

## Hepatik İlaç Metabolizması

Dr. S. Murat KESİM<sup>1</sup>, Dr. Cem ŞAHAN<sup>2</sup>, Dr. Ertuğrul GÜNER<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, TRABZON

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Karaciğer ilaçların metabolizmasında önemli bir organdır. Karaciğer hastalıklarında çoğu ilacın kinetiği değişebilir. Bir ilacın karaciğer tarafından metabolize edilebilirliğinin en iyi göstergesi hepatic klirensdir. İlaçların karaciğerde biyotransformasyonunda genellikle sitokrom P450 enzim sistemi rol oynar. Bu sistemin aktivasyonu ve inhibisyonu bir çok ilacın metabolizmasını etkiler. İki veya daha fazla ilacın birlikte alınması ise hepatic klirens değişimine yol açabilir. Sonuç olarak, sitokrom P450 sisteminin daha iyi anlaşılması hepatic ilaç metabolizmasında yeni bir dönem başlatacaktır.

**Anahtar kelimeler:** İlaç metabolizması, Sitokrom P450 enzim sistemi, karaciğer, hepatic klirens

### ✓ Hepatic Drug Metabolism

The liver is particularly important organ in drug metabolism. Pharmacokinetics of a lot of drugs may be change in liver disease. Hepatic clearance is the best marker in drugs metabolism that is made by the liver. Especially, cytochrome P450 enzymes system is performed in to liver biotransformation of drugs. This system activation and inhibition can influence to metabolism of drugs. Hepatic clearance may change. If two or more drugs are take along. Consequently, if cytochrome P450 system is understood, the new period can begin in drug metabolism.

**Key words:** Drug metabolism, Cytochrome P450 enzyme system, liver, hepatic clearance

### HEPATİK İLAÇ METABOLİZMASI

İlaçları metabolize eden organların başında karaciğer gelir. Karaciğerin ilaçları metabolize etme kapasitesi hepatic kan akımı ve enzim sisteminin aktivitesine bağlıdır. Karaciğer hastalıklarında çoğu ilacın kinetiği değişebilir. Bu durum ilacın doz ayarlamasını gerektirebilir.

Bir ilacın karaciğer tarafından metabolize edilebilirliğinin en iyi göstergesi hepatic klirensdir. Hepatic klirens ( $KL_H$ ), karaciğer tarafından metabolize ve/veya safraya itrah edilerek birim zamanda ilaçtan temizlenen kan hacmi olarak tanımlanır. Pek çok ilaç için hepatic klirens intrinsik metabolik aktiviteyi yansıtır<sup>(1,2)</sup>.

$$KL_H = Q_H \cdot E_H$$

$Q_H$  = Hepatic kan akımı

$E_H$  = Hepatic ekstraksiyon oranı

Hepatic kan akımı ( $Q_H$ ), hepatic portal ve hepatic arteriyel kan akımlarının toplamıdır.  $E_H = (C_a - C_v) / C_a$  ile gösterilir.  $C_a$  arteriyel,  $C_v$  venöz ilaç konsantrasyonunu ifade eder.

İlacın hepatic klirensinin ölçümünde proteine bağlanması ve/veya kan akımının etkisi de önemlidir. Karaciğerde ilk geçişte elimine edilen ilaçlar hepatic kan akımındaki değişikliklere duyarlıdır<sup>(3)</sup>. İlaç molekülünün metabolize edilebilmesi için hücre membranını geçmesi gerekir. Yalnız bağlı olmayan ilaç molekülü membranı geçebilir. İlacın proteine bağlanması onun hepatic eliminasyonunu etkiler.

Karaciğer hastalıklarında ilaçların plazma proteinlerine bağlanmaları değişir. Plazma proteinlerinin çoğu karaciğerde sentezlenir ve karaciğer hastalıklarında ilaçların proteine bağlanma kapasiteleri azalır. Plazmada serbest ilaç fraksiyonu artar. Bağlanmadaki değişiklikler hem dağılımı hem de eliminasyonu etkiler.

