



Hamit Zafer AKSOY ^{1, a}
 Firdevs AKSOY ^{2, b}
 Ayten LİVAOĞLU ^{3, c}
 Ahmet MENTEŞE ^{4, d}
 Mehmet ERDEM ^{5, e}
 Süleyman TÜREDİ ^{6, f}
 Serhat ATALAR ^{7, g}
 Hasan Rıza AYDIN ^{1, h}

¹ Trabzon Üniversitesi,
 Tıp Fakültesi
 Üroloji Anabilim Dalı,
 Trabzon, TÜRKİYE

² Karadeniz Teknik Üniversitesi,
 Tıp Fakültesi,
 Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
 Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
 Trabzon, TÜRKİYE

³ Trabzon Üniversitesi,
 Tıp Fakültesi,
 Patoloji Anabilim Dalı,
 Trabzon, TÜRKİYE

⁴ Karadeniz Teknik Üniversitesi,
 Tıp Fakültesi,
 Klinik Biyokimya Anabilim Dalı,
 Trabzon, TÜRKİYE

⁵ Malatya Turgut Özal Üniversitesi,
 Tıp Fakültesi,
 Klinik Biyokimya Anabilim Dalı,
 Malatya, TÜRKİYE

⁶ Trabzon Üniversitesi,
 Tıp Fakültesi,
 Acil Tıp Anabilim Dalı,
 Trabzon, TÜRKİYE

⁷ Sağlık Bakanlığı Ordu Devlet
 Hastanesi,
 Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
 Ordu, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0001-8860-5706

^b ORCID: 0000-0002-1926-1273

^c ORCID: 0000-0001-9168-6113

^d ORCID: 0000-0003-2036-5317

^e ORCID: 0000-0002-9100-2479

^f ORCID: 0000-0002-6500-3961

^g ORCID: 0000-0001-6140-2167

^h ORCID: 0000-0002-6272-6929

Geliş Tarihi : 22.01.2025
 Kabul Tarihi : 06.02.2026

Yazışma Adresi

Hamit Zafer AKSOY
 Trabzon Üniversitesi,
 Tıp Fakültesi,
 Üroloji Anabilim Dalı,
 Trabzon - TÜRKİYE

hamitzaferaksoy@hotmail.com

ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
 2026; 40 (2): 124 - 131
 http://www.fusabil.org

Kolistinin Böbrek ve Testisteki Toksik Etkisi Pentoksifilin ile Önlenebilir mi? *

Amaç: Kolistin kullanımının böbrek ve testislerde oluşturduğu etkileri tespit etmek ve bu etkileri önlemede pentoksifilin kullanımının yaratacağı etkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yirmi bir adet rat 3 gruba ayrılarak 7 gün boyunca intraperitoneal olarak 1. gruba serum fizyolojik, 2. gruba 300.000 IU/kg kolistin, 3. gruba 50 mg/kg pentoksifilin+300.000 IU/kg kolistin uygulandı. 1., 4., 7. günlerde metabolik kafeste ratların idrarları toplanarak N-asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG) ve kreatinin düzeyleri araştırıldı. Çalışmanın başlangıcında ve sonunda kan üre azotu ve kreatinin düzeylerine bakıldı. Çalışma sonunda her iki testis ve böbrek dokusu ve serum örneklerinde malondialdehit (MDA), total oksidatif status (TOS), total antioksidatif status (TAS), oksidatif stress index (OSI) düzeyleri bakıldı. Her iki böbrek ve testisten elde edilen dokular histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Histopatolojik incelemede testislerde fark tespit edilmez iken, böbreklerde kolistin grubunda hasar olduğu, kolistin+pentoksifilin grubunda pentoksifilin kullanımının bu hasarın önlendiği ($p<0.05$) tespit edildi. Serum TAS, serum OSI, sağ böbrek TOS, sağ böbrek OSI, sol böbrek MDA düzeylerine bakıldığında kolistin grubunda oksidatif hasar geliştiği ve kolistin+pentoksifilin grubunda bu hasarın önlendiği ($p<0.05$) tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda pentoksifilin kullanımının kolistin ilişkili nefrotoksisteyi önlediği histopatolojik ve biyokimyasal bulgularla desteklenmektedir. Gelecekte pentoksifilin kolistinle birlikte uygulandığında, kolistin ilişkili nefrotoksistenin önleneceği ve renal fonksiyonların korunmasında destekleyici bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolistin, pentoksifilin, nefrotoksiste, testis

Can the Toxic Effect of Colistin on Kidney and Testicles Be Prevented By Pentoxifylline?

Objective: We aimed to determine the effect of colistin use on the kidneys and testicles and to see the effect of pentoxifylline use in preventing these effects.

Materials and Methods: Twenty-one rats were divided into three groups and administered intraperitoneally for seven days: Group 1 received saline solution, Group 2 received 300,000 IU/kg colistin, and Group 3 received 50 mg/kg pentoxifylline+300,000 IU/kg colistin. On the 1st, 4th and 7th days, the urine of the rats in the metabolic cage was collected and N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) and creatinine levels were investigated. Blood urea nitrogen and creatinine levels were measured at the beginning and end of the study. At the end of the study, malondialdehyde (MDA), total oxidative status (TOS), total antioxidative status (TAS), oxidative stress index (OSI) levels were measured in both testicular and kidney tissue and serum samples. Tissues obtained from both kidneys and testicles were examined histopathologically.

Results: While no difference was detected in the testicles by the histopathological examination, it was determined that damage occurred in the kidneys of the colistin group, and this damage was prevented by the use of pentoxifylline in the colistin + pentoxifylline group ($p<0.05$). It was determined that oxidative damage developed in the colistin group by observing the serum TAS, serum OSI, right kidney TOS, right kidney OSI, and left kidney MDA levels, and this damage was prevented in the colistin+pentoxifylline group ($p<0.05$).

