2021; 24(3): 326-330
DOI: 10.17049/ataunihem.946570

ARAŞTIRMA/RESEARCH

İYONİZE RADYASYON UYGULANAN SIÇANLARDA PYCNOGENOL'ÜN BÖBREK DOKUSU ÜZERİNE KORUYUCU ETKİSİ

Arzu GEZER [1]

Alınış Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
01.06.2021	28.08.2021	25.09.2021

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:
Gezer A. İyonize Radyasyon Uygulanan Sıçanlarda Pycnogenol'ün Böbrek Dokusu Üzerine Koruyucu Etkisi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2021; 24(3): 326-330. DOI: 10.17049/ataunihem.946570

ÖZ

Amaç: *Kanser tedavisinde uygulanan radyasyon kullanımının ciddi komplikasyonları arasında böbrek toksisitesi de bulunur. Fenolik bileşiklerden oluşan Pycnogenol®, iyi tolere edilebilmesi, anti-oksidan etkisinin ve güvenliğinin yüksek olmasından dolayı bazı kanserlerin tedavisinde tamamlayıcı olarak kullanılabileceği tartışılmaktadır. Bu çalışma ile yüksek dozda uygulanan iyonize radyasyonun (IR) sıçan böbrek dokusu üzerine Pycnogenol'ün koruyucu etkilerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.*

Yöntem: *Çalışmada kullanılan 32 adet Sprague-dawley ırkı erkek sıçanlar rastgele 4 gruba ayrıldı. Gruplar; Kontrol grubu, bu gruptaki sıçanlara herhangi bir uygulama yapılmadı. Pycnogenol grubu, bu gruptaki sıçanlara deney süresince ve günün aynı saatinde %5'lik dimetilsülfoksit ile çözdürülen 300 mg/kg Pycnogenol gavajla uygulandı. IR grubu, bu gruptaki sıçanlara çalışmanın birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde, aynı saatte tek fraksiyonda 10 Gy olmak üzere 3 günde toplam 30 Gy radyasyon uygulandı. Radyasyon uygulamaları gama ışını kullanılarak tek doz total vücut ışınlaması şeklinde yapıldı. IR+Pycnogenol grubu, bu gruptaki sıçanlara çalışmanın birinci, ikinci ve üçüncü günlerinde tek fraksiyonda 10 Gy ve 3 günün toplamında 30 Gy radyasyon verildi. Radyasyon uygulamalarından yarım saat önce ve radyasyon uygulaması bittikten sonra da deney sonuna kadar 300 mg/kg Pycnogenol'ün gavajla uygulamasına devam edildi, İki haftalık deney süresi sonunda tüm gruplara ait sıçanların böbrek dokuları Hematoksilen-Eozin boyama ile histopatolojik olarak değerlendirildi.*

Bulgular: *Radyasyon uygulanan gruplarda; interstisyel dokuda ve böbrek tubuluslarında dejeneratif ve nekrotik değişiklikler ve interstisyel nefritis gözlenirken IR+Pycnogenol grubunda değişiklik ve hasarın istatistiksel olarak daha az olduğu gözlendi.*

Sonuç: *Çalışma bulguları değerlendirildiğinde; böbrek dokusunda IR'ye bağlı gelişen hasarın Pycnogenol uygulaması ile hafifletilebildiği belirlendi.*

Anahtar kelimeler: *Böbrek; pycnogenol; radyoprotektör; radyoterapi; sıçan.*

ABSTRACT

Protective Effect of Pycnogenol on Kidney Tissue in Rats Undergoing Ionizing Radiation

Aim: *Serious complications of radiation use in cancer treatment include kidney toxicity. Pycnogenol®, consisting of phenolic compounds, can be used as a complement to the treatment of some cancers due to its good tolerability, high anti-oxidant effect and safety. The aim of this study was to histopathologically evaluate the protective effects of Pycnogenol on rat kidney tissue of high doses of ionized radiation (IR).*

Method: *The 32 Sprague-dawley male rats used in the study were randomly divided into 4 groups. Groups; control group, no application was made to rats in this group. The Pycnogenol group was administered to rats in this group with 300 mg/kg of Pycnogenol gavage, which was dissolved with 5% dimethylsulfoxide during the experiment and at the same time of day. In the IR group, rats in this group were subjected to a total of 30 Gy of radiation in 3 days, 10 Gy in a single fraction at the same time in the first, second and third days of the study. Radiation applications were performed in the form of a single dose of total body radiation using gamma rays. The IR + Pycnogenol group gave rats in this group 10 Gy in a single fraction on the first, second and third days of the study and 30 Gy in a total of 3 days of radiation. 300 mg/kg of Pycnogenol was continued with gavage until the end of the experiment, and at the end of the two-week experiment period, the renal tissues of rats belonging to all groups were histopathologically evaluated by Hematoxylene-Eosin staining.*

