

Ratlarda Yüksek Dozda Uygulanan B₆ Vitaminin (Pyridoxine-HCl) Serebral Korteks Nöronları Üzerine Etkisinin Ultrastrüktürel Olarak Araştırılması

Ramazan DEMİR
Aysel AĞAR
Türkân ERBENGİ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji ve Fiziyoji Bilim Dalları ANTALYA
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

ULTRASTRUCTURAL INVESTIGATION ON
THE EFFECTS OF THE VITAMINE—B₆
(PYRIDOXINE -HCl) ADMINISTERED WITH
HIGH DOSES ON THE CEREBRAL
CORTEX NEURONS IN RATS

Geliş Tariri : 17 Temmuz 1987

ÖZET

Hatlara süper dozda uygulanan Ö. vitamini (pyridoxine- HCl) serebral korteks nöronları üzerine etkisi ışık ve elektron mikroskopu ile araştırıldı. Araştırmada toplam 72 erkek albino rat (Swiss) kullanıldı. Deney gruplarına (her grup için n-12) 10,15 ve 20 gün sürelerle 5 mg/kg B₆ vitamini, kontrol gruplarına (n=36) da izotonik NaCl solüsyonu intraperitoneal yolla injekte edildi. Her deney grubundan İtardiyak ponksiyonla kan örnekleri alındı. Kanda total kolesterol, HDL kolesterol ve total lipid değerleri ölçüldü. Kan parametrelerinden total kolesterol normalden düşük (P<0.05) HDL kolesterolü ise kontrol gruptan yüksek (P<0.01) bulundu.

Işık mikroskopu için Golgi ve Gajal impregnasyon metodları uygulandı. Serebral korteks nöronlarında belirgin bir dendrit kaybı gözlenmedi.

TEM gözlemleri, Golgi kompleksinde ileri dilatasyon, mitokondriyatlarda dejenerasyon, lipofuscin pigmenti ve lizozomal artıkların miktarlarında bir artışın olduğunu gösterdi. Nöropilide belirgin bir vakuoleşmenin varlığı karakterestiktir. Beyin dokusundaki ultrastrüktürel dejenerasyon ile kan parametreleri arasındaki ilişki tartışıldı. Bulgularımızın sonucuna göre, şayet B₆ vitamini yüksek dozda kullanılacaksa, kan total ve HDL kolesterol seviyelerini düşürmek için, uygulama bir haftadan fazla olmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin B₆, Kortikal Nöron, Serebrum, Ultrastrüktür.

SUMMARY

The effects of high dosage vitamin B₆ on rat cerebral cortex neurons were investigated by light and electron microscopy.

72 male rats were used in this study. 5mg/kg LP. daily 'vitamine—B₆ was injected for 10,15 and 20 days in three different groups (for each group n=12). Control group (n=36) was injected isotonic saline with same way. Blood samples were obtained through cardiac ponction.

Total lipid, total and HDL cholesterol levels were determined. In the vitamine—B₆ injected rats total cholesterol levels were significantly lower than those in the control group (P<0.05). HDL cholesterol levels were significantly higher in vitamine—B₆ injected groups (P<0.01).

Golgi and Cajal impregnation methods were used for light microscopy. Any loss of dendritic arborization cannot be visualized in the dendritic trees of neurons by these impregnation methods.

Ultrastructural observations revealed some vacuoles in cellular processes of the cerebral neuropilae. An extreme dilatation in Golgi complex, degeneration in mitochondria, increased lipofuscin pigment and residual bodies were observed in perikarya.

The relationship between the changes of blood parameters and the ultrastructural degenerations in the brain tissue were discussed.

As a result of our findings if vitamine B₆ high dosage could be used for its beneficial effects on blood total and HDL cholesterol levels, the application period should not be longer than one week.

Key Word): Pyridoxine-HCl, Conical Neuron, Cerebrum, Ultrastructure

Türk J Tıp Bil Aras Dergisi C.6, S.2, 1988, 96-106

T J Research Med Sci V.6, N.2,1988, 96-106

GİRİŞ

Diyet eksikliğine bağlı olarak merkezi sinir sisteminde gelişme bozukluklarının meydana geldiği bilinmektedir. Yapılan araştırmalarla bazı besin türlerinin eksikliği durumunda, mental fonksiyonların yerine getirilmesinde birtakım değişmeler olduğu, örneğin, niacin diyet eksikliğinde pellagrasendromu oluşturduğu vemuhtelif mental değişmelerin (depressiyon, iritabilité, konfusyon, disoriyantasyon gibi) görüldüğü (8), thiamin diyet eksikliğinin de Wernicke-Korsakoff sendromunun sebebi olduğu (27) bildirilmiştir.

B₆ vitamini diyet eksikliğinin kemiricilerde beyin gelişmesini engellediği (14), bakır eksikliğinin yeni doğan kuzularda çökük sırt (Sway—back) oluşmasına (1), yeni doğmuş domuzların beyninde bazı anormalliklere sebep olduğu (9) belirtilmektedir.

Beslenme eksikliğinin merkezi sinir sistemi üzerinde belirgin değişikliklere ve sistemin etiolojisinde etkili olduğu sonucuna varan araştırmacılar (1,9,14) bu mental değişikliklerin temel sebepleri üzerinde tartışmayı sürdürdüler (14,17,18,20,25,26).

B vitamininin yüksek dozda uygulanmasıyla kandaki kolesterol düzeyinin düşürüldüğünü bildiren Şermet ve ark. (24), hipertansiyonlu ratlarda tedavi edici dozun uygulanabilirliği üzerinde çalışmalarını

Tablo 1:
Deney grupları ve uygulanan B₆ vitamini günlük dozları.

Gruplar	Deney Süresi	Günlük Doz
I.Grup (n 12)	10 gün	5 mg/kg B ₆ vit.
II.Grup (n 12)	15 gün	5 mg/kg B ₆ vit.
üT.Grup (n 12)	20 gün	5 mg/kg B ₆ vit.
Kontrol (n 36) iler deney grubu için n 12	5 gün	5 mg/kg B ₆ vit. %0,9 Naci

sürdürmektedirler. B₆ vitamini yüksek doz uygulamasına yönelik çalışmaların yok denecek kadar az olması, kan kolesterol düzeyinin yüksek dozda B₆ ile düşürülme yaklaşımı (24), beyin—kan bariyeri ve beyin korteks morfolojisinin araştırılması gerektiği kanısını verdi. İşte bu çalışmada, yüksek dozda uygulanan B₆ vitamininin beyin korteksi ince yapısına etkili olup olmadığı araştırıldı.

TABLO - II

Vitamin B₆ uygulamasının kan lipid düzeylerine etkisi

Gruplar	HDL-Kolesterol	Total Kolesterol	Total Lipid
Kontrol grubu n=36	34,24*4,32	62,196*12,43	160,76*32,93
Deney I (10 gün) n 12	40,98*6,39	52,15+5,33	148,33134,69
Deney II (15 gün) n 12	47,18*4,04	54,64*5,86	181,95+20,23
Deney III (20 gün) n 12	44,29i 5,73	48,32*6,95	182,09137,825
K - D	P <0,01 t _i =-2,88	P _j <0,05 t _j » 2,32	P> 0,05 h-1,27
K—D.	P< 0,001 t _i -6,98	P _i < 0,05 t _i -2,19	P<: 0,001 t _i ., 3,42
D - D n ₁	P _i < 0,001 t _i * 4,58 3	p <0,001 t _i = 3,85	P _i > 0,05 t <1,98

K= Kontrol; Dj Deneyi; DJJ Deneyli; DJJJ Deney m.

