

T.C.
Marmara Üniversitesi
Dışhekimliği Fakültesi
Histoloji ve Embryoloji Birimi
Referent: Doç.Dr.Namık SOYDAN

ISOPROTERENOL VE COLCHICIN'IN
PAROTİS BEZİ (SIÇAN)
SALGILAMA FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN
IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOBU
DÜZEYİNDE İNCELENMESİ

(Doktora Tezi)

Biyolog
Abdullah Özkaral



İstanbul - 1984

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>SAYFA</u>
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	6
BULGULAR	9
TARTIŞMA	13
SONUÇ	19
ÖZET	21
KAYNAKLAR	23
RESİMLER VE AÇIKLAMALARI	29
ÖZGEÇMİŞ	49

G İ R İ Ş

Salgılama fonksiyonu yapan ve salgılarını bir kanal sistemi ile dışarı veren bezlere dış salgı bezleri denir. Tükürük bezleri salgılama fonksiyonu yönünden dış salgı bezleri grubuna girerler. Bunların hücreleri protein-glikoprotein salgılayıcı ekzokrin tipte hücrelerdir ve salgılarını ekzositoz ile hücre dışına verirler.

Ekzokrin tipte protein salgılayıcı hücrelerin salgılama süreci şu evrelerden geçer(10,19,20,21,22).

- a) Sentez için gerekli amin asitlerin kandan kapiller duvarını aşarak hücreye geçişi (aktif transport yolu ile),
- b) GER membranlarına bağlı polizomlar düzeyinde bunların uç uca eklenmesiyle protein zincirlerinin oluşması ve sentez olan ipliksi protein moleküllerinin membranlar içine girmesi,
- c) Proteinlerin oradan vesiküller içinde Golgi aygıtına taşınması,
- d) Golgi aygıtında toplanan proteinlerin keseciklerinin her iki ucundaki genişleme yerlerinden boğumlanmalarla Golgi aygıtını membran ile çevrili granüller içinde terketmeleri,

e) Bunların hücre apexine doğru göç ederek orada toplanmaları ve bu süreçte giderek yoğunluklarının artması.

Hücreden hücreye değişen bu birikim döneminden sonra salgı granülleri hücre membranına yapışarak içeriklerini boşaltırlar.

Salgı granüllerinin atılmasını sağlayabilmek için onları hücre içinde lümeneye doğru iten güçler karmaşık, enerji gereksinimine bağlı bir dizi olay sonucu meydana gelirler. Aktin ve miyozin türü kasılabilen ipliksi proteinler sadece kas hücrelerine özgü yapılar değildir. Organizmada pek çok iç ve dış salgı bezinde yaygın bir akto-miyozin veya morfolojik anlamda mikrotübular-mikrofilamentöz sistemin var olduğunu gösteren bulgular vardır(1,15,33).

Bu organeller pek çok ökaryotik hücrenin sitoplazmasında elektron mikroskobu ile görülebilen morfolojik yapılarıdır. Düz uzanır ve dallanmazlar. Fiksatif etkisi ile çabuk bozulduklarından uygun olmayan fiksatif kullanıldığında gözlenmeleri güçleşir. Glutaraldehid fiksasyonundan sonra hemen hemen bütün hücre tiplerinde interfazda korunmuş ve belli bir düzenlenme göstermeyen şekillerinin bulunması, bu organellerin hücrede mitoz bölünme sırasında oynadıkları rolden başka fonksiyonları da olabileceğini düşündürmektedir(2,3).

Salgılama olaylarında rolleri olduğuna dair çok sayıda deneysel çalışmalar ve tartışmalar vardır ve halen bu organellerin salgılama işlemi ile doğrudan bir ilişkisi olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır.

Genelde mitoz zehiri olarak bilinen ve akto miyozin sistemin polimerizasyonunu engelleyen Colchicin, Vinblastin gibi alkoloitlerin bazı salgı bezlerinde salgılamayı durdurması, bu organellerin salgı ürünlerinin taşınmasında da gerekli olduğu düşüncesini güçlendirmektedir(26,43).

Colchicin ve Vinblastin gibi alkoloitlerin hücre içi taşınmayı durdurucu etkisi, protein üreten çeşitli ekzokrin ve endokrin bezlerde gözlenmiştir(8,9,11,16,17,24,25,29,30,31,32,37,38,41).

Lacy ve ark.(24) Pankreas Beta-hücrelerinden insülin salgılanmasının bu ilaçlar etkisinde durduğunu bildirdiler.

