

Tip 1 Diyabetes Mellitusun Parotis Bezi Üzerine Olan Etkileri

Şahin ASLAN¹, Seçil Nazife PARLAK²

¹ Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Bölümü, Prof. Dr., sahinaslan0644@hotmail.com

² Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Bölümü, Doktora, * seeparlak@gmail.com

Geliş Tarihi/Received

15.06.2016

Kabul Tarihi/Accepted

01.02.2017

Yayın Tarihi/Published

06.02.2017

ÖZET

Tükürük salgısı, büyük ve küçük tükürük bezlerinden ağız boşluğuna salgı kanalları aracılığı ile iletilen, seröz ve/veya müköz tipte, besinlerin sindirimine yardımcı, oral mukozanın bütünlüğü ve devamlılığında önemli rol oynayan bir ögedir. Fonksiyonları arasında besinlerin ıslatılması ve kayganlaştırılması, üst sindirim yollarının nemlendirilmesi, besinlerin suda çözünmesini sağlayarak tat tomurcukları reseptörlerinin uyarılması vb. bulunmaktadır. Salgı içeriğinde karbonhidrat ve yağların sindiriminde görev alan enzimler, oral kavitenin enfeksiyöz ajanlara karşı korunmasında önemli olan protein ve enzimler bulunur. Tükürük salgısının miktarı ve içeriğindeki değişiklikler insanların yaşam kalitesini olumsuz etkiler.

Parotis bezi en büyük tükürük bezidir ve saf seröz salgı yapar. Tükürüğün yaklaşık $\frac{1}{4}$ 'ünü sağlayarak tükürük oluşumuna çok önemli ölçüde katkıda bulunur. İçeriğinde α -amilaz, peroksidaz, lizozim gibi sindirici enzimler ve sistatin, histatin gibi antimikrobiyal etkili proteinler bulunur. Ayrıca vücut savunmasında rol oynayan İmmunglobülin A proteinini salgılar.

Diyabetes Mellitus, hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Birçok sistem, organ ve dokularda komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Etkilediği dokular içerisinde parotis dokusu da yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, IGF 1, INS-R, Lipid Birikimi, Parotis, Tükürük

Effects of Type 1 Diabetes Mellitus on Parotid Gland

ABSTRACT

Saliva has serous and / or mucous types is secreted from major and minor salivary glands to oral cavity through salivary ducts. Saliva plays an important role for helping digestion of food, providing the integrity and continuity of the oral mucosa. Its functions include soaking and lubricating the foods, moistening of the upper part of the digestive tract, allowing the stimulation of the taste bud receptors with water-insoluble nutrients and etc. The secretion content involves digestive enzymes for carbohydrate and fat, important proteins and enzymes against infectious agents for the oral cavity protection . Changes in the amount and composition of saliva negatively affects people's quality of life. Parotid gland, one of the major salivary glands, contributes significantly by providing approximately $\frac{1}{4}$ of saliva with the serous secretion and content of the digestive enzymes, such as α -amylase, peroxidase, lysozyme, antimicrobial effective proteins such as cystatin and histatin, and secreting immunoglobulin A. Diabetes Mellitus is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia. It may cause complications in many systems, organs and tissues. Parotid tissue is involved in the tissues affected by diabetes.

Keywords: Diabetes, IGF 1, INS-R, Lipid Accumulation, Parotid

1. PAROTİS BEZİ

1.1. Parotis Bezinin Embriyonal Gelişimi

Tükürük bezleri embriyonik dönemin altıncı ve yedinci haftalarında solid epitelyal tomurcuk şeklinde ilkel ağız boşluğundan gelişir. Parotis bezleri altıncı haftanın başlarında stomodeum açıklarına yakın olan ağız ektoderm dokusundan köken alan tomurcuklardan gelişirler (Carlson, 2013). Çene yapılarının uzaması ile parotis kanalları bezin orijinine yakın kalarak uzar. Kordonlar şeklinde kanalize olan ve İümenleri gelişen kanallar yaklaşık 10. hafta da şekillenir. Kordonların yuvarlak son kısımlarından korpus glandularlar farklılaşır. 18. haftada sekresyon başlar. Beze ait bağ dokusu kökenini nöral krest

hücrelerinden alır (Moore, 2009). Parotis bezinin kapsülü gelişmeden önce boyun lenf sisteminin embriyolojik gelişimi tamamlanır ve daha sonrasında parotis bezinin kapsülü gelişir. Bundan dolayı parotis bezi diğer büyük tükürük bezlerinden farklı olarak lenfatik sisteme sahiptir (Mafee ve Becker, 2012).

