

## Bazı Florokinolon Antibiyotiklerle Santral Sinir Sistemi İlaçlarının Farmakolojik Etkileşim Özellikleri Üzerine Deneysel Araştırmalar<sup>1</sup>

Hanefi ÖZBEK<sup>2</sup>

Orhan YILMAZ<sup>3</sup>

### Özet

Bu çalışmada, sağaltımda yaygın olarak kullanılan ve santral sinir sistemiyle ilgili istenmeyen etkileri bildirilen florokinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin ve norfloksasinin santral sinir sistemini etkileyen ilaçlarla birlikte kullanıldığında oluşabilecek etkileşimler ve bu etkileşimlerin ne yönde gelişebileceğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin ve norfloksasinin santral sinir sistemi uyarıcısı olan teofilin ve bir genel anesteziye olan etomidatla oluşabilecek etkileşimini belirlemek için motor aktivite testleri, open field testi, yüzmeye testi ve uyku süresinin hesaplanması gerçekleştirildi. Çalışmada inbred yetiştirilmiş ortalama 20-30 gram ağırlıkta toplam 160 adet *Mus musculus* Swiss-albino fare kullanıldı. Her biri beş erkek ve beş dişi olmak üzere 10'ar fareden oluşturulan 16 deneme grubunda çalışıldı.

Çalışmada siprofloksasinin motor aktivite testlerinin sonucuna göre teofilinin etkisini önemli derecede artırdığı ( $p < 0.05$ ), diğer üç antibiyotiğin ise belirgin bir etkileşim göstermediği belirlenmiştir. Open field testine göre florokinolon grubu antibiyotiklerle teofilin arasında bir etkileşim belirlenmemiştir. Yüzmeye testinin sonuçlarına göre ise, siprofloksasin ve ofloksasinin teofilinin etkisini önemli derecede antagonize ettiği ( $p < 0.05$ ) saptanmıştır.

Etomidatın meydana getirdiği uyku süresini florokinolonlardan siprofloksasin ortalama olarak 150 saniye, ofloksasin 118 saniye, pefloksasin 142 saniye ve norfloksasin 98 saniye uzatmıştır. Fakat bu artış sadece siprofloksasin için anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). Open field testinden elde edilen sonuçlar da siprofloksasinin, etomidatın genel hareket aktivitesini azaltıcı etkisini önemli derecede güçlendirdiğini göstermektedir. Bu iki sonuç birlikte değerlendirildiğinde, siprofloksasinin etomidatın etkilerini anlamlı bir şekilde artırdığı kanısına varılmaktadır.

Ofloksasin ve pefloksasinin etomidatın uyku sürelerini artırıcı etkileri istatistik yönden önemsiz ( $P > 0.05$ ) bulunmasının yanında, open field testleri de bu iki ilaçla etomidatın genel hareket aktivitesi üzerine belirgin bir etkileşime göstermediğini ortaya çıkarmaktadır.

Norfloksasinin ise open field testine göre etomidatın etkilerini önemli derecede güçlendirdiği, fakat uyku süresi üzerinde önemli bir artış şekillendirmediği belirlenmiştir.

Sonuç olarak, florokinolon grubu antibiyotiklerle sağaltım gören veya profilaktik amaçla bu ilaçların uygulandığı hastalarda santral sinir sistemi ilaçları kullanılırken oluşabilecek etkileşimlerin göz önünde bulundurulması ve azami dikkat gösterilmesi önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Florokinolon antibiyotikler, Etomidat, Teofilin, Farmakolojik etkileşim.

### Summary

#### Experimental Studies on the Pharmacologic Interaction of Some Fluoroquinolone Antibiotics with Central Nervous System Drugs

This study aims to investigate the interaction of antimicrobial drugs such as ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin and norfloxacin with drugs affecting central neural system.

In order to determine the interaction of ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin and norfloxacin with theophylline, a central nervous system stimulant, and with etomidate a general anaesthetic; motor activity tests, swimming test and the measuring of sleeping time were carried out. Inbred 16 *Mus musculus* Swiss albino mice with an average weight between 20-30 grams were used. Mice were divided into 16 experiment groups, each containing ten mice, half male and half female.

It was observed that ciprofloxacin significantly increased the interaction of theophylline according to the motor activity test ( $p < 0.05$ ), whereas effects of other drugs were not seen in this test. According to open field test, there was no interaction between fluoroquinolone and theophylline. On the other hand the swimming test showed that ciprofloxacin and ofloxacin had significantly antagonized the interaction of theophylline ( $p < 0.05$ ).

The sleeping time which followed administration of etomidate was prolonged 150, 118, 142 and 98 seconds by ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin and norfloxacin respectively. But this increase was significant only for ciprofloxacin ( $p < 0.05$ ). This observation was supported by the data of open field test in which the general activity of animal was diminished by ciprofloxacin following etomidate application. Therefore, it can be concluded that ciprofloxacin increases the effects of etomidate.

Ofloxacin and pefloxacin were not effective on sleeping time caused by etomidate. This data was also supported by open field test.

According to open field test, norfloxacin increased the effect of etomidate but it had no effect on the sleeping time.

<sup>1</sup> Aynı isimli tezden özetlenmiştir.

<sup>2</sup> Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı-VAN.

<sup>3</sup> Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı- VAN.

*In conclusion, it is advised that one should be cautious while using these antibiotics of fluoroquinolone group in treatment of patients or for prophylactic purpose when the patient is given central neural system drugs.*

**Key words:** Fluoroquinolone antibiotics, Etomidate, Theophylline, Pharmacologic interaction.

## Giriş

Florokinolon grubu antibiyotikler, kinolon grubu antibiyotiklerin florlanmış yapay türevleri olarak son yıllarda geliştirilmiştir. Etki spektrumlarının geniş olması ve kullanım kolaylıklarından dolayı, oldukça geniş bir uygulama alanı bulan bu antibakteriyel maddelerin, başka ilaçlarla birlikte çok sık uygulanmaları, bu ilaçlarla olan etkileşimlerini önemli kılmaktadır.

Florokinolonlar, başta ürogenital kanal enfeksiyonları olmak üzere, solunum sistemi, sindirim sistemi, kemik ve eklem enfeksiyonları ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında, ayrıca ameliyat öncesi profilaksi amacıyla ve gerekli durumlarda üriner sistemin ampirik sağaltımında kullanılabilir. Sistemik enfeksiyonlarda ofloksasinin, idrar yolu enfeksiyonlarında norfloksasinin ve ürogenital kanal enfeksiyonlarında ise norfloksasinin daha etkili olduğu bildirilmiştir (1).

Kinolonlar bireysel farklılık göstermekle birlikte, P-450 sitokromuna bağımlı mikrozomal oksidazlar tarafından karaciğerde genellikle piperazin halkası üzerinden oksitlenme suretiyle metabolize edilir (2,3,4). Ayrıca böbrek ve barsak mukozasında da metabolize edilmektedir (5).

