

**ERİŞKİN ALBİNO FARE (*Mus musculus subsp.*)'de BAZI PEPTİTLERİN
SOLUK BORUSU, BRONŞ VE BRONŞÇUK MUKOZASINDAKİ
İMMUNOHİSTOKİMYASAL LOKALİZASYONLARI**

Emel DEMİRBAĞ

**Yüksek Lisans Tezi
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
İSPARTA 2006**

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ERİŞKİN ALBİNO FARE (*Mus musculus subsp.*)'de BAZI PEPTİTLERİN
SOLUK BORUSU, BRONŞ VE BRONŞÇUK MUKOZASINDAKİ
İMMUNOHİSTOKİMYASAL LOKALİZASYONLARI

EMEL DEMİRBAĞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ISPARTA, 2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2.KAYNAK ÖZETLERİ.....	14
3.MATERYAL VE METOT.....	23
4.BULGULAR	24
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
6.KAYNAKLAR.....	46
7.ÖZGEÇMİŞ	54

ÖZET**ERİŞKİN ALBİNO FARE (*Mus musculus subsp.*)’de BAZI PEPTİTLERİN SOLUK BORUSU, BRONŞ VE BRONŞÇUK MUKOZASINDAKİ İMMUNOHİSTOKİMYASAL LOKALİZASYONLARI****Emel DEMİRBAĞ**

Bu çalışmada erişkin albino farelerde (*Mus musculus subsp.*) soluk borusu=trake, bronş=bronkus ve bronşçuk=bronkulus (bronkulus verus ve bronkulus respiratoryus) mukozasında kalsitonin gene-related peptit (CGRP), serotonin (5-HT) ve endothelin (ET) salgılayan hücrelerin lokalizasyonlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışılan 5-HT, ET ve CGRP antiserumlarına karşı ayrı ayrı immunoreaktivite gösteren hücrelerin çoğunun solunum yolları lumenine açılmadığı ve trake, bronkus, bronkulus verus ve bronkulus respiratoryus epitel hücrelerinin arasında dağılım gösterdiği tespit edildi. Her üç immunoreaktif hücrenin de epitelde bazal konumlu olarak yerleştikleri gözlemlendi.

CGRP immunoreaktif hücrelerin solunum yolları Lamina epitelyalis (L. epitelyalis)’inde diğer peptidlere göre daha yoğun dağılım gösterdiği belirlendi. Lokalizasyonları belirlenen her üç immunoreaktif hücrenin bronkulus verus L. epitelyalis’inde benzer yoğunlukta oldukları gözlemlendi.

ANAHTAR KELİMELER: Trake, bronkus, bronkulus, kalsitonin gene-related peptit, serotonin, endothelin, immunohistokimya, *Mus musculus subsp.*

ABSTRACT**THE IMMUNOHISTOCHEMICAL LOCALIZATIONS of SOME PEPTIDES in MUCOSA of TRACHEA BRONCHUS and BRONCHIOLE in ADULT ALBINO MOUSE (*Mus musculus subsp.*)****Emel DEMİRBAĞ**

In this study, localizations of cells that secrete calcitonin gene-related peptide (CGRP), serotonin (5-HT) and endothelin (ET) in mucosa of trachea, bronchus and bronchiole have been investigated in adult albino mouse (*Mus musculus subsp.*)

It was detected that most of CGRP-, ET- and 5-HT-immunoreactive cells which are not related with airways lumen, appeared in distribution among the epithelial cells of trachea, bronchus, bronchulus verus and bronchulus respiratorius. These immunoreactive cells also was situated in basal of epithelium.

It was observed that intensity of CGRP-immunoreactive cells was more numerous than other peptides in Lamina epithelialis (L. epithelialis) of airways. Localizations of CGRP-, ET- and 5-HT-immunoreactive cells had similar distribution in L. epithelialis of bronchulus verus.

KEY WORDS: Trachea, bronchus, bronchulus, calcitonin gene-related peptide, serotonin, endothelin, immunohistochemistry, *Mus musculus subsp.*

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada tezin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Danışman Hocam Yrd. Doç. Dr. Kenan ÇINAR' a; yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Abdulkerim AKSOY, Dilek YILMAZ ve Nurgül ŞENOL' a teşekkür ederim. Ayrıca projemi destekleyen SDÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında sonsuz manevi desteği ile daima yanımda olan aileme...

Emel DEMİRBAĞ

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 4.1. İmmunoreaktif hücrelerin bölgesel dağılımları.....	26
Şekil 4.2. Trake. L. epitelyalis'te CGRP-IR hücreler.....	28
Şekil 4.3. Bronkus. L. epitelyalis'te 5-HT-IR hücre.....	28
Şekil 4.4. Bronkulus verus. L. epitelyalis'te 5-HT-IR hücre.....	29
Şekil 4.5. Bronkulus verus. L. epitelyalis'te ET-IR hücreler.....	29
Şekil 4.6. Bronkus. L. epitelyalis'te ET-IR hücreler.....	30
Şekil 4.7. Bronkus. L. epitelyalis'te CGRP-IR hücreler.....	30
Şekil 4.8. Bronkus. L. epitelyalis'te CGRP-IR hücre ve sinir fibrilleri.....	31
Şekil 4.9. Bronkulus verus. L. epitelyalis'te ET-IR hücre.....	31
Şekil 4.10. Trake. L. epitelyalis'te lumenle ilişkili 5-HT-IR hücre.....	32
Şekil 4.11. Trake. L. epitelyalis'te lumenle ilişkili ET-IR hücre	32
Şekil 4.12. Bronkulus verus. L. epitelyalis'te lumenle ilişkili ET-IR hücre	33
Şekil 4.13. Trake. Musculus transversus trachea'da 5-HT-IR sinir fibrilleri	33
Şekil 4.14. Trake. Musculus transversus trachea'da ET-IR sinir fibrilleri	34
Şekil 4.15. Trake. Musculus transversus trachea'da CGRR-IR sinir fibrilleri	34
Şekil 4.16. Trake. Subepitelyal bölgede 5-HT-IR sinir fibrilleri	35
Şekil 4.17. Bronkus. Subepitelyal bölgede ET-IR sinir fibrilleri	35
Şekil 4.18. Bronkulus verus. L. epitelyalis'te ET-IR hücre ve subepitelyal bölgede ET-IR sinir fibrilleri	36
Şekil 4.19. Bronkusa komşu arterin tunika intima, tunika media ve tunika adventisya tabakasındaki 5-HT-IR sinir fibrilleri	36
Şekil 4.20. Bronkusa komşu arterin intimasında 5-HT-IR sinir fibrilleri	37
Şekil 4.21. Bronkulus respiratoryus. L. epitelyalis'te 5-HT-IR	

hücre ve subepitelyal bölgede 5-HT-IR sinir fibrilleri	37
	Sayfa
Şekil 4.22. Trake. Subepitelyal bölgede 5-HT-IR sinir fibrilleri ve 5-HT-IR gangliyon	38
Şekil 4.23. Bronkulus respiratoryus. L. epitelyalis'te ET-IR hücre, bronkulusa komşu arteriol intimasında ET-IR sinir fibrilleri	38
Şekil 4.24. Alveolar parenşimde 5-HT-IR hücreler	39

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 3.1. Uygulanan antiserumlar ve dilusyonları	23
Çizelge 4.1. İmmunoreaktif hücreler ile çalışılan bölgelerin ortalama değerleri ve Anova (F) testi	25

1. GİRİŞ

Solunum sistemi, memelilerde embriyoda primitif farinksin altında ön bağırsağın ön yüzünde endodermin longitudinal tek bir divertikülü halinde gelişmeye başlar (Erkoçak, 1982). Gelişim ilerledikçe soluk borusu (trake), önbağırsağı önde akciğer tomurcuğu ve arkada da özofagusu bölen özofagotrakeal septum vasıtasıyla önbağırsaktan ayrılır (Sadler, 1996). Trakenin alt ucu öne iki dala ayrılır (esas bronşlar), daha sonra bunların her biri mezenşim içinde birbiri arkasına gittikçe incelerek dallanır (Erkoçak, 1982; Hassa ve Aştı, 1997). Akciğer tomurcuğu iki ana bronş (bronkus) oluşacak şekilde gelişir. Bunlardan sağdaki üç sekonder bronkus ve üç lob, soldaki de iki sekonder bronkus ve iki lob oluşturur (Sadler, 1996). Dallanan endodermal divertikülden solunum sisteminin epitelini saran mezenşimden epitel altındaki diğer dokular gelişir (Hassa ve Aştı, 1997). İki tarafta mezenşim ile sarılı endodermal dallanma sistemleri (akciğer taslakları) sölom boşluğunun üst kısmında plevra boşluğunu oluşturarak çıkıntı yaparlar. Esas (primer) bronkusların son dallarının ucunda oluşan alveoller doğuma kadar endodermal kübik epitel ile döşelidir (Erkoçak, 1982). Bir psödoglandüler ve bir de kanaliküler evreden sonra, küboidal bronşial hücreler, kan ve lenf kapillerleri ile yakın ilişkide bulunan ince, yassı tip I alveolar epitelial hücrelere dönüşür ve daha sonra primitif alveollerde, kan ve hava arasında gaz değişimi mümkün hale gelir. Doğumdan önce akciğerler, içinde biraz protein, mukus ve surfaktant olan bir sıvı ile doludur. Bu madde, tip II alveolar epitelial hücreler tarafından üretilir ve alveolar membranlar üzerinde fosfolipit bir örtü oluşturur (Sadler, 1996). Doğum sırasında alveol epitelini çok yassılaştır. Doğumdan sonra akciğerler, bronşiyollerin (bronkulus) uzaması ve yeni solunum birimlerinin oluşması ile gelişmelerini sürdürürler (Erkoçak, 1982). Doğumdan sonraki akciğer gelişimi, alveol boyutlarındaki artıştan ziyade, doğrudan bronkulus ve alveol sayısının artmasına bağlıdır. Post-natal yaşamın ilk 10 yılı boyunca yeni alveol oluşumu devam eder (Sadler, 1996). Erişkinde artık yeni akciğer dokusu oluşmaz. İltihap, tüberküloz vs. gibi patolojik koşullarda bir kısım akciğer dokusu yitirilince yerini bağ dokusu doldurur (Erkoçak, 1982).

Sarikas vd. (1985a,b) küçük granüllü APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation=Amin öncülerini alıp dekarboksile eden) hücre kümeleri ve bunların öncüllerini 13, 14 ve 15 günlük fetal hamster akciğerinde incelemişler ve kinosilyumlu hücreleri kapsayan solunum yolları ve bunların kısalmış mezoderm tarafından çevrelenenlerini işaretlemişlerdir. Tek hücreleri seyrek olarak belirlemişlerdir. 13 günlük akciğerde küçük granüllü hücre kümelerini solunum yolu ara bölümleri yakınında daha sık olarak tespit etmişlerdir. Sonraki fetal aşamalarda miktar ve yoğunluk artarken, küçük granüllü hücre kümeleri internodal bronşial segmentler boyunca belli olmaya başlamıştır. Ayrıca küçük granüllü hücre kümelerinin öncüllerini ilk olarak 13 günlük akciğerin proksimal solunum yollarında tespit etmişlerdir. Ultrayapısal olarak pulmonar APUD hücreleri çok sayıda, membranla çevrili granül içermektedir. 13. gün akciğerde granüller hücrelerin sitoplazmasında seyrekçe yerleşmiştir. Fakat bu hücreler olgunlaşırken granül popülasyonu artar ve bazal sitoplazmada yoğunlaşmaya başlar. Bu nedenle küçük granüllü hücrelerin fetal gelişmesi doğumdan önceki son 4 günde bastırılır. Yeni doğan hamsterlerde akciğerlerde görülen pek çok küme henüz tam olarak olgunlaşmamıştır.

Balaguer ve Romano (1991) koyunlarda akciğerlerin intrauterin gelişimi esnasında pulmonar intraepitelyal APUD sistem hücrelerine yönelik olarak yaptıkları çalışmada, APUD sistem hücrelerinin iletim ve respirator veya farklılaşmamış solunum yollarının her tarafında rastgele dağılmış olarak bulduklarını bildirmişlerdir. Bu hücrelerin izole olmuş hücreler (tek nöroendokrin hücreler) veya gruplar (nöroepitelyal kümeler) halinde oldukları ve argirofilik karakter gösterdikleri belirlemişlerdir. Tespit edilen bu hücrelerin respiratorik epitelde bazal bir konumda buldukları ve ultrayapısal olarak çapları 65-230 nm arasında değişen nörosekretör granüllerin (yoğun merkezli granüller) varlığı ile karakterize edildiklerini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar (Balaguer ve Romano, 1991) tek nöroendokrin hücrelerin fetal aşamalarda distal iletimci solunum yollarında daha fazla olduğunu göstermişlerdir.

Solunum sistemi organları; burun ve burun boşluğu, farinks, larinks, trake, bronkus, bronkuluslar ile alveolleri kapsayan akciğerleri içermektedir. Bu sistem fonksiyon bakımından respirator ve iletilci bölgelere ayrılır (Marieb, 2001). Üst solunum yolları; burun, nazal boşluk, paranasal sinüsler ve farinksten meydana gelir. Alt solunum yolları; larinks, trake, bronkuslar ve akciğerleri kapsar (Martini vd., 2000).

Solunum sisteminde dar bir alanı kaplayan kutan mukoza, yerini daha sonra respiratorik mukozaya bırakır (Tanyolaç, 1999). Respiratuarik mukozanın Lamina epitelyalis'i (L. epitelyalis); yalancı çok katlı, kinosilyumlu, çok sayıda goblet (kadeh=kaliform) hücreli prizmatik epitelden meydana gelir (Martini vd., 2000). Solunum epiteli, farinksin inferior kısmı ve son iletim kısımları ile alveoller haricinde, respiratuar kanalın girişi ile bronkus ve bronkulusları astarlar (Erkoçak, 1982; Demirsoy, 1992; Martini vd., 2000). Epitelin apikal yüzündeki kinosilyumlar ince ve yapışkan bir mukus tabakası ile örtülüdür. Kinosilyumların hareketi ile ilerleyen bu mukus intraepitelyal goblet hücrelerinden ve epitelyum altındaki bağ dokusu tabakası içinde bulunan ekzoepitelyal serö-müköz bezlerden salgılanır (Erkoçak, 1982). Nazal boşluktaki kinosilyumlar, mukusta yakalanmış zararlıları veya mikroorganizmaları tutar. Solunum kanalının alt kısımlarında da kinosilyumlar, solunum yollarını temizleyen bir 'mukus merdiven' oluşturarak farinks doğrultusunda salınma hareketi yapar (Martini vd., 2000).

Solunum sisteminin başlangıcını oluşturan burnun dış yapısı çok değişkendir. İyi koku alan memelilerde burnun dış kısmı genellikle nemlidir ve sürekli buharlaşma nedeniyle de oldukça soğuktur. Yırtıcı memelilerde burun salgısı sulu, birçok toynaklıda sümüksü ve yapışkandır. Hemen her zaman iki burun deliği vardır. Ancak birkaç balina türünde tek bir burun deliği bulunur. Burnun dış açıklığı küçük bir deri kasıyla daraltılır ve genişletilir. Birçok sucul memelide ise yuvarlak bir kasla tamamen kapatılır (Demirsoy, 1992). Burun boşluğunun yüzeyi çok geniştir ve conchae (konhe) adı verilen bir takım çıkıntıları vardır (Noyan, 2004). Olfaktörük epitelle astarlanmış olan cavum nasi (burun boşluğu=nasal boşluk), ortada kıkırdak ve kemik septum ile ikiye ayrılmıştır (Erkoçak, 1982; Demirsoy, 1992). Nazal septum, burun boşluğunu sağ ve sol kısımlara ayırır. Nazal septumun kemik kısmı

etmoidin dikey yaprağının füzyonu ve vomer yaprağı tarafından şekillendirilir (Martini vd., 2000). Histolojik yapı bakımından burun boşluğu arkaya doğru değişik mukozalar türlerine sahiptir (Tanyolaç, 1999). Kıkırdak veya kemik kısımlarının üzerini örten tunika mukozalar L. epitelyalis, Lamina propria (L. propria) ve submukoza olmak üzere üç kısımdan yapılmıştır. Lamina muskularis (L. muskularis) yoktur (Kayalı, 1992). Burun boşluğunun görevi, solunan havayı yabancı nesnelere temizlemek, nem ve ısı bakımından ayarlamaktır. Bunun için burun girişi, vestibulde bulunan kalın ve uzun kıllar iri ve yabancı cisimleri tutarlar ve nazal mukozaya geçişlerine engel olurlar (Erkoçak, 1982; Martini vd., 2000). Solunan havanın süzülmesi, ısıtılması ve nemlendirilmesi solunum sisteminin her tarafında gerçekleştirilir. Fakat en büyük değişiklikler burun boşluğu içerisinde ortaya çıkar. Ağızdan nefes alma, solunan havanın başlangıç filtrasyonu, ısınması ve nemlenmesinin çoğunu elimine eder. Nazal boşluktaki bu süzme mekanizması, solunan havadan 10 µm'den büyük partikülleri atar. Daha küçük partiküller iletim sistemi boyunca daha ileri gitmeden önce nazofarinksin mukus veya farinksin salgıları tarafından tutulabilir (Martini vd., 2000).

Burun boşluğu epitelin karakterine göre; ön (vestibuler bölge=regio vestibularis=vestibulum nasi), arka (respiratuar bölge=regio respiratoria) ve üst (olfaktif bölge=regio olfaktorica) olmak üzere üç bölgeye ayrılmıştır. Regio vestibularis, burun boşluğunun girişidir, burnun kıkırdaklı bölümüne uyar. Vestibul epitelinde, uzun kıllar, bunlara bağlı yağ ve ter bezleri vardır. Kutan mukozalar ile kaplıdır ve bu mukozalar türünün tüm özelliklerini taşır. Vestibulum nasi'de keratinleşmiş çok katlı yassı epitel bulunmaktadır. Burun boşluğunun iç kısımlarına doğru gidildikçe keratinleşme azalır ve sonunda kaybolur. Ayrıca L. propria ve submukoza, kan ve lenf damarlarından zengindir (Erkoçak, 1982; Kayalı, 1992; Tanyolaç, 1999; Martini vd., 2000). Regio respiratoria, burun boşluğunun en geniş bölümüdür. Glandular mukozalar sahiptir. Solunum yollarının bu tür mukozası respiratorik mukozalar olarak da adlandırılır. Yalancı çok katlı prizmatik epitel ile örtülüdür. Boyu uzun olan prizmatik hücrelerin apikal uçlarında bulunan kinosilyumların hareketi larinkse doğrudur (Tanyolaç, 1999). İntraepitelyal goblet hücreleri (Cellulae caliciformis) boldur. Bu hücrelerin birkaçı bir araya gelerek

gruplar oluşturabilir (Erkoçak, 1982; Kayalı, 1992; Tanyolaç, 1999). L. propria, gevşek bağ dokusundan yapılmıştır. Bu doku makrofaj ve lenfosit'ten çok zengindir. Hatta bazı yerlerde lenf foliküllerine rastlanabilir. Bu nedenle lenfo-retiküler bir doku olarak kabul edilir. Büyük çoğunlukla seröz, az miktarda da müköz ve serö-müköz salgı (burun salgısı) yapan tubulo-alveoler bezler (Gl. Nasaes) taşır. L. propria'daki venöz pleksüs'lerde kan akım hızı çok yavaştır ve böylece soğuk havanın ısıtılması sağlanır (Kayalı, 1992; Tanyolaç, 1999). Regio olfaktoria, koku duyusuyla ilgili olup insanda burun boşluğu tavanında küçük bir yer kaplar (Erkoçak, 1982). Üst konka bölgesinde yer alan bu bölümün mukozasına olfaktorik mukoza da denir. Bu mukoza glandular özelliktedir ve regio respiratoria'dakinden daha kalındır (Tanyolaç, 1999). Goblet hücreleri ve tipik kinosilyumlu prizmatik hücreler bulunmaz. Olfaktif epitel (Duyu epiteli) olfaktorik hücreler, destek hücreleri ve bazal hücreler olmak üzere üç çeşit hücreden yapılmıştır (Erkoçak, 1982). Olfaktif bölgenin epitel katının altında bulunan L. propria Bowman bezleri (glandula olfaktoria'lar) içerir. Çok fazla dallanma gösteren bu bezlerin salgısı enzim içeriklidir ve bu sayede, hissedilecek koku maddesi parçalanarak kokunun algılanması sağlanır (Tanyolaç, 1999).

