FABAD Farm. Bil. Der.
7, 89 - 101, 1982

FABAD, J. Pharm. Sci.
7, 89 - 101, 1982

Farmakokinetik İlaç Etkileşmeleri II

Gül AYANOĞLU (*)

Özet: Farmakokinetik ilaç etkileşmeleri, ilaçların birbirleri ile absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve/veya eliminasyon düzeyinde etkileşmelerini kapsamaktadır. Ve bunlar sonucunda bir ilaç diğerinin etkisini arttırabilir, azaltabilir veya değiştirebilir.

Absorpsiyon düzeyindeki etkileşmeden özellikle absorpsiyonu zor olan ilaçlar etkilenir. Bu düzeydeki etkileşmelere ortamın pH'sı, mide barsak kanalının motilitesi, salgıları, iyon çifti, kompleks ve şelat teşkili gibi çeşitli fizyolojik ve fizikokimyasal nedenler sebep olabilir.

Çeşitli vücut proteinlerine, özellikle plazma proteinlerine bağlanma düzeyindeki yarışma sonucu bir ilaç diğerinin dağılımını etkileyebilir. Bu tip etkileşme özellikle oral antikoagülanlar, oral hipoglisemik ajanlar ve bilirubin için önemlidir.

Biyotransformasyon düzeyinde etkileşme iki çeşittir: enzim indüksiyonu yapan bileşikler genel olarak bu enzimler tarafından yıkımlanan ilaçların biyotransformasyonunu hızlandırarak etkinliğini azaltırlar. Ancak metabolitlerin aktif veya toksik olduğu hallerde indüksiyon diğer ilacın etkinlik veya toksisitesini arttırır. Bazı ilaçlar ise enzim inhibisyonu yaptıklarından bu enzimler tarafından yıkımlanan ilaçların etkinlik veya toksisitelerinde artmaya neden olurlar, Böbreklerden ıtrah düzeyinde etkileşme ise idrar pH sının değişmesi veya tubüler sekresyon düzeyinde yarışma sonucu olmaktadır.

Bu yazımızda Farmakokinetik ilaç Etkileşmeleri üzerindeki literatür derlemesinin son kısmını teşkil eden biyotransformasyon düzeyindeki etkileşmeler ile böbreklerden itrah düzeyindeki etkileşmeler verilmektedir.

PHARMACOKINETIC DRUG INTERACTIONS II

Summary: Pharmacokinetic drug interactions covers the interactions during absorption, distribution, biotransformation and/or excretion. As a result of these interactions, one drug can increase or decrease the activity of another drug or cause qualitative changes in its effect.

(*) H. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Bölümü, Hacettepe - Ankara.

Drug absorption can be altered by changes in gastrointestinal motility and changes in the pH of gut fluids, binding or chelating can occur prior to absorption and drugs can cause gastrointestinal lesions which may decrease the absorption of other drugs.

Interaction can occur as a result of competition for binding to various proteins. The concentration of some acidic drugs at the sites of action can be altered as a result of displacement from plasma protein binding sites. This type of interaction is especially important for oral anticoagulants, oral hypoglyceamic agents and bilirubin.

Drug metabolism can be accelerated by administration of compounds which cause induction of liver microsomal enzymes and the usual result is decreased pharmacological activity and tolerance. There are some exceptions where induction causes increase in the toxicity of a drug since the metabolites are toxic. Conversly, one drug may inhibit the metabolism of another causing cumulation and toxicity.

Interaction during excretion is observed as a result of changes in urine pH or competition for active renal tubular secretion.

In this article the interactions in biotransformation and excretion levels from kidneys, which forms the last part of our literature review on pharmacokinetic drug interactions, are stated.

Bu konu üzerindeki ilk kısımda ADME tipi etkileşmelerin absorpsiyon ve proteinlere bağlanma düzeyi ile ilgili yayınlar gözden geçirilmişti. Bu ikinci kısımda ise biyotransformasyon düzeyinde ve böbreklerden ıtrah düzeyinde olan etkileşmelere ait yayınlar gözden geçirilecektir.

