

# Bazı Kinolonların Santral Sinir Sistemi Etkileri ile Etomidat ve Teofilinle Etkileşimlerinin Motor Aktivite Testleriyle Belirlenmesi

Orhan Yılmaz\*, Hanefi Özbek\*\*

## Özet:

**Amaç:** Florokinolon antibiyotiklerin santral sinir sistemi üzerine etkilerinin bulunup bulunmadığı ve bu sistemi etkileyen ilaçlarla (etomidat ve teofilin) birlikte kullanıldığında oluşabilecek etkileşimlerin ne yönde gelişebileceğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Metod:** Bu çalışma, 160 adet fare üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, gerçekleştirilen nörofarmakolojik testlerde 31 kriter temel alınmış ve sonuçlar bu kriterlere göre değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Nörofarmakolojik testlerden kulak keçesi, kornea ve ipsilateral fleksor refleksi, atıklık, görsel tanıma, hareketsiz kalamama, iritabilite, korkaklık, çevresel reaktivite, spontan aktivite, dokunmaya tepki, ağrıya tepki, ürkmeye cevabı, bacak tonusu, kavrama gücü bazında siprofloksasin teofilinin etkilerini önemli derecede artırmıştır ( $p<0.05$ ). Ayrıca ağrıya tepkiye verilen cevapta, siprofloksasin grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli oranda düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Ofloksasin, bacak tonusu, kavrama gücü, kulak keçesi refleksi, kornea refleksi ve ipsilateral fleksor refleksi baz alındığında teofilinin etkilerini önemli oranda artırmıştır ( $p<0.05$ ); ağrıya tepkide ise kontrole göre azalma meydana getirmiştir ( $p<0.05$ ). Dokunmaya tepkide pefloksasin verilen hayvanların verdikleri cevaplar kontrole göre daha düşük çıkmıştır ( $p<0.05$ ). Dokunmaya ve ağrıya tepkide, bacak tonusu, kavrama gücü ve ipsilateral fleksor refleksi kriterlerinde pefloksasin, teofilinin etkilerini önemli oranda artırmıştır ( $p<0.05$ ). Norfloksasin, iritabilite, dokunmaya tepki, ürkmeye cevabı, kavrama gücü ve ipsilateral fleksor refleksi bazında teofilinin etkilerini artırır; hareketsiz kalamama, çevresel reaktivite ve bacak tonusu kriterleri açısından teofilinin etkilerini düşürmüştür ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Bu ilaçların etomidatla etkileşimine dair önemli bir bulgu saptanamamış olmasına karşın, florokinolon antibiyotik çeşidine göre değişen derecelerde olmak üzere teofilinle etkileşim gösterdiği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Florokinolon antibiyotikler, teofilin, etomidat, ilaç etkileşimi

Son yıllarda sağaltımda yaygın olarak kullanılan florokinolon antibiyotiklerin özellikle santral sinir sistemi üzerinde yan etkilerinin gözlenmesi, farklı ilaçlarla birlikte uygulandıklarında oluşabilecek ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkarılması gerekliliğini düşündürmektedir.

Florokinolon grubu antibiyotiklerin en sık sindirim sistemi ile ilgili yan etkilerine rastlanırken, daha az olarak allerjik reaksiyonlar ve santral sinir sistemine ait yan etkiler gözlenmektedir (1,2). Sindirim sistemine ait yan etkilerin % 1.8-5 oranında, santral sinir sistemine ait yan etkilerin %0.9-1.6 oranında ve dermatolojik yan etkilerin %0.4-1.4 oranında gözlemlendiği bildirilmiştir (3).

Florokinolon grubu antibiyotiklerle sağaltım sırasında ortaya çıkan santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler, hastaların yoğun şikayetlerine yol açtığı için önemlidir. Bu sistemle ilgili yan etkiler; baş ağrısı (2,4,5), baş dönmesi (1,2,4), uyku bozuklukları (5-8), huzursuzluk (1,5), depresyon (1), konvülsiyon (5,9), halusinasyon (5,6) ve uyuşukluk (4) şeklinde sıralanabilir.

Florokinolonların diğer ilaçlarla etkileşimleri pek fazla değildir. Bu etkileşim, farmakodinamik yönden çok farmakokinetik özelliklerde gözlenir. En önemlisi teofilinle olan etkileşimdir. Birlikte verildiğinde, teofilinin karaciğerde metabolize olması yavaşlar ve plazma düzeyi çok yükselir (6, 10,11). Alüminyum ve magnezyum içeren antasidlerle şelasyon yoluyla etkileşerek florokinolonların barsaklardan emilimleri önemli ölçüde azalır (4,6,11,12). Ayrıca demir sülfat ve çinko içeren multivitamin preparatları (11-14), sukralfat (2,11,12), kalsiyum karbonat (11), florokinolonların barsaklardan emilimlerini önemli derecede bozmaktadır. Florokinolonlardan siprofloksasin, enoksasin, fleroksasin, lomefloksasin, norfloksasin ve pefloksasinin nonsteroid antiinflamatuvarlardan (NSAI)