Burun boşluğundan sonra gelen farinks, sindirim ve solunum sistemleri için ortak bir bölgedir. İç burun delikleri ile larinks ve özofagusun giriş kısımları arasında yer alır (Martini vd., 2000). Mukozasının çeşitli hücresel kompozisyonları olması nedeniyle üç bölgeye ayrılır. Bunlardan nazofarinks yutkunma sırasında yumuşak damak ile küçük dil nazofarinksin kapanmasını sağlayarak, besinlerin burun boşluğuna geçişini önler. Nazofarinks tuba auditiva (Östaki borusu) ile orta kulağa bağlı olup orta kulaktaki hava basıncının dış çevre ile dengelenmesini sağlar (Marieb, 2001). Bu bölge respiratorik mukoza ile kaplıdır. Epitel hücreleri arasında goblet hücreleri bulunur (Tanyolaç, 1999). L. propria birçok küçük seröz ve müköz mikst (karışık) bezler ve lenf folikülleri içeren gevşek bağ dokusu tabakasıdır (Erkoçak, 1982). Orofarinks ağız boşluğunun posteriorundadır ve onun devamı halindedir. Inferior olarak yumuşak damaktan epiglottise kadar uzanır. Bu lokasyonu ile hem yutkunmada besinlerin hem de solunan havanın içinden geçişini sağlar (Marieb, 2001). Kutan bir mukoza örtüsüne sahiptir. L. epitelyalis'i çok katlı yassı epitelden

yapılmıştır. L. propria'da bezler yoktur (Tanyolaç, 1999). Farinksin son bölümünü oluşturan laringofarinks de orofarinks gibi besinler ve hava için bir geçiş yeri oluşturur. Çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Epiglottisin sağ-üst posteriorundan solunum ve sindirim kanallarının kesiştiği larinkse uzanır (Marieb, 2001).

Larinks (gırtlak), farinksi trakeye bağlayan düzensiz bir boru şeklindedir (Erkoçak, 1982; Kayalı, 1992; Tanyolaç, 1999). Dört veya beşinci servikal omur hizasında başlayan ve yedinci servikal omur hizasında sonlanan larinks glottis'i çevreler ve korur (Martini vd., 2000). Bu organ aynı zamanda ses çıkarma ile ilgili yapısal özelliklere sahiptir (Kayalı, 1992; Tanyolaç, 1999). Larinks mukozası gırtlığın başlangıç bölümünde (vestibulum laringis) ve sesin meydana gelmesinde şiddetli zorlamalara uğrayan pilika vokalis'lerde kutan, geri kalan bölümde (kavum laringis propriyum) respiratorik karakterdedir. Yalancı çok katlı prizmatik epitelin kinosilyumları farinkse doğru hareket eder. Pilika vokalis hizasında, epiglottisin ön yüzünde ve arka yüzünün alt yarımında epitel çok katlı yassıdır. Pilika içinde epitelin altında ses telleri demetleri (ligamentum vokale) ve onun da altında iskelet kasları (muskulus vokalis) bulunur (Erkoçak, 1982; Tanyolaç, 1999). Larinks kıkırdaklarından geniş ve tek olan üç tanesi larinksin gövdesini şekillendirir (tiroid, krikoid, epiglottis) (Martini vd., 2000; Marieb, 2001). Tiroid ve krikoid kıkırdaklar tamamen hiyalin kıkırdaktır (Erkoçak, 1982; Kayalı, 1992; Tanyolaç, 1999). Epiglottis, larinksin üst bölümündedir (vestibulum laringis) ve bulunduğu yer ve görevi yönünden büyük önem taşır (Tanyolaç, 1999). Epiglottis, tamamen elastik kıkırdaktan yapılmıştır (Erkoçak, 1982; Kayalı, 1992; Tanyolaç, 1999). Yutkunma esnasında larinks yukarı kaldırılır ve epiglottis glottis'in üstünü örtecek şekilde geriye katlanarak solunum yollarına katı yiyecek veya sıvıların geçişini önler (Martini vd., 2000). Larinks aynı zamanda üç çift küçük kıkırdak içerir (Kayalı, 1992; Tanyolaç, 1999; Martini vd., 2000; Marieb, 2001). Bunların en önemlisi olan çift aritenoid kıkırdaklar, krikoid kıkırdağın genişlemiş kısmının superior kenarı ile eklem yapar (Martini vd., 2000; Marieb, 2001). Kornikulat kıkırdaklar, aritenoid kıkırdaklarla eklem yapar. Kornikulat ve aritenoid kıkırdaklar glottisin açılıp kapanmasını ve ses yapımını sağlarlar. Uzamış, kavisli kuneiform kıkırdaklar, epiglottis ile her bir aritenoid kıkırdağın yanal yüzü arasında yerleşmiş olan

'aripeglottik kıvrım (yay)' içine uzanırlar (Martini vd., 2000). Kornikulat ve kuneiform kıkırdaklar, elastik kıkırdak tipindedir (Kayalı, 1992; Tanyolaç, 1999). Kıkırdaklar arasında bulunan iç kaslar kasıldıkları zaman kıkırdakları hareket ettirir, bunun sonucunda da larinks boşluğunun şekli değişerek ses oluşumunda rol oynarlar (Erkoçak, 1982). Plika vokalislerin de az ya da çok sıkışıp gevşemesi ve akciğerlerden gelen havanın etkisiyle, çeşitli tonlarda sesler çıkarılır. Kasların kontraksiyonuyla akciğerlere yabancı maddelerin geçişi önlenmeye çalışılır. Yabancı maddeleri uzaklaştırmaya yarayan öksürük refleksi yine bu kasların kontraksiyonuyla gerçekleşir (Tanyolaç, 1999).

Larinks ve akciğerler arasında yer alan trake (trachea=soluk borusu), üst bölümde yemek borusu ile yan yana uzanır (Tanyolaç, 1999). Krikoid kıkırdağa bir ligament ile bağlı altıncı servikal omurunun anteriorunda başlar; mediastinumda beşinci torakal omur seviyesinde sonlanır; burada sağ ve sol bronşları oluşturmak için dallanır (Martini vd., 2000). Lumenden itibaren trakenin duvar yapısına katılan oluşumlar; mukoza, kıkırdak halkalar ile ligamentler, muskularis ve adventisyadır. Mukoza, respiratorik mukoza özelliğindedir (Tanyolaç, 1999). Goblet hücrelerinin salgıladığı yapışkan kitle (mukus filmi) yardımıyla, solunan havadaki toz parçaları tutularak daha ileriye gitmeleri önlenir. Ayrıca kinosilyumların larinks yönündeki hareketleri ile de dışarı atılmaları sağlanır (Tanyolaç, 1999; Noyan, 2004). L. propria gevşek bağ dokusu karakterindedir (Erkoçak, 1982). Submukoza çoğunlukla serömüköz karakterli bezler içerir (Kayalı, 1992; Tanyolaç, 1999; Martini vd., 2000). Trake, 15-20 trakeal kıkırdak içerir. Her trakeal kıkırdak elastik halkalı ligamentlerle komşu kıkırdaklara bağlıdır. Trakeal kıkırdaklar solunum yolunu korurlar. Bunlar, solunum sisteminde basınç değişikliği olduğunda trakea'nın çöküşüne veya genişlemesine engel olur. Her trakeal kıkırdak 'C' şeklindedir. C-şekilli trakeal kıkırdakların açık kısımları, posterior olarak özofagusa bakar. Çünkü posterior trakeal duvar, yutkunma ve büyük kütleli besinlerin özofagus boyunca geçişine izin verme süresince kolayca bükülebilir (Martini vd., 2000). Trakenin, özofagusa bitişik arka duvarında kıkırdak yoktur. Bu açıklığı, enine uzanan düz kas telleri (Musculus transversus trachea) kapatır. (Tanyolaç, 1999). Bu trakeal kasın kontraksiyonu, hava

akımına olan direncin değişmesiyle, trakeal lumenin çapını değiştirir (Martini vd., 2000).

Sol ve sağ akciğerler, sol ve sağ plöral boşluklarda yerleşmiştir. Her akciğer, superior olarak körelmiş bir koni şeklinde apex(uç)'e sahiptir. Akciğerler derin fisurlarla farklı loblara ayrılmıştır. Sağ akciğer superior, orta ve inferior olmak üzere üç lobludur. Sol akciğer ise superior ve inferior şeklinde iki loba sahiptir. Sağ akciğer soldan daha geniştir, çünkü kalp ve büyük kan damarlarının çoğu sol plöral boşluğa doğru çıkıntı oluşturur. Bununla birlikte sol akciğer sağdan daha uzundur, çünkü diyafram karaciğer hacmine uymak için sağ tarafta yükselir (Martini vd, 2000).

Solunum yolları akciğerlerin derinliklerine gidildikçe dallanarak sayıları artan, daralan, kısalan tüplerden meydana gelmiştir. Bunlar da lob ve daha sonra segment bronkuslarına ayrılır. Bu tarzda bölünme alveolsüz en ufak çaplı havayolu olan terminal bronkuslara kadar sürer. Bütün bu tür alveolsüz bronkuslar iletili havayollarını oluşturur. Bunların görevi inspire edilen havayı, akciğerin gaz alış-verişinin olduğu bölgelere götürmektir. İletici solunum yollarının alveolleri bulunmadığından ve bu sebeple gaz alış-verişine katılmadıklarında “anatomik ölü boşluğu” oluştururlar (West, 1993). Trake mediastinum içinde sağ ve sol bronkuslara dallanır. Sağ ve sol bronkuslar akciğerlerin dışındadır ve ekstrapulmonal bronkuslar adını alır. Bronkusların histolojik organizasyonu trake ile aynıdır. Bronkusların başlangıcında mukoza, çevre dokulara sıkıca yapışmıştır. Bu nedenle mukoza lumene doğru kıvrımlar yapmaz, oldukça düzgün yüzeilidir (Tanyolaç, 1999). L. propria'nın fibro-elastik tabakasında longitudinal yerleşim gösteren elastik lifler tunika mukoza'nın pilikalar yapmasını sağlar (Kayalı, 1992). Derinde yer alan soliter tipteki lenfoid doku, organizmada yaygın durumda bulunan mukozal immün sisteme dahildir ve BALT (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue) olarak isimlendirilir. L. muskularis sirküler yönlü düz kas tellerinden oluşur. Kas tellerinin sayısı küçük bronkuslara doğru gidildikçe azalır (Tanyolaç, 1999). Submukozal bezler basit, tubuloalveolar, karışık bezler olup uni veya paucilobular (az lobus'lu) gruplar halinde toplanmıştır. Büyük bronkuslarda çok sayıda bulunmalarına karşın küçük bronkuslarda sayıları az olup sonunda tamamen ortadan kalkarlar (Kayalı, 1992).

Trakede at nalı şeklinde olan kıkırdaklar bronkusların başlangıcından itibaren parçalıdır (Tanyolaç, 1999). Trakenin aksine bronkuslarda ufak veya büyük parçacıklar halinde bulunan hiyalin kıkırdak, büyük bronkuslarda kolaylıkla görülür (Kayalı, 1992). Ayrıca büyük bronkuslarda hiyalin karakterde olan kıkırdaklar, küçüklerde elastiktir (Tanyolaç, 1999). Submukoza, kıkırdak parçalarını saran adventisya aracılığı ile çevre akciğer stromasına bağlıdır. Adventisya bir yandan sardığı kıkırdak parçalarının perikondriyumunu ve submukoza ile bir yandan da çevre akciğer stroması ile bağlıdır (Erkoçak, 1982).

Bronkuslar dallandıkça çapları küçülür. Çap küçülmesiyle birlikte yapılarında da değişimler olur. Gittikçe küçülen kıkırdak parçalar ve bronkus bezleri de ortadan kalkar. Kıkırdaklarını ve bezlerini kaybetmiş olan bu yapılar bronkulus (bronchiolus=bronşçuk)'lardır (Erkoçak, 1982; Tanyolaç, 1999; Noyan, 2004). Bronkulus epiteli, tek katlı prizmatik örtü epiteline sahiptir ve hücreler kinosilyumludur. Bu epitel hücreleri arasında az sayıda goblet hücresine rastlanır (Erkoçak, 1982; Kayalı, 1992). Ayrıca az sayıda Clara hücresi de içerir. Bronkulus lumeni çoğunlukla tunika mukozadaki çok kuvvetli longitudinal plika'ların varlığı nedeniyle yıldız biçimli veya dilimli durumdadır (Kayalı, 1992). Bronkulusların ilk bölümü bronkulus verus (bronchiolus terminalis)'tur. Burada epitel başlangıçta tek sıralı prizmatik, sonra kübiktir. Bu hücreler de kinosilyum taşırlar. Ancak arada tek tük silyumsuz hücreler (Clara hücreleri) de görülür (Tanyolaç, 1999). Goblet hücreleri çok azdır veya hiç yoktur (Erkoçak, 1982).

Bronkulusların son bölümü ise bronkulus respiratoryus (bronchiolus respiratorius)'tur. Bunların duvarları iyice incelmıştır (Tanyolaç, 1999). Kendilerine eşlik eden pulmonal artere bitişik olmayan duvar kısımlarında tek tek serpilmiş az sayıda alveol içerirler. Alveollerin sayısı duktus alveolarise doğru gidildikçe artar (Erkoçak, 1982). Epitel önce tek sıralı kübik, sonra yassı olup; başlangıçta tek tük görülen kinosilyumlu hücreler ileriye doğru yerlerini tamamen silyumsuz hücrelere (Clara hücreleri) bırakmaktadır (Erkoçak, 1982; Tanyolaç, 1999).

Bronkulus respiratoryus'ların son uçları duktus alveolaris'lere açılır (Tanyolaç, 1999). Duktus alveolaris'ler değişik sayıda alveolar keselerde sonlanırlar (Erkoçak, 1982). Akciğerlerde gaz alış-verişinin olduğu bu bölgelere solunum bölgesi adı verilir. Terminal bir bronkulusun distalinde kalan akciğer kısmı anatomik bir ünite teşkil eder ve buna 'primer lobul' veya 'acinus' adı verilir. Terminal bronkulus ile en uç alveolus arasında kısa bir mesafe olmasına rağmen solunum bölgesi akciğerin en büyük kısmını oluşturur (West, 1993).

Akciğer alveolleri, bir tarafları alveolar keselere, duktus alveolarislere veya bronkulus respiratoryus'ların lumenine açık, ince duvarlı, yuvarlak veya köşeli biçimde keseciklerdir. Alveol duvarının yapısına, yüzeyi örten ileri derecede yassılaştırmış epitel, zengin kapillar ağı, epitel altında ve kan kapillarları çevresinde retikulum, kollagen ve elastik lifler ile az hücreden ibaret çok ince bağ dokusu katılır (Erkoçak, 1982). Çoğunlukla, duktus alveolaris'lerin duvarı kese tarzında genişleyerek, sacculus alveolaris'leri yapar (Kayalı, 1992). Bu kesecikler, alveoller ile dışa doğru balonlaşırlar. Kesecikleri oluşturan alveoller arasında, interalveolar septum denilen ince bir bağ doku kitlesi bulunur. Bir arada duran komşu keseciklere ait alveoller, girinti ve çıkıntılarıyla birbirlerini en iyi şekilde karşılarlar. Böylece girinti ve çıkıntıları birbirine uyan bu alveollerin arasında da çok az bir bağ doku kitlesi (intersakkuler septum) kalır. Sıkıca yan yana gelen alveollerden bazılarının arasında açıklıklar ya da porlar (alveoler por'lar) görülür. Bu durumda komşu sakkulus alveolaris'ler arasında luminal ilişki kurulur (Tanyolaç, 1999). Alveolleri birbirine bağlayan bu delikler, bir bronkulusun tıkanması halinde kollateral hava dolaşımını sağlarlar (Erkoçak, 1982). Sacculus alveolaris ile duktus alveolaris arasında kalan boşluğa atrium adı verilir. Aerophor yollar ile akciğerin içine giren hava kolayca duktus alveolaris'lerden geçip alveollere ulaşır. Kapillarlar alveol duvarının en önemli yapılarıdır. Bunlar aralarında anastomozlar oluşturup geniş bir ağ yaparak alveolü her tarafından sararlar (Kayalı, 1992). Alveollerin çok incelmış olan epitel duvarı, solunan hava ile kan arasındaki gaz değişimine olanak sağlar. Alveollerin birbirine komşu olduğu interalveolar septumlar ile intersakkuler septumlarda bütün doku katmanları o kadar incelir ki, oksijen ve karbondioksit her defasındaki basınç farkına göre çok seri bir difüzyonla bir taraftan diğer tarafa geçer.

İnspirasyonda genişleyen alveoller, ekspirasyonda tekrar daralırlar. Alveollerin çok güçlü olan gerilmelerini, kendilerini her taraftan saran elastik iplikler karşılar. Bu iplikler intersitisyel ve subplöral bağ doku ile de ilişkidir. Böylece toraks ve diyaframın respiratorik hareketleri alveol duvarına iletilir. Bu elastik iplikler sayesinde alveol duvarının gerginliği korunarak bir kolaps (atelektazi) önlenir (Tanyolaç, 1999).

Alveollerin duvarında iki tip hücre vardır. Bunlardan birincisi oldukça yassılaştırmış olan tip I alveoler hücreler (küçük alveoler hücreler, yassı pulmonal epitelyal hücre veya Pnömosit I)'dir. İkincisi az sayıda olup küboidal veya yuvarlağımsı hücreler olan daha yüksek tip II alveoler hücreler (büyük alveoler hücreler veya septal hücre, granular pnömosit, Pnömosit II)'dir (Erkoçak, 1982; Kayalı, 1992). Tip I hücreler, sayıca en fazla olan oldukça incelmış ve ileri derecede yassılaştırmış hücrelerdir (Erkoçak, 1982; Kayalı, 1992; Tanyolaç, 1999). Bu hücrelerin geniş fakat çok ince sitoplazmaları içinden hava ile kan arasında gaz değışimi olur (Erkoçak, 1982). Bu hücreler birbirleriyle bağlantı kompleksleri ile bağlanarak doku sıvısının alveol boşluğına geçmesini önler. Epitelyal hücrelerin, endotel ile karşılıklı geldiğı bölgelerde her iki tarafa ait bazal membranlar kaynaşarak tek bir bazal membran oluşturur. Bu durumda bir gaz değışim bariyeri şekillendirilmiş olur (Kayalı, 1992). Pnömosit II hücreleri, piramit veya küre şeklinde olup lumene doğru çıkıntı yapan hücrelerdir (Erkoçak, 1982; Kayalı, 1992; Tanyolaç, 1999). İri, yuvarlak nukleusları hücrenin ortasında yerleşmiş olup, belirgin bir nukleolus içerir (Erkoçak, 1982; Kayalı, 1992). Tip II alveoler hücrelerin içerikleri alveol yüzeyine salgılanır ve alveol epitelinin serbest yüzünü örten sürfaktanı oluştururlar (Erkoçak, 1982). Bu tabaka alveollerin yüzey gerilimini azaltıp, alveol çapının sabit kalmasını sağlar. Bu materyalin yokluğunda, alveol yüzey gerilimi, alveolü kapatacak düzeye ulaşmaktadır (Kayalı, 1992). Atelektaziyi önlediğı için antiatelektazik unsur da denir. Bunun altında da glikozaminoglikan ve protein içeren bir sıvı katman (hipofaz) bulunur. Bronkulus respiratoryus'ların duvarındaki Clara hücreleri de sürfaktan yapımına katılırlar. Clara hücreleri glikoproteinden zengin olan hipofazı ve bazı fosfolipitleri salgırlar (Tanyolaç, 1999).

