

SİNDİRİM DİZGESİ MİKROFLORASI VE İLAÇLARIN METABOLİZMASINDAKİ ÖNEMİ

Şükrü Gürtunca*

İlaçların metabolizmasında minicanlıların belirleyici ve önemli bir yeri bulunmaktadır. Minicanlıların bu yeteneği ilaçları etkileyecek sürekli özellikler taşımaktadır. Bu olgu, ilacın ağızdan verilmesinden sonra, genellikle de emilme geciktiğinde ortaya çıkar. Olgu, ilaçların edilgin diffüzyonu ya da metabolitlerin sindirim kanalına salgılanması ve sızması durumunda belirir.

Yerel etkide olan bileşiklerin sözü edilmezse, biyolojik yönden etkin özdekler, etki lokusuna ulaşmadan önce membranları geçmek zorundadır. Membranların da doğaca lipoid olduğu bilinmektedir. Transmembranal devinim için de membran karşısında bileşiğin gradient yoğunlukta olması gerektir. Bundan dolayı edilgin diffüzyon yabancı özdeklerin, dolayısıyla ilaçların deviniminde en belirgin olgu görünümündedir. Bundan sonra çeşitli organlara sızma olağanlaşır. Bu nedenle lipidde çözünürlük, iyonlaşma düzeyi ve bileşiğin moleküler çapı gibi nitelikler büyük değer taşımaktadır. Biyolojik yönden etkin bileşikler çokluk öyle fiziksel-kimyasal özelliktedirler ki, fizyolojik pH'da kolayca membranı geçerler. Polarlık değişikliği yapacak bir mekanizma yoksa, bu durumun bileşiğin etki süresinde ve derinliğinde yansımaları bulması doğaldır. Dokulardaki anzim dizgesince yönetilen olgular ve genellikle metabolik tepkiler, suda çözünen türevleri oluşturmak için daha polar öbeklerin moleküle girmesini sağlarlar. Metabolitler ana ilaç molekülüne oranla daha polardır ve bu yüzden de lipidde daha güç çözünürler. Bu nedenle metabolitler daha kolay hücrelere girer ve daha kolay canlıyapıdan atılırlar. Bu polarlık değişimi de bakterial metabolizmanın bir sonucudur.

*A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü Profesörü. Ankara, Türkiye.

Metabolik tepkilerin açık seçik aydınlatılması, yeni tiplerinin belirtilmesi; sonuçta ilâçların emilme, dağılma, atılma ve biyolojik özelliklerinin değişmesi bakımından farmakoloji ve toksikoloji'ye yeni boyutlar katmıştır (2).

Şimdiye kadar insan ve hayvanlarda bağırsak ya da feses'de olmak üzere 60'dan çok minicanlı türü yalıtılmıştır. Egemen bağırsak bakterileri pek çok hayvanda *Bacteroides* ve *Bifidobacterium* genus'larının üyeleridir. Aşırı derecede oksijene duyar olan *Fusobacterium* genusu üyeleri de boldur. Mikrofloranın küçük bir bölümünü gram-olumsuz enterobakteriler, enterokoklar ve klostridiumlar oluştururlar. İnsan fesesinde başlıca koliform, streptokok ve laktobasillerden oluşan aerobik flora, total bakteri florasının ancak % 5'idir. Klostridium, stafilokok, aerobik spor yapanlar, proteus ve mayalar % 0.001 oranına ancak ulaşabilmektedir (11, 19). Hayvanlarda sindirim yolunda telim ya da çoklukla bulunan minicanlı tipleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

<i>Bacteroides</i>	Klostridiumlar
Laktobasiller :	Streptokoklar :
a) Anaerobik (<i>Bifidobacterium</i>)	a) Enterokoklar
b) Aerobik (<i>Fusobacterium</i>)	b) Anaerobikler
Enterobakteriler :	Pseudomonadlar:
a) <i>Escherichia coli</i>	a) <i>Pseudomonas</i>
b) <i>Aerobacter</i>	b) <i>Alcaligenes faecalis</i>
c) <i>Klebsiella</i>	Stafilokoklar
ç) <i>Proteus</i>	
d) <i>Providencia</i> öbeği	Veillonella

