

**MİKROZOMAL ENZİMLERLE OLUŞAN OKSİDASYON OLAYLARI ÜZERİNE
FENOBARBİTAL KLORAMFENİKOL VE NİKETAMİD'İN ETKİLERİ***

Abdullah Doğan**

**Untersuchungen der Wirkung von Phenobarbital, Chloramphenicol und
Nikethamid über die Oxidationvorgangen durch Microsomal Enzyme**

Zusammenfassung: Die Wirkung von Phenobarbital, Chloramphenicol und Nikethamid, die hipnotic, antibiotica und stimulant von central nervöz system gewirkt sind, wurde über die Oxidation von Anilin zu Nitrosobenzene im alter von 2 und 3 monaten Hasen durch microsomal enzyme untersucht.

Für dieses Ziel wurde die Neu-Zelland rasse, männliche, weisse, 40 Hasen überprüft. 20 Hasen waren 2 monaten alt und die andere halbe 3 monaten alt. Die Hasen wurde 8 gruppe geteilt und in jeder gruppe waren in gleicher alten 5 tier. Grup 1 und 2 waren kontrolle. Als Medikament wurde grup 3 und 4 im 15 mg/Kg Phenobarbital, grup 5 und 6 im 5 mg/Kg Chloramphenicol und grup 7 sowie 8 im 0.5 ml/Kg Nikethamid verwendet. Diese Medikamente wurde im allen gruppen 5 tagen lang injektiert. Anilin wurde nach 24 stunden von letzen injektionen der medikamente als iv gegeben. Die entnommene blute wurden für nitrosobenzen untersucht.

Özet: Hipnotik, antibiyotik ve merkezi sinir sistemi stimulan ilaçlardan fenobarbital, kloramfenikol ve niketamidin mikrozomal enzimlerle oluşan Anilinin nitrozobenzene oksidasyonu üzerine etkileri 2 ve 3 aylık tavşanlarda araştırıldı.

Bu amaçla deney hayvanı olarak yarısı 2 yarısı 3 aylık olan toplam 40 adet yeni zelandalı ırkı, beyaz, erkek tavşanlar kullanıldı. Tavşanlar her grupta aynı yaşta beşer adet olacak şekilde 8 gruba ayrıldı. Birinci ve ikinci grup kontrol grubu olarak tutuldu. Grup 3 ve 4'e im yolla 15 mg/Kg dozda fenobarbital, grup 5 ve 6'ya im yolla 5 mg/Kg dozda kloramfenikol, grup 7 ve 8'e im yolla 0.5 ml/kg dozda niketamid enjekte edildi. İlaçlar bütün gruplara 5 gün süreyle verildi. Bütün gruplarda, ilaçların son enjeksiyonundan 24 saat sonra damar içi yolla tavşanlara anilin verilmesini takiben alınan kanda nitrozobenzen tayini yapıldı.

* Aynı başlıklı doktora tezinden özetlenmiştir.

** Yrd. Doç. Dr. , K.Ü. Kars Vet. Fak. Farmakoloji ve Toksikoloji Bilim Dalı Kars.

Giriş

İlaçlar, tedavisel etkinliklerinin iyileştirilmesi ve bazı olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılması gibi bir çok nedenlerden dolayı birlikte verilirler. Böyle durumlarda ilaçlar arasında farmoakokinetik etkileşimler meydana gelebilmektedir. Bunlar emilme, dağılma, metabolizma ve atılma düzeyinde meydana gelen etkileşimlerdir (23, 29, 30).

Metabolizma düzeyindeki etkileşimler, ilaçların metabolizmasından sorumlu olan enzimlerin etkinliklerinin diğer ilaçlar tarafından artırılıp ya da azaltılması ile yakından ilgilidir. Çeşitli yollardan canlı vücuduna giren kimyasal maddeler, ilaçlar, zehirler, insektisidler ve fumigantlar mikrozomal enzimlerin aktivitelерinde değişiklikler meydana getirmek suretiyle ilaçların metabolizmasında önemli farklılıklar doğurabilmektedir (12, 23, 27). Etkileşimlerin genelde gözden kaçan yanı değişen mikrozomal enzim aktivitelерinin normal düzeye gelmesinin haftalarca devam etmesidir(30).

