ABCResearch

Arch Basic Clin Res 2022; 4(2): 74-80 • DOI: 10.5152/ABCR.2022.220614

Original article

Protective Effect of Ganoderma Lucidum Extract in Contrast Agent Induced Renal Toxicity

Kontrast Madde ile İndüklenmiş Renal Toksisitede Ganoderma Lucidum Ekstraktının Koruyucu Etkisi

Erdem Toktay[1], Ahmet Harmankaya[2], Hüseyin Fatih Gül[2], Tuğba Bal Taştan[3], Levent Şahin[4], Muhammed Yayla[5]

[1]Department of Histology and Embryology, Kafkas University, Faculty of Medicine, Kars, Turkey
[2]Department of Biochemistry, Kafkas University, Faculty of Medicine, Kars, Turkey
[3]Department of Histology and Embryology, Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Medicine, Erzincan, Turkey
[4]Department of Emergency Medicine, Kafkas University, Faculty of Medicine, Kars, Turkey
[5]Department of Pharmacology, Kafkas University, Faculty of Medicine, Kars, Turkey

Cite this article as: Toktay E, Harmankaya A, Gül HF, et al. Protective effect of ganoderma lucidum extract in contrast agent induced renal toxicity. *Arch Basic Clin Res* 2022;4(2):74-80.

ORCID IDs of the authors: E.T. 0000-0002-0715-2707, A.H. 0000-0001-9923-6723, H.F.G. 0000-0002-9828-1298, T.B.T. 0000-0001-8257-8639, L.S. 0000-0003-0193-4393, M.Y. 0000-0002-0659-3084.

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to investigate the protective effect of *Ganoderma lucidum* extract (GANO) in kidney toxicity developed with a contrast agent in rats who developed acute kidney injury with thirst and furosemide (diuretic) administration.

Methods: The rats were randomly grouped as follows: Sham, GANO200, RK (radiocontrast), RK+ISO, RK+GANO100, and RK+GANO200. Before administration of the contrast agent, rats were applied thirst and furosemide to develop acute kidney injury. GANO was given to the determined groups 1 hour before the contrast agent application. Afterward, RK (15 mL/kg) was administered from the tail vein of the rats. The kidney tissues were examined histopathologically and biochemically.

Results: In the Sham and GANO200 groups, the pathological finding was not observed in the glomerulus, proximal, and distal tubules. While shrinkage was observed in the renal corpuscular structures in the RK group, epithelial vacuolization was also seen in the proximal and distal tubules. Inflammatory cells were observed around the glomerular and distal tubules. The findings of the RK+GANO200 were found to be similar to the sham group. It was determined that the MDA level increased in the RK group, while the GSH level decreased. With GANO application, a decrease in MDA level and an increase in GSH level were

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, susuzluk ve diüretik ilaç (Furosemide) uygulaması ile akut böbrek hasarı gelişen sıçanlarda, kontrast madde ile geliştirilen böbrek toksisitesi üzerine *Ganoderma lucidum* ekstraktının (GANO) koruyucu etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Deneye başlamadan önce sıçanlar rastgele aşağıdaki şekilde gruplandırıldı; SHAM, GANO200, RK (Radyokontrast), RK+İZO (RK+İzotonik), RK+GANO100 ve RK+GANO200. Kontrast madde uygulanmasından önce, sıçanlarda akut böbrek hasarı geliştirmek için susuzluk ve Furosemid uygulandı. Belirlenen gruplara kontrast madde uygulamasından 1 saat önce *Ganoderma lucidium* ekstresi verildi. Daha sonra sıçanların kuyruk damarından yavaş yavaş Radyokontrast madde (15 mL/kg) uygulaması yapıldı. 24 saat sonra deney sonlandırılarak böbrek dokuları, histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelendi.

Bulgular: SHAM ve GANO200 gruplarında glomerül, proksimal ve distal tübüllerde patolojik bulgu izlenmedi. RK grubunda, renal korpüsküler yapılarda büzülme görülürken proksimal ve distal tübüllerde epitelyal vakuolizasyon görüldü. Ayrıca glomerül ve distal tübüllerin çevresinde inflamatuar hücreler gözlendi. RK+GANO200 grubunda, RK grubuna göre proksimal ve distal tübüllerde epitelyal vakuolizasyonun azaldığı ve bu grubun Sham grubuna benzer olduğu görüldü. Biyokimyasal parametreler

*Bu çalışmanın bir bölümü 24-25 Aralık 2021 tarihli 3. Uluslararası Tıp ve Sağlık Kongresi - ISPEC'te sunulmuştur.
A part of this study was presented at the 3rd International Medicine and Health Congress held between 24-25 December 2021.

Sorumlu Yazar / Corresponding author: Tuğba Bal Taştan, **E-mail:** tbal@erzincan.edu.tr

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Geliş Tarihi/Received: May 16, 2022
Kabul Tarihi/Accepted: June 21, 2022

observed. It was determined that serum creatinine and BUN levels increased in the radiocontrast agent applied groups and decreased after GANO application.