Genellikle homothermik hayvanların sindirim yolu mikroflorası arasında hemen hemen bir ayrım yoktur. Nicel ve nitel ayırmsa hayvanla hayvan arasından çok, insan hayvan arasındadır. Ayrım tiplerin ve minicanlı üyelerinin sindirim kanalının çeşitli kesimlerinde dağılmadadır. Mikroflora dingin koşullarda hayvanlarda ve insanda hemen hemen hiç değişmez. Nicel ve nitel çeşitlenmeler çevresel ve fizyolojik değişmelerin sonucu olarak belirir. Et proteini ile beslenenlerde genellikle laktobasiller azalır, koliform ve enterokoklar sayıca artar. Et proteini *Clostridium welchii*'yi de artırır.

Tavşanlarda öteki homothermik hayvanlardan değişik olarak midenin steril olduğu ya da yalnız bakteroides'lerin burada bulunduğu bildirilmiş, sonra bakteriodes'ler ile birlikte bifidobakterium'ların da mide mikroflorasının tek üyeleri olduğu vurgulanmıştır (11).

Hayvanlarda antimikrobial ilâçlar mikrofloraya etkimektedir. Bu bileşikler büyümeyi geliştirdiği için katkı biçiminde kullanılır. Bu bileşiklerle mikroflora arasındaki etkileşim gerçekte çok karmaşık-

tır. Linkomisin anaerobik bakterileri geniş ölçüde ortadan kaldırır. Oysa aerobiklere hemen hemen etkisiz kalmaktadır. Kanamisin ve buna bağlı aminoglikozidler ise karşıt bir sonuç vermektedir. Kanamisin ayrıca bakteroides'lere de etkilidir. Floral model penisillin, oksitetrasiklin ve kloramfenikol'ün ağızdan uygulanmasına karşı çok duyarlıdır. Bu antibiyotiklerle laktobasiller hemen hemen ortadan kaldırılmakta, enterokok ve gram-olumsuz bakteriler ise çoğalmaktadır.

Hayvan türü, yaş, açlık, hastalık, koprofaji, belli bir besinle beslenme gibi etkenler, sindirim yolu mikroflorasının az ya da çok degradasyonuna neden olabilmektedir. Minicanlıların ilaç metabolizmasındaki etkinliği taşıdığı simgesel anlam bir yana, asıl pratik sonuçlar bakımından önemlidir.

Örneğin, karsinogen doğada olan N-hidroksi-N-2-fluorenilasetamid'in karaciğerin eriyen fraksiyonları ile inkübe edilerek metabolik incelemesi yapılırken, N-dehidroksilasyon'un burada egemen olduğu saptanmıştır. Sonra, bu tepkinin bağırsak minicanlıları ve bağırsak bakteri anzimleriyle de oluştuğu belirtilmiştir. Buna karşılık N-hidroksi bileşiklerinin minicanlıdan yoksun rat sekal içeriği ile inkübyasyonu substrat yitimi doğurmaktadır. Konvansiyonel rat sekal içeriği kullanıldığı zaman substratın ilerliyen yitimiyle N-2-fluorenilasetamid oluşmaktadır. İnkübata belli bir süre içinde ek substrat katılınca dehidroksilasyon hızı artmaktadır. Dehidroksilasyon bir *E.coli* suşuyla da gerçekleştirilmiştir (12). N-dehidroksilasyon'un hem dokuda ve hem de mikroflora ile gerçekleşmesi döl kökeni belirtir. Oysa, fenolik ksenobiyotiklerin dehidroksilasyonunda salt bağırsak bakterilerinin payı bulunmaktadır. N-hidroksi-N-2-fluorenilasetamid glükuronid safra ile atılan bir konjugattır. Karsinogenik N-hidroksi bileşiklerine hidrolize olur, sonra da ya emilir ya da bağırsak bakterileri tarafından metabolize edilir.