\*Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji Anabilim Dalı-Van

\*\*Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı-Van

**Yazışma adresi:** Yrd.Doç.Dr. Hanefi ÖZBEK Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji AD. 65200 VAN

fenbufenle etkileşime girdiği; florokinolonlar ve NSAI'ların bir nörotransmitter olan GABA'nın bağlanması üzerine sinerjik inhibitör etki yaptıkları ve bu durumun konvülsiyonlara neden olduğu belirlenmiştir (5,11,12). Florokinolonlar ayrıca ksantinler, siklosporin, rifampin, simetidin, probenesid, sisplatin, nitrozüre, nitrozoguanid ve melfalanla da etkileşmektedir (2,6,11,12,15). Florokinolonlar aynı set içinde penisilinler, klindamisin veya aminofilinle karıştırıldığında aralarında farmasötik geçimsizlik şekillenmektedir (11). Florokinolonların plazma düzeyinin yaklaşık % 30-40 kadarı BOS'a geçmektedir. Beyin zarlarının yangısı durumunda bu geçiş oranları da artmaktadır (2,16).

Etomidat, anestezi indüksiyonunda ve uzun süreli uygulama gerektirmeyen dengeli anestezi tekniklerinde kullanılan, karboksillenmiş imidazol yapısındaki bir intravenöz genel anesteziktir (1). Metabolizması, karaciğerde esterlerine ayrılma ve N-dealkilasyon suretiyle olmakta (17), karaciğer esterazları tarafından inaktif olan karboksilik aside hidrolize edilmektedir (18). Etomidatın, NADPH-sitokrom P450-fenilozosiyenid redüktaz için non-kompetitif inhibitör gibi davrandığı, dolayısıyla bu enzimle metabolize olan maddelerin metabolizmasını yavaşlattığı bildirilmektedir (19).

Santral sinir sistemini uyaran ilaçlardan teofilinle florokinolon grubu antibiyotikler arasındaki etkileşimi belirlemek için değişik çalışmalar yapılmıştır. Bazı çalışmalar siprofloksasinin (2,12,20,21), pefloksasinin (3, 12,20) ve norfloksasinin (12), teofilinle birlikte verildiğinde teofilinin serum düzeyini artırdığını; bazıları ise siprofloksasinin (22) ve norfloksasinin (3) bu şekilde etkilerinin bulunmadığını göstermiştir. Ofloksasinin, teofilinin serum düzeyini etkilemediğini gösteren değişik araştırmalar rapor edilmiştir (10,12,20, 23).

Bu çalışmada florokinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin ve norfloksasinin santral sinir sistemi üzerindeki etkileri ile bu sistemi etkileyen ilaçlarla birlikte kullanıldığında oluşabilecek etkileşimler ve olası etkileşimlerin ne yönde gelişebileceğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmada, inbred yetiştirilmiş ortalama 20-30 gram ağırlıkta toplam 160 adet Mus musculus Swiss-albino fare kullanıldı. Hayvanlar, her biri beş erkek ve beş dişi olmak üzere 10'ar fareden oluşan 16 gruba ayrıldı. Değişik ilaç firmalarından (teofilin: İ.Ü. Çapa Tıp Fak.

Farmakoloji Anabilim Dalı, siprofloksasin: Fako İlaçları A.Ş, ofloksasin: Biokem İlaç Sanayi, pefloksasin: Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş, norfloksasin: MSD A.Ş.) sağlanan ilaçlardan ilk üçü distile su, norfloksasin ise asitli suda çözündürülerek hazırlandı. Etomidat (Hypnomidate amp, Janssen Pharmaceutica) ise piyasadan sağlandı. İlaçların gruplara Tablo 1'de belirtilen dozlarda verilmesinden sonra motor aktivite testleri (24) uygulandı. Elde edilen bulguların istatistik değerlendirmeleri Mann-Whitney U testine göre yapıldı (25).

### Bulgular

Tablo 2, 3, 4 ve 5'teki *normal sütunu* yapılan teste ait normal kabul edilen değerleri, diğer sütunlar ise başlıklarında belirtilen grup isimlerine göre ilgili grubu oluşturan farelerden elde edilen ortalama ve standart sapma değerlerini vermektedir. Tablo 5'teki kontrol grubu değerleri, norfloksasin için ayrıca oluşturulan II. kontrol grubuna ait değerlerdir.

Nörofarmakolojik testlerden, atıklık, görsel tanıma, hareketsiz kalamama, iritabilite, korkaklık, çevresel reaktivite, spontan aktivite, dokunmaya tepki, ağrıya tepki, ürkme cevabı, bacak tonusu, kavrama gücü, kulak kepeşi, kornea ve ipsilateral fleksor refleksi bazında siprofloksasin teofilinin etkilerini önemli derecede artırmıştır ( $p<0.05$ ). Ayrıca ağrıya tepkiye verilen cevapta, siprofloksasin grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli oranda düşük bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Ofloksasin, bacak tonusu, kavrama gücü, kulak kepeşi refleksi, kornea refleksi ve ipsilateral fleksor refleksi baz alındığında teofilinin etkilerini önemli oranda artırmış ( $p<0.05$ ); ağrıya tepkide ise kontrole göre azalma meydana getirmiştir ( $p<0.05$ ).