Havadaki çeşitli metal parçacıkları ya da toz parçacıkları, bakteriler ve benzeri ajanlar soluk almayla akciğer keselerine kadar ulaşabilirler (Tanyolaç, 1999). Alveolar makrofajlar bu tür zararlıları ortadan kaldırır (Erkoçak, 1982; Kayalı, 1992). Bu hücreler kan damarlarından alveol duvarına geçen monositlerden köken alırlar (Erkoçak, 1982; Kayalı, 1992; Tanyolaç, 1999).

Hücreler canlı kalabilmek için, oksijeni alan ve karbondioksiti atan bir yol izlemektedir (Martini vd., 2000). Solunum sisteminin esas görevi dış ortamdan oksijenden zengin havayı alarak kan damarları içine ve tersine karbondioksitin kandan havaya verilmesini sağlamaktır (Kayalı, 1992; Erkoçak, 1982; West, 1993). Kardiyovaskular sistem, periferel hücrelerin çevresindeki interstitial sıvılar ve akciğerlerin gaz değişimi olan yüzeyleri arasında bir bağ oluşturur. Solunum sistemi, hava ile kan arasındaki gaz değişimini sağlar. Bu sistem kanın akciğerlerden periferel dokulara oksijen taşımalarını sirküle ederken, aynı zamanda bu dokular tarafından üretilen karbondioksiti alır ve atılması için akciğerlere taşır (Martini vd., 2000). Solunum yolları havayı filtre eder; ısıtır ve nemlendirir; daha nazik iletim yolları ve alt solunum sisteminin gaz değişim yüzeyini zararlardan, patojenlerden ve çevresel tehlikelerden korur (Marieb, 2001). Hava akciğer alveollerine ulaştığında, pek çok yabancı partikül ve patojenler atılmış durumdadır. Nemlilik ve ısı uygun seviyelerdedir. (Martini vd., 2000). Buna ek olarak akciğerlerin dolaşımdaki toksik maddelerin uzaklaştırılması ve metabolize edilmesi gibi görevleri de vardır (West, 1993).

Solunum sistemi, hava ile dolaşım kanı arasındaki gaz değişimi için geniş bir alan sağlama dışında solunum yüzeyini dehidrasyon, ısı değişiklikleri ve çevresel değişikliklerden ve diğer dokuları patojenik mikroorganizmalardan korumaktadır. Bu sistem aynı zamanda konuşma, şarkı söyleme veya sözlü olmayan iletişimle ilgili sesleri sağlama, kan hacmi ile kan basıncının düzenlenmesi ve vücut pH'sının kontrol edilmesini kolaylaştırma gibi fonksiyonları da yapar. Solunum sistemi bu fonksiyonları dolaşım sistemi, iskelet kasları ve sinir sisteminin birlikte çalışması ile gerçekleştirir. (Martini vd., 2000).

Belirtilen bu fizyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde ve kontrolünde, sinir sisteminin yanısıra, endokrin sistemin de çok önemli rolü bulunmaktadır. Sinir sistemini kontrol eden mesajlar elektriksel uyarılar halinde iletilmekte olup, endokrin sistem kimyasal uyarıcı olarak iş görür (Özen, 1986). Bu uyarıcı maddeler, solunum fonksiyonunda farklı düzenleyici etkilere sahiptir. Bir kısım peptitler, nöroendokrin hücrelerden salgılanır ve klasik hormon şeklinde etki gösterirler. Bunlar oluştukları organdan kan dolaşımına salınırlar ve hedef organa taşınarak etki gösterirler. Buna endokrin etki adı verilir (Cahu vd., 2004). Bazıları ise parakrin etki göstererek hemen yakınındaki hücreyi etkiler. (Culling vd., 1985; Tanyolaç, 1993). Sinir uçlarında bulunup sinirsel uyarılar için taşıyıcı rol oynayan peptitlerin etki şekline ise nörokrin etki denir. Az bir kısım peptit ise, salgılandıkları hücre üzerindeki reseptörlere bağlanarak etki gösterirler ve buna otokrin etki denir (Telatar ve Şimşek, 1993).

Bu çalışmada, erişkin fare (*Mus musculus subsp.*)’de trake, bronkus ve bronkulus mukozalarında Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), Endothelin (ET) ve Serotonin (5-HT)’nin yerleşimlerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) hücreleri organizmanın çeşitli yerlerinde yaygın olarak bulunurlar (Cutz vd., 1975; Balaguer vd., 1992; Seldeslagh ve Lauweryns, 1993; Reynolds vd., 2000). Bunlar çeşitli polipeptit tipi hormon ya da epinefrin, norepinefrin gibi nörotransmitter maddeleri içeren hücrelerdir. Bununla birlikte APUD hücrelere “nöroendokrin hücreler” veya “parakrin hücreler” de denilmektedir (Karaöz, 2002). APUD hücrelerinin bir grubunu, sinir sisteminde yerleşik olan hücreler, diğer grubunu periferel organlarda, özellikle sindirim kanalında bulunan hücreler oluşturmaktadır (Pan vd., 2000; Youson vd., 2001). Bu hücreler, amin prekürsörleri olan amino asitleri alarak ya dekarboksilasyonla etkin aminlere ya da ribozomlarda etkin peptitlere dönüştürmektedirler (Vassalo vd., 1969; Buddecke, 1980). APUD hücre karakterleri gösteren endokrin hücrelerden bazıları ise amin öncülerini biriktirmemektedir (Junqueira vd., 1992). Öte yandan bu hücrelerin tümü amin öncüllerini toplamadıkları için ve biyolojik olayların kontrolleri, sinirsel ve endokrin elemanların oluşturduğu tek bir nöroendokrin sistemle sağlandığından APUD hücre kavramına bağlı olarak son yıllarda DNES (Diffuse Neuro Endocrine System=Yaygın Nöro-endokrin Sistem) terimi kullanılmaktadır (Pan vd., 2000; Youson vd., 2001; Karaöz, 2002; Naruse vd., 2005). DNES hücreleri organizmada geniş bir biçimde yayılmıştır. Bu hücreler, morfolojik olarak genelde benzer olmalarına karşın işlevsel olarak birbirinden farklılık göstermektedirler. Bunların ürettiği polipeptit tipi hormonların birçoğu sinir sistemindeki kimyasal araçlar (mediyatörler) gibi davranır. Bu hücrelerin ürettikleri hormonlara genel hormonlardan ayrı olarak ‘doku hormonları’ da denilmektedir (Karaöz, 2002).

Solunum yolları çeşitli polipeptit tip hormon ve/veya biyolojik aminleri içeren pek çok nöroendokrin hücre, sinir ucu ve gangliyona sahiptir (Karaöz, 2002). Bu yapılarıdaki salgı granülleri içerisinde yer alan maddeler solunum fonksiyonunda farklı düzenleyici etkilere sahiptir (Cahu vd., 2004).

ET, 5-HT ve CGRP peptitlerinin yanısıra solunum sistemi endokrin hücrelerine yönelik olarak yapılan çalışmalarda Bombesin/ Gastrin releasing peptit (GRP) insan (Cutz vd., 1981) ve maymun (Li vd., 1994); Kalsitonin insan (Cutz vd., 1981; Tsutsumi, 1989), hamster, rat ve kedi (Seldeslagh ve Lauweryns, 1993); Leu-enkephalin (Cutz vd., 1981); Kolesistokinin (CCK) koyun (Balaguer vd., 1992), maymun, domuz, köpek, insan, tavşan, rat ve hamster (Wang ve Cutz, 1993); Somatostatin koyun (Balaguer vd., 1992); Peptit YY (PYY) hamster (McDowell vd., 1994); Protein gen ürünü (PGP) fare, rat, hamster, kobay ve koyun (Luts vd., 1991); Adrenomedullin (AM) ve Proadrenomedullin (PAMP) rat (Elizegi vd., 2001)'ta tespit edilmiştir.

Bunlardan Gastrin releasing peptit (GRP) primatlarda baskın olan peptitlerden biridir. Diğer peptit ve aminlerin de pulmonar nöroendokrin hücreler tarafından üretildikleri bilinmektedir. Adrenomedullin (AM) ve Proadrenomedullin (PAMP) erişkin ve fetal ratların pulmonar nöroendokrin hücrelerinde yerleşmektedir (Elizegi vd., 2001). AM erişkin ve fetal akciğerlerde vazodilatör ve bronkodilatördür (De Vroomen, vd., 1997; Takahashi vd., 1999). Pulmonar nöroendokrin hücrelerde bulunan diğer düzenleyici peptitler de pulmonar gelişme üzerinde mitojenik ve olgunlaştırıcı etkilerle bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, bu peptitlerin akciğer gelişimi üzerine olası etkileri bulunmamaktadır (Montuenga vd., 2003). Epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü gibi lokal yapılan peptitlerde değişik hücreler için büyüme faktörü olarak rol oynarlar (Taylor ve Manon, 1991; Reinecke vd., 1995).

Bu çalışmada immunohistokimyasal yöntemle lokalizasyonlarının belirlenmesi amaçlanan Kalsitonin gen ilişkili peptit (Calcitonin Gene-Related Peptide=CGRP), Serotonin (5-Hydroxytryptamine=5-HT) ve Endotelin (Endothelin=ET) belirtilen bu etkilerle tek tek veya bunların bir kombinasyonu ile solunum yolları fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev yapmaktadır (Seldeslagh ve Lauweryns, 1993; Verastegui vd., 1997b). Bu peptitler ayrıca güçlü pulmonal vazo- ve bronkomotor etkilere sahiptir (Seldeslagh ve Lauweryns, 1993). Ayrıca 5-HT, düz kasların kontraksiyonunu düzenler (Andrew vd., 1983).

Solunum yollarının epitelyumu düzenleyici peptitlerin pek çok çeşidini içeren endokrin hücrelerce zengindir. Bu hücreler ya tek halde dağılım gösterirler ya da bir miktar endokrin hücre bir araya gelerek nöroepitelyal hücre kümelerini oluştururlar (Keith ve Ekman, 1988; Luts vd., 1991; Seldeslagh ve Lauweryns, 1993; Reynolds vd., 2000).

Pulmonar nöroendokrin hücreler ve hücre kümeleri solunum yolu epitelinin yenilenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Keith ve Ekman, 1988; Luts vd., 1991; Seldeslagh ve Lauweryns, 1993; Reynolds vd., 2000). Nöroepitelyal hücre kümeleri sinir sonlanmaları tarafından yoğun biçimde innerve edilmektedir. Bu sonlanmalar çok sayıda mitokondri içerir ve genellikle sinaptik veziküllerden yoksundur. Ayrıca çok miktardaki sinaptik vezikül ve daha az miktarda mitokondri ile karakterize edilen sinir sonlanmalarında nöroepitelyal kümelerin hücreleri arasında bulunmaktadır (Lauweryns ve Van Lommel, 1987; Van Lommel ve Lauweryns, 1993a,b; Van Lommel vd., 1995). Aynı zamanda Montuenga vd. (2003) sinir sonlanmalarının afferent ve efferent tipleri arasında sitoplazmik devamlılığın bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca aynı araştırmacılar (Montuenga vd., 2003) sinir uçlarının her iki tipinin de nöroepitelyal hücre kümesi korpuskular hücreleri ile sinaptik bağlantıları şekillendirdiğini ve nöroepitelyal hücre kümelerinde bulunan bu sinir fibrillerinin adrenerjik, kolinerjik ve peptiderjik nöronlara ait olarak görüldüklerini belirtmişlerdir. Bu da pulmonar nöroepitelyal kümelerin reseptör fonksiyonu olduğunu desteklemektedir. Nöroepitelyal kümelerin hücreleri ve vagal duyu innervasyonu arasındaki sinaptik etkileşime karışan nörotransmitterler/modulatörler bilinmemektedir.

Bazı araştırmacılar (Stahlman ve Gray, 1997; Fu vd., 2001) iki veya daha fazla düzenleyici maddenin aynı nöroepitelyal küme hücrelerinde ve hatta aynı veziküllerde birlikte yerleşim gösterdiklerini, nöroepitelyal hücre küme peptitleri ve aminlerinin parakrin ve otokrin mekanizmalar sayesinde sinerjistik rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Tsuda vd. (1992) kedilerin intralaringeal ganglionlarına yönelik olarak yaptıkları araştırmada ganglionik nöronların %91'inin VIP immunoreaktivitesi gösterdiklerini ve VIP immunoreaktif hücrelerin %10'unun

ise aynı zamanda enkephalin (ENK) ve/veya substance-P (SP)'ye immunoreaktivitesine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Aynı zamanda bir miktar VIP, ENK ve SP immunoreaktif sinir fibrili de gözlemişlerdir. Laringeal bezlerde ve mukozal arteriollerde, aynı zamanda ENK ve/veya SP'ye de immunoreaktif olan VIP immunoreaktif sinir uçları bulmuşlardır. Bununla birlikte bezlerde ve arteriollerdeki bu immunoreaktif sinir sonları denervasyon deneylerinden sonra değişmeden kalmıştır.

Bu çalışmada lokalizasyonu belirlenmesi amaçlanan peptitlerden biri olan Serotonin (5-HT)'in vücuttaki en büyük rezervini sindirim sistemi mukozası oluşturmaktadır. Daha az miktarda başlıca beyin ve trombositlerde de bulunur. Serotonin besin ile alınan triptofandan enzimler aracılığı ile sentezlenir. Karsinoid tümöründe serotonin miktarı çok yüksektir (gram başına 1-3 mg). Serotonin karaciğer ve akciğerlerde parçalanarak 5-HİAA halinde idrarla atılır. Normalde günde 2-9 mg olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HİAA) atılımı karsinoid tümörü vakalarında 50-600 mg'a çıkabilir. Migren atakları sırasında serotonin sinirlerden ya da trombositlerden salgılanmaktadır ve bütün kan damarlarının daralmasına nedene olur. Damar düz kaslarında yaptığı kontraksiyon ile hipertansiyona neden olur (Kruk vd., 1994).

Serotonin enterokromafin hücreler ve MSS'deki serotonerjik sinir uçlarından parsiyel ekzositoz suretiyle salıverilir. Trombositlerden salgılanması ise esas olarak bu hücrelerin parçalanmasıyla olur. Bu olay hem mekanik, hem kimyasal doku hasarına karşı bir yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Kromafin granüller de mekanik ve vagal uyarılmaya duyarlıdır (Kruk vd., 1994).

Kostoglov ve Forsling (1998) ile Grad ve Rozencwaig (1993) tarafından nörohipofizyal hormon sekresyonunun kontrolünde indol bileşiklerin rolü ile ilgili olarak ratlarda yapılan bir çalışmada serotonin ve melatoninin birer indolamin olup serotoninin, melatoninin öncüsü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca *in vivo* ve *in vitro* olarak rat hipotalamusundan oksitosin ve vazopressinin salgılamasında etkili olduğu, serotonin ve metaboliti olan 5-hidroksitriptopholün nörohipofizyal hormon salımını

artırdığı, yine serotonin metaboliti olan 5-methoksitriptomin, vazopressin ve oksitosin salınımını azattığı ileri sürülmüştür.

Revuelta vd. (1999) farelerin ön beyninin orta kısmında yaptığı çalışmalarda uzun süreli aksotomi sonucu serotonin ve onun anametaboliti olan 5-HIAA seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir.

Serotonerjik sinir uçlarında sentezlenen serotonin büyük veziküllerde depolanır. Omurilik arka boynuzundaki supraspinal kaynaklı sinir uçlarında, kısmen ayrı veziküller içinde olmak üzere bu aminle birlikte P maddesinin toplandığı saptanmıştır. Veziküllerden sitoplazmaya geçen serotonin Monoamin oksidaz (MAO) enzimi tarafından 5-HIAA'e oksitlenerek inaktive edilir. Serotonerjik sinaps aralığına salınan serotoninin inaktivasyonu tekrar yükseltme suretiyle olur. Sinir ucu membranında bu olaya özgü bir aktif transport mekanizması bulunur. Sinir ucundaki otoresptörler serotonin salgılanmasını düzenlerler (Kruk vd., 1994).

Elliott vd. (1999), serotonin faaliyetlerini; deney farelerinin 14. embriyonik gününde spinal kordlarından izole edilen motonöronlar üzerinde araştırmışlar ve sonuç olarak serotonerjik kaynakların, belirli koşullar altında serotonerjik kazancın bulunmadığı ortamda kültüre edilmiş motonöronlarda, duyu nöronlarında ve diğer birçok hücre dışı nöronlarda geliştiğini bildirmişlerdir.

Pulmonar nöroendokrin hücreler ve glomus hücreleri monoamin ve nöropeptit içeren veziküllere sahiptir. Bu hücrelerin serotonin içeren yoğun merkezli veziküllerin akut hava yolu hipoksi (hypoxia)'si boyunca tüketildiği gösterilmiştir (Montuenga vd., 2003).

Akciğerlerdeki kan damarları ya da solunum yollarının direncindeki artış astım veya pulmonar hipertansiyonla ilgilidir ve düz kas hücrelerinin kontraksiyonundan ileri gelir. Konsantrasyona bağlı olarak serotonin ve asetil kolin solunum yollarının kasılmasına neden olur. Bunlar solunum yolu düz kas hücreleri içinde Ca^{+2} dalgaları olarak üretilen kalsiyumda eş zamanlı olmayan salımlara neden olur. Kafein

serotonin, asetil kolin ve KCl'nin kontraktıl etkilerini bozar. Bu sonuçlar serotonin ve asetil kolinin Ca^{+2} salınımlarını başlatarak solunum yolu düz kas hücrelerinin kontraksiyonuna neden olduğunu göstermektedir (Perez ve Sanderson, 2005).

Pulmonar arterial hipertansiyon (PAH), damarların şeklinin değişimiyle özellikle de büyük pulmonar arterlerin düz kas tabakasının incilmesiyle ve küçük pulmonar damarların muskularizasyonu ile karakterize edilir. Serotonin, pulmonar arter düz kas hücrelerinin hipertrofisi ve proliferasyonunu indüklediği gösterilmiştir. İnvivo olarak pulmonar vaskular şekil değişimine neden olduğundan önemlidir. Bu da serotoninin pulmonar arter düz kas hücrelerinin göçünü stimüle ettiğini göstermektedir. Serotonin PAH'ın patojenisinde önemli rol oynamaktadır. Farklı hayvan türlerinde PAH'ın serotoninin pulmonar vaskular şekil değişiminde rol oynadığı görülmüştür. Ratlarda serotonin, PAH'ı uzun süreli hipoksiye kadar arttırır. Bu etki serotonin antagonisti ile bloke edilebilir (Day vd., 2006).

