

OFLOKSASİN VE TEOFİLİNİN SIÇANLARDA BAZI DAVRANIŞLAR ÜZERİNE ETKİLERİ

İcelal HATİPOĞLU, Nurhan ENGİNAR, Lütfiye EROĞLU

ÖZET

Teofilin ile bazı florokinolonların birlikte kullanımları sırasında teofilinin yan etkilerinde artma görüldüğü bildirilmektedir. Bu çalışmada, ofloksasin ile teofilin arasında bir etkileşme olup olmadığını değerlendirmek amacı ile sıçanlarda, davranışsal parametreler olan hareketsizlik (immobility) süresi ve motor aktivite ölçümleri yapılmıştır. Teofilin (30 mg/kg) anlamlı olarak motor aktiviteyi arttırmış ve hareketsizlik süresini kısaltmıştır. Ofloksasin (20 mg/kg) ise bu parametreler üzerine belirgin bir etki göstermemiş ve teofilinin motor aktiviteyi artıran ve hareketsizlik süresini kısaltan etkilerinde de anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

SUMMARY

The effects of ofloxacin and theophylline on some behaviors in rats.

For the evaluation of whether an interaction exists between ofloxacin and theophylline, the behavioral parameters, motor activity and immobility were measured in rats. Theophylline (30 mg/kg) significantly increased motor activity and reduced immobility. Ofloxacin (20 mg/kg), on the other hand, neither showed a significant effect on these parameters nor effected by the increase in motor activity and decrease in immobility produced by theophylline.

GİRİŞ

Ofloksasin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı güçlü etkinlik gösteren, florokinolon türevi yeni bir antibakteriyel drogdur. Başta idrar ve solunum yolları infeksiyonları olmak üzere pek çok infeksiyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Ancak, florokinolonların teofilin ile birlikte kullanıldığı hastalarda plazma teofilin düzeyinin yükseldiği görülmüştür (3, 6, 7). Teofilinin güvenlik aralığı dar olduğundan birlikte kullanıldığı droglarla etkileşimi, teofilinin yan etkileri açısından önemli olmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda bazı florokinolonların plazma teofilin düzeyini artırdığı gösterilmiş, fakat ofloksasinin belirgin bir etkisi bulunamamıştır (2, 3, 4, 6, 7). Bununla birlikte teofilin ile ofloksasin arasında, doğrudan plazma düzeyine bağlı olmaksızın da bir etkileşim olabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada, ofloksasin ile teofilin arasında böyle bir etkileşim olup olmadığı, sıçanlarda hareketsizlik süresi ve motor aktivite ölçümleri yapılarak davranışsal olarak değerlendirilmek istenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 200-250 g ağırlığında Wistar erkek sıçan kullanılmıştır. Çalışma süresince deney hayvanlarının bulunduğu ve ısısı 20-22°C olan ortalama 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ritmi uygulanmıştır. Hayvanlarda su ve yiyecek alımı serbest bırakılmıştır.

Sıçanlar drog uygulanımına (i.p.) göre dört gruba ayrılmıştır. İlk injeksiyon olarak kontrol ve ofloksasin gruplarına serum fizyolojik, teofilin ve teofilin + ofloksasin gruplarına teofilin (30 mg/kg) yapılmıştır. Onbeş dakika sonra kontrol ve teofilin gruplarına serum fizyolojik, ofloksasin ve teofilin + ofloksasin gruplarına ofloksasin (20 mg/kg) uygulanmıştır. İkinci drog uygulanımından 10 dakika sonra (deneyin 25. dakikasında) sıçanlarda 30 dakika süre ile motor aktivite ölçümleri yapılmış ve zorlandırılmış yüzme testi uygulanmıştır.

Motor aktivite ölçümleri, hayvanın her devinimini (yürüme, tırmalama gibi) sayı olarak yazan 19x23x35 cm boyutlarındaki aktivite kafesinde (Ugo Basile, Milano) yapılmıştır. Otuz dakika içinde toplam aktivite sayısı motor aktivite olarak alınmıştır.

Zorlandırılmış yüzme testi için 17 cm çapında, 30 cm yüksekliğinde olan ve içine 15 cm yüksekliğinde, 25°C ısısında su doldurulmuş bir cam silindir kullanılmıştır (5). Testin uygulanmasından bir gün önce her sıçan 15 dakika süre ile bu kabın içinde tutularak yüzmeye alıştırmıştır. Testin uygulandığı gün sıçanlar bu cam silindirde beş dakika süreyle gözlenerek hareketsiz (immobil) kaldıkları süre saptanmıştır.