Conclusion: After contrast medium injury, *G. lucidum* extract application may play a protective role in renal tubules, especially in cases of acute kidney injury.

Keywords: Contrast medium, Ganoderma lucidum, oxidative stress, renal toxicity.

değerlendirildiğinde MDA seviyesinin RK grubunda arttığı, GSH düzeyinin ise önemli ölçüde azaldığı belirlendi. GANO uygulaması ile MDA seviyesinde azalma, GSH seviyesinde ise artış izlendi. Serum kreatinin ve BUN (kan üre azotu) düzeylerinin radyokontrast madde uygulanan gruplarda arttığı, GANO uygulamasından sonra ise azaldığı belirlendi.

Sonuç: Kontrast madde hasarından sonra, *Ganoderma lucidium* ekstresi uygulaması, özellikle akut böbrek hasarı durumlarında böbrek tübüllerinde koruyucu rol oynayabilir.

Anahtar Kelimeler: Kontrast madde, ganoderma lucidum, oksidatif stres, renal toksisite.

GİRİŞ

Böbrekte ani gelişen fonksiyon kaybı ve elektrolit dengesinin bozulması sonucunda vücuttan azotlu atık ürünlerin atılamaması sonucunda akut böbrek hasarı meydana gelir.[1] Böbrek damarlarındaki tıkanıklıklar, uzun süreli susuzluk, ilaçlar, enfeksiyonlar ve özellikle de radyokontrast maddenin intravenöz uygulamaları akut böbrek hasarı ile sonuçlanabilir.[2] Son yıllarda gelişen görüntüleme yöntemleri ve girişimsel radyolojik görüntüleme tekniklerinde kullanılan radyokontrast maddeler, nefropati görülme sıklığında da bir artışa yol açmıştır.[3]

Yapılan bir araştırmada radyokontrast madde uygulaması ile serum kreatinin seviyelerinde artışın ve glomerüler filtrasyon hızında %25'e varan azalmanın, böbrek fonksiyonlarının bozulmasında esas rol oynadığı gösterilmiştir.[4] Bununla birlikte radyokontrast madde uygulaması nefrotoksisite gelişimine de yol açmaktadır. Özellikte toksik ürünlerin atılamaması durumunda ortaya çıkan oksidatif stres, hücresel hasar oluşturarak apoptoza yol açar ve sonuçta glomerüler ve tübüler hasara neden olur. Yine böbrekte kan akımının azalması sonucunda hipoksiye, enflamasyona ve sonuçta doğrudan hücresel toksisiteye yol açarak doku hasarına neden olur.[5,6] Hücresel düzeyde gelişen bu hasar mekanizmaları sonucunda nekrotik ve apoptotik hücre ölümü meydana gelir ve nefropati gelişir.[7]

Radyokontrast madde kaynaklı nefropatide böbrek tübül hasarının engellenmesi amacıyla, izotonik sodyum klorür uygulaması önerilirken, yüksek ozmolariteye ve yüksek hacimli kontrast madde ajanların verilmesinden kaçınılması gereklidir.[8] Tedavide N-asetil sistein, askorbik asit ve sodyum bikarbonat kullanılması genellikle ilk tercihtir.[9-11] Literatürde, farklı farmakolojik ilaçların da radyokontrast ile gelişen nefropatide etkili olabileceği gösterilmiştir.[12-14] Ayrıca yüksek antioksidan içeren gıdaların tüketiminin de nefropatinin engellenmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir.[13]

Ganoderma lucidum, halk arasında ölümsüzlük mantarı olarak da bilinen şapkalı mantar türüdür. Yüzyıllar boyunca özellikle Japonya Kore ve Çin gibi ülkelerde sıkça alternatif tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Yenilebilir mantar türlerinden birisi olan bu mantar türünün tüketiminin biyolojik canlılığı desteklediği ve uzun ömürlü bir yaşam sağladığına inanılmaktadır.[15] Ayrıca *G. lucidum*, kanser, mide ülseri, alerji, bronşit, hiperglisemi, hipertansiyon, karaciğer toksistesi gibi çeşitli insan hastalıklarını tedavi etmek için kullanılmıştır.[16] Yapılan araştırmalar *G. lucidum*'un bu etkinliğini içeriğindeki değerli polisakkarit, glikoproteinler, triterpenler, fenoller ve lipit bileşikler ile yaptığını göstermiştir. Özellikle içeriğinde bulunan fenollerin antioksidan kapasiteye sahip olduğu ve lipit peroksidasyonunu engellediği gösterilmiştir.[17]

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada, deney hayvanlarında akut böbrek hasarı oluşturulan sıçanlara, radyokontrast madde uygulaması sonucunda ortaya çıkan nefropatide, *G. Lucidum* ekstresinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

SONUÇLAR

Etik Beyanı ve Deney Hayvanları

Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu bu çalışmayı, 25.02.2021 tarih ve 2021/021 sayılı kararı ile etik açıdan onaylamıştır. Çalışmada kullanılan 200-250 gram ağırlığında ve 10-12 haftalık 36 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar, Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden alınmıştır. Deney süresince sıçanlara yeterli su ve pelet yem verilmiştir. Hayvanlar uygun oda sıcaklığında ve nem seviyesinde barındırılmıştır.