Biyotransformasyonda rol oynayan mikrozomal enzimler, değişik dokularda bulunmakla beraber en fazla karaciğere yerleşmişlerdir. Yoğunluk bakımından karaciğeri sırasıyla akciğer, böbrek, kalp ve kan plazması gibi dokular izlemektedir (9, 12, 23, 27, 31). Sitokrom P-450 bir hemoproteindir. Görev yapabilmesi için ortamda mutlaka moleküler oksijen ve NADPH'ın bulunması zorunludur (1, 11, 25, 26, 30). Okside sitokrom P-450'nin hidrofob bölgesi ile okside olacak madde birleşir. Bunu takip eden basamakta sitokrom P-450 enzimine bir elektron aktarılması sonucunda üç değerlikli demir atomu iki değerlikli demir atomuna indirgenir. Substratı taşıyan iki değerlikli demir atomuna sahip sitokrom P-450 enzimi oksijenle birleşir. Oksijeni substrata aktarır. Substrat, sitokrom P-450 enziminden oksitlenmiş olarak ayrılır. Geriye üç değerlikli demir atomunu taşıyan sitokrom P-450 enzimi serbest halde kalır (11, 23).

Hayvanın yaşı ilaç metabolizmasında önemli bir yer tutmaktadır. Genç hayvanlarda enzim düzeyinin düşük olması nedeniyle metabolizma hızı yavaştır. Dolayısıyla ilaçlar genç hayvanlarda daha zehirli olabilmektedir. Hekzobarbitalin zehirliliği yaş arttıkça azalmaktadır (9, 10, 12, 25). Metabolizmayı değiştiren etmenlerden bir tanesi de cinsiyettir. Dişi sıçanlarda enzim aktivitesi erkek sıçanlara göre daha düşüktür (9, 10, 23, 31). Gebelik durumunda biyotransformasyon hızı yavaşlamaktadır. Karbonhidrattan zengin proteinden fakir

diyetle beslenenlerde mikrozomal enzim düzeyi azalmaktadır (4, 9, 10). Fazla miktarda mikrozomal enzim taşınmasıyla tanınan karaciğerde oluşan bozukluklar metabolizmayı olumsuz yönde etkilemektedir. Kedi ve köpeklerin bazı organlarında oluşan dejeneratif bozukluklar anesteziğin toksik etkilerine vücudu duyarlı kılmaktadır(1, 2). Biyotransformasyonda hayvan türleri arasında önemli farklılıklar vardır. Örneğin, kedilerde glukuronik asit konjugasyonu yetersizdir(31). Aynı türün bireyleri arasında görülen metabolik değişiklikler ise genetik farklılığa bağlanmaktadır (4, 12, 27). Çevresel faktörler de metabolizmada önemli rol oynamaktadır. Çevreye yayılmış çok sayıdaki kimyasal kirlleticiler mikrozomal enzimlerin aktivitelerinde artma veya azalma yapmak suretiyle metabolizmayı etkilemektedirler. Bu durum farmakolojik ve toksikolojik açıdan ayrı bir önem taşımaktadır (9, 25, 26, 27, 30).

Fenobarbital ve 3 -metilkolantren olmak üzere iki tip enzim indüksiyonu vardır. Mikrozomal enzimlerin indüksiyonu ilaçların biyotransformasyon hızını artırarak etki sürelerini kısaltmaktadır. İndüktör etkili ilaçlar tedavide sık sık kullanılırsa bunlara karşı biyokimyasal tolerans gelişir ve detoksifiye edilme oranları artar (1, 9, 19, 30).

Mikrozomal enzimlerin inhibisyonu diğer ilaçların metabolizmasını engeller, biyolojik yarı ömürlerini uzatır, tedavisel etkinliklerini çoğaltır ve toksik etkilerinin ortaya çıkmasına neden olur(31).

Fenobarbital karışık fonksiyonlu enzim sistemini indüklemektedir. Bu nedenle sitokrom P-450'ye bağımlı reaksiyonları hızlandırmaktadır. Protein sentezini artırır. Karaciğerde mitozu stimüle etmesi nedeniyle karaciğer ağırlığını % 20-40 oranında artırmaktadır. DDT, digitoksin, meprobamat, fenitoin ve karbamezepin'in biyotransformasyonunu hızlandırmaktadır. Bu amaçla DDT zehirlenmelerinde kullanıldığında DDT'nin yağ dokusundaki konsantrasyonunu azaltmaktadır (3, 9, 22, 26, 28).