1.2. Parotis Bezinin Anatomik Yapısı

İnsanlarda bir çift olup, saf seröz salgı yapan ve büyük tükürük bezlerinden olan parotis bezi en büyük tükürük bezidir. Parotis bezi tükürüğün $\frac{1}{4}$ ünü salgılar (Rhoades ve Bell, 2012). Ağırlığı yaklaşık 30 g'dır. Yüzün her iki yan bölgesinde, kısmen dış kulak yolunun önünde ve kısmen de aşağı tarafında yer alır. Derin boyun fasyası (parotis fasya) ile süreklilik gösteren fibröz bir kapsül ile sarılıdır (Witt, 2011). Yüzeysel ve derin iki kısmı bulunan parotis bezinin ana parçası ramus mandibula ve processus mastoideus arasında sıkışmıştır. Bu bölgede parotis bezi dışında, n. fasyalis ve eksternal karotis arter ile bu yapılara ait dalları, duyuşsal ve otonom sinirler, retromandibular ven ve parotis bezine ait lenf odakları bulunur. İçerisinden n. fasyalis geçtiği için parotis bezi inflamasyonu ya da benign neoplazmı gibi hastalıklar yüz felcine sebep olabilir. Parotis bezinin salgıları kanallar aracılığı ile parotis bezinin büyük kanalı olan Stenon kanalına iletilir ve bu kanal yolu ile de oral kaviteye ulaştırılır. (Mafee ve Becker, 2012).

1.3. Parotis Bezinin Histolojik Yapısı

Parotis bezi dışı bağ dokudan oluşan bir kapsül ile sarılıdır. Kapsül organı loplara ve lopçuklara içlerine doğru uzanan bağ doku bölümleri (septa ya da trabekül) ile ayırır. Organın parankimasını en küçük salgı birimi olan asinuslar (korpus glandulalar) ve akıtıcı kanallar oluşturur.

Asinuslar, bir lumene yerleşik saf seröz salgı yapan salgı epiteli hücrelerinden (asiner hücreler) oluşmuştur. Piramit şekilli olan asiner hücrelerinin çekirdekleri bazal yerleşimlidir. Hematoksilin-eozin boyamalarda, çekirdeğin altındaki bazal sitoplazma granüllü endoplazmik retikulumdan dolayı bazofildir. Apikal sitoplazma kısmı ise zimojen salgı granüllerinden dolayı asidofilik boyanır (Nanci, 2007). Salgı granülleri; prolinden zengin proteinler, enzimler (α -amilaz (pityalin), polisakaritleri hidrolize eden α ,1-4 glikozid bağları (Lavelle, 2013), peroksidaz ve lizozim) ve antimikrobiyal etkili proteinler (sistatin ve histatin) ve de salgısal IgA içerir (Alabay, 2008). Ayrıca salgı içeriğinde su, iyonlar, enzimler, küçük moleküller bulunur ve müsin yoktur (Engelking, 2002). Kapillerlerden interstisyel aralığa geçen sıvı asiner hücrelere geçerek salgının kaynağını oluşturur. Asiner hücre primer salgısının elektrolit kompozisyonu plazmadır. Asinusların bazal plazmalemleri ile bazal membranları arasında bulunan miyoepitel hücreleri kasılarak korpus glanduların salgılarının lümene akıtılmalarını sağlar. Lümene iletilen salgı, akıtıcı kanalların ilk bölümü olan interkalar kanala (pars inisialise) geçer.

Yassıdan kübiğe doğru değişen epitele sahip, çok sayıda olan ve asinusların lümenlerine göre daha geniş lümenlere sahip bu kanallar, parotis bezinde diğer tükürük bezlerine göre daha uzundur. İnterkalar kanalların fonksiyonu tam belirgin olmamakla birlikte sitoplazmalarında salgı granülleri görüldüğü için protein salgıladığı düşünülmektedir ve bu kanalların ilettiği salgının elektrolit kompozisyonunda çok az bir değişiklik olur (Khurana, 2008; Rhoades ve Bell, 2012). İnterkalar kanallar salgısını kendilerinden daha büyük olan çizgili kanallara (pars sekretoryalara) iletir.

Çizgili kanal hücreleri, mikroskobik olarak hücre bazal membranlarında oluşan katlantılar ile bu katlantıların arasına mitokondrilerin dizilmesi sebebi ile sitoplazmasında çizgilenmeler görülen hücrelerdir. Bu hücrelerin lümenleri interkalar kanallara göre belirgin şekilde geniştir ve epitel boyu kübikten prizmatığe doğru değişir. Çekirdekleri yuvarlaktır ve merkezi yerleşimlidir. Sitoplazmaları asinuslara göre daha soluk boyanır. Ana fonksiyonu salgı iyon kompozisyonunun değiştirilmesidir. Su ve iyon taşınmasında rol oynar ve kalsiyum ve bikarbonat salgılar. Ayrıca, epidermal büyüme faktörü, ribonukleaz, α -amilaz ve proteaz gibi çok sayıda protein salgırlar. Kanal epiteli suya geçirgen olmadığından lümendeki salgı hipotoniktir. Yapılan bir araştırmada tükürüğün hipotonik içeriğinin önemli enfeksiyonlar karşısında koruyucu etkisinin olduğu ve hipotonik salgının HIV ile enfekte lenfositleri

öldürerek virüslerin ilerleyişini durdurduğu bildirilmiştir (Rhoades ve Bell, 2012). Asinuslar, interkalar kanallar ve çizgili kanalların yerleşimleri lopçuk içerisinde.

