



# Deneyisel Kontrast Nefropatisi Modelinde İndometazin yerine Tenoksikam

Elif Arı Bakır<sup>1</sup>, Alla Eldeen Kedrah<sup>2</sup>, Yeşim Ahdab<sup>2</sup>,  
Fulya Çakalağaoğlu<sup>3</sup>, Hakkı Arıkan<sup>1</sup>, Beyza  
Macunluoğlu<sup>1</sup>, Aydın Atakan<sup>1</sup>, Hüseyin Koçak<sup>4</sup>  
Arzu Kahveci<sup>1</sup>, Ebru Aşıcıoğlu<sup>1</sup>, Mehmet Koç<sup>1</sup>  
MÜTFH 1:Nefroloji, 2:Gastroenteroloji, 3:Patoloji  
4:Mardin Devlet Hastanesi, Nefroloji

# Kontrast Nefropatisi

- Hastane kaynaklı akut böbrek hasarı nedenleri arasında 3. sırada
- Prevalansı: % 4-70
- Önleyici tedavi yaklaşımı ile ilgili araştırmalar devam etmekte
- Genellikle deneysel modeller kullanılmakta

# Standart model

- Kontrast nefropatisi modeli:

İndometazin 10 mg/kg

Nw-nitro-L-arginine metil esteri

(L-NAME) 10 mg/kg

amidotrizoat 6 ml/kg

Agmon Y, et al. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest.* 1994; 94:1069-1075

- Bu üçlü uygulama ile klinikte risk grubundaki hastaların intravenöz kontrast maddeye verdikleri renal yanıt taklit edilmekte

# Amaç

Farklı bir prostanooid inhibitörü ilaç olan tenoksikamın deneysel kontrast nefropatisi oluşturulmasında indometazinle eşdeğer etkinlikte olup olmadığının test edilmesi

# Amaç

- Tenoksikam daha yaygın kullanılan bir ilaçtır
- Daha ucuzdur
- Teknik uygulama kolaylığı sağlar

# Akut hipoksik hasar ve VEGF

- Renal medullada yoğun metabolik aktivite
  - normoksik koşullarda dahi sınırdaki oksijen eksikliği
- Hipoksik koşullarda sentezi artan HIF (Hipoksi ile indüklenen faktör) sistemi ve hedef proteini olan VEGF (Vasküler endotelyal büyüme faktörü), hücreSEL oksijen homeostazında anahtar medyatörler

Rosenberger C, et al. Expression of hypoxia-inducible factors in hypoxic and ischemic rat kidneys. J Am Soc Nephrol. 2002; 13(7):1721-1732

ARAÇ VE YÖNTEM

- Yirmidört adet wistar cinsi sıçan:
  - Kontrol grubu (n=8)
  - Tenoksikamla oluşturulan kontrast nefropatisi grubu (CT) (n=8): tenoksikam 0,5 mg/kg iv
  - İndometazinle oluşturulan kontrast nefropatisi grubu (CI) (n=8): indometazin 10 mg/kg iv

- Enjeksiyonlardan sonra tüm deneklerden kreatinin ve kreatinin klirensi ölçümü yapılmıştır
- Renal dokuda akut tübüler nekroz, proteinöz kast ve medüller konjesyon bulguları tek bir patolog tarafından semikantitatif olarak değerlendirilmiştir
- Renal dokuda VEGF immünoekspresyonu, tek bir patolog tarafından semikantitatif olarak değerlendirilmiştir

## Tübüler nekroz ve proteinöz kast değerlendirilmesi

| Histolojik değişiklik        | Değerlendirme |
|------------------------------|---------------|
| normal                       | 0             |
| Hafif (izole hasar odakları) | 1             |
| Orta (hasar < %25)           | 2             |
| Ciddi (hasar %25-50)         | 3             |
| Çok ciddi (hasar >%50)       | 4             |

## Medüller konjesyon değeriendirilmesi

| Histolojik değışiklik                          | Değeriendirme |
|--|---------------|
| normal   | 0             |
| Hafif (eritrositler x400 büyütmede görölür)    | 1             |
| Orta (eritrositler x200 büyütmede görölür)     | 2             |
| Ciddi (eritrositler x100 büyütmede görölür)    | 3             |
| Çok ciddi (eritrositler x40 büyütmede görölür) | 4             |

