



6. TÜRKİYE EKMUD KONGRESİ



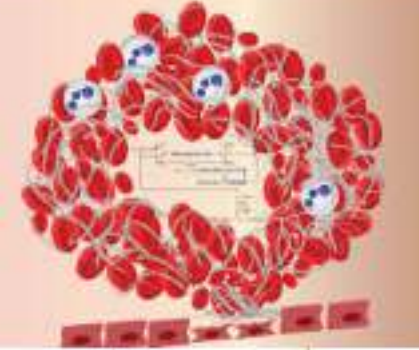
SS-054

# Kolistin Nefrotoksitesitesi Üzerine Ankaferd® Etkisinin Değerlendirilmesi

Yaşar Bayındır<sup>1</sup>, Mehmet Gül<sup>2</sup>, Başak Kayhan<sup>3</sup>, Barış Otlı<sup>4</sup>,  
Üner Kayabaş<sup>1</sup>, Burak Işık<sup>5</sup>, Saim Yoloğlu<sup>6</sup>

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,

- 1.Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
- 2.Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
- 3.Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,
- 4.Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
- 5.Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
- 6.Biyoistatistik Anabilim Dalı, Malatya.



# Kolistin Nefrotoksitesitesi

---

- Nefrotoksisite: %0-53,5 (reversible?)
- Hücre toksisitesi zaman ve doz bağımlı
- Böbrekte tübüler ve glomerüler hasar
- Oksidatif stres
- Reabsorbsiyon sonrası renal tübüler hücrelerde birikim ve toksisite

# Kolistin Nefrotoksitesi ve Çözüm Arayışları

---

1. Lee SH, et al.. P-Glycoprotein Induction Ameliorates Colistin Induced Nephrotoxicity in Cultured Human Proximal Tubular Cells. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136075.
2. Dai C, et al. Colistin-induced nephrotoxicity in mice involves the mitochondrial, death receptor, and endoplasmic reticulum pathways. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):4075-85.
3. Dai C, et al. Colistin-induced nephrotoxicity in mice involves the mitochondrial, death receptor, and endoplasmic reticulum pathways. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):4075-85.
4. Dai C, et al. Lycopene attenuates colistin-induced nephrotoxicity in mice via activation of the Nrf2/HO-1 pathway. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(1):579-85.
5. Eadon MT, et al. Cell cycle arrest in a model of colistin nephrotoxicity. *Physiol Genomics*. 2013;45(19):877-88.
6. Ma Z, et al. Renal disposition of colistin in the isolated perfused rat kidney. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7):2857-64.
7. Ozyilmaz E, et al. Could nephrotoxicity due to colistin be ameliorated with the use of N-acetylcysteine? *Intensive Care Med*. 2011;37(1):141-6.
8. Yousef JM, et al. Melatonin attenuates colistin-induced nephrotoxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9):4044-9.
9. Yousef JM, et al. Ascorbic acid protects against the nephrotoxicity and apoptosis caused by colistin and affects its pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(2):452-9.
10. Yun B, et al. Cellular uptake and localization of polymyxins in renal tubular cells using rationally designed fluorescent probes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015.
11. Yun B, et al. Imaging the distribution of polymyxins in the kidney. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(3):827-9.

## Melatonin Attenuates Colistin-Induced Nephrotoxicity in Rats<sup>▽</sup>

Jumana M. Yousef,<sup>1</sup> Gong Chen,<sup>1</sup> Prue A. Hill,<sup>2</sup> Roger L. Nation,<sup>1\*</sup> and Jian Li<sup>1\*</sup>

*Facility for Anti-Infective Drug Development and Innovation, Drug Delivery, Disposition, and Dynamics, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, 381 Royal Parade, Parkville, Victoria 3052, Australia,<sup>1</sup> and Department of Anatomical Pathology, St. Vincent's Hospital, 41 Victoria Parade, Fitzroy, Victoria 3065, Australia<sup>2</sup>*

Received 11 March 2011/Returned for modification 28 April 2011/Accepted 16 June 2011

