanmıştır. Repaglinid, Prof. Dr. Durişehvar Ünal tarafından çalışmamızda kullanılmak üzere hediye edilmiştir.

3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler

Metanol HPLC Grade (No. 6007) (Merck, Almanya)

Asetonitril HPLC Grade (No. 1030) (Merck, Almanya)

o-Fosforik asit (Merck, Almanya)

Amonyum asetat (Merck, Almanya)

Çinko sülfat (Merck, Almanya)

Su HPLC Grade (rezistans değeri 18,2 MΩ.cm) (Milli Q-Millipore, ABD)

Oasis ekstraksiyon kartuşu HLB tipinde (1 cc/30 mg) (Waters, ABD)

HPLC vialleri 200 µl'lik (Waters, ABD)

HPLC kolonu 150 mm x 4,6 mm (5 µm) C₈ ters faz kolon (Phenomenex, ABD)

HPLC ön kolonu 4 x 3.0mm C8 ters faz ön kolon (Phenomenex, ABD)

Çalışmamızda ayrıca Eppendorf tüpleri, cam tüpler, kapaklı polipropilen tüpler, otomatik mikropipetler, otomatik pipet uçları, alüminyum folyo, parafilm ve çeşitli laboratuvar malzemeleri kullanılmıştır.

3.4. Kullanılan Aletler

2695 Ayırma Modülü (HPLC):	Waters (ABD)
2487 UV/VIS Dedektör:	Waters (ABD)
Hassas Terazisi:	Sartorius (Almanya)
pH-metre:	Orion (ABD)
Ultrasonik Banyo:	Elma (Almanya)
Vakum Pompası (-0,40 mbar):	KNF (Almanya)
VacElut® Ekstraksiyon Tablası:	Varian (ABD)
Vorteks Cihazı:	IKA (Almanya)
Santrifüj Aleti:	VWR (ABD)
Etüv:	Susarka (Polonya)
Buzdolabı (+4°C):	Arçelik (Türkiye)
Derin Dondurucu (-20°C):	Arçelik (Türkiye)
Derin Dondurucu (-80°C):	Daihan (Güney Kore)

3.5. Bilgisayar Programları

HPLC sistemini kontrol etmek için Empower kromatografi yöneticisi programı (Waters-ABD) kullanılmıştır. Farmakokinetik hesaplamalar MS Excel programı ile istatistiksel değerlendirme ise GraphPad Prism versiyon 5.00 (ABD) programı ile yapılmıştır.

3.6. İn Vivo Çalışmalar

Deney grupları her bir zaman noktasında 5 hayvan olacak şekilde (n=5) düzenlenmiş ve Tablo 3-1'de gösterilmiştir. Everolimus uygulaması hayvanlara ışık verilmesini takip eden 1. saatte (ZT1; Zeitgeber time-1) yapılmıştır.

Tablo 3-1: Deneş grupları

Deneş grupları	Açıklama
Genç grup	8,5-9,5 haftalık C57BL/6J erkek fareler
Yetişkin grup	22,5-23,5 haftalık C57BL/6J erkek fareler
Yaşlı grup	54-58 haftalık C57BL/6J erkek fareler

Genç fare grubu insanda yaklaşık 20 yaşa, yetişkin fare grubu insanda yaklaşık 34 yaşa, yaşlı fare grubu insanda yaklaşık 58 yaşa denk gelmektedir (Age-converter.com). Deneş hayvanlarına everolimus oral yoldan (gavaj ile) 5 mg/kg dozda ve tek sefer uygulanmıştır (Mabuchi ve ark. 2007; Huynh ve ark. 2009; Dubois ve ark. 2014). İlaç uygulaması esnasında anestezi kullanılmamıştır. İlaçların uygulanmasını takiben kan örnekleri 0,5., 1., 2., 4., 12. ve 24. saatlerde alınmıştır. Farelerin izofluran anestezisi altında toraksı açılmıştır. İnsülin enjektörü ile kalpten 0,5-0,8 ml kan heparinli eppendorf tüplerine alınarak fareler feda edilmiştir. Alınan kanlar 4000 dönüş/dakika hızında 10 dakika süre ile santrifüjlenmiştir. İşlem bittiğinde plazmalar ayrılmıştır. Plazmalar analiz gününe kadar -80 °C’de muhafaza edilmiştir.

3.7. Everolimusun Fare Plazmasından Ters Faz Kromatografi ile Tayini

Everolimusun fare plazmasından tayinine ait kromatografik koşullar Tablo 3-2’de verilmiştir. Aşağıda koşulları belirtilen analitik metot Prof. Dr. Alper Okyar’ın danışmanlığında yürütölen Dilek Öztürk’ün doktora tezi kapsamında geliştirilmiştir (yayınlanmamış veri).

Tablo 3-2: Everolimusun fare plazmasından tayinine ait kromatografik koşullar

Kolon	Phenomenex® 150 mm x 4,6 mm (5 µm) C8 ters faz kolon
Ön kolon	Phenomenex® 4 x 3.0mm Security Guard C8 ters faz ön kolon

Mobil faz	Asetonitril : 0,01 M Amonyum asetat tamponu , (60:40, v/v) pH=4
İnternal standart	Repaglinid (5 µg/ml)
Akış hızı	1 ml/dakika
Kolon sıcaklığı	50°C
Enjeksiyon hacmi	40 µl
Dedektör	2487 çift dalga boylu UV/VIS dedektör
Dalga boyu	278 nm
Alıkonma zamanı	Everolimus 12,1 dakika / Repaglinid 6,4 dakika
Ekstraksiyon	0,25 M çinko sülfat ile çöktürme + SPE kolon (Oasis® 1 cc/30 mg; Waters) ile katı faz ekstraksiyonu

3.7.1. Mobil Fazın Hazırlanışı

0,01 M amonyum asetat tamponunun hazırlanması için 770,8 mg amonyum asetat tartılmış ve 1 L'lik balon jode HPLC saflığındaki distile su ile hacmine tamamlanmıştır. 1 L'lik mezürde 400 ml amonyum asetat tamponu ile 600 ml asetonitril karıştırılarak mobil faz hazırlanmıştır. Mobil fazın pH'sı 1M o-fosforik asit ile 4'e ayarlanmıştır. Mobil faz hazırlandıktan sonra ultrasonik banyoda 30 dakika süre ile degaze edilmiştir.

3.7.2. Stok ve Çalışma Standart Çözeltilerinin Hazırlanması

10 mg everolimus 10 ml metanol ile çözülerek 1 mg/ml konsantrasyonunda stok everolimus çözeltisi hazırlanmıştır. Bu stok çözeltiden metanol ile yapılan seyreltmelerle 50 µg/ml, 20 µg/ml, 10 µg/ml, 5 µg/ml, 2 µg/ml, 1 µg/ml konsantrasyonunda çalışma çözeltileri elde edilmiş ve 5 µg/ml, 2 µg/ml, 1 µg/ml, 0,5 µg/ml, 0,2 µg/ml, 0,1 µg/ml plazma standartları elde etmek için sırasıyla 180 µl plazmaya 20 µl hacminde spike edilmiştir (toplam plazma hacmi 200 µl). İnternal

standart olarak 50 µg/ml konsantrasyonunda 20 µl hacminde repaglinid, everolimusa ek olarak her bir plazma örneğine spike edilmiştir (toplam plazma hacmi 220 µl).

3.7.3. Everolimusun Plazmadan Ekstraksiyonu

Farelerden elde edilen plazmaların her birinden 200 µl alınıp her birine 20 µl hacminde 50 µg/ml konsantrasyonunda repaglinidin metanoldeki çözeltisi ilave edilmiştir ve 20 sn vortekslenmiştir. Daha sonra her birine protein çöktürme amacıyla 400 µl hacminde 0,25 M çinko sülfat (metanolde çözülmüş) çözeltisi ilave edilip 1 dk vortekslenmiştir. Bu karışım 4000 dönüş/dakika hızında 10 dakika süre ile santrifüjlendikten sonra üst faz ayrılıp 400 µl distile su içeren eppendorf tüpüne alınarak ekstraksiyon cihazından geçirilecek karışım elde edilmiştir. Ekstraksiyon şu şekilde yapılmıştır: Oasis® 1cc/30mg ekstraksiyon kartuşlarından önce 1 ml metanol ve ardından 1 ml distile su geçirilerek kartuş şartlandırılmıştır. Daha sonra başlangıçta anlatılan, plazmalardan elde edilen karışımlar kartuşlardan geçirilmiştir. Everolimus 0,25 ml metanol ile temiz eppendorf tüplerine alınmıştır. İşlem bir vakum pompası ve kartuştan geçirilen sıvıların toplandığı cam tüpleri içeren özel bir cam kavanoz (VacElut®) ile gerçekleştirilmiştir. Vakum pompasının basıncı 0,1 bar'a ayarlanmıştır ve kartuşlardan dakikada 1 ml'den daha hızlı sıvı geçişine izin verilmemiştir. Boş örnek olarak ilaç uygulaması yapılmamış fare ve sıçanlardan alınan kanlardan elde edilen plazma karışımı kullanılmıştır. Elde edilen ekstratlar cihaza 40 µl enjeksiyon hacminde 2 kez enjekte edilmiştir.

3.7.4. Biyoanalitik Yöntemin Validasyonu

3.7.4.1. Doğrusallık

Doğrusallık, analizi yapılacak olan maddenin konsantrasyonu ile dedektör cevabının belli bir konsantrasyon aralığında doğrusallık göstermesidir. 3.7.2.'de belirtildiği şekilde hazırlanan 5 µg/ml, 2 µg/ml, 1 µg/ml, 0,5 µg/ml, 0,2 µg/ml ve 0,1 µg/ml konsantrasyonlarındaki plazma standartları 3'er adet hazırlanarak 3.7.3'te belirtilen şekilde ekstraksiyon işleminden geçirilmiştir. Elde edilen ekstratlar 2 kez ayırma modülüne enjekte edilmiştir. Elde edilen pik alanlarının Everolimus/Repaglinid şeklinde oranı kullanılarak $y=ax+b$ denkleminde göre kalibrasyon eğrisi çizilmiştir.

3.7.4.2. Doğruluk

Analitik metodun doğruluğu, analiz sonucunda bulunan değerlerin gerçek değere yakınlığıdır ve % geri kazanım olarak ifade edilir. Geri kazanım değerleri, farklı zamanlarda çalışılan 6 farklı konsantrasyonun standart eğriden yüzde kaç oranında doğru olarak tespit edilebildiğinin hesaplanması ile bulunmuştur.

3.7.4.3. Kesinlik

Kesinlik (Tekrarlanabilirlik), aynı örnekten yapılan tekrarlı analizlerde metodun benzer sonucu verebilmesidir.

- **Gün içi tekrarlanabilirlik**

Yüksek, orta ve düşük konsantrasyonları temsil eden 5 µg/ml, 1 µg/ml, 0,2 µg/ml konsantrasyonunda everolimus içeren plazma örneklerinden 3.7.2.'de belirtildiği şekilde 6'şar adet hazırlanmış ve 3.7.3.'teki gibi çalışılarak ekstraksiyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ekstratlar 2 kez ayırma modülüne enjekte edilmiştir.