Florokinolonların plazma düzeyinin yaklaşık % 30-40 kadarı BOS'a geçer. Bu nedenle santral sinir sistemi enfeksiyonlarında florokinolonlar da akla gelmelidir. Beyin abselerinde ve ampirik sağaltımda tavsiye edilmezler (5). Ayrıca beyin zarlarının yangısı halinde BOS'a geçiş oranları da artmaktadır (6).

En sık sindirim sistemine ait yan etkilere rastlanırken, daha az olarak allerjik reaksiyonlar ve santral sinir sistemine ait yan etkiler gözlenmektedir (5,7).

Sindirim sistemine ait yan etkilerin % 1.8-5 oranında, santral sinir sistemine ait yan etkilerin % 0.9-1.6 oranında, dermatolojik yan etkilerin % 0.6-1.4 oranında gözlenebileceği bildirilmiştir (8).

Florokinolonların diğer ilaçlarla etkileşimi pek fazla değildir. Bu etkileşim farmakodinamik yönden çok farmakokinetik özelliklerde görülür. En önemlisi teofilinle olan etkileşimdir. Teofilin ve florokinolon beraber verildiğinde, teofilinin karaciğerde metabolize olması yavaşlar ve plazma düzeyi çok yükselir (9,10,11). Teofilinin güvenlik aralığı dar olduğundan, birlikte kullanıldığı ilaçlarla etkileşimi teofilinin yan etkileri açısından önemli olmaktadır (10).

Florokinolonların alüminyum ve magnezyum içeren antasidlerle etkileşerek (şelat yaparak) barsaklardan emilimlerinin önemli ölçüde önlenmesi de etkileşim olarak bildirilmiştir (9,11,12,13). Ayrıca demir sülfat (11,13,14,15) ve çinko (16) içeren multivitamin preparatları, sukralfat (11,13), kalsiyum karbonat (11), florokinolonların barsaklardan emilimlerini önemli derecede bozmaktadır.

Siprofloksasin (13,16), ofloksasin (3,13) ve norfloksasinin (3) varfarinle etkileşerek protrombin zamanını yükselttiği, temafloksasinin ise böyle bir etkileşime girmediği bildirilmiştir (13).

Florokinolonlardan siprofloksasin, enoksasin, fleroksasin, lomefloksasin, norfloksasin ve pefloksasinin, non-steroid anti inflamatuvarlardan fenbufenle etkileşime girdikleri halde (11,17), yine bir NSAI olan ketoprofenin pefloksasin ve ofloksasinle etkileşime girmediği bildirilmiştir (18). Florokinolonlar ve NSAI'ların bir nörotransmitter olan GABA'nın bağlanması üzerine sinerjik inhibitör etki yaptığı (11) ve bu durumun konvülziyonlara neden olduğu belirlenmiştir (13).

Florokinolonlar, ayrıca ksantin (5), kafein, siklosporin (9,13,19), rifampin (19), simetidin (11,19), probenesid (13,19), sis-platin, nitrozüre, nitrozoguanid ve melfalanla da etkileşmektedir (9).

Florokinolonlar, aynı set içinde penisilinler (flukloksasilin, amoksisilin gibi) (20), klindamisin (11) veya aminofilinle (20) karıştırıldıklarında aralarında farmasötik geçimsizlik olmaktadır.

İlk kinolonlardan nalidiksik asidin nitrofurantoinle birlikte verildiğinde nalidiksik asidin etkisinin azaldığı, ayrıca nalidiksik asidin varfarinin etkisini artırdığı bildirilmiştir (21).

Siprofloksasinle vankomisin ve rifampin arasında stafilokoklar üzerinde antagonist etki gözleendiği (13), penisilinler, sefalosporinler, sefamezin, karbapenemler, monobaktamlar ve aminoglikozidlerle florokinolonlar arasında ise etki yönünden antagonist veya sinerjik bir etki olmadığı bildirilmiştir (8,13).

Bu çalışmada, florokinolon grubu antibiyotiklerin istenmeyen etkilerinin, santral sinir sistemini etkileyen ilaçlarla birlikte kullanıldığında ne yönde değişiklik göstereceği ve bu tür ilaçlarla bir etkileşim olasılığının bulunup bulunmadığı amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metot

Çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden sağlanan inbred yetiştirilmiş *Mus musculus* Swiss-albino farelerden ortalama ağırlıkları 20-30 gram olan toplam 160 adet fare kullanıldı.

Kimyasal materyal olarak kullanılan maddeler aşağıdadır:

-Pefloksasin (Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.)

-Siprofloksasin (Fako İlaçları A.Ş.)

-Norfloksasin (Merck Sharp ve Dohme İlaçları A.Ş. (MSD))

-Ofloksasin (Biokem İlaç Sanayi)

-Teofilin (İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan alınmıştır).

-Etomidat (Hypnomidate 10 ml amp., 2mg/ml etomidat, Janssen Pharmaceutica)

Norfloksasin ve etomidat dışındaki ilaçlar distile suda çözülürerek enjeksiyonluk çözelti haline getirilip kullanıldı. Norfloksasin ise 3 damla glasiyal asetik asit katılan 20 ml distile suda çözülürdü. Etomidat sulandırılmadan kullanıldı.

Aygıt olarak, open field testi aygıtı, yüzme testi havuzu (50x50x100 cm boyutlarında) kullanılmıştır.

Çalışma süresince deney hayvanlarının bulunduğu ve ısısı 20-22 °C olan ortama 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ritmi uygulandı. Hayvanlarda su ve yiyecek alımı serbest bırakıldı. Yem olarak Van Yem Fabrikası'na yaptırılan peletler kullanıldı. Fareler deney başlamadan bir gün önceden aç bırakıldı. Denemeler her gün aynı saatler arasında (10.00-14.00) yürütüldü.

Fareler, Tablo 1.'de görülen biçim ve dozlarda ilaç uygulaması için her grup 5 erkek ve 5 dişi olacak şekilde 10 hayvandan oluşan toplam 16 gruba ayrılmıştır.

**Tablo 1.** Deneme grupları, kullanılan ilaçlar ve dozları.

Gruplar	Dozlar	
	İlaç (periton içi)	İlilaç (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.

Kontrol grupları, florokinolon grupları, teofilin grubu ve florokinolon+teofilin gruplarına kimyasal madde verildikten sonra motor aktivite testleri (22), open-field testi (23) ve son olarak yüzme testi (24) uygulandı. Etomidat ve Florokinolon+etomidat gruplarına ise uykuya dalma, uykudan uyanma ve son olarak motor aktivite testleri uygulandı.

Open field testinde hayvanların 5 dakika içinde yaptıkları santral, periferik ve vertikal hareketlerinin tümü sayıldı ve toplamı genel hareket aktivitesi olarak (GHA) kabul edildi.