MATERYAL VE METOD

Ratlar, i.iri koi rol d-erleri ieney ;rupları olmak üzere her biri 12 rattan oluşan dört ayrı gruba ayrıldı. Deneyimizde ağırlıkları 150-250 gr. arasında 'büyüyen toplam 72 erkek Albino Rat (Swiss) kullanıldı. Deney radarına 10,15,20 gün sürelerle 5mg/kg/gün B₆ vitamini (Pyridoxine-HCl) intraperitoneal yolla injekte edildi. Kontrol grubuna da aynı yolla serum fizyolojik (%0.9 NaCl) solüsyonu verildi (Tablo-I). Her deney grubundan kardiyak ponksiyonla kan örnekleri alındı. Kanda total kolesterol,HDL kolesterol ve total lipid değerleri ölçüldü. Kardiyak ponksiyondan sonra aort katatre edildi ve fosfat tamponlu %2.5 glutaraldehit perfüzyon solüsyonu (7.4 pH, 0,08 M, 1070 O.M) ile sinir sistemi perfüze edildi. Alman perfüze doku örneklerine TEM gözlemleri için glutaraldehid-Osmium tetroksit çift fizkasyon metodu uygulandı.

'oku örnekleri fosfat tamponlu (pH 7.3) izotonik solüsyonu ile hazırlanmış %1'lik Osmium tetroksit solüsyonunda -4°C de bir saat süreyle tesbit edildiler. Dehidratasyondan sonra vestopal içine gömüldü. Blokların kalın ve ince kesitleri LKB ultramikrotorn-III ile alındı. Kalın 1 sitler Muidin mavisi ile, ince kesitler uranil asetat ve Reynolds'un kurşun sitrat solusyonlarıyla çift zıt boyaması yapıldı. İnce kesitler JEM-100 C elektron mikroskobu ile gözlemlendi.

İşık mikrosopu için d>. perfüze edilmemiş dokular alınarak Cajal veüolgi gümüşleme metodian uygulandı.

BULGULAR

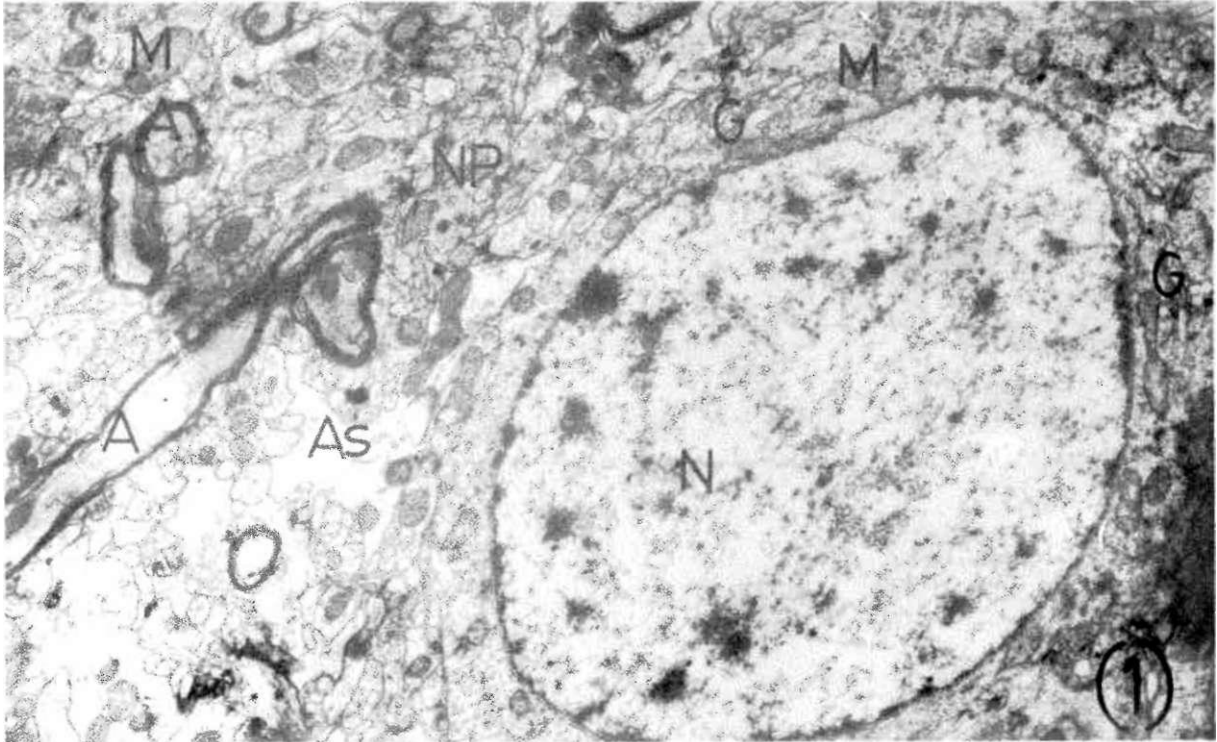
a) İşık Mikroskobu:

İşık mikroskobu ile yapılan gözlemlerde, korteks katlarında yer alan nöronların perikaryonları ve uzantılarında belirgin bir morfolojik değişiklik görülmedi. Korteksin piramidal nöronları normal görünümündedir. Üçüncü deney gruplarına ait ratlarda, beyin korteksin III ve V katlarında yerleşik tipik piramidal nöronların bazılarında perikaryon şişmesi gözlemlendi; dendritik kayıp farkedilemedi.

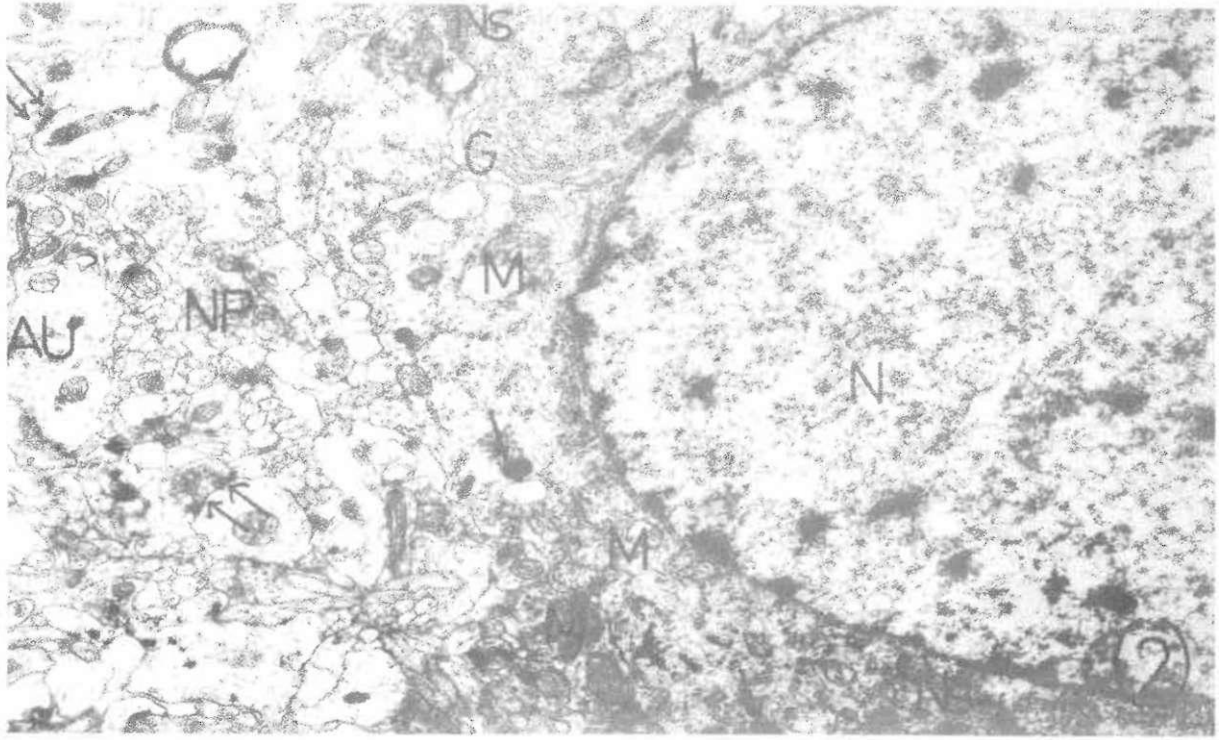
b) Elektron Mikroskobu:

Kontrol grubu beyin korteksinde hücrel ve fibriller mimari normal görünümündedir. Perikaryon ve dendritik uzantılarda, nöropilide herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanılmadı (Şekil-I). Alışılmış yapının dışında çok ender gözlenen bazı ultrastrüktürel modifikasyonlar da deney hayvan modelinin indidualitesine atfedildi.

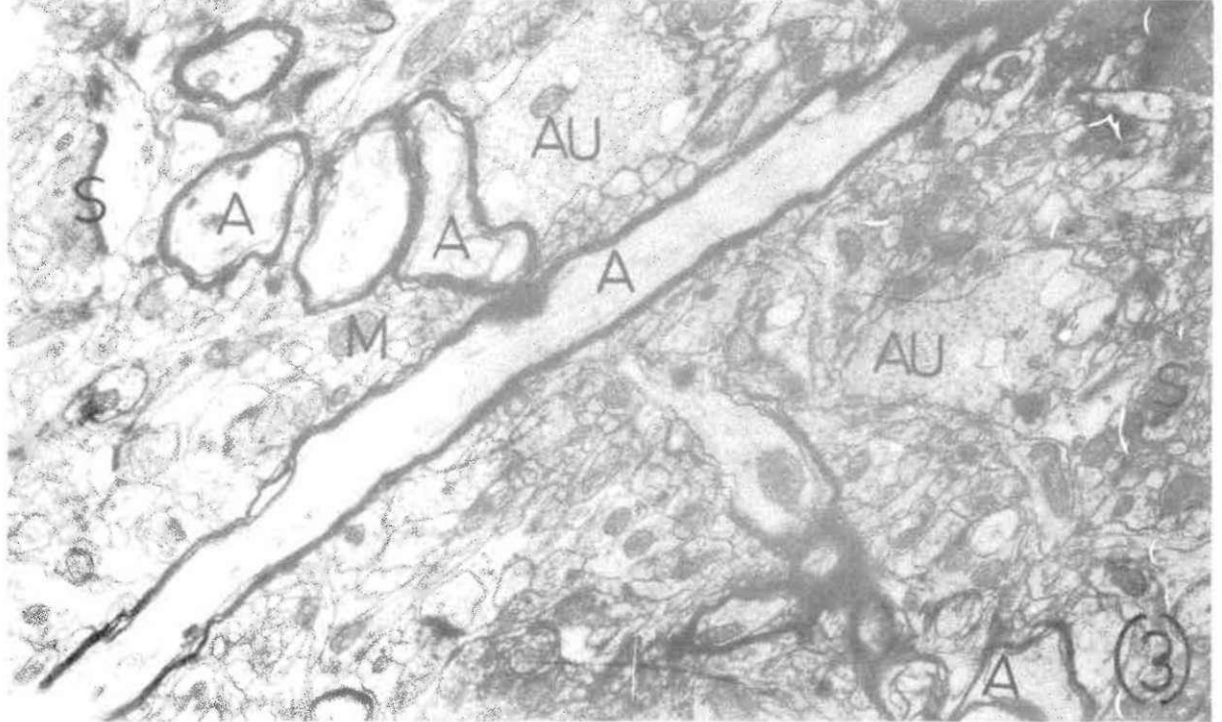
Deney grubu—I: Genellikle nöron yapısı normal görünümündedir. Perikaryonda en belirgin morfolojik değişiklik, Golgi kompleksinin normalden daha aktif,



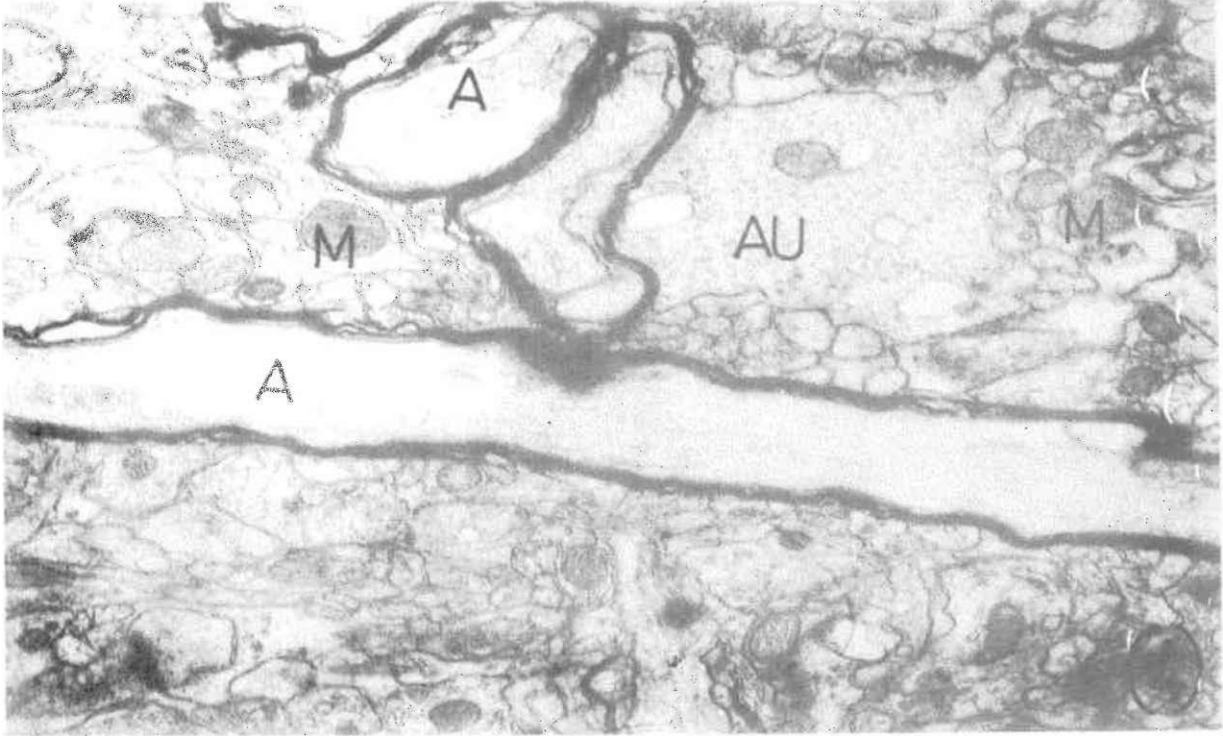
Şekil - 1. Kontrol dokuya ait perikaryon ve nöropili görülmektedir. Nükleus (N), Golgi kompleksi (G), mitokondrion (M), nöropili de (NP) miyelinli akson (A), astrosit uzantısı (As). Kontrol grubu; X12.500.



