

DIABETİK SIÇANLARDA N.TRİGEMİNUSUN İKİ UÇ DALINDAKİ (N.ALVEOLARIS İNFERİOR VE N.PALATINUS MAJUS) DEĞİŞİKLİKLERİN ELEKTRON MİKROSKOBU(EM) İLE İNCELENMESİ

Banu GÜRKAN*, Hülya KOÇAK BERBEROĞLU*, Mustafa TAŞYÜREKLİ**,
Okhan ORAL*

ÖZET

Diabetin sekonder komplikasyonlarından olan diabetik nöropatide sinir ileti hızı bozulmakta, his kaybı, karıncalanma hissi ve özellikle geceleri artan ağrılar klinik semptomlarını oluşturmaktadır.

Bu çalışmamızda diabetik sıçanlarda n.trigeminusun iki uç dalında sinir liflerindeki değişiklikleri elektron mikroskopu ile değerlendirdik.

Sinir liflerinden alınan kesitlerde en sık rastlanılan bulgular akson daralması ve kaybı, myelin lifleşmesi ve kalınlaşması şeklindeydi. Schwann hücrelerinde π granüllerinin görülmesi diabetik sıçanlarda bu hücre yapılarının bozulduğunu ve sinir ileti hızındaki yetersizlikten sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, sinir lifi, Schwann hücresi.

SUMMARY

Evaluation of n.trigeminus extremity bough (n.alveolaris inferior and n.palatnus majus) by electron microscopic at diabetic rat. At diabetic neuropathy, which is the secondary complication of diabet, nerve conduction velocity deficits, sense loose and specially night pain observed.

In this study, we evaluated nerve fibers of n.trigeminus at experimental diabet by electron microscopic.

The cross section findings which was taken from the nerve fibers are frequently run into axon decrease and loses, myelin fibrosis and thickness. Observing the π granules in Schwann cells at diabetic rats worries that these cells made were to be conduction velocity deficits.

Key words: Diabetes mellitus, nerve fibers, Schwann cell.

GİRİŞ

Diabetes mellitus kronik hiperglisemi, karbohidrat ve lipid metabolizmasında anormalliklerle karakterize yaygın bir metabolizma hastalığıdır. Diabetin uzun dönem komplikasyonları kan damarları, göz, böbrek ve sinirleri kapsamaktadır. Hastalık ileri dönemlerde mikro ve makro anjiopatik komplikasyonlara neden olmaktadır. Buna paralel olarak ağız dokularını da ilgilendiren çeşitli rahatsızlıklar sıkça görülmektedir (8,9,12).

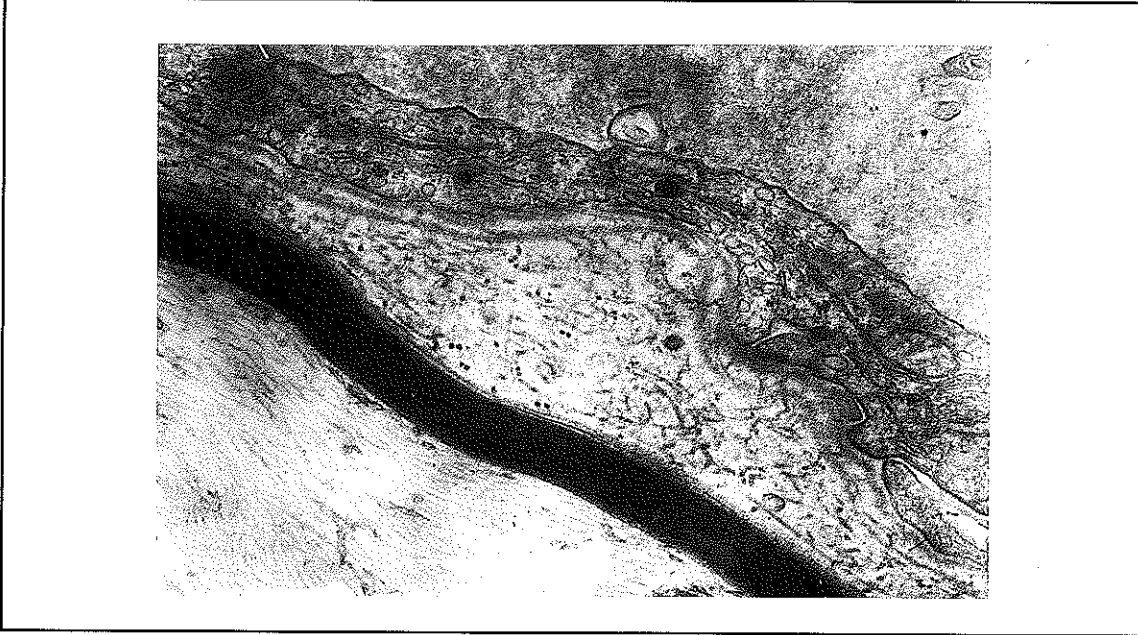
Diabette sinir sistemi tutulması önemlidir. En sık rastlanan periferik nöropatidir. Nöropatiler çoğunlukla bilateral olup uyuma, keçeleşme, çeşitli hiperesteziler ve ağrı ön plandadır (2).