Conclusion: Our study supports the histopathological and biochemical findings that pentoxifyllin administration prevents colistin-related nephrotoxicity. It is envisioned that in the future, pentoxifyllin administration in combination with colistin, may be used as a supportive treatment option to prevent colistin-related nephrotoxicity and preserve renal function.

Key Words: Colistin, pentoxifylline, nephrotoxicity, testis

Giriş

Kolistin grubu antibiyotiklerin klinik kullanımda nefrotoksik etkisi kullanım sırasındaki en önemli çekincelerden biridir. Son yıllarda dirençli gram negatif bakterilerle gelişen enfeksiyonlarda kullanımı artmıştır. Daha önce yapılmış olan insan ve hayvan çalışmalarında nefrotoksik etkisi net olarak ortaya konmuştur. Bu nefrotoksik etki

* Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No:2019/023).

kolistin kullanım dozu ve süresi ile ilifkilidir, nadir de olsa kalıcı olabilmekte ve böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir. Kolistin nefrotoksik etkilerinden biri oksidatif stres ve hücre hasarıdır (1). Bu hasarı önlemek için daha önce antioksidan ajanlarla çalışmalar yapılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (2-5). Kolistin böbrek ve diğer organlar üzerindeki etkileri araştırılmış olmakla beraber testis üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır.

Pentoksifilin antioksidan etkinliği olan bir ajandır. Pentoksifilin fosfodiesteraz inhibitörü olarak siklik adenosin monofosfat birikimine yol açarak bu etkiyi oluşturmaktadır. Proinflamatuvar kemokinler, sitokinler ve adhezyon moleküllerinin azalmasına sebep olmakta, monosit ve granulositlerin aktivasyonunu azaltmakta, nötrofil oksidatif reaksiyonu ve zararlı oksijen radikallerinin oluşumuna engel olmaktadır. Pentoksifilin böylece antiinflamatuvar etkisini göstermekte, konnektif doku growth faktör oluşumunu, kollejen sentezini ve fibrozisi azaltmaktadır. Pektoksifilin farklı nedenlerle ortaya çıkan nefrotoksiteyi önlemedeki etkinliği yapılmış çalışmalarda net bir şekilde ortaya konmuştur (6, 7). Fakat kolistin oluşturduğu nefrotoksite üzerindeki etkileri araştırılmamıştır. Ratlarda yapılan çalışmalarda kolistin spermiler üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiş, krisin ve hesperidin bu etkileri önlediği ile ilgili çalışmalar ortaya konulmuştur (8, 9).

Bu çalışmada kolistin böbrek ve testisler üzerinde toksik etkisini ve pentoksifilin tedavisinin nefrotoksitite ve testisler üzerindeki koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Bu  alışma "Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu" ve "Hayvanlar ile yapılan Biyotip Araştırmalarında Uluslararası Rehber İlkeler" prensipleri doğrultusunda yapıldı ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik kurulundan onay alındı (ETİK KURUL NO 2018/18).

Bu çalışmada 10-12 haftalık 300±20gr ağırlığında 21 Sprague Dawley rat kullanıldı. Ratlar 3 gruba bölünerek ratların kafeslerde yemek ve suya serbest erişimi sağlandı. Birinci gruba günde 1 kez 0.5 mL serum fizyolojik (SF) (Grup 1), ikinci gruba 0.5 mL 300.000 /kg kolistin (Grup 2),    nc  gruba 0.5 mL 50 mg/kg pentoksifilin ve bundan 20 dakika sonra 0.5 mL 300.000 /kg kolistin intraperitoneal (IP) (Grup 3) olacak şekilde 7 gün boyunca uygulandı. Ratlar çalışmanın 1., 4., 7. günlerinde metabolik kafese alınarak idrarları toplandı. İdrarlarında NAG ve kreatinin düzeyleri araştırıldı. Ayrıca çalışmanın başlangıcında ve sonunda kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeylerine bakıldı. Çalışma sonunda ratlar sakrifiye edilip her iki testis ve böbreklerden doku alınıp bunlarda ve serum örneklerinde MDA, TOS, TAS, OSI düzeyleri bakıldı. Çalışmada biyokimyasal analiz için elde edilen idrar, serum ve doku örnekleri -80  C kaldırıldı ve analiz gününe kadar orada saklandı. Her iki böbrek ve testisten

elde edilen dokular histopatolojik olarak incelendi. Böbrek dokuları değerlendirilirken Yousef ve ark. (5)'nin tanımladığı skorlama sistemi, testis dokusu değerlendirilirken Johnson's skorlama sistemi kullanıldı (10). Çalışma esnasında 2. günde kolistin grubunda 1 rat hayatını kaybetti ve çalışma bu şekilde tamamlandı.

Histopatolojik İnceleme: Alınan sağ ve sol böbrekler %10'luk formaldehit ile sağ ve sol testisler ise Bouin solüsyonu ile tespit edildikten sonra rutin doku takip işlemi uygulandı. Daha sonra dokular parafine gömülüp 4-5 mikron kalınlıkta kesitler alınarak, H&E ile boyanıp ışık mikroskopunda değerlendirildi. Böbreklerin değerlendirilmesinde akut tübüler hasar ve derecesi değerlendirildi. Testislerin değerlendirilmesinde ise spermatogenetik aktivite değerlendirildi.

Rat idrarlarında NAG seviyeleri üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-R0647, Lot: 24LXPDB1PQ,  in Halk Cumhuriyeti) kullanılarak belirlendi.