Nickerson ve ark.(29) sıçan meme epitel hücrelerinden salgı veziküllerinin ekzositozu ve mikrotubuller üzerine colchicin'in etkisini hem in vivo hem de in vitro koşullarda denemek suretiyle mikrotubuler sistem ile salgılama olaylarının bir ilişkisi olduğu görüşünü destekleyen bulgular elde ettiler.

Yine Seybold ve ark.(38) ekzokrin pankreas'ta sekret proteinlerinin hücre içinde taşınması üzerine colchicin ve vinblastin'in inhibe edici etkisini ortaya koyan bulgular elde etmişlerdir.

Busson-Mabilot ve ark.(8) da sıçan lakrimal bezlerinde salgılama olayı üzerine colchicin'in etkisini belirlemek amacı ile yaptıkları çalışmada colchicin'in hücre içi taşınma sistemini bozarak, yeniden sentez edilen proteinlerin ekzositozunu durdurduğunu işaret ettiler.

Colchicin'in salgılamayı durdurduğu bildirilen tek tükürük bezi sıçan parotis bezidir(9,31).

Parotis bezi homojen ve seröz hücrelerin hakim olması gibi nitelikleriyle ekzokrin salgılama olayı hakkında hem biyokimyasal hem de morfolojik çalışmalar için uygun bir materyaldir. Öte yandan bu nitelikleri biyokimyasal ve morfolojik olaylar arasında ilişkiyi açıklamayı kolaylaştırır(13).

Colchicin veya vinblastin kullanmak suretiyle sıçan parotis bezinde salgılama olaylarında mikrotubullerin rolünü incelemek için yapılan deneylerde gözlemlenen karşıt görüşler Young ve Lennep tarafından özetlenmiştir(44).

Patzelt ve ark.(31) amilazın salgılanması üzerine colchicin'in etkisinin bezin isoproterenol ile uyarılmasından 6 saat sonra görülebildiğini buldular. Colchicin'in görünüşte depolanan salgı granüllerinin boşalmasını durduramadığını fakat muhtemelen granüllerin Golgi aygıtına doğru ya da organelden dışarıya doğru taşınmasını durdurduğunu ileri sürdüler. Bu durumu mikrotubullerin özellikle salgı hücrelerinin Golgi bölgesinde bol olmaları ile yorumladılar.

Tükrük bezlerinde salgılama fonksiyonu otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Bu sistemin salgılamadaki düzenleyici rolü üzerine yeterli bilginin çoğu, sistemin sempatik ve parasempatik dalları üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda saptanmıştır.

Normal koşullar altında tükrük bezlerindeki sempatik ve parasempatik sinir uçlarından kaynaklanan aracı kimyasal maddeler salgılama işlevini belirli bir denge düzeni içinde sürdürürler. Bu dengeyi bozmayacak dozlarda dışarıdan verilen uyarıcılar salgılamayı daha da artırırlar.

Beta-adrenerjik aktivatör olan isoproterenol (IPR) ün in vivo sıçan parotis ve çene altı (gl.submandibularis) bezleri hücrelerinde ekzositozu hızlandırdığı gösterilmiştir(5, 6,7,12,13,18,23,27,35,39,40,42).

Ayrıca bazı araştırmacılar isoproterenol verilmesini takiben dış salgı bezlerinin ince yapısında oluşan morfolojik değişimleri tarif etmişlerdir(4,28,34,36).

Parotis bezi salgılama fonksiyonu üzerine colchicin ve vinblastin tipi alkoloidlerin etkisinin tartışmalı olması, bizi bu yönde çalışmaya yöneltmiştir. Amacımız in vivo deney koşullarında parotis bezi salgılaması üzerine bu maddelerin etkisine açıklık getirmektir. Bunun için seçilen deney hayvanlarında (sıçan) bezin salgılama fonksiyonu önce isoprotorenol ile uyarıldıktan sonra bir mikrotubul zehiri olan colchicin ile yeni granül oluşumu ve ekzositoz'un engellenip engellenmediğinin kontroller ile karşılaştırılarak belirlenmesi ve böylece bu organellerin ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde hücre içi transportundaki muhtemel rollerinin dolaylı yoldan araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda aynı nesilden Wistar albino türü erişkin dişi sıçanlar kullanıldı. Kontrol edilmiş çevre ve beslenme şartlarında muhafaza edilen hayvanların ağırlıkları yaklaşık 200 gr idi.

Deneyler üç grup olarak düzenlendi ve 5 kez tekrarlandı. İkinci deney grubunda üç ayrı parametre denendi.

