

## Deneyisel Diyabetin Sıçan Böbrek Dokusunda Meydana Getirdiği Değişiklikler Üzerine Enalapril ve Losartan'ın Etkilerinin İncelenmesi

Mehmet Murat DOĞAN<sup>a1</sup>, Emir DÖNDER<sup>1</sup>, Tuncay KULOĞLU<sup>2</sup>, Dürrin Özlem DABAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, streptozotosin (STZ) ile deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusunda, Enalapril ve Losartan'ın iyileştirici etkilerinin incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 28 adet erişkin, Wistar cinsi sıçan kullanıldı. Deney hayvanları Kontrol grubu (n=7), diyabetik (DM) grup (n=7), DM+ Enalapril (n=7) ve DM+ Losartan (n=7) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Diyabetik, DM+ Enalapril ve DM+ Losartan gruplarına 50 mg/kg tek doz STZ intraperitoneal olarak uygulandı. Tedavi gruplarındaki sıçanlara diyabetin başlangıcından itibaren 5 mg/kg/gün Enalapril ve 10 mg/kg/gün losartan oral olarak verildi. Deneyin 4. haftasının sonunda sıçanlar dekapite edilerek böbrek dokuları çıkartıldı. Rutin ışık mikroskopu takibi yapılarak dokular parafin bloklara gömüldü ve Periyodik Asit-Schiff (PAS) ile boyandı.

**Bulgular:** Kontrol grubu glomerül ve tübül yapıları normal olarak izlendi. Diyabetik grupta bazı glomerüllerde Bowman mesafesinde daralma, mezangial matriks artışı ve tübül dilatasyon saptandı. Ayrıca tübül epitellerinin fırçamsı kenarlarında ayrılma ve bozulmalar, tübül bazal membranlarında kalınlaşma, glukojenik vakuolizasyonu gösteren şeffaf görünümlü tübüller (Armani-Ebstein lezyonları) ve tübül lümenine dökülme gözlemlendi. Çalışmada DM+ Enalapril grubu ile DM+ Losartan grubu birbirlerine benzer histolojiye sahip olup bu gruplarda glomerüllerde Bowman mesafesinde daralma ve mezangial matriks artışı izlendi. Tübül dilatasyonlar ve Armani-Ebstein lezyonları ise diyabetik gruba göre daha az belirlendi. Tübül epitellerinin fırçamsı kenarlarındaki ayrılma ve bozulmalar daha az belirgindi.

**Sonuç:** STZ ile deneysel olarak diyabet oluşturulan sıçanların böbrek dokusunda enalapril ve losartanın diyabetik nefropatinin histolojik bulguları üzerine etkili olduğu belirlendi.

**Anahtar Sözcükler:** Diabetes mellitus, enalapril, losartan, böbrek

### ABSTRACT

#### The Investigation Effects of Enalapril and Losartan on The Renal Tissues of The Experimental Diabetic Rats

**Objective:** The aim of this study was to determine the effects of Enalapril and Losartan on renal tissues of Streptozocin(STZ)-induced diabetic rats.

**Materials and Methods:** 28 Wistar rats were used in this study. All rats were divided into 4 groups as control group (n=7), diabetic group (n=7), DM+ Enalapril (n=7) and DM+ Losartan group (n=7). 50 mg/kg STZ administered intraperitoneally to diabetic, DM+ Enalapril, DM+ Losartan groups. Five mg/kg/day Enalapril and 10 mg/kg/day Losartan were orally administered to treatment group from the beginning of the diabetes. At the end of fourth week all rats were decapitated and renal tissues were removed. Tissue samples were processed by using routine paraffin techniques. Paraffin sections were stained with periodic-acid-schiff (PAS).

**Results:** Glomerules and tubules of control group were normal. In diabetic group; narrowing in Bowman spaces of some glomeruli, mesangial matrix enlargement and tubular dilatations were determined. Additionally; loosening of brush like edges of tubular epithelial cells, falling of the cells to the lumene of tubules, thickening of tubular basement membrane and Armani-Ebstein lesions were determined.

The histologic appearance of DM+ Enalapril and DM+ Losartan groups were similar. There were narrowing in Bowman spaces, mesangial matrix enlargement and thickening of tubular basement membranes. Tubular dilatation and Armani-Ebstein lesions were less remarkable than diabetic group. Loosening of brush like edges of tubular epithelial cells were decreased.

