

GLİSEROLÜN İNFRAORBİTAL SİNİR ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

İnci KARACA*, Levent ARAL*, Şule YÜCETAŞ**,
Deniz ERDOĞAN***, Gülten ALAN****

ÖZET

Bu çalışma gliserolün periferik trigeminal sinir dokusundaki etkilerini incelemek amacı ile sıçanların infraorbital sinirleri üzerinde yapılmıştır. Çalışmada kullanılan 30 adet sıçanın sağ infraorbital sinirlerine ekstrasöral olarak gliserol verilirken, karşı taraftaki sinirlere, kontrol olarak değerlendirilmek üzere serum fizyolojik uygulanmıştır. Hayvanlar 1., 3., 5., 7., 15. ve 30. günlerde öldürülerek sinirler ışık mikroskobunda incelenmiştir. Gliserol uygulanan sinirlerde 7. günde miyelin parçalanması ve aksonolizis izlenirken, 30. günde rejeneratif değişikliklerin görüldüğü saptanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda gliserolün trigeminal nevraljide ağrıyı giderme etkisinin olası mekanizması tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Gliserol, trigeminal nevralsi.

SUMMARY

EFFECTS OF GLYCEROL APPLICATION ON THE RAT INFRAORBITAL NERVE

This study was undertaken to investigate the effects of glycerol on the peripheral trigeminal nerve utilizing rat infraorbital nerve

- (*) G.Ü. Dişhek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cerr. Anabilim Dalı Araştırma Gör., Dr.
(**) G.Ü. Dişhek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cerr. Anabilim Dalı öğretim Üyesi, Prof. Dr.
(***) G.Ü. Tıp Fak. Histoloji Bilim Dalı, öğretim Üyesi, Prof. Dr.
(****) G.Ü. Tıp Fak. Histoloji Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi.

model. Extraneural glycerol was injected in 30 rats. Şaline was applied at the opposite nerve in the same animals as control. Groups of five animals were killed at day 1, 3, 5, 7, 15, 30 respectively. The nerves were examined with light microscopy. 7 days after the injection, myelin disintegration and axonolysis were observed with glycerol application. 30 days after the injection in the glycerol group, signs of regeneration were noted. A possible mechanism of action of glycerol applied at the peripheral trigeminal nerve in alleviating trigeminal neuralgia is discussed.

Key Words : Glycerol, trigeminal neuralgia.

GİRİŞ

Trigeminal nevralljili hastalarda saf gliserolün trigeminal sinirin başlangıç bölgesine enjekte edilmesiyle ağrının ortadan kalktığıının Hakanson tarafından tesadüfen bulunmasından bu yana, (1, 2) medikal olarak kontrol edilemeyen trigeminal nevralljinin tedavisinde retrogasserian gliserol enjeksiyonları geniş bir kullanım alanı bulmuş ve birçok çalışmada olumlu sonuçlar alınmıştır (3-5).

Daha sonraki yıllarda yapılan araştırmalarda gliserolün trigeminal sinirin periferik dallarının kafatasını terkettiği foramenlere enjekte edilmesinin de trigeminal nevralljinin tedavisinde etkili olabileceği (6-7) ve periferik gliserol enjeksiyonlarının başarı ve nüks oranları açısından trigeminal merkez enjeksiyonlarıyla benzer sonuçlar verdiği bildirilmiştir (2).

Gliserolün ağrıyı dindirmedeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda ileri sürülen farklı görüşlerin başlıcaları şunlardır : (8, 9).

- 1 — Nevralji patogenezisindeki kısmen demiyelinize liflerin seçici harabiyeti.
- 2 — Trigger mekanizmasındaki geniş çaplı liflerin seçici harabiyeti.
- 3 — A-delta ve C liflerinin seçici harabiyeti.

