

# Streptozotosin ile Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda Böbrek Yapı Değişiklikleri

Işıl Tekmen, Çetin Pekçetin

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embryoloji Anabilim Dalı - İZMİR

## ÖZET

Bu çalışmada, streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanların böbrekleri ışık mikroskobu düzeyinde incelendi. Diyabetik hayvanların böbreklerinde izlenen başlıca yapı değişiklikleri; glomerüllerde nodüler veya diffuz glomeruloskleroz, mezangiyal hücrelerin sayısında artış, tubulus hücrelerinin bazal membranında kalınlaşma, Armani-Ebstein lezyonları şeklinde izlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Streptozotosin, diabetes mellitus, böbrek

## SUMMARY

### STRUCTURAL ALTERATIONS IN THE KIDNEYS OF THE RATS IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS

In this study, experimental diabetes was induced in the rats by the use of streptozotocin. Then, the kidneys of these rats were examined in the light microscope. The significant structural alterations were; nodular or diffuse glomerulosclerosis in the glomeruli, increased mesangial cells, thickened tubules basement membrane and Armani-Ebstein lesions.

**Key Words:** Streptozotocin, diabetes mellitus, kidney

## GİRİŞ

Diyabetik nefropati, diabetes mellitus'un önde gelen komplikasyonlarından biridir. Diyabetik nefropatinin erken hiperfonksiyon ve hipertrofi dönemi, diyabet tanısı konulduğu anda genellikle vardır ve mikroalbüminüri bu dönemin kolaylıkla saptanabilen göstergesidir. Sistemik kan basıncı normal olmasına karşın intraglomerüler basınç artmış olup, glomerüler hipertrofi saptanabilir. Henüz kapiller bazal membran ve mezangiyum normaldir. Bu dönem, fonksiyonel dönemdir, oluşmuş değişiklikler reversibildir. Uygun tedavi metodları ile giderilmedikleri takdirde senelerce sürebilen ara devreye girilir. Bazal membran ve mezangiyumda reaktif, morfolojik bozukluklar oluşur. Bazal membran kalınlaşır, mezangiyumdaki hücreler artar, Periodic Acid Schiff (PAS) ile boyanan maddelerde artış görülür. Pek çok glomerülde diffüz yada nodüler glomeruloskleroz izlenir (1,2,3).

Çalışmamızda, tek doz streptozotosin ile sıçanlarda deneysel diyabet oluşturuldu. Böbrekteki yapısal değişiklikler incelendi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, ağırlıkları 260-300 gr olan, 14 adet

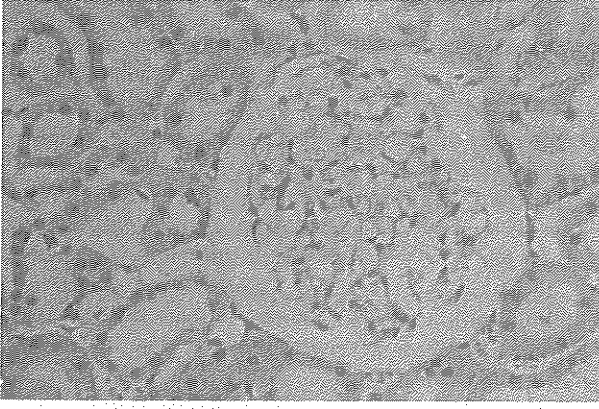
erkek Wistar sıçanlar kullanıldı. Deneysel hayvanlarına standart pellet yemi ve içme suyu verildi. Tüm sıçanlarda deneye başlamadan önce kan şekeri bakıldı. Deney grubuna (n:7), diyabet oluşturmak için tek doz 65 mg/kg streptozotosin intraperitoneal (ip) olarak uygulandı. Kontrol grubuna (n:7) ise eşit hacimde serum fizyolojik ip. enjekte edildi.

Streptozotosin enjeksiyonundan 48 saat sonra diyabeti doğrulamak için, kuyruk veninden kan alınarak kan şekeri bakıldı.

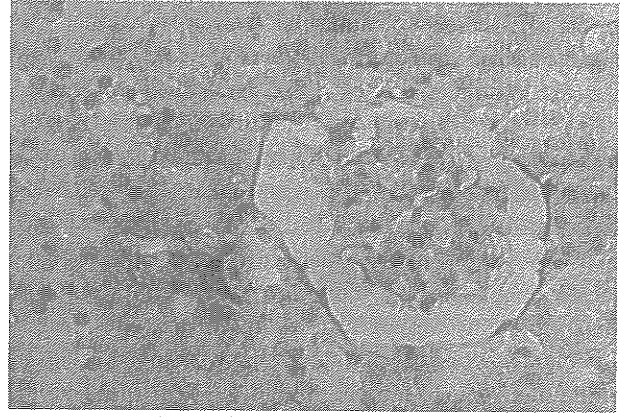
Sekiz haftalık süre sonunda hayvanlara ketalar ile anestezi uygulanarak disseke edildi. %10'luk tamponlanmış nötröl formalin kullanılarak abdominal aortadan girilerek retrograd perfüzyon tekniği ile böbrek dokusu perfüze edildi. Alınan sol böbreklere, rutin histolojik prosedür uygulanarak parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan alınan kesitler hemotoksilen eosin (HE) ve Periodic Acid Schiff (PAS) ile boyandı.

