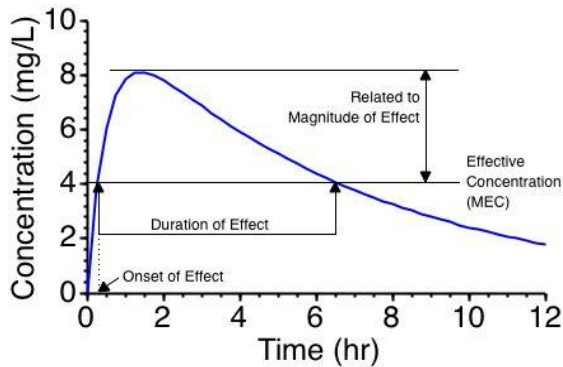


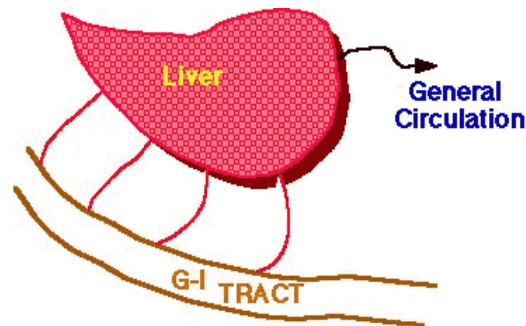
Drug effect versus time



طبق نمودار داروی خوراکی در لحظه ی صفر شروع به جذب شدن می کند و از این زمان تا موقعی که به پیک منحنی می رسد را **absorption phase** به معنای فاز جذب دارو می نامند. بعد از پیک به دلیل متابولیسم و دفع، غلظت دارو کاهش پیدا می کند که به آن **elimination phase** یا فاز دفع دارو می گویند.

minimum effective concentration: معمولا غلظتی به

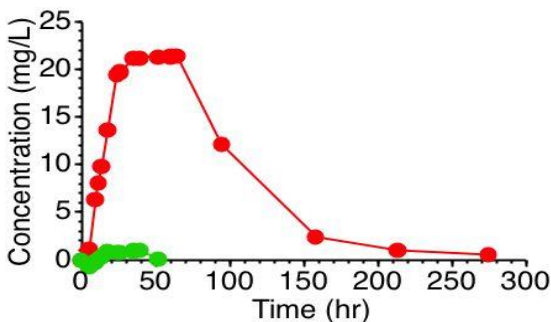
نام **minimum effective concentration** یا حداقل غلظت موثر دارو تعریف می شود که اگر دارو زیر این غلظت باشد توانایی اتصال به گیرنده ها را ندارد و از این غلظت به بعد است که اثرش شروع می شود. **onset of action**: از لحظه ی صفر تا زمانی که غلظت به (minimum effective concentration) برسد (در این نمودار عدد ۴) را **onset of action** می گویند. از این لحظه به بعد دارو اثر میکند، غلظتش بیش تر میشود اثرش هم بیشتر میشود و به پیک میرسد تا این که دوباره به غلظت چهار میرسد و دوباره پایین می آید. به آن فاصله ای که دارو بالای چهار است طول اثر میگوییم به عبارتی هردارویی یک شروع اثر دارد و یک طول اثر که این دو عدد برای محاسبات، مخصوصا **interval** مشخص میشود که دارو را چگونه تکرار کنیم که بتوانیم همیشه یک غلظت مناسب از دارو که اثر داشته باشد داشته باشیم و به همین طول اثر برمیگرد و هردارویی با غلظت خاصی این اثر را دارد که در **pharmacodynamics** تعیین میشود.



First pass effect: دارو از **G-I Tract** ابتدا به کبد و سپس گردش خون عمومی وارد می شود.

Absorption and first pass effect

بعضی مواقع اثر **first pass effect** به قدری شدید است که ممکن است در اولین عبور دارو از کبد، کل دارو متابولیزه شود البته تعداد این داروها کم است. در نمودار نقاط قرمز (نقاط بالای نمودار) زمانی است که خون گرفته اند و غلظت دارو را سنجش نموده اند. نقاط سبز دارویی بوده است که **first pass effect** صدمه درصد داشته و هیچ غلظتی بالای صفر ایجاد نکرده است، این دارو را هیچ وقت نمیتوان از طریق خوراکی مصرف کرد چون هیچ اثری را ایجاد نمیکند. این شدیدترین اثریست که **first pass effect** از نظر کمی میتواند داشته باشد.