Kontrol Grubu: Vücut ağırlığının her 100 gr için % 0,9 NaCl + % 0,25 Askorbik asit solüsyonundan 0,33 ml intraperitoneal olarak verildi.

Deney Süresi : 1 saat

Hayvan Sayısı: 3 adet

Deney Grubu I: Solüsyon: % 0,9 NaCl + % 0,25 Askorbik asit + % 1 Isoproterenol. Doz: Vücut ağırlığının her 100 gr için 0,33 ml intraperitoneal yoldan enjekte edildi.

Deney Süresi : 1 saat

Hayvan Sayısı: 3 adet

Deney Grubu II: % 1 lik Isoproterenol + Colchicin.

- Parametre I - Isoproterenol + 1 saat sonra Colchicin

Deney Süresi : 1 saat

Hayvan Sayısı: 3 adet

- Parametre 2 - Isoproterenol + 1 saat sonra Colchicin
Deney Süresi : 2 saat
Hayvan Sayısı: 3 adet
- Parametre 3 - Isoproterenol + 1 saat sonra Colchicin
Deney Süresi : 4 saat
Hayvan Sayısı: 3 adet

Colchicin'in 50 mM lük çözeltisinden vücut ağırlığının her 100 gr için 0,1 ml intravenöz olarak verildi.

Hafif eter altında bayıltılan hayvanların boyun bölgesinin lateral disseksiyonu ile parotis bezleri tek taraflı olarak alındı. Tamponlanmış glutaraldehid damlatılan bir karton üzerinde keskin bir jilet ile yaklaşık 1 mm³ büyüklüğünde küçük parçalara ayrıldı. Bu doku örnekleri ezilmeden % 2 lik glutaraldehid fosfat tamponunda (sörensen pH: 7,2-7,4) 2 saat buzdolabında tutuldu. Sonra Palade'a göre hazırlanmış % 1 lik OsO₄ de 1 saat yeniden tespit edildi. Bu tespit işlemi tamamlandıktan sonra fosfat tamponunda yıkanmaları için bir gece bırakıldı. Bunu dehidratasyon için aseton serilerinde geçirilmeleri ve Vestopal'de inklüzyon ve bloklanmaları izlendi.

Dehidratasyon

- % 30 aseton 10 dakika
- % 50 aseton 10 dakika
- % 70 aseton 1 gece (buzdolabında)
- % 90 aseton 60 dakika (30 x 2)
- %100 aseton 90 dakika (30 x 3)

Inklüzyon

- Vestopal I (1 kısım vestopal + 3 kısım aseton)da
1 saat

- Vestopal II (1 kısım vestopal + 1 kısım aseton) da 1 saat
- Vestopal III (3 kısım vestopal + 1 kısım aseton) da 24 saat
- Vestopal IV (saf vestopal + % 1 initatör + % 1 aktivatör) de 1 saat

Bloklama

Bu işlemden sonra özel jelatin kapsüllerin içine vestopal döküldü ve incelenecek doku örneklerinin her biri zedelmeden bir kapsülün ortasına yerleştirildi. Polimerizasyon için 60° lik etüvde 24 saat bırakıldı ve kesit almaya hazır bloklar elde edildi.

Elektron mikroskopik incelemeler için Reichert (OM U₃) ultramikrotomunda 500-700 Å kalınlığında kesitler yapıldı. Hazırlanan kesitler uranil asetat (30 dak.) ve kurşun sitrat (2 dak.) üzerinde tutularak kontrastlaştırıldı. Daha sonra "JEOL 100 C" Elektron mikroskobu ile incelenerek değerlendirilmesi yapıldı ve elektron-mikrografları çekildi.

Hazırlanan bu bloklardan ışık mikroskopunda incelenmek üzere 0,5-1 µ kalınlığında kesitler yapılarak preparatlar hazırlandı. % 1 lik saf suda çözülmüş Toluidin mavisi ile boyanan bu preparatlar Carl Zeiss 60910 ışık mikroskobu ile incelendi ve mikrografları çekildi.

Çalışmamızın gereç ve yöntemi ile ilgili aşamalarında İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Dişhekimliği Fakültesi Histoloji ve Embryoloji birimleri ile Tecrübi araştırmalar merkezi olanaklarından yararlanıldı.

B U L G U L A R

Resim 1,2,3,4,5,6 da sıçan parotis bezinin kontrol gruplarından alınmış ışık ve elektron mikrografları görülmektedir. Parotis bezi lobular yapı göstermektedir. Bunlar geniş bağ dokusu bölmeleri ile lobuluslara ayrılmıştır; içinde kan damarları ve interseptal salgı kanalları vardır. Salgı birimleri genellikle asinus tipindedir. Bunlar birbirlerinden daha ince bağ dokusu bölmeleriyle ayrılmışlardır. Asinuslar arasında ductus striatalar belirgindir (Resim 1 ve 2).