## BULGULAR

Kontrol grubunun alınan kesitlerinde normal histolojik yapılar izlendi (Resim 1). Deney öncesi ve deney so-



*Resim 1. Kontrol grubuna ait böbrek korteksi. HEx200.*



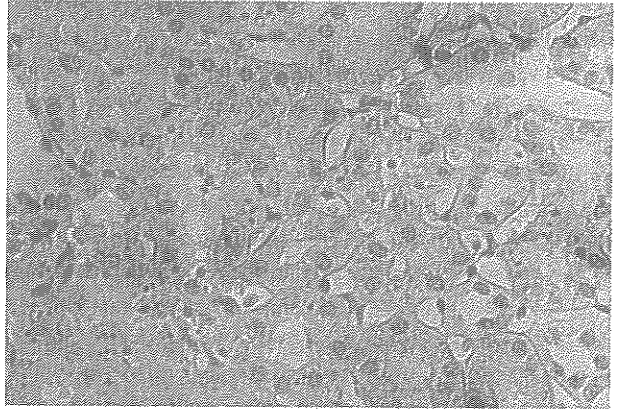
*Resim 4. Diyabet grubuna ait glomerül kesiti. PAS x 400.*

nu itibariyle kan şekerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Diyabet grubunun histolojik kesitlerinde, yaygın olarak diffüz glomerüloskleroz (Resim 2) ve bazı glomerüllerde nodüler glomerüloskleroz mevcuttu (Resim 3). Bazal membran ve mezangiyumda PAS (+) madde depolanması, mezangiyal hücrelerde belirgin artış, vasküler lümeninde daralma gözlemlendi (Resim 4).



*Resim 2: Diyabet grubuna ait böbrek korteksi. PAS x 100.*



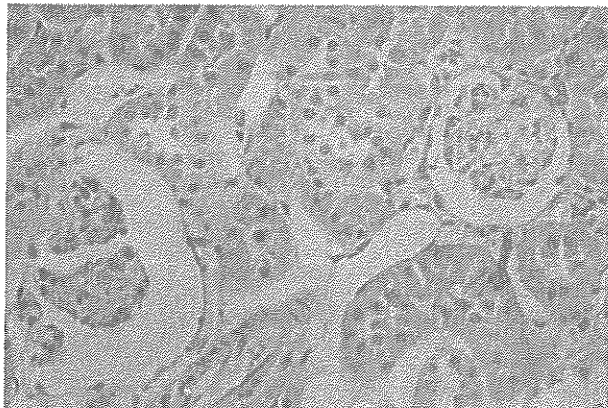
*Resim 5. Diyabet grubuna ait tübül epitelinde Armani-Ebstein lezyonları. PAS x 400.*

Glomerüller kapillerde yer yer anevrizmal dilatasyonlar mevcuttu (Resim 3). Glomerüllerde atrofi ve fibrozis oldukça belirgindi (Resim 4). Bowman kapsülünde (Resim 4) ve tubulus hücrelerinin bazal membranında kalınlaşma gözlemlendi (Resim 5). Diyabete özgü, Armani-Ebstein lezyonları adı verilen, özellikle proksimal tubulusların epitel hücreleri içinde glikojen birikimi vakuoller biçimde, PAS (+) boyanmış olarak izlendi (Resim 5).

Streptozotosin enjeksiyonundan sonra kan şekeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.01$ ).

## TARTIŞMA

Diabetes mellitus, insülinin yokluğu veya anormal sentezi yada etkisiz kalması sonucu meydana gelen sistemik bir hastalıktır. Çeşitli ajanlar ile hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan diyabet modellerinde ve insanda diyabete bağlı olarak gelişen renal komplikasyonlar morfolojik, biyokimyasal, fonksiyonel parametrelerle gösterilmiştir. Deneysel diabetes mellitus, hayvan modellerinde pankreas  $\beta$  hücrelerine toksik etkisi olan



*Resim 3. Diyabet grubuna ait böbrek korteksi. HE x 200.*

kimyasal ajanların verilmesiyle oluşturulmaktadır. Bu amaçla sıklıkla streptozotosin ve alloxan kullanılmaktadır (4). Çalışmamızda, tek doz daha önce diyabete neden olduğu gösterilmiş olan 65 mg/kg dozda intraperitoneal streptozotosin kullanılmıştır (4,5). Streptozotosin (Stz) enjeksiyonundan 48 saat sonra kan şekeri yüksekliği meydana gelmektedir (6). Bizim çalışmamızda da daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak Stz. Enjeksiyonundan 48 saat sonra tüm hayvanlarda kan şekerinin yükseldiği saptanmıştır ( $p < 0.01$ ).