İlaçlar hepatik ekstraksiyon oranlarına ve kısmen de plazma proteinlerine bağlanma oranlarına göre yüksek ( $E > 0.7$ ), orta ( $E = 0.3-0.7$ ) ve düşük ( $E < 0.3$ ) ekstraksiyonlu ilaçlar olarak ayrılırlar (Tablo I). Düşük hepatik ekstraksiyonlu ilaçlar, karaciğerde eliminasyonu yavaş olan ilaçlardır ve eliminasyon hızları karaciğer kan akımındaki değişikliklerden pek fazla etkilenmez. Yüksek hepatik ekstraksiyonlu ilaçlarda hepatik klirens, hepatik kan akımına yaklaşır ve bu akım hızındaki değişimlerden etkilenirler. İlk geçişte eliminasyon oranları yüksektir. Biyoyararlanımları bireyler arasında değişkenlik gösterir<sup>(4)</sup>.

Bir çok ilacın farmakokinetiklerindeki bireyler arasındaki değişkenlik karaciğer kan akımı ve metabolik kapasitesi tarafından belirlenir. Bu parametreler karaciğer hastalık-

ları, ilaç metabolize edici enzimlerdeki genetik farklılıklar, enzim indüksiyonu ve inhibisyonu gibi çeşitli ilaç etkileşimleri tarafından değiştirilebilir.

İlacın karaciğerde diğer bir ilacın metabolizmasını azaltması sadece enzim inhibisyonuna değil, karaciğerde kan akımının ilaç tarafından azaltılmasına da bağlı olabilir. Örneğin simetidin hem mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak hem de hepatik kan akımını azaltarak, propranolol ve diğer beta blokörler ise sadece kan akımını azaltarak belirli ilaçların hepatik eliminasyonunu yavaşlatırlar ve eliminasyon yarılanma ömrünü uzatırlar<sup>(5)</sup>.

#### Sitokrom P450 enzim sistemi

Çok sayıda ilaç karaciğerde biyotransformasyona uğrar. Bu biyotransformasyonda sitokrom P450 enzim sistemi kullanılır<sup>(6)</sup>. Karaciğerde ilaç metabolizması faz 1 ve faz 2 reaksiyonları ile gerçekleşir. Faz 1 reaksiyonları ilaçların oksidasyon, hidroliz veya indirgenme olaylarını içerir. Faz 1 reaksiyonlarında sitokrom P450 enzim sistemi başta olmak üzere bir çok enzim veya enzim sistemi rol oynar. Faz 1 reaksiyonları genellikle endoplazmik retikulumda meydana gelir. İlaçların pek çoğu faz 2 reaksiyonlarından ziyade faz 1 reaksiyonları sonucu metabolize edilir. Faz 2 reaksiyonları glukuronat, sülfat, asetat, glutatyon yada metil grupları ile metabolitlerin konjugasyonunu içerir. Bu olay hepatositlerin sitoplazmasında olur. Faz 1 reaksiyonları sonucu oluşan pek çok ürün daha sonra faz 2 reaksiyonları tarafından metabolize edilir<sup>(7)</sup>. Karaciğer tarafından metabolize edilen maddelerin çoğu lipofiliktir. Enzimatik reaksiyonlar sonucu ilaçlar suda çözünen metabolitlerine dönüşür ve böbrekler tarafından atılır.

Sitokrom P450 enzim sistemi iki major protein komponenti ihtiva eder. Demir ihtiva eden bir hemaprotein ve nikotinamid adenin

Tablo I. Bazı İlaçların ve Metabolitlerinin Hepatik Ekstraksiyon Oranları.

Düşük (<0.3)	Orta (0.3-0.7)	Yüksek (>0.7)
Karbamazepin	Aspirin	Alprenolol
Diazepam	Kinidin	Kokain
İndometasin	Kodein	Dezipramin
Naproksen	Nifedipin	Lidokain
Nitrazepam	Nortriptilin	Meperidin
Fenobarbital		Morfin
Fenitoin		Nikotin
Prokainamid		Nitrogliserin
Salisilik asid		Pentazosin
Teofilin		Propoksifen
Valproik asid		Propranolol
Varfarin		Verapamil

dinükleotid fosfat+hidrojen (NADPH)'den elektron transferinden sorumlu olan bir flavoprotein kısmında oluşur. Enzimin aktif noktası demir iyonudur.  $Fe^{+3}$  durumunda iken substratı bağlar. NADPH redüktaz enzimi aracılığıyla NADP'den çıkan bir elektron enzim-substrat kompleksine transfer edilir. Böylece kompleks indirgenir. İndirgenmiş enzim-substrat kompleksi moleküler oksijenle birleşir. İkinci bir elektron transferi ile kompleks daha indirgenir<sup>(8)</sup>.