Serum  rneklerinde MDA konsantrasyonu Yagi tarafından geliştirilen TBARS (Tiobarbituric Acid Reactive Substance) metodu kullanılarak tayin edildi (11). Böbrek ve testis dokularından elde edilen protein fazlarda MDA seviyelerinin belirlenmesi, MDA'nın asidik ortamda tiyobarbitürik asit ile oluşturduğu kompleksin renginin 532 nm'deki absorbansının    lmesi esasına dayanan metod modifiye edilerek yapıldı (12).

Serum, böbrek ve testis örneklerinde TOS ve TAS düzeyleri tayini kolorimetrik    m esasına göre çalışan ticari kitler kullanıldı.

OSI değerı hesabında TOS ve TAS değerleri kullanıldı. Bu hesaplama için TAS değerlerinin birimi, mmol troloks eşdeğerı/L cinsinden  mol troloks eşdeğerı/L cinsine dönüştürüldü ve formül ($OSI = [(TOS, \mu mol H_2O_2 \text{ eşdeğerı/L}) / (TAS, \mu mol troloks \text{ eşdeğerı/L}) \times 100]$)'  kullanılarak hesaplandı.

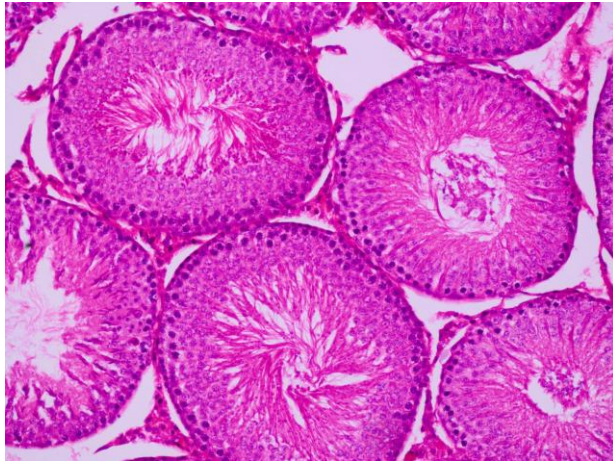
İstatistiksel Yöntem: Gruplardaki patolojik sonuçların değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Kruskal-Wallis Testinde istatistiksel anlamlı fark tespit edildiği durumlarda farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit için Mann-Whitney Testi kullanıldı. İdrar NAG ve kreatinin değerlerinin gruplar arasındaki farklılığın değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. İdrar NAG ve kreatinin değerlerinin grup içi günler arasındaki farklılığın değerlendirilmesinde Friedman Testi kullanıldı. Çalışma başlangıcı ve sonunda ratlardan alınan serum BUN ve kreatinin değerlerinin günler arasındaki değerlendirilmesinde Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanıldı. Doku ve serum örneklerinde MDA, TOS, TAS, OSI, düzeyleri Kruskal-Wallis Testi ile istatistiksel olarak farklılık açısından değerlendirildi. Kruskal-Wallis Testinde istatistiksel anlamlı fark tespit edildiği durumlarda farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit için Mann-Whitney Testi kullanıldı. Gruplar arasında $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Testislere ait incelemede; Grup 1'de tüm testisler düzenli yapıdaydı ve tam spermatogenetik aktivite vardı (Şekil 1). Grup 2 ve 3'de birer ratta testislerinde yer yer germ hücrelerinde disorganizasyon, ayrışma ve lümene dökülme izlendi. Diğer testisler düzenli yapıdaydı ve tam spermatogenetik aktivite gösteriyordu. Testislerin histopatolojik değerlendirmesi sonucu elde edilen Johnson's skoru Tablo 1'de verilmiştir.

Böbreklere ait incelemede; Her üç gruba ait sağ ve sol böbreklerde izlenen akut tübüler hasarın derecesi, etkilenen böbrek yüzdeleri ve semikantitatif skor tablo 2'de özetlenmiştir. Grup 1'de (kontrol grubu) morfolojik bulgular normal sınırlarda olup (Şekil 2), Grup 2'deki bir ratın sağ böbreğinde hafif hasar bulguları izlenirken diğerlerinde tübüllerde dilatasyon, sık tübüler cast formasyonu ve tübül epitel hücrelerinde nekroz şeklinde hafif-orta hasar bulguları mevcuttu (Şekil 3). 1 ratın her iki böbreğinde fokal alanda infarkt görüldü (Şekil 4).

Grup 3'de ise 3 ratın sağ böbreğinde hafif-orta hasar bulguları mevcut iken diğerlerinde hafif hasar bulguları görüldü.

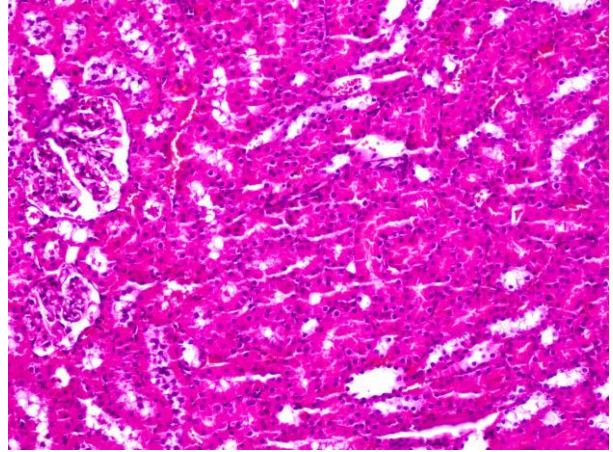


Şekil 1. Tam spermatogenetik aktivite gösteren testis dokusu

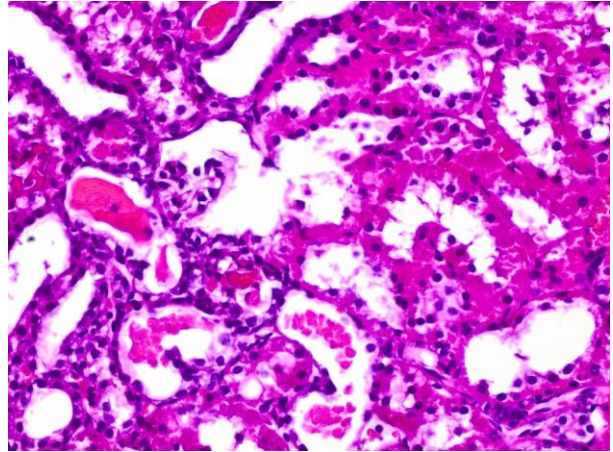
Tablo 1. Testislerde izlenen spermatonegetik aktivite

