

# Sitokrom P450 Enzim Sistemi ve İlaç Etkileşmeleri#

Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL\*

İlaçlar bilindiği gibi büyük ölçüde karaciğerde, böbreklerde, gastrointestinal sistemde, ciltte ve akciğerde çeşitli enzimlerle metabolize olurlar. Bu enzimler, hücrenin endoplazmik retikulumunda bulunur ve mikrozomal enzimler olarak tanımlanırlar.

İki tip ilaç metabolize eden enzim grubu vardır.

**1- Faz I enzimleri:** Öncelikli olarak oksidasyon, redüksiyon, hidroksilasyon ve demetilasyon işlemlerini yaparlar. Bu işlemlerle yabancı maddeler (bunlar xenobiotic olarak bilinir) metabolizma yolunda faz II'ye hazırlanmış olur.

**2- Faz II enzimleri:** Glukronat veya sulfat ile konjugasyon ve asetilasyon işlemlerini yaparlar.

Faz I metabolizması büyük ölçüde P450 enzimleri ile gerçekleşir. Bunlar "heme" içeren proteinlerdir ve birincil olarak karaciğerde bulunurlar. "450" rakamı; "heme" içeren karaciğer pigmentlerinin, karbonmonoksit bağlandıktan sonra absorbe ettiği ışığa ait dalga boyunun nanometre olarak en yüksek değerini ifade eder.

P450 enzim sistemi; dışarıdan alınan ilaçlar, kimyasal maddeler, enektisidler, petrol ürünleri vb. maddeleri metabolize eden sistemdir. Birçoğunun da bilinmediği sanılmaktadır. Örneğin; tüm canlılarda 1992'de 221 tane P450 geni tanımlanmışken bu rakam 1995'te 481

olmuştur. İnsanda 1998'e dek saptanan gen sayısı 50'nin altındadır. Bunların hepsi ilaç metabolizmasına katılmamaktadır. Bu enzimler hepatositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Karaciğer dışında; barsaklar, böbrekler, akciğer ve beyinde, büyük ölçüde de hücrelerin düz endoplazmik retikulumunda yer alırlar.

Enzimler; hidroksilasyon, dealkilasyon, deaminasyon, N-oksidasyon ve sulfoksidasyon gibi oksidatif tepkimeleri katalize ederler. Metabolize edilen lipofilik maddeler, daha polar hidrofilik bileşiklere dönüşürler ve bu şekilde vücuttan atılmaları olanaklı hale gelir. Metabolitler sıklıkla ana molekülden daha az aktiftirler, ancak aktif de olabilirler. Metabolitlerin toksik, karsinojen veya teratojen olmaları da mümkündür. Metaboliti karsinojen olan bir maddeyi metabolize eden enzimin indüksiyonu doğal olarak karsinojen etki yapacaktır.

Enzimler seçici değildirler ve birçok kimyasal konfigürasyonu tanıyabilirler. Ancak belli yapıdaki kimyasal maddelere bir ölçüde özgülükleri olduğu söylenebilir. Bir enzimin yokluğunda metabolik yolun değişebilmesi nedeniyle metabolizma tamamen kaybolmaz, yalnızca etkinliği azalır. Diğer bir deyişle enzim aktivitesindeki değişikliklerde metabolizma başka bir enzim tarafından sağlanabilmekte, bu şekilde organizma olası tehlikeli etkileşmelerden ve zehirlenmelerden korunmaktadır.

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

Her dokuda P450 enzimlerinin dağılımını ve gen ifadelerini oluşturan düzenekler kendine özgü olup genetik olarak belirlenirler. CYP gen ifadelerini, yağ asitleri ve steroidler gibi endojen maddelerin yanı sıra dışardan alınan maddeler de etkileyebilir. Açlık ve diabet gibi patofizyolojik durumlar da yine gen ifadelerini değiştirebilirler. Bu şekilde ilaç metabolizmaları etkilenir, etkileşimler artabilir.

P450 enzimlerinin düzey ve aktivitesini ise; substratlar, bilginin iletimi, mRNA düzeyi vb. gibi birçok etken belirlemektedir.

Aldehid dehidrogenaz, epoksid hidroksilaz, NADPH-sitokrom P450 redüktaz, UDP glukronil transferaz, glutatyon S-transferaz ve flavin içeren monooksijenazlar (FMO) gibi enzimler de ilaç metabolizmasında önemlidir. Beş grup FMO tanımlanmıştır. Bunların herbiri birden beşe kadar sayılarla adlandırılırlar. Flavın içeren monooksijenazların CYP sisteminden farklı olarak dışardan alınan maddelerle aktiviteleri etkilenmez. Ancak CYP ile aynı ilacın metabolizmasında yer alabilirler. Örneğin klozapin, olanzapin, fenotiyazinler, imipramin ve fluoksetin aynı anda FMO substratlarıdır. Birden fazla enzim veya enzim sistemleri ile metabolize olan ilaçlarda - kendisi bir enzimin inhibitörü veya indükleyicisi değilse- etkileşme olasılığı azalır.

İnsanda şimdiye kadar saptanmış en az 12 P450 gen ailesi vardır. Saptanabilmiş gen sayısı ise 50 kadardır. Enzimler amino asit sıralamasındaki benzerliklere göre gruplandırılırlar. Örneğin CYP2 grubu içinde aminoasit sırasındaki benzerlik en az %40'dır. CYP 2D grubunda ise bu oran %55 kadardır. Bazen iki enzimin aminoasit sırası birbirine o kadar benzer ki bunları ayırmak zor olabilir. Örneğin CYP3A3 ve 3A4 arasındaki benzerlik %98 kadardır. Bu gruplardan yalnızca 3 tanesi ilaçların metabolizmasından sorumludur.

Bunlar:

- 1- P450 1 (CYP 1),
- 2- P450 2 (CYP 2),
- 3- P450 3 (CYP 3).

Alt gruplar büyük harflerle gösterilir: CYP3A gibi. Bu gruplarda her bir enzim ayrı ayrı sayılarla gösterilir: CYP3A4 gibi. Tek bir hepatosit değişik P450 enzimlerini içerebilir. Bir enzim birden fazla ilacı metabolize edebileceği gibi, bir ilaç birden fazla enzimle de metabolize olabilir.

CYP1 gen ailesinde iki gen vardır. Bunlar CYP1A1 ve 1A2'dir. 1A1 insan karaciğerinde bulunmaz. CYP1A2 karaciğerde yüksek oranda bulunur. İndüklenebilir veya inhibe olabilir. CYP1A2 karsinojen ve mutajenik madde oluşumunda işe karışan temel enzimdir. Bu açıdan bakıldığında indüksiyonunun kanserojen, inhibisyonunun da kanserden koruyucu etki yapacağını söyleyebiliriz. Takrinin hepatotoksik etkisi 1A2 ile oluşan metabolitlerine bağlıdır.