- **Günler Arası Tekrarlanabilirlik**

Yüksek, orta ve düşük konsantrasyonları temsil eden 5 µg/ml, 1 µg/ml, 0,2 µg/ml konsantrasyonunda everolimus içeren plazma örneklerinden 3.7.2.'de belirtildiği şekilde 1'er adet hazırlanmış ve 3.7.3.'teki gibi çalışılarak ekstraksiyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu işlemler ardışık olarak 5 gün süreyle yapılmıştır. Elde edilen ekstratlar 2 kez ayırma modülüne enjekte edilmiştir.

3.7.4.4. Seçicilik

Bir analitik metodun seçiciliği, o metodun örnekte bulunan analiz edilecek madde ve diğer maddeleri birbirinden ayırma yeteneğidir. Bunun için everolimus ve repaglinid içermeyen boş plazma örnekleri ile 3.7.3'te belirtildiği gibi çalışılmıştır, everolimusun ve repaglinidin pik alıkonma zamanında pik verip vermediği saptanmıştır.

3.7.4.5. Tayin Sınırları

Bir yöntemin teşhis sınırı (LOD, limit of detection) teşhis edilebileceği en düşük, miktar tayini sınırı (LOQ, limit of quantification) ise doğru ve kesin olarak kantifiye edilebileceği en düşük konsantrasyondur.

3.8. Farmakokinetik Parametrelerin Hesaplanması

Kromatogramlardan elde edilen pik alanları kullanılarak $y=ax+b$ denklemine göre çizilen kalibrasyon eğrisinden everolimusun plazma örneklerindeki konsantrasyonları hesaplanmıştır. Everolimusun 0-24. saat için plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi, MS Excel programı kullanılarak elde edilmiştir. Plazmadaki everolimus düzeyleri ortalama \pm standart hata ($X\pm SE$) olarak gösterilmiştir. 0-24. saat arasında her zaman noktasındaki ortalama konsantrasyonlardan elde edilen plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi kullanılarak, eğri altında kalan alan (AUC_{0-24sa}) lineer trapezoidal yöntemine (yamuklar yöntemi) göre hesaplanmıştır. $AUC_{24sa-\infty}$ değeri C_{24sa}/k_{el} formülü ile hesaplanmıştır. $AUC_{0-\infty}$ yani AUC_{toplam} ; AUC_{0-24sa} ve $AUC_{24sa-\infty}$ değerlerinin toplanmasıyla elde edilmiştir. $t=0$ ve son örneğin alındığı zaman noktası arasındaki AUC değerleri ortalama \pm standart hata ($X\pm SE$) olarak gösterilmiştir. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı (t_{maks}) parametreleri plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi kullanılarak tespit edilmiştir. Son üç zaman noktasına karşılık gelen ortalama plazma everolimus konsantrasyonları ile üssel konsantrasyon-zaman grafiği çizilmiştir ve $C=C_0^{-k_{el}.t}$ denklemi elde edilmiştir. Eliminasyon hız sabiti (k_{el}) bu denklemden bulunmuştur. Yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) ise $0,693/k_{el}$ işleminden tespit edilmiştir. Oral klirens (CL/F), $Doz/AUC_{0-\infty}$ işleminden elde edilmiştir. Dağılım hacmi (Vd/F) ise $(CL/F)/k_{el}$ işlemi ile hesaplanmıştır.

3.9. İstatistiksel Analiz

Gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel anlamlılığı parametrik bir test olan tek yönlü ANOVA ve Tukey çoklu karşılaştırma testleri ile değerlendirilmiştir. 0,05'ten küçük olan p değerleri ($p<0,05$) anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel değerlendirme GraphPad Prism versiyon 5.00 (ABD) programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Biyoanalitik Yöntem Validasyonuna Ait Bulgular

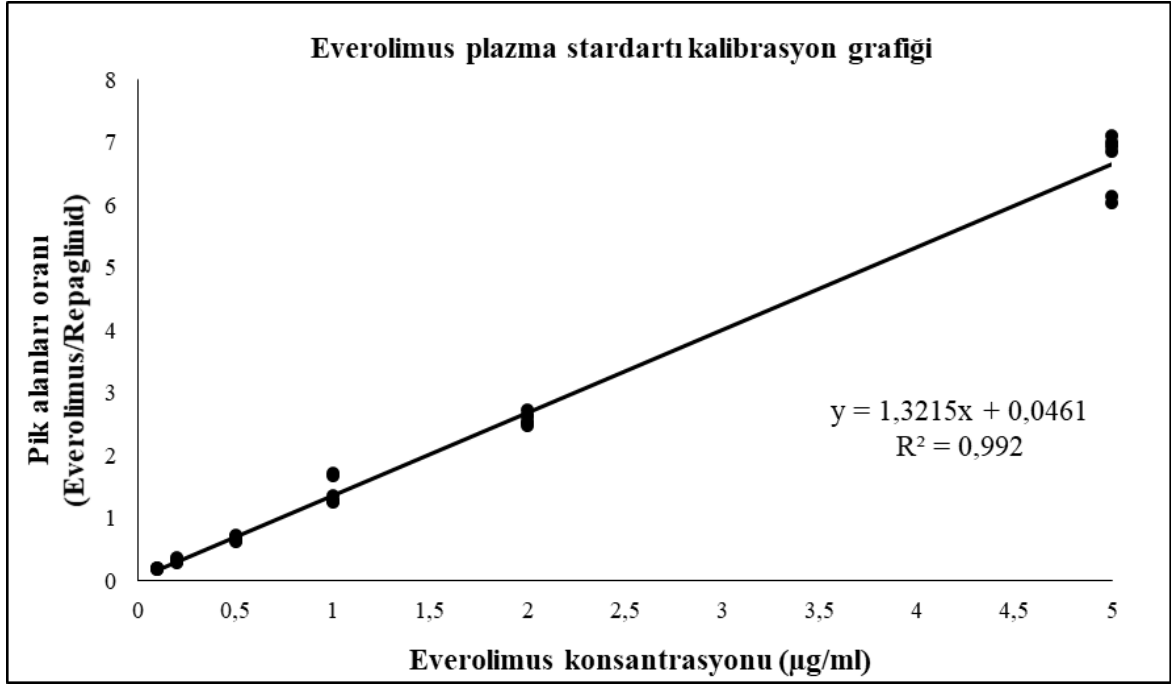
4.1.1. Doğrusallık

3.7.4.1.'de belirtildiği şekilde hazırlanan 6 farklı konsantrasyondan elde edilen pik alanları ve oranları (everolimus pik alanı/repaglinid pik alanı) Tablo 4-1'de, bu verilerin kullanılmasıyla oluşturulan plazma standartı kalibrasyon eğrisi Şekil 4-1'de gösterilmiştir.

Tablo 4-1: Everolimus konsantrasyonları, elde edilen pik alanları ve oranları

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	Everolimus alanı	Repaglinid alanı	Alan oranı
5	235038	33054	7,11
5	235665	33942	6,94
5	205159	33972	6,04
5	223639	36414	6,14
5	210623	30698	6,86
5	231400	33036	7,00
2	78357	30889	2,54
2	84412	32199	2,62
2	80317	30339	2,65
2	84433	30945	2,73
2	74626	30049	2,48
2	77976	31024	2,51
1	40760	32515	1,25
1	41479	32398	1,28
1	42917	25473	1,68

1	43433	25352	1,71
1	41145	32058	1,28
1	45872	33922	1,35
0,5	21873	30716	0,71
0,5	18190	26490	0,69
0,5	21535	33288	0,65
0,5	12714	18175	0,70
0,5	24623	33785	0,73
0,5	6898	10922	0,63
0,2	10495	33083	0,32
0,2	7443	24690	0,30
0,2	10768	33774	0,32
0,2	7999	28713	0,28
0,2	12852	34205	0,38
0,2	5592	16115	0,35
0,1	6261	33181	0,19
0,1	4554	22061	0,21
0,1	6599	31322	0,21
0,1	3724	18344	0,20
0,1	5782	30124	0,19
0,1	4938	25553	0,19



Şekil 4-1: Everolimus plazma standartı kalibrasyon grafiği

4.1.2. Doğruluk

Everolimus kalibrasyon eğrisine ait pik alanları oranının ortalamaları, SD (Standart sapma), SE, CV (Varyasyon katsayısı) ve geri kazanım değerleri Tablo 4-2’de verilmiştir.

Tablo 4-2: Everolimus kalibrasyon eğrisine ait pik alanları oranının ortalamaları, SD, SE, CV ve geri kazanım değerleri

Konsantrasyon (µg/ml)	Pik alanları oranı	SD	SE	CV (%)	Geri Kazanım (%)
5	6,68	0,47	0,19	7,00	103,4
2	2,59	0,09	0,04	3,60	104,1
1	1,43	0,21	0,09	14,89	101,1
0,5	0,68	0,04	0,02	5,53	93,6
0,2	0,32	0,03	0,01	10,58	85,3
0,1	0,20	0,01	0,00	4,48	75,0

4.1.3. Kesinlik

- **Gün İçi Tekrarlanabilirlik**

3.7.4.3.'te gün içi tekrarlanabilirlik maddesinde belirtildiği gibi çalışılan 3 farklı konsantrasyonda hazırlanan plazma standart çözeltilerinden elde edilen everolimus/repaglinid alan oranları, ortalama, SD, SE ve CV değerleri Tablo 4-3'te gösterilmiştir.

Tablo 4-3: Gün içi tekrarlanabilirlik verileri

Örnek no	5 µg/ml	1 µg/ml	0,2 µg/ml
1	6,18	1,51	0,25
2	6,72	1,44	0,26
3	6,61	1,41	0,25
4	7,28	1,37	0,29
5	7,46	1,43	0,27
6	7,29	1,42	0,29
X	6,93	1,43	0,27
SD	0,50	0,04	0,02
SE	0,20	0,02	0,01
CV (%)	7,21	3,12	7,00

- **Günler Arası Tekrarlanabilirlik**

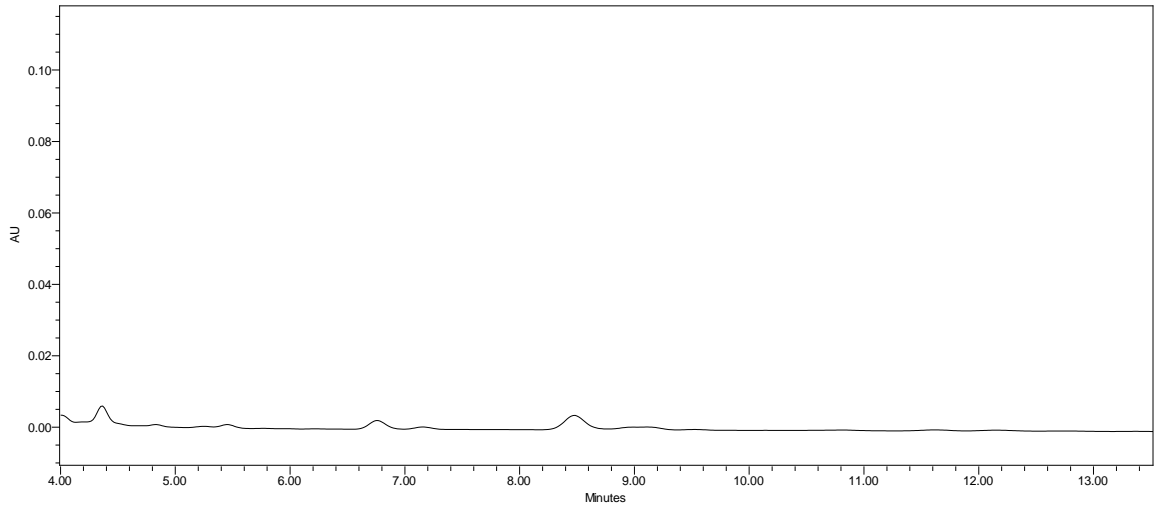
3.7.4.3.'te günler arası tekrarlanabilirlik maddesinde belirtildiği gibi çalışılan 3 farklı konsantrasyonda hazırlanan plazma standart çözeltilerinden elde edilen everolimus/repaglinid alan oranları, ortalama, SD, SE ve CV değerleri Tablo 4-4'te gösterilmiştir.