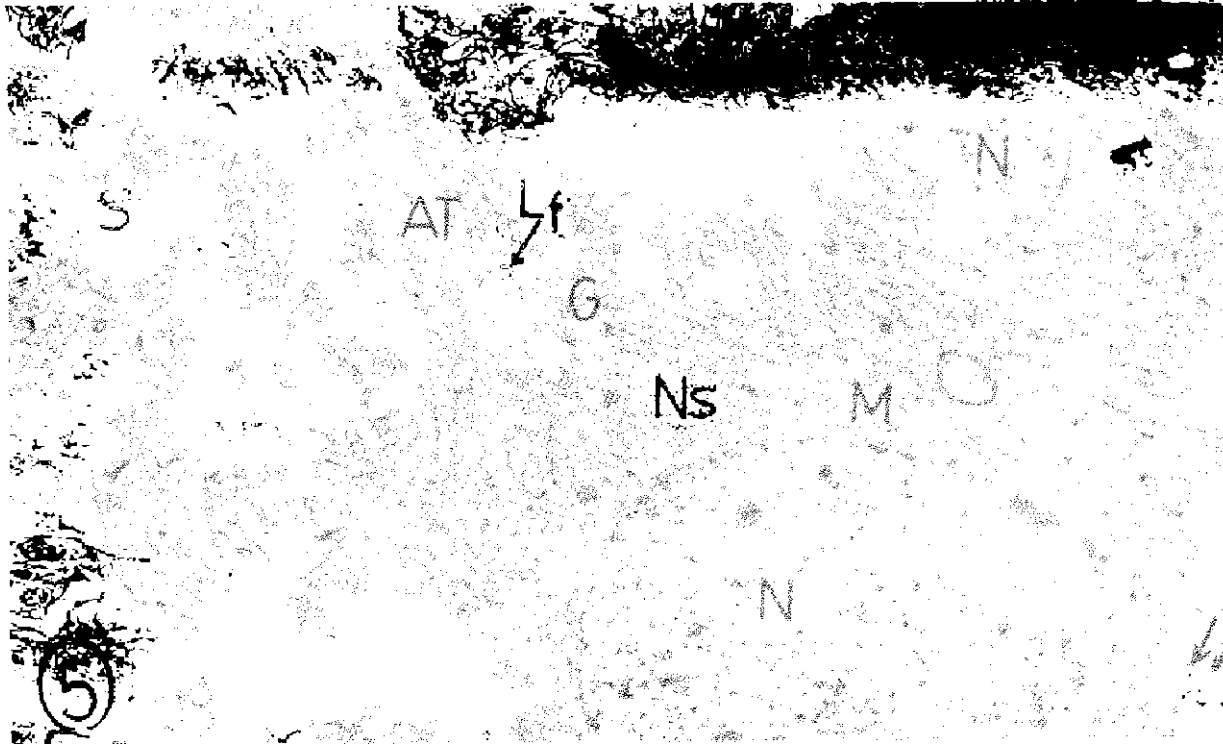
Şekil - 2 ökromatik nukleumyla (N) perikaryon görülüyor. İleri derecede aktif Golgi kompleks (G), kristalan karnen erimiş mitokondrion (M), elektrondan yoğun pigment granülleri (tek oklarla) yaygın Miti cisimcikleri (K1) ve nöropu (NP) sinaplaıçift okları^miyelinsiz akson (AU), D deney grubu - I;X 20.750.



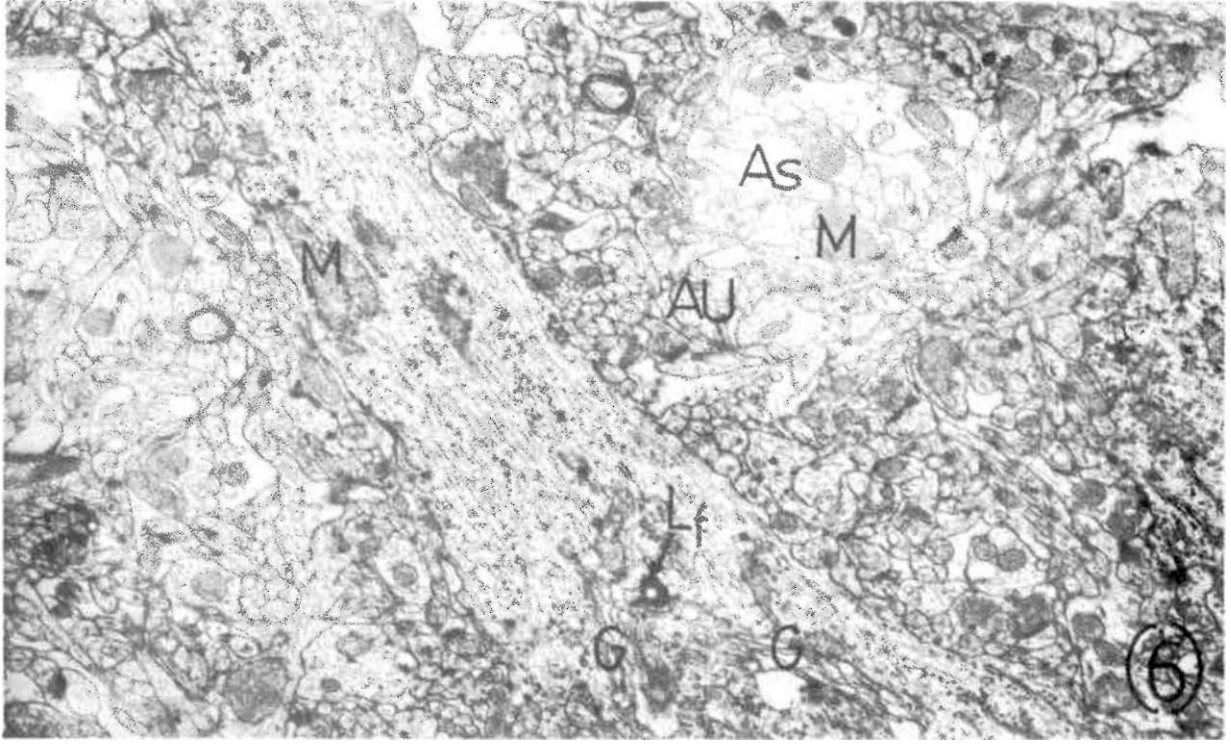
Şekil - 3. Nöropilide miyelinli aksonlar (A), düzgün yüzeıylı veziküller içeren miyelinsiz akson kesitleri (AU), sinapslar (S) görülmektedir. D deney grubu- I;X'16.500.