Yüzme testi için deney hayvanları bir gün önceden 15 dakika süreyle kabın içinde tutularak yüzme alıştırdı. Test uygulanırken farelerin silindir kaptaki hareketsiz (immobil) kalma süreleri ölçüldü.

Elde edilen bulguların istatistik değerlendirilmeleri Mann-Whitney U testine göre yapıldı (25).

### Bulgular

Beyaz farelerle yapılan çalışmalar sonucu elde edilen bulgular ilaç başlıkları altında tablolar halinde verilmiştir.

**Siprofloksasinle ilgili bulgular:** Tablo 2'de siprofloksasinle teofilin ve etomidat etkileşmesinin open field testine göre farelerin genel hareket aktivitesine (GHA) etkisi gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Siprofloksasinin teofilin ve etomidatla etkileşmesinin open field testine göre genel hareket aktivitesine (GHA) etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	GHA	
		Minimal-Maksimal	Ortalama (X±SEM)
Kontrol (Distile su)	10	6-136	69.1 ± 13.3
Siprofloksasin	10	14-124	50.9 ± 10.9
Teofilin	10	30-136	64.9 ± 11.1
Siprofloksasin+Teofilin	10	47-124	77.9 ± 8.88
Etomidat	10	3-113	40.4 ± 11.4
Siprofloksasin+Etomidat	10	1-72	25.8 ± 7.89

Tablo 2 incelendiğinde, siprofloksasin+etomidat grubu farelerin open field testindeki genel hareket aktivitesinin çok düşük olduğu görülmektedir. Bu gruba, diğer gruplar arasındaki farklar istatistik yönünden önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Siprofloksasin, etomidatla birarada verildiğinde, etomidatın meydana getirdiği genel hareket aktivitesindeki azalmayı güçlendirmektedir. Öte yandan siprofloksasin ve teofilin tek başlarına verildiğinde meydana getirdikleri etkiler, kontrol grubundan düşüktür. Birlikte verilmeleri sonucu oluşan etki ise bireysel etkilerinden fazladır.

Tablo 3'de siprofloksasinle teofilin etkileşmesinin open field testine göre ürinyasyon ve defekasyon aktına etkisi gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Siprofloksasinle teofilin ve etomidat etkileşmesinin open field testine göre ürinyasyon ve defekasyon aktına etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	Ürinyasyon		Defekasyon	
		Min-Mak	Ortalama (X±SEM)	Min-Mak	Ortalama (X±SEM)
Kontrol (Distile su)	10	0	0.0 ± 0.000	0-1	0.6 ± 0.163
Siprofloksasin	10	0-2	0.2 ± 0.100	0-2	0.5 ± 0.277
Teofilin	10	0-1	0.1 ± 0.153	0-2	0.8 ± 0.359
Siprofloksasin+Teofilin	10	0-1	0.3 ± 0.153	0-3	0.9 ± 0.314
Etomidat	10	0-1	0.2 ± 0.133	0-5	1.8 ± 0.629
Siprofloksasin+Etomidat	10	0-1	0.1 ± 0.100	0-4	0.6 ± 0.400

Gruplar arasında ürinyasyon ve defekasyon aktı bakımından istatistik yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Tablo 4'de siprofloksasinle teofilin etkileşmesinin yüzme testine etkisi gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Siprofloksasinle teofilin etkileşmesinin yüzme testine etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	Yüzme süresi (saniye)	
		Min-mak	Ortalama
Kontrol (Distile su)	10	147-1521	677 ± 155
Siprofloksasin	10	57-315	190.7 ± 33.9
Teofilin	10	245-3530	1117 ± 402
Siprofloksasin+Teofilin	10	130-235	179.2 ± 12.1

Siprofloksasin grubundaki farelerin ortalama yüzme süresi, kontrol hayvanlarına göre 487 saniye, teofilin grubuna göre 927 saniye daha azdır ( $p<0.05$ ). Tablo 4'de de görüldüğü üzere siprofloksasin, birlikte kullanıldığında teofilinin yüzme süresini artırıcı etkisini ters yönde etkileyerek düşürmektedir.

Tablo 5'de siprofloksasinin teofilin ve etomidatla etkileşmesinin motor aktivite testlerine etkisi gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Siprofloksasinin teofilin ve etomidatla etkileşmesinin motor aktivite testlerine etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	Motor aktivite ( $X \pm SEM$ )			
		Reaktivite (çevresel)	Spontan aktivite	Dokunmaya tepki	Ağrıya tepki
<b>Normal puan</b>		<b>4.0</b>	<b>4.0</b>	<b>4.0</b>	<b>4.0</b>
Kontrol (Distile su)	10	4.3 ± 0.300	4.3 ± 0.300	4.4 ± 0.221	4.6 ± 0.221
Siprofloksasin	10	3.9 ± 0.314	4.0 ± 0.298	3.8 ± 0.249	4.0 ± 0.149
Teofilin	10	4.5 ± 0.167	4.5 ± 0.167	4.3 ± 0.153	4.5 ± 0.224
Siprofloksasin+Teofilin	10	5.4 ± 0.169	5.1 ± 0.233	5.1 ± 0.100	5.5 ± 0.269
Etomidat	10	4.0 ± 0.149	4.0 ± 0.149	4.1 ± 0.233	4.2 ± 0.249
Siprofloksasin+Etomidat	10	3.8 ± 0.291	3.8 ± 0.291	4.0 ± 0.211	4.1 ± 0.180

Tablo 5 incelendiğinde çevresel reaktivite yönünden siprofloksasin+teofilin grubuyla kontrol arasında, siprofloksasin grubuyla siprofloksasin+teofilin grubu arasında, teofilinle siprofloksasin+teofilin grubu arasındaki farklar istatistik bakımından önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Siprofloksasin kontrolle karşılaştırıldığında tek başına çevresel reaktiviteyi azaltmasına karşılık, birlikte verildiğinde teofilinin etkisini önemli oranda artırmaktadır. Spontan aktivite yönünden siprofloksasinle siprofloksasin+teofilin grubu arasındaki fark istatistik yönünden önemlidir ( $p<0.05$ ). Siprofloksasinin etkisi kontrole benzer olmasına karşın, birlikte verildiğinde teofilinin etkisini artırmaktadır. Dokunmaya tepki yönünden siprofloksasin ve teofilin kontrole eşdeğer bir etkiye sahipken, birlikte verildiğinde önemli derecede etki artışı gözlemlenmektedir ( $p<0.05$ ). Ağrıya tepki yönünden ise siprofloksasinin etkisi kontrole göre daha düşük olmasına rağmen, teofilinle birlikte verildiğinde önemli derecede etki artışı olmaktadır ( $p<0.05$ ).

