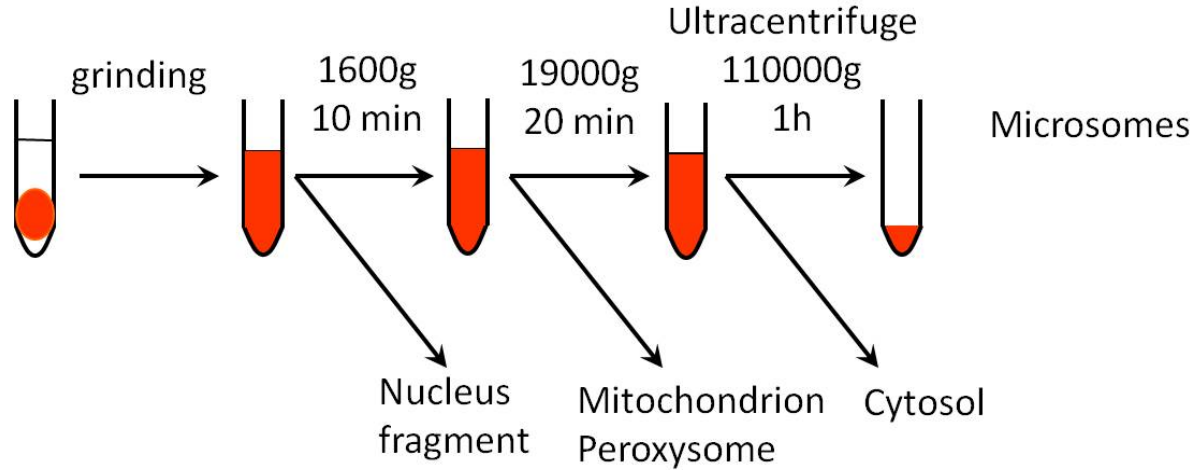


# **Farmakoloji I**

## **İlaçların biyotransformasyonu**

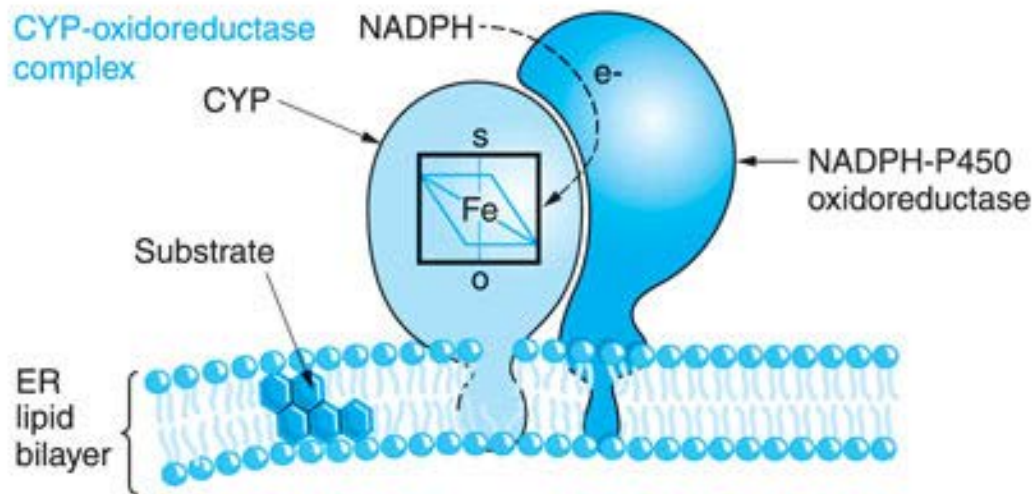
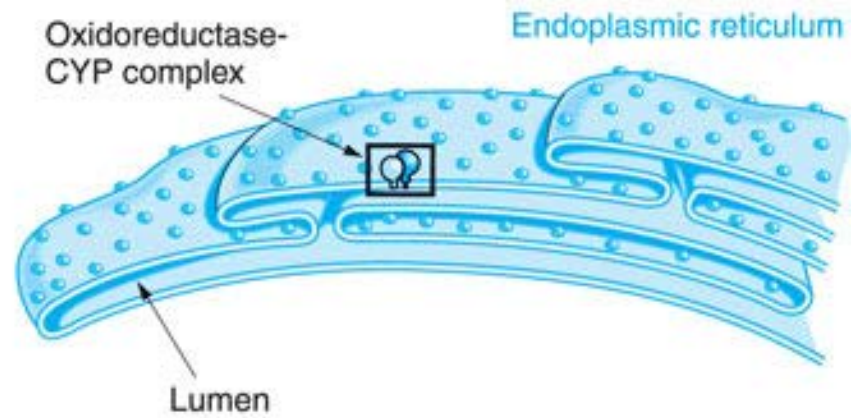
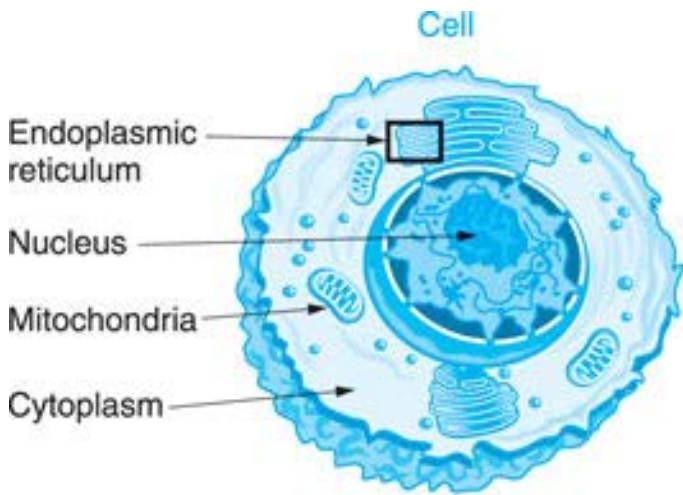
- İlaçların enzimlerin etkisi ile kimyasal değişikliklere uğramasına **biyotransformasyon (metabolizma)** denilir. Biyotransformasyon sonucu ilaçlar genellikle daha az etkili veya etkisiz bileşikler haline getirilir. Bu yüzden biyotransformasyona, **biyoinaktivasyon** veya **detoksikasyon (zehirsizlenme)** da denilir. Bir ilacın enzimlerin etkisi ile kendisinden daha etkili bileşiklere dönüştürülmesi **biyoaktivasyon**'dur. Başlangıçta inaktif olup enzim etkisi ile aktif metabolitlere dönüştürülen ilaçlara **ön ilaç (prodrug)** adı verilir.