Bu hipotezlerin yanısıra son yıllarda yapılan çalışmalarda gliserol enjeksiyonunun trigeminal nevralljideki tedavi edici etkisinin

herhangi bir özel lif grubunun çapı yada miyelinizasyon derecesine göre seçici bir harabiyet ile değil, tüm liflerin yıkımıyla oluştuğu bildirilmiştir (6, 10).

Literatürde gliserolün nörolitik etkisini araştırmaya yönelik histolojik çalışmalar çoğunlukla sıçanların siatik (6, 8, 10) ve infraorbital (2, 11) sinirleri üzerinde yapılmış ve sinir dokusunda oluşan değişiklikler çeşitli periyotlarda (2, 6, 8, 10) incelenmiştir.

Bu çalışmanın amacı, gliserolün periferik trigeminal sinir üzerindeki nörolitik etkisini histolojik olarak incelemek, literatürde belirtilen erken (8) ve ileri dönem (2, 6) değişikliklerini değerlendirmek ve gliserol enjeksiyonunun idiopatik trigeminal nevraljinin tedavisindeki halen tartışmalı olan etki mekanizması hakkında bilgi sahibi olmaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi Laboratuvarı ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Bilim Dalında yürütülmüştür.

Deney hayvanı olarak her iki seksten ağırlıkları yaklaşık 300 gr olan 30 adet sıçan kullanılmıştır.

Deney hayvanları intraperitoneal olarak 25 mg/kg nembotal sodium (pentobarbital sodium, Abbott) ile uyutulmuştur.

Cerrahi prensipler altında üst sağ ve sol vestibül bölgelerde horizontal birer insizyon yapılarak mukoperosteal flepler kaldırılmıştır. Bu şekilde infra orbital foramenlere yaklaşıp infraorbital sinirler görüldükten sonra sinir ile infraorbital kanal arasına 23 gauge iğne ile sağ tarafa 0.03 ml steril saf gliserol, sol tarafa ise kontrol grubu olmak üzere aynı miktarda steril serum fizyolojik verilmiştir. Bu işlemler yapılırken depolanan solüsyonların dışarı akmasını engellemek için iğne, 1 dakika boyunca bölgede tutulmuş ve sinir içerisine enjeksiyon yapılmamasına özen gösterilmiştir. Mukoperiosteal flepler 4x0 catgüt sütürle primer olarak kapatılmıştır. Hayvanlar cerrahi işlemi takiben 1. 3. 5. 7. 15. ve 30. günlerde 5'er adet olmak üzere öldürülmüştür.

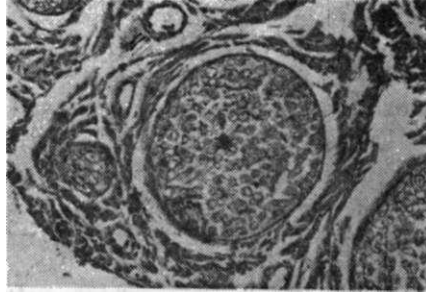
GLİSEROLÜN INFRAORBITAL SINIR ÜZERİNE ETKİLERİ

Uygulama periodları sonunda öldürülen deney hayvanlarının infraorbital sinirleri çıkartılarak % 10luk nötral formalin solüsyonunda tesbit edilmiştir. Akar suda formalinden kurtarıldıktan sonra dereceli alkol serilerinden geçirilmiş ve ksilolde şeffaflandırılarak parafine gömülmüştür. Parafin bloklardan 5 um kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eosin ile boyanmıştır. Işık mikroskopunda incelenen preparatlar, Olympus BH2 foto ışık mikroskopunda resimlendirilmiştir.

BULGULAR

Kontrol Grubu Bulguları:

Serum fizyolojik enjekte edilen kontrol gruplarının tüm uygulama periodları sonunda elde edilen örneklerinde sinir liflerinde hiçbir değişikliğin gözlenmediği, perineurium, aksonları çevreleyen endoneurium, aksonlar, aksoplazma ve miyelin kılıfın normal yapıda olduğu tesbit edilmiştir (Resim 1).