Kloramfenikol endoplazmik retikulumda bulunan sitokrom P-450 monooksigenazın bir substratıdır. Enzime kovalent bağla bağlanmak suretiyle irreversible inhibisyon yapmaktadır. Aynı zamanda protein sentezini de inhibe etmektedir. Sitokrom P-450 enzimleri tarafından katalize edilen ilaç oksidasyonlarını engellemektedir. Kloramfenikol'ün tolbutamid, difenilhidantoin, ve dikumarol'ün kan konsantrasyonunu artırdığı rapor edilmiştir. Asetanilid, kodein ve aminopirinin metabolizmasını in vitro olarak inhibe etmektedir. Pen-

tobarbital, hegzobarbital ve amobarbitalin anestezi süresini uzatmaktadır (1,2,3,8,23,26,28,30,31,32).

Kloramfenikol'den nitroendüksiyonla oluşan nitrozokloramfenikol in vitro ortamda kloramfenikolden daha kuvvetli sitotoksiktir. Bu metabolit aynı zamanda antibiyotiğin hemolitik toksisitesinden de sorumludur. Mikromolar konsantrasyonlarda uygulandığında kemik iliğinde DNA sentezini bozmaktadır. Hepatotoksik etki sonucu bazı enzim düzeylerinde değişimlere de neden olmaktadır(20).

Niketamid karaciğerde mitotik aktiviteyi artırmak suretiyle ağırlık artışına neden olmaktadır. Parsiyel hepatektomize edilmiş ratlara uygulandığında karaciğerde hızlı bir rejenerasyon meydana gelmektedir. Bu durumda karaciğerde herhangi bir bozukluk tesbit edilememiştir. Ayrıca hepatik fonksiyonlarda da bir artış tesbit edilmiştir. Karaciğer mikrozomal enzimlerinin sentezini artırmak suretiyle bu enzimlerin aktivitelinde bir artışa neden olmaktadır. Pentobarbital ve meprobamatın metabolizmasını hızlandırdığı rapor edilmiştir (5, 6, 7, 9,14, 21).

Anilin ağız, deri ve solunum yolu ile alındığında kolaylıkla emilmektedir. Emilen anilin organizmada sitokrom P-450'ye bağımlı enzimler aracılığıyla N-oksidasyona uğratarak nitrozobenzene dönüştürülmektedir. Nitrozobenzen redüksiyonla fenilhidroksilamine, fenilhidroksilamin de tekrar nitrozobenzene dönüştürülmektedir. Bu arada hemoglobinin de methemoglobine dönüşmektedir (15,16,17, 24, 33, 34).

Bu çalışmada, mikrozomal enzimlerle oluşan oksidasyon olayları üzerine fenobarbital, kloramfenikol ve niketamidin etkilerinin, keza kullanılan ilaçlar arasındaki etki farklılığının saptanması ve iki ve üç aylık tavşanların kanlarındaki nitrozobenzen konsantrasyonunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada araç ve gereç olarak pipetler, dency tüpleri, ayırma hunileri, santrifüj, hassas terazi, spektrofotometre, potasyum ferri-syanid (merck), sülfürik asit (merck), asetik asit (merck), sodyum nitrit (merck), amonyum sulfamat (merck), N-naftil etilendiamin dihidroklorid (merck), karbon tetraklorür (merck), fenobarbital sodyum (Bayer), kloramfenikol (sigma), niketamid (sigma), anilin (merck), nitrosobenzen (sigma) ve izotonik sodyum klorür kullanıldı.

Hayvan materyali olarak ağırlıkları birbuçuk kilogram olan iki aylık ve ağırlıkları iki kilogram olan üç aylık Yeni Zelanda ırkı, beyaz, erkek tavşanlar kullanıldı. Hayvanlar deneye alınmadan önce laboratuvar şartlarına uyum sağlaması için beş gün süreyle bekletildi. Tavşanlar her grupta aynı yaşta beş tane olacak şekilde sekiz grup altında toplandı. İlaçlar aşağıdaki şekilde uygulandı.