Tablo 4-4: Günler arası tekrarlanabilirlik verileri

Gün	5 µg/ml	1 µg/ml	0,2 µg/ml
1	6,88	1,38	0,27
2	7,40	1,36	0,35
3	7,03	1,41	0,36
4	7,61	1,32	0,31
5	6,94	1,27	0,30
X	7,17	1,35	0,32
SD	0,33	0,04	0,04
SE	0,17	0,02	0,02
CV (%)	4,66	2,95	12,77

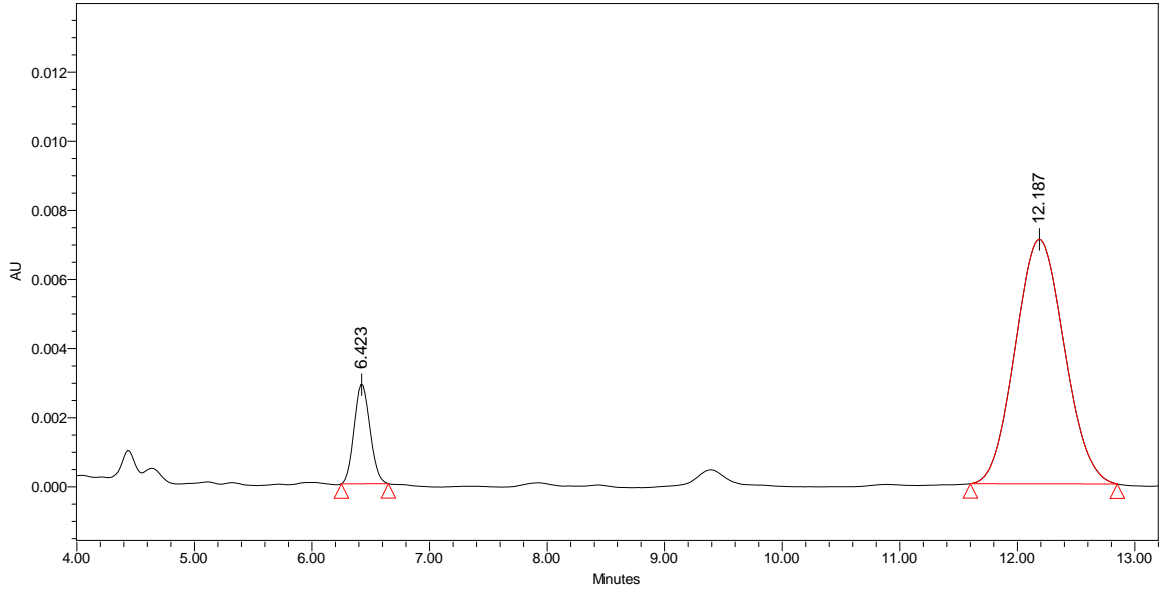
4.1.4. Seçicilik

3.7.3'te belirtildiği gibi yapılan çalışmalar ile boş plazma örneklerinde everolimusun ve repaglinidin pik alıkonma zamanlarında başka piklerin oluşmadığı belirlenmiştir. Boş plazma örneğinden elde edilen kromatogram Şekil 4-2'de verilmiştir.

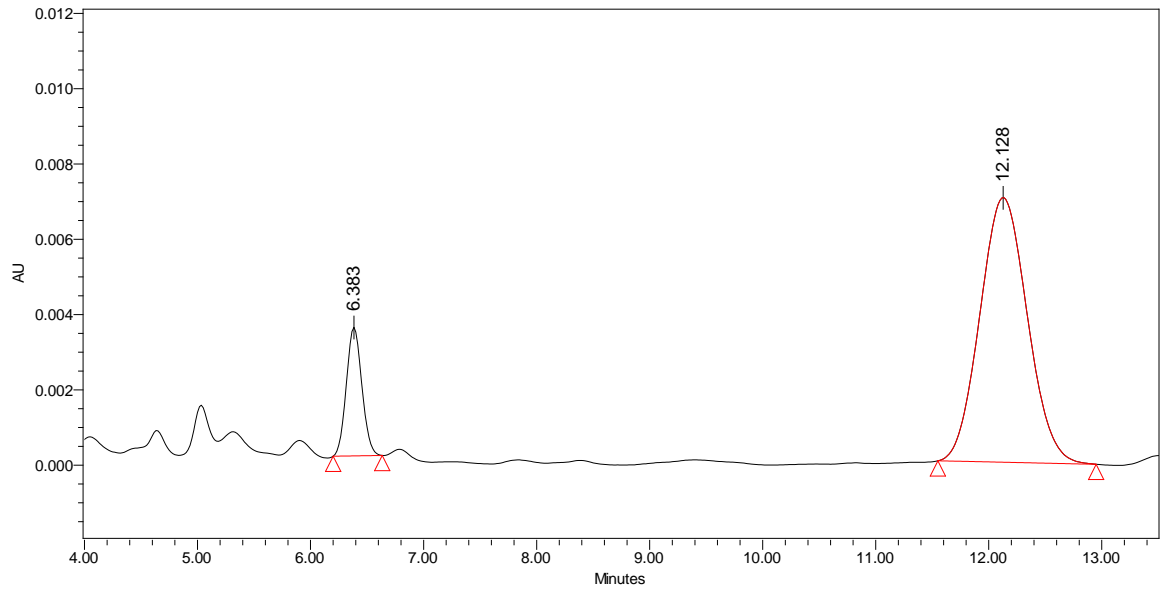
**Şekil 4-2: Boş plazma numunesinin ekstraksiyonundan elde edilen kromatogram**

4.1.4.1. Everolimus Tayinine Ait Kromatogram Örnekleri

5 µg/ml everolimus konsantrasyonuna ait plazma standartının kromatogram örneği Şekil 4-3'te, yetişkin fare grubundan 1. saate ait konsantrasyonu bilinmeyen plazma örneğinden elde edilen kromatogram Şekil 4-4'te verilmiştir.



Şekil 4-3: 5 µg/ml konsantrasyonunda everolimus plazma standartı kromatogramı
(Repaglinid alıkonma zamanı 6,4 ve everolimus alıkonma zamanı 12,2 dakika)



Şekil 4-4: Yetişkin fare grubundan 1. saate ait plazma örneği kromatogramı
(Repaglinid alıkonma zamanı 6,4 ve everolimus alıkonma zamanı 12,1 dakika)

4.1.5. Tayin Sınırları

Kantifiye edilebilir minimum everolimus konsantrasyonu 7,5 ng/ml, teşhis edilebilir minimum everolimus konsantrasyonu 2,5 ng/ml olarak belirlenmiştir.

4.2. Farklı Yaş Gruplarındaki Farelerin Farmakokinetik Parametreleri

AUC_{toplam} değeri genç grupta $47,32 \pm 7,88$ µg.sa/ml olarak hesaplanmıştır. Genç grup en yüksek AUC_{toplam} değerine sahip olmakla birlikte, bu parametre yetişkin grupta $38,37 \pm 5,77$ µg.sa/ml ve yaşlı grupta $20,63 \pm 5,38$ µg.sa/ml olarak tespit edilmiştir. C_{maks} değerleri genç grupta $4,02 \pm 0,30$ µg/ml, yetişkin grupta $3,54 \pm 0,43$ µg/ml ve yaşlı grupta $2,06 \pm 0,40$ µg/ml olarak hesaplanmıştır. AUC_{toplam} ve C_{maks} değerleri birbirine paralel olarak yaşla birlikte azalma göstermektedir. Maksimum plazma konsantrasyonlarına (t_{maks}) üç grupta da ortalama olarak 30. dakikada ulaşılmıştır. En yüksek oral klirens değeri $7,43 \pm 1,76$ ml/sa olarak yaşlı grupta tespit edilmiştir. Oral klirens değerleri yetişkin grupta $3,79 \pm 0,64$ ml/sa ve genç grupta $2,25 \pm 0,41$ ml/sa olarak belirlenmiştir. En yüksek dağılım hacmi değeri $51,06 \pm 5,62$ ml olarak yaşlı grupta tespit edilmiştir. Dağılım hacmi değerleri yetişkin grupta $26,21 \pm 2,24$ ml ve genç grupta $17,77 \pm 1,95$ ml olarak belirlenmiştir. Oral klirens ve dağılım hacmi değerleri yaşla birlikte artış göstermektedir. Üç gruba ait eliminasyon yarılanma ömrü değerleri birbirlerine yakın düzeydedir (Genç grup $5,87 \pm 0,74$ sa, yetişkin grup $5,09 \pm 0,51$ sa, yaşlı grup $5,62 \pm 1,00$ sa).

Genç, yetişkin ve yaşlı grup farelere ait hesaplanan AUC_{0-24sa}, AUC_{toplam}, C_{maks}, t_{1/2}, k_{el}, CL/F, Vd/F değerleri ortalama±SE şeklinde Tablo 4-5'te verilmiştir. Everolimus uygulamasını takiben tayin edilen plazma konsantrasyon değerleri ortalama±SE şeklinde Tablo 4-6'da gösterilmiştir. Tablo 4-6'daki konsantrasyon değerlerine göre oluşturulmuş konsantrasyon-zaman grafikleri genç fareler için Şekil 4-5'te, yetişkin fareler için Şekil 4-6'da, yaşlı fareler için Şekil 4-7'de ve bütün yaş gruplarını kapsayacak şekilde Şekil 4-8'de verilmiştir.