Resim 1. Kontrol grubunda sinir liflerinde normal histolojik yapı izlenmektedir (H.E., x200).

Gliserol Grubu Bulguları:

1. Gün:

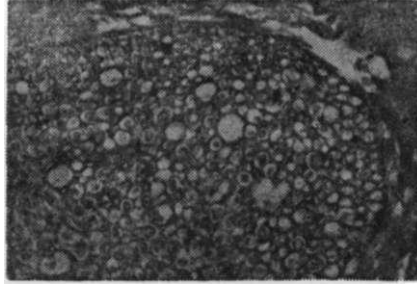
Gliserol enjeksiyonunu takiben 1. gün alınan sinir örneklerinin histolojik kesitlerinde perifer bölgedeki sinir liflerinde dejeneratif değişikliklerin başladığı görülmüş, perineurium komşuluğundaki bazı liflerin miyelin kılıfında şişme ve yer yer miyelin parçalanması izlenmiştir (Resim 2).



Resim 2. 1. gün gliserol grubunda perineurium komşuluğundaki sinir liflerinde dejeneratif değişikliklerin başladığı görülmektedir (H.E., x400).

3. Gün :

Sinir liflerindeki histopatolojik değişikliklerin ilerlediği ve özellikle perifer bölgedeki sinir liflerinde dejenerasyon ve miyelin parçalanmasının arttığı gözlenmiştir (Resim 3).

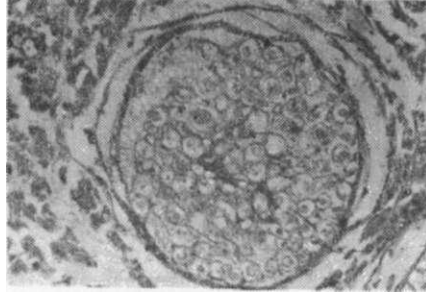


Resim 3. 3. gün gliserol grubunda perifer bölgede miyelin parçalanması dikkati çekmektedir (H.E., x400).

5. Gün :

Bu periyotta elde edilen histopatolojik preparatlarda, perineuriumda kopma ve ayrılmalar ile periferde bir miktar lif kaybının olduğu dikkati çekmiştir. Bazı bölgelerde demiyelinizasyon ve aksonolizis görülürken, dejeneratif değişikliklerin merkeze doğru ilerlediği görülmüştür (Resim 4).

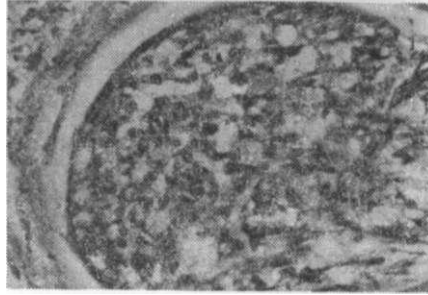
GLİSEROLÜN INFRAORBITAL SINIR ÜZERİNE ETKİLERİ



Resim 4. 5. gün gliserol grubunda perineuriumu da içeren dejenerasyon bulguları ve periferdeki sinir liflerinde demiyelinizasyon ve aksonolizis izlenmektedir (H.E., x400).

7. Gün:

Bu grupta, periferde önemli miktarda lif kaybı izlenirken demiyelinizasyon ve aksonolizisin arttığı tesbit edilmiştir. Dekstrüktif değişiklikler artmış ve dejenere olan sinir liflerinin yerinde schwann hücreleri ve makrofajlar ayırt edilmiştir. Yıkıma uğrayan sinir liflerinin çevresinde yoğun fibroblast yığınları belirlenmiştir (Resim 5).