Results: *Degenerative and necrotic changes in interstitial tissue and renal tubule and interstitial nephritis are observed in the radiation groups, while changes and damage were statistically less in the IR+Pycnogenol group.*

Conclusion: *When the study findings were evaluated, it was determined that IR-related damage to kidney tissue could be mitigated by Pycnogenol administration.*

Keywords: *Kidney; Pycnogenol; radioprotector; radiotherapy; rat.*

[1] **Sorumlu Yazar:** Atatürk Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Erzurum, Türkiye, (Dr. Öğr. Gör.), ORCID: 0000-0002-1658-2098, e-posta: arzu.gezer@atauni.edu.tr

CC BY NC

GİRİŞ

Kanser tedavilerinden biri olan radyasyon, dokuların içinden geçerek hücrelerdeki moleküllerden ve atomlardan elektronları çıkartarak iyonlar meydana getirdiği için iyonlaştırıcı radyasyon (IR) olarak isimlendirilmiştir. IR genleri değiştirebilir veya hücreleri öldürebilir, bu sayede hücrelerde büyümeyi durdurur. IR'nin sağlıklı dokulardaki biyolojik etkileri doğrudan olabildiği gibi dolaylı olarak da meydana gelebilir. Doğrudan etki ile; hedef molekülü olan DNA etkilenirken, dolaylı etki ile hücrelerdeki atomların iyonlaşması ve moleküler düzeyde bozulmalar görülebilir (1). IR'ye maruz kalan canlı organizmada çeşitli doku ve hücre tipindeki etkilenmeler, farklı şekillerde ortaya çıkabilir (2). IR organizmada serbest oksijen radikallerinde artışa neden olur ve bu radikaller hem hücrelerin zar lipitleri, proteinleri ve DNA'sını etkileyerek hücrede hasara neden olur hem de antioksidan savunma mekanizmalarını olumsuz etkiler (3). Bu şekilde tedavinin olumsuzluklarından biri kabul edilen radyasyon toksisitesi, reaktif oksijen radikallerinin oksidatif hasara neden olması ile ilişkilendirilir (4). Serbest oksijen radikallerini baskılayan antioksidanlar radyasyona bağlı sağlıklı dokudaki hasarı azaltabilir. Radyasyona bağlı oluşan oksidatif hasarı en aza indirmek için radyasyon radyoprotektörler üzerine yapılan araştırmalar son yıllarda oldukça popülerdir (5). Bu radyoprotektörlerden birisi de patentli ('Horphag Research Ltd, UK, Geneva, İsviçre') olan Pycnogenol'dür (6,7). Gerçekleştirilen klinik çalışmalar ve laboratuvar testleri sonucunda Pycnogenol'ün güçlü bir antioksidan olduğu (8) ve biyoyararlanımının yüksek olduğu, yüksek oranda metabolize edildiği ve bileşenlerinin iyi absorbe edildiği kanıtlanmıştır (9). Besin takviyesi olarak 20 mg'dan 100 mg'a kadar değişen dozlarda tablet veya kapsül formları piyasada mevcuttur. Pycnogenol'ün ***kanser***, immün sistem, inflamatuar ve kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, ödem gibi birçok durumda iyileştirici etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (6). Ancak yapılan çalışmaların sınırlı olması nedeniyle gebeliğin ilk 3 ayında ve 6 yaşın altındaki çocukların kullanması önerilmemektedir (10). Yine aynı şekilde radyasyondan koruyucu etkileri üzerine yapılan çalışmaların yeterli olmadığı fark edilmiştir.

IR hücreler üzerindeki etkisini, radyasyon dozu arttıkça hücre döngüsünde bozulma, anormal mitoz veya hücre ölümü şeklinde gösterir (11). Birçok alt torasik ve abdominal tümör tedavilerinde uygulanan radyasyon ile böbreklerin de ışınlanması kaçınılmazdır. Radyasyona bağlı nefropatinin histopatolojik incelemelerinde; kan damarlarının, tübüler epitelin, böbrek glomerüllerinin ve interstisyumun zarar gördüğü bildirilmiştir (12).