Kloramfenikol glükuronidin yalıtılmış rat bağırsak kesitine injekte edilmesi ile yapılan araştırmada, hidrolizin sekum ve kalın bağırsakta biçimlendiğini göstermiştir. Glükuronidden kloramfenikolün oluştuğu, rat sekal içeriği, insan fesesi, *E.coli* ve *A.aerogenes* süspansiyonu tutan inkübatlarla da gösterilmiştir (9). Ratlarda glükuronidler spor yapmayan anaeroblar (*Bacteroides* ve *Bifidobacterium*) ve laktobasiller tarafından ince bağırsağın aşağı bölümünde hidrolize edilir. Bu etkide *E.coli*'nin katkısı azdır. Çünkü *E.coli* floranın küçük bir bölümünü oluşturduğundan yaptığı beta-glükuronidaz da azdır. Sindirim yolunda beta-glükuronidaz etkinlik at, sığır, koyun, domuz, tavşan, kedi ve ratta sekum ve kolona özgüdür. Gevişen hayvanlar

dışta bırakılırsa, etkinlik midede hemen hemen yoktur. İnce bağırsaktaysa ancak belirlenebilir düzeydedir.

Holt (16) bağırsak florasının metabolik etkinliği ile kloramfenikolün kullanılmasından sonra bazan görülen *dyscrasia*'yı birleştirerek bir varsayımda bulunmuştur. Bu toksik etki antibiyotiğin parenteral uygulamasında görülmemektedir. Holt, bağırsak florasının çok sayıda enterokoksilerden oluşmuş özgül bir tipi kloramfenikolü toksik bileşiklere degrade eder demektedir. Yalnız, floranın bu özgül tipinin hastalardaki oranının çok düşük olduğu da vurgulanmıştır. Ayrıca bu degradasyon ürünlerinin kemik iliğine olan toksisitesi deneyimle kanıtlanmış değildir. N-hidroksi-N-2-flourenilasetamid glükuronid ve kloramfenikol glükuronid örnekleri minicanlıların glükuronidleri hidrolize etme yeteneğinin somut kanıtıdır.

Son yıllarda üzerine titizlikle eğilinen konulardan biri de fenolik asidlerin bağırsakta dekarboksilasyona uğramasıdır. Bu tepkiyle yalnız fenoller oluşur. Bazı kişilerin sidiğinde görülen rezonsinol ve mono-sülfat esterinin kaynağının çay konstitüentleri olduğu bildirilmiştir (5).

Fenolün sidikte bulunması gallik asidin bağırsakta dekarboksile olmasının sonucudur. Rat ve tavşanda gallik asidin üriner metabolitinin pirogallol olduğu saptanmıştır (28). Rat bağırsak içeriği ile inkübasyonda tutulan protokateşuik asid kateşole dekarboksile olmaktadır. Bu iki fenolik asid anaerobik dekarboksilasyona uğramaktadır. Dekarboksilasyon etkinlik kaynağı olarak rat fesesini kullanılıp gallik asidin daha ileriki evrede rezorsinole dönüştüğü de kanıtlanmıştır. Oksitetrasiklin açık biçimde dekarboksilasyonu bastırmaktadır. Benzoik, fenolik, fenilasetik ve sinamik asidler de dekarboksile olur (24). Sonuçlar, dekarboksilasyon tepkisi için özgül p-hidroksil öbeğinin gerekliliğini göstermektedir. M-hidroksifenil bileşikleriyle dekarboksilasyon ancak uzun inkübasyonlarda gerçekleşmektedir. Protokateşuik asidin kateşole çevrilmesinde rumen minicanlılarının da payı vardır. Fenolik asidlerin dekarboksilasyonunda biçimsel açıdan p-hidroksil öbeğinin varlığı yapısal belirteç niteliğindedir. Tepki 2-hidroksi ve 3,5-dimethoksi (sinapik asid) bileşikleriyle inhibe olur. Metabolit üretimi antibiyotikle kesinlikle durur. Ratlarda ¹⁴C-etiketli bileşik oral verilince sidikle 7 günde % 72 radyoaktivite çıkmaktadır. Neomisinle verilince bu oran % 99'a yükselmektedir. 4-Metilkateşole çevrilen homoprotekateşuik asid ve 4-vinilkateşol ile indirgeme ürünü 4-etilkateşole dekarboksile olan kafeik asidle de benzer sonuçlar elde edilmiştir (24).