Deney grupları, Hayvan Deney Modeli ve Cerrahi İşlemler

Deney hayvanları rastgele her grupta 6 hayvan olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. Gruplar şu şekildedir; SHAM, GANO200 (*G. Lucidium* ekstresi 200 mg/kg), Radyokontrast (RK 15 mL/kg), RK+İZO (15 mL/kg), RK+GANO100, RK+GANO200.

SHAM grubuna yalnızca cerrahi periton açma kapama prosedürü uygulandı. RK (Iohexol-Kocsel -Turkey) uygulanmadan önce hayvanlar 48 saat susuzluğa (dehidrasyona) bırakıldı. Dehidrasyon süresinin son 1 saatinde oral gavaj ile GANO (100 mg/kg ve

200 mg/kg) uygulaması ve son 30 dakikasında furosemid (idrar sökücü) uygulaması yapıldı. Dehidrasyonun sonunda RK uygulanan gruplara kuyruk veninden yavaş bir şekilde 15 ml/kg dozda iohexol (RK) verildi. RK uygulamasından 24 saat sonra deney sonlandırılmıştır.

Deneyin sonunda tüm hayvanlara 15 mg/kg ksilazin (Rompun-Bayer-Turkey) ve 100 mg/kg ketamin (Keta lar-Phizer-Turkey) kombinasyon dozu ile intraperitoneal olarak anestezi uygulandı. Alt karın bölgesinin orta hattından uzunlamasına bir kesi oluşturularak böbreklere ulaşıldı. Daha sonra dişsiz pens yardımıyla böbrek organları dikkatle tutularak çıkarıldı. Alınan örneklerin yarısı histopatolojik inceleme için %3,7 formaldehit solüsyonunda ve yarısı da biyokimyasal analizler için –80°C'de saklandı.

Histolojik Analizler

Böbrek dokuları, 48 saat boyunca %3,7'lik formaldehit solüsyonunda hızla bekletilerek doku ve hücre fiksasyonu sağlandı. Akabinde, histolojik doku takibi protokolüne geçildi. Bu işlemler sırasıyla şu şekildedir: Histolojik doku takibine göre tüm dokular birer saat artan alkol serilerinden (%50, %60, %70, %80, %96, %100) geçirildi. Ardından 3 seri ksilen solüsyonunda (3 × 15 dakika) tutuldu. Son olarak erimiş yumuşak ve sert sıvı parafinde bekletildi. Takip işleminin sonunda dokular tek tek parafin içine gömüldü ve doku blokları elde edildi. Daha sonra histopatolojik inceleme için her bir parafin bloktan 4 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Akabinde kesitlerin lam yüzeyine sabitlenmesi ve fazla parafinin uzaklaştırılması için slaytlar, 65°C'de 15 dakika etüvde tutuldu. Kalan parafinin tamamen uzaklaşması için slaytlar 45 dakika ksilen solüsyonunda bekletildi. Sürenin sonunda azalan alkol solüsyonlarında 2 şer dakika tutulan slaytlar son olarak akan suda 5 dakika yıkandı. Daha sonra 5 dakika hematoksilen solüsyonunda nükleus boyaması yapıldı. Fazla boyanın uzaklaştırılması ve nükleusların mordantlanması için tekrar yıkama işlemi yapıldı. Akabinde zıt boyama için eozin solüsyonunda 3 dakika bekletilerek sitoplazma boyaması gerçekleştirildi. Son olarak fazla boya yıkama ile giderildikten sonra 2'şer dakika %100 alkol ve ksilen kapatma serilerinden geçildi ve entellan yapıştırma medyumu ile lam yüzeyleri lamel ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar bilgisayar destekli Olimpus CX41 marka mikroskopta incelendi ve fotoğraflandı.

BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Oksidatif Stres Markerlarının Analizleri

Çalışmanın biyokimyasal analizleri Kafkas Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı. Antioksidan ve oksidan parametrelerinden olan GSH ve MDA düzeylerinin belirlenmesinde her hayvandan alınan dokular 100 mg olacak şekilde tartıldı. Tartımı yapılan tüm doku örnekleri homojenizatör cihazında homojenize edildi. Biyokimyasal çalışmalarda, süpernatanlardaki MDA seviyeleri, Yoshioko ve arkadaşları tarafından bildirilen yönteme göre 535 nm'de kolorimetrik olarak ölçüldü.[18] Beutler ve arkadaşlarının yapmış oldukları yönteme göre de GSH düzeyleri Invitrogen elisa reader ile 412 mn'de kolorimetrik olarak ölçüldü.[19]

Böbrek Fonksiyon Marker Analizleri

BUN ve kreatinin analizleri, Roche Modular otoanalizörü (cobas c-501, Roche Diagnostic, Almanya) ile uyumlu kitler kullanılarak, fotometrik yöntemler ile (Üre testi Prensibi: üreaz ve glutamat dehidrojenaz ile kinetik teste dayalı olarak; Kreatinin testi: Kinetik kalorimetrik teste göre) ölçümleri yapıldı.Yapılan analizler sonucunda serum BUN ve Kreatinin düzeyleri mg/dL birimi olarak ifade edildi.

