

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Anatomi Anabilim Dalı**

**FORMALDEHİT İNHALASYONUNUN SIÇAN
BURUN MUKOZASINDAKİ HÜCRELERARASI
BAĞLANTI KOMPLEKSLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ramazan Yavuz ARICAN

Yüksek Lisans Tezi

Antalya, 2005

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Anatomi Anabilim Dalı**

**FORMALDEHİT İNHALASYONUNUN SIÇAN
BURUN MUKOZASINDAKİ HÜCRELERARASI
BAĞLANTI KOMPLEKSLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ramazan Yavuz ARICAN

Yüksek Lisans Tezi

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurettin OĞUZ**

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi
(Proje no: 2004.02.122.003) tarafından desteklenmiştir

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2005

ÖZET

Formaldehit inhalasyonunun, burun mukozasında irrite edici özelliği olduğu bilinmektedir. Fakat bu irritasyonun sitolojik düzeydeki boyutu tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada formaldehit inhalasyonunun sıçanlarda hücrelerarası bağlantı kompleksleri üzerine etkisi ışık mikroskopik, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik (TEM) yöntemlerle incelendi.

Bu çalışmada yetişkin, *Rattus norvegicus* türü 20 adet dişi sıçan kullanıldı. Kontrol grubunda 10, deney grubunda 10 denek olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Deney grubu sıçanlar 90 gün süreyle günde 6 saat, haftada 5 gün olacak şekilde 15 ppm formaldehit buharına maruz bırakıldı. Her bir grupta, deney süresinin bittiği gün deneklerin nazal mukoza örnekleri alınıp histolojik yöntemlerle incelendi.

Işık mikroskopik düzeyde, immünohistokimyasal yöntemlerle pozitif boyanan protein yapılarının (E-Cadherine, Occludin, Y-catenin) boyanma yoğunluğu yarı-kantitatif olarak değerlendirildiğinde, deney grubu bireylerinde daha düşük boyanma yoğunluğu gözlemlendi. Ayrıca solunum epitelinde; goblet hücrelerinde hipertrofi, bazal laminada yer yer kırılmalar, epitel hücrelerinde proliferasyon ve bu nedenle epitel kalınlığında gözle görülür artış belirlendi. TEM düzeyinde bazal laminada kalınlaşma ve yer yer dejenerasyonlar, sitoplazmik alanlarda vakuol artışı ve kinosilyumların tübüler yapılarında düzensizlikler ile membranlarında netlik kaybı gözlemlendi.

Sonuç olarak formaldehit inhalasyonunun, hücreler arası bağlantı komplekslerinin yapısında bulunan protein miktarında gözle görülür bir azalmaya neden olduğu daha yüksek dozaj uygulamalarında ise hücreler arası bağlantı komplekslerinde kopmalar olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Formaldehit inhalasyonu, Bağlantı Kompleksleri, Occludin, E-Kadherin, Katenin, TEM

ABSTRACT

The irritable properties of formaldehyde inhalation for the nasal mucosa is known. But in the cytological dimension it is not well known. In this study we examined the effects of formaldehyde inhalation on rat's intercellular junctions by using light microscopy, immunohistochemistry and electron microscopy techniques.

20 adult, female, *Rattus norvegicus* rats were used in this study. There were a control and an experiment group. 10 rats were in control group and 10 rats were in experiment group. Experiment group was exposed to 15 ppm formaldehyde, 6h/day, 5days/week for 12 weeks. In each group, when the experiment time finished, samples of nasal mucosa were taken and then histological process had begun.

We evaluated the staining density of proteins (E-Cadherine, Occludin, γ -catenin) by immunohistochemical methods semi-quantitatively, in light microscobic level. In the nasal mucosa of the experimental group, hipertrophy in goblet cell, degeneration in basal lamina, stratification belong to the proliferation in epithelium cells were identified by immunohistochemistry. Vakuol increase in stoplasmic areas, irregular forms of kinesiliums were identified by TEM and were photographed.

Key words: Formaldehyde inhalation, Intercellular junctions, Occludin, E-Cadherine, Catenin, TEM

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın planlanması ve gerçekleştirilmesinde değerli zamanını ve yardımlarını esirgemeyen proje yürütücüm ve akademik danışmanım Sayın Prof. Dr. Nurettin OĞUZ başta olmak üzere tüm bölüm hocalarıma,

Bu araştırmanın planlanması ve değerlendirilmesi sırasında değerli zamanlarını ve emeklerini esirgemeyen Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç. Dr. İsmail ÜSTÜNEL'e,

Göstermiş oldukları özveriden dolayı birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Projenin deney aşamalarında her türlü yardımlarından dolayı başta Araş.Gör. Zeliha ŞAHİN ve teknisyen Sibel ÖZER olmak üzere tüm Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı personeline,

Tüm Deney Hayvanları Ünitesi çalışanlarına,

TEMGA çalışanlarına,

Sağlık Bilimleri Enstitüsü personeline,

Mesafe tanımaksızın vermiş oldukları sonsuz destek ve sevgileri için aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ramazan Yavuz ARICAN

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|--|----------|
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| TEŞEKKÜR | vi |
| İÇİNDEKİLER DİZİNİ | vii-viii |
| SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ | ix |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | x-xi |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | xii |
| GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 1.1. Hipotezin Temeli ve Amaç | 1 |
| GENEL BİLGİLER ve KAYNAK | 2 |
| 2.1. Formaldehit'in Kimyasal Yapısı | 2 |
| 2.1.1 Formaldehit Metabolizması | 2 |
| 2.1.2. Formaldehit'in Kullanım Alanları | 3 |
| 2.1.3. Formaldehit'in Toksik etkileri | 3-5 |
| 2.1.4. Formaldehit Maruziyetinin histopatolojik Etkileri | 5-9 |
| 2.2. Epitel Dokusu | 9 |
| 2.2.1. Epitel Hücresinin Şekil ve Özellikleri | 9 |
| 2.2.2. Bazal Lamina | 10 |
| 2.3. Hücrelerarası Bağlantılar | 10-11 |
| 2.3.1. Zonula Okludens | 11 |
| 2.3.2. Zonula Adherens | 12 |
| 2.3.3. Desmozomlar | 12 |
| 2.3.4. Gap Junctionlar | 13 |
| 2.4. Kadherinler | 13 |
| 2.4.1. Kadherinlerin Genel Özellikleri | 13 |
| 2.4.2. Kadherinlerin Sınıflandırılması | 13-14 |
| 2.4.2.1. Klasik Kadherinler | 14 |
| 2.5. Kateninler | 14 |
| 2.6. Okludin | 15 |
| 2.7. Solunum Sistemi | 15-16 |
| 2.7.1. Solunum Epiteli | 17 |
| 2.7.2. Epitel Hücrelerinin yenilenmesi | 19 |
| 2.8. Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonları | 19 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 20 |
| 3.1. Denekler | 20 |
| 3.2. Deney Grupları | 20 |
| 3.3. Deney Düzenegi | 20 |
| 3.4. Burun Mukozasının Elde Edilmesi | 20-21 |
| 3.5. Rutin Işık Mikroskopik İnceleme | 22 |
| 3.6. İmmunohistokimyasal Gözlemler | 22 |

| | |
|--|--------------|
| 3.6.1. İmmunohistokimyasal Protokol | 22 |
| 3.7. Elektron Mikroskopik (TEM) İnceleme | 23 |
| 3.8. İstatistiksel Analiz | 24 |
| 3.8.1. Genel Görünüm | 24 |
| 3.8.2. Semikantitatif Değerlendirme | 24 |
| BULGULAR | 24 |
| 4.1. Kişisel Gözlemler | 25 |
| 4.1.1. Klinik Bulgular | 25 |
| 4.1.2. Denek Ağırlıkları | 26 |
| 4.2. Işık Mikroskopik Gözlemler | 27-28 |
| 4.3. Morfometrik Bulgular | 29 |
| 4.3.1. Solunum Epiteli Hücre Sayısı | 29 |
| 4.3.2. Solunum Epiteli Hücre Kalınlığı | 30 |
| 4.4. İmmunohistokimyasal Bulgular | 31 |
| 4.4.1. Semikantitatif Değerlendirme | 31 |
| 4.4.2. Okludin | 32 |
| 4.4.3. E-Kaderin | 33 |
| 4.4.4. Catenin | 34 |
| 4.5. Ultrastrüktürel Bulgular | 35-37 |
| TARTIŞMA | 38-40 |
| SONUÇLAR | 41 |
| KAYNAKLAR | 42-48 |
| ÖZGEÇMİŞ | 49 |
| EKLER | |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | | |
|-----------------------------------|---|---|
| Occ | : | Okludin |
| E-Cad | : | E- Kaderin |
| γ-Cat | : | Katenin (Plakoglobin) |
| Cu | : | Bakır |
| CH₃-OH | : | Metanol |
| ppm | : | Parts per million |
| DNA | : | Deoksiribonükleik asit |
| RNA | : | Ribonükleik asit |
| mg | : | Miligram |
| kg | : | kilogram |
| SEM | : | Scanning Elektron Mikroskopi |
| TEM | : | Transmisyon / Geçirimli Elektron Mikroskopi |
| EM | : | Elektron mikroskobi |
| HE | : | Hematoksilen-eosin |
| PAS | : | Periyodik asid schiff |
| DNA | : | Deoksiribonükleik asit |
| MA | : | Moleküler ağırlık |
| KDa | : | Kilo dalton ağırlık |
| PBS | : | Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi |
| OsO₄ | : | Ozmiyum tetraoksit |
| H₂O₂ | : | Hidrojen peroksit |
| Nm | : | Nanomolar |
| SBS | : | Sick Building Syndrome |
| ÜSYO | : | Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonları |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa |
|------------------------|---|
| Şekil 2.3. | Hücreler arası bağlantı kompleksleri 11 |
| Şekil 2.5. | Kaderin-Katenin kompleksinin yapısı 15 |
| Şekil 2.7.1. | Solunum epiteli ile koku epitelinin devamlılık içinde seyretmesi 18 |
| Şekil 4.1.1/a-b | Formaldehit inhalasyonu sonucunda deneklerin tüylerinde meydana gelen renk değişimi 25 |
| Şekil 4.2/a | Kontrol grubu kesitlerine ait Hematoksilen-Eozin boyanması 27 |
| Şekil 4.2/b | Kontrol grubu kesitlerine ait Periodik Asit Schiff boyanması 27 |
| Şekil 4.2/c-d | Deney grubu kesitlerine ait Periodik Asit Schiff boyanması 28 |
| Şekil 4.2/e-f | Deney grubu kesitlerine ait Hematoksilen-Eozin boyanması 28 |
| Şekil 4.3.1. | Kontrol ve deney grubu sıçanlarına ait ortalama solunum epiteli hücre sayıları 29 |
| Şekil 4.3.2 | Kontrol ve deney gruplarında ortalama hücre sayısı artışına bağlı olarak ortaya çıkan epitelyal dokunun kalınlık artışı 30 |
| Şekil 4.4.2/a | Kontrol grubu sıçanlarına ait burun mukozası solunum epitelinde okludin proteini immunoboyanması. 32 |
| Şekil 4.4.2/b | Deney grubu sıçanlarına ait burun mukozası solunum epitelinde okludin proteini immunoboyanması 32 |
| Şekil 4.4.2/c | Burun mukozası solunum epitelinde okludin proteini için negatif kontrol kesiti 32 |
| Şekil 4.4.3/a | Kontrol grubuna ait sıçanlarda E-kaderin immunoboyanması 33 |
| Şekil 4.4.3/b | Deney grubuna ait sıçanlarda E-kaderin immunoboyanması 33 |
| Şekil 4.4.3/c | E-kaderin için negatif kontrol kesiti 33 |
| Şekil 4.4.4/a | Kontrol grubuna ait sıçanlarda katenin immunoboyanması 34 |
| Şekil 4.4.4/b | Deney grubuna ait sıçanlarda katenin immunoboyanması 34 |
| Şekil 4.4.4/c | Katenin için negatif kontrol kesiti 34 |
| Şekil 4.5/a,c | Kontrol grubuna ait TEM mikrografları. Bazal lamina (BL) yapısı ve sitoplazmik alanlarda vakuoller görülmektedir 35 |
| Şekil 4.5/b,d | Deney grubuna ait TEM mikrografları. Bazal laminada (BL) belirgin bir şekilde kalınlaşma ve sitoplazmik vakuollerde artış 35 |

| | | |
|------------------------|---|-----------|
| Şekil 4.5/e | Kontrol grubuna ait kinesilyumları gösteren TEM mikrografi. | 36 |
| Şekil 4.5/f | Deney grubuna ait kinesilyumları gösteren TEM mikrografi. | 36 |
| Şekil 4.5/g,ı,j | Kontrol grubuna ait TEM mikrografi. Hücreler arası bağlantı komplekslerinin görünümü. | 37 |
| Şekil 4.5/h,i,k | Deney grubuna ait TEM mikrografi. Hücreler arası bağlantı komplekslerinin görünümü | 37 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| | Sayfa |
|---|--------------|
| Tablo 1: Kontrol ve deney grubu hayvanlarının soluduğu formaldehit'in vücut ağırlığına etkisi. | 26 |
| Tablo2: Çalışılan proteinlerin immunoboyanma yoğunlukları semikantitatif olarak değerlendirilmesi. | 31 |

GİRİŞ ve AMAÇ

Formaldehit günlük yaşantımızda iç içe olduğumuz bir maddedir. Kimya, yapıştırıcı, boya, inşaat, plastik, tekstil, mobilya, kağıt ve kozmetik sanayilerinde [13, 56], bakterisidal ve protein çökeltici etkileri nedeni ile tıpta dezenfeksiyon işleminde, doku, organ ve kadavra tespitinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bazı ambalaj maddelerinin bileşiminde yer almakta ve gıda kaplarının sterilizasyonunda kullanılmaktadır [8, 13, 58].

Formaldehitin insanlar üzerinde akut ve kronik zararlı etkileri nedeniyle, iş sağlığı yetkilileri, iş yerlerinde solunum seviyesi yüksekliği 8 saatlik bir iş günü için 3 ppm, tavan yoğunluğu olarak 5 ppm. ve bir günde en fazla 30 dakika süre ile 10 ppm. lik bir yoğunluğa izin vermektedirler. Amerikan Ulusal İş Güvenliği ve Sağlığı Enstitüsü'nün formaldehite maruz kalınan 52 meslek belirlemiştir ve bu meslekler içinde en çok etkilenen grup ise anatomistlerdir [56].

Yaygın şekilde kullanılan ve bulunduğu her ortamda sürekli gaz haline dönüşen formaldehitin hayvan deneylerinde üst ve alt solunum yollarına zararları, mutajen ve kanserojen olduğu gösterilmiştir [3]. Formaldehitin toksik etkileri; İrritasyon [16, 28, 32, 61] ,immün duyarlılık [1, 41], kanserojenite [37, 38] olmak üzere üç grupta toplanmaktadır.

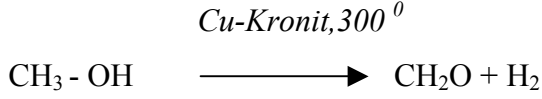
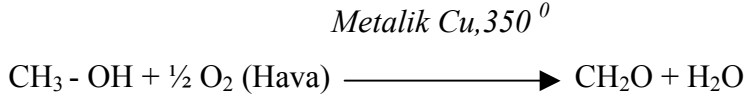
Bu kimyasal bileşik yüksek derecede reaktif ve suda çözünebilir olduğu için akut etkileri, ilk temas yeri olan göz, burun ve üst solunum yollarının muköz membranında görülmektedir.

Formaldehit inhalasyonunun burun mukozasında irrite edici niteliği literatürde bildirilmesine karşın, iritasyonun sıçanlarda hücrelerarası bağlantı kompleksleri üzerine olan immunohitokimyasal ve ultrastrüktürel düzeydeki etkilerine ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, formaldehit inhalasyonunun sıçanlarda hücreler arası bağlantı kompleksi üzerine olan etkilerini, ışık mikroskopik, elektron mikroskopik (TEM) ve immünohistokimyasal teknikler ile incelemektir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Formaldehit' in Kimyasal Yapısı

Formaldehit, metanolün Cu-kromitle dehidrojenasyonu ve Cu katalizör üzerinde hava oksijeni oksidasyonu sonucu elde edilir.



