

OFLOKSASİNİN FARELERDE PENTETRAZOL KONVÜLSİYONLARINA ETKİSİ

Nurhan ENGİNAR, Lütfiye EROĞLU

ÖZET

Ofloksasin kullanan hastalarda, seyrek olmakla birlikte, konvülsyon görüldüğü bildirilmektedir. Ofloksasının konvülsan eylemini değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışmada, farelerde pentetrazol ile oluşan konvülsyonlar üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla farelere serum fizyolojik (kontrol), diazepam (5 mg/kg) ve iki ayrı dozda (20 mg/kg ve 80 mg/kg) ofloksasin tek başına veya diazepam ile birlikte peritoneal uygulanarak 6 grup oluşturulmuştur. Otuz dakika sonra her bir fareye 40 mg/kg pentetrazol cilt altı verilerek her grupta klonik konvülsyon oluşan hayvan sayısı saptanmıştır. Ofloksasin pentetrazolun konvülsan etkisini güçlendirdiğinden, ofloksasının uygulanan her iki grupta da klonik konvülsyon oluşan hayvan sayısı kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Ofloksasının bu etkisi yüksek dozda daha belirgin olmuştur. Öte yandan diazepam hem pentetrazolun, hem de ofloksasının etkilerini önlemiştir.

SUMMARY

The effect of ofloxacin on pentylenetetrazol-induced convulsions in mice.

There have been several reports that convulsions, although rare, occur in patients who received ofloxacin. In this study, conducted for the evaluation of the convulsive action of ofloxacin, the effect of ofloxacin on pentylenetetrazol-induced convulsions were investigated in mice. Mice were divided into 6 groups according to intraperitoneal treatments of saline (control), diazepam (5 mg/kg) and two different doses (20 mg/kg and 80 mg/kg) of ofloxacin alone or in combination with diazepam. Thirty minutes after the first injections, all mice received 40 mg/kg pentylenetetrazol subcutaneously and the number of animals showing clonic convulsions in each group was determined. As ofloxacin potentiated the convulsive effect of pentylenetetrazol, the number of animals showing clonic convulsions in ofloxacin pretreated groups was more than that in the control group. This effect of ofloxacin was more potent in the higher dose. Diazepam, on the other hand, prevented the effects of both pentylenetetrazol and ofloxacin.

GİRİŞ

Dokularda iyi penetre olmaları ve güçlü antibakteriyel etkinlik göstermeleri nedeni ile son yıllarda sık kullanılan fluorokinolonların çeşitli yan etkilere neden oldukları bildirilmektedir (13). Başağrısı, uykusuzluk, huzursuzluk, konvülsyonlar ve halüsinsasyonlar santral sinir sistemine (SSS) ait yan etkilerin başında gelmektedir (3, 5, 6, 12). Konvülsyonlar gerek tedavi dozunda, gerekse yüksek dozlarda ortaya çıkmakta ve fluorokinolonların fenbufen gibi antiinflamatuvardroglar veya teofilin ile birlikte kullanımlarında daha sık görülmektedir (2, 8, 11). Fluorokinolonların inhibitör nöromediyatör γ -aminobütirk asidin (GABA) reseptörlerine bağlanması azalttıkları gösterildiğinden (12), konyülsan etkilerine SSS'nde GABA inhibisyonu sonucu ortaya çıkan eksitasyonun yol açtığı sanılmaktadır. Bir fluorokinolon olan ofloksasin araştırmalarımıza göre farelerde konyülsan etki göstermemektedir. Ancak tek başına etkisiz olan ofloksasin, GABA antagonisti etkisi nedeni ile GABA etkisini inhibe ederek konvülsyon oluşturan bir diğer drogun etkisini güçlendirebilir. Bu çalışmada ofloksasinin farelerde pentetrazol konvülsyonlarına etkisi araştırılarak, konvülsyon oluşumunu kolaylaştırıcı etki gösterip göstermediği değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 20-25 g ağırlığında BALB C erkek fare kullanılmıştır. Çalışma süresince deney hayvanlarının bulunduğu ve ısisı 20-22 °C olan ortama 12 saat aydınlichkeit, 12 saat karanlık ritmi uygulanmıştır. Hayvanlarda su ve yiyecek alımı serbest bırakılmıştır. Deney her sabah aynı saatler arasında (10.00 - 13.00) yürütülmüştür.

Fareler aşağıda görülen biçim ve dozlarda drog uygulanımı ile 6 gruba ayrılmıştır. Diazepam ve ofloksasin distile su, pentetrazol serum fizyolojik içinde hazırlanmıştır.