Tablo 4-5: Genç, yetişkin ve yaşlı grup farelere ait farmakokinetik parametreler

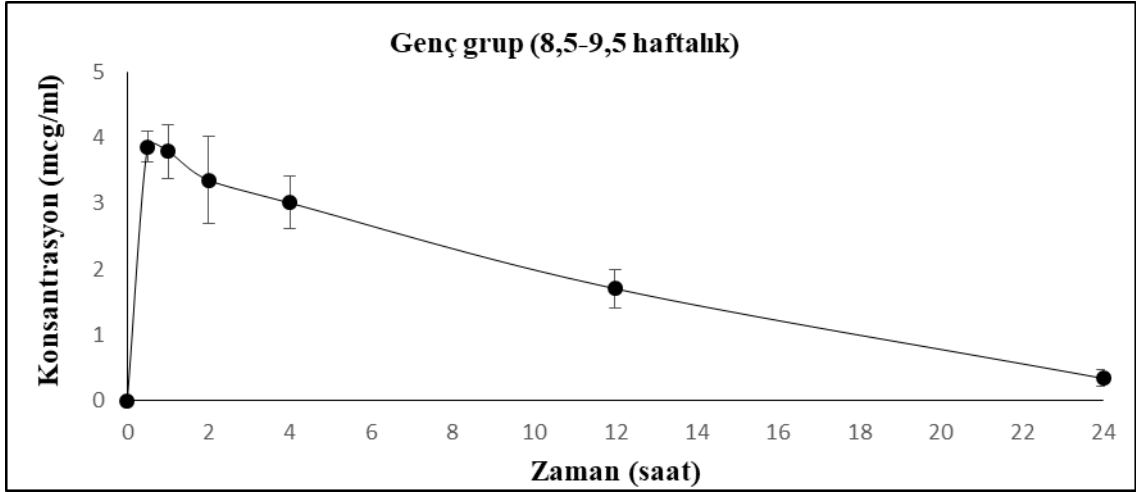
Farmakokinetik parametreler	Genç grup (8,5-9,5 haftalık)	Yetişkin grup (22,5-23,5 haftalık)	Yaşlı grup (54-58 haftalık)
AUC_{0-24sa} (µg.sa/ml)	43,93 ± 6,63	36,95 ± 5,42	19,05 ± 4,74
AUC_{toplam} (µg.sa/ml)	47,32 ± 7,88	38,37 ± 5,77	20,63 ± 5,38
C_{maks} (µg/ml)	4,02 ± 0,30	3,54 ± 0,43	2,06 ± 0,40
t_{1/2} (sa)	5,87 ± 0,74	5,09 ± 0,51	5,62 ± 1,00
k_{el} (sa⁻¹)	0,13 ± 0,01	0,14 ± 0,02	0,14 ± 0,03
CL/F (ml/sa)	2,25 ± 0,41	3,79 ± 0,64	7,43 ± 1,76
Vd/F (ml)	17,77 ± 1,95	26,21 ± 2,24	51,06 ± 5,62

Değerler Ortalama ± Standart Hata olarak verilmiştir.

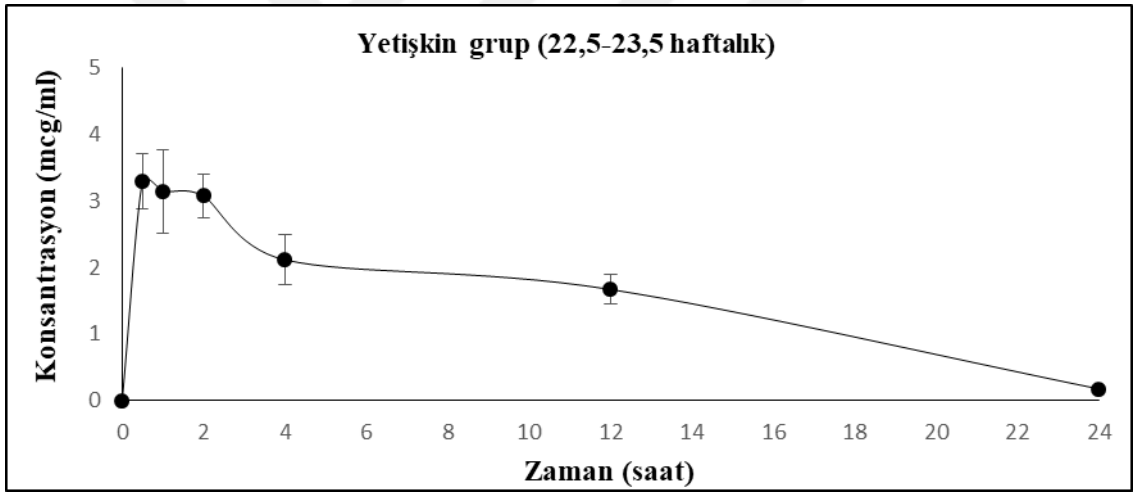
Tablo 4-6: Genç, yetişkin ve yaşlı grup farelere ait plazma everolimus konsantrasyonları (µg/ml)

Grup	0,5.sa	1.sa	2.sa	4.sa	12.sa	24.sa
Genç	3,86 ± 0,24	3,79 ± 0,41	3,35 ± 0,66	3,01 ± 0,40	1,70 ± 0,29	0,34 ± 0,12
Yetişkin	3,30 ± 0,41	3,14 ± 0,62	3,07 ± 0,32	2,11 ± 0,37	1,67 ± 0,23	0,18 ± 0,05
Yaşlı	2,04 ± 0,41	1,70 ± 0,46	1,51 ± 0,23	1,41 ± 0,24	0,65 ± 0,24	0,15 ± 0,06

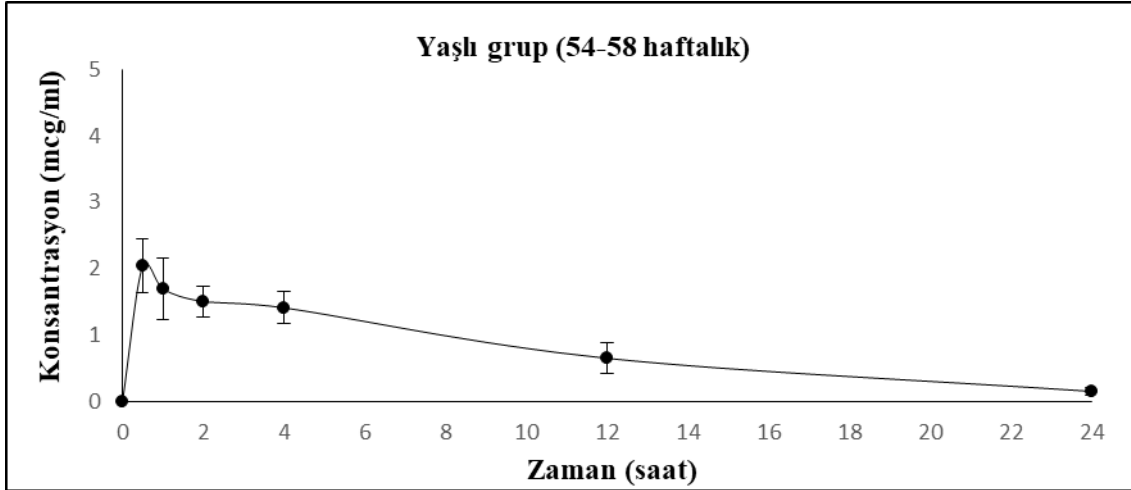
Değerler Ortalama ± Standart Hata olarak verilmiştir.



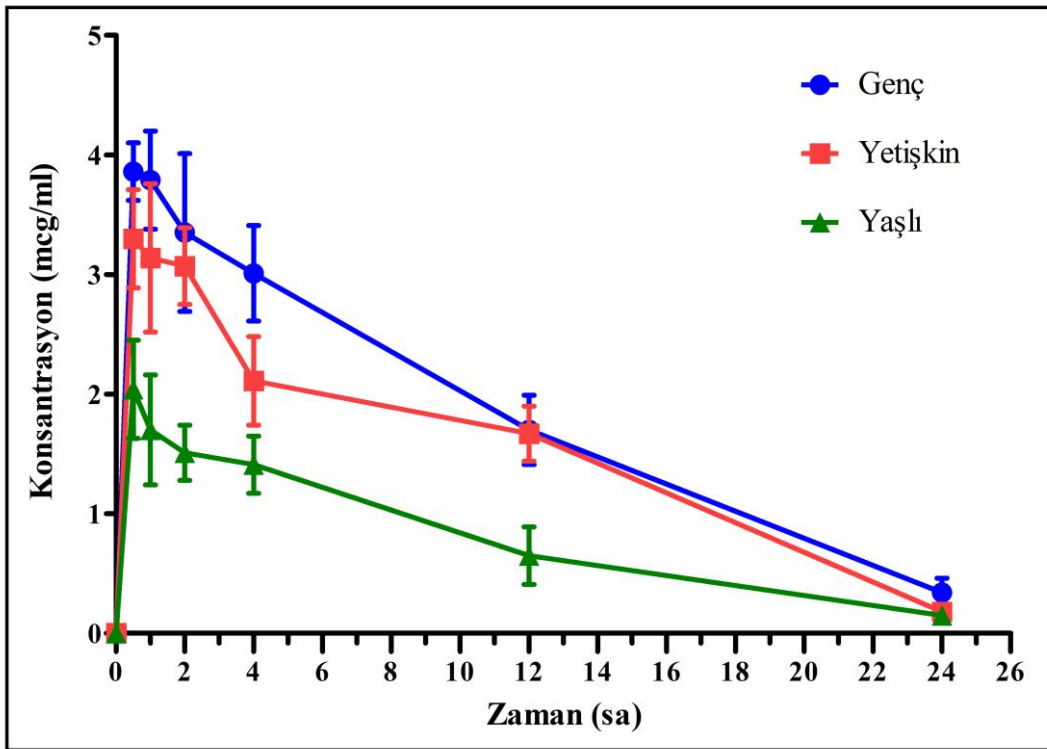
Şekil 4-5: Genç grup farelere ait plazma everolimus konsantrasyon-zaman grafiği (ortalama \pm SE)



Şekil 4-6: Yetişkin grup farelere ait plazma everolimus konsantrasyon-zaman grafiği (ortalama \pm SE)



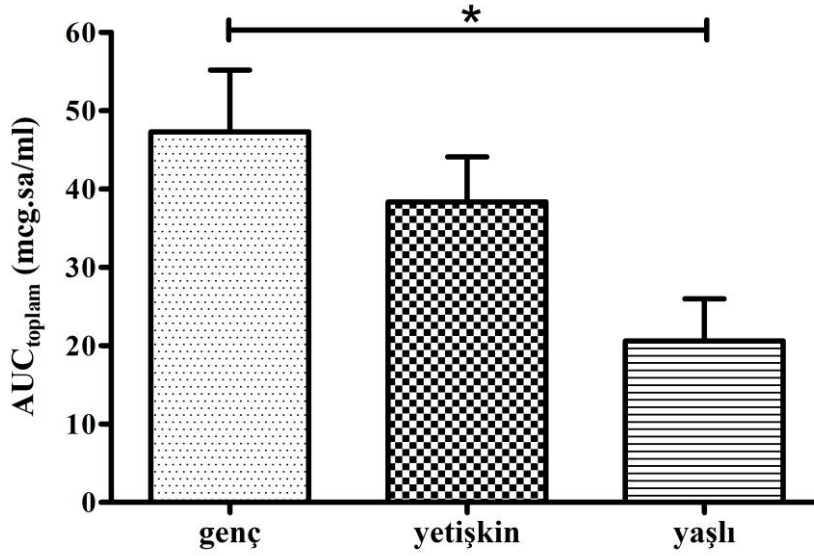
Şekil 4-7: Yaşlı grup farelere ait plazma everolimus konsantrasyon-zaman grafiği (ortalama \pm SE)