Formaldehit trimeri (CH₂O)₃ trioksan ve polimeri (CH₂O)_n , paraformaldehit veya polioksimetilen adını alırlar ve her ikisi de katıdır. Isıtıldığından polimer yapı bozularak gaz halinde formaldehit oluşur [18, 31, 70].

2.1.1. Formaldehit Metabolizması

Formaldehit; asetaldehit, akrolein, malondialdehit, benzaldehit, vanilin, sitral gibi bileşiklerin bulunduğu aldehitler grubundan oldukça reaktif bir organik bileşiktir. Bir tane polarize karbon-oksijen çift bağı taşımaları ile karakterize olan aldehitler, gıda ve bileşenlerinde genellikle eser ama bazen de oldukça yüksek konsantrasyonlarda doğal bir bileşen olarak bulunmaktadır [32]. Ayrıca tüm memelilerde görülen normal bir metabolittir. Vücutta pürinler, timidin ve bazı aminoasitlerin biyosentezi için gereklidir [16, 32].

Süt ve süt ürünleri (1-3.3 ppm) , meyve (3.-60 ppm) ve sebzeler (5.7-20 ppm) ve en fazla da deniz kabukluları ile vücuda alınmaktadır. Alınan formaldehit miktarını hesaplamak oldukça zor olmasına rağmen yiyeceklerle 1.5-1.4 mg/gün civarında formaldehit alındığı tahmin edilmektedir. İçme suyu ile günde 0.2 mg formaldehit vücuda alınmaktadır [21]. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar sonucu

formaldehitin toksik metabolizması, eksojen formaldehitin hızla hücre içi DNA, RNA ve protein havuzları ile metabolik olarak birleşmesi ve bu makromoleküllerle kovalent bağlar kurması ile sonuçlanmaktadır. Bu hızlı kovalent reaksiyonlar genellikle onun toksik etkilerinin temel esasını oluşturmaktadır.

2.1.2 Formaldehitin Kullanım Alanları

Formaldehit'in % 37' lik sıvı çözeltisi formalin adı altında satılmaktadır. Formalin ilk olarak 1886 da Loew ve Fisher tarafından bir antimikrobiyal ajan olarak kullanılmıştır [72]. Günlük yaşantımızda iç içe olduğumuz bir maddedir. Kimya, yapıştırıcı, boya, inşaat, plastik, tekstil, mobilya, kağıt ve kozmetik sanayilerinde [13, 56], bakterisidal ve protein çöktürücü etkileri nedeni ile tıpta dezenfeksiyon işleminde, doku, organ tespitinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bazı ambalaj maddelerinin bileşiminde yer almakta ve gıda kaplarının sterilizasyonunda kullanılmaktadır [8, 13, 58].

Tıp, veteriner, biyoloji öğrencileri, fakültelerine girişlerinden itibaren sürekli olarak formaldehite maruz kalırlar [42]. Bunun dışında bir çok laboratuarda çalışan teknisyenler de formaldehit buharına maruz kalırlar [13, 62].

2.1.3. Formaldehitin Toksik Etkileri

Yaygın şekilde kullanılan ve bulunduğu her ortamda sürekli gaz haline dönüşen formaldehitin hayvan deneylerinde üst ve alt solunum yollarına zararları, mutajen ve kanserojen olduğu gösterilmiştir [3]. Üst solunum yollarını irrite edici özelliği bilinen bu bileşiğin, kemirgenlerin ön burun boşluğunda depolandığı tespit edilmiştir [14, 17].

Bu kimyasal bileşik yüksek derecede reaktif ve suda çözünebilir olduğu için akut etkileri, ilk temas yeri olan göz, burun ve üst solunum yollarının muköz membranında görülmektedir. Suda iyi çözünebilme özelliği, yüksek konsantrasyonlarda maruz kalınmadıkça zararlı etkilerinin alt solunum yollarına inmesini engellemektedir [61].

İnsanın burun yapısı, formaldehit kokusunu fark etmede oldukça hassastır. İnsanlarda formaldehit için koku eşiği yaklaşık olarak 0.15 ppm' dir. Rahatsız edici sınırlar ise 0.8 ile 1.6 ppm arasında değişmektedir. 1.6 ppm' de irritasyona alışma başlar. Bu kişiye göre değişim göstermektedir [16, 32]. Yapılan araştırmalar sonucunda 2-3 ppm de göz, burun ve üst solunum yollarının irrite olduğu, 4-5 ppm de müköz membran irritasyonunun arttığı ve göz yaşarması görüldüğü bildirilmektedir. 10-20 ppm gibi yüksek dozlarda ise çok az bir süre dayanılabilindiği ve aşırı göz yanması, burunda ciddi bir yanma ve öksürük meydana geldiği rapor edilmektedir [16, 28, 32, 61]. Formaldehit solüsyonları ile göz ve cildin teması ciddi irritasyona, bu temasın yinelenmesi ise dermatite neden olmaktadır [8, 58].

Formaldehitin toksik etkilerinin değerlendirilmesinde canlının ne biçimde maruz kaldığı (solunum, dermal, oral vb.) oldukça önem taşımaktadır. Toksik maddelerin fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlı olarak solunum yolu bu maddelerin girdiği hedef organ konumundadır [46].

Formaldehitin, insanların oral olarak alması olasılığı oldukça düşüktür. Ağızdan alındığında formalinin öldürücü dozu 60 ml dir [57]. Oral yolla alınan formaldehit histopatolojik olarak gastritlere yol açmaktadır [8, 58]. Üzerinde en çok durulan şekil, formalin buharının solunum yoluyla alınması ve ortaya çıkan zararlı etkilerdir. Bu etkileme formolün havadaki yoğunluğu ile ilişkilidir. Formaldehit yoğunluğu 0.1 ppm olduğu zaman bile mukoza irritasyonu olabilmektedir [24, 67].

Epidemiyolojik çalışmalar aldehitlerin büyük çoğunluğu için, insanlarda kanserle ilgili ikna edici bulgular ortaya koymamaktadır [15, 65]. Buna karşın formaldehit ve asetaldehitin deney hayvanlarında kanser yapıcı potansiyele sahip olduğu bir çok çalışmada ortaya konulmuştur [19, 21, 32, 38, 50] Ayrıca skuamoz hücre kanserine yol açtığı [62] ve embriyo toksisitesi ve teratogenik etkisi de ortaya konulmuştur [68].

Yapılan mesleki ve toksikolojik çalışmalar toksik maddelerin havaya karışarak halk ve işçi sağlığı problemlerine yol açtığını göstermektedir [74]. Bu nedenle resmi

bazı kuruluşlar tarafından (Occupational Safety and Health Administration OSHA, National Institute for Occupational Safety and Health- NIOSH gibi) solunum havasında bulunması gereken formaldehit buharı konsantrasyonun üst sınırı belirlenmiştir [2].

Amerikan Hükümeti Endüstriyel Hijyen Komitesinin yapmış olduğu toplantıda formaldehitin kabul edilebilir üst sınırı 0.3 ppm olarak ortaya konmuştur. Fakat bu sınır laboratuvarlarda oldukça aşılmaktadır. Makroskopik patoloji laboratuvarında diseksiyon sırasında yapılan ölçümlerin %94'ünde bu değerin aşıldığı belirlenmiştir [4].

Formaldehitin insanlar üzerinde akut ve kronik zararlı etkileri nedeniyle, iş sağlığı yetkilileri, iş yerlerinde solunum seviyesi yüksekliğinde 8 saatlik bir iş günü için 3 ppm, tavan yoğunluğu olarak 5 ppm ve bir günde en fazla 30 dakika süre ile 10 ppm. lik bir yoğunluğa izin vermektedirler. Amerikan Ulusal İş Güvenliği ve Sağlığı Enstitüsü'nün formaldehite maruz kalınan 52 meslek belirlemiştir ve bu meslekler içinde en çok etkilenen grup ise anatomistlerdir [56].

2.1.4. Formaldehit Maruziyetinin Histopatolojik Etkileri

Sıçanların kimyasal ajan ve allerjenlere karşı aşırı cevap oluşturabildikleri bilinmektedir. Bu amaçla formaldehit buharı ile etkileşimde bırakılan sıçanların nazal kaviteleri, trakea ve akciğerleri incelendiğinde ışık mikroskopik olarak da saptanabilen lezyonların oluşabildiği gözlenmiştir. Formaldehit ile etkileşen sıçanların; nazal kavite, trakea ve akciğerlerinde daha çok yassı epitel metaplazisi, dejenerasyon ve deskuamasyon gibi değişiklikler belirlenmiştir [53].

Sıçanlar değişik doz ve sürelerde formaldehit buharına maruz bırakılınca (0.5-2 ppm: 6 sa/gün, 1-4 gün; 6 ppm: 6 sa/gün, 1, 2 ve 4 gün; 15 ppm: 6 sa/gün, 1-2 gün) düşük konsantrasyonlarda etkilerin önemsiz olduğunu, yüksek konsantrasyonlarda nötrofil infiltrasyonu, mitokondrial dejenerasyon, otofajik vakuoller, goblet hücreleri ve silialı hücrelerde hipertrofi, mikrovilus kaybı, çekirdekçik ayrılmaları ve piknotik değişiklikler gibi hasarları da içine alan lezyonların görüldüğünü bildirilmiştir [79].

Formaldehitin yanı sıra, tiner inhalasyonuna maruz kalan burun mukozalarında da skuamöz metaplazi ve epitelial hiperplazinin değişik formları olan stratifikasyon, tomurcuklanma ve villöz oluşumlar gözlemlenmiştir [69].

Maruz kalınan formaldehit dozunu ve maruz kalma süresini artırarak yapılan çalışmalarda, konsantrasyona bağlı olarak solunum yolunda mukus ve silia oluşumu ve mukus akışkanlığının inhibe olduğu gözlenmiştir. En düşük inhibisyonların 2 ppm'de olduğu ve konsantrasyonun artması ile daha geniş nazal yüzeyin etkilendiği bulunmuştur. Mukusdaki bu visko-elastik değişikliklerin formaldehitin mukus proteinleri ile çapraz bağlantılar kurması sebebiyle olabileceği öne sürülmektedir [51].

Sıçanlar ve fareler 40 ppm gibi yüksek düzeylerde formaldehite maruz bırakıldığında, birincil olarak ölüm, ağırlık kaybı ve daha sonra uterus ve ovaryum hiperplazisi görülmüştür. 20 ppm'de büyüme geriliği, 10 ppm'de nazal epitelde metaplazi ve rinit ortaya çıkmıştır. 10 ppm'in altındaki dozlarda erkek deneklerin 37/50'sinde ve dişi deneklerin 21/50'sinde burnun ön kısmında küçük bir alanda hiperplazi ve metaplazi fark edilmiştir [45, 51].

Formaldehit sitotoksitesi üzerine yapılan çalışmalarda toplam dozun artırılması sonucu toksisiteye cevap olarak nazal kavitede hücre sayısının arttığı gözlenmiştir [73]. Bu olay nazal kavite epitelinin, formaldehitin düşük konsantrasyonlarıyla başlayan sitotoksik etkilere artan dozlarda hücre sayısını artırarak adapte olabileceğini göstermektedir. Ancak, hücre sayısının artması ile artan DNA replikasyonu yüksek dozda formaldehitin sebep olabileceği mutasyonun kalıtımla aktarılabilme ihtimalini yükseltmektedir [76].

Monticello ve ark. Rhesesus maymunlarının subkronik formaldehit buharına maruz bırakarak (6 ppm: 6 sa/gün, 5 gün/hafta, 1-6 hafta) nazal kavitenin transisyonel epitelinde, trakeanın yalancı çok katlı silialı epitelinde ve büyük bronşları döşeyen solunum yolu epitelinde orta dereceli dejenerasyon ve metaplazi gözlemişlerdir. Ayrıca, konkalar ve nazal kavitenin lateral duvarları daha ciddi etkilenirken maksillar

sinüste lezyon olmadığı ve histolojik lezyonların sürenin uzaması ile bulguların ilerlediğini bildirmişlerdir [49].

Monticello ve ark. maymunları da benzer şartlara maruz bırakarak gözlemlerini sıçanlardaki sonuçlarla karşılaştırdıklarında sıçanlarda lezyonun daha geniş bir alana yayıldığını görmüş ve bu farkın, maymunların oronazal nefes alması ve havanın burunlarında daha uzun süre kalması sonucu formaldehitin daha derine penetre olması sebebiyle meydana gelebileceğini belirtmişlerdir [48].

Oral maruziyet esnasında formaldehitin subakut (4 hafta) ve kronik (2 yıl) etkileri de araştırılmıştır. 82 ve 109 mg/kg/gün gibi yüksek dozda gastrik mukoza hasarı tespit edilirken, gastrik tümör gelişmediği bildirilmiştir [76].

Subkronik olarak formaldehite maruz kalma sonucu oluşan lezyonların tamir edilemediği ve kanserle sonuçlandığı, ancak bunun başlaması için yüksek konsantrasyonların gerektiğini ileri sürülmüştür [76]. Yine bazı çalışmalarda [6] hasarlı dokularda kanser insidansının hasarsız dokulardan sekiz kat daha yüksek olduğu da ortaya konulmuştur.

Formaldehit hasta yapıcı sendromda (Sick Building Syndrome) da rol oynamaktadır. Bu tür sendromlar gözleri ve üst solunum yollarını tahriş edici niteliktedir. Nitekim formaldehitin SBS de ki patofizyolojik mekanizması henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bu invitro çalışmalar formaldehitin insan mukozal mikrovasküler endotel hücrelerindeki adhezyon moleküllerinin artışına bağlı olarak nazal mukozada tahriş edici özelliğini ortaya koymuştur [11, 39]. Diğer bir çalışmada 8 hafta boyunca formaldehite maruz kalan anatomi sınıfı öğrencilerinde yapılmış ve nazal mukoza, oral mukoza ve lenfositlerinde mikronükleilere bakılmıştır. Sonuç olarak solunum yolu boyunca nazal mukoza hücrelerinin formaldehit için hedef organ konumunda olduğu görülmüştür [78]. Fakat formaldehit tek başına nazal kansere neden olmak için yetersizdir [10].

Düşük konsantrasyonlardaki formaldehitin bile kısa dönem mukosiliar hasara neden olduğu [22] ayrıca ağız epitel hücrelerinde ve lenfositlerde sitogenetik etkisinin bulunduğu belirtilmiştir [66].

16 günlükten iki yıllık periyoda kadar pek çok çalışma yapılmış ve nazal mukozadaki değişiklikler saptanmıştır. Onüç haftalık bir çalışmada sıçanlar 0,1 ppm, 10 ppm, 20 ppm'lik formaldehite maruz bırakılmış 10 ppm'e kadar formaldehitin hepatotoksik olmadığı saptanmıştır [75].

Formaldehit gibi toksik özellik gösteren gluteraldehit ile yapılan iki yıl gibi uzun dönem inhalasyon çalışmalarında ise meydana gelen hasar rahatlıkla görülmektedir [71]. Gluteraldehitin, formaldehite oranla üç kat daha fazla toksik özellik taşıdığı da belirtilmiştir [64].

Uzun dönem propilen oksite maruz bırakılan kenelerde solunum hücresi hiperplazisi, ve nasal tümörler saptanmıştır. 300 ppm den daha yüksek dozlarda propilen oksitin sitotoksitesi ve hücre proliferasyonuna neden olduğu ortaya konmuştur [59]. Ayrıca formaldehit inhalasyonuna maruz bırakılan ratlarda serebral kortekste çinko, bakır ve demir konsantrasyonlarını etkilediğide rapor edilmiştir [54].

Sıçanlarda ve farelerde tolere edilemeyen yüksek seviyelerde formaldehit buharına maruziyetin nasal karsinomda artışa sebep olduğu birçok araştırmada gösterilmiştir [32, 45, 49, 53, 66].

Sonuç olarak, değişik fiksatiflerle çalışanlarda bu fiksatiflerin inhalasyonu sonucu üst solunum yollarındaki mukoza yapılarında hasarların meydana geldiği birçok çalışmada belirtilmiştir [10, 11, 46, 78]. Bununla birlikte, değişik fiksatiflerin (Örneğin, formaldehit inhalasyonu gibi) nazal mukozadaki hücrelerarası bağlantı kompleksleri üzerine etkisi hala tam olarak bilinmemektedir.