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Rat 1 Sağ testis	10	10	10
Sol testis	10	10	10
Rat 2 Sağ testis	10	10	10
Sol testis	10	10	10
Rat 3 Sağ testis	10	10	9-10
Sol testis	10	10	9-10
Rat 4 Sağ testis	10	EXITUS	10
Sol testis	10		10
Rat 5 Sağ testis	10	10	10
Sol testis	10	10	10
Rat 6 Sağ testis	10	10	10
Sol testis	10	10	10
Rat 7 Sağ testis	10	8-9	10
Sol testis	10	10	10

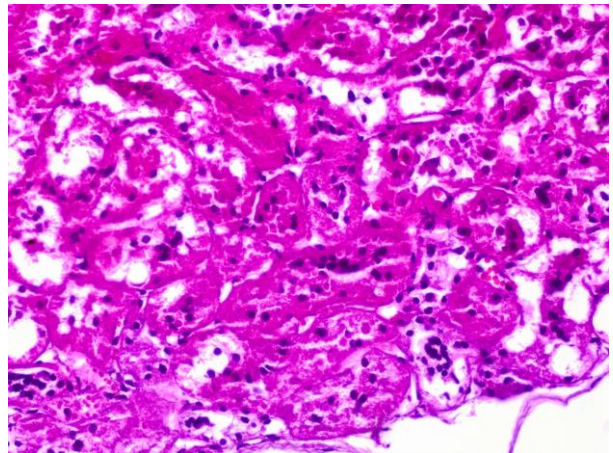
* Her testis için Johnson's skorum sistemi



Şekil 2. Kontrol grubunda normal böbrek dokusu



Şekil 3. Kolistin grubu böbrek dokusunda tübüllerde dilatasyon, sık tübüler cast formasyonu ve tübül epitel hücrelerinde nekroz şeklinde hafif-orta hasar bulguları



Şekil 4. Kolistin grubunda böbrek dokusu fokal alanda infarkt görüntüsü

Sağ ve sol testis patolojilerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark tespit edilmez iken, sağ ve sol böbrek patolojilerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde ($p<0.05$) fark olduğu tespit edildi. Sağ böbrek patolojilerinde Grup 1 ile Grup 2 arasında ($p=0.001$) ve Grup 1 ile Grup 3 arasında ($p=0.002$), sol böbrek patolojilerinde Grup 1 ile Grup 2 arasında ($p=0.001$), Grup 1 ile Grup 3 arasında ($p=0.000$), Grup 2 ile Grup 3 arasında ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 3). Kolistin ve pentoksifilin+kolistin uygulanan gruplarda ortaya çıkan doku hasarı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, bu hasar kolistin uygulanan grupta pentoksifilin+kolistin uygulanan gruba oranla daha şiddetli bulunmuştur.

İdrar NAG ve kreatinin değerlerinin gruplar arasındaki farklılığın değerlendirilmesinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilemedi.

İdrar NAG ve kreatinin değerlerinin grup içi günler arasındaki farklılığın değerlendirilmesinde yapılan istatistiksel çalışma sonucunda gruplarda idrar NAG ve kreatinin değerlerinde günler arasında anlamlı fark tespit edilemedi.

Çalışma başlangıcı ve sonunda ratlardan alınan serum BUN ve kreatinin değerlerinin değişiminin istatistiksel değerlendirilmesinde serum BUN ve kreatinin değerlerinde çalışma başlangıcı ve sonu arasındaki istatistiksel anlamlı fark tespit edilemedi.

Serum TAS, serum OSI, sağ böbrek TOS, sağ böbrek OSI, sol böbrek MDA düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edildi (Tablo 4). Serum TAS değerlerinde Grup 2 [0.48(0.31-0.58)] ve Grup 3 [0.69(0.61-0.7)] arasında ($p=0.005$), serum OSI değerlerinde Grup 1 [0.05(0.04-0.05)] ile Grup 2 [0.08(0.07-1)] arasında ($p=0.022$) ve Grup 2 ile Grup 3 [0.05(0.04-0.06)] arasında ($p=0.008$), sağ böbrek TOS değerlerinde Grup 1 [3.23(2.74-8.41)], Grup 2 [4.03(3.74-10.52)] ve Grup 3 [4.95(3.98-8.15)] arasında ($p=0.001$), sağ böbrek OSI değerlerinde Grup 1 [0.09(0.08-0.11)] ile Grup 2 [0.11(0.1-0.16)] arasında ($p=0.022$) ve Grup 2 ile Grup 3 [0.08(0.07-0.1)] arasında ($p=0.001$), sol böbrek MDA değerlerinde Grup 1 [16.25(12.85-17.01)] ile Grup 2 [18.87(17.16-20.21)] arasında ($p=0.014$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

Tablo2. Böbreklerde izlenen akut tübüler hasarın derecesi, etkilenen böbrek yüzdesi ve semikantitatif skor