Şekil 4-8: Everolimusun 5 mg/kg ve oral yoldan uygulanmasını takiben elde edilen genç, yetişkin ve yaşlı grupların plazma konsantrasyon-zaman grafikleri (ortalama \pm SE)

4.2.1.1. AUC_{toplam} Değerleri Karşılaştırması

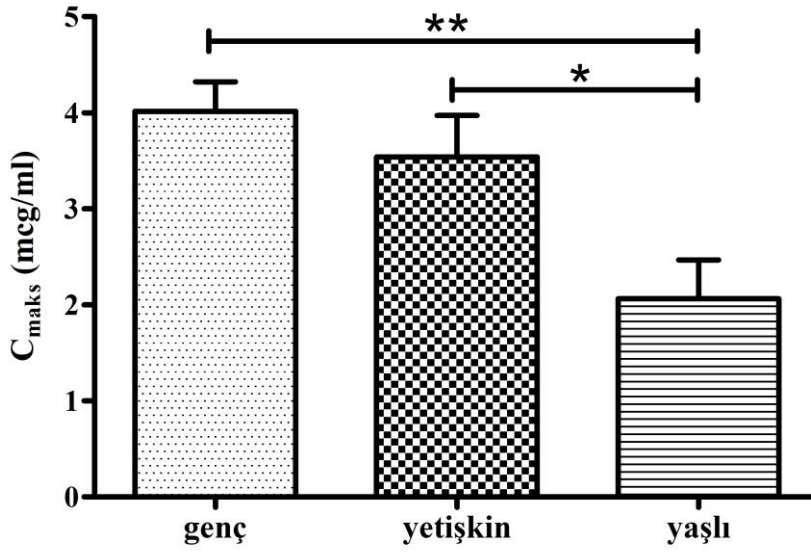
AUC_{toplam} değerleri yaşlı fare grubuna kıyasla, genç fare grubunda %129, yetişkin fare grubunda %86 oranında daha fazladır. İstatistiksel olarak genç ve yaşlı fare grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (*p<0,05). Şekil 4-9'da AUC_{toplam} değerlerinin karşılaştırması verilmiştir.



Şekil 4-9: Genç, yetişkin ve yaşlı grupların plazma AUC_{toplam} değerleri (ortalama ± SE)
Tek yönlü ANOVA'yı takiben Tukey post hoc test (* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001)

4.2.1.2. C_{maks} Değerleri Karşılaştırması

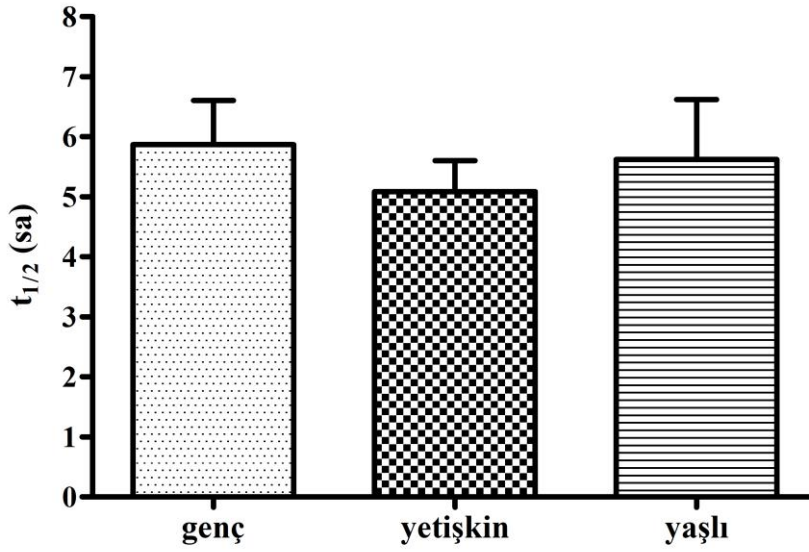
C_{maks} değerleri yaşlı fare grubuna kıyasla, genç fare grubunda %95, yetişkin fare grubunda %72 oranında daha fazladır. İstatistiksel olarak genç ve yaşlı fare grupları ile yetişkin ve yaşlı fare gruplarının arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $**p<0,01$, $*p<0,05$). Şekil 4-10'da C_{maks} değerlerinin karşılaştırması verilmiştir.



Şekil 4-10: Genç, yetişkin ve yaşlı grupların plazma C_{maks} değerleri (ortalama \pm SE) Tek yönlü ANOVA'yı takiben Tukey post hoc test (* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$)

4.2.1.3. $t_{1/2}$ Değerleri Karşılaştırması

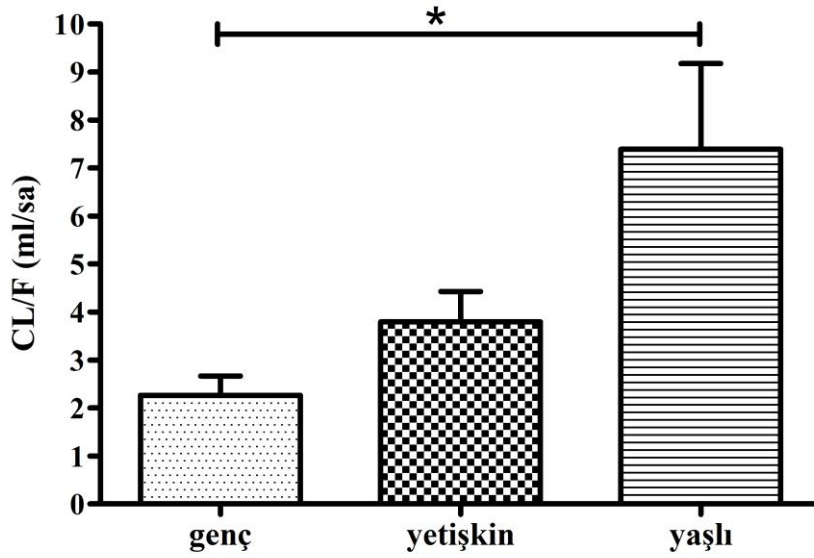
$t_{1/2}$ değerleri yetişkin fare grubuna kıyasla, genç fare grubunda %15, yaşlı fare grubunda %10 oranında daha fazladır. Bu değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Şekil 4-11'de $t_{1/2}$ değerlerinin karşılaştırması verilmiştir.



Şekil 4-11: Genç, yetişkin ve yaşlı grupların plazma $t_{1/2}$ değerleri (ortalama±SE) Tek yönlü ANOVA'yı takiben Tukey post hoc test (* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$)

4.2.1.4. CL/F Değerleri Karşılaştırması

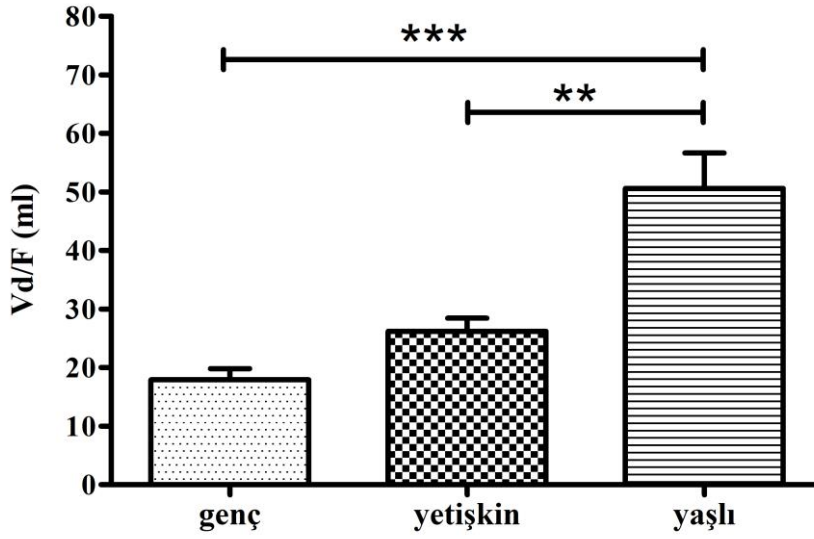
Oral klirens değerleri genç fare grubuna kıyasla, yetişkin fare grubunda %68, yaşlı fare grubunda %230 oranında daha fazladır. İstatistiksel olarak genç ve yaşlı fare gruplarının arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (* $p<0,05$). Şekil 4-12'de CL/F değerlerinin karşılaştırması verilmiştir.



Şekil 4-12: Genç, yetişkin ve yaşlı grupların plazma CL/F değerleri (ortalama±SE) Tek yönlü ANOVA'yı takiben Tukey post hoc test (* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$)

4.2.1.5. Vd/F Değerleri Karşılaştırması

Vd/F değerleri genç fare grubuna kıyasla, yetişkin fare grubunda %47, yaşlı fare grubunda %187 oranında daha fazladır. İstatistiksel olarak genç ve yaşlı fare grupları ile yetişkin ve yaşlı fare gruplarının arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur (sırasıyla *** $p<0,001$, ** $p<0,01$). Şekil 4-13'te Vd/F değerlerinin karşılaştırması verilmiştir.



Şekil 4-13: Genç, yetişkin ve yaşlı grupların plazma Vd/F değerleri (ortalama±SE) Tek yönlü ANOVA'yı takiben Tukey post hoc test (* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda mTOR inhibitörü everolimusun yaşa bağlı farmakokinetiği genç (~9 haftalık), yetişkin (~23 haftalık) ve yaşlı (~56 haftalık) olmak üzere üç farklı yaş grubundan C57BL/6J erkek fareler üzerinde incelenmiştir. Farelere oral yoldan tek doz 5 mg/kg everolimus uygulanmış ve plazmadaki everolimus düzeyleri valide edilmiş HPLC yöntemi ile tayin edilmiştir.