Diabetin periferik sinir sistemini tutmasına diabetik nöropati denilmektedir. Motor sinirlere ait komplikasyonlar ve üst ekstremitelerin tutulması daha seyrek görülmekle beraber diabetik nöropatinin en sık görülen şekli alt ekstremitelerin distalinde görülen simetrik duyu kaybıdır. En sık görülen belirtiler

Resim 1. Kontrol grubu (x 2000)



Resim 2. Endotelin altında çift bazal lamina oluşumu görülmektedir (x 160000).



his kaybı karıncalanma hissi ve özellikle geceleri artan yanma hissi şeklindeki ağrılardır. Bazen ağrı hissi çok şiddetli, yırtıcı, batıcı şekilde olabilir. Buna karşın diabetik hastaların önemli bir kısmında sinir ileti hızı yavaşlaması, reflekslerin, vibrasyon duyusunun kaybına rağmen asemptomatik olarak seyretmektedir (6).

Uzun süreli komplikasyonlar arasında sayılan diabetik nöropatinin sebebi ve angio-patiye neden olan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (7). Nöropatinin oluş mekanizmasının izahı için başlıca üç hipotez ileri sürülmüştür: 1-Vasküler hipotez, 2-Schwann hücresi hipotezi, 3-Akson hipotezi. Vasküler teori, yani nöropati gelişiminde

Resim 3. Damar büzülmesi ve lümenin daralması görülmektedir (x 10000).



Resim 4. Üst sağ tarafta myelin kalınlaşması ve dejenereasyonu, alt sol tarafta demyelizasyon sonrası remyelizasyon ve orta bölümden akson çapında daralma görülmektedir (n.alveolaris inferioris; x 1900).



esas etkenin bu hastalarda görülen aterosklerotik komplikasyon sonucu olduğu görüşü yalnız mononöropatilerde geçerlidir. Diğer nöropati tiplerinin izahında yetersiz kalmaktadır. İkinci teoriye göre ise özellikle glisemi regülasyonu iyi olmayan diabetiklerde Schwann hücrelerinin hayatini kay-