Lokalizasyonu belirlenmesi amaçlanan diğer bir peptit olan CGRP, insan kalsitonin geninin dolaşımdaki temel ürünüdür ve kan akımının, vasküler tonüsün, serebral ve kroner dolaşıma kadar genişleyebilen kontrolünde önemli bir fizyolojik rolü vardır. İmmunoreaktif kalsitoninin ölçümü, akciğerlerdeki küçük hücreli karsinom gibi kalsiyum salgılayan tümörleri olan hastaların tanısında ve tedavisini izlemede yararlı olabilir (Azria, 1988).

CGRP tamamlayıcı 37 aminoasitli bir peptit olduğu bulunmuştur. Kalsitonin tiroidin C hücrelerinde bol miktarda bulunurken, CGRP esas olarak MSS'nde bulunur. Sıçanlarda CGRP konsantrasyonlarının spinal kordda, amigdalada (amygdaloid nükleus) ve ventral striatumda yüksek olduğu bildirilmiştir. Bundan dolayı ağrı iletiminde bir rol aldığı düşünülmektedir. İnsanlarda en çok hipofiz ve spinal kordun posterior gri madde kolonlarında bulunmak üzere bütün MSS (neo-korteks, serebral korteks, periventriküler mezensefalik bölge)'ne dağılmıştır. CGRP ayrıca koroner ve serebral damarlar dahil olmak üzere, vücuttaki perivasküler sinirler boyunca da yüksek konsantrasyonlarda bulunur. MSS'ndeki dağılımı, nörotransmitter veya

nöromodülatör olarak bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Hem iskelet hem de kardiyovasküler sistemler üzerinde etki ettiği bildirilmiştir (Azria, 1988).

Uddman vd. (1985) CGRP immunoreaktif sinir fibrillerinin insan, köpek, kedi, kobay, rat ve farelerin solunum yollarında bol miktarda ve dağınık halde olduklarını bildirmişlerdir. Çok miktarda CGRP fibrilini epitelin içinde ve altında tespit etmişlerdir. Ayrıca bir miktar fibrilin düz kas gruplarında ve serö-müköz bezlerin yakınında da bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar (Uddman vd., 1985) ayrıca bir miktar CGRP immunoreaktif endokrin hücrenin kedi, rat ve farenin trakeal epitelinde yerleştiklerini ve solunum yollarındaki CGRP fibrillerinin dağılımı nedeniyle CGRP'nin duyuşal iletme katıldığı ileri sürmüşlerdir. Bazı araştırmacılar (Tsuda vd., 1992) ise, kedilerde CGRP immunoreaktif sinir fibrillerinin intralaringeal ganglionlardaki hemen hemen bütün nöronal hücrelerin çevresinde yoğun bir şekilde dağıldıklarını bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar (Tsuda vd., 1992) denervasyon deneylerinden sonra CGRP immunoreaktif fibrillerin kaybolduğunu bildirmişlerdir.

İnsan (Tsutsumi, 1989); domuz , hamster ve rat (Keith vd., 1991); kedi (Lauweryns ve Seldeslagh, 1991); kobay (Martling vd., 1988) ve fare (Seldeslagh ve Lauweryns, 1993) türlerinin pulmonar nöroendokrin hücrelerinde de CGRP salgılayan endokrin hücrelerin varlığı gösterilmiştir. CGRP, rodentlerde en yaygın olarak bildirilen pulmonar nöroendokrin peptittir (Elizegi vd., 2001). Bu peptit kobay trakeal epiteli için mitojendir ve pulmonar epitelyal hücreler ile fibroblastların kültürde göçlerine sebep olur (Montuenga vd., 2003). Bu da CGRP'nin akciğer gelişimi ve onarımı süresince solunum yolu epitalyal hücrelerinin proliferasyonu ve göçünü düzenlediğini göstermektedir. Bu peptit ayrıca erişkin ve gelişmekte olan akciğerlerde pulmonar kan damarlarını içeren vaskular yatakların vazodilatörüdür (De Vroomen vd., 1998; Takahashi vd., 1999). Buna karşın, CGRP solunum yolu düz kasları üzerinde konstriktör etkiye sahiptir (De Vroomen, vd., 1997; Takahashi vd., 1999) ve kültürde bazı vaskular düz kas hücrelerinin proliferasyonu stimüle eder (Connat vd., 2001).

Solunum sistemi mukozasındaki lokalizasyonu belirlenmesi amaçlanan bir başka peptit olan Endothelin (ET), ilk kez Yanagisawa vd. (1988) tarafından izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Endothelin 21 aminoasitli endothelin-1, endothelin-2 ve endothelin-3 izoformlarından oluşur. Bu izomerler üç bağımsız gen tarafından kodlanırlar. Bunlar, kimyasal yapı olarak ve düz kas kontraksiyonunu etkileme potansiyelleri açısından farklıdırlar. Tüm Endothelin izomerleri bazı akrepler ve yılanlar tarafından üretilen toksik zehirlerle (sapharotoxins) benzerlik gösterirler. Endothelin reseptörleri kalp, adrenaller, böbrekler, akciğer dokusu, MSS gibi pek çok iç organda bulunur. MSS'nde özellikle serebral korteks sinirleri, hipokampus, amigdala, hipofiz, hipotalamus ve beyincikte bulunur. Sinirlerde asetilkolin, somatostatin ve nöropeptit Y ile beraber ortaya çıkar. ET-1 kalp, böbrek ve MSS'nde olduğu kadar endotelial hücreler, arterial duvarın muskular örtüsünde de salgılanan başlıca izoformdur. ET-2 özellikle böbrek ve bağırsakta üretilirken, ET-3'ün en yüksek seviyeleri beyinde bulunmuştur ve burada sinirsel fonksiyon düzenlenmesi ile ilgilidir. Endothelinler çoklu organ sistemlerini etkiler ve pek çok hastalığın patogenezi ile ilgilidir. ET-1 kan basıncını yükseltir; vaskular ve miyokardial hipertrofiye neden olur (Goraca, 2002). ET kalsiyumun hücre içi seviyesini artırarak vazokonstriksiyona neden olur. Ayrıca kalsiyum akımını aktive eden hücrel depolarizasyon meydana getirir. Endothelin arterial düz kas tabakasına direkt etki ederek alfa-adrenerjik ve serotonerjik reseptörleri bloke eder. Damar daraltıcı reaksiyonlar sadece ET-1'in kaonsantrasyonuna değil, aynı zamanda vaskular endoteliumun durumuna da bağlıdır. Eğer endotelium tam (dokunulmamış) ise sempatik sistemin stimülasyonu, ET'nin düşük kaonsantrasyonlarda neden olduğu düz kas kasılmasını artırır. ET'nin damar daraltıcı etkisi serotonin etkisi ile birleştiğinde belirgin bir şekilde artar. Bu nedenle düz kas tabakasının kontraksiyonu artar. Aynı zamanda ET sirkülasyonun çeşitli bölgelerindeki kan akımını da etkiler. Pulmonar kan damarlarındaki kan akımında bir artışa neden olurken, mezenterik ve serebral sirkülasyondaki kan akımını azaltır (Lerman vd., 1995; Halcox vd., 2001). Ayrıca pek çok pulmonar hücre tipi için mitojeniktir ve bu nedenle akciğer gelişimi süresince bir büyüme faktörü olarak rol oynamaktadır (Montuenga vd., 2003).

ET, vaskular duvarların duyarlılığını ve serotonin nedeniyle baskılayıcı reaksiyonları arttırır. ET-1 geninin ve baskılayıcı reaksiyonun ortaya çıkması, genetik olarak belirlenmiş hipertansiyonlu ratlarda daha yüksektir. Bu ratlarda ET-1 üretimi belirgin bir şekilde artar (Zolk vd., 2002). Pulmonar arterial hipertansiyonda artan ET-1 seviyeleri görülür ve pulmonar vaskular tabakadaki değişikliklere olduğu kadar pulmonar vaskular direncin düzenlenmesine de yardım eder (Bauer vd., 2002).

3. MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada, 25 adet erişkin albino *Mus musculus subsp.*' a ait trake, bronkus ve bronkulus bölgelerinden alınan örnekler materyal olarak kullanıldı. Örnekler %10' luk Formaldehit solüsyonunda 24 saat süreyle tespit edildi. Rutin histolojik doku takibinden geçirilen örnekler, parafinde bloklandı. 5-6 mikrometre kalınlığında alınmış olan kesitlere genel histolojik yapının incelenmesi için Masson'un Trikrom yöntemi uygulandı (Bancroft vd., 1996). İmmunoreaktivitenin belirlenmesi amacıyla kesitlere PAP (Peroxidase antiPeroxidase) yöntemi (Sternberger, 1986) uygulandı. Bu yöntemle göre kesitler ksilol ve alkol serilerinden geçirildikten sonra %3'lük H₂O₂ solusyonunda 20 dakika bekletildi. %0.2 Triton X-100 ve %0.1 Bovine serum albumine (A-7284, Sigma) içeren 0.01M PBS (pH 7.4)'de yıkandı. Normal goat serum (703404, Novocastra) solusyonunda 20-30 dakika bekletilen kesitler Çizelge 3.1'de isim ve dilüsyonları belirtilen antiserumlarda +4 ° C' de bir gece tutuldu. Süre sonunda kesitlere önce Goat anti rabbit IgG (1.50; G-5268, Sigma) (20-30 dakika) daha sonra PAP (1/100; P1291, Sigma) uygulandı. Kesitlere en son aşamada 1.5 ml H₂O₂ içeren DAB (3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride; 00-2020, Zymed) solusyonu ile boyama işlemi yapıldı. Alkol ve ksilol serilerinden geçirilen kesitler entellan ile kapatıldı. İmmunoreaktivitesi belirlenen hücrelerin bölgeler ve peptitler arası kıyaslaması Anova (F) testi kullanılarak yapıldı.

Çizelge 3.1. Uygulanan antiserumlar ve dilüsyonları

Uygulanan Antiserumlar	Ürün No	Çalışma Dilüsyonu
Rabbit Anti-CGRP	H-48 (Santa Cruz)	1/200
Rabbit Anti-Endothelin	E-1645 (Sigma)	1/200
Rabbit Anti-Serotonin	18-0077 (Zymed)	1/200

4. BULGULAR

Yapılan mikrometrik ölçümlerde trakenin ortalama 1010 μm çapa, 37 μm epitel kalınlığına sahip olduğu belirlendi. Ekstrapulmonal solunum yollarının ilk bölümünü oluşturan bronkusların ortalama çapının 420 μm ve epitel kalınlığının 25 μm olduğu tespit edildi. İntrapulmonal solunum yollarından bronkulus verusların ortalama 145 μm çapa ve 12 μm epitel kalınlığına, bronkulus respiratoryusların ise ortalama 50 μm çapa ve 7 μm epitel kalınlığına sahip olduğu belirlendi.

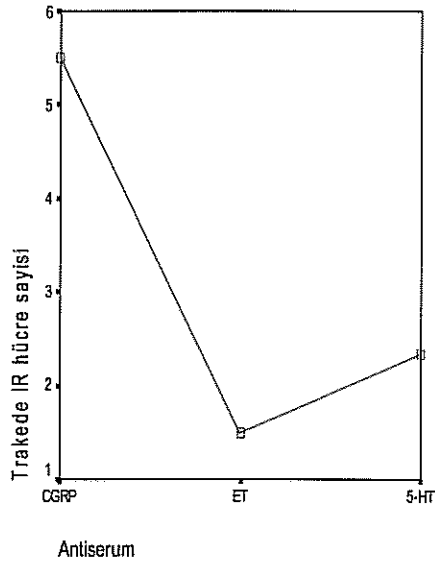
Anova (F) testine göre 5-HT, ET ve CGRP immunoreaktif hücrelerin bölgesel olarak (trake, bronkus, bronkulus verus, bronkulus respiratoryus) yoğunlukları Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1. a, b, c ve d' de verilmiştir.

CGRP immunoreaktif hücrelerin trake L. epitelyalis'inde ET ve 5-HT immunoreaktif hücrelere göre daha yoğun olduğu belirlendi. Benzer şekilde bronkus L. epitelyalisi'ndeki CGRP immunoreaktif hücre yoğunluğunun ET ve 5-HT immunoreaktif hücrelere göre fazla yoğunlukta oldukları tespit edildi. Bronkulus veruslardaki 5-HT, ET ve CGRP immunoreaktif hücre dağılımlarının ise yaklaşık olarak eşit yoğunlukta olduğu gözlemlendi. CGRP immunoreaktif hücrelerin bronkulus respiratoryus L. epitelyalis'inde diğer peptidlere göre biraz daha yoğun dağılım gösterdiği belirlendi.

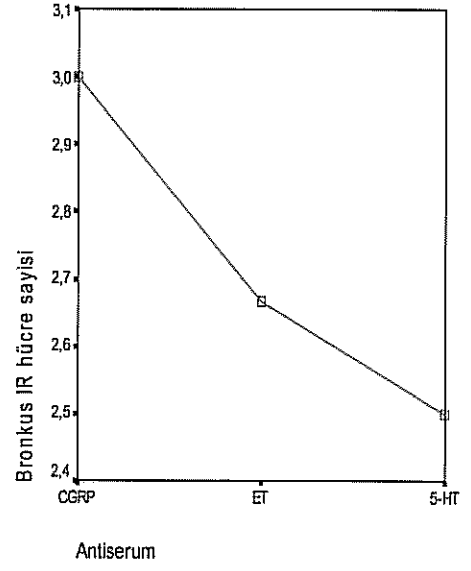
Çizelge 4.1. İmmunoreaktif hücreler ile çalışılan bölgelerin ortalama değerleri ve Anova (F) testi.

Bölge	CGRP	ET	5-HT	Anova (F)	P<0.001
Trake adedi	1.50±0.224	1.50±0.224	1.50±0.224	0.000	1.000
Trakede IR hücre sayısı	5.50±3.334	1.50±0.563	2.33±0.667	1.125	0.351
Bronkus adedi	1.67±0.211	2.50±0.500	2.00±0.447	1.067	0.369
Bronkus IR hücre sayısı	3.00±0.730	2.67±0.333	2.50±0.619	0.189	0.830
B. verus adedi	2.50±0.428	2.50±0.428	3.50±0.764	1.053	0.373
B. verus IR hücre sayısı	2.17±0.307	2.33±0.422	2.67±0.494	0.376	0.693
B. resp. adedi	4.83±0.446	5.33±1.022	5.33±0.919	0.090	0.915
B. resp IR hücre sayısı	2.67±0.333	2.50±0.428	3.17±0.792	0.392	0.683

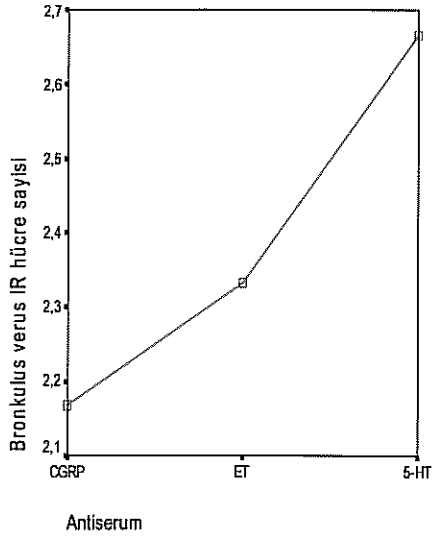
B. verus: Bronkulus verus; B. resp: Bronkulus respiratoryus; IR: İmmunoreaktif;
± standart sapma



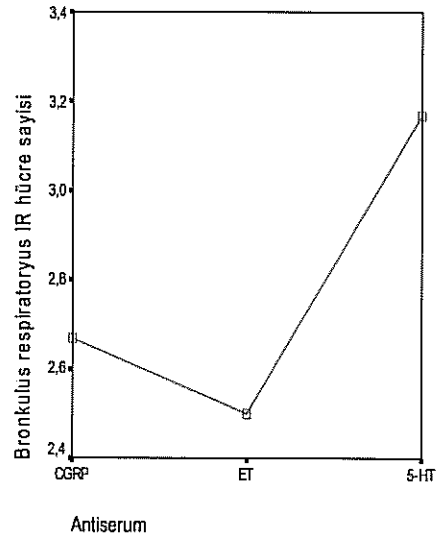
a



b



c



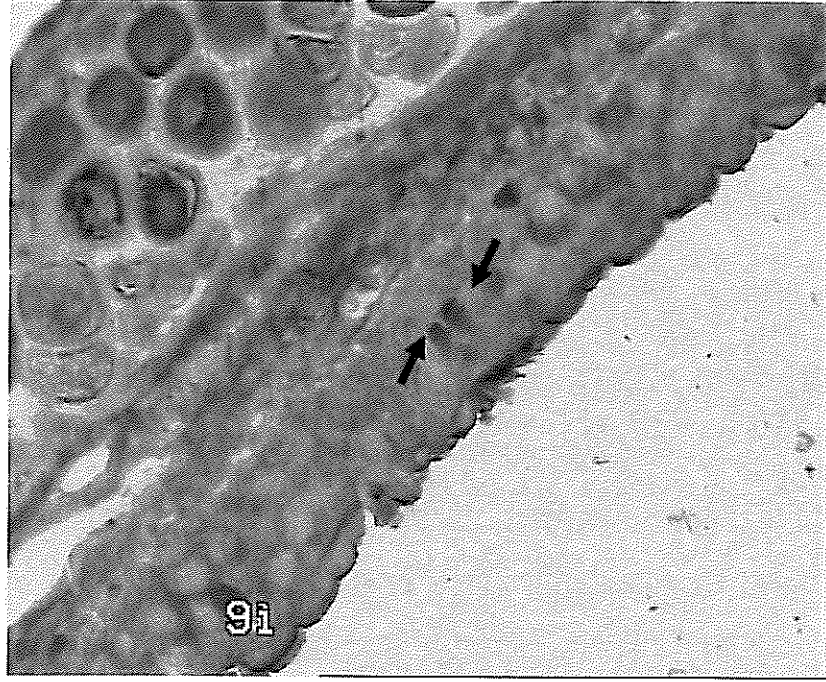
d

Şekil 4.1. IR hücrelerin bölgesel dağılımları. a. IR hücre sayılarının trakedeki dağılımı, b. IR hücre sayılarının bronkustaki dağılımı, c. IR hücre sayılarının bronkulus verus'taki dağılımı, d. IR hücre sayılarının bronkulus respiratoryus'taki dağılımı.