3. Biyoransformasyon Düzeyinde Etkileşme :

Bu düzeyde etkileşme, farmakokinetik ilaç etkileşmeleri arasında önemli bir grup oluşturmaktadır. Bir ilaç diğerinin biyotransformasyonunu uyarabilir veya inhibe edebilir ve bunun sonucunda ikinci ilacın etkinliği azalabilir veya artabilir. Etkilenen yolakların ilaçların detoksifikasyon veya aktivasyonlarından sorumlu olmalarına göre, bu yolakların etkilenmesi ile farmakolojik aktivitede azalma veya artma gözlenebilir. Bu etkiler tek bir bileşik veya belli bir grup bileşiği ilgilendirdiğinde özgüldür, veya örneğin karaciğer mikrozomal enzim sistemi gibi çeşitli bileşiklerin biyotransformasyonundan sorumlu enzimlerle ilgili ise geniş kapsamlıdır (1, 2). Bu etkiler karaciğer veya diğer dokularda oluşabileceği gibi absorpsiyon sırasında barsaklarda da meydana gelebilir ve esas itibariyle enzim inhibisyonu ve enzim indüksiyonu olarak iki sınıfta toplanabilirler.

a) **Enzim İndüksiyonu (İlaç Biyotransformasyonunda Artış) :**

Enzim indüksiyonu yapan bileşikler bu enzimler tarafından yıkımlanan ilaçların biyotransformasyonunu hızlandırırlar. Lipidlerde çözünen birçok bileşiğin hayvanlarda hepatik mikrozomal enzim aktivitesini indükliyerek ilaç metabolizmasının nonspesifik olarak arttırabildikleri gösterilmiştir. İnsanda da barbitüratlar, glutetimid, meprobamat, klorpromazin, difenilhidantoin, pirimiden, karbemazepin, etklorvinol, antipirin, fenilbutazon, griseofulvin, spironolakton, hidrokortizon, rifampisin gibi ilaçların ve çeşitli insektisitlerin enzim indüksiyonu yaptıkları gösterilmiştir. Bu bileşikler genellikle safra ile ilaç atılmasını da arttırırlar (1, 3, 4 - 29). Tablo 2.

Tablo 2. İnsanda Enzim İndüksiyonu Yapan Bazı Bileşikler ve Bunlardan Etkilenen İlaçlar

İndüksiyon Yapan Bileşik	Etkilenen İlaç
Fenobarbital ve	Oral Antikoagülanlar, (7, 33 - 35)
Diğer Barbituratlar (9)	Digitoksin, (28)
	Difenilhidantoin
	Dipiron
	Kortisol (8)
	Testosteron
	Bilirubin (38)
Glutetimid	Glutetimid (6)
	Oral Antikoagülanlar
	Dipiron
Alkol (Alkoliklerde)	Tolbutamid
Kloral hidrat	Oral Antikoagülanlar (6, 33)
Difenilhidantoin (6, 16)	Kortisol
Metilfenilhidantoin	Kinidin (20)
Rifampisin (6, 25)	Tolbutamid (25)
	Heksobarbital (25)
	Oral Kontraseptifler
Hidrokortizon (24)	Antipirin, fenilbutazon

İndüksiyon yapan bir bileşiğin verilmesi ile sadece kendisinin değil, diğer birçok ilacın ve mikrozomal enzimler için substrat olan fizyolojik bileşiklerin de biyotransformasyonları hızlanır. Öte yandan normal şartlarda kişiler arasında ilaçların biyotransformasyonu çok fazla bireysel değişkenlik gösterebildiği gibi indüksiyon nispeti de oldukça geniş bir bireysel değişkenlik göstermektedir (30).

İndüksiyon genellikle birkaç gün veya haftada gelişir ve ilaç kesildikten benzer bir süre sonra sona erer. DDT gibi klorlu hidrokarbon yapısındaki bileşiklerin etkisi genellikle daha uzun sürer, zira vücutta yağ dokusunda birikirler ve uzun bir biyolojik yarı ömürleri vardır.

Genellikle ilaç metabolitlerinin aktivitesi çok düşüktür veya inaktiftirler. Bu nedenle indüksiyon yapan ajanlar kendikendilerinin veya diğer ilaçların etkinliğini azaltırlar. Bu da barbitüratlar gibi bazı ilaçlara karşı biyokimyasal tolerans gelişmesini açıklar (1, 31). Metabolitlerin aktif olduğu hallerde ise indüksiyon sonunda ilacın etkinliği artacaktır. Bazı metabolitler ise toksiktirler ve indüksiyon toksisitede artmaya neden olur. Örneğin, parasetamol, furosemid veya izoniazidin yüksek dozlarıyla gözlenen hepatotoksisite daha önceden indükleyici ajana maruz kalmış kişilerde daha şiddetlidir. Fenasetinin neden olduğu methemoglobinemi ve hemoliz için de aynı durum söz konusudur (1, 32).

