

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

Diabetik Sıçanlarda Ağız Mukozasındaki Histopatolojik Değişiklikler

A. Özdoğan, R. Yanardağ, Ö. Özsoy, F. Öktem, F. Oğuz, H.M. Yener, S. Erdamar

Histopathological Changes in the Oral Mucosa of Diabetic Rats

Diabetes mellitus is a multisystem disease which mainly affects carbohydrate, lipid and protein metabolisms. Long-term complications of this disease in blood vessels, kidneys, eyes and nerves are the major causes of morbidity and mortality. In this study we tried to demonstrate histopathological alterations in the oral mucosa of diabetic rats.

Key Words: Diabetes mellitus, buccal mucosa, histopathologic changes.

Özet

Diabet vücudtaki pek çok sistemi etkileyen karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması ile ilgili bir rahatsızlıktır. Vasküler sistem başta olmak üzere böbrekler, gözler ve sinirler üzerindeki uzun dönem etkileri başlıca morbidite ve mortalite sebepleridir. Biz bu çalışmamızda diabetik sıçanların ağız mukozasında meydana gelen histopatolojik değişiklikleri göstermek istedik.

Anahtar Sözcükler: Diabetes mellitus, bukkal mukoza, histopatolojik değişiklik.

Turk Arch Otolaryngol, 2002; 40(3): 180-184

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2002; 40(3): 180-184

Giriş

Ağız boşluğu nonkeratinize çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Yüzeydeki hücreler az sayıda keratin granülü içeren nukleuslu hücrelerdir. Dudaklarda keratinleşmemiş epitelden keratinleşmiş epitelerle geçiş gözlenir, lamina propriada derinin dermis tabakasındakine benzeyen papillalar vardır ve küçük, diffüz tükürük bezleri içeren submukoza ile devam eder.

Diabetes mellitus karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının kronik bir rahatsızlığıdır. Defektif veya azalmış insülin sekresyonu ve buna bağlı karbonhidrat (glukoz) kullanımında bozulma diabetes mellitusun karakteristik özelliğidir. Dünya popülasyonunun yaklaşık %3'ünü etkileyen bu hastalık, bulaşıcı olmayan hastalıkların en çok görülenlerin-

Dr. Ahmet Özdoğan, Dr. Fatih Öktem, Dr. Ferhat Oğuz, Dr. H. Murat Yener
Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı
Dr. Refiye Yanardağ, Dr. Özlem Özsoy
Istanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı
Dr. Sibel Erdamar
Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

den biridir. Diabet, hiperglisemi ortak özelliği olan heterojen bir hastalık grubudur. Çeşitli rahatsızlıklara sekonder olabileceği gibi, çoğunlukla adacık hücre- insülin sinyal sisteminin primer bir bozukludur. Hastalık iki ana gruba ayrılabilir; Tip I ve Tip II diabetes mellitus.

Tip I diabet insüline bağımlı diabettir ve tüm primer diabetlerin %10'unu oluşturur. Patogenezinde genetik yatkınlık, otoimmünite, çevresel faktörler, viral enfeksiyonlar ve diğer bazı faktörler (çocuklarda 4 aydan önce inek sütü ile beslenme, kimyasal toksinler gibi) suçlanmaktadır. Tip II diabet ise geri kalan hastaların % 80-90'ını oluşturur ve insüline bağlı olmayan veya erişkin çağı diabeti olarak adlandırılan formudur. Bu hastalığın bu iki ana formundan başka beta hücre fonksiyonunun genetik bozukluğu ile oluşan gençlerin geç başlayan diabeti (maturity onset diabetes of the young-MODY) olarak bilinen ayrı bir formu da vardır.

Diabetin majör tiplerinin değişik patojenik mekanizmaları mevcuttur ancak bu hastalığın kan damarları, böbrekler, gözler ve sinirler üzerindeki uzun dönem komplikasyonları ayırdır ve bunlar diabetin majör morbidite ve mortalite sebebidir. Uzun süren diabetlilerde morbidite mikroanjyopati, nefropati ve nöropati gibi ciddi komplikasyonlar sonucunda oluşmaktadır ve yapılan deneysel ve klinik çalışmalar bu komplikasyonların hiperglisemi sonucunda oluştuğunu göstermiştir. Örneğin, diabetik bir hastaya non diabetik bir donörden böbrek transplantasyonundan yaklaşık 3-5 yıl sonra bu böbrekte diabetik nefropati geliştiği gösterilmiştir. Bu komplikasyonların oluşmasında iki metabolik olayın varlığı düşünülmektedir: 1) nonenzimatik glikozillenme ve 2) poliol yollarındaki bozukluklarla birlikte intraselüler hiperglisemi.