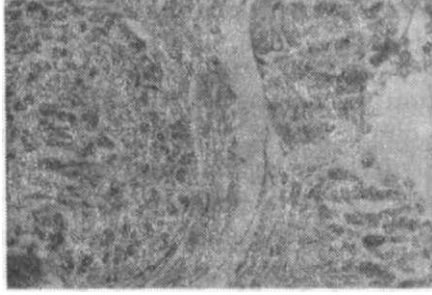


Resim 5. 7. gün gliserol grubunda dejeneratif değişikliklerin arttığı ve yıkıma uğrayan sinir liflerinin yerinde schwann hücreleri ve makrofajların belirdiği görülmektedir (H.E., x400).

15. Gün:

Bu grup örneklerinden elde edilen sinir kesitlerinde perineuriuma yakın bölgelerde rejenerasyon belirtileri görülürken orta

kısımlardaki sinir yapılarının halen dejenere durumda olduğu dikkati çekmiştir. Dejenere olan sinirlerde çoğunlukla tek bir schwann hücresi ve bir miktar miyelin kılıfı izlenmiştir (Resim 6).



Resim 6. 15. gün gliserol grubunda perifer bölgede rejenerasyon belirtileri izlenmektedir (H.E., x400).

30. Gün :

Periferde küçük çapta miyelinli sinir lifleri izlenmiştir. Aksonları saran miyelin kılıflarının oldukça ince olması rejenerasyonun sürdüğünü gösteren bir bulgu olarak saptanmıştır (Resim 7).



Resim 7. 30. gün gliserol grubunda rejeneratif değişikliklerin sürdüğü ve aksonların ince bir miyelin kılıfla sarıldığı dikkati çekmektedir (H.E., x400)

TARTIŞMA

Saf gliserolün periferik sinir üzerindeki etkileri birçok çalışmada extranöral (2, 6, 8) veya intanöral (2, 10) uygulamalarla histopatolojik yönden araştırılmıştır. Bu çalışmada, Stajcic ve arka-

daşlarının (2) çalışmasında olduğu gibi iğne ucunun sinirde oluşturabileceği patolojik değişiklikleri elimine etmek ve tüm histopatolojik bulguların sadece uygulanan maddeden ileri geldiğinden emin olmak için gliserol enjeksiyonunun infraorbital siniri göreyerek, extranöral olarak yapılması planlanmıştır.

İdiopatik Trigeminal nevralsi'nin tedavisinde retrogasserian gliserol enjeksiyonunu takiben ağrının dinmeye başlaması en yüksek oranda 5. gün olmak üzere, enjeksiyonun yapıldığı andan 21. güne kadar değişen sürelerde gerçekleşmektedir (8). Konu ile ilgili literatürü incelediğimizde çeşitli periodlarda yapılan birçok histolojik çalışmaya (2, 6, 8) rastlanmakla birlikte, tüm bu dönemleri bir arada değerlendiren çalışmaların (10) çok az olduğu görülmüştür. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda hem 1. 3. 5. ve 7. günleri içeren erken dönem ve hem de 15. ve 30. gün periodlarında oluşan ileri dönem histolojik değişikliklerin incelenmesi uygun görülmüştür.

İdiopatik Trigeminal nevralsi'de gliserolün sinir dokusu üzerindeki etki mekanizması henüz tam olarak kesinleşmemiştir. Bu konuda yapılan ilk çalışmada, gliserolün bazı normal liflerin kısmi yıkımına sebep olabildiği ve nevralsi uyarısına sebep olan afferent akımı azalttığı ya da miyelin kılıflarında proliferasyon veya disorganizasyon gösteren anormal lifleri seçici olarak yıkıma uğrattığı ileri sürülmüştür (1, 6). Lundsford ve arkadaşları, (9) geniş çaplı miyelinli liflerin gliserole karşı en duyarlı sinirler olduğunu açıklamışlardır. Bu liflerin, hipertonic solüsyonlara karşı küçük liflerden daha dayanıksız olduğu ileri sürülmüştür (10).