2.2. Epitel Dokusu

Epitel dokusu sıkıca bir araya gelmiş polihedral hücreler ile çok az hücreler arası maddeden oluşur. Bu hücreler arasındaki bağlantılar güçlüdür. Böylece, oluşan hücresel tabakalar vücudun yüzeylerini örter ve boşluklarını döşer.

Epitel dokusunun başlıca fonksiyonları yüzeyleri örtmek, emilim, salgılama, duyu algısı ve kasılma ile ilgilidir. Epitel her üç embriyonik germ yaprağından da gelişir. Deri, ağız, burun ve anüsü döşeyen epitel, ektodermal kökenli iken solunum sistemi, sindirim sistemi endoderm den gelişir. Diğer epitel tipleri mezodermden köken alır [35].

2.2.1. Epitel Hücresinin Şekil ve Özellikleri

Epitel hücrelerinin şekil ve boyutları çeşitlidir, yüksek prizmatikten, kübik epitele ve alçak yassı epitele değişirken bütün ara formları da içerir. Epitel hücre nükleuslarının şekli belirgin olarak yuvarlaktan uzuna ya da ovale dönüşebilen niteliktedir. Çekirdeğin şekli hücre şekline uyar, bundan dolayı kübik hücreler yuvarlak nükleuslara yassı hücreler düzleşmiş eliptik nükleuslara sahiptirler [35].

Hücreler arası sınır ışık mikroskobu düzeyinde genellikle ayırt edilemediği için hücre nükleusunun şeklinin incelenmesi çok önem taşır. Çünkü bu hücrelerin sayısı ve şekli hakkında çok önemli bilgiler verir.

Bütün epitel hücreleri altlarında bulunan bağ dokusu ile temas halindedir, bunların bazal yüzeyindeki, tabaka benzeri ekstrasellüler yapı, bazal lamina olarak isimlendirilir [35].

2.2.2. Bazal Lamina

Bütün epitel hücreleri, altlarında bulunan bağ dokusu ile temas halindedirler, bunların bazal yüzeyindeki, tabaka benzeri ekstrasellüler yapı, bazal lamina olarak isimlendirilir. İnce fibrillerin oluşturduğu narin bir ağdan meydana gelen 20-100 nm kalınlığında yoğun bir tabaka olarak belirir (lamina densa). Lamina densanın yanı sıra bazal laminadaki yoğun tabakanın tek yada her iki yanında elektron-geçirgen tabakalar

bulunabilir. Bunlar lamina rara ya da lamina lucida olarak isimlendirilir. Bazal laminanın ana bileşenleri tip IV kollegen ile laminin denen bir glikoprotein ve proteoglikandır. Bazal lamina altındaki bağ dokusuna kollajenin özel bir tipi olan (tip VII) tutturucu liflerle ve yüzeysel dermisin elastik elementlerinden olan mikrofibril demetleri ile tutunur [35].

Bazal laminanın bağ dokusu ile diğer hücreler arasında seçici bir bariyer oluşturmasının yanısıra, hücreler arası etkileşim için gerekli bilgileri de içerdiği düşünülmektedir. Bazal laminanın bir başka fonksiyonu da epitelyal hücrelerin yerini ve hareketlerini düzenlemesidir [35].

2.3. Hücrelerarası Bağlantılar

Membranla ilişkili çeşitli yapılar, hücrelerin birarada toplanmasını sağlar, hücreler arası tutunma ve iletişime katkıda bulunurlar. Epitel hücreleri birbirine sıkıca yapışmış durumdadır, onları ayırmak için oldukça büyük bir mekanik güç gerekir. Hücreler arası yapışma özelliği daha ziyade çekme kuvvetine ve basınca maruz kalan epitelyal dokularda belirgindir [35].

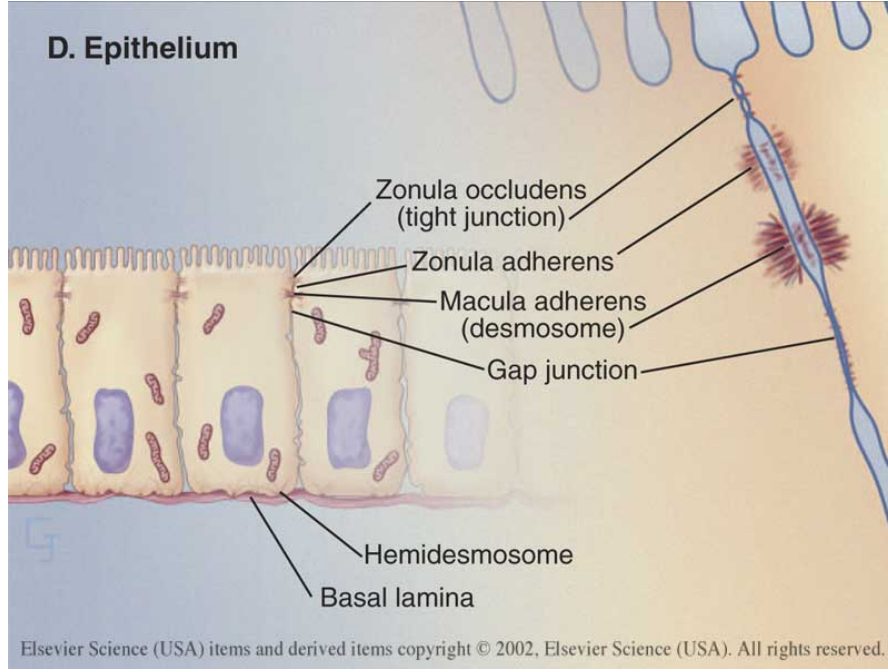
Hücreler arası makromolekül ve iyonların kohezyon etkisine ek olarak, epitel hücrelerinin lateral membranları, hücreler arası bağlantı yapılarını oluşturan çeşitli özelleşmeler gösterir. Bu bağlantılar yalnızca yapışma (adhezyon) bölgeleri olarak görev yapmakla kalmaz, aynı zamanda hücreler arası aralıktan (parasellüler yol) materyal akışını önler ve komşu hücreler arasındaki iletişim mekanizmasını oluşturur. Çeşitli bağlantılar çoğu kez hücrenin tepesinden tabanına doğru belirgin bir sıra içerisinde bulunurlar [35].

İşlevsel açıdan bakıldığında hücreler arasındaki bağlantılar şöyle sınıflandırılabilir;

a. Geçirgen olmayan bağlantılar (zonula occludensler)

a. Tutturucu bağlantılar (zonula adherensler, hemidesmozomlar ve desmozomlar),

c. İletişim sağlayan bağlantılar (gap junctions) [35].



Şekil 2.3. Hücreler arası bağlantı kompleksleri

Hücreler arası bağlantılar konusunda birçok çalışmaya rastlanmaktadır. Sıçan'da yapılan bir çalışmada korneal epitelyum morfogenezi sırasında hücreler arası bağlantılar dikkate alınarak yüzeyel olaylar incelenmiştir. SEM, TEM ve dondurup kırma yöntemi ile yapılan bu incelemede nötralize lanthanum kullanılmış ve gelişen korneal endotelyum da apikal junctionların geçirgen olmayan bir bariyer oluşturmadığı görülmüştür [47].

2.3.1. Zonula Okludens

Sıkı bağlantılar yada zonula okludens bağlantıların en tepede olanlarıdır. Zonula gerçekte bağlantının bir band şeklinde hücreyi tamamen sardığını ifade ederken, okludens membranın intersellüler alanı kapatacak şekilde kaynaşmış olduğunu belirtir. Uygun boyama ile ince kesitler elektron mikroskopta incelendiğinde komşu ünit membranların birbirine bitişik dış yapraklarının kaynaşmış olduğu görülür ve bu da o bölgede beş tabakalı bir görünüme sebep olur. İncelenen epitelin türüne bağlı olarak bir ya da daha fazla kaynaşma yeri gözlenebilir [35].

Sıkı bağlantının esas fonksiyonu epitel hücreleri arasından her iki yöne doğru (apikalden bazala ya da bazaldan apikale) madde geçişini engelleyecek şekilde oldukça sıkı bir tutunma meydana getirmektir [35].

2.3.2. Zonula Adherens

Bir çok epitelde karşılaşılan ikinci bağlantı tipi zonula adherens'dir. Bu bağlantı, hücreyi çepeçevre sarar ve bu yapının komşu hücreleri birbirine bağladığı düşünülmektedir. Bu bağlantının önemli bir özelliği aktin içeren çok sayıda mikrofilyamanın, bağlantı bölgesi membranlarının sitoplazmik yüzeyinde bulunan yoğun plakların içine girmiş olmasıdır [35].

2.3.3. Desmozomlar

Desmozom hücrenin yüzeyinde disk şeklinde kompleks bir yapıdır ve komşu hücrenin yüzeyinde buna özdeş bir yapı ile bağlantı kurar. Her bir hücre membranının iç tarafıyla onun kısa bir mesafe ötesinde bulunan diğer hücre membranı arasında sirküler bir plak şeklinde bulunan yapı, tutunma plağı olarak isimlendirilir. Bu plağı en az 12 protein oluşturur. Sitokeratin türlerinin ara filaman grupları tutunma plağı içine girer ya da keskin dönüşlerle kıvrılarak sitoplazmaya geri dönerler. Desmozomlar epitelyal hücrelerin çoğunun lateral membranları boyunca yamalar halinde dağılmışlardır ve derinin çok katlı yassı epitelinde yalnızca bu tip bağlantı bulunur. Bunların fonksiyonu görünürde yalnızca bir hücrenin diğerine sıkıca tutunmasını sağlamaktır. Bununla birlikte çoğu hücre, benzer görev yapan daha basit yapılara sahiptir. Epitelyal hücreler ile bazal laminanın temas ettiği yüzeyde çoğunlukla hemidesmozomlar gözlenir. Morfolojik olarak bu yapılar, epitel hücre plazmalemması üzerinde bir yarı desmozom şeklini alırlar. Bunlar muhtemelen epitel hücrelerin hemen altındaki bazal laminaya tutunmasını sağlar [35].

2.3.4. Gap Junctionlar

Gap junctionlar yada neksus, epitel hücrelerinin çoğunda lateral membranlar boyunca hemen her yerde bulunabilir. Gap junctionlar elektron mikrograflarda komşu hücre membranlarına çok yakın (2 nm) konumda bulunması ile karakterizedir. TEM incelemelerinde, membran içi partiküllerin kümeler oluşturduğu plazma membranında, dairesel yamalar halinde bulunurlar. Özellikle oksidatif fosforilasyonu bloke eden metabolik inhibitörler, hücre birleşmelerinin oluşmasını engeller ya da hücreler arasında halen varolan birleşmeleri çözerler. Bununla beraber yeni birleşmeler protein sentezi gerçekleşmediğinde de oluşabilmektedir. Bu durumda konneksonlar plazma membranında dağınık halde bulunan alt birimlerden meydana gelir [35].

2.4. Kadherinler

HücreSEL düzeyde, adhesif etkileşimler, diğer komşu hücre ile veya hücre dışı matriks ile oluşturulan bağlantı alanlarıdır. Binlerce molekülün etkileşimi net adhesif olayı üretmek için işbirliği yapmaktadır. Adhezyon moleküllerinin birçok tipi olmasına rağmen kadherinler; immünoglobulinler, integrinler, selektinler olmak üzere üç gruba ayrılırlar [27, 29, 40]. Kadherinler hücre yüzeyinde rastgele bir dağılım göstermeyip desmozom tip hücreler arası bağlantılar için özgüldürler [34, 63].

2.4.1. Kadherinlerin Genel Özellikleri:

Hücre yüzey glikoprotein molekülü olan kadherinler, hücre-hücre adezyon molekülleri ailesine aittirler. Tüm organizmalarda Ca^{+2} bağımlı, hemofilik, hücre-hücre adezyonuna aracılık etmektedir. Özelleşmiş bağlantılarla hücreleri bir araya toplar ve doku bütünlüğünü sağlarlar. Yaklaşık 120 kDa molekül ağırlıkta ve 740 aminoasit uzunluğundadır. Tüm organizmalarda yaygın bir dağılım gösteren kadherinler dokularda karakteristik olarak dağılırlar ve 30 dan fazla farklı tipi vardır. Fonksiyon ve ekspresyonundaki tahribat, kontrolsüz hücre göçü ve proliferasyona neden olmaktadır. Hücre dışı, transmembran ve sitoplazmik olmak üzere üç temel domain içermektedir [5, 23, 27, 29, 33, 40, 44, 77].

2.4.2. Kadherinlerin Sınıflandırılması:

Klasik kadherinler, desmozomal kaderinler, protokadherinler, yağ bezleri kadherinleri, T-kadherinler olarak sınıflandırılabilirler.

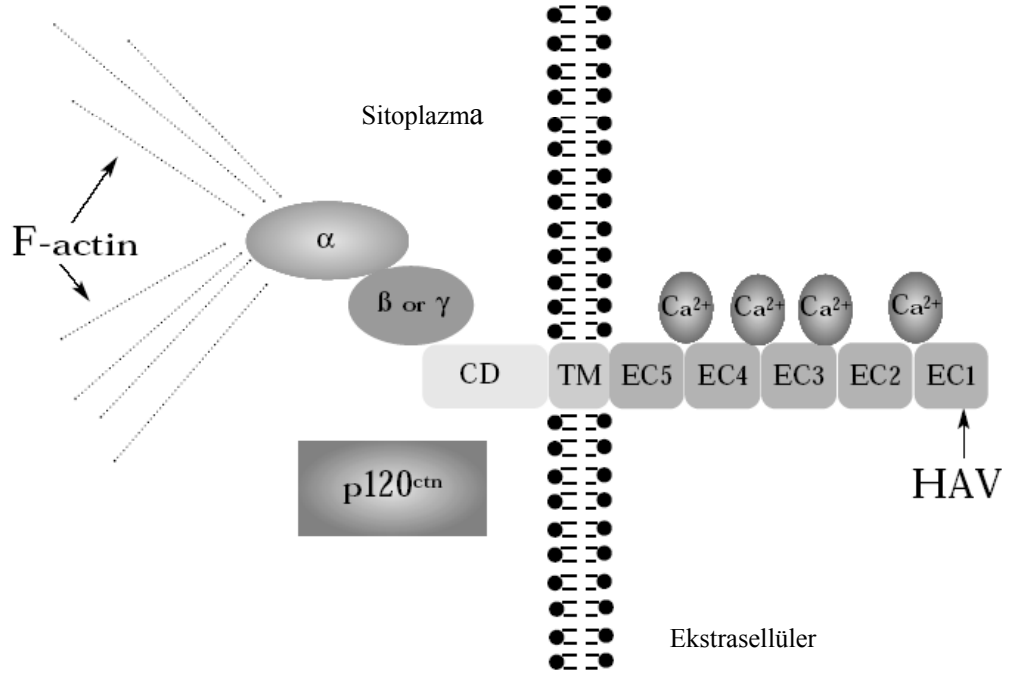
2.4.2.1. Klasik Kadherinler

Hücre-hücre adhesif bağlantısında ana komponenttir. Kalsiyum bağımlı hemofilik hücre-hücre adhezyonuna aracılık etmektedirler. Tip1 ve Tip 2 olmak üzere iki çeşidi bulunmaktadır.

Tip 1 grubu kadherinler arasında -E, -P, -N gibi kaderinler bulunmaktadır. E kadherin (Epiteliyal) tüm epiteliyal hücrelerde bulunmaktadır. Sinir, kas ve lens hücrelerinde eksprese edilen kadherin çeşidi ise nöral olan N-kaderindir. P kaderin ise plasental olup plasenta, kalp, bağırsak gibi dokularda eksprese edilir [27, 40, 44].