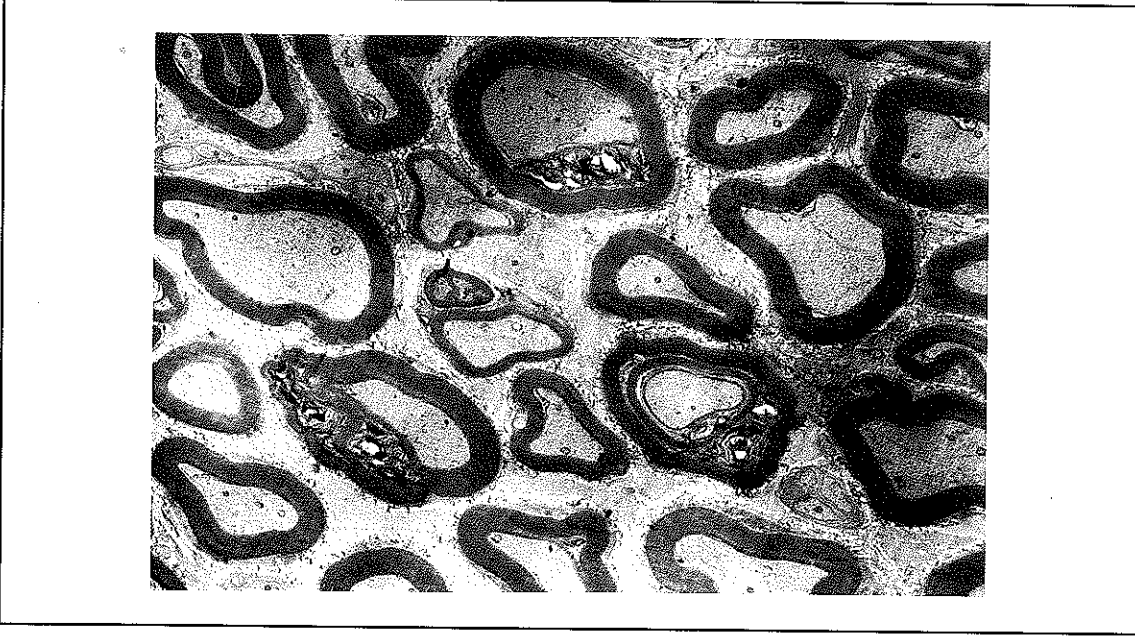
betmesi ve segmental demyelinizasyon görülmektedir. Bununla birlikte son zamanlarda diabetik nöropatide ilk olarak akson fonksiyonlarının bozulduğuna, metabolik etki ile sinirlerde ileti hızının yavaşladığına inanılmaktadır. Deneysel olarak oluşturulan diabetik hayvanlarda, sinirlerde myoinozitol miktarı azalması ile sinir ileti hızı yavaşlamasının paralel gittiği saptanmıştır (6).

Bu çalışmamızda diabetik sıçanlarda n.trigeminusun periferik dallarından olan n.alveolaris inferior ve n.palatinus majus sinir liflerinin yapısal değişikliklerini elektron mikroskobu ile incelemeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmamızda, 220 ± 20 gr. ağırlığında 3 aylık erkek 15 adet Wistar-Albino sıçan kullandık. Deneysel çalışmamızı İstanbul Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Enstitüsü'nde gerçekleştirdik. İki gruba ayrılan sıçanlardan 10 tanesi deney grubunu oluştururken 5 tanesi ise kontrol grubunu teşkil etmekteydi. Deney grubunu oluşturan

Resim 5. Sinir liflerinde myelin ayrışması ve dejenerasyonu görülmektedir (n.palatinus anterioris,x 3500).



Resim 6. Myelin kalınlaşması ve lifleşmesi görülmektedir (n.alveolaris inferioris;x 3150).



3 aylık sıçanlara diabet oluşturmak için streptozotolin (STZ) 65mg/kg., i.v. yolla uygulandı. Bir hafta sonra sıçanların kan glikoz seviyelerine bakılarak diabetik olduklarına karar verildi. Bu sıçanlar 5ay sonra kan glikoz değerleri kontrol edildikten sonra sakrifiye edildi ve mandibularındaki n.alveolaris inferior ve maksillalarında palatinal mukozalarında yer alan n.palatinus majus si-

nirleri diseke edilerek çıkarıldı. Aynı işlemler kontrol grubunu oluşturan 5 sıçana da uygulandı. Alınan doku parçaları pH 7.4 olan Millonig fosfat tamponlu %3 glutaraldehit ile birinci fiksasyonu takiben aynı tamponla hazırlanmış %1 osmium tetraoxide solüsyonunda ikincil olarak fikse edildi. Artan derecelerde alkol (ethanol) serisinden geçirilerek dehidrate edildi ve araldite gömül-

Resim 7. Dış ve iç Schwann sitoplazması içinde myelin parçacıkları, vezükülasyon görülmektedir (n.alveolaris inferioris;x12500).



dü.İnce kesitler Reichert UM2,UM3 mikrotomları ile alınarak uranyl acetate ve kurşun ile kontrastlaştırıldı. Elektron mikroskopunda (Carl Zeiss EM 10A) elde edilen diabetik sinir doku hücreleri kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelendi. İncelenen örneklerin elektron mikrografları Zeiss EM9 S VE EM 10 elektron mikroskoplarında çekildi.