۲- sub lingual: بیمار باید دارو را زیر زبان نگه دارد. در این روش، دارو از طریق شبکه مویرگی گسترده زیر زبان جذب شده و از طریق **jugular vein** به قلب می ریزد. یک مثال خوب و کلاسیک نیتروگلیسرین می باشد که محل اثر آن، عضله قلب یا **coronary artery** می باشد. مهم ترین مشخصه این روش این است که **first pass effect** ندارد و در عبور اولش از کبد رد نمیشود و سرعت اثر خوبی نیز دارد فقط مریض باید همکاری کند و دارو را زیر زبان نگه دارد.

کسانی که بد ادا هستند و نمیتوانند چیزی در دهان نگه دارند و در صورت نگه داشتن چیزی در دهان حالت تهوع به آنها دست میدهد، ممکن است نتوانند دارو را زیربانشان نگه دارند و نیز امکان دارد بیمار دارو را قورت دهد. در این روش *patient compliance* (همکاری بیمار با پزشک برای انجام دستورات) بسیار مهم می باشد.

۳-BUCCAL: به جای نگه داشتن دارو در زیر زبان، دارو را کنارگونه و دندانها و ماهیچه *Buccinator* نگه میداریم. این روش با روش زیر زبانی آنچنان فرقی ندارد. به بیماری که از زیربانی خوشش نمی آید از این روش استفاده میشود و دارو مثل حالت زیربانی اثر میکند و مشکل خاصی ندارد.

۴-RECTAL: رکتوم محلی است که هم به صورت موضعی و هم سیستمیک میتوان دارو مصرف کرد. مهمترین نکته ی رکتوم نیز نبود *first Pass Effect* می باشد. چون دوسوم بالایی، خونس از طریق پورتال جمع میشود ولی یک سوم انتهایی، خونس از طریق غیرپورتال و در عوض به واسطه *IVC* و از پشت کبد رد شده و به قلب میریزد که نکته ی مثبتی است. این روش را در افراد بیهوش و افرادی که چیزی در معده نگه نمیدارند (*non ritentive* هستند) و حالت تهوع دارند می توان استفاده کرد. علاوه براین حالت *enzyme destruction* به آن صورت که در معده داریم نیز مشاهده نمیشود. در بچه هایی که تب میکنند مادرها از شیاف استامینوفن استفاده میکنند؛ استفاده از شیاف از مصرف شربت راحتتر است. **ب) Parenteral:** دسته ی دوم راه های سیستمیک می باشد. به کلیه ی راه هایی که دارو در یکی از مایعات یا بافت های بدن به غیر از دستگاه *GI* تزریق شود *PARENTAL* میگویند (چهار *key word* دارد) دارو به علت تزریق شدن حتما باید استریل و محلول و قابل جذب باشد و وسایل تزریق و محل تزریق نیز باید ضد عفونی و استریل شود.

مزایا: سرعت شروع اثر نسبت به راه ^۳ *ENTERAL* (مخصوصا در مقایسه با اورال) بهتر است و *duration* کوتاه تری نیز دارند (به علت جذب سریع ترو ایجاد غلظت بالاتر، متابولیز و دفع سریع تری دارد) و هم چنین به علت نداشتن *first Pass effect* از دوزهای کمتری نسبت به *ENTERAL* استفاده میشود.

نکته: در مورد داروهایی که گران قیمت هستند، این روش موثر است چون با حداقل دوز دارو اثر مطلوبی را ایفا میکند و غلظت های بالاتری ایجاد میکنند (سقف غلظت هایی که ایجاد میکنند بالاتر است) ولی طول اثر کم تری دارند.

مضرات: به علت لزوم استریل شدن دارو و نیاز به سرنگ و نیل استریل، گران است، هم چنین به انسان ماهر که تزریق را انجام دهد، نیاز داریم و در صورت عدم رعایت احتیاط در محل تزریق، بروز *infection* میتواند خطر ساز باشد.