Laboratuvar hayvanlarında yapılan deneysel çalışmalar ile minimal bireysel değişkenliğe sahip popülasyonlarla çalışmayı, uygun miktarlardaki radyasyon ve etken madde dozlarını test etmeyi ve biyolojik etkilerini değerlendirmeyi sağlayan bir alternatiftir. Ayrıca *in vivo* sistemler *in vitro* sistemlerle radyasyona karşı farklı tepki gösterebildiğinden, laboratuvar hayvanları ile yapılan deneyler, IR'nin etkileri ve altta yatan mekanizmaları hakkında bilgi sağlamaktadır (13). Son zamanlarda kanser vakalarının artışıyla beraber IR'nin de artan kullanımının bir sonucu olarak, daha fazla sayıda insan, radyoterapi sırasında yüksek dozlarda IR'ye maruz kalmaktadır. Radyasyonun organlar üzerinde oluşturduğu etki merak konusu olmuş, hem akut hem de geç toksisiteyi önlemenin yollarını bulmak önem kazanmıştır. Çünkü radyasyona bağlı oluşan toksisiteden kaynaklanan hasar bazen tedaviye başlanılan ilk lezyondan çok daha kötü olabilmektedir (10).

AMAÇ

Bu çalışma ile 3 fraksiyon halinde verilen 30 Gy IR'nin sıçan böbrek dokusu üzerindeki istenmeyen etkilerine Pycnogenol'ün olası katkısının olup-olmadığının ve ne ölçüde olduğunun histopatolojik yöntemlerle belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Şekli: Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'undan 27.05.2021 tarihinde alınan 4/147 karar numaralı etik onayı ile gerçekleştirildi. Deney, Avrupa Topluluğu Rehberi'nin (European Community Guidelines) yayınladığı uluslararası uygulamalar dikkate alınarak yapıldı.

Evren ve Örneklemi: Çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (ATADEM) yetiştirilen ağırlıkları 250 ± 20 gr 32 adet Sprague-dawley erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney süresince 12 saat aydınlık/karanlık ve 19-21ºC sabit sıcaklıkta, standart laboratuvar koşullarında plastik kafeslerde barındırıldı. Deney boyunca sıçanlar pelet yem ile *ad libitum* olarak beslendi.

Pycnogenol Süpansiyonunun Hazırlanması: Pycnogenol (Pycnogenol®, Solgar A.Ş., Türkiye)'den temin edildi. Her

2021; 24(3): 326-330
DOI: 10.17049/ataunihem.946570

kullanımda yeni hazırlamak koşulu ile günlük dozu 300 mg/kg olan Pycnogenol %5'lik dimetilsülfoksit (DMSO) ile çözdürülerek ve homojenize oluncaya kadar karıştırmak suretiyle istenilen süspansiyon elde edildi (14,15).

Radyasyon Uygulaması: Çalışmaya başlamadan önce hayvanlar her grupta 8 sıçan olacak biçimde randomize bir şekilde 4 gruba ayrıldı. Deney grupları; Kontrol grubu, Pycnogenol grubu, IR grubu, IR+Pycnogenol grubu şeklinde belirlendi. IR ve IR+Pycnogenol gruplarına radyasyon uygulaması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde gama (γ) ışını kullanılarak 30x30x5 cm boyutunda ve 3 cm derinlikte ahşaptan yapılan özel bir kutu içerisinde Sevoflurane (Sevorane®, Abbott Lab. İstanbul, Türkiye) ticari isimli anestezik madde ile hafif sedatize edilerek gruplar halinde tüm vücut ışınlaması yapıldı. Işınlama esnasında sıçanların oksijen alabilmeleri için kutunun üst kısmına delikli tray yerleştirildi. Uygulanan radyasyon dozu 3 gün boyunca, günde bir defa ve hep aynı saatte olmak üzere tek fraksiyonda 10 Gy, yani toplamda 30 Gy olarak hesaplandı.

Tablo 1. Deney grupları

Gruplar	Pycnogenol (mg/kg)	Radyasyon (cGy)
Kontrol grup	Yok	Yok
Pycnogenol grup	300	Yok
IR grup	Yok	30
IR+ Pycnogenol grup	300	30

Histopatolojik İncelemeler: 20 mg/kg tiyopental sodyum ve %5 sevoflurane inhalasyon anestezisi ile derin sedasyona alınan sıçanların nekropsileri yapılarak alınan böbrek dokuları %10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Dokular rutin alkol-ksilol takip işlemlerinden geçirilerek parafinde bloklandı. Lamlara alınan 5 µ'lik kesitler Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyanarak histopatolojik olarak, (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak ışık mikroskobunda değerlendirildi (Tablo 2).