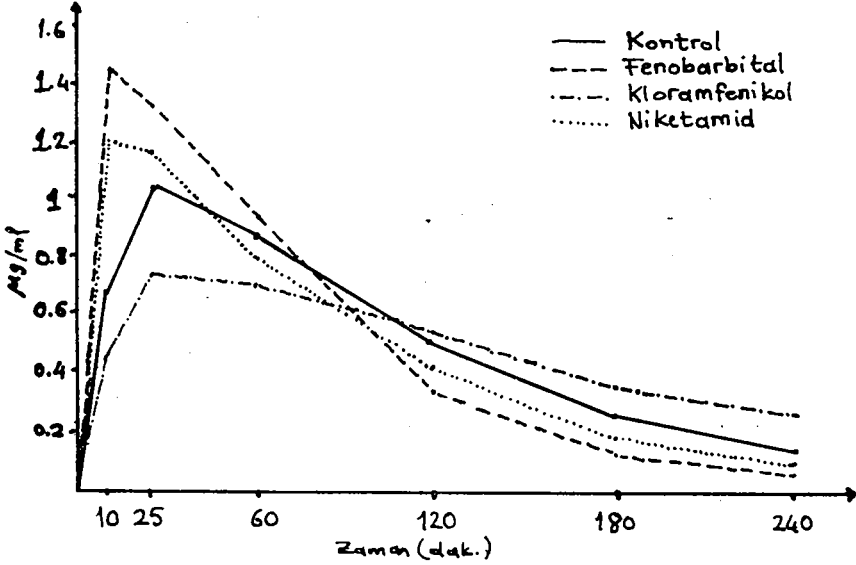
- Grup 1: Kontrol grubu olarak tutuldu. Üç aylık tavşanlardan oluşan bu gruba im yolla 4 ml serum fizyolojik verildi.
- Grup 2: Kontrol grubu olarak tutuldu. İki aylık tavşanlardan oluşan bu gruba im yolla 3 ml serum fizyolojik verildi.
- Grup 3: Üç aylık tavşanlardan oluşturulan bu gruba im yolla 15 mg/Kg dozda fenobarbital enjekte edildi.
- Grup 4: İki aylık tavşanlardan oluşturulan bu gruba im yolla 15 mg/Kg dozda fenobarbital enjekte edildi.
- Grup 5: Üç aylık tavşanlardan oluşturulan bu gruba im yolla 5 mg/Kg dozda kloramfenikol uygulandı.
- Grup 6: İki aylık tavşanlardan oluşturulan bu gruba im yolla 5 mg/Kg dozda kloramfenikol uygulandı.
- Grup 7: Üç aylık tavşanlardan oluşturulan bu gruba im yolla 0.5 ml/Kg dozda nicketamid uygulandı.
- Grup 8: İki aylık tavşanlardan oluşturulan bu gruba im yolla 0.5 ml/Kg dozda nicketamid uygulandı.

İlaçlar bütün gruplara günde bir defa olmak üzere beş gün süreyle verildi. İlaçların son enjeksiyonundan 24 saat sonra iv yolla 50 mg/Kg dozda anilin yavaşa uygulandı. Anilin uygulamasından 10, 25, 60, 120, 180 ve 240. dakikalarda alınan kan analize tabi tutularak nitrozobenzen absorbanları ölçüldü. Değerler standard grafikde okunarak mikrogram miktarları hesaplandı. Sonuçlar istatistiksel yöntemlerle değerlendirildi. Nitrozobenzenin ölçümü Herr, F. ve Kiese, M. (18) tarafından bildirilen spektrofotometrik yöntemle yapıldı.

Bulgular

Kontrol amacıyla tutulan grup 1'de 10. dakikada 1 ml kandaki mikrogram olarak ortalama nitrozobenzen miktarı 0.67 ± 0.021 ' dir. Bu değer sırasıyla 25., 60., 120., 180. ve 240. dakikalarda şöy-

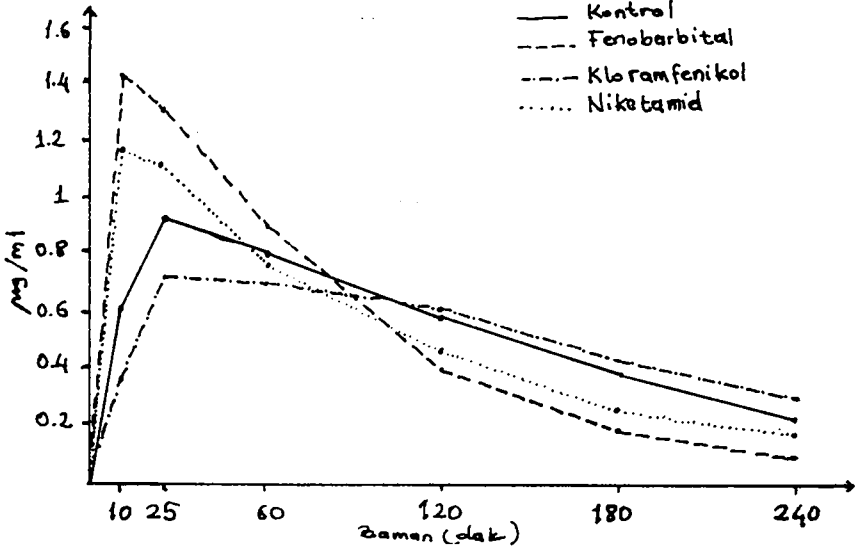
ledir; 1.04 ± 0.043 , 0.88 ± 0.022 , 0.50 ± 0.018 , 0.26 ± 0.019 ve 0.14 ± 0.016 'dır. Grup 1, 3, 5 ve 7'den elde edilen sonuçlar Grafik 1'de sunulmuştur.