Barbitüratlar ve diğer hipnotikler tarafından oral antikoagülanların metabolizmalarının uyarılması bu gruptan önemli etkileşmeler arasındadır. Uzun süreli varfarin tedavisindeki bir hastaya barbitürat da verilirse bir kaç hafta sonra antikoagülan etkide azalma görülür ve başlangıçtaki etkiyi sağlayabilmek için varfarin dozunun 2 - 4 katı arttırılması gerekir. İndükleyici ajan (barbitürat) tedaviden çekilince varfarin dozu yeniden ayarlanmalıdır, zira enzim aktivitesi 1 - 4 haftada normale dönecektir. Genellikle hasta taburcu edildikten sonra durum tehlike arzeder, çünkü sedatif ilaç o zaman kesilir ve bir süre sonra indüksiyon kaybolacağından antikoagülan etkinlik artar (7, 33 - 35). Bu nedenle oral antikoagülan verilen hastalarda hipnotik olarak indüksiyon yapıcı etkisi çok düşük veya hiç olmayan benzodiazepinlerin, özellikle nitrazepamın kullanılması önerilmektedir (1, 33, 36).

Öte yandan, son yıllarda enzim indüksiyonundan özellikle hiperbilirubinemi tedavisinde yararlanılması yönünde çalışılmaktadır. Bilirubini biyotransformasyona uğratan UDP-glukuronil transferaz enzimi indüklenebilmekte ve bu suretle vücuttaki bilirubin seviyeleri düşürülebilmektedir. Örneğin, Gilbert sendromunda hastaların 2 hafta süreyle fenobarbital veya glutetimidle tedavisi sonucu plazma serbest bilirubin seviyelerinin azaltılabileceği gös-

terilmiştir (37). Bu etki ancak enzim seviyesi tedaviden önce düşük olan hastalarda görülebilmektedir.

Bir diğer yaklaşım da, anneye gebeliğin son birkaç haftasında ufak doz fenobarbital verilmek suretiyle neonatal hiperbilirubinemi insidansının azaltılmasıdır. Bu tedavinin bebeğin sağlığı ve nörolojik fonksiyonları üzerine zararlı bir etkisi olmadığı gibi hiperbilirubinemiyi de azalttığı gösterilmiştir (38 - 41).

b) Enzim İnhibisyonu (İlaç Biyotransformasyonunun İnhibisyonu) :

İlaç metabolizmasının inhibisyonu etkide uzama, artma ve hatta toksisitenin artması gibi bir riskle sonlanabilir. Bu tip etkileşme de karaciğer mikrozomal enzimleri ile ilgili olup geniş kapsamlı olabilir veya spesifik bir enzimin inhibisyonuna bağlı olarak belli ilaçlar için özgüllük gösterebilir. İnhibisyon substratlar arasında yarışma ilaç taşınmasının bozulması, hepatik glikojenin boşalması veya hepatotoksisite nedeni ile enzim aktivitesinin fonksiyonel olarak bozulması sonucu meydana gelebilir (1).

Genel olarak karaciğer enzimlerinin inhibisyonu ile ilgili etkileşme örnekleri Tablo 3'de verilmiştir. Bazı sık kullanılan ilaç kombinasyonlarında bir ilacın diğerinin metabolizmasını inhibe etmesinden dolayı etkinin artması olasıdır ve bunlardan etkinliği fazla olanın tek başına daha yüksek dozda kullanılması ile de aynı etkiyi elde etmek mümkündür. Örneğin sultiam ve etilfenasemidin fenitoin metabolizmasını, PAS'in izoniazid metabolizmasını veya ferfenazidin nortriptilin metabolizmasını inhibe etmesinde olduğu gibi (42).