Tablo 2. Böbrek dokusunun histopatolojik yönden değerlendirilmesi

Histopatolojik Durum	Skor	Tanımlama
Dejeneratif - nekrotik tubulus	0	20 tubulus'un 3 ve altında
	1	20 tubulus'un 3-7'si
	2	20 tubulus'un 7-12'si
	3	20 tubulus'un 12 ve üzerinde
İnterstisyel nefritis	0	Yok
	1	Tüm mikroskobik sahanın 5-10%'si
	2	Tüm mikroskobik sahanın 10-30%'si
	3	Tüm mikroskobik sahanın 30% ve üzeri

İstatistiksel Analiz: Elde edilen veriler SPSS 20.00 programı ile analiz edildi. Gruplar arasındaki farklılık nonparametrik testlerden olan Kruskal Wallis ile farklılığı oluşturan grup ise Mann Whitney U testi ile belirlendi ($p<0.05$).

BULGULAR VE TARTIŞMA

Sonuçlar değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo 3, $p<0.05$). Kontrol ve Pycnogenol grubu normal histolojik görünümdeydi. IR grupta dejeneratif ve nekrotik tubuluslar şiddetli düzeyde, interstisyel nefritis ise orta düzeyde görüldü. IR+Pycnogenol grupta ise bu lezyonların hafiflediği belirlendi (Resim 1).

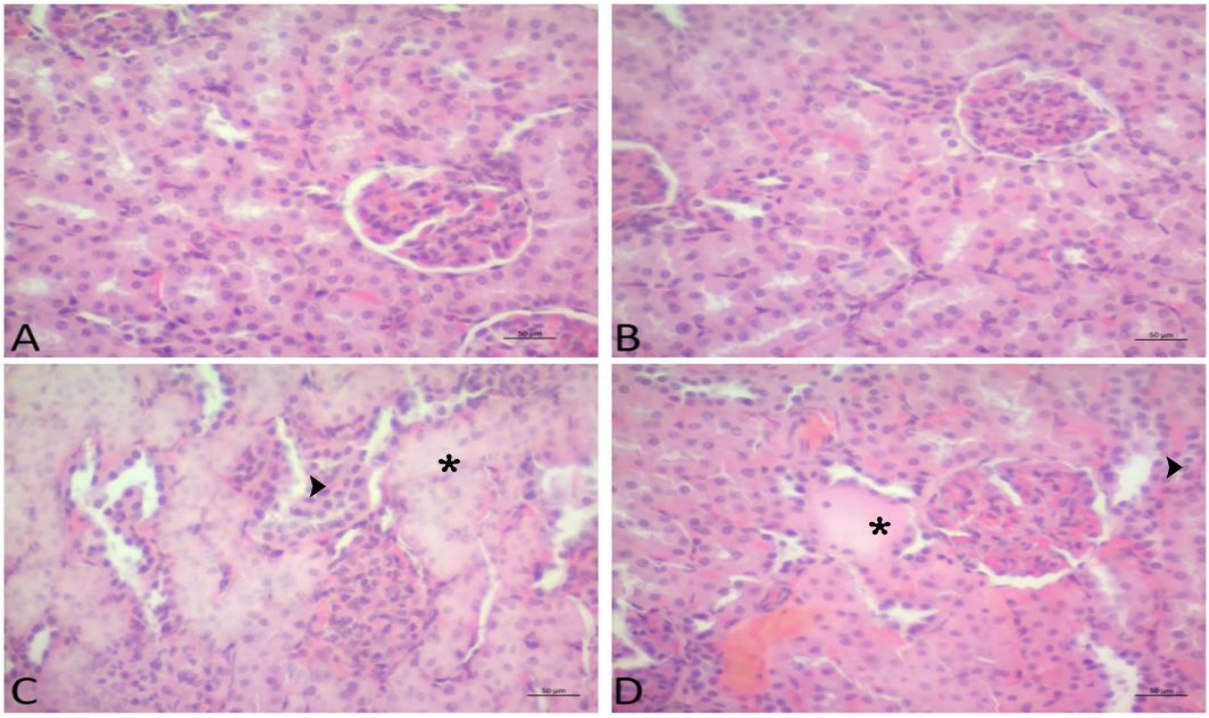
Radyoterapi, birçok malignite için vazgeçilmez bir tedavi yöntemidir. Ancak tümör hücrelerine komşu olan sağlıklı dokuların da ışınlanmaya maruz kalması hasara neden olabilir ve bu istenmeyen etki terapötik başarıyı olumsuz etkileyebilir (16).