-داخل پوستی INTRADERMAL: به علت فشردگی سلول های پوست، حجمی که میتوان در درمیس تزریق کرد بسیار ناچیز است (در حد میکرو گرم). معمولا برای درمان از این راه استفاده نمیشود و فقط برای تشخیص در کلینیک های آلرژی (برای تست آلرژی) از راه *intradermal* استفاده می شود. با نوک سوزن روی پوست را خراش میدهم و قطره ای روی پوست می چکانیم، نوک نیل حداکثر دو میلی متر در پوست می تواند فرو رود و اگر از این مقدار بیش تر نوک نیل را فرو ببریم از پوست رد می شود.

-HYPO DERMAL یا زیر پوستی (SUB CUTANEOUS (SC): در این روش از پوست رد میشویم. بافت پیوندی سست (*loose*) زیر پوست دارای فضای خوبی است و فاصله ی بین سلول ها مناسب است و میتوان حجمی در حدود ۲-۳ میلی لیتر را تزریق کرد و دارو نیز از همان جا جذب میشود.

^۳ بین راه های *entral*، راه *sublingual* سرعت شروع اثر خوبی دارد. اینجا بیشتر مقایسه با راه اورال مد نظر بوده است.

HYPODERMOCLYSIS: حالتی است که میتوان نرمال سالین را به زیر پوست (SC) تزریق کرد. که معمولا در نوزادان و کودکان استفاده میشود در زمانی که آب بدنشان کم میشود، حدود صدتا دویست میلی لیتر نرمال سالین را به زیر پوست شکم (به جای پیدا کردن رگ) تزریق میکنند و این ماده کم کم جذب شده و آب بدن را تامین میکند.

INTRAMUSCLAR- راه معروف و بسیار پرمصرف می باشد. تنها راهی است که می توان هم محلول روغنی (حلال روغن است) و هم محلول آبی را تزریق کرد (در بقیه راه ها فقط محلول آبی میتوان تزریق کرد). حجم تزریق حدود ۵-۴ میلی لیتر است. از نظر تئوری در هر ماهیچه ای میتوان تزریق کرد ولی در عمل از ماهیچه هایی استفاده میشود که اصطلاحا بالکی (حجیم) باشند تا مطمئن باشیم سر نیدل در بافت ماهیچه قرار دارد. از بهترین ماهیچه ها برای تزریق *gluteus medius* (ماهیچه ی نشیمن گاهی) و نیز ماهیچه ی *deltoid* (سر شانه) می باشد.

INTRAVENOUS یا داخل سیاهرگی: سریع ترین راهی که میتوان دارو را به محل اثر رساند زیرادارو رامستقیما در گردش خون سیاهرگی (گردش خون عمومی) میریزیم و مراحل جذب حذف میشود و سرعت اثر خوبی دارد. البته از یک نظر هم خطرناک است چون اگر اشتباهی کنیم، اشتباه غیرقابل برگشت است (منظور از روش داخل رگی، همین روش است)

INTRARTERIAL- مرسوم نیست و زمانی استفاده می شود که بخواهیم یک دارو، در یک ارگان خاص غلظت بیشتری داشته باشد. سرخرگی که به آن ارگان خاص میرود را پیدا کرده و در آن تزریق میکنیم. بعضی مواقع در بخش های سرطان در رگ بافت سرطانی مورد نظر تزریق میکنیم تا غلظت دارو در آن بافت زیاد شده و به بقیه بافت ها غلظت کمتری برسد.

INTRASPINAL یا INTRATHECAL: دارو را در مایع مغزی نخاعی کنار تنه نخاع تزریق می کنند. این روش فقط در اتاق عمل انجام میگردد و متخصصان بیهوشی و کارشناسان اتاق عمل از این راه استفاده میکنند. در هر سطحی که تزریق انجام شود (معمولا در قسمت های پایین بدن استفاده می شود) نخاع از آن سطح معمولا در قسمت پایین بلاک میشود. مثلا اگر در ناحیه ی کمر زده شود ناحیه لگن و پاها بی حس شده و در جراحی پاها و حداکثر تا ناحیه ی لگن (اگر نخواهند بی هوشی کامل دهند) از این روش استفاده میشود. این روش نیز خطرناک است.