Tübüler Hasarın Derecesi	Kontrol Grubu Sağ Böbrek Sol Böbrek	Kolistin Grubu Sağ Böbrek Sol Böbrek	Pentoksifilin+Kolistin Sağ Böbrek Sol Böbrek
Derece 1	<1, 0, 1, 0, <1, 0, 0 0, 0, 0, 0, 0, 0, <1	40,40,30,Ex,40,40,30 40,40,40,Ex,40,40,40	20, 30, 30, 20, 25, 30, 25 20, 30, 20, 20, 25, 30, 25
Derece 2	0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0	35,40,30,Ex,25,35,40 35,35,30,Ex,30,25,50	10, 20, 20, 10, 10, 20, 25 15, 10, 10, 10, 10,15, 15
Derece 3	0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0	0, 0, 0, Ex, 0, 0, 1 0, 0, 0, Ex, 0, 0, 1	0, 0, 0, 0, 0, 0, 0 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0
Semikantitatif Skor (SKS)	0, 0, +1, 0, 0, 0, 0 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0	+2,+2,+1,Ex, +2,+2,+2 +2,+2,+2,Ex, +2, +2,+2	+1, +2, +2, +1, +1, +2, +1 +1, +1, +1, +1, +1, +1, +1

*Her rat için etkilenen böbrek yüzdesi (%) (n=7)

Tablo 3. Böbrek histopatolojik verilerinin istatistiksel sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p Value
Patoloji sağ böbrek (median (IQR:%25-75))	0(0-0)	2(1,75-2)	1(1-2)	0.001*
Patoloji sol böbrek (median (IQR:%25-75))	0(0-0)	2(2-2)	1(1-1)	0.000**
Sağ testis patoloji (median(IQR:%25-75))	10(10-10)	10(9,5-10)	10(10-10)	0.553
Sol testis patoloji (median(IQR:%25-75))	10(10-10)	10(10-10)	10(10-10)	0.395

* Sağ böbrek patoloji Grup 1 ile Grup 2 arasında ($p=0.001$) ve Grup 1 ile Grup 3 arasında ($p=0.002$) istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

**Sol böbrek patoloji Grup 1 ile Grup 2 arasında ($p=0.001$), Grup 1 ile Grup 3 arasında ($p=0.000$), Grup 2 ile Grup 3 arasında ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

Tablo 4. Biyokimyasal parametrelerin istatistiksel anlamlı sonuçları

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P Value
Serum TAS (median (IQR:%25-75))	0.56(0.52-0.7)	0.48(0.31-0.58)	0.69(0.61-0.7)	0.017*
Serum OSI (median (IQR:%25-75))	0.05(0.04-0.05)	0.08(0.07-1)	0.05(0.04-0.06)	0.017**
Sağ böbrek TOS (median (IQR:%25-75))	3.23(2.74-8.41)	4.03(3.74-10.52)	4.95(3.98-8.15)	0.001***
Sağ böbrek OSI (median (IQR:%25-75))	0.09(0.08-0.11)	0.11(0.1-0.16)	0.08(0.07-0.1)	0.007****
Sol böbrek MDA (median (IQR:%25-75))	16.25(12.85-17.01)	18.87(17.16-20.21)	18.01(16.18-18.88)	0.027*****

*Serum TAS değerlerinde Grup 2 ile Grup 3 arasında ($p=0.005$) istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

**Serum OSI değerlerinde Grup 1 ile Grup 2 arasında ($p=0.022$) ve Grup 2 ile Grup 3 arasında ($p=0.008$) istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

***Sağ böbrek TOS değerlerinde Grup 1 ile Grup 2 arasında ($p=0.014$), Grup 1 ile Grup 3 arasında ($p=0.001$), Grup 2 ile Grup 3 arasında ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

****Sağ böbrek OSI değerlerinde Grup 1 ile Grup 2 arasında ($p=0.022$) ve Grup 2 ile Grup 3 arasında ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

*****Sol böbrek MDA değerlerinde Grup 1 ile Grup 2 arasında ($p=0.014$) istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.

Tartışma

Antimikrobiyal direnç, son yıllarda giderek artan ve yaşamı tehdit eden bir sağlık problemi haline gelmektedir. Çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakterilerle enfeksiyonlar, hastanede yatan hastalar için önemli bir tehdit haline gelmiş ve yüksek ölüm oranlarına sebep olmuştur. Son yıllarda bunların tedavisinde ilk seçenek kolistin olarak yer almaya devam etmektedir.

Son yıllarda özellikle kritik hastalarda multi-drug resistant (MDR) gram negatif basillerin artışı sebebiyle daha yaygın şekilde kullanılmaktadır (13).

Kolistin oral ve tropikal form olarak kolistin sülfat ve parenteral form olarak sodyum kolistimethat (CMS) olarak kullanılmaktadır. CMS daha az potent ve toksik olmasına karşın hücre içinde kolistine dönüştürülmektedir (13). Parenteral olarak CMS Coly-Mycin M Parenteral® (Parke-Davis, Amerika Birleşik Devletleri) ve Colomycin® Injection (Pharmax, İngiltere) olarak kullanıma sunulmuştur. Colomycin 5 milyon uluslararası ünitesi (IU), Coly-Mycin 150 mg kolistin baz aktivitesine (CBA) ve 400 mg CMS'ye denk gelmektedir. Colomycin 8 saatte bir 1-2 milyon IU, Coly-Mycin 2.5-5 mg/kg/gün günde 2 veya dört doza bölünmüş şekilde verilmesi önerilmektedir (13).