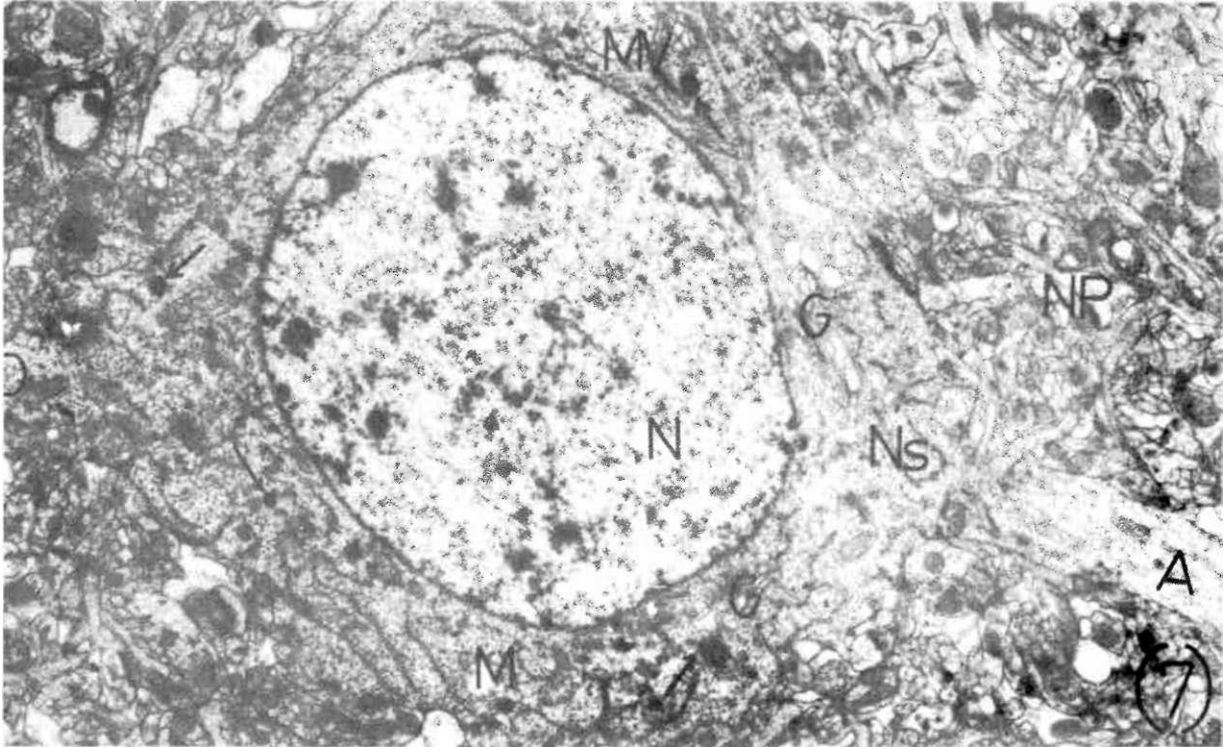
Şifw~i. - » . » . « . - . , si ttıyftmcai. Unuriamanna akson kendinde nörotıbbıl ve aöırcım : eytfdeıUHyor. X S2.500.



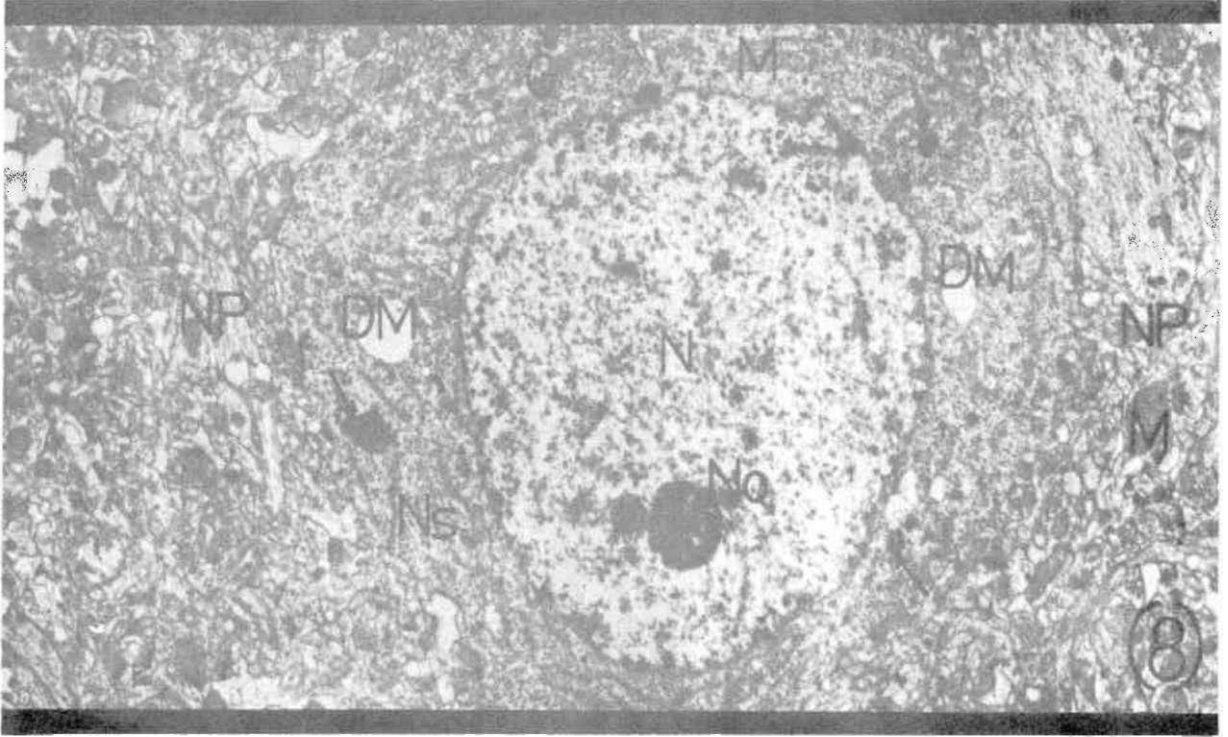
Şekil - S. Akson tepeli (AT) bölgesinde taııttamellıBr ve vesikütar f&rttnümüyle iyi gelişmiş Golfa kompleksi (ti) Nıssı cisimcik-leri (Nı) ve lipofutkin (Lj) pigment gnuUUeri görüıttmektedir. Nukleus (M) lateralinde multıvezıküler ve iamellar yapılar (çift oklarla), mitokondrion (M), nöropü (NP), sinaps (S). Deney grubu - II: X 6.500.



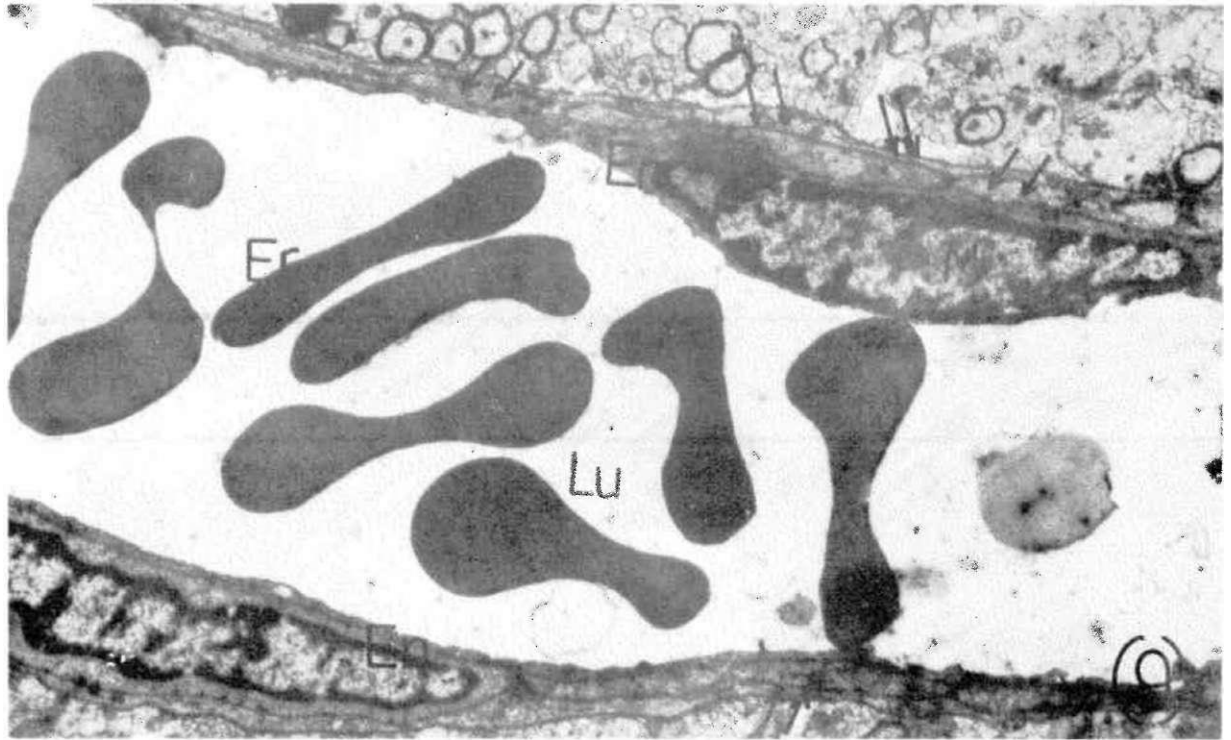
Şekil - 6, Şekil 5 de görülen akson tepesi ve çevre nöropü bölgelerin iteri büyütme». **Astrorit uzantıları (As), miyeliniz akson (AU), mitokondrion (M).** X 12.500.