Intrapertoneal تزریق داخل پرده ی صفاق یا peritoneum: در انسان کمتر مورد استفاده قرار میگیرد ولی در حیوانات آزمایشگاهی تقریبا معادل راه IV در انسان است. صفاق سطح جذب بزرگی دارد و اگر دارو را روی صفاق تزریق کنیم به سرعت جذب میشود و اثر خودش را اعمال میکند.

علم فارماکوکینتیک به بررسی ۴ فرآیند (۱ جذب، ۲ پخش، ۳ متابولیسم و ۴ دفع دارو ها می پردازد و با توجه به این فرآیند ها تلاش می کند تا دوز مورد نیاز از یک دارو برای یک فرد خاص را تعیین کند. در این قسمت "پخش" و "متابولیسم" بررسی خواهند شد.

(Distribution) پخش

بعد از آنکه دارو جذب شد (وارد گردش خون سیستمیک شد)، دارو باید در بدن پخش شود، تا به محل اثر خود برسد بنابراین دارو ها در مرحله distribution اثر خود را اعمال می کنند (فصل مشترک فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک) دارو کجا پخش میشه؟!

حدود دو سوم از بدن را آب تشکیل داده است که این آب در سه compartment (محفظه) وجود دارد . آب و مواد محلول در آن می توانند در بین این ۳ محفظه جابجا شوند . این ۳ محفظه عبارت اند از:

۱) Vascular fluid : (حدود ۳ لیتر) همان مایعات درون عروق (پلاسما)

۲) Interstitial fluid : (حدود ۹ لیتر) از رگ که خارج شویم سلول های بدن ما در یک محیط مایع غوطه ور هستند که به آن مایع میان بافتی می گویند.

۳) Intracellular fluid : (حدود ۲۹ لیتر) قسمت عمده ی مایعات داخل سلول ها وجود دارند.

در بررسی distribution داروها باید برای هر دارو به این پرسش اساسی پاسخ دهیم که :

بعد از ورود به گردش خون قابلیت نفوذ به مایعات میان بافتی و مایعات درون سلولی را دارد یا تنها در درون رگها توزیع می شود؟ به عبارت دیگر آیا داروی مورد نظر ما قادر است از جداره رگ ها عبور کند و در مایع میان بافتی توزیع شود؟ و در این صورت آیا میتواند از غشا عبور کرده و وارد سیتوپلاسم سلول ها شود؟

برای پاسخ به این سوال از متغیری به نام حجم توزیع (volume of distribution) استفاده خواهیم کرد:

فرض کنید ظرفی با حجم نامشخص داریم . برای اندازه گیری حجم ظرف ، ۱۰ گرم نمک را به صورت یکنواخت در آب حل میکنیم و غلظت نمک در ظرف را بدست می آوریم . فرض کنیم غلظت نمک در ظرف 0.5 g/lit باشد. پس حجم ظرف برابر است با ۲۰ لیتر. $vd = dose \div concentration$

حجم توزیع را در آزمایشگاه چگونه محاسبه می کنند؟

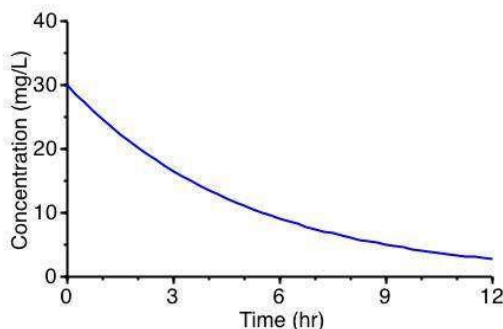
در آزمایشگاه دوز مشخصی از هر دارو را درون گردش خون حیوان (مثلا خرگوش) تزریق می کنیم. (تزریق IV باعث می شود تا تمام دارو وارد گردش خون شود). سپس غلظت دارو در پلاسما را اندازه گیری میکنیم و با کمک فرمول، می توانیم حجمی از مایعات بدن که دارو در آنها پخش شده است را به دست آوریم و تعیین کنیم که دارو قابلیت نفوذ در کدام فضاها را داشته است.