Dekarboksilasyonda baş etken *A.aerogenes*'dir. Özellikle p-hidroksibenzoik, protokateşuik ve gallik asidlerin oksidatif olmayan dekarboksilasyonunu *A.aerogenes* sağlar. Benzoik, gentisik ve sinnamik asidlerde dekarboksilasyon oranı azdır (26).

Rat bağırsağından yalıtılmış bazı *Bacillus* suşları da p-hidroksil öbeği tutan sinnamik asid ve türevleriyle olumlu tepki vermektedir. Kafeik asid ise anaerobik koşullarda özellikle *Str.felicium* tarafından 4-vinilkateşole metabolize edilir (22).

Sindirim yolu minicanlılarının bazı bileşikleri O-demetile etme yeteneğinde olduğu ilk kez mono-, di- ve trihidrik aromatik asidler ve türevleriyle belirlenmiştir. Benzoik asidin methoksi türevleri, fenilasetik, fenilpropionik ve sinnamik asidler rat sekal minicanlılarıyla inkübasyonda demetile olur. Biochanin A (4'-0-methylgenistein) ve formononetin (4'-0-methyldaidzein) de sırayla genistein ve daidzeine demetile olur ki, bunlar daha güçlü estrogenlerdir. Bu olgu rumen özsuuyuyla inkübasyonda da görülür. Bu sonuçlar methoksile izoflavonların rumende kaldıkça yine demetile olacağını da vurgulamaktadır. Tepki karaciğerde de gerçekleşir. Ayrıca bu bileşikler kümes hayvanlarında da demetilasyona uğramaktadır (3, 13, 24).

Minicanlılar nitro öbeklerini indirgerler. Kloramfenikolün bulunduğu sıralarda özellikle köpekte düşük oranda sidikle atılması ilgiyle izlenmiştir. Oysa insanda karşıt bir biçimde dozun % 90'ı sidikle kloramfenikol ve türevleri olarak görülmektedir. Bu ayrımın nedeni antibiyotığın hayvanlarda safra ile nitro bileşikleri biçiminde atılmasıdır. Bu indirgemedede *E.coli* ve *Proteus vulgaris* rol oynar. Kloramfenikolün major safra metaboliti olan kloramfenikol glukuronid hidrolize olduktan sonra bağırsak bakterilerince thyrotoksik arilaminlere metabolize edilir.

Parathion da hızla rumen minicanlıları tarafından amino bileşiklerine indirgenir. Bu nedenle sığırlarda toksisite düşer. Bu durum sığır rumen özsuuyuyla inkübasyonla da açıklığa kavuşturulmuştur (4).

Rumen ve bağırsak minicanlıları tarafından dehalojene edilen ve çok ilgi çeken bir bileşik de DDT (1,1,1-trichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)'dir. DDT indirgen deklorinasyon ile metaboliti DDD (1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethane)'a çevrilir. Mikrofloranın gökkuşağı alası (*Salmo gairdneri*) ve kuzey hamsi (*Engraulis mordax*)'sinde bileşiğin detoksifiye edilmesinde katkısı vardır (20, 29). Bu olgunun faredede *Proteus vulgaris*, ratta *E.coli* ve *A.aerogenes* tarafından gerçekleştirildiği bildirilmiştir. *Proteus vulgaris* ayrıca DDD'yi de yine indirgen deklorinasyon sonunda DDMS (1-chloro-2,2-bis (p-chloro-

phenyl)-ethane)'a ve dehidroklorinasyonla da DDMV (1-chloro-2, 2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene)'e dönüştürmektedir (7, 18, 21).