Önemli morfolojik değişiklikler diabetin geç sistemik komplikasyonları ile ilgilidir. Bu komplikasyonların başlangıç zamanı, ciddiyeti ve tutulan organlar hastadan hastaya değişiklik gösterir. Komplikasyon başlangıcı iyi kontrol edilen vakalarda gecikebilir. Çoğu hastada morfolojik değişiklikler arterlerde (ateroskleroz), küçük damarların bazal membranında (mikroanjyopati), böbreklerde (diabetik nefropati), retinada (retinopati), sinirlerde (nöropati) ve diğer dokularda görülebilir.

Diabet, her ne kadar pek çok sistemi etkilese de en çok vasküler sistem etkilenir. Aortadan en küçük arteriol ve kapillerler kadar tüm boyutlardaki damarlar diabetten etkilenir. Aorta, büyük ve orta büyüklükteki arterlerde hızlanmış ciddi ateroskleroz görülür. Ciddiyeti ve erken başlaması dışında aterosklerozun nondiabetiklerdekenden farkı yoktur. Hipertansiyonlularda görülen hyalen arterioskleroz diabetiklerde nondiabetiklere göre daha ciddi ve yaygındır ancak diabet için spesifik değildir. Diabetik mikroanjyopati ise diabetin en değişmez morfolojik bulgularından biridir. Özellikle deri kapillerlerinde, çizgili kasta, retinada, renal glomerülde ve renal medullada bazal membranda kalınlaşma görülür. Ancak renal tübüller, Bowman kapsülü, periferik sinirler ve plasenta gibi nonvasküler yapılarda da bulunabilir. Bazal membrandaki kalınlaşmaya rağmen diabetik kapillerler plazma proteinlerine karşı daha geçirgendir. Mikroanjyopati diabetik nefropati ve nöropati gelişiminden sorumlu olan faktördür ve direkt olarak hiperglisemiye bağlıdır.

Klinik olarak Tip I diabet genellikle 20 yaşın altında başlar ve poliüri, polidipsi, polifaji ve ketoasidoz gibi metabolik bozukluklarla kendini gösterir. Plazma insülin düzeyi azalmıştır veya hiç yoktur ancak glukagon seviyesi yükselmiştir. Bu tip hastalarda keton cisim oluşum hızı kaslarda ve diğer dokularda asetoasetik asit ve hidroksibutirik asit kullanım hızını geçtiği için ketonemi ve ketonüri oluşur. Protein katobolizması ile ortaya çıkan ketojenik aminoasitler ketotik durumun artmasına yol açar. Diabetiklerde enfeksiyon riski artmıştır ve enfeksiyon stresi insülin ihtiyacını artırır ve diabetik ketoasidozu presipite eder. Tip II diabet de poliüri ve polidipsi ile kendini gösterir ancak Tip I'in tersine genellikle 40 yaşın üzerinde ve obez erişkinlerde görülür. Bu hastalarda da metabolik bozukluklar olmasına karşın bunlar daha hafiftir ve daha kolay kontrol edilebilir. Tip II diabette obezite önemli bir çevresel faktördür. Bu hastalar insülinin düzenleyici etkilerine dirençlidir. Nondiabetik obez kişilerde insülin rezistansı ve hiperinsülinemi görülebilir ve bunların küçük bir bölümü Tip II diabet hastalığına yakalanır. Ancak obez Tip II diabetikler aynı kilodaki nondiabetiklerle karşılaştırıldığında, obez diabetiklerde insülin seviyelerinin nondiabetiklere nazaran daha düşük olduğu görülmüştür ki bu in-

sülin eksikliği olduğunu göstermektedir. Pek çok obez diabetiklerde kilo kaybı ve fizik egzersiz, glukoz tolerans bozukluğunu özellikle hastalığın erken dönemlerinde geri çevirebilir.

