



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

CIPROFLOXACIN NEFROTOKSİSİTESİNİN SIÇANLARDA İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Figen SARIGÜL

Antalya, 1997



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

CIPROFLOXACIN NEFROTOKSİSİTESİNİN SIÇANLARDA İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr.Figen SARIGÜL

TEZ DANIŞMANI : Yrd.Doç.Dr.Filiz GÜNSEREN

"96.01.0103.07 no'lu bu proje Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir"

Antalya, 1997

Amicus Plato, amicus Socrates, sed magis amica veritas.

Aristotle

TEŞEKKÜR

İnsanoğlunun var olduğu günden bu yana doğal dürtüsü olan öğrenme ve geliştirme özelliğine katkıda bulunmak ve gene o inanılmaz hızda gelişen bilişimin içinde soru olarak kalmış halkalardan birisini kapatabilmek ve sonunda Aristotle'nin parçalardan oluşan bütününe ulaşabilmek için verilen çabada yer alabilmek için giriştiğim bu tezin oluşturulması aşamasına gelinceye kadar akademik erdemlerini esirgemeyen Prof. Dr. Latife MAMIKOĞLU'na ve tezimin gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Filiz GÜNSEREN'e teşekkür ederim.

Bu tezin oluşmasındaki çoklu disiplinler gerekler sırasında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Gütekin SÜLEYMANLAR, Doç. Dr. Aslı ERKİLİÇ, Dr. Gülten YEĞİN ve Erol NİZAMOĞLU'na teşekkür ederim.

BİLDİRİ

Bu tezin oluşturulmasındaki deneylerde canlı hayvan modellerinin kullanılmasında tez sahibi olarak etiğin "*fiat experimentum in corpore vili*" ilkesindeki canlı bir olgunun değersizliğini doğanın hiç bir yerinde görmediğimi ancak uygulama zorunluluğunun insan hayatına ve devamına olan yaklaşımımın doğal ve evrensel etiğin içinde zorlayıcı olmasından kaynaklandığını ve vicdani kaygılarımı ancak bunun giderdiğini bildiririm.

Figen SARIGÜL

Bu tezin içeriğinde adı geçen, ünvanı ve/veya ticari işareti, jeneriği, ünlünen marka, tescilli ünvan/ad ve kişilerle alıntıların hakları gözetilmiş ve korunmuştur. Bu tez kısmen veya bütün olarak kaynak gösterilmek koşuluyla bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	2
İÇİNDEKİLER	3
GİRİŞ VE AMAÇ	4
GENEL BİLGİLER	5
CIPROFLOXACIN ve TEMEL ÖZELLİKLERİ	6
Antimikrobiyal etki:	7
Bakterisidal Etki:	9
Post Antibiyotik Etki:	10
Direnç Gelişimi	11
Hayvan modellerinde infeksiyonlara etkinliği	12
Farmakolojik Özellikleri	12
Farmakokinetik Özellikleri	13
İlaç Etkileşimleri	16
Dozaj ve Uygulama	17
CIPROFLOXACIN'IN KLİNİKDE KULLANIMI	18
Süperinfeksiyon ve Direnç Gelişimi	23
CIPROFLOXACIN'IN YAN ETKİLERİ	24
CIPROFLOXACIN VE NEFROTOKSİSİTESİ	26
İLAÇ NEFROTOKSİSİTESİ	27
TANI	28
HASARIN HÜCRESEL MEKANİZMASI	28
HÜCRE İÇİ BÖLGE VE NEFROTOKSİSİTENİN MEKANİZMASI	29
KLİNİK SENDROMLAR	30
RENAL LEZYONLARIN TANISINDA KULLANILAN BELİRTEÇLER	35
GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
β -NAG Ölçümü	40
β_2 Mikroglobülin(β_2 M) Ölçümü	41
Mikroalbumin Ölçümü	42
Na ⁺ ve K ⁺ Ölçümü:	43
Kreatinin Ölçümü:	43
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	44
BULGULAR	45
TARTIŞMA	53
SONUÇ	57
ÖZET	58
KAYNAKLAR	59

GİRİŞ VE AMAÇ

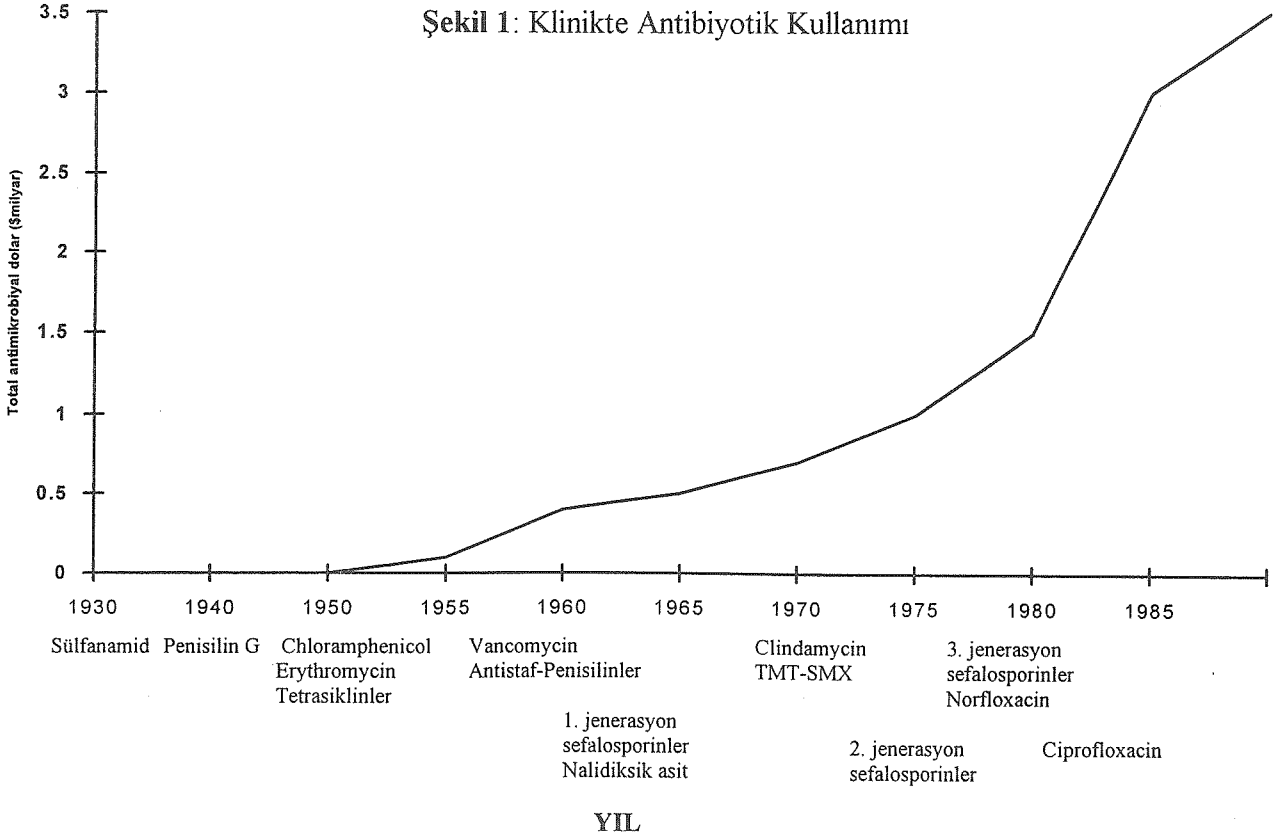
Ciprofloxacin, yeni jenerasyon antibakteriyel bir ajandır. Gram negatif ve gram pozitif aerobik bakterilere karşı güçlü aktiviteye sahip olmasından dolayı, klinikte kullanımı gün geçtikçe artmaktadır.

Antibakteriyel ajanların en sık karşılaşılan yan etkisi nefrotoksisitedir.⁽⁵⁵⁾ Ciprofloxacin atılımının %75'nin böbreklerle olması,⁽⁵⁹⁾ renal hasarı kaçınılmaz kılmaktadır. Ciprofloxacin ile ilgili nefrotoksisteyi gösterici çalışmalar, olgu raporlarından öteye gitmemiştir. Bu raporlarda kristalüri, BUN, kreatinin yüksekliği, akut intersitisyel nefrit ve akut böbrek yetmezliğinden sıklıkla bahsedilmektedir.^(197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 224)

Ciprofloxacin'e bağlı nefrotoksisite ve mekanizmasıyla ilgili açıklamalar yetersiz olduğu için, renal hasarı glomerüler filtrasyon hızının düşmesinden daha erken gösteren N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (β -NAG); tübüler-glomerüler hasarın ayrımında yardımcı olan β_2 -Mikroglobülin ve mikroalbümin, ayrıca diğer nefrotoksisite parametrelerinden kreatinin klirensi, BUN, Na, K'da ciprofloxacin'in ratlara oral olarak verilmesini takiben değişiklik oluşup oluşmayacağı araştırılmıştır. Daha önce yapılan bu konu ile ilgili çalışmalarda β -NAG, β_2 -Mikroglobülin ve mikroalbümin parametrelerinin kullanımına rastlanmamıştır.

GENEL BİLGİLER

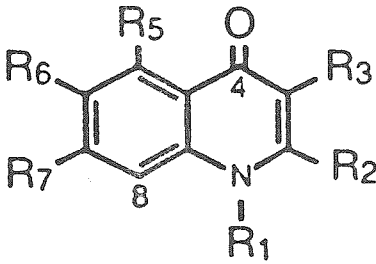
Antimikrobiyal kemoterapi 1930`larda sulfonamidlerle başlar. Geçen yıllar süresince yeni bakterilerin izole edilmesi, bakteriyel duyarlılıklarda değişkenlikler, daha geniş etkiye sahip antimikrobiyal ajanların oluşturulmasına ve dolayısı ile daha aktif tedavi metodları bulunmasına neden olmuştur (Şekil 1). 1940`larda penisilin G, takiben erythromycin, tetracycline ve vancomycin bulunmuştur. Anti-stafilokok penisilinler ve sefalosporinler 1960`larda penisiline dirençli stafilokoklar ve gram negatif nosokomial infeksiyonların artmasına bağlı olarak kullanıma sunulmuştur. Aynı yıllarda nalidiksik asit gram negatif aeroblara karşı öncelikle idrar yolu infeksiyonlarında kullanılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte, orta düzeyde serum ve doku konsantrasyonu, yüksek oranda proteine bağlanması ve minimal inhibitör konsantrasyonunun (MIC) 4-6µg/ml ile sınırlı olması nedeniyle sistemik infeksiyonların tedavisinde yetersiz kalmıştır. Ayrıca klinik başarısızlıkları ve direnç gelişimi sonuçları ortaya çıkmıştır.^(1,2) 4-kinolonlar, nalidiksik asidin geliştirilmesiyle 1970`lerde elde edilmiştir.



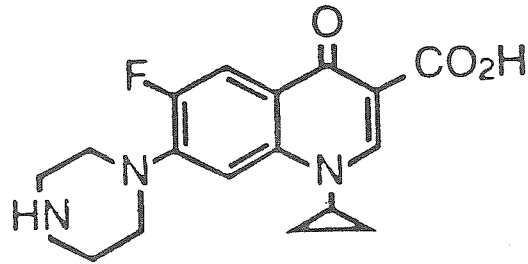
CIPROFLOXACIN ve TEMEL ÖZELLİKLERİ

Ciprofloxacin 4-kinolonlara flor eklenmesiyle elde edilen yeni jenerasyon bir antibiyotiktir. Nalidiksik asitle karşılaştırıldığında yeni elde edilen kinolonlar daha güçlü ve daha geniş spektrumlu aktiviteye, daha üstün farmakokinetik özelliklere sahiptir ve dirençli bakteri gelişimine daha az neden olmaktadır. Ciprofloxacin gram negatif ve gram pozitif aerobik bakterilere karşı güçlü aktiviteye sahiptir ve klinik kullanımı gün geçtikçe artmıştır.

Ciprofloxacin diğer kinolonlar gibi sentetik olarak elde edilen antibakteriyel bir ajandır. Kinolonların esas yapısını 1. pozisyonda nitrojen ve 4. pozisyona çift bağla bağlı oksijen içeren kinolon halkası oluşturur. Bu halkanın 3. karbonuna karboksilik asit bağlıdır. 6. pozisyonunda flor vardır. Ciprofloxacin'de 1. pozisyonda siklopropan halkası yer alır ve ciprofloxacin'in antibakteriyel aktivitesinden sorumludur. Ciprofloxacin'de 6. pozisyonunda flor ve 7. pozisyonundaki piperazin halkası serum konsantrasyonunun artmasına ve santral sinir sistemi yan etkilerinin azalmasına yardımcı olur.



Kinolon Halkası



Ciprofloxacin Halkası

4-kinolon sınıfının diğer üyeleri gibi ciprofloxacin bakteriyel DNA replikasyonunu hızlı şekilde inhibe ederek hücrenin lizisine neden olur. Bu yüzden ribozoma ya da bakteri hücre duvarına etkili diğer antibiyotiklerden oldukça farklıdır. 4-kinolon derivelerinin hücre içi hedefleri prokaryotik enzim olan DNA gyrase'dır. DNA gyrase nalidiksik asidin klinik kullanımından bir dekat sonra 1976'da bulunmuştur.^(3,4) Gyrase A₂B₂ tetrameridir. A alt birimleri gry A geni tarafından, B alt birimleri gry B geni tarafından kodlanır. DNA gyrase çift sarmallı bakteri DNA'sında reversibl kesme ve tekrar bağlama fonksiyonu ile DNA'da negatif kıvrımlara neden olur ve DNA molekülünün boyunu küçültür, DNA'yı hücre içine sığdırır. Bu olaya süper kıvrılma "supercolling" adı verilir. Diğer yandan DNA gyrase enzimi DNA replikasyonunda ve rekombinasyonunda rol oynayan bir enzimdir. DNA gyrase'ın bu fonksiyonları kinolonlar tarafından önlenir. Kinolonlar bu enzimin A alt birimleri ile etkileşir.

Antimikrobiyal etki:

Diğer yeni kinolon türevleri gibi ciprofloxacin, kimyasal yapılarındaki farklılıklar ve bu yapıların yönlendirdiği antibakteriyel ve farmakokinetik özellikleri nedeniyle duyarlı bakterilere nalidiksik aside göre 100-200 misli daha fazla etkilidir. Çünkü daha güçlü DNA gyrase inhibitörüdür ve bakteri hücresi içine kolaylıkla girer.

Antibakteriyel ilaçların klinik etkinliği antibakteriyel etki, etki mekanizması, serum ve doku konsantrasyonları gibi birkaç faktöre bağlıdır. Ciprofloxacin'in maksimum serum konsantrasyonu oral 500 mg günde iki kez verildiği zaman 2-3µg/l'dir. Doku penetrasyonu oldukça iyidir ve eğer yeterli serum konsantrasyonu sağlanırsa çoğu dokuda ilaç konsantrasyonu mükemmeldir. İn vitro olarak mikroorganizmayı inhibe etmek için gerekli olan ciprofloxacin'in minimum konsantrasyonu ≤1 mg/l ise; mikroorganizma ciprofloxacin'e duyarlı kabul edilir (Tablo 1).

Tablo 1.⁽⁵⁾ Ciprofloxacin'in in-vitro aktivitesi (MIC₉₀ µg/ml)

Organizma	Ciprofloxacin	Organizma	Ciprofloxacin
Gram Negatif Aerob		Gram Negatif Anaerob	
<i>E.coli</i>	0.03		
<i>K.pneumoniae</i>	0.125	<i>B.fragilis</i>	8
<i>Enterobacter spp.</i>	0.125	<i>Bacterioides spp.</i>	16
<i>Citrobacter spp.</i>	0.03	Gram Pozitif Aerob	
<i>S.marcescens</i>	1	<i>S. aureus(MS)*</i>	0.5
<i>Salmonella spp.</i>	0.015	<i>S.aureus(MR)*</i>	0.5
<i>P.mirabilis</i>	0.06	<i>S.epidermidis</i>	0.25
<i>Proteus spp</i>	0.06	<i>S. pneumoniae</i>	1
<i>M. morgani</i>	0.015	<i>S.pyogenes</i>	1
<i>P.aeruginosa</i>	0.5	<i>S.agalactiae</i>	1
<i>H. influenzae</i>	0.015	<i>Enterococcus spp.</i>	2
<i>L.pneumophila</i>	0.03-0.125	Gram pozitif Anaerob	
<i>N.gonorrhoeae</i>	≤0.015	<i>Peptococcus spp.</i>	2
<i>N.meningitidis</i>	0.004	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1
		<i>Clostridium spp.</i>	16

* MS: Methicillin'e duyarlı, MR: Methicillin'e dirençli

Enterobacteriaceae

Ciprofloxacin'nin MIC₉₀ değeri Enterobacteriaceae için ≤ 1 mg/l'dir. *Klebsiella pneumoniae* ve *Providenciae*, *Serratia*'nın bazı türleri hariç ciprofloxacin Enterobacteriaceae'ya ofloxacin, norfloxacin ve enoxacin'den in vitro olarak daha yüksek aktivite gösterir. Kinolon dışı antimikrobiyal ajanlarla karşılaştırıldığında Enterobacteriaceae'ya gentamicin, mezlocillin ve ampicillin'den in vitro olarak daha etkilidir. *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia spp.*, *Shigella spp.*, *Y. enterocolitica*'ya cefotaxim kadar etkili ve *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providenciae*, *Salmonella* ve *Serratia* türlerine karşı aztreoam'a benzer etkiye sahiptir. Enterobacteriaceae'nın diğer üyelerine karşı en potent antibakteriyel ajandır.

Neisseriaceae

İn vitro olarak ciprofloxacin (MIC₉₀ değeri ≤ 0.03 mg/l) *N. meningitidis*, penisiline duyarlı-dirençli *N. gonorrhoeae* dahil *Neisseria spp.*'ye etkilidir. Ayrıca diğer kinolonlar, cefotaxime ve ceftazidime *Neisseria* türlerine karşı benzer şekilde etki gösterir.

Pseudomonadaceae

Kinolonlar genellikle *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı düşük aktiviteye sahip olmakla birlikte; diğer kinolonlardan daha güçlü olan ciprofloxacin'in antipsödomonal etkisi daha fazladır.

Diğer Gram Negatif Organizmalar

Bütün yeni kinolonlar *Haemophilus spp.*'ye karşı etkili olmakla birlikte ciprofloxacin en etkili olanıdır. Ayrıca, ciprofloxacin beta-laktamaz pozitif ve negatif *H. influenzae* 'ye karşı etkilidir.⁽¹¹⁾

Ciprofloxacin *Campylobacter jejuni*'ye karşı (MIC₉₀ 0.12-1.62 mg/l) ofloxacin, enoxacin ve norfloxacin'den biraz daha fazla etkiye sahipken; cefotaxime, ceftazidime, ampicillin ve amoxicillin'den 10 kat daha fazla etkiye sahiptir. *Helicobacter spp.* genellikle hızlı direnç geliştirmekle birlikte ciprofloxacin, *H. pylori*'ye karşı etkilidir (MIC₉₀ 0.25 mg/l). Ciprofloxacin *Vibrio* ve *Legionella spp.*'ye karşı ofloxacin ile benzer etkiye sahiptir.^(11,12) *Brucella melitensis* ciprofloxacin'e karşı in vitro duyarlılık gösterir.⁽¹³⁾

Gram Pozitif Bakteriler

Genellikle ciprofloxacin gram pozitif mikroorganizmalara gram negatiflerden daha az etkilidir. Stafilokoklar gram pozitif bakteriler arasında ciprofloxacin'e en duyarlı olandır (MIC₉₀ 0.25->2mg/l). Yalnızca imipenem *S. aureus* ve *S. epidermidis*'e karşı ciprofloxacin'den daha etkilidir. Ciprofloxacin methicillin'e dirençli ve duyarlı *S. aureus*'a karşı belirgin aktiviteye sahiptir.

Ciprofloxacin ve ofloxacin in vitro olarak streptokok türlerinde benzer etkiye sahiptir. Cefotaxim ve mezlocillin enterokok dışı streptokoklara (grup A ve B) karşı ciprofloxacin'den daha etkilidir.

Mycobacteria

Mycobacterium tuberculosis ve *M. kansasii* in vitro olarak ciprofloxacin'e en duyarlı olan mikobakterilerdir. Çoğu mikobakteri türleri için MIC değerleri 1 mg/l'den yüksektir.⁽¹⁴⁾

Anaerob Bakteriler

Zorunlu anaerob bakteriler genelde ciprofloxacin'e duyarlı değildir. *Bacterioides* türleri içinde *B. oralis* ve *B. ureolyticus* in vitro olarak ciprofloxacin'e duyarlılık gösterirken; *B. fragilis* dirençlidir,⁽¹⁵⁾ *Clostridium spp.* ve *C. difficile* kinolonlara dirençlidir (MIC $\geq$ 4mg/l), *C. perfringens* ciprofloxacin'e orta derecede duyarlılık gösterir (MIC₉₀ 0.5-1 mg/l).

Chlamydia ve Mycoplasma

Ciprofloxacin'in 0.5-2 mg/l' deki konsantrasyonları *C. trochomatis*' i inhibe ederken; *Ureoplasma urealyticum* ve *Mycoplasma hominis*' e karşı değişen derecelerde aktiviteye sahiptir.^(14,16)

Bakterisidal Etki:

MIC değerine yakın konsantrasyonlarda ciprofloxacin hızlı bakterisidal etki gösterir. Çoğu çalışmada MBC:MIC oranı $\leq$ 2 olan gram pozitif ve gram negatif mikroorganizmalara karşı etkili olduğu görülmüştür.^(5,6) Bununla birlikte, *P. aeruginosa*, stafilokoklar ve *Proteus-Providencia*'nın bazı türlerine karşı yüksek MBC:MIC oranları bulunmuştur.^(2,4,7) Ayrıca *Pseudomonas spp.* ve stafilokoklara karşı ciprofloxacin'in MBC:MIC oranı, pefloxacin, norfloxacin ve enoxacin'den daha yüksek; *S. agalactia*, *S. feacalis* ve Enterobacteriaceae'ya karşı ise düşüktür. Ciprofloxacin'in in vitro serum bakterisidal etkisi, Enterobacteriaceae' ya karşı oldukça yüksek olmasına karşın (geometrik serum örneklerinde ortalama bakterisidal titre 1:20-1:256); *P.aeruginosa*, stafilokok ve streptokoklara karşı daha az etkilidir (bakterisidal etki <1:2-1:4).⁽⁸⁾

Post Antibiyotik Etki:

Post antibiyotik Etki (PAE); bir antibiyotikle kısa süreli karşılanımının ardından bakteriyel üremenin süpresyonunun devam etmesi (ilaç yokluğunda antibakteriyel etkinin devam etmesi) olarak tanımlanır. İn vitro konsantrasyonlarda MIC değerinden yüksektir, ciprofloxacin *E. coli*, *S. marcescens*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'a karşı 1-6 saatlik PAE'ye sahiptir.⁽⁹⁾ PAE süresi, ciprofloxacin ile karşılaşım süresi arttıkça uzar, fakat ilaç konsantrasyonuna bağlı değildir.⁽¹⁰⁾ Ciprofloxacin için PAE besi yerine magnezyum eklenmesi ile veya asidik pH'da idrarda ve serumda artar.⁽¹⁰⁾

Antibakteriyel Sinejizm ve Antagonizm:

Ciprofloxacin'in farklı antibakteriyel ilaçlarla kombine edilmesi 10 veya daha fazla izolat için mikrodilüsyon teknikleri ile araştırılmıştır. Sinerjizm (MIC ve MBC değerlerinin her bir antibiyotik için ≥ 4 kat azalması), ciprofloxacin ve aşağıda yer alan antibiyotikler ile sıralanan mikroorganizmalara karşı görülmüştür:

*Ciprofloxacin + azlocillin—*P. aeruginosa* (izolatların %30-56'sına)⁽¹⁷⁾

*Ciprofloxacin + ceftizoxime ---*P. aeruginosa* (%40) ve *S. marcescens* (%50)⁽¹⁸⁾

*Ciprofloxacin + imipenem --- *P. aeruginosa*⁽¹⁹⁾

*Enterobacteriaceae' ya ve *P. aeruginosa*' ya karşı ciprofloxacin ve çeşitli aminoglikozidlerin birlikte kullanılması sinerjistik etki göstermemektedir Antagonizm ise çok nadirdir, yalnızca chloramphenicol ile oluşur. Ciprofloxacin ve beta-laktam antibiyotikler arasında *P. aeruginosa*'ya karşı geniş oranda sinerjizm mevcuttur.

S. aureus için ciprofloxacin ve vancomycin arasında sinerjizm veya antagonizm yoktur,⁽²⁰⁾ genelde additif etki mevcuttur.