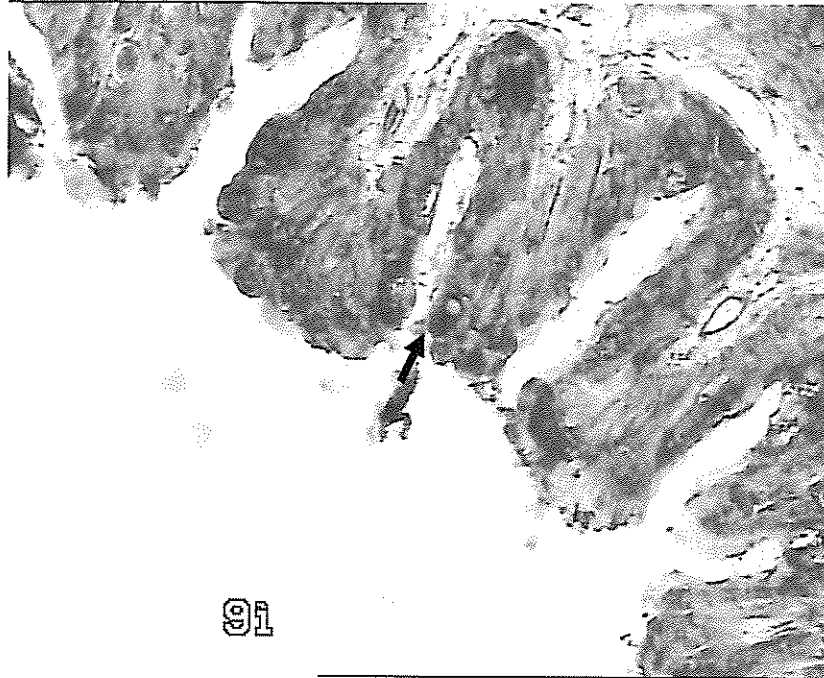
Çalışılan 5-HT, ET ve CGRP antiserumlarına karşı ayrı ayrı immunoreaktivite gösteren hücrelerin trake (Şekil 4.1), bronkus (Şekil 4.2), bronkulus verus (Şekil 4.3, 4.4) ve bronkulus respiratoryusların epitel hücrelerinin arasında dağılım gösterdiği belirlendi. İmmunoreaktif hücrelerinin çoğunun solunum yolları lumenine açılmadığı (Şekil 4.5, 4.6, 4.7, 4.8) ve bu hücrelerin çoğunlukla epitelde bazal konumlu olarak yerleştikleri gözlemlendi. Ancak az sayıdaki hücrenin solunum yolu lumeniyle ilişkide olduğu (Şekil 4.9, 4.10, 4.11) ve bu hücrelerin epitelde bazal konumlu olmadıkları tespit edildi.

5-HT, ET ve CGRP antiserumları uygulanan kesitlerde belirlenen hücrelerin dışında bu immunoreaktiviteler trake kıkırdaklarını birbirine bağlayan Musculus transversus trachea içindeki (Şekil 4.12, 4.13, 4.14) ve trakenin subepitelyal bölgesindeki sinir fibrillerinde (Şekil 4.15) de gözlemlendi. Aynı zamanda bir miktar 5-HT, CGRP ve ET immunoreaktif sinir fibrili bronkusların (Şekil 4.16), bronkulus verusların subepitelyal bölgesi (4.17) ile bronkuslara komşu arterlerin tunika intima, tunika media ve tunika adventisya tabakalarında (Şekil 4.18, 4.19) da tespit edildi. Ayrıca bronkulus respiratoryus bağ dokusu içinde (Şekil 4.20), trakeal ganglionlarda (Şekil 4.21) ve akciğer içinde arteriollerin intimasında (Şekil 4.22) az miktarda ET, CGRP ve 5-HT immunoreaktif sinir fibrillerinin yerleşim gösterdiği belirlendi. Aynı zamanda bu immunoreaktivitelere alveolar parenşimde (Şekil 4.23) de rastlandı. 5-HT immunoreaktif hücreler bronkulus respiratoryusun bağ dokusu tabakasında ve bronkusa komşu arterlerin tunika adventisya ve tunika intima tabakası ile sinir fibrillerinde, ET immunoreaktif ve CGRP immunoreaktif hücrelerin akciğer arteriollerinde geniş bir yayılım göstermedikleri tespit edildi.

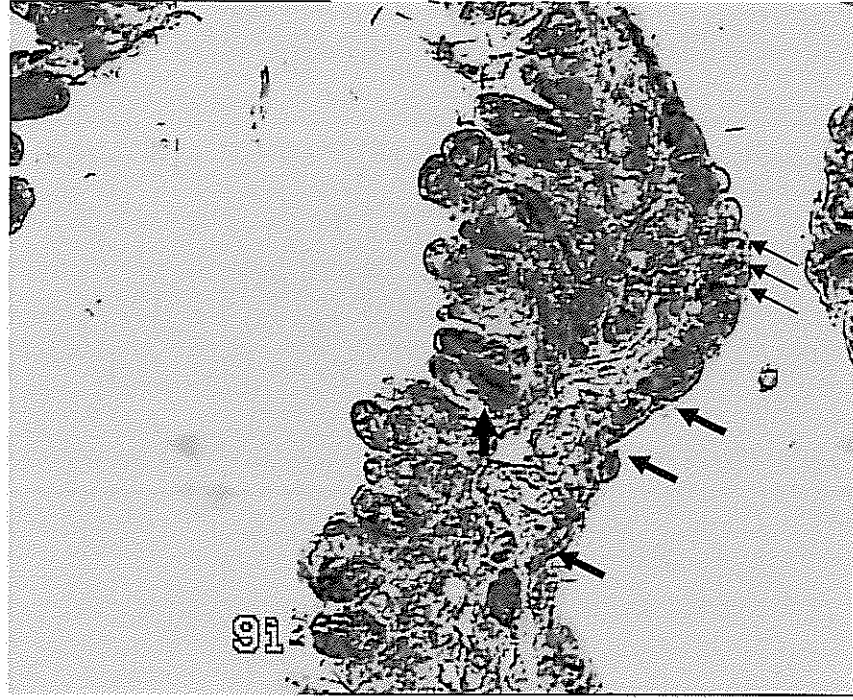
ET, CGRP ve 5-HT immunoreaktif hücrelerin çalışılan bütün bölgelerde küme oluşturmayıp tek tek dağılım gösterdiği tespit edildi. Bu immunoreaktif hücre nükleuslarının bazal konumlu olduğu ve hücrelerin lumene doğru giderek daralan bir yapıya sahip olduğu gözlemlendi. Ayrıca trakeden itibaren intrapulmonal solunum yollarına doğru immunoreaktif hücrelerin büyüklüklerinin azaldığı tespit edildi.



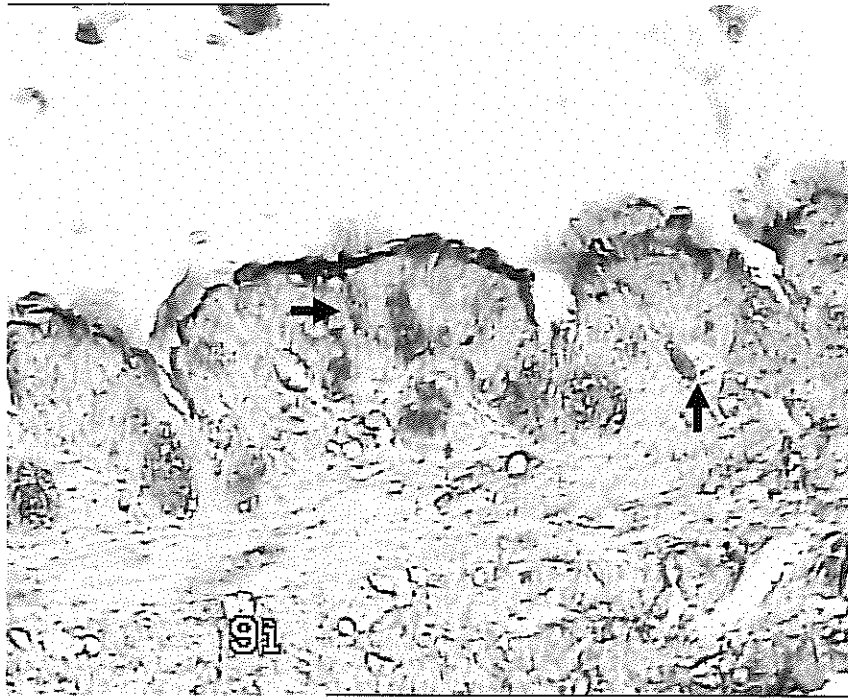
Şekil 4.2. Trake. L. epitelyalis'te CGRP-IR hücreler (oklar).
PAP Yöntemi. x 750.



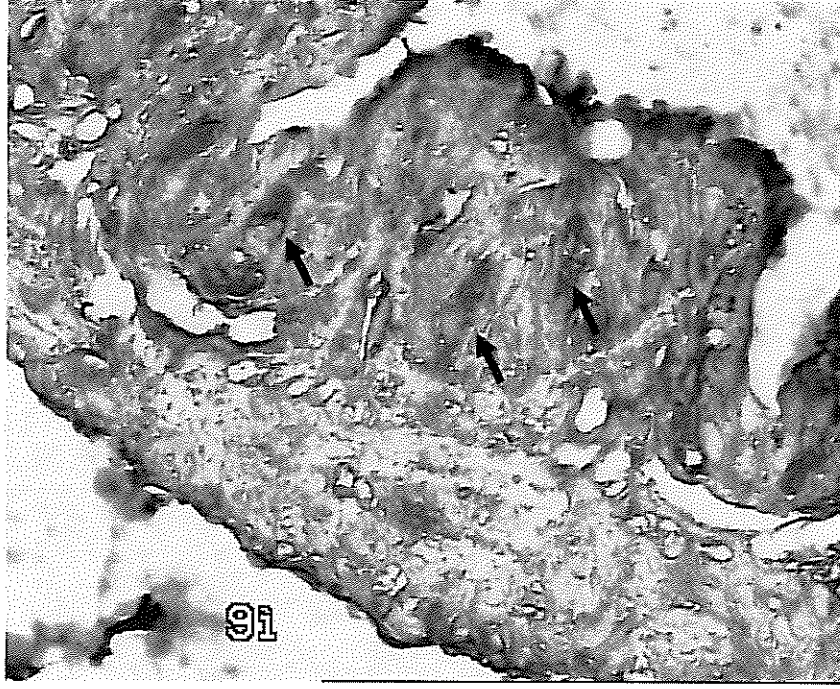
Şekil 4.3. Bronkus. L. epitelyalis'te 5-HT-IR hücre (ok).
PAP Yöntemi. x 750.



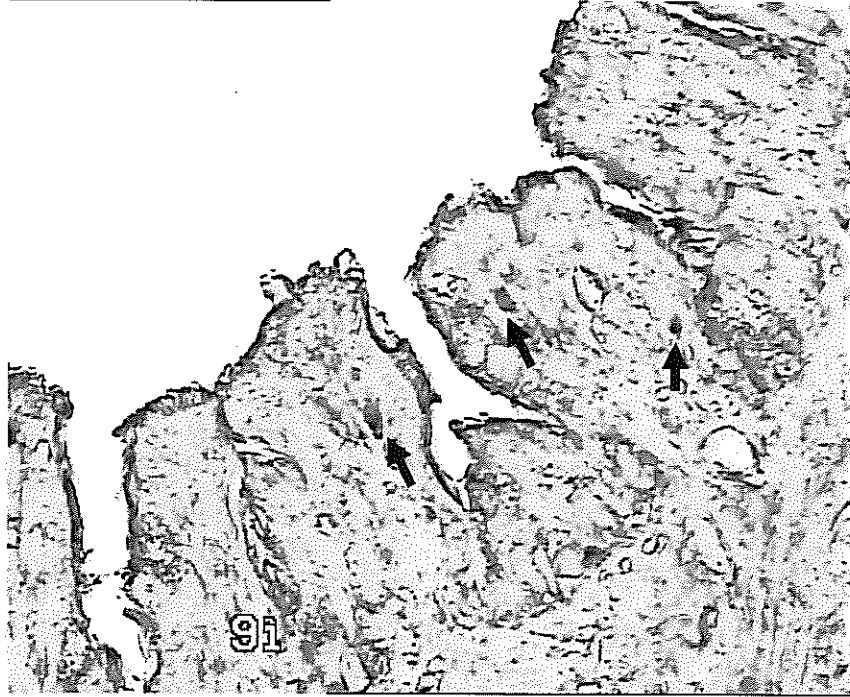
Şekil 4.4. Bronkulus verus. L. epitelyalis'te 5-HT-IR hücre (kısa ok), subepitelyal bölgedeki sinir fibrilleri (kalın oklar) ve sinir sonlanmaları (ince oklar). PAP Yöntemi. x 750.



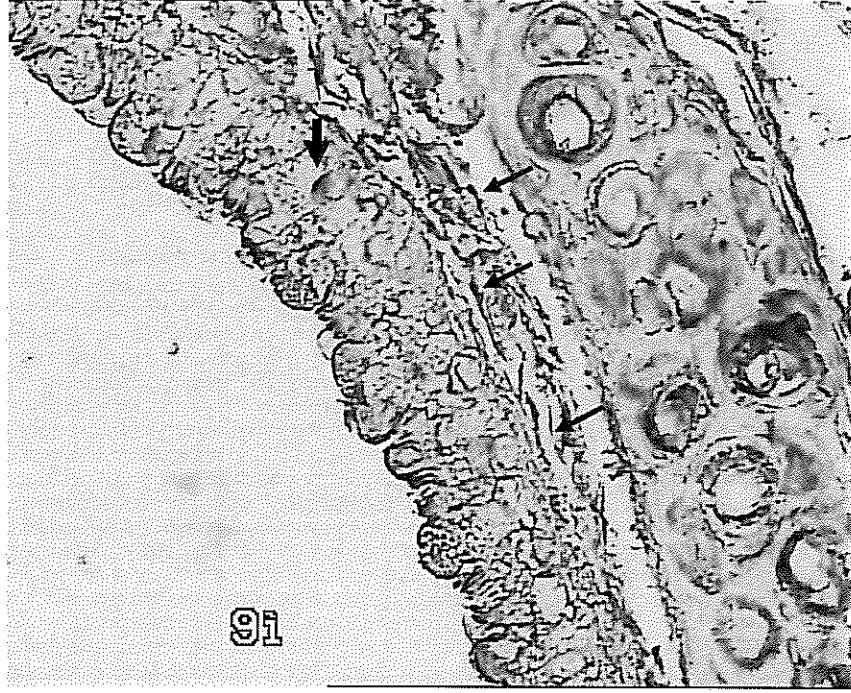
Şekil 4.5. Bronkulus verus. L. epitelyalis'te ET-IR hücreler (oklar). PAP Yöntemi. x 750.



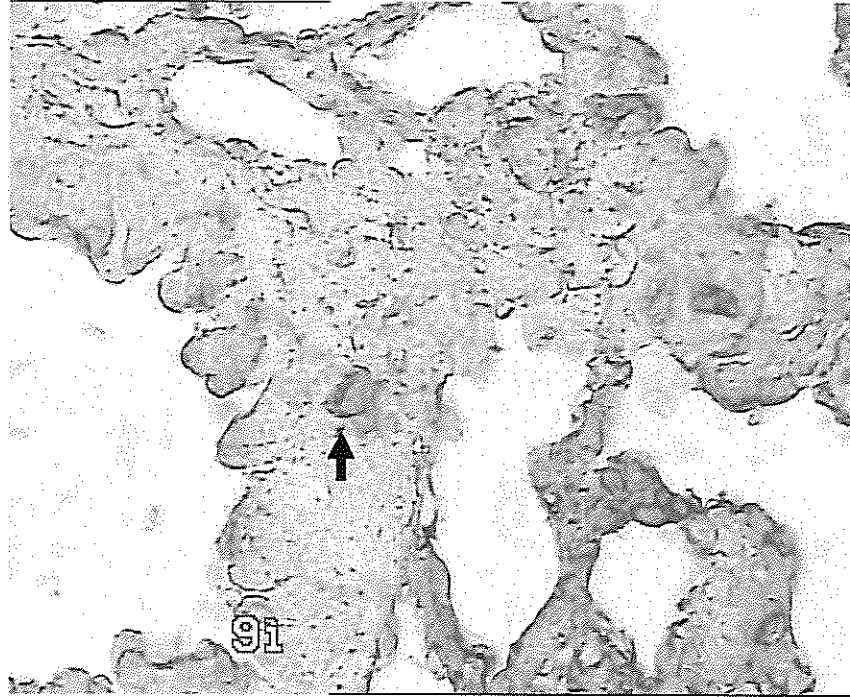
Şekil 4.6. Bronkus. L. epitelyalis'te ET-IR hücreler (oklar).
PAP Yöntemi. x 750.



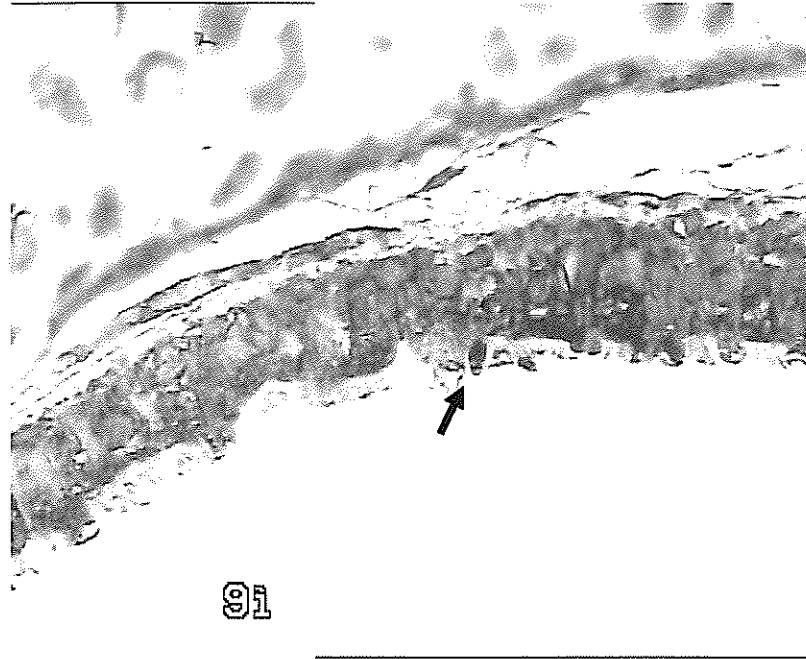
Şekil 4.7. Bronkus. L. epitelyalis'te CGRP-IR hücreler (oklar).
PAP Yöntemi. x 750.



Şekil 4.8. Bronkus. L. epitelyalis'te CGRP-IR hücre (kalın ok) ve CGRP-IR sinir fibrilleri (ince oklar). PAP Yöntemi. x 750.



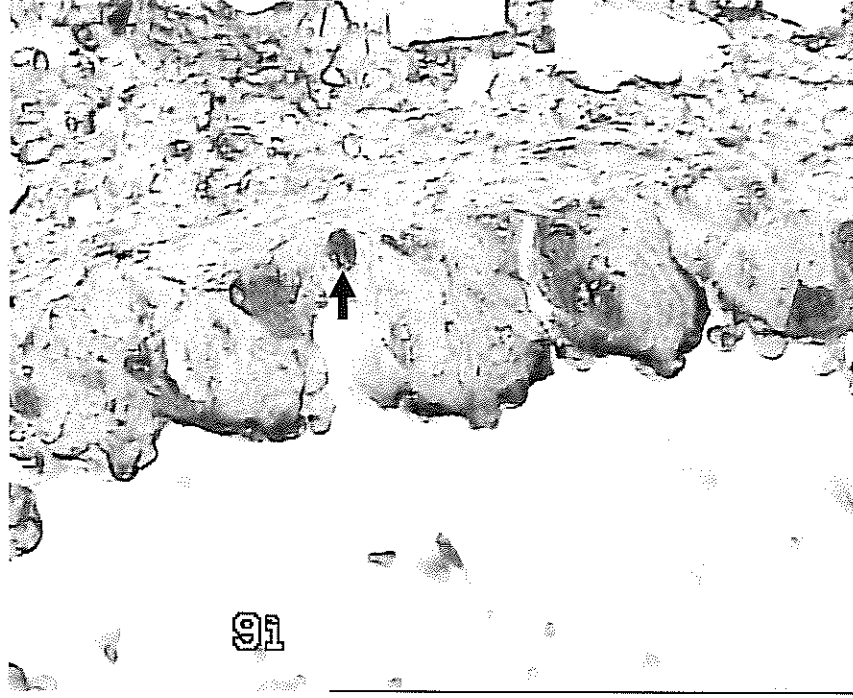
Şekil 4.9. Bronkulus verus. L. epitelyalis'te ET-IR hücre (ok). PAP Yöntemi. x 750.