**Ofloksasinle ilgili bulgular:** Ofloksasinle teofilin ve etomidat etkileşmesinin open field testine göre genel hareket aktivitesine (GHA) etkisi Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Ofloksasinin teofilin ve etomidatla etkileşmesinin open field testine göre genel hareket aktivitesine (GHA) etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	GHA	
		Minimal-Maksimal	Ortalama ( $X \pm SEM$ )
Kontrol (Distile su)	10	6-136	69.1 ± 13.3
Ofloksasin	10	0-151	57.6 ± 15.8
Teofilin	10	30-136	64.9 ± 11.1
Ofloksasin+Teofilin	10	17-132	59.6 ± 12.2
Etomidat	10	3-113	40.4 ± 11.4
Ofloksasin+Etomidat	10	9-98	44.8 ± 11.4

Tablo 6'da izlendiği gibi, gruplar arasında istatistik yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo 7’de ofloksasinle teofilin etkileşmesinin open field testine göre ürinyasyon ve defekasyon aktına etkisi gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistik yönünden önemli bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 7.** Ofloksasinle teofilin ve etomidat etkileşmesinin open field testine göre ürinyasyon ve defekasyon aktına etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	Ürinyasyon		Defekasyon	
		Min-Mak	Ortalama (X±SEM)	Min-Mak	Ortalama (X±SEM)
Kontrol (Distile su)	10	0	0.0 ± 0.000	0-1	0.6 ± 0.163
Ofloksasin	10	0-1	0.1 ± 0.249	0-2	0.9 ± 0.314
Teofilin	10	0-1	0.1 ± 0.153	0-2	0.8 ± 0.359
Ofloksasin+Teofilin	10	0-1	0.6 ± 0.163	0-4	1.3 ± 0.396
Etomidat	10	0-1	0.2 ± 0.133	0-5	1.8 ± 0.629
Ofloksasin+Etomidat	10	0-1	0.4 ± 0.163	0-1	0.4 ± 0.163

Tablo 8’de ofloksasinle teofilin etkileşmesinin yüzme testine etkisi gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Ofloksasinle teofilin etkileşmesinin yüzme testine etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	Yüzme süresi (saniye)	
		Min-mak	Ortalama
Kontrol (Distile su)	10	147-1521	677.5 ± 155
Ofloksasin	10	175-375	265.5 ± 19.7
Teofilin	10	245-3530	1117 ± 402
Ofloksasin+Teofilin	10	155-430	252.0 ± 24.7

Ofloksasin grubundaki farelerin ortalama yüzme süresi kontrol hayvanlarınıninkine göre 412 saniye ve teofilin grubuna göre 852 saniye daha azdır ( $p<0.05$ ). Tablo 8’de de görüldüğü üzere ofloksasin, birlikte kullanıldığında teofilinin yüzme süresini artırıcı etkisini aksi yönde etkileyerek düşürmektedir.

Tablo 9’da ofloksasinin teofilin ve etomidatla etkileşmesinin motor aktivite testlerine etkisi gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Ofloksasinin teofilin ve etomidatla etkileşmesinin motor aktivite testlerine etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	Motor aktivite (X±SEM)			
		Reaktivite (çevresel)	Spontan aktivite	Dokunmaya tepki	Ağrıya tepki
<b>Normal puan</b>		<b>4.0</b>	<b>4.0</b>	<b>4.0</b>	<b>4.0</b>
Kontrol (Distile su)	10	4.3 ± 0.300	4.3 ± 0.300	4.4 ± 0.221	4.6 ± 0.221
Ofloksasin	10	4.1 ± 0.314	4.1 ± 0.407	4.8 ± 0.211	3.8 ± 0.133
Teofilin	10	4.5 ± 0.167	4.5 ± 0.167	4.3 ± 0.153	4.5 ± 0.224
Ofloksasin+Teofilin	10	4.6 ± 0.267	4.5 ± 0.224	4.6 ± 0.512	4.7 ± 0.153
Etomidat	10	4.0 ± 0.149	4.0 ± 0.149	4.1 ± 0.233	4.2 ± 0.249
Ofloksasin+Etomidat	10	4.0 ± 0.258	4.0 ± 0.228	4.1 ± 0.180	4.2 ± 0.153

Motor aktivite testlerinde ağrıya tepki yönünden ofloksasin kontrole göre daha düşük etki yapmıştır ( $p<0.05$ ). Bu nedenle ofloksasinin analjezik etkinliğinin bulunduğu sonucuna varılabilir.

**Pefloksasinle ilgili bulgular:** Pefloksasinle teofilin ve etomidat etkileşmesinin open field testine göre genel hareket aktivitesine (GHA) etkisi Tablo 10’da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Pefloksasinin teofilin ve etomidatla etkileşmesinin open field testine göre genel hareket aktivitesine (GHA) etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	GHA	
		Minimal-Maksimal	Ortalama (X±SEM)
Kontrol (Distile su)	10	6-136	69.1 ± 13.3
Pefloksasin	10	20-101	54.8 ± 9.11
Teofilin	10	30-136	64.9 ± 11.1
Pefloksasin+Teofilin	10	2-154	61.5 ± 14.9
Etomidat	10	3-113	40.4 ± 11.4
Pefloksasin+Etomidat	10	4-90	48.0 ± 10.3

Tablo 10'da da görüldüğü üzere, gruplar arasında istatistik yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo 11'de pefloksasinle teofilin etkileşmesinin open field testine göre ürinyasyon ve defekasyon aktına etkisi gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistik yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 11.** Pefloksasinle teofilin ve etomidat etkileşmesinin open field testine göre ürinyasyon ve defekasyon aktına etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	Ürinyasyon		Defekasyon	
		Min-Mak	Ortalama (X±SEM)	Min-Mak	Ortalama (X±SEM)
Kontrol (Distile su)	10	0	0.0 ± 0.000	0-1	0.6 ± 0.163
Pefloksasin	10	0-2	0.8 ± 0.163	0-3	1.1 ± 0.133
Teofilin	10	0-1	0.1 ± 0.153	0-2	0.8 ± 0.359
Pefloksasin+Teofilin	10	0-1	0.5 ± 0.167	0-3	1.5 ± 0.373
Etomidat	10	0-1	0.2 ± 0.133	0-5	1.8 ± 0.629
Pefloksasin+Etomidat	10	0-1	0.4 ± 0.163	0-2	0.6 ± 0.221

Tablo 12'de pefloksasinle teofilin etkileşmesinin yüzme testine etkisi gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistik yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 12.** Pefloksasinle teofilin etkileşmesinin yüzme testine etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	Yüzme süresi (saniye)	
		Min.-mak.	Ortalama
Kontrol (Distile su)	10	147-1521	677 ± 155
Pefloksasin	10	100-850	347.7 ± 72
Teofilin	10	245-3530	1117 ± 402
Pefloksasin+Teofilin	9	132-1096	502 ± 104

Tablo 13'de pefloksasinin teofilin ve etomidatla etkileşmesinin motor aktivite testlerine etkisi gösterilmiştir.