Şekil - 7, **Golgi kompleksi (G) yakınında multiveziküler odak (MV), kristalan erimekte olan mitokondrion (M), yaygın olarak dağılmış elektrondan yoğun pigment gramileri (tek oklarla) ve Nissl isincikleri (Ns) dikkat çekmektedir. Nöropil (NP), akson (A), dendrit (D).** Deney grubu -II: X 8.250.



Şekil - 8, Mitokondrion harabiyeti sonuca oluşmuş vakuoluslu yapılar (DM), hacim ve sayıca artmış elektronlardan yoğun pigment granülleri (tek oklarla) perikaryonda yaygın olarak görülüyor. Nukleus (N), nukleolus (No), Nissle cisimciği (Ns), Golgi kompleksi (G), nöropü (NP). Deney grubu - I; X 8.250.



Şekil - 9. Beyin korteksinde damar kesildi. Kan-beyin bariyerini oluşturan elemanlardan endotel (En), perivasküler glikoal sınırlar (çift oklarla), lumen (Lu) eritrosit (Er). Deney grubu - I; X 8.250.

bazı mitokondrionlarda kısmi krista harabiyelinin olması idi (Şekil -2). Nissı cisimcikleri normal GER karakterinde,yaygındı. Nöron»pilide, değişik boyut ve şekillerde astrosit uzantıları belirgindi. Miyelinsiz akson kesitlerinde gözlenen düz yüzölü vuziküvakuoller ilğine bulgularıdı (Şekil - 3.4). Miyelinli akson uzantıları ise normal idi. Çok sayıda *inaps gözlendi.

Deney grubu —II: Birinci deney grubuna ait tatlaraın beyin korteksi elemanlarında gözlenen ultrastrüktürel değişiklikler, bu deney grubunda daha da belirgindi. Golgi kompleksindeki iteri dilatasyon. Golgi bölgesinde lipofuskin ve mulüveztüküier yapıların varlığı dikkat çekici idi (Şekil - 5,7).

Kristalan giderek harabolmuş mitokondrionların artışı, nöroplazmada sayılan giderek artan lipofuskin pigment granülleri bu deney grubunun ilğine morfolojik bulguları idi (Şekil - 5,6,7). Yer yer miyelın larnellerindeki çok az çözölme ise yaygın bir bulgu olarak gözlenmedi.

Nöropilide, yer yer vezikül ve vaktiol yapıları gözlendi. Nöropilik doku kuruluşu arasında dikkati çeken gevşemeler, yapıya ödenişi bir karakter kazandıyordu (Şekil - 6).

Deney grubu —III: Perikaryonda mitokondrionların harabiyetine bağlı olarak oluşan vakuolünüsü veziküllerin sayıca artması, lipofuskin pigmenti ve lizozom! granüllere sıklıkla rastlanması Golgi kompleksindeki Heri dilatasyon gibi ultrastrüktürel bulgular, bu deney grubunda çok ileri bir düzeyde bulundular (Şekil-8). Nöronal uzantılarda dikkat çekici bir değişmeye rastlanılmadı.

Nöropilide hafif gevşemeler miyelimsiz sinir kesitlerindeki vezikülvakuoi boşluklar gene bu grupta daha da belirgin olarak gözlendiler. Deneyin tüm gruplarında kan-beyin bariyeri normal görünömlü idi (Şekil-9).

C.Kan Parametreleri

Deney ve kontrol gruplarına ait kan parametrelerinin değerleri karşılaştırmalı olarak tablo-II ve III de gösterildi.

Normal laboratuvar yemi ile beslenen ratlar, deney süreleri sonunda yapılan vücut ağırlık ölçümleri önemli farklılıklar göstermedi.

Kontrol grubu raflarda 34, 24 ± 1. 32 mg/dl olarak belirlenen serum HDL-kolesterol düzeyi, 5 mg/kg/gün pyridoxine alan I.grup deney hayvanlarında 40,98 ± 6,39 mg/dl, II. grupta 47,18 ± 4,04 mg/dl ve IIIgrupta 44,29 ± 5,37 mg/dl ye yükseldiği tespit edildi (P₁<0.01; P₂< 0.001 P₃ 0.001),

Total kolesterol kontrol grubunda 62,196 ± 12,43 mg/dl olduğu halde I.grupta 52,15 ± 5,33 mg/dl, II.grupta 54,64 ± 5,86 mg/dl ve IIIgrupta 48,32 ± 6,95 mg/dl ye düştü (P₁ 0.05; P₂< 0,05; P₃< 0,001).

Kontrol grubunda total lipid düzeyi 160,76 ± 32,93 mg/dl olarak belirlendi. Buna karşın I.

Tablo III

Gruplar arasındaki farklılıkların önemi

Grup	Total Lipid	Total Kolesterol	HDL-Kolesterol
I. Grup	160,76 ± 32,93	62,196 ± 12,43	5,005 ± 1,17
II. Grup	148,33 ± 34,69	52,15 ± 5,33	6,210 ± 1,17
III. Grup	181,95 ± 20,23	48,32 ± 6,95	5,370 ± 1,17

grupta 148,33±34,69 mg di; II.grupta 181,95±20,23

gün pyridoxine alan deney grubu ratiara ait kan pa-

Parametre	Gruplar	Statistik
Total Lipid	I. Grup	160,76 ± 32,93
	II. Grup	148,33 ± 34,69
	III. Grup	181,95 ± 20,23
Total Kolesterol	I. Grup	62,196 ± 12,43
	II. Grup	52,15 ± 5,33
	III. Grup	48,32 ± 6,95
HDL-Kolesterol	I. Grup	5,005 ± 1,17
	II. Grup	6,210 ± 1,17
	III. Grup	5,370 ± 1,17

Seram total kolesterol düzeylerinin sadece II yelli gruplar arasındaki farklılık anlamlı idi. Diğer yarıdan HDL-kolesterol miktarlarının I ve II.gruplar arasındaki farklılığı anlamlı (P< 0,05) bulundu. Buna karşın diğer gruplar arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı görüldü.

TARTIŞMA

Beyin korteksinin kendine özgü hücresel ve fibriller olmak üzere iki temel öge ve bunların alt katlarından oluştuğu bilinmektedir. Beyin korteksindeki nöronların akson, dendritik dal ve uzantıları, Golgi impregnasyonu ve benzen gümüşleme metodlarıyla gösterilmektedir.

Kullanılan gümüşleme metodlarıyla beyin korteksi nöronlarının ancak GSGO'nun gösterilebildiği (16) kaydedilmiştir.