Biz çalışmamızda diabetik hale getirilmiş sıçanların bukkal mukozalarındaki değişiklikleri göstererek diabetik hastalarda sıklıkla görülebilen oral mukozal enfeksiyonların patogenezini tartışmak istedik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 6-6.5 aylık Swiss albino ırkı dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, ortalama ağırlık ve kan şekeri sonuçları istatistiksel olarak benzer iki gruba ayrıldı ($p=0.137$). Birinci grupta yer alan 8 sıçan 16 saat aç bırakılarak +4 derecede sitrat-HCl karışımında ($pH=4$) çözülen 65 mg/kg streptozosin tek doz intraperitoneal olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan 24 saat sonra aç bırakılan sıçanlarda diabet oluşup oluşmadığı Q-toluidin metoduna göre kanda şeker tayini yapılarak anlaşıldı. İkinci grup ise kontrol grubu olarak değerlendirildi. Bu grupta yer alan 7 sıçana hiçbir girişimde bulunulmadı. Sıçanların diabet oluşturulmadan (0. gün), 14. gün ve 42. günlerde kuyruk kanları alınarak kanda şeker tayini Q-toluidin metoduna göre yapıldı. 42. gün eter anestesisi altında bir gece aç bırakılan sıçanlardan bukkal mukoza örnekleri alındı. Normal ve diabetik sıçanların ağırlıkları ve kan şekeri değerlerinin karşılaştırılması NCCS istatistik paket programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Tablo 1'de diabetik sıçanların ağırlıkları ve Tablo 2'de ise sıçanların ortalama kan şekeri sonuçları verilmiştir. Diabetik sıçanların ağırlıklarında diabet oluşumundan itibaren kontrol grubuna göre

Tablo 1. Diabetik ve normal sıçanların ağırlık değerleri (g).

Gün	Kontrol	Diabet	Panova
0	179.85	164.79 +/- 14.90	0.137
14	184.32 +/- 25.13	144.93 +/- 18.73	0.0001
42	179.36 +/- 22.19	139.47 +/- 20.73	0.0001
Pt-testi	0.783	0.0001	

Tablo 2. Diabetik ve normal sıçanların kan şekeri değerleri (% mg).

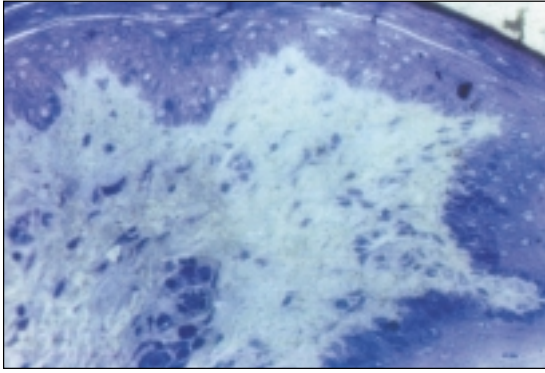
Gün	Kontrol	Diabet	Panova
0	66.69 +/- 12.84	62.32 +/- 11.84	0.226
14	59.67 +/- 15.44	206.13 +/- 63.00	0.0001
42	57.83 +/- 15.87	141.26 +/- 54.05	0.0001
Pt-testi	0.163	0.0001	

anlamli bir azalma olduğu görüldü ($p=0.0001$). Kontrol grubunda ise 42. günde sıçanların ağırlıklarında anlamli bir farklılık görülmedi (Tablo 1). Kontrol ve diabet gruplarının ağırlıkları 0. günde birbiri ile karşılaştırıldığında anlamli bir farklılık görülmezken, 14. ve 42. günlerde diabetik sıçanlarda normal gruba göre bir azalma olduğu bulundu ($p=0.0001$). Sıçanların kan şekeri sonuçları Tablo 2'de sunulmuştur. Kontrol grubunun kan şekeri değerlerinde kendi içinde (0, 14 ve 42. günler) anlamli bir farklılık görülmezken, diabet grubunda kan şekeri değerlerinde 0. güne göre 14 ve 42. günde anlamli bir artış olduğu görüldü. Kontrol ve diabet gruplarında 0. günde kan şekeri değerlerinde anlamli bir farklılık yoktu. 14 ve 42. günlerde anlamli bir artış olduğu saptandı ($p=0.0001$). Diabetik ve normal sıçanlardan alınan mukoza örneklerinin histopatolojik değerlendirme sonuçları Tablo 3'de sunulmuştur. Bu preparatlar tek bir patolog tarafından hangi preparata baktığından habersiz olarak ışık mikros-

Tablo 3. Diabetik ve normal sıçanlardan alınan mukoza hücrelerinin histopatolojik değerlendirilmesi.