در اینجا باید به این نکته توجه داشته باشیم که سیستم های متابولیسم و دفع در بدن موجودات زنده باعث می شوند که غلظت دارو پس از تزریق پیوسته کاهش یابد (نمودار زیر) ؛ بنابراین ما یک غلظت به عنوان غلظت دارو در پلاسما نداریم، چه غلظتی را در فرمول بگذاریم؟

غلظت را در لحظه ی تزریق (لحظه ی صفر) محاسبه می کنیم ؛ در این لحظه میتوان گفت که دارو درون فضاها ی بدن پخش شده اما هنوز متابولیسم و دفع آن آغاز نشده است ؛ در نتیجه حجم توزیع با خطای کمتری محاسبه می شود. پس در مخرج کسر غلظت لحظه صفر مدنظر است.

پس، بعد از تزریق دارو ، چندین دفعه در زمانهای مختلف ، غلظت دارو در خون را محاسبه می کنیم ، سپس نقاط را به هم وصل می کنیم و اینقدر نمودار را به سمت محور y ادامه می دهیم تا با آن برخورد کند (مثلا در نمودار زیر ، برای محاسبه Vd ، غلظت را ۳۰ در نظر می گیریم)

حجم توزیع به چه فاکتورهایی بستگی دارد؟



1) Dose, 2) Route of administration, 3) Protein binding, 4) Tissue solubility

Vd به دست آمده را چگونه باید تفسیر کنیم ؟

الف) اگر Vd حدوداً معادل ۳ لیتر شد بدین معنا است که داروی ما فقط در پلاسما توزیع شده و توانایی خروج از رگ‌ها را ندارد ؛ manitol در این دسته از داروها قرار می‌گیرد که یک داروی ادرارآور (osmotic diuretic) است. این دارو بعد از ورود به گردش خون توانایی ورود به بافت‌ها را ندارد و در نهایت از راه کلیه‌ها دفع می‌شود و به دنبال آن آب نیز دفع می‌شود.

ب) اگر Vd حدوداً ۱۲ لیتر بود بدین معنا است که دارو در پلاسما و مایع میان بافتی توزیع شده اما توانایی عبور از غشا پلاسمایی و ورود به سلول را ندارد. (۱۲=۳+۹)

ج) اگر Vd حدود ۴۱ لیتر محاسبه شد دارو مورد نظر در سراسر مایعات بدن total body water یعنی پلاسما ، مایع میان بافتی و مایع درون سلولی پخش می‌شود . لیتیم که برای درمان بیماران با مشکلات روان مثل اختلال دوقطبی (bipolar) استفاده می‌شود جزء این داروها طبقه بندی می‌شود .

اعداد بالا جنبه تئوریک دارد و عملاً در آزمایشگاه حجم توزیع‌های به دست آمده برای دارو‌ها بسیار بیشتر از این عددهاست (مثلاً حجم توزیع ۵۰۰ لیتر و ۳۰۰۰ لیتر هستند) . چرا باید حجم توزیع یک دارو بیشتر از ۴۱ لیتر یعنی بیشتر از حجم کل آب بدن باشد؟!

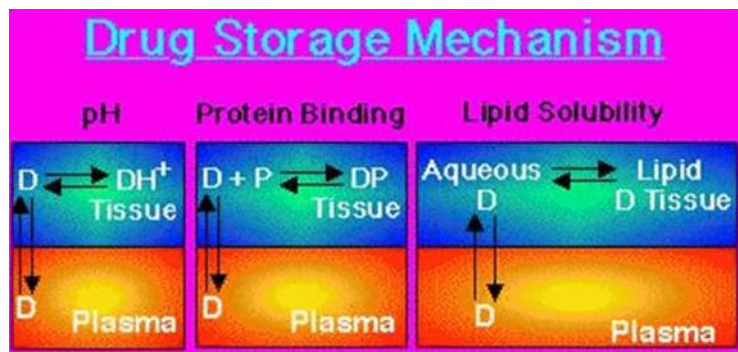
علت این موضوع توزیع غیر یکنواخت دارو هاست که باعث می‌شود غلظت دارو در پلاسما کم شود. توزیع غیر یکنواخت را می‌توان به ۲ پدیده زیر نسبت داد: (با در نظر گرفتن این نکته که dose مصرفی ثابت است)

(۱) مخازن :

الف) پروتئین‌های پلاسما : با توجه به اینکه اکثر دارو‌ها چربی دوست هستند (این خاصیت باعث تسهیل فرایند جذب آن‌ها می‌شود) بعد از ورود به خون به پروتئین‌های پلاسما مانند آلبومین متصل می‌شوند تا حلالیت خود را در آب افزایش دهند .