Dokunmaya tepkide pefloksasin verilen hayvanların verdikleri cevaplar kontrole göre daha düşük çıkmıştır ( $p<0.05$ ). Dokunmaya ve ağrıya tepkide, bacak tonusu, kavrama gücü ve ipsilateral fleksor refleksi kriterlerinde pefloksasin, teofilinin etkilerini önemli oranda artırmıştır ( $p<0.05$ ).

Norfloksasin, iritabilite, dokunmaya tepki, ürkme cevabı, kavrama gücü ve ipsilateral fleksor refleksi bazında teofilinin etkilerini artırırken; hareketsiz kalamama, çevresel reaktivite ve bacak tonusu kriterleri açısından teofilinin etkilerini düşürmüştür ( $p<0.05$ ).

### Tartışma

Santral sinir sistemini uyaran ilaçlardan teofilinle florokinolon grubu antibiyotikler

Tablo I. Deneme grupları, kullanılan ilaçlar ve dozları.

Gruplar	Dozlar	
	I.ilaç (periton içi)	II.ilaç (periton içi)
I. Kontrol	0.5 ml distile su	-
II. Kontrol	0.5 ml glasiyal asetik asit (asitli su)	-
Siprofloksasin	50 mg/kg siprofloksasin	-
Ofloksasin	20 mg/kg ofloksasin	-
Pefloksasin	40 mg/kg pefloksasin	-
Norfloksasin	40 mg/kg norfloksasin	-
Teofilin	30 mg/kg teofilin	-
Etomidat	10 mg/kg etomidat	-
Siprofloksasin+Teofilin	50 mg/kg siprofloksasin	30 mg/kg teofilin
Ofloksasin+Teofilin	20 mg/kg ofloksasin	30 mg/kg teofilin
Pefloksasin+Teofilin	40 mg/kg pefloksasin	30 mg/kg teofilin
Norfloksasin+Teofilin	40 mg/kg norfloksasin	30 mg/kg teofilin
Siprofloksasin+Etomidat	50 mg/kg siprofloksasin	10 mg/kg etomidat
Ofloksasin+Etomidat	20 mg/kg ofloksasin	10 mg/kg etomidat
Pefloksasin+Etomidat	40 mg/kg pefloksasin	10 mg/kg etomidat
Norfloksasin+Etomidat	40 mg/kg norfloksasin	10 mg/kg etomidat

İkinci ilaç uygulamaları ilk ilacın uygulanmasından 30 dakika sonra yapılmıştır.

Norfloksasin; glasiyal asetik asitte çözülerek hazırlandığı için buna ait kontrol grubu ayrıca oluşturulmuştur.

arasındaki etkileşimi belirlemek için yapılan çalışmaların bazılarında siprofloksasin (2,12,20, 21), pefloksasin (3,12,20) ve norfloksasinin (12), teofilinle birlikte verildiğinde teofilinin serum düzeyini artırdığı; bazı çalışmalarda ise siprofloksasin (22) ve norfloksasinin (3) bu şekilde etkilerinin bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca ofloksasinin, teofilinin serum düzeyini etkilemediğini gösteren araştırmalar da rapor edilmiştir (10,12,20,23).

Vancustem ve arkadaşlarının (22) yaptığı farmakokinetik çalışma, teofilinin serum düzeyinin siprofloksasinle değişmediğini gösterdiğinden, siprofloksasin ve ofloksasinin teofilinle birlikte verildiğinde felç göstergeleri ve agresif davranışlarda ortaya çıkan artış ve bu artışın kloroadenozin ve diazepamla giderilebilmesi, etkileşimlerin GABA-erjik mekanizmalarla olabileceğine dikkat çekmiştir. Kinolon grubu antibiyotiklerin SSS'nde kısmen GABA ve adenosin nörotransmisyonunun inhibisyonu üzerine yan etkileri olduğu saptanmıştır (26).

Beyinde nöronal inhibisyonda en yaygın şekilde rol oynayan GABA'nın aktive ettiği GABA<sub>A</sub> reseptörü-klorür kanalı kompleksi üzerinde barbitüratlar ve diğer bazı anestezipler için

yüksek afiniteli bağlanma yerleri vardır. Bu ilaçların o yerlere bağlanması GABA'nın kendine özgü reseptöre bağlanmasını potansiyalize eder ve GABA'nın inhibitör etkisini artırır. Öte yandan GABA<sub>A</sub>/Benzodiazepin reseptör kompleksi üzerinde barbitürat bağlanma yerinden başka, non-barbitürat hipnosedatiflerin ve etil alkolün de kompleksle etkileşimine olanak veren özel allosterik etkileşme yerlerinin bulunduğu vurgulanmaktadır (27). Etomidatın GABA<sub>A</sub> reseptörleriyle etkileşerek GABA<sub>A</sub> reseptörü-klorür kanalı kompleksi aracılığıyla anestezi etkisini oluşturduğu gösterilmiştir (28).