Çizgili kanallar salgısını lopçuklar arasında bulunan interlobüler kanallara (pars ekskretoryalara) iletir. Çizgili kanallar, septalar içinde müsküler arterler ve venler, sinir fasikülleri eşliğinde ilerler (Anatomy, 2004). Bu kanalların çapları loplar arasında giderek büyür ve çok katlı prizmatik epiteli olan ana akıtıcı kanal olan duktus ekskretoryusa (Stenon kanalı) salgılarını iletirler ve bu kanal yolu ile de salgı ağız boşluğuna ulaştırılır. Yağ dokusu, lenf odakları ve periferik sinir yapılarındaki farklılıklar bu bezin diğer bezlerden histolojik olarak kolayca ayırt edilmesini sağlar (Pawlina, 2010).

2. DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes Mellitus, dokuların glukozu kullanma yeteneğinde azalması sonucu kanda glukoz seviyesinin aşırı yükselmesi ile sonuçlanan ile oluşan metabolik bir hastalıktır. Genellikle kalıtsal ve çevresel etkenler bu hastalığın oluşumunda rol oynar. Bu hastalık insülin yoksunluğu, ya da duyarsızlığı ile olabildiği gibi her iki sebebi de içeren bir nedenle olabilir (Joslin ve Kahn, 2005; Papadakis, Tierney, McPhee, 2001).

2.1. Diyabetes Mellitusun Tipleri

Tip 1 Diyabetes Mellitus, pankreasta langerhans adalarında bulunan beta hücrelerinin ürettiği insülinin ortadan kalkması ile gelişen ve tam insülin yetersizliği ile sonuçlanan bir hastalıktır. Bu tip diyabet otoimmün ya da idyopatik sebeple olabilir (Rother, 2007). Tip 2 Diyabetes Mellitus, dokuların insüline cevabının bozulmasında, başlıca hücre membranında bulunan insülin reseptörü (INS-R) sorumludur. Erken evrelerinde insülin duyarlılığındaki azalmaya bağlı plazma insülin seviyelerinin artması ile kendini gösterir. Gestasyonel Diyabet, gebeliğe bağlı oluşan bu diyabet çeşidi tip 2 diyabetle benzerlikler gösterir. Tip 3 Diyabetes Mellitus, yaşlılık diyabeti için kullanılır. İnsülin uygulaması gerektirecek duruma kadar ilerlemiş Tip 2 diyabet durumunu ifade eder. Tip 1.5 Diyabetes Mellitus, erişkinlerde görülen gecikmiş otoimmün diyabeti anlatır. Bu isimlendirme tek gen mutasyonuna bağlı oluşmuş kalıtsal diyabeti anlatan genel bir terimdir.

2.2. Diyabetes Mellitusun Belirtileri

Çok sık idrara çıkma, çok susama hissi ve iştahta artış diyabet hastalığının üç klasik belirtisidir. Tip 1 diyabet nedensiz hızlı ve aşırı kilo kayıpları ve azalmayan yorgunluk hissi vardır. Tip 2 diyabet hastalarında da kilo kaybı dışındaki bu sayılan semptomlar görülebilir. Bunların yanı sıra yapılan kan tetkiklerinde açlık kan şekeri düzeyi 110 mg/dl ve tokluk kan şekerinin 140 mg/dl üzerinde olması, destekleyici tetkikler HbA1c ölçümü (kan şekerinin son 3 ayda nasıl seyrettiğini gösterir), şeker yükleme testi (OGTT) ve idrarda glukoz görülmesi gibi bulgular klinik bulgulardır (Konca ve Karakoç, 2005).

2.3. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperozmolar sendrom, ve hipoglisemi, acil tıbbi müdahale gerektiren, beyin fonksiyonlarını etkileyen, akut ve tehlikeli komplikasyonları vardır. (Weiss ve Sumpio, 2006). Uzun dönemde ateroskleroz nefropati, retinopati, nöropati, diyabetik ayak vb. kronik komplikasyonları vardır (Konca ve Karakoç, 2005).