Folik asid antagonisti ve antitümör ajan olan methotreksat ile yapılan bir araştırmada, bileşiğin fare sekal içeriği ile inkübasyonu yapılarak 4-amino-4-deoksi-N¹⁰-metilpteroik asidin major metabolit olduğu saptanmıştır. Amidaz etkinlik gösteren bir minicanlı bulunmamış, yalnız bu tepkide *Alcaligenes faecalis* ile bazı *Pseudomonas* türlerinin payı olduğu belirlenmiştir (31). Farede ise methotreksat 4-amino-4-deoksi-N¹⁰-metilpteroil-glütamik aside metabolize edilerek daha az toksik bir bileşiğe çevrilir.

Minicanlılar sülfamatları da hidrolize etmektedir. Siklamat (cyclohexenyl-sulfamic acid)'ın tuzu tatlandırıcı özdek olarak geniş ölçüde kullanılmaktadır. Siklamatin yaygınlığı ile beliren bazı olaylar bileşiğin farmakolojik, toksikolojik ve metabolik durumunun yeniden incelenmesini gerektirmiştir. Siklamat uzun süre metabolik açıdan durağan bir bileşik sayılagelmiştir. Sonradan, minicanlılarca sikloheksilamine dönüştürüldüğü kanıtlanmıştır (10, 27). Ancak sikloheksilamin oranı bireylere göre değişmektedir. Siklamattan önce hayvanlara antibiyotik verilirse sikloheksilamin oluşumu durmaktadır. Siklamatin hidrolizinden insanda sorumlu olan enterokoklardır, rat ve tavşanlarda ise sırayla klostridiumlar ve enterobakteriler bu işi yapmaktadır (6). Köpekten sağlanan bir *Cl. perfringens* suşuyla da küçük çapta sikloheksilamin üretilmiştir. Ancak bakterilerin hidroliz için uzun süre siklamata açık olmaları zorunludur. Bu türden olgular kaemferol ve robinin gibi flavonoidler ve pirimidin prekürsoru olan orotik asitle de saptanmıştır. Farelere siklamat ilk veriliste pek az sikloheksilamin oluşur, fakat % 0.5 kalsiyum siklamat içme suyu ile 3 ay verilince oran % 35'e kadar yükselir (27).

Minicanlılar azo bileşiklerini de indirger. 4-Dimetilaminoazobenzen karsinogeni bakterilerin yaptığı azo-redüktaz ile rat sekumunda parçalanmaktadır. Bu redüktazın etkinliği hayvan riboflavin yönünden yoksul besinle beslenince azalmaktadır. *Str. faecalis*'in en yüksek azo-redüktaz etkinlik gösterdiği bildirilmektedir. Bir başka azo bileşiği olan Brown FK boyasından türeyen aminler ratlar için toksiktir. Bağırsak minicanlılarının gerçekleştirdiği azo indirgemesi bazı ilâçların etkinlik kazanmasını sağlamaktadır. Prontosil ve neoprontosil bağırsak bakterileri tarafından daha etkin antibakterial sülfanilamide çevrilir (8). Bir başka örnek de salisilazosülfapiridin'dir. Ülserli bağırsak yangısında kullanılan bu ilâç, insan ve ratlarda sülfapiridin indirgenmektedir (23).

Alkol ve aldehidler de minicanlılarca indirgenir. Benzaldehid türevlerinin minicanlılar tarafından metabolizmasında görülen major tepki benzil alkollere indirgemedir. Fakat ne var ki süstitütlü benzaldehid türevlerinde umulan benzil alkol oluşmamakta, daha ileriki bir indirgemeyle toluen türevleri belirmektedir. P-hidroksil öbeği tutan bileşiklerin toluen türevlerine değişmesi kesin bir gerçeklik kazanmıştır. P-hidroksibenzaldehid ve p-hidroksil alkol p-krezole çevrilir. Vanilin ve vanillil alkol ise 4-metilgayakol ile bunun demetilasyon ürünü olan-4-metilkateşole metabolize olmaktadır (25).