Everolimusun faredeki farmakokinetiği üzerinde Fransız çalışma grubumuzla gerçekleştirdiğimiz bir prelininer çalışmada ilginç sonuçlar ortaya çıkmıştır. C57BL/6J erkek farelere 10 mg/kg dozda everolimus uygulanmasını takiben 1. ve 2. saatlerde everolimus plazma konsantrasyonları tayin edilmiştir. Daha sonra deney aynı koşullarda farklı C57BL/6J erkek farelerle tekrarlanmış ve yine aynı saatler için everolimus plazma konsantrasyonları tayin edilmiştir. Farklı fare gruplarından elde edilen konsantrasyonlarda oldukça fazla değişiklikler gözlenmiştir. Araştırma grubundaki arkadaşlarımızla bu konuyu derinlemesine tartıştığımızda, ilk yapılan deneyde 8 haftalık, ikinci deneyde ise ~18 haftalık fareler kullandığı ve konsantrasyonlardaki azalmaların yaşın artışıyla ilişkili olabileceği gündeme gelmiştir. Everolimusun farmakokinetiğinde yaşa bağlı farklılık mevcut olabileceğini düşündüren bu sonuçlar tamamen rastlantısal olabileceği gibi, everolimusun yaşa bağlı bir farmakokinetik farklılık gösterebileceği düşünülmüş ve bu çalışma tasarlanmıştır. Ek olarak everolimus, antikanser ve immünoşüpresan olarak farklı yaşta hastalarda da kullanılabilirliğinden, çalışmanın klinik olarak da önem taşıyabileceği anlaşılmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre everolimusun farelerde AUC_{toplam} ve C_{maks} değerleri ve böylelikle sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarı yaşa bağlı olarak azalma göstermiştir. İlerleyen yaşla birlikte gastrointestinal bölgedeki anatomik değişiklikler (örneğin villusların atrofiye uğraması) everolimus emiliminin azalmasına yol açabilir. Ek olarak, bağırsaktaki oksidatif metabolizmadan sorumlu bir enzim olan CYP3A ekspresyonlarındaki artış everolimusun bu bölgede metabolizmasını hızlandırarak ve bir dışa atım proteini olan P-gp ekspresyonlarındaki artış da everolimusun bağırsak lümenine geri atılımını artırarak everolimus biyoyararlanımının azalmasına yol açabilir.

Yapılan bir çalışmada Sprague-Dawley soyu ve yaşlı kabul edilen 24 aylık sıçanların intestinal villus yapılarının yetişkin (3 aylık) sıçanlara göre daha kısa ve dar

oldukları, dolayısıyla villuslarda hacimsel olarak yaşla birlikte azalmalar olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada yaşlı sıçanlarda intestinal lümenin bazal membran kalınlıklarının arttığı bildirilmiştir (Chen ve ark. 2003). Beş aylıktan 30 aylığa kadar yaş aralığında C57BL/6J farelerin ince bağırsak dokuları ile yapılan bir çalışmaya göre yaşla birlikte milimetre başına düşen villusların ve kriptlerin sayısının azaldığı belirlenmiştir (Martin ve ark. 1998). Bu faktörler bağırsaktan ilaç emilimini olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Yaklaşık 2, 12 ve 24 aylık Fischer-344 soyu sıçanlar ile yapılan bir çalışmaya göre yaşa bağlı olarak intestinal CYP3A ve MDR1 (P-gp) protein ekspresyon düzeylerinde farklılık gözlenmemiştir (Warrington ve ark. 2004a; 2004b). İnsanlarda intestinal CYP3A4 ve MDR1 (P-gp) mRNA ekspresyon düzeyleri yaşlılarda yetişkinlere göre daha düşük bulunmuştur, fakat bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Miki ve ark. 2005). Sıçanlardaki ve insanlardaki bu sonuçlara göre intestinal CYP3A ve MDR1 düzeylerinin yaşa bağlı olarak everolimus biyoyararlanımını etkilemesi olası görünmemektedir. Literatürde, deneylerimizde kullandığımız yaş grupları göz önüne alındığında farelere ait intestinal Cyp3a ve mdr1a/1b (farede P-gp) mRNA/protein ekspresyonlarının yaşa bağlı değişimini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak farelerde yaşa bağlı olarak intestinal Cyp3a ve mdr1a/1b mRNA/protein ekspresyonlarında artış mevcutsa, bu durumun everolimusun biyoyararlanımının azalmasına katkıda bulunma olasılığı yüksektir. Çalışmamızda, Cyp3a ve mdr1a/b mRNA veya protein ekspresyonlarına ait çalışmalar, çalışma zamanının kısa olması ve bütçe kısıtlılığı nedeniyle gerçekleştirilememiştir. Ancak, bu çalışmaların yapılması planlanmaktadır.

Everolimusun farelerde CL/F değerleri yaşla birlikte artmaktadır. Elimizde everolimusun intravenöz uygulamaya ait AUC verileri bulunmadığından mutlak biyoyararlanımını ve dolayısıyla sistemik klirens (CL) değerini hesaplamak mümkün olmamaktadır. CL/F değerlerindeki artış; CL değerindeki artıştan ve/veya F (biyoyararlanım) değerindeki azalmadan kaynaklanabilir. F değeri, AUC_{toplam} ve C_{maks} değerlerindeki azalmadan dolayı yaşla birlikte azalmaktadır. Farelerde yüksek derecede (%95-99) hepatik biyotransformasyonla elimine edilen (FDA 2009) everolimusun CL değerindeki olası artış; hepatik enzim kapasitesindeki, hepatik kan akımındaki ve plazma proteinlerine bağlanma oranlarındaki değişiklikler sonucu oluşabilir.

İki (2), 6, 18 ve 30 aylık dört farklı yaş grubundan C57BL/6J fareler ile yapılan bir çalışmada hepatik mikrozomal protein düzeylerinde ve toplam sitokrom enzim düzeylerinde yaşa bağlı bir değişim gözlenmemiştir. Cyp3a11 protein düzeyleri 18 aya kadar korunmaktadır (Kwak ve ark. 2015). Bu verilere göre hepatik enzim düzeylerinin yaşla birlikte değişmemesi sistemik klirens artışına bu durumun neden olmadığı anlamına gelmektedir. Farelerde hepatik kan akımının yaşa bağlı değişimi 1, 3, 14 ve 27 aylık C57BL/6J erkek farelerde incelenmiştir. İlk üç yaş grupları arasında hepatik kan akımı değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Ito ve ark. 2007). Bu bilgiye göre hepatik kan akımlarının, çalışmamızda kullandığımız yaş grupları arasında benzer düzeylerde olabileceği düşünüldüğünde sistemik klirens değerlerini etkilemesi olası görünmemektedir. Everolimus farelerde plazma proteinlerine %99,9 oranında bağlanmaktadır (O'Reilly ve ark. 2010). İlaçların plazma proteinlerine bağlı olmayan serbest fraksiyonları hepatositlere alınıp metabolize olmaktadır (Chu ve ark 2013). Farelerde yaşla birlikte özellikle 12 aylık farelerde albüminin birçok izoformunun plazma konsantrasyonları azalma göstermektedir (Ding ve Kopchick 2011). Farelerde yaşa bağlı olarak plazma protein düzeylerinin azalmasıyla birlikte plazmada artan serbest everolimus fraksiyonunun hepatositlere daha fazla oranda alınarak daha hızlı bir şekilde elimine olması sonucu sistemik klirens artışı gerçekleşmiş olabilir.

Everolimusun farelerde Vd/F değerleri yaşla birlikte artmaktadır. Bir grup C57BL/6J erkek farenin kullanıldığı boylamsal bir çalışmada farelerin 6. haftadan 52. haftaya kadar dört haftada bir vücut yağ oranları ölçülmüştür. Altıncı haftada yaklaşık %4 civarında olan vücut yağ oranı yaşla birlikte düzenli olarak artarak 52. haftada yaklaşık %26 düzeylerine yükselmiştir (Palmer ve ark. 2009). Bu durum LogP değeri 5,9 (PubChem) olarak hesaplanmış lipofilik bir molekül olan everolimusun yağ dokusuna geçişini arttırarak dağılım hacminin yaşla birlikte yükselmesine katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca farelerde plazma proteinlerine yüksek derecede bağlanan (O'Reilly ve ark. 2010) everolimusun, farelerde yaşla birlikte plazma proteinlerinin konsantrasyonlarında azalma sonucu (Ding ve Kopchick 2011) plazmada serbest fraksiyonunun artması ve bunun sonucunda damar dışına çıkışının kolaylaşmasıyla dağılım hacmi artmış olabilir. Bununla beraber, sadece plazma everolimus düzeylerine göre dağılım hacmi ve klirens değerleri için net bir yorum yapılamayacağı, plazmanın yanı sıra karaciğer, böbrek, beyin gibi organlarda ve yağ dokusunda everolimus

konsantrasyonlarının hesaplanmasını takiben bir değerlendirme yapılmasının gerekliliği açıktır.

Genç, yetişkin ve yaşlı grupların $t_{1/2}$ değerlerinin arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. CL/F ve Vd/F değerlerindeki paralel artışın, ikincil bir parametre olan eliminasyon yarılanma ömrü değerlerinin üç yaş grubunda aynı düzeyde kalmasına yol açtığını düşünmekteyiz.

Bu çalışma ile everolimusun farmakokinetik özelliklerinin yaşa bağlı olarak değişiklik gösterdiği ortaya konulmuştur. Konuyla ilgili resmin daha net ortaya konulması açısından, bazı moleküler çalışmaların gerçekleştirilmesi ve everolimus doku düzeylerinin belirlenmesi gerekmektedir. Yaşa bağlı olarak gerçekleşen farmakokinetik farklılıkların insanlar için geçerli olup olmadığının araştırılması everolimusun kullanıldığı tedavilerin bireyselleştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Age-converter.com. Erişim 08.12.2018. <http://www.age-converter.com/mouse-age-calculator.html>
- Alcorn, J. ve McNamara, P.J. (2003). Pharmacokinetics in the newborn. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **55(5)**, 667-686.
- Allegaert, K., Van Der Anker, J.N., Naulaers, G. ve De Hoon, J. (2007). Determinants of drug metabolism in early neonatal life. *Current Clinical Pharmacology*, **2(1)**, 23-29
- Anderson, G.D. ve Lynn, A.M. (2009). Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy*, **29(6)**, 680-690.
- Anderson, G.D. (2010). Developmental pharmacokinetics. *Seminars in Pediatric Neurology*, **17(4)**, 208-213.
- Aymanns, C., Keller, F., Maus, S., Hartmann, B. ve Czock, D. (2010). Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **5(2)**, 314-327.
- Bartelink, I.H., Rademaker, C.M., Schobben, A.F. ve Van Den Anker, J.N. (2006). Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clinical Pharmacokinetics*, **45(11)**, 1077-1097.
- Baselga, J., Campone, M., Piccart, M., Burris 3rd, H.A., Rugo, H.S., Sahmoud, T. ve ark. (2012). Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, **366(6)**, 520-529.
- Baum, M. (2016). Neonatal Nephrology. *Current Opinion in Pediatrics*, **28(2)**, 170-172.
- Bebia, Z., Buch, S.C., Wilson, J.W., Frye, R.F., Romkes, M., Cecchetti, A. ve ark. (2004). Bioequivalence revisited: influence of age and sex on CYP enzymes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **76(6)**, 618-627.
- Benedetti, M.S. ve Baltes, E.L. (2003). Drug metabolism and disposition in children. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, **17(3)**, 281-299.
- Benedetti, M.S., Whomsley, R. ve Baltes, E.L. (2005). Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, **1(3)**, 447-471.