**Colistin-induced nephrotoxicity is a dose-limiting adverse effect when colistin is used against Gram-negative pathogens. This study examined the nephroprotective effect of melatonin against colistin in rats. Rats ( $n = 7$  per group) were treated intravenously twice daily with saline, colistin (at increasing doses from 0.5 to 4.0 mg/kg), melatonin (5 mg/kg), or both melatonin and colistin for 7 days. The severity of renal alteration was examined both biochemically and histologically. The effect of coadministration of melatonin on colistin pharmacokinetics was investigated. Significantly lower urinary *N*-acetyl- $\beta$ -*D*-glucosaminidase excretion was observed from day 1 in the colistin-melatonin group compared to the colistin group ( $P < 0.0001$ ). Plasma creatinine increased significantly ( $P = 0.023$ ) only in the colistin group on day 6. Significant histological abnormalities ( $P < 0.0001$ ) were detected only in the kidneys of the colistin group. Melatonin altered colistin pharmacokinetics; the total body clearance in the colistin-melatonin group ( $1.82 \pm 0.26$  ml/min/kg) was lower than in the colistin group ( $4.28 \pm 0.93$  ml/min/kg). This is the first study demonstrating the protective effect of melatonin against colistin-induced nephrotoxicity, which indicates that colistin-induced nephrotoxicity is mediated through oxidative stress. It also highlights the potential of coadministering an antioxidant to widen the therapeutic window of this very important last-line antibiotic.**

# Ne yapalım?

---







Summary ▾ 20 per page ▾ Sort by Most Recent ▾

Send to: ▾

## Search results

Items: 1 to 20 of 174

&lt;&lt; First &lt; Prev Page 1 of 9 Next &gt; Last &gt;&gt;

- [Effect of ankaferd blood stopper in experimental peritoneal adhesion model.](#)
  1. Karaca G, Aydin O, Pehlivanli F, Kocael A, Pekcici R, Duymus E, Akgedik S, Guler O. Ann Surg Treat Res. 2016 Apr;90(4):213-7. doi: 10.4174/ast.2016.90.4.213. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27073792 **Free PMC Article**  
[Similar articles](#)
  
- [Effect of bleeding on nerve regeneration and epineural scar formation in rat sciatic nerves: an experimental study.](#)
  2. Servet E, Bekler H, Kılınçoğlu V, Özler T, Özkut A. Acta Orthop Traumatol Turc. 2016;50(2):234-41. doi: 10.3944/AOTT.2015.15.0090. PMID: 26969961 **Free Article**  
[Similar articles](#)
  
- [Qualitative/Chemical Analyses of Ankaferd Hemostat and Its Antioxidant Content in Synthetic Gastric Fluids.](#)
  3. Koluman A, Akar N, Malkan UY, Haznedaroglu IC. Biomed Res Int. 2016;2016:8957820. doi: 10.1155/2016/8957820. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26925418 **Free PMC Article**  
[Similar articles](#)

# Ankaferd® İeriđi

---

- *Tymus vulgaris,*
- *Glycyrrhiza glabra,*
- *Vitis vinifera,*
- *Alpinia officinarum,*
- *Urtica dioica*

# *Tymus vulgaris*: Kekik

---



- Kekik, ballıbabagiller (*Lamiaceae*) familyasından *Thymus*, *Thymbra*, *Origanum*, *Coridothymus*, *Satureja*, cinslerinin genel adı
- Uçucu yağında monoterpen fenollerden karvakrol ve timol bulunmakta



# *Glycyrrhiza glabra* (Meyan)

---



- Yaklaşık 120–150 cm.'ye kadar uzayabilen, baklagiller ailesinden çok yıllık bir çalimsı bitki
- Anavatanı Rusya ve Çin
- Küçük, mavimsi, mor çiçekleri 0,8–1,2 cm boyundadır. 7–15 santimetre boyunda yaprakları ve toprağın altında boyu 1 metreye ulaşan bir kök yapısı vardır.
- Akdeniz ülkelerinde, güneydoğu Avrupa'da ve Asya'nın bazı kesimlerinde yetişir.

# *Alpinia officinarum* (Havlıcan)

---



- Havlıcan (*Alpinia officinarum*), zencefigiller (*Zingiberaceae*) familyasından köksapları baharat olarak kullanılan çok yıllık bitki türü. Anavatanı Hindistan, Güneydoğu Asya ve Laos'tur.
- Tıp ve mutfak alanında geniş bir kullanım alanı olan kök saplı bir bitkidir.
- Görünüşte zencefile andıran bitkinin tadı ise zencefile pek benzemez. Tadı acımsıdır.

# *Urtica dioica* (Isırgan Otu)

---



- Isırgan (*Urtica*), Isırgançiller (*Urticaceae*) familyasının *Urtica* cinsinden Mayıs-Ağustos ayları arasında çiçek açan, bir yıllık veya çok yıllık bir evcikli otsu bitki türlerinin ortak adı.
- Üzerinde yakıcı tüyleri bulunur.
- Isırgan bitkisinin geleneksel ve güncel kullanılışı; topraküstü kısımları (herba), taşıdığı flavonoit bileşikler, mineral maddeler ve lutein vb karotenoit bileşikler nedeniyle diüretik etkisi dolayısıyladır.