2.5. Kateninler

Adherens bağlantılar veya zonula adherens, hücre-hücre bağlantılarında hücreyi çepeçevre saran bir bağlantı çeşididir. Bu bağlantılar kontakt inhibisyonda da önemli bir rol oynamaktadırlar. Kateninler (α , β , γ) stoplazmik proteinler olup hücrenin her yerine yayılmış durumdadırlar. Bu proteinler hücreler arası bağlantı komplekslerinde E-kaderin ile birlikte bulunmaktadır ve etkileşim içindedirler (Şekil 2.5.) [12, 77]. Kato ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bronşiyal epitelyumdaki kanseri işaretlemek için E- kadherin ile birlikte marker olarak rol oynamıştır [36].



Şekil 2.5. Kaderin-katenin kompleksinin yapısı

2.6. Okludin

Sıkı bağlantılar epitel ve endotel hücreleri arasında oldukça güçlü bir difüzyon bariyeri oluşturmaktadırlar. Sıkı bağlantılar oldukça çok sayıda transmembran proteine sahiptirler ve bu proteinler bağlantıların sitoplazmik yüzeylerinde bulunurlar [52].

Okludin 65 kDa moleküler ağırlığında sıkı bağlantılara özgü bir transmembran proteindir [25, 26]. Yüksek hidrofilitliğine bağlı olarak plasma membranına oldukça yakın bulunmaktadır ve yapısında bulunan NH₂ ve COOH bağlarını sitozole açmaktadır. Hücre plağında bulunan birçok sitoplazmik protein ile etkileşim altında bulunması COOH terminallerinden dolayıdır [26].

2.7. Solunum Sistemi

Solunum sistemi dış ortamla gaz değişiminin gerçekleştiği bölümler arasındaki bağlantıyı sağlayan tüpler sistemi ile akciğerleri içerir. Solunum sistemi genellikle iki bölgeye ayrılır. İletici bölüm, burun boşluğu, nazofarinks, bronşlar, bronşiyoller ve

terminal bronşiyoller; solunum bölümü ise respiratuvar bronşiyoller, alveol kanalları ve alveollerden oluşur [35].

Burun solunum yollarının ilk organıdır. Burundan giren hava akciğer alveollerine kadar ulaşır.

Burun havayı ileten inert bir boru değildir. Tam aksine yarı kapak mekaniklerde havanın geçişini fizik ve şimik bir denetimden geçirir. Bütün bu görevlere, burun solunum görevleri adı verilir [30].

Burunun işlevleri lokal kalmayıp bazı refleksler aracılığı ile diğer sistemlerde entegre çalışmaktadır [30].

Burun içerisini kaplayan mukoza akciğerlere kadar uzanır ve aynı zamanda sinüsleri ve orta kulağında kaplar. Üst ve alt solunum yollarındaki mukozaların üzeri muköz örtü ile kaplıdır. Yeni tüylü hücreler bu örtü ile korunurlar.

Burun boşluğu iki tip mukoza ile örtülüdür (Şekil, 2.7.1) ;

a- Solunum mukozası : Septum nazinin alt 2/3 kısmını, burun lateral duvarını, üst konka alt kısmının ve burun boşluğu tabanını kaplar.

b- Koku mukozası : Septum nazinin 1/3 üst kısmında, burun tavanında, lateral duvar üst kısmında ve konka nasi media'nın üst kısmındadır.

Burunun görevlerini yapmasında, bu mukozanın varlığı ve sağlığı şarttır. Mukosiller aktive dediğimiz olayla, burun boşluklarının görevleri gerçekleştirilir [30].

Mukoza üzerindeki silyaların gidip gelme hareketine darbe (Mitokondrik hareket) adı verilir ki, bu darbe muköz örtü hareketinin motorudur. Muköz örtünün hareketi üst solunum yollarında graviter etki ile koanalara, alt solunum yollarında ise graviteye terstir. Burunda silyaların ve muköz örtünün hareketi bu nedenle nazofarinkse doğrudur [30].

Burun kılları ile tutulamayan partiküller, muköz blanket ile tutulur ve silyaların muköz blankete verdikleri hareketle, nazofarenkse doğru atılırlar [30].

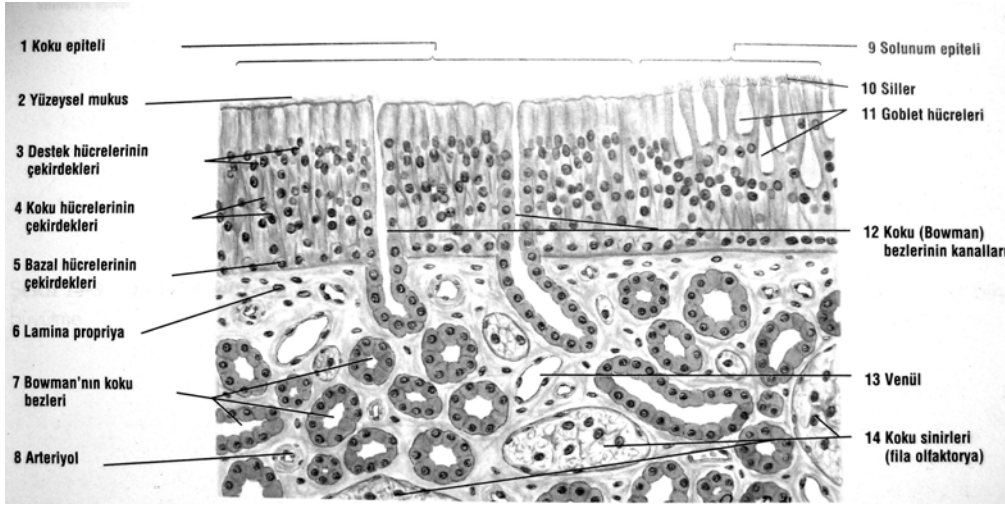
Mukoza, üzeri müküs ile kaplı, nemli, nazal ısı 30-36 °C, PH: 7 ise fizyolojik olarak aktiftir. Burun bu görevlerini yaparken kapiller damarlardan çok zengin konkalar yararlanır. Konkaların görevsel kontrolü ise otonom sistem ile gerçekleştirilir [30].

Sempatik ve parasempatik sistem çevre havasının, fizik ve şemik yapısına duyarlıdırlar [30]. Parasempatik liflerin stimülasyonu burunda dolaşan kan volümünü arttırarak ve vazodilatasyon yaparak burun mukozasının şişmesine neden olurlar. Bu suretle nazal geçisi zorlaştırırlar. Aynı zamanda burun sekresyonlarında artma olur [30]. Sempatik liflerin stimülasyonu vazokonstrüksiyon ve nazal mukozadaki dolaşan kan miktarını azaltıcı etki gösterirler [30].

Yüzeyel kapillerler, derin ven sinüslerden ayrı olarak çalışırlar. Kapillerler yüzeyel ısıyı, derin ven sinüsleri mukozanın inceliğini kontrol ederler [30].

2.7.1. Solunum Epiteli

İletici bölümün büyük kısmı goblet hücrelerinden zengin silyalı yalancı çok katlı prizmatik yassı epitel ile döşelidir. Yalancı çok katlı epitel nükleuslarının değişik seviyelerde yer alması nedeni ile bu ismi alır. Tipik solunum epiteli beş tip hücreden oluşur. Silyalı prizmatik hücreler en bol olan hücre tipidir. İkinci en sık bulunan hücre tipi ise muköz goblet hücreleridir. Geri kalan prizmatik hücreler apikal yüzeylerinde çok sayıda mikrovillus içermeleri nedeni ile fırçamsı hücreler (brush cell) olarak bilinirler. Bazal lamina üzerine oturan ve epitelin lümene bakan yüzeyine kadar uzanamayan küçük yuvarlak hücreler ise bazal (kısa) hücrelerdir. Diğer bir tip hücre ise bazal hücrelere benzeyen ancak çok yoğun santral bölgeleri ile bazal hücrelerden ayrılan küçük granüllü hücrelerdir [20, 35].



Şekil 2.7.1 Solunum epiteli ve koku epitelinin devamlılık içinde seyretmesi [20].

2.7.2. Epitel hücrelerinin yenilenmesi

Epitel dokuları dayanıksız yapılardır, hücreler, mitotik aktivite ile devamlı olarak yenilenir. Bu yenilenme hızı değişebilir. İncebarsak epiteli gibi dokularda yenilenme süratli olabilir, bunlar her 2-5 günde yenilenir ya da pankreasta olduğu gibi yavaştır, bu organda doku yenilenmesi yaklaşık 50 günde olur. Çok katlı ve yalancı çok katlı epitel dokularında mitoz germinal tabakada meydana gelir, bunlar bazal laminaya en yakın olan hücrelerdir.

2.8. Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonları

Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonları (ÜSYO) ölümcül olabilen ve bu nedenle çok hızlı tanı ve tedavi gerektiren klinik tablolardır. ÜSYO akut ve subakut olarak gelişebilir. Akut üst solunum yolu obstrüksiyonu özellikle iritan gaz inhalasyonları, yabancı cisim aspirasyonları, travma, angioödem, veya epiglottis ve laringotrakeo-bronşitis gibi infeksiyöz inflamatuvar olaylar sırasında gelişir. Subakut üst solunum yolu obstrüksiyonları ise trakeal entübasyon sonrası üst hava yolunun inflamasyonuna ve stenozuna, hava yolunda yerleşen tümörlere, komşu organ yapılarının inflamasyonuna ve tümörlerine ve havayolunun değişik kısımlarının konjenital yapısal kusurlarına veya diğer infalamatuvar hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkar [7].

Formaldehit inhalasyonun burun mukozasında irrite edici niteliği, nasal mukoza üzerine etkileri literatürde belirtilmiştir. Fakat bu irritasyonun hücreler arası bağlantı kompleksleri üzerine yapmış olduğu etkiler literatürde detaylı olarak yer almamaktadır. Biz bu çalışmamızda formaldehit inhalasyonuna maruz bırakılan dişi, yetişkin *Rattus norvegicus* türü sıçanlarda, formaldehit buharının nazal mukoza epitel hücreleri arası bağlantı kompleksleri üzerine etkisini, ışık mikroskopik, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel düzeyde incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Denekler

Çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edilen toplam 20 adet *Rattus norvegicus* (Wistar) türü, dişi sıçanlar kullanıldı.

3.2. Deney Grupları

Deney grubunda 10, kontrol grubunda 10 denek olmak üzere 2 grup oluşturuldu.

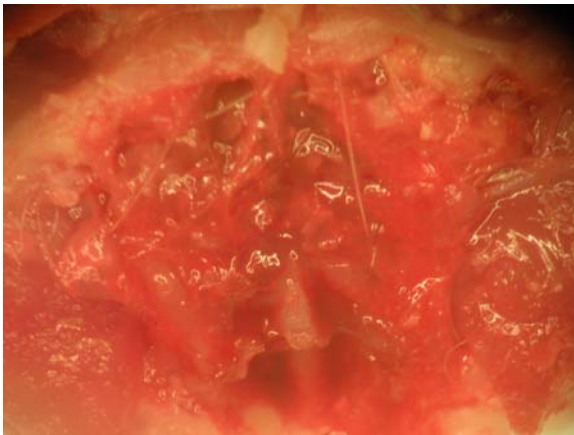
3.3. Deney Düzenegi

Deney grubu 100 x 65 x 100 (Uzunluk x Genişlik x Yükseklik) ebatlarında ki cam fanus içine alınarak 90 gün süresince, günde 6 saat, haftada 5 gün olacak şekilde 15 ppm (Formaldehit konsantrasyonu genellikle ppm, (parts per million) 1ppm=1.248mg/m³ olarak ifade edilir [56]) formaldehit buharına, inhalasyon yolu ile maruz bırakıldı [10]. Ortamdaki formaldehit buharı, özel hava pompası ventilasyonu ile sabit hacim, basınç ve sıcaklıkta sağlandı [55]. Tüm denekler standart laboratuvar koşullarında standart diyet ve musluk suyu ile beslendi. Formaldehitin havadan ağır bir gaz olması ve bu sebepten tabana çökmesi nedeniyle denekler cam fanusun tabanında ve kafesleri içinde olacak şekilde formaldehit buharına maruz bırakıldı. Kafesleri içerisinde bulunan deneklere deney süresince herhangi bir diyet uygulanmadı.

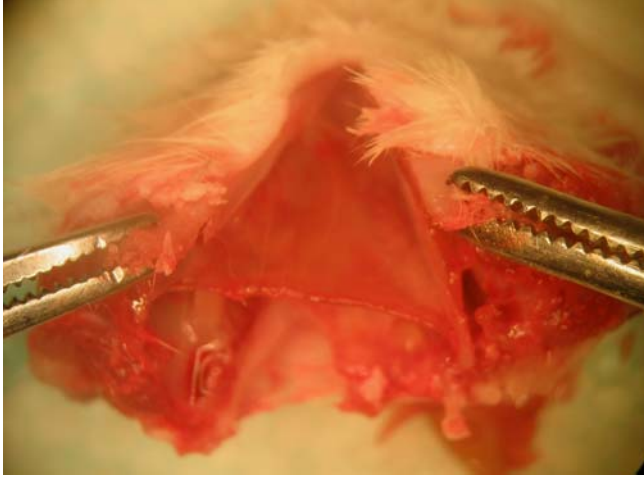
3.4. Burun Mukozasının Diseksiyonu

Deney süresinin bittiği gün deneklerin anestezisi Xylazin HCl (Rampun®) 15 mg/kg ve 100 mg/kg Ketamin (Ketalar®) solüsyonunun intraperitoneal verilmesi ile sağlandı. Deneklerin burnu, gözlerin ön sınırından alçı testeresi ile kesilerek ayrıldı ve bu işlem sonrasında deneklere ötenazi uygulandı. Elde edilen piyes stereomikroskop altında dikkatli bir şekilde diseke edildi (Şekil 3.4.a). Kesi bölgesinin hemen sınırında bulunan septum nasi ayırt edildikten sonra yan taraflarında ki konka'lar mikrocerrahi

pensetleri yardımıyla temizlendi. Daha sonra burnun tavanında bulunan mukoza, ince bir penset yardımıyla kemik yapıdan ayrılmaya başlandı. 1-2 mm'lik bir ayrılmadan sonra karşı tarafın mukozasına da aynı işlem uygulandı. Bu şekilde septum nasi ile nazal kemik arasında sağda ve solda mukozasız bir bölge elde edildi. Bu işlemler sonrasında iki nazal kemiğin birleşmesi ile oluşan sutura'ya paralel olacak şekilde ince bir makas yardımıyla küçük bir kesi uygulandı ve kemiklerin kenarları ince klempeler yardımıyla tutularak yan taraflara doğru birbirlerinden uzaklaştırıldı. Bu işlem sonrasında burun mukozası kemik yapıdan ayrılarak aşağıya doğru sarkma gösterdi (Şekil 3.4.b). Bu sırada mukozanın yırtılmamasına özen gösterildi. Aşağıya doğru sarkma gösteren mukozanın septum nasi'ye bakan yüzüne 0.5x3 cm boyutlarında bir kağıt parçası yapıştırıldı ve mukoza mikromakas yardımıyla yanlardan kesilerek kağıdın üzerine alındı. Kağıt üzerindeki dokunun yan kenarlarından ince bir penset aracılığı ile tutularak dokuda katlantıların oluşmaması sağlandı. Septum nasi bölgesi sabit olarak doku elde edilmesinde kullanıldı ve bu şekilde respiratuvar bölgenin seçilmesi ve aynı bölgeden örnek alınması sağlandı. Cerrahi işlem sırasında mukozanın kurummasını engellemek amacıyla doku, serum fizyolojik ile birkaç kez ıslatıldı. Bu şekilde kağıt üzerine alınan doku örnekleri iki parçaya ayrılarak zaman geçirmeden ışık mikroskopik ve elektron mikroskopik takip yapılmak amacıyla uygun fiksatif (elektron mikroskopi için %4'lük glutaraldehit, ışık mikroskopi için %10'luk formaldehit) içerine alındı. Her iki gruba ait mukoza örnekleri ışık mikroskopik düzeyde boyamalar, immunohistokimyasal gözlemler, ve elektron mikroskopik düzeyde gözlemler için hazırlandı



Şekil 3.4.a: Elde edilen burun piyesinin diseksiyonu



Şekil 3.4.b: Kemik yapının ayrılması sonucu burun mukozasının ortaya çıkması

3.5. Rutin Işık mikroskopik inceleme:

Işık mikroskopunda inceleme yapmak için alınan doku örnekleri dört saat % 10'luk formaldehit solusyonunda fikse edildikten sonra ksilol ve alkol serilerinden geçirilerek parafine gömüldü. Elde edilen bloklardan mikrotom (Leica 2125RT) ile almış olduğumuz 5 µm kalınlığındaki kesitler Hematoksilen–eosin ve Periyodik Asit Schiff (PAS) boyaları ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi.