CYP2'nin 5 alt grubu vardır:

1- **CYP2A:** Alt grupları yeterince bilinmemektedir. Kumarin 2A6 substratıdır.

2- **CYP2B:** Deney hayvanlarında çok çalışılmıştır. İnsan karaciğerinde ise ilaç metabolizmasındaki rolü sınırlıdır.

3- **CYP2C:** Bu grupta 4 enzim bulunmaktadır.

4- **CYP2D6:** İki formu vardır. Bu formların enzimatik yetileri farklıdır ve ilaçların birçoğunun metabolizmasında rol oynarlar. Geni 22. kromozomda yer alır. Karaciğer dışında da bulunur. Varlığı veya yokluğu ile Parkinson hastalığı, bazı kanserler, Alzheimer hastalığı vb. gibi hastalıklara duyarlılığı değiştirir. Kişilik özellikleri ve gıda seçimini etkileyebilir.

5- **CYP2E1:** Etanol ile indüklenen önemli bir enzimdir. Polimorfizmi tanımlanmıştır. Geni 10. kromozomda yer alır. Bilindiği gibi N-nitrozamin karsinojen bir maddedir. Bu enzimle aktive olmaktadır. Bu enzim alkol metabolizmasından da sorumludur. Bu nedenle alkol ile indüksiyonu alkole karşı tolerans artımında birinci derecede öneme sahiptir. Asetaminofen toksisitesi de bu enzimin indüksiyonu ile bağlantılıdır.

CYP3A4 enzimi ilaçların önemli bir bölümünü metabolize eder. Karaciğer dışında gastrointestinal sistemde de bulunur. Gastrointestinal sistemde bulunması siklosporin gibi bazı ilaçların biyotransformasyonunu önemli ölçüde etkiler.

Genel olarak ilaç biyotransformasyonunu etkileyen önemli etkenler şunlardır:

- 1- Genetik polimorfizm,
- 2- Etkileşimler,
- 3- Hastalıklar,
- 4- Yaş.

Bu faktörler; klinik etkinlik, farmakolojik etkiler ve toksisiteyi de değiştirebilmektedir.

## Genetik Polimorfizm

Bireyler arasındaki metabolik farklılıkların önemli bir nedeni genetik yapıdaki farklılıklardır. Bu farklar genetik polimorfizm olarak bilinir ve genellikle de otozomal çekinik olarak geçer. Polimorfizm iki alt grupta incelenebilir.

**1- Hızlı metabolize ediciler:** Bu olgularda enzim aktivitesi yüksektir ve ilaçlar hızla metabolize edilerek atılırlar. Bu grupta yan etkiler de daha az izlenir.

**2- Yavaş metabolize ediciler:** Bu olgularda enzim aktivitesi düşüktür ve yan etkilere daha duyarlıdırlar.

Polimorfizm etnik farklılıklar gösterebilir. Örneğin; Kafkas ırkında CYP2D6 %3-5 oranında, Asya'da %18-20 oranında inaktiftir. CYP2D6 Kafkas ırkında %5-10 oranında, Asya'da %1-2 oranında inaktiftir. Bu oranlar bu gruplarda ilaç kombinasyonlarına duyarlılığın önemli bir bölümünü açıklayabilir. Bunlar dışında CYP1A2 ve CYP2E1 de genetik polimorfizm gösterebilirler.

Sitokrom P450 sistemindeki en iyi bilinen polimorfizm, debrizokin ve mafenitoin biyotransformasyonu ile ilgili olmaktadır. Debrizokin hidroksilaz aktivitesi CYP2D6 enzim aktivitesi ile bağlantılıdır. Bu enzim aktivitesi düşük olanlar bu enzimin substratı olan ilaçları zor metabolize ederler. Metabolik yolu değiştirebilen ilaçlarda ise polimorfizm sorun olmaz. Kodeinin bazı bireylerde analjezik etki göstermemesi de polimorfizmle açıklanmaktadır. Bilindiği gibi kodein insan vücudunda 2D6 aracılığı ile morfine metabolize olarak inaktive olur. Bu enzimin inaktif olduğu kişilerde morfin oluşmayacağı için analjezik yanıt ortaya çıkmaz. Tramadolun da analjezik etkisi 2D6 ile metabolizması sonucu oluşan metabolitlerine bağlıdır. Enkainid ve flekainid gibi antiaritmik ilaçlarla kardiyak ölümler plasebodan farklı bulunmaktadır. Bu da yüksek olasılıkla 2D6 polimorfizmine bağlıdır. 2B6 polimorfizmi de tanımlanmıştır.

3A4 polimorfizm göstermez. Ancak kişiler arasında aktivite düzeyi önemli ölçüde değişiklik gösterebilir. Karbamazepinin otoindüksiyonu bu enzimle olur.

*Farklı bireylerde farklı polimorfizm örneklerinin olabileceği ve bu enzim sisteminin tamamen tanınmadığı bilinmelidir. Bu nedenle hekim ilaç yazarken dikkatli olmalı, izleme süresince olgudan alacağı her bilgiyi değerlendirmelidir.*

## Eş Zamanlı Birden Fazla İlaç Kullanımı

İlaçların biyotransformasyonu, metabolizmadan sorumlu enzimlerinin indüksiyonu ve inhibisyonu ile değişir. İndüksiyon sonucu ilacın metabolizması artarken kan düzeyi düşer. İnhibisyon sonucu ise bunun tersine metabolizma azalır ve kan düzeyi yükselir. Gıdalarla da inhibisyon ve indüksiyon olabileceği unutulmamalıdır. Bu konuda aşağıda ayrıca bilgi verilecektir.

İntrauterin ilaç kullanımına bağlı enzim inhibisyonu veya indüksiyonunun metabolik süreçlerde kalıcı bozukluklara neden olabileceği hayvan deneylerinde kanıtlanmıştır. Bu tür kalıcı bozuklukların insanda da olmaması için hiçbir neden yoktur. İnsanda kalıcı indüksiyona bağlı etkinlik azalması söz konusu olabilir. Kalıcı indüksiyona bağlı olarak hepatotoksik, mutajenik veya karsinojenik maddelerin oluşması olanaklıdır.

İndükleyen veya inhibe eden ilacın eş zamanlı kullanılması, dozu, hastanın yaşı, genetik özellikler ve karaciğer hastalığı ilaçların kan düzeylerini etkiler.

**İndüksiyon** enzim sentezinde artma şeklinde olur. Buna bağlı olarak bu enzimle metabolize olan ilacın biyotransformasyonu artar. Böylece düzeyi de azalır. Bir diğer olasılık da enzimatik yolun değişmesidir.