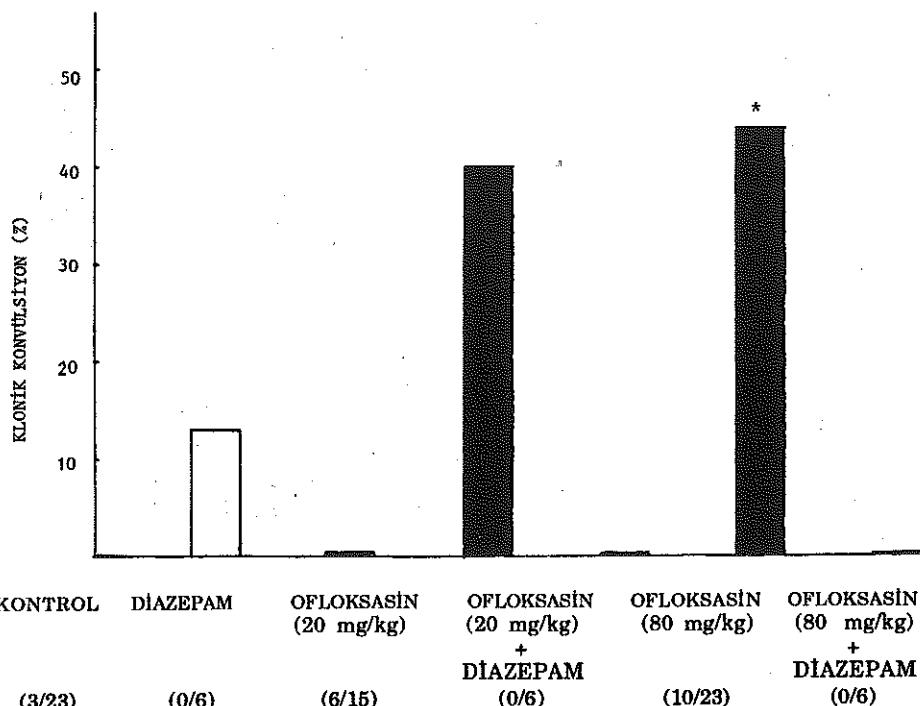
Gruplar	I. İnjeksiyon (peritonici)	II. İnjeksiyon (ciltaltı)
KONTROL	0.2 ml serum fizyolojik	40 mg/kg pentetrazol
DİAZEPAM	5 mg/kg diazepam	40 mg/kg pentetrazol
OFLOKSASİN	20 mg/kg ofloksasin	40 mg/kg pentetrazol
OFLOKSASİN + DİAZEPAM	20 mg/kg ofloksasin + 5 mg/kg diazepam	40 mg/kg pentetrazol
OFLOKSASİN	80 mg/kg ofloksasin	40 mg/kg pentetrazol
OFLOKSASİN + DİAZEPAM	80 mg/kg ofloksasin + 5 mg/kg diazepam	40 mg/kg pentetrazol

Pentetrazol injeksiyonları I. injeksiyonlardan 30 dakika sonra yapılmıştır. Pentetrazol uygulanımından sonra ayrı kafeslere alınan fareler 1 saat süre ile gözlenerek, her grupta klonik konvülsyon oluşan hayvan sayısı saptanmıştır. Pentetrazole bağlı klonik konvülsyon, yüzde ve ön ekstremitelerde klonus, düşme ve kuyruğun havaya dikilmesi (Straub tail fenomeni) biçiminde ortaya çıkmaktadır.

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi Chi kare testi kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Pentetrazolden önce ofloksasin uygulanması, pentetrazolun konvülsan etkisini güçlendirmiştir (Şekil 1). Buna bağlı olarak gerek 20 mg/kg, gerekse 80 mg/kg ofloksasin kullanılan gruplarda, klonik konvülsyon oluşan hayvan sayısı pentetrazolden önce serum fizyolojik uygulanan kontrol grubuna göre daha fazla olmuştur. Ancak bu artış sadece 80 mg/kg ofloksasin kullanılan grupta istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulunmuştur. Diazepam uygulanan gruplarda ise hiç bir hayvanda klonik konvülsyon görülmemiştir.



Şekil 1. Diazepam (5 mg/kg) ve farklı dozlardaki (20 mg/kg veya 80 mg/kg) ofloksasinin farelerde pentetrazol (40 mg/kg) konvülsyonlarına etkisi.

Kontrol grubuna göre: * $p<0.05$

(/): Klonik konvülsyon oluşan hayvan sayısı/Gruptaki toplam hayvan sayısı.