**Conclusions:** It was determined that enalapril and losartan have healing effects on the kidney tissues of STZ- induced diabetic rats.

**Key Words:** : Diabetes mellitus, enalapril, losartan, kidney.

**D**iyabet mellitus, akut ve kronik komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır (1). Kronik dejeneratif komplikasyonlar, en ciddi sağlık sorunlarını oluşturur. Uzun süre diyabeti olan olgularda tüm damarlarda bozukluklar gelişir. Değişiklikler vasküler hücreleri ve bunların bazal membranlarını tutar. Bütün mikrovasküler yapılar tutulmuş olmasına karşın, klinik olarak ancak retina, renal glomerüller ve büyük sinirlerde patoloji ortaya çıkar (2). Diyabetik nefropati insüline bağımlı

diyabetik hastaların yaklaşık olarak 1/3 'ünde ortaya çıkar. Kronik diyaliz ve transplantasyon gerektiren son dönem böbrek hastalığına tek başına neden olur (3). Diyabetik nefropati hemodinamik ve metabolik faktörlerin etkileşimiyle oluşur (4). Diyabetik nefropati gelişiminin önemli nedenlerinden biri de hormonal faktörlerdir. Yapılan araştırmalarda Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi ve Büyüme Hormonunun (BH) diyabetik nefropati gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Diyabetik nefropatiye bağlı Kronik Böbrek

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Mehmet Murat DOĞAN, Fırat Üniversitesi, İç Hastalıkları, Elazığ, Türkiye

e-mail: murazzz@hotmail.com

Tel: 0 424 2333555 / 2424

Hastalığında en fazla kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) oksidatif stres ve renal koruma üzerine olan etkileri birçok çalışmaya konu olmuştur. ACEİ ve ARB'lerin gerek sistemik ve gerekse sadece böbrekte olsun, NADPH oksidaz inhibisyonu ile (5-8) O<sub>2</sub> düzeyini düşürerek (9) okside LDL düzeyinde (10) ve ileri glikolizasyon son ürünlerinde (AGE) azalma yaparak oksidatif yükü azalttıkları gösterilmiştir (11).

Bu çalışmanın amacı; diyabetik böbrek dokusunda meydana gelen değişiklikler üzerine enalapril ve losartanın iyileştirici etkileri olup olmadığını histolojik olarak araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Hayvan Prosedürü:** Çalışmamızda Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (FÜDAM) temin edilen 28 adet erişkin, dişi Wistar albino cinsi sıçanlar kullanıldı. 21 °C oda ısısında 12 saat ışık (7:00–19:00) ve 12 saat karanlıkta (19:00–7:00) tutulan sıçanlar her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler; çelik kaplarda, su; cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verildi. Tüm sıçanlar aynı ortamda gözetim altında tutuldu ve aynı standart sıçan yemi verilerek add-libitum su ve yiyecek alımları sağlandı. Tüm sıçanlar 12 saat aç bırakıldıktan sonra kuyruk venlerinden kan örnekleri alındı ve bazal kan glukoz düzeyleri saptandı. Deney hayvanları Kontrol grubu (n=7), diyabetik (DM) grup (n=7), DM + Enalapril (n=7) ve DM + Losartan (n=7) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Diyabetik, DM + Enalapril ve DM + Losartan gruplarına 50 mg/kg olacak şekilde tek doz STZ (Sigma Chemical Co Louis Missouri) 0,1 M Fosfat-sitrat tamponunda (pH: 4,5) çözülürülerek intraperitoneal olarak uygulandı. 72 saat sonra, 12 saat açlık sonrasında kuyruk veninden alınan kanın glukometre cihazındaki ölçümü sonucu açlık kan glukoz düzeyi 250 mg/dl'yi geçen sıçanlar diyabetik olarak kabul edildi. Tedavi gruplarındaki sıçanlara diyabetin başlangıcından itibaren 5 mg/kg/gün enalapril (Vasolapril 10mg, Deva Holding A.Ş., İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg/gün losartan (Eklips 50 mg, Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) oral olarak, orogastrik sonda ile verildi. Deneğin 4. haftasının sonunda tüm gruptaki ratlar ketamin anestezisi altında dekapite edildiler. Işık mikroskobu takibi için deney hayvanlarının böbrek dokuları çıkarıldı.