- Benedetti, M.S., Whomsley, R. ve Canning, M. (2007). Drug metabolism in the paediatric population and in the elderly. *Drug Discovery Today*, **12(15-16)**, 599-610.
- Björkman, S. (2005). Prediction of drug disposition in infants and children by means of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling: theophylline and midazolam as model drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **59(6)**, 691-704.
- Blake, M.J., Castro, L., Leeder, J.S. ve Kearns, G.L. (2005). Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **10(2)**, 123-138.
- Buck, M.L. (2012). Pediatric pharmacotherapy. İçinde Alldredge, B.K., Corelli, R.L., Ernst, M.E., Guglielmo, B.J., Jacobson, P.A., Kradjan, W.A. ve ark. (Ed), *Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2265-2276.
- Butler, J.M. ve Begg, E.J. (2008). Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clinical Pharmacokinetics*, **47(5)**, 297-321.
- Chen, N., Aleksa, K., Woodland, C., Rieder, M. ve Koren, G. (2006). Ontogeny of drug elimination by the human kidney. *Pediatric Nephrology*, **21(2)**, 160-168.
- Chen, Y.M., Zhang, J.S. ve Duan, X.L. (2003). Changes of microvascular architecture, ultrastructure and permeability of rat jejunal villi at different ages. *World Journal of Gastroenterology*, **9(4)**, 795-799.
- CHMP Assessment Report for Afinitor (2009). Erişim 25.09.2018. European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001038/WC500022817.pdf
- Choonara, I.A., McKay, P., Hain, R. ve Rane, A. (1989). Morphine metabolism in children. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **28(5)**, 599-604.
- Christensson, A. ve Elmstahl, S. (2011). Estimation of the age-dependent decline of glomerular filtration rate from formulas based on creatinine and cystatin C in the general elderly population. *Nephron Clinical Practice*, **117(1)**, c40-50.
- Chu, X., Korzekwa, K., Elsby, R., Fenner, K., Galetin, A., Lai, Y. ve ark. (2013). Intracellular drug concentrations and transporters: measurement, modeling, and implications for the liver. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **94(1)**, 126-141.
- Coughtrie, M.W., Burchell, B., Leakey, J.E. ve Hume, R. (1988). The inadequacy of perinatal glucuronidation: immunoblot analysis of the developmental expression of

- individual UDP-glucuronosyltransferase isoenzymes in rat and human liver microsomes. *Molecular Pharmacology*, **34(6)**, 729-735.
- Curry, S.H. ve Whelpton, R. (2017). *Introduction to Drug Disposition and Pharmacokinetics*. United Kingdom: Wiley
- Cusack, B.J. (2004). Pharmacokinetics in older persons. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, **2(4)**, 274-302.
- De Wildt, S.N., Kearns, G.L., Hop, W.C., Murry, D.J., Abdel-Rahman, S.M. ve Van Der Anker, J.N. (2002). Pharmacokinetics and metabolism of oral midazolam in preterm infants. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **53(4)**, 390-392.
- De Wildt, S.N., Kearns, G.L., Leeder, J.S. ve Van Der Anker, J.N. (1999). Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clinical Pharmacokinetics*, **37(6)**, 485-505.
- De Zwart, L.L., Haenen, H.E.M.G., Versantvoort, C.H.M., Wolterink, G., Van Engelen, J.G.M. ve Sips, A.J.A.M. (2004). Role of biokinetics in risk assessment of drugs and chemicals in children. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **39(3)**, 282-309.
- Deeken, J.F., Figg, W.D., Bates, S.E. ve Sparreboom, A. (2007). Toward individualized treatment: prediction of anticancer drug disposition and toxicity with pharmacogenetics. *Anti-Cancer Drugs*, **18(2)**, 111-126.
- Delafuente, J.C. (2008). Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. *The Consultant Pharmacist: The Journal of the American Society of Consultant Pharmacists*, **23(4)**, 324-334.
- Ding, J. ve Kopchick, J.J. (2011). Plasma biomarkers of mouse aging. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, **33(3)**, 291-307.
- Dubois, M., LeJoncour, V., Tonon, M.C., Anouar, Y., Proust, F., Morin, F. ve ark. (2014). Evaluation of the impact of the cancer therapy everolimus on the central nervous system in mice. *Plos One*, **9(12)**, e113533.
- Everolimus 2D Structure. Erişim 21.09.2018. PubChem Website: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Everolimus#section=2D-Structure>
- Everolimus Chemical and Physical Properties. Erişim 22.12.2018. PubChem Website: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6442177#section=Computed-Properties>
- Everolimus Pharmacology Review (2009). Erişim 25.09.2018. Food and Drug Administration: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/021560s000pharmr.pdf

- Fakhoury, M., Litalien, C., Medard, Y., Cave, H., Ezzahir, N., Peuchmaur, M. ve ark. (2005). Localization and mRNA expression of CYP3A and P-glycoprotein in human duodenum as a function of age. *Drug Metabolism and Disposition*, **33(11)**, 1603-1607.
- Fernandez, E., Perez, R., Hernandez, A., Tejada, P., Arteta, M. ve Ramos, J.T. (2011). Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. *Pharmaceutics*, **3(1)**, 53-72.
- George, J., Byth, K. ve Farrell, G.C. (1995). Age but not gender selectively affects expression of individual cytochrome P450 proteins in human liver. *Biochemical Pharmacology*, **50(5)**, 727-730.
- George, J., Murray, M., Byth, K. ve Farrell, G.C. (1995). Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology*, **21(1)**, 120-128.
- Hakkola, J., Raunio, H., Purkunen, R., Saarikoski, R., Vahakangas, K., Pelkonen, O. ve ark. (2001). Cytochrome P450 3A expression in the human fetal liver: evidence that CYP3A5 is expressed in only a limited number of fetal livers. *Biology of the Neonate*, **80(3)**, 193-201.
- Halkin, H., Radomsky, M., Millman, P., Almog, S., Blieden, L. ve Boichis, H. (1978). Steady state serum concentrations and renal clearance of digoxin in neonates, infants and children. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **13(2)**, 113-117.
- Hunt, C.M., Westerkam, W.R. ve Stave, G.M. (1992). Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochemical Pharmacology*, **44(2)**, 275-283.
- Hutchison, L.C. ve O'Brien, C.E. (2007). Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Elderly Patient. *Journal of Pharmacy Practice*, **20(1)**, 4-12.
- Huynh, H., Chow, K.H., Soo, K.C., Toh, H.C., Choo, S.P., Foo, K.F. ve ark. (2009). RAD001 (everolimus) inhibits tumour growth in xenograft models of human hepatocellular carcinoma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **13(7)**, 1371-1380.
- Ishizawa, Y., Yasui-Furukori, N., Takahata, T., Sasaki, M. ve Tateishi, T. (2005). The effect of aging on the relationship between the cytochrome P450 2C19 genotype and omeprazole pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, **44(11)**, 1179-1189.

- Ito, Y., Sorensen, K.K., Bethea, N.W., Svistounov, D., McCuskey, M.K., Smedsrod, B.H. ve ark. (2007). Age-related changes in the hepatic microcirculation in mice. *Experimental Gerontology*, **42(8)**, 789-797.
- Jacobsen, W., Serkova, N., Hausen, B., Morris, R.E., Benet, L.Z. ve Christians, U. (2001). Comparison of the in vitro metabolism of the macrolide immunosuppressants sirolimus and RAD. *Transplantation Proceedings*, **33(1-2)**, 514-515.
- Johnson, T.N., Tanner, M.S., Taylor, C.J. ve Tucker, G.T. (2001). Enterocytic CYP3A4 in a paediatric population: developmental changes and the effect of coeliac disease and cystic fibrosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **51(5)**, 451-460.
- Johnson, T.N., Tucker, G.T. ve Rostami-Hodjegan, A. (2008). Development of CYP2D6 and CYP3A4 in the first year of life. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **83(5)**, 670-671.
- Kearns, G.L., Abdel-Rahman, S.M., Alander, S.W., Blowey, D.L., Leeder, J.S. ve Kauffman, R.E. (2003). Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *The New England Journal of Medicine*, **349(12)**, 1157-1167.
- Kinirons, M.T. ve O'Mahony, M.S. (2004). Drug metabolism and ageing. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **57(5)**, 540-544.
- Kirchner, G.I., Meier-Wiedenbach, I. ve Manns, M.P. (2004). Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clinical Pharmacokinetics*, **43(2)**, 83-95.
- Klumpen, H.J., Beijnen, J.H., Gurney, H. ve Schellens, J.H. (2010). Inhibitors of mTOR. *Oncologist*, **15(12)**, 1262-1269.
- Kovarik, J.M., Hartmann, S., Figueiredo, J., Rouilly, M., Port, A. ve Rordorf, C. (2002). Effect of rifampin on apparent clearance of everolimus. *The Annals of Pharmacotherapy*, **36(6)**, 981-985.
- Kovarik, J.M., Hsu, C.H., McMahan, L., Berthier, S. ve Rordorf, C. (2001). Population pharmacokinetics of everolimus in de novo renal transplant patients: Impact of ethnicity and comedications. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **70(3)**, 247-254.
- Kwak, H.C., Kim, H.C., Oh, S.C. ve Kim, S.K. (2015). Effects of age increase on hepatic expression and activity of cytochrome P450 in male C57BL/6 mice. *Archives of Pharmacal Research*, **38(5)**, 857-864.

- Lacroix, D., Sonnier, M., Moncion, A., Cheron, G. ve Cresteil, T. (1997). Expression of CYP3A in the human liver: evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *European Journal of Biochemistry*, **247(2)**, 625-634.
- Lau, S.W.J. ve Abernethy, D.R. (2012). Drug therapy in the elderly. İçinde Atkinson, A., Huang, S.M., Lertora, J. ve Markey, S. (Ed), *Principles of Clinical Pharmacology*, ABD: Academic Press; 437-453
- Lu, H. ve Rosenbaum, S. (2014). Developmental Pharmacokinetics in pediatric populations. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, **19(4)**, 262-276.
- Mabuchi, S., Altomare, D.A., Connolly, D.C., Klein-Szanto, A., Litwin, S., Hoelzle, M.K. ve ark. (2007). RAD001 (Everolimus) delays tumor onset and progression in a transgenic mouse model of ovarian cancer. *Cancer Research*, **67(6)**, 2408-2413.
- Madsen, J.L. ve Graff, J. (2004). Effects of ageing on gastrointestinal motor function. *Age and Ageing*, **33(2)**, 154-159.
- Martin, K., Kirkwood, T.B. ve Potten, C.S. (1998). Age changes in stem cells of murine small intestinal crypts. *Experimental Cell Research*, **241(2)**, 316-323.
- McLean, A.J. ve Le Couteur, D.G. (2004). Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacological Reviews*, **56(2)**, 163-184.
- McNamara, P.J. ve Alcorn, J. (2002). Protein binding predictions in infants. *The American Association of Pharmaceutical Scientists*, **4(1)**, 1-8.
- Meistelman, C., Benhamou, D., Barre, J., Levron, J.C., Mahe, V., Mazoit, X. ve ark. (1990). Effects of age on plasma protein binding of sufentanil. *Anesthesiology*, **72(3)**, 470-473.
- Meric-Bernstam, F. ve Gonzalez-Angulo, A.M. (2009). Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **27(13)**, 2278-2287.
- Miki, Y., Suzuki, T., Tazawa, C., Blumberg, B. ve Sasano, H. (2005). Steroid and xenobiotic receptor (SXR), cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance gene 1 in human adult and fetal tissues. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **231(1-2)**, 75-85.
- Moes, D.J., Press, R.R., Den Hartigh, J., Van Der Straaten, T., De Fijter, J.W. ve Guchelaar, H.J. (2012). Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of everolimus in renal transplant patients. *Clinical Pharmacokinetics*, **51(7)**, 467-480.