# *Vitis vinifera* (Üzüm)

---



- Üzüm, asmagiller (*Vitaceae*) familyasının *Vitis* cinsinden sarılgan bitki ve yeryüzünde kültürü yapılan en eski meyve türlerine verilen ad.
- Tarihçesi M.Ö 5000 yılına kadar dayanır. Anavatanı Anadolu'yu da içine alan Küçük Asya, Kafkasya'yı da kapsayan bölgedir.
- Diğer meyvelerle kıyaslandığında en fazla çeşide sahip olan türlerden biri olan üzümün 15.000'nin üzerinde çeşidi bulunduğu tahmin edilmektedir. Anavatanı Anadolu olan çeşitler 1200'ün üzerindedir.

# Arapgir Köhnü Üzümü



T.C.  
TÜRKS PATENT ENSTİTÜSÜ

## COĞRAFI İŞARET TESCİL BELGESİ

Tescil No	156
Beyan Tarihi	24.08.2006
Beyan No	C2006/073
Yayın Tarihi	15.11.2007
Ürün	Meyve
Beyan Sahibi	Arapgir Belediyesi
Beyan Sahibinin Adresi	Halkın Caddesi No:1 Arapgir/Malatya
Çiftlik Adı	Çözü
Coğrafi İşaret	Arapgir Köhnü Üzümü
Kullanım İlişimi	Karabulama
Coğrafi Sınırlar	Malatya ili Arapgir ilçesi köyleriyle
Diğer bilgiler eklenir.	

Teknik özellikler ve daralan hissi gibi verilen coğrafi işaret, 15.11.2007 tarih ve 26701 sayılı Basm. Gazetesi ile çıkarılan, 268 sayılı Coğrafi İşaretleri Koruma Kanununa Eklenen Karar ile çıkarılan Kanunla'nın 13. maddesi gereğince 24.08.2006 tarihinde geçici olarak tescil edilmiştir.





# Ankaferd: Geleneksel Bitki Ekstraktı



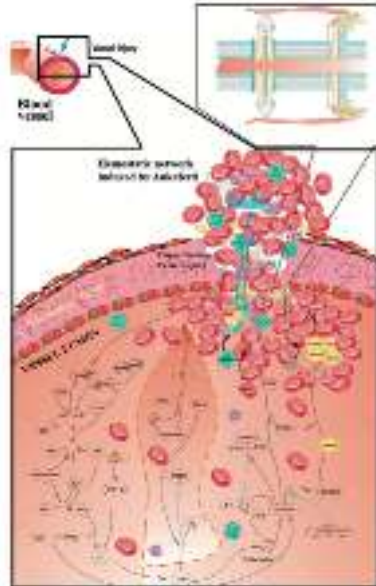
Critical Reviews in Oncology/Hematology 83 (2012) 21–34



## Pleiotropic cellular, hemostatic, and biological actions of Ankaferd hemostat

Berna Z. Haznedaroglu<sup>a</sup>, Yavuz Beyazit<sup>b,c</sup>, Sharon L. Walker<sup>d</sup>, Ibrahim C. Haznedaroglu<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Oncology and Hematology, Ankara University, Turkey; <sup>b</sup> Department of Hematology, Ankara University, Turkey; <sup>c</sup> Department of Cell and Molecular Biology, Ankara University, Turkey; <sup>d</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>e</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>f</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>g</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>h</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>i</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>j</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>k</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>l</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>m</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>n</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>o</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>p</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>q</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>r</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>s</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>t</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>u</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>v</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>w</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>x</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>y</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA; <sup>z</sup> Department of Cell and Molecular Biology, University of North Carolina, USA



- Hemostatik ajan
- Etki alanları
  - Endotel
  - Kan hücreleri
  - Anjiyogenez
  - Hücre proliferasyonu
  - Vasküler dinamikler
  - Hücre mediyatörleri



# Ankaferd® Antioksidan Etkisi

---

- Time of Flight Mass Spectroscopy (TOF-MS) ile değerlendirme
- Bazı antioksidanlar
  - Tokotrienoller
  - E vitamini ailesinin üyeleri
  - Triptofan
  - Estriol
  - Galangin
  - Apigenin
  - Oenin
  - 3,4-divanililtetrahidrofuran
  - Tersiyeter butilhidrokinon
  - Timol
  - Butile hidroksianizol
  - Butile hidroksitoluen
  - Likopen
  - Enoksolon/glisirretinik asit veya glisrretik asit
  - Tomatin