## VEGF değerlendirilmesi

| Histolojik değişiklik                 | Değerlendirme |
|---------------------------------------|---------------|
| İmmünekspresyon yok                   | 0             |
| %25 tübüler dokuda immünekspresyon    | 1             |
| %25-50 tübüler dokuda immünekspresyon | 2             |
| %50-75 tübüler dokuda immünekspresyon | 3             |
| >%75 tübüler dokuda immünekspresyon   | 4             |

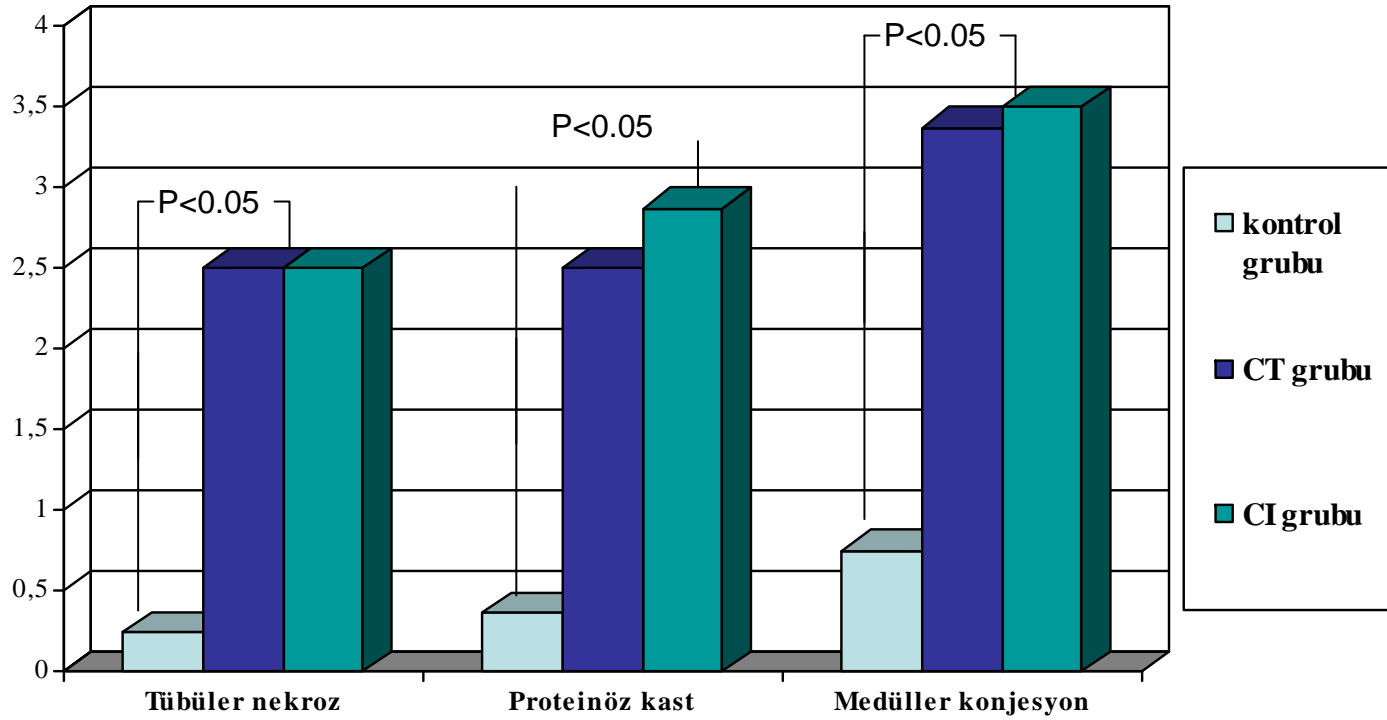
**BULGULAR**

## Renal fonksiyon testleri

|                                   | <b>kontrol grubu</b> | <b>CT grubu</b>   | <b>CI grubu</b>   |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| <b>kreatinin (mg/dl)</b>          | <b>0,37±0,05</b>     | <b>1,65±0,90*</b> | <b>1,01±0,43*</b> |
| <b>kreatinin klirensi (ml/dk)</b> | <b>1,95±0,65</b>     | <b>0,38±0,29*</b> | <b>0,53±0,30*</b> |