در نتیجه غلظت داروی آزاد (جدا از پروتئین) در گردش خون کاهش می‌یابد .

ب) بافت‌ها : با توجه به چربی دوست بودن خود در بافت‌های چربی تجمع می‌یابد. ماهیچه‌ها ، کبد ، مایع مغزی نخاعی ، زلالیه ، اندولنف ، مفاصل ، استخوان‌ها نیز می‌توانند محل تجمع دارو‌ها باشند که باعث کاهش غلظت پلاسمایی دارو می‌شود و vd عدد بزرگتر از واقعیت می‌شود. در این حالت هم مثل حالت قبل ، دارو به صورت برگشت پذیر متصل می‌شود مگر بعضی از داروها که وارد بافت استخوان می‌شوند با آن پیوند کووالانسی تشکیل می‌دهند و در آن باقی می‌مانند ، مثل بسیاری از فلزات سنگین.



توجه داشته باشید تمامی موارد بالا هنگامی که غلظت دارو در خون کاهش یابد تعادل در جهت عکس پیش می‌رود و دارو از بافت آزاد شده و وارد پلاسما می‌شود.

مکانیسم Drug storage در بدن: ماده وارد بافت شده و به صورت تعادلی با غلظت پلاسمایی ماده در ارتباط است . (برگرفته از پاورپوینت) و بدلیل پیوند‌های برگشت پذیر دارو پس از پخش در بافت‌های هدف ارتباط خود را با

پلازما حفظ می کند. (مثلاً هنگام قطع دارو غلظت پلاسمایی دارو کاهش یافته و دارو از بافت ها به پلازما برمیگردد و با گردش در خون و حضور در ارگان هایی که وظیفه متابولیسم و حذف دارو را برعهده دارند مثل کبد از بدن دفع می شوند و زمانی دارو می تواند اثر بخشی کافی داشته باشد که به طور مداوم مصرف شود و غلظت پلاسمایی آن حفظ شود)

(۲) Blood-brain barrier و Blood-placental barrier اجازه عبور به دارو ها و سایر موادی که حلالیت بالا در آب دارند را از طریق اتصالات بین سلولی محکم نمی دهند و باعث توزیع غیر یکنواخت دارو می شوند. دارو ها و موادی که حلالیت بالایی در چربی دارند به راحتی از این سدها عبور می کنند. (اما داروهایی که حلالیت خوبی در چربی دارند به دلیل اینکه این سد ها از سلول ها ساخته شده اند میتوانند از غشا آن ها عبور کرده و وارد مغز شوند مثل دارو های ضد سرع و بی هوشی حلالیت بالایی در چربی دارند در حالی که ماده ای مثل اوره نمی تواند وارد مغز شود)

- با توجه به اینکه V_d عدد واقعی یعنی حجمی که دارو در آن حل شده است را به ما نمی دهد در بسیاری از کتب، آنرا حجم توزیع ظاهری یا $\text{apparent volume of distribution}$ نامیده اند.

توجه کنید که در بالین می توانیم از این اعداد غیر واقعی استفاده کنیم زیرا متغیر مجهول ما دوز است (میخواهیم بفهمیم چه دوزی را باید به مریض بدهیم) که از حاصلضرب حجم توزیع در غلظت به دست می آید. بنابراین توزیع غیر یکنواخت دارو هر چند باعث کاهش غلظت و افزایش حجم توزیعی می شود، در تعیین دوز مورد نیاز که از حاصل ضرب آن ها به دست می آید اختلالی ایجاد نخواهند کرد.

Distribution در واقع مرزی بین pharmacokinetics و pharmacodynamics می باشد و پس از پخش شروع به اثر در بافت های هدف می کند .