3.6. İmmünohistokimyasal gözlemler:

Parafin bloklardan alınan 5µm kalınlığındaki kesitler üzerinde Occludin, E-Cadherin ve γ -Catenin (Plakoglobin) proteinlerinin burun mukozası dokusundaki dağılımlarını incelemek amacıyla rutin immunohistokimyasal protokol (*aşağıda belirtildiği gibi*) uygulandı ve ışık mikroskobu ile incelendi.

3.6.1. İmmünohistokimyasal protokol:

5 µm kalınlığındaki parafin kesitler, Poly-L lizin'le kaplı lamalar üzerine alınarak bir gece 56 derecelik etüvde bekletildi. Deparafinizasyon için iki kere 10'ar dakika ksilollerden geçirildi ve her birinde beşer dakika olmak kaydıyla %100, %90, %80, %70'lik alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Daha sonra, distile suda çalkalandı ve fosfat tuzu tamponunda (PBS; pH: 7.2-7.4) üç kere beşer dakika yıkandı. Kesitler, antijenik maskenin giderilmesi için 200ml sitrat tamponuna (pH:6.0)

konularak mikrodalga fırında altı dakika muamele edildi ve fırın dışında yirmi dakika soğumaya bırakıldı. Bunu takiben çevresi hidrofobik kalemle çizilen kesitler, distile sudan ve PBS'ten geçirildi. Endojen peroksidaz aktivitesinin giderilmesi için kesitler %3'lük hidrojen peroksit ile 20 dakika inkübe edildi. Distile suda çalkalanıp PBS'te yıkanan kesitler oda sıcaklığında ve nemli ortamda özgül olmayan Immunoglobulin (Ig) bağlanmalarını önlemek amacıyla bloklama serumu (Large Volume UltraV Blok, Labvision, UK) ile 6 dakika muamele edildi serumun fazlası alınarak kesitler, tavşan poliklonal anti-occludin (Zymed, 71-1500) ile 1:100 dilüsyon oranında, fare monoklonal anti-E-cadherin (Santa Cruz, (G-10): sc-8426) ile 1:100 dilüsyon oranında ve keçi poliklonal anti- γ -Catenin (Santa Cruz, (C-20): sc-1497) ile 1:100 dilüsyon oranında + 4°C'de gece boyu inkübe edildi. Kontrol kesitlerine primer antikor yerine PBS uygulandı. Kesitler inkübasyon sonunda PBS ile üç defa beşer dakika yıkandı. Daha sonra sırasıyla, 20 dakika biyotinli sekonder antikor (Dako, Glostrup, Denmark) ve 15 dakika streptavidin-peroksidaz kompleksi ile inkübasyon yapıldı. Her iki uygulama sonrasında da PBS ile 3 defa beşer dakika yıkama yapıldı. Ardından sinyali geliştirmek için dokular üç dakika Diamino benzidin (DAB) kromojeni (Ultravision Detection system, Labvision, UK) ile muamele edildi ve musluk suyunda yıkandı. Dokular Mayer'in Hematoksilen'inde (Dako, Glostrup, Denmark) 10 saniye zıt boyama yapıldıktan sonra kapatma solüsyonu ile kapatıldı. Boyanmış kesitler Zeiss-Axioplan ışık mikroskobunda değerlendirilerek fotoğraflandırıldı.

3.7. Elektron mikroskopik inceleme (TEM)

Rutin elektron mikroskopik inceleme amacı ile alınan doku parçaları %4'lük glutaraldehid solüsyonunda fikse edildikten sonra Osmium tetraoksit (OsO₄) ile postfikse edildi. Rutin EM takipten sonra Araldit CY-212 ile bloklandı. Bu bloklardan alınan ince kesitlere uranil asetat ve kurşun sitrat ile zıt boyama yapıldıktan sonra, LEO 906 EM ile incelenip fotoğraflandırıldı.

3.8. İstatistiksel Analiz

3.8.1. Genel görünüm

Tüm gruplarda burun mukozası epitel dokusunun genel görünümünün değerlendirilmesinde Hematoksilen-Eozin, Periyodik Asid Schiff (PAS), boyaması yapılan kesitler kullanıldı.. Deney ve kontrol grupları için rastgele üçer kesit seçildi. Her bir kesitte üç bölge morfometrik olarak analiz edildi. Morfometri, ışık mikroskopik olarak x 40 objektif ile yapıldı; her bölgedeki epitel bölgedeki hücre sayıları ve epitel kalınlığı belirlendi.

Her bir denekden üç kesit ve her kesitte üç alan olmak üzere belirlenen bölgelerin epitel kalınlığı, epitel hücreleri sayısı veriler her bir grup için (ortalama \pm standart sapma) hesaplandıktan sonra gruplar arasında istatistiksel anlamlılık için iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (Student t), tek yönlü varyans analizi (Post Hoc test olarak Tukey testi), çiftler arasında istatistiksel anlamlılık için eşleştirilmiş örneklerde t testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS (versiyon 11.0) programı kullanılarak yapıldı ve anlamlılık düzeyi tüm testler için 0.05 olarak belirlendi

3.8.2. Semikantitatif değerlendirme

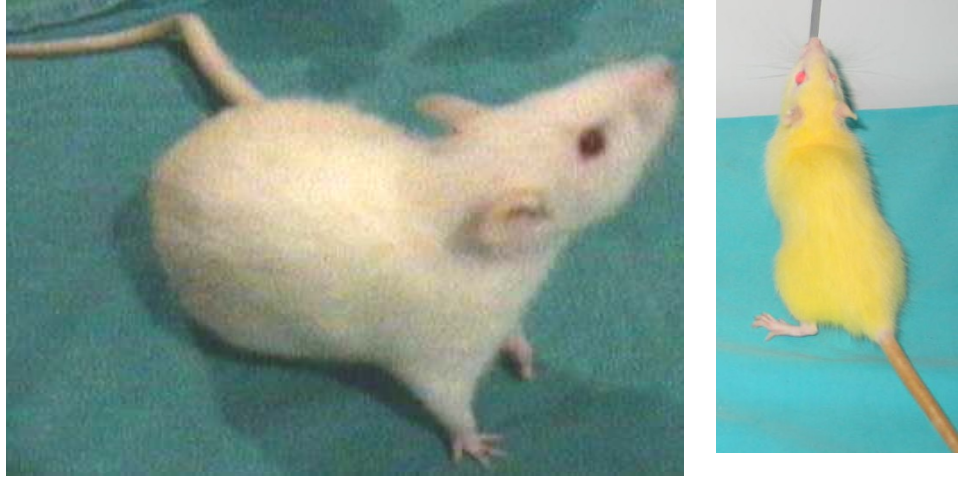
Tüm deney gruplarında pozitif immunoreaktif hücrelerin immunoboyanma yoğunlukları da semikantitatif olarak [(0): Negatif; (+): Çok zayıf pozitif; +: Zayıf pozitif; ++: Pozitif, +++: Kuvvetli pozitif; ++++: Çok kuvvetli pozitif; +++++: Aşırı kuvvetli pozitif] şeklinde değerlendirildi ve sonuçlar Tablo 2’de verildi.

BULGULAR

4.1. Kişisel Gözlemler

4.1.1. Klinik Bulgular

Klinik olarak ilk ortaya çıkan bulgular, sık göz kırpma, aşırı yalanma, kesik nefes alma, aksırmanın sıklaşması, fanusun köşelerine kaçma eğilimi, deneklerin birbiri üzerine yatarak yüzlerini saklamaya çalışması şeklindeki bulgulardı. Formaldehit inhalasyonunun altıncı gününde deneklerde vücut kıllarında sararma saptandı (Şekil 4.1.1.a, b). Bu sararmanın tüm deney boyunca devam ettiği tespit edildi. Genelde yüzlerini saklama eğiliminde oldukları için sırt ve kuyruk bölgelerinde daha yoğun sararma görüldü.



Şekil 4.1.1 a:Formaldehit inhalasyonuna maruz kalmamış kontrol grubu sıçanlarında herhangi bir renk değişimi gözlenmemektedir. K: Kontrol Grubu

Şekil 4.1.1 b:Formaldehit inhalasyonuna maruz kalan deney grubu hayvanlarının tüylerinde renk değişimi meydana geldiği görülmektedir. D:Deney Grubu

4.1.2. Denek Ağırlıkları

Formaldehit inhalasyonuna maruz kalan deney grubuna ait sıçanlar ile formaldehit inhalasyonuna maruz kalmamış kontrol grubu sıçanlarına ait vücut ağırlığı bulguları karşılaştırıldığında; deney grubu sıçanlarının, kontrol grubu sıçanlarına göre vücut ağırlıklarının anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$) ve değerler Tablo 1'de verildi.

| Kontrol Grubu | Deney Grubu |
|-----------------|-------------------|
| 296 \pm 10.28 | 283 \pm 20.52 * |

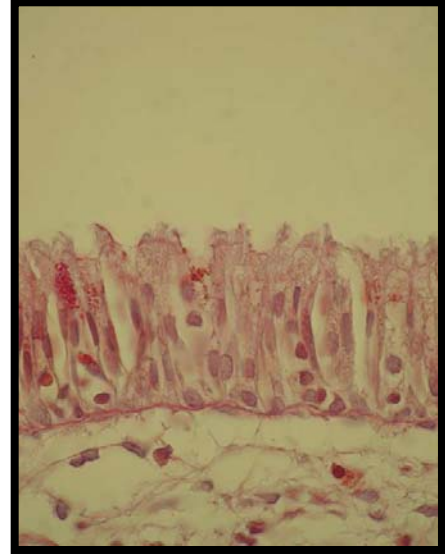
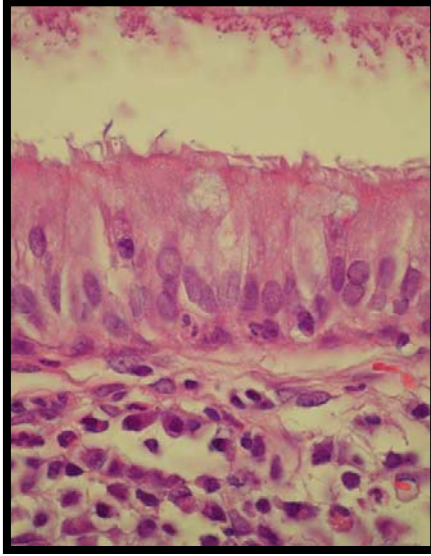
Tablo 1: Kontrol ve deney grubu hayvanlarının soluduğu formaldehit'in vücut ağırlığına etkisi. Formaldehit inhalasyonu sonucunda, deney hayvanlarında, kontrol gruplarına göre anlamlı (*) ağırlık azalması tespit edilmiştir. Değerler; Ortalama \pm Standart sapma olarak gösterilmiştir.

4.2. Işık Mikroskopik Gözlemler

Formaldehit inhalasyonuna maruz kalmış deney grubu ile ve Formaldehit inhalasyonuna maruz kalmamış olan kontrol grubu sıçanlarının, burun boşluğu solunum epitellerinin morfolojik açıdan değerlendirilmesi amacıyla rutin Hematoksilen-Eozin (HE) ve Periyodik Asit Schiff (PAS) boyamaları yapılmıştır.

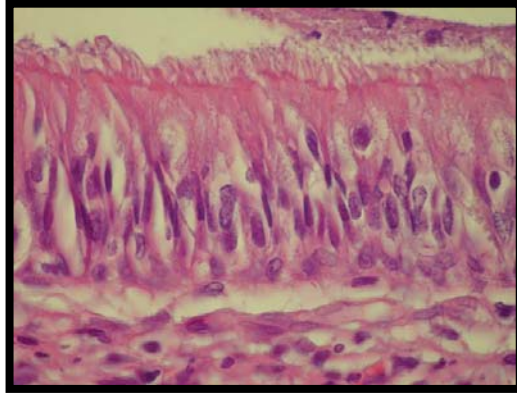
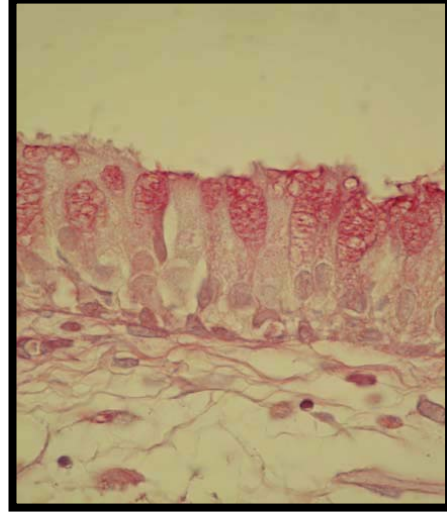
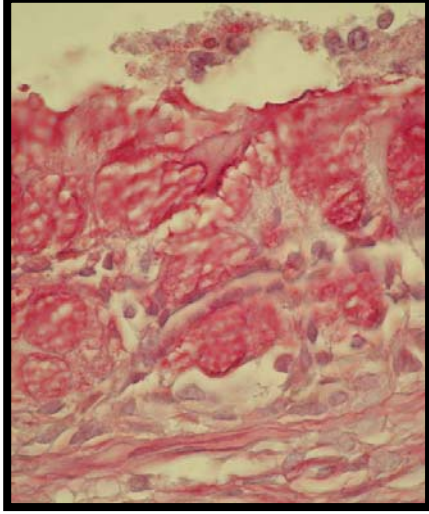
Kontrol grubu sıçanlarında, burun boşluğunun bir kısmını döşeyen solunum epitelinin normal görünümü olduğu, yer yer goblet hücreleri içerdiği ve goblet hücreleri arasında bol miktarda silyalı prizmatik hücre içerdiği ve ayrıca bazal kısımlarında yerleşik olan yuvarlak veya yuvarlağa yakın görünen bazal hücrelerin bulunduğu bir bazal laminaya sahip olduğu belirlendi (Şekil 4.2.a,b).

Deney grubu sıçanlara ait burun boşluğu solunum epitelinde goblet hücrelerinde hipertrofi (Şekil 4.2.c), bazal laminada yer yer kırılmalar (Şekil 4.2.d), epitel hücrelerinde proliferasyon ve bu nedenle epitel kalınlığında gözle görülür artış belirlendi (Şekil 4.2.e,f).