# Amaç

---

- Antioksdian etkinliği kanıtlanmış, geleneksel bitki ekstraktı Ankaferd<sup>®</sup>'in kolistin nefrotoksisitesi üzerine etkisini araştırmak

# Materyal ve Method

---

- Toplam 27 eriřkin Wistar albino cinsi erkek sıçan (180-269 g) (üç grup)
- Kolistin [(kolistimetat sodyum, 150 mg kolistin baz aktivitesine eşdeğer), Koçak Farma Ltd. şti., İstanbul, Türkiye]
- Ankaferd<sup>®</sup> (Ankaferd İlaç Kozmetik A.ř., İstanbul, Türkiye)

# Materyal ve Method-d

---

- Kontrol Grubu (n:7)
  - 1 mL/kg Steril salin solüsyonu
- Kolistin Grubu (n:10)
  - 5 mg/kg kolistin
- Kolistin+1/100'lük dilüe Ankaferd Grubu (n:10)
  - 5 mg/kg Kolistin+1 mL/kg 1/100 dilüe Ankaferd
  - 1/100 dilüsyona ön çalışma sonrası karar verildi

# Materyal ve Method-d

---

- 14 günlük uygulamanın yapıldığı deneyin sonunda
  - Kanda interlökin-33 (IL-33)
  - Serum kreatinin,
  - “Serum total antioxidant status” (TAS)
  - “Serum total oxidant status” (TOS)
  - Böbrek dokularında ışık ve transmisyon elektron mikroskopik (TEM) inceleme

# Sonuçlar

Gruplar (n) (Uygulama)	Glomerül Çapı ( $\mu\text{m}$ )	Histolojik hasar skoru (Mean $\pm$ SD)	IL-33 (pg/mL) (Mean $\pm$ SD)	Serum Kreatinine (mg/dL) (Mean $\pm$ SD)	TOS ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/g tissue) (Mean $\pm$ SD)	TAS ( $\mu\text{mol Trolox}$ Equiv/g tissue) (Mean $\pm$ SD)	TOS/TAS (Mean $\pm$ SD)
Kontrol (n:7) (1 mL/kg Steril salin solüsyonu, ip)	111,92 $\pm$ 6,78	0,00	21,80 $\pm$ 6,48	0,29 $\pm$ 0,02	52,79 $\pm$ 5,68	3,91 $\pm$ 0,61	13,74 $\pm$ 2,42
Kolistin (n:10) (5 mg/kg kolistin, ip)	95,76 $\pm$ 7,75* $\blacklozenge$	8,50 $\pm$ 1,50* $\blacklozenge$ +	47,78 $\pm$ 3,15*+	0,51 $\pm$ 0,02* $\blacklozenge$ +	79,68 $\pm$ 4,79* $\blacklozenge$ +	1,94 $\pm$ 0,46* $\blacklozenge$ +	43,65 $\pm$ 13,06* $\blacklozenge$ +
Kolistin+1/100'lük dilüe Ankaferd (n: 10) (5 mg/kg Kolistin+1 mL/kg 1/100 dilue Ankaferd, ip)	100,13 $\pm$ 7,08	3,80 $\pm$ 1,13	24,92 $\pm$ 8,40	0,42 $\pm$ 0,02	58,80 $\pm$ 5,53	3,13 $\pm$ 0,34	19,02 $\pm$ 3,12*

\*: p<0,005 kontrol - kolistin

+: p<0,005 (kolistin+ankafert) - kolistin

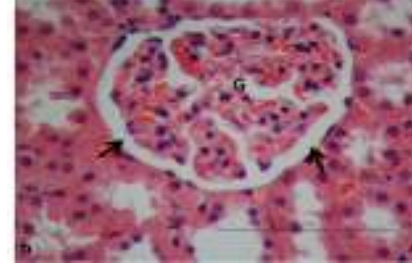
$\blacklozenge$ : p<0,005 (kolistin+ankafert) – kontrol



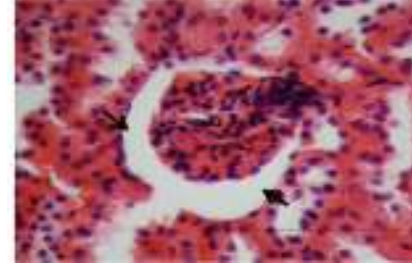
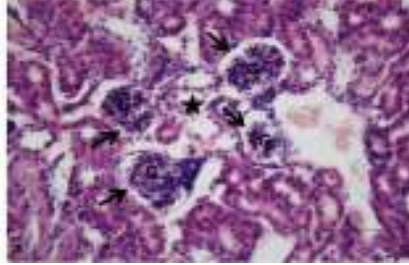
# Işık Mikroskopik Bulgular