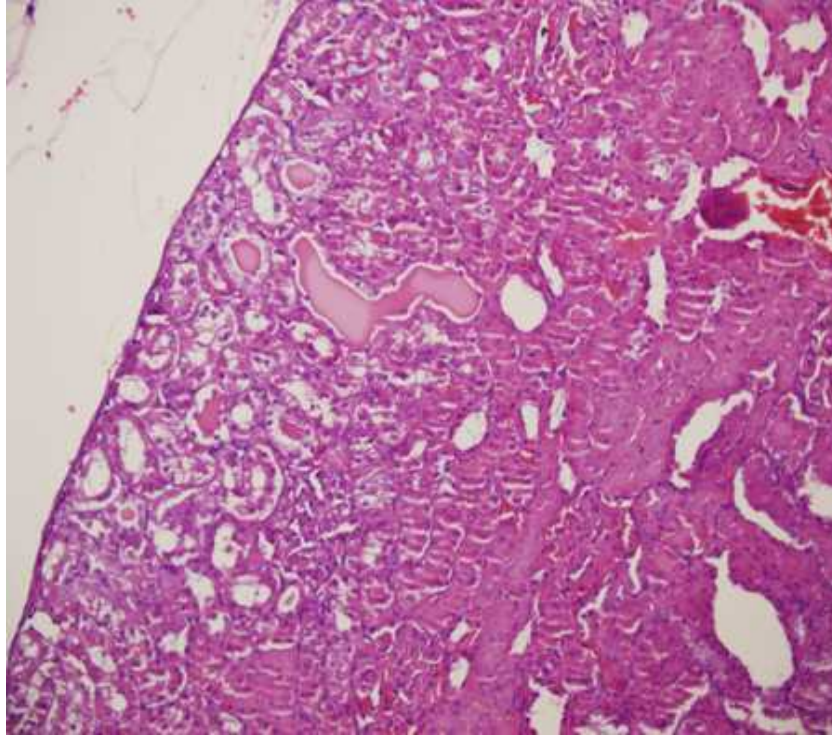
\* vs kontrol grubu, p<0.05

# Renal histopatoloji



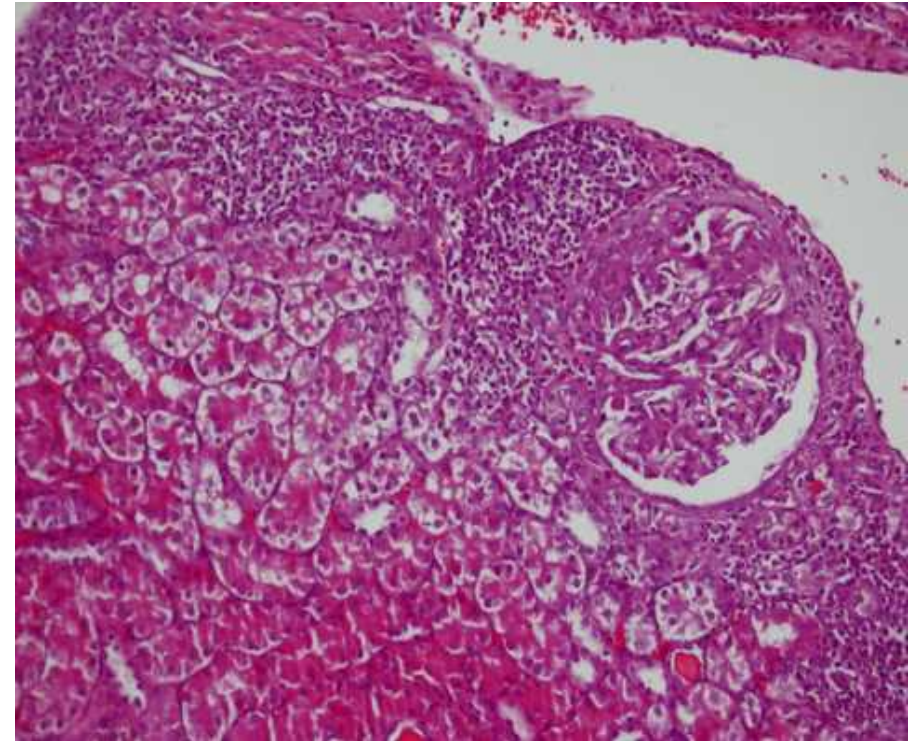
# CT ve CI grupları: renal histopatoloji