*Anaeroblara karşı kombine antimikrobiyal etki ile ilgili bir kaç çalışma mevcuttur. En etkili kombinasyon ciprofloxacin ve cefotaxime'in *B. fragilis*' e ve ciprofloxacin-clindamycin'in *Peptostreptococcus spp*'ye (%37) karşı oluşturduğu sinerjizmdir.⁽²¹⁾

Direnç Gelişimi

Kinolonlara karşı duyarlı bakterilerde direnç gelişimi tek basamaklı spontan mutasyonla olmaktadır. Bu şekilde direnç gelişimi nalidiksik asit için 10^{-7} civarında, yeni kinolon türevlerinde daha az, 10^{-9} olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla ciprofloxacin için tek basamaklı mutasyona bağlı direnç çok duyarlı bakterilerde klinik olarak önemli olmamakta, ancak MIC düzeylerinin birkaç dilüsyon artmasına neden olmaktadır.

Bakterilerde ciprofloxacin direncine neden olan mutasyon, iki şekilde oluşmaktadır. İlki gry A geninde olan mutasyondur. Bunun sonucunda DNA gyrase enziminin A alt biriminde değişiklik olmakta ve ciprofloxacin bağlanması azalmaktadır. Aynı şekilde gry B geninde de mutasyon olabilir, ancak bu oldukça az görülür ve fenotipe yansıması her zaman dirençlilik şeklinde olmayabilir.

İkinci tip mutasyonda da bakteri membran geçirgenliği azalmaktadır. Bu tür dirençli suşlarda sadece ciprofloxacin'e değil yapısal olarak ilgisiz antibakteriyellere de direnç gelişmektedir.⁽²²⁾ Bu tip mutant suşlarda ciprofloxacin'in bakteri hücrelerine bağlanmasında ve dış membran proteinlerinde azalma gözlenmiştir. Son çalışmalarda dış membran geçirgenliğinde azalma ile birlikte iç membrandaki aktif "efflux" mekanizmasının da bu mutant suşlarda etkili olduğunu gösteren veriler elde edilmiştir.⁽²³⁾

Bugüne kadar kinolonların inaktive edilmesi veya modifikasyonu ile direnç gelişimi gösterilmemiştir. Diğer yandan yeni kinolon türevleri için plazmide bağımlı direnç de gösterilmemiştir,⁽²⁴⁾ nalidiksik asit için bu tür dirençle ilgili çok az yayın vardır. Kinolonlarda plazmide bağımlı direncin az olması; kinolon direnç mutasyonunda rol oynayan genlerin resesif olması, kinolonların konjugatif plazmid transferini azaltması, ve bakterilerdeki bazı plazmidleri elimine etmesi ile açıklanmaktadır. Ciprofloxacin direnç gelişimi; *P. aeruginosa*,⁽²⁵⁾ *S. aureus*,⁽²⁶⁾ *K. pneumoniae*,⁽²⁵⁾ koagülaz negatif stafilokoklar,⁽²⁷⁾ *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Arhromobacter spp.*, *S. epidermidis* ve *Corynebacterium jeikeium*⁽²⁸⁾ için gösterilmiştir.

Methicilline'e dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarında tedavi sırasında ciprofloxacin direncinde artış olmaktadır.⁽²⁹⁾ Üç aylık ciprofloxacin tedavisinden sonra MRSA'da yüksek düzeyde direnç geliştiği (MIC₉₀ 64mg/l) ve bir yıllık süre içerisinde %0'dan %79' a çıktığı rapor edilmiştir. Genel olarak antibiyotik kombinasyonları kullanılması MRSA'ya karşı direnç gelişimini geciktirebilir, tavsiye edilen ciprofloxacin'in bir glikopeptid veya rifampicin ile birlikte kullanılmasıdır.

Ciprofloxacin ile çapraz direnç üreidopenisilinler, sefalosporinler ve aminoglikozidler ile bildirilmiştir.^(30,31,32)

Hayvan modellerinde infeksiyonlara etkinliği

Deneyssel olarak hayvan çalışmaları dikkatli şekilde yapılmış ve antibakteriyel etkinliği ile ilgili gerekli veriler elde edilmiştir. Ciprofloxacın'ın bakteri yükünü azalttığı, bakteriyel eradikasyonu arttırdığı ve mortaliteyi azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Endokardit (*S. aureus* ve/veya *P. aeruginosa*),^(33,34) osteomyelit (MRSA ve/veya *P. aeruginosa*),^(35,36) pnömoni (*H. influenzae* ve/veya *P. aeruginosa*),^(37,38) infekte abseler (*E. coli* ve/veya *B. fragilis*, *S. aureus* veya *S. marcescens*),^(39,40) pyelonefrit (*P. mirabilis*)⁽⁴¹⁾ için etkili olduğu gösterilmiştir.

Farmakolojik zellikleri

1. Fekal ve Orofarengeal floraya etkileri:

Amaç, potansiyel aerobik patojenlerin, normal anaerobik florayı değiştirmeksizin dekontaminasyonudur. Ciprofloxacın'ın fekal flora ya olan etkisi sağlıklı kişilerde ve gastrointestinal sistem dışı hastalığı olan hastalarda yoğun şekilde çalışılmıştır. 200-2250 mg/gün dozda 5 gün veya daha uzun süre verildiği zaman mikroorganizmaları azalttığı veya tamamen ortadan kaldırdığı grlmştir. Enterobacteriaceae'lar tedavi başlangıcından sonraki 3 günde tamamen elimine olur. Ciprofloxacın'ın *Clostridium*, *Fusobacterium* ve *Bacterioides* türlerinin sayısını bazı çalışmalarda azalttığı görülse de anaerob flora üzerine çok az etkisi mevcuttur.⁽⁴²⁾

Çalışmaların oğunluğuunda dirençli bakterilerle süperinfeksiyon oluşmamıştır. Bazı hastalarda klinik olmaksızın *C. difficile* düzeylerinde geçici yükselme görülmüş, kistik fibrozisli 5 hastada ise *Candida albicans*'ın aşırı arttığı saptanmıştır.⁽⁴³⁾ Sıklıkla koagülaz negatif stafilokoklarla, daha nadir olarak *Corynebacterium* türleri ve enterokoklarla kolonizasyonun oluştuğu rapor edilmiştir.⁽⁴⁴⁾

Sağlıklı gönüllülerde ciprofloxacın'ın orofarengeal flora ya etkisi araştırılmış; stafilokok, streptokok, mikrokok ve anaerob bakterilerin değişmeden kaldığı fakat *Neisseria* türlerinin sayısının olduğu azaldığı, orofarengeal yeni bir bakteri kolonizasyonunun saptanmadığı grlmştir.⁽⁴⁵⁾

2. Toksisite

Oral ciprofloxacın'ın akut, subakut ve kronik toksisitesi rat ve maymunlarda; embriyotoksosite, teratojenite ve perinatal toksite ratlarda çalışılmış yan etkilerin görülmediği veya çok az rastlanıldığı dikkati çekmiştir.⁽⁴⁶⁾ Magnezyum/protein komplekslerinden oluşan kristal depoların renal tübül duvarı ve lümende birikimi bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla beraber bu olayın pH'a bağlı bir

reaksiyon olduğu, çoğunlukla sıçanlarda alkali idrarda olduğu, asidik veya nötral idrarı olan insanlarda oluşmadığı görülmüştür. Yüksek dozlarında nefrotoksisite gözlenmiş ve kristalüri oluşmuştur.⁽⁴⁶⁾ Bir çok hastada ciprofloxacine bağlı kristalüri renal fonksiyonları etkilemeksizin ortaya çıkmıştır.^(47,48)

Pefloxacin, acrosoxacine ile oküler değişiklikler hayvan çalışmalarında görülmüştür. Bununla birlikte maymun, kedi, köpek ve diabetik sıçanlarda oküler değişiklikler veya birikim görülmemiştir.⁽⁴⁶⁾ Ayrıca 800 hastada da oftalmoskopik inceleme normal olarak bulunmuştur.⁽⁴⁸⁾

Ciprofloxacine ve diğer kinolon üyelerinin uzun süreli kullanımına bağlı bazı hayvan türlerinde yük kaldıran eklemlerde değişiklikler görülmüştür. Genç sıçanlarda 100-500 mg/kg/gün oral ciprofloxacine'in 4 hafta verilmesi sonucunda, 500 mg/kg dozunda eklem harabiyetine neden olduğu dikkati çekmiştir.⁽⁴⁶⁾

Farmakokinetik Özellikleri

Ciprofloxacine'in farmakokinetik özellikleri sağlıklı gönüllüler ve bir çok hasta grubunda oral ve intravenöz verilmesinden sonra çalışılmıştır. Yoğun şekilde dağılımı, uzun süreli yarı ömrü, serum proteinlerine düşük düzeyde bağlanması, böbrek ve karaciğer ile atılımı ve oral alınınımının ardından yüksek biyoyararlanıma sahip olduğu görülmüştür

Absorbsiyonu: Oral alınınımı takiben iyi ve hızlı şekilde emilerek yüksek serum düzeylerine 1-2 saat içinde ulaşır.⁽⁴⁹⁾ Besinlerle alınıcı ciprofloxacine emilimini etkilemez ve gastrik rahatsızlıkları azaltabilir.⁽⁵⁰⁾ Bununla birlikte; alüminyum, magnezyum veya kalsiyum içeren antiasitler ciprofloxacine emilimini belirgin şekilde şelasyon yaparak azaltabilir ve kinolon alınınımından sonraki 2 saate kadar alınmamaları gereklidir.⁽⁵¹⁾

Serum ciprofloxacine konsantrasyonu ve eğri altındaki alan (AUC) ilacın alınıcı yolundan bağımsızdır. Sabit serum düzeyi tek doz alınınımından sonra da devam eder ve çoklu dozlarda serum ya da vücut dokularında birikimi görülmemiştir.⁽⁵²⁾

Absolüt biyoyararlanımı %75-85'dir, bununla birlikte yaşlılarda beraberinde gastrik motiliteyi azaltan ilaçların alınıcı biyoyararlanımı arttırabilir.⁽⁵³⁾ Renal yetmezlikli hastalarda ciprofloxacine'in biyoyararlanımı değişmez.⁽⁵⁴⁾

Dağılımı: Oral ya da intravenöz uygulanımı takiben 1.7-5 l/kg olarak sabit düzeyde dağıldığı rapor edilmiştir.⁽⁶⁰⁾ Damar dışı dokulara yüksek oranda dağılır. Akciğer, karaciğer, kalp, kemik ve prostat

dokularına bakterilere etkili oldukları MIC değerlerinin üzerindeki yoğunluklarda ulaşır. İlaç konsantrasyonu idararda oldukça yüksektir, prostat salgısında daha düşüktür.

Ciprofloxacin santral sinir sistemine inflamasyon olmayan menenkslerden serum konsantrasyonunun %5-10'u, inflamasyon olan menenkslerden %30-50'si oranında geçer.^(212,213)

Ciprofloxacin'in proteine bağlanma oranı %20-30 arasındadır ve konsantrasyon ya da pH'dan etkilenmez.⁽⁵⁶⁾ İlginç olarak serum ciprofloxacin konsantrasyonu gebe kadınlarda gebe olmayanlara göre birkaç kat düşük bulunmuştur.⁽⁵⁷⁾ Ayrıca; ciprofloxacin'in plasentayı geçtiği, amniyotik sıvıda biriktiği gösterilmiştir. Anne sütüne serum konsantrasyonunun %75'i kadar yüksek düzeylerde geçer.⁽⁵⁷⁾ Bu yüzden gebe ve emziren annelerde kullanılmaması tavsiye edilir.

Atılımı: Üç yoldan olmaktadır.⁽⁵⁸⁾ Renal, safra ve transintestinal (barsak mukozasını geçerek barsak lümeni içine geçmesi). Sonuç olarak ciprofloxacin klirensi renal yetmezlikten etkilenmez, daha da ötesi ciprofloxacin atılımı doza bağımlı değildir⁽⁵⁹⁾ ve çoklu doz tekrarlarından etkilenmez.⁽⁸⁵⁾

Normal renal fonksiyona sahip olanlarda ciprofloxacin dozunun 1/3'ü böbek dışı mekanizmalarla atılır. Ciprofloxacin'in 4 metaboliti bulunmuştur, hepsi de ana ilaçdan daha az antibakteriyel etkiye sahiptir.⁽⁶¹⁾

Renal klirensi, kreatinin klirensinden 3 kat daha fazladır. Glomerüler filtrasyonun yanısıra aktif tübüler sekresyonla da atılır. Gerçekte propenisid ile birlikte verildiğinde ciprofloxacin'in renal klirensinin %50 azaldığı bulunmuştur.⁽⁶²⁾

Atılım Yarı Ömrü: Ciprofloxacin'in yarı ömrü yaklaşık 4-5 saatir.⁽⁶³⁾ Bu yüzden ciddi infeksiyonlarda 12 saat arayla, hafif veya hayati tehlike oluşturmeyen infeksiyonlarda 12-24 saatlik aralarla uygulanması tavsiye edilir.

Çeşitli Hastalıkların Ciprofloxacin Farmakokinetiğine Olan Etkisi:

Ciprofloxacin büyük oranda böbreklerden atıldığı için renal fonksiyon bozukluğunda farmakokinetik problemlerin ortaya çıkması beklenir. Gerçekten de renal fonksiyon bozukluğu olanlarda ciprofloxacin'in tek doz kullanımı ile serum konsantrasyonunun ve eğri altındaki konsantrasyonunun (AUC) yüksek olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.⁽⁶⁴⁾ Bu değişiklik kliniğe fazla yansımaz, özellikle transintestinal atılımla kompanse edilmeye çalışılır.⁽⁶⁵⁾ Bu yüzden doz ayarlaması ciddi renal yetmezliğe ya da beraberinde böbrek dışı atılım mekanizmalarını bozan hastalığa sahip olanlarda yapılır.^(66,67)

Renal yetmezlikli hastalarda çoklu doz uygulamasını takiben ciprofloksacin'in farmakokinetiği ile ilgili detaylı sonuçlar yoktur. Bununla birlikte tek doz verilmesini takiben farmakokinetik özelliklerde değişiklikler gözlenmesi, ciddi renal yetmezlikli hastalarda çoklu doz uygulaması sırasında doz ayarlaması gerektiğini göstermektedir (Kreatinin klirensi <15 ml/dk).⁽⁶⁸⁾ Hemodiyaliz ile ciprofloksacin atılımı yalnızca %13-14 olduğundan,⁽⁶⁹⁾ diyaliz sonrası doz eklenmesi önerilmez. Benzer olarak peritoneal atılım da oldukça düşüktür,⁽⁷⁰⁾ CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis)'li hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunun ciprofloksacin atılımına etkisinin minimal olması beklenir. Verilen dozun %1'den azı safra ile atılır ve total atılımın yaklaşık %15 kadarı metabolize olur. Sirozlu hastalarda yapılan çalışmalar çok az olmakla birlikte, klinik olarak değişiklik sağlıklı yetişkinlerle karşılaştırıldığında oldukça azdır.⁽⁷¹⁾ Dolayısıyla hafif ya da orta düzeyde karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmemektedir.

Yaşın Ciprofloksacin Farmakokinetiğine Etkisi:

Jüvenil hayvanlarda yapılan çalışmalarda artropatojenik yan etkiye sahip olduğu için, çocukluk çağında ciprofloksacin kullanımı sınırlı kalmıştır.⁽²¹⁴⁾ Bununla birlikte nalidiksik asit çocuklarda enterik ve üriner sistem infeksiyonlarında artropati yapmaksızın tedavide kullanılmış,⁽²¹⁵⁾ ancak yeni kinolonlarla adölesan hastaların uzun süreli tedavisi ile artropati geliştiği görülmüştür.⁽²¹⁶⁾ Kistik fibrozisli çocuklarda *P. aeruginosa* ile oluşan bronkopulmoner infeksiyonlarda ciprofloksacin alternatif tedavi olarak 2 hafta bazen 4 haftaya kadar uzayan sürelerde kullanılmış, artropatojenik etki görülmemiştir.⁽²¹⁷⁾ Fakat yine de çocuklarda kullanımları, çalışmalar tamamlanıncaya kadar dikkatli şekilde yapılmalıdır. Yaşlılarda iki nedenden dolayı ciprofloksacin farmakokinetiğinde değişiklik görülür: İlki; oral verilmesini takiben maksimum serum konsantrasyonu ve AUC, yaşlılarda artan biyoyararlanımdan dolayı oldukça yüksektir.⁽⁷³⁾ İkinci olarak ciprofloksacin'in total olarak vücuttan atılımı değişmese de yaşa bağlı azalan böbrek fonksiyon bozukluğunun sonucu renal atılımı azalır.⁽⁷⁴⁾ Biyoyararlanımının artması sonucu yaşlı hastalarda dozun azaltılması düşünülmelidir. Bununla birlikte yaşlılarda da akut bir hastalığının bulunması ciprofloksacin farmakokinetiğini değiştirmemektedir.⁽⁷⁵⁾ Bu durumda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Ciprofloksacin'in Damar Dışı Dokulara Dağılımı:

Verilim yoluna bakılmaksızın bütün dokulara hızlı şekilde geçer. İyonizasyonunun düşük derecede olması, düşük oranda proteine bağlanması, lipid dokuda çözünürlüğünün yüksek olması damar dışı dokulara dağılımını kolaylaştırır. Tablo 2⁽⁷²⁾, de ciprofloksacin'in damar dışı dokulara dağılımı gösterilmiştir

Tablo 2: Ciprofloxacin'in dokulara dağılımı

BÖLGE/ ÖRNEK	Serum doku konsantrasyonu (%)	BÖLGE/ ÖRNEK	Serum doku konsantrasyonu (%)
BOS inflamasyon(-)	5-10	Nazal sekresyon	75-100
BOS inflamasyon(+)	30-40	Balgam	60-150
Vitröz sıvı	10-20	Sinüs mukozası	160
Akköz sıvı	100-150	Bronş sıvısı	100-150
Göz yaşı	20-50	Plevral eksuda	100-150
Pankreas sıvısı	10-40	Akciğer	200-1000
Yağ dokusu	50-100	Tonsiller	90-300
Kemik	50-200	Lenf nodu	60-120
Deri	60-120	Prostat	300-1000
Uterus	100-500	Over	50-250
Vagina	100-180	Böbrek	1000-5000
Safra	100-1000	Periton	100
Asit sıvısı	80	Periton eksuda	50-100

İlaç Etkileşimleri

1.Xanthine Deriveleri: Ciprofloxacin teophiline'in plazma konsantrasyonunu artırır ve teophiline toksisitesi görülebilir.⁽¹¹⁸⁾

2.Magnezyum ve/veya alüminyum hidroksid içeren antiasidler ciprofloxacin absorbsiyonunu azaltır.

3.Kalsiyum, demir, çinko içeren preparatlar emilimini engeller.⁽¹¹⁹⁾

4.Warfarin alanlarda PT zamanı uzar.⁽¹²⁰⁾

Dozaj ve Uygulanim

Genelde oral olarak günde iki kez verilir. Ciprofloxacın semptomlar ve belirtiler kaybolduktan 2 gün sonra kesilebilir. 7-14 gün yeterlidir. Bununla birlikte infeksiyöz diyarelerde 5-7 günlük tedavi yeterli olurken, kemik ve eklemlerin ciddi komplike infeksiyonlarında 4-6 hafta veya daha uzun süreli tedaviler gerekmektedir.

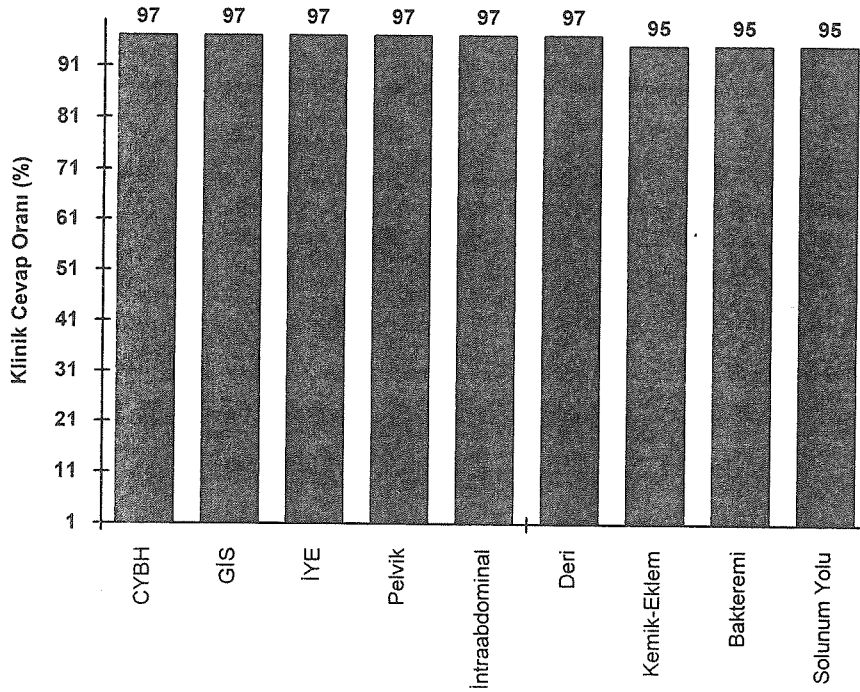
Ciprofloxacın gebe ve emziren annelere verilmez. Günümüzde çocuklarda ve adölesanlarda kullanımı sınırlıdır. Bu durumlarda 5-10 mg/kg/gün intravenöz veya 7.5-15 mg/kg/gün oral iki doza bölünerek verilebilir.

CIPROFLOXACIN'İN KLİNİKDE KULLANIMI

Antimikrobiyal spektrumları, farmakolojik özellikleri ve yan etkilerinin oldukça az olması nedeniyle kinolon grubu antibiyotikler klinikte yaygın kullanım alanları bulmuştur. Ciprofloxacın hem parenteral hem de oral kullanılabildiği için, kısa süreli hastane tedavisinden sonra hastane dışında tedavi imkanı sağlayabilmekte ve hastanede yatış süresini, dolayısıyla tedavi maliyetini de azaltmaktadır.

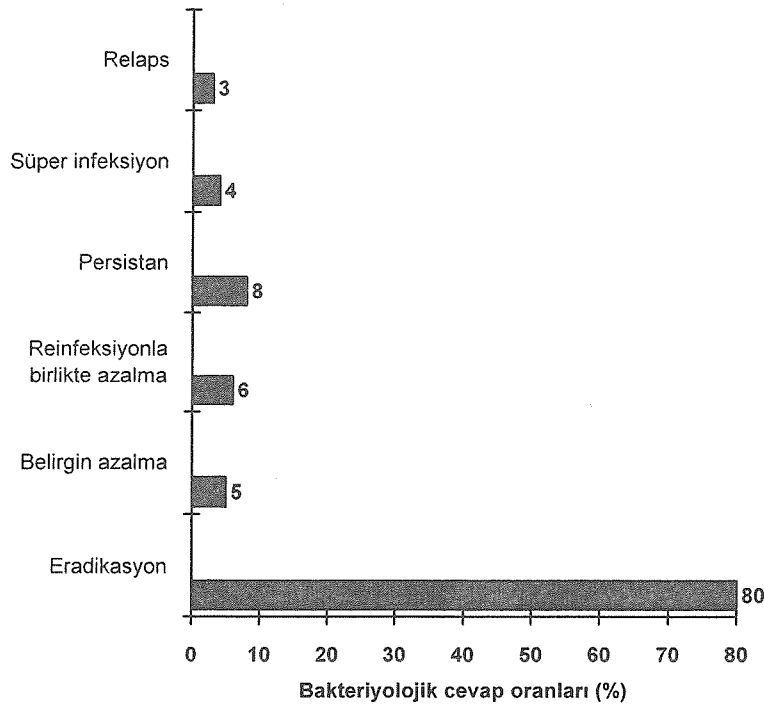
Şekil 2' de çeşitli enfeksiyonlar için ciprofloxacın ile başarı oranı gösterilmiştir. Ayrıca bakteriyolojik eradikasyonu da mükemmeldir (Şekil 3). Klinik ve bakteriyolojik olarak ciprofloxacın tedavisine tam cevap, tedavi edilen hastaların %75'inde elde edilmiş ve %15'inde de kısmi tedavi sağlanmıştır.

Şekil 2: ⁽⁴⁷⁾ Enfeksiyonlarda Ciprofloxacın Başarı Oranı



CYBT: Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
GİS: Gastrointestinal sistem
İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

Şekil 3:⁽⁴⁷⁾ Ciprofloksacin ile Bakteriyolojik Cevap Oranı



Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları (ASYİ):

Akciğer dokusu ve bronş sıvısına rahatlıkla geçebilen ciprofloksacin ile bakteriyolojik ve klinik başarı yaygın olarak görülen patojenlere (gram negatif ve pozitif) ve bazı atipik patojenlere karşı (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) alınmıştır. Bununla birlikte diğer geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlarda olduğu gibi, ciprofloksacin'e dirençli patojenler de mevcuttur.