Sitokrom P450 enzim sistemi çok sayıda tip ve alt tip gruplarından oluşur. Bu enzim

familyaları CYP ve onu takip eden numaralar ile dizayn edilir. Alt tipler ise bu numaraları takip eden harflerle tanımlanır. Daha sonraki sayı bu alt tipin içindeki enzimin numarasını gösterir (Örneğin CYP1A2). Moleküler genetik tekniklerle P450 izoenzimlerinin çok sayıda formları(yada tipleri) insan karaciğerinde ayrıştırılmıştır(Tablo II). Bunlarda üç tipin (CYP1, CYP2 ve CYP3) ilaçların hepatik metabolizmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Bunların içinden de CYP3A4 bir çok ilacın biyotransformasyonu ile ilgilidir<sup>(9-12)</sup> (Tablo III).

Tablo II. İnsan Sitokrom P450 Formları.

CYP1	CYP2	CYP3	CYP4	CYP11	CYP17	CYP19	CYP21
1A1	2A6	3A3	4A9	11A1			21A2
1A2	2A7	3A4	4A11	11B1			
	2B6	3A5	4B1	11B2			
	2C8	3A7	4F2				
	2C9		4F3				
	2C10						
	2C18						
	2C19						
	2D6						
	2E1						

Tablo III. CYP1, CYP2 ve CYP3 Alt Tipleri Tarafından Metabolize Edilen İlaçlar.

P450 Alt tipleri	Substratlar
CYP1A2	Asetaminofen, Antiprin, Kafein, Klomipramin, Fenasetin, Tamoksifen, Teofilin, Varfarin
CYP2A6	Kumarin
CYP2C9	Heksobarbital, İbuprofen, Fenitoin, Talbutamid, S-varfarin
CYP2C19	Diazepam, S-Mefenitoin, Naproksen, Omeprazol, Propranalol
CYP2D6	Amitriptilin, Klomipramin, Klozapin, Kodein, Debrisoekin, Desipramin, Dekstrometorfan, Enkainid, Flekainid, Fluoksetin, Guanoksan, Haloperidol, Hidrokodon, İmipramin, 4- Metoksiamfetamin, Metaprçlol, Meksiletin, Nortriptilin, Oksikodon, Paroksetin, Fenformin, Propafenon, Propoksifen, Selejilin, Spartin, Tiyoridazin, Timolol
CYP2E1	Asetaminofen, Klorzaksazon, Enfluran, Halotan, Etanol
CYP3A4	Asetaminofen, Alfentanil, Amidoran, Astemizol, Kokain, Kortizol, Siklosporin, Dapson, Diazepam, Dihidroergotamin, Diltiazem, Eritromisin, Etinil östrodiol, Felodipin, Gestadon, Lidokain, Lovastatin, Mikonazol, Midazolam, Nifedipin, Nitrendipin, Paksilaktel, Progesteron, Kinidin, Rapamisin, Sulfametaksazol, Sufentanil, Takrolimus, Tamoksifen, Terfenadin, Testesteron, Triazolam, Troleandomisin, Verapamil

Sitokrom P450 enzimleri ilaçlardan başka steroidler, yağ asitleri, safra asitleri, prostaglandinler ve biyojenik aminler gibi endojen maddelerin metabolizmasında veya biyosentezinde de rol oynar<sup>(13)</sup>.

Sitokrom P450 enzimlerinden bazıları genetik polimorfizm gösterir (örneğin CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2E1). Etkinlikleri bireyler arasında değişkenlik gösterir<sup>(14)</sup>.

Biyotransformasyonda kullanılan sitokrom P450 enzim sistemi ilaçların potansiyel toksik metabolitlerinin açığa çıkmasına neden olabilir. Bu enzim sistemi tarafından oluşturulabilecek hepatotoksik metabolitler tablo IV'de gösterilmiştir<sup>(15-17)</sup>.

Sitokrom P450 enzim sisteminin inhibisyonunda ilaca bağlı hepatotoksitenin gelişiminde etkili olabilir. Bu tür toksik etki düşük terapötik indekse sahip olan ilaçlarda ortaya çıkar (Varfarin, siklosporin, teofilin ve fenitoin gibi). Ayrıca toksisite gelişiminde sitokrom P450'nin aktivitesi sonucu oluşan serbest radikaller ve metabolitlere karşı otoantikör oluşumu da önemli rol oynar. Bunlar kimyasal olarak reaktif ve hücre için toksiktir. Hücre membranının bozulmasına ve hücre ölümüne neden olur<sup>(17,18)</sup>.