Ofloksasinin konsantrasyona bağlı olarak izole sıçan nöronlarında 3H-GABA'yı bağlamadığı saptanmıştır (29). Ofloksasinle sağlım gören hastaların yaklaşık % 2-4'ünde halusinasyon, ajitasyon, konfüzyon, depresyon, anksiyete ve insomnia gibi psikotoksik yan etkilerin şekillendiği bildirilmiştir. Bu durum GABA-erjik ve dopaminerjik mekanizmalara bağlanmıştır (30).

Beyinde ve omurilikteki bazı yapılarda (serebral korteks, hipokampus ve diğer limbik yapılar, kortikospinal sinir uçları ve omurilikteki primer aferent sinir uçları gibi) eksitasyon ve inhibisyon durumu, inhibitör GABA - erjik

Tablo II. Siprofloksasin ve ilgili diğer gruplara ait ortalama ve standart sapma değerleri.

Testler	Normal	Kontrol	Siproflok.	Teofilin	Sip.+Teo.	Etomidat	Sip.+Eto.	
Farkında olma	Atiklik	4	4.3±0.300	3.6±0.371	4.7±0.213	5.4±0.163	4.0±0.211	3.8±0.291
	Görsel tanıma	4	4.4±0.267	3.6±0.306	4.5±0.167	5.1±0.233	4.0±0.211	3.8±0.291
	Pasivite	0	0	0	0	0	0	0
	Stereotipi	0	0	0	0	0	0	0
Durum	Kendini tımar etme	4	3.8±0.133	3.8±0.133	4.2±0.133	4	4	3.9±0.100
	Vokalizasyon	0	0	0	0.7±0.260	0	0	0
	Hareketsiz	0	0.4±0.221	0	0.6±0.221	0.6±0.221	0	0
	Kalamama	0	0.7±0.213	0	0.4±0.221	1.3±0.213	0.3±0.213	0.2±0.133
Motor Aktivite	Korkaklık	0	0.1±0.100	0	0.4±0.221	0.1±0.233	0.1±0.100	0
	Reaktivite (çevresel)	4	4.3±0.300	3.9±0.314	4.5±0.167	5.4±0.169	4.0±0.149	3.8±0.291
	Spontan aktivite	4	4.3±0.300	4.0±0.298	4.5±0.167	5.1±0.100	4.0±0.149	3.8±0.291
	Dokunmaya tepki	4	4.4±0.221	3.8±0.249	4.3±0.153	5.1±0.100	4.1±0.233	4.0±0.211
S.S.S. Eksitasyonu	Ağrıya tepki	4	4.6±0.221	4.0±0.149	4.5±0.224	5.5±0.269	4.2±0.249	4.1±0.180
	Ürkme cevabı	0	0.4±0.221	0.67±0.236	0.5±0.224	1.2±0.200	0.2±0.133	0.1±0.100
	Straub cevabı	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	0	0	0	0	0	0
Duruş	Seğirme	0	0	0	0	0	0	0
	Konvülziyonlar	0	0	0	0	0	0	0
	Vücut pozisyonu	4	4	4	4	4	4	4
	Bacakların poz.	4	4	4	4	4	4	4
Motor İnkoordinasyon	Sendeleyerek yürüme	0	0	0	0	0	0	0
	Anormal yürüyüş	0	0	0	0	0	0	0
	Doğrulma refleksi	0	0	0	0	0	0	0
	Kas Tonusu	Bacak tonusu	4	4	4.0±0.149	4.8±0.200	5.4±0.221	4
Kavrama gücü		4	4	4.1±0.100	4.8±0.200	5.1±0.180	4.3±0.153	4
Vücut çökmesi		0	0	0	0	0	0	0
Vücut tonusu		4	4	4	4	4	4	4
Karın tonusu		4	4.1±0.100	4	4	4	4	4
Refleksler	Kulak kepçesi	4	4	3.8±0.327	4.4±0.221	4.8±0.133	4.3±0.213	4
	Kornea	4	4	3.8±0.249	4.3±0.153	4.4±0.163	4.1±0.100	4
	İpsilateral fleksör	4	4.1±0.100	3.8±0.200	4.8±0.200	5.2±0.200	4.3±0.153	4.1±0.100

Tablo III. Ofloksasin ve ilgili diğer gruplara ait ortalama ve standart sapma değerleri.