**Tablo 13.** Pefloksasinin teofilin ve etomidatla etkileşmesinin motor aktivite testlerine etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	Motor aktivite (X±SEM)			
		Reaktivite (çevresel)	Spontan aktivite	Dokunmaya tepki	Ağrıya tepki
Normal puan		4.0	4.0	4.0	4.0
Kontrol (Distile su)	10	4.3 ± 0.300	4.3 ± 0.300	4.4 ± 0.221	4.6 ± 0.221
Pefloksasin	10	4.0 ± 0.149	4.0 ± 0.149	3.9 ± 0.100	4.1 ± 0.100
Teofilin	10	4.5 ± 0.167	4.5 ± 0.167	4.3 ± 0.153	4.5 ± 0.224
Pefloksasin+Teofilin	10	4.5 ± 0.307	4.5 ± 0.307	4.7 ± 0.335	5.3 ± 0.300
Etomidat	10	4.0 ± 0.149	4.0 ± 0.149	4.1 ± 0.233	4.2 ± 0.249
Pefloksasin+Etomidat	10	4.2 ± 0.327	4.2 ± 0.327	4.4 ± 0.452	4.4 ± 0.267

Çevresel reaktivite ve spontan aktivite yönünden pefloksasin grubuyla teofilin grubu arasındaki fark istatistik yönünden önemli olmasına karşı ( $p<0.05$ ), birlikte verildiğinde önemli bir etki oluşturmamaktadır. Dokunmaya tepki yönünden kontrollerle pefloksasin grubu arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Pefloksasin dokunmaya tepkiyi azaltmaktadır. Ağrıya tepki yönünden ise pefloksasin+teofilin etkileşim grubuyla kontrol, pefloksasin ve teofilin grupları arasındaki farklar önemlidir ( $p<0.05$ ). Bu gruplara göre pefloksasin+teofilin grubu farelerde ağrıya tepkiyi büyük oranda artırmıştır.

**Norfloksasinle ilgili bulgular:** Tablo 14’de norfloksasinle teofilin ve etomidat etkileşmesinin open field testine göre genel hareket aktivitesine (GHA) etkisi gösterilmiştir.

**Tablo 14.** Norfloksasinin teofilin ve etomidatla etkileşmesinin open field testine göre genel hareket aktivitesine (GHA) etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	GHA	
		Minimal-Maksimal	Ortalama
Kontrol (Asitli su)	10	7-97	40.4 ± 9.19
Norfloksasin	10	0-82	47.3 ± 9.62
Teofilin	10	30-136	64.9 ± 11.1
Norfloksasin+Teofilin	10	5-127	61.3 ± 12.6
Etomidat	10	3-113	40.4 ± 11.4
Norfloksasin+Etomidat	9	2-17	8.22 ± 1.53

Tablo 14’de de görüldüğü üzere, norfloksasin+etomidat grubundaki farelerin open field testindeki genel hareket aktivitesinin çok düşük olduğu görülmektedir ve bu grupla diğer gruplar arasındaki farklar istatistik yönünden önemli bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Norfloksasin, etomidatla birlikte verildiğinde, genel hareket aktivitesinde çok güçlü bir azalma meydana gelmektedir.

Tablo 15’de norfloksasinle teofilin etkileşmesinin open field testine göre ürinyasyon ve defekasyon aktına etkisi gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistik yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 15.** Norfloksasinle teofilin ve etomidat etkileşmesinin open field testine göre ürinyasyon ve defekasyon aktına etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	Ürinyasyon		Defekasyon	
		Min-Mak	Ortalama (X±SEM)	Min-Mak	Ortalama (X±SEM)
Kontrol (Asitli su)	10	0-1	0.3 ± 0.200	0-3	0.8 ± 0.269
Norfloksasin	10	0-1	0.4 ± 0.100	0-1	0.2 ± 0.249
Teofilin	10	0-1	0.1 ± 0.153	0-2	0.8 ± 0.359
Norfloksasin+Teofilin	10	0	0.0 ± 0.000	0-1	0.2 ± 0.133
Etomidat	10	0-1	0.2 ± 0.133	0-5	1.8 ± 0.629
Norfloksasin+Etomidat	10	0-1	0.1 ± 0.100	0-2	0.8 ± 0.291



Tablo 16'da norfloksasinle teofilin etkileşmesinin yüzme testine etkisi gösterilmiştir. Gruplar arasında istatistik yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 16.** Norfloksasinle teofilin etkileşmesinin yüzme testine etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	Yüzme süresi (saniye)	
		Min-mak	Ortalama
Kontrol (Asitli su)	10	202-660	393.6 ± 51.2
Norfloksasin	10	205-1990	520 ± 168
Teofilin	10	245-3530	1117 ± 402
Norfloksasin+Teofilin	10	264-3424	1322 ± 418

Tablo 17'de norfloksasinin teofilin ve etomidatla etkileşmesinin motor aktivite testlerine etkisi gösterilmiştir.

**Tablo 17.** Norfloksasinin teofilin ve etomidatla etkileşmesinin motor aktivite testlerine etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	Motor aktivite (X±SEM)			
		Reaktivite (çevresel)	Spontan aktivite	Dokunmaya tepki	Ağrıya tepki
Normal puan		4.0	4.0	4.0	4.0
Kontrol(Asitli su)	10	4.0 ± 0.211	4.0 ± 0.211	4.1 ± 0.100	3.7 ± 0.657
Norfloksasin	10	3.8 ± 0.249	3.8 ± 0.249	3.8 ± 0.200	4.0 ± 0.149
Teofilin	10	4.5 ± 0.167	4.5 ± 0.167	4.3 ± 0.153	4.5 ± 0.224
Norfloksasin+Teofilin	10	4.1 ± 0.233	4.2 ± 0.249	4.5 ± 0.167	4.6 ± 0.221
Etomidat	10	4.0 ± 0.149	4.0 ± 0.149	4.1 ± 0.233	4.2 ± 0.249
Norfloksasin+Etomidat	10	3.7 ± 0.213	3.7 ± 0.213	3.7 ± 0.153	4.0 ± 0.000

Motor aktivite testlerinden çevresel reaktivite ve spontan aktivite yönünden norfloksasinle teofilin arasındaki fark önemlidir ( $p<0.05$ ). Dokunmaya tepki yönünden ise norfloksasinle norfloksasin+teofilin grubu arasındaki fark önemli bulunmuş ( $p<0.05$ ); etkileşim grubu farelerin dokunmaya tepkilerinin artmış olduğu görülmüştür. Ağrıya tepki yönünden ise norfloksasin+teofilin grubu farelerin verdikleri cevaplarla kontrol ve norfloksasin grubu fareler arasındaki fark önemlidir ( $p<0.05$ ). Norfloksasin, teofilinin ağrıya olan cevabını değiştirmemektedir.