Sitokrom P450 enzim aktivitesinde pek çok faktör rol oynar. Bunlar yaş, akut ve kro-

nik karaciğer hastalığı, genetik faktörler, cinsiyet, indükleyici ve suprese edici ilaçlar, nutrisyonel durumlar, toksinlere maruz kalma (tütün, alkol vs) olarak sıralanabilir<sup>(18)</sup>.

#### **Sitokrom P450 inhibisyonu ve indüksiyonu**

Karaciğer hastalıklarında ilaç metabolizması ile ilgili olan major enzimler değişken etkilere sahiptir. Hepatik disfonksiyonun tipine ve çeşidine bağlı olarak P450 aktivitesi değişmeyebilir, azalabilir yada büyük oranda inhibe olabilir. İlaçları metabolize eden enzimlerin inhibisyonu ilaçların plazma seviyelerinde artışa, farmakolojik etkilerinde uzamaya ve ilacın neden olduğu toksisite insidansında artışa neden olur (Tablo V).

Aynı enzimle metabolize edilen ilaçlar, enzimle aktif noktasına karşı yarışmaya girerler. Bu noktaya afinitesi olan ilaç az olanın metabolize edilmesini engeller (kompetitif inhibisyon). Örneğin CYP2D6 enzimine yüksek afinite gösteren perfenazin, flufenazin ve diğer bazı nöroleptikler daha düşük afinite gösteren imipramin ve benzeri trisiklik antidepressanların metabolizmasını inhibe eder. Aynı şekilde kinidin adı geçen enzime yüksek afinite gösterir. Bu enzimle metabolize edilen çok sayıda ilacın metabolizması kinidin tarafından inhibe edilir<sup>(19)</sup>.

Proadifen (SKF 525-A) sitokrom P450 enzim sisteminin iyi bilinen bir inhibitördür. Bu bileşik sitokrom molekülünü bağlar ve böylece kompetitif olarak inhibisyon oluşturur. Simetidin, ketokonazol gibi imidazol türevleri sitokrom P450'in hem demirine sıkıca bağlanır. Troleandomisin, eritromisin ve diğer makrolid grubu antibiyotikler CYP3A'nın hem demiri ile kompleks oluşturur. Bazı ilaçların sitokrom P450 enzim inhibisyonu irreversibl'dir. Sitokrom P450 ile kovalent bir şekilde bağlanır, karbon monoksit (CO) yüksek afiniteli olarak hem demirine bağlanır<sup>(19,20)</sup> ve sitokrom

**Tablo IV.** Sitokrom P450 Enzim Sistemi Tarafından Oluşan Metabolitleri Toksik Olabilen İlaçlar.

Asetaminofen	Diklofenak	İzoniazid
Amidoran	Dietilstilbestrol	Lovastatin
Amitriptilin	Eritromisin	Perheksilin
Karbamazepin	Etanol	Ferfenazin
Klorpromazin	Etilnil östrodiol	Fenasetin
Siklofosamid	Etoposid	Fenobarbital
Halotan	Fenitoin	Piroksikam
Dapson	İmipramin	Tolbutamid
Diazepam	Trimetadion	
Valproik asid		

Tablo V. Sitokrom P450 Enzimlerini İndükleyen ve İnhibe Eden İlaçlar.

Enzim	İndükleyiciler	İnhibe ediciler
CYP1A2	Sigara dumanı, Polisiklik aromatik hidrokarbonlar	Enoksatin, Etinil estradiol, Fluvoksamin, Simetidin, Siprofloksasin
CYP2C9	Barbitüratlar, Fenitoin, Karbamazepin, Rifampin	Amidoran, Disülfiram, Flukonazol, Fluoksetin, Fluvoksamin, İzoniazid, İtrakonazol, Ketokonazol, Ko-trimoksazol, Metronidazol, Simetidin, Tiklopidin
CYP2C19	İndüklenmez	Flukonazol, Fluoksetin, Fluvoksamin, Omeprazol, Tiklopidin
CYP2D6	İndüklenmez	Amidaron, Antidepresanlar Kinidin, Mibefradil, Nöroleptikler, Simetidin
CYP3A4	Rifampin, Aminoglutetimid, Barbitüratlar, Glukokortikoidler, Fenitoin, Griseofulvin,	Antidepresanlar, Azol antifungaller, Makrolid antibiyotikler, Etinil estradiol, Greyfurt suyu, İzoniazid, Kalsiyum kanal blokörleri, Kinin, Norfloksasin

P450'in fonksiyonlarını güçlü bir şekilde inhibe eder.