ASYİ'lerinde klinik başarı %85'den⁽⁷⁶⁾ ve gram negatif ve pozitifler için bakteriyel eradikasyon %75 (genelde %85)'den fazladır.⁽⁷⁷⁾

Tedavi sırasında direnç gelişimi ya da ciprofloksacin'e duyarlılığın azalması başlangıçta infekte eden suşlar için göreceli olarak azdır. Bununla birlikte, diğer antipsödomonal ilaçlar gibi, ciprofloksacin'e karşı psödomonal direnç sıklıkla ASYİ'lerinde, özellikle kistik fibrozisli hastalarda rastlanır.⁽⁷⁸⁾

Lejyonella pnömonisinde erythromycin'in tek başına veya rifampicin ile kombine kullanımı halen ilk tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, tedaviye refrakter, birinci sıra ilaçlara allerjisi olanlarda ya da yan etkileri ve ilaç etkileşimi nedenleriyle komplike olan tedavilerde ciprofloksacin alternatif tedavi olarak ümit vaatmektedir.⁽⁷⁹⁾

Alınan başarılı sonuçlara karşın solunum yolu enfeksiyonlarında ciprofloksacin halen empirik tedavide kullanılmaz. Pozitif kültür sonuçları ve duyarlılık testlerine göre kullanılması önerilmektedir.⁽⁸⁰⁾

Kistik fibrozislilerde, 8 yaşından küçük olanlar hariç (kinolon artropatisi) ciprofloksacin kullanımı 2-4 haftadan uzun olmalıdır ve aralıklı tedavi önerilmektedir.

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları (ÜSYİ):

Özellikle kronik kulak infeksiyonlarının tedavisinde başarı oranı oldukça yüksektir(%55).

Üriner Sistem Enfeksiyonları:

Üriner sistem patojenlerine etkili bir antibiyotiktir. Komplike, parenteral tedavi gerektiren idrar yolu infeksiyonlarında hastanede kalış süresini azaltmak amacıyla oral olarak da uygulanabilmektedir. Kadınlarda komplike olmayan idrar yolu infeksiyonlarında tek doz kullanıldığı durumlar mevcuttur.⁽⁸²⁾

Kronik Bakteriyel Prostatit:

Kronik bakteriyel prostatit tedavisinde ciprofloxacin ile klinik tedavi başarıları %95'dir. 2-3 günlük parenteral tedavinin ardından hastaneden çıkabilir ve tedaviye oral olarak 4-6 hafta kadar devam edilmesi önerilir.

Deri/Yumuşak Doku ve Kemik/Eklem Enfeksiyonları:

Çoğunlukla etkenler *S. aureus* ve *S. pyogenes* gibi gram pozitif koklardır. Deri ve yumuşak doku infeksiyonları, özellikle sellülit ve subkutenoz abseler, oral penisilin, erythromycin, cotrimoxazole veya sefalosporinler ile tedavi edilebilir. Fakat ciddi infeksiyonlarda erken cerrahi tedavi ve parenteral antibiyotik tedavisi gereklidir.

Ayrıca travma, cerrahi, obezite, immünyetmezlik, venöz yetmezlik, diabetes mellitus, kanser ve iskemi gibi durumlarda infeksiyon riski artar, bireysel tedaviye cevap ve antibiyotiklerin doku penetrasyonu azalır. Böyle durumlarda yine parenteral tedavi gereklidir. Ciprofloxacin'in geliştirilmesiyle geniş spektrumlu, MRSA ve çoğu dirençli gram negatif mikroorganizmalara karşı etkili, oral ve parenteral kullanılabilen bir antibakteriyel ajan elde edilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda ciprofloxacin'in oral kullanımı ile ciddi deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında %75-90 başarı sağlanmıştır.^(83,84)

Ciprofloxacin anaerob bir ajan ile veya yalnız başına diyabetik ayak ülserlerinde oldukça etkilidir. *Pseudomonas spp.* ve MRSA'nın ciprofloxacin'e direnç gelişimi genelde kombine tedavi kullanılması ile çözülebilir.

Ciprofloxacin'in kemik ve eklemlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunması, düşük toksisiteye sahip olması ve oral kullanılabilirliği ayrıca geniş antibakteriyel spektruma sahip olması nedeniyle osteomyelit ve eklem infeksiyonlarında kullanımı artmıştır. Gram negatif basil osteomyelitlerinde oral 750 mg günde 2 kez verilmesi ile %75 klinik başarı elde edilmiştir.⁽⁸⁵⁾ Uzun süreli kullanımı sonucunda direnç gelişme olasılığına karşın bu durum klinik bir problem oluşturmamaktadır.

MRSA suşlarında ciprofloxacin'e karşı yüksek seviyede direnç gelişimi mevcut olduğundan duyarlılık testleri göz önüne alınmalıdır.⁽⁸⁶⁾

Diğer bir çalışmada oral ciprofloxacin'in 750 mg günde iki kez verilmesi yetişkinlerde kemik ve eklem infeksiyonlarında parenteral tedaviye eş değer olarak bulunmuştur.⁽⁸⁷⁾

Malign Otit Externa

Tipik olarak *P. aeruginosa* etken olarak görülen, osteomyelite ve kraniyal sinir paralizisine neden olabilen bir infeksiyondur. Çoğu hasta yaşlı ve diabetes mellitusludur ve/veya renal/kardiyak fonksiyon bozunluğu mevcuttur. Oral ciprofloxacin ile klinik başarı yüksektir.⁽⁸⁸⁾

Bakteriyemi ve Sepsis

Normal immün fonksiyona sahip olan olgularda ortaya çıkan bakteriyemi tedavisinde ciprofloxacin ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda parenteral ciprofloxacin ile %94-96 başarı alınmıştır.⁽⁸⁹⁾

Nötropenik hastalarda ciprofloxacin kullanımı çeşitli çalışmalarda denenmiştir. Nötropeni derecesine göre kombine beta-laktam-aminoglikozid tedavisine alternatif olarak ciprofloxacin ile monoterapi başarılı bulunmuştur.^(208,210,219) Tedavi sırasında gram pozitif mikroorganizmalar tarafından süperinfeksiyonlar meydana geleceğinden dikkatli olunmalıdır.⁽¹⁹⁷⁾

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

A. Gonokokal İnfeksiyonlar: *N. gonorrhoea*'ye in vitro olarak oldukça etkilidir. Klinik çalışmalarda da tek doz oral ciprofloxacin tedavisi ile komplikasyonsuz gonokokal üretli hastalarda tam iyileşme olduğu gösterilmiştir. Aynı tedavinin rektal infeksiyonda da etkili olduğu saptanmıştır. 250 mg tek doz ciprofloxacin tedavisi komplikasyonsuz gonokokal üretli hastalarda, WHO önerisi olan tek doz intramusküler ceftriaxon'a çok iyi bir alternatif olarak görülmektedir.^(90,91)

B. Klamidya ve Diğer Nongonokokal Üretritler: 7 günlük ciprofloxacin tedavisinin aynı süreli doxycyclin tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Klamidyal infeksiyonların tedavisinde ofloxacin tercih edilmektedir.⁽⁹²⁾

Gastrointestinal İnfeksiyonlar:

Ciprofloxacın ana bakteriyel enteropatojenlerin hepsine *C. difficile* hariç, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Enterotoksijenik E. coli*, *Yersinia spp.*, *Vibrio spp.*, *Aeromonas hydrophila* ve *Plesiomonas shigelloides* ' e karşı etkilidir.⁽⁹³⁾

Dünyanın çoğu bölgesinde sık rastlanan diyare etkeni bakterilerde antibiyotik direnci oldukça yüksektir. Bu yüzden kinolonlar bu infeksiyonların tedavisi için çok cazip bulunmuştur. Ancak salmonella enteritlerinde klinik iyileşme görülmesine karşın, bakterinin atılım süresinin kısalmadığı, bir raporda da direnç geliştiği belirlenmiştir. Bazen diğer salmonella tipleriyle reinfeksiyon saptanabilmektedir.⁽⁹⁴⁾

Ciprofloxacın ile yapılan çalışmalarda tek doz uygulamasının şigelloz, seyahat diyaresi ve akut inflamatuvar diyarelerin tedavisinde yeterli olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle şigellozis düşünülen hastalarda bu uygulama önerilmektedir.⁽⁶⁰⁾

Enterik Ateş:

Ciprofloxacın'ın intravenöz (2x200 mg/gün), oral (2x500 mg/gün) 10-14 gün verilmesi önerilmekle birlikte 5 günlük tedavi ile de yeterli cevap alındığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hiç bir hastada relaps olmamış, taşıyıcılık ortaya çıkmamıştır.⁽⁹⁵⁾

Kronik *S. typhi* taşıyıcılarında 750-1500 mg/gün 14-28 günlük tedavi ile eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir.⁽⁹⁶⁾

Diğer Kullanım Yerleri:

1. Gram Negatif Menenjitler: Ciprofloxacın ve pefloxacın gram negatif bakterilerle gelişen nosokomial menenjit tedavisinde az sayıda vakada kullanılmış, özellikle *P. aeruginosa* ile gelişen menenjitlerde bir aminoglikozid veya anti-psödomonal beta-laktam ile birlikte kullanımından yarar sağlanmıştır.⁽⁹⁷⁾ Gram negatif basil menenjitleri genelde *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* ve diğer mikroorganizmalar ile ve özellikle yeni doğanlarda, kafa travması, nöroşirüjik işlemler sonrası, nazal kavite ile oluşan anastomozlara ve rinoreye bağlı olarak ortaya çıkar. Çoğunlukla etkenler nosokomial kaynaklı olduğu için birçok antimikrobiyal ajana karşı dirençlidir, dolayısıyla uygun tedaviyi seçmek oldukça güçtür.

Göreceli olarak beyin omurilik sıvısında (BOS) düşük konsantrasyonlarda olsa da intravenöz ciprofloksacin, etken patojenlere karşı düşük MIC değerine sahip olması nedeniyle tedavide oldukça etkilidir. Bu nedenle intravenöz ciprofloksacin ile gram negatif menenjit tedavisi sırasında etken patojenin MIC değeri ve BOS'ında ciprofloksacin konsantrasyonunun takip edilmesi gereklidir.⁽²¹⁸⁾

2. Mikobakteriyal Enfeksiyonlar: 4 haftalık intravenöz 75 mg/kg/gün veya 1500 mg/gün oral ciprofloksacin ve 1000 mg/gün ethambutol, 600 mg/gün rifampicin kombinasyonu MAC enfeksiyonlarında başarılı bulunmuştur.⁽⁹⁸⁾

Son yıllarda *M. Tuberculosis*'de birinci seçenek ilaçlara karşı direnç sorunları ortaya çıkmıştır. Bu bakterilerin ciprofloksacin'e in vitro olarak etkili oldukları gösterilmiştir. Çoklu dirençli *M. tuberculosis* ile gelişen tüberküloz enfeksiyonlarında ciprofloksacin tedaviye eklenebilir. Tek başlarına kullanılmaları doğru değildir.⁽⁹⁸⁾

Süperenfeksiyon ve Direnç Gelişimi

Ciprofloksacin özellikle yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanıldığı zaman süperenfeksiyonun daha çok *Pseudomonas maltophilia* ile oluştuğu görülmüştür,⁽⁹⁹⁾ Ayrıca *P. aeruginosa*,⁽¹⁰⁰⁾ enterokoklar,⁽¹⁰¹⁾ *Acinetobacter calcoaceticus*,⁽¹⁰²⁾ MRSA,⁽¹⁰³⁾ Enterobacteriaceae,⁽¹⁰¹⁾ *Candida spp.*⁽¹⁰¹⁾ ile de süperenfeksiyonlar görülmektedir.

Artan MIC değerleri ciprofloksacin tedavisi sırasında; *Klebsiella spp.*,⁽¹⁰⁵⁾ *E. cloacae*,⁽¹⁰⁶⁾ *S. marcescens*,⁽¹⁰⁷⁾ *Achromobacter spp.*,⁽¹⁰⁸⁾ MSSA, MRSA,⁽¹⁰³⁾ *S.epidermidis*,⁽¹⁰⁹⁾ *Corynebacterium jeikeium*⁽¹¹⁰⁾ ve *P. aeruginosa*⁽¹¹¹⁾ ile bildirilmiştir.

Çapraz direnç gelişimi *Pseudomonas spp.* için ciprofloksacin ile ticarcillin, gentamicin, karbenicillin, enoxacin, birkaç tür üreidopenisilin ve sefalosporinler arasında olur.^(103,108) Ayrıca çapraz direnç *S. aureus* suşları için ciprofloksacin ve aminoglikozidler arasında da görülmüştür.⁽¹⁰³⁾

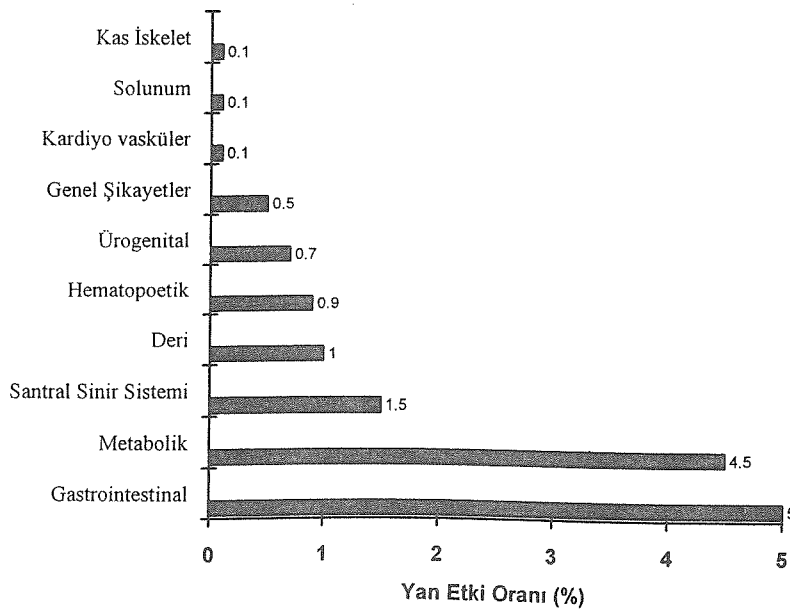
CIPROFLOXACIN'İN YAN ETKİLERİ

Ciprofloxacin genelde iyi tolere edilmekte ve nadiren ciddi veya hayatı tehdit edici yan etkilere neden olmaktadır.^(112,113) Çoğu reaksiyonlar çok hafiftir ve sıklıkla tedavinin kesilmesini gerektirmez (%2'den az).⁽¹¹⁴⁾ Avrupa ve Japonya'dan bildirilen ciprofloxacin yan etki insidansı %3-6.5 iken; ABD'den oldukça yüksek, %13.4 düzeyinde, özellikle yüksek doz kullanılmasıyla ilgili olarak bildirilmiştir.

Şimdiye kadar ciddi ciprofloxacin toksisitesi gelişen üç hasta bildirilmiştir. Psödomembranöz enterokolit, intersitisyel nefrit ve teofilin alan bir hastada grand mal konvülsiyon görülmüştür.⁽¹⁹⁶⁾

Çoğunlukla yan etkiler gastrointestinal sisteme aittir (%2-8); bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı ortaya çıkabilir. Santral sinir sistemine etkisi %1-4 oranındadır ve genelde hafif derecede baş dönmesi, baş ağrısı görülür. Hipersensitivite reaksiyonları genellikle deri döküntüleri ve kaşıntı şeklinde %1 hastada ortaya çıkar. Hematolojik ve biyokimyasal toksisitesi ile ilgili çok az kanıt mevcuttur (Şekil 4).

Şekil 4: ⁽¹¹⁴⁾ Ciprofloxacin'in Yan Etki Oranı



Tablo3:⁽¹¹⁴⁾ Ciprofloxacin ile Nadiren Ortaya Çıkan Yan Etkiler

Gastrointestinal etkiler	Nöropsikiyatrik etkiler
Bulantı-kusma(4.7)	Psikoz
Meteorizm	Konfüzyon
Stomatit	Huzursuzluk
Psödomembranöz enterokolit	Ajitasyon
Diyare (%0.6)	Asteni
Hematolojik etkiler	Biyokimyasal etkiler
Trombositosis	Transaminaz yüksekliği (%4.3)
Trombositopeni	Trigliserid/Kolesterol yüksekliği
Nötropeni	Üre/kreatinin yüksekliği (%0.4)
Eozinofili	Hiperürisemi
Diğerleri	
Konvülziyon (teofilinle birlikte)	
Hematüri	
Proteinüri	

İntravenöz ciprofloxacin ile lokal reaksiyonlar daha sık görülürken, gastrointestinal reaksiyonlar, santral sinir sistemi olayları daha az görülür.⁽¹¹⁵⁾

Jüvenil kartilaj gelişiminin inhibisyonu olasılığından dolayı 18 yaşın altında ciprofloxacin'in kullanılmaması önerilir.⁽¹¹⁶⁾ Bununla birlikte jüvenil hayvanlarda ciprofloxacin'e bağlı artropati ve kartilaj değişiklikleri görülmüşse de çocuk veya adölesanlarda ciprofloxacin tedavisi ve romatolojik semptomlar arasındaki ilişki açık değildir.⁽¹¹⁷⁾ 65 yaş üzerinde ilaç tolerabilitesi gençlerden farklı değildir.

CIPROFLOXACIN VE NEFROTOKSİSİTESİ

Ciprofloxacin'e bağı renal fonksiyon bozukluğu görülmesi oldukça azdır. Bugüne kadar 15 olgu rapor edilmiştir. (197,198,199,200,201,202,203,204,224) Onbeş hastadan on tanesinin ciprofloxacin yanısıra diğer nefrotoksik ajanları aldığı ya da altta yatan hastalığa sahip olduğu görülmüştür. Bu yüzden ciprofloxacin'in diğer nefrotoksik ajanların toksik etkisini arttırdığı düşünülmektedir.

Birçok hayvanda nefropatolojik değişiklikler doza bağımlı olarak görülmüştür.⁽²⁰⁵⁾

Özellikle pH $\geq$ 7.3 üzerinde olan idrarda kristalüri görülmüştür. Bu durum nötral/asidik idrar pH'ına sahip olan insanlarda görülmez.⁽²⁰⁶⁾ Bu yüzden özellikle yüksek doz ciprofloxacin tedavisi sırasında yeterli hidrasyonu sağlamak ve alkali idrardan kaçınmak gereklidir.

Kinolonlara bağı akut renal yetmezliğin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. İmmünolojik reaksiyon olmadığı, daha çok toksik etkiyle intersitisyel ödem ve tübüler lezyon oluştuğunu düşünenler mevcuttur.⁽²⁰⁷⁾ Diğer yandan hipersensitivite sonucu oluştuğunu, bir hastanın renal biyopsisinde lenfosit infiltrasyonu, intersitisyel ödem ve eozinofil görülmesi sonucu savunanlar da vardır.⁽²⁰⁸⁾

Bir hastada da hematüri görülmüştür.⁽²⁰⁹⁾ Bu yüzden ciprofloxacin'e bağı ciddi renal hasar göstergesi olarak hematüri'nin erken bir belirteç (marker) olabileceği düşünülmektedir.

Birkaç hastada hafif ve geçici olarak serum kreatinin ve serum üre düzeylerinde artış rapor edilmiştir.⁽²¹⁰⁾

Sağlıklı gönüllülerde, tedavi dozunda 7 gün ciprofloxacin verilmesini takiben tübüler toksisite gözlenmemiştir.⁽²¹¹⁾ Bu sonuca monoklonal antikolar kullanılarak varılmış, biyopsi yapılmamıştır.

Kinolon nefrotoksitesisi nadir olarak görülmektedir. Predispozan faktörler ve mekanizması tam olarak tespit edilememiştir.

İLAÇ NEFROTOKSİSİTESİ

Antibiyotiklerin günden güne sayısının ve kullanımlarının artması ile akut ve kronik renal reaksiyonlarla da sıklıkla karşılaşmaktadır. Toksik nefropati, diğer renal sendromlarda ortaya çıkan bütün tabloları içerebilir (Tablo 4).

Tablo 4: Toksik Nefropati

Renal Sendrom	Mekanizma	Sorumlu Ajan
Akut böbrek yetmezliği (Akut tübüler nefrit)	Direkt tübüler hasar	Aminoglikozid Radyokontrast ajan Amphoteterisin-B Cephaloridin Ağır metaller
Akut böbrek yetmezliği (prerenal)	Azalan renal perfüzyon	NSAID. Konverting enzim inh. Radyokontrast ajan Siklosporin
Akut böbrek yetmezliği (tıkanıklık)	Tübül içi tıkanıklık retroperitoneal fibrozis	Methotrexate Acyclovir Radyokontrast ajan Siklosporin
Kronik böbrek yetmezliği	Kronik tübülo- intersitisyel nefrit	Analjezikler Kurşun Nitrozüre Lityum Siklosporin
Nefrotik sendrom	Primer glomerülopati	Altın Penisilamin Kaptopril NSAID Eroin
Hiperkalemi	Renal/ekstrarenal K ⁺ homeostazında değişiklik	NSAID Kaptopril Kalsiyum kanal blokörleri Siklosporin
Hiponatremi	Su atılımında azalma	NSAID Vincristine Lityum
Nefrojenik diabetes insipidus		

İlaçlara bağlı proteinüri bağışıklık kökenli veya ilacın glomerüllere direkt toksik etkisiyle olur. Tek bir toksik ajanla ilgili faktörlere bağlı olarak (dozu, alım süresi) ve konağa bağlı olarak (bağışık yanıt) değişik kliniklerde ortaya çıkabilir.

TANI

Klinik olarak ilaç nefrotoksitesisi genellikle glomerüler filtrasyon hızında (GFR) değişikliğin ortaya çıkması için yeterli zararın oluşmasına kadar ertelenir. Genelde GFR da azalma serum kreatininde yükselme ve dolayısıyla kreatinin klirensinde azalma ile değerlendirilir. Serum kreatinin düzeyi çoğunlukla renal fonksiyon bozukluğu göstergesi olarak kullanılır; normal değerinin üzerine ancak GFR'nın %30-50 düşmesiyle ulaşır, çünkü serum kreatinini ile GFR arasında doğrusal olmayan bir ilişki mevcuttur. Örneğin; analjeziklerin aşırı kullanımıyla renal papiller nekroz oluşur ve bu durum klinikte uzun süre sessiz seyreder ve hastalık ilerlediği zaman ortaya çıkar. Çoğu nefrotoksik ajan, ancak belirli bir düzeyde renal tübül hücrelerinde hasar oluşturan kadar; diğer hücreler kompensatuar olduğu için renal zarar gizlenir. Renal zararı göstermek için tübüler proteinüri, enzimüri gibi birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda kurşun, kadmiyum, bakır toksisitesi ile karşılaşanlarda bu türlü çalışmalar faydalı olmuştur.⁽¹²¹⁾ Klinikte bu testlerin kullanımı özellikle idrar toplama güçlüğünden dolayı oldukça nadirdir. Sonuçta tek bir venöz kan alınmasıyla renal hasarı gösterecek basit bir teste ihtiyaç duyulmaktadır.

Klinikte nefrotoksite için yeni tanı metodları geliştirilinceye kadar serum kreatininin ve GFR'nın indirekt olarak tespiti kullanılmaktadır. Potansiyel nefrotoksik ilaçların uzun süreli kullanımları sonucu kümülatif renal hasar ortaya çıkabilir. Siklosporin, sisplatin, aminoglikozidler için histolojik ve fonksiyonel belirteçler klinikte, serum kreatinin konsantrasyonu ile birlikte uzun süreli çalışmalarla değerlendirilmiştir.^(122,123,124)

HASARIN HÜCRESEL MEKANİZMASI

Böbrek, ilaç ve toksinlere oldukça duyarlıdır. Birim zamanda kimyasal maddelerin, ilaçların çok miktarda alınımı ile dokunun her bir gramında yüksek perfüzyon hızına sahiptir. İyot transportu ve hücresel metabolizma, ilaçların hücre içine girmesine ve metabolitlerinin oluşmasına, dolayısıyla hasarın başlamasına neden olur. Böbreğin idrarı konsantre etme kapasitesinden dolayı, bir nefronda bulunan tübül içindeki kimyasalların kanda bulunan düzeylerinden daha yüksek miktarlarda bulunmasına neden olur. İlaç ya da toksin alınımı ile nefron bölgesinin duyarlılığı; alınan doza, alınan süreye, hücre dışı sıvı azlığına veya eşlik eden iskemi gibi fizyolojik durumlara göre değişkenlik gösterir. Aminoglikozid antibiyotikler, sisplatin, siklosporin gibi çoğu ilaç proksimal tübüllere etkilidir. İlaç ve kimyasal maddelerin aktivasyonları için mikrozomal "mixed function oxidase" gibi enzimler görev alır.