Metabolik inhibisyonun diğer bir şekli konjugasyon için substrat düzeyinde yarışmadır (2). Konjugasyon reaksiyonlarının kapasitesi sınırlıdır ve aynı yoldan konjuge olan iki ilaç bir arada verildiklerinde bunlar yarışmak suretiyle birbirlerinin konjugasyon oranlarını azaltabilirler. Örneğin asetaminofen ve salisilamid her ikisi de sulfat ve glukuronat konjugatlarına dönüşürler. Özellikle sulfat oluşmasının kapasitesi sınırlıdır ve sadece asetaminofen yüksek dozda verildiğinde bile sulfat konjugatının oluşma oranı düşer. İki ilaç bir arada verildiğinde ise her ikisinin de sulfat konjugatlarının oranı azalacaktır. Öte yandan salisilamid, asetaminofenin glukuronik asitle konjugasyonunu da azaltarak genelikle yarı ömrünü uzatır. Benzer bir yarışma salisilat ile salisilamid arasında glukuronik asitle birleşme düzeyinde de söz konusudur. Bu tip narkotik olmayan analjezikler sık kullanıldıkları ve bazı müstahzarlarda bir arada bulundukları için etkileşme önemli olabilir (43, 44). Benzer bir etkileşme absorpsiyon sırasında ilk geçiş etkisine maruz kalma düzeyinde de gözlenebilir. Bu takdirde iki ilaç bir arada verildiğinde biri diğerinin konjugasyonunu azaltarak biyoyararlanımını arttırabilir (45, 49).

Tablo 3. Bazı Enzim İnhibitörleri ve Bunlardan Etkilenen İlaçlar

Enzim İnhibitörü	Etkilenen İlaç
Allopurinol	*6 Merkaptopurin (2, 50) *Azotiopirin (2, 50) Antipirin, Bishidroksikumarin
Bishidroksikumarin	*Difenilhidantoin (42) *Tolbutamid (42) *Klorpropamid (42) Fenobarbital
Disulfiram	*Difenilhidantoin (1, 42, 50) Antipirin (57), varfarin
Fenilbutazon, Oksifenbutazon	*Tolbutamid (42) *Klorpropamid (42) *Difenilhidantoin (42, 53)
Feniramidol	Difenilhidantoin, Tolbutamid Varfarin, Bishidroksikumarin
INAH ve PAS	*Difenilhidantoin (42, 57)
Klofibrat	Tolbutamid, Difenilhidantoin Bishidroksikumarin
Kloramfenikol	*Tolbutamid (42) Difenilhidantoin (60) Bishidroksikumarin Siklofosfamid
Sulfafenazol Sulfametaziol	*Tolbutamid (42) *Difenilhidantoin (42)
Sultiam	*Difenilhidantoin (21, 42)

Allopurinol tarafından ksantin oksidaz enziminin inhibisyonu sonu bu enzim tarafından yıkımlanan 6-merkaptopurin ve azotiopirinin vücutta birikmeleri önemli bir etkileşmedir. Lösemide, özellikle hastaya kemoterapi uygulanıyorsa hiperürisemi görülür ve tadaviye allopu-

(*) Ciddi ilaç entoksikasyonlarına neden olabilecek etkileşmeler

rinol ilavesi olağandır. Ancak hekimin etkileşmeyi göz önüne almayarak antilökemik ajanı mutad dozda kullanması sonucu gelişen ve ölümle sonlanan toksisite olguları bildirilmiştir (1, 2, 50). Aynı durum böbrek transplantasyonunu takiben immünosüpresif olarak azotiopirin alan hastalar için de söz konusudur (3. Bu gibi hallerde kemoterapötik veya immünosupresif ajanın dozunun % 25'e düşürülmesi önerilmektedir.

Benzer bir durum MAO Monaamin oksidaz) inhibitörü ilaç alan hastalarda görülmektedir ve burada enzim irreversibl olarak inhibe edildiği için etki şiddetli ve uzun sürelidir. Bu ilaçlar efedrin, amfetamin, metaraminol, tiramin (peynir gibi fermentasyona uğramış besinlerde de mevcuttur) gibi sempatomimetiklerin hipertansif etkilerini arttırmaktadır. MAO inhibitörleri ayrıca trisiklik antidepresanlar, meperidin ve antidiyabetik ajanlarla da etkileşebilirler (2, 50).

4. Böbreklerden Itrah Düzeyinde Etkileşme :

Bilindiği gibi, böbrekler yoluyla ilaç atılımını tayin eden mekanizmalar glomerüler filtrasyon, tubüler sekresyon ve tubüler reabsorpsiyondur. Böbrekte oluşan ilaç etkileşmeleri tubüler proçesler düzeylerinde meydana gelmektedir.

a) İdrar pH'sındaki Değişmeler :