2.4. Diyabetes Mellitusun Patofizyolojisi

İnsülin, glukozun kandan hücrelere geçişini ayarlayan en önemli hormondur. İnsülin eksikliği veya INS-R'lerinin insüline karşı duyarlılığının kaybolması diyabetin oluşumunda önemli bir rol oynar. Oral alınan karbonhidratlar birkaç saat sonra enerji kaynağı olarak kullanılan glukozla dönüştürülür. Kandaki glukoz seviyesinin yükselmesine cevap olarak pankreasın Langerhans adacıklarındaki β -hücrelerinden insülin salgılanır (Rother, 2007). İnsülin, vücudumuzdaki hücrelerin üçte ikisi kadarı tarafından kandaki glukozun alınmasını ve enerji kaynağı olarak kullanılmak üzere başka moleküllere çevrilmesi ya da depolanmasını sağlar. Ayrıca insülin glukozun glikojen olarak karaciğer ve kas dokusunda depolanması için gerekli sinyali oluşturan ana hormondur. Yüksek insülin seviyeleri anabolik

etkiler yapar ve hücre bölünmesi ve büyümesi, protein sentezi ve yağ depolanmasında rol oynar. Düşük insülin seviyeleri hücrelerin katabolizmalarında artışa sebep olur. Yetersiz insülin salınımı, hücreler insüline zayıf derece yanıtı (insülin duyarlılığında azalması ya da insülin direnci) ya da insülin molekül yapısında herhangi bir bozukluk, hücrelerin gerekli glukozu hücre içerisine alamamalarına ya da karaciğer ve kasta sonra kullanılmak üzere depolayamamalarına sebep olur. Sonuçta hiperglisemi oluşur, protein sentezi azalır ve metabolik asidoz gibi tablolar ortaya çıkar (Konca ve Karakoç, 2005).

3. TİP 1 DİYABETES VE PAROTİS BEZİ

3.1. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Parotis Bezi Üzerinde Yaptığı Klinik Değişiklikler

Russotto (Russotto, 1981), yaptığı klinik çalışmada 200 hastanın %24'ünde asemptomatik parotis bezi büyümesi görüldüğünü rapor etmiştir. Davidson vd. (1969) yaptıkları klinik çalışmada 14 diyabetli hastada asemptomatik parotis bezi büyümesi olduğunu belirtmiştir. Anderson (1987), çalışmasında diyabet uyarılmış gruplarda beden büyümesinin gerilediği görülürken parotis bezi ağırlığında anlamlı bir fark olmadığını ve diyabetik gruplarda bez ağırlığının vücut ağırlığına oranında kontrol grubuna göre anlamlı artış görüldüğünü bildirmiştir. Mahay vd. (2004) ise diyabetik gruplardaki parotis bezin ağırlığında düşüş gözlenmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda insülin bağımlı diyabet hastalarında oral yumuşak doku enfeksiyonlarının sıklıkla görüldüğü belirtilmiştir (Guggenheimer vd., 2000). Bunlara ilaveten tükürük salgısında anlamlı glukoz artışı, düşük tükürük akış oranı, yüksek potasyum ve protein oranı olduğu ve ağız kuruluğunun sebebinin tükürük akış oranı hariç diğer bulgular olabileceği rapor edilmiştir (Ben vd. 2004).

3.2. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Parotis Bezi Üzerinde Yaptığı Biyokimyasal Değişiklikler

Biyokimyasal olarak yapılan çalışmalarda parotis dokusunun üzerinde doku biyokimyasal analiz sonuçlarında yağ asitleri olan stearik asit, linoleik asit yüzdelerinin arttığı ve oleik asit, araşidonik asit yüzdelerinin azaldığı rapor edilmiştir (Morris, Prout, Proctor, Garrett, Anderson, 1992). Obez olmayan diyabetik farelerin parotis dokusu insülin, insülin büyüme faktörü-I (IGF-I) ve insülin büyüme faktörü-II (IGF-II) seviyelerinde düşüş olduğu belirtilmiştir (Kerr vd., 1995). Mahay vd. (2004), diyabetik parotis bezi dokularında açıl lipid oranına ve gaz kromatografisi uygulanarak karbon akışına bakmışlardır. Sonuç olarak açıl lipid oranında düşüş olduğu ve bunun karbon akışındaki değişiklik ile alakalı olabileceğini göstermişlerdir. Anderson (1987), parotis dokusunda diyabetik gruplarda amilaz aktivitesinde azalma ve peroksidaz aktivitesinde artış olduğu, total protein içeriğinin değişmediğini bildirmişlerdir. Roy vd. (2005), diyabet gruplarında, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında parotis bezi amilaz salgısı ve total protein çıkış seviyelerinde anlamlı bir düşüş olduğunu rapor etmişlerdir.