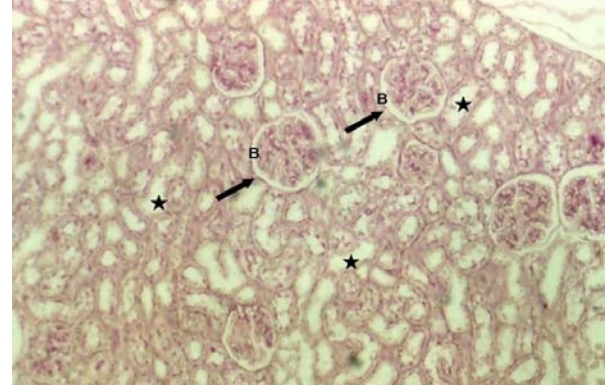
**Histolojik Çalışma:** Her gruptan alınan böbrek dokuları, % 10'luk formaldehit solüsyonunda 24 saat süresince tespit edildikten sonra musluk suyu altında yıkanmaya alındı. Musluk suyunda 24 saat yıkanan dokular daha sonra rutin histolojik takip serilerinden geçirilip parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 5–6 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler PAS (Periyodik Asit-Schiff) ile boyandı. Hazırlanan preparatlar araştırma mikroskobunda (Olympus BH–2) incelenip fotoğraflandı.

## BULGULAR

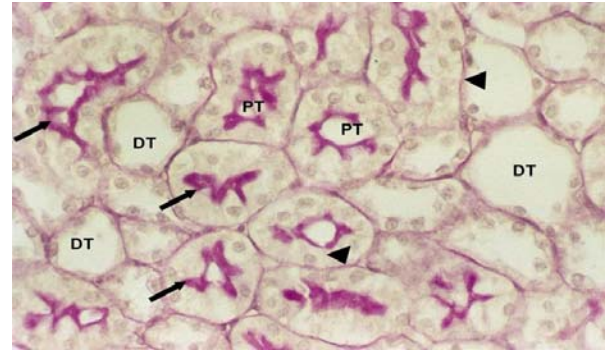
Kontrol grubu böbrek dokularında, glomerül ve tübül yapıları normal olarak izlendi (Şekil 1, 2).

Diyabetik grupta bazı glomerüllerde Bowman mesafesinde daralma, mezangial matriks artışı ve tübül dilatasyon vardı (Şekil 3).

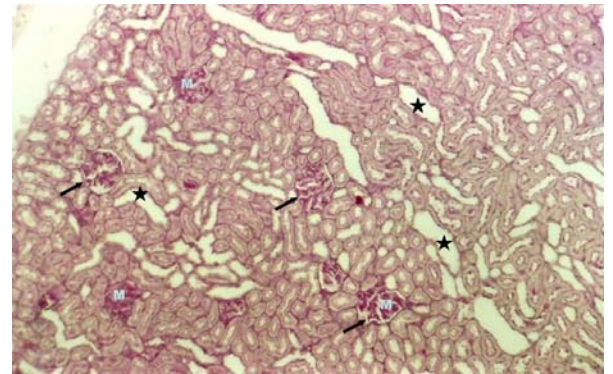
Ayrıca tübül epitellerinin fırçamsı kenarlarında ayrılma ve bozulmalar, tübül bazal membranlarında kalınlaşma, glukojenik vakuolizasyonu gösteren şeffaf görümlü tübüller (Armanni-Ebstein lezyonları) ve tübül lümenine dökülmeler dikkati çekti (Şekil 4).



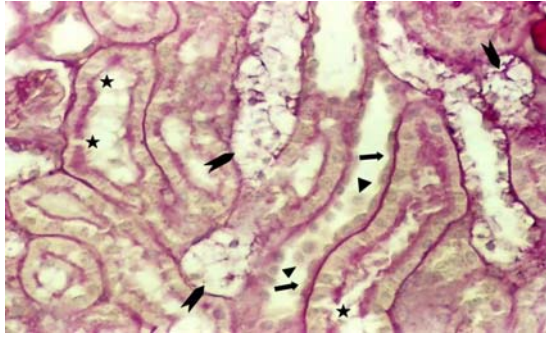
**Şekil 1.** Kontrol grubunda normal böbrek histolojisi. Glomerül (→), Bowman mesafesi (B), tübül (\*). PAS X 4.