Belli bir bağırsak florasının diyetle ilgili olarak değişmesiyle steroidleri karsinojen aromatik hidrokarbonlara çevirebileceği ilk elde çarpıcı bir yargı olarak ileri sürülmüştür (15). Steroidlerin aromatisasyonu üzerindeki çalışmalar, bu dehidrojenasyon tepkisinin oluşumunda *Cl. paraputrificum* ile *E.coli* suşlarının rolü bulunduğuna kanıtlanmış durumdadır.

Nitrosaminler, bir öbek N-nitroso bileşiği olup güçlü biyolojik etkinliğe sahiptirler. Etkilerinin en çarpıcı yanı karsinojenik, mutajenik ve teratojenik oluşlarıdır. Sekonder aminler ve nitritler memeli midesi gibi asid bir ortamda tepkimeyle nitrosaminleri verirler. Bazı nitrat indirgeyen nitelikteki enterobakteri türleri nitrat ve sekonder aminlerle inkübasyonda yine nitrosamin oluşturmaktadır. Substrat olarak aril aminler alifatik aminlere yeğdir. Bununla beraber sekonder alifatik aminlerden türeyen nitrosaminler de güçlü karsinojenik ıradadır. Dimetilamin ve sodyum nitrat anaerobik koşullarda ve nötral pH'da, rat sekal minicanlılarının etkisiyle dimetilnitrosamin vermektedir. Sindirim dizgesinde nitrat indirgenmesiyle kolayca nitritler belirmektedir. Dimetilamin de bazı su ürünlerinde bulunur. Dimetilaminin kaynağı endojen de olabilir (14). Mikrofloranın etkisi altında kolinden trimetilamin oluştuğundan sonra, dokularda demetilasyon sonucunda dimetilamin ortaya çıkar. Bu durum doğallayın inkübasyon koşullarında neden kolinle nitritten dimetilnitrosaminin oluşmadığına da açıklık getirmektedir. *Bacteriodes*, *Bifidobacterium*, *E.coli*, enterokok ve klostridium'un bazı suşları sınıylara göre, nitrat ya da nitrit karşısında inkübasyonda difenilamini nitrosolamakla % 10-40 arasında değişen oranda difenilnitrosamin sağlamaktadır. *E.coli* ile yapılan daha ayrıntılı incelemede, alifatik ve heterosiklik sekonder aminlerin de nitrosolandığını ortaya koymuştur.

Bağırsak bakterilerinin glikozidleri de hidrolize ettiği sikasin üzerindeki araştırmayla kesinleşmiştir. Sikasin, kökence tropikal ve subtropikal sikas bitkisinin bir konstitüentidir. Birincil sırada nişasta içeriği dolayısıyla besin biçiminde değerlendirilir. Sikasinin en ilginç

yanı normal ratlara yedirildiği zaman hepatotoksik oluşu ve karaciğer ile bağırsakta tümör oluşturmaktadır. Oysa steril ratlara yedirildiğinde bu etkiler görülmemektedir (30). Sikasin glikozidi karsinojen metilazoksümetanole hidrolize edilir. Metilazoksümetanol sikasinin aglikonudur. Toksikite glikozidin kendisinden çok bu aglikonu ile ilgilidir. Aglikon da peritonici injeksiyonda toksik değildir (17). Sikasinin toksisitesi beta-glikosidaz anizimiyle koşutluk içindedir.

Bitkilerin bir bölümünde siyanojenik glikozidler bulunmaktadır. Glikozidal siyanürler glikozidlerin kalın bağırsakta hidrolizinin ürünüdür. *E.coli* ile inkübasyon belirgin siyanür vermektedir. Bu nedendir ki mandelonitrilin beta-gentibiosidi olan amigdalin bakteri aniziminin etkisiyle hidrolize edilerekten siyanür zehirlenmesi yapar. İnjesiyon yoluyla ya da önceden antibiyotik verilirse glikozidin toksisitesi en aşağı düzeyde kalmaktadır. Hayvanlar 48 saat aç bırakılırsa, bağırsak bakterilerinin bastırılması sonucunda toksik etkiye karşı bir dereceye kadar korunma sağlanabilmektedir. *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *E.coli*, enterokok, klostridium ve laktobasiller beta-glikosidaz etkinlikte olan minicanlılardır. Yine hayvanlara önceden laktoz verilirse amigdalinin öldürücü dozuna karşı çıkılabilir. Bu etki, beta-glikozid olan laktozun bağırsaktaki beta-glikosidaz ile kompetisyon durumuna geçmesi ile ilgili olsa gerektir. Eşit koşullarda alfa-glikozid olan maltoz koruyucu etki göstermemektedir.