Şekil 4.2.a: Kontrol grubu kesitlerine ait Hematoksilen-Eozin boyanması. X 100

Şekil 4.2.b: Kontrol grubu kesitlerine ait Periodik Asit Schiff boyanması. X 100



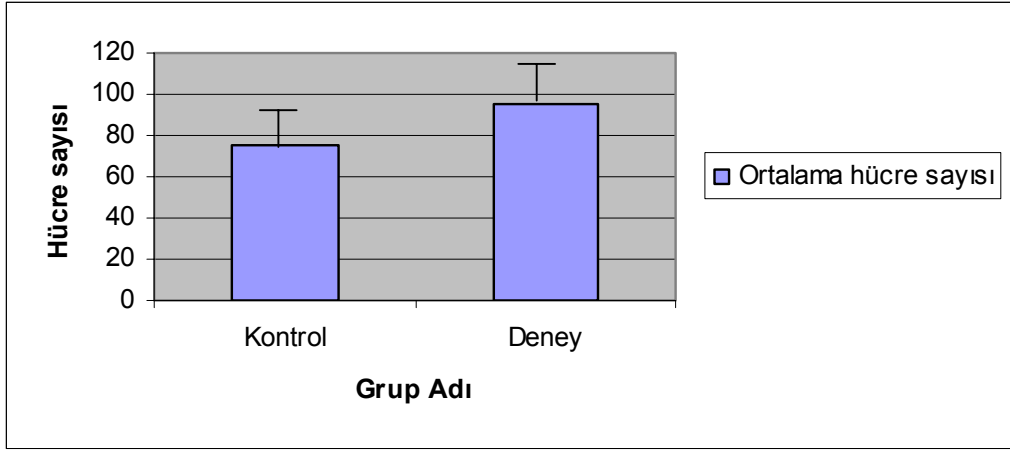
Şekil 4.2.c, d: Deney grubu kesitlerine ait Periodik Asit Schiff boyanması. X 100

Şekil 4.2.e, f: Deney grubu kesitlerine ait Hematoksilen-Eozin boyanması. X 100

4.3. Morfometrik Bulgular

4.3.1. Solunum Epiteli Hücre Sayısı

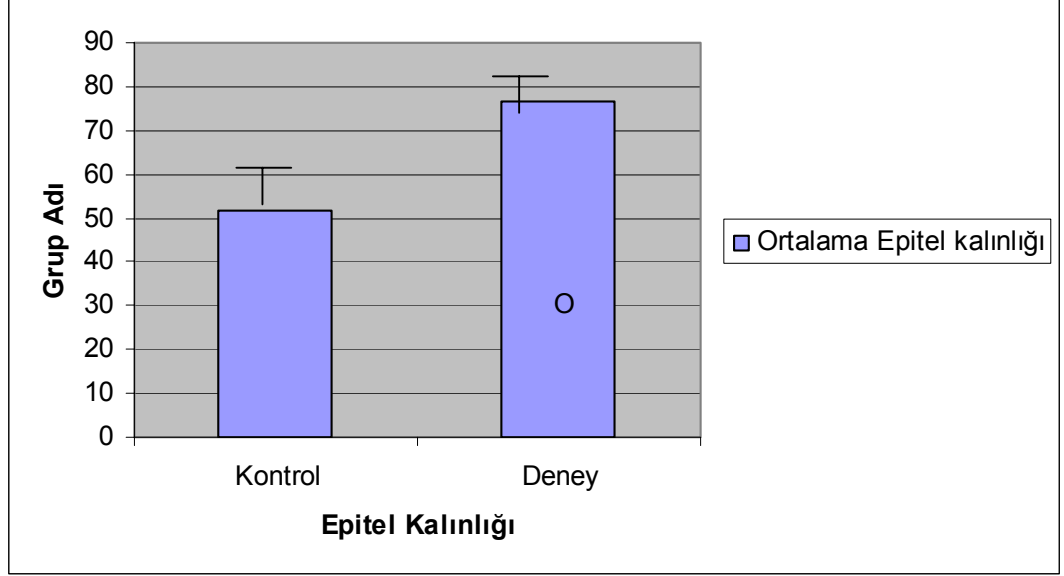
Deney grubu sıçanlarında ve kontrol grubu sıçanlarında, burun boşluğu solunum epiteli bölgesinde çalışmamızın amacına uygun olarak hücre sayımları yapılmıştır. Hücre sayımları sonucu, deney grubuna ait sıçanların solunum epiteli bölgesinde hiperplazi gerçekleştiği ve birim alanda hücre sayısının kontrol grubu sıçanlarına göre artış gösterdiği belirlendi (Şekil 4.3.1).



Şekil Kontrol ve deney grubu sıçanlarına ait ortalama solunum epiteli hücre sayıları. Deney grubuna ait sıçanlarda, kontrol grubu sıçanlarına göre anlamlı bir şekilde (*) epitel hücresi sayısında artış olduğu görülmektedir ($p < 0.05$)

4.3.2. Solunum Epiteli Kalınlığı

Kontrol grubu sıçanlarında ve deney grubu sıçanlarında solunum epiteli hücre kalınlığı da skala yardımıyla ölçülmüştür. Yapılan ölçümler sonucunda epitel hücre kalınlığının da hücre sayısı artışına paralellik göstererek kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deney grubunda anlamlı şekilde artış göstermiştir ($p<0.05$) (Şekil 4.3.2).



Şekil 4.3.2. Kontrol ve deney gruplarında ortalama hücre kalınlığına bağlı olarak ortaya çıkan epitelyal dokunun kalınlık artışı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deney grubunda anlamlı (*) bir şekilde hücre kalınlığının arttığı gözlenmektedir ($p<0.05$).

4.4. İmmunohistokimyasal Bulgular

4.4.1. Semikantitatif Değerlendirme

Yaptığımız immunohistokimyasal boyamalar sonucunda çalışılan proteinlerin immunoboyanma yoğunlukları semikantitatif olarak değerlendirilerek kontrol ve deney gruplarındaki immunoboyanma yoğunlukları Tablo 2 de özetlenmiştir.

| Protein Adı | KONTROL | DENEY GRUBU |
|-------------|---------|-------------|
| Okludin | ++++ | +++ |
| E-Kaderin | +++ | ++ |
| γ-Catenin | ++ | + |

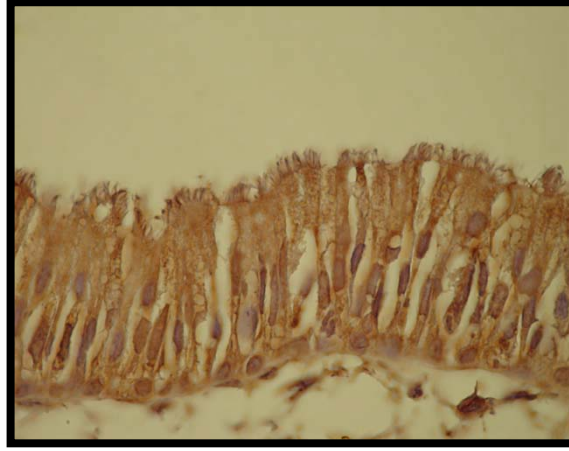
Tablo 2: 0: Negatif, +: Zayıf pozitif; ++: Pozitif, +++: Kuvvetli pozitif; ++++: Çok kuvvetli pozitif

4.4.2. Okludin

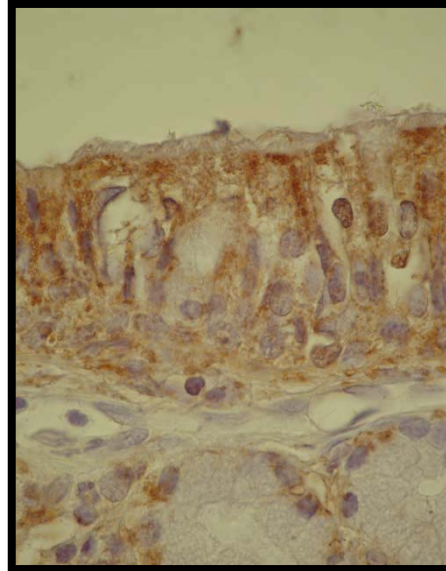
Kontrol grubu sıçanların burun mukozası solunum epitelinde hücreler arası bağlantı komplekslerinden olan sıkı bağlantılarda (Zonula okludens) Okludin' in özellikle prizmatik hücrelerin apikale yakın bölgelerindeki hücre membranları arasında yoğun bir şekilde boyandığı belirlendi (Şekil 4.4.2.a).

Deney grubu sıçanların burun mukozası solunum epiteli hücrelerinde okludin' in immunoboyanma şiddeti kontrol grubu deneklere göre daha az yoğundu (Şekil 4.4.2.b).

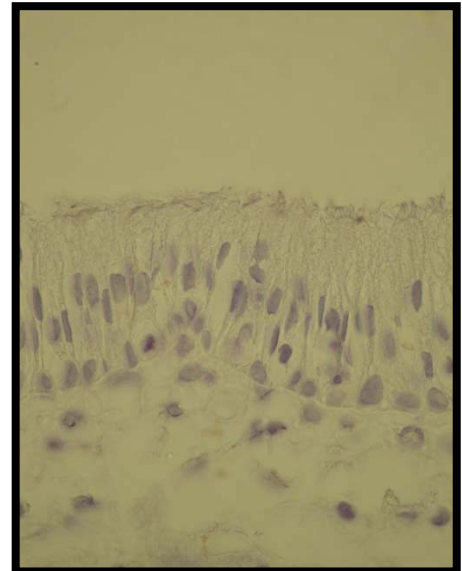
Okludin için negatif kontrol kesitinde herhangi bir immunoboyanma gözlenmedi (Şekil 4.4.2.c)



Şekil 4.4.2.a: Kontrol grubu sıçanlarına ait burun mukozası solunum epitelinde okludin proteini immunoboyanması. X 100



Şekil 4.4.2.b: Deney grubu sıçanlarına ait burun mukozası solunum epitelinde okludin proteini immunoboyanması X100 .



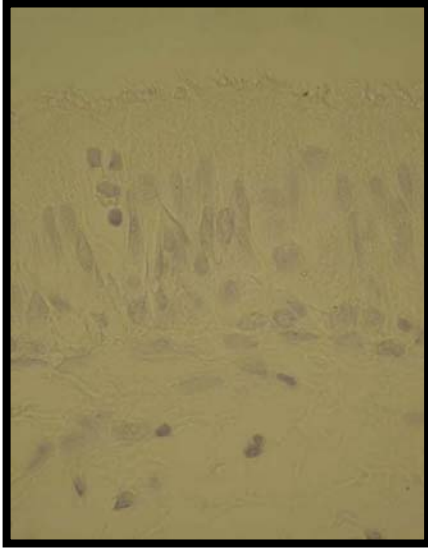
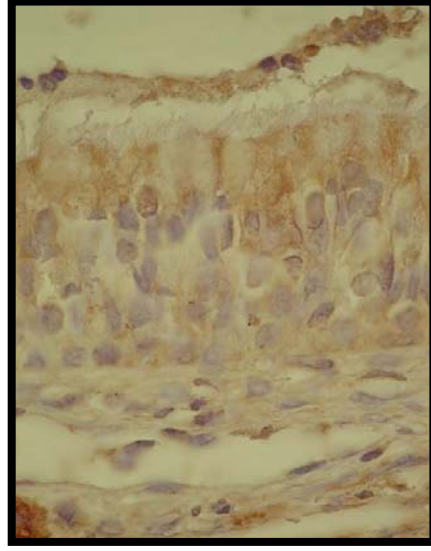
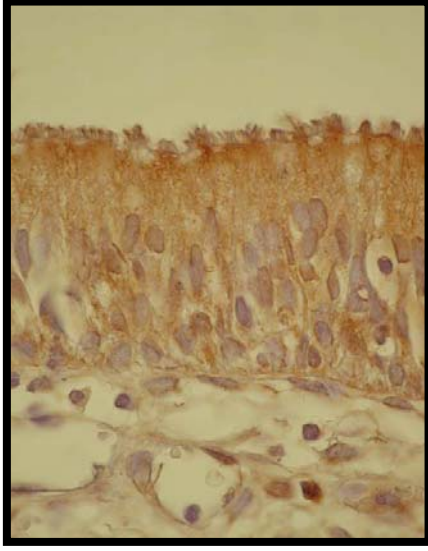
Şekil 4.4.2.c: Burun mukozası solunum epitelinde okludin proteini için negatif kontrol kesiti. X 100

4.4.3. E- Kaderin

E-kaderin kontrol grubu sıçan burun mukozası solunum epitelinde, desmozom ve yarı desmozomlarda spesifik olarak boyandı. Desmozomlar yalancı çok katlı epitel içerisinde tüm alanlarda bulunabildiğinden immunoboyanma tüm alanlarda gözlemlendi (Şekil 4.4.3.a).

Deney grubuna ait burun mukozası kesitlerinde okludin de olduğu gibi kontrol grubu kesitlerine göre belirgin bir immunoboyanma yoğunluğu azalması vardı (Şekil 4.4.3.b).

Negatif kontrol kesitlerinde immunoboyanma gözlenemedi (Şekil 4.4.3.c).



Şekil 4.4.3.a: Kontrol grubuna ait sıçanlarda E-kaderin immunoboyanması. X 100

Şekil 4.4.3.b: Deney grubuna ait sıçanlarda E-kaderin immunoboyanması. X 100

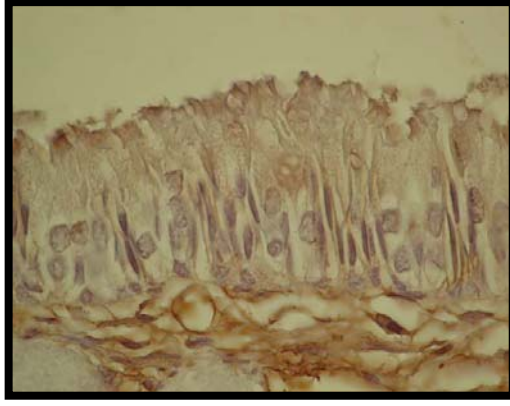
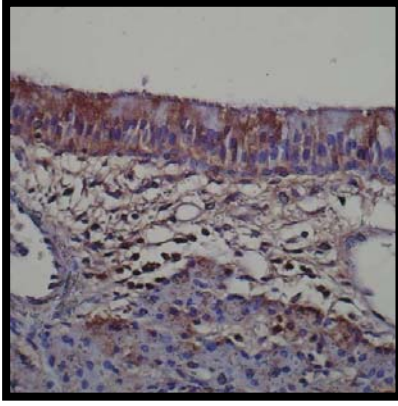
Şekil 4.4.3.c: E-kaderin için negatif kontrol kesiti. X 100

4.4.4. Katenin (Plakoglobin)

Katenin (Plakoglobin) kontrol grubu sıçanlarda ara bağlantılarda (Zonula adherens) pozitif olarak işaretlendi (Şekil 4.4.4.a).

Deney grubu burun mukozası kesitlerinde diğer proteinlerde olduğu gibi kontrol grubu sıçanlardakine oranla gözle görülür bir immunoboyanma yoğunluğu azalması vardı (Şekil 4.4.4.b).

Negatif kontrol kesitlerinde immunoboyanma gözlenmedi (Şekil 4.4.4.c).



Şekil 4.4.4.a: Kontrol grubuna ait sıçanlarda katenin immunoboyanması. X 100

Şekil 4.4.4.b: Deney grubuna ait sıçanlarda katenin immunoboyanması. X 100

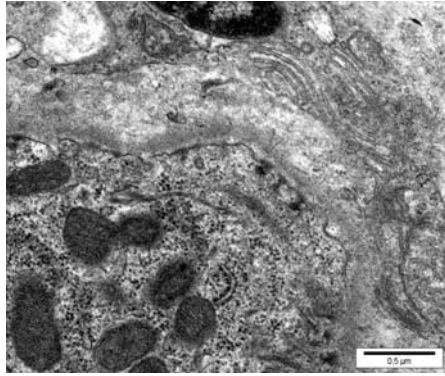
Şekil 4.4.4.c: Katenin için negatif kontrol kesiti. X 100

4.5. Ultrastrüktürel Bulgular

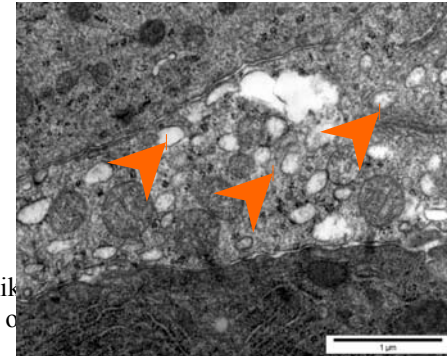
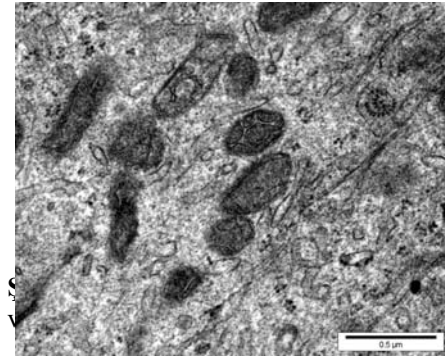
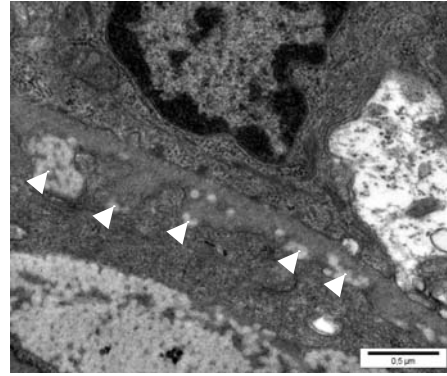
Transmisyon elektron mikroskopu (TEM) ile yaptığımız incelemeler sonucunda; deney grubuna ait deneklerde bazal laminada kalınlaşma ve yer yer dejenerasyonlar (Şekil 4.5.a, b), sitoplazmik alanlarda vakuol artışı (Şekil 4.5. c,d) ve kinosilyumların tübüler yapılarında düzensizlikler ile membranlarında netlik kaybı gözlemlendi (Şekil 4.5.e,f).