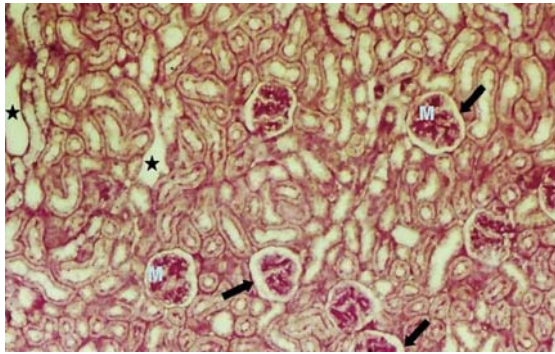
**Şekil 2.** Kontrol grubunda normal yapıda proksimal (PT) ve distal (DT) tübüller. Normal görümlü tübül epiteli fırçamsı kenarları (→) ve tübül bazal membranı (◄). PAS X 20.



**Şekil 3.** Diyabetik grupta glomerüllerde mezangial matriks artışı (M), Bowman mesafesinde daralma (→), tübül dilatasyonları (\*). PAS X 4.

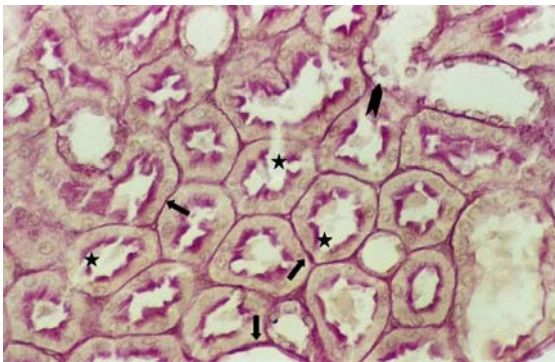


**Şekil 4.** Diyabetik grupta tübül epitellerinin fırçasmsı kenarlarında ayrılma ve bozulmalar (\*), tübül bazal membranlarında kalınlaşma (→), glukojenik vakuolizasyonu gösteren şeffaf görünümlü tübüller (➤), tübül lümenine dökülmeler (◄). PAS X 20.



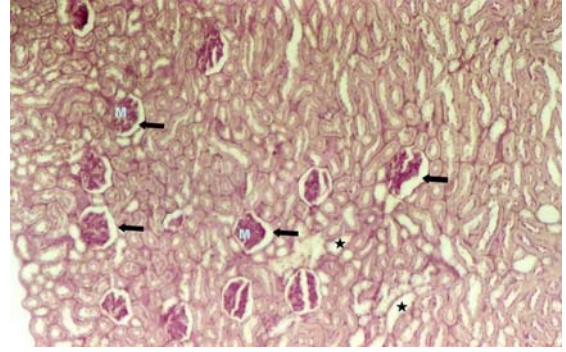
**Şekil 5.** DM+Enalapril grubunda Bowman mesafesi (→), Glomerüllerde mezangial matriks artışı (M), tübüller dilatasyonlar (\*). PAS X 4.

DM + Enalapril grubunda glomerüllerde Bowman mesafesinde daralma gözlenmedi. Ancak, mezangial matriks artışı izlendi. Tübül dilatasyonlar ise diyabetik gruba göre daha az belirgindi (Şekil 3–5). Tübül epitellerinin fırçasmsı kenarları diyabetik grup ile karşılaştırıldığında daha iyi görünümde olup, tübül epitellerinin fırçasmsı kenarlarındaki ayrılma ve bozulmalar daha az belirgindi. DM + Enalapril grubunda glukojenik vakuolizasyonlar daha az yoğunlukta olup, tübül bazal membranlarında kalınlaşma olduğu gözlemlendi (Şekil 4–6).

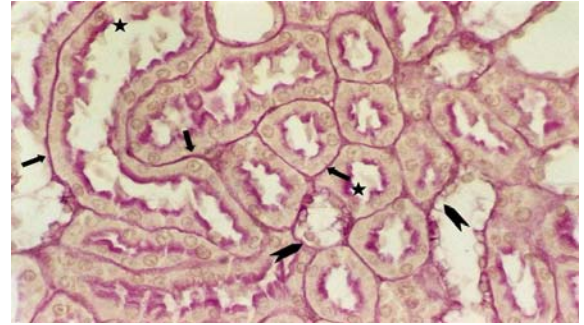


**Şekil 6.** DM+Enalapril grubunda tübül epitellerinin fırçasmsı kenarlarında ayrılma ve bozulmalar (\*), tübül bazal membranlarında kalınlaşma (→), glukojenik vakuolizasyonu gösteren şeffaf görünümlü tübüller (➤). PAS X 20.