Asinuslar şekli genellikle kübik, tabanı geniş, apeksidir, ortak ve dar bir lumen etrafında sıralanmış seröz tipte salgı hücrelerinden oluşmaktadır. Hücrelerin apeksi yoğun salgı granülleriyle (zimogen granül) doludur (Resim 3). Çekirdek granül yoğunluğuna göre ortada veya bazale yakındır. Bazal plazma membranı (PM) doğrudan bazal lamina üzerine oturmakta ya da bundan bir miyoepitelyal hücre ile ayrılmıştır (Resim 4).

Lateral plazma membranı pilili, komşu hücreler arası aralık dar ve girintili çıkıntılıdır. Bu yüzden apekse yakın desmozom tipi hücreler arası tutucular bulunmaktadır. Lumeni saran apikal plazma membranı yüzeyi düzensiz ve üzerinde yer yer küçük mikrovilluslar vardır (Resim 5).

Çekirdek iri, genellikle yuvarlaktır. Dış yaprağı E.R. membranlarıyla devam etmekte ve üzerinde ribozomlar vardır.

Kromatin azdır ve çekirdeğin iç yaprağı üzerinde toplanmıştır. Her çekirdekte bir bazen iki ufak nukleolus bulunmaktadır (Resim 5).

Salgı granülleri çok sayıda, irili ufaklı ve yoğundur. Bunlar arasında bazı küçük lizozomlara ve artık cisim (Residual bodies)lere de rastlanmaktadır (Resim 6).

Salgı granülleri dışında sitoplazmanın bir başka özelliği GER membranlarından zengin olmasıdır. Bunlar pankreasın asinöz hücrelerinde, plazmositlerde veya nöronlarda olduğu gibi sık lameller halinde üst üste bazale ve birbirine paralel sıralanmış ve sitoplazmanın çekirdek altı ile yan alanlarını doldurmaktadır. Yassı kesecik (cisternae) tipi bu GER membranları yanında vesikül şeklinde olanlar da vardır. Ribozomlar E.R. membranları üzerinde ve sitoplazma içinde serbest halde tek tek ya da kümeler halinde gözlenmektedir (Resim 6).

Golgi aygıtı supranuklear planda yer almaktadır. Üst üste sıralanmış 4-8 ortası çukur yassı kesecik ile bunların konveks olan yüzünde toplanmış elektron-lucent veziküller ve konkav yüzünde toplanmış yine elektron-lucent ancak öncekilerden daha iri vakuollerden oluşmaktadır (Resim 6).

Mitokondrionlar bazen yuvarlak bazen uzun görünmektedir. Kretleri sıktır ve enlemesine uzanmaktadır. Tüm sitoplazmaya dağılmışlardır (Resim 6). Mikrotubuluslar ve mikrofilyamentler apikal plazma membranı altında toplanmıştır (Resim 6).

1 saat süreyle isoproterenol uygulanmış deney gruplarından ışık ve elektron mikroskobu için hazırlanmış kesitler üzerinde yapılan gözlemler 7,8,9,10,11 ve 12 nolu resimlerle şekillendirilmiştir.

Bu ilacın tek doz ve kısa sürede salgı hücrelerinin üzerine ilk etkisi zimogen granüllerin boşalması yönünde olmaktadır. Hücrelerin boyu kısalmakta, lumenler genişlemektedir (Resim 7 ve 9). Az da olsa bazı hücrelerde salgı granülleri gözlenebilmekte ancak bunların osmiofil karakterlerini yitirmiş oldukları dikkati çekmektedir (Resim 8). Bunların yanında bazen büyük elektron-yoğun granüllere de rastlanmaktadır (Resim 10).

Salgı granüllerini tümüyle kaybetmiş bazı hücrelerde henüz olgunlaşmamış (immatür) granüller yer almaktadır (Resim 11). Bu deney grubu ile ilgili bir başka gözlem lizozomlar ve artık cisimciklere kontrol grubuna göre daha sık rastlanması olmuştur (Resim 12).

Isoproterenol uygulandıktan 1 saat sonra colchicin verilen deney gruplarında bu maddenin parotis bezi seröz hücrelerinin aktive olmuş salgılama süreci üzerine etkisi 1,2 ve 4 saat olmak üzere üç parametre halinde incelenmiştir.