Biyotransformasyon yapan enzimlerin bazıları az veya çok tüm hücrelerde bulunur. Büyük kısmı ise spesifik olarak belirli organlarda (karaciğer, GİS mukoza ve lümeni, böbrek, akciğer ve diğer yapılardır) bulunurlar. Metabolizmada başrol oynayan organ **KARACİĞERDİR**. Burada da en önemli fraksiyon: **mikrozomal enzimlerdir**. **Mikrozomlar, ökaryot hücreler laboratuvar ortamında parçalandıklarında ER'dan şekillenen vezikül benzeri yapılardır ve tanım gereği canlı hücrelerde yoktur.**

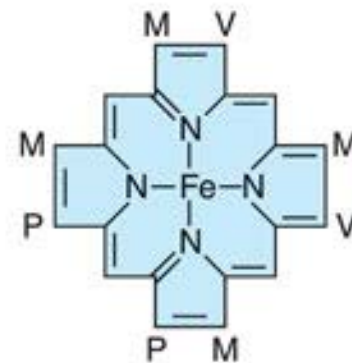


## Köpeklerde sitokrom p450 enzim örnekleri

<b>Alt aile</b>	<b>Gen kodu</b>	<b>Enzim substratı</b>
1A	1A1, 1A2	Teofilin
2B	2B11	Fenobarbital, dekstrometorfan
2C	2C21, 2C41	Testosteron
2D	2D15	Beta-blokerler
3A	3A12, 3A26	Makrolitler, steroidler, siklosporin











Iron-protoporphyrin IX (Heme)



# İlaçlarda biyoaktivasyon

- **Febantel**                      **Fenbendazol**
- **Tiofanat**                      **Lobendazol**
- **Netobimin**                      **Albendazol**
- **Bakampisilin**                      **Ampisilin**
- **Beta-karoten**                      **Vitamin A**

<b>İLAÇ</b>	<b>1.Faz Reak.</b>	<b>2.Faz Reak.</b>	<b>Atılım</b>
<b>A</b>			<b>A</b>
<b>A</b>		<b>M<sub>1</sub></b> 	<b>M<sub>1</sub></b>
<b>A</b>		<b>M<sub>1</sub></b> 	<b>M<sub>1</sub>-K</b> 
<b>A</b>			<b>A-K</b> 

## **Faz 1 reaksiyonları**

### **Oksidasyon**

- Cyt P-450–bağımlı
- Diğer

### **İndirgenme (reduction)**

### **Hidroliz (hydrolysis)**

### **Hidratasyon**

### **Detiyoasetilasyon**

### **İzomerizasyon**

## **Faz 2 reaksiyonları**

### **Glukuronidasyon/glukozidasyon**

### **Sülfatasyon**

### **Metilasyon**

### **Asetilasyon**

### **Amino asitlerle birleşme**

### **Glutasyon ile birleşme**

### **Yağ asitleri ile birleşme**



# Oksidasyon

Büyük kısmı karaciğer parenkima hücrelerinin mikrozomal **sitokrom P450 (CYP)** enzimleri tarafından yapılır. Bunlar karma fonksiyonlu **oksidazlar** veya **monooksijenazlar** adını da alırlar ve ilaç molekülüne oksijen sokarlar. Ayrıca bu sistemle eşgüdümlü çalışan NADPH- sitokrom P450 redüktaz sistemi vardır. **Enzimin aktif noktası demir iyonudur**. Halen varolan ilaçların metabolizmasına en fazla 5 mikrozomal enzim (ki, bunlardan da **CYP3A4**, en fazla -%55-60 oranında-) katkıda bulunmaktadır.

# 1.Faz reaksiyonları (mikrozomal aracılı)

<b>Reaction</b>	<b>Substrate</b>
Aromatic hydroxylation	Lignocaine
Aliphatic hydroxylation	Pentobarbitone
Epoxidation	Benzo[ <i>a</i> ]pyrene
<i>N</i> -Dealkylation	Diazepam
<i>O</i> -Dealkylation	Codeine
<i>S</i> -Dealkylation	6-Methylthiopurine
Oxidative deamination	Amphetamine
<i>N</i> -Oxidation	3-Methylpyridine 2-Acetylaminofluorene
<i>S</i> -Oxidation	Chlorpromazine
Phosphothionate oxidation	Parathion
Dehalogenation	Halothane
Alcohol oxidation	Ethanol

# 1. Mikrozomal Enzimler Aracılıklı Oksidasyon

- En önemli enzim sistemi sitokrom p450 enzim sistemidir. Bu sistemin karaciğer dışında, insan vücudunda yüzlerce tip izozimi mevcuttur. hem proteinidir ve  $Fe^{+3}$  içerir. Bunun yanında bir de flavin mono oksijenaz (FMO) enzim sistemi vardır.