Digitoksin konjugat biçiminde safra ile atılır. Glükuronid ya da sülfat biçimindeki konjugat da sindirim dizgesindeki bakteri anizimleri tarafından hidrolize edilir. Digitoksinin farmakokinetik incelenmesinde, bu bileşiğin rattaki metabolizmasında, enterohepatik dolaşımının majör değerde olduğunu kanıtlamıştır (1).

İlaçların bağırsak bakterileri tarafından etkin duruma getirildiğinin açık seçik örneklerinden biri de emilmesi güç olan bazı sülfanilamid ve katartiklerdir. Süksinilsülfathiazol ve ftalilsülfathiazol'un antibakterial etkisi; bağırsak mikroflorası tarafından etkin bakteriosatik sülfathiazol'e hidrolizi sonucunda belirlemektedir. *Cascara sagrada* ve *Senna* gibi glikozid tutan anthrakinon katartiklerinin de bakterial glikozidazlarla etkin komponentlere hidrolizleri sağlanmaktadır. Bu örnekler, bağırsak mikroflorasının metabolik etkinliğinin bağırsağa etkin bir ilâcın bırakılmasında yararlı olduğunu anlamlandırmaktadır.

Literatür

- 1- **Abshagen, V. von Bergmann, K. and Reitbrock, N.** (1972): *Evaluation of the enterohepatic circulation after 3H-digoxin administration in the rat.* Arch. Pharmacol. Exp. Pathol., 275, 1-10.

- 2- **Bryant, M.P.** (1970) : *Normal flora-rumen bacteria*. Amer. J.Clin. Nutr., 23, 1440-1450.
- 3- **Cayen, M.N. Tang, G. and Common, R.H.** (1965) : *Urinary conversion products of biochanin A and formononetin in the fowl*. Biochim. Biophys. Acta 111, 349-357.
- 4- **Cook, J.W.** (1957) : *In vitro destruction of some organophosphate pesticides by bovine rumen fluid*. J.Agric. Food Chem., 5, 859-863.
- 5- **Curzon, G. and Pratt, R.T.C.** (1964) : *Origin of urinary resorcinol sulphate*. Nature (London), 204, 383-384.
- 6- **Drasar, B.S., Renwyck, A.G. and Williams, R.T.** (1971) : *The conversion of cyclamate into cyclohexylamine by gut bacteria*. Biochim. J., 123, 26-27.
- 7- **Fries, G.R., Marrow, G.S. and Gordon, C.H.** (1969) : *Metabolism of o,p'-and p,p'-DDT by rumen microorganisms*. J.Agric. Food Chem., 17, 860-862.
- 8- **Gingell, R., Bridges, J.W. and Williams, R.T.** (1971) : *The role of the gut flora in the metabolism of prontosil and neoprontosil in the rat*. Xenobiotica 1, 143-156.
- 9- **Glazko, A.J., Dill, W.A. and Wolf, L.M.** (1952) : *Observations on the metabolic disposition of chloramphenicol in the rat*. J.Pharmacol. Exp. Ther., 104, 452-458.
- 10- **Golberg, L., Parekh, C., Patti, A. and Soike, K.** (1969) : *Cyclamate degradation in mammal and in vitro*. Toxicol. Appl. Pharmacol., 14, 654.
- 11- **Gouet, Ph. et Fonty, G.** (1973) : *Evaluation qualitative et quantitative de la microflore du lapin holoxénique selon l'âge et le niveau du tractus digestif*. Journées de Recherche Avicoles et Cunicoles. Publication de l'ITAVI. Paris.
- 12- **Grantham, P.H., Horton, R.E., Weisburger, E.K. and Weisburger, J.H.** (1970) : *Metabolism of the carcinogen N-2-fluorenylacetamide in germ-free and conventional rats*. Biochem. Pharmacol., 19, 163-171.
- 13- **Gürtunca, Ş.** (1973) : *İlaçlarda mikrozomal dealkilasyon tepkisi*. A.Ü. Vct. Fak. Derg., 20, 122-129.
- 14- **Hawksworth, G.M. and Hill, M.J.** (1971) : *Bacteria and the N-nitrosation of secondary amines*. Brit. J.Cancer 25, 520-526.