1 saat süreyle colchicin etkisinde bırakılmış deney hayvanlarının parotis bezleri üzerinde yapılan gözlemlerde bu alt grupta yalnız isoproterenol verilen grup arasında belirgin bir morfolojik fark bulunmamıştır. Salgı hücreleri genellikle granülsüz, lumenler geniştir. Organel düzeni yönünden de yine yakın benzerlik vardır. Hücrelerden bazılarında irili-ufaklı osmiofil granüllere rastlanmıştır (Resim 13 ve 14).

2 saat süreyle colchicin etkisinde bırakılanlarda ise çoğu salgı hücrelerinin daha iri, lumenlerin daralmış olduğu dikkati çekmiştir. GER ve serbest ribozom alanları, başka deyişle bazofil alanlar artmıştır. Tipik osmiofil salgı granülü enderdir. Lizozomlar, lipid inklüzyonları sıklıkla gözlenmiştir (Resim 15 ve 16).

4 saat süreyle colchicin etkisinde salgı ünitelerinde, 2 saatte gözlenmeye başlanan hipertrofik eğilim daha da belirginleşmektedir. Asinuslar diğer deney gruplarına oranla daha iri, lumenler güç seçilebilmektedir (Resim 17, 18 ve 19). Salgı hücreleri genişlemiş, GER ve serbest ribozom alanları tüm sitoplazmayı kaplamıştır. Golgi aygıtı iri, kesecikleri şişkindir. Bunun konkav yüzü altında olgunlaşmamış salgı granülü içeriğine benzer birikimlere rastlanmıştır. Mikrotubuluslar Golgi aygıtı çevresinde yoğunlaşmıştır (Resim 20 ve 21).

Salgı granülüne çok ender rastlanmıştır (Resim 21). Bu grupta lizozomlar, lipofuksine benzer artık cisimler ve oto-fajik vakuoller de sıklıkla gözlenmiştir (Resim 22).

Kontrol grubu ile değişik deney grupları arasında çekirdek morfolojisi, kromatin yoğunluğu ve nukleus sayısı yönünden belirgin bir fark dikkati çekmemiştir.

T A R T I Ő M A

Literatürde isoproteronol'un siyalogog etkisinden yararlanarak salgılama süreci bu yolla aktive edilmiş hücrelerde colchicin gibi sitoplazmanın akto-miyozin sistemini bloke eden bir maddenin salgı granülü oluşumu ya da hücre içindeki transportu üzerine etkisini incelemeyi amaçlayan çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Isoproterenol beta-adrenerjik bir ilaçtır ve çeşitli salgı bezlerinin salgılama fonksiyonu üzerine uyarıcı etki yapar. Işık ve elektron mikroskobu düzeyinde yaptığımız gözlemler bu ilacın kısa sürede parotis bezi salgı hücrelerinden zimogen granüllerin boşalmasını uyardığı yönünde olmuştur. Benzer bulgular daha önce diğer bazı araştırmacılarca da belirtilmiştir.

Amsterdam ve ark.(4), in vivo da, sıçan parotis bezinde isoproterenol enjeksiyonunu takip eden bir saat içinde bezde toplanmış olan amilazın % 96 sının salgılandığını göstermişlerdir.

Başka bir araştırmacı(39), sıçan parotis bezine isoproterenolün tek bir enjeksiyonundan sonra değişik zaman dilimlerinde bezin ince yapısının morfolojik değişikliklerini elektron mikroskobu düzeyinde incelemiş ve salgı granüllerinin hücreden atılmasının enjeksiyonu takip eden 5 dakika içinde başladığını ve 40 dakika ile 2 1/2 saat arasında ta-

mamlandığını bildirmiştir.

Cope(13) ve Robinovitch(34), sıçan parotis ve submandibular bezlerinde salgı granüllerinin, isoproterenol verilmesinden sonra 2 saat içinde boşaldığını saptamışlardır.

Isoproterenol'ün salgı hücreleri fonksiyonu üzerine bu belirgin uyarıcı etkisinden yararlanarak salgılama süreci dinamiğinin tek bir enjeksiyondan sonra değişik zaman aralıklarında ultrastrüktür düzeyinde incelemeyi amaçlayan çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre isoproterenol 1 saati aşan sürelerde salgı hücrelerinde hipertrofiye neden olmaktadır(6,18,34,42). Başka deyişle bu madde ilk aşamada ekzositozu uyarmakta bunu protein sentezinin aktive olması izlemektedir. Öte yandan isoproterenol'ün gelişen tükrük bezlerinde DNA sentezini ve mitoz bölünmeyi de uyardığı bildirilmiştir(6,7,12).