## **Mikrozomal enzimler ;**

- **\*p450**
- **\*FMO**



- **P450 Bağımlı Monooksijenaz reaksiyonları**

1- Epoksidasyon, aromatik hidroksilasyon

2- Alifatik hidroksilasyon

3- Dealkilasyon

4- N-oksidasyon

5- Oksidatif deaminasyon

6- S-oksidasyon

7- P-oksidasyon

8- Desülfürasyon

N-dealkilasyon O-dealkilasyon S-dealkilasyon
--

## FMO (flavin içeren monooksijenazlar)

- **P450'ye benzer**
- **E. retikulum'da yerleşim gösterir**
- **S, P, N heteroatom içeren ksenobiyotik oksidasyonu ve bazı inorganik iyonların oksidasyonunu yürütürler. C oksidasyon yapmazlar**
- **P450'ye benzer sübstratları var, ancak farklı ürün çıkar**
- **İndüklenmez.**

- **1.Oksidasyon Reaksiyonları :**

- Toksikasyon ve biyoaktivasyon açısından en önemli reaksiyonlardır. (örn; barbitüratlar sadece oksidasyon ile detoksifiye olurlar. Bu yararlı bir sonuçtur. Bu arada birçok ksenobiyotik, son derece fazla miktarda biyoaktivasyon kazanabilir)
- Faz I'in en önemli reaksiyonları oksidasyon reaksiyonlarıdır. Çarpıcı toksikasyon ve biyoaktivasyon olaylarında oksidasyonun rolü çok fazladır.
- Faz II reaksiyonları ise daha çok detoksifikasyona yöneliktir.

# Oksidasyon tepkimeleri

*Mikrozomal enzimlerle yapılanlar (NADPH ve O<sub>2</sub> gereklidir)*

**Aromatik halkanın hidroksillenmesi**

**Epoksit oluşumu**

**Yan zincir oksitlenmesi**

**Barbütratların inaktivasyonu**

**N-dealkilasyon, O-dealkilasyon, S-sealkilasyon**

**Morfin**

**nor türevine**

**Metilamfetamin**

**amfetamin**

**Kafein**

**teofilin ve teobromin**

**Desülfürasyon**

**Tiyopental**

**Pentobarbital'e**

**Paration**

**Paraoxon'a (aktif)**

**Deaminasyon**

**Amfetamin**

**Fenilaseton'a**

**S-oksidasyon**

**Klorpromazin**

**N-oksidasyon ve N-hidroksilasyon**

# OKSİDASYON REAKSİYONLARI

## *Mikrozomal olmayan enzimlerle yapılanlar*

**MAO (karaciğer, barsak mukozası, akciğer, trombositler ve bazı sinir uçlarında)**

**DAO (histaminaz), Ksantin oksidaz, Tirozin hidroksilaz**

## **En önemli reaksiyon (alkol dehidrojenaz)**

**Etanol      Asetaldehit      Asetik asit      CO<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O**

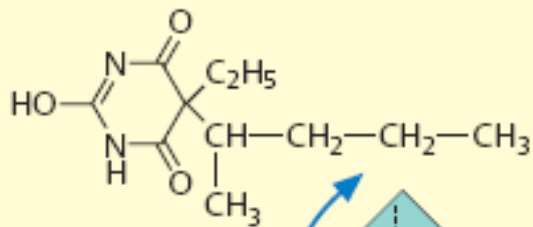
**Metanol      Formaldehit      Formik asit**

## **Dehalojenasyon**

**DDT(diklorodifeniltrikloretilen)**

**DDE (diklorodifenidikloretilen)**

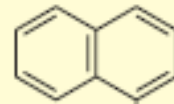
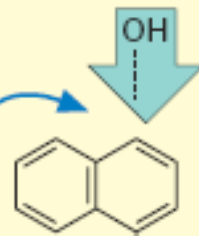