Tubuler nekroz derecesi



**CT grubu**

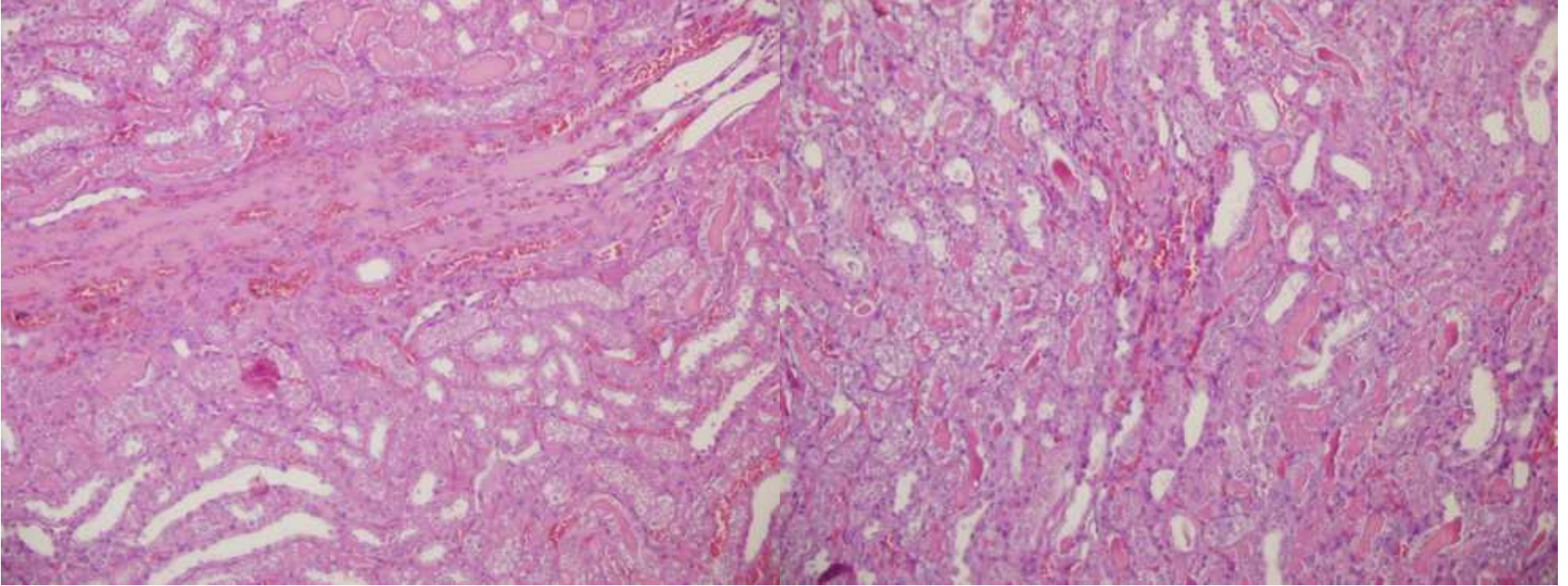
Işık mikroskopisi; HE X 20



**CI grubu**

# CT ve CI grupları: renal histopatoloji

Medüller konjesyon ve proteinöz Kast görünümleri

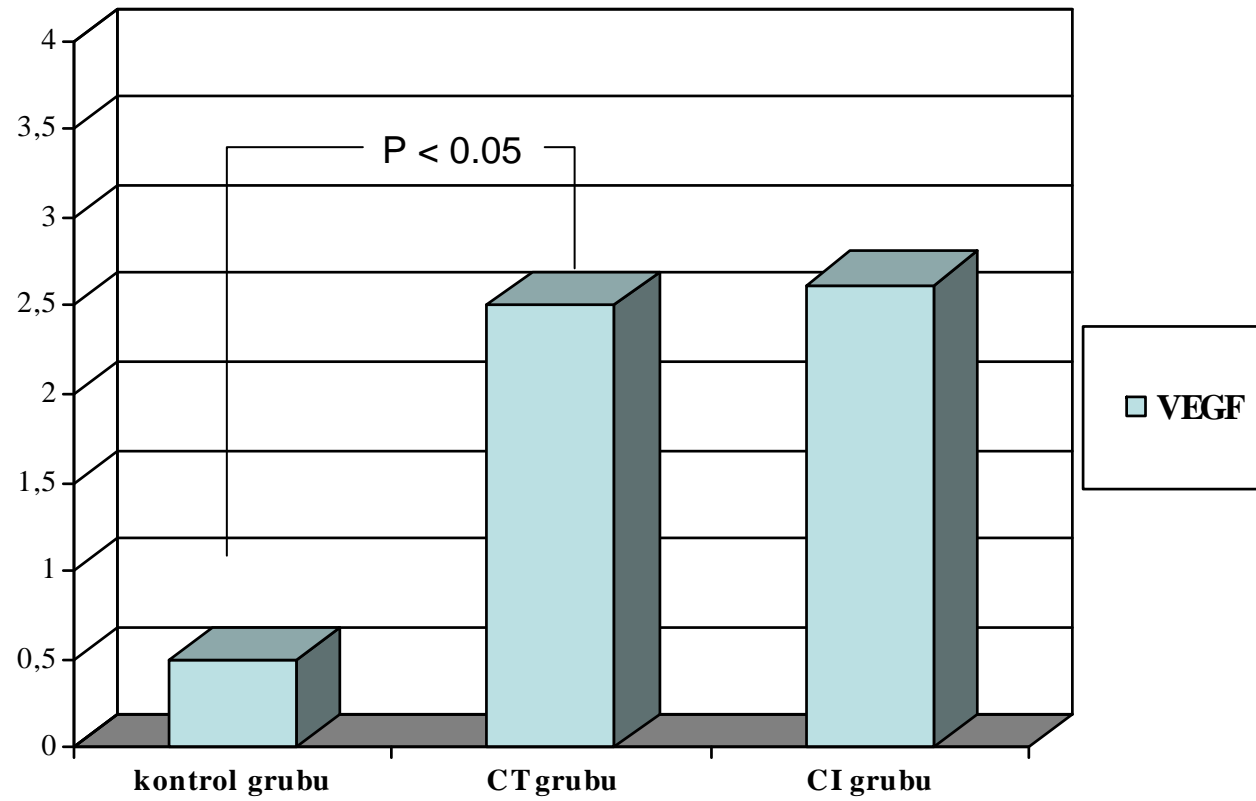