Kolistin gram negatif bakterilerdeki lipopolisakkarid (LPS) kısımlarına etki ederek membran stabilitesinin bozulmasına, hücre geçirgenliğinin artmasına, hücre içeriklerinin dışarı çıkarak hücre ölümüne yol açmaktadır (14). Ayrıca kolistin gram negatif bakterilerin LPS molekülünün lipid A kısmına bağlanarak endotoksini nötralize etmektedir (14).

Kolistinin en önemli yan etkileri nefrotoksosite ve nörotoksosite doza bağımlı olup geri dönüşümlüdür. En sık parestezi ortaya çıkmakta ve IV CMS alanların %27, IM CMS alanların %7.3'ünde görülmektedir (15).

Kolistinin sık ortaya çıkan ve kaygı veren yan etkisi nefrotoksitesidir. Nefrotoksosite doza bağımlı ve geri dönüşümlü olmakla beraber bazen kalıcı hasar ortaya çıkabilmektedir. Kreatinin klerensinde düşüş, proteinüri,

silindirüri ve oligürü görülmektedir. Yapılan çalışmalarda (16) kolistine bağlı nefrotoksosite oranı %0-53.5'tir. Tedavinin dozu ve süresi arttıkça nefrotoksosite artmaktadır. Kalın ve ark. (17)'nin yaptığı çalışmada düşük, normal (2.5 mg/kg 12 saat) ve yüksek doz (2.5 mg/kg 6 saat) kolistin tedavisinin uygulandığı 45 hastada sırasıyla %20, %35, %40 oranında nefrotoksosite tespit edilmiş (17).

Kolistinin nefrotoksosite mekanizması antimikrobiyal mekanizmasına benzerdir. Kolistin tübüler epitel hücre membranının geçirgenliğini artırarak hücrenin şişmesine ve lizisine neden olmaktadır. Buna bağlı olarak akut tübüler nekroz ortaya çıkmakta, silindirüri, proteinüri, kreatinin değerlerinde yükselme ve kreatinin klerensinde düşme ortaya çıkmaktadır (18). Kolistin nefrotoksitesinde histolojik olarak tübüllerin fokal düzensiz dilatasyonunu, epitelyal ve polimorfonükleer hücre kast formasyonu, yoğun ödemde tübüllerin çevre dokulardan ayrılması izlenmektedir (15).

Hartzell ve ark. (19) yaptığı çalışmada CMS 14 günden fazla alan kişilerde nefrotoksosite riskinin 3.7 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Diğer değişkenlerin nefrotoksosite insidansını etkilemediği tespit edilmiştir. Yapılan sistematik review çalışmasında kolistin ile birlikte diğer nefrotoksik ajanların kullanılmasının nefrotoksosite riskini artırdığı ortaya konmuştur (15). Kim ve ark. (20) tarafından yapılan vaka-kontrol çalışmasında hipoalbuminemi ve non-steroid antiinflatuar ilaçların nefrotoksosite için bağımsız risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur.

Poquet ve ark. (21) yaptığı retrospektif çalışmada 3-4.9 mg/kg/gün kolistin kullanımının 1 hafta içerisinde %30 oranında nefrotoksosite oluştururken, 5mg/kg/gün ve üzerindeki dozlarda kolistin %69 nefrotoksosite oluşturduğu tespit edilmiş. Birlikte rifampisin kullanımının nefrotoksiteyi 3 kat artırdığı ortaya konulmuş. Kolistin nefrotoksitesini ile ilgili yapılan derlemede kolistin tedavisinin süresi, kullanılan diğer nefrotoksik ajanlar, hastaya bağlı yaş, seks, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, altta yatan hastalık ve hastalığın şiddeti gibi faktörler risk faktörü olarak tanımlanmıştır (1).

Ratlarda yapılan çalışmada yüksek doz kolistin kullanımının böbrekte akut tübüler nekroz ve akut kortikal nekroza sebep olduğu ortaya konulmuştur. Bu hasarda iskeminin de rol oynadığı ifade edilmiştir (5). Akut tübüler nekroz tübüllerin etkilendiği geri dönüşümlü bir lezyonken, akut kortikal nekroz kortikal skar ile geri dönüşü olmayan böbrek hasarına yol açar. Kortikal nekrozun boyutu kronik böbrek hasarının şiddetini belirlemektedir. Kolistin kaynaklı nefrotoksisiteyi iyileştirmek için bir antioksidanın birlikte uygulanmasının faydalı olacağı vurgulanmaktadır (5).

Kolistin nefrotoksitesinde oksidatif hasar etkili olmaktadır. Bu nedenle oksidatif hasarı engelleyerek nefrotoksitenin önüne geçmek için N-asetil sistein, astaksantin, vitamin E kullanılmıştır (2, 3). Yine kolistin nefrotoksik hasarı önlemek için melatonin ile yapılan çalışmada tübüler hasar belirteci olan NAG atılımı incelenmiştir. Kolistinle beraber melatonin verilen grupta NAG atılımının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (5). Yousef ve ark. kolistin nefrotoksitesini üzerine yaptığı çalışmada askorbik asitin koruyucu etkisi tübüler hasar belirteci olan NAG ve histolojik bulgularla ortaya konulmuştur (4). Kolistinle beraber vitamin E ve astaksantin uygulamasının antioksidan aktivite etkisi ile nefrotoksitesini önlediği tespit edilmiştir (3).