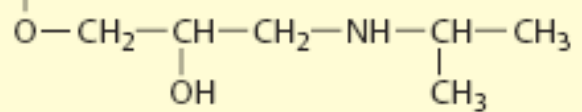
Pentobarbital

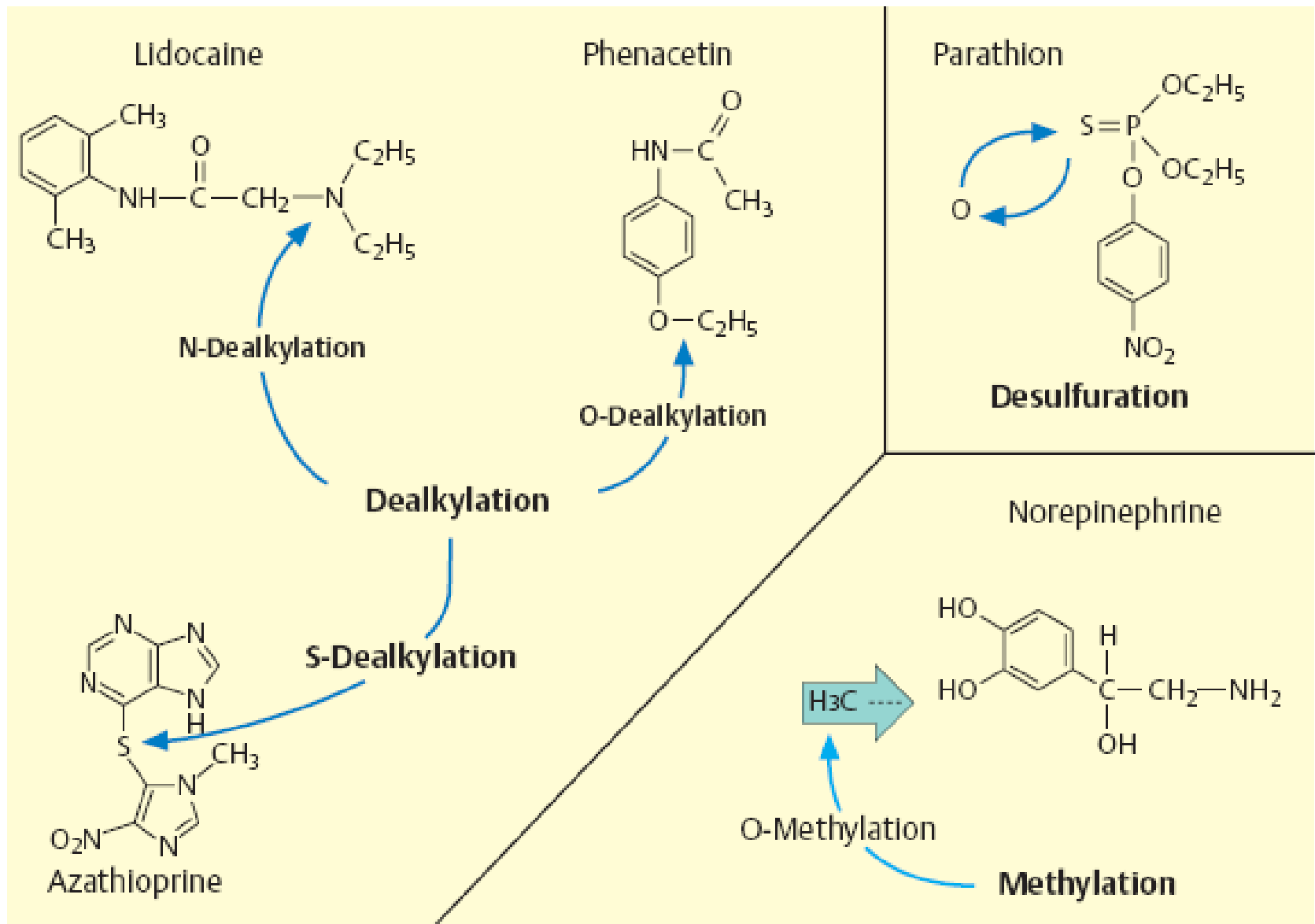


Hydroxylation

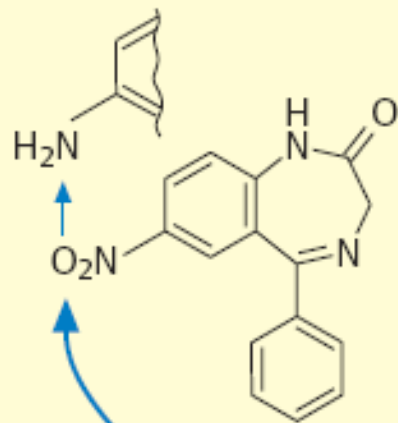


Propranolol



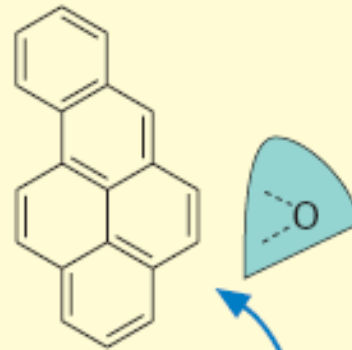


### Nitrazepam



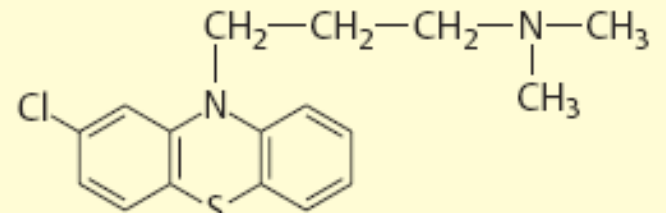
Reduction

### Benzpyrene



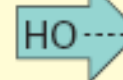
Epoxidation

### Chlorpromazine

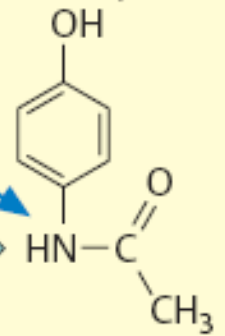


Sulfoxidation

Hydroxyl-amine



### Acetaminophen



Oxidation

# Kopma

Ya ilaç molekülünden bir grubun koparılması ya da molekülü oluşturan daha ufak moleküllere ayrılması şeklinde olur. **Çeşitli şekillerde olur :**

**Hidroliz : Esterazlar** (asetilkolin esteraz, psödokolin esteraz: asetilkolin, süksinilkolin, prokain, aspirin..), **peptidazlar** (proinsülin) ya da **amidazlar** (prokainamid, indometazin, lidokain) tarafından yapılırlar.

**Dekarboksillenme :** Çeşitli **dekarboksilaz** enzimlerin yardımıyla yapılır. (Alfa metil dopa, histidin, L- Dopa..)

**Glikozidlerin hidrolizi :** Örn. Dijital glikozidlerinin vücutta **beta glukuronidaz** tarafından biyotransformasyonu.

## **İNDİRGENME (REDÜKSİYON)**

**Kloralhidrat**

**Trikloretanol + Su**

**Paranitrobenzoik asit**

**PABA**

## **HİDROLİZ (KOPMA)**

**Asetilkolin AcE**

**Kolin + Asetik asit**

**Atropin**

**Tropin + Tropik asit**

**Skopolamin**

**Skopin + Tropik asit**

**Dekarboksillenme**

**Histidin**

**Glikozitlerin Hidrolizi**

**Glikozit**

**Aglikon + Şeker**



- **İzomerizasyon**

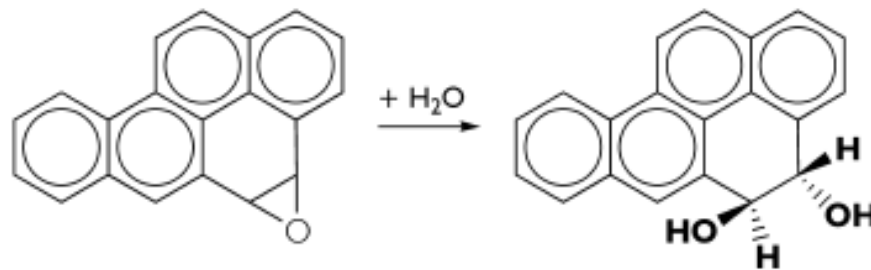
- Köpeklerde *dl*- $\alpha$ -Methylfluorene-2-acetic acid (NSAİİ) izomerizasyon ile BT uğratılır.
- *l*-enantiomer'i *d*-enantiomer'ine çevrilir.
- *d*-enantiomer değişime uğratılmaz.