Tubüler reabsorpsiyon pasif bir proçes olup ilacın lipidlerde çözünürlük ve iyonizasyon dereceleri tarafından belirlenir. Şöyle ki, idrar pH'sındaki değişmeler ilacın iyonizasyon derecesini etkileyerek reabsorbe olan nispeti değiştirebilir. Zayıf organik bazların (pKa : 7.5 - 10) klerensi idrar asitleştiğinde, zayıf organik asitlerin (pKa : 3.0 - 7.5) klerensleri ise idrar alkaliye kaydığında artacaktır, zira bu durumlarda iyonizasyon nispetleri artmış olacaktır. Mamafih zayıf organik asit veya baz yapısındaki ilaçların çoğu karaciğerde biyotransformasyon suretiyle elimine edildiklerinden, bir miktar değişmeden de atılsalar bu mekanizmanın total klerenslerine pek önemli bir katkısı olmaz. Ancak kinidin ve amfetaminler gibi bazı bazik ilaçların önemli kısmı idrarla değişmeden atılır ve idrar alkalileştirildiği takdirde vücutta kalış süreleri ve dolayısı ile etki süreleri uzatılabilir (1, 2, 3 48). Ammonyum klorür, askorbik asit gibi bileşikler verilerek idrar asitleştirildiğinde ise eliminasyonları hızlanır. Öte yandan salisilatlar, barbitüratlar gibi asidik ilaçlarla zehirlenmelerde hastaya bikarbonat verilerek zorlu alkali diürez suretiyle ilacın vücuttan uzaklaştırılması yoluna gidilmektedir.

Antiasitlerin her ne kadar absorplanmadıkları kabul edilirse de devamlı kullanma halinde idrar pH'sını yükselttikleri gösterilmiştir (48). Bu açıdan antiasitlerin hastanın kullandığı diğer ilaçların sadece absorpsiyonlarını değil, idrarla atılımlarını da etkileyebileceklerini hatır-

lamakta yarar vardır. Yüksek dozda vit C ise idrarı asitleştirir (51).

b) Aktif Tubüler Sekresyon İçin Yarışma :

Tubüler sekresyon aktif bir proçes olduğundan metabolik inhibitörler tarafından veya transport sistemi için yarışan diğer bileşikler tarafından azaltılabilir. Asidik ilaçlar ve ilaç metabolitleri ayrı transport sistemi tarafından taşındıklarından birbirleri ile yarışabilir ve biri diğerinin atılımını azaltarak vücutta birikmesine, dolayısı ile etkisinin şiddetlenmesine veya süresinin uzamasına neden olabilir. Bu şekilde etkileşen ilaçlar arasında p-amino hipurat, fenolsulfonftalein, sulfonamidler, asetázolamid, tiazid grubu diüretikler, diazoksit, klorpropamid, indometazin, salisilat, fenilbutazon, oksifenbutazon, sulfinpirazon, probenesit, penisilinler ve metotreksat sayılabilir. Bazı önemli etkileşmeler Tablo 4 de verilmiştir (1, 2, 52, 53, 56).

(Geliş Tarihi : 22.2.1982)

Tablo 4. Tubüler Sekresyon Düzeyinde Bazı Önemli Etkileşmeler

Sekresyonu İnhibe Eden İlaç	Sekresyonu İnhibe Edilen İlaç	Sonuç
Probenesit	Penisilinler	Etki süresinde uzama
Indometazin		
Sulfonamidler		
Sulfinpirazon	Salisilat Penisilin	
Salisilat	Klorpropamid Penisilin Metotreksat	Hipoglisemide artış
Fenilbutazon	Penisilin Hidroksiasetoheksamid (Asetoheksamidin aktif metaboliti)	Hipoglisemide artış
Kokain	Adrenalin Noradrenalin	

KAYNAKLAR

1. Prescott, L.F., «Clinically Important Drug Interactions,» **Drug**, 5, 161 - 186, 1973.

2. Yesair, D.W., Bullock, F.J., ve Coffey, J.J., «The Pharmacodynamics of Drug Interactions,» **Drug. Metab. Reviews**, 1, 35 - 70, 1972.

3. Nies, A.S., «Drug Interactions,» **Med. Clin. N. Amer**, 58, 965 - 975, 1974.

4. Roe, T.F., Podosin, R.L., ve Blaskovics M.E., «Drug Interactions Diazoxide and Diphenylhydantoin,» **J. Pediatr.**, 87, 480 - 484, 1975.

5. Azarnoff. D.L., «Drug Interactions», **Israel J. Med. Sci.**, 10, 346 - 348, 1974.

6. Remmer, H., «Induction of Drug Metabolizing Enzyme System in the Liver,» **Europ. J. Clin. Pharmacol.**, 5, 116 - 136, 1972.

7. Brecken Dridge, A., Orme N.L. E, Davies, S.S., Thorgeirsson ve Davies, D.S., «Dose - Dependent Enzyme Induction», **Clin. Pharmacol. Therap.**, 14, 514 - 520, 1972.