Radyoterapide gelişmeler devam etmesine rağmen, radyasyonun sağlıklı dokudaki akut ve geç dönemlerdeki yan etkileri bu tedavisinin önündeki en önemli engellerden biri olmayı sürdürmektedir (17). Deneysel model olarak tercih edilen kemirgenler, insanlara genetik, anatomik ve fizyolojik benzerliklerinden ötürü birçok avantaja sahiptir.

Tablo 3. Histopatolojik olarak gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel ifadesi

Gruplar	Dejeneratif-nekrotik tubulus	İnterstisyel nefritis
Kontrol grup	0.16±0.40[a]	0,33±0,51[a]
Pycnogenol grup	0.16±0.40[a]	0.16±0.40[a]
IR grup	2.83±0.40[b]	2.16±0.40[b]
IR+ Pycnogenol grup	1.66±0.51[c]	1.16±0.40[c]

[a,b,c] *Gruplar arası farklılığı göstermektedir (p <0.05)*



Resim 1. Sıçan böbrek dokusu**, A- Kontrol grubu.** Normal histolojik görünüm. **B- Pycnogenol grubu.** Normal histolojik görünüm. **C- IR grup.** Şiddetli düzeyde dejeneratif-nekrotik tubulus (*) ve orta düzeyde interstisyel nefritis (ok başı). **D- IR+Pycnogenol grup.** Hafif düzeyde dejeneratif-nekrotik tubulus (*) ve interstisyel nefritis (ok başı). x40 H-E.

Böbrek, toksik metabolitlerin ve ilaçların atılması gibi birçok temel fonksiyonu yerine getiren önemli bir organdır. Abdomen malignitesi olan hastalarda, böbrek ışınlaması kaçınılmazdır (18). Tedavi boyunca, düşük doza rağmen radyosensitif organlarda görülen duyarlılık dikkate alınmalıdır. Radyosensitif organ/doku arasında en önemlilerinden biri böbrek dokusudur. Bu dokudaki patolojik değişiklikleri düşük doz uygulamalarında bile görmek mümkündür (19). Radyasyon nefropatisi perfüzyon bozukluğunu, inflamatuar reaksiyonları ve artmış damar geçirgenliğini içerir ki bu durum hayati tehlike oluşturabilir (12). 20 Gy doz ışınlamanın böbrek dokusunda hasara neden olabileceği bildirilirken (20), düşük dozda (4-5 Gy) yapılan ışınlamanın da önemli böbrek hasarı oluşturabileceği gösterilmiştir (21). Radyasyona bağlı nefropatinin histopatolojik olarak incelendiği çalışmalarda, kan damarlarında, tübül epitel hücrelerinde, glomerüllerde ve interstisyumda hasar olduğu ifade edilmiştir (12). Bu çalışmada Pycnogenol'ün radyasyon etkilerine karşı koruyucu özelliği olup olmadığı doku düzeyinde araştırıldı ve radyasyon uygulanan sıçan böbrek dokularında hem interstisyel dokuda hem de tübüllerde değişiklikler olduğu belirlendi.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde radyasyonun dâhil edildiği tedavilerin artması doku hasarı görülme olasılığını giderek artırmaktadır. Radyoterapi uygulanan pek çok onkolojik vakada böbreklerin radyasyon alanına girmesi bu organ üzerinde olumsuz etki oluşturmaktadır. IR'nin organizma üzerindeki etkileri birçok faktöre bağlı olup geniş bir yelpazede incelenebilir. Antioksidan özellik gösteren Pycnogenol'ün radyasyona bağlı böbrek hasarına karşı koruyucu olarak kullanılması, elde ettiğimiz verilerden hareketle önerilebilir. Ancak