- **Detiyoasetilasyon**

- *Spirolactone* detiyoasetilasyonla aktif metaboliti *canrenon*'a dönüşür. Gerçekte aktif metaboliti *7 $\alpha$ -thiomethylspiro lacton*'dur. Spirolacton potasyum tutucu diüretikler sınıfında bulunan bir antimineralokortikoid'dir. Kalp yetmezliği ve siroza bağlı ascites gibi ödemli durumlarda kullanılır.

# Hidratasyon

- Hidrolizin özelleşmiş bir formudur.
- Epoksitler dihidrotiyol oluşmasına aracılık eden epoksit hidrolaz enzimiyle hidratasyona (su eklenmesi) tabi tutulurlar.
- Prekarsinojenik polisiklik hidrokarbon epoksitleri bu reaksiyona tabi tutulurlar.



**Figure 1.29** Hydration of benzo[a]pyrene-4,5-epoxide.

# Konjugasyon-1

Bir ilaç veya onun metabolitinin molekülüne bir radikalin veya endojen bir molekülün kovalent bağla bağlanmasıyla olur. 8 çeşidi vardır. İlki hariç diğerleri mikrozomal olmayan enzimlerle yapılır. Olaya **konjugasyon**, meydana gelen ürünlere **konjugat** denir. Konjugatlar genellikle daha kolay atılabilen polar maddelerdir.



# Konjugasyon-2

**1. Glukuronik asitle birleşme : UDP- glukuronil transferaz** enzimi aracılığıyla yapılır. Mikrozomal bir enzimdir. (Kloramfenikol, salisilik asid, morfin...),

Glukuronatlar genellikle inaktif olup kısmen böbreklerden kısmen de karaciğer hücreleri tarafından safra içine itrah edilirler (=atılırlar). Safra içinde barsağa gelen konjugatlar barsak lümenindeki beta-glukuronidaz (= beta- glikozidaz) enzimi ile hidroliz edilir, serbest hale geçen ilaç absorbe edilerek portal dolaşım içinde karaciğer hücrelerine erişebilir. Böylece “**entero hepatik siklüs**” oluşabilir. Bu olay ilaç etkisini önemli ölçüde uzatır.

**Kedilerde bu enzimi kodlayan GEN yoktur.**

## Konjugasyon-3

- 2. N- metilasyon :** N- metil transferaz enzimleri tarafından yapılır. Örn. Noradrenalin'den, feniletonalamin N- metil transferaz enzimi ile adrenalin oluşması....
- 3. O- metilasyon :** O- metil transferaz enzimi ile yapılır. Örn. Adrenalin ve noradrenalin'in COMT ile inaktivasyonu.
- 4. N- asetilasyon :** N- asetil transferaz (**NAT**) enzimleri tarafından yapılır. **Genetik** nedenlerle bu enzimin **az** olduğu kişilere “**yavaş asetilleyciler**” adı verilir. (Histamin, izoniazid, sülfonamidler...)

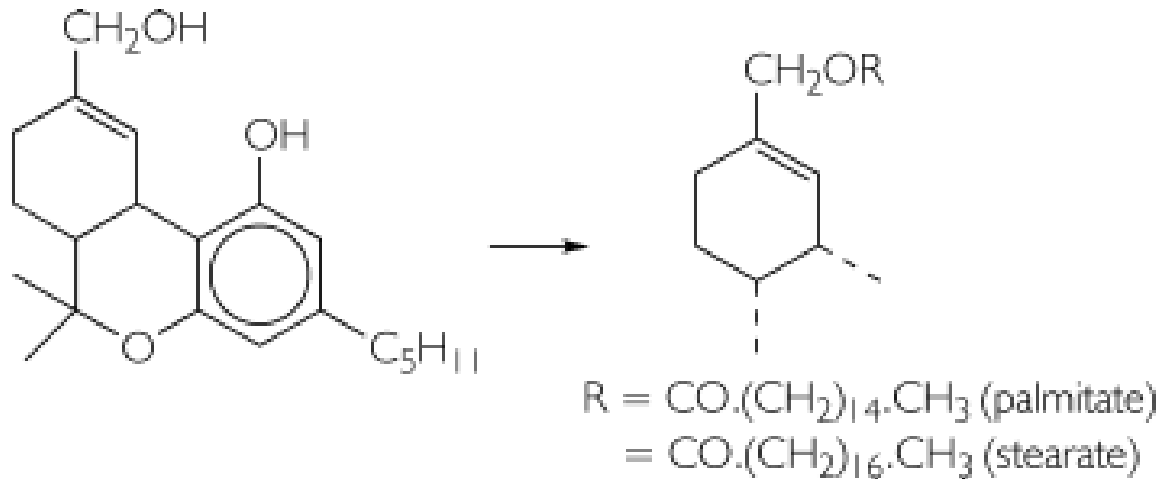
Köpeklerde asetilasyon yeteneği kısıtlıdır

# Konjugasyon-4

- 5. Sülfat ile konjugasyon (=sülfatasyon) :**  
Sülfotransferaz enzimi ile katalizlenir. Örn. Sülfonamidler, östrojenlerin , asetaminofen....
- 6. Glutation ile konjugasyon :** Bu olay “glutation- S-transferaz “ enzimi ile katalizlenir. Örn. Aromatik hidrokarbonlar...,
- 7. Amino asitle konjugasyon :** İlaçlar burada glisin veya glutamin ile konjuge edilirler. (örn. Benzoik asitten glisin ile hipürik asid oluşumu),
- 8. Diğer konjugasyonlar :** Purin ve pirimidin analogu ilaçlar, riboz ve riboz fosfatlarla ribonukleozid ve ribonukleotid konjugatlarına dönüştürülürler

# Yağ asitleri ile birleşme

- karaciğer mikrozomal enzimlerinin katalizlediği bir reaksiyondur.
- 11-hidroksi-9-tetrahidrokannabiol (Cannabis) stearik ve palmitik asit gibi yağ asitleri ile birleşerek BT tabi tutulur.