8. Kuntzman R., Jacobson, M., Levin, W., ve Conney, A.H., «Stimulatory Effect of N-Phenyl Barbital (phetbarbital) on Cortisol Hydroxylation in Man.,» **Biochem. Pharmacol.**, 17, 565 - 571, 1968.

9. Kellermann, G., ve Luyten-Kellermann, M., «Phenobarbital Induced Drug Metabolism in Man», **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 39, 97 - 104, 1977.

10. Valerino, D.M., Vesell, E.S., Aurori, K.C., ve Johnson, A,O., «Effects of Various Barbiturates on Hepatic Microsomal Enzymes,» **Drug Metab. Dispos.**, 2, 448 - 457, 1974.

11. Hildebrandt, A.G., Roots, I., Speck, M., Saalfrank, K., ve Kewitz, H., «Evaluation of Invivo Parameters of Drug Metabolizing Enzyme Activity in Man After Administration of Clemastine, Phenobarbital or Placebo.,» **Europ. J. Clin. Pharmacol.**, 8, 327 - 336, 1975.

12. Reinke, L. A, O'connor, M.F., Piepho R.W., ve Stohs. S.J., «A Comparison of the Inductive Effects of Phenobarbital, Methaqualone and Methprylen on Hepatic Mixed Function Oxidase Enzymes in the Rat», **Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.**, 11, 45 - 53, 1975.

13. Mathur P.P., Boren, J.A., Smyth, R.D., Reavey - Cantwell, N. H., «Age Differences Affecting Induction of Hepatic Drug Metabolizing Enzymes by Methaqualone and Phenobarbital in the Rat - res,» **Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.**, 11, 39 44, 1975.

14. Soliman M. R. I., Johnson H. D., ve Wade, A.E., «The In-

teractions of Inducers, Inhibitors and Substrates of Drug-Metabolizing Enzymes with Rat Liver Cytochrome P-450,» **Drug. Metab. Dispos.**, 2, 87-101, 1974.

15. Aurori, K.C., ve Vesell, E.S., «Comparative Stimulatory Effects of Four Phenothiazines on Hepatic Microsomal Enzymes,» **Drug Metab. Dispos.**, 2, 566-572, 1974.

16. Perucca, E ve Richens, A., «Paracetamol Disposition in Normal Subjects and in Patients Treated with Antiepileptic Drugs,» **Br. J. Clin. Pharmacol.**, 7, 201-206, 1979.

17. Levy R.H. ve Cutler, R.E., «Effect of Carbamazepine and Valproic Acid Clearance in Normal man,» **Clin Pharmacol. Ther.**, 25, 215 1979.

18. Neuvonen, P.J., D. Penttila, D., Lehtovarra, R., ve K. Aho, K., «Effect «Effect of Antiepileptic Drugs on the Elimination of Various Tetracycline Derivatives,» **Europ. J. Clin. Pharmacol.**, 9, 147-154, 1975.

19. Jaillon, P. ve Kates, R.E., «Phenytoin Induced Changes in Quinidine and 3-hydroxyquinidine Pharmacokinetics in Conscious Dogs», **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 213, 33-37, 1980.

20. Data, J.L., Wilkinson, G.R., ve Nies, A.S., «Interaction of Quinidine with Anticonvulsant Drugs», **New Eng. J. Med.**, 294, 699-702, 1976.

21. Kutl, H., «Interaction with Antiepileptic Drugs Involving Multiple Mechanisms,» Morselli, P.L., Garattini, S., Cohen, S. N., (ed), **Drug Interactions**, New York, Raven Press, s. 211-222, 1974.

22. Christransen, J., Dam, M., «Interaction Between Carbamazepine and Diphenylhydantoin and/or Phenobarbital in Epileptic Patients,» Marsell., P.L., Garattini, S., Cohen, S.N., (ed), **Drug Interactions**, New York, Raven Press, s. 285-288, 1974

23. Solomen H.M., Reich, S., Spirt, N., Abrams, N.B., «Interactions Between Digitoxin and Other drugs In vitro and Invivo,» **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, 179, 362-369, 1971.

24. Aarbakke, J.M.R., Bending ve Davies, D.S., «Increased Oxidation of Phenylbutazone During Hydro-cortisone Infusion in Man», **Br. J. Clin. Pharmacol.**, 4, 621-622, 1977.