Ayrıca deney grubuna ait deneklerde bağlantı komplekslerinin, osmiyum tetraoksit ile boyanma derecesinin kontrol grubu kesitlerine oranla azalması dışında normal yapılarını korudukları ve hücrelerin intersellüler aralıklarında da herhangi bir ayrılma görülmediği saptandı (Şekil 4.5.g-k).

KONTROL GRUBU

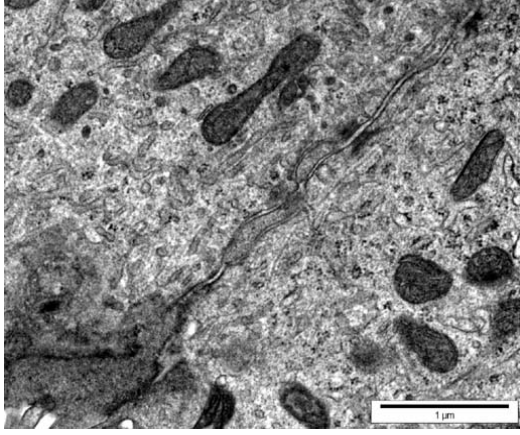


DENEY GRUBU

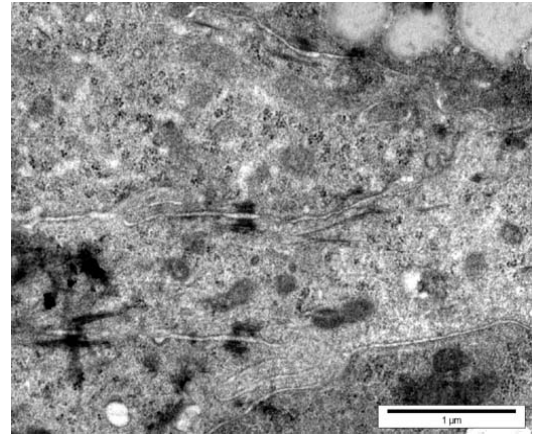
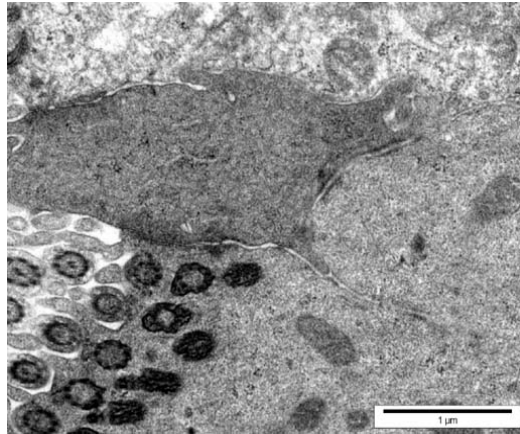
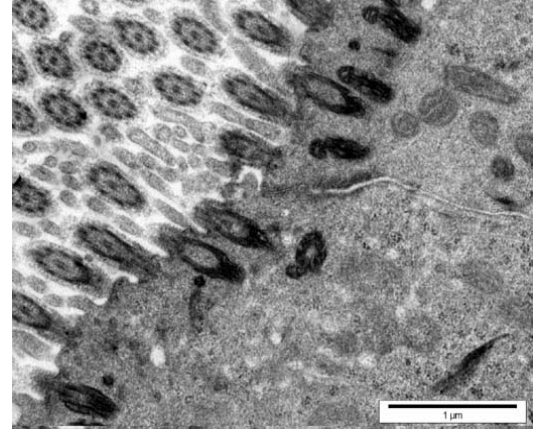
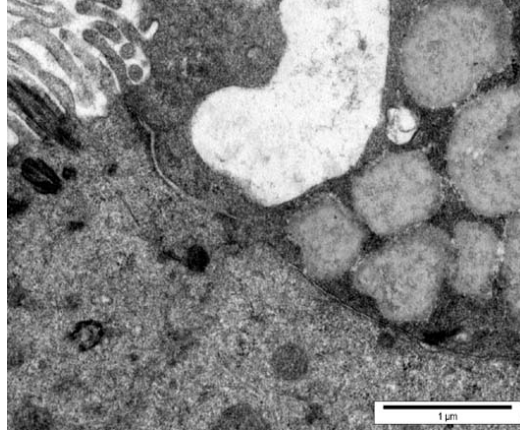
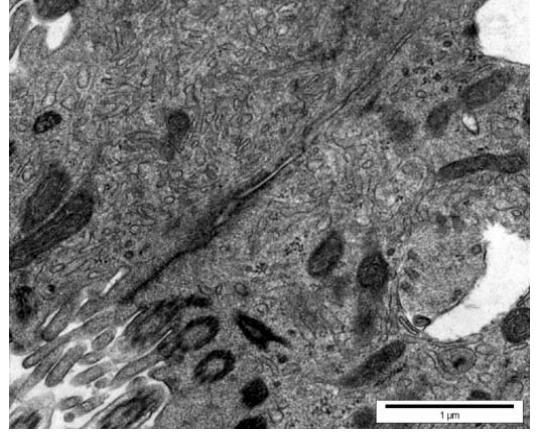


Şekil 4.5 b, d: Deney grubuna ait TEM mikrografları. Bazal laminada (BL) belirgin bir şekilde kalınlaşma (oklar) ve sitoplazmik vakuollerde artış olduğu (ok başı) dikkati çekmektedir.

KONTROL GRUBU



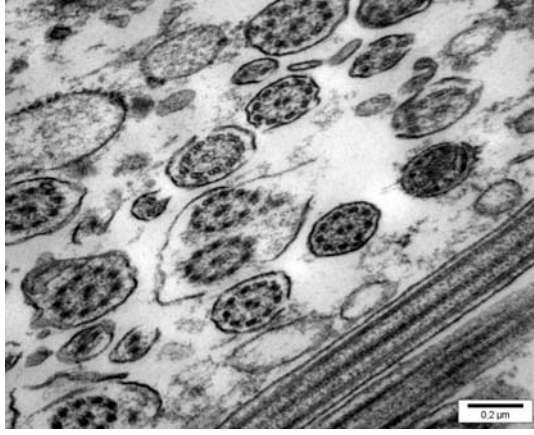
DENEY GRUBU



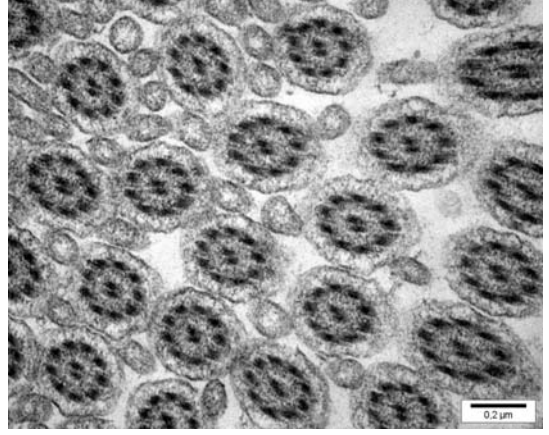
Şekil 4.5 g, i, j: Kontrol grubuna ait TEM mikrograrı. Hücreler arası bağlantı komplekslerinin görünümü.

Şekil 4.5 h, i, k: Deney grubuna ait TEM mikrograrı. Hücreler arası bağlantı komplekslerinde kontrol grubuna göre herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

KONTROL GRUBU



DENEY GRUBU



Şekil 4.5 e: Kontrol grubuna ait TEM mikrografı. Kinosilyumlarda herhangi bir bozukluk ve netlik kaybı görülmemektedir.

Şekil 4.5 f: Deney grubuna ait TEM mikrografı. Kinosilyumların tübüler yapılarında bozukluklar ve netlik kaybı görülmektedir.

TARTIŞMA

Formaldehit; asetaldehit, akrolein, malondialdehit, benzaldehit, vanilin, sitral gibi aldehitler içinde yer alan, oldukça reaktif bir organik bileşiktir ve günlük yaşamda çeşitli yollarla insan vücuduna alınır [32]. Alınan formaldehit miktarını hesaplamak oldukça zor olmasına rağmen; yiyeceklerle günde yaklaşık 1.5 mg formaldehit alındığı bildirilmektedir [21]. En zararlı etkiler, formaldehitin solunum yoluyla alınması ile ortaya çıkar. Bu etkilenme havadaki formaldehit yoğunluğu ile ilişkilidir. Formaldehit yoğunluğunun 0.1 ppm olduğu durumlarda bile, koku ve solunum mukozasında irritasyona neden olduğu bildirilmiştir [24, 67]. Formaldehit inhalasyonu sonucu ortaya çıkan etkiler, formaldehitin dozajına ve maruz kalınan süreye bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. Literatürde, 0.1 ppm'den 1000 ppm'e kadar değişen dozaj ve 16 günden iki yıla kadar değişen periyot uygulamaları rapor edilmiştir [4, 6, 17, 39, 45, 53, 60, 62, 73, 75]. Çalışmamızda denekler 90 gün süresince, günde 8 saat, haftada 5 gün boyunca, 15 ppm formaldehit buharına maruz bırakılacak şekilde uzun süreli ve yüksek bir dozaj uygulaması yapıldı.

Sıçan burun mukozasında, 10 ppm formaldehite subkronik maruz kalma sonucu oluşan lezyonların, maruziyetin 8 haftadan az olduğu durumlarda geri dönüşümlü; buna karşın, daha uzun sürede veya daha yüksek konsantrasyonlarda, geri dönüşümsüzdür [28, 61]. Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda uyguladığımız dozaj ve maruz kalma süresi, meydana gelen lezyonların geri dönüşümsüz olduğunu düşündürmektedir.

Formaldehit inhalasyonu sonucunda ilk gözlenen semptomlar, sık göz kırpma, aşırı yalanma, nefes almada zorluk ve tüylerin sararmasıdır [6, 14, 50, 59, 60, 73]. Çalışmamızda da benzer semptomları gözlemledik.

Formaldehit inhalasyonu çalışmalarında, deney ve kontrol gruplarına ait deneklerde vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, deney grubuna ait deneklerin kontrol

grubuna oranla anlamlı seviyede azaldığı rapor edilmiştir [45, 51, 54, 60, 75]. Çalışmamızda da ağırlıklar ile ilgili bulgumuz literatür ile uyumludur. Bu ağırlık kaybı, formaldehitin nükleik asit ve protein sentezini durdurma özelliği ile açıklanmaktadır [43].

Maruz kalınan formaldehit dozunu ve maruz kalma süresini artırarak yapılan çalışmalarda, konsantrasyona bağlı olarak solunum yolunda mukus ve silia oluşumu ve mukus akışkanlığının inhibe olduğu gözlenmiştir. En düşük inhibisyonun 2 ppm'de olduğu ve konsantrasyonun artması ile daha geniş nazal yüzeyin etkilendiği tespit edilmiştir. Mukustaki bu visko-elastik değişikliklerin, formaldehitin mukus proteinleri ile çapraz bağlantılar kurması sebebiyle olabileceği öne sürülmüştür [51]. Ayrıca lezyonun lokalizasyonuna ve hücre tipine bağlı olabileceği de belirtilmektedir [9].

Sıçanlar, 40 ppm'lik formaldehite maruz bırakıldığında, uterus ve ovaryum hiperplazisi görülmektedir. 20 ppm'de büyüme geriliği, 10 ppm'de nazal epitelde metaplazi [45], 10 ppm in altındaki dozda burnun ön kısmında küçük bir alanda hiperplazi ve metaplazi olduğu rapor edilmiştir [51].

Rhesus cinsi maymunların subkronik formaldehit buharına maruz bırakıldığı bir çalışmada, nazal kavitenin transisyonel epitelinde, trakeanın yalancı çok katlı silyalı epitelinde ve büyük bronşları döşeyen solunum yolu epitelinde orta dereceli dejenerasyon ve metaplazi gözlemlenmiştir. Konkalar ve nazal kavitenin lateral duvarları daha ciddi etkilenirken, maksillar sinüste lezyon olmadığı ve histolojik lezyonların sürenin uzaması ile ilerlediği bildirilmiştir [49]. Işık mikroskobu ile yaptığımız hücre sayımı ve epitel kalınlığı ölçümü sonucu, hiperplazi ve hipertrofi gözlemlendi. Ayrıca, goblet hücrelerinde hipertrofi, bazal laminada yer yer kırılmalar, epitel hücrelerinde proliferasyon ve buna bağlı olarakta epitel kalınlığında gözle görülür artış saptandı. Bunun nedeninin yüksek doz ve uzun dönem formaldehit inhalasyonu olduğunu düşünmekteyiz.

Yüksek konsantrasyonlarda, formaldehit buharına maruz bırakılan sıçanlarda, ultrastrüktürel düzeyde, nötrofil infiltrasyonu, mitokondrial dejenerasyon, otofajik vakuoller, goblet hücreleri ve silialı hücrelerde hipertrofi, mikrovillus kaybı, çekirdekçik ayrılmaları ve piknotik değişiklikler rapor edilmiştir [79]. Çalışmamızda, bazal laminada yer yer kalınlaşma gözlenirken bazı alanlarda dejenerasyona, stoplazmik alanlarda vakuol sayılarında bir artış gözlemledik. Ayrıca kinosilyumların tübüler yapıları düzensizlik gösterirken membranlarında netlik azalmasının farkedilir düzeyde olduğunu saptadık

Kontrol grubu bireylerinde immunboyama sonucu elde ettiğimiz görüntülerde zonula okludensler okludin, zonula adherensler catenin , desmozomlar ise kadherin ile yoğun olarak immünboyandı; deney grubunda ise bu boyamanın yoğunluğunun düştüğünü gördük. Bu da bize formaldehit inhalasyonunun sıçan burun mukozasında ki hücreler arası bağlantı komplekslerinde zayıflamaya neden olduğunu düşünmemize yol açtı. TEM kesitlerinden elde ettiğimiz bulgularda herhangi bir dejenerasyon gözlenmedi. İmmünboyama bulguları ile TEM bulguları karşılaştırıldığında, bağlantı komplekslerinde ayrılma olmadığını, fakat bu komplekslerin yapısında bulunan proteinlerin miktarında gözle görülür bir azalma olduğunu işaret etmektedir. Daha yüksek dozaj uygulamalarında hücrelerarası bağlantı komplekslerinde kopmalar olabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

1. Deney gruplarına ait gözlemler ile kontroller kıyaslandığında; sık göz kırpma, aşırı yalanma, kesik nefes alma, aksırmanın sıklaşması, fanusun köşelerine kaçma eğilimi, deneklerin birbiri üzerine yatarak yüzlerini saklamaya çalışması şeklindeki klinik bulgular.
2. Formaldehit inhalasyonuna bağlı olarak deney grubu nasal mukoza epitelinde hücre sayısı ve epitel doku kalınlığı artışı
3. Okludin, E-Kaderin, Katenin ile İmmünboyanan deney grubu bireylerin hücreler arası bağlantı komplekslerinin daha yoğun olarak boyanması,
4. Deney grubu sıçanlara ait burun boşluğu solunum epitelinde goblet hücrelerinde hipertrofi , bazal laminada yer yer kırılmalar, epitel hücrelerinde proliferasyon ve bu nedenle epitel kalınlığında gözle görülür artış belirlendi.
5. Ultrastrüktürel bulgulara göre deney grubuna ait deneklerde bazal laminada kalınlaşma ve yer yer dejenerasyonlar, sitoplazmik alanlarda vakuol artışı ve kinosilyumların tübüler yapılarında düzensizlikler ile membranlarında netlik kaybı gözlemlendi .