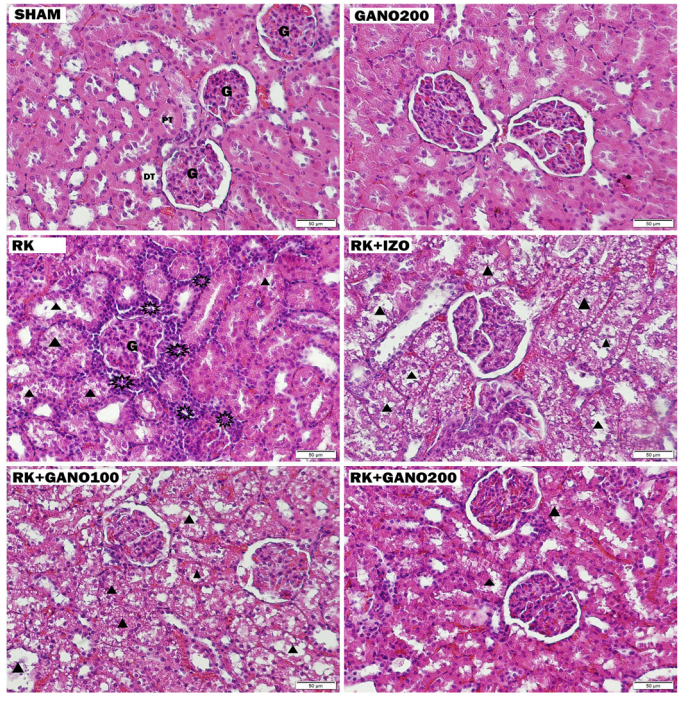
İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences version 20.0. (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) programı ile yapıldı. Gruplar, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilen $P < ,05$ değeriyle one-way ANOVA çoklu karşılaştırma testinden Tukey'nin post-hoch testleriyle karşılaştırıldı.

BULGULAR

Histopatolojik Bulgular

SHAM gurubunda yapılan incelemede glomerül, proksimal ve distal tübüllerde patolojik bulgu izlenmedi (Şekil 1).



Şekil 1. Histopatolojik değerlendirme bulguları (G: Glomerül, DT: Distal Tübüller, PT: Proksimal Tübüller, OK BAŞI: Tübüler Vakuolizasyon, Yıldız: Enflamasyon alanları)

Tablo 1. Histopatolojik skorlama

	Grup tanımlaması	İnflamasyon	Tübüler Vakuolizasyon
SHAM	Sadece periton açma kapama uygulaması yapılan grup	–	–
RK	15 mL/kg Radyokontrast uygulanan grup	++	++
RK+İZO	Radyokontrast ve %0,9 izotonik uygulanan grup	+	++
RK+GANO100	Radyokontrast ve GANO 100 mg/kg uygulanan grup.	–	+
RK+GANO100	Radyokontrast ve GANO 200 mg/kg uygulanan grup.	–	–/+

– (yok), + (hafif), ++ (orta) ve +++ (şiddetli)
RK, Radyokontrast; İZO, İzotonik, GANO, *Ganoderma lucidum.*

GANO200 grubu, SHAM grubuna benzer histolojik görünümdeydi ve herhangi bir patoloji gözlenmedi (Şekil 1).

Kontrast madde uygulanan (RK) grupta özellikle böbrek süzülüm merkezi olan glomerül yapılarında belirgin büzülmeler izlenirken proksimal ve distal tübüllerde epitelyal vakuolizasyon görüldü. Ayrıca glomerüler ve distal tübüllerin çevresinde inflamatuar hücreler izlendi (Şekil 1).

RK+İZO grubunda distal ve proksimal tübüllerde yoğun vakuolizasyon görülürken, glomerüllerde genişlemeler görüldü (Şekil 1).

RK+GANO100 grubunda proksimal ve distal tübüllerde epitel vakuolizasyon, RK grubuna göre azalmıştı (Şekil 1).