Gözlemlerimizde bazı hücrelerde salgı granüllerinin tam boşalmadığı dikkati çekmiştir. Bu olgu bir saatlik sürenin tam boşalma için yeterli olmadığını düşündürmektedir.

Bu bulguya Patzelt(31) tarafından yapılan benzer bir çalışmada da yer verilmiştir. Bu araştırmacı isoproterenol'ün enjeksiyonunu izleyen bir saat içinde hücrelerde granül sayısının kontrollere göre çok düşük düzeye indiğini ancak tümüyle yok olmadığını göstermiştir.

Ayrıca bazı hücrelerde salgı granülü izlenebilmekte ancak bunların olgun zimogen granül özelliği göstermediği gerek ışık mikroskobunda boyanma afinitelerinin gerek elektron mikroskobundaki şekillerinin farklı olmasıyla dikkati çekmiştir. Hücrelerde böyle olgunlaşmamış karakterde salgı granülü bulunması boşaltımı izleyen yeni salgı granülü oluşumu şeklinde yorumlanmaktadır. Robinovitch(34) parotis bezleri üzerine ışık mikroskobu düzeyinde yapmış olduğu bir araştırmada

isoproterenol verilen gruplarda bir saatten uzun sürelerde asinus hücrelerinin hipertrofisi ile birlikte granüllerin boyanma özelliklerinin kontrollara göre farklı olduğunu bildirmiştir. 1 saatle sınırlanan bu deney grubumuzda kontrollere göre henüz belirgin bir hipertrofinin başlamamış olması buna karşılık olgunlaşmamış granül şekillerinin varlığı bize bunların boşaltımı izleyen yeni salgı turnoveri ürünleri olmalarından çok isoproterenol etkisinden önce şekillendikleri izlenimi vermiştir.

Patzelt(31) isoproterenol'le degranülasyon uyarıldıktan sonra hücrelerdeki olgun salgı granülü içeriğinin 12 saat içinde kısmen yenilendiğini göstermiştir. Biz çalışmamızda yeniden salgı granülü oluşumu üzerine colchicin'in etkisini araştırırken bu bulguya dayandık ve isoproterenol uygulamasından 1 saat sonra salgı hücrelerinde beliren gelişmeleri amacımız dışına çıktığı düşüncesiyle ayrı bir parametre halinde incelemeyi gereksiz bulduk.

Bu deney grubu ile ilgili olarak bulgularımızda yer alan bir başka gözlem de isoproterenol'ün hücrelerde lizozom ve artık cisim sayısını artırdığı olmuştur. Bu olguya başka araştırmacılar da yer vermiştir(23,39). Kronik uygulamalarda bu oluşumların daha da arttığı görülmektedir(12,34). Salgı hücrelerinde normal organel düzeninden bu tür sapmalar isoproterenol'le uyarmadan sonra ve yeni salgı içeriği oluşumundan önce sitoplazmada önemli değişimlerin ortaya çıktığını göstermektedir. Normal hücre yapısında ortaya çıkan bu organel karmaşası belki de DNA veya protein sentezini uyarıcı bir faktör niteliği taşımaktadır(39).

Isoproterenol verildikten 1 saat sonra parotis bezi asinus hücrelerinde aktive olmuş salgılama süreci üzerine colchicin'in etkisi 1,2,4 saat gibi değişik zaman aralıklarında incelenmiştir.

1 saat colchicin etkisinde kalan gruplar ile isoproterenol grubu arasında benzerlik görülmüştür. Bu olgu isoproterenol'ün salgı boşalımını aktive ettikten sonra hücrenin yeniden protein sentezine başlaması için yeterli zamanı bulamaması ile açıklanır. Colchicin ve vinblastin gibi ilaçların bu dönemde salgı hücrelerini etkilemediği bazı araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir(9,41).

Patzelt(31), isoproterenol ile aktive edilen amilaz salgılanması üzerine ne colchicin ne de vinblastin'in 1 saatlik inkubasyon süresinden sonra hiç bir etkisi olmadığını bildirmiştir.

2 ci saatten itibaren salgı hücrelerinde protein sentezinin yeniden harekete geçtiği ve bu süreçle ilgili organellerin artmış olduğu gözlenmiştir. Bundan isoproterenol'ün ekzositozu uyarmasından sonra bunu izleyen protein sentezini aktive edici etkisinin colchicin ile engellenmediği sonucu çıkmaktadır.