- Mooij, M.G., Schwarz, U.I., De Koning, B.A., Leeder, J.S., Gaedigk, R., Samson, J.N. ve ark. (2014). Ontogeny of human hepatic and intestinal transporter gene expression during childhood: age matters. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, **42(8)**, 1268-1274.
- Motzer, R.J., Escudier, B., Oudard, S., Hutson, T.E., Porta, C., Bracarda, S. ve ark. (2008). Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, **372(9637)**, 449-456.
- O'Donnell, A., Faivre, S., Burris 3rd, H.A., Rea, D., Papadimitrakopoulou, V., Shand, N. ve ark. (2008). Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, **26(10)**, 1588-1595.
- O'Reilly, T. ve McSheehy, P.M.J. (2010). Biomarker development for the clinical activity of the mTOR inhibitor everolimus (RAD001): Processes, limitations, and further proposals. *Translational Oncology*, **3(2)**, 65-79.
- O'Reilly, T., McSheehy, P.M.J., Kawai, R., Kretz, O., McMahon, L., Brueggen, J. ve ark. (2010). Comparative pharmacokinetics of RAD001 (everolimus) in normal and tumor-bearing rodents. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **65(4)**, 625-639.
- Ohnishi, A., Kato, M., Kojima, J., Ushiyama, H., Yoneko, M. ve Kawai, H. (2003). Differential pharmacokinetics of theophylline in elderly patients. *Drugs and Aging*, **20(1)**, 71-84.
- Palmer, A.J., Chung, M.Y., List, E.O., Walker, J., Okada, S., Kopchick, J.J. ve ark. (2009). Age-related changes in body composition of bovine growth hormone transgenic mice. *Endocrinology*, **150(3)**, 1353-1360.
- Parkinson, A., Mudra, D.R., Johnson, C., Dwyer, A. ve Carroll, K.M. (2004). The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **199(3)**, 193-209.
- Patki, K.C., Von Moltke, L.L., Harmatz, J.S., Hessel, L.M., Court, M.H. ve Greenblatt, D.J. (2004). Effect of age on in vitro triazolam biotransformation in male human liver microsomes. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **308(3)**, 874-879.

- Premarket Assessment of Pediatric Medical Devices (2014). Erişim 24.12.2018. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089742.pdf>
- Routledge, P.A. (1994). Pharmacokinetics in children. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **34**, 19-24.
- Sanchez-Fructuoso, A.I. (2008). Everolimus: an update on the mechanism of action, pharmacokinetics and recent clinical trials. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, **4(6)**, 807-819.
- Sara, L.C. ve McPherson, M.L. (2012). Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clinics in Geriatric Medicine*, **28(2)**, 273-286.
- Schmucker, D.L., Woodhouse, K.W., Wang, R.K., Wynne, H., James, O.F., McManus, M. ve ark. (1990). Effects of age and gender on in vitro properties of human liver microsomal monooxygenases. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **48(4)**, 365-374.
- Schmucker, D.L. (2001). Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox. *Drugs and Aging*, **18(11)**, 837-851.
- Schwartz, G.J. ve Furth, S.L. (2007). Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, **22(11)**, 1839-1848.
- Shi, S. ve Klotz, U. (2011). Age-related changes in pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism*, **12(7)**, 601-610.
- Shimamoto, C., Hirata, I., Hiraike, Y., Takeuchi, N., Nomura, T. ve Katsu, K. (2002). Evaluation of gastric motor activity in the elderly by electrogastrography and the (13)C-acetate breath test. *Gerontology*, **48(6)**, 381-386.
- Shipkova, M., Hesselink, D.A., Holt, D.W., Billaud, E.M., Van Gelder, T., Kunicki, P.K. ve ark. (2016). Therapeutic drug monitoring of everolimus: a consensus report. *Therapeutic Drug Monitoring*, **38(2)**, 143-169.
- Shtivelband, M.I. (2013). Everolimus in hormone receptorepositive advanced breast cancer: Targeting receptor-based mechanisms of resistance. *The Breast Journal*, **22(4)**, 405-410.
- Simon, T., Becquemont, L., Hamon, B., Nouyrigat, E., Chodjania, Y., Poirier, J.M. ve ark. (2001). Variability of cytochrome P450 1A2 activity over time in young and

- elderly healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **52(5)**, 601-604.
- Soefje, S.A., Karnad, A. ve Brenner, A.J. (2011). Common toxicities of mammalian target of rapamycin inhibitors. *Targeted Oncology*, **6(2)**, 125-129.
- Solhaug, M.J., Bolger, P.M. ve Jose, P.A. (2004). The developing kidney and environmental toxins. *Pediatrics*, **113(4)**, 1084-1091.
- Sonnier, M. ve Cresteil, T. (1998). Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. *European Journal of Biochemistry*, **251(3)**, 893-898.
- Stevens, J.C. (2006). New perspectives on the impact of cytochrome P450 3A expression for pediatric pharmacology. *Drug Discovery Today*, **11(9-10)**, 440-445.
- Tagen, M. ve Stewart, C.F. (2014). Clinical pharmacology in pediatrics. İçinde Rudek, M.A., Chau, C.H., Figg, W.D. ve McLeod, H.L. (Ed), *Handbook of Anticancer Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, New York: Springer; 625-659.
- Tan, J.L., Eastment, J.G., Poudel, A. ve Hubbard, R.E. (2015). Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy. *Drugs and Aging*, **32(12)**, 999-1008.
- Tateishi, T., Asoh, M., Yamaguchi, A., Yoda, T., Okano, Y.J., Koitabashi, Y. ve ark. (1999). Developmental changes in urinary elimination of theophylline and its metabolites in pediatric patients. *Pediatric Research*, **45(1)**, 66-70.
- Tayman, C., Rayyan, M. ve Allegaert, K. (2011). Neonatal pharmacology: extensive interindividual variability despite limited size. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, **16(3)**, 170-184.
- Tetelbaum, M., Finkelstein, Y., Nava-Ocampo, A.A. ve Koren, G. (2005). Back to basics: understanding drugs in children: pharmacokinetic maturation. *Pediatrics in Review*, **26(9)**, 321-328.
- Turnheim, K. (2003). When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology*, **38(8)**, 843-853.
- Urva, S., Bouillaud, E., Delaney, R., Jappe, A. ve Cheung, W. (2013). A phase I study evaluating the effect of everolimus on the pharmacokinetics of midazolam in healthy subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **53(4)**, 444-450.
- Üstünes, L. (Genel Editör). (2018). Everolimus-Afinitor. Rx MediaPharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı. İzmir: Gemaş.

- Warrington, J.S., Greenblatt, D.J. ve Von Moltke, L.L. (2004a). Age-related differences in CYP3A expression and activity in the rat liver, intestine, and kidney. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **309(2)**, 720-729.
- Warrington, J.S., Greenblatt, D.J. ve Von Moltke, L.L. (2004b). The effect of age on P-glycoprotein expression and function in the Fischer-344 rat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **309(2)**, 730-736.
- Wetzels, J.F., Kiemeny, L.A., Swinkels, D.W., Willems, H.L. ve Den Heijer, M. (2007). Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney International*, **72(5)**, 632-637.
- Wright, D.F.B. ve Begg, E.J. (2010). The 'apparent clearance' of free phenytoin in elderly vs. younger adults. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **70(1)**, 132-138.
- Yao, J.C., Shah, M.H., Ito, T., Bohas, C.L., Wolin, E.M., Van Custem, E. ve ark. (2011). RAD001 in advanced neuroendocrine tumors, third trial (RADIANT-3) study group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *The New England Journal of Medicine*, **364(6)**, 514-523.
- Yee, M.L. ve Tan, H.H. (2017). Use of everolimus in liver transplantation. *World Journal of Hepatology*, **9(23)**, 990-1000.

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayın Doç. Dr. Alper OKYAR
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Başvuru : 03.07.2017

Toplantı Tarihi : 27.07.2017

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen "mTOR inhibitörü everolimusun yaşa bağlı farmakokinetiğinin incelenmesi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Fare
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	96
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		15.08.2017/31.12.2018

Prof. Dr. Mehmet YALTIK
Üye

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İÜHADYEK Başkanı

Prof. Dr. Uluk ÇAKATAY
Üye

Prof. Dr. İlhan İLKILIÇ
Üye

Doç. Dr. Alper OKYAR
Üye

Doç. Dr. Aygül EKİCİ
Üye

Doç. Dr. Uğur AKSU
Üye

Yard. Doç. Dr. Altan ARMUTAK
Üye

Yrd. Doç. Dr. Aydın ÇEVİK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye

Dr. Burak OLGUN
Mak. Yük. Müh.
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

MTOR İNHİBİTÖRÜ EVEROLİMUSUN YAŞA BAĞLI FARMAKOKİNETİĞİNİN İNCELENMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

% 1 BENZERLİK ENDEKSİ	% 1 İNTERNET KAYNAKLARI	% 0 YAYINLAR	% 0 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
---------------------------------	-----------------------------------	------------------------	--------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	tez.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
2	www.omicsonline.org İnternet Kaynağı	<% 1
3	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	etd.ohiolink.edu İnternet Kaynağı	<% 1
5	Zhou, Shufeng. "Introduction to Human Cytochrome P450 Superfamily", Cytochrome P450 2D6, 2016. Yayın	<% 1
6	KÜÇÜKÖNER, Mehmet and IŞIKDOĞAN, Abdurrahman. "Kanser tedavisinde mTOR sinyal yolağı ve mTOR inhibitörleri", Dicle Üniversitesi, 2013. Yayın	<% 1

Zhengtang Qi. "Physical Exercise Regulates

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ferdi	Soyadı	Öztürk
Doğ.Yeri	Erfelek	Doğ.Tar.	23.04.1988
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	18182736792
Email	ferdio1988@gmail.com	Tel	05366526148

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2010
Lise	Cihangir Koleji	2005

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. Mesul Müdür	İstanbul Eczacılar Kooperatifi	2013 -

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	YDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	Orta	İyi	71,25	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	76,2	75,4	65,6

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	Çok iyi
SAP	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

B.V.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 2017.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Film-dizi, spor, fotoğraf