Grafik 1. Grup 1, 3, 5 ve 7'ye ait nitrozobenzen miktarları (Mikrogram/ml kan.

İki aylık tavşanlardan oluşan ve kontrol amacıyla tutulan grup 2'de nitrozobenzenin kandan analizinde elde edilen ortalama mikrogram/ml değeri 10. dakikada 0.60 ± 0.021 , 25. dakikada 0.92 ± 0.016 60. dakikada 0.80 ± 0.022 , 120. dakikada 0.58 ± 0.015 , 180. dakikada 0.38 ± 0.015 ve 240. dakikada 0.22 ± 0.015 olarak saptandı. Grup 2,4,6 ve 8'den elde edilen analiz sonuçları grafik 2'de gösterilmiştir.

İki ve üç aylık kontrol gruplarından elde edilen değerler karşılaştırıldığında görülen farklılıklar istatistiksel yönden önemli bulunmuştur. Üç aylık fenobarbital enjekte edilmiş tavşanların kanlarında tesbit edilen nitrozobenzen miktarları iki aylık tavşanların kanlarında tesbit edilen nitrozobenzen miktarları ile karşılaştırıldığında görülen farklılıklar istatistiksel yönden önemli olduğu saptanmıştır. Bu durum kloramfenikol ve niketamid için de geçerlidir. Benzeri durum iki aylık tavşan gruplarında da tesbit edilmiştir. Bu farklılıklar fenobarbital ve niketamidde hızlanma yönünde olmasına rağmen, kloramfenikol enjekte edilmiş gruplarda yavaşlama yönündedir.



Grafik 2. Grup 2, 4, 6 ve 8'e ait nitrozobenzen miktarları. Mikrogram/ml kan.

Tartışma ve Sonuç

Tavşanlara iv yolla verilen anilinden sonra değişik zamanlarda alınan kanda nitrozobenzen düzeyleri ölçülerek, bu oksidasyon ürününün iki ve üç aylık tavşan gruplarında zamana göre kandaki konsantrasyonunda bir farklılığın bulunup bulunmadığı, hayvan gruplarına anilin enjeksiyonundan 24 saat önce olmak üzere beş gün süreyle verilen fenobarbital, kloramfenikol ve niketamidin belirtilen zamanlarda nitrozobenzen konsantrasyonunu hangi yönde etkilediği, ilaç verilen grupların kendi aralarında ve kontrol grupları ile karşılaştırılmasında farklılığın olup olmadığı araştırılmıştır.

İki ve üç aylık kontrol gruplarına ait analiz sonuçları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel yönden önemli farklılıklar vardır. Elde edilen sonuca göre oksidasyon olayı üç aylık tavşanlarda iki aylık tavşanlardakine göre daha hızlı seyretmektedir. Burada yaş farklılığı önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kiese(24) köpeklere anilin verdikten sonra kandaki nitrozobenzen düzeyini tesbit etmiştir. Araştırmacı en yüksek nitrozobenzen konsantrasyonunu 20. dakikada 0.65 mikrogram/ml olarak bulmuştur.

Harrison ve Jollow (16, 17) yaptıkları çalışmalarda ratlara ip yolla 140 mg/Kg dozda anilin uyguladıktan sonraki kandaki nitrozobenzeni Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi yöntemi ile ilk 30 dakika içerisinde 5.6 mikrogram/ml'lik bir yoğunlukta tesbit etmişlerdir. Uehleke(34) kedilere 308 mg/kg dozda nitrobenzen verildiğinde en yüksek konsantrasyonu iki kedide 4.7 mikrogram/ml, diğer kedilerde ise 0.5 mikrogram/ml değerinde bulmuştur. Aynı araştırmacı anilin oksidasyonuna göre nitrobenzenin metabolizmasının daha yavaş olduğunu bildirmektedir.