Rengachary ve arkadaşları, (6) Pal ve arkadaşları (8) ile Vallat ve arkadaşları (10) ise gliserol ile yaptıkları deneysel çalışmalarda hiçbir seçici harabiyet bulgusuna rastlanmadığını ve sinir liflerinin çapları ve miyelinizasyon dereceleri nasıl olursa olsun yıkıma uğradıklarını göstermişlerdir.

Bu araştırmada da, infraorbital foramene saf gliserol enjeksiyonunu takiben oluşan dejeneratif değişikliklerin seçici olmadığı ve hem kalın hem de ince lifleri etkilediği görülürken, miyelinsiz liflerdeki değişiklikleri ışık mikroskobunda tesbit etmek zor olmuştur.

Çalışmamızda gliserol enjeksiyonunu takiben 1. günde perifer

bölgedeki sinir liflerinde harabiyetin başlaması, Pal ve arkadaşlarının (8) bulgularıyla uyum içindedir.

Bununla birlikte bu araştırmacıların 1. gün bulgularında perineuriumda akut inflamasyon ve intronöral damar yığılması görülürken, bizim çalışmamızda böyle bir bulguya rastlanmamıştır. Gliserol enjeksiyonunu takiben nevralkjik ağrının hemen geçmesini sadece gliserolün nörolitik etkisiyle açıklamanın zor olduğunu ifade eden araştırmacılar bunun ilgili sinirdeki polimorfonükleer reaksiyon, vasküler konjesyon ve ödemin açığa çıkarabileceği çeşitli kimyasal mediatörlerle gerçekleşebileceğini belirtmişlerdir (8).

Bizim çalışmamızda bu dönemde akut iltihabi reaksiyonların ve damar konjesyonunun görülmemesi, immediat ağrı kaybının her vakada olmadığı gözönüne alınacak olursa, Pal ve arkadaşlarının (8) bu hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda 3. gün örneklerinde izlenen histopatolojik değişikliklerin özellikle perineuriuma yakın bölgelerde olmak üzere büyük ve küçük çaplı tüm sinir liflerini içermesi, literatür bulgularıyla uyum göstermektedir (8, 10).

Alınan kesitlerde, demiyelinizasyon ve aksonolizis bulgularının açıkça görüldüğü 5. gün periodu, gliserol enjeksiyonunu takiben ağrının hafiflemeye başlamasının en sık olarak bildirildiği döneme denk düşmektedir (8).

7. gün örneklerinde belirlenen ileri dekstrüktif değişiklikler ve yıkıma uğrayan sinir liflerinin yerinde schwann hücrelerinin saptanması bulguları, literatür verileriyle uyum içerisindedir (2, 6,8, 11).

Saf gliserol enjeksiyonunu takiben 15. ve 30. günlerde gözlenen rejeneratif değişiklikler, Stajcic ve Vallat'ın çalışma sonuçlarıyla uygunluk göstermektedir (2, 10).

Rengachary ve arkadaşları (6), gliserolün sinir sisteminde meydana getirdiği histopatolojik değişikliklerin fenol ve etanol gibi kemonörolizis oluşturmak için kullanılan ajanların sebep olduğu değişikliklere benzediğini ve trigeminal nevralkjili hastalarda ağrının ortadan kaldırılmasında gliserolün kemonörolitik özelliklerinin rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar, gliserol enjeksiyonundan sonra ağrının ortadan kalkmasına rağmen duyu kaybının çok az olması veya hiç görülmemesi ve histopatolojik deği-

şikliklerin nonspesifik olması sebebiyle, ağrının kesilmesinin trigeminal sinirin kısmi duyu blokajından ileri gelebileceğini ifade etmişlerdir.

Lundsford ve arkadaşları da, gliserolün intranöral enjeksiyonunu takiben sadece % 27 - % 40 oranında trigeminal duyu iletimi kaybı olduğunu bildirmişlerdir (9).