BULGULAR

Diabetik sıçanlarda segmental demyelinizasyon, damar yapılarında aşırı endotelial uzantı ve çift bazal lamina ve π granülleri,akson kayıpları rastlanılan bulgulardandı.

Kontrol grubu sıçanlarda sinir demetinde yapılar normal görünümündü (Resim 1).

Damarsal yapılardaki değişiklikler, endotelin altında çift bazal lamina oluşumu ve damar büzülmesi şeklindeydi (Resim 2 ve 3).

N.palatinus majus sinir lifinden yapılan kesitte, akson çapında daralma, myelin kalınlaşması ve dejenerasyonu, demyelinizasyon

sonrası remyelizasyon tespit edildi (Resim 4).

Myelin ayrışmaları,myelinin lifleşmesi ve kalınlaşması,akson çapında daralma en sık rastlanılan bulgulara örneklerdir (Resim 6). Schwann hücrelerinde normal yapının patolojik değişime uğradığını belirleyen π granülü oluşumu, vezükülasyon, dış ve iç Schwann sitoplazması içinde myelin parçacıkları tespit edilen diğer bulgularıdır (Resim 7 ve 8).

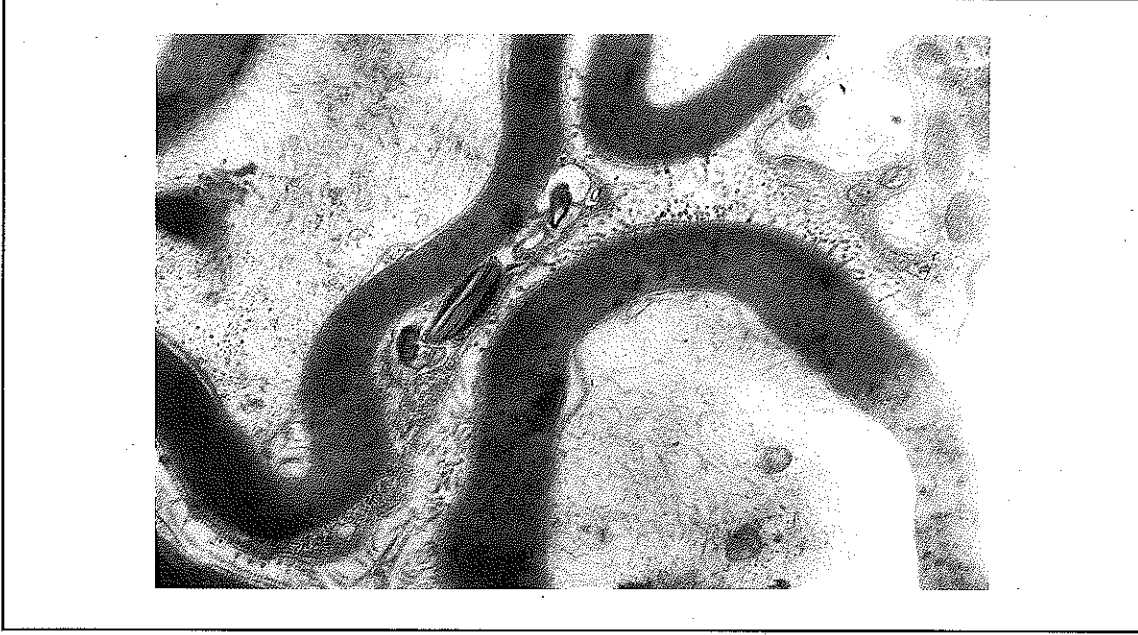
TARTIŞMA

Diabetik hastalarda görülen nöropatiler bu grup hastaların yaşam kalitesini düşüren en önemli morbiditelerden biridir.

Sinir ileti hızının azalması ve iskemik ileti yetersizliğinin artması hem diabetik hastalarda hem de diabetin hayvan modellerinde nöral disfonksiyonun erken işaretleridir ⁽¹⁾.

Sing ve ark.⁽¹¹⁾ diabet süresi 1 ay ila 28 yıl arasında değişen yaşlı diabetik kişilerde pek çok parametre ile beraber motor sinir ileti hızını ve otonomik nöropatiyi değerlendirdi-

Resim 8. Schwann hücrelerinde π granül artışı görülmektedir(n.alveolaris inferioris; X16000).



ler. Hastaların %52'sinde periferik nöropati, %56'sında otonomik nöropati olduğunu tespit etmişlerdir.