- 15- **Hill, M.J., Drasar, B.S., Aries, V., Crowther, J.S., Hawksworth, G.M. and Williams, R.E.D.** (1971): *Bacteria and aetiology of cancer of the large bowel*. Lancet 95-100.
- 16- **Holt, R.** (1967): *The bacterial degradation of chloramphenicol*. Lancet 1259-1260.
- 17- **Kobayashi, A. and Matsumoto, H.** (1965): *Studies on methylazoxymethanol, the aglycone of cycasin*. Arch. Biochem. Biophys., 110, 373-380.
- 18- **Kutches, A.J. and Church, D.C.** (1971): *DDT¹⁴-C metabolism by rumen bacteria and protozoa in vitro*. J.Dairy Sci., 54, 540-543.
- 19- **Lee, A., Gordon, J. and Dubos, R.** (1968): *Enumeration of the oxygen sensitive bacteria usually present in the intestine of healthy mice*. Nature (London), 220, 1137-1139.
- 20- **Malone, T.C.** (1971): *In vitro conversion of DDT to DDD by the intestinal microflora of the northern anchovy*. Nature (London), 227, 848-849.
- 21- **Miskus, R.P., Blair, D.P. and Casida, J.E.** (1963): *Conversion of DDT to DDD by bovine rumen fluid, lake water and reduced porhyrins*. J.Agric. Food Chem., 13, 481-483.
- 22- **Peppercorn, M.A. and Goldman, P.** (1971): *Caffeic acid metabolism by bacteria of the human gastrointestinal tract*. J.Bacteriol., 108, 996-1000.
- 23- **Peppercorn, M.A.** (1972): *The role of intestinal bacterial in the metabolism of salicylazosulphapyridine*. J.Pharmacol. Exp. Ther., 181, 555-562.
- 24- **Scheline, R.R.** (1968): *Metabolism of phenolic acids by the rat intestinal microflora*. Acta Pharmacol. Toxicol., 26, 189-205.
- 25- **Scheline, R.R. and Strand, L.P.** (1972): *Reduction of vanillin and vanillyl alcohol to toluene derivatives in the rat*. Proceedings Fifth Internat. Congress on Pharmacology. San Francisco. July 23-28.
- 26- **Soleim, H.A. and Scheline, R.R.** (1972): *Metabolism of xenobiotics by strains of intestinal bacteria*. Acta Pharmacol. Toxicol., 31, 471-480.
- 27- **Wallace, W.C., Lethco, E.T. and Brouver, E.A.** (1970): *The metabolism of cyclamate in rat*. J.Pharmacol. Exp. Ther., 175, 325-330.

- 28- **Watanabe, H. and Oshima, Y.** (1965): *Metabolism of gallic acid and tea catechin by rabbit.* Agr. Biol. Chem., 29, 90-93.
- 29- **Wedemeyer, G.** (1968): *Role of intestinal microflora in the degradation of DDT by rainbow trout.* Life Sci., 7, 919-923.
- 30- **Yang, M.G. and Mickelsen, O.** (1969): *Cycads. In toxic constituents of plant foodstuffs.* Ed. I.E.Liener. Academic Press. New York and London. pp. 159-167.
- 31- **Zaharko, D.S., Bruckner, H. and Oliverio, V.T.** (1969): *Antibiotics alter methotrexate metabolism and excretion.* Sci., 166,887-888

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 2.2.1976 günü gelmiştir.