Bulgular Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Teofilin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak, motor aktiviteyi artırırken hareketsizlik süresini kısaltmıştır. Ofloksasin ise tek başına kullanıldığında motor aktivite ve hareketsizlik süresi üzerine belirgin bir etki göstermemiş ve teofilin ile birlikte kullanıldığında da teofilinin etkilerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Sıçanlarda motor aktivite ve hareketsizlik süresi üzerine ofloksasin ve teofilinin etkileri.

Gruplar (Denek sayısı)	Motor aktivite (ort ± SS)	Hareketsizlik süresi (san.) (ort ± SS)
Kontrol (9)	494 ± 60	235 ± 15
Ofloksasin (13)	450 ± 31	232 ± 11
Teofilin (9)	911 ± 93 ^b	109 ± 11 ^b
Teofilin+ofloksasin (12)	880 ± 93 ^a	89 ± 9 ^b

Kontrol grubuna göre : (a) $p < 0.02$; (b) $p < 0.002$

TARTIŞMA

Kinolonlar ile teofilin arasındaki etkileşme ile ilgili araştırmalarda teofilinin serum düzeyi, yarılanma ömrü, renal klirensi gibi farmakokinetik parametreleri incelenmiştir. Kinolonlar arasında yakın kimyasal benzerlikten ötürü, bütün türevlerin teofilin ile etkileşme gösterebilecekleri beklenebilir. Oysa, kronik bronşitli hastalarda, sağlıklı gönüllülerde ve sıçanlarda yapılan araştırmalarda, diğer kinolon türevleri teofilinin farmakokinetik parametrelerini anlamlı olarak değiştirirken, ofloksasinin belirgin bir etkisi bulunmamıştır (6, 7, 8, 9). Öte yandan ofloksasinin tek başına ya da teofilin ile birlikte kullanımının deney hayvanlarında davranış üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, teofilinin santral sinir sistemi stimülasyonuna bağlı olarak sıçanlarda motor aktiviteyi artırdığı ve bir depresyon modeli olan zorlandırılmış yüzme testinde hareketsizlik süresini kısalttığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (1, 5). Bu çalışmamızda teofilin ile elde edilen sonuçlar, teofilinin sıçanlarda davranışlar üzerine gösterilen bu etkileri ile uygunluk göstermektedir.

Ofloksasin tek başına kullanıldığında etkisiz olmuş ve teofilinin motor aktiviteyi artıran ve hareketsizlik süresini kısaltan etkisinde de anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu bulgular, ofloksasinin teofilinin serum düzeyini etkilemediği gibi, farmakodinamik özelliklerinde de önemli bir etkisinin olmadığını düşündürülebilir.

Sonuç olarak, kullanılan dozlarda, ofloksasin ile teofilin arasında, sıçanlarda davranışlara yansıtılabilecek bir etkileşme olmadığı ileri sürülebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Finn I B, Holtzman S G: Tolerance and cross-tolerance to theophylline-induced stimulation of locomotor activity in rats, *Life Sci* 42: 2475 (1988).
- 2- Fourtillan J B, Granier J, Saint-Salvi B, Salmon J, Surjus A, Tremblay D, Vincent Du Laurier M, Beck S: Pharmacokinetics of ofloxacin and theophylline alone and in combination, *Infection* 14 (Suppl 1): 67 (1986).
- 3- Maesen F P V, Teengs J P, Baur C, Davies B I: Quinolones and raised plasma concentrations of theophylline, *Lancet* 2: 530 (1984).
- 4- Okazaki O, Miyazaki K, Tachizawa H: Lack of effect of ofloxacin on theophylline pharmacokinetics in rats, *Chemotherapy* 33: 402 (1987).
- 5- Porsolt R D, Anton G, Blavet N, Jalfre M: Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments, *Eur J Pharmacol* 47: 379 (1978).
- 6- Wijnands W J A, Van Herwaarden C L A, Vree T B: Enoxacin raises plasma theophylline concentrations, *Lancet* 2: 108 (1984).
- 7- Wijnands W J A, Vree T B: Interaction between the fluoroquinolones and the bronchodilator theophylline, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl C): 207 (1988).
- 8- Wijnands W J A, Vree T B, Van Herwaarden C L A: Enoxacin decreases the clearance of theophylline in man, *Br J Clin Pharmacol* 20: 583 (1985).
- 9- Wijnands W J A, Vree T B, Van Herwaarden C L A: The influence of quinolone derivatives on theophylline clearance, *Br J Pharmacol* 22: 677 (1986).