NEFROTOKSİNLERİN HÜCRE İÇİNE ALINIMLARI

Bazı nefrotoksinler hasarı oluşturabilmek için direk tübül hücreleri ile ilişkiye girerken; siklosporin gibi hidrofobik moleküller lipid hücre membranlarından hücre içine girerler. Aminoglikozidlerin proksimal tübül hücrelerine girişi yoğun şekilde çalışılmıştır. Brush border reseptör orjinli bağlanma ve katyonik aminoglikozidlerin hücre içine alınımı deneysel olarak gösterilmiştir.^(125,126) Hücre nekrozu hücre içi aminoglikozid konsantrasyonundan bağımsızdır. Brush border membranda bağlanma bölgesi anyonik fosfolipittir.⁽¹²⁵⁾ Bazolateral alımın nefrotoksisitede kritik rol oynar, çünkü bu tür ilaçlar, mitokondri ve mikrozom gibi hücrenin anahtar organelleri ile karşılaşır.^(127,128) Nefrotoksisite ve hücre nekrozunu azaltıcı farmakolojik değişikliklerde aminoglikozidin hücre içi konsantrasyonunu azaltmak yer almamaktadır.⁽¹²⁹⁾ Aminoglikozidlerin hücre içine alınımı hücre membranına bağlanmalarıyla gerçekleşse de bu durum nefrotoksisite oluşturmak için yeterli değildir. Bazı sefalosporinlerin ve sisplatin'in nefrotoksisitesi bilinen organik iyon transportu ve hücre içine alınımıyla ilgilidir. En fazla nefrotoksisiteye sahip olan cephaloridine'in nefrotoksisitesi propenisid ile önlenir. Toksisitesi hücre içi ilaç birikimi sonucu tübüler sekresyondaki yetersizlikle ilgili olabilir.⁽¹³⁰⁾ Sisplatin'in aktif transportu organik bazlarla inhibe edilebilir.⁽¹³¹⁾

HÜCRE İÇİ BÖLGE VE NEFROTOKSİSİTENİN MEKANİZMASI

Hücre kalsiyumunun fazla olması mitokondri ve diğer hücre içi organellerde zarara neden olabilir. Gentamicin'e bağlı toksik renal hasarda mitokondri yüksek düzeyde kalsiyum düzeyine ve zayıf solunum fonksiyonlarına sahip olur. Olasılıkla kalsiyum hücre dışından gelir ve plazma membran hasarına bağlı olarak hücre içine girer; fakat hücre içi kalsiyum artışının hücre hasarına bağlı olduğunu tespit etmek oldukça güçtür.^(132,133,134) Hücrel kalsiyumun aşırı olmasının toksik hasarda primer patojenik mekanizma olması, klinik değerlendirmede oldukça önemlidir.

Reaktif hücre içi metabolitleri tarafından oluşan toksik renal hücre hasarının gelişmesini daha fazla araştırmak gereklidir. Hücre içi enzimler (P-450, mixed function oxidase, xantine oxidase ve protoglandin endoperoxide synthetase) ilaç ve kimyasal maddelerden stabil olmayan atomlar oluşturur. Oksidatif reaksiyonlar sonucunda oluşan serbest radikaller, süperoksit ve hidroksil radikalleri, protein ve nükleik asitler dahil hücrel makromoleküllerle kovalent bağlanarak hasar oluştururlar.⁽¹³⁵⁾

Siklooksijenaz ve hidroksiperoksidaz ile membran araşidonik asit metabolizması; renal medullada serbest radikaller oluşturarak bazı ilaçların da okside olmasına neden olur.⁽¹³⁶⁾ Bu ve benzeri işlemler analjezik nefropatisinde yer alır. Ayrıca glutatyon konjugasyonu ile reaktif moleküller oluşur. Bu

moleküller, plazma membranı kadar mitokondiri ve endoplazmik retikulum membranlarının; lipid peroksidasyon reaksiyonlarıyla zarar görmesine neden olur.^(137,138)

Renal tübül hücre mitokondirileri farklı nefrotoksinler için hedef olabilir. Oksidatif fosforilasyon ve ATP üretimi sonucunda vital enerjiye bağımlı hücre transport fonksiyonları süprese olur ve hücre ölümü ortaya çıkar. ATP kullanımının hücre nekrozuna neden olmasının kanıtları deneysel olarak civa, gentamicin ve sisplatin nefrotoksisitesinde gösterilmiştir. Aminoglikozid kullanımı ile, ortaya çıkan akut renal yetmezlikte sitokrom aa₃ konsantrasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir.⁽¹³⁹⁾

Lizozomlar aminoglikozidler için depo görevi görür ve bu ilaçlar lizozomal fonksiyonları süprese ederek hücre ölümüne neden olur.⁽¹⁴⁰⁾ İnsan böbreklerinde ikincil lizozomların ve çok lamelli osmofilik cisimciklerin aminoglikozidlerin kısa süreli karşılaşımından sonra da bulunduğu ve bunların toksik olmadığı görülmüştür.⁽¹⁴¹⁾ Aminoglikozidler lizozomal fosfolipid birikimine fosfolipazların inhibisyonu ile neden olur. Sitozolik ve plazma membranına bağlı fosfolipazlar da inhibe olabilir.⁽¹⁴²⁾ Aminoglikozidlerin lizozomal fonksiyonları inhibe ettiği gösterilse de hücre nekrozu patogeneğinde lizozomal hasarın direkt kanıtı sınırlıdır.

KLİNİK SENDROMLAR

Toksik hasara karşı böbrek oldukça duyarlıdır ve birçok fonksiyonel bozukluk ortaya çıkabilir. Yoğun endotel kapiller yüzeyi düşük molekül ağırlıklı maddelerin ki ilaçlar da böyledir, penetrasyonuna izin verir. Ayrıca bir kez filtre edildiklerinde, böbrek ilaçları lümeninden tekrar geri alır ve tübül hücreleri içinde metabolize eder. Ayrıca bazı ilaçlar için organik iyon transferini yapan peritübüler mekanizmalar da mevcuttur. Böbreğin yüksek metabolik hıza sahip olmasından dolayı, anahtar enzimleriyle herhangi bir ilişki, belirgin hücresel bozukluğa ve ölüme neden olabilir.⁽¹⁴³⁾

Böbrekler vücudun sıvı homeostazında kritik rol aldıkları için renal konsantrasyon-dilüsyon sistemini değiştiren ilaçlar vücut sıvı kinetiğinde oldukça derin etkiye sahiptir. Madem ki ilaçlarla böbreğin bir çok fonksiyonu azalıyor, nefrotoksik renal hastalıklar farklı klinik tablolarda ortaya çıkabilir (Tablo4).

Akut intersitisyel nefrit en sık karşılaşılandır.⁽¹⁴⁴⁾ Bazı ilaçların renal perfüzyonda değişiklik yaptığı ve sonuçta klasik prerenal azoteminin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Akut tıkanıklık intratübüler veya ekstrarenal bazı spesifik ajanlarla ortaya çıkar. Renal yetmezlik indeksi ve fraksiyonel sodyum atılımı parankimal-prerenal akut böbrek yetmezliğinin ayrımında kullanılır,⁽¹⁴⁵⁾ fakat bu konuda şüpheler mevcuttur.⁽¹⁴⁶⁾ İntersitisyel nefrit sonrasında renal fonksiyonlarda progressif bozukluk renal transportu bozabilir. Analjezik nefropatisi yanısıra kurşun nefropatisi, uzun süreli lityum tedavisi ve

uzun süreli siklosporin kullanımı progresif olarak renal fonksiyon kaybıyla birlikte kronik tübülointestisyel nefropatiye neden olabilir.⁽¹⁴⁷⁾

İlaça bağlı nefrotoksisitenin diğer klinik şekli nefrotik sendromdur. Çoğunlukla nonsteroid antiinflamatuvar (NSAID) ilaçlarla oluşur.⁽¹⁴⁸⁾

İlaç alınımlı yanı sıra sıvı elektrolit bozukları da sekonder olarak olaya katılır. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hiperkalemi, NSAID, kaptopril veya diyetle fazla potasyum almakla ortaya çıkabilir.⁽¹⁴⁸⁾ Aynı şekilde hiponatremi oluşabilir ve belirgin semptomlara neden olabilir.

Sonuç olarak, nefrojenik diabetes insipidus gelişimi nadirdir, eksojen ADH'a karşı dirençle karakterizedir. Nefrotoksinlerin sınıflandırılması farmakolojik aktiviteleri ile de ilgilidir. Bu yüzden tablo 4'ün kullanılması tercih edilir.⁽¹⁴⁹⁾

AKUT RENAL YETMEZLİK

Akut renal yetmezlik renal fonksiyonlarda ani düşüşle karakterize, birgün veya daha uzun sürede serum kreatinin düzeyinde 0.5-1 mg/dl yüksekliğinin ortaya çıkmasıdır. Vakaların yaklaşık %10-40'ında idrar miktarı azalır, sıklıkla 400 ml/gün'den azdır. Gerçekten de hastalarda idrar miktarında azalış nadiren farkedilir; genelde serum kreatinin düzeyinde yükseklik görülür. Akut böbrek yetmezliği; prerenal (volüm kaybı, renal arter tıkanıklığı), postrenal (üretral obstrüksiyon) veya intrinsik renal tutulumla bağlı olabilir. Renal tutulumda akut intersitisyel nefrit veya akut tübüler nekroz sıklıkla sorumlu olan iki ayrı tablodur.

Akut Tübüler Nekrozis

Renal tübüler epitel hücrelerinin direkt hasarıyla ortaya çıkar. Toksikite tablo 5'de yer alan birkaç faktörle ortaya çıkabilir. Bu faktörler bazen birlikte hücre hasara ve renal yetmezliğe neden olabilir.

Tablo 5: İlaça Bağlı Nefrotoksisite Mekanizmaları

Bozucu İşlevlerin Hareketlenmesi

Fosfolipazlar
Lizozomal enzimler

Mitokondrial fonksiyonda azalma
Yüksek enerjili fosfat kaynağında azalma
Kalsiyum birikimi

Toksik Artıkların Oluşması

Serbest radikaller
Toksik metabolitler
Yağ asitleri

Renal vazokonstriksiyon
Renal kan akımında azalma
İmmün cevap uyarımı
İlaç birikimine bağlı
Tübüler tıkanıklık

Çoğunlukla proksimal tübülün orta ve son parçasında yer alan hücreler etkilenir, fakat henle'nin çıkan kalın parçası da ayrıca zarar görebilir. Histolojik hasarın boyutu değişken olabilir, bununla birlikte renal yapı ile fonksiyonu arasında zayıf bir korelasyon olabilir. Ciddi akut renal yetmezlikli hastalarda renal biyopsiler yalnızca minimal derecede tübüler nekrozisi gösterebilir. Akut tübüler nekroze neden olan ilaçlar tablo 6'da yer almaktadır.

Tablo 6: Akut Tübüler Nekroz Yapan İlaçlar

Aminoglikozid	Acetaminophen
Amphotericin B	Sisplatin
Sefalosporin	Methoxyflurane
Radyokontrast ajanlar	Tetrasiklinler

Aminoglikozid Toksisitesi

Bu ilaçlarla karşılaşım ile başlangıçta lizozomal enzim olan N-acetylglucosaminidase ve alkaline phosphatase idrarda görülebilir; ayrıca filtre edilen proteinlerin tübüler geri emiliminin bozulmasıyla β_2 -mikroglobülinüri ve orta derecede proteinüri (500-1000 mg/dl) ortaya çıkabilir. Bu durum eğer ilaç kesilirse düzelebilir.⁽¹⁵⁰⁾

Aminoglikozid başlanması ardından, bir iki gün içinde renal biyopsilerde histolojik değişiklikler görülebilir. Proksimal tübül hücrelerinde, yoğun lamelli yapılardan oluşan; gentamicin'in lizozom içindeki fosfolipidleri değiştirmesiyle oluştukları düşünülen myeloid cisimcikler dikkati çeker. Hücresel nekroz ve dejenerasyon özellikle proksimal tübüllerde daha ciddi değişikliklere ve dolayısıyla renal yetmezliğe neden olabilir.^(151,152)

Aminoglikozid toksisitesi için diğer önemli risk faktörleri arasında; beraberinde diğer toksik ilaçların alınması, hipotansiyon, gram negatif sepsis, son zamanlarda aminoglikozid alınımı, altta yatan renal hastalık, ileri yaş, karaciğer hastalığı, volüm azlığı ve potasyum veya magnezyum eksikliği yer almaktadır.⁽¹⁵³⁾

Sepsiste 3 ayrı komponent renal yetmezlik riskini artırır; renal hipoperfüzyon, endotoksemi, hipertermi.⁽¹⁵⁴⁾

Aminoglikozidler içinde gentamicin nefrotoksisiteye en fazla sahip olandır, bunu tobramycin, amikasin ve netilmicin takip eder. Bu farklılık katyonik amino grubundaki moleküler yerleşim ve sayısal değişiklikten kaynaklanır.

Aminoglikozid nefrotoksisitesinden korunma, ilaçla karşılaşımın sınırlı tutulmasıyla olur. Ayrıca uygun dozda antibiyotik kullanılması, tek doz kullanımı, serum düzeylerinin takibi ve diğer risk faktörlerine sahip olanlarda ilacı kullanmaktan kaçınmakla aminoglikozid nefrotoksisitesi önenebilir veya azaltılabilir.

Deneyisel çalışmalarda paratiroidektomi, tiroksin verilmesi, fosfat azlığı, oral kalsiyum alınımı ve poliaminoasit verilmesinin gentamicin nefrotoksisitesini önlediği görülmüştür.⁽¹⁵⁵⁾ Bunlar arasında oral kalsiyum veya poliaspartat gibi poliaminoasit verilmesi klinikte umut verici görülmektedir.⁽¹⁵⁶⁾ Bu yaklaşım aminoglikozidlerin renal birikimini sınırlar veya membran fosfolipidleri ile ilişkiye girmesini önler.

Amphotericin B Toksisitesi

İntravenöz uygulanımı sırasında akut renal vazokonstriksiyona neden olur.⁽¹⁵⁷⁾ Kronik kullanımı renal konsantrasyon hasarına, potasyum kaybına ve distal renal tübüler asidoza neden olur.⁽¹⁵⁸⁾ Renal anormallikler kümülatif doz 2-3 gr'ı geçince ortaya çıkar. Renal yetmezlik genellikle nonoligürik formdadır ve antibiyotiğin kesilmesiyle düzelir. Deneyisel amphotericin B nefrotoksisitesinde, sodyum, mannitol veya bikarbonat verilmesiyle toksisitenin azaldığı görülmüştür.⁽¹⁵⁹⁾ Bu bulgular klinikte tam olarak çalışılmamıştır, fakat amphotericin B ile %0.9 NaCl verilmesi volüm azlığını önleyerek amphotericin B toksisitesini belirli şekilde sınırlar.

Beta-laktam Antibiyotik Toksisitesi

Penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler bu grup içinde yer alan antibiyotiklerdir. Bazı sefalosporinler akut renal yetmezliğe proksimal tübül hücrelerinde nekroz yaparak neden olurlar. Sefalosporinlere bağlı nefrotoksisite oldukça değişkendir.⁽¹⁶⁰⁾ Cephaloridin akut renal yetmezliğe en çok neden olan fakat artık kullanımı azalmış olan bir sefalosporindir. Birinci jenerasyon sefalosporinlere (cephalothin ve cephalixin) bağlı nefrotoksisite nadirdir. Cephalexin ve ceftazidime nefrotoksik değildir. Cephaloridin nefrotoksisitesinde lipid peroksidasyonunda bozukluk ve diğer beta-laktam antibiyotiklerin nefrotoksisitesinde mitokondirial respirasyonda azalma sorumludur. Mitokondirial hasar imipenem toksisitesini için de geçerlidir.⁽¹⁶¹⁾ Bu ilaç cilastatin ile birlikte verilir. Cilastatin sitoplazmik ve brush border'da yer alan dehidropeptidaz ile imipenem'in yıkılmasını ve toksisitesini önler. Beta-laktam antibiyotiklerin aminoglikozidlerle birlikte verilmesi nefrotoksisiteyi artırıcı etki oluşturur.^(162,163,164)

Akut İntersitisyel Nefrit

Genelde oligürük akut renal yetmezlik tablosuyla karşımıza çıkar.⁽¹⁶⁵⁾ Akut intersitisyel nefrite neden olan ilaçlar tablo 7'de yer almaktadır.⁽¹⁶⁶⁾

Tablo 7: Akut İntersitisyel Nefrit'e neden olan İlaçlar

Beta-laktam antibiyotikler	Cimetidine
Diüretikler	Sülfonamid
Allopurinol	Rifampin
NSAID	Phenytoin

Bu listeye eklenebilecek başka ilaçlar da mevcuttur.

Hastalarda ateş, deri döküntüsü, artralji gibi sistemik semptomlar bulunabilir, fakat bazen yalnızca renal fonksiyon bozukluğu görülür. Eozinofilüri hemen hemen patognomiktir. Akut renal yetmezlikli hastalarda eozinofiller için spesifik boya ile boyanan idrarda (Hansel's stain) eozinofil görülmesi akut intersitisyel nefritte % 90 dan fazlayken; akut tübüler nekrozda ve akut pyelonefritte hemen hemen hiç görülmez. Üriner eozinofiller bazı glomerülonefritlerde ve akut prostatitte görülebilir. Hematüri, proteinüri (500-2000 g/gün) sıklıkla mevcuttur. Periferel kanda eozinofil sayısında ve serum IgE düzeylerinde artış saptanabilir.

Akut intersitisyel nefrit, kuvvetli bir şüphelenme ve dikkatli bir hikaye gerektirir. Hastanede yatan hastalarda aldığı ilaçların listesi yapılmalıdır. Renal biyopsi genellikle mononükleer hücrelerin akut intersitisyel infiltrasyonu ile karakterizedir. Böbrek içinde eozinofiller görülebilir. Bazı araştırmacılar eğer biyopsi yapılamıyorsa gallium citrate ile renal sintigrafiyi, akut intersitisyel nefritin (gallium ile tutulum olur) akut tübüler nekrozdan ayırımında kullanılmasını önermektedir (gallium negatif). Bu test hastalığın erken dönemlerinde uygulanırsa oldukça faydalıdır. Tedavi daima sorumlu ajanın uzaklaştırılmasıyla mümkündür. Ciddi deri tutulumu veya belirgin azotemi olanlarda prednisone tedavisi önerilir. Bununla birlikte prospektif çalışmalarda bu yaklaşım halen tartışmalıdır.⁽¹⁶⁷⁾

KRONİK RENAL YETMEZLİK

Akut renal yetmezliğe neden olan birçok ilaç uzun süreli kullanımları sonucu kronik renal yetmezliğe neden olur. Analjezik nefropatisi genelde fazla analjezik tüketen kadınlarda kronik intersitisyel nefrit şeklinde ortaya çıkar. Hastalar genellikle phenacetin, acetaminophen, aspirin ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar gibi analjezik karışımlarını alır; ⁽¹⁶⁸⁾ Tek bir ilaç kullanımını takiben renal hastalık nadirdir.

Analjezik nefropatili hastalarda tekrarlayan papiller nekrozis gelişir. Akut nekroz süresince ağrı, piyüri, hematüri ve akut üretral tıkanıklık oluşabilir. Renal ultrasonda düzensiz, incelmış renal korteks ile küçük böbrek görülür. Renal biyopside böbreklerde intersitisyel infiltratlar ve fibrozis dikkati çeker.

RENAL LEZYONLARIN TANISINDA KULLANILAN BELİRTEÇLER

Renal hastalıkların değerlendirilmesinde idrar ve kan örneklerinin analizleri uzun yıllardır kullanılmaktadır. Karaciğer ve kan ile ilgili laboratuvar testleri ile karşılaştırıldığı zaman glomerüler filtrasyon hızını (kreatinin, serum üre düzeyi) ve proteinüriyi tespitite kullanılan testler yeterince hassas değildir. Ayrıca erken tanı ve geri dönüşümün mümkün olabileceği dönemde hastayı yakalamak için, şu anda rutin uygulamada kullanılan testler yeterli değildir. Bu yüzden özellikle nefrotoksik ajanlarla oluşan tübüler bozukluğun tespitinde ve glomerüler filtrasyon hızının küçük düzeyde azalmasını göstermede kullanılacak yeni testler aranmıştır.

Tübüler hasarı, glomerüler hasardan ayırmada “tübüler proteinüri” kullanılabilir.⁽¹⁶⁹⁾ Tübüler proteinüri değerlendirmesi; glukoz, fosfat ve aminoasit değerlendirilmesinin üzerindedir, ayrıca bu metodların duyarlılığı çok düşüktür. Tübüler proteinüri, normalde glomerüler filtratta bulunan düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin reabsorbsiyonunun azalmasıyla oluşur.⁽¹⁷⁰⁾ Kadmiyum verilmesiyle ilgili çalışmalarda birkaç küçük molekül ağırlıklı proteinler idrarda görülmüş ve potansiyel olarak renal tübüler hasarın belirteçleri olarak tanınmıştır. Bunlar; β_2 -mikroglobülin, lizozim, ribonükleaz, retinol bağlayan protein ve α_1 makroglobülin (Tablo 8).^(172, 173)

Tablo 8: Tübüler proteinüri olarak kullanılan mikroproteinler ve özellikleri

Protein	M. ağır (kD)	Analitik işlem	İdrarda stabilitesi	Dağılımını etkileyen Faktör
β_2 Microglobulin	11.8	RIA, EIA	Yok	+
Cystatin	13.3	RIA, EIA	(?)	(??)
Retinol binding protein	21	RIA, Nephel.	Evet	++
Lyzozime	17	Turbidimetry	Evet	+
α_1 Macroglobulin	33	RIA, Nephel, EIA	Evet	(+)
Amylase	50	Photometry	Evet	++

+ : Konsantrasyonu hastalıklarla değişiyor

++ : Konsantrasyonu hastalıklarla oldukça fazla değişiyor

(+): Konsantrasyonu hastalıklarla çok az değişiyor

(?): Yeterli bilgi yok

β_2 Mikroglobülin'in idradaki stabilitesi fizyolojik durumlar altında düşük olsa da en fazla tercih edilmektedir.⁽¹⁷¹⁾

Renal tübüler disfonksiyon belirteci olarak Tamm-Horsfall proteininin (THP) radyoimmünolojik ölçümü oldukça duyarlıdır.⁽¹⁷⁴⁾ THP atılımında azalma renal distal tübül hücrelerinin fonksiyonlarında azalma ile karakterizedir. Serum enzimlerinin aksine üriner enzim titreleri tübüler disfonksiyonun monitarizasyonunda sınırlı kullanıma sahiptir. Anormal enzimüri ve tübüler hasarın histolojik kanıtı, klinikte birlikte kullanılır.⁽¹⁷⁵⁾

Üriner enzim aktivitesi hücre ile ilgili veya bağımsız birçok faktörden etkilenir (üriner pH, üriner osmolite, inhibitör/aktivatörlerin bulunması), ayrıca ilaçların çeşitliliği ve tanı metodları enzim atılımını etkiler.⁽¹⁷⁶⁾ Klinikte en fazla kullanılan N-acetyl-beta glucosaminodase (β -NAG) ve alanine aminopeptidase (AAP)'dir.^(177,178,179)

Nefron boyunca yer alan enzimlerin yayılımlarındaki farklılıklar spesifik hasarın ayırımında yardımcı olur. 100'den fazla enzim tespit edildiği halde,⁽¹⁸⁰⁾ yalnızca proksimal tübülün S_3 segmentinde ve distal nefronda bulunan β -NAG ve proksimal tübül belirteci olan AAP sıklıkla kullanılmaktadır.⁽¹⁸¹⁾

Her iki enzim atılışının artımı pyelonefrit, glomerülonefrit, ürolojik kanserler ve renal transplant rejeksiyonu gibi birçok renal hastalıklar ile oluşan hasarlarda da görülmüştür. Gerek klinik gerekse deneysel çalışmalarda kadmiyum, cıva, kurşun, sisplatin, aminoglikozid, siklosporin, NSAID, radyokontrast ajanlarla ilgili olarak bildirilmiştir.^(182,183,184,185,186,187,188,189) Bu yüzden β -NAG ve AAP akut tübüler hasarın gösterilmesinde oldukça faydalıdır.^(190,191) Son çalışmalarda iki ayrı üriner enzim, intestinal alkalın phosphatase ve nonspesifik doku alkaline phosphatase, insan nefron segmentine özel belirteçler olarak araştırılmaktadır.⁽¹⁸⁸⁾

Özetle otomatik teknikler üriner enzim aktivitelerinin doğru ve hızlı ölçülmesine olanak verir. β -NAG ve AAP akut tübüler hasarın gösterilmesinde oldukça hassastır ve ayrıca yeni farmakolojik ajanların nefrotoksisitesi ve yüksek riskli mesleksi karşılaştırmaları olanlarda renal hasarın takibinde oldukça faydalıdır.