**CT grubu**

**CI grubu**

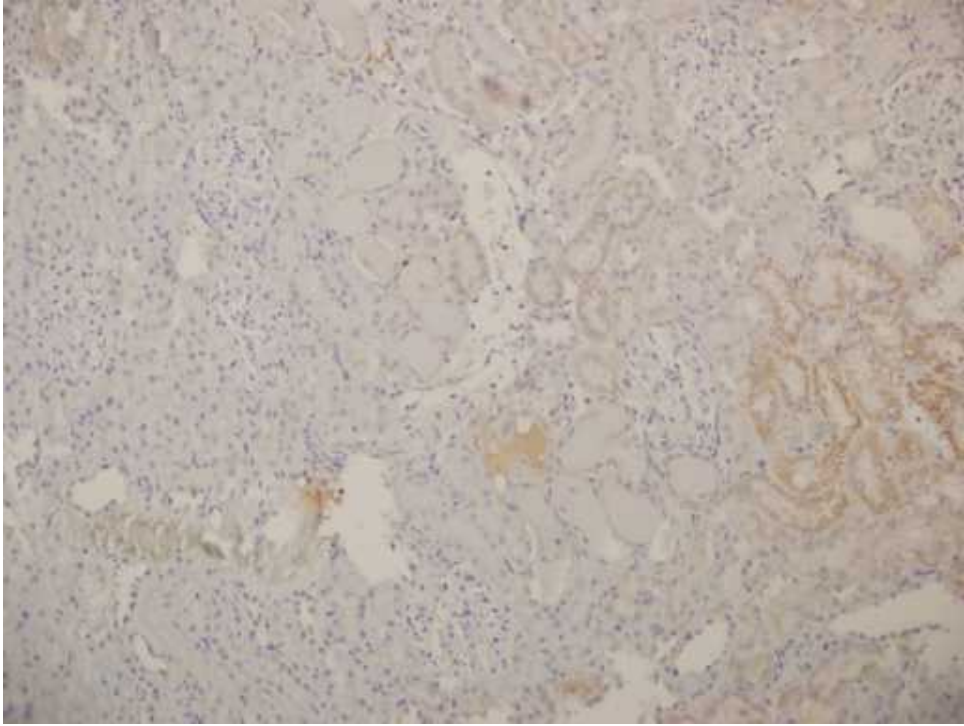
Işık mikroskopisi; HE X 20

# VEGF

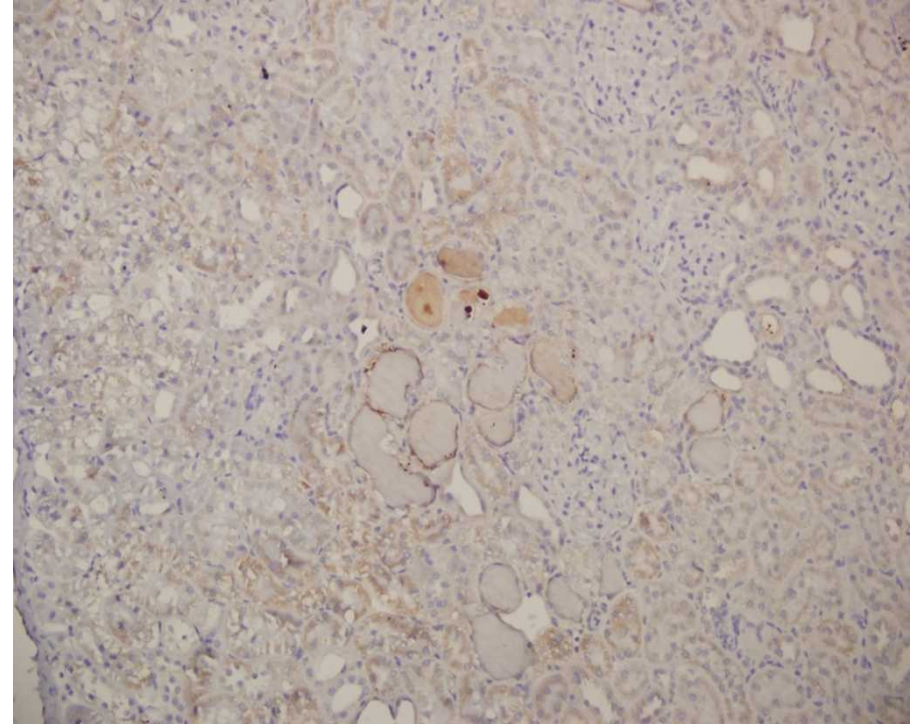


# CT ve CI grupları: renal immünohistokimya

VEGF immunekspresyonu



CT grubu



CI grubu

**SONUÇ**

# Sonuç

- Deneysel kontrast nefropatisi modelinde tenoksikam, indometazin ile benzer etkinliğe sahiptir
- Daha ucuz, daha kolay ulaşılabilir ve teknik uygulaması daha kolay olan tenoksikam, deneysel kontrast nefropatisi modeli oluşturulmasında indometazin yerine kullanılabilir