Bu araştırmada, trigger mekanizmasına göre trigger uyarısının sadece geniş miyelinli liflere uygun olduğu (2) hipotezinden yola çıkılarak, ışık mikroskopik çalışma yapılmıştır. Fakat inceleme periodları sonunda miyelinsiz liflerdeki değişiklikler saptanamakla birlikte geniş liflerin yanısıra küçük çaplı liflerin de yıkıma uğradığı belirlenmiştir.

Gliserol enjeksiyonundan birkaç ay sonra ağrının nüksetmesi, büyük bir olasılıkla sinir liflerinin rejenerasyonundan ileri gelmektedir (10). Sıçanların siatik sinirleri üzerinde yapılan histopatolojik bir çalışmada intranöral gliserol enjeksiyonunu izleyen 3. ay periodunda sinir liflerinin hemen hemen tamamen normal yapıda olduğu saptanmıştır (10). Trigeminal nevraljili hastalarda gliserol enjeksiyonundan sonra ortalama 17 aylık takip döneminde % 18 oranında nüks olduğu ve daha uzun takiplerde bu oranın artabileceği bildirilmiştir (5). Gliserol enjeksiyonları, bildirilen bu nüks oranlarına rağmen, önemli derecede duyu kaybı oluşturmaksızın ağrıyı gidermesi ve açık cerrahi işlemlere göre daha az oranda komplikasyonlara sebep olması nedeniyle trigeminal nevralji tedavisinde hala geçerli bir alternatif olarak düşünülmektedir (5-10).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular ve literatür verileri ışığında (2, 6, 8, 10), trigger mekanizmasında eksiklikler olduğu ve gliserol enjeksiyonunun ağrıyı giderme etkisinin, sinir liflerinde meydana getirdiği nonspesifik histopatolojik değişiklikler ile oluşabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- (1) Hakanson S. : Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. *Neurosurg.* 9 : 638-46, 1981 (abstract).
- (2) Stajcic Z. Effets of glycerol on the rat infraorbital nerve : An experimental study. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 29 : 90-3, 1991.
- (3) Sahni KS, Pieper DR, Anderson R, Baldwin NG Relation of hypesthesia to the outcome of glycerol rhizolysis for trigeminal neuralgia. *J. Neurosurg.* 72 : 55-8, 1990.
- (4) Fraioli B, Esposito V, Guidetti B, Cruccu G, Manfredi M. Treatment of trigeminal neuralgia by thermocoagulation, glycerolization and percutaneous compression of the gasserian ganglion and/or retrogasserian rootles : Long-term results and therapeutic protocol. *Neurosurg.* 24 (2) : 239-45, 1989.
- (5) North RB, Kidd DH, Piantadosi S, Carson BS. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy. *J. Neurosurg.* 72 : 851-6, 1990.
- (6) Rengachary SS, Watanabe IS, Singer P, Bopp WJ. Effects of glycerol on peripheral nerve : An experimental study. *Neurosurg.* 13 : 381-8, 1983.
- (7) Stajcic Z. Peripheral glycerol injections in the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia. A preliminary study. *Int. J. Oral & Maxillofac. Surg.* 18 : 255-7, 1989.
- (8) Pal HK, Dinda AK, Roy S, Banerji AK. Acute effect of anhydrous glycerol on peripheral nerve : an experimental study. *Br. J. of Neurosurg.* 3 : 463-70, 1989.
- (9) Lundsford LD, Benett MH, Martinez J. Experimental trigeminal glycerol injection. Electrophysiologic and morphologic effects. *Arch Neurol.* 42 : 146-9, 1985.
- (10) Vallat JM, Leboutet MJ, Loubet A, Hugu J, Moreau JJ. Effects of glycerol injection into rat sciatic nerve. *Muscle & Nerve,* 11 : 540-5, 1988.
- (11) Stajcic Z. Evidence that the site of action of glycerol in relieving tic douloureux in its actual site of application. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 45 : 44-6, 1990.