Diyabetik nefropati, diyabetin komplikasyonları arasında mortalite ve morbidite yönünden en önemlilerinden birini oluşturur. Çeşitli istatistiklere göre renal replasman tedavisine alınan son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların %25'ini diyabetik nefropatiler oluşturmaktadır (7,8).

Diyabetik nefropati gelişiminde klinik seyir 5 evreye ayrılır (9). Birinci evre, klinik sendrom oluşmadan önceki hiperfonksiyon ve hipertrofi evresidir. Böbreklerde yapısal olarak glomerüller hipertrofi vardır. Bazal membran ve mezangiyum normaldir. Bu evrede oluşan değişiklikler reverzibl olduğu için, bu aşamada tanı ve tedavi son derece önemlidir (2). İkinci evre, sessiz evredir. Ana yapısal değişiklik, bazal membran kalınlaşması ve mezangiyal genişlemedir. Böbrek fonksiyonları henüz normaldir. Histopatolojik olarak kapiller bazal membranında belirgin, diffuz bir kalınlaşma mikronevritmalar, nodüller ve diffuz glomeruloskleroz gözlenir (10).

Çalışmamızda, diyabetik grupta yaygın, diffuz glomeruloskleroz, mezangiyal alanlarda belirgin genişleme, mezangiyal hücre sayısında artış gözlemlendi. Bazal membran ve mezangiyumda PAS (Ş) madde depolanması ve birçok glomerülün vasküler lümeninde belirgin daralma izlendi. Proximal ve distal tübüllerin bazal kalınlaşma, tübüler atrofi ve dilatasyon mevcuttu. Tübül hücre sitoplazmalarında diyabete özgü Armani-Ebstein lezyonları saptandı. Bulgularımız, önceki araştırmaların bulguları ile uyumludur (11,12,13).

## KAYNAKLAR

1. Mogensen CE. Diabetes and kidney function, A comparison between type I and type II diabetes. *Medicographia*. 6: 28-32, 1984.
2. Mogensen CE and Schmitz O. The diabetic kidney, *Medical Clinics of North America*. 72: 1465-1472; 1988.
3. Unger RH, and Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson and Foster, Eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1992 pp. 24: 1255.
4. Vega P, Gaule C, Mancilla J. Comparison of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes in Rats: Differential Effects on Microsomal Drug Metabolism, *Gen. Pharmacol.* 24 2): 489-495; 1993.
5. Cameron NE, Cotter MA. Neurovascular Dysfunction in Diabetic Rats, *J. Clin. Invest.* 96 (2): 1159-1163; 1995.
6. Cameran NE, Cotter MA. Interaction Between Oxidative Stress and  $\alpha$ -lindenic Acid in Impaired Neurovascular Function of Diabetic Rats, *Am. J. Physiology* 271: E471-E476; 1996.
7. Julio R, Phillip R. Early diabetic nephropathy: Assessment and potential therapeutic interventions, *Diabetic Care* 9:529-44, 1986.
8. Reddi A.S, Davalos RAC. Diabetic nephropathy, *Arch Intern Med* 150: 31-43, 1990.
9. Nuhad İ, Bryan B, Piotr S. Renal Disease and Hypertension in NIDDM. *Kidney Int*, 55: 1-28; 1999.
10. Hatemi H. Diabetes Mellitus, *Dergah Tıp Yayınları*: 28-40; 1983.
11. Zheng F, Striker GE, Esposito C, Lupia E, Striker LJ. Strain differences rather than hyperglycemia determine the severity of glomerulosclerosis in mice. *Kidney Int.* 54: 1999-2007; 1998.
12. Lee HS, Jeang JY, Kim BC, Kim YS, Zhang YZ, Chung HK. Dietary antioxidant inhibits lipoprotein oxidation and renal injury in experimental focal segmental glomerulosclerosis, *Kidney Int.* 51: 1151-1159; 1997.
13. Kelly DJ, Wilkinson JL, Allen TJ, Cooper ME, Skinner SL. A new model of diabetic nephropathy with progressive renal impairment in the transgenic (mRen-2) 27 rat (TGR) *Kidney Int.* 54: 343-352; 1998.