25. Zilly, W., Ereimer, D.D., E. Richter, E., «Induction of Drug Metabolism in Man After Rifampicin Treatment Measured by Increased Hexobarbital and Tolbutamide Clearence,» **Europ. J. Clin. Pharmacol.**, 9, 219-227, 1975.

26. Bell, J.V., Hansell, M.M., Ecobichon, D.J., «The Influence of D.D.T. on the Ontogenesis of Drug - Metabolizing Enzymes in the Perinatal Rat,» **Toxicol.**

Appl. Pharmacol., 35, 165 - 177, 1976.

27. Kolmodin - Hedman, B., «Decreased Plasma Half - lives of Antipyrine and Phenylbutazone in Workers Cccupationally Exposed to Lindane and DDT,» Morselli, P.L., Garattini, S., Cohen, S.N., (ed), **Drug Interactions.** New York, Raven, Press, s. 249 - 257, 1974.

28. Nebert, D.W., Robinson, J.R., «Genetic and Environmental Factors Influencing Drug Metabolism,» Morselli, P.L., Garattini, S., Cohen, S.N., (ed), **Drug Interactions**, New York Raven Press, s. 51 - 63, 1974.

29. Klaassen, C.D., «Effect of Microsomal Enzyme Inducers on the Biliary Excretion of Cardiac Glycosides,» **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 191, 201 - 211, 1974.

30. Branch, R.A., ve Shand, D.G., «Re - evaluation of Intersubject Variation in Enzyme Induction in Man,» **Clin. Pharmacokin.**, 4, 104 - 110, 1979.

31. Sellman, R., Kanto, J., Raijola, E., Pekkarinen, A., «Induction Effect of Diazepam on Its Own Metabolism,» **Acta. Pharmacol. Toxicol.**, 37, 345 - 351, 1975.

32. Mitchell, J. R., Jollow, D.J., «Metabolic Activation of Acetaminophen, Furosemide, and Isoniazid to Hepatatoxic Substances», Morselli, P.L., Garattini, S., Cohen, S.N., (ed), **Drug. Interactions.**, New York, Raven Press, s. 65 - 79, 1974.

33. Breckendridge, A. ve Orme, M., «Clinical Implications of Enzyme Induction,» **Ann N.Y. Acad. Sci.**, 179, 421 - 431, 1971.

34. Yacobi, A., Slattery, J.T., ve Levy, G., «Comparative Pharmamacokinetics of Coumarin Anticoagulants XLVI : Effect of Treatment with Phenobarbital on Pharmacokinetics of (S) - (—) - Warfarin in Rats,» **J. Pharm. Sci.**, 69, 634 - 636, 1980.

35. Schmidt, W., Trenk, D., ve Jahnchen, E., «Effect of Induction and Inhibition of Drug Metabolism on Pharmacokinetic and Anticoagulant Activity of the Enantiomers of Phenprocoumon in Rats,» **Pharmacology**, 21, 313 - 322, 1980.

36. Orme, M., Breckendridge, A., ve Brooks, R.V., «Interactions of Benzodiazepines with Warfarin,» **Brit. Med. J.**, 3, 611 - 614, 1972.

37. Billing, B.H., ve Black, M., «The Action of Drugs on Bilirubin Metabolism in Man,» **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, 179, 403 - 410, 1971.

38. Bell, J.V., Hansell, M.M., ve Ecobichon, D.J., «The Influence of Phenobarbitone on Maternal and Perinatal Hepatic Drug Metabolizing Enzymes in the Rat,» **Canad. J. Physiol. Pharmacol.**, 53, 1147 - 1157, 1975.

39. Yaffe, S.J., Levy, G., Matsuzawa, T., ve Baliah, T., «Enhancement of Glucuronide - Conjugating Capacity in a Hyperbilirubinemic Infant Due to Apparent Enzyme Induction by Hexobarbital», **N. Eng. J. Med.**, 275, 1461 - 1466, 1966.

40. Thomas, C.R., «Routine Phenobarbital for Prevention of Neonatal Hyperbilirubinemia,» **Obstet. Gynecol.**, 47, 304 - 308, 1976.

41. Valaes, T., Kipouros, K., Petmezaki, S., Solman, M., ve Doxiadis, S.A., «Effectiveness and Safety of Prenatal Phenobarbital for the Prevention of Neonatal Jaundice», **Pediatr Res.** 14, 947 - 952, 1980.