Scheible ve arkadaşları (19-20) yaşlı ve bunamış insan beyinleri üzerinde yaptıkları impregnasyon uygulamalarıyla yaşlı insanlara özgü değişik karakterlerde piramidal nöronlar gösterdiler. Piramidal nöronların apikal ve bazal kutuplarında ileri derecede dendritik kayıp, perikaryon şişmesi (17,18,19,20) olduğu, herhangi bir sebeple etkilenen nöronların komşu nöronu etkilemeyeceği (17) gösterildi.

Alzheimer tipi erken bunamanın morfolojik karakteri olarak bildirilen "bunaklık plakları", yaşlı insan beyinde de görüldüğü (25,26) belirtilmiştir. Dejeneratif mitokondrionlar, lizozomlar ve anormal içerikli nörofibrillerle dolu nöron uzantılarından oluşan nöropilik alanlar (bunaklık plakları); diyet eksikliği deneylerinde de gösterildi (16).

Normal şartlarda insanların ağızdan aldığı B₆ vitamini, tavsiye edilen miktarların altında olur (16) ;

özellikle yaşlılarda bu miktar daha da düşmektedir (6,7), Beyin korteksindeki nöronların dendrit kaybetmeleri, perikaryonda şişmeler, dendritte vakuolleşme, nöropilide dejenerasyon ve nöron kaybı olan alanlarda gliyal proliferasyon ve cerebellumda Purkinje hücrelerinin sayısal ve yapısal kayıpları (2) gibi çok önemli morfolojik bulguların B₆ vitamini diyet eksikliği sonucu meydana geldiği, raflarda yapılan deneylerle tespit edildi (11,16,17,19,20). B₆ vitamini eksikliği ile beraber bakır eksikliği de denenmiş kemirici hayvan deneylerinde de yukarıda bildirilen morfolojik sonuçlar elde edilmiştir (10,12,28,29). B₆ vitamini ve bakır eksikliği insan popülasyonlarında da görülür ve nöronal değişimlere sebep olur (16).

Schieble ve arkadaşları (17,18,19,20) ve Thomlinson ve arkadaşları (26) tarafından yaşlı insan beyinlerinde gösterilen nöron harabiyeti ile, B₆ vitamini eksikliğine bağlı olarak kemiricilerde yapılmış deneylerde elde edilen sonuçlarla (2,3,14,28,29) benzerlik gösterdiği sonucuna varılmıştır (16). B₆ vitamini eksikliği deneylerinde daha çok yapısal değişikliklerin, impregnasyon metodlarıyla gösterilen dendritik alanlarda bulunduğu (16). Bu alanların ultrastrüktürel değişiklikler de göstereceği yönündeki bulguları (16), uyguladığımız deney dozunda gözleyemedik. B₆ eksikliğindeki dendritik kayıp alanlarında gözlenen nöropilik dejenerasyon, polinöropati vakalarında rapor edilenlerle uygunluk gösterdiği, bu vakaların özelliği olan ve Shvann, oligodendriosit plazmaları tarafından sarılan aksoplazma harabiyeti kalıntılarının, isoniazoid gibi bir takım toksik ajanların da sebep olduğu (23) ve bu droğun B₆ vitamini ile karşılıklı etkileşme gösterdiği ayrıca bildirilmiştir (23,24).

Bu çalışmanın verilerine göre yüksek dozda B₆ vitamini uygulamalarında ister perikaryonda ister dendritik ve aksonal uzantılarda olsun B₆ eksikliğinde gözlenen geniş çaplı bir ince yapı harabiyeti gözlenemedi. Yaşlı insanların beyininde gözlenen dendrit kaybı ile B₆ eksikliği, diyet deneylerinde elde edilen sonuçlar benzerdirler (16). Sinir hücrelerinin kontakt noktalan olan sinapsların çoğunu dendritik uzantılar gerçekleştirirler. Dendritlerden fakir bir sinir dokusunda, elemanlar arasındaki bağlantının eksileceği ve fonksiyonların tamamının alınmayacağı sonucu kehanet değildir. Yaşlı insanlardaki B₆ eksikliğine bağlı olarak oluşan bu klinik tabloyu B₆ vitamini yüksek dozda verilme suretiyle olumlu bir tablo yaratılabilir mi? Bunun cevabını herhalde daha detaylı ve kapsamlı araştırmaların sonuçları verebilecektir.

B₆ vitamini ile hücre membranı permeabilitesi arasında bir ilişki vardır. Bu ilişki sonucu hücre içi krep siklus ve kolesterol düzeyi arasında da bir ilişki doğ-

maktadır, (örneğin; B₆ eksikliğinde, karaciğerde işaretli asetatın kolesterol içine girişi on kat artmaktadır (21). B₆ vitamini eksikliği halinde hepatit kolesterol sentezinin uyarıldığı, krep siklus aktivitesinin azaldığı bildirildi (4,5,11,30,31,32). Majör ve arkadaşları (13) alkolizm tedavisinde Disulfiran alan hastaların kolesterol düzeylerinin yükseldiğini. tedaviye B₆ vitamini eklendiğinde kan kolesterol düzeyinin düştüğünü bildirdiler. Diğer taraftan Riede ve arkadaşları (15). B₆ vitamini eksikliğinde karaciğer hücre organellerinin dejenerasyona uğradığını deneysel olarak gösterdiler. Bu literatür bilgisi ışığında, mademki B₆ vitamini eksikliğinde krep siklus aktivitesi inhibe ediliyor ve kolesterol sentezini arttırıyor, şöyle bir bağlantı tartışmaya açılabilir: B₆ vitamini eksikliği, asetatın kolesterolün sentezine girişini arttırdığına göre fazlalığı kolesterol sentezini inhibe ederek krep siklus aktivitesini arttırdığı sonucu beklenebilir. Bu beklenti, sadece bir varsayım olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmanın verileri, perikaryon ve dendritik uzantılardaki mitokondriyonların harab olduğunu, lipofuskin pigmentinde artış olduğunu gösterdi. Bu morfolojik bulgular bize, uzun süre B₆ vitaminin yüksek dozda kullanılması halinde hücre içi biyokimyasal dengenin bozulduğu ve mitokondriyal yıkıma sebep olduğunu gösterdi. Kan parametrelerinde belirlendiği gibi kolesterol seviyesinin düştüğü görülmektedir. Bu sonuç, hücre membranında permeabilitenin ne ölçüde artabileceği hususunu tartışmaya açık tutmaktadır. Nöropilideki kısmi gevşeme, miyelinsiz aksonlardaki düz yüzlü veziküler vakuoller, perikaryonda Golgi'nin ileri dilatasyonu, harab olmuş mitokondriyerin yerine genişçe vakuollerin oluşması gibi somut bulgular permeabilitenin değiştiğini, sitofizyolojik dengenin bozulduğunu göstermektedir.

Perikaryon ve nöropilide gözlediğimiz bu ultrastrüktürel bulgular, B₆ eksikliğinde gözlenenlerle (16) kıyaslanamayacak kadar azdı. B₆ eksikliğinde artan kolesterol düzeyi nedeniyle hücre membran permeabilitesinin azaldığı B₆ vitamini fazlalığında ise tersi -olması beklenilmesi gerektiği görüşü (16) uygun düşmektedir.

Sonuç olarak süper dozda uygulanan B₆ vitamini etkisinin, zamana bağlı olarak arttığı, miyelinsiz sinirlerde vakulleşmeye, piramidal nöron perikaryonlarında organel harabiyetine, lipofuskin pigmenti artışına sebep olduğu söylenebilir.

Kan parametreleri kıyaslandığında, yüksek dozda B₆ uygulama süresi uzadıkça kanda total ve HDL kolesterol, total lipid miktarlarındaki değişmelerin anlamlı olduğu görüldü.