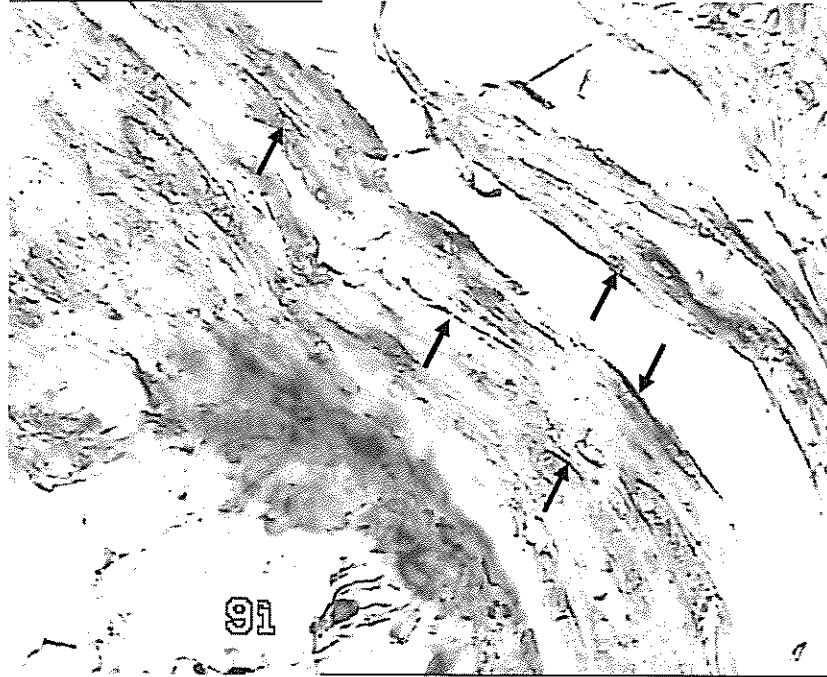
Şekil 4.10. Trake. L. epitelyalis'te lumenle ilişkili 5-HT-IR hücre (ok). PAP Yöntemi. x 750.



Şekil 4.11. Trake. L. epitelyalis'te lumenle ilişkili ET-IR hücre (kalın ok) ve subepitelyal bölgede ET-IR sinir fibrilleri (ince oklar). PAP Yöntemi. x 750.



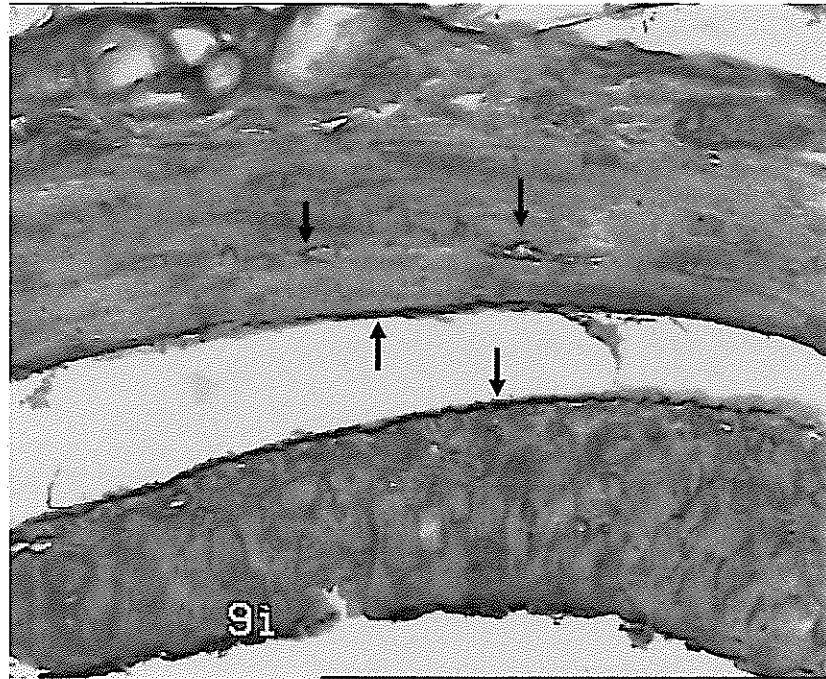
Şekil 4.12. Bronkulus verus. L. epitelyalis'te lumenle ilişki ET-IR hücre (ok). PAP Yöntemi. x 750.



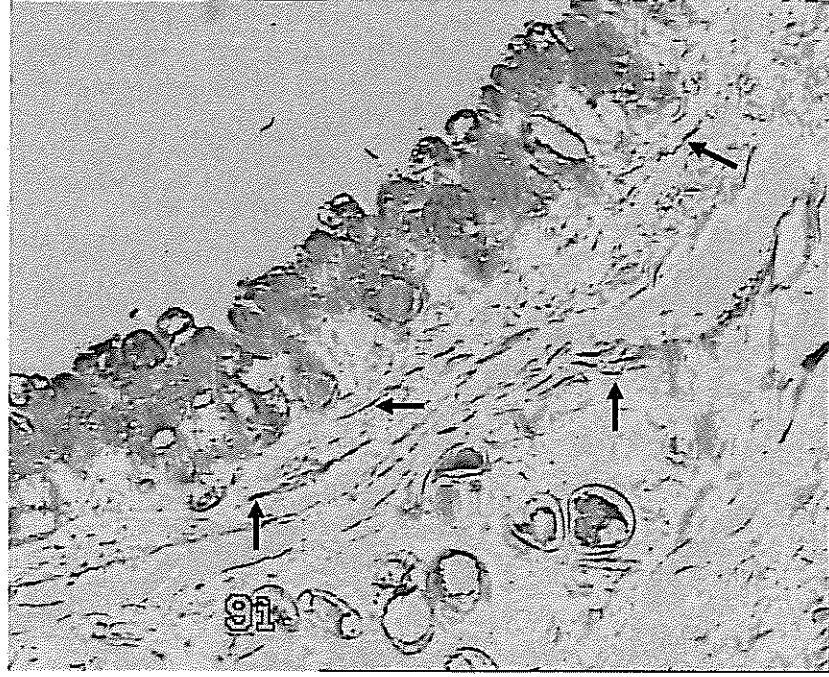
Şekil 4.13. Trake. Musculus transversus trachea'da 5-HT-IR sinir fibrilleri (oklar). PAP Yöntemi. x 750.



Şekil 4.14. Trake. Musculus transversus trachea'da ET-IR sinir fibrilleri (oklar). PAP Yöntemi. x 750.



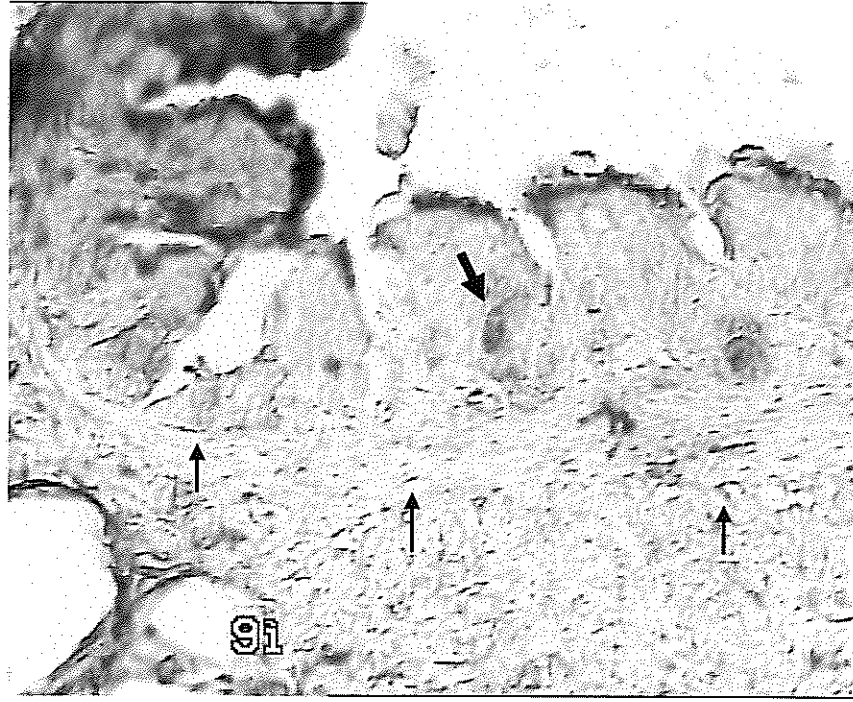
Şekil 4.15. Trake. Musculus transversus trachea'da CGRR-IR sinir fibrilleri (oklar). PAP Yöntemi. x 750.



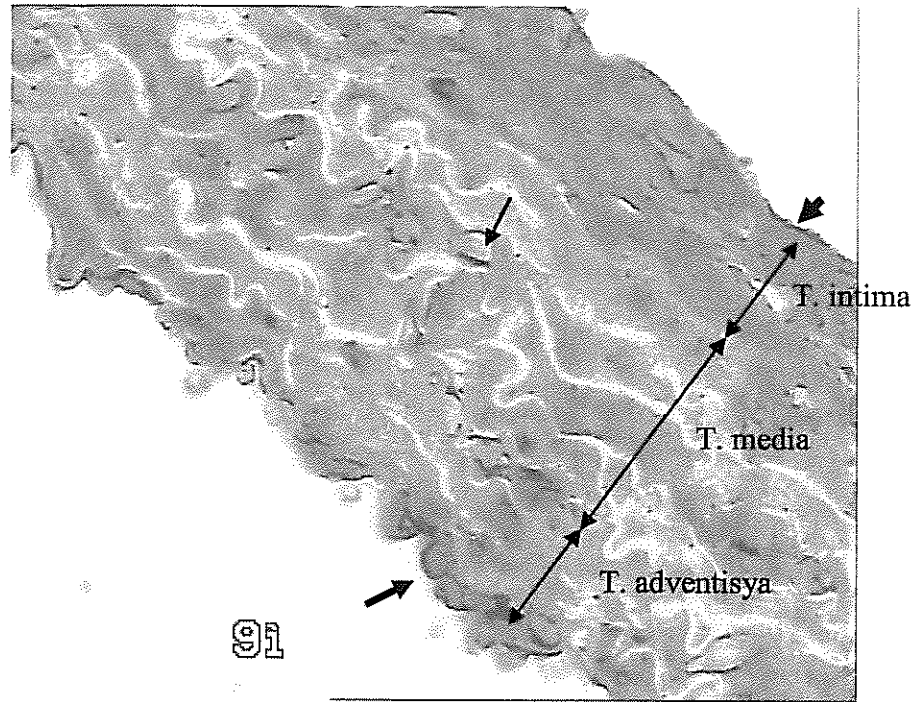
Şekil 4.16. Trake. Subepitelyal bölgede 5-HT-IR sinir fibrilleri (oklar). PAP Yöntemi. x 750.



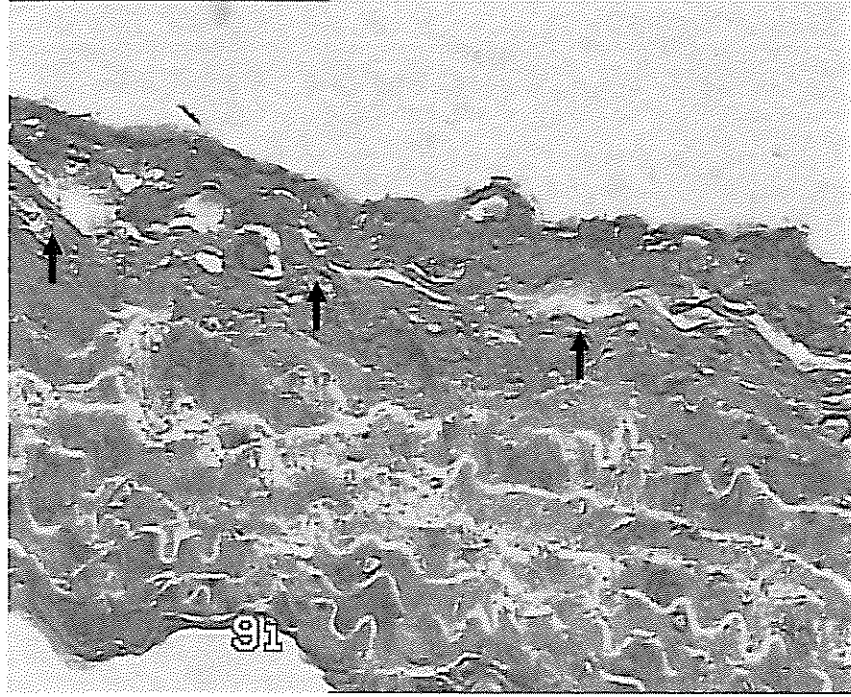
Şekil 4.17. Bronkus. Subepitelyal bölgede ET-IR sinir fibrilleri (oklar). PAP Yöntemi. x 750.



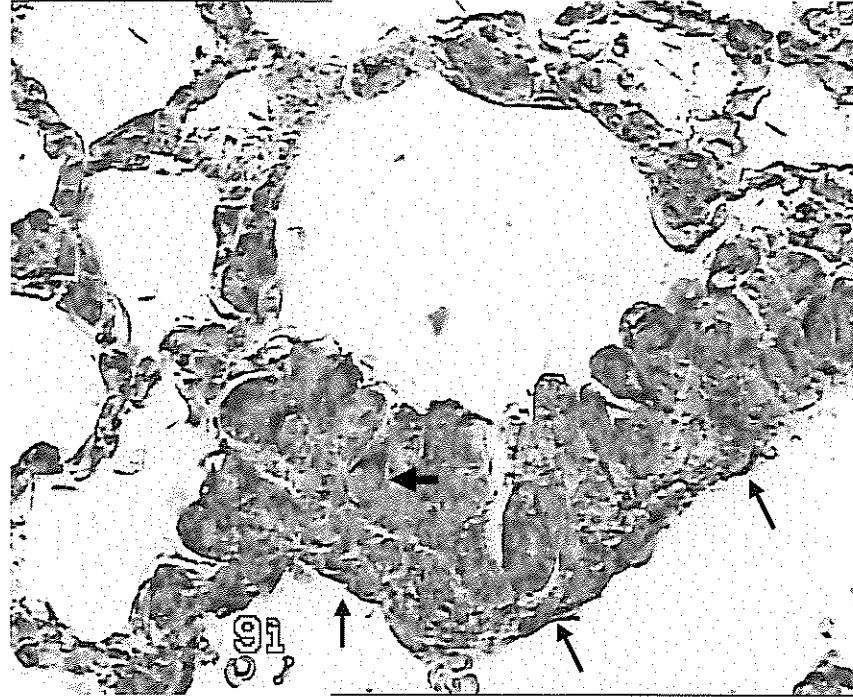
Şekil 4.18. Bronkulus verus. L. epitelyalis'te ET-IR hücre (kalın ok) ve subepitelyal bölgede ET-IR sinir fibrilleri (ince oklar). PAP Yöntemi. x 750.



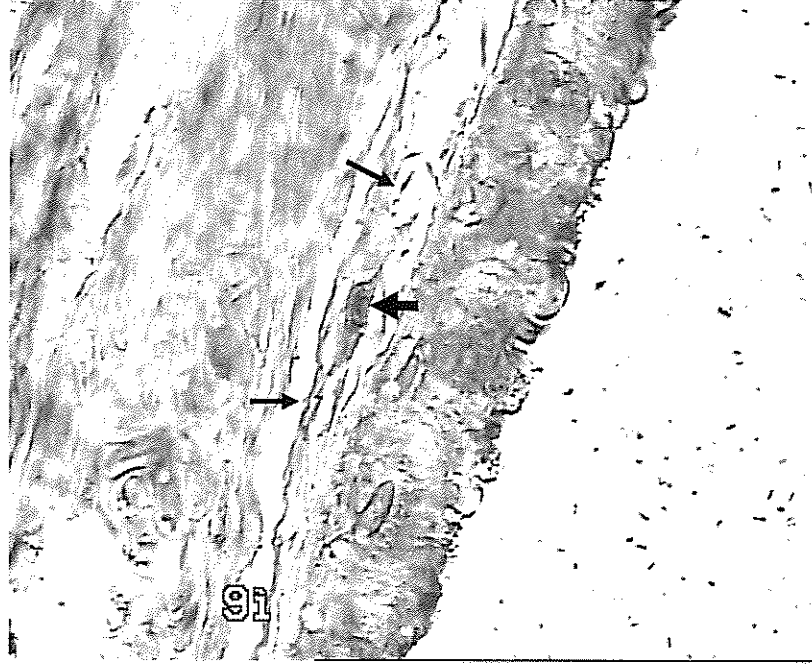
Şekil 4.19. Bronkusa komşu arterin tunika intima (kısa ok), tunika media (ince ok) ve tunika adventisya (kalın ok) tabakasındaki 5-HT-IR sinir fibrilleri. PAP Yöntemi. x 750.



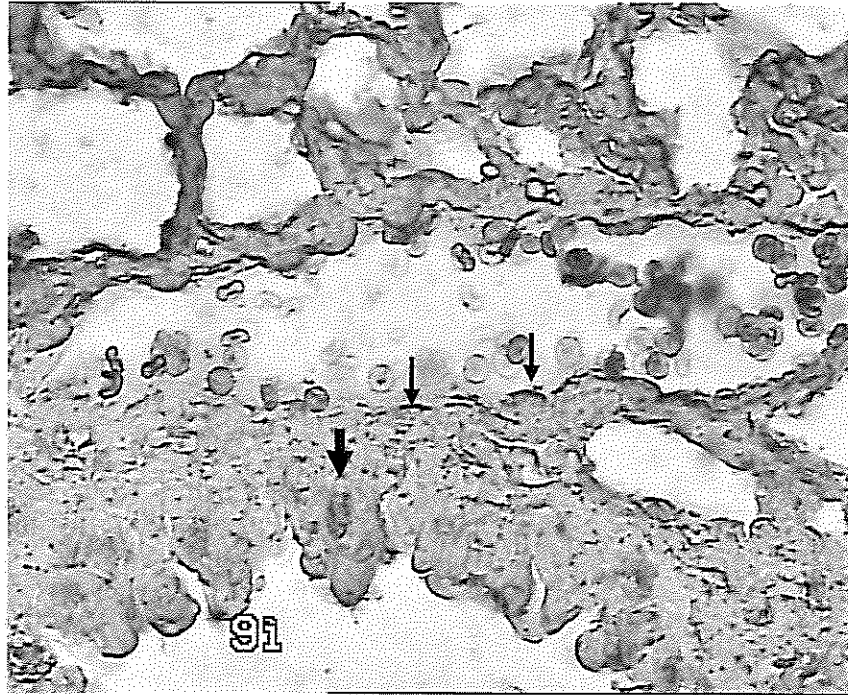
Şekil 4.20. Bronkusa komşu arterin intimasında 5-HT-IR sinir fibrilleri (oklar). PAP Yöntemi. x 750.