Sitokrom P450 enzim sisteminin indüksiyonu terapötik ilaçların efikasitesinde değişikliklere sebep olur. Bu protein sisteminin indüksiyonu terapötik ilaçların hücre hasarına sebep olan toksik metabolitlerinin artışına bağlı olarak istenmeyen yan etkilerin oluşmasına neden olur. Bazı ilaçlar hem diğer bileşiklerin biyotransformasyonuna hem de kendinin metabolize olmasına neden olur(Otoindüksiyon).

Yavaş metabolize eden kişilerde P450'in indüksiyonu toksisiteyi arttırabilir. Kronik alkol alımı, sigara içilmesi, barbitüratlar P450 indüksiyonuna sebep olur. CYP2B1; fe-

nobarbital tarafından indüklenir. Sigara içenlerde polisiklik hidrokarbonlar ve diğer aromatik yanma ürünleri CYP1A enzimini indükler. CYP3A; glukokortikoidler, antikonvülsanlar ve bazı steroidler tarafından indüklenir. CYP2E1; izoniazid ve kronik etanol alanlarda indüklenir. Klofibrat CYP4A'yı indükler<sup>(19-22)</sup>. Sitokrom P450'in pek çok indükleyicisi glukuronil transferaz ve glutatyon transferaz gibi faz 2 reaksiyonları ile ilgili enzimleri de indükler.

#### Metabolik ilaç etkileşimi

İki veya daha fazla ilacın birlikte alınımı bunlardan birinin klirensinde değişikliğe neden olur. İlaç etkileşimi absorpsiyon, proteine bağlanma, biyotransformasyon ve üriner

atılım basamaklarında olabilir. İlaç etkileşim metabolizmasının temelinde sitokrom P450 enzim sistemi önemli rol oynar. Aynı enzim tarafından metabolize edilen ilaç enzimin bağlanma bölgesi ile kompetitif etkileşir. Böylece düşük afiniteli ilacın metabolizma oranı azalır. İlaçların eliminasyonları azalır sa plazma seviyeleri artar ve farmakolojik etkileri uzar. Makrolid antibiyotikler ve azol antifungaller CYP3A4 ile kompetisyon sonucu çok sayıda ilacın eliminasyonunu inhibe ederler. Varfarin, karbamazepin, siklosporin, midazolam ve eritromisin ile CYP3A4'ün inhibisyonu çeşitli ilaçların toksik seviyelerinin oluşmasına neden olur<sup>(19)</sup>.

İlaç-ilaç etkileşiminde bir ilaç ikinci ilacın metabolize edilmesine de neden olur. Bu durumda ilacın klirensi artar ve farmakolojik etkileri azalır. Barbitüratlar çok sayıda ilacın metabolizmasını indükler. (Klorpromazin, doksorubisin, östrodiol ve fenitoin gibi).

Sitokrom P450 indüksiyonu sonucu bazı klinik sorunlar oluşabilir. Örneğin Rifampin (CYP3A4'ün potent indükleyicisi), kortikosteroidlerin, siklosporin, oral kontraseptif, kinidin, diazepam, varfarin ve digoksinin klirensinde artışa yol açar. Bu nedenle rifampin tedavisi esnasında diğer ilaçların terapötik etkisini sağlamak için ilacın dozunun artırılması gerekir<sup>(19)</sup>. Fenobarbital (potent sitokrom P450 indükleyicisi) ile tedavi edilen hastalarda ise varfarin alınır sa varfarinin dozunun artırılması gerekir. Çünkü fenobarbital sitokrom P450 enzimini indükler ve varfarinin metabolize edilmesine, terapötik etkisinin azalmasına neden olur. Kronik alkol kullanımı ile CYP2E1'in indüksiyonu asetaminofenin hücre hasarından sorumlu olan toksik metabolitlerine yıkılmasına neden olur.