Testler		Normal	Kontrol	Ofloks.	Teofilin	Ofl.+Teo.	Etomidat	Ofl.+Eto.
Farkında Olma	Atıklık	4	4.3±0.300	4.0±0.330	4.7±0.213	4.6±0.267	4.0±0.211	4.0±0.258
	Görsel tanıma	4	4.4±0.267	4.2±0.249	4.5±0.167	4.6±0.267	4.0±0.211	4.0±0.258
	Pasivite	0	0	0.1±0.100	0	0	0	0
	Stereotipi	0	0	0	0	0	0	0
Ruhsal Durum	Kendini tımar Etme	4	3.8±0.133	3.7±0.213	4.2±0.133	4	4	3.9±0.100
	Vokalizasyon	0	0	0	0.7±0.260	0	0	0
	Hareketsiz	0	0.4±0.221	0.4±0.221	0.6±0.221	0.5±0.269	0	0.3±0.153
	Kalamama	0	0.7±0.213	0.2±0.200	0.4±0.221	1.1±0.180	0.3±0.213	0.5±0.224
Motor Aktivite	Korkaklık	0	0.1±0.100	0.3±0.153	0.4±0.221	0.3±0.153	0.1±0.100	0.2±0.133
	Reaktivite (çevresel)	4	4.3±0.300	4.1±0.314	4.5±0.167	4.6±0.267	4.0±0.149	4.0±0.258
	Spontan Aktivite	4	4.3±0.300	4.1±0.407	4.5±0.167	4.5±0.224	4.0±0.149	4.0±0.228
	Dokunmaya Tepki	4	4.4±0.221	4.8±0.211	4.3±0.153	4.6±0.512	4.1±0.233	4.1±0.180
S.S.S. Eksitasyonu	Ağrıya tepki	4	4.6±0.221	3.8±0.133	4.5±0.224	4.7±0.153	4.2±0.249	4.2±0.153
	Ürkme cevabı	0	0.4±0.221	0.4±0.163	0.5±0.224	0.7±0.213	0.2±0.133	0.2±0.133
	Straub cevabı	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	0	0	0	0	0	0
Duruş	Seğirme	0	0	0	0	0	0	0
	Konvülziyonlar	0	0	0	0	0	0	0
	Vücut pozisyonu	4	4	4	4	4	4	4
	Bacakların poz.	4	4	4	4	4	4	4
Motor İnkordinasyon	Sendeleyerek yürüme	0	0	0	0	0	0	0
	Anormal yürüyüş	0	0	0	0	0	0	0
	Doğrulma refleksi	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0
Kas Tonusu	Bacak tonusu	4	4	4.2±0.133	4.8±0.200	5.1±0.180	4	4.1±0.100
	Kavrama gücü	4	4	4.1±0.100	4.8±0.200	5.0±0.149	4.3±0.153	4.1±0.100
	Vücut çökmesi	0	0	0	0	0	0	0
	Vücut tonusu	4	4	4	4	4	4	4
Refleksler	Karın tonusu	4	4.1±0.100	4	4	4	4	4
	Kulak keççesi	4	4	4	4.4±0.221	4.4±0.163	4.3±0.213	4
	Kornea	4	4	4	4.3±0.153	4.4±0.163	4.1±0.100	4.1±0.100
	İpsilateral fleksor	4	4.1±0.100	4.2±0.130	4.8±0.200	5.0±0.258	4.3±0.153	4.2±0.133

Tablo IV. Pefloksasin ve ilgili diğer gruplara ait ortalama ve standart sapma değerleri.

Testler	Normal	Kontrol	Pefloks.	Teofilin	Pef.+Teo.	Etomidat	Pef.+Eto.	
Farkında Olma	Atıklık	4	4.3±0.300	4.1±0.180	4.7±0.213	4.5±0.307	4.0±0.211	4.2±0.327
	Görsel tanıma	4	4.4±0.267	4.0±0.149	4.5±0.167	4.5±0.307	4.0±0.211	4.2±0.327
	Pasivite	0	0	0	0	0	0	0.1±0.100
	Stereotipi	0	0	0	0	0	0	0
Ruhsal Durum	Kendini tımar etme	4	3.8±0.133	4	4.2±0.133	3.9±0.100	4	3.7±0.213
	Vokalizasyon	0	0	0	0.7±0.260	0	0	0
	Hareketsiz Kalamama	0	0.4±0.221	0.1±0.100	0.6±0.221	0.5±0.269	0	0
	İrritabilite	0	0.7±0.213	0.1±0.100	0.4±0.221	0.8±0.327	0.3±0.213	0.1±0.298
Motor Aktivite	Korkaklık	0	0.1±0.100	0.1±0.100	0.4±0.221	0.6±0.306	0.1±0.100	0
	Reaktivite (çevresel)	4	4.3±0.300	4.0±0.149	4.5±0.167	4.5±0.307	4.0±0.149	4.2±0.327
	Spontan aktivite	4	4.3±0.300	4.0±0.149	4.5±0.167	4.5±0.307	4.0±0.149	4.2±0.327
	Dokunmaya tepki	4	4.4±0.221	3.9±0.100	4.3±0.153	4.7±0.335	4.1±0.233	4.4±0.452
S.S.S. Eksitasyonu	Ağrıya tepki	4	4.6±0.221	4.1±0.100	4.5±0.224	5.3±0.300	4.2±0.249	4.4±0.267
	Ürkme cevabı	0	0.4±0.221	0.7±0.396	0.5±0.224	0.6±0.221	0.2±0.133	0.6±0.221
	Straub cevabı	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	0	0.1±0.100	0	0	0	0
Duruş	Seğirme	0	0	0	0	0	0	0
	Konvülsiyonlar	0	0	0	0	0	0	0
	Vücut pozisyonu	4	4	4	4	4	4	3.9±0.100
	Bacakların poz.	4	4	4	4	4	4	3.9±0.100
Motor İnkoordinasyon	Sendeleyerek yürüme	0	0	0	0	0	0	0.2±0.133
	Anormal yürüyüş	0	0	0	0	0	0	0.1±0.100
	Doğrulma refleksi	0	0	0	0	0	0	0
Kas Tonusu	Bacak tonusu	4	4	4	4.8±0.200	4.889±0.200	4	4.0±0.149
	Kavrama gücü	4	4	4	4.8±0.200	4.889±0.200	4.3±0.153	4.0±0.213
	Vücut çökmesi	0	0	0	0	0	0	0
	Vücut tonusu	4	4	4	4	4	4	3.8±0.133
	Karın tonusu	4	4.1±0.100	4	4	4	4	3.8±0.133
Refleksler	Kulak kepçesi	4	4	4.1±0.100	4.4±0.221	4.66±0.236	4.3±0.213	4.4±0.163
	Kornea	4	4	4	4.3±0.153	4.66±0.236	4.1±0.100	4.3±0.153
	İpsilateral fleksör	4	4.1±0.100	4	4.8±0.200	5.0±0.236	4.3±0.153	4.3±0.153