Sinir ileti hızı diabetik hastaların %72.9'unda azalmaktadır. Nörolojik hasar ile anti-insulin antikorların varlığı arasında önemli bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Periferik nöropatinin gelişmesinde otoimmunitenin önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir ⁽¹⁰⁾.

Hem deneysel diabette, hem de insan diabetinde, motor sinir ileti hızı yavaşladığı belirtilmektedir. İnsülin tedavisi başladıktan sonra sinir ileti hızının daha düzeldiğini, insülin tedavisi kesilince, tekrar yavaşlama görüldüğünü belirtmiştir. Kontrol altına alınan diabetik sıçanlarda hem sinir ileti hızı düzelmekte, hem de sinir dokusunda glikoz, fruktoz ve sorbitol düzeyleri düşmektedir. Bu deneyler sorbitol birikimiyle, Schwann hücresi hasarı arasında bir ilişki bulunduğunu düşündürmektedir ^(4,5,6).

Uzun süren diabette nöronlar ve Schwann hücrelerinde gittikçe artan hasarlar meydana gelmektedir. Bunlar da sinir ileti hızının yetersizliğinden sorumludur ⁽³⁾.

Diabetik nöropatinin gerçek nedeni bilinmemektedir. Oluş mekanizmasının izahı için 3 hipotez ileri sürülmüştür; vasküler hipotez, Schwann hücresi hipotezi, akson hipotezi ⁽⁶⁾.

Çalışmamızda, diabetik sıçanların periferik sinir sinirlerinde Schwann hücrelerinde patolojinin göstergesi olan π granüllerinin görülmesi, nöroflamentlerde azalma, akson kaybı, union bulb oluşumu ve damar yapılarında aşırı endotelial uzantı ve çift bazal lamina oluşumu, nöropatilerin oluş mekanizması hipotezini açıklar nitelikteydi.

KAYNAKLAR

1. Biro K, Jednakovits A, Kukorelli T, Hegedus E, Koranyi L: Bimocromol (BRLP-42) ameliorates peripheral neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats, *Brain Res Bull*, 44:259 (1997).
2. Büyükköztürk K: İç hast, Nobel Tıp Kitapevleri, 190:207 (1992).
3. Cameron NE, Colter MA: Effects of antioxidants on nerve and vaskuler dysfunction in experimental diabetes, *Diabetes Res Clin Pract*, 45:137 (1999).
4. Gabbay KH: The sorbitol pathway and the complications of diabetes, *New England J Med*, 288:83 (1973).
5. Gregerson G: Variations in motor conduction velocity produced by acute changes of the metabolic state in diabetic patients, *Diabetologia*, 4:273 (1968).

6. Hatemi H: Diabetes mellitus; tanı, klinik, tedavi, Yüce gazetecilik ve matbaacılık A.Ş.,188 (1988).
7. Kaban LB, Pogrel MA, Perrott DH: Complications in oral and maxillofacial surgery, W.B.Saunders Comp., Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokyo, 8 (1997).
8. Koçak H: Diabette dental-gingival bozukluklar ve tedavisi, Aktüel Tıp Dergisi, 9:638 (1997).
9. Lynch MA, Brightman VJ, Greenberg MS: Burket's oral med., diagnosis and treatment, 9th ed., J.B. Lippincott com., Philadelphia, 607 (1994).
10. Morano S, Tiberti C, Cristina G, Sensi M, Cipriani R, Guidobaldi L, Torresi P, Medici F, Anastasi E, DiMario U: Autoimmune markers and neurological Complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus, 60:848 (1999)
11. Singh NP, Pugazhendhi V, Das AK, Prakash A, Agarwal SK: Clinical and laboratory profile of diabetes in elderly, J Indian Med Assoc, 97:124 (1999)
12. Timoçin N, Koçak H, Gürkan B, Dizdaroğlu F: Eksperimental diabette konnektif doku değişikliklerinin ve askorbik asid(AA) diyetinin bu değişiklikler üzerine etkisinin histopatolojik olarak incelenmesi, Klinik gelişim, 8 (1995)