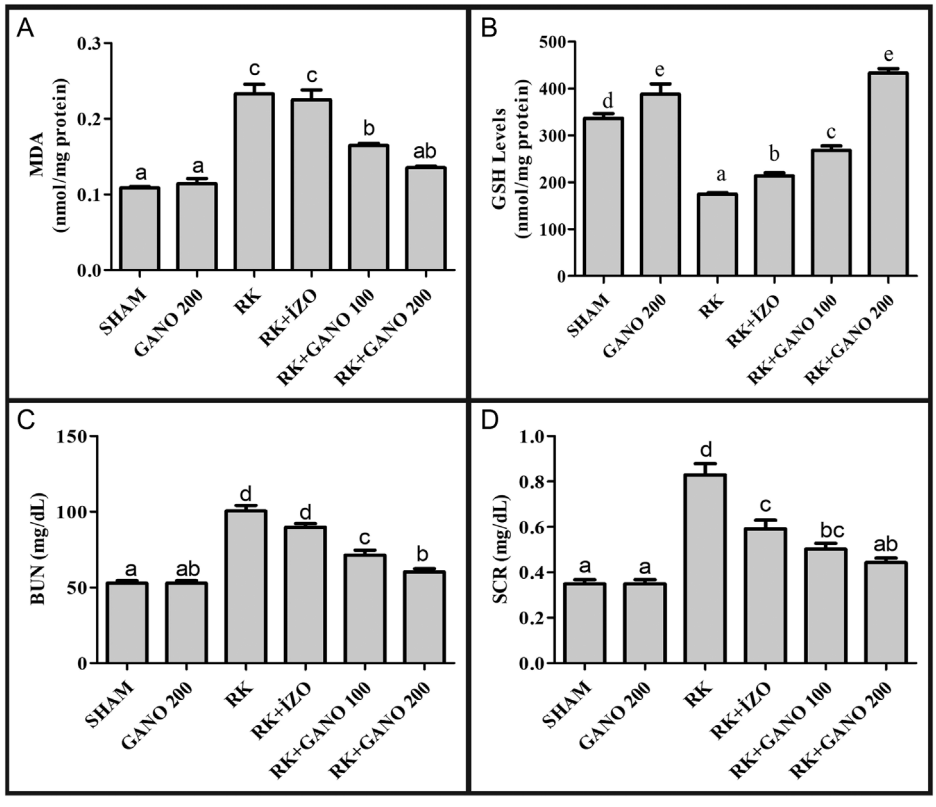
RK+GANO200'de RK grubuna göre proksimal ve distal tübüllerde epitelyal vakuolizasyonun azaldığı ve bu grubun SHAM grubuna benzer olduğu görüldü (Şekil 1).

Histopatolojik bulguların daha anlaşılır olması için; Her örnekten 5 farklı alanda tübüler vakuolizasyon ve inflamasyon bulguları yarı kantitatif olarak- (yok), + (hafif), ++ (orta) ve +++ (şiddetli) olarak skorlanarak Tablo 1 de gösterilmiştir.

BİYOKİMYASAL BULGULAR

Oksidatif Stres Markerları

MDA seviyelerinin ölçümleri sonucunda SHAM grubu ile GANO200 grubu arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (P > ,05) RK ve RK+İZO grubundaki



Şekil 2. Biyokimyasal Bulgular. A: MDA, B: GSH, C: BUN ve D: Kreatinin

MDA düzeyleri kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttı ($P > ,05$). Fakat RK+GANO100 ve RK+GANO200 gruplarında RK grubuna göre anlamlı derecede MDA seviyelerinde azalış izlendi ($P < ,05$). Özellikle RK+GANO200 grubu MDA seviyesi ile SHAM ve GANO200 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık olmaması dikkat çekmekteydi ($P > ,05$) (Şekil 2A).

GSH düzeyleri incelendiğinde, RK+İZO, RK+GANO100 ve RK+GANO200 gruplarında RK grubuna göre anlamlı bir artış izlendi ($P < ,05$) RK+GANO100 ve RK+GANO200 gruplarında da RK+İZO grubuna göre anlamlı bir artış bulunmaktaydı ($P < ,05$). Bununla birlikte RK+GANO100 ve RK+GANO200 arasında da anlamlı bir farklılık vardı ($P < ,05$). SHAM ve GANO200 gruplarına kıyasla GSH seviyelerinde, RK grubunda istatistiksel olarak önemli bir azalma izlendi ($P < ,05$). SHAM ve RK+GANO200 grupları arasında ise anlamlılık izlenmedi ($P > ,05$) (Şekil 2B).

Böbrek Fonksiyon Analiz Bulguları

Kan üre azotu (BUN) değerlendirildiğinde, SHAM ve GANO200 gruplarına göre, RK ve RK+İZO gruplarında önemli bir artış gözlemlenirken, bu gruplara kıyasla RK+GANO100 ve RK+GANO200 gruplarında anlamlı bir azalış belirlendi ($P < ,05$). Bununla birlikte SHAM ve GANO200 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P > ,05$). RK+GANO100 grubuna göre RK+GANO200 grubunda önemli bir düşüş izlendi ($P < ,05$) (Şekil 3C).

Kreatinin, seviyelerinde SHAM ve GANO200 gruplarına göre RK grubunda önemli bir yükselme bulunurken ($P < ,05$), RK+GANO200 grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($P > ,05$). RK grubuna göre RK+İZO, RK+GANO100 ve RK+GANO200 gruplarında anlamlı bir düşüş mevcuttu ($P < ,05$) (Şekil 3D).