Membran ve diğer hücresel antijenlere karşı oluşan monoklonal antikorlar renal hücre hasarını gösteren yeni, duyarlı ve özgül belirteçlerdir.⁽¹⁹¹⁾

Klinik gözlemlerden veya nefrotik sendromlu hastalardan elde edilen bilgiler ile glomerüler proteinüri; idrar proteininin 2.5 gr/gün'den fazla olması halinde düşünülmüştü.⁽¹⁹²⁾ Son yıllarda albüminin miligram değerinin ölçülmesi ile ilgili teknik ilerlemeler mevcuttur. Glomerüler permeabilitedeki değişikliğin en erken belirteci mikroalbumin ölçümüdür. Mikroalbuminüri diyabetik

nefropatinin de erken belirteçlerindendir.⁽¹⁹³⁾ Bu yüzden glomerüler proteinürinin tespiti, mikroalbümin ile birçok glomerüler hastalığın erken tespitinde kullanılabilir.⁽¹⁹⁴⁾

Üriner β_2 -mikroglobülin/mikroalbümin oranı glomerüler-tübüler proteinüri ayırımında kullanılabilir.⁽¹⁹⁵⁾

Üriner belirteç olarak kullanılabilecek yeni adaylar; sitokinler, büyüme faktörleri, kollajen matriks bileşikleri, lipid mediatörleridir. Üriner epidermal growth factor (EGF) tamamen renal kaynaklı olduğundan günümüzde araştırılan bir belirteçdir.⁽¹⁸⁹⁾

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1-30 Haziran 1996 tarihleri arasında gerçekleştirildi ve Üniversite Araştırma Fonu tarafından desteklendi.

Deney Hayvanları: Çalışmada ağırlıkları 180-250 gram arasında değişen dişi, Sprague-Dawley sıçanları kullanıldı. Çalışma sırasında sıçanlar normal günlük yiyeceklerini ve sularını sağlayabilecekleri kafeslere yerleştirildi. Sıçanlar, 24 saatlik idrar örneklerinin toplanması sırasında dışkı, yiyecek ve su ile kontaminasyonu engelleyen metabolik kafeslere konuldu.

Ciprofloxacin: Bayer ve Eczacıbaşı firmalarından sağlanan ciprofloxacin hydrochloride kullanıldı (Tablo 9: Analiz tablosu). Ciprofloxacin nazogastrik sonda ile 400 mg/kg/gün tek doz olarak, sıçanların ağırlıklarına göre 5 ml distile su içerisinde çözülerek verildi.

Çalışma protokolü: Sıçanlar 0, 4, 7 ve 14. Günlerde kan, idrar, ve böbrek örnekleri alınmak üzere 4 gruba ayrıldı. Her bir grup 6 sıçandan oluşuyordu.

GRUP 1: İlaç verilmeyen,

GRUP 2: 4 gün boyunca ilaç verilen,

GRUP 3: 7 gün süresince ilaç verilen,

GRUP 4: 7 gün süresince ilaç verilip, 7 gün bekletilen sıçanlardan oluşturuldu.

Çalışma süresince sıçanlar hergün tartıldı.

Her bir gruptaki sıçanlar çalışma günlerinin sonunda metabolik kafeslere tek tek yerleştirildi. 24 saatlik idrar örnekleri toplandıktan sonra sıçanlardan kan örnekleri alındı. İdrar ve kan örnekleri santrifüj edildi. İdrarın bir kısmı ayrılarak +4 °C'de; kalan idrar ve kan -20 °C'de saklandı ve 2 hafta içerisinde çalışıldı. Böbrekler tamponlanmış formaldehid içinde saklandı.

İdrar örnekleri toplanmasının ardından volümleri ve Uriscan stick ile pH değerleri ölçüldü.

Biyokimyasal parametreler: Kan örneklerinden kreatinin, BUN, Na, K; İdrar örneklerinden N-acetyl-beta-D-glucosaminadase (β -NAG), β_2 -Mikroglobülin, Mikroalbumin ve kreatinin çalışıldı.

Kreatinin Klirensi (C_{Cr} mg/dl) her bir sıçan için $C_{Cr} = U_{Cr} \times V / P_{Cr} \times 1440$ formülüyle hesaplandı.

U_{Cr} = 24 saatlik idrar kreatinin konsantrasyonu (mg/dl)

P_{Cr} = Plazma kreatinin konsantrasyonu (mg/dl)

V = 24 saatlik idrar hacmi (ml)

Sıçan böbrekleri kesitleri hematoxilen eozin ile boyanarak ışık mikroskobisinde incelendi.

Tablo 9

CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE ANALİZ SERTİFİKASI

Üretim Tarihi: 24.1.96

Son Kullanma Tarihi: 2 yıl

ANALİZLER	LİMİTLER	SONUÇLAR
Görünüş	Açık sarı kristalize toz	Uygun
Tanıma		
FTIR	Std. Spektruma uyar	Uygun
TLC	Std. ile aynı Rf değeri	Uygun
Chloride testi	USP XXII Ph.<191> uyar	Uygun
pH	3.0-4.5	4.03
Kurutma Kaybı	%4.7-6.7	%6.01
Sulfate	max. 400 ppm	Uygun
Kızdırma Bakiyesi	max. %0.1	%0.028
Ağır Metaller	max. 20 ppm	Uygun
Fluoroquinolonic acid	max %0.2	Uygun
Kromatografik Saflık	max. %0.7	Uygun
Miktar tayini	%98.0-102.0	%99.4

β -NAG Ölçümü

Yöntemin Prensipleri

β -NAG, substratı olan 3-krosolsulfonftaleinil-N-asetil- β -D-glukozaminid'in sodyum tuzunu hidrolize eder ve böylece 3-kresolsulfonftalein sodyum tuzu (3-kresol moru) açığa çıkar. Bu da 580 nm dalga boyunda fotometrik olarak ölçülebilir.

3-krosolsulfonftaleinil-N-asetil- β -D-glukozaminidaz (β NAG) 3-krosolsulfonftaleinil+N-asetil-glukoz

Kullanılan Çözeltiler

1. Sitrik asit ve potasyum sitrat içeren tampon madde
2. Sodyum 3-krosolsulfonftaleinil-N-asetil- β -D-glukozaminid ve boraks'tan oluşan liyofilize substrat
3. Sodyum karbonat içeren reaksiyonu oluşturunca madde

Çözeltilerin Hazırlanması

1. Tampon çözeltisi

1 no'lu şişe içeriği 55 mL su içinde eritildi.

2. Substrat solüsyonu

2 no'lu şişenin içeriği 55 mL solüsyon 1 içinde çözöldü

3. Durdurucu reaktif

3 no'lu şişenin içeriği 110 mL distile su içinde çözöldü.

Standart solüsyonu

Standart olarak Precimat β -NAG kiti kullanıldı. Tüp açıldıktan sonra içinde bulunan liyofilize materyal 1mL distile su içerisinde çözöldü. Şişe dikkatli kapatılarak 5 dk. bekletildi. Bu süre içerisinde, köpük oluşturulmamaya dikkat edilerek yavaş şekilde karıştırıldı ve içeriğin tamamen erimesi sağlandı. Bu çözelti içerisindeki β -NAG değeri 69.5 U/L'dir. Her çalışma serisi ile birlikte kör ve standart çözeltiler de hazırlandı.

Solüsyonların stabilitesi

Solüsyon 2, +4°C'de, ışıktan korunarak saklanıldığı takdirde 1 ay dayanıklıdır.

Solüsyon 3, +4°C'de, 1 ay stabildir.

Örneklerin stabilitesi

β -NAG, +4°C'de bir hafta, -20°C'de saklanması durumunda bir ay stabildir.

Yöntem

Sıçanlardan toplanan idrar örnekleri -20°C'de donduruldu ve 3 ayrı seri halinde ölçümler yapıldı.

Bulanık idrarlar 5 dakika santrifüj edildi, üst kısım atıldı ve dipteki kısımda çalışma yapıldı.

Her çalışma için örneklerin, kör ve standart tüpleri hazırlandı. Örnek ve kör tüplere 1 mL substrat solüsyonu kondu, 37°C'de 5 dakika inkübe edildikten sonra örnek tüpüne 0.05 mL idrar örneği, standart tüpe 0.05 mL standart solüsyon konuldu. Karıştırıldı ve 37°C'de tam 15 dakika inkübe edildi. Durdurma reaktifinden tüm tüplere 2mL ekleyerek reaksiyon durduruldu. Tüpler yine karıştırıldı, 10 dakika bekletildi ve spektrofotometre ile absorbanları köre karşı okundu. Okuma 580 nm'de 1cm ışık yollu kuvvetler kullanılarak yapıldı. Reaksiyon volümü 3.05 mL'di.

Hesaplama

3-kresosufonftaleinin 580 nm'deki kalibrasyon değeri 40.67 (l.mmol⁻¹ cm⁻¹)'dir.

$$\frac{1000 \times 3.05}{40.67 \times 0.05 \times 15} \times \text{Anumune} = 100 \times \text{Anumune (U/L)}$$

$$40.67 \times 0.05 \times 15$$

Referans Değer: 0.7 U/L

β_2 Mikroglobülin(β_2 M) Ölçümü

Yöntemin Prensipleri

β_2 M ve ALP (Alkalen fosfataz) ile konjuge monoklonal antikörlerin oluşturduğu komplekse substrat eklendiği zaman bu substrat ALP varlığında hidrolize edilir ve bir ışık yayılımı olur. Luminometre ile ölçülen foton çıkışı, örnekteki β_2 M konsantrasyonu ile orantılıdır. (β_2 M analizi, Immulite cihazı ile yapıldı ve Immulite firmasının β_2 M kiti kullanıldı-kat no: LKBM10126-

Mikroalbümin Ölçümü

Yöntemin prensibi

Tüpte bulunan ^{125}I ile işaretli albümin hasta örneğindeki albümin ile antikor yerleri için kompetisyona girer. İnkübasyon sonrası antikor bağlanan kısım çöktürülür ve sayılır. Örneklerin konsantrasyonları çizilen kalibrasyon eğrisi ile okunur.

Kullanılan çözeltiler

- Albümin antiserumu sıvı formda hazırdır.
- ^{125}I ile 22 mL distile su içinde hafifçe karıştırılarak çöktürülür.
- Albümin kalibratörleri. 0.60 $\mu\text{g/mL}$ insan serum albümini içeren 6 şişe kalibratör vardır.
- Çöktürücü solüsyon: Sıvı formda hazırdır.
- Albümin kontrol: 2 kontrol vardır, biri normal, diğeri patolojik.

Numune toplanması

24 saatlik toplanan idrar örnekleri iyice karıştırıldıktan sonra, analiz için bir kısmı alındı. İdrar örnekleri 2-8°C'de saklandı ve 2 hafta içinde çalışıldı. Ölçümlerden önce numuneler filtrasyon ile berrak hale getirildi.

Yöntemin uygulanması

1. Duplike olarak çalışıldı ve 16 tüp işaretlendi: T(total sayım), NSB(non-spesifik bağlanma) ve mB(maksimum bağlanma) olarak işaretlendi; kalibrasyon eğrisi için ve kontrol-hasta örnekleri için tüpler işaretlendi.
2. NSB ve mB tüplerine 25 μL 0. Kalibratör, diğer tüplere de uygun kalibratörler pipetlendi.
3. 200 μL ^{125}I ile işaretli albümin tüm tüplere eklenerek, tüpler çalkalandı.
4. 200 μL albümin antiserumu tüm tüplere eklendi (NSB ve T tüpleri hariç), vorteks yapıldı.
5. 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyon yapıldı.
6. 1 mL soğuk, presipite edici solüsyon tüm tüplere eklenerek vortekslendi.
7. 15 dakika 3000 g'de santrifüj yapıldı.
8. SüperNatan atıldı ve dipte kalan kısımdan sayım yapıldı.
9. Her tüp birer dakika sayıldı.

Kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak her tüpteki bağlama oranı hesaplandı.

Hesaplama

Net Sayım=ort.CPM-ortNSB CPM hesaplaması ile net sayım hesaplanır ve % bağlanma şeklinde hesaplanır.(CPM: Count Per Minute)

%bağlanma=(Net Sayım/Net mB sayım)x100

Sonuçlar atılım hızı şeklinde µgalb/mL olarak bildirilir.

Na⁺ ve K⁺ Ölçümü:

Hitachi 911 cihazında ion selektif elektrodlarla çalışılmıştır.(kat no: 1300981)

Kreatinin Ölçümü:

24 saatlik idrar ve kan örneklerinde kreatinin düzeyleri BM firmasında sağlam kreatinin kiti (kat no: 1360361) kullanılarak belirlendi. Bu yöntemin temelini kreatininaz kullanılarak yapılan kinetik ölçüm oluşturur. İdrar kreatinin analizi Hitachi 911 cihazı ile yapıldı.

Kan üre düzeyi (BUN): Kan örneklerinin üre konsantrasyonları BM firmasından alınan üre kiti (kat no:1360361) kullanılarak ölçüldü. Yöntemin temelini, üreaz ile ürenin parçalanmasıyla açığa çıkan amonyum miktarının ölçülmesi oluşturur. Üre analizi Hitachi 911 cihazı ile yapıldı.

Kimyasal maddeler:

β-NAG kiti: BM kiti kullanıldı. Katalog no: 875406

β₂Mikroglobülin: Immulite kiti kullanıldı Katalog no: LKBM10126

Mikroalbümin: DPC kiti kullanıldı Katalog no: KHAD 1

Na⁺ ve K⁺: BM kiti kullanıldı. Katalog no: 875406

BUN: BM kiti kullanıldı. Katalog no: 130361

Kreatinin: BM kiti kullanıldı. Katalog no: 1360361

Kullanılan Cihazlar:

Spektrofotometre: Milton Roy Company, Spectronic 20 D İngiltere

Immulate: Immulate, USA (Kemiluminesans ölçüm cihazı)

Su banyosu: Nüve, Türkiye

Santrifüj: Magafuge, Almanya

Otomatik pipet: Gilson, Fransa

Vortex: Intermed, İsveç

İdrar pH ölçüm kiti: Uriscan strip, Yeongdong, Taiwan

Ayrıca bistüri, Nazogastrik sonda, enjektör, çeşitli cam araçlar (tüp, pipet, erlen.), eldiven de kullanılmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada nümerik değerler arimetrik ortalama $\bar{x}$ standart hata ($m \pm sem$) olarak ifade edildi. Parametrik test koşullarının sağlandığı durumlarda sürekli değişkenler açısından üç grubun karşılaştırılması varyans analizi (ANOVA) ile parametrik koşullarının sağlanmadığı durumlarda ise Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. F değerinin anlamlı olduğu durumlarda post-hoc test olarak Sheffe seçildi. Grup 3 ve 4'ün biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Karşılaştırmalarda anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

4 Grupta yer alan her bir sıçanın ağırlıkları çalışma süresince değişmedi.

Kan ve İdrar Parametreleri:

Tablo 10'da çalışma grubumuzdaki sıçanların kan ve idrar örneklerinde çalışılan Na, K, BUN, β_2 -mikroglobülin, β -NAG, mikroalbümin, pH ve hesaplanan kreatinin klirensleri topluca gösterilmiştir.

Grup parametre	β NAG U/L	CCr mg/dl	BUN mg/dl	Na meg/l	K mEg/l	Ph	Mikroalbümi μ g/ml	β_2 Mikroglob ng/ml
GRUP1								
1	8.2	0.43	21	136	5.1	6	<0.3	<0.3
2	6.5	0.4	16	128	3.4	7	<0.3	<0.3
3	13.2	0.3	18	138	4.7	6.8	<0.3	<0.3
4	6.8	0.3	22	140	3.8	7.1	<0.3	<0.3
5	6.4	0.44	19	122	4.5	6	<0.3	<0.3
6	5.7	0.31	18	129	3.9	7.2	<0.3	<0.3
GRUP2								
1	19.4	0.38	18	139	4.4	6.5	<0.3	<0.3
2	27.3	0.37	19	140	4.0	7.7	<0.3	<0.3
3	30.2	0.34	17	148	4.5	6.5	<0.3	<0.3
4	48.8	0.27	17	131	4	6.8	<0.3	<0.3
5	12	0.46	12	132	4.2	7	<0.3	<0.3
6	17	0.23	11	132	4.5	6.8	<0.3	<0.3
GRUP3								
1	26	0.30	18	138	4.5	7	<0.3	<0.3
2	12	0.53	15	136	4.2	7	<0.3	<0.3
3	14	0.63	13	130	3.9	6	<0.3	<0.3
4	15	0.42	18	140	5.3	7	<0.3	<0.3
5	12	0.29	16	132	4.8	6	<0.3	<0.3
6	15	0.26	13	139	5	7	<0.3	<0.3
GRUP4								
1	6.2	0.31	19	135	4.5	6	<0.3	<0.3
2	9.4	0.74	15	135	3.7	6	<0.3	<0.3
3	3.5	0.57	15	131	5.3	6.5	<0.3	<0.3
4	6.6	0.52	17	134	3.5	6	<0.3	<0.3
5	7.7	0.48	16	137	3.8	6.5	<0.3	<0.3
6	11.6	0.45	15	140	3.7	6	<0.3	<0.3

Tablo 10: Çalışılan Parametrelerin Toplu Olarak Gösterilmesi

Tablo 11’de çalışılan parametrelerin nümerik değerlerinin aritmetik ortalama $\pm$ standart hataları gösterilmiştir.

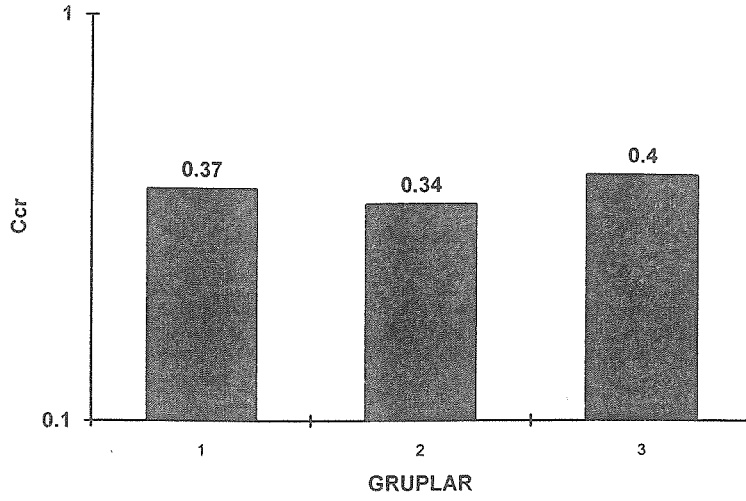
Parametre/Grup	1	2	3	4
β -NAG (U/L)	7.8 $\pm$ 1.3	27.1 $\pm$ 5.7	15.6 $\pm$ 2.1	7.5 $\pm$ 1.2
C _{Cr} (mg/dL)	0.37 $\pm$ 0.02	0.34 $\pm$ 0.03	0.40 $\pm$ 0.06	0.1 $\pm$ 0.05
BUN (mg/dL)	19.3 $\pm$ 0.9	15.6 $\pm$ 1.3	15.5 $\pm$ 0.9	16.1 $\pm$ 0.6
Na (mEq/L)	134 $\pm$ 4.6	138 $\pm$ 2.8	138 $\pm$ 0.9	135 $\pm$ 1.2
K (mEq/L)	4.5 $\pm$ 0.3	4.2 $\pm$ 0.09	4.6 $\pm$ 0.2	4.2 $\pm$ 0.3
pH	7.1 $\pm$ 0.3	6.8 $\pm$ 0.1	6.8 $\pm$ 0.1	6.3 $\pm$ 0.1
Mikroalbümin (μ g/mL)	0.3	0.3	0.3	0.3
β_2 Mikroglobülin (ng/mL)	0.3	0.3	0.3	0.3

Tablo 11: Gruplarda çalışılan parametrelerin aritmetik ortalama $\pm$ standart hataları

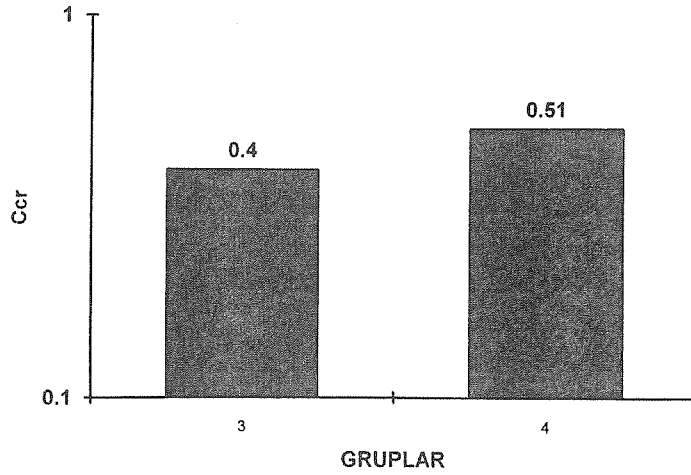
Grup 1, 2 ve 3 arasında BUN (p=0.4), Na (p=0.5), K (p=0.4) ve pH (p=0.4) değerleri açısından anlamlı farklılık ortaya çıkmadığı, Grup 3 (erken dönem) ve Grup 4 (geç dönem) arasında yine BUN (p <0.6), Na (p <0.06), K (p <0.3), pH (p <0.09) arasında fark olmadığı görülmüştür.

Gruplar içinde β_2 -mikroglobülin değerlerinin 0.3 ng/mL ve mikroalbümin değerlerinin 0.3 μ g/mL’den az olduğu, deney süresince değişmediği dikkat çekmektedir.

Kreatinin klirensi (C_{Cr}) Grup 1, 2 ve 3 arasında anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır (p=0.5). Grup 3 ve 4 arasında da bir fark saptanmamıştır (p<0.4) (Şekil 5 ve 6).



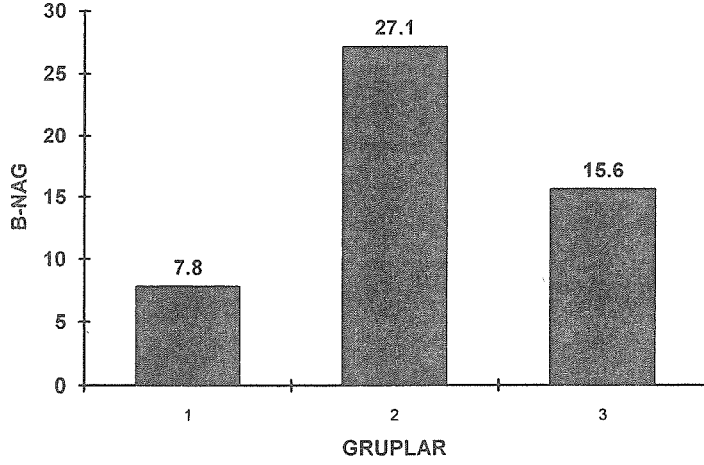
Şekil 5: Grup 1, 2 ve 3 C_{Cr} değerleri



Şekil 6: Grup 3 ve 4 C_{Cr} değerleri

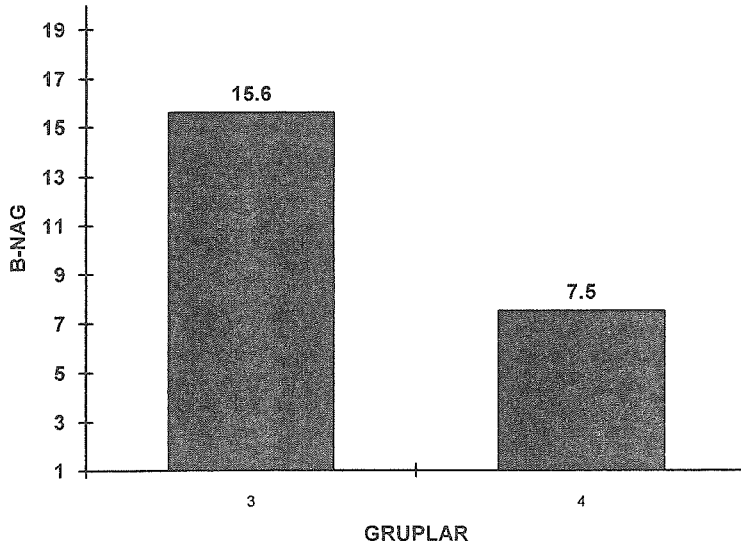
β -NAG değerlerinde ise Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p=0.001$) bulunmuştur. İlaç verilmeyen sıçanlarda (Grup 1) β -NAG düzeyi 7.8 ± 1.3 U/L, 4 günlük ilaç verimini takiben (Grup 2) 27.1 ± 5.7 değerine çıkmıştır.

1. grup ve 3. Grup arasındaki β -NAG değerleri arasında benzer olarak anlamlı artış görülmüştür ($p=0.004$). 2. ve 3. Grup β -NAG değerleri arasında bir fark saptanmamıştır. ($p=0.06$) (Şekil.7).