---

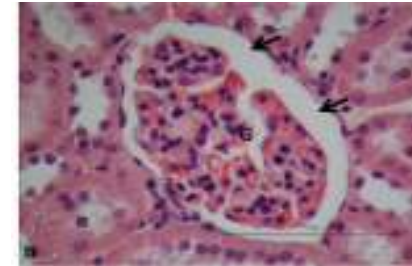
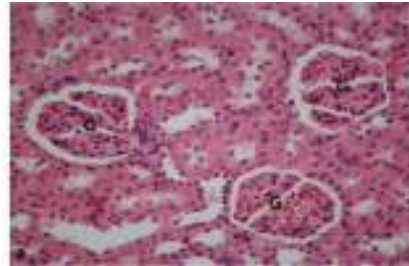
Kontrol



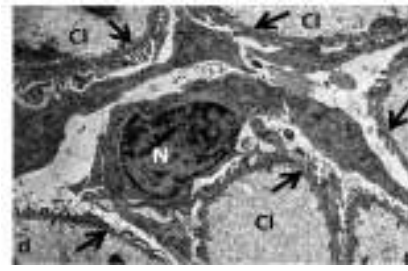
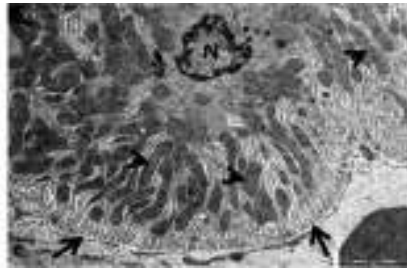
Kolistin



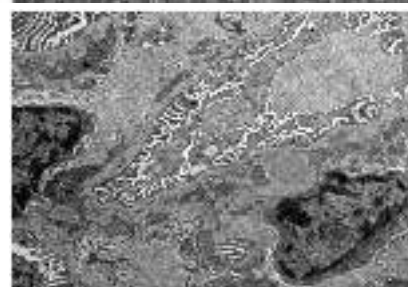
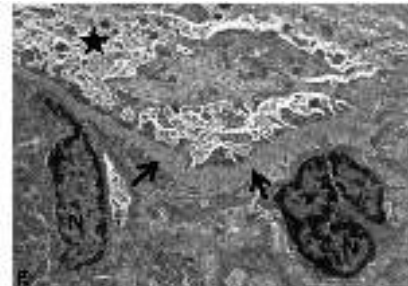
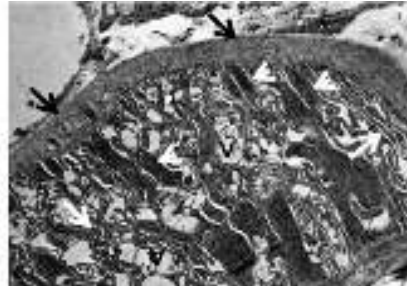
Kolistin + Ankaferd 1/100



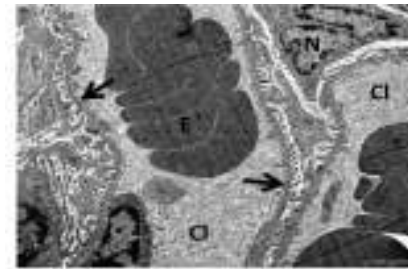
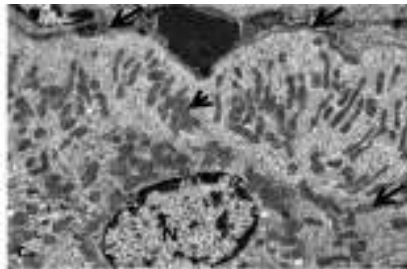
**Kontrol**



**Kolistin**



**Kolistin + Ankaferd 1/100**



# Sonuç;

---

- Kolistin oksidatif hasara da neden olarak nefrotoksik etki göstermektedir,
- Kolistinin nefrotoksisitesini azaltacak veya önleyecek yaklaşımlara gereksinim vardır,
- Kolistine 1/100 dilüsyonda Ankaferd® eklendiğinde, nefrotoksisite göstergeleri olan kreatinin, IL-33, TOS, TAS ve TOS/TAS sonuçları ile ışık ve elektron mikroskopik bulgular üzerine olumlu etkiler görülmektedir.

# Teşekkürler...

---