Yüksek dozda B₆ uygulamasının olumlu veya olumsuz sonuçlarını daha somut verilere dayandırmak için bu konunun biyokimyasal ve farmakolojik olarak da detaylı araştırılması gerektiğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Ambrosius J.K.: Deficiencies in Chemical Elements. In: Minckler, J.ed. *Pathology of the Nervous System*. Vol.2 New York, N.Y. McGraw-Hill. Book Co.pp: 1575-1577, 1971.
2. Change, S.J.; Kirksey, A.; Morre, D.M.: Effects of vitamin B₆ deficiency on morphological changes in dendritic trees of Purkinje cells in developing cerebellum of rats. *J.Nutr.* 111 (5): 848-857, 1981.
3. Cusick, P.K.; Koehler, K.M.; Ferrier, B.; Haskell, B.E.: The neurotoxicity of valine deficiency in rats. *J.Nutr.* 108: 1200-1206, 1978.
4. Delorme, C.B. and Lupicin, P.J.: The effect of vitamin B₆ deficiency on the fatty acid composition of the major phospholipids in the rat. *J.Nutr.* 106:169-180, 1976.
5. Delorme, C.B. and Lupein, P.J.: The effect of a long-term excess of pyridoxine on the fatty acid composition of the major phospholipids in the rat. *J.Nutr.* 106: 976-984, 1976.
6. Driskell, J.A.: Vitamin B₆ status of the elderly. In: National Research Council. *Human Vitamin B₆ Requirements*. Washington, National Academy of Sciences, pp. 252-256, 1978.
7. Driskell, J.A.; Chrisley, B.M.: Estimated dietary intakes of vitamin B₆. In: Leklem, J.E.; Reynolds, R.D. eds. *Methods in Vitamin B₆ Nutrition Analysis and Assessment*. New York, N.Y. Plenum Press, pp: 241-252, 1981.
8. Erbloh, F.; Abel, M.: Deficiency Neuropathies. In: Vinken, P.J.; Bruyn, G.W. eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol.7, Diseases of Nerves, Part I. Amsterdam, North-Holland Publishing Co. pp: 558-663, 1970.
9. Everson, G.J.; Shrader, R.E.; Wang, T.: Chemical and morphological changes in the brains of copper-deficient quinea pigs. *J.Nutr.* 96: 115-125, 1968.
10. Guthrie, B.E.; Robinson, M.F.: Daily intakes of manganese, copper, zinc and cadmium by New Zealand women. *Br.J.Nutr.* 38:55-63, 1977.
11. Hinse, C.M. and Lupein, P.J.: Cholesterol metabolism and Vitamin B₆. II. The stimulation of hepatic cholesterologenesis in the vitamin B₆ deficient Rat. *Can.J.Biochem.* 49:933-955, 1971.
12. Klevay, L.M.: The ratio of zinc to copper of diets in united states. *Nutr.Rep.int.* 11: 237-242, 1975
13. Major, L.F. and Goyer, P.F.: Effects of disulfiram and pyridoxine on serum cholesterol. *Am. J. Med.* 88: 53-56, 1978.
14. Morre, D.M.; Kirksey, A.: The effect of a deficiency of vitamin B₆ on selected neurons of the developing rat brain. *Nutr.Rep.Int.* 21: 301-312, 1980.
15. Riede, U.N.; Sandritter, W.; Pic-tzsch, A.; Rohibach, R.: Reaction patterns of cell organelles in vitamin B₆ deficiency. *Ultrastructural morphometric analysis of the liver parenchymal cell*. *Pathol.Res.Pract.* 170 (4): 376-387, 1980.
16. Root, E.J.: Brain cell alterations suggesting premature aging induced by dietary deficiency of vitamin B₆ and or copper. *Am. J. Clin Nutr.* 37: 540-552, 1983.
17. Scheibel, M.F.; Scheibel, A.B.: Differential Changes With Aging in Old and New Cortices. In: Nandy, K. Sherwin, A. eds. *The Aging Brain and Senile Dementia*. New York N.Y: Plenum Press, pp: 39-58, 1967.
18. Scheibel, M.E.; Scheibel, A.B.: Structural Changes in the Aging Brain. In: Brody, H.; Harmon, D.; Ord, J.J.M. eds. *Aging, A Challenge to Science and Society*. Vol.1 New York N.Y, Raven Press, pp: 11-37, 1975.
19. Scheibel, M.E.; Lindsay, R.D.; Tomiyasu, U.; Scheibel, A.B.: Progressive dendritic changes in the aging human limbic system. *Exp.Neurol.* 53:420-430, 1976.
20. Scheibel, M.E.; Scheibel, A.B.: Structural Alterations in the aging Brain. In: Danon, D.; Shock, N.W; Marios, M. eds. *Aging, A Challenge to Science and Society*. Vol.1. Biology, Oxford, Oxford University Press, pp: 4-17, 1981.
21. Shalun, J.M.; Johnston, P.V. and Kumerow, F.A.: The effect of pyridoxine on cholesterol metabolism. *J.Nutr.* 72, 81-86, 1960.
22. Spencer, P.S.; Thomas, P.K.: Ultrastructural studies of the dying-back process. II. The sequestration and removal by Schwann cells and oligodendrocytes of organelles from normal and diseased axons. *J.Neurocytol.* 3: 763-783, 1974.
23. Spencer, P.S.; Schaumburg, H.H.: Central-peripheral Distal Axonopathy the pathology of Dying-back Polyneuropathies. In: Zimmerman, H.J.V. ed: *Progress in Neuropathology III*. New York, N.Y: Grune and Stratton, pp: 253-295, 1976.
24. Şermet, A.; Ağar, A.; Bilgen, İ.; Tanalp, R.: L'effet de L'administration superdosee de la vitamin B₆ sur les niveaux seriques de HDL-cholesterol du cholesterol total et du lipid total. 18. Balkan Tıp Kongresi, İstanbul, 30 Ağustos-4 Eylül 1984.
25. Terry, R.D.: Senile dementia. *Fed.Proc.* 37: 28-40, 1978.
26. Tomlinson, B.E.; Blessed, B.; Roth, M.: Observations on the brains of elemental old people. *J.Neurol.Sci.* 11: 205-242, 1970.

27. Wardener,U.E.Lennox,B.: Cerebral beri beri (Wernicke's encephalopathy). Review of 52 caces in a Singapore Prisoner-of-war hospital. *Lancet*, 252: 1 1-17, 1947.
28. Wasynczuk,A.; Kirksey,A. and Morre.D.M.: Effect of maternal vitamin B₆ deficiency on specific regions of developig rat brain: the extrapyramidal motor system. *J. Nutr.* 113 (4): 746-754, 1983.
29. Wasynczuk,A.-jKirksey,A. and Morre, DM.: Effect of maternal vitamin B₆ deficiency on specific regions of developing rat brain: amino acid metabolism.*J.Nutr.* 113 (4): 735-745, 1983.
30. Williams, M.A. and Scheicr, (I.E.: Effect of methyl araclidonate supplementation on the fatty acid composition of livers of pyridoxine-deficient rats.*J.Nutr.* 74:9-15, 1961.
31. Williams.M.A.; Pertel,R.: Comprative effects of pyridoxine deficiency and restricted food in take on acetate 2-C¹⁴ incorporation into rat liver lipids. *Can. J.Biochem.* 42, 558-562, 1964.
32. Williams, M.A.; Chu,L.C.;McIntosh,DJ.Hincenbergs, I.: Effect of dietary fat level on pantothenate depletion and liver fatty acid composition in the rat. *J.Nutr.* 94: 377-388, 1968.