Bu çalışmalar sonucu elde edilen bulgular, bulunan değerlerle benzer olmasına rağmen Harrison ve Jollow'un buldukları sonuçlar oldukça yüksektir. Bu durum muhtemelen anilin dozunu, hayvan türlerindeki ve analiz yöntemindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

Fenobarbital enjekte edilmiş grubun (üç aylık tavşanlarda) sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılmasında aralarında bariz bir şekilde görülen farklılık istatistiki açıdan önemlidir. Aynı durum iki aylık tavşanlardan elde edilen sonuçların karşılaştırılmasında da geçerlidir. Fenobarbital üç aylık tavşanlarda olduğu gibi iki aylık tavşanlarda da oksidasyonu hızlandırmaktadır. İki ve üç aylık fenobarbital enjekte edilmiş gruplardan elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında görülen farklılıklar istatistiki yönden önemli değildir.

Fronius ve ark. (13) tarafından yapılan çalışmada ratlara ip yolla 100 mg/Kg dozda 4 gün süreyle verilen fenobarbitalin sitokrom P-450 düzeyini önemli ölçüde artırdığını tesbit etmişlerdir. Lee ve Park(25) üç gün süreyle 80 mg/kg dozda ip yolla ratlara fenobarbital verdiklerinde testesteron ve benzopirenin hızlı bir şekilde metabolize olduğunu bildirmektedirler. Bu araştırmacılar sitokrom P-450'nin arttığını da tesbit etmişlerdir. Kato ve Vasanelli(22) fenobarbital verilmiş ratlarda meprobamatın yarı ömrünün kısaldığını tespit etmişlerdir. Fenobarbital heksobarbitalin, zoksazolaminin, oral antikoagülanların ve testesteronun etki süresini kısaltmaktadır (9, 28). Bu çalışmalar sonucu elde edilen bulgularda sitokrom P-450'ye bağımlı enzimlerin artması oksidasyon olaylarını hızlandıracağından bu çalışma ile bir benzerlik göstermektedir. Dolayısıyla mikrozomal enzimlerle yıkılan ilaçlar fenobarbitalden sonra tedavide kullanıldıklarından beklenenden daha düşük etkiler alınır.

Kloramfenikol enjekte edilmiş iki ve üç aylık tavşanlardan elde edilen sonuçlar kontrol gruplarından elde edilen sonuçlar ile karşılaş-

tırıldıklarında aralarında istatistiki yönden önemli farklılıklar vardır. Oksidasyon hızında kloramfenikol verilmiş grupta bir azalma mevcuttur. Kloramfenikol enjekte edilmiş iki ve üç aylık tavşanlardan elde edilen sonuçların karşılaştırılmasında kan alınan zamanların büyük bir çoğunluğunda farklar istatistiki olarak önemli bulunmamıştır.

Jimenez ve ark.(20) kloramfenikolün protein sentezini inhibe ettiğini bildirmektedir. Adams ve Diğixit(2) kloramfenikolün mikrozomal enzimleri inhibe etmesi sonucu bazı anesteziğin etki sürelerini uzattığını tesbit etmişlerdir. Taske ve Carter (32), Christensen ve Skovsted (8) ve Adams ve ark. (3) yaptıkları araştırmalarda çeşitli ilaçların biyotransformasyonunun kloramfenikol tarafından inhibe edildiğini bildirmektedirler. Bu çalışmalardan kloramfenikolün mikrozomal enzimleri inhibe ettiği ve biyotransformasyonu yavaşlattığı anlamı çıkmaktadır. Dolayısıyla sonuçlar bu çalışma ile bir paralellik göstermektedir.

Niketamid enjekte edilmiş iki ve üç aylık tavşan gruplarından elde edilen sonuçlar iki ve üç aylık tavşanlardan oluşan kontrol gruplarından elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldığında aralarındaki farklılıklar istatistiki yönden önemli bulunmuştur. İki ve üç aylık niketamid enjekte edilen gruplardan elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında ise kan alınan zamanların büyük bölümünde aralarındaki farklılıklar önemli bulunmamıştır. Oksidasyonun niketamid enjekte edilmiş gruplarda kontrol ve kloramfenikollü gruplara göre daha hızlı, fenobarbital enjekte edilmiş gruplara göre ise daha yavaş olduğu tesbit edilmiştir.

Niketamidin karaciğer hücrelerinde fenobarbitalin yıkımını artırdığı rapor edilmiştir (33). Brazda ve Baucum (5) niketamidi 5 gün süreyle ratlara verdiklerinde pentobarbitalin yıkımının arttığını tesbit etmişlerdir. Bu özelliği nedeniyle bazı ilaçların letal dozunu yükselttiğini bildirilmiştir(9). İlaçların letal etkisini azalttığı yönündeki bir çalışmayı da Brazda ve ark. (7) yapmışlardır. Bu literatür verileri yapılan bu çalışma ile bir uygunluk göstermektedir.

Sonuç olarak, anilinin mikrozomal enzimlerle yapılan oksidasyonunun üç aylık tavşanlarda iki aylık tavşanlardan daha hızlı olduğu ve istatistiki yönden aralarında önemli farklılıkların bulunduğu söylenebilir. Fenobarbital ve niketamid iki ve üç aylık tavşan gruplarında oksidasyonu kontrol gruplarına göre hızlandırdıkları halde kloramfenikol yavaşlatmaktadır. Fenobarbital, kloramfenikol ve niketamid enjekte edilmiş aynı yaştaki tavşan grupları ilaçlara göre kendi arala-

rında karşılaştırıldıklarında oksidasyon hızında istatistiki açıdan önemli farklılıklar bulunmuştur. Aynı ilaç verilmiş iki ve üç aylık tavşan gruplarından elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında görülen farklılıklar kan alınan zamanların bazı dakikalarında istatistiki yönden önemli bulunmasına rağmen büyük bir bölümünde istatistiki yönden önemsiz bulunmuştur.

Kaynaklar

1. **Adams, H.R.** (1970). *Prolongation of barbiturate anesthesia by chloramphenicol in laboratory animals.* J.A.V.M.A., 157 (11): 1908-1913.
2. **Adams, H.R. and Dixit, B.N.** (1970). *Prolongation of pentobarbital anesthesia by chloramphenicol in dogs and cats.* J.A.V.M.A., 156 (7): 902-905.
3. **Adams, H.R., Isaacson, E.L. and Masters, B.S.S.** (1977). *Inhibition of hepatic microsomal enzymes by chloramphenicol.* J. Pharmacol Exp. Therap., 203 (2): 388-396.
4. **Alvares, A.P., Pantuck, E.J., Kappas, A., Anderson, K.E. and Conney, A.H.** (1979). *Regulation of drug metabolism in man by environmental factors.* Drug Met. Rev., 9 (2): 185-205.
5. **Brazda, F.G. and Baucum, R.** (1960). *The effect of nikethamide on the metabolism of pentobarbital by liver microsomes of the rat.* J. Pharmacol. Exp. Therap., 132: 295-298.
6. **Brazda, F.G. and Coulson, A.R.** (1948). *The influence of coramine on the liver of the young rat.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 67: 37-40.
7. **Brazda, F.G., Heidingsfelder, S. and Martin, M.** (1965). *Effect of nikethamide on pentobarbital sleeping time in various animal species.* Com. Biochem. Physiol., 14: 230-244.
8. **Christensen, L.K. and Skovsted, L.** (1969). *Inhibition of drug metabolism by chloramphenicol.* The Lancet, 27: 1397-1399.
9. **Conney, A.H.** (1967). *Pharmacological implication of microsomal enzyme induction.* Pharmacol. Rev., 19 (3): 317-366.
10. **Coon, J.M.** (1981). *Drug metabolism by cytochrome P-450, progress and perspectives.* Drug metabolism and disposition, 9 (1): 1-3.
11. **Estabrook, R.W., Franlin, M.R., Cohen, B., Shigamatzu, A. and Hildebrandt, A.G.** (1971). *Biochemical and genetic factors influencing drug metabolism. Influence of hepatic microsomal mixed function oxidation reactions on cellular metabolic control.* Metabolism, 20 (2): 187-199.
12. **Forth, W., Henschler, D. und Rummel, W.** (1983). *Pharmakologie und Toxikologie.* 4. Auflage, Bibliographisches Institut, Mannheim. 41-50.
13. **Fronius, S.K., Verwev, J., Stuurman, M., Kanyar, B., Lelieveld, P. and Pinedo, H.M.** (1988). *Pharmacokinetics and toxicity of mitomycin C in rodents, given alone, in combination, or after induction of microsomal drug metabolism.* Can. Chemo. Pharmacol., 22: 104-108.

14. **Gershbein, L.L.** (19966). *Effect of various agent on liver regeneration and Walker Tumor growth in partially hepatectomized rats.* Cancer Res., 26 (1): 1905-1908.
15. **Harrison, JH and Jollow, D.J.** (1983). *Rapid and sensitive method for the microassay of nitrosobenzene plus phenylhydroxylamine in blood J. Chromatogr.,* 277: 173-182.
16. **Harrison, J.H. and Jollow, D.J.** (1986). *Role of aniline metabolites in aniline induced hemolytic anemia.* J. Pharmacol. Exp. Therap., 238 (3): 1045-1054.
17. **Harrison, J.H. and Jollow, D.J.** (1987). *Contribution of aniline metabolites to aniline induced methemoglobinemia.* Am. Soc. Pharmacol and Exp. Therap., 32: 423-431.
18. **Herr, F. und Kiese, M.** (1959). *Bestimmung von nitrosobenzol im blute.* Naunyn-Schmiederbergs Arch. Exp. Path. U. Pharm. 235: 351-353.
19. **Honkakoski, P., Kojo, A., Raunio, H., Pasanen, M., Juvonen, R. and Lang, M.A.** (1988): *Hepatic mitochondrial coumarin 7-hydroxylase: Comparison with the microsomal enzyme.* Arc. Biochem. and Bioph., 267 (1): 558-567.
20. **Jimenez, J.J., Arimura, G.K., Abou-Khalil, W.H., Isildar, M. and Yunis, A.A.** (1987). *Chloramphenicol induced bone marrow injury: Possible role bacterial metabolites of chloramphenicol.* Blood. 70 (4): 1180-1185.
21. **Kaemmerer, K.** (1974). *Wege und fortschritte in veterinarpharmakologie.* Veterinar - Medizinische Nachrichten. 2: 99-136.
22. **Kato, R. and Vasanelli, P.** (1962). *Induction of increased meprobamate metabolism in rats pretreated with some neurotropic drugs.* Biochem. Pharmacol., 11: 779-794.
23. **Kayaalp, S.O.** (1987). *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji.* 4. baskı. Ulucan matbaası, Ankara, 91-127, 693-701.
24. **Kiese, M.** (1959). *Oxydation von anilin zu nitrosobenzol im Hunde.* Naunyn-Schiedebergs Arch. Exp. Path. U. Pharm. 235: 354-359.
25. **Lee, D.W. and Park, K.H.** (1989). *Testosterone metabolism by microsomalcytochrome P-450 in liver of rats treated with some inducers.* Inter. J. Biochem., 21 (1): 49-57.
26. **Nebert, D.W.** (1979). *Multiple form of inducible drug metabolising enzymes: A reasonable mechanism by which organism can cope with adversity.* Mol. Cel. Biochem., 27 (1): 27-46.
27. **Nebert, D.W., Eisen, H.J., Negrishi, M., Lang, M.A. and Hjel-Meland, L.** (1981). *Genetic mechanisms controlling the induction of polysubstrate monooxygenase (P-450) activities.* Ann. Rev. Pharm. Toxicol., 21: 431-462.
28. **Nossaman, B.C., Amouzadeh, H.R. and Sangiah, S.** (1990). *Effects of chloramphenicol, cimetidin and phenobarbital on and tolerance to xylazine/ketamine anesthesia in dogs.* Vet. Hum. Toxicol., 32 (3): 216-219.
29. **Özkazanç, A.N.** (1986). *Farmakoloji, Reçete Bilgisi, Galenik Farmasi.* A.Ü. Vet. Fak. Yayınları. s. 142-144.

30. **Reilly, P.E.B. and Isaacs, J.P.** (1983). *Adverse drug interaction of importance in veterinary practice*. Vet. Rec., 112: 29-33.
31. **Şanlı, Y.** (1980). *İlaçların canlı yapıdaki biyotransformasyonu*. F.Ü. Vet. Fak. Dergisi. 5 (1): 145-165.
32. **Teske, R.H. and Carter, G.G.** (1971). *Effect of chloramphenicol on pentobarbital induced anesthesia in dogs*. J.A.V.M.A., 159 (6): 777-780.
33. **Thienes, C.H. and Haley, T.J.** (1972). *Clinical Toxicology*. 5 th. ed. Lea Febringer, Philadelphia. 237-239.
34. **Uehleke, H.** (1964). *Nitrosobenzol im blute katzen nach verabreichung von nitrobenzol*. Nauny-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. U. Pharm., 247: 412-418.