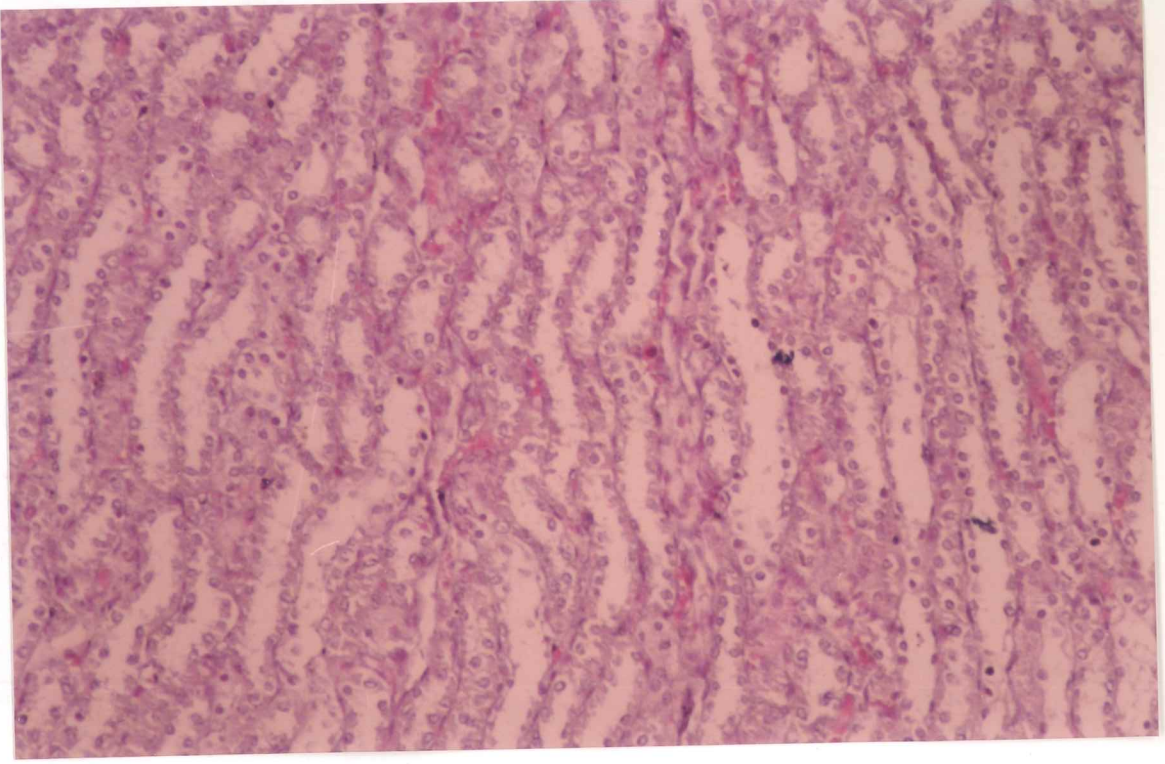
Şekil 7: Grup 1, 2 ve 3 β -NAG değerleri

3. grupta yer alan β -NAG değerinin 15.6 ± 2.1 'den 4. Grupta 7.5 ± 1.1 'e düştüğü görülmüş ve bu düşüş iki grup arasında anlamlı bulunmuştur ($p=0.02$) (Şekil 8).

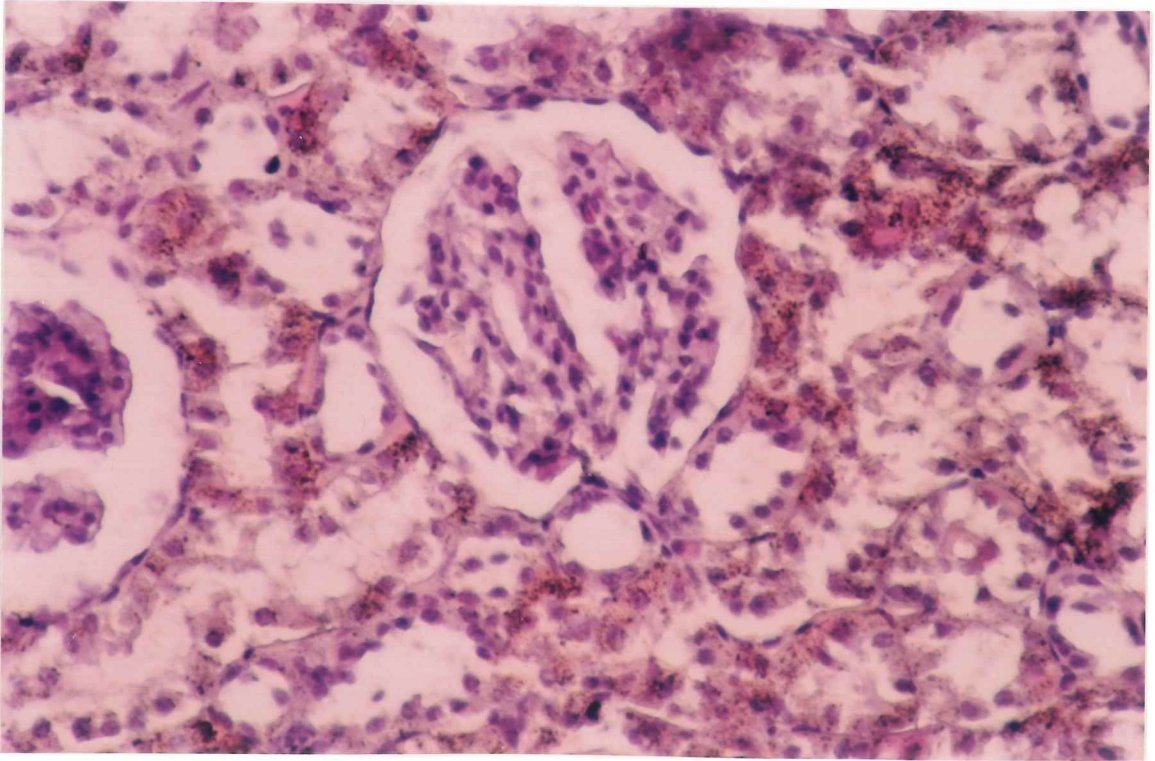


Şekil 8: Grup 3 ve 4 β -NAG değerleri

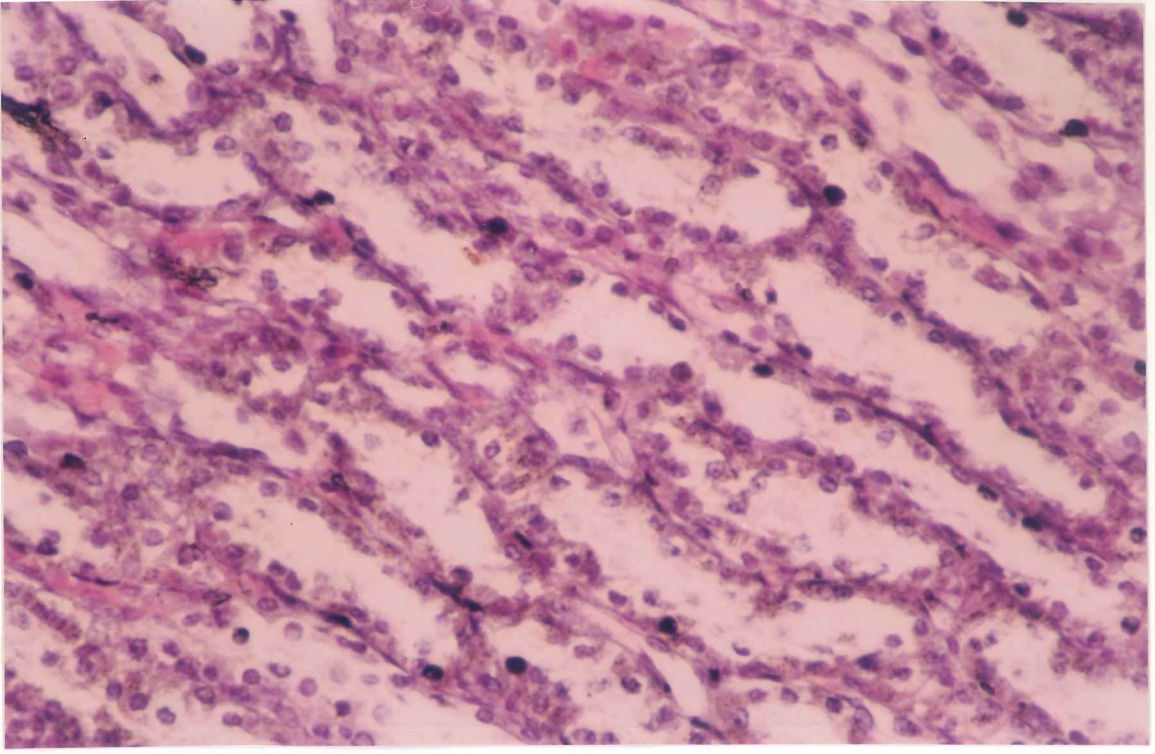
Böbrek biyopsi örnekleri: Gruplar içinde yer alan 6 sıçanın hepsinin (toplam 24) böbrek kesitleri yapılarak hemotoksilen eozin ile boyanması sonucunda patolojik bir bulgu saptanmamıştır (Resim 1a, 1b, 2a, 2b, 3a,3b,4a,4b).



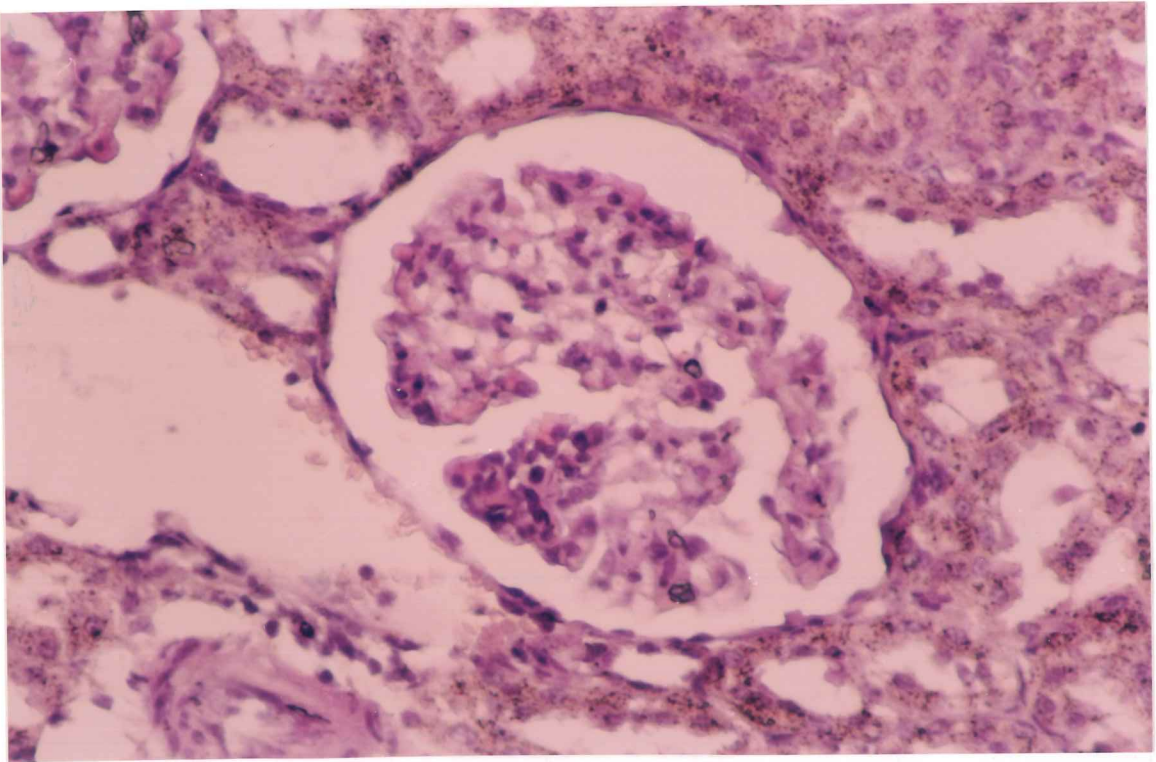
Resim 1a: Grup1 İlaç Verilmeyen Sıçanlar HE X10



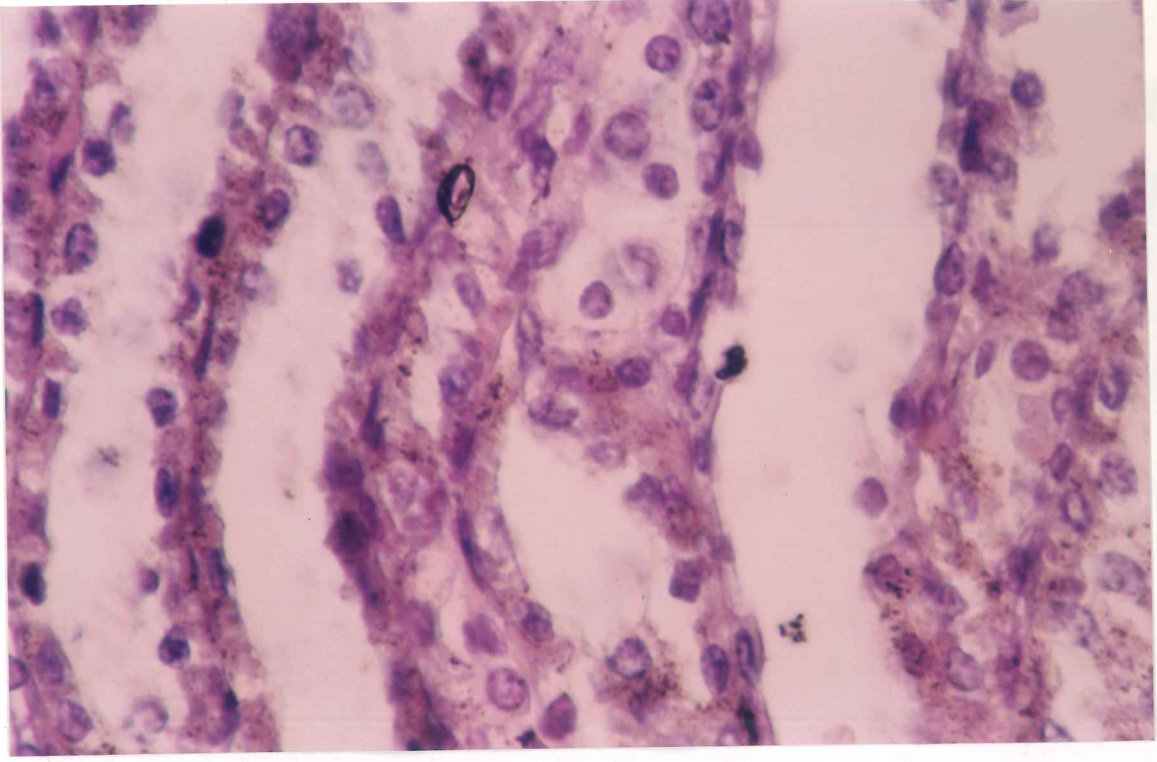
Resim 1b: Grup1 İlaç Verilmeyen Sıçanlar HE X20



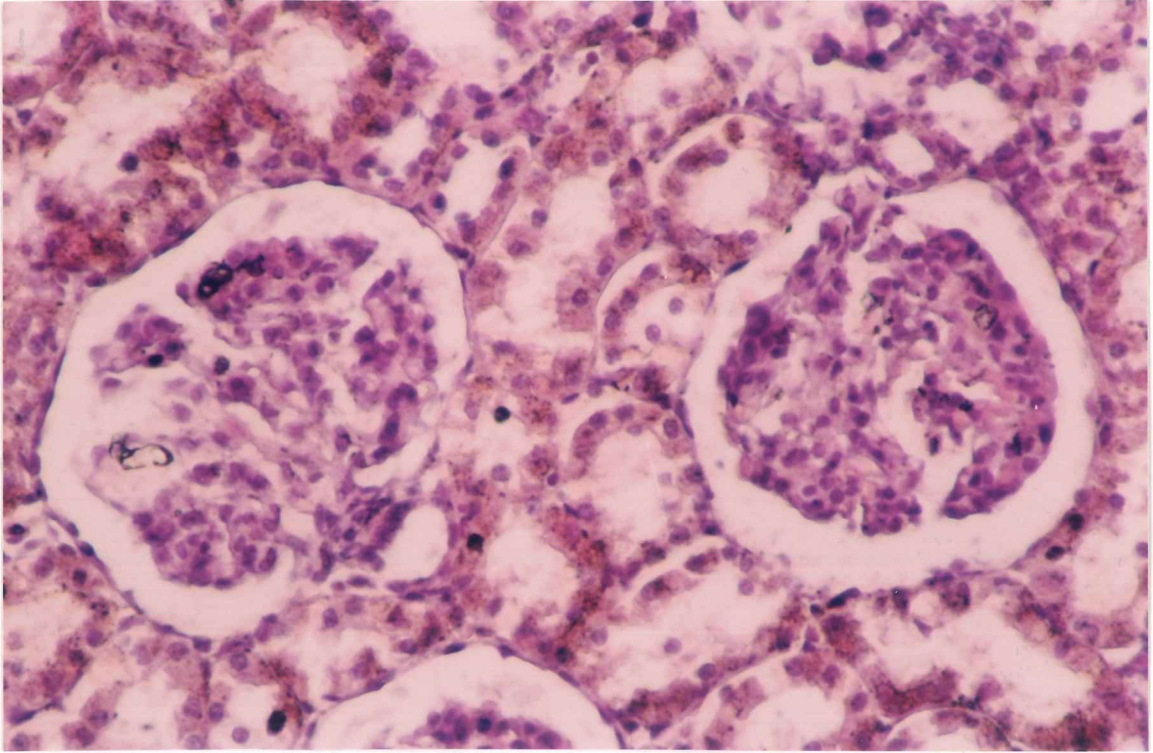
Resim 2a: Grup 2 : 4 Gün İlaç Verilen Sıçanlar HE X20



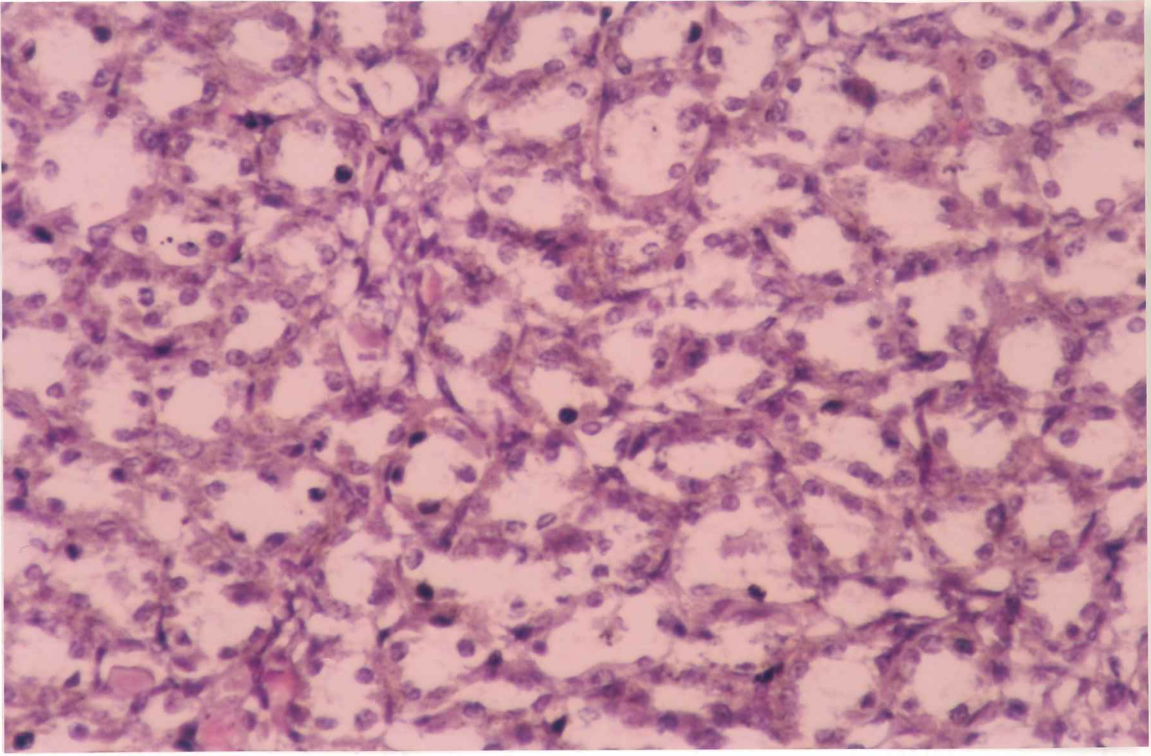
Resim 2b: Grup 2 : 4 Gün İlaç Verilen Sıçanlar HE X40



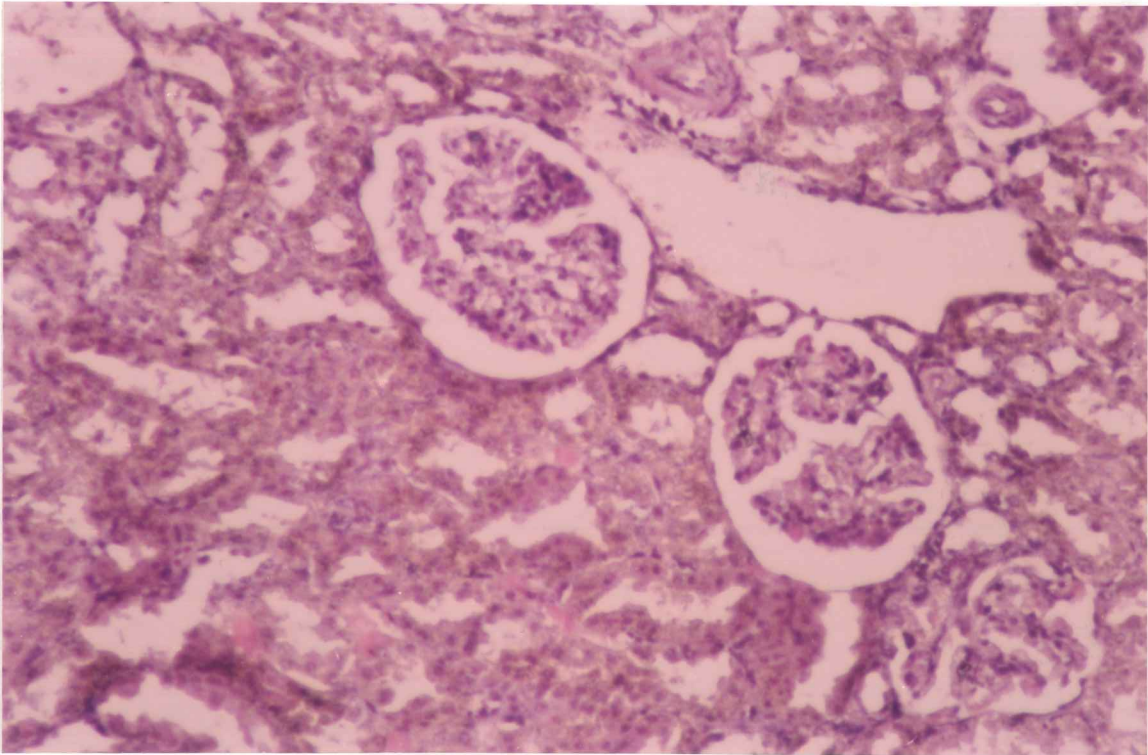
Resim 3a: Grup 3: 7 Gün İlaç Verilen Sıçanlar HE X40



Resim 3b: Grup 3: 7 Gün İlaç Verilen Sıçanlar HE X40



Resim 4a: Grup 4: 7 gün ilaç verilmesini takiben 7 gün bekletilen sıçanlar HE X20



Resim 4b: Grup 4: 7 gün ilaç verilmesini takiben 7 gün bekletilen sıçanlar HE X20

TARTIŞMA

Bu çalışmada oral ciprofloxacin'in sıçanlarda oluşturduğu nefrotoksisite araştırılmıştır. Bu amaçla kreatinin klirensi, erken nefrotoksisite belirteçlerinden olan β -NAG, β_2 -Mikroglobülin, mikroalbümin parametreleri seçilmiştir. Çalışmada ek olarak serum Na, BUN, K ve idrar pH'ında değişiklik olup oluşmadığına da bakılmıştır.