Sonuç olarak sitokrom P450 enzim sistemi hepatik ilaç metabolizmasında oldukça büyük bir öneme sahiptir. Bu enzim sis-

teminin aktivasyonu ya da inhibisyonu karaciğer tarafından metabolize edilen pek çok ilacın metabolizmasında değişikliklere neden olur.

Geliş tarihi : 03.05.2000

Yayına kabul tarihi : 07.11.2000

Yazışma adresi:

Dr. Cem ŞAHAN

Liman Mah. Ozan Sok. No. 13 D.12

SAMSUN

### KAYNAKLAR

1. Pang KS, Rowland M. Hepatic clearance of drugs. I. Theoretical considerations of a "well-stirred" model and "parallel-tube" model. Influence of hepatic blood flow, plasma and blood cell binding and the hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1977; 5: 625-632.
2. Winkler K, Bass L, Keiding S, et al. The physiologic basis for clearance measurements in hepatology. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 439-443.
3. Rodighiero V. Effects of disease of pharmacokinetics. an update. *Clin Pharmacokinetics* 1999; 37: 399-431.
4. Kortunay S, Bozkurt A. Hepatik ilaç metabolizmasının klinik yönden değerlendirilmesi. *Güncel Gastroenteroloji*. 1997; 2: 203-212.
5. Kayaalp S. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. İlaçların Biotransformasyonu. Hacettepe TAŞ. Sekizinci basım 1998; 42-55.
6. Farrell GC, George J. Role of human cytochrome P450 in drug metabolism and toxicity. *Aust NZ J Med* 1991; 21: 3546-3562.
7. Park BK, Pirmahamed M, Kitteringham NR. The role of cytochrome P450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity. *Pharmacol Ther* 1995; 68: 385-424.
8. Schenkman JB, Gibson GG. Status of the cytochrome P450 cycle. In Lamble JW (ed): *Drug Metabolism and Distribution*. Amsterdam, Elsevier Biomedical Press, 1983; 7-11.

9. Slaughter RL, Edwards DJ. Recent advances: The cytochrome P450 enzymes. *The Annals of Pharmacotherapy* 1995; 26: 619-24.
10. Nebert DW, Adesnick M, Coan MJ, et al. The P450 gene superfamily: Recommended nomenclature. *DNA* 1987; 6: 1-11.
11. Wrighton SA, Stevens JC. The human hepatic cytochrome P450 involved in drugs metabolism. *Crit Rev Toxicol* 1992; 22: 1-21.
12. Anzenbacher P, Soucek P, Anzenbacherova E, et al. Presence and activity of cytochrome P450 isoforms in minipig liver microsomes. Comparison with human liver samples. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 56-9
13. Richard TO and Bettie Sue SM. Textbook of Biochemistry with clinical correlations. In Thomas MD(ed). *Biotransformations: The cytochromes P450*. Wiley-Liss, Inc, Fourth Edition 1997; 981-999.
14. Tanaka E. Update: genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes in humans. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 323-329.
15. Sturgill MG, Lambert GH. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: Mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. *Clin Chem* 1997; 42: 1512-1526.
16. Wilkinson GR. Cytochrome P4503A(CYP3A) metabolism: Prediction of in vivo activity in humans. *J. Pharmacokin Biopharmaceut.* 1996; 24: 475-490.
17. Lee WM. Review article. Drug-induced hepatotoxicity. *Ann Intern Med.* 1986; 104: 826-839.
18. Eli DE, Seymour E. Cytochrome P450 Role in Drug-induced hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease* 1998; 2: 457-471.
19. Leslie ZB, Deonno LK and Lewis BS. The pharmacological Basis of therapeutics. In Joel GH, Lee EL(ed). *Pharmacokinetics. The Dynamics of Drug Absorption, Distribution and Elimination*. Mc Graw Hill Companies. Ninth Edition, 1996; 3-27.
20. Maria Almira Correia. Basis (Clinical Pharmacology). In Bertram G. Katzung(ed). *Drug Biotransformation*. Appleton (Lange. Seventh Edition 1998; 50-61.
21. Pessyre D, Bentoto M, Degott C. Isoniazid-rifampin fulminant hepatitis. a possible consequence of enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction. *Gastroenterology* 1997; 72: 284-289.
22. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet.* 2000; 38: 41-57.