Pentoksifilin (PTX) metilksantin türevi selektif olmayan fosfodiesteraz enzim inhibitörüdür. Siklik AMP'nin AMP'ye dönüşümünü inhibe ederek cAMP seviyelerini artırır, hücre fonksiyonunu iyileştirir. Eritrositlerde siklik AMP'yi artırarak PTX, iskemik dokulara oksijen iletimini artırır, ayrıca polimorfonükleer lökositlerdeki siklik AMP miktarlarını artırır ve oksijensiz radikal üretimini azaltır (22). PTX mitokondriyal glikoliz ve solunum hızlarını artırmakta, ATP üretimini hızlandırarak mikro dolaşımı iyileştirebilmektedir (23). Ayrıca yapılan çalışmalarda PTX nötrofilik granülositleri aktive ettiğini, kan viskozitesini azalttığını, kısmi oksijen basıncını artırdığını ve anti-inflamasyonu, serbest radikalleri ortadan kaldırdığını, hücre apoptozunu azalttığını gösterilmiştir (24). Testis hasarı üzerindeki etkilerini incelemek için yapılan çalışmada PTX'in antioksidan enzimlerin aktivitesini ve toplam antioksidan aktiviteyi artırarak serum lipid peroksidasyonunu azalttığı tespit edilmiştir (25). Nötrofillerin kemotaktik tepkilerini artırabilirken, nötrofillerin ve monositlerin fagosit ve süperoksit üretimlerini engelleyebilmektedir (26).

Bu çalışmada elde ettiğimiz histopatolojik verilerde kolistin uygulanan grupta hasar olduğu bunun kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.005$). Bu literatürde yapılan çalışmalarla uyumlu olup çalışmamızda kolistin nefrotoksik etkisi net olarak ortaya konulmuştur. Pentoksifilin+kolistin uygulanan grupta ortaya çıkan doku hasarı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken ($p<0.005$), kolistin grubuna oranla hasar daha az bulunmuştur. Pentoksifilin+kolistin grubundaki hasarın kolistin grubundan az olması sol böbrekte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunurken ($p<0.005$), sağ böbrekte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır. Pentoksifilin ile yapılmış olan önceki çalışmalarda böbrekte farklı sebeplerle oluşan doku

hasarını önlediği ortaya konmuş olup bizim yaptığımız çalışmada da kolistine bağlı oluşan doku hasarını önlediği literatürle uyumlu olarak histopatolojik olarak gösterilmiştir.

Bu çalışmada idrar NAG ve kreatinin düzeylerinde gruplar arasında ve grup içi günler arasında, serum BUN ve kreatinin değerlerinde çalışma başlangıcı ve sonu arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilemedi. Bu oluşan nefrotoksitenin böbrek fonksiyonlarını bozacak boyutta olmamasından veya grupların küçüklüğünden kaynak almış olabileceğini düşünüldü.

Reaktif oksijen radikalleri (ROS) metabolik, fizyolojik durumlarda üretilmekle beraber özellikle organizmanın strese maruz kaldığında üretimi artmaktadır. Organizma için zararlı olan ROS enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidatif mekanizmalar ile uzaklaştırılmaktadır.

Organizmadaki oksidatif/antioksidatif arasındaki denge bazı durumlarda bozulmakta, oksidatif stres organizmaya zarar vermektedir. Hidrojen peroksit ve süperoksit molekülleri başta olmak üzere birçok molekül oksidatif hasara sebep olmaktadır. Antioksidan molekülleri bu hasarı engellemekte ve organizmayı korumaktadır. Birçok antioksidan ajan bulunmakta olup bunların ayrı ayrı tespiti zahmetli, karmaşık, zaman alıcı, maliyetli işlemlerdir. Oksidan ve antioksidan ajanların tek başlarına ölçmek pratik olmadığı için oluşturdukları toplu yanıtı ölçmek için TOS ve TAS tanımlanmıştır. TOS ve TAS canlıların bulunduğu oksidatif durum hakkında net bilgi vermektedir. TOS ve TAS oranların OSI olarak tanımlanmaktadır ve canlıların artmış oksitan durumu veya azalmış antioksidan durumunu yansıtır (27, 28). Hücreler stres altında ortaya çıkan oksijen radikallerini ortadan kaldırmak için farklı antioksidan mekanizmalara sahiptir. Bu antioksidan sistemler oksijen radikallerini ortadan kaldırmak için yoğun bir şekilde çalışmakta ve bunun sonucunda antioksidan kapasite azalmaktadır. Bizim çalışmamızda da serum TAS düzeyi kolistin alan grupta azalmakta iken, kolistin+pentoksifilin alan grupta azalma izlenmemiştir. Bu iki grup arasında serum TAS düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark ($p<0.005$) tespit edilmiştir. Serum OSI değerlerinde kolistin grubunda kontrol grubu ve kolistin+pentoksifilin grubuna oranla artış izlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.005$) bulunmuştur. Serum TAS ve OSI değerlerindeki bu bulgular ratlardaki kolistin oluşturduğu oksidatif stresi ve pentoksifilin bu oksidatif stresi azalttığını destekler niteliktedir.

Bu çalışmada sağ böbrekteki TOS değerlerinde gruplar arasında farklılıklar tespit edilmiştir. Kolistin ve kolistin+pentoksifilin grubunda sağ böbrekteki TOS değerleri kontrol grubuna oranla yüksek tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.005$) bulunmuştur.

Sağ böbrekteki OSI değerlerine bakacak olursak kolistin grubunda kontrol ve kolistin+pentoksifilin grubuna oranla yüksek bulunmuş olup bu istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.005$) düzeydedir. Kolistin böbreklerde oluşturduğu strese bağlı olarak kolistin grubunda OSI değeri yüksek iken kolistin+pentoksifilin

uygulanen grupta bu oksidatif stres engellenmiş ve OSI değerinde yükselme tespit edilmemiştir.

Sol böbrekteki MDA düzeyi kolistin grubunda kontrol grubundan yüksek bulunmuş olup bu istatistiksel anlamlı ($p<0.005$) düzeydedir. Bu kolistin grubunda oksidatif hücre hasarının oluştuğunu göstermektedir. Pentoksifilin kullanımının bu hasarı kısmen engellediğini fakat bunun istatistiksel düzeyde anlamlı olmadığını gördük.