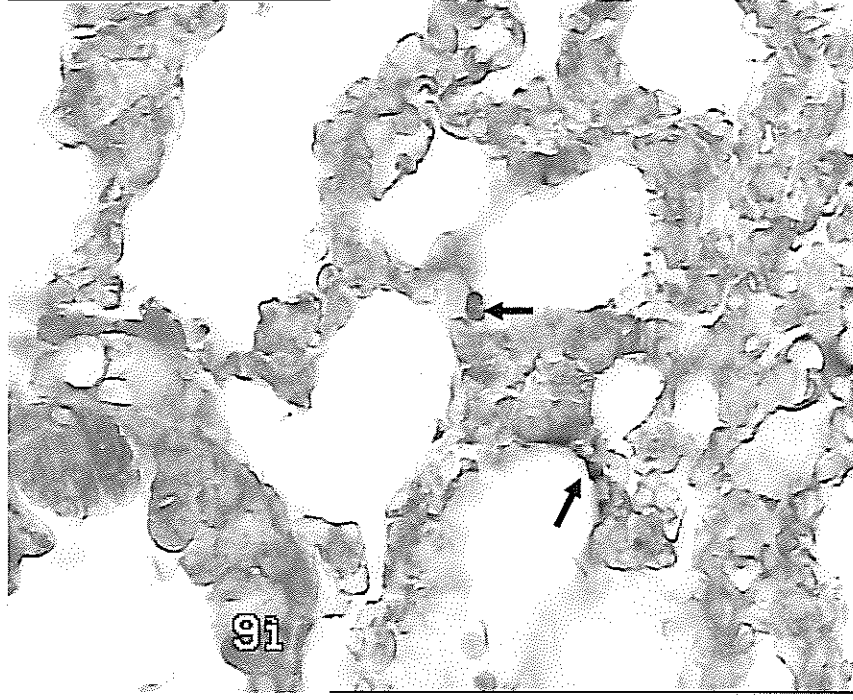
Şekil 4.21. Bronkulus respiratoryus. L. epithelialis'te 5-HT-IR hücre (kalın ok) ve subepitelyal bölgede 5-HT-IR sinir fibrilleri (ince oklar). PAP Yöntemi. x 750.



Şekil 4.22. Trake. Subepitelyal bölgede 5-HT-IR sinir fibrilleri (ince oklar) ve 5-HT-IR gangliyon (kalın ok). PAP Yöntemi. x 750.



Şekil 4.23. Bronkulus respiratoryus. L. epitelyalis'te ET-IR hücre (kalın ok), bronkulusa komşu arteriol intimasında ET-IR sinir fibrilleri (ince oklar). PAP Yöntemi. x750.



Şekil 4.24. Alveolar parenşimde 5-HT-IR hücreler (oklar).
PAP Yöntemi. x 750.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Memeli akciğerleri gaz değişimi dışında endokrin tarzda lokal pulmonal fonksiyonların dzenlenmesinde de grevlidir (Keith ve Ekman, 1988). Birçok memelinin solunum yollarında biyolojik olarak aktif maddelerin pek çoğu tanımlanmıştır. Amin yada peptit olarak isimlendirilen bu maddeler DNES kapsamında genellikle endokrin hücelerde bulunmalarına karşın, aynı zamanda kan damarları çevresindeki sinir uçlarında, ganglionlar'da ve bransial düz kaslarda da tespit edilmiştir (Verastegui vd., 1997a; Verastegui vd., 1997b; Liu vd., 2003, Naruse vd., 2005).

Bu hormonların immunohistokimyasal yerleşimleri ve dağılımları memeliler dışında sürüngen ve kuş türlerinin soluk borusu, primer ve sekonder bronkuslar ve bronkulus mukozasında yerleşim gösterdiği belirlenmiştir (Sheppard vd, 1984; Keith ve Ekman, 1988; Adriaensen vd, 1994; Verastegui vd, 1997b; Naruse vd, 2005). Bu nöroendokrin hüceler aynı zamanda larinks ve trakede de dağınık halde bulunurlar (Luts vd., 1991). Bazı kemirici türlerinde solunum yollarındaki endokrin hücelere yönelik yapılan çalışmalarda CGRP'nin hamster (McDowell vd., 1994), rat (Keith vd., 1991) ve farede (Seldeslagh ve Lauweryns, 1993); kolesistokin'in tavşan, fare ve hamsterda (Wang ve Cutz, 1993); nöropeptit Y'nin hamsterda (McDowell, 1994); 5-HT'nin fare, rat ve hamsterde (Seldeslagh ve Lauweryns, 1993); helodermin'in fare, rat ve hamsterda (Luts vd., 1991), ET'nin fare (Carr vd., 1998), hamster ve ratlarda (Seldeslaugh ve Lauweryns; 1993); vasoaktif intestinal peptit ve substance-P'nin ratlarda (Kusindarta vd., 2004) varlığı bildirilmiştir.

Endokrin hücrelerin belirlenmesinde genel nöroendokrin işeretleyicileri kullanılmaktadır. Bunlar nöroendokrin hücreleri solunum kanalının diğer epitelyal hücrelerinden ayırt eder (Montuenga vd., 2003). Endokrin hücreler immunohistokimya (Tsuda vd., 1992; Kusindarta vd., 2004; Corcoran vd., 2000), immunositokimya (Luts vd., 1993; Dey vd., 1990; Scheuermann, 1997), fluoresans (Dey vd., 1988; Corcoran vd., 2000; Perez ve Sanderson, 2005) ve radioimmunoassay (Dey vd., 1991; Luts vd., 1991) teknikleri kullanılarak incelenmektedir.

CGRP güçlü bir vazodilatör olup bu peptidin bronşial düz kaslar üzerine etkisi türler arasında farklılık gösterir. İn vitro insan solunum yollarının kasılmasına neden olurken, in vitro domuzda bronşial gevşemeye neden olduğu ileri sürülmüştür (Martling vd., 1990; Martling vd., 1988). Dişi hamsterlerin akciğer dokusundaki CGRP immunoreaktivite düzeyinin erkeklerinkinden daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (Keith ve Ekman, 1988). Ayrıca CGRP'nin yangı olaylarında kompleks bir lokal role sahip olduğu belirtilmiştir (Corcoran vd., 2000). Verastegui vd. (1997a) CGRP varlığının fare akciğerleri üzerinde önemli düzenleyici etkileri olduğunu ve hem sinir uçlarından hemde nöroendokrin hücrelerden salınan bir nöroregülâtör olarak rol oynadığını ileri sürmüşlerdir.

Corcoran vd. (2000) atlarda yaptıkları çalışmada CGRP immunoreaktif sinir fibrillerinin nazal doku kısımlarının her tarafında, özellikle L. propria içinde ve diğer submukozal bölgelerde çok miktarda olduğunu ayrıca çok sayıda tek fibrilin luminal yüzey doğrultusunda epitelyal tabaka boyunca yerleşim gösterdiğini belirtmişlerdir.

Verastegui vd. (1997a) CGRP immunoreaktivitesinin farelerde akciğerlerin bronkus ve bronkuluslarını da içeren çeşitli bölgelerinde sinir sonlanmaları, nöroendokrin hücreler ve nöroepitelyal hücre kümelerinde geniş bir dağılıma sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca sinir sonlanmalarının L. epitelyalis, nöroendokrin hücreler ve düz kas tabakası ile sıkı bir ilişki içinde olduğunu ve bir miktar immunoreaktif sinir hücre kümesi ile ganglion hücrelerinin de bulunduğunu belirtmişlerdir.

Benzer biçimde Keith ve Ekman (1988) hamsterlarda trake, bronkus, bronkulus ve alveolar kanallara kadar olan tüm solunum yollarında kümelenmiş ve tek haldeki nöroendokrin hücrelerin farklı CGRP immunoreaktivitesine sahip olduklarını belirtmişlerdir. Hilus bölgesi ve trake duvarındaki intraepitelyal sinir fibrilleri, subepitelyal fibriller ve geniş çaplı sinirlerin de CGRP immunoreaktif olduğunu ve bazı immunoreaktif sinirlerin bazal kutupta nöroepitelyal küme hücreleriyle sıkı ilişki içinde olduğunu bildirmişlerdir.

Luts vd. (1993)'nin CGRP immunoreaktivitesine yönelik olarak insanlarda yaptıkları çalışmada CGRP immunoreaktivitesine sahip endokrin hücrelerin az sayıda olup L. epitelyalis altında, düz kas demetlerinin arasında, kan damarlarında, trake serömüköz bezlerinin çevresinde ve bronkuslarda dağılım gösterdiklerini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar (Luts vd., 1993) L.epitelyalis'te CGRP içeren sinir fibrillerinin bulunmadığını belirtirlerken, immunoreaktif fibrillerin lokal ganglionlarda orta miktarda ve pulmonar parenşimde kan damarları çevresinde ise az sayıda yerleşim gösterdiklerini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada da araştırmacıların (Verastegui vd., 1997a; Keith ve Ekman, 1988; Luts vd., 1993) bulgularıyla uyumlu olarak CGRP immunoreaktivitesinin trake, bronkus ve bronkulus lamina epitelyalisi, düz kas tabakası, akciğerlerin çeşitli bölgelerinde bulunan sinir sonlanmaları ve subepitelyal sinir fibrillerinde dağılım gösterdiği belirlendi. Ancak araştırmacıların fare (Verastegui vd., 1997a) ve hamster (Keith ve Ekman, 1988)'de CGRP immunoreaktif hücrelerin kümeler halinde bulduklarını bildirmelerine karşın bu çalışmada bu immunoreaktif hücrelerin kümeler oluşturmadığı belirlendi. Aynı zamanda Keith ve Ekman (1988) CGRP immunoreaktif sinir fibrillerinin akciğerlerdeki arteriollerde bulunmadığını belirtirlerken, bu çalışmada belirtilen damarların intima tabakasında bu immunoreaktiviteyi gösteren fibrillerin bulunduğu saptandı. Ayrıca Luts vd. (1993) trake serömüköz bezlerinin çevresinde CGRP immunoreaktivitesi bulunduğunu bildirirlerken, bu çalışmada trakeal bezlerde CGRP immunoreaktivitesine rastlanmadı.

Serotonin gibi biyoaktif yüzey maddelerinin salgılandıklarında pulmonal kan dolaşımını, immun yanıtın modülasyonu, duyu sinir fibrillerinin stimülasyonu ve ve akciğer büyüme ve gelişmesinin düzenlenmesini sağladıkları bildirilmiştir (Van Lommel, 2001). Serotonin immunoreaktivitesi gösteren pulmonal nöroepitelyal hücrelerin hipoksi sürecinde salgıladığı serotoninin vazokonstriktör bir etkiyle akciğer kısımlarının ventilasyonunu sağladığı belirtilmiştir (Lauweryns ve Seldeslagh, 1991). Ayrıca serotoninin hipoksi sürecinde modülasyonla ilgili olabileceği ve otoresepör fonksiyona sahip olduğu ileri sürülmüştür (Fu vd., 2001).

Fu vd. (2001) memelilerde (hamster, tavşan, fare, insan) yaptıkları çalışmada akciğerlerdeki nöroepitelyal hücre kümelerinde 5-HT immunoreaktivitesi tespit etmişlerdir. Verastegui vd. (1997b) 5-HT immunoreaktivitesi içeren endokrin hücreler ve nöroepitelyal hücre kümelerinin farelerde akciğer içinde geniş bir dağılım gösterdiklerini belirtmişlerdir. Buna karşın Keith ve Ekman (1988) hamsterlarda trakeden bronkus, bronkulus ve alveolar kanallara kadar olan tüm solunum yollarında 5-HT içeren hem tek haldeki nöroendokrin hücrelerin hem de nöroepitelyal hücre kümelerinin az sayıda yerleşim gösterdiklerini bildirmişlerdir. Lauweryns vd. (1982) tavşan ve domuzlarda yaptıkları çalışmada 5-HT immunoreaktif hücrelerin intrapulmonal nöroepitelyal hücre kümelerinde yerleşim gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar (Lauweryns vd., 1982) immunoreaktif hücrelerin tavşanda trake, domuzda bronkus L. epitelyalis'inde tek hücrelerin çok sayıda olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca Keith ve Ekman (1988)'ın 5-HT immunoreaktif sinir fibrillerinin akciğerlerdeki damarlarda bulunmadığını bildirmelerine karşın, bu çalışmada akciğerdeki arteriollerin intima tabakasında 5-HT immunoreaktivitesine sahip sinir fibrilleri gözlemlendi.

ET'nin pulmonal epitelyal hücreleri, düz kaslar ve fibroblastların proliferasyonuna etki ettiği belirtilmektedir (Janakidevi vd., 1992; Murlas vd., 1995). Rubanyi ve Botelho (1991) ET'nin vaskular düz kas hücreleri üzerindeki kontraksiyon etkisinin parakrin tarzda olduğunu, benzer etkinin ET sentezinin gerçekleştiği bronkopulmonal yollarda da görüldüğünü, otokrin ve parakrin etkiler nedeniyle peptitin lokal mediatör olarak rol oynadığını bildirmişlerdir. Kakui vd. (2004) de ratlarda ET'nin endotelyal hücrelerde otokrin etkisinin olduğunu ve küçük kan damarlarındaki endotelyal hücrelerde ET için yüksek afiniteli bağlanma yüzeylerinin bulunduğunu bildirmişlerdir. Benzer olarak Rubanyi ve Botelho (1991) insan vaskular endotelyal hücrelerinde ET bağlanma bölgelerinin bulunduğunu belirtmişlerdir. Carr vd. (1998) ise fare akciğerinde ET immunoreaktif hücre yoğunluğundaki artışın solunum yolu viral enfeksiyonuyla ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Seldeslaugh ve Lauweryns (1993) yeni doğmuş kedi, rat, hamster ve farelerde yaptıkları çalışmada ET immunoreaktif nöroepitelyal hücre kümelerinin intrapulmonar solunum yolları ile alveolar parenşimde çok sayıda olduklarını ve tek nöroendokrin hücrelerin de büyük bronkuslarda yerleşim gösterdiğini bildirmişlerdir. Kakui vd. (2004) de hamsterlarda yaptıkları çalışmada akciğerlerde ET immunoreaktivitesi tespit etmişlerdir. Araştırmacıların (Seldeslaugh ve Lauweryns, 1993; Kakui vd., 2004) bulgularıyla paralel olarak farelerde yapılan bu çalışmada da bronkuslar, intrapulmonal solunum yolları ve alveolar parenşimde ET immunoreaktivitesi bulundu.

Rubanyi ve Botelho (1991), kan damarlarını örten endotelyal hücrelerde ET üretildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise endotelyal hücrelerde bu immunoreaktiviteye rastlanmadı.

Guembe ve Villaro (2001) farelerde ET immunoreaktif hücrelerin solunum yolu L.epitelyalis'inde geniş bir dağılıma sahip olduğunu özellikle bronkus ve bronkulus L.epitelyalis'inde daha yoğun gözlendiklerini belirtmişlerdir. Bu çalışmada da benzer bulgular elde edildi. Araştırmacıların (Guembe ve Villaro, 2001) bulgularıyla benzer şekilde aynı zamanda bazı akciğer parenşimal hücrelerinde de ET immunoreaktivitesi tespit edildi. Buna karşın Carr vd. (1998) farelerde ET immunoreaktivitesinin bronkulus L.epitelyalis'inde trake ve bronkus L.epitelyalis'indeki ET immunoreaktivitesine göre daha yoğun olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise trake, bronkus ve bronkuluslardaki ET immunoreaktivitesinin hemen hemen aynı olduğu tespit edildi.

Goldie vd. (1996) fare intrapulmonal solunum yolları submukozal bezlerinin ET immunoreaktivitesine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada ise intrapulmonal solunum yolları submukozal bezlerinde ET immunoreaktivitesine rastlanmadı.

Guembe ve Villaro (2001) ve Goldie vd. (1996) farelerde bronkus ve bronkulusların düz kas tabakası, subepitelyal sinir fibrilleri, akciğer parenşimal hücreleri ve kan damarlarında ET immunoreaktivitesi tespit etmişlerdir. Bu çalışmada da

araştırcıların (Guembe ve Villaro, 2001; Goldie vd., 1996) bulgularıyla uyumlu olarak belirtilen bölgelerin ET immunoreaktivitesine sahip oldukları belirlendi.

Sonuç olarak 5-HT, CGRP ve ET peptitlerinin erişkin albino fare (*Mus musculus subsp.*) solunum yolları (trake, bronkus, bronkulus verus, bronkulus respiratoryus)'nın nöroendokrin hücreler ve diğer mukozal elemanlarında buldukları ve geniş bir yayılım gösterdikleri tespit edildi. Solunum yollarında bulunan bu nöropeptitlerin bronkokonstriktor, vazokonstriktor ve vazodilator etkileri bilinmesine rağmen, bunların dışındaki bazı peptitlerin fonksiyonel rolleri henüz açık değildir.

Bu çalışma bu peptitlerin mukozal lokalizasyonlarının ve bölgesel yerleşimlerinin belirlenmesine yönelik olarak yapılmıştır. Ancak çalışmanın farmakoloji ve fizyoloji gibi farklı bilim dallarını kapsayan özellikle çeşitli ilaçlarla nöropeptitlerin karşılıklı etkileşiminin solunum sistemi üzerinde yapacağı etkilerle ilişkili daha ileri düzeyde yapılacak olan multidisipliner çalışmalara ışık tutacağına inanılmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Adriaensen, D., Scheuermann, D.W., Gomi, T., Kimura, A., Timmermans, J.-P., De Groot-Lasseel, M.H.A., 1994. The Pulmonary Neuroepithelial Endocrine System in the Quail, *Coturnix coturnix*. Light- and Electron-microscopical Immunocytochemistry and Morphology. *Anatomical Record*, 239, 65-74.
- Andrew A., Kramer B., Rawdon B.B. 1983. Gut and Pancreatic Amine Precursor Uptake and Decarboxylation Cells are not Neural Crest Derivates. *Gastroenterology*, 84, 429-430.
- Azria, M., 1988. Kalsitoninler. Sandoz Ürünleri A.Ş./İlaç Bölümü, 147 s. İstanbul.
- Barrenecha B.A., Lopez J., Martinez A. 1994. Regulatory Peptides in Gastric Endocrine Cells of The Rainbow Trout *Onchorhynchus mikiss*: General Distribution and Colocalization. *Tissue and Cells*, 26(3), 309-321.
- Balaguer, L. and Romano, J., 1991. Solitary Neuroendocrine Cells and Neuroepithelial Bodies in the Lower Airways of Embryonic, Fetal and Postnatal Sheep. *Anat. Rec.*, 231(3), 333-338.
- Balaguer, L., Romano, J., Ruiz-Pesini, P., 1992. Localization of serotonin, cholecystokinin and somatostatin immunoreactivity in the lower respiratory tract of embryonic, foetal and postnatal sheep. *Histol. Histopathol.* 7, 703-708.
- Bancroft, J.D., Steven, A. and Turner, D.R., 1996. *Theory and Practice of Histological Techniques*. 129s Churchill Livingstone. New York, London, Edinburg, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo.
- Bauer, M., Wilkens, H., Langer, F., Schneider, S.O., Lausberg, H., Schafers, H.J., 2002. Selective Upregulation of Endothelin B Receptor Gene Expression in Serve Pulmonary Hypertension. *Circulation*, 105, 1034-1036.
- Buddecke, E., 1980. *Grundriss Der Biochemic*. Lüderitz und Bauer Buchgewerbe GmbH, Berlin.
- Cahu C., Ronnestad I., Granier V., and Infante J.L.Z. 2004. Expression and Activities of Pancreatic Enzymes in Developing Sea Bass Larva (*Dicentrarchus labrax*) in Relation to Intact and Hydrolyzed Dietary Protein: Involvement of Cholesystokinin. *Aquaculture*, 2-36.
- Carr, M.J., Spalding, L.J., Goldie, R.G., Henry, P.J., 1998. Distribution of Immunoreaktive Endothelin in the Lungs of Mice During Respiratory Viral Infection. *Eur. Respir. J.* 11, 79-85.