**Figure 1.50** The conjugation of 11-hydroxy- $\Delta^9$ -THC to palmitic and stearic acids.

# **Biyooaktivasyon**

**Asetominofen (zehir-kedide)**

**Metanol (zehir)**

**Kloroform (CHCl<sub>3</sub>)**

**Kloralhidrat (ön ilaç)**

**Hint yağı (ön ilaç)**

**Amitriptilin (ön ilaç)**

**N-asetil-p-benzokinonimin**

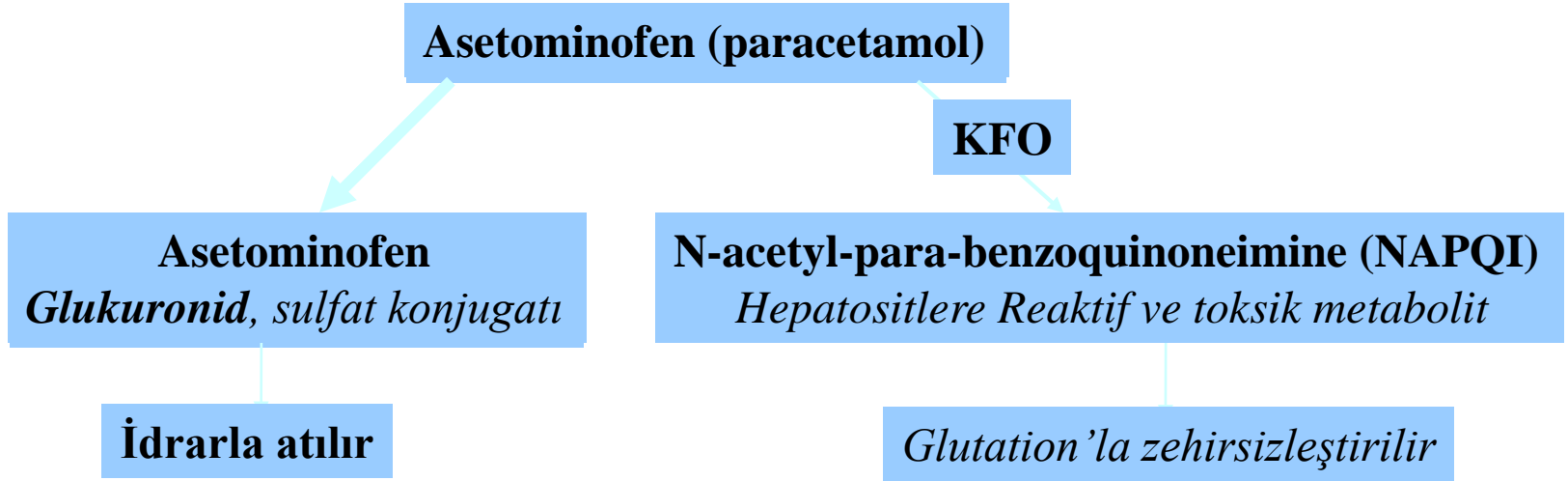
**Formaldehit + formik asit**

**Fosgen (COCl<sub>2</sub>)**

**Trikloretanol**

**Risinoleik asit**

**Nortriptilin**



**Kedilerde asetominofen çok toksiktir**

**Glukuronid formasyonu çok yavaştır,**

**Glukuronid tranferaz enziminin az sayıda izoformuna sahiptir**

**Bu enzim eksikliği nedeniyle ilaç yine bu türde sınırlı kapasiteli sulfat'la konjuge edilir**

**Sınırlı olan sulfatla konjugasyon doyurulduğunda geriye KFO ile NAPQI dönüşüm kalır**

**Glutation sentezi ilaç varlığında baskılanır ve glutation depoları NAPQI hızla tüketilir**

**Heme'deki Fe ve globulin zincirindeki sülfidril grupları NAPQI'nın etkilerine çok duyarlıdır**

**NAPQI,  $F^{++}$ 'i,  $Fe^{3+}$ 'e oksitler ve MetHb mg, kedilerde MetHb redüktaz aktivitesi de sınırlıdır**

**Glutation: elektrofilik radikallerin oksidatif hasarına karşı karaciğer hücrelerini korur**

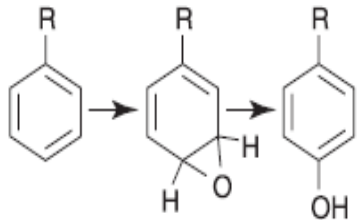
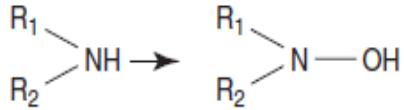
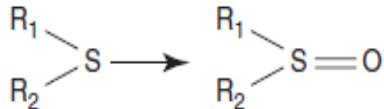
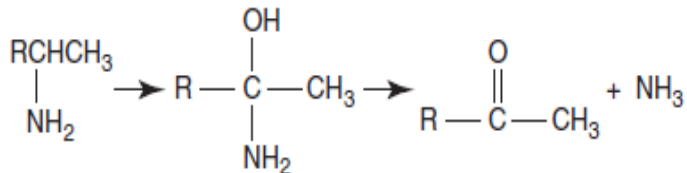
# BT'nun klinik sonuçları

- İNAKTİVASYON (detoksifikasyon)
- AKTİVASYON

## TERAPÖTİK YÖNDEN ÖNEMİ

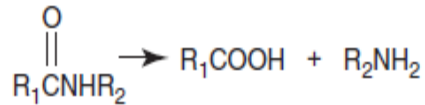
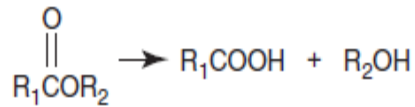
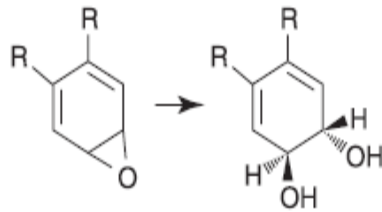
- İlaçların kullanılış yolu ve dozunun belirlenmesinde
  - » İlk geçiş etkisi (pre-sistemik eliminasyon), heparin, adrenalin
  - » Ruminantlarda oral yolla ilaç kullanımı????
- Kullanılış ritminin belirlenmesi
  - » Hızlı metabolize edilen ilaçların sık aralıklarla kullanımı
- İnaktivasyon yetmezliği durumlarında olası istenmeyen etkilere karşı önlem alınması (doz azaltılması gibi)
- BT aşamasında etkileşebilen ilaçların etki mekanizmalarının açıklanması ve etkileşmelere karşı önlem alınması