42. Skovsted, L., Hansen, J.M., Kristensen, M., Christensen, L. K., «Inhibition of Drug Metobolism in Man», Morselli, P.L., Garattini, S., Cohen, S.N, (ed), **Drug Interactions**, New York, Raven Press, s. 81 - 90, 1974.

43. Levy, G., ve Procknal, J.A., «Drug Biotransformation Interactions in Man I. Mutual Inhibition in Glucuronide Formation of Salicylic Acid and Salicylamide in Man,» **J. Pharm. Sci.**, 57, 1330 - 1334 1968.

44. Levy, G., «Drug Biotransformation Interactions in Man : Nonnarcotic Analgesics,» **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, 179, 32 - 42, 1971.

45. Houston, B.J., ve Levy, G., «Effect of Route of Administration on Competetive Drug Biotransformation Interaction : Salicylamide - Ascorbic Acid Interaction in Rats,» **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 198, 284 - 294, 1976.

46. Houston, J.B. ve Levy, G., «Modification of Drug Biotransformation by Vitamin C in Man,» **Nature**, 255, 78 - 79, 1975.

47. Houston, J.B. ve Levy, G., «Drug Biotransformation Interactions in Man VI : Acetaminophen and Ascorbic Acid,» **J. Pharm. Sci.**, 65, 1218 - 1221, 1976.

48. Levy, G., «Pharmacokinetic Approaches to the Study of Drug Interactions,» **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, 281, 24 - 39, 1976.

49. Levy, G., Pharmacokinetic and Toxicologic Implications of Glucuronide and Sulphate Conjugation of Certain Nonnarcotic Analgesics in Man,» Aito, A., (ed) **Conjugation Reactions in Drug Biatransformation**, Elsevier, North - Holland Biomedical Press, s, 469 - 476, 1978.

50. Robinson, D.S., «Pharmacokinetic Mechanisms of Drug Interactions,» **Postgrad. Med.**, 57, 55 - 62, 1975.

51. Duru, S., «L-Askorbik Asidin Salisilat, Fenobarbital ve Difenilhidantoin ile Etkileşmesi», Doçentlik Tezi, 1973.

52. Reidenberg, M.M., «Effect of Excretion Changes on Drug Action and Drug. Interactions», Morselli, P.L., Garattini, S., Co-

nen, S.N., (ed), **Drug Interactions.**, New York, Raven Press, s. 41 - 49, 1974.

53. Dandekar, K. A. ve Kostenbauder, H.B., «Effect of Sodium Salicylate on Renal Elimination of a Quaternary Ammonium Compound,» **J. Pharm. Sci**, 66, 56 - 59, 1977.

54. Robetrs D.H., Kendall, M.J, ve Jack, D.B., «Pharmacokinetics of Cephradine Given Intravenously with and without Probenecid,» **Brit. J. Clin. Pharmac.**, 11, 561 - 564, 1981.

55. Arvidsson A., Borga, O., Kager L., ve Pieper, R., «Renal Elimination and Effect of Probenecid After and Repeated Doses,» **J. Antimicrob. Chemother.**, 7, 423 - 430, 1981.

56. Reeves, D.S., Bullock, D.W., Bywater, M.J., Holt, H.A., White, L.O., ve Tharnhill, D.P., «The Effect of Probenecid on the Pharmacokinetics and Distribution of Cefoxitin in Healthy Volunteers», **Erit. J. Clin. Pharmacol.**, 11, 353 - 359, 1981.

57. Vesell, E.S., Passananti, G.T., ve Glenwright, P.A., «Anomalous Results of Studies on Drug Interaction in Man - III. Disulfiram and Antipyrine,» **Pharmacology**, 13, 481 - 491, 1975.

58. Svendzen, T.L., Kristensen, M.-B., Hansen, J.M., ve Skovsted, L., «The Influence of Disulfiram on the Half - life and Metabolic Clearence Rate of Diphenylhydantoin and Tolbutamide in Man,» **Europ. J. Clin. Pharmacol.**, 9, 439 - 441, 1976.

59. Andreasen P.B., Froland, A., Skovsted, L., Andersen S.A., ve Hauge, M., «Diphenylhydantoin Half - life in Man and Its Inhibition by Phenylbutazon: The Role of Genetic Factors,» **Acta. Med. Scand.**, 193, 561 - 564, 1973.

60. Rose J.Q, Choi, H.K., Schentag, J.J., Kinkel, W.R., Jusko, W.-J., «Intoxication Caused by Interaction of Chloramphenicol and Phenytoin» **J. Amer. Med. Assoc.**, 237, 2630 - 2631, 1977.