Tablo V. Norfloksasin ve ilgili diğer gruplara ait ortalama ve standart sapma değerleri.

Testler	Normal	Kontrol	Norfloks.	Teofilin	Nor.+Teo.	Etomidat	Nor.+Eto.
Farkında Olma							
Atıklık	4	4.0±0.211	3.9±0.277	4.7±0.213	4.4±0.267	4.0±0.211	3.7±0.213
Görsel tanıma	4	4.0±0.211	3.7±0.213	4.5±0.167	4.2±0.249	4.0±0.211	3.7±0.213
Pasivite	0	0	0.2±0.200	0	0	0	0
Stereotipi	0	0	0.1±0.100	0	0	0	0
Ruhsal Durum							
Kendini tımar etme	4	4	3.8±0.200	4.2±0.133	3.9±0.100	4	3.9±0.100
Vokalizasyon	0	0	0	0.7±0.260	0	0	0
Hareketsiz Kalamama	0	0.1±0.100	0.1±0.100	0.6±0.221	0.1±0.100	0	0
İrritabilite	0	0	0	0.4±0.221	0.9±0.180	0.3±0.213	0.1±0.100
Korkaklık	0	0	0	0.4±0.221	0.5±0.224	0.1±0.100	0.1±0.100
Motor Aktivite							
Reaktivite (çevresel)	4	4.0±0.211	3.8±0.249	4.5±0.167	4.1±0.233	4.0±0.149	3.7±0.213
Spontan aktivite	4	4.0±0.211	3.8±0.249	4.5±0.167	4.2±0.249	4.0±0.149	3.7±0.213
Dokunmaya tepki	4	4.1±0.100	3.8±0.200	4.3±0.153	4.5±0.167	4.1±0.233	3.7±0.153
Ağrıya tepki	4	3.7±0.657	4.0±0.149	4.5±0.224	4.6±0.221	4.2±0.249	4
S.S.S. Eksitasyonu							
Ürkme cevabı	0	0.2±0.200	0	0.5±0.224	0.8±0.291	0.2±0.133	0.2±0.133
Straub cevabı	0	0	0.2±0.200	0	0	0	0
Tremor	0	0	0	0	0	0	0
Seğirme	0	0	0	0	0	0	0
Konvülsiyonlar	0	0	0	0	0	0	0
Duruş							
Vücut pozisyonu	4	4	4	4	4	4	4
Bacakların poz.	4	4	4	4	4	4	4
Motor İnkoordinasyon							
Sendeleyerek yürüme	0	0	0	0	0	0	0
Anormal yürüyüş	0	0.8±0.133	0	0	0	0	0
Doğrulma refleksi	0	0	0	0	0	0	0
Kas Tonusu							
Bacak tonusu	4	4	4	4.8±0.200	4.6±0.163	4	4.0±0.149
Kavrama gücü	4	4	4	4.8±0.200	4.6±0.163	4.3±0.153	4.0±0.149
Vücut çökmesi	0	0.6±0.163	0	0	0	0	0
Vücut tonusu	4	4	4	4	4	4	4
Karın tonusu	4	4	4	4	4	4	4
Refleksler							
Kulak kepçesi	4	4	3.9±0.100	4.4±0.221	4.2±0.133	4.3±0.213	4.2±0.133
Kornea	4	4	3.9±0.100	4.3±0.153	4	4.1±0.100	4
İpsilateral fleksor	4	4	4	4.8±0.200	4.7±0.153	4.3±0.153	4

etkinlikle eksitator glutamerjik etkinlik arasındaki dengeye bağlı olduğundan, glutamerjik antagonistlerin GABA agonisti gibi etkinlik göstermesi beklenebilir. Bu yaklaşımla glutamat reseptörlerini bloke ederek antikonvülzan, sedatif, analjezik, antispazmodik ilaçların geliştirilmesinin mümkün olabileceği sonucuna varılmaktadır (21).