Bu amaçla oral ciprofloxacin'in dozu diğer çalışmalarda da tedavi dozunda sıçanlarda kullanılan 400 mg/kg/gün olarak seçilmiştir.^(205,221)

Serum Na, K, BUN değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuç ciprofloxacin ile yapılan diğer deneysel sonuçlarla uygunluk göstermektedir.^(222,223)

Ciprofloxacin'nin klinik kullanımı sırasında BUN yüksekliği görülen olgular bildirilmiştir. Richarda ve arkadaşlarının 8861 hastada incelediği ciprofloxacin yan etkileri arasında BUN ve serum kreatinin yüksekliği 24 hastada gözlenmiştir.⁽⁷⁷⁾

Çalışmamızda nefrotoksisite parametresi olarak seçilen kreatinin klirensinde, ciprofloxacin verilmeyen sıçan grubu ve diğer verilen sıçan grupları arasında bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). 7 gün süresince ciprofloxacin verilen grubun (Grup 3) C_{Cr} değeri 0.4 ± 0.06 mg/dl, 7 gün ciprofloxacin verilip 7 gün bekletilen grubun (Grup 4) C_{Cr} değeri 0.51 ± 0.05 mg/dl olarak saptanmıştır. Her ne kadar kreatinin klirensinin geç dönemde arttığı görülmüşse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Başaran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ciprofloxacin verilmesi sırasında belirgin olarak serum kreatinin ve kreatinin klirensinin arttığı görülmüştür.⁽²²³⁾

Çalışmamızda bütün sıçan gruplarında β_2 -mikroglobülin değeri <0.3 ng/ml; mikroalbümin <0.3 μ g/ml olarak bulunmuştur. β_2 -Mikroglobülin ve mikroalbümin'i parametre olarak seçmemizin nedeni; mikroalbümin ile yapılan çeşitli çalışmalarda glomerüler hasarın erken belirleyicisi olarak kullanılabileceği,⁽¹⁹⁴⁾ β_2 -Mikroglobülin'in tübüler fonksiyon bozukluğu göz önüne alındığında idrarla atılımının arttığının görülmesinden dolayıdır⁽¹⁰⁴⁾

Diğer yandan β_2 -Mikroglobülin/mikroalbümin oranı glomerüler-tübüler hasar ayırımında kullanılmaktadır.⁽¹⁹⁵⁾ Ciprofloxacin ile ilgili sıçanlarda yapılan benzer diğer çalışmalarda β_2 -Mikroglobülin ve mikroalbümin kullanılmamıştır.

Deneyimizde, ciprofloksacin'in renal hasarını erken dönem saptamak amacıyla β -NAG düzeylerinin ölçümü kullanılmıştır. β -NAG yapılan birçok çalışmada erken nefrotoksisite belirteci olarak kullanılmaktadır.^(183,184,185,187,188,190)

Ciprofloksacin nefrotoksisitesini inceleyen çalışmalarda β -NAG, daha önce kullanılmamıştır. Ancak Monoklonal antikorlar ile Falkenberg ve Mondorf tarafından yapılan ciprofloksacin'in nefrotoksisitesini araştıran çalışmada tübüler hasara ait bir kanıt da bulunmamıştır; fakat bu çalışma biyopsi ile desteklenmemiştir.⁽²¹¹⁾

Bizim çalışmamızda ciprofloksacin verilmeyen grubun (Grup 1) β -NAG değeri 7.8 ± 1.3 U/L, 4 gün ciprofloksacin verilen grubun (Grup 2) β -NAG değeri 27.1 ± 5.7 U/L, 7 gün ciprofloksacin verilen grupta (Grup 3) β -NAG değeri 15.6 ± 2.1 U/L olarak bulunmuştur. Grup 1 ve 2, Grup 1 ve 3 arasında anlamlı olarak β -NAG düzeylerinde artış saptanmıştır ($p < 0.05$). 7 gün ciprofloksacin verilmesini takiben 7 gün bekletilen grubun β -NAG değerinin 7.5 ± 1.1 U/L olarak düştüğü görülmüş ve bu sonuç Grup 3 ile 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Yani ciprofloksacin kesilmesiyle β -NAG değerinde anlamlı bir düşüş olmaktadır.

Sonuç olarak; ciprofloksacin verilmesiyle β -NAG değerinde artış, ciprofloksacin'in kesilmesinden sonra ise β -NAG değerinde düşüş görülmektedir. Fakat burada ilginç olan 7 gün ciprofloksacin kullanımı ile elde edilen β -NAG değerinin 4 gün süresince ciprofloksacin verilmesiyle elde edilen β -NAG değerinden düşük olmasıdır. Bu durum iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değilse de ($p > 0.05$), bu sonuç ciprofloksacin nefrotoksisitesinin doza bağımlı olmadığını gösterebilir. William ve arkadaşları tarafından yayınlanan, ciprofloksacin'e bağlı nefrotoksisite görülen 5 olgunun hepsinde de altta yatan bir hastalığın olduğu, ciprofloksacin yanısıra diğer antibiyotikleri aldığı ve genelde akut renal yetmezliğin 2-16. günler arasında ortaya çıktığı dikkati çekmektedir. Ciprofloksacin kesilmesiyle klinik tablo düzelmiştir.⁽²²⁴⁾ Yine aynı çalışmada düşük dozda ciprofloksacin verilen hastalarda dahi renal hasarın ortaya çıkması ciprofloksacin'e bağlı renal hasarın tamamen doza bağlı olmadığını da göstermektedir. Bazı hayvan çalışmalarında ise ciprofloksacin nefrotoksisitesi doza bağlı olarak bulunmuştur⁽²⁰⁵⁾. Bu yüzden “yüksek doz ciprofloksacin ” alan hastalarda hidrasyonun sağlanması ve alkali idrardan kaçınılması önerilmektedir. İlaç üreticileri ilerlemiş renal fonksiyon bozukluğu olan (düşük kreatinin klirensi) hastalarda ciprofloksacin dozunun hesaplanarak verilmesini önermektedirler.

Mikroalbumin, β_2 -Mikroglobülin ve β -NAG değerleri toplu olarak irdelendiğinde; proksimal tübül enzimleri olan β_2 -Mikroglobülin ve β -NAG sonuçları arasında paralellik olmaması dikkat çekicidir. β -NAG'nin ciprofloksacin verimini takiben yükselmesi ve ciprofloksacin'in kesilmesi ile düşmesi, ciprofloksacin'in böbrekte tübüler hasara neden olduğunu gösterir. Aynı şekilde β_2 -Mikroglobülin

düzeyinde değişiklik oluşmaması ise şu şekilde açıklanabilir: β_2 -Mikroglobülin asit pH'da parçalanır, stabilliğini kaybeder ve idrarda ölçülemez⁽⁵²⁾. Ancak idrarın alkalizasyonu ile β_2 -Mikroglobülin ölçülmesi mümkün olur.⁽¹⁰⁴⁾ Bizim çalışmamızda idrar β_2 -Mikroglobülin değerlerinin 0.3 ng/ml'den düşük gelmesi, çalışmada kullanılan sıçan idrarlarının pH değerinin 7'den az olmasıyla ($\text{pH} = 6.8 \pm 0.1$) açıklanabilir.

Diğer yönden β_2 -Mikroglobülin yüksekliği tübüler reabsorbsiyon bozukluğunu gösterir. Genelde uzun süreli tedaviler sonrasında tübüler reabsorbsiyon bozulur. Çalışmamızda β -NAG ile β_2 -Mikroglobülin arasında paralellik olmamasının diğer bir nedeni de; ilacın verilmesine uzun süre devam etmememizden dolayı β_2 -Mikroglobülin düzeyinde yükseklik ortaya çıkmamış olmasıdır.

Mikroalbümin değerinde artış olmaması ise, ciprofloxacın nefrotoksitesinin glomerüler zarar oluşturmadığını göstermektedir.

Ciprofloxacın'e bağlı renal toksisitenin diğer bir mekanizması ise şöyle açıklanmaktadır; oral tabletlerinde hidroklorid ile birlikte verilen organik bir baz olan ciprofloxacın'ın renal klirensi yaklaşık 300 ml/dk'dır ve bu 120 ml/dk olan glomerüler filtrasyonu aşar, dolayısıyla bu da bize ciprofloxacın atılımının aktif tübüler sekresyonla olduğunu gösterir.⁽²²⁰⁾ Bu yüzden ciprofloxacın kreatinin atılımını azaltır. Bu durum proksimal tübül enzimi olan β -NAG'nin ciprofloxacın verimi sırasında artışını açıklayabilecek bir mekanizmadır.

Sigadur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada idrar pH değeri 7.3'den yüksek olduğu durumlarda ciprofloxacın'ın sıçanlarda kristalüriye neden olduğu gösterilmiştir.⁽²⁰⁶⁾ Bizim çalışmamızda sıçanların idrar pH'ı 7.1- 6.3 $\pm$ 0.1 arasındaydı ve gruplar arasında herhangi bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Kristalürinin önemi, ciprofloxacın'e bağlı intersitisyel nefritin mekanizmasında böbrekte bulunan kristallere karşı oluşan inflamatuvar cevap ile açıklanmıştır.

İnsanlarda ve bazı hayvanlarda (sıçan, köpek, maymun) kinolon grubu antibiyotikler (ciprofloxacın, norfloxacın, pefloxacın, ofloxacın) tedavi dozlarında tolere edilebilir. Fakat yüksek dozlarda (100-3000 mg/kg/gün) ve uzun periyodlarla verildiği zaman özellikle BUN, serum kreatinin, idrar pH'ı değerlerini değiştirdiği ve tübüler atrofi, intersitisyel nefrit ve tübüler dilatasyona neden olduğu görülmüştür.⁽²²⁴⁾

Bizim çalışmamızda ciprofloxacın belirgin olarak böbreklerde histolojik değişiklik oluşturmamıştır (Resim 1,2,3,4).

Ciprofloxacın'ın oral verilmesiyle erken dönemde β -NAG değerinde artış görülmekte ve ciprofloxacın verilmesinin kesilmesiyle β -NAG değeri düşmektedir. Ciprofloxacın'ın oluşturduğu

renal hasarın doza bağımlı olmama olasılığı fazladır. Çünkü; ciprofloxacın kullanımı sırasında 7 günlük grubun (Grup 3) β -NAG değerinin 4 günlük gruptan (Grup 2) daha fazla olması beklenirken; Grup 3'ün β -NAG değeri daha düşük gelmiştir ($p>0.05$). Bu konunun açıklık kazanması için farklı dozlarda ve uzun süreli ciprofloxacın kullanımı ile ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer nefrotoksisite parametrelerinde ciprofloxacın verilmesi sırasında değişiklik olmaması, β -NAG'nin renal hasarın takibinde kullanılabilecek uygun bir parametre olduğunu gösterir.

Renal hasarın gösterilmesinde daha hassas yöntemler olsa da (sitokinler, büyüme faktörleri, kollajen matriks bileşikleri, monoklonal antikorlar^(189,191)), β -NAG çalışılması ve uygulanması daha kolay; ayrıca diğerlerine göre daha ucuz olan bir belirteçtir. Çoğu tıbbi merkezde gelişmiş tekniklere ulaşmak mümkün değildir.

Klinikte, ciprofloxacın kullanılan riskli hastalarda (dehidrate, altta yatan böbrek hastalığı olan, diyabetli, sepsiste olan, diğer nefrotoksik ajan alanlarda); β -NAG renal hasarın tespitinde ve takibinde kullanılabilecek bir parametredir.

Kinolonlara bağlı akut renal hasarın mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. İmmünolojik reaksiyon olmadığı, daha çok toksik etkiyle intersitisyel dem ve tübüler lezyon olduğunu düşünenler mevcuttur.⁽²⁰⁷⁾ Diğer yandan bir hastanın renal biyopsisinde lenfosit infiltrasyonu, intersitisyel dem ve eozinofil görülmesi sonucu, hipersensitiviteye bağlı renal hasarın olduğunu savunanlar da vardır.⁽²⁰⁸⁾

Ciprofloxacın nefrotoksisitesi mekanizması da henüz açıklık kazanmamıştır, bununla birlikte β -NAG değerinde artış olması tübüler hasara neden olduğunu göstermektedir. Bu konuya ışık tutacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Ciprofloxacin'in sıçanlarda oluşturduğu nefrotoksisite üzerine yaptığımız çalışma sonucu, ciprofloxacin'in sıçanlarda β -NAG değerinde erken dönemde yüksekliğe neden olduğunu, ciprofloxacin verilmesinin sonlandırılması ile düştüğünü bulduk. Bu sonuçlar bize ciprofloxacin'in tübüler hasara neden olabileceğini düşündürdü.

Nefrotoksisite mekanizmaları düşünüldüğü zaman farklı antibiyotiklerin bir veya birden fazla yolla renal hasara neden olabileceği gerçektir. Bu durumda, ciprofloxacin'in oluşturduğu renal hasara yönelik çalışmalara, bizim sonucumuzun yardımcı olacağı kanaatindeyiz. Sonuçlarımız β -NAG'nin nefrotoksisitenin erken parametresi olarak kullanılabileceği fikriyle uygunluk göstermektedir. Ciprofloxacin'in renal hasarının doza bağımlı olup olmadığı konusunun aydınlanması için farklı dozlarda ve farklı sürelerde ciprofloxacin verilmesiyle ilgili daha ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Oral ciprofloxacin'in sıçanlarda nefrotoksisiteye neden olup olmayacağı; β -NAG, β_2 -Mikroglobülin, Mikroalbumin, kreatinin klirensi, BUN, Na, K, pH parametreleri ölçülerek araştırıldı.

0, 4, 7, 14. Günler olmak üzere ratlar, her bir grupta 6 sıçanın yer aldığı 4 gruba ayrıldı. 14. Gün, Grup 4, 7 gün ciprofloxacin verilip 7 gün bekletilerek çalışılan sıçanlardan oluşturuldu. Sıçanlara nazogastrik ile 400 mg/kg/gün ciprofloxacin verildi. Her grupta yer alan sıçanlar, çalışma gününün sonunda metabolik kafeslere yerleştirildi ve 24 saatlik idrar, kan ve böbrek örnekleri alındı. 24 saatlik idrar örneklerinde β -NAG (spektrofometre), β_2 -Mikroglobülin (kemilüminisans), Mikroalbumin (radyoimmünassay), kreatinin (otoanalizatör) çalışıldı. Kan örneklerinden Na, K, BUN, kreatinin (otoanalizatör) çalışılarak kreatinin klirensi hesaplandı.

Ciprofloxacin verilmeyen grubun (Grup 1) β -NAG değeri 7.8 ± 1.31 U/L, 4 gün ciprofloxacin verilen grubun (Grup 2) 27.1 ± 5.7 U/L, 7 gün ciprofloxacin verilen grubun (Grup 3) 15.6 ± 2.1 U/L değerine yükselmiş, 7 gün ciprofloxacin verilip 7 gün bekletilen grubun (Grup 4) β -NAG değeri ise 7.5 ± 1.14 U/L değerine düşmüştür. Diğer nefrotoksisite parametrelerinde ve böbrek biyopsilerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuçlar, ciprofloxacin'in sıçanlarda erken dönem doza bağımlı olmayan tübüler hasar oluşturarak nefrotoksisiteye yol açtığını göstermektedir. Çalışmamızdan çıkan diğer bir sonuç da; β -NAG'in, ciprofloxacin nefrotoksisitesinin erken dönemde saptanmasında kullanılabilecek bir belirteç olabileceğidir.

Sonuçlarımız ciprofloxacin'in nefrotoksisiteye neden olabileceğini ve oluşan renal hasarın mekanizmasında tübüler hasarın rol aldığını vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Barlow, A. M. Nalidixic acid in infections of urinary tract. Br. Med. J; 2: 1308-1310, 1963.
2. RoNald, A. R., Turack, M., A critical evaluation of Nalidixic acid in urinary tract infections. N. Eng. J. Med. 275: 1081-1089, 1966.
3. Gellert M, et al.: DNA gyrase: an enzyme that introduces superhelical turns into DNA, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73: 3872-3876, 1976.
4. Gellert M., Mizuuchi K., et al.: Nalidixic acid resistance: a second genetic character involved in DNA gyrase activity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 74: 4772-4776, 1977.
5. Auckenthalar R., et al. In-vitro activity of newer quinolones against aerobic bacteria. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 17 (Suppl. B): 29-39: 1986.
6. Rubinstein R., et al.: In-vitro activity of ciprofloxacin compared with other agents against recent hospital isolates. Chemoiptherapia, 5: 75-82, 1986.
7. Piccolomini R., Rovagnon G. Comperative in vitro activity of ciprofloxacin and other antimicrobial agents against urinary bacterial isolates. Chemiotherapia 5: 249-256, 1986.
8. Machka K., Milatovic D.: Serum bactericidal activity of ciprofloxacin and ofloxacin in volunteers. Europen Journal of Clinical Microbiology 6: 59-62, 1987.
9. Chin Nx., Neu HC. Post-antibiotic supressive effect of ciprofloxacin against Gram positive and Gram negative bacteria. American Journal of Medicine 82: 58-62, 1987.
10. Smith SM., et al.: The effect of ciprofloxacin on methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 17: 287-295, 1986.
11. Chau PY., et al.: Comperatif in vitro antibacterial activity of ofloxacin and cipropfloxacin against some selected Gram positive and Gram negative isolates. Infection 14 (Suppl 4): 237-239, 1986.
12. Saita A., et al.: The antimicrobial activity of ciprofloxacin against *Legionella pneumonia* in guinea pigs. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 18: 251-260, 1986.
13. Bosch J. et al.: In-vitro activity of ciprofloxacin, ceftriaxone and five other antimicrobial agents against 95 strains of *Brucella melitensis*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 17: 459-461, 1989.

14. Sanders CC: Ciprofloxacin in vitro activity mechanism of action, and resistance. Review of Infectious Diseases 10: 516-527, 1988.
15. Babeyrac BDE, et al.: Susceptibility of *Bacteroides ureolyticus* to antimicrobial agents and identification of tetracycline resistance determinant related to TETM. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 27: 721-731, 1991.
16. Escalante A, et al.: Activity of nine antimicrobial agents against *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. European Journal of Sexually Transmitted Diseases 2: 85-87, 1985.
17. Chin PY., et al: Comparative in vitro antibacterial activity of ofloxacin and ciprofloxacin against some selected Gram-positive and Gram-negative isolates. Infection 14 (Suppl 4): 237-239.1986.
18. Moody JA, Gerding DN, Peterson LR. Evaluation of ciprofloxacin's synergism with other agents by multiple in vitro methods. American Journal of Medicine 82 (Suppl 4A): 44-54, 1987.
19. Chin PY, Neu HC. Synergy of Imipenem- a novel carbapenem, and rifampin and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* and *Enterobacter* species. Chemotherapy 33: 183-188, 1987.
20. Van der Auwera P, Klastersky J. Bactericidal activity and killing rate of serum in volunteers receiving ciprofloxacin alone or in combination with vancomycin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 30: 892-895, 1986.
21. Whiting JL, Cheng N, Chow AW. Interaction of ciprofloxacin with clindamycin, metranidazole, cefotaxin, cefotaxime, and mezlocillin against Gram positive and Gram negative anaerobic bacteria. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 31: 1379-1382, 1987.
22. Piddock LJW, et al; Quinolone/Ureidopenicillin cross resistance, Lancet 2: 907, 1987.
23. Wolfson JS. Quinolone antimicrobial agents: adverse effects and bacterial resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 8: 1080-1092, 1989.
24. Hooper DC. et al: Mechanisms action and of resistance to ciprofloxacin American Journal of Medicine 82: (suppl 4A) 12-20, 1987.
25. Brown A, Smith G. Treatment of sepsis in patients with neoplastic diseases with intravenous ciprofloxacin. American Journal of Medicine 87 (suppl 5A) 266-268, 1989.
26. Daly K. et al. Brief report: Intravenous and sequential intravenous and oral ciprofloxacin in the treatment of severe infections. American Journal of Medicine 87 (suppl 5A): 232-234, 1989.

27. Kotlainen P et al. Emergence of ciprofloxacin resistant coagulase-negative staphylococcal skin flora in immunocompromised patients receiving ciprofloxacin. *Journal of Infectious Diseases* 161: 41-44, 1990.
28. Murphy PG, Ferguson WP. *Corynebacterium jeikeium* (Group JK) resistance to ciprofloxacin emerging during therapy. *Journal of Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 20: 922-923, 1987.
29. Blumberg J. et al. Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin susceptible and resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Infectious Diseases* 163: 1279-1285: 1991.
30. Greenberg et al: Treatment of bone, joint and soft tissue infections with oral ciprofloxacin *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31: 151-155, 1987.
31. Piddock LJV et al: Quinolone/ ureidopenicillin cross resistance. *Lancet* 2: 907, 1987.
32. Preheim LC et al: Oral ciprofloxacin in the treatment of elderly patients with complicated urinary tract infections due to trimethoprim/sulfamethoxazole- resistant bacteria. *American Journal of Medicine* 82 (suppl 4A): 295-300, 1987.
33. Koatz L. et al: Ciprofloxacin versus vancomycin in the therapy of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 17: 281-289, 1989.
34. Strunk et al: Comparison of ciprofloxacin with azlocillin plus tobramycin in the therapy of experimental *Pseudomonas aeruginosa* endocarditis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 28: 428-432, 1985.
35. Henry J et al: Treatment of methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis with ciprofloxacin or vancomycin alone or in combination with rifampin *American Journal of Medicine* 82: 73-75, 1985.
36. Norden CW, Shinnors E. Ciprofloxacin as therapy for experimental osteomyelitis caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Infectious Diseases* 151: 291-294, 1985.
37. Kemmerich B et al. Comparative efficacies of ciprofloxacin, ampicillin and chloramphenicol in treatment of experimental *Haemophilus influenzae* pneumonia. *Journal of Antimicrobial chemotherapy* 20: 77-83, 1987.
38. Schiff JB et al. Comparative activities of ciprofloxacin, ticarcillin, and tobramycin against experimental *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 26: 1-4 1984.

39. Rolin M et al: Comparative efficacy of pefloxacin and six other antimicrobial agents on *Staphylococcus aureus* experimental abscesses. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 17 (suppl B): 49-52, 1986.
40. Zeiler HJ, Voigt WH. Efficacy of ciprofloxacin on stationary-phase bacteria in-vivo. *American Journal of Medicine* 82 (suppl 4A): 87-91, 1987.
41. Peerbooms PGM, Maclaren DM. Comparative activities of five antimicrobial agents in experimental *Proteus* pyelonephritis in mice. *Pharmaceutisch weekblad Scientific Edition* 9: 30-32, 1987.
42. Ljungberg B et al. Influence of ciprofloxacin on the colonic microflora in young and elderly volunteers: no impact on the altered drug absorption. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 22: 205-208, 1990.
43. Scully BE et al. Effect of ciprofloxacin on fecal flora of patients with cystic fibrosis and other patients treated with oral ciprofloxacin. *American Journal of Medicine* 82 (suppl 4A): 336-338, 1987.
44. Holt HA et al. Effect of oral ciprofloxacin on the fecal flora of healthy volunteers. *European Journal of Clinical Microbiology* 5: 201-205, 1986.
45. Bergan T et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin and effect of repeated dosage on salivary and fecal microflora. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 29: 298-302, 1986.
46. Schuluter G. Ciprofloxacin review of potential toxicologic effects. *American Journal of Medicine* 82 (suppl 4A): 91-93, 1987.
47. Schacht et al. Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin. In Neu HC (Ed) *Ciprofloxacin: clinical monograph* pp69, 79, ADIS Press International Ltd, Manchester, 1988.
48. Arcieri G. et al: Ciprofloxacin: an update on clinical experience. *American Journal of Medicine* 82 (suppl 4A) 381-386, 1987.
49. Bergam T. Pharmacokinetics of ciprofloxacin with reference to other fluorinated quinolones. *Journal of Chemotherapy* 1: 10-17, 1989.
50. Le Bell M. Ciprofloxacin: chemistry mechanism of action, resistance, antimicrobial spectrum, pharmacokinetics, clinical trials and adverse reactions. *Pharmacotherapy* 8: 3-33, 1988.
51. Roush MK, Dupuis RE, DIAS Rounds. Significance of the ciprofloxacin- antacid interaction. *DICP, Annals of Pharmacotherapy* 25: 473-475, 1991.

52. BerNard A, Mareau D, Lauwerys R: Comparison of retinal binding protein and beta-2 microglobulin in urine for the early detection of tubular proteinuria. *Clin Chem Acta*, 126-131; 1982.
53. Hirata CA, et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous and oral ciprofloxacin in elderly patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 33: 1927-1931, 1989.
54. Plaisance KI et al. Effect of renal function on the bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 34: 1031-1034, 1990.
55. Kalyonides GJ. Metabolic and tubulointersititial cells: role in nephrotoxicity. *Kidney Int.* 363: 591-640, 1991.
56. Joos B, et al. Comparison of high liquid chromatography in serum and urine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31: 527-530, 1987.
57. Giamarellou H, et al: Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *American Journal of Medicine* 87 (suppl 5A): 49-51, 1989.
58. Rohwedder R et al. Non-renal elimination of ciprofloxacin. *Medical Microbiology Towards 2000*, Hong Kong, May 1987.
59. Ljungberg B, Nilson Ehle I. Pharmacokinetics of intravenous ciprofloxacin at three different doses. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 22: 715-720, 1980.
60. Akalin HE. Quinolones in the treatment of acute bacterial diarrheal diseases. *Drugs*, 45 (suppl 3): 114-118, 1993.
61. Lode H et al. Comparative fluoroquinolone pharmacokinetics and metabolism. In Lode (Ed.) *Ciprofloxacin in clinical practice: new light on established and emerging issues*. Congress, 10-12, May 1990, Berlin, pp21-31, Scher Verlag GmbH, Stuttgart, 1990.
62. Wingender B et al. Mechanism of renal excretion of ciprofloxacin (Bay o 1867), a new quinolone carboxylic acid derivative in human. Abstract 621 of the 4th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Rhodes-1984.
63. Vonce- Bryan et al. Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Clinical Pharmacokinetics* 19: 434-461, 1990.
64. Bergan T et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin tablets in renal failure: influence of hemodialysis 31: 589-593, 1987.
65. Rohwedder M. et al. Transintestinal elimination of ciprofloxacin. *Chemotherapy* 36: 77-84, 1990.