DM + Losartan grubunda, DM + Enalapril grubundaki benzer şekilde glomerüllerde Bowman mesafesinde daralma gözlenmedi, mezangial matriks artmıştı ve tübüller dilatasyonlar ise diyabetik gruba göre daha az belirgindi (Şekil 3–5–7). DM + Losartan grubunda diyabetik gruba göre tübül epitellerinin fırçasmsı kenarlarında daha az ayrılma ve bozulmalar izlendi. Glukojenik vakuolizasyonlar daha az yoğunlukta olup, tübül bazal membranlarında kalınlaşma olduğu gözlemlendi (Şekil 4–8).



**Şekil 7.** DM+Losartan grubunda Bowman mesafesi (→), Glomerüllerde mezangial matriks artışı (M), tübüller dilatasyonlar (\*). PAS X 4.



**Şekil 8.** DM+Losartan grubunda tübül epitellerinin fırçasmsı kenarlarında ayrılma ve bozulmalar (\*), tübül bazal membranlarında kalınlaşma (→), glukojenik vakuolizasyonu gösteren şeffaf görünümlü tübüller (➤). PAS X 20.

## TARTIŞMA

Böbrekler diyabetin başta gelen ve en önemli hedef organlarından biridir. Böbrek yetmezliği, diyabete bağlı ölüm nedenleri arasındadır. Klinik bulguların ve deneysel çalışmaların çoğu, diyabetik komplikasyonların metabolik bozukluklar, özellikle de hiperglisemi sonucu olduğunu işaret ederek hiperglisemi ile uzun süreli diyabetin komplikasyonları arasında bağlantı kurmaktadır (12).

Oksidatif stres; vücuttaki oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine değişmesiyle oluşan çeşitli moleküler değişikliklerin ifadesidir (13, 14). Oksidatif stresin özellikle yaşlanma, diyabet, üremi, kardiyovasküler hastalıklar, malnütrisyon ve kanser gibi durumlarda önemi ortaya konmuştur (15). Angiotensinojen II'nin renal ve kardiyovasküler sistemlerde oksidatif stresi uyardığı gösterilmiştir. Anjiyotensin I (AT 1) reseptörü aracılığı ile damar

düz kas hücresi ve glomerüler mezangiyal hücrelerde NADPH yapımı artar. Bu da, yüksek aktiviteye sahip bir oksijen molekülü olan süperoksitin oluşmasına neden olur (16). Proinflatuvar olan süperoksit lokal doku zedelenmesine yol açar. Nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girerek başka toksik radikallere dönüşür ve NO'nun fonksiyonu bozulur. Güçlü bir vazodilatör olan ve glomerüler hemodinami regülasyonunda önemli rol alan NO'nun antiproliferatif ve antitrombotik etkileri de azalmaktadır (17).

Oksidatif strese ilaveten BH' da, diyabetik mikroanjyopatinin oluşumunda rol almaktadır. Ayrıca, BH ve IGF'nin diyabetik nefropatide patojenik bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (18, 19). Diyabetik nefropatiye bağlı Kronik Böbrek Hastalığında en fazla kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) oksidatif stres ve renal koruma üzerine olan etkileri birçok çalışmaya konu olmuştur (5-11). ACEİ ve ARB'lerin gerek sistemik ve gerekse sadece böbrekte olsun, NADPH oksidaz inhibisyonu ile (5-8) superokside düzeyini düşürerek (9) okside LDL düzeyinde (10) ve ileri glikolizasyon son ürünlerinde (AGE) azalma yaparak oksidatif yükü azalttıkları gösterilmiştir (11).