Daha önce yapılan bir çalışmada (31), siprofloksasin, pefloksasin, ofloksasin ve norfloksasinin teofilinin etkilerini güçlendirmede, aksine özellikle farelerin yüzde testinden elde edilen sonuçlara göre siprofloksasin ve ofloksasinin anlamlı bir şekilde teofilinin etkilerini azalttığı belirlenmiştir.

Bu çalışmada, gerçekleştirilen nörofarmakolojik testlerde 31 kriter temel alınmış ve sonuçlar bu kriterlere göre değerlendirilmiştir: Nörofarmakolojik testlerden kulak kepçesi, kornea ve ipsilateral fleksor refleksi, atiklik, görsel tanıma, hareketsiz kalamama, irritabilite, korkaklık, çevresel reaktivite, spontan aktivite, dokunmaya tepki, ağrıya tepki, ürkme cevabı, bacak tonusu, kavrama gücü bazında siprofloksasin teofilinin etkilerini önemli derecede artırmıştır. Ayrıca ağrıya tepkiye verilen cevapta, siprofloksasin grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli oranda düşük bulunmuştur. Ofloksasin, bacak tonusu, kavrama gücü, kulak kepçesi refleksi, kornea refleksi ve ipsilateral fleksor refleksi baz alındığında teofilinin etkilerini önemli oranda artırmış; ağrıya tepkide ise kontrole göre azalma meydana getirmiştir. Dokunmaya tepkide pefloksasin verilen hayvanların verdikleri cevaplar kontrole göre daha düşük çıkmıştır. Dokunmaya ve ağrıya tepkide, bacak tonusu, kavrama gücü ve ipsilateral fleksor refleksi kriterlerinde pefloksasin, teofilinin etkilerini önemli oranda artırmıştır. Norfloksasin, irritabilite, dokunmaya tepki, ürkme cevabı, kavrama gücü ve ipsilateral fleksor refleksi bazında teofilinin etkilerini artırırken; hareketsiz kalamama, çevresel reaktivite ve bacak tonusu kriterleri açısından teofilinin etkilerini düşürmüştür. Sonuç olarak bu çalışmada ilaçların etomidatla etkileşimine dair önemli bir bulgu saptanamamıştır. Fakat florokinolon antibiyotik çeşidine göre değişen derecelerde olmak üzere teofilinle etkileşim gösterdiği kanısına varılmıştır.

### **Effects of Some Quinolones on Central Nervous System and Investigation of Their Interactions with Etomidate and Teophylline by Motor Activity Tests**

#### **Abstract:**

**Aim:** In this study, the aim was to investigate whether fluoroquinolone antibiotics have any effects on central nervous system (CNS) and if so how possible interactions may develop when these drugs are administered together with some of the pharmacological agents with known effects on CNS (teophylline and etomidate).

**Method:** A hundred and sixty mice were used in the study. The neuropharmacological tests performed were based on thirty-one criteria and the results were evaluated accordingly.

**Results:** Ciprofloxacin significantly augmented the effects of teophylline ( $p<0.05$ ) on auricular, corneal and ipsilateral flexor reflexes, vigilance, visual perception, restlessness, irritability, distress, environmental reactivity, spontaneous activity, reaction to touch, reaction to pain, flight-reaction, leg tonus and grip strength. In addition, reaction to pain was found to be significantly lower in ciprofloxacin group compared to control animals. Ofloxacin, on the other hand, increased some of the effects of teophylline including those on leg tonus, grip strength, auricular, corneal and ipsilateral flexor reflexes ( $p<0.05$ ) while causing a decrease in the reaction to pain compared to controls ( $p<0.05$ ). As far as the reaction to touch is concerned, animals that received pefloxacin exhibited a subtler response than control animals ( $p<0.05$ ). Pefloxacin, however, significantly augmented the effects of teophylline on reactions to touch and pain, leg tonus, grip strength and ipsilateral flexor reflex ( $p<0.05$ ). Finally, while norfloxacin increased the effects of teophylline on irritability, reaction to touch, flight reaction, grip strength and ipsilateral flexor reflex, it decreased this drug's effects on restlessness, environmental reactivity and leg tonus.

**Conclusion:** Although no significant findings have been obtained regarding the interactions between these drugs and etomidate, fluoroquinolones were found to interact with teophylline at varying degrees according to the types of these antibiotics.

**Key words:** Fluoroquinolone antibiotics, Teophylline, Etomidate, Drug interaction

#### **Kaynaklar**

1. Mutschler E: Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 6. Auflage, Stuttgart, 1991, pp: 599-602.
2. Louie TJ: Ciprofloxacin: An oral quinolone for the treatment on infections with Gram-negative pathogens. Can Med Assoc J 150: 669-676, 1994.
3. Orsini JA, Perkons S: The fluoroquinolones: Clinical application in Veterinary Medicine. The Compendium 11: 1491-1496, 1992.
4. Neer TM: Clinical pharmacologic features of fluoroquinolone antimicrobial drugs. JAMA 193: 577-580, 1988.