TARTIŞMA

Konvülsiyonların altında yatan mekanizma henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte, SSS'nin başlıca inhibitör nöromediyatörü olan GABA'nın reseptörlerine bağlanması inhibe eden maddelerin deneyel epilepsi nöbeti oluşturmaları konvülsyon oluşumunda GABA'nın önemine dikkat çekmektedir (4). Bu maddelerden biri olan pentetrazolun konvülsyon oluşturmásında, GABA reseptörü-benzodiazepin-klorür iyonoforu ile etkileşerek GABA aracılı inhibisyonu bloke etmesinin rol oynadığı sanılmaktadır (10). Pentetrazol deney hayvanlarında yüksek dozlarda tonik-klonik konvülsyonlara, düşük dozlarda klonik konvülsyonlara neden olmakta, pentetrazol dozu arttıkça konvülsyon oluşan hayvan sayısı da artmaktadır (7). Bu çalışmada ofloksasinin konvülsyonları kolaylaştırıcı etkisini daha iyi saptayabilmek için pentetrazol klonik konvülsyon oluşturan düşük dozda kullanılmıştır. Bulgularımıza göre ofloksasin, yüksek dozda daha belirgin olmak üzere, farelerde pentetrazol konvülsyonlarını potansiyalize etmiştir. Beyinde GABA aracılı inhibisyonu güçlendirerek antikonvülsan etki gösterdiği benimsenen diazepam (9) da hem pentetrazolun, hem de iki dozdaki ofloksasinin etkilerini önlemesi ve ofloksasinin GAPA'nın reseptörlerine bağlanması inhibe etmesi (12), ofloksasinin bu prokonvülsan etkisinde olasılıkla GABA antagonist etkisinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan tek başına aynı dozlarda verilen ofloksasinin konvülsyon oluşturmaması ve pentetrazol konvülsyonlarını potansiyalize edici etkisinin düşük dozda anlamlı bulunamaması, ofloksasinin kan-beyin engelini yeterince aşıp beyinde gerekli GABA inhibisyonu yapacak düzeye erişememesine veya GABA antagonist etkisinin yeterli düzeyde olmamasına bağlanabilir. Çünkü ofloksasinin GABA'nın reseptörlerine bağlanırlığını azaltıcı etkisi diğer fluorokinolonlara göre daha düşük bulunmuştur (1).

Sonuç olarak, klinik gözlemlere ve bulgularımıza göre konvülsan etkiye duyarlı olabilecek hastalarda ofloksasinin prokonvülsan etki gösterebileceği düşünülerek dikkatle kullanılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Akahane K, Sekiguchi M, Une T, Osada Y: Structure-epileptogenicity relationship of quinolones with special reference to their interaction with γ -aminobutyric acid receptor sites, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1704 (1989).
- 2- Anastasio G D, Menscerry D, Little J M: Norfloxacin and seizures, *Ann Intern Med* 109: 169 (1988).
- 3- Davey P G: Overview of drug interactions with the quinolones, *J Antimicrob Chemother* 18 (suppl D): 187 (1986).
- 4- Fisher R S: Animal models of the epilepsies, *Brain Res Rev* 14: 245 (1989).
- 5- Halkin H: Adverse effects of the fluoroquinolones, *Rev Infect Dis* 10 (Suppl 1): S 258 (1988).

- 6- Janknegt R: Fluorinated quinolones. A review of their mode of action, antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy, *Pharm Weekbl Sci Ed* 8:1 (1986).
- 7- Little H J, Nutt D J, Taylor S C: Optimizing the pentylenetetrazol infusion method for measuring seizure thresholds, *Br J Pharmacol (Suppl 1)* 88: 326p (1986).
- 8- Morita H, Maemura K, Sakai Y, Kaneda Y: A case with convulsion, loss of consciousness and subsequent acute renal failure caused by enoxacin and fenbufen, *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 77: 744 (1988).
- 9- Olsen R W: GABA-benzodiazepine-barbiturate receptor interactions, *J Neurochem* 37: 1 (1981).
- 10- Olsen R W: The GABA postsynaptic membrane receptor-ionophore complex. Site of action of convulsant and anticonvulsant drugs, *Mol Cell Biochem* 39: 261 (1981).
- 11- Simpson K J, Brodie M J: Convulsions related to enoxacin, *Lancet* 2: 161 (1985).
- 12- Tsuji A, Sato H, Kume Y, Tamai I, Okezaki E, Nagata O, Kato H: Inhibitory effects of quinolone antibacterial agents on γ -aminobutyric acid binding to receptor sites in rat brain membranes, *Antimicrob Agents Chemother* 32: 190 (1988).
- 13- Wolfson J S: Quinolone antimicrobial agents: Adverse effects and bacterial resistance, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 1080 (1989).