3.3. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Parotis Bezi Üzerinde Yaptığı Histopatolojik Değişiklikler

Tip 1 Diyabetin Parotis bezi dokusunu üzerine yaptığı etkileri inceleyen araştırmalarda boyanan kesitlerin histopatolojik çalışmalarda belirgin bir biçimde korpus glandulalar da lipid birikimi olduğu izlenmiştir (Anderson, 1987; Anderson ve Garrett, 1986; Hand ve Weiss, 1984; Mafee ve Becker, 2012; Morris vd., 1992; Parlak vd., 2014). Mahay vd. (2004), yaptıkları deneysel çalışmada diyabetik gruplarda parotis dokusunda sağlıklı kontrol grubuna göre yaygın lipid infiltrasyonu ve asiner hücrelerde lipid birikimi izlenmiştir.

Hand ve Weiss (1984), yaptığı deneysel çalışmada asinüslerde lipid damlalarının görüldüğünü ve 4.5 hafta sonra lipid vakuollerinin pik düzeye vardığını bildirdiler. Yapılan elektron mikroskop incelemelerde asinus hücrelerinde golgi cisimciklerinin özellikle trans yüzlerinde genişlemelerin olduğu izlenmiştir. Bununla birlikte membranla çevrili kristalloidlerin olduğu ve lizozomlar için sitokimyasal bir belirleyici olan trimetafosfat ile reaktif oldukları izlenmiştir. Çizgili kanallarda da fagozom benzeri cisimcikler kadar geniş ve yoğun benzer kristalloidlerin olduğu belirlenmiştir. Morris vd. (1992), asinus hücrelerinin hücre içi lipid oranının görülebilir miktarda arttığını belirlemişlerdir. Anderson (1987), Kamovsky solüsyonu ile sabitlenen parotis dokularının toluidine blue ile boyanan kesitlerin

incelenmesinde asinularda lipid damlacıkları ve artmış lizozomların görüldüğünü, bazal membran duplikasyonu ve kalınlaşması ile kristalloid inklüzyonların izlendiğini rapor etmiştir.

Anderson ve Garrett (1986), asinularda lipid birikimi olduğunu ancak çizgili kanal ve interlobüler kanal hücrelerinde lipid birikiminin olmadığını göstermişlerdir. Ayrıca hücre içi lipid birikimi içeriğinde trigliserid olduğunu ve bunun enerji kaynağı olarak kullanmak amacıyla trigliseridin aşırı hücre içine alınması ya da salgı granülleri ve plazma membran materyalleri sentezinin azalmasına bağlı gelişebileceğini rapor etmişlerdir. Parlak vd. (2014), diyabetin asiner hücrelerde lipid birikimi, asiner ve kanal hücrelerinde dejeneratif değişikliklerle beraber bağ dokuda polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu oluşturduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, diyabetik gruplarda korpus glanduların salgı içeriğinde değişiklik olduğunu ve korpus glandulalarda kontrol grubuna göre anlamlı hipertrofik değişiklikler olduğunu göstermişlerdir. Murrah vd. (1985), hayatını kaybeden diyabet hastalarının otopsi çalışmalarında, parotis akıtıcı kanalları ve asiner hücrelerinin bazal membranına bağlanan proteinlerde immunglobülin G, polyvalent immunoglobulinlerde ve yüksekliği inflamatuvar değişiklikler için bir belirleyici olan albümin düzeylerinde aşırı değişimler görmüşlerdir. Kerr vd. (1995), deneysel gruplara ait parotis dokularının immunohistokimyasal incelemelerinde diyabetik grup kanal hücrelerinde insülin, IGF-I ve IGF-II seviyelerinde düşüş olduğunu saptamışlardır.