TARTIŞMA

Toplumda kontrast madde uygulaması ile ortaya çıkan nefropati oranı %2 civarında olduğu düşünülse de diyabetli, akut koroner sendromlu ve kronik böbrek yetmezliği olanlarda bu oran %25'e kadar çıkmaktadır.[20] Hastanede meydana gelen akut böbrek hasarlarının %10'u radyokontrast madde uygulamaları sonucu oluşmaktadır.[21] Kontrast madde ile ortaya çıkan nefropati, bireylerin hastanede kalış sürecini ve tedavi maliyetlerini artırabilir. Öte yandan tedavi süreci geciktiğinde geri dönüşü mümkün olmayan böbrek yetmezliğine yol açabilir.[22] Bu nedenle radyokontrast madde toksistesine karşı anti ajan kullanımı çok önemlidir. Radyokontrast kaynaklı böbrek hasarına karşı tedavi ajanları, anti-inflamatuar ve antioksidan etkinlik göstererek koruyucu tedavi sağlayabilir.

İnsanlık tarihi boyunca mantarlar doğrudan tüketilen besinlerden birisidir. Ancak bazı mantar türlerinin içerdiği etken maddelerinin yüksek miktarlarından dolayı tüketilmesi tehlikelidir.[23,24] Son yüzyılda pek çok hastalığın tedavisinde mantarlardan elde edilen etken maddeler kullanılmıştır. Bu durum mantarların, sadece besin için değil tedavi edici gıda takviyesi olarak tercih edilmesini sağlamıştır. Uzakdoğu'da 2000 yıldan beri bilinen ve tüketilen mantarlardan biri *G. lucidum* cinsi mantardır. Bu mantarı tüketen kişilerin ömürlerinin uzayacağına ve hastalıklardan korunacaklarına dair inanışlar mevcuttur. Son yıllarda yapılan araştırmalar bunu doğrular niteliktedir.[24] Bu mantarın ekstraksiyonlarının daha ayrıntılı analizleri sonucunda, içeriğinden saflaştırılan maddelerin özellikle kanser gibi pek çok hastalıkta etkisinin olduğunu ortaya koymuştur.[23-26] Analizlerde içeriğinde bulunan fenolik gruplar sayesinde antioksidan içerik bakımından zengin olduğu bildirilmiştir.[27] Yapılan birçok çalışmada oksidatif stres sonucu oluşan hasarda antioksidan bileşikler koruyucu tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu açıdan *G. lucidum* içerdiği yüksek antioksidan ve diğer değerli bileşikleri ile iyi bir koruyucu ajan olabilir. Bu araştırmada deneysel olarak akut böbrek hasarı geliştirilen sıçanlara radyokontrast madde uygulaması sonucunda gelişen, oksidatif hücre ve doku hasarında *G. lucidum* ekstraktının etkisi histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelendi.

Kontrast madde ile indüklenen nefropatide en belirgin bulgu renal tübüllerde görülen vakuolizasyondur. Vakuolizasyon, radyokontrast maddenin böbrek tübüllerinden geçişi sırasında görülen pinositik veziküllerin bir sonucudur. Böbrekler bakımından sağlıklı kişilerde bu vakuolizasyon geri dönüşümlüdür ve herhangi bir hasara neden olmaz.[28] Ancak akut böbrek hasarı olan kişilerde radyokontrast madde maruziyeti böbrek fonksiyonlarında bozulmaya ve böbrek kaybına neden olabilir. Literatürde, radyokontrast uygulamasının renal kan akışını yavaşlatması ile hipoksik hasara ve böbrek tübül hücrelerinde toksik hasara neden olduğu görülmüştür.[3] Bu araştırmada da özellikle RK uygulanan grupta vakolizasyon bulgusu belirgin olarak görülmektedir. Bununla birlikte RK uygulamasının yanında izotonik sıvı takviyesi yapılmasının vakuolizasyonu artırdığı söylenebilir. Yine ileri vakuolizasyon durumlarında özellikle RK uygulaması sonucunda, böbrek tübüllerinde gözlenen inflamatuar hücreler, inflamasyon varlığını ortaya koymaktadır. Tedavi gruplarında ise vakuolizasyonun doza bağlı olarak azaldığı, özellikle RK+GANO200 tedavi grubunda belirgin olarak azaldığının görülmesi, *G. lucidum* ekstratının vakuolizasyonu ortadan kaldırdığını göstermiştir.