	Skvamöz epitel	Lenfoplazmositer infiltrasyon	İntimal proliferasyon	Vaskülit
Diabetik	N	+	+	-
Kontrol	N	-	-	-

kobunda ve toluidin blue ile boyanarak değerlendirildi. Yapılan histopatolojik incelemelerde diabetik farelerin bukkal mukoza örneklerinde skuamöz epitelde herhangi bir değişiklik görülmezken submukozal alanda lenfoplazmositer infiltrasyon, damar duvarında intimal proliferasyon ve hyalen kalınlaşma tesbit edilmiştir. Bu örneklerin hiç birinde vaskülit ile uyumlu bir bulgu yoktu (Resim 1). Kontrol grubunu oluşturan sıçanlardan alınan örneklerin ışık mikroskopik incelemelerinde mukozal veya submukozal herhangi bir değişiklik yoktu.



Resim 1. Diabetik sıçanların ağız mukozalarından alınan örneklerin histopatolojik görünümü. Resimde normal epitel ile birlikte lenfoplazmositer infiltrasyon ve intimal proliferasyon görülmektedir (ışık mikroskobu x200).

Tartışma

Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının kronik bir rahatsızlığı olan diabetes mellitus bulaşıcı olmayan hastalıklar içinde dünya popülasyonunu çok etkileyen hastalıktır. Vücuttaki çeşitli sistemleri etkileyen diabetes mellitusta bilinmeyen immün yetersizlik veya uzayan antibiyotik ve kortikosteroid tedavisine bağlı olmaksızın oral mukoza kandidiyazisi görülebilir. Diabetlilerde oral kandidiyazis insidansının arttığını söyleyen otörlere rağmen bazı yayınlar sadece kolonizasyonun arttığını bildirmektedir. Hill ve arkadaşları² yaptıkları çalışmada kandida kolonizasyonunun arttığını bulmuşlardır. Fischer ve arkadaşlarının³ çalışmasında ise diabetik kontrol ve kolonizasyon arasında ilişki bulunmamıştır. Fakat bu çalışmalar ve diğerleri kandida taşıma oranı-

nın diabetik hastalarda arttığını bildirmektedir. Bartholomeu ve arkadaşları⁴ oral mukozayı sitolojik olarak inceledikleri çalışmalarında diabetik hastalarda %75 ve kontrol grubunda %35 oranında oral kandida kolonizasyonu bulmuşlardır ancak hiçbir hastada klinik olarak belirgin kandida enfeksiyonu yoktu. Kronik periodontal hastalıkların yüksek insidansı daha çok diabetiklerde ortaya çıkmaktadır ve hastaların yaşam konforunu olumsuz yönde etkilemektedir.⁵ Diabet uzadığında ve iyi kontrol edilmediğinde ağız mukozası ozmotik diürece sekonder olarak dehidrate olabilir ve buna bağlı olarak da mukozal hastalık oluşma insidansı artar.

Diabetli hastalarda mikrovasküler sirkülasyondaki bozukluklar perfüzyonda azalmaya yol açar.⁶ Bu anormalliklerin enfeksiyon oluşmasındaki ve tedaviye cevabın düşük olmasındaki etkileri açıkken, mikrovasküler defektlerin diabetik hastalara spesifik enfeksiyonların patogenezindeki rolü belirsizdir. Vermes ve arkadaşlarının⁷ mikrovasküler komplikasyonlu diabetik hastaların beyaz kan hücreleri ile ilgili yaptıkları çalışmada, diabetik hastaların beyaz kan hücrelerinin filtre edilebilirliğinin azaldığını bulmuşlardır. Diabetik hastalarda değişmiş olan beyaz kan hücre fonksiyonu, mikrovasküler sirkülasyonun bozulması üzerine etkili ek bir faktör olduğu düşünülebilir.⁸