3.4. Tip 1 Diyabetes Mellitusun Parotis Bezi Üzerindeki Etkilerini İnceleyen Moleküler Çalışmalar

Hücre büyümesini düzenlenmesinde ana hormon olan insülin aktivitesini reseptörler aracılığı ile yapar (Goldfine, 1987). Caldeira ve Cagnon (2008)'un yaptığı immunohistokimyasal çalışmalarda, uzun dönem diyabetik gruplarda, parotis bezi dokusunun asiner ve kanal hücrelerinde IGF reseptörleri ve INS-R'lerinin olduğu gösterilmiştir. IGF reseptörlerinin yoğun olduğu ve INS-R'lerinin ifadelerinde anlamlı derecede bir azalma olduğu belirlenmiştir. Bu durumun hücre mekanizmalarında bozulmalara yol açarak hücre çoğalmasında ve fonksiyonlarında değişikliklere sebep olabileceği ve ek olarak bez homeostasisinde hasara sebep oluşturabileceği belirtilmiştir. Schillaci vd. (1998), insülin ve INS-R miktarındaki azalmanın lenfosit infiltrasyonu ile birlikte bezin fonksiyonlarında eksikliğe sebep olabileceğini bildirmişlerdir. IGF ve INS-R seviyelerinde görülen değişikliklerin insülin tedavisi uygulandıktan sonra da düzelmediği görülmüş ve bundan dolayı da bez hücrelerini kontrol eden moleküler mekanizmaların oldukça karmaşık olduğu belirtilmiştir (Caldeira ve Cagnon, 2008). Son yıllardaki araştırmalarda (Hawkins, vd, 1993; Riant vd, 2009; Saengsirisuwan, vd, 2009), östrojenin glukoz metabolizmasını ve insülin direncini etkilediği, östrojen seviyesinde düşüklüğün insülin aktivite mekanizmasında değişikliğe sebep olduğu belirtilmiştir ve bu durumun diyabetes mellitusun gelişmesi ile ilgili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca sadece östrojen ikame tedavilerinde ya da sadece östrojen uygulanan diyabetik gruplarda kan glukoz seviyelerinde ve insülin direncinde anlamlı düşüşler izlenmiştir (Jayagopal vd., 2002; Maekawa vd., 2011). Maekawa vd. (2011), floresan mikroskop ile parotis dokusunda INS-R'leri (a primary antibody against INS-R: Santa Cruz Biotechnology, San Diego, CA, USA) ve östrojen reseptörlerini (primary rabbit polyclonal antibody against ER- α : Santa Cruz Biotechnology, San Diego, CA, USA) araştırmışlardır. Araştırmalarında, insülin ile kombine östrojen uygulaması uygulanan diyabetik gruplarda sağlıklı kontrol grubuna yakın insülin ve östrojen reseptör seviyeleri tespit etmişlerdir. Bu sonuca bağlı tek başına insülin tedavisinin parotis dokusunda diyabete bağlı oluşan hasarı düzeltmede yeterli olmadığını, kombine östrojen tedavisi ile birlikte doku hasarının giderilmesinde daha etkin olunabileceğini bildirmişlerdir.

Mahay vd. (2004), parotis bezi asiner hücrelerini izole ederek, bazal hücre reseptörlerini değişik dozlarda noradrenalin ile uyarak α -amilaz sekresyonu miktarını ölçmüş ve diyabetik gruplarda kontrol grubuna göre amilaz sekresyonu miktarında anlamlı düşüklük olduğunu rapor etmişlerdir. Rother (2007), deneysel çalışmalarında parotis dokusunda diyabetik gruplarda kolinerjik nörotransmitterlere (metakoline) duyarlılıkta azalma olduğunu bildirmişlerdir. Kerr vd. (1995), deneysel çalışmalarında, reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) ile deneysel gruplarda parotis dokularında insülin, IGF-I ve IGF-II için total RNA amplifikasyonuna bakmışlar ve her üçü için mRNA varlığını

doğrulamışlardır. Roy vd. (2005), diyabet gruplarında amilaz mRNA geni ekspresyonunda anlamlı bir düşüş olduğunu rapor etmişlerdir. Bazı çalışmalar (Ishikawa, Inoue, Zhenfang, Nakae, 2004; Watanabe, Yamagishi-Wang, Kawaguchi, 2001), parotis dokusu asiner hücreleri ve interlobüler kanallarında M3 muskarinik asetilkolin reseptörlerinin (mAChRs) aktivasyonunu göstermişlerdir. Ayrıca mAChRs'nin hücre içi membranlardan apikal plazma membranlarına doğru aquaporin 5'in (AQP5) translokasyonunu ve hücre-içi Ca^{+2} artışı tetiklediğini ve asetilkolinin AQP5'in apikal plazma membranına translokasyonunu uyaran etkisi olduğu bildirilmiştir. Ishikawa vd. (2004), diyabetik gruplarda bu translokasyonda ve mAChRs nin duyarlılığında azalma olduğunu göstermişlerdir ve AQP5 için mRNA düzeylerinde artış görülmesine rağmen diyabetik parotid gupları dokularının homojenatlarında ise düşüş rapor etmişlerdir.

Dış salgı bezlerinde ATP'-de bir sinyal molekülü olarak rol oynar. Purinerjik reseptörlerle başlayan sinyal süreci, ektonükleotidaz aracılığı ile ATP'nin yıkılmasıyla sonuçlanır. Parotis dokusu parankim hücrelerinde yapılan bir çalışmada (Soltoff vd., 1990), ATP'nin su ve tuz taşınmasını düzenlediği ve Ca^{2+} 'un hücre membranından içeri girmesini, K^{+} 'nın hücre dışına taşınmasını ve hücre içinde biriken Ca^{2+} 'un salgı veziküllerinin ekzositozuna yardımcı olduğu bildirilmiştir. Bu sinyal yolağının G protein ve fosfoinositid hidroliz yolağından bağımsız olduğu belirtilmiştir. Fedirko vd. (2006), diyabetin hücre düzeyinde Ca^{2+} 'un aşırı yüklenmesi, adrenerjik reseptör olamayan muskarinik reseptörlerin taşınmasına, düşük Ca^{2+} -ATPaz aktivitesi ve endoplazmik retikulum Ca^{2+} içeriğine sebep olarak tükürük bezleri fonksiyonlarında bozukluğa yol açtığını bildirmişlerdir.