- Connat, J., SchnuRIGER, V., Zanone, R., Schaeffer, C., Gaillard, M., Faivre, B., Rochette, L., 2001. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide differently modulates proliferation and differentiation of smooth muscle cells in culture depending on the cell type. *Regul. Pept.* 101, 169-178.
- Corcoran, B.M., Mayhew, I.G., Hahn, C.N., Prince, D.R., 2000. Expression of Vasoactive Intestinal Peptide, Calcitonin Gene-related Peptide, Substance P, and Intermediate Neurofilaments in Nasal Mucosal Nerve Fibers of Horses without Nasal Disease. *Am J Vet Res*, 61, 1619-1624.
- Culling, C.F.A., Allison, R.T., Barr, W.T., 1985. *Cellular Pathology Technique*. Butterworth & Co. (Publishers) Ltd., 4th edition.
- Cutz, E., Chan W., Wong V., Conen P.E. 1975. Ultrastructure and Fluorescence Histochemistry of Endocrine (APUD type) Cells in Tracheal Mucosa of Human and Various Animal Species. *Cell and Tissue Research*, 158(4), 425-437.
- Cutz, E., Chan, W., Track, N.S., 1981. Bombesin, calcitonin and leu-enkephalin immunoreactivity in endocrine cells of human lung. *Experientia* 37, 765-767.
- Day, R.M., Agyeman, A.S., Segel, M.J., Chevere, R.D., Angelosanto, J.M., Suzuki, Y.J., Fanburg, B.L., 2006. Serotonin induces pulmonary artery smooth muscle cell migration. *Biochemical Pharmacology* 71, 386-397.
- Demirsoy A., 1992. Yaşamın Temel Kuralları-Omurgalılar/Amniyota, Cilt III/Kısım II. Meteksan A.Ş., 942 s. Ankara.
- De Vroomen, M., Takahashi, Y., Gournay, V., Roman, C., Rudolph, A.M., Heymann, M.A., 1997. Adrenomedullin increases pulmonary blood flow in fetal sheep. *Pediatr. Res.* 41, 493-497.
- De Vroomen, M., Takahashi, Y., Roman, C., Heymann, M.A., 1998. Calcitonin gene-related peptide increases pulmonary blood flow in fetal sheep. *Am. J. Physiol.* 274, H277-H282.
- Dey, R.D., Hoffpauir, J., Said, S.I., 1988. Co-localization of Vasoactive Intestinal Peptide- and Substance P-containing Nerves in Cat Bronchi. *Neuroscience*. 24, 275-281.
- Dey, R.D., Altemus, J.B., Zervos, I., Hoffpauir, J., 1990. Origin and Colocalization of CGRP- and SP-reactive Nerves in Cat Airway Epithelium. *J. Appl. Physiol.* 68, 770-778.
- Dey, R.D., Altemus, J.B., Michalkiewicz, M., 1991. Distribution of Vasoactive Intestinal Peptide- and Substance P-containing Nerves Originating from Neurons of Airway Ganglia in Cat Bronchi. *Journal of Comparative Neurology*. 304(2), 330-340.

- Elizegi, E., Pino, I., Vicent, S., Blanco, D., Saffiotti, U., Montuenga, L.M., 2001. Hyperplasia of alveolar neuroendocrine cells in rat lung carcinogenesis by silica with selective expression of proadrenomedullin-derived peptides and amidating enzymes. *Lab. Invest.* 81, 1627-1638.
- Elliot, P., Wallis, D.I., Foster, G.A., Stringer, B.M.J., 1999. Ionic Mechanisms Underlying Excitatory Effects of Serotonin on Embryonic Rat Motoneurons in Long-Term Culture. *Neuroscience*, 90(4), 1311-1323.
- Erkoçak A., 1982. Özel Histoloji. Dördüncü baskı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 280 s. Ankara.
- Fu, X.W., Wang, D., PAN, J., Farragher, S.M., Wong, V., Cutz, E., 2001. Neuroepithelial bodies in mammalian lung express functional serotonin type 3 receptor. *Am. J. Physiol.* 281, L931-L940.
- Goldie, R.G., Knott, P.G., Carr, M.J., Hay, D.W.P., Henry, P.J., 1996. The Endothelins in the Pulmonary System. *Pulm. Pharmacol.* 9, 69-93.
- Goraca, A., 2002. New Views on the Role of Endothelin. *Endocrine Regulations*, 36, 161-167.
- Grad, B.R. ve Rozenwaig, R., 1993. The Role of Melatonin and Serotonin in Aging: Update. *Psychoneuroendocrinology*, 18(4), 283-295.
- Guembe, L., Villaro, A.C., 2001. Immunohistochemical mapping of endothelin in the developing and adult mouse lung. *J. Histochem. Cytochem.*, 49, 1301-1309.
- Halcox, J.P., Nour, K.R., Zalos, G., Quyyumi, A.A., 2001. Coronary Vasodilation and Improvement in Endothelial Dysfunction with Endothelin ET(A) Receptor Blockade. *Circ Res*, 89, 969-976.
- Hassa, O., Aştı, R.N., 1997. Embriyoloji. Üçüncü baskı, Yorum Basım Yayın Sanayi Ltd. Şti, 147 s. Ankara.
- Janakidevi, K., Fisher, M.A., Delvecchio, P.J., Tiruppathi, C., Figge, J., Malik, A.B., 1992. Endothelin-1 Stimulates DNA Synthesis and Proliferation of Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells. *Am. J. Physiol.* 263, C1295-1301.
- Junqeria, L.C., Carnerio, J., Kelley, R.D., 1992. *Basic Histology*. Appleton and Lange, 8th edition, 600p. USA.
- Kakui, S., Mawatari, K., Ohnishi, T., Niwa, Y., Tanoue, N., Harada, N., Takahashi, A., Izumi, K., Nakaya, Y., 2004. Localization of the 31-amino-acid Endothelin-1 in Hamster Tissue. *Life Sci.* 74(11), 1435-1443.

- Karaöz, E., 2002. Özel Histoloji. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:29, 253 s. Isparta.
- Kayalı, H., 1992. Özel Histoloji. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları No:158, 315 s. İstanbul.
- Keith, I.M. ve Ekman R. 1988. Calcitonin Gene-Related Peptide in Hamster Lung and Its Coexistence with Serotonin: A Chemical and Immunocytochemical Study. *Regul. Pept.* 22(4), 315-323.
- Keith, I.M., Pelto-Huikko, M., Schalling, M., Hokfelt, T., 1991. Calcitonin gene-related peptide and its mRNA in pulmonary neuroendocrine cells and ganglia. *Histochemistry* 96, 311-315.
- Kostoglov, I. Ve Forsling, L.M., 1998. Effect of 5-hydroxytryptamine and Pineal Metabolites on the Secretion of Neurohypophysial Hormones. *Brain Research Bulletin*, 46(5), 417-422.
- Kruk, L.Z., Pycock, J.C., çev:Çotuk, B., Sayın, Ü., 1994. Nörotransmitterler ve İlaçlar. Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı Tıp Dizisi 19, İstanbul.
- Kusindarta, D.L., Atoji, Y., Yamamoto, Y., 2004. Nerve Plexuses in the Trachea and Extrapulmonary Bronchi of the Rat. *Arch. Histol. Cytol.* 67, 41-55.
- Lauweryns, J.M., de Bock, V., Verhofstad, A.A., Steinbuch, H.W., 1982. Immunohistochemical Localization of Serotonin in Intrapulmonary Neuroepithelial Bodies. *Cell Tissue Res.* 226,215.
- Lauweryns, J., Van Lommel, A., 1987. Ultrastructure of nerve endings and synaptic junctions in rabbit intrapulmonary neuroepithelial bodies: a single and serial section analysis. *J. Anat.* 151, 65-83.
- Lauweryns, J. M., Seldeslagh, K. A., 1991. Calcitonin and calcitonin gene-related peptide immunoreactivity and colocalization in newborn cat lung. *Regul. Pept.* 36, 183-196.
- Lerman, A., Holmes, D.R., Malcolm, R., Bell, M.B.B., Garratt, K.N., Nishimura, R.A., Burnett, J.C., 1995. Endothelin in Coronary Endothelial Dysfunction and Early Atherosclerosis in Humans. *Circulation*, 92, 2426-2431.
- Li, K., Nagalla, S.R., Spindel, E.R., 1994. A rhesus monkey model to characterize the role of gastrinreleasing peptide (GRP) in lung development. Evidence for stimulation of airway growth. *J. Clin. Invest.* 94, 1605-1615.
- Liu, Y., Tytgat G.N.J., Xiao S.D., Ten-Kate F.J.W. 2003. Gastric Endocrine Cells. *Chinese Journal of Digestive Diseases*, 4, 160-167.

- Luts, A., Uddman, R., Absood, A., Hakanson, R., Sundler, F., 1991. Chemical Coding of Endocrine Cells of the Airways: Presence of Helodermin-like Peptides. *Cell Tissue Res.*, 265(3), 425-433.
- Luts, A., Uddman, R., Alm, P., Basterra, J., Sundler, F., 1993. Peptide-Containing Nerve Fibers in Human Airways: Distribution and Coexistence Pattern. *Int Arch Allergy Immunol*, 101, 52-60.
- Marieb, E.N., 2001. *Human Anatomy & Physiology*. Fifth edition, Addison Wesley Longman, 1249 p. USA.
- Martini, F.H., Timmans M.J., McKinley M.P., 2000. *Human Anatomy*. Third edition, Prentice Hall, 866 p. New Jersey.
- Martling, C-R., Saria, A., Fischer, J., Hökfelt, T., Lundberg, J.M., 1988. Calcitonin Gene-related Peptide and the Lung: Neuronal Coexistence with Substance P, Release by Capsaicin and Vasodilatory Effect. *Regul Pept*, 20, 125-139.
- Martling, C-R., Matran, R., Alving, K., Hökfelt, T., Lundberg, J.M., 1990. Innervation of Lower Airways and Neuropeptide Effects on Bronchial and Vascular Tone in the Pig. *Cell Tissue*, 260, 223-233.
- McDowell, E.M., Hoyt, R.E, JR., Sorokin, S.P., 1994. Ontogeny of endocrine cells in the respiratory system of Syrian golden hamsters. II. Intrapulmonary airways and alveoli. *Cell Tissue Res.* 275, 157-167.
- Montuenga, L.M., Guembe, L., Burrell, M.A., Bodegas, M.E., Calvo, A., Sola, J.J., Sesma, P., Villaro, A.C. 2003. The Diffuse Endocrine System: from Embryogenesis to Carcinogenesis. *Progr. Histochem. Cytochem.* 38(2), 155-272.
- Murlas, C.G., Gulati, A., Singh, G., Najmabadi, F., 1995. Endothelin-1 Stimulates Proliferation of Normal Airway Epithelial Cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 212, 953-959.
- Naruse, H., Gomi, T., Kimura, A., Adriaensen, D. and Timmermans, J-P., 2005. Structure of the Respiratory Tract of the Red-Bellied Newt *Cynops pyrrhogaster*, with Reference to Serotonin-Positive Neuroepithelial Endocrine Cells. *Anatomical Science International*, 80(2), 97.
- Noyan, A., 2004. *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*. Meteksan A.Ş. Ondördüncü Baskı, 1157s. Ankara.
- Özen, N., 1986. *Tavukçuluk Yetiştirme, Islah, Besleme, Hastalıklar, Et ve Yumurta Teknolojisi*. 19 Mayıs Üniversitesi Yayınları Yayın No 11, 330s. Samsun.

- Pan, Q.S., Fang, Z.P. and Zhao, Y.X., 2000. Immunocytochemical Identification and Localization of APUD Cells in The Gut of Seven Stomachless Teleost Fishes. *World J. Gastroentero.* 6(1), 96-101.
- Perez, J.F. and Sanderson, M.J., 2005. The Frequency of Calcium Oscillations Induced by 5-HT, ACH, and KCl Determine the Contraction of Smooth Muscle Cels of Intrapulmonary Bronchioles. *Journal of General Physiology*, 125(6), 529-553.
- Reinecke, M., Broger, I., Brun, R., Zapf, J., Maake, C., 1995. Immunohistochemical Localization of Insulin-like Growth Factor I and II in the Endocrine Pancreas of Birds, Reptiles and Amphibia. *General and Comparative Endocrinology*. 100(3), 385-396.
- Revuelta, M., Venero, J.L., Machado, A., Cano, J., 1999. Serotonin Hyperinnervation in the Adult Rat Ventral Mesencephalon Following Unilateral Transection of the Medial Forebrain Bundle Correlation with Reactive Microglial and Astroglial Populations. *Neuroscience*, 91(2), 567-577.
- Reynolds, S.D., Giangreco, A., Power, J.H.T., Stripp, B.R., 2000. Neuroepithelial bodies of pulmonary airways serve as a reservoir of progenitor cells capable of epithelial regeneration. *Am. J. Pathol.* 156, 269-278.
- Rubanyi, G.M., Botelho, L.H., 1991. Endothelins. *Faseb J.* 5(12), 2713-2720.
- Sadler, T.W., çev: Başaklar, A.C., 1996. *Medikal Embriyoloji*. Palme Yayıncılık, Yedinci Baskı, 437 s. Ankara.
- Sarikas, S.N., Hoyt, R.F. Jr., Sorokin, S.P., 1985a. Ontogeny of Small-granule APUD Cells in Hamster Lung: A Morphological Study. *Anat. Rec.*, 213(3), 396-409.
- Sarikas, S.N., Hoyt, R.F. Jr., Sorokin, S.P., 1985b. Small-granule APUD Cells in Relation to Airway Branching and Growth: A Quantitative, Carographic Study in Syrian Golden Hamsters. *Anat. Rec.*, 213(3), 410-420.
- Scheuermann, D.W., 1997. Comparative histology of pulmonary neuroendocrine cell system in mammalian lungs. *Microsc. Res. Tech.* 37, 31-42.
- Seldeslagh K.H. ve Lauweryns J.M. 1993. Endothelin in Normal Lung Tissue of Newborn Mammals: Immunocytochemical Distribution and Co-localization with Serotonin and Calcitonin Gene-Related Peptide. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 41(10), 1495-1502.
- Sheppard, M.N., Marangos, P.J., Bloom, S.R., Polak, J.M., 1984. Neuron Specific Enolase: A Marker fort he Early Development of Nerves and Endocrine Cells in the Human Lung. *Life Sci.* 34, 265-271.

- Stahlman, M.T., Gray, M. E., 1997. Immunogold EM localization of neurochemicals in human pulmonary neuroendocrine cells. *Microsc. Res. Tech.* 37, 77-91.
- Sternberger, L.A., 1986. *Immunocytochemistry*. 3rd edition, New York: John Wiley and Sons.
- Takahashi, Y., De Vroomen, M., Gournay, V., Roman, C., Rudolph, A.M., Heymann, M.A., 1999. Mechanisms of adrenomedullin-induced increase of pulmonary blood flow in fetal sheep. *Pediatr Res.* 45, 276-281.
- Tanyolaç A., 1999. *Özel Histoloji*. Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd. Şti., 213 s. Ankara.
- Taylor, I.L., and Manon, P., 1991. *Gastrointestinal Hormones*. Lippincott Company, 1st edition, 24-49p. Philadelphia.
- Telatar, H. ve Şimşek, H., 1993. *Gastroenteroloji*. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar A.B.D. Gastroenteroloji Ünitesi, Hekimler YayınBirliği, 551. Ankara.
- Tsuda, K., Shin, T. and Masuko, S., 1992. Immunohistochemical Study of Intralaryngeal Ganglia in the Cat. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 106(1), 42-46.
- Tsutsumi, Y., 1989. Immunohistochemical analysis of calcitonin and calcitonin gene-related peptide in human lung. *Hum. Pathol.* 20, 896-902.
- Uddman, R., Luts, A. and Sundler, F., 1985. Occurrence and Distribution of Calcitonin Gene-Related Peptide in the Mammalian Respiratory Tract and Middle Ear. *Cell Tissue Res.*, 241, 551-555.
- Wang, Y.Y. and Cutz, E., 1993. Localization of cholecystokinin-like peptide in neuroendocrine cells of mammalian lungs: a light and electron microscopic immunohistochemical study. *Anat. Rec.*, 236, 198-205
- West J.B., 1993. *Solunum Fizyolojisi Temelleri*. Dördüncü baskı, İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi No:3797, 203 s. İstanbul.
- Van Lommel, A., Lauweryns, J.M., 1993a. Neuroepithelial bodies in the Fawn Hooded rat lung: morphological and neuroanatomical evidence for a sensory innervation. *J. Anat.* 183, 553-566.
- Van Lommel, A., Lauweryns, J.M., 1993b. Ultrastructure and innervation of neuroepithelial bodies in the lungs of newborn cats. *Anat. Rec.* 236, 181-190.
- Van Lommel, A., Lauweryns, J.M., De Leyn, P., Wouters, P., Schreinemakers, H., Lerut, T., 1995. Pulmonary neuroepithelial bodies in neonatal and adult dogs:

- histochemistry, ultrastructure, and effects of unilateral hilar lung denervation. *Lung*, 173, 13-23.
- Van Lommel, A., 2001. Pulmonary Neuroendocrine Cells (PNEC) and Neuroepithelial Bodies (NEB): Chemoreceptors and Regulators of Lung Development. *Paediatr Respir Rev*, 2(2), 171-176.
- Vassolo, G., Solcia, E. and Capella, C., 1969. Light and Electron Microscopic Identification of Several Types of Endocrine Cells in The Gastrointestinal Mukosa of The Cat. *Z. Zellforsch* 98, 333-356.
- Verastegui C., Prada Oliviera A., Fernandez-Viviero J., Romero A., de Castro J.M. 1997a. Calcitonin Gene-Related Peptide Immunoreactivity in Adult Mouse lung. *Eur. J. Histochem.* 41(2), 119-126.
- Verastegui C., Fernandez-Viviero J., Prada A., Rodriguez F., Romero A., Gonzalez-Moreno M., de Castro J.M. 1997b. Presence and Distribution of 5HT-, VIP-, NPY-, and SP- Immunoreactive Structures in Adult Mouse Lung. *Histol. Histopathol.* 12(4), 909-918.
- Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tombe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Goto, K., Masaki, T., 1988. A Novel Potent Vasoconstrictor Peptide Produced by Vascular Endothelial Cells. *Nature*, 332, 411-415.
- Youson J.H., Al-Hahrouki A.A., Naumovski D. And Conlon J.M. 2001. The Endocrine Cells in the Gastroenteropancreatic System of the Bowfin, *Amia calva* L: An Immunohistochemical, Ultrastructural and Immunohistochemical Analysis. *J. Morphol.* 250(3), 208-224.
- Zolk, O., Quatteck, J., Seeland, U., EL-Armouche, A., Eschenhagen, T., Bohm, M., 2002. Activation of the Cardiac Endothelin System in Left Ventricular Hypertrophy Before Onset of Heart Failure in TG(mREN2)27 Rats. *Cardiovasc Res*, 53, 363-371.

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: EMEL DEMİRBAĞ

Doğum Yeri: ANKARA

Doğum Yılı: 1981

Medeni Hali: Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu:

Lise 1995-1999 Alparslan Lisesi/Ankara

Lisans 2000-2004 Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi

Biyoloji Bölümü

Yabancı Dili: İngilizce