Çalışmamızda kolistin kullanımının testis dokusunda hasar oluşturduğuna dair histopatolojik ve biyokimyasal bir veri elde edilememiştir. Fakat yaptığımız çalışma kolistin kullanımının böbreklerde hasar oluşturduğu ve pentoksifilin kullanımının bu hasarı

engellediği histopatolojik olarak net bir şekilde ortaya koymuştur. Biyokimyasal parametrelerde elde ettiğimiz veriler çelişkili olup bazı parametrelerde bu hasar ve pentoksifilin koruyucu etkisi net ortaya konurken bazı parametrelerde bu gösterilememiştir. Bunun oluşan nefrotoksitenin böbrek fonksiyonlarını bozacak boyutta olmamasından veya grupların küçüklüğünden kaynak almış olabileceğini düşünüldü.

Kolistin kullanımının ve ona bağlı olarak nefrotoksitenin arttığı günümüzde pentoksifilin kullanımının nefrotoksiteni önleyici bir ajan olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. İleriki dönemde bu konu ile ilgili yapılacak deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Kaynaklar

1. Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2015;71(7):801-810.
2. Ozyilmaz E, Ebinc FA, Derici U, et al. Could nephrotoxicity due to colistin be ameliorated with the use of N-acetylcysteine? *Intensive Care Medicine* 2011;37(1):141-146.
3. Ghilissi Z, Hakim A, Sila A, et al. Evaluation of efficacy of natural astaxanthin and vitamin E in prevention of colistin-induced nephrotoxicity in the rat model. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2014;37(3):960-966.
4. Yousef JM, Chen G, Hill PA, Nation RL, Li J. Ascorbic acid protects against the nephrotoxicity and apoptosis caused by colistin and affects its pharmacokinetics. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012;67(2):452-459.
5. Yousef JM, Chen G, Hill PA, Nation RL, Li J. Melatonin attenuates colistin-induced nephrotoxicity in rats. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2011;55(9):4044-4049.
6. Wystrychowski W, Wystrychowski G, Zukowska-Szczechowska E, et al. Nephroprotective effect of pentoxifylline in renal ischemia-reperfusion in rat depends on the timing of its administration. *Transplantation Proceedings* 2014;46(8):2555-2557.
7. Yang SK, Duan SB, Pan P, et al. Preventive effect of pentoxifylline on contrast-induced acute kidney injury in hypercholesterolemic rats. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2015;9(2):384-388.
8. Aksu EH, Kandemir FM, Küçükler S. The effects of hesperidin on colistin-induced reproductive damage, autophagy, and apoptosis by reducing oxidative stress. *Andrologia* 2021;53(2):e13900.
9. Aksu EH, Kandemir FM, Küçükler S, Mahamadu A. Improvement in colistin-induced reproductive damage, apoptosis, and autophagy in testes via reducing oxidative stress by chrysin. *J Biochem Mol Toxicol* 2018;32(11):e22201.
10. Johnsen SG. Testicular biopsy score count--a method for registration of spermatogenesis in human testes: Normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1970;1(1):2-25.
11. Yagi K. Assay for blood plasma or serum. *Methods Enzymol* 1984;105:328-331.
12. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978;86(1):271-278.
13. Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: The re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Lancet Infectious Diseases* 2006;6(9):589-601.
14. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005;40(9):1333-1341.
15. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. *Critical Care (London, England)*. 2006;10(1):R27.
16. Spapen H, Jacobs R, Van Gorp V, Troubleyn J, Honoré PM. Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Annals of Intensive Care* 2011;1(1):14.
17. Kalin G, Alp E, Coskun R, et al. Use of high-dose IV and aerosolized colistin for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Do we really need this treatment? *Journal of Infection and Chemotherapy: Official Journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2012;18(6):872-877.
18. Mendes CA, Burdmann EA. [Polymyxins - review with emphasis on nephrotoxicity]. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992) 2009;55(6):752-759.
19. Hartzell JD, Neff R, Ake J, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clinical infectious diseases: An official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;48(12):1724-1728.
20. Kim J, Lee KH, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2009;34(5):434-438.
21. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;53(9):879-884.
22. Gunduz Z, Canoz O, Per H, et al. The effects of pentoxifylline on diabetic renal changes in streptozotocin-

- induced diabetes mellitus. *Renal Failure* 2004;26(6):597-605.
23. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987;34(1):50-97.
24. Shindel AW, Lin G, Ning H, et al. Pentoxifylline attenuates transforming growth factor- 1-stimulated collagen deposition and elastogenesis in human tunica albuginea-derived fibroblasts part 1: Impact on extracellular matrix. *The Journal of Sexual Medicine* 2010;7(6):2077-2085.
25. Yao C, Li G, Qian Y, et al. Protection of pentoxifylline against testis injury induced by intermittent hypobaric hypoxia. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:3406802.
26. Noyan T, Onem O, Ramazan Sekero lu M, et al. Effects of erythropoietin and pentoxifylline on the oxidant and antioxidant systems in the experimental short bowel syndrome. *Cell Biochemistry and Function* 2003;21(1):49-54.
27. Feng JF, Lu L, Zeng P, et al. Serum total oxidant/antioxidant status and trace element levels in breast cancer patients. *Int J Clin Oncol* 2012;17(6):575-583.
28. Gokakin AK, Deveci K, Kurt A, et al. The protective effects of sildenafil in acute lung injury in a rat model of severe scald burn: A biochemical and histopathological study. *Burns* 2013;39(6):1193-1199.