**Bazı florokinolon antibiyotiklerin etomidatla oluşturulan uykunun süresine etkisi:** Tablo 18'de etomidatın beyaz farelerde oluşturduğu uyku sürelerine bazı florokinolon antibiyotiklerin etkisi gösterilmiştir.

**Tablo 18.** Beyaz farelerde etomidatın oluşturduğu uyku sürelerine bazı florokinolon antibiyotiklerin etkisi.

İlaç grubu	Hayvan sayısı (n)	Uyku süresi (saniye)	
		Minimal-maksimal	Ortalama
Etomidat	10	80-357	211.0 ± 78.90
Siprofloksasin+Etomidat	10	20-801	361.3 ± 233.72
Ofloksasin+Etomidat	10	97-675	329.4 ± 188.33
Pefloksasin+Etomidat	10	26-826	353.2 ± 264.61
Norfloksasin+Etomidat	10	22-1075	309.7 ± 338.75

Siprofloksasin, etomidatın meydana getirdiği uykunun süresini yaklaşık 150 saniye uzatmaktadır ( $p<0.05$ ). Diğer florokinolon antibiyotiklerle de bir artış olmasına rağmen, aradaki fark istatistik yönünden önemli değildir ( $p>0.05$ ).

## Tartışma ve Sonuç

Florokinolon grubu antibiyotiklerle sağaltım sırasında ortaya çıkan santral sinir sistemiyle ilgili yan etkiler, hastaların yoğun şikayetlerine yol açtıkları için önemlidir. Kinolonlar arasında yakın kimyasal benzerlikten dolayı, bütün türevlerinin aynı yan etkileri ve diğer ilaçlarla benzer etkileşimleri göstermeleri beklenebilir. Oysa, genel olarak ilaçların etkilerini değiştiren çeşitli ölçütler işe karıştırdığından florokinolon türevlerinin hepsinden aynı etkiler beklenemez.

Etomidat, anestezi indüksiyonunda ve uzun süreli uygulama gerektirmeyen dengeli anestezi tekniklerinde kullanılan, karboksillenmiş imidazol yapısındaki bir intravenöz genel anesteziktir (26,27,28). Metabolizması, karaciğerde esterlerine ayrılma ve N-dealkilasyon suretiyle olmakta (26,29), karaciğer esterazları tarafından inaktif olan karboksilik asite hidrolize edilmektedir (30). Etomidatın, NADPH-sitokrom P450-fenilozosiyonid redüktaz için non-kompetitif inhibitör gibi davrandığı, dolayısıyla bu enzimle metabolize olan maddelerin metabolizmasını yavaşlattığı bildirilmektedir (31).

Teofilin, bronkodilatör etkisi nedeniyle bronşiyal astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavisinde uzun süreden beri kullanılan, metilksantin türevi bir ilaçtır. Ayrıca diüretik ve antiinflamatuvar etkileri de vardır. Bronkodilatör ve antiinflamatuvar etkinliğini fosfodiesteraz IV'ü inhibe ederek yaptığı ileri sürülmektedir. Fakat teofilinin bronkodilatör etkinliğinin mekanizması tam olarak belli değildir. Teofilin, santral sinir sistemi üzerinde uyarıcı ve yorgunluğun daha geç oluşumunu sağlayıcı bir etkiye sahiptir. Ayrıca sinirlilik, uykusuzluk, tremor ve konvülsiyon oluşturan etkileri de vardır (28).

Santral sinir sistemini uyaran ilaçlardan teofilinle florokinolon grubu antibiyotikler arasındaki etkileşimi belirlemek için değişik çalışmalar yapılmıştır. Enoksasin, teofilinin yarılanma ömrünü % 200 artırırken (13), metabolize olmayan florokinolonlardan örneğin ofloksasin (3,10,13), norfloksasin (8), lomefloksasin (3,13) ve temafloksasinde (13) bu etkileşimin görülmediği belirlenmiştir. Siprofloksasinle teofilin birlikte verildiğinde teofilinin serum seviyelerinin değişmediği (22), norfloksasin (13), lomefloksasin (16) ve pefloksasin (8) birlikte verildiğinde teofilinin serum düzeyini artırdıkları bildirilmektedir. Bu çeşitli çalışmalara ait sonuçlar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında siprofloksasin, lomefloksasin ve norfloksasinle ilgili bulguların birbirleriyle çeliştikleri görülmektedir. Dolayısıyla bu grup antibiyotiklerle ilgili olarak daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olduğu ortaya çıkmaktadır.

Teofilin, karaciğerde mikrozomal enzim sistemiyle (sitokrom P450 enzimi aracılığıyla) metabolize edilmektedir. Florokinolonlar da aynı sistemle metabolize edilir. İkiyi beraber kullanıldığında bu enzim için yarışmaya girer ve teofilinin metabolize olma hızı düşer (9).

Florokinolonlardan enoksasinin, teofilinin vücut klirensini % 60 oranında azalttığı ve buna bağlı olarak serum teofilin düzeyini artırarak yarılanma ömrünü % 200'ün üzerine çıkardığı ve sonuçta teofilin toksisitesinin geliştiği bildirilmiştir (13,23). Yapılan bazı çalışmalar (5,13,23,32) siprofloksasinin de teofilinin vücut klirensini % 30-32 oranında azalttığını, bazıları ise (22) teofilinin serum düzeyine ve vücut klirensine etkisinin bulunmadığını ileri sürmüştür. Florokinolonlardan pefloksasin (13,23) ve norfloksasinin de (13) teofilinin serum düzeyini artırdığı bildirilmiştir. Ofloksasinin ise teofilinin serum düzeyini etkilemediği değişik araştırmalarla belirlenmiştir (10,13,23). Tarafımızdan yapılan bu çalışmada, çalışılan dört florokinolon antibiyotiklerinin de teofilinin etkilerinin güçlendirmede, aksine özellikle yüzme testinde elde edilen sonuçlara göre siprofloksasin ve ofloksasinin anlamlı bir şekilde teofilinin etkisini azalttığı belirlenmiştir. Yapılan farmakokinetik çalışmalar, teofilinin serum düzeyinin siprofloksasinle değişmediğini gösterdiğinden siprofloksasin ve ofloksasinin teofilinle birlikte verildiğinde felç aktivitesi ve agresif davranışlarda ortaya çıkan artışın ve bu artışın kloroadenozin ve diazepamla giderilebilmesi, etkileşimlerin GABA-erjik mekanizmalarla olabileceğine dikkat çekmiştir (22). Kinolon grubu antibiyotiklerin santral sinir sisteminde kısmen, GABA ve adenozin nörotransmisyonunun inhibisyonu üzerine yan etkileri olduğu saptanmıştır (33).

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

(28). Etomidatın GABA<sub>A</sub> reseptörleriyle etkileşerek GABA<sub>A</sub> reseptör/klorür kanalı kompleksi aracılığıyla anestezik etkisini oluşturduğu gösterilmiştir (34).