4 cü saatte bu eğilim daha da belirginleşmekte ve salgı hücrelerinde geniş bazofil alanlar ortaya çıkmaktadır. Aynı şekilde Golgi aygıtı da genişlemiş ancak buna karşın yeni salgı granülü oluşumuna rastlanmaması dikkati çekmiştir. Bu grupla ilgili bir başka önemli bulgu da Golgi aygıtı çevresinde immatür düzensiz salgı granülü birikimlerinin sıklıkla gözlenmiş olması ve mikrotubullerin yine bu aygıt çevresinde toplanmış olmasıdır.

Benzer bulgulara literatürde de yer verilmiştir. Patzelt(31) isoproterenol'le aktive edilmiş hücrelerde colchicin'in protein sentezi ile ilgili organel artışını engelleyemediğini, buna karşın Golgi aygıtında parçalanma, küçük salgı vesikülü ve mikrotubulusa benzer yapıların buraya birikmesi gibi değişimlerin ortaya çıktığını ve yeni salgı granülü oluşumunun durduğunu göstermiştir.

Bazı araştırıcılar da(8,20,21,29,31,38) colchicin'in verilmesinden sonra çeşitli zaman dilimlerinde bu maddenin hücrenin ince yapısında meydana getirdiği morfolojik değişiklikler ve buna bağlı olarak fonksiyonel bozuklukları bildirmişlerdir.

Bu araştırıcılara göre colchicin salgı granülü oluşumunu Golgi aygıtı düzeyinde engellemektedir. Bununla ilgili olarak buraya toplanmış olan mikrotubullerin rolü üzerinde durulmuştur.

Colchicin'in salgılama süreci üzerine bu etkisini açıklamaya yönelik değişik varsayımlar öne sürülmüştür(31):

a) Colchicin mikrotubuler birleşme-ayrılma sistemini bozarak Golgi alanından salgı materyali taşınmasını engellemektedir.

b) Colchicin mikrotubuler protein düzenine etki ederek Golgi aygıtının değişik bölümleri arasındaki normal yapısal ilişkinin kaybına neden olmakta, böylece bu organel salgılamadaki rolünü yerine getirememektedir.

c) Colchicin membranlar üzerine bağlanarak bunların fonksiyonunu bozmaktadır. Bunun bir uzanımı olarak Golgi aygıtının membran sistemini etkisiz hale getirmekte ve bu düzeyde salgılama sürecini durdurmaktadır.

Bu varsayımlar arasında gözlemlerimize en uygun düşeni colchicin'in mikrotubular sistemin polimerizasyon-depolimerizasyon döngüsünü işlemez hale getirerek Golgi alanından salgı materyali taşınmasını engellediği yolundaki varsayımdır.

Küçük salgı veziküllerine benzer oluşumların bu alana yığılmış olması ve yine bu alanda sıklıkla olgunlaşmamış salgı içeriğinde birikimlere rastlanmış olması bize daha çok

colchicin'in salgı granülü oluşumunu Golgi aygıtı düzeyinde ve belirtilen yoldan engellediği izlenimini vermiştir.

Gözlemlerimizde Golgi aygıtının üç boyutlu düzeni içinde colchicin'in, bunu bir arada tutması olası mikrotubuler protein sistemini bozduğu şeklinde yorumlanabilecek parçalanma, dağılma gibi değişimlere rastlanmamıştır.

Yine bu grupta lizozomlar, lipofuksin benzeri artık cisimler ve otofajik vakuoller artmıştır. Bu durum salgı oluşumunun engellenmesi ve buna bağlı olarak sitoplazmada artmış olan GER'ler, ribozomlar ve diğer organellerin ihtiyaç fazlası olarak sitoplazma içinde sindirilmesi biçiminde açıklanabilir. Lizozomların salgılama süreci içinde sitoplazmada birikmiş gereksinme fazlası salgı maddelerini ve organelleri otofaji sistemi ile bertaraf edici bir rolü olduğu ve buna bağlı olarak da sindirim artığı cisimciklerin arttığı bilinmektedir(14).

S O N U Ç

Isoproterenol ile aktive edilmiş sıçan parotis bezi asinus hücrelerinin salgılama fonksiyonu üzerine colchicin'in etkisini değişik zaman dilimlerinde ışık ve elektron mikroskopu düzeyinde araştırmayı amaçladığımız bu çalışmadan aşağıdaki sonuçlar alınmıştır.

1 saat colchicin etkisinde kalan deney grubu ile isoproterenol grubu arasında benzerlik vardır. Organel düzeni her iki grupta birbirinin aynıdır. Salgı hücreleri genellikle granülsüz, lumenler geniştir.