66. Forrest A, et al. Relationship between renal function and disposition of oral ciprofloxacin .
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 32: 1537-1540, 1988.
67. Wenk M et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with normal and impaired renal
function. Reviews of Infectious Diseases 10 (suppl 1): 110-111, 1988.
68. Gialdroni Grossi GG et al. Pharmacokinetics of oral ciprofloxacin in sick patients, In Lode (Ed.)
Ciprofloxacin in clinical practice new light on established and emerging issues, Cogress, 10-12
May, 1990, Berlin, pp72-75, Schwer. Verlag GmbH, Stuttgart, 1990.
69. Boelart J et al. The pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with impaired renal function,
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 16: 87-93, 1985.
70. Dharmasena D et al. Pharmacokinetics of intraperitoneal ciprofloxacin in patients on CAPD.
Journal of Antimicrobial Chemotherapy 23: 253-259, 1989.
71. Terziivanov D, Schotl H. Ciprofloxacin kinetics in patients with liver impairment. In Lode (Ed.)
Ciprofloxacin clinical practice; new light on established and emerging issues. Congress, 10-12
May, 1990 Berlin, pp73-80, Schwer Verlag GmbH, Stuttgart 1990.
72. Bergan T. Extravascular penetration of ciprofloxacin, A review; Diagnostic Microbiology and
Infectious Disease 13 (2);103-114,1990.
73. Hirata CAI, et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous and oral ciprofloxacin in elderly
patients. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 83: 1907-1931, 1989.
74. Ljumberg B, et al Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the elderly: increased oral bioavailty and
reduced renal clearance. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 8:
515-520, 1989.
75. Guay DRP et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of oral ciprofloxacin in elderly
patients. International Journal of Clinical Pharmacology. Therapy and Toxicology 26: 279-284,
1988.
76. Möller M. Ciprofloxacin therapy in outpatients with lower respiratory tract infections.
International Journal of Clinical Practice 6 (suppl 1): 72-76 1990.
77. Campoli-Richards DM et al. Ciprofloxacin. A review of its antibacterial activity,
pharmacokinetics properties and therapeutic use. Drugs 35: 373-447, 1988.

78. Fass RJ, et al. Ciprofloxacin in the treatment of serious lower respiratory tract infections. In Lode (Ed.) Ciprofloxacin in clinical practice; new light on established and emerging uses, Congress, 10-12 May, 1990, Berlin pp 143-147, Schwer Verlag GmbH, Stuttgart, 1990.
79. Meyer LD. Role of the quinolone in the treatment of legionellosis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 28: 623-625, 1991.
80. Petersen PK et al. Prospective study of lower respiratory tract infections in an extended- care nursing home program potential role of oral ciprofloxacin. American Journal of Medicine 85: 164-171, 1988.
81. Piccirillo JE, Pomes SM. Ciprofloxacin for the treatment of chronic ear diseases. Laryngoscope 99: 510-513, 1989.
82. Matsumoto T. et al. Efficacy of single uncomplicated cystitis. Proceeding of the 3rd International Symposium on New Qinolones. Vancouver, Canada, 12-14 Jul 1990, European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, p5, 1990.
83. Campoli-Richard et al. Ciprofloxacin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic use. Drugs 35: 373-447, 1988.
84. Leal Del Rosel P. et al. Surgical and antibiotic management of soft tissue infectious with ciprofloxacin. International Journal of Clinical Practice 6 (suppl 1): 77-79, 1990.
85. Morrby SR. Ciprofloxacin in the treatment of acute and chronic osteomyelitis: a review. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 60: 74-78, 1989.
86. Wispelwey B, et al. Ciprofloxacin in the treatment of *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. A review. Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases 13: 169-171, 1990.
87. Mader JT, et al. Oral ciprofloxacin compared with standart parenteral antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. Journal of Bone and Join Surgery 72-A: 104-110, 1990.
88. Levenson MJ, et al. Ciprofloxacin drug of choice in the treatment of malignant external otitis (MEO). Laryngoscope 101: 821-824, 1991.
89. Chessbrough U et al. Qinolones in children with invasive salmonellosis. Lancet 338: 127,1991.
90. Lassus A et al. Ciprofloxacin versus amoxycilin and propenisid in the treatment of uncomplicated gonorrhoea. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 60 (suppl.) 58-61, 1989.
91. Shasmugaratnam K et al. Single dose ciprofloxacin to treat women with gonorrhoea. Genitourinary Medicine 65: 129-132, 1989.

92. Hooten et al. Ciprofloxacin compared with doxycycline for non-gonococcal urethritis ineffectiveness against *Chlamydia trachomatis* due to relapsing infection. Journal of the American Medical Association 264: 1418-1421, 1990.
93. Pichler HE, et al. Clinical efficacy of ciprofloxacin compared with placebo in bacterial diarrhea. American Journal of Medicine 82 (suppl 4A): 329-332, 1987.
94. Lightfoot NF, et al. Management of institutional outbreaks of salmonella gastroenteritis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 26 (suppl) 37-46, 1990.
95. Pithie AD- Wood MJ. Treatment of typhoid fever and infectious diarrhoea with ciprofloxacin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 26 (suppl F). 47-53, 1990.
96. Pichler HE, et al. Ciprofloxacin in the treatment of gastrointestinal infection. International Journal of Clinical Practice 6 (suppl 1): 37-43, 1990.
97. Schönwald S, et al. Brief report: ciprofloxacin in the treatment of gram-negative bacillary meningitis. American Journal of Medicine 87 (suppl 5A): 248-249, 1989.
98. Chiu J, et al. Treatment of disseminated Mycobacterium avium complex infection in AIDS with ampicillin, ethambutol, rifampin and ciprofloxacin. Annals of Internal Medicine 113: 358-361, 1990.
99. Pies FD, Yomese KK, et al. Ciprofloxacin treatment of soft tissue and respiratory infections in a community outpatient practice. American Journal of Medicine 82 (suppl 4A): 236-238, 1987.
100. Scully BE-Neu HC. Treatment of serious infections with intravenous ciprofloxacin American Journal of Medicine 82 (suppl 4A): 369-375, 1987.
101. Ryan JL et al. Oral ciprofloxacin in resistant urinary tract infections. American Journal of Medicine 82 (suppl 4A): 303-306, 1987.
102. Giamarellou H, Galanakis N. Use of intravenous ciprofloxacin in difficult-to-treat infections. American Journal of Medicine 82 (suppl 5A): 346-351, 1987.
103. Greenberg RN et al. Treatment of bone, joint, and soft tissue infections with oral ciprofloxacin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 31: 151-155, 1987.
104. Price RG. Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease, Toxicology, 23: 99-134; 1982.
105. Mehtar S et al. Ciprofloxacin in the treatment of infections caused by gentamicin resistant Gram negative bacteria. European Journal of Clinical Microbiology 5: 248-251, 1986.
106. Chapman ST et al. Resistance to ciprofloxacin Lancet 2: 39, 1985.

107. Saully BE, Neu HC et al. Oral ciprofloxacin therapy of infections caused by multiple resistant bacteria other than *Pseudomonas aeruginosa*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 18 (suppl D): 179-185, 1986.
108. Parry MF et al. Comparative activity of ciprofloxacin and other new agents against 1454 clinical isolates at a community hospital. Current Therapeutic Research 38: 755-761, 1985.
109. Smith SM et al. Activity of ciprofloxacin on methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 17: 287-295, 1985.
110. Murphy PG, Ferguson WP. *Corynebacterium jeikeium* (group JK) resistance to ciprofloxacin emerging during therapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 20: 922-923, 1987
111. Azadian BS et al. Emergence of ciprofloxacin and ampicillin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 18: 771, 1986.
112. Davey PG et al. Post-marketing surveillance of quinolones 1988-1990, European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 10:384-389, 1991.
113. Norrby SR. Side effects of quinolones: comparisons between quinolones and other antibiotics. European Journal of Microbiology and Infectious Diseases 10:378-383, 1991.
114. Schacht P et al. Safety of oral ciprofloxacin. An update based on clinical trial results. Am. Jour. of Infect Dis. 60 (suppl): 116-119, 1989.
115. Arcieri GM. et al. Safety of intravenous ciprofloxacin. A review. Am. Jour. of Med. 87 (suppl 5A): 92-97, 1989.
116. Rahm V, Schacht P. Safety of ciprofloxacin. A review. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 60 (suppl). 120-128, 1989.
117. Black A et al. Tolerance and safety of ciprofloxacin in pediatric patients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 26 (suppl F): 25-29, 1990.
118. Prince RA et al. Effect of quinolone antimicrobial on theophylline pharmacokinetics. Journal of Clinical Pharmacology 29: 650-654, 1989.
119. Kara M et al. Clinical and chemical interactions between iron preparations and ciprofloxacin. British journal of Clinical Pharmacology 31: 257-261, 1991.
120. Jolson HM et al. Adverse reaction reporting of interaction between warfarin and fluoroquinolones. Archives of Internal Medicine 151: 1003-1004, 1991.
121. Wedeen R. P. Occupational renal diseases. Am. J. Kidney Dis. 3:241, 1984.

122. Word J.M., and Furie, K.A. The nephrotoxic effects of cisdiammine- dichloroplatinum (11) (NSC-119875) in male F344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 385: 535, 1976.
123. Gilbert D.N., Houghton D.C., Bennet W.M., et al: Reversibility of gentamicin nephrotoxicity in rats: Recovery during continued drug administration. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 160: 99, 1979.
124. Myers B.: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int.* 39:964, 1986.
125. Lipsky J.L., Cheng L., et al. Gentamicin uptake by renal tubular brush border membrane. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 215: 390, 1980.
126. Sastrasin M. et al: Identification of the aminoglycoside receptor of renal brush border membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 222: 350, 1982.
127. Williams P.D., et al. Inhibition of renal Na^+ , K^+ adenosine triphosphatase by gentamicin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 231:248. 1984.
128. Weinberg J., et al. Distribution of gentamicin among subcellular fractions from rat renal cortex. *Biochem. Pharmacol.* 34:1779, 1985.
129. Bennett W., et al. Experimental gentamicin nephrotoxicity can be prevented by polyaspartic acid. *Kidney Int.* 33: 353, 1988.
130. Tune B., et al. Mechanisms of cephaloridine and cephaloglycan. *Kidney Int.* 28:591, 1980.
131. Safirstein R., et al. Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int.* 25: 753, 1984.
132. Weinberg J., et al. Alteration in renal cortex cation homeostasis during mercuric chloride and gentamicin nephrotoxicity. *Exp. Molec. Pathol.* 39:43, 1983.
133. Quarum M., et al. Increasing dietary calcium moderates experimental gentamicin nephrotoxicity. *J. Lab. Clin. Med.* 103:104, 1984.
134. Humes H.D., et al. Calcium is a competitive inhibitor of the gentamicin- renal membrane binding interaction and dietary calcium supplementation protects against gentamicin nephrotoxicity. *J. Clin. Invest.* 73: 134, 1984.
135. Mason R.P. et al. Free radical intermediates in the metabolism of toxic chemicals. *Free radicals in biology* 5. Academic Press, New York, p161, 1982.
136. Zenser T.V., et al. Enzyme systems involved in the formation of reactive metabolites in the renal medulla: Co-oxidation via prostaglandin H synthetase. *Fund Appl. Toxicol.* 4:922, 1984.

137. Mohandes J. et al. Metabolic oxidation of acetaminophen mediated by cytochrome P-450 mixed function oxidase and prostoglandin endoperoxidase synthetase in rabbit kidney. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 61: 252, 1981.
138. Kuo C., et al. A possible mechanism of cephaloridine- induced nephrotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 67:78, 1983.
139. Mela- Riker L.M. et al. Renal mitochondrial integrity during continuous gentamicin treatment. *Biochem. Pharmacol.* 35: 979, 1986.
140. Just M., et al. The renal handling of polybasic drugs. Gentamicin and aprotinin in intact animals. *Naunyn Salmiedbergs Arch. Pharmacol.* 300:57, 1977.
141. De Broe M.E., et al. Early effects of gentamicin, tobramycin and amikacin on the human kidney. *Kidney Int.* 25:643, 1984.
142. Koloyanides G., et al. Aminoglycoside- induced functional and biochemical defects in the renal cortex. *Fund. Appl. Toxicol.* 4:430, 1984.
143. Porter G. A., Bennett W.M. Nephrotoxin-induced acute renal failure. In Bremer. B.M. and Stein J.H. (eds): *Acute Renal Failure*. Churchill Livingstone. New york, p123, 1980.
144. Kleinknicht D., et al. Drug associated acute renal failure: A prospective multicenter report. *Proc. EDTA-ERA* 22: 1002, 1988.
145. Benntt W.M., et al. Drug related syndromes I clinical practice. *Ann. Intern. Med.* 87:582, 1977.
146. Miller T.R., et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure. A prospective study. *Ann. Intern. Med.* 89:47, 1979.
147. De Broe M.E., et al. Drug-induced nephrotoxicity: An international symposium. *Am. J. Kid. Dis.* 8: 283, 1986.
148. Cooper K., et al. Nephrotoxicity of common drugs in clinical practice *Arch. Intern. Med.* 147:1213, 1987.
149. Hook J.B., et al. Potentiation of action of nephrotoxic agents by environmental contaminants. In Porter. G. A. (ed): *Nephrotoxic mechanisms of drugs and enviromental toxins* Plenum Medical Book Co., New York, p345, 1982.
150. Gorrry JE. et al. Gentamicin-associated acute failure. *Arch. Intern. Med.* 136:1101, 1976.
151. Cronin RE., et al. Naturel history of aminoglikozid nephrotoxicity in the dog. *J. Lab. Clin. Med.* 95:463, 1980.

152. Dahlgren JG., et al. Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 8:58,1975.
153. Smith CR., et al. Studies of risk factors for aminoglikozid nephrotoxicity *Am. J. Kidney Dis.* 8:308, 1986.
154. Zager RA. Endotoxemia, renal hypoperfusion and fever: Interactive risk factors for aminoglikozid and sepsis associated acute renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 20:223-230, 1992.
155. Humes HD. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int.* 33:900, 1988.
156. Williams PD., et al. Inhibition of renal membrane binding and nephrotoxicity of aminoglikozids. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 237:919, 1986.
157. Jose PA., et al. Acute renal effects of amphotericin B. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 137:224, 1971.
158. Burges JL., et al. Nephrotoxicity of amphotericin B with emphasis on changes in tubular function. *Am. J. Med.* 53:77, 1972.
159. Branch RA. Prevention of amphotericin B induced renal impairment. *Arch. Intern. Med.* 148:2389, 1988.
160. Ten RM., et al. Acute interstitial nephritis: immunologic and clinic aspects. *Mayo Clin Proc* 63:921, 1988.
161. Tune BM., et al. The renal mitochondrial toxicity of beta lactam antibiotics: in vitro effects of cephaloglycin and imipenem. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1:815-821, 1990.
162. Bendidjian JP., et al. Additive nephrotoxicity of cephalosporines and aminoglikozids in the rabbits. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218:618-635, 1981.
163. Browning MC., et al., Interaction of ischemic and antibiotic-induced injury in the rabbit kidneys. *J. Infect. Dis.* 147:341-351, 1983.
164. Tune BM., et al. Augmentation of antibiotic nephrotoxicity by endotoxemia in the rabbit. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 234:425-430, 1985.
165. Van ypersele de Strihov C. Acute oliguric interstitial nephritis. *Kidney Int.* 16:751, 1979.
166. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int.* 35:1257, 1989.
167. Galpin JE., et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J. Med.* 65:756, 1978.
168. Kincald-Smith P. Analgesic abuse and the kidney. *Kidney Int.* 17:250, 1980.

169. Lillehey E., et al. β_2 Microglobulin and membrane proteins. *Pathobiol Ann.* 9:49-80, 1979.
170. Dennis V., et al. Proteinuria. In Seldir, D.W., and Giebisch V. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. River Press, New York, p1805, 1985.
171. Evin PE., Wibell L. Serum levels and urinary excretion of beta 2- microglobulin in apparently healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 26: 69, 1972.
172. Friberg L., et al. *Cadmium in the environment*. CRC Press, Cleveland, 1974.
173. Gayer R. Cadmium nephropathy. In Porter, G.A. (ed): *Nephrotoxic Mechanism of Drugs and Environmental Toxins*. Plenum Medical Book Co., New York/London, p305, 1982.
174. Goodall A., et al. Effects of freezing on the estimated amounts of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine, as determined by radioimmunoassay. *Biochem. J.* 189:533, 1980.
175. Portman R., et al. Use of β_2 Microglobulin to diagnose tubulointerstitial renal lesions in children. *Kidney Int.* 30:91, 1986.
176. Plummer D., et al. Assessment of renal injury by urinary enzymes. *Uremia Invent.* 9:97, 1985.
177. Harrison D., et al. Distribution of glutathion S transferase isoenzymes in human kidney: Basis for possible markers of renal injury. *J. Clin. Pathol.* 42:624, 1989.
178. Mueller P. et al. Stabilization of alanine aminopeptidase, gamma- glutamyltransferase and N-acetyl- β - D-glucosaminidase in normal urine. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 15:343, 1986.
179. Palmieri L., et al. Enzymuria as a marker of renal injury and disease: Studies of acetyl- β -glucosaminidase, alanine aminopeptidase, and lysozyme in patients with renal disease. *Contrib. Nephrol.* 42:123, 1984.
180. Dubach UC., et al. Use of urinary enzymes as markers of nephrotoxicity. *Toxicol. Lett.* 46:193, 1988.
181. Muller PW, Neil MI, Steinberg KK. Stabilization of alanine aminopeptidase, gamma-glutamyltransferase and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in normal urine. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 15:353, 1986.
182. Bennett WM., Porter GA. Overview of clinical nephrotoxicity; in Hook JB Goldstein RS (eds): *toxicology of the Kidney*. New York, Raven Press, pp61-97, 1993.
183. Price RG. The role of (NAG) N-acetyl-b-D-glucosaminidase in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 38(suppl 1):14-19, 1992.

184. Matterheimer H. Enzymes in renal disease. *Ann Clin Lab Sci*; 7: 422-432, 1977
185. Tataranni G., et al. Usefulness of the assessment of urinary enzymes and microproteins in monitoring siklosporin nephrotoxicity. *Nephron* , 60: 314-318,1992.
186. Buidmann EA., et al. Production of less chronic nephrotoxicity by siklosporin G than siklosporin A in a low salt rat model Transplantation, 55: 969-970, 1993.
187. Hofmeister R., et al. Value of enzyme determination urine for diagnosis of nephrotoxicity in rats. *Clin Chem Acta*, 160: 163-167,1986.
188. Verpooten GF., et al. Immunoassay in urine of a specific marker for proximal tubular S₃ segment. *Clin Chem*, 38: 642-647, 1992.
189. Nouwen EJ., et al. EGF and TGF are differantially localized along distal nephron segments in the adult and fetal human monkey (abstract). *J Am Soc Nephrol*, 4: 472, 1993.
190. Lauwers RR., et al. Early detection of the nephrotoxic effects of industrial chemical: State of the art and future prospects. *Am J Ind Med*, 11: 275-285, 1987.
191. Muti A. Detection of renal disease in humans. Developing merkers and methods. *Toxicol Lett*, 46: 177-191, 1989.
192. Dennis V., et al. Proteinuria; in Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. New York, River Press, 1805, 1985.
193. Morgensen CE. Urinary albumin excretion in early and long term juvenile diabetes. *Scand J Clin Lab Invent*, 281: 101, 1971.
194. Parving HH., et al. Increased urinary albumin-excretion rate in bening essential hypertension. *Lancet*, II: 1190-1192, 1974.
195. George A., et al. Urinary biomarkers and nephroyoxicty *Miner Electrolyte Metab*. 20: 181-186, 1994.
196. Arcieri G., August R., et al. Clinical experience with ciprofloxacin in The USA. *European Journal of Clinical Microbiology*. 5: 220-225, 1986.
197. Hathon JW. Critical apprisol of antimicrobials for prevention of infections in immuncomprimesed hosts. *Hematol Oncol Clin North Am*. 7:1051,1993.
198. Rippelmeyer DJ., et al. Ciprofloxacin and allergic interstitial nephritis (letter) *Ann Intern Med*, 109 (2): 170, 1988.

199. Gerritsen WR., et al. Ciprofloxacin-induced nephrotoxicity *Nephrol Dial Transplant*, 2(5): 382-383, 1987.
200. Hootkins R., et al. Acute renal failure secondary to oral ciprofloxacin therapy; a presentation of three cases and a review of the literature. *Clin Nephrol*, 32(2): 75-78, 1989.
201. Ying LS., Johnson LA. Ciprofloxacin-induced interstitial nephritis. *Clin Pharm*, 8: 518-521, 1989.
202. Jimmi H. et al. Renal dysfunction associated with ciprofloxacin. *Pharmacotherapy* 10 (5): 337-340, 1990.
203. Muray KM et al., Suspected ciprofloxacin-induced interstitial nephritis DICP, *The Annals of Pharmacotherapy* 24: 379-380, 1990.
204. George JM., et al. Acute renal failure after an overdose of ciprofloxacin. *Arch Intern Med*, 151: 620, 1990.
205. Christ W., et al. Specific toxicologic aspects of the quinolones. *Rev Infect Dis*, 10 (suppl 1): 141-146, 1988.
206. Sigadur B., et al. Crystalluria and ciprofloxacin, influence of urinary pH and hydration, *Chemotherapy* 32:408-417, 1986.
207. Boelaert J. et al. Case report of renal failure norfloxacin therapy. *Clin Nephrol*, 25:272, 1986.
208. Malik TA, et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low risk neutropenia: Results of a prospective randomized trial *Am J Med* 98:224,1995.
209. Garlonda F., et al. Ciprofloxacin-induced hematuria, *Infection*, 13:177-178, 1985.
210. Malik TA, et al. Approach to treatment of febrile cancer patients with low risk neutropenia. *Hematol Oncol Clin north Am.* 1993;7:919.
211. Falkenberg FW, Mondorf AW. Investigation on renal tolerability of ciprofloxacin with tests based on monoclonal antibodies. *Infections* 16(suppl 1): 69-72, 1988.
212. Mc Clain JB., et al. Cerebrospinal fluid concentration ciprofloxacin in subjects with uninfamed meninges. *J Antimicrob Chemother* 21: 808-809, 1988.
213. Wolff M., et al. Penetration of ciprofloxacin into cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis *Antimicrob Agents Chemother* 31: 899-902, 1987.
214. Ingham B., et al. Arthropathy induced by antibacterial fused N-alkyl-4-pyridone-3-carboxylic acids. *Toxicol Lett* 1;21-26, 1977.

215. Salam MA., Bennis ML. Therapy for shigellosis. I. Randomized, double-blind trial of Nalidixic acid in childhood shigellosis, *J Pediatr* 113:901-907, 1988.
216. Alfaham M et al. Arthropaty in a patient with cystic fibrosis taking ciprofloxacin. *Br Med J* 295:699, 1987.
217. Thomas T. Rubio. Ciprofloxacin In the treatment of Pseudomonas infection in children with cystic fibrosis, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 13(2): 153-155, 1990.
218. Slavko S., et al. Brief report: Ciprofloxacin in the treatment of Gram-negative bacillary meningitis, *The American Journal of Medicine* 87(suppl 5A): 5A-248S, 1989.
219. Katherine F., et al A prospective randomized comporison of ceftazidime and ciprofloxacin on initial empiric monotherapy in neutropenic patients with fever 87(suppl 5A). 5A-269S, 1989.
220. Ciprofloxacin product monograft 1987 Miles Inc.
221. Schiuter G, Ciprofloxacin: Toxicologic evaluation of aditional safety data. *American Journal of Medicine*, 87 (suppl 5A): 37-39, 1988.
222. Mayer DG: Overview of toxicological studies. *Drugs*, 34 (suppl 1): 150-153, 1987.
223. Başaran K, et al: Effects of ciprofloxacin on chromosomes, and hepatic and renal functions in rats, *Chemotherapy*, 39: 182-188, 1993.
224. William K, Kenneth V, et al: Ciprofloxacin-induced nephrotoxicity in patients with cancer. *Arch. Intern. Med.* 153: 1258-1262, 1993.