متابولیسم (Metabolism)

متابولیسم مرحله مهمی برای خاتمه عملکرد دارو در بدن می باشد. هدف اصلی متابولیسم، ایجاد متابولیت هایی با پویاریته بیشتر از دارو است که توانایی دفع داشته باشند. پس یادمان باشد که برای دفع دارو باید حلالیت آن در آب (water solubility) آن افزایش پیدا کند. (برعکس جذب دارو که باید خاصیت lipid solubility وجود داشته باشد). اگر یک دوز دارو lipid soluble بوده فردی بدهیم - در صورتیکه عمل متابولیسم بر روی دارو صورت نگیرد - بطور نظری این دارو میتواند تا صدسال در بدن فرد باقی بماند. پس همانطور که گفته شد وظیفه اصلی متابولیسم این است که طوری دارو را تغییر دهد که حلالیت کافی در آب را برای دفع از بدن داشته باشد. اگر دارو به شکل قابل حل در چربی باقی بماند بعد از تراوش در کلیه به راحتی بازجذب شده و از بدن دفع نمیشود.

عمده عمل متابولیسم در کبد صورت میگیرد ولی میتواند در ارگانهایی مثل مایهچه، کلیه، ریه، پلازما و حتی پوست (به مقدار اندک) هم توسط برخی آنزیم ها انجام گردد. در نتیجه لازم نیست همه ی مواد برای متابولیزه شدن وارد کبد شوند. به عنوان مثال استیل کولین در همان فضای سیناپسی توسط آنزیم Ach esterase متابولیزه میگردد. همین اتفاق برای اپی نفرین و نوراپی نفرین هم می افتد.

متابولیزه شدن مواد در کبد دو فاز دارد:

Phase II ← conjugation

Phase I ← شامل اکسیداسیون، احیا و هیدرولیز می باشد

فاز I: واکنش های فاز یک توسط گروهی از آنزیم ها به نام LME (liver microsomal enzyme^۴) که در شیکه اندوپلاسمی صاف قرار دارند، انجام می گیرد.
واکنش های فاز I:

۱- اکسیداسیون: مهمترین سیستم مربوط به اکسیداسیون mixed function oxidase system یا مونواکسیژناز نام دارد که شامل ۴ جزء است:

۱. یک فلاوپروتئین به نام p450 reductase

۲. Cytochrome P-450 که پروتئین اصلی در این مکانیزم است. این پروتئین نوعی آنزیم و پورفرین حاوی هسته آهن است که در طول موج ۴۵۰ nm بیشترین مقدار جذب را دارد. (آهن موجود در سایتوکروم به دو صورت ظرفیت ۲ یا فرم کاهیده شده و ظرفیت ۳ یا فرم اکسیده شده وجود دارد)
۳. NADPH که یک دهنده ی عمومی الکترون است.

۴. $2O_4$ که مورد نیاز اکسیداسیون است.

مراحل اکسیداسیون:

۱. در مرحله ی اول دارو (RH) با فرم اکسید شده ی سایتوکروم (Fe^{+3}) کمپلکس تشکیل میدهد.

۲. سپس Flavoprotein یک الکترون به این کمپلکس داده و باعث احیا شدن آهن آن میشود. (Flavoprotein بلافاصله الکترون از دست رفته ی خود را از NADPH گرفته و به سیستم باز میگردد).

۳. در مرحله ی سوم واکنش های واسطه ای اتفاق می افتد. یک الکترون از کمپلکس به $2O$ رفته باعث میشود Fe^{+2} تبدیل به

Fe^{+3} شده و $2O$ به کمپلکس اتصال یابد.

۴. در این مرحله $2O$ تفکیک شده و باعث تشکیل یک ملکول آب و اکسیداسیون داروی مد نظر میشود و سایتوکروم به چرخه باز میگردد.

بنابراین در این واکنش ها، دارو اکسید شده و قطبی تر شد.

این چرخه نسبت به اکسیژن فعالیت اختصاصی و نسبت به دارو فعالیت غیر اختصاصی دارد. (چون س.بسترای اصلی و اختصاصی این واکنش اکسیژن است در حالی که انواع مختلفی از داروها را اکسید می کند در واقع این سیستم برای داروها $\rightarrow$ برخلاف سیستم های آنزیمی اختصاصی نیست و میتواند دارو های زیادی را اکسید کند)

^۴ اگر سلول های کبدی را له کرده وبا دور بالا سانتریفیوژکنیم، لایه های مختلفی در لوله آزمایش بر حسب density مواد ایجاد میگردد.
آ. آنزیمهای مربوط به اکسیداسیون در لایه میکروزومی قرار می گیرند. به همین دلیل به این آنزیم ها، آنزیم های میکروزومی گفته می شود.