Çalışmamızda diabetli farelerde ağız mukozasında iltihabi reaksiyonlar ve vasküler değişiklikler görülmüştür. Fakat bu bulgular, bir oral kandidiazis kolonizasyonu veya oral kandidiazis enfeksiyonu ile ilişkili olup olmadığını açıklamamaktadır. Ayrıca diabetik sıçanların bukkal mukozaların arteriollerinde hyalen kalınlaşmalar ve intimal proliferasyonlar gözlenmiştir. Bu değişiklikler hyalen arteriolosklerozla uyumludur. Hyalen arterioloskleroz diabete özgü olmayan ancak diabette çok sık rastlanan bir patolojik değişikliktir. Bu değişikliklerin mukozal kan akımını ne şekilde etkileyeceği belirsizdir. Joyner ve arkadaşları⁹ ise yaptıkları çalışmada hamsterlerin bukkal mukozalarında arteriol lümenlerinde değişiklik gözlemezlerken vasküler permeabilitede artış saptamışlardır.

Diabetik hastalarda immün sistemde görülen değişiklikler ve damar duvarlarındaki bozukluklar bu

hastaların fırsatçı enfeksiyonlara daha yatkın hale getirmektedir. Tüm vücudu etkileyen bu hastalık diğer bölgelerde olduğu gibi oral mukozada da submukozal ve vasküler bozukluklara yol açmaktadır. Fırsatçı organizmaların çokça bulunduğu bu bölgede diabetik hastalarda sıklıkla görülen enfeksiyöz proseslerin bu değişiklikler sayesinde artmış olabileceği düşünülebilir.

Sonuç

Çalışmamızda diabetik sıçanların bukkal mukosa kesitlerinde iltihabi reaksiyon ve vasküler değişiklikler görülmüştür. Bu tip çalışmaların artmasıyla, diabetlilerde oral kandida enfeksiyonu ve kolonizasyonu ile ilgili bilinmeyen noktaların çözülebileceği ve mikrovasküler defektlerin bu hastalığa spesifik enfeksiyonların patogenezindeki rolünün aydınlatılabileceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. **Bellander A, Raiha CE.** Differences between the enzymatic and Q-toluidin methods of blood glucose determination. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 221.
2. **Hill LV, Tan MH, Pereria LH, Embil JA.** Association of oral candidiasis in patients with diabetic control. *J Clin Pathol* 1989; 42(5): 502-5.
3. **Fisher BM, Lamey PJ, Samaranayake LP, MacFarlane TW, Frier BM.** Carriage of Candida species in the oral cavity in diabetic patients: relationship to glycemetic control. *J Oral Pathol* 1987; 16(5): 282-4.
4. **Bartholomew GA, Rodu B, Bell DS.** Oral candidiasis in patients with diabetes mellitus: a through analysis. *Diabetes Care* 1987; 10(5): 607-12.
5. **Nadol JB Jr.** Oral manifestations of systemic diseases. Otolaryngology - Head and Neck Surgery'de. Ed. Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA. 2. baskı. Cilt 2. St. Louis, Mosby Year Book, 1993; 1219.
6. **McMillan DE.** The microcirculation: changes in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1988; 63(5): 517-20.
7. **Vermes I, Steinmetz ET, Zeyer LJ, van der Veen EA.** Rheological properties of white blood cells are changed in diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia* 1987; 30(6): 434-6.
8. **Williamson JR, Tilton RG, Chang K, Kilo C.** Basement membrane abnormalities in diabetes mellitus: relationship to clinical microangiopathy. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4(4): 339-70.
9. **Joyner WL, Mayhan WG, Johnson RL, Phares CK.** Microvascular alterations develop in Syrian hamsters after induction of diabetes mellitus by streptozotocin. *Diabetes* 1981; 30(2): 93-100.

İletişim Adresi: Dr. Ahmet Özdoğan

*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı
Cerrahpaşa 34303 İSTANBUL
Tel: (0212) 586 15 19
Faks: (0212) 478 14 84
e-posta: ozdoganab@yahoo.com*