Diyabetik nefropatide yapısal değişiklikler böbreğin bütün bölümlerini kapsamakla birlikte, en karakteristik değişikliklerin glomerüllerde gözleendiği saptanmıştır (20). Glomerüler lezyonların en önemlileri ise kapiller bazal membran kalınlaşmaları, diffüz ve nodüler glomerülosklerozdur. Diffüz glomerüloskleroz, mezangial hücre proliferasyonu ile birlikte mezangial matrikste diffüz artış olarak gruplanabilir ve her zaman bazal membran kalınlaşması ile ilişkili olan durumlardır (12). Bu çalışmada da, diyabetik grupta glomerüllerde Bowman mesafesinde daralma, diffüz mezangiyal matriks artışı ve tübüler dilatasyon gözlemlenmiştir. Ayrıca, tübül epitellerinin fırçamsı kenarlarında ayrışma ve bozulmalar, tübül bazal membranlarında kalınlaşmalar, glukojenik vokualizasyonu gösteren şeffaf görünümlü tübüller (Armani-Ebstein lezyonları) ve tübül lümenine dökülmeler dikkat çekmiştir. Diyabetik nefropatinin erken döneminde; glomerül ve tübüllerde hipertrofi, tübüler vakuolizasyon, glomerül ve tübül bazal membranlarında kalınlaşma, glomerüllerde mezangial matriks ve hücre artışı gibi histopatolojik değişiklikler gösterdiği yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (21-23). Bizim çalışmamızda da, ışık mikroskobu düzeyinde PAS (+) mezangial matrikste artış, tübüler vakuolizasyon ve tübül bazal membranlarında kalınlaşma gözlenmesi literatür bilgileri ile uyumlu olarak bulunmuştur (24). Ayrıca, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, diyabetik olan grupta Armani-Ebstein lezyonlarının da belirgin bir şekilde arttığı gözlenmiştir. Kontrol altına alınmayan glukozürili hastalarda, tübüler epitelde glukozun reabsorbe edilerek glukojen olarak depolandığı bilinmektedir (12). Günümüzde Armani-

Ebstein lezyonlarının bir hastalık belirtisi olmaktan çok, tübüler sıvıda yüksek yoğunluktaki glukozun geri emilimi sonucu glukojen birikiminin bir işareti olduğu saptanmıştır (25).

Çalışmamıza benzer bir şekilde yapılan bir çalışmada, STZ ile indüklenmiş deneysel diyabetik sıçan böbrek dokusunda, kortekste peritübüler fibroz, glomerüler skleroz ve mezangiyal matriks artışı saptanmıştır. Aynı çalışmada tedavi olarak enalapril verilip histolojik değerlendirme yapıldığında, enalaprilin böbrek dokusu üzerine çalışmamızla uyumlu bir şekilde olumlu etkisi olduğu ve korteksteki lezyonların gerilediği gözlenmiştir. Bu bulguların enalaprilin antioksidatif etkilerine bağlı olarak meydana geldiği bildirilmiştir (26). Başka bir araştırmada ise, deneysel diyabet modelinde diyabetik nefropatik sıçanlarda histolojik olarak Bowman kapsülü, glomerül ve tubuler bazal membranların düzenli yapılarının bozulduğu, tubuler dilatasyonların geliştiği saptanmıştır. Aynı çalışmada tedavi grubu olarak bir ARB olan İrbesartan kullanılmış olup antioksidan aktiviteye glomerülde iNOS immün pozitif olarak boyanması incelenmiştir. iNOS immün pozitif reaksiyon veren glomerüler hücrelerinin sayısı daha düşük bulunmuş. İrbesartan kullanılan grupta histolojik bulgular diyabetik gruba göre gerilemiş olarak saptanmıştır (27).

Benzer bir şekilde bizim çalışmamızda da, diyabetik grupta glomerüllerde Bowman mesafesinde daralma, diffüz mezangiyal matriks artışı ve tübüler dilatasyon gözlemlenmiştir. Ayrıca, tübül epitellerinin fırçamsı kenarlarında ayrışma ve bozulmalar, tübül bazal membranlarında kalınlaşmalar, glukojenik vokualizasyonu gösteren şeffaf görünümlü tübüller ve tübül lümenine dökülmeler dikkat çekmiştir. Enalapril ve losartan uyguladığımız tedavi gruplarında ise; tübüler dilatasyonların diyabetik gruba göre azaldığı aynı şekilde tübül epitellerinin fırçamsı kenarlarında ayrışma ve bozulmaların azaldığı, diyabetik gruba göre tübül bazal membranlarındaki kalınlaşmaların daha hafif olduğu, glukojenik vokualizasyonu gösteren şeffaf görünümlü tübüllerin ve tübül lümenine dökülmelerin belirgin olarak gerilediği gözlenmiştir. Bu bulguların enalapril ve losartanın antioksidatif etkilerine bağlı olarak meydana gelmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın sonucunda, enalapril ve losartan'ın deneysel diyabette böbrek üzerine koruyucu ve iyileştirici etkileri olduğu belirlenmiş ve bu konuda daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Not: Bu çalışma FÜBAP 1956 nolu proje ile desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, (eds). Harrison's principles of Internal Medicine. 16th ed. McGraw Hill, 2005; 2152-2180.
2. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. Fourteenth edition. Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 331-338.
3. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. Biomed Pharmacother 2005; 59: 365-373.
4. Cooper ME. Interaction of metabolic and hemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. Diabetologia 2001; 44: 1957-1972.

5. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: Molecular and cellular mechanisms. *Hypertension* 2003; 42: 1075–1081.
6. Touyz RM. Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells implications in cardiovascular disease. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 1263–1273.
7. Touyz RM, Schiffrin EL. Ang II-stimulated superoxide production is mediated via phospholipase D in human vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1999; 34: 976–982.
8. Onozato ML, Tojo A, Goto A, Fujita T, Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide synthase in rat diabetic nephropathy: effects of ACEI and ARB. *Kidney Int* 2002; 61: 186–194.
9. Berry C, Anderson N, Kirk AJ, Dominiczak AF, McMurray JJ. Renin angiotensin system inhibition is associated with reduced free radical concentrations in arteries of patients with coronary heart disease. *Heart* 2001; 86: 217–220.
10. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ and Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular Diabetology* 2005; 4: 5.
11. Fan Q, Liao J, Kobayashi M, et al. Candesartan reduced advanced glycation end-products 56 accumulation and diminished nitro-oxidative stress in type 2 diabetic KK/Ta mice. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 3012–3020.
12. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Temel Patoloji*, Prof. Dr. Uğur Çevikbaş (ed). s:511–517. 6. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2000.
13. Ronco C, La Greca G. Vitamin E bonded membrane, a further step in dialysis optimization. *Contrib Nephrol* 1999; 127: 1–31.
14. Sies H. Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82: 291–295.
15. Altan N, Diñçel AS, Koca C, Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres *Türk Biyokimya Dergisi* 2006; 31; 51–56.
16. Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial dysfunction. *Free Radic Biol Med* 1994;16: 383–391.
17. Komers R, Lindsley JN, Oyama TT, Allison KM, Anderson S. Role of neuronal nitric oxide synthase (NOS1) in the pathogenesis of renal hemodynamic changes in diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: 573–583.
18. Esposito C, Liu ZH, Striker GE, et al. Inhibition of diabetic nephropathy by a GH antagonist: A molecular analysis. *Kidney Int* 1996; 50: 506–514.
19. Lundbaek K, Christensen NJ, Jensen VA, et al. Diabetes, diabetic angiopathy, and growth hormone. *Lancet* 1970; 2: 131–133.
20. Osterby R, Asplund J, Bangstad HJ, et al. Neovascularization at the vascular pole region in diabetic glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 348–352.
21. Cortes P, Dumler F, Goldman J, Levin NW. Relationship between renal function and metabolic alterations in early streptozocin-induced diabetes in rats. *Diabetes* 1987; 36: 80–87.
22. Sanai T, Sobka T, Johnson T, et al. Expression of cytoskeletal proteins during the course of experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2000; 43: 91–100.
23. Tucker BJ, Collins RC, Ziegler MG, Blantz RC. Disassociation between glomerular hyperfiltration and extracellular volume in diabetic rats. *Kidney Int* 1991; 39: 1176–1183.
24. New JP, Canavan JP, Flyvbjerg A, Hamon G, Bilous RW, Marshall SM. Renal enlargement and insulin-like growth factor–I accumulation in the Wistar rat model of experimental diabetes is not prevented by angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetologia* 1996; 39: 166–171.
25. Büyükdevrim AS, Büyükbeşe MA, Davutoğlu M. Diabetik nefropati. *Klinik moleküler patogenezi klasik ve moleküler tedavi*. İstanbul: Turgut yayıncılık, 2005; 432–529, 136–342.
26. De Cavanagh EMV, Inserra F, Toblli J, Stella I, Fraga C.G and Ferder L. Enalapril Attenuates Oxidative Stress in Diabetic Rats. *Hypertension* 2001; 38: 1130–1136.
27. Dönmez S. Deneysel Diabetik Nefropatide İrbesartan ve Antioksidan Tedavilerin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi 2008; 46–58.

*Gönderilme Tarihi: 07.11.2010*