KAYNAKLAR

1. Adams DO, Hamilton TA, Lauer LD, Dean JH (1987) The effect of formaldehyde exposure upon the mononuclear phagocyte system of mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 88:165-74.
2. Administration OSAH (1984) Preliminary assesment on the health Effets of formaldehyde. *Occup.Safety Health Rep*, 14:476-486.
3. Affairs CoS (1989) Formaldehyde. *Jama*, 261:1183-7.
4. Akbar-Khazadeh F, Vaquerano MU, Akbar-Khazadeh M, Bisies MS (1994) Formaldehyde exposure, acute pulmonary response, and exposure control options in a gross anatomy laboratory. *Am J Ind Med*, 26:61-75.
5. Angst BD, Marcozzi C, Magee AI (2001) The cadherin superfamily: diversity in form and function. *J Cell Sci*, 114:629-41.
6. Appelman LM, Woutersen RA, Zwart A, Falke HE, Feron VJ (1988) One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. *J Appl Toxicol*, 8:85-90.
7. Baris (1998) *Solunum Hastalıkları*. 3 ed., Atlas Kitapçılık, Ankara, pp:461.
8. Bartone NF, Grieco RV, Herr BS (1968) Corrosive gastritis due to ingestion of formaldehyde without esophageal impairment. *JAMA*, 203:50-1.
9. Bhalla DK, Mahavni V, Nguyen T, McClure T (1991) Effects of acute exposure to formaldehyde on surface morphology of nasal epithelia in rats. *J Toxicol Environ Health*, 33:171-88.
10. Boysen M, Zadig E, Digernes V, Abeler V, Reith A (1990) Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study. *Br J Ind Med*, 47:116-21.
11. Burgaz S, Cakmak G, Erdem O, Yilmaz M, Karakaya AE (2001) Micronuclei frequencies in exfoliated nasal mucosa cells from pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Neoplasma*, 48:144-7.
12. Butz S, Stappert J, Weissig H, Kemler R (1992) Plakoglobin and beta-catenin: distinct but closely related. *Science*, 257:1142-4.
13. Canbilen A, Sezen S, Avunduk MC, Con NE (1999) Formaldehit ve toksik etkileri. *Genel Tıp Derg*, 9:33-9.

14. Casanova M, Heck HD (1987) Further studies on the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled (2H)- and (14C) formaldehyde in Fisher-344 rats: Effects of glutathione depletion. *Toxicol Appl Pharmacol*, 89:105-21.
15. Casanova M, Heck HD, Everitt JI, Harrington WW, Popp JA (1988) Formaldehyde concentrations in the blood of rhesus monkeys after inhalation exposures. *Food Chem Toxicol*, 26:715-6.
16. Casteel SW, Vernon RJ, Bailey EM, Jr. (1987) Formaldehyde: toxicology and hazards. *Vet Hum Toxicol*, 29:31-3.
17. Chang JCF, Gross EA, Swenberg JA, Barrow CS (1983) Nasal cavity deposition, histopathology, and cell proliferation, after single or repeated, formaldehyde exposures in B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 68:161-76.
18. Clayden, Greeves, Warren, Wothers (2001) *Organic Chemistry*. 1 ed., Oxford University Press, London,
19. Conolly RB, Kimbell JS, Janszen DB, Miller FJ (2001) Dose response for formaldehyde induced cytotoxicity in human respiratory tract. *Regulatory toxicology and Pharmacology*, 35:32-43.
20. Eroschenko VP (2001) *di Fiore Histoloji Atlası*. ed., Palme Yayıncılık, İstanbul, pp:237.
21. Feron VJ, Til HP, de Vrijer F, Woutersen RA, Cassee FR, van Bladeren PJ (1991) Aldehydes: Occurrence carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mut Res*, 259:363-85.
22. Flo-Neyret C, Lorenzi-Filho G, Macchione M, Garcia ML, Saldiva PH (2001) Effects of formaldehyde on the frog's mucociliary epithelium as a surrogate to evaluate air pollution effects on the respiratory epithelium. *Braz J Med Biol Res*, 34:639-43.
23. Frenette PS, Wagner DD (1996) Molecular medicine-Adhesion Molecules-Part 1. *The new England Journal of Medicine*, 334:1526-29.
24. Frolich KW, Andersen LM, Knutsen A, Flood PR (1984) Phenoxyethanol as a nontoxic substitute for formaldehyde in long-term preservation of human anatomical specimens for dissection and demonstration purposes. *Anat Rec*, 208:271-8.

25. Furuse M, Hirase T, Itoh M, Nagafuchi A, Yonemura S, Tsukita S (1993) Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J Cell Biol*, 123:1777-88.
26. Furuse M, Itoh M, Hirase T, Nagafuchi A, Yonemura S, Tsukita S (1994) Direct association of occludin with ZO-1 and its possible involvement in the localization of occludin at tight junctions. *J Cell Biol*, 127:1617-26.
27. Gilbert SF (1997) *Developmental Biology*. 5th ed., Sinauer associates, Sunderland,
28. Green DJ, Sauder LR, Kulle TJ, Bascom R (1987) Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. *Am Rev Respir Dis*, 135:1261-6.
29. Gumbiner BM (1996) Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell*, 84:345-57.
30. Guyton, Hall (1996) *Tıbbi Fizyoloji*. 9 ed., Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti, İstanbul, pp:487-89.
31. Hart H, Hart DJ, Leslie EC (2001) *Organic Chemistry*. 9 ed., Houghton Mifflin Country, Boston,
32. Heck HD, Casanova M, Starr TB (1990) Formaldehyde toxicity--new understanding. *Crit Rev Toxicol*, 20:397-426.
33. Humphries MJ, Newham P (1998) The structure of cell-adhesion molecules. *Trends Cell Biol*, 8:78-83.
34. Ishii K, Green KJ (2001) Cadherin Function: Breaking the Barrier. *Current Biology*, 11:569-72.
35. Janqueira LC, Carneiro J (1983) *Basic Histology*. 4th ed., Lange medical Publications, pp:363-365.
36. Kato Y, Hirano T, Yoshida K, Yashima K, Akimoto S, Tsuji K, Ohira T, Tsuboi M, Ikeda N, Ebihara Y, Kato H (2005) Frequent loss of E-cadherin and/or catenins in intrabronchial lesions during carcinogenesis of the bronchial epithelium. *Lung Cancer*, 48:323-30.
37. Keller DA, Heck HD, Randall HW, Morgan KT (1990) Histochemical localization of formaldehyde dehydrogenase in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 106:311-26.

38. Kerns WD, Pavkoa KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA (1983) Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res*, 43:4382-92.
39. Kim WJ, Terada N, Nomura T, Takahashi R, Lee SD, Park JH, Konno A (2002) Effect of formaldehyde on the expression of adhesion molecules in nasal microvascular endothelial cells: the role of formaldehyde in the pathogenesis of sick building syndrome. *Clin Exp Allergy*, 32:287-95.
40. Kintner C (1992) Regulation of embryonic cell adhesion by the cadherin cytoplasmic domain. *Cell*, 69:225-236.
41. Kligerman AD, Phelps MC, Erexson GL (1984) Cytogenetic analysis of lymphocytes from rats following formaldehyde inhalation. *Toxicol Lett*, 21:241-6.
42. Kriebel D, Sama SR, Cocanour B (1993) Reversible pulmonary responses to formaldehyde. *Am Rev Respir Dis*, 148:1509-15.
43. Ma TH, Harris MM (1988) Review of the genotoxicity of formaldehyde. *Mutat Res*, 196:37-59.
44. Mak A, Blaschuk OW, Jensen GS (2000) The physiological roles of Cadherin Mediated Cell Adhesion. *University of Toronto Medical Journal*, 77:112-116.
45. Maronpot RR, Miller RA, Clarke WJ, Westerberg RB, Decker JR, Moss OR (1986) Toxicity of formaldehyde vapor in B6C3F1 mice exposed for 13 weeks. *Toxicology*, 41:253-66.
46. Medinsky MA, Bond JA (2001) Sites and mechanisms for uptake of gases and vapors in the respiratory tract. *Toxicology*, 160:165-72.
47. Montcourrier P, Hirsch M (1985) Intercellular junctions in the developing rat corneal endothelium. *Ophthalmic Res*, 17:207-15.
48. Monticello TM, Miller FJ, Morgan KT (1991) Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol*, 111:409-21.
49. Monticello TM, Morgan KT, Everitt JI, Popp JA (1989) Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation. *Am J Pathol*, 134:515-27.

50. Morgan KT, Jiang XZ, Starr TB, Kerns WD (1986) More precise localization of nasal tumors associated with chronic exposure of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol Appl Pharmacol*, 82:264-71.
51. Morgan KT, Patterson DL, Gross EA (1986) Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol Appl Pharmacol*, 82:1-13.
52. Muresan Z, Paul DL, Goodenough DA (2000) Occludin 1B, a variant of the tight junction protein Occludin. *Molecular biology of the cell*, 11:627-34.
53. Ohtsuka R, Shuto Y, Fujie H, Takeda M, Harada T, Itagaki S (1997) Response of respiratory epithelium of BN and F344 rats to formaldehyde inhalation. *Exp Anim*, 46:279-86.
54. Ozen OA, Songur A, Sarsılmaz M, Yaman M, Kus I (2003) Zinc, copper and iron concentrations in cerebral cortex of male rats exposed to formaldehyde inhalation. *J.Trace Elem. Med.Biol*, 17:207-209.
55. Özçağlar HÜ, Güney K, Fişenk F, Ağırdır B, Derin AT, Balkan E, Dinç O, Gümürlü S, Kocamaz E, Demir R (1997) Sıçanlarda amonyak inhalasyonuna bağlı respiratuvar sistem mukozasındaki değişikliklerin immünohistokimya ve elektron mikroskobu teknikleri ile incelenmesi. 24. Ulusal Türk Otorinolarengoloji Baş-Boyun cerrahisi Kongresi, 23-27 Eylül 1997, Antalya:733-736.
56. Pabst R (1987) Exposure to formaldehyde in anatomy: an occupational health hazard? *Anat Rec*, 219:109-12.
57. Petersdorg RG, Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, Martin JB (1977) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Eight ed., Kossaido Printing Co.Ltd., Tokyo, pp:696.
58. Restani P, Galli CL (1991) Oral toxicity of formaldehyde and its derivates. *Toxicol*, 21:315-28.
59. Rios-Blanco MN, Yamaguchi S, Dhawan-Robl M, Kessler W, Schoonhoven R, Filser JG, Swenberg JA (2003) Effects of propylen oxide exposure on Rat nasal respiratory cell proliferation. *Toxicological Sciences*, 75:279-88.
60. Sarsılmaz M, Ozen OA, Akpolat N, Kus I, Songur A (1999) Subakut Dönemde Solunan formaldehitinSıçanların leydig Hücreleri üzerindeki histopatolojik etkileri. *F.U.Sağ.Bil Dergisi*, 13:37-40.

61. Schachter EN, Witek TJ, Jr., Tosun T, Leaderer BP, Beck GJ (1986) A study of respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in healthy subjects. *Arch Environ Health*, 41:229-39.
62. Sherwani R, Siddiqui RA, Khan KM, Sharma SC (2002) Nasal Mucosa changes in students exposed to formaldehyde vapour. *Indian journal of Otolaryngology and Head and neck Surgery*, 54:18-19.
63. Smith ME, Pignatelli M (1997) The molecular histology of neoplasia: the role of the cadherin/catenin complex. *Histopathology*, 31:107-11.
64. St Clair MB, Gross EA, Morgan KT (1990) Pathology and cell proliferation induced by intra-nasal instillation of aldehydes in the rat: comparison of glutaraldehyde and formaldehyde. *Toxicol Pathol*, 18:353-61.
65. Starr TB, Gibson JE (1985) The mechanistic toxicology of formaldehyde and its implications for quantitative risk estimation. *Annu Rev Pharmacol*, 25:745-67.
66. Suruda A, Schulte P, Boeniger M, Hayes RB, Livingston GK, Steenland K, Stewart P, Herrick R, Douthit D, Fingerhut MA (1993) Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2:453-60.
67. Şendemir E, Çimen A, Arı I (1994) Kadavra uygulamaları sırasında maruz kalınan formaldehitin öğrenciler üzerine etkisi. *Uludağ Üniv. Tıp Fak Derg*, 2:107-110.
68. Thrasher JD, Kilburn KH (2001) Embryo toxicity and teratogenicity of formaldehyde. *Archives of Environmental Health*, 56:300-11.
69. Toros SZ, Sezgin S, Gokceer B, Akkaynak C, Karaaslan O, Celikel C (2004) Effects of thinner inhalation on the rat nasal mucosa. *Türk otolarenoloji Arşivi*, 42:140-48.
70. Tüzün C (1999) *Organik Kimya*. 8.Baskı ed., Palme Yayın Dağıtım, Ankara,
71. Van Birgelen AP, Chou BJ, Renne RA, Grumbein SL, Roycroft JH, Hailey JR, Bucher JR (2000) Effects of glutaraldehyde in a 2-year inhalation study in rats and mice. *Toxicol Sci*, 55:195-205.
72. Walker JF (1964) *Formaldehyde*. 3rd ed., Reinhold, Newyork,
73. Wilmer JW, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ (1989) Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Toxicol Lett*, 47:287-93.

74. Woodruff TJ, Axelrad DA, Caldwell J, Morello-Frosch R, Rosenbaum A (1998) Public health implications of 1990 air toxics concentrations across the United States. *Environ Health Perspect*, 106:245-51.
75. Woutersen RA, Appelman LM, Wilmer JW, Falke HE, Feron VJ (1987) Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J Appl Toxicol*, 7:43-9.
76. Woutersen RA, van Garderen-Hoetmer A, Bruijntjes JP, Zwart A, Feron VJ (1989) Nasal tumours in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *J Appl Toxicol*, 9:39-46.
77. Yin T, Green KJ (2004) Regulation of desmosome assembly and adhesion. *Semin Cell Dev Biol*, 15:665-77.
78. Ying CJ, Yan WS, Zhao MY, Ye XL, Xie H, Yin SY, Zhu XS (1997) Micronuclei in nasal mucosa, oral mucosa and lymphocytes in students exposed to formaldehyde vapor in anatomy class. *Biomed Environ Sci*, 10:451-5.
79. Zwart A, Woutersen RA, Wilmer JW, Spit BJ, Feron VJ (1988) Cytotoxic and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 13-week exposure to low concentrations of formaldehyde vapour. *Toxicology*, 51:87-99.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Zonguldak'ta doğdu. 1987 yılında Bartın İnönü İlkokulu'ndan, 1991 yılında TED Zonguldak Koleji Vakfı Özel Lisesi'nden ve 1994 yılında Bornova Mustafa Kemal Lisesinden mezun oldu. Lisans eğitimini, 2002 yılında Akdeniz Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü'nde tamamladı. 2002-2003 Eğitim-Öğretim yılı Güz döneminde Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Yüksek Lisans programına başladı. Halen Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır. Ramazan Yavuz ARICAN İngilizce bilmektedir.

EKLER



IX. Ulusal Anatomi Kongresi

7-10 Eylül 2005

Kuşadası

Sayın Ramazan Yavuz Arıcan,

"Formaldehit inhalasyonunun sıçan burun mukozasındaki zonula okludens üzerine etkileri" başlıklı özetiniz Kongre Bilimsel Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve **poster sunumu** olarak kabul edilmiştir.

Düzenleme Kurulu adına şahsınıza bildirmekten memnuniyet duymaktayım.

IX. Ulusal Anatomi Kongresi'nde başarılar dileğiyle.

IX

Prof. Dr. N. Şimşek Cankur

Yazar(lar): Ramazan Yavuz ARICAN, Zeliha ŞAHİN*, İsmail ÜSTÜNEL *, Levent SARIKCIOĞLU, Nurettin OĞUZ.

Kurum(lar): Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, *Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ANTALYA

Değerlendirme puanı: 63,75

Değerlendiren hakem sayısı: 4

Kongre Adresi ve İletişim

Süremeli Ephesus Hotel, Kuşadası

Efes Antik Şehir Plajı Kuşadası Yolu 35290 Selçuk – İzmir

Tel: +90 232 893 10 96

Faks: +90 232 893 10 95



Bu davet kayıt, konaklama, ulaşım vb. finansal destek içermemektedir.

Bilimsel Sekreteryası

Prof. Dr. N. Şimşek Cankur

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomi Anabilim Dalı, 16059 BURSA
Tel / Faks: +90(224) 442 9242
E-mail: cankur@uludag.edu.tr