Ofloksasinin konsantrasyona bağlı olarak izole sıçan nöronlarında <sup>3</sup>H-γ-amino-butyric asidi (GABA) bağlamadığı tespit edilmiştir (35). Ofloksasinle sağaltım gören hastaların yaklaşık % 2-4'ünde halüsinasyon, ajitasyon, konfüzyon, depresyon, anksiyete, ve insomnia gibi psikotoksik yan etkiler şekillendiği bildirilmiştir. Bu durum GABA<sub>A</sub>erjik ve dopaminerjik mekanizmalara bağlanmıştır (36). Bir NSAII olan fenbufenle enoksasinin kombine kullanımında konvülsiyonlar gözlenmiştir. Florokinolonlar ve bazı NSAII'lerin bir nörotransmitter olan GABA'nın bağlanması üzerine sinerjik inhibitör etkide buldukları gözlenmiştir (11). Kinolonların yalnız başlarına veya 4-bifenilasetik asitle (BPAA) birlikte verilmesi sonucu oluşan konvülsiyonların farelerde büyük bir ekseriyetle GABA<sub>A</sub> reseptöründen ziyade glutamat ve GABA<sub>B</sub> reseptörüne bağlı olabileceği bildirilmektedir (37). 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 etkinlikle eksitatör 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 geliştirilmesi mümkündür (32).

Bu çalışmada gerçekleştirilen motor aktivite testlerinde ofloksasinin ağrıya karşı tepkiyi kontrole göre anlamlı bir şekilde azalttığı belirlenmiştir. Ofloksasinin belirlenen analjezik etkinliğinin glutamat reseptörlerini bloke ederek GABA agonisti gibi etki gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Siprofloksasinin teofilinin etkilerinin artırdığını (5,13,23,32), ofloksasinin ise anlamlı bir etkileşime sahip olmadığını ortaya çıkaran çalışmalar (13,16,17,23) bulunmaktadır. Değişik araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda teofilinin etkilerinin pefloksasinle (13,23) ve norfloksasinle (13) arttığı ileri sürülmüştür. Tarafımızdan yapılan bu çalışmada, siprofloksasin dışında diğer üç antibiyotığın sağaltım dozlarında teofilinin etkisini artırmadığı belirlenmiştir. Motor aktivite testlerinde siprofloksasin tek başına kontrole göre aktiviteleri azaltırken, teofilinle birlikte verildiğinde teofilinin etkilerinin artırmıştır. Bu yönüyle diğer çalışmalarla uygundur (5,13,22,32). Fakat yüzmeye testinden elde edilen sonuçlar siprofloksasin ve ofloksasinin teofilinin etkisini anlamlı bir şekilde azalttığını ortaya çıkarmaktadır. Yapılan bir çalışmada (17) yüksek dozlarda ofloksasinin farelerde pentetrazol konvülsiyonlarını potansiyalize ettiği fakat düşük dozlarda anlamlı bir etkileşim görülmediği, bunun nedeni olarak da ofloksasinin kan-beyin engelini yeterince aşıp beyinde gerekli GABA inhibisyonu yapacak düzeye erişemediğine veya GABA antogonisti etkisinin yeterli düzeyde olmadığına ve GABA etkisini inhibe edici özelliğinin diğer kinolonlara göre daha düşük olmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmamızda kullanılan tüm florokinolon antibiyotikler sağaltım dozlarında uygulanmıştır. Etomidatla yapılan denemelerden elde edilen sonuçlar, florokinolonların sedatif etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, siprofloksasin ve ofloksasinin yüzmeye testinde teofilinin etkisini anlamlı bir şekilde azaltmasını desteklemektedir.

Florokinolon grubu antibiyotiklerin profilaktik amaçla operasyonlardan önce kullanıldığı rapor edilmiştir (3,13,38,39). Bu tür profilaktik uygulama yapılmış hastalarda, anestezi için etomidat kullanılması durumunda florokinolonlarla etomidat arasında bir etkileşim olup olmadığı, etkileşimin yönü ve şiddeti konusunda bir veriye rastlanmamıştır. İnsan hekimliğinde sık kullanılan bu iki grup ilacın GABA reseptörleriyle ilişkili olması nedeniyle, muhtemel etkileşim olasılığı ve etkileşimin derecesini belirleme amacıyla çalışmanın bu bölümü gerçekleştirilmiştir.

Etomidatın meydana getirdiği uyku süresini florokinolonlardan siprofloksasin ortalama olarak 150 saniye ofloksasin 118 saniye, pefloksasin 142 saniye ve norfloksasin 98 saniye uzatmıştır. Fakat bu artış sadece siprofloksasin için anlamlı bulunmuştur (P<0.05). Open field testinden elde edilen sonuçlar da siprofloksasinin, etomidatın genel hareket aktivitesini azaltıcı etkisini önemli derecede güçlendirdiğini göstermektedir. Bu iki sonuç birlikte değerlendirildiğinde, siprofloksasinin etomidatın etkilerini anlamlı bir şekilde artırdığı kanısına varılmaktadır.

Ofloksasin ve pefloksasinin etomidatın uyku sürelerini artırıcı etkileri istatistik yönden önemsiz (P>0.05) bulunmasının yanında open field testleri de bu iki ilaçla etomidatın genel hareket aktivitesi üzerine belirgin bir etkileşme göstermediğini ortaya çıkarmaktadır. Enginar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (40) ofloksasin, pentobarbitalle oluşturulan uykunun süresini önemli derecede kısaltmıştır.

Araştırmacılar ofloksasinin bu etkilerinin santral sinir sistemi üzerinde direkt etkisiyle olamayacağını, muhtemelen pentobarbitalin farmakokinetiğini değiştirmesine bağlı olabileceğini ileri sürmüştür.

Norfloksasinin ise open field testine göre etomidatın etkilerini önemli derecede güçlendirdiği, fakat uyku süresi üzerinde önemli bir artış şekillendirmediği belirlenmiştir.

Siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin ve norfloksasin arasında santral sinir sistemini etkileme açısından ortaya çıkan bu farklar, ilaçların bireysel özelliklerinin farklı olmasına bağlanmaktadır. Kesin sonuçlara varmak için bu ilaçların santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin değişik tür hayvanlar üzerinde incelenmesi gerekir. Ayrıca farmakokinetik çalışmalarla reseptörler ve moleküler düzeyde santral sinir sistemindeki etki mekanizmasını aydınlatacak çalışmalar, birbirinden farklı ve birbiriyle çelişkili sonuçların nedeninin açıklanmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak, florokinolon grubu antibiyotiklerle sağaltım gören veya profilaktik amaçla bu ilaçların uygulandığı hastalarda santral sinir sistemi ilaçları kullanılırken oluşabilecek etkileşimlerin gözönünde bulundurulması ve azami dikkat gösterilmesi önerilmektedir.