Kontrast madde uygulamasından sonra lipid peroksidasyonunun neden olduğu MDA ve antioksidan belirteç olan GSH düzeylerindeki değişiklikler oksidatif hasarın bir göstergesi olup, dokuda artan ROS miktarı ile açıklanabilir.[29] Bu durumda oksidatif ve sitotoksik hasar

kaçınılmaz hale gelmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda kontrast madde ile indüklenen böbrek hasarının mekanizması aydınlatılamamış olmasına rağmen, oksidatif stresin bu hasarın oluşmasında önemli rol oynadığı ve renal tübüler epitel hücrelerinin apoptozisine yol açtığı bildirilmiştir.[30,31] Yapılan bu çalışmada da MDA seviyesinin, radyokontrast madde uygulanan grupta önemli seviyedeki artışı, aksine GSH seviyesinin ise aynı derecede azalması ile *G. lucidum* ekstratının uygulandığı gruplarda, bu bulguların SHAM ve GANO 200 gruplarına yakın düzeyde olması literatürlerle desteklenmektedir.

Kreatinin ve BUN parametreleri kontrast madde ile indüklenen böbrek hasarında, böbrek patofizyolojisi hakkında bilgi sağlayan önemli iki parametredir. Yapılan çalışmalarda kontrast madde uygulanan grupların kontrole göre BUN ve kreatinin düzeylerindeki artışı göstermesi, bu çalışmanın bulguları ile paralellik göstermektedir.[32-35] Çalışmamızda sadece RK uygulanan gruplarda BUN ve kreatinin düzeylerinin artması, GANO gruplarında ise bu düzeylerin düşmesi böbrek hasarının *G. lucidum* ekstratı ile önleyebileceğini düşündürmektedir. Nitekim bu meyve ile yapılan çalışmalarda, bu iki parametre açısından hiç değerlendirme yapılmamış olması araştırmanın değerini daha da arttırmaktadır.

SONUÇ

Akut böbrek hasarı gelişen kişilerde radyokontrast uygulaması böbreklerde oksidatif stres nedeniyle tübüler hasara neden olmaktadır. Gelişen bu böbrek hasarına karşı yanlızca izotonik sıvı tedavisinin yetersiz kaldığı görülmektedir. *G. lucidum* ekstresi ise içerdiği antioksidan bileşikleri ile radyokontrast kaynaklı oksidatif strese karşı koruyucu bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, RK ile birlikte GANO uygulamasının renal tübül hasarına karşı koruyucu ajan olabileceğini göstermektedir. Son yıllarda önemli yararlı etkileri gösterilen Ganoderma lucidum mantarı, gelecekte yapılacak klinik çalışmalar ile desteklenirse tedavi ajanları içerisine girebilir.

Etik Komite Onayı: Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (Tarih: 25 Şubat 2021, Karar no: 2021/021).

Hasta Onamı: N/A

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Konsept – E.T.; Tasarım – E.T., M.Y., A.H.; Denetim – E.T., M.Y., L.Ş.; Kaynaklar - E.T., L.Ş.; Malzemeler - E.T., M.Y., L.Ş., H.F.G.; Veri Toplama ve/veya İşleme - E.T., M.Y., L.Ş., H.F.G.; T.B.T.; Analiz ve/veya Yorum – E.T., M.Y., T.B.T., A.H.; Literatür Taraması – E.T., M.Y., T.B.T.; Yazma – E.T., T.B.T.; Eleştirel İnceleme – L.Ş., H.F.G., A.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek alınmadığını beyan etmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethical committee approval was received from the Ethics Committee of Kafkas University Animal Experiments Local Ethics Committee, (Date: February 25, 2021, Decision no: 2021/021).

Informed Consent: N/A

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – E.T.; Design – E.T., M.Y., A.H.; Audit – E.T., M.Y., L.S.; Resources - E.T., L.S.; Materials - E.T., M.Y., L.S., H.F.G.; Data Collection and/or Processing - E.T., M.Y., L.S., H.F.G.; T.B.T.; Analysis and/or Interpretation – E.T., M.Y., T.B.T., A.H.; Literature Review – E.T., M.Y., T.B.T.; Writing – E.T., T.B.T.; Critical Review – L.Ş., H.F.G., A.H.

Declaration of Interests: The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding: This study received no funding.

KAYNAKLAR

1. Levey AS, James MT. Annals graphic medicine - The problem list. *Ann Intern Med*. 2017;167(9):ITC65-ITC79.
2. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet*. 2012;380(9843):756-766. [CrossRef]
3. Pattharanitima P, Tasanarong A. Pharmacological strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury. *BioMed Res Int*. 2014;2014:236930. [CrossRef]
4. Li WH, Li DY, Han F, Xu TD da, Zhang YB, Zhu H. Impact of anemia on contrast-induced nephropathy (CIN) in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(4):1065-1070. [CrossRef]
5. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2007-2015. [CrossRef]
6. Pisani A, Riccio E, Andreucci M, et al. Role of reactive oxygen species in pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *BioMed Res Int*. 2013;2013:868321. [CrossRef]
7. Nazıroğlu M, Yoldaş N, Uzgur EN, Kayan M. Role of contrast media on oxidative stress, Ca 2+ signaling and apoptosis in kidney. *J Membrane Biol*. 2013;246(2):91-100. [CrossRef]
8. Shams E, Mayrovitz HN, Nephropathy C-I. Contrast-Induced Nephropathy: a review of mechanisms and risks. *Cureus* . 2021;13(5):e14842. [CrossRef]
9. Desoky EAE, Sakr AM, Alhefnawy M, et al. Renal protective effect of N-acetylcysteine with stepwise ramping voltage against extracorporeal shock wave lithotripsy-induced renal injury: a prospective randomized trial. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(12):2261-2267. [CrossRef]
10. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378(7):603-614. [CrossRef]