## Major Reactions Involved in Drug Metabolism

	Reaction	Examples
I. <i>Oxidative reactions</i>		
<i>N</i> -Dealkylation	$\text{RNHCH}_3 \rightarrow \text{RNH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$	Imipramine, diazepam, codeine, erythromycin, morphine, tamoxifen, theophylline, caffeine
<i>O</i> -Dealkylation	$\text{ROCH}_3 \rightarrow \text{ROH} + \text{CH}_2\text{O}$	Codeine, indomethacin, dextromethorphan
Aliphatic hydroxylation	$\text{RCH}_2\text{CH}_3 \rightarrow \text{RCHOHCH}_3$	Tolbutamide, ibuprofen, phenobarbital, meprobamate, cyclosporine, midazolam
Aromatic hydroxylation		Phenytoin, phenobarbital, propranolol, ethinyl estradiol, amphetamine, warfarin
<i>N</i> -Oxidation	$\text{RNH}_2 \rightarrow \text{RNHOH}$ 	Chlorpheniramine, dapsone, meperidine
<i>S</i> -Oxidation		Cimetidine, chlorpromazine, thioridazine, omeprazole
Deamination		Diazepam, amphetamine



## II. Hydrolysis reactions

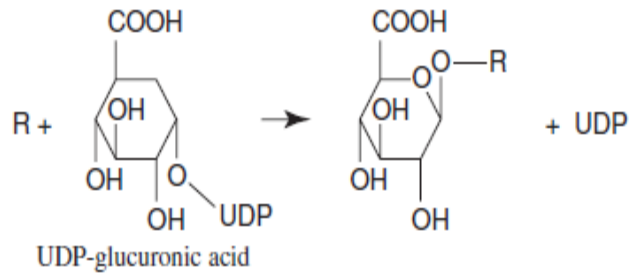


Carbamazepine

Procaine, aspirin, clofibrate, meperidine,  
enalapril, cocaine  
Lidocaine, procainamide, indomethacin

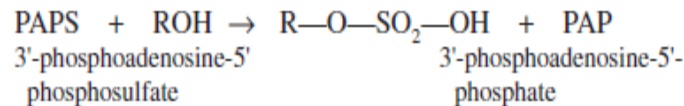
## III. Conjugation reactions

### Glucuronidation



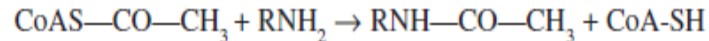
Acetaminophen, morphine, oxazepam, lorazepam

### Sulfation



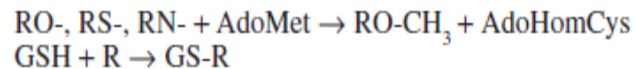
Acetaminophen, steroids, methyl dopa

### Acetylation



Sulfonamides, isoniazid, dapsone,  
clonazepam (see Table 3-3)

### Methylation Glutathione conjugation



L-Dopa, methyl dopa, mercaptopurine, captopril  
Adriamycin, fosfomycin, busulfan

## **Biyotransformasyon'u deęiřtiren faktörler**

**Tür ve ırk**

**Yaş**

**Seks**

**Genetik yapı**

**Collie'lerde ivermektin duyarlılığı ( ? )**

**Patolojik durum**

**Ksenobiyotięe bağlı faktörler**

**enzim inhibisyonu ve indüksiyonu**

# Tür

## **Biyotransformasyonda tür faktörü**

**Asetil salisilik asit** bütün türlerde hidroliz sonucu salisilik aside dönüştükten sonra, köpekte glukuronik asitle birleşerek, kedide % 50 oranında glisinle birleşerek (salisilürik asit), tavşanda ise, hidroksilasyonla

## **Klorpromazin (largaktil)**

Tavşan	hidrosile edilir.
Köpek	sülfoksit biçiminde,
farede	demetile formda elimine edilir.

**Kedi** glukuronil transferaz yoktur.  
glukuronid formunda inaktive edilen asetilsalisilik  
Kediler bazı oksitleyici enzimlerden de yoksundur.  
barbituratlar dikkatli kullanılmalı

Köpeklerde asetile edici enzimler yeterince çalışmaz

At ve domuzlara göre ruminantlarda hepatik mikrozomal oksidazlarla BT daha hızlıdır.  
Atlarda yavaş hepatik metabolizma nedeni ile tilozin, tiamulin, monenzin içeren yemler kontrendikedir ve ölümcül olabilir

Domuzlarda sülfatla konjugasyon yeterli değildir, bu durumun glukuronid şekillenmesi ile telafi edildiği düşünülmektedir.

# Kedilerde

- Organik fosforlu bileşikler, aspirin, kloramfenikol, fenitoin ve griseofulvin uygun dozaj rejimlerinde verilmedikçe toksik olabilir.
- Parasetamol kedi'de KONTRENDİKEDİR
- İyot ve türevleri, benzil benzoat, fenol ve krezol özellikle toksiktir.
- Kediler ototoksisiteye de duyarlıdır.
  - Gentamisin, streptomisin, neomisin

# Hayvanlarda asetil transferazlar

- 2 tip N-asetiltransferaz bilinmektedir.
- Tavşan ve dozuz yüksek asetilasyon kapasitesine sahiptir. Kanatlılar ve atlar düşük kapasiteye sahiptir.
- Köpekler fonksiyonel NAT-1 ve NAT-2 ifade edemez.
- Sülfonamidler için gereklidir. Kedilerde sadece NAT1 vardır.
- İnsan ve tavşanda NAT aktivitesi genetik polimorfizm gösterir.(hızlı veya yavaş olabilir)