### Kaynaklar

1. Sönmez E, Taşkın R, Felek R, Çelebi S: Üriner sistem enfeksiyonu şüphesi olan hastalardan alınan idrar örneklerinden üretilen bakterilerin kinolon grubu bazı antibiyotiklere duyarlılığı, ANKEM 6(3), 395-397, (1992).
2. Peters T, Kuschinsky G, Lüllmann H: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, New York, 9. vöellig, 349, (1981).
3. Rosenstiel NV, Adam D: Quinolone antibacterials an update of their pharmacology and therapeutic use, Drugs 47(6), 872-901, (1994).
4. Stein GE: Review of the bioavailability and pharmacokinetics of oral norfloksasin, Am J Med 82(6), 18-21, (1987).
5. Louie TJ: Ciprofloxacin: an oral quinolone for the treatment on infections with Gram-negative pathogens, Can Med Assoc J 150(5), 669-676, (1994).
6. Yüce K: Yeni Quinolone Antimikrobikler. Ege Üniversitesi Basımevi Bornova-İzmir, (1991).
7. Mutschler E: Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 6. vöellig, Stuttgart 599-602, (1991).
8. Orsini JA, Perkons S: The fluoroquinolones: Clinical applications in veterinary medicine, The Compendium 11, 1491-1496, (1992).
9. Ball P: Adverse reactions and interactions of fluoroquinolones, Clin Invest Med 12(1), 28-34, (1989).
10. Hatipoğlu İ, Enginar N, Eroğlu L: Ofloksasin ve teofilinin şıçanlarda bazı davranışlar üzerine etkileri, ANKEM 3(4), 531-534, (1989).
11. Janknegt R: Drug interactions with quinolones, J Antimicrob Chemother 26(D), 7-29, (1990).
12. Neer TM: Clinical pharmacologic features of fluoroquinolone antimicrobial drugs, JAVMA 193(5), 577-580, (1988).
13. Just PM: Overview of the fluoroquinolone antibiotics, Pharmacotherapy 13(2), 4-17, (1993).
14. Polk RE, Healy DP, Sahai J, Drwal L, Racht E: Effects of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorbtion of ciprofloxacin in normal volunteers, Antimic Agents Chemotherap 33(11), 1841-1844, (1989).
15. Kara M, Hasinoff BB, McKay DW, Campbell NRC: Clinical and chemical interactions between iron preparations and ciprofloxacin, Br. J. Clin. Pharmac. 31, 257-261, (1991).
16. Linville D, Emory C: Ciprofloxacin and warfarin interaction, Am J Med 90, 765, (1991).
17. Enginar N, Eroğlu L: Ofloksasinin farelerde pentetrazol konvülziyonlarına etkisi, ANKEM 4(4), 532-536, (1990).
18. Leroy A, Fillastre JP, Borsa-Lebas F, Etienne I: Influence du kétoprofène sur la pharmacocinétique de deux fluoroquinolones chez l'homme, Path Biol. 41(4), 379-384, (1993).
19. Marchbanks CR: Drug-drug interactions with fluoroquinolones, Pharmacotherapy 13(2), 23-28, (1993).
20. Kayaalp O: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 1, 7.Baskı, FERYAL Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 821-831, (1994).
21. Aleksanyan V: Teşhisten Tedaviye. Filiz Kitabevi, Beyazıt-İstanbul, 9, (1981).
22. Turner RA: Screening Methods in Pharmacology, Academic Press, New-York, (1965).
23. Andronati CA: Gidazepam, Naukovo Dumka, Kiev, 50, (1992).
24. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jafre M: Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments, Eur J. Pharmacol. 47, 379, (1978).
25. Minitab Statistical Software, Release 8.2, 1991.
26. Trevor AJ, Miller RD: Basic&Clinical Pharmacology, Ed. BG Katzung, fifth edition, Appleton and Lange. Norwalk, Connecticut, USA, 360-361, (1992).
27. Mutschler E: Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 6. vöellig, Stuttgart (211-212), (1991).
28. Kayaalp O: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, 7.Baskı, FERYAL Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 1583-1585, 1659-1660, 1708, (1995).
29. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K: Allgemeine und Speziell Pharmakologie und Toxikologie. 6. vöellig, Germany 249, (1993).
30. Levron JC, Assoune P: Pharmacokinetics of etomidate, Ann Fr Anesth Reanim 9(2), 123-126, (1990).
31. Kurokohchi K, Nishioka M, Ichikawa Y: Inhibition mechanism of reconstituted cytochrome P-450<sub>sc</sub>-linked monooxygenase system by antimycotic reagents and other inhibitors, J Steroid Biochem Mol Biol 42(3-4), 287-292, (1992).
32. Loi CM, Parker BM, Cusack BJ, Vestal RE: Individual and combined effects of cimetidine and ciprofloxacin on theophylline metabolism in male nonsmokers, Br. J. Clin. Pharmac. 36, 195-200, (1993).
33. Dodd PR, Davies LP, Watson WEJ, Nielsen B, Dyer AJ, Wong LS, Johnston GAR: Neurochemical studies on quinolone antibiotics: Effects on glutamate, GABA and adenosine systems in mammalian CNS, Pharmacol Toxicol 64, 404-411, (1989).
34. Uchida I, Kamatchi G, Burt D, Yang J: Etomidate potentiation of GABA<sub>A</sub> receptor gated current depends on the subunit composition, Neurosci Lett., 185(3), 203-206, (1995).
35. Tsuji A, Sato H, Kume Y, Tomai I, Okezaki E, Nogata O, Kato H: Inhibitory effects of quinolone antibacterial agents on  $\gamma$ -aminobutyric acid binding to receptive sites in rat brain. Antimic Agents Chemotherap 32, 190-194, (1988).

36. Koppel C, Hopfe T, Menzel J: Central anticholinergic syndrome after ofloxacin overdose and therapeutic doses of diphenhydramine and chlormezanone. *Clin Toxicol* 28(2), 249-253, (1990).
37. Akahane K, Kato M, Takayama S: Involvement of inhibitory and excitatory neurotransmitters in levofloxacin -and ciprofloxacin- induced convulsions in mice, *Antimic Agents Chemotherap* 37(9), 1764-1770, (1993).
38. Babacan F, Korten V, Eskiürk A, Bayık M, Fıratlı T, Söyletir G, Akoğlu T: Nötropenik kanser hastalarında oral ciprofloxacin ile selektif dekontaminasyon, *ANKEM* 5(2), 199, (1991).
39. Birkenfeld A, Born P, Rösch T, Allescher HD, Lehn N, Classen M: Antibiotic prophylaxis with ofloxacin before percutaneous transhepatic biliary drainage, *Gastroenterology* 112(4), 516, (1997).
40. Enginar N, Eroğlu L, Ulak G: The effect of ofloxacin on pentobarbital-induced sleep in mice, *Pharmacol Biochem Behav* 40, 65-67, (1991).