11. Rollins K, Noorani A, Janeckova L, et al. Ascorbic acid ameliorates renal injury in a murine model of contrast-induced nephropathy. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):101. [CrossRef]
12. Zhang F, Lu Z, Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy. *Life Sci*. 2020;259:118379. [CrossRef]
13. Faggioni M, Mehran R. Preventing contrast-induced renal failure: a guide. *Interv Cardiol*. 2016;11(2):98-104. [CrossRef]
14. Yoshida S, Kamihata H, Nakamura S, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy by chronic pravastatin treatment in patients with cardiovascular disease and renal insufficiency. *J Cardiol*. 2009;54(2):192-198. [CrossRef]
15. Xia Q, Zhang H, Sun X, et al. A comprehensive review of the structure elucidation and biological activity of triterpenoids from Ganoderma spp. *Molecules*. 2014;19(11):17478-17535. [CrossRef]
16. Jin X, Ruiz Beguerie J, Sze DMY, Chan GCF. Ganoderma lucidum (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2019(1). [CrossRef]
17. Wu S. Hypolipidaemic and anti-lipidperoxidant activities of Ganoderma lucidum polysaccharide. *Int J Biol Macromol*. 2018;118(B):2001-2005. [CrossRef]
18. Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;135(3):372-376. [CrossRef]
19. Ciuti R, Liguri G, Ciuti R, Liguri G. A novel assay for measuring total antioxidant capacity in whole blood and other biological samples. *J Biomed Sci Eng*. 2017;10(2):60-76. [CrossRef]
20. Akgüllü Ç, Hekim T, Eryılmaz U, et al. The usefulness of carvedilol and nebivolol in preventing contrast nephropathy in rats. *Ren Fail*. 2015;37(3):511-517. [CrossRef]
21. Pisani A, Sabbatini M, Riccio E, et al. Effect of a recombinant manganese superoxide dismutase on prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(3):424-431. [CrossRef]
22. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Intv*. 2014;7(1):1-9. [CrossRef]
23. Dupont J, Dequin S, Giraud T, et al. Fungi as a source of food. *Microbiol Spectr*. 2017;5(3):1063-1085. [CrossRef]
24. Wang J, Cao B, Zhao H, Feng J. Emerging roles of Ganoderma lucidum in anti-aging. *Aging Dis*. 2017;8(6):691-707. [CrossRef]
25. Köhler JR, Hube B, Puccia R, Casadevall A, Perfect JR. Fungi that infect humans. *Microbiol Spectr*. 2017;5(3). [CrossRef]
26. Sohretoglu D, Huang S. Ganoderma lucidum Polysaccharides as an anti-cancer agent. *Anti Cancer Agents Med Chem*. 2018;18(5):667-674. [CrossRef]
27. Ahmad MF. Ganoderma lucidum: persuasive biologically active constituents and their health endorsement. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:507-519. [CrossRef]
28. Kiss N, Hamar P. Histopathological evaluation of contrast-induced acute kidney injury rodent models. *BioMed Res Int*. 2016;2016:3763250. [CrossRef]
29. Karaman A, Diyarbakir B, Durur-Subasi I, et al. A novel approach to contrast-induced nephrotoxicity: the melatonergic agent agomelatine. *Br J Radiol*. 2016;89(1061):20150716. [CrossRef]
30. Liu N, Chen J, Gao D, Li W, Zheng D. Astaxanthin attenuates contrast agent-induced acute kidney injury in vitro and in vivo via the regulation of SIRT1/FOXO3a expression. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(6):1171-1180. [CrossRef]
31. Zhang C, Suo M, Liu L, et al. Melatonin alleviates contrast-induced acute kidney injury by activation of Sirt3. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6668887. [CrossRef]
32. Kongkham S, Sriwong S, Tasanarong A. Protective effect of alpha tocopherol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nefrologia*. 2013;33(1):116-123. [CrossRef]
33. Sahin S, Altok K, Pasaoglu H, et al. The protective effects of pentoxifylline on contrast induced nephropathy in rats. *Akd J / Akd Tıp*. 2019;5(3):429-438.
34. Boyacioglu M, Turgut H, Akgullu C, Eryilmaz U, Kum C, Onbasili OA. The effect of L-carnitine on oxidative stress responses of experimental contrast-induced nephropathy in rats. *J Vet Med Sci*. 2014;76(1):1-8. [CrossRef]
35. Rouse RL, Stewart SR, Thompson KL, Zhang J. Kidney injury biomarkers in hypertensive, diabetic, and nephropathy rat models treated with contrast media. *Toxicol Pathol*. 2013;41(4):662-680. [CrossRef]