2021; 24(3): 326-330
DOI: 10.17049/ataunihem.946570

moleküler temelinin ve etki mekanizmasının daha iyi anlaşılması ile toksisite, tolerabilite ve doz konularındaki bilinmezlikler büyük oranda açığa çıkarılabilir. Bu da daha fazla preklinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Bu çalışmadaki amacımız 3 fraksiyonda, yüksek dozda uygulanan IR'nin böbrek dokusunda yaptığı hasar üzerine Pycnogenol'ün olası etkilerini değerlendirmekti. Pycnogenol'ün moleküler yapısı hakkında yeterli bilgi olmamasından ötürü daha fazla çalışma yapılmasına ve özellikle etki mekanizması ve yan etki profilinin daha net bir biçimde açıklandığı yeni ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Özgüner F, Mollaoglu H. Manyetik alanın organizma üzerindeki biyolojik etkileri. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 13(1):38-41.
2. Park HS, You GE, Yang KH, Kim JY, An S, Song JY, Lee S-J, Lim Y-K, Nam SY. Role of AKT and ERK pathways in controlling sensitivity to ionizing radi-ation and adaptive response induced by low-dose radiation in human immune cells. European Journal of Cell Biology. 2015; 94(12): 653-60.
3. Karbownik M, Reiter RJ. Antioxidative effects of me-latonin in protection against cellular damage cau-sed by ionizing radiation. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 2000; 225(1): 9-22.
4. Sagar SM. Should patients take or avoid antioxidant supplements during anticancer therapy? An evi-dence-based review. Current Oncology 2005; 12(2): 44-54.
5. Şener G, Jahovic N, Tosun O, et al. Melatonin ameliorates ionizing radiation induced oxidative organ damage in rats. Life Sciences 2003;74:563-72.
6. D'Andrea G. Pycnogenol: A blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? Fitoterapia, 2010;81(7):724-36.
7. Çıkrıkçı S, Mozioğlu E, Yılmaz H. Biological Activity of Curcuminoids Isolated from Curcuma longa. Records of Natural Products 2008;2(1):19-24.
8. Devaraj S, Vega-López S, Kaul N, et al. Supplementation with a pine bark extract rich in polyphenols increases plasma antioxidant capacity and alters the plasma lipoprotein profile. Lipids 2002; 37: 931–4.
9. Grimm T, Skrabala R, Chovanova Z, Muchova J, Sumegova K, Liptakova A. Single and multiple dose pharmacokinetics of maritime pine bark extract (pycnogenol) after oral administration to healthy volunteers. BMC Clinical Pharmacology 2006; 6:4. doi: 10.1186/1472-6904-6-4
10. Simpson T, Kure C, Stough C. Assessing the Efficacy and Mechanisms of Pycnogenol® on Cognitive Aging From in Vitro Animal and Human Studies. Frontiers in Pharmacology. 2019;10:694. doi: 10.3389/fphar.2019.00694
11. Verheij M, Bartelink H. Radiation-induced apoptosis. Cell and Tissue Research 2000;301(1):133-42.
12. Cohen EP, Robbins ME. Radiation nephropathy. Seminars in Nephrology2003;23(5):486-99.
13. Duport P, Jiang H, Shilnikova NS, Krewski D, Zielins-ki JM. Database of radiogenic cancer in experi-mental animals exposed to low doses of ionizing radiation. Journal of Toxicology and Environmental Health Part B, Critical Reviews 2012;15(3):186-209.
14. Sime S, Reeve EV. Protection from inflammation, immunosuppression and carcinogenesis induced by UV radiation in mice by topical pycnogenol. Photochemistry and Photobiology 2004;79:193-8.
15. https://nootropicsexpert.com/pine-bark-extract-pycnogenol/erişim tarihi 29.05.2021
16. Prasanna PG, Stone HB, Wong RS, Capala J, Bern-hard EJ, Vikram B, Coleman CN. Normal tissue protection for improving radiotherapy: Where are the Gaps? Translational Cancer Research 2012;1(1):35-48.
17. Okunieff P, Chen, Maguire D, Huser AK. Molecular markers of radiation-related normal tissue toxicity. Cancer Metastasis Reviews 2008;27(3):363-74.
18. İsmail AF, Zaher NH, El-Hossary EM, El-Gazzar MG. Modulatory effects of new curcumin analogues on gamma-irradiation-induced nephrotoxicity in rats. Chemico-Biological Interactions 2016;260:141-53.
19. Çaloglu M, Yurut-Caloglu V, Durmus-Altun G, Oz-Puyan F, Ustun F, Cosar-Alas R, Saynak M, Par-lar S, Turan FN, Uzal C. Histopathological and scintigraphic comparisons of the protective effects of L-carnitine and amifostine against radiation-induced late renal toxicity in rats. Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology 2009;36(5-6):523-30.
20. Kucuktulu E. Protective effect of melatonine against radiation induced nephrotoxicity in rats. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2012;13(8):4101-5.
21. Moulder JE, Cohen EP. Radiation-induced multi-organ involvement and failure: The contribution of radiation effects on the renal system. The British Journal of Radiology 2005;27(1):82-8.