2 ci saatten itibaren salgı hücrelerinde protein sentezinin yeniden harekete geçtiği ve bu süreçle ilgili organellerin artmış olduğu gözlenmiştir. Bundan isoproterenol'ün ekzositozu uyardığı ilk saatten sonra bunu izleyen protein sentezini aktive edici etkisinin colchicin ile engellenmediği sonucu çıkmaktadır.

4 cü saatte bu eğilim daha da belirginleşmekte ve salgı hücrelerinde geniş bazofil alanlar ortaya çıkmaktadır. Aynı şekilde Golgi aygıtı da genişlemiş ancak buna karşın yeni salgı granülü oluşumuna rastlanmaması dikkati çekmiştir. Bu grupla ilgili bir başka bulgu Golgi aygıtı çevresinde immatür karakterde salgı birikimlerinin sıklıkla gözlenmiş olması ve mikrotubulusların yine bu organel çevresinde toplanmış olmasıdır.

Bu gözlemlerden colchicin'in protein sentezi sürecini Golgi aygıtı düzeyinde etkilediği sonucu çıkmaktadır. Literatürde colchicin'in salgılama süreci üzerine etkisini açıklamaya yönelik değişik varsayımlar bulunmaktadır. Bunlar arasında gözlemlerimize en uygun düşeni colchicin'in mikrotubuler sisteminin polimerizasyon-depolimerizasyon döngüsünü işlemez hale sokarak Golgi alanından salgı materyeli taşınmasını ve bunun bir sonucu olarak yeni salgı granülü oluşumunu engellediği yolundaki varsayımdır.

Ö Z E T

Bu çalışmada isoproterenol ile aktive edilmiş sıçan parotis bezi parenkim hücrelerinin salgılama fonksiyonu üzerine bir akto-miyozin sistem inhibitörü olan colchicin'in etkisi değişik zaman dilimlerinde ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde incelendi.

Deneyler için aynı cinsten wistar albino türü yaklaşık 200 gr. ağırlığında erişkin dişi sıçanlar kullanıldı ve kontrol, deney grubu I, deney grubu II, deney grubu III olmak üzere üç grup olarak düzenlendi.

I. deney grubuna % 1 lik isoproterenol çözeltisinden vücut ağırlığının her 100 gramı için 0,33 ml intraperitoneal yoldan verildi. II. deney grubuna yine aynı çözelti verildikten bir saat sonra colchicin'in 50 mM lük çözeltisinden her 100 gr için 0,1 ml intravenöz yoldan verildi. Bu grupta 1,2 ve 4 saat olmak üzere üç ayrı zaman parametresi denendi. Sıçanların parotis bezleri çıkarıldıktan sonra elektron mikroskobu için uygun parçalar alındı. Tespit ve takip işlemlerinden sonra vestopalde bloklandı ve kalın ve ince kesitleri alındı. Kalın kesitler ışık mikroskobu için toluidin mavisiyile boyandı. İnce kesitler, uranil asetat-kurşun sitrat ile kontrastlandırıldı.

Işık ve elektron mikroskobu düzeyinde yapılan gözlemlerde aşağıdaki bulgulara varıldı:

1- Isoproterenol'ün salgı hücrelerini aktive edici etkisinin ilk belirtisi 1. saatte ortaya çıkmakta, büyük ölçüde salgı granülü boşalımı olmaktadır.

2- 1 saat süreyle colchicin'in etkisinde kalan deney grubu ile isoproterenol grubu arasında organel düzeni yönünden benzerlik vardır. Salgı hücreleri yine genellikle granülsüz, lumenler geniştir.

3- 2.ci satten itibaren çoğu salgı hücrelerinin daha iri, lumenlerin daralmış olduğu dikkati çekmiştir. GER ve serbest ribozom alanları artmış, salgı granülü enderdir.

4- 4.cü saatte asinusların önceki deney grubuna oranla daha iri, lumenlerin güç seçilebildiği dikkati çekmiştir. Salgı hücrelerinde bazofil alan genişlemiş, Golgi aygıtı daha gelişmiştir. Bunun konkav yüzü altında çok sayıda ufak veziküllere ve olgunlaşmamış salgı granülü içeriğine benzer birimlere rastlanmıştır. Mikrotubuluslar toplu halde bu organel çevresinde sıklıkla gözlenmiştir. Salgı granülüne çok ender rastlanmıştır. Bu grupta lizozomlar ve lipofuksine benzer artık cisimler, otofