

PENTOBARBİTAL, BARBİTAL VE TİYOPENTAL'LE YOL AÇILAN  
ANESTEZİYE KLORAMFENİKOL'ÜN ETKİLERİ

Sezai Kaya<sup>1</sup>

Abdullan Doğan<sup>2</sup>

Ali Bilgili<sup>3</sup>

The effects of chloramphenicol on anesthesia induced by pentobarbital, barbital and thiopental

**Summary:** *In this experiment, effects of chloramphenicol used widely in veterinary medicine on anesthesia induced by pentobarbital, barbital and thiopental were studied.*

*Sixty-three white mice, consisting of nine groups of seven mice, were used for the study. The animals in first, second and third groups were maintained as controls and anesthetized by pentobarbital, barbital and thiopental, respectively. Then, the animals from fourth to ninth groups were administered intramuscularly chloramphenicol (at the dose of 20 mg/50 g). One hour later, those of fourth, fifth and sixth groups were given intraperitoneally pentobarbital, barbital and thiopental, respectively. Two hours later, same barbiturats were administered to those of seventh, eighth and ninth groups, respectively. The period of induction of anesthesia, anesthesia and recovery were determined and compared by controls.*

*It was determined that the duration of anesthesia was prolonged at the rate of 253 per cent in pentobarbital given group, 193 per cent in barbital applicated group and 326 per cent in thiopental administered group in those animals given chloramphenicol one hour ago. On the other hand, in those animals administered chloramphenicol two hour ago, anesthesia durations were as*

- 1 Doç. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.
- 2 Araş. Gör. Dr., A.Ü. Kars Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Kars-Türkiye.
- 3 Araş. Gör. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara-Türkiye.

*follows: 330 per cent for pentobarbital administered group, 200 per cent for barbital given group and 387 per cent for thiopental applicated group.*

**Özet:** *Bu çalışmada veteriner sağıtımında yaygın bir şekilde kullanılan kloramfenikolün pentobarbital, barbital ve tiyopentalle yol açılan anesteziye etkileri incelendi.*

*Araştırmada toplam 63 adet beyaz fare kullanıldı. Hayvanlar 7'şer adetlik olmak üzere 9 gruba ayrıldı. İlk 1, 2 ve 3 ncü gruptakiler kontrol amacıyla sırasıyla pentobarbital, barbital ve tiyopental ile anestezi edildi. Kloramfenikol verildikten bir saat sonra 4, 5 ve 6 ncü gruptakiler; iki saat sonra 7,8 ve 9 ncu gruptakiler sırasıyla pentobarbital, barbital ve tiyopentalle anestezi altına alındılar. Anesteziye giriş, kalış ve uyanma süreleri tesbit edilerek kontrol grupları ile karşılaştırıldı.*

*Bir saat önce kloramfenikol verilmiş olanlarda anestezi süresinin pentobarbital uygulanan grupta % 253, barbital uygulanan grupta %193 ve tiyopental uygulanan grupta ise % 326 oranında uzadığı tesbit edildi. İki saat önce kloramfenikol verilmiş olanlarda ise anestezi süresinin pentobarbital uygulanan grupta % 330, barbital uygulanan grupta % 200 ve tiyopental uygulanan grupta ise % 387 oranında uzadığı tesbit edildi.*

## Giriş

Vücut için yabancı madde olan ilaç ve diğer maddelerin çoğu vücuda girdikleri andan itibaren bir çok metabolik değişikliğe uğrarlar. Bu değişiklikler vücutta başlıca karaciğerde olmak üzere enzimlerle gerçekleştirilir. İlaçların uğradıkları bu değişikliklere biyotransformasyon (BT) adı verilir. BT sonucu ilaçlar genellikle etkisiz veya zayıf etkili, suda kolay çözünen ve vücuttan hızla atılan şekle sokulurlar. Bu durumda BT'e biyoetkinsizleşme adı verilir; birleşme tepkimeleri ürünleri bu tür olayların örnekleridir. Yalnız, bazen ilaç veya diğer maddeler BT sonucu kendilerinden daha etkili veya zehirli metabolitlere çevrilebilirler; bu durumda BT olayı biyoetkinleşme olarak bilinir. BT ile ilaçların etkinlikleri yanında farmakokinetikleri de değişir; moleküllerinde iyonlaşabilen veya iyonlaşmamakla beraber, yağdaki çözünürlüğünü azaltan gruplar şekillenir ya da anılan özelliği kazandıran endojen gruplar şekillenir (7, 9, 15, 16, 23, 29).