İndüksiyonun etkisinin ortaya çıkması, iki günde olabileceği gibi, bir haftayı aşan bir sürede de gerçekleşebilir. Bu süre, enzim sentezinin artması ve maksimal etkinin ortaya çıkması için gereklidir. İndüksiyon süresi ise indükleyen ilacın yarı ömrü ile bağlantılıdır.

Tüm enzimler aynı anda indüklenmez. Örneğin; rifampisin, fenitoin ve karbamazepin, CYP3A4'ün güçlü indükleyicileridir. Sonuçta; siklosporin, oral kontraseptifler, varfarin, haloperidol ve olanzapin vb. gibi birçok ilacın klirensleri klinik açıdan önemli ölçülerde artar (Tablo 2'yi inceleyiniz). Klinik etkiler azalır. Oral kontraseptiflerin etkinliği kaybolabilir. Bu nedenle söz konusu ilaçların dozu arttırılmalıdır. Karbamazepin kendi metabolizmasını da indükleyebilir ve bu durum, ilacın bir süre kullanımının ardından kan düzeyinde düşme şeklinde kendini gösterir. Kan düzeyinin önem taşıdığı kullanım alanlarında bu sorun olabilir.

Zaman içinde indüksiyonun tersine dönmesi de olanaklıdır. Bunun nedeni indükleyici ilacın elimine edilmesi ve karaciğer bozukluğuna bağlı enzimatik aktivitenin azalmasıdır.

Bilindiği gibi polisiklik aromatik hidrokarbonlar; sigara, doğrudan kömürde pişmiş etler veya çeşitli çevre kirletici maddelerde bulunurlar. Bunlar CYP1A2'nin indükleyicisidirler. Buna örnek olarak sigara ile olanzapin klirensi değişimi verilebilir. Olanzapinin klirensi, sigara içenlerde %40 oranında artar. Bu değişim doz ayarlaması gerektirir. Ayrıca bunun tersi de geçerlidir. Olanzapinle stabilize olan ve sigara içen biri sigarayı bıraktığında olanzapin toksitesi ortaya çıkabilir.

2E1 indüklendiğinde asetaminofen metabolizmasındaki rolü artar. Metabolitleri glutation tarafından detoksifiye edilir. Böyle bir indüksiyonla -alkol ve asetaminofenin glutation düzeyini düşürmesi de eklendiğinden- hepatotoksik etki artar. Disülfiram CYP2E1'in güçlü bir inhibitörüdür. Bu özelliği ile fatal halotan hepatitine neden olabilir.

***Inhibisyon:*** İndüksiyonun tersine, enzim inhibisyonu hızla oluşur. Buna bağlı olarak kan düzeyi hızla yükselir ve ana molekülün farmakolojik etkileri artar.

Aynı enzimin substratı olan iki ilaç arasında kompetitif inhibisyon olabilir. Bazen bu olay geri dönüşlüdür. İnhibisyonun klinik önemi, ilacın konsantrasyonuna ve hasta ile ilgili değişik etkenlere bağlıdır. Bazı durumlarda inhibisyona bağlı olarak, olgu yavaş metabolize edici hale gelebilir.

Greyfurt suyunun içilmesinin ardından, felodipin ve terfenadin metabolizması güçlü bir şekilde inhibe olur. Terfenadin metabolizmasının engellenmesi ile ilacın kardiyotoksik metabolitleri birikir. Ayrıca ketakonazol, kinidin vb. birçok ilaçla da tehlikeli etkileşmeler olabilir. Literatürde greyfurt suyu ile terfenadin etkileşmesine bağlı ölüm bildirilmiştir. Bu nedenle terfenadin bazı ülkelerde piyasadan çekilmiştir.

İlaçlar enzimlere geri dönüşlü veya geri dönüşsüz olarak bağlanarak diğer ilaçların bağlanmasını engelleyebilirler. Geri dönüşsüz bağlanma sonucunda enzim geri dönmez biçimde işlevini kaybedebilir ve aktivite ancak yeni enzim sentezi ile sağlanabilir. Geri dönüşlü bağlanmada enzimin temel substratı ortamda iken inhibisyon ortadan kalkar. Buna geri dönüşlü MAO inhibitörleri örnek verilebilir.

Enzimatik aktivasyon bazı ilaçlarda inhibitör ürünlerin oluşumuna neden olur. Bu metabolitler enzimle birleşerek dengeli bir kompleks oluşturur. Böyle bir etkinin klinik sonuçları göreceli olarak uzun süreli olduğundan önemlidir. Terapötik aralığı dar olan ilaç-

larda toksisite olasılığı artar. Örneğin makrolidler, özellikle de eritromisin, P450 enzimleri ile metabolit kompleksi oluşturur. Eritromisin CYP3A4 ile N-demitle olarak enzimle stabil bir kompleks oluşturur. Bu durum metabolik yolu değişen ilaçlarda sorun olmaz. Örneğin teofilin 3A4 ile metabolize olur. Bu yol kapandığında teofilin metabolizması CYP1A2 yoluna döner. Eritromisin bu yolu inhibe etmez.

CYP1A2 enzim aktivitesi, bireyler arasında önemli ölçüde değişiklik gösterir. Enzim aktivitesi düşük olanlarda etkileşmenin klinik önemi artar. Böyle bir inhibisyonun oluşması zaman gerektirdiğinden, eritromisin tedavisinin ilk günlerinde ortaya çıkmaz.

Eritromisin, başka ilaçların (örneğin, karbamazepin) metabolizmasını da inhibe eder. Bu reaksiyon ilk dozdan sonra 24 saat içinde gerçekleşir ve karbamazepin kan düzeyi artar. Bu etkileşme 3A4 ile metabolize olan tüm ilaçlar için geçerlidir. 3A4 inhibisyonu terfenadin ve sisapridin kardiyotoksitesini artırır. Alprazolam, midazolam, triazolam düzeyi çok yükselir. Lovastatin ve simvastatinin iskelet kası üzerindeki toksitesisi artar.

#### **Hastalıklar:**

Karaciğer işlev bozukluğu, bozukluğun şiddetine bağlı olarak ilaçların biyotransformasyonunu azaltır. Hepatit, alkolik siroz, biliyer siroz, hepatokarsinoma karaciğer işlevini bozan önemli hastalıklardır.

Her hastalık enzim aktivitesini aynı şekilde etkilemez. Enzim aktivitesi azalabileceği gibi artabilir de. Örneğin hepatik siroz, CYP1A2 ve CYP2E1 düzeyini azaltır. Hepatokarsinoma bu enzimleri etkilemez. Karsinomada CYP3A4 düzeyi azalır. Ancak bu azalma çok fazla değildir. Yine karsinomada CYP2C düzeyleri artabilir.