5. Enginar N ve Erođlu L: Ofloksasinin farelerde pentetrazol konvülziyonlarına etkisi. ANKEM 4: 532-536, 1990.
6. Ball P: Adverse reactions and interactions of fluoroquinolones. Clin Invest Med 12 : 28-34, 1989.
7. Enginar N ve Erođlu L: Ofloksasinin farelerde uyku üzerine etkileri. ANKEM 3: 165, 1989.
8. Enginar N, Erođlu L ve Ulak G: The effect of ofloxacin on pentobarbital induced sleep in mice. Pharmacol Biochem Behavior 40: 65-67, 1991.
9. Kayaalp O: Antibakteriyel kemoterapötiklerin başlıca yan tesirleri. ANKEM 2 : 86-93, 1988.
10. Hatipođlu İ, Enginar N ve Erođlu L: Ofloksasin ve teofilinin sıçanlarda bazı davranışlar üzerine etkileri. ANKEM 3: 531-534, 1989.
11. Janknegt R: Drug interactions with quinolones. J Antimicrob Chemotherapy 26: 7-29, 1990.
12. Just PM: Overview of the fluoroquinolone antibiotics. Pharmacotherapy 13: 4-17, 1993.
13. Polk RE, Healy DP, Sahai J, Drwal L and Racht E: Effects of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorbtion of ciprofloxacin in normal volunteers. Antimicrob Agents Chemotherap 33: 1841-1844, 1989.
14. Kara M, Hasinoff BB, McKay DW and Campbell NRC: Clinical and chemical interactions between iron preparations and ciprofloxacin. Br J Clin Pharma 31: 257-261, 1991.
15. Marchbanks CR: Drug-drug interactions with fluoroquinolones. Pharmacotherapy 13: 23-28, 1993.
16. Yüce K: Yeni Quinolone Antimikrobikler. Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova, 1991.
17. Forth W, Henschler D, Rummel W und Starke K : Allgemenie und Speziell Pharmakologie und Toxikologie. 6 Auflage, Stuttgart, 1993, p: 249.
18. Levron JC and Assoune P : Pharmacokinetics of etomidate. Ann. Fr. Anesth. Reanim 9: 123-126, 1990.
19. Kurokohchi K, Nishioka M and Ichikawa Y: Inhibition mechanism of reconstituted cythochrome P-450 scc-linked monooxygenase system by antimycotic reagents and other inhibitors. J Steroid Biochem Mol Biol 42: 287-292, 1992.
20. Wijnands WJA and Vree TB: Interaction between the fluoroquinolones and the bronchodilator theophylline. J Antimicrob Chemother 22: 109-114, 1988.
21. Loi CM, Parker BM, Cusack BJ and Vestal RE: Individual and combined effects of cimetidine and ciprofloxacin on theophylline metabolism in male nonsmokers. Br J Clin Pharmac 36: 195-200, 1993.
22. Vancustem PM and Schwark WS: Effects of fluoroquinolone antimicrobials alone and in conjunction with theophylline on seizures in amygdaloid kindled rats. Mechanistic and pharmacokinetic study. Epilepsy Res 13: 59-71, 1992.
23. Rosenstiel NV and Adam D: Quinolone antibacterials and update of their pharmacology and therapeutic use. Drugs 47: 872-901, 1994.
24. Turner RA: Screening Methods in Pharmacology. Academic Press, New York 1965.
25. SPSS for Windows Release 9.0.0, 1998.
26. Dodd PR, Davies LP, Watson WEJ, Nielsen B, Dyer AJ, Wong LS and Johnston GAR: Neurochemical studies on quinolone antibiotics: Effects on glutamate, GABA and adenosine systems in mammalian CNS. Pharmacol Toxicol 64: 404-411, 1989.
27. Kayaalp O: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, 7. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1995: 1659-1660.
28. Uchida I, Kamatchi G, Burt D and Yang J: Etomidate potentiation of GABA<sub>A</sub> receptor gated current depends on the subunit composition. Neurosci Letter 185: 203-206, 1995.
29. Tsuji A, Sato H, Kume Y, Tomai I, Okezaki E, Nogato O and Kato H: Inhibitory effects of quinolone antibacterial agents on GABA binding to receptive sites in rat brain. Antimicrob Agents Chemotherap 32: 190-194, 1988.
30. Koppel C, Hopfe T and Menzel J: central anticholinergic syndrome after ofloxacin overdose and therapeutic doses of diphenhydramine and chlormezanone. Clin Toxicol 28: 249-253, 1990.
31. Özbek H: Bazı florokinolon antibiyotiklerle santral sinir sistemi ilaçlarının farmakolojik etkileşim özellikleri üzerine deneysel araştırmalar. (Doktora Tezi). Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Van, 1998.