Bu tepkimelerin gerçekleştirilmesinde Sitokrom P-450'ye bağımlı monooksijenazlar önemli bir yer tutar; bunların değişik türleri ve alt tipleri bulunur ve miktarları organlara, türlere ve bireylere göre farklılık gösterir. Mikrozoal enzim sisteminin önemli özelliklerinden birisi etkinliğinin artırılabilmesi veya baskı altına alınabilmesidir; bu durum özellikle tedavi açısından büyük önem taşır. Çünkü, gerek tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar gerekse çevreye yayılmış çeşitli kimyasal maddeler (ksenobiotikler) az ya da çok bu enzim sistemini etkilemektedir. Doğal olarak, bu durumun hekimlik açısından önemi oldukça büyüktür (4, 5, 12, 17, 25, 26, 28).

Mikrozoal enzimlerin etkinliğinin artması BT'la bazı ilaçların etkinliğinin azalmasına, bazılarının ise (ön ilaç veya zayıf etkili ilaç) etkinliğinin artmasına neden olur. Diğer bir ifadeyle, bu enzim sisteminin etkinliğinin azaltılması bazı ilaçların etkinliğinin artması ve bazılarının ise azalmasına yol açacaktır (4, 8, 11, 19, 24).

Kloramfenikol geniş etki spektrumlu bir antibiyotik olup veteriner ve insan hekimliğinde yaygın bir şekilde kullanım alanına sahiptir. İlaç mikrozoal enzim etkinliğini baskı altına alabilmekte ve bir dozunun etkisi 24 gün kadar sürebilmektedir. Böylece, mikrozoal enzimlerle metabolize edilen ilaçlarla önemli farmakokinetik etkileşmeler yapabilmektedir (2, 8, 13, 14, 17, 18).

Barbitürat türevi uyku ilaçlarının bazıları veteriner hekimlikte anestezi olarak geniş kullanım alanı bulurlar. Barbitüratlar karaciğerde metabolize edilirler ve mikrozoal enzimlerin substratlarıdır (3, 6, 20).

Bu çalışmada, hekimliğimizde geniş kullanım alanı bulan kloramfenikolün, barbitürük asit türevi bazı uyku ilaçlarıyla yol açılan anestezi üzerine etkileri incelenecektir.

## Materyal ve Metot

### A. Kimyasal maddeler

1. Kloramfenikol (Leukomycin, BAYER).
2. Serum Fizyolojik (İzotonik Sodyum Klorür Solüsyonu, BAXTER).

3. Pentobarbital (Nembutal Sodium, ABFAR).
4. Barbital (Barbital natrium, MERCK Art. No: 500538).
5. Tiyopental (Pentotal Sodium, ABBOTT).

#### B. Solusyonların Hazırlanması

1. Pentobarbital enjektabl solusyonu: 0.75 gram tartılarak bir balon jojeye alınan pentobarbital sodyum serum fizyolojik ile çözdürülerek hacmi 100 ml'ye tamamlandı.

2. Barbital enjektabl solusyonu: 7.5 gram tartılarak bir balon jojeye alındı ve serum fizyolojik ile çözdürülerek hacmi 100 ml'ye tamamlandı.

3. Tiyopental enjektabl solusyonu: 1.25 gram tartılarak bir balon jojeye alındı ve serum fizyolojik ile çözdürülerek hacmi 100 ml'ye tamamlandı.

Bu çalışmada toplam 63 adet beyaz fare kullanıldı. Fareler Tablo 1'de görüldüğü gibi her birinde 7 adet fare olmak üzere 9 gruba ayrıldı.

Tablo 1. Farelerin gruplandırılması

Grup 1 Kontrol Pentobarbital	Grup 2 Kontrol Barbital	Grup 3 Kontrol Tiyopental
Grup 4 Pentobarbital 1 saat önce Kloramfenikol	Grup 5 Barbital 1 saat önce Kloramfenikol	Grup 6 Tiyopental 1 saat önce Kloramfenikol
Grup 7 Pentobarbital 2 saat önce Kloramfenikol	Grup 8 Barbital 2 saat önce Kloramfenikol	Grup 9 Tiyopental 2 saat önce Kloramfenikol

Grup 1, 2 ve 3 kontrol grubu olarak tutuldu ve hayvanlara anesteziyenin bir saat önce 0.2 ml/50 gram dozunda izotonik sodyum klorür solusyonu periton içi yolla enjekte edildi.

Pentobarbital ile anesteziyenin bir saat önce grup 4'e ve iki saat önce de grup 7'ye 20 mg/50 gram dozda kloramfenikol periton içi yolla enjekte edildi. Daha sonra, 30 mg/kg dozda pentobarbital periton içi yolla verildi.

Barbital anestezisinden bir saat önce grup 5'e ve iki saat önce de grup 8'e aynı dozda kloramfenikol verildi. Farelere 300 mg/kg dozunda barbital verilerek anestezisi edildi.

Anesteziden bir saat önce grup 6'ya ve iki saat önce de grup 9'a kloramfenikol periton içi yolla enjekte edildi. Kloramfenikolün enjeksiyonlarından sonra 50 mg/kg dozunda tiyopental periton içi yolla verildi.

Farelerin anesteziyeye giriş, anestezide kalış ve uyanma süreleri refleksler ve ağrı duyumu testleri ile tesbit edildi.

### Bulgular

Farelerden elde edilen bireysel sonuçlar ve ortalamaları tablo 2, 3 ve 4'de sunulmuştur.

Kontrol amacıyla pentobarbitalle uyutulan grupta anesteziyeye giriş, anestezide kalış ve uyanma süreleri, sırasıyla  $10.43 \pm 1$ ,  $92.0 \pm 1.68$  ve  $22.71 \pm 3.05$  dakika olarak tesbit edildi. Pentorbital ile anestezisi edilmeden bir saat önce kloramfenikol verilmiş fare grubunda aynı değerler sırasıyla  $7.43 \pm 0.53$ ,  $325.57 \pm 7.31$  ve  $39.0 \pm 2.44$ , iki saat önce kloramfenikol verilmiş grupta ise  $7.57 \pm 0.53$ ,  $395.29 \pm 17.85$  ve  $43.57 \pm 1.78$  dakika olarak belirlendi. Pentobarbital enjekte edilmiş grupta anesteziyeye girişte huzursuzluk, sağa sola gitme, yan yan gitme ve sendeleme görüldü. Bazı bireylerde uyanmalar ve kuyruk dikleşmesi gözlemlendi. Uyanma sonrasında sersemlik, yürümede hareket bozukluğu dikkat çekti.

Kloramfenikol enjekte edilmemiş pentobarbital anestezisindeki kontrol grubu ile anesteziden bir saat önce kloramfenikol verilmiş grup arasında anesteziyeye girişte,  $P < 0.05$  güven eşiğinde olmak üzere, anestezisi ve uyanma süreleri arasında istatistiki yönden önemli farklılıklar tesbit edilmiştir ( $P < 0.01$ ). Aynı farklılıklar iki saat önce kloramfenikol enjekte edilmiş grup ile kontrol grubu arasında da belirlendi.

Kontrol amacıyla barbital ile anestezisi edilen grupta; anesteziyeye giriş  $15.29 \pm 1.11$ , anestezide kalış süresi  $204.43 \pm 8.95$  ve uyanma süresi  $32.0 \pm 1.86$  dakika olarak hesaplandı. Bu değerler barbital anestezisinden bir saat önce kloramfenikol verilmiş grupta sırasıyla  $10.14 \pm 0.51$ ,  $599.57 \pm 6.24$  ve  $51.71 \pm 1.96$ ; anesteziden iki saat önce

kloramfenikol verilmiş grupta ise sırasıyla  $10.0 \pm 0.53$ ,  $612.57 \pm 3.01$  ve  $55.0 \pm 2.97$  dakika olarak tesbit edilmiştir. Barbitol anestezisine girişte uzun süreli uyarı hali, sendeleyerek gezinme, tortikollis, kuyruk dikleşmesi, çıkışta ise sendeleyerek yürüme durumları dikkati çekti.

Barbitol anestezisinden bir ve iki saat önce kloramfenikol verilmiş gruplardan elde edilen değerler kontrol grubundan elde edilen değerler ile karşılaştırıldığında, anestezide giriş, anestezide kalış ve uyanma süreleri arasında istatistiki yönden önemli farkların olduğu tesbit edildi ( $P < 0.01$ ).

Kontrol amacıyla tiyopental enjekte edilmiş grupta anestezide giriş, anestezide kalış ve uyanma süreleri ortalama olarak, sırasıyla,  $5.57 \pm 0.57$ ,  $54.29 \pm 3.62$  ve  $19.71 \pm 0.84$  dakikadır. Bu süreler bir ve iki saat önce kloramfenikol enjekte edilmiş gruplarda sırasıyla  $2.43 \pm 0.43$ ,  $231.29 \pm 5.24$ ,  $26.29 \pm 1.70$  ve  $2.14 \pm 0.46$ ,  $264.29 \pm 7.51$ ,  $28.0 \pm 1.29$  dakika olarak bulundu. Tiyopental anestezisine girişte belli belirsiz uyarı hali, gezinme, sendeleme, yan yatma; anesteziden çıkışta ise sersemlik ve sendeleyerek yürüme gözlemlendi.

Anestezide giriş, anestezide kalış ve uyanma süreleri bakımından bir ve iki saat önce kloramfenikol enjekte edilmiş gruplar ile kontrol gruplarının karşılaştırılması sonucu, bunlar arasında istatistiki yönden önemli farklılıkların olduğu tesbit edildi ( $P < 0.01$ ).

### Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, veteriner hekimlikte anestezik ve/veya yatıştırıcı-gevşetici olarak kullanılan pantobarbitol, barbitol ve tiyopental gibi değişik barbitürat türevi ilaçların anestezide süreleri üzerine kloramfenikolün etkileri araştırıldı.

Kloramfenikol mikrozomal enzim faaliyetini baskı altına alarak, bu enzimlerle BT'a uğratılan ilaçların metabolizmasını yavaşlatmakta ve böylece etkilerinde güçlenme ve sürelerinde uzama ile zehirlenme ve ölümlere bile neden olabilmektedir (21).

Kloramfenikol, kedi ve köpeklerde sitokrom P-450'lerin etkinliğini dönüşümsüz olarak engelleyerek, pantobarbitolun anestezide süresini önemli ölçüde uzatır. Benzer şekilde tolbutamid, kodein ve aminopirinin metabolizmasını yavaşlatır, bunların istenmeyen etki-

Tablo 2. Kloramfenikol enjeksiyonundan bir ve iki saat sonra pentobarbital ile anesteziye alınan farelerden elde edilen bireysel sonuçlar ve ortalamaları.

Fare No	Anesteziye giriş (dakika)		Anestezide kalış (dakika)		Uyanma süresi (dakika)	
	Bir saat önce Kloramfenikol	İki saat önce Kloramfenikol	Bir saat önce Kloramfenikol	İki saat önce Kloramfenikol	Bir saat önce Kloramfenikol	İki saat önce Kloramfenikol
1	10	5	345	346	36	38
2	7	7	340	362	44	37
3	6	8	320	376	45	43
4	8	9	350	380	40	50
5	6	7	300	403	30	46
6	7	8	310	410	46	47
7	8	9	314	490	32	44
Ortalama	7.43±0.53	7.57±0.53	325.57±7.31	395.29±17.85	39.00±2.44	43.57±1.78

Tablo 3. Kloramfenikol enjeksiyonundan bir ve iki saat sonra barbital ile anesteziye alınan farelerden elde edilen bireysel sonuçlar ve ortalamaları.

Fare No	Anesteziye giriş (dakika)		Anestezide kalış (dakika)		Uyanma süresi (dakika)	
	Bir saat önce Kloramfenikol	İki saat önce Kloramfenikol	Bir saat önce Kloramfenikol	İki saat önce Kloramfenikol	Bir saat önce Kloramfenikol	İki saat önce Kloramfenikol
1	11	11	588	610	45	48
2	8	12	600	623	50	50
3	10	10	611	600	56	64
4	11	9	574	614	60	62
5	9	11	590	606	48	49
6	10	8	620	620	49	64
7	12	9	614	615	54	48
Ortalama	10.14±0.51	10.00±0.53	599.57±6.24	612.57±3.01	51.71±1.96	55.00±2.97



Tablo 4. Kloramfenikol enjeksiyonundan bir ve iki saat sonra tiyopental ile anestezide alınan farelerden elde edilen bireysel sonuçlar ve ortalamaları.

Fare No	Anesteziye giriş (dakika)		Anestezide kalış (dakika)		Uyanma süresi (dakika)	
	Bir saat önce Kloramfenikol	İki saat önce Kloramfenikol	Bir saat önce Kloramfenikol	İki saat önce Kloramfenikol	Bir saat önce Kloramfenikol	İki saat önce Kloramfenikol
1	3	3	240	250	20	25
2	1	4	230	267	26	24
3	2	2	216	245	29	30
4	1	1	245	283	30	34
5	3	3	250	290	21	29
6	4	1	220	276	26	28
7	3	1	218	239	32	26
Ortalama	2.43±0.43	2.14±0.46	231.29±5.24	264.29±7.51	26.29±1.70	28.00±1.29

lerinin şiddetini artırır ve zehirlenmelere sebep olabilir. Kumarinin zehirliliğini de artırır (1, 24, 27). Bu bulgular, yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ile bir uyum göstermektedir. Zira, Tablo 2, 3 ve 4'den de anlaşılacağı üzere, anestezide kalış süresi önemli ölçüde uzamaktadır. Tiyopental anestezisinden bir saat önce kloramfenikol verilmesinde anestezide kalış süresi % 326 oranında arttığı halde iki saat önce kloramfenikol verilenlerde bu süre % 387 oranında bir artış göstermektedir. bu artış oranları diğer anestezi ilaçlarda da bariz bir şekilde görülmektedir. Pentobarbitalden bir saat önce kloramfenikol verilen grupta anestezide kalış süresi % 253, iki saat önce kloramfenikol verilen grupta ise % 339 oranında bir artışın olduğu gözlenmiştir. Anesteziden bir saat önce enjekte edilen kloramfenikol, barbital anestezisine % 193, iki saat önce enjekte edilen kloramfenikol ise % 200 oranında uzatmıştır.

Nossaman ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (22) köpeklerle anesteziden 15 dakika önce enjekte edilen (33mg/kg/damar içi) kloramfenikolün ksilazin/ketamin anestezisini uzattığını tesbit etmişlerdir.

Adams, H.R. (1), maymunlara anesteziden 30 dakika önce 20 mg/kg dozda kas içi verilen kloramfenikolün pentobarbitalin anestezisi süresini %70 oranında uzattığını, kloramfenikolün maymun ve ratlarda fenobarbital, pentobarbital ve heksobarbitalin anestezisi sürelerini uzattığını bildirmektedir. Amobarbital enjeksiyonundan bir saat önce enjekte edilen kloramfenikolün (100 mg/kg/periton içi) anesteziyi % 400 oranında uzattığını tesbit etmiştir.

Adams ve Dixit (2), köpeklere 30 mg/kg dozda kas içi yolla verdikleri kloramfenikolden 60 dakika sonra 33/mg/kg dozda damar içi yolla enjekte edilerek oluşturdukları pentobarbital anestezisini % 113 oranında uzattığını tesbit etmişlerdir. Benzer durumu kedilerde de belirlemişlerdir.

Teske ve Carter (27), köpeklerde yaptıkları çalışmada kloramfenikolün anestezide kalış süresini uzattığını belirlemişlerdir.

Adams ve arkadaşları (3), 1-200 mg/kg dozunda uygulanan kloramfenikolün farelerde pentobarbitalin anestezisini uzattığı halde, fenobarbitalinkini kısalttığını bulmuşlardır.

Christensen, L.K. ve Skovsted, L. (10), kloramfenikolün tolbutamid ve difenilhidantoinin yarı ömrünü uzattığını, tolbutamidin

hipoglisemik koma meydana getirmesine neden olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar kloramfenikolün heksobarbital, asetanilid, kodein ve aminopirinin metabolizmasını farelerde azalttığını tesbit etmişlerdir.

Çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan bu çalışmalarda tesbit edilen sonuçlar yapılan çalışmada elde edilen sonuçlar ile paralellik göstermektedir. Kloramfenikolün barbitürat türevi ilaçlardan pentobarbital, barbital ve tiyopentalin farelerde anestezi süresini önemli ölçüde uzattığı söylenebilir. İlacın mikrozomal enzimlerin etkinliğini baskı altına alması sebebiyle bu anesteziklerin BT hızları yavaşlayarak, anesteziye giriş kısılmakta, anestezide kalış ve uyanma sürelerini uzatmaktadır.

Sonuç olarak, kloramfenikolün mikrozomal enzim faaliyetini baskı altına alabileceği göz önüne alınarak, bu antibiyotikle sağtım görmüş hayvanlarda anestezi veya yatıştırıcı-sakinleştirici olarak barbitüratların kullanılmasından en azından 3 hafta süreyle kaçınılmalı ve bu durumun, BT'una mikrozomal enzimlerin karıştığı ilaçlar için de geçerli olduğu hususunda dikkatli olunmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Adams, H.R. (1970). *Prolongation of Barbiturate Anesthesia by Chloramphenicol in Laboratory Animals*. J. A. V. M. A., 157(11): 1908-1916.
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, A.L. and Masters, B.S.S. (1977): *Inhibition of hepatic microsomal Enzymes by Chloramphenicol*. The J. of Pharm. and Exper. Ther., 203 (2): 388-396.
4. Adams, D.J., Seilman, S. Amelizad, Z., Oesch, F. and Wolf, C.R. (1985): *Identification of Human Cytochromes P-450 Analogs to Forms Induced by Phenobarbital and 3-Methylcholantrene in the Rat*. Biochemical Journal., 232: 869-876.
5. Agosin, M., Morello, A., White, R., Repetto, Y. and Pademontes, J. (1979): *Multiple forms of noninduced Rat Liver cytochrome P-450*. J. of Biol. Chem., 254(19): 9915-9920.
6. Arena, J.M. (1974): *Poisoning: Toxicology-Symptoms Treatment*. 3th ed. Charles C. Thomas Publisher, U.S.A. pp:448.
7. Booth, N.H. and McDonald, L.E. (1982): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 5th ed. The Iowa State Univ. Press/Ames. pp:54-61; 760-762.

8. **Brander, G.C., Pugh, D.M. and ByWater, R.J.** (1982): *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. 4th ed. Bailliere Tindall, London. pp: 229-231.

9. **Brazda, F., Heidingsfelder, S. and Martin, M.** (1965): *Effect of Nikethamide on Pentobarbital Spleeping Time in Various Animal Species*. *Comp. Biochem. Physiol.* 14: 239-244.

10. **Christensen, L.K. and Skosted, L.** (1969): *Inhibition of Drug Metabolism by Chloramphenicol*. *The Lancet*. 27: 1397-1399.

11. **Conney, A.H.**(1967): *Pharmacological Implication of Microsomal Enzyme Induction*. *Pharmacological Reviews*. 19 (3): 317-366.

12. **Coon, M.J.** (1981): *Drug metabolism by cytochrome P-450 progress and perspectives*. *Drug Metabolism and Disposition*. 9(1): 1-3.

13. **Dökmeçi, İ.** (1979): *Farmakoloji*. D.Ü.Tıp Fak. Yayınları., 31-42; 133;273.

14. **Ellenhorn, M.J. and Marceloux, D.G.** (1988): *Anti effective Drugs. Medical Toxicology*. Elsevier Science Publishing Company. Inc. New-York. pp 336-341.

15. **Forth, W., Henschler, D. und Rummel, W.** (1983): *Algemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 4. Auflage. Bibliographische Institut, Mannheim. pp:41-50.

16. **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*. *Arch. of Biochem. and Biophysics*. 267(1): 558-567.

17. **Katzung, B.G.** (1989): *Basic and Clinical Pharmacology*. 4th ed. Prestice-Hall International Inc. U.S.A., pp: 41-51.

18. **Kayaalp, S.O.** (1987): *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji..* 4. baskı., Cilt 1., s:91-127.

19. **Lee, D.W. and Park, K.H.** (1989): *Testosterone Metabolism by Microsomal Cytochrome P-450 in Liver of rats treated with some inducers*. *Internatiolan Journal of Biochemistry*. 21 (1): 49-57.

20. **McCord, A., Burnett, A.K., Wolf, C.R., Morrison, V. and Graft, J.A.** (1988): *Role of specific Cytochrome P-450 isoenzymes in the regio-selective metabolism of 7, 12-Dimethylbenz (a)-anthracene in microsomes from rats treated with phenobarbital or sudan III*. *Carcinogenesis*. 9(8): 1485-1491.

21. **Nebert, D.W.** (1979): *Multiple from of inducible Drug-metabolizing enzymes. A reasonable mechanism by with organism can cope with adversity*. *Molecular and Cellular Biochemistry* 27 (1): 27-46.

22. **Nossaman, B.C., Aouzadeh, H.R. and Sangiah, S.** (1990): *Effects of Chloramphenicol, Cimetidine and Phenobarbital on and tolerance to Xylazine/Ketamine Anesthesia in Dogs*. *Veterinary and Human Toxicology*. 32(3): 216-219.

23. **Pirinççi, İ.** (1985): *Farmakoloji*. F.Ü.Vet. Fak. Yay. s:42-60; 395-396.

24. **Reilly, P.E.B. and Isaacs, J.P.** (1983): *Adverse Drug Interaction of Importance in Veterinary Practice*. The Veterinary Record. 112: 29-33.
25. **Rodrigues, A.D., Waddell, R.R., Ah-Sing, E., Morris, B.A., Wolf, C.R. and Ioannides, C.** (1988): *Induction of the rat hepatic microsomal mixed-function oxidases by 3-imidazole-containing antifungal agent. Selectivity for cytochrome P-450 IIB and P-450 III families of Cytochromes P-450*. Toxicology. Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd. pp: 283-301.
26. **Şanlı, Y.** (1980): *İlaçların canlı yapıdaki biyotransformasyonu*. F.Ü. Vet. Fak. Dergisi. 5 (1): 145-165.
27. **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.
28. **Vermilion, J.L. and Coon, M.J.** (1978): *Purified liver microsomal NADPH-Cytochrome P-450 reductase*. J. of Biol. Chem., 253(8): 2694-2704.
29. **Vural, N.** (1984): *Toksikoloji*. A.Ü.Ecz. Fak. Yay. s: 53-80.