# İrk ve genetik

- KFO aktivitesinde farklılıklar
- Bazı rat suşarında glukuronik aktivite zayıf
- Chow-Chow 'lar yüksek dozda morfini tolere edebilirler
- Choralis ırkı sığırlar OP insektisitlere duyarlı
- Colli ırkı köpeklerde KBE defekti
- Bazı tavşanlarda atropinesteraz
- İnsanlarda atipik ChE

- Seks
  - Genelde deneysel düzeydedir
- Yaş
  - Fotüs ve yenidoğanlarda BT zayıf
- Fizyolojik ve Patolojik durum
  - Gebelikte GK aktivitesi zayıf
  - Karaciğer hasarı
- Beslenme, çevre ısısı

# Mikrozomal enzim indüksiyonu / inhibisyonu

Mikrozomal bir enzimin substratı olan bir madde tarafından sentezinin arttırılmasına (ya da yıkımının yavaşlatılmasına) mikrozomal **enzim indüksiyonu**, enzimin inhibe edilmesine ise mikrozomal **enzim inhibisyonu** denir.

Enzim indüksiyonununun pratik önemi; artmış olan enzim etkinliği sonucu, bu enzimler tarafından inaktive edilen ilaçların vücutta **yıkımının artması** ve **etkinliğinin azalmasıdır**.

Enzim inhibisyonunda ise, birçok ilacın inaktivasyonu önlenerek onların **farmakolojik etkileri güçlenir ve plazmadaki ilaç düzeyleri toksik düzeye çıkabilir**.



# Mikrozomal enzim indüksiyonu

- 3 temel özellik
  - Latent periyotları vardır, Dönüşümlüdür ve Spesifik değildir.
  - OTO-İNDÜKSİYON: Bazı ilaçlar kendilerini yıkımlayan enzimleri indüklerler ve kendi inaktivasyonlarını hızlandırırlar (**barbitüratlar**)
  - Bazı ilaçlar bir CYP enzimi tarafından reaktif bir ara ürüne oksitlendikten sonra (metabolit), kendini yıkan enzimi irreversibl inaktive ederek kendi yıkımlarını yavaşlatırlar. Bu ilaçlara “ intihar tipi inhibitörler” adı verilir. Örn. : Etinil estradiol, kloramfenikol, sekobarbital

# Sitokrom P450 (CYP) enzimlerini indükleyen veya inhibe eden ilaçlar

<b>Enzim</b>	<b>İndükleyiciler</b>	<b>İnhibe Ediciler</b>
<b>CYP1A2</b>	<b>Sigara dumanı</b> , kömürde kızarmış et, <b>fenitoin</b> ,	<b>Simetidin</b> , siprofloksasin,
<b>CYP2C9</b>	<b>Barbitüratlar</b> , <b>fenitoin</b> , Karbamazepin, rifampin	İzoniazid, ketokonazol, ko-trimoksazol, <b>simetidin</b> ,
<b>CYP2C19</b>	İndüklenemez	Flukonazol, omeprazol, <b>kloramfenikol</b>
<b>CYP2D6</b>	İndüklenemez	Klorfeniramin, <b>simetidin</b> , antidepresanlar
<b>CYP3A4</b>	Fenitoin, karbamazepin, <b>rifampin</b> , barbitüratlar	<b>Greyfurt suyu</b> , kırmızı şarap, kalsiyum kanal blokerleri, kloramfenikol

# Kloramfenikol-fenobarbital etkileşmesi

- Önceden kloramfenikol verilmiş hayvanlara fenobarbital verildiğinde
  - **Fenobarbital anestezi süresi uzar**
  - Nedeni enzim inhibisyonu nedeniyle fenobarbital metabolizması tam yapılamaz
- Önceden fenobarbital verilmiş hayvanlara kloramfenikol verildiğinde
  - **Kloramfenikol hızla metabolize edilir ve etkisiz kalabilir**
  - Nedeni enzim indüksiyonu nedeniyle kloramfenikol hızlı metabolize edilir ve kan yoğunluğu azalır
- Hayvanlara herhangi bir ilaç uygulamadan önce daha önce bir ilaç verilip verilmediği mutlaka sorgulanmalıdır

# **KFO ile kompleks yaparak ilaç metabolizmasını engelleyen ilaçlar**

Amphetamine

Cimetidine

Dapsone

Methamphetamine

Diphenylhydramine

Erythromycin

Fenfluramine

Alkol

Itraconazole

Ketoconazole

Methadone

Nortriptyline

SKF 525A

Sulfanilamide

Piperonyl butoxide









## **Mikrozomal enzim indüksiyonu (MEİ)**

Varfarin, rifampin, fenilbutazon, fenobarbital ve PAH

## **Mikrozomal enzim inhibisyonu**

Simetidin, diazepam, teofilin, kloramfenikol gibi ilaçlar

## B. Cytochrome P450 isozymes

Inducers	Cytochrome	Substrates	Inhibitors
Barbecued meat, tobacco smoke, omeprazole AhR  Arylhydrocarbon receptor	 CYP 1A2	Clozapine, estradiol, haloperidol, theophylline	Fluoroquinolone
Phenobarbital, Rifampicin CAR  Constitutive androstane receptor	 CYP 2C9	Ibuprofen, Losartan	Isoniazid, Verapamil
Rifampicin, carbamazepine, dexamethasone, phenytoin, St. John's wort PXR  Pregnane X-receptor	 CYP 2D6	Carvedilol, metoprolol, tricyclic antidepressants, neuroleptics, SSRI, codeine	Quinidine, fluoxetine
Rifampicin, carbamazepine, dexamethasone, phenytoin, St. John's wort PXR  Pregnane X-receptor	 CYP 3A4	Ciclosporin, tacrolimus, nifedipine, verapamil, statins, estradiol, progesterone, testosterone, haloperidol	HIV protease inhibitors, amiodarone, macrolides, azole antimycotics, grapefruit juice

### C. Drug interactions and cytochrome P450