4.SONUÇ

Birçok fonksiyonu olan tükürük salgısının eksikliği ve içeriğinin bozulmasına bağlı ağız hijyeni ve tat duygusu önemli ölçüde etkilenir. Oral enfeksiyonların gelişmesi ve tat duyusunun bozulması insanların yaşam kalitesini düşürür. Tükürük salgısında önemli derecede etkisi olan parotis bezi üzerinde diyabetin etkilerini inceleyen araştırmaları bu çalışmada derledik. Bu konu üzerine birçok çalışma olmasına rağmen elektron mikroskop ve moleküler düzeyde parotis bezinin daha ayrıntılı incelenmesine yönelik çalışmalar yapılabilir. Bu yönde yapılan çalışmalar sayesinde bilimsel birikime katkı sağlanabilir ve yaşam kalitesi artırılarak insanlığa olumlu bir katkıda bulunulabilir.

KAYNAKÇA

- Alabay, B. (2008). Sindirim Sistemi. Özer, A. (editör). *Veteriner Özel Histoloji. Nobel, Ankara*, 49-66.
- Anatomy, H. M. (2004). An Atlas for Students of Medicine and Biology. *Radivoj V. Krstic. Publisher: Springer*.
- Anderson, L. (1987). Parotid gland function in streptozotocin-diabetic rats. *Journal of dental research*, 66(2), 425-429.
- Anderson, L., ve Garrett, J. (1986). Lipid accumulation in the major salivary glands of streptozotocin-diabetic rats. *Archives of oral biology*, 31(7), 469-475.
- Caldeira, E. J., ve Cagnon, V. H. A. (2008). IGF-I and INS receptor expression in the salivary glands of diabetic Nod mice submitted to long-term insulin treatment. *Cell biology international*, 32(1), 16-21.
- Carlson, B. M. (2013). *Human embryology and developmental biology*: Elsevier Health Sciences.
- Davidson, D., Leibel, B. S., ve Berris, B. (1969). Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. *Annals of internal medicine*, 70(1), 31-36.
- Engelking, L. (2002). *Review of veterinary physiology*: Teton NewMedia.
- Fedirko, N., Kruglikov, I., Kopach, O., Vats, J., Kostyuk, P., ve Voitenko, N. (2006). Changes in functioning of rat submandibular salivary gland under streptozotocin-induced diabetes are associated with alterations of Ca^{2+} signaling and Ca^{2+} transporting pumps. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1762(3), 294-303.
- Goldfine, I. D. (1987). The Insulin Receptor: Molecular Biology and Transmembrane Signaling*. *Endocrine reviews*, 8(3), 235-255.
- Guggenheimer, J., Moore, P. A., Rossie, K., Myers, D., Mongelluzzo, M. B., Block, H. M., . . . Orchard, T. (2000). Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: I. Prevalence and characteristics of non-candidal lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 89(5), 563-569.
- Hand, A., ve Weiss, R. (1984). Effects of streptozotocin-induced diabetes on the rat parotid gland. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 51(4), 429-440.
- Hawkins, T., Gala, R. R., ve Dunbar, J. C. (1993). The effect of neonatal sex hormone manipulation on the incidence of diabetes in nonobese diabetic mice. *Experimental Biology and Medicine*, 202(2), 201-205.
- Ishikawa, Y., Inoue, N., Zhenfang, Y., ve Nakae, Y. (2004). Molecular mechanisms and drug development in aquaporin water channel diseases: the translocation of aquaporin-5 from lipid rafts to the apical plasma membranes of parotid glands of normal rats and the impairment of it in diabetic or aged rats. *Journal of pharmacological sciences*, 96(3), 271-275.