Enfeksiyonlar da biyotransformasyonu değiştirebilir. İnfluenza, rinovirus, adenovirus, herpes simpleks ve enfeksiyöz mononükleozda ilaç atılımının bozulduğu bilinmektedir. Bunun nedeni olarak interferon indüksiyonu düşünülmektedir. İnterferon artışı olasılıkla biyotransformasyonu azaltmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar da, interferon artışı ve fagositik işlevin biyotransformasyonunu azaltması nedeni ile ilaç metabolizmasını bozabilirler.

#### **Yaş:**

Doğumdan sonraki ilk iki haftada matür enzimler oluşmaz. Yaşlılarda da yaşla birlikte karaciğer kitlesi, karaciğer enzim aktivitesi, hepatik kan akımı ve karaciğerin toplam metabolik kapasitesi azalır.

Dolayısıyla bu yaş gruplarında ilaçların metabolizmaları dikkatle değerlendirilmelidir.

Tablo 1 ve 2'de bu enzimlerin indükleyicileri, inhibitörleri ve substratları verilmiştir. Etkileşme listesi çok kapsamlı olduğundan hekim ilaç yazarken yalnızca olası etkileşmelerle yetinmemeli, zaman içinde olabilecek etkileşmeleri de göz önüne almalıdır. Gıdalarla etkileşmeler konusunda da hastalar uyarılmalıdır.

#### Gıda etkileşmeleri:

Mustard ailesinden (patlıcan, brokoli, lahanası, brüksel lahanası) gıdalar ve doğrudan kömür ateşinde pişmiş etler, sitokrom P450 1A2 (CYP1A2) enzimini indükleyerek bu enzim ile metabolize olan ilaçların kan düzeyini düşürürler. Bu indüksiyonun indol-3-karbinol aracılığı ile olduğu bilinmektedir.

Greyfurt suyu; 1A2, 2A6 ve 3A4'ün güçlü inhibitörüdür. Barsak duvarında 3A4'ü daha fazla etkilemektedir. Bu inhibisyonun greyfurt içinde bulunan furanokumarine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu inhibisyonlara bağlı olarak da bu enzimle metabolize olan ilaçlarla etkileşir. Bu etkileşme karbamazepin, kafein, midazolam, triazolam, etinil estradiol, lovastatin, kalsiyum kanal blokerleri, proteaz inhibitörleri ve siklosporin ile klinik açıdan önemli ölçüde gerçekleşir.

Greyfurt suyu, aynı düzenekle terfenadinin metabolizmasını da inhibe eder ve kardiyotoksik metabolitlerin birikmesine neden olur. Buna bağlı olarak EKG'de QT aralığını uzatır. Bu da terfenadinin kardiyotoksitesini artırır. Yukarıda da belirtildiği gibi bu etkileşme fatal olabilmektedir ve terfenadin alanlar mutlaka uyarılmalıdırlar. Sisaprid ve astemizol ile de tehlikeli aritmiler olabilmektedir.

Diğer önemli bir etkileşme de kırmızı şarapla (beyaz değil) olan etkileşmedir. Kırmızı şarap, CYP3A4 aktivitesini inhibe eder. İnhibisyon greyfurtta göre daha zayıf olup büyük ölçüde geri dönebilir niteliktedir. Bu nedenle de klinik açıdan önemli bir etkileşme olasılığı daha azdır.

Bu enzimlerin metabolik ürünleri bazen ana molekülden daha toksik ve tehlikeli olabilir. Karsinojen ve mutajen maddeler bu enzim sistemi ile inaktive olabileceği gibi bu sistemle de oluşabilir. Örneğin CYP1A2 bilinen karsinojenlerin %90'dan fazlasını aktive eder. Dolayısı ile bu enzimi indükleyen bazı maddeler (örneğin, doğrudan kömür ateşinde pişmiş etler, mustard, sigara içme) karsinogenezi artırır. Aynı düzenekle parasetamol, teofilin, propranolol

atılımı da artar. Sözkonusu enzimin inhibisyonu ise (örneğin, greyfurt suyu, su teresi, flavonoidler, fluvoksamin) kanserden koruyucu etki yapar.

CYP2E1'in alkolle indüksiyonu (5-10 kat) asetaminofenin toksisitesini artırır. Toksikite artışı, ilaç metabolizmasının direkt konjugasyondan hepatotoksik elektrofilik metabolitlere dönüştürülmesi sonucu ortaya çıkar. Alkol kullanımının sıklığı düşünüldüğünde, konunun önemi kolayca anlaşılır.

#### SİTOKROM P450 ENZİM SİSTEMİ VE ANTİDEPRESANLAR

Tüm antidepresan ilaçların, rasemik şekillerinin ve metabolitlerinin enzimler üzerindeki etkileri aynı değildir. Örneğin fluoksetinin metaboliti olan norfluoksetinin S enantiomerinin 2D6 üzerindeki etkisi ana molekülden 5-6 kat daha fazladır. Bu nedenle her ilaçla ilgili özet bilgi sunulacaktır.

Enzim inhibisyonunun derecesi, dolayısı ile de etkileşmenin derecesi enzim düzeyi ile doğrudan bağlantılıdır. Örneğin fluoksetin ve paroksetin 2D6'nın güçlü bir inhibitörüdür. Ancak genetik olarak bu enzimi yetersiz olanlarda veya olmayanlarda önemli bir etki izlenmemektedir. Bazal aktivite düzeyi yüksek olanlarda etkileşme olasılığı artmaktadır. Sertralin için de benzer şeyler söylenebilmektedir. Sertralinin 2D6 üzerindeki etkisinin zayıf olduğu bilinmektedir. Ancak bu etki bu enzimin aktivitesi düşük olanlarda önemsiz iken aktivitesi yüksek olanlarda artabilmektedir.

Bazı antidepresan ilaçların enzimler üzerindeki etkilerinin derecesi Tablo 3'te özetlenmiştir.

#### ÖZGÜL SEROTONİN GERİALIM ENGELLEYİCİLERİ

##### Fluoksetin

Fluoksetin ve major metaboliti olan norfluoksetin CYP2D6'nın potent inhibitörleridir. CYP2D6'nın substratı olan desipraminin kan düzeyi, terapötik dozlarda fluoksetin alan normal gönüllülerde 4 kata dek artış göstermektedir.

Fluoksetin CYP2C ve 3A4'ü de orta derecede inhibe eder. Bu inhibisyonların klinik önemi açık değildir. Fluoksetin kullanımı sonucunda; 2C9 ile metabolize olan fenitoin, 2C19 ile metabolize olan diazepam ve 3A4 ile metabolize olan alprazolamın kan düzeylerinde artışlar bildirilmiştir.

Fluoksetinin norfluoksetine metabolize edilmesi; büyük ölçüde CYP2C9, daha az olarak da 2C19 ve 3A ile olur. Norfluoksetin aktiftir ve kan düzeyi ana

**Tablo 1. CYP enzim inhibitörleri ve indükleyicileri**

Enzimler	İndükleyiciler	İnhibitörler		
<b>CYP1A2</b>	3-metil kolantren Brokoli Brüksel lahanası β naftoflavon Fenobarbital İnsülin Kafein Kömür ateşinde pişmiş gıdalar Metil kolantren Nafsilin Omeprazol Rifampisin Sigara	Amiodaron Anastrozol Diltiazem Enoksasin Eritromisin Fluvoksamin Furafilin İnterferon (?) Meksiletin Metoksalen Mibefradil Norfloksasin Ritonavir	Simetidin Siprofloksasin Takrin Tiklopidin	
<b>CYP2C18-19</b>	Rifampisin Deksametazon Fenobarbital Karbamazepin Noretindron Prednizon	Amiodaron Azole antifungal ilaçlar Felbamat Fluoksetin Fluvastatin Fluvoksamin İndometazin	Ketokonazol Lansoprazol Lovastatin Omeprazol Paroksetin Pravastatin Probenesid (?)	Ritonavir Sertralin Simetidin Tiklopidin Topiramet Tranilsipromin Troglitazon
<b>CYP2C9</b>	Rifampisin Sekobarbital	Amiodaron Anastrozol Diklofenak Disülfiram Fenilbutazon Flukonazol Flurbiprofen Fluvastatin Fluvoksamin	İzoniazid Ketoprofen Lovastatin Metronidazol Paroksetin Probenesid (?) Ritonavir Sertralin Simetidin	Sulfafenazol Sulfinpirazon Sulfonamidler Teniposid Trimetoprim Troglitazon Zafirlukast
<b>CYP2D6</b>	Deksametazon (?) Karbamazepin Rifampisin	Amiodaron Antiaritmikler Ajmalin Flekainid Kinidin Propafenon Antipsikotikler Flufenazin Haloperidol Levomepromazin Perfenazin Tiyoridazin Desipramin Doksorubisin Eritromisin Fenfluramin	Fluoksetin Fluvoksamin Halofantrin Haloperidol Ketokonazol Kinidin Klomipramin Klorfeniramin Klorokin Kokain Lomustin Metadon Mibefradil Moklobemid Nefazodon Norfluoksetin	Paroksetin Primakin Propafenon Ranitidin Ritonavir Sertindol Sertralin Simetidin Terbinafin Venlafaksin Vinblastin Vinorelbin Yohimbin

<b>CYP2E1</b>	Etanol İzoniazid	Dietilditiokarbamat Disülfiram	Propofol Ritonavir
<b>CYP2A6</b>		Ritonavir	
<b>CYP2B6</b>	Fenitoin Fenobarbital Karbamazepin Primidon	Orfenadrin	
<b>CYP2C8</b>	Fenobarbital Primidon	Anastrazol Omeprazol	
<b>CYP3A4</b>	Deksametazon Fenilbutazon Fenitoin Fenobarbital Glukokortikoidler Karbamazepin Prednizon Primidon Rifabutin Rifampisin Sulfinpirazon Troglitazon	Amiodaron Anastrazol Danazol Delavirdin Dietiltiyokarbamat Diltiazem Eritromisin Flukonazol Fluoksetin Fluvoksamin Gestoden Greyfurt suyu HIV proteaz inhibitörleri İndinavir Nelfinavir	Ritonavir Saquinavir İtrakonazol Ketokonazol Kinidin Klaritromisin Klotrimazol Makrolidler Metronidazol Mibefradil Mifepriston Mikonazol Nefazodon Nevirapin Nifedipin
<b>CYP3A5-7</b>	Fenobarbital Fenitoin Primidon Rifampisin	Klotrimazol Ketokonazol Metronidazol Mikonazol	Trioleandomisin

molekülle aynı veya daha yüksektir. CYP2C9 ve 2D6'nın inhibitörleri ve indüktörleri ile de etkileşir.

#### Fluvoksamin

CYP1A2'nin potent bir inhibitörüdür. Bu enzim üzerinde güçlü etkisi olan tek antidepresandır. CYP2C19 ve 3A4 üzerinde ise orta derecede etkisi vardır.

CYP1A2 ile metabolize olan ilaçlar fluvoksamin ile eş zamanlı kullanıldıklarında kan düzeyleri belirgin olarak yükselir. Örneğin klozapin, teofilin, kafein, klomipramin ve varfarin düzeyleri önemli ölçüde artar ve doz ayarlaması gerekir. Etkileşmeye bağlı olarak kafeinin yarı ömrü 31 saate çıkar. Teofilin klirensi üç kata dek azalır. Parasetamol ve propranolol düzeylerindeki artışlar ise daha yüksektir ve bunların sık kullanılan ilaçlar oldukları unutulmamalıdır. Klomipramin düzeyindeki artıştan tedavide yararlanılabilir. 2C19 ve 3A4 üzerindeki etkileri ile dia-

zepam, alprazolam ve triazolam düzeylerini artırır.

Metabolik yolları tam olarak bilinmemekle birlikte CYP1A2 ve 2D6 ile metabolize oluyor olması güçlü bir olasılıktır. Bu nedenle de 1A2 ve 2D6'nın indüktör ve inhibitörleri ile de etkileşir. Sigara içenlerde 1A2 indüksiyonu nedeni ile fluvoksaminin kan düzeyi düşer. CYP2D6 aktivitesi düşük olanlarda ise fluvoksaminin kan düzeyi yükselir.

#### Paroksetin

Yüksek oranda CYP2D6 ile metabolize olur ve bu enzimin güçlü bir inhibitörüdür. Diğer P450 enzimleri üzerinde de orta derecede etkisi vardır.

Normal gönüllülerde 20 mg paroksetin ile imipraminin konsantrasyon-zaman grafiğindeki eğri altında kalan alan değeri %400'den fazla artar.

Perfenazinin en yüksek kan düzeyi ise paroksetin ile 13 kat artar. Buna bağlı sedasyon, bellek bozukluğu,

**Tablo 2. Sitokrom P450 (CYP) ile metabolize olan ilaçlar**

<b>CYP2D6</b>	Diğer	HIV proteaz inhibitörleri	İmipramin
Antiarritmikler	4-hidro-amfetamin	İndinavir	İtrakonazol
Aprindin	Alprenolol	Nelfinavir	Kafein
Enkainid	Amiflamin	Ritonavir	Karbamazepin
Flekainid	Bufuralol	Saquinavir	Ketokonazol
Meksiletin	Debrizokin	HMG CoA redüktaz	Kinidin
Propafenon	Deksfenfluramin	inhibitörleri	Klomipramin
Beta blokörler	Enkainid	Atorvastatin	Klorfeniramin
Alprenolol	Fenasetin	Cerivastatin	Kodein
Bufuralol	Fenformin	Lovastatin	Kokain
Karvedilol	Flekainid	Simvastatin	Lidokain
Metoprolol	İndoramin	Hormonlar	Lovastatin
Propranolol	Kuanokson	Etinilestradiol	Metadon
Timolol	Lidokain	Hidrokortizon	Midazolam
Nöroleptikler	Maprotilin	Kortizol	Omeprazol
Perfenazin	Metilendioksimetamfetamin	Progesteron	Proguanil
Haloperidol	Minaprin	Steroidler	Propranolol
Tiyoridazin	Omeprazol	Testesteron	Salmeterol
Zuklopentiksol	Ondansetron	İmmün modülatörler	Seks hormonları
Risperidon	Perheksilin	Siklosporin	Sertralin
Klozapin	S-meksiletin	Takrolimus	Siklosporin
Perfenazin	Sparteın	Kalsiyum kanal blokörleri	Sildenafil
Opiyatlar	Tamoksetin	Diltiazem	Sisaprid
Dekstrometorfan	Venlafaksin	Felopin	Taksol
Dihidroergokodein	<b>CYP3A4</b>	Nifedipin	Teofilin
Etilmorfin	Antiarritmikler	Nisoldipin	Terfenadin
Hidrokodein	Amiodaron	Nitrendipin	Trazodon
Kodein	Lidokain	Verapamil	Triazolam
Tramadol	Propafenon	Makrolid antibiyotikler	Varfarin
SSRI'lar	Kinidin	Eritromisin	Vinkristin
Fluoksetin	Antihistaminikler	Klaritromisin	Zoleplon
Fluvoksamin	Astemizol	Diğer	Zolpidem
N-desmetil-sitalopram	Klorfeniramin	Aldrin	<b>CYP2B6</b>
Norfluoksetin	Antikanser ilaçlar	Alfentanil	Bupropion
Paroksetin	İfosamid	Astemizol	Diazepam
Trisiklik antidepresanlar	Tamoksifen	Buspiron	Mianserin
Amitriptilin	Toremifen	Dapson	Nikotin
Desipramin	Vinblastin	Dekstrometorfan	Siklofosamid
İmipramin	Benzodiazepinler	Diazepam	Temazepam
Klomipramin	Midazolam	Enalapril	<b>CYP2A6</b>
Maprotilin	Triazolam	Eritromisin	Kotinin
N-desmetilimipramin	Alprazolam	Etinil estradiol	Kumarin
Nortriptilin	Bromazepam	Fentanil	Nikotin
Trimipramin	Diazepam	Finasterid	
		Haloperidol	



<b>CYP2E1</b>	Fluoksetin	İmipramin	Antiprin
Anestetikler	Glipizid	İndometazin	Asetaminofen
Enfluran	NSAİ ilaçlar	Klomipramin	Estradiol
Halotan	Diklofenak	Mefobarbital	Fenasetin
İzofluran	İbuprofen	Moklobemid	Fluvoksamin
Metoksifluran	Naproksen	Nelfinavir	Haloperidol
Sevofluran	Piroksikam	Nilutamid	İmipramin
Anilin	Suprafen	Primidon	Kafein
Asetaminofen	Rosiglitazon	Progesteron	Klomipramin
Benzen	Sulfometoksazol	Proguanil	Klozapin
Etanol	Tamoksifen	Propranolol	Meksiletin
Halotan	Tetrahidrokannabinol	Proton pompası inhibitörleri	Naproksen
Karbontetraklorür	Tolbutamid	Lansoprazol	Olanzapin
Kloroform	Torsemid	Omeprazol	Ondansetron
Klorzoksazon	Varfarin	Pantoprazol	Parasetamol
Teofilin	<b>CYP2C19</b>	Siklofosfamid	Propranolol
<b>CYP2C9</b>	Amitriptilin	Sitalopram	Riluzol
Amitriptilin	Antiepileptikler	S-mefenitoin	Ropivakain
Angiotensin II blokerleri	Mefenitoin	Teniposid	Siklobenzaprin
İrbesatran	Diazepam	Tolbutamid	Takrin
Losartan	S-mefenitoin	Varfarin	Tamoksifen
Valsartan	Diazepam	<b>CYP1A2</b>	Teofilin
Fenitoin	Diklofenak	Amitriptilin	Varfarin
	Heksobarbital		Verapamil

psikomotor performans bozukluğu ve ekstrapiramidal belirtiler izlenir.

### Sertralin

Fluoksetin ve paroksetine göre CYP2D6'nın çok zayıf bir inhibitörüdür. Bu etkisi fluoksetin ve paroksetinden belirgin olarak az, sitalopram ve fluvoksamin-den fazladır. Sertraline bağlı CYP2D6 inhibisyonu, bazal 2D6 aktivitesi yüksek olanlarda daha fazladır. Bu kişilerde etkileşimler önemli olabilir. Bireysel farklılıklar da hesaba katılmalıdır. CYP1A2 ve CYP3A4 üzerinde önemli bir etkisi yoktur. CYP2C9 inhibisyonu da zayıftır. Klinik açıdan önemli bir etkileşmesi yoktur. Ancak tamamen inert olmadığı, bireysel farklılıklar olabileceği unutulmamalıdır. Sertralin ile fenitoin düzeyi artan iki olgu yayınlanmıştır. Bu bulgu 2C19 inhibisyonunu düşündürmektedir.

50 mg sertralin kan desipramin düzeyini %30-35 oranında arttırmaktadır. Yüksek dozlarda bile bu artış orta düzeyde kalmaktadır.

CYP3A4 ile sertralin, n-desmetilsertraline metabolize olur. Bu metabolit serotoninin geri emilimini zayıf bir

şekilde inhibe eder ve P450 enzimleri üzerindeki etkisi ana moleküle benzer. Bu enzimin indüktör ve inhibitörleri ile etkileşmesi beklenir. 2D6 enzimi aktif ve inaktif olanlarda farmakokinetiğinin değişmemesi metabolizmasında 2D6'nın rolü olmadığını düşündürmektedir.

### Sitalopram

P450 enzim inhibisyonu açısından bu grup ilaçlar arasında en masum olanıdır. Hem sitalopram hem de major metaboliti olan desmetilsitalopramın CYP 2C, 2E1 ve 3A4 üzerindeki etkileri ihmal edilebilir düzeydedir. 2D6 üzerindeki etkisi sertralinden az, fluvoksamin-den fazladır.

CYP1A2, 2C19 ve 2D6 üzerindeki etkisi ise çok zayıftır. Ancak gönüllülerde imipramin ve sitalopram kombinasyonu ile konsantrasyon-zaman grafiğindeki eğri altında kalan alan %50'ye varan düzeylerde artmaktadır. Bu ilacın in vivo 2D6 üzerindeki etkisi konusunda ise yeterli bilgi yoktur.

Sitalopramın desmetilsitaloprama metabolizmasında temel yol CYP3A4'dür. 2C19 da işe karışır. 2D6'nın rolü

**Tablo 3. Özgül serotonin geri alım engelleyicileri ve yeni antidepresanların CYP450 üzerindeki inhibisyon etkileri (Greenblatt ve ark. 1998)**

Antidepresan	Sitokrom P450					
	1A2	2C9	2C19	2D6	2E1	3A
Fluoksetin	+	++	+→+++	+++	-	+
Norfluoksetin	+	++	+→+++	+++	-	++
Sertralin	+	+	+→+++	+	-	+
Desmetilsertralin	+	+	+→+++	+	-	+
Paroksetin	+	+	+	+++	-	+
Fluvoksamin	+++	++	+++	+	-	++
Sitalopram	+	0	0	0	0	0
Desmetilsitalopram	0	0	0	+	0	0
Nefazodon	0	0	0	0	-	+++
Triazolidion	0	0	0	0	-	+
Hidroksinefazodon	0	0	0	0	-	+++
Venlafaksin	0	0	0	0	-	0
O-desmetilvenlafaksin	0	0	0	0	-	0
Mirtazapin	0	-	-	+	-	0

0: Minimal veya inhibisyon yok, +: Hafif inhibisyon, ++: orta derecede inhibisyon, +++: Güçlü inhibisyon, -: veri yok.

ise ihmal edilebilir düzeydedir. 3A4'ün inhibitör ve indüktörleri ile etkileşmesi beklenir. Bireysel farklılıkların etkileşme olasılığını arttırabileceği unutulmamalıdır.

Monodesmetilsitalopram farmakolojik olarak aktiftir. Klinik etki ve yan etkilere katkıda bulunur.

### DİĞER ANTİDEPRESANLAR

#### Bupropion

Bu ilacın P450 enzim sistemi üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. İmipraminle kombinasyonunda, imipraminin kan düzeyi artmaktadır. Bu gözlem 2D6 enzim inhibisyonunu düşündürmektedir. Ancak konu yeterince aydınlatılabilmemiş değildir.

Bupropion metabolizması primer olarak CYP2B6 ile olur. CYP1A2, 2A6, 2C9, 2E1 ve 3A4'ün bu metabolizmadaki rolü çok daha azdır. CYP2B6 bupropionun hidroksibupropiona dönüşümünün yanı sıra; mianserin, temazepam, diazepam, siklofosamid, halotan, nikotin ve stiren metabolizmasında da rol oynar. Bu enzim orfenadrin tarafından inhibe edilir ve inhibisyon sonucu bupropion düzeyinde artma beklenir. Hidroksibupropionun hangi enzimle metabolize olduğu tam olarak bilinmemektedir. Fluoksetinle kombinasyonda hidroksibupropion, imipramin ve desipramin düzeyinin artması, 2D6 ile metabolize olduğunu düşündürmektedir.

CYP2B6, fenobarbital ve karbamazepin ile indüklenir ve sonuçta bupropionun kan düzeyinin azalması beklenir. Bupropion metabolizması sigaradan etkilenmez. Fluoksetin ve bupropionu birlikte kullananlarda hidroksibupropion düzeyinin yükselmesi, metabolizmada 2D6'nın rolünü düşündürmektedir. CYP2D6 aktivitesi düşük olanlarda etkileşme olasılığı artabilir. Hidroksibupropionun P450 dışında da metabolize olduğu ileri sürülmektedir.

#### Venlafaksin

Venlafaksin rasemik bir karışımdır. Bu ilacın P450 enzim sistemi üzerindeki etkisi sınırlıdır. CYP1A2, 2C9 ve 3A4 etkilenmezken 2D6 zayıf olarak inhibe olur.

Venlafaksin ve metabolitlerinin 3A4 üzerindeki etkileri klinik olarak önemli etkileşmelere neden olmayacak kadar hafiftir. Ancak venlafaksinın imipramin ve desipraminle kombinasyonu sonucunda bu iki ilacın konsantrasyon-zaman grafiğindeki eğri altında kalan alan değerleri %35 kadar artar. Etkileşme venlafaksinın dozu ile paralel olarak artmaktadır.

Major aktif metaboliti o-desmetilvenlafaksin, aracı enzim ise CYP2D6'dır. N-desmetilasyon ise CYP3A4 ile olur. O-desmetilvenlafaksinın venlafaksine benzer serotonerjik ve noradrenerjik etkisi olduğundan CYP2D6 inhibisyonu, ilacın nörotransmitter etkilerini değiştirmez. O-desmetil metabolitler plazmada ana molekülden daha yüksek oranda bulunur. N-desmetil-

**Tablo 4. Bazı yeni antidepresan ilaçların metabolik ürünleri** (Greenblatt ve ark. 1998)

Ana molekül	Önemli metabolitleri	Sorumlu enzim
Özgül serotonin geri alım engelleyicileri		
Fluoksetin	Norfluoksetin	2C9 (3A, 2D6)
Sertralin	Desmetilsertralin	2C9, 3A
Sitalopram	Monodesmetilsitalopram (Didesmetilsitalopram)	2C19, 3A (2D6)
Paroksetin	Bugüne dek tanımlanmamış	2D6
Fluvoksamin	Bugüne dek tanımlanmamış	1A2, 2D6
Karışık düzenek		
Nefazodon	Triazoledion	3A
	Hidroksinefazodon	3A
	(mCPP)	3A
Venlafaksin	O-desmetilvenlafaksin (N-desmetilvenlafaksin)	2D6 3A, 2C19
	Mirtazapin	Desmetilmirtazapin (8-hidroksimirtazapin) (mirtazapin N-oksit)

\* Parantezler metabolik ürünlerin göreceli olarak kantitatif öneminin az olduğunu göstermektedir.

**Tablo 5. P450 sisteminin özgül inhibitör ve substratları** (Greenblatt ve ark. 1998)

Sitokrom P450	İndeks substrat	Özgül inhibitör
1A2	Fenasetin Kafein	A- Naftoflavon Furafilin <sup>a</sup>
2C9	Fenitoin Tolbutamid	
2C19		Omeprazol <sup>b</sup>
2D6	Dekstrometorfan Desipramin	Kinidin <sup>c</sup>
2E1	Klorzoksazon	
3A	Midazolam Alprazolam Testesteron Nifedipin	Ketokonazol <sup>c</sup> Trioleandomisin (TAO) <sup>a</sup> Gestoden <sup>a</sup>

a) Mekanizma düzeyinde inhibitör, b) İn vitro çalışmalar için uygun, in vivo için daha az uygun, c) İnsanda in vivo çalışmalar için uygun.

venlafaksin ise göreceli olarak minor metabolittir. Her iki molekülün de antidepresan etkisi vardır.

#### Nefazodon

CYP3A4 üzerinde güçlü inhibitör etkisi vardır. CYP1A2 ve 2D6 üzerindeki etkisi ise zayıftır. 300 mg/gün nefazodon, gönüllülerde kan desipramin düzeyini etkilememiştir. Varfarini etkilememesi, CYP2C9 üzerindeki etkisinin önemsiz olduğunu göstermektedir.

CYP3A4 üzerindeki inhibitör etkisi nedeni ile; ferfenadin, astemizol, sisaprid ve triazolamla birlikte kullanımı önerilmemektedir. Alprazolam dozu, nefazodon

ile kullanılması halinde %50 oranında azaltılmalıdır.

Nefazodonun karbamazepinle birlikte kullanılması sonucunda karbamazepin toksitesi ortaya çıkar. Simvastatin ile kombinasyonda miyozit ve rabdomiyoliz olur. Siklosporin düzeyi %70 oranında artar. Bu nedenle nefazodonun CYP3A4 substratları ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Üç aktif metaboliti vardır. Bunlar hidroksinefazodon, metaklorofenilpiperazin (mCPP) ve triazolediondur. Bu metabolitlerin hangi enzimler aracılığı ile oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. mCPP 2D6 ile metabolize

olur. Bu enzimin inhibitörleri ile mCPP düzeyi artar. Bu maddenin anksiyojenik etkisi sorun oluşturabilir.

### Mirtazapin

CYP 1A2, 2D6 ve 3A4'ün kompetitif inhibitörüdür. Mirtazapinin P450 enzimleri üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi yoktur. Ancak yeni bir ilaç olması dolayısıyla bunun araştırma ve gözlemler ile doğrulanması gerekir.

Mirtazapin CYP1A2 ve 2D6 ile 8-hidroksi metabolitine, 3A4 ile N-desmetil ve N-oksit metabolitlerine dönüşür. Mirtazapin rasemik bir karışımdır. Major enantiomerinin 2D6 ile metabolize olmadığı düşünülmektedir. Minor enantiomeri, serumda düşük konsantrasyonlarda bulunduğu için, 2D6 inhibisyonundan önemli ölçüde etkilenmez.

### Moklobemid

CYP2D6'nın potent inhibitörüdür. CYP1A2 ve 2C19'u da inhibe eder. Moklobemidin varlığında plazma trimipramin düzeyi %39, maprotilin düzeyi ise %25 oranında artar.

P450 enzim sistemi, metabolizmasında rol oynar. CYP2C19'un bu metabolizmada önemli olduğu düşünülmektedir. En az bir major metaboliti vardır.

Bazı yeni antidepresan ilaçların metabolik ürünleri ve bundan sorumlu olan enzimler Tablo 4'de gösterilmiştir. Kombine kullanımda etkileşimler açısından dikkatli olunmalıdır.

### Sorumlu Sitokromların Saptanması

İnsanda sitokrom P450 sisteminin özgül inhibitörleri ve indeks reaksiyonları Tablo 5'te verilmiştir.

## KAYNAKLAR

- Amrein R, Güntert TW, Dingemans J ve ark. (1992) Interactions of moclobemide with concomitantly administered medication: evidence from pharmacological and clinical studies. *Psychopharmacology*, 106(Suppl): 24-31.
- Barnhill JG, Ciraulo AM, Ciraulo DA (1989) Interactions of importance in chemical dependence. *Drug Interactions in Psychiatry, USA, Williams& Wilkins*, s. 233-270.
- Brosen K (1996) Are pharmacokinetic drug interactions with the SSRI's an issue. *Int Clin Psychopharmacol*, 11(Suppl 1): 23-27.
- Dempsey D, Jacob P, Benowitz NL (2000) Nicotine metabolism and elimination kinetics in newborns. *Clin Pharmacol Ther*, 67(5):458-465.
- Ereshefsky L, Riesenmann C, Lam YWF (1995) Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system. *Clin Pharmacokinet*, 29(Suppl 1): 10-19.
- Flockhart D (1999) [www.dml.georgetown.edu/depts/pharmacology/davetab.html](http://www.dml.georgetown.edu/depts/pharmacology/davetab.html)
- Greenblatt DJ, vonMoltke LL, Hartz JS ve ark. (1998) Drug interactions with newer antidepressants. Role of human cytochromes P450. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 15): 19-27.
- Holliday SM, Benfield P (1995) Venlafaxine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs*, 49(2): 280-294.
- Jefferson JW (1998) Drug and diet interactions: Avoiding therapeutic paralysis. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 16): 31-39.
- Jefferson JW (1998) Drug interactions-Friend or Foe. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 4): 37-47.
- Kasper S, Höflich G, Schol HP ve ark. (1994) Safety and antidepressant efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors. *Human Psychopharmacology*, 9: 1-12.
- Leonard BE (1988) Pharmacological effects of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*, 49(Suppl 8): 12-17.
- Leonard BE (1992) Pharmacological differences of serotonin reuptake inhibitors and possible clinical relevance. *Drugs*, 43(Suppl 2): 3-10.
- Pelkonen O, Rautio A, Rauino H ve ark. (2000) CYP2A6: a human coumarin 7-hydroxylase. *Toxicology*, 144(1-3):139-147.
- Preskorn SH (1996) Reducing the risk of drug-drug interactions: A goal of rational drug development. *J Clin Psychiatry*, 57(Suppl 1): 3-6.
- Schaffer CB, Donlon PT, Scaffer LC (1989) Drug combinations and interactions. *Handbook of Clinical Psychopharmacology*, JP Tupin, RI Shader, DS Harnett (Ed), 2. Baskı, London, Jason Aranson Inc, s. 375-401.
- Watsky EJ, Salzman C (1991) Psychotropic drug interactions. *Hosp Community Psychiatry*, 42(3): 247-256.
- Yüksel N (1998) Psikotrop ilaç etkileşimleri. *Psikofarmakoloji, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi*.

# **BAHAR SEMPOZYUMLARI - V**

24-29 Nisan 2001, Merit Limra Otel  
Kirip - Kemer - ANTALYA

## **BÖLGESEL TOPLANTI:**

Dünya Psikiyatri Birliði

## **YILLIK TOPLANTI:**

Türkiye Psikiyatri Derneði

## **Sempozyum Sekreterliði:**

Yeþim sok. No: 20, 80630 Akatlar - ÝSTANBUL

Tel: 0212 351 26 60, Faks: 0212 351 26 59

e-mail: bahar@psikiyatri.org.tr

## **Kayıt ile ilgili yazılmalar:**

Flap Tour, Metin Tansu

Cinnah cad. No: 42 06690 Çankaya - ANKARA

Tel: 0312 442 07 00, Faks: 0312 440 77 99

**TÜRKÝE PSÝKÝATRÝDERNEĐÝ**