- Jayagopal, V., Albertazzi, P., Kilpatrick, E. S., Howarth, E. M., Jennings, P. E., Hepburn, D. A., ve Atkin, S. L. (2002). Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 25(10), 1709-1714.
- Joslin, E. P., ve Kahn, C. R. (2005). *Joslin's Diabetes Mellitus: Edited by C. Ronald Kahn...[et Al.]*: Lippincott Williams ve Wilkins.
- Kerr, M., Lee, A., Wang, P.-L., Purushotham, K. R., Chegini, N., Yamamoto, H., ve Humphreys-Beher, M. G. (1995). Detection of insulin and insulin-like growth factors I and II in saliva and potential synthesis in the salivary glands of mice: effects of type 1 diabetes mellitus. *Biochemical pharmacology*, 49(10), 1521-1531.
- Khurana, I. (2008). *Essentials of Medical Physiology. Intia: Elsevier India*.
- Konca, U. D. C., ve Karakoç, M. A. (2005) Diabetes Mellitus' ta İnsülin Tedavisi. *Diyabet ve Obezite*, 14.
- Lavelle, C. L. (2013). *Applied oral physiology*: Butterworth-Heinemann.
- Maekawa, E. T., Maioral, E. E., Metidieri, H. T., Picardi, P. K., ve Caldeira, E. J. (2011). Recovery of INS-R and ER-alpha expression in the salivary glands of diabetic mice submitted to hormone replacement therapy. *Archives of oral biology*, 56(10), 1129-1136.
- Mafee, M., ve Becker, M. (2012). *Imaging of the head and neck*: Thieme.
- Mahay, S., Adegate, E., Lindley, M., Rolph, C., ve Singh, J. (2004). Streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus alters the morphology, secretory function and acyl lipid contents in the isolated rat parotid salivary gland. *Molecular and cellular biochemistry*, 261(1), 175-181.
- Moore, K. L. (2009). TVN Persaud. *İnsan Gelişiminin Başlangıcı. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Ed. Dalçık H. Yıldırım M. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi*.
- Morris, P., Prout, R., Proctor, G., Garrett, J., ve Anderson, L. (1992). Lipid analysis of the major salivary glands in streptozotocin-diabetic rats and the effects of insulin treatment. *Archives of oral biology*, 37(6), 489-494.
- Murrah, V., Crosson, J., ve Sauk, J. (1985). Parotid gland basement membrane variation in diabetes mellitus. *Journal of Oral Pathology ve Medicine*, 14(3), 236-246.
- Nanci, A. (2007). *Ten Cate's Oral Histology-Pageburst on VitalSource: Development, Structure, and Function*: Elsevier Health Sciences.
- Papadakis, M. A., Tierney, L. M., ve McPhee, S. J. (2001). *Current Medical Diagnosis ve Treatment 2002*: McGraw-Hill Professional Publishing.
- Parlak, S. N., Tatar, A., Keles, O. N., Selli, J., Can, I., ve Unal, B. (2014). Effects of menopause and diabetes on the rat parotid glands: A histopathological and stereological study. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 3(6), 749-755.
- Pawlina, W. (2010). *Histology: A Text and Atlas*.
- Rhoades, R. A., ve Bell, D. R. (2012). *Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine*: Lippincott Williams ve Wilkins.
- Riant, E., Waget, A., Cogo, H., Arnal, J.-F., Burcelin, R., ve Gourdy, P. (2009). Estrogens protect against high-fat diet-induced insulin resistance and glucose intolerance in mice. *Endocrinology*, 150(5), 2109-2117.
- Rother, K. I. (2007). Diabetes treatment—bridging the divide. *The New England Journal of Medicine*, 356(15), 1499.
- Roy, K., Harris, F., Dennison, S. R., Phoenix, D. A., ve Singh, J. (2005). Effect of streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus on protein and ion concentrations in ocular tissues of the rat. *International Journal of Diabetes and Metabolism*, 13(3), 154.
- Russotto, S. B. (1981). Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 52(6), 594-598.
- Saengsirisuwan, V., Pongseeda, S., Prasannarong, M., Vichaiwong, K., ve Toskulkao, C. (2009). Modulation of insulin resistance in ovariectomized rats by endurance exercise training and estrogen replacement. *Metabolism*, 58(1), 38-47.
- Schillaci, R., Brocardo, M. G., Galeano, A., ve Roldán, A. (1998). Downregulation of insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) expression in human T lymphocyte activation. *Cellular immunology*, 183(2), 157-161.
- Soltoff, S. P., McMillian, M. K., Cragoe, E., Cantley, L. C., ve Talamo, B. R. (1990). Effects of extracellular ATP on ion transport systems and [Ca²⁺] i in rat parotid acinar cells. Comparison with the muscarinic agonist carbachol. *The Journal of general physiology*, 95(2), 319-346.
- Watanabe, M., Yamagishi-Wang, H., ve Kawaguchi, M. (2001). Lowered susceptibility of muscarinic receptor involved in salivary secretion of streptozotocin-induced diabetic rats. *Japanese journal of pharmacology*, 87(2), 117-124.
- Weiss, J. S., ve Sumpio, B. E. (2006). Review of prevalence and outcome of vascular disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 31(2), 143-150. doi:10.1016/j.ejvs.2005.08.015
- Witt, R. L. (2011). *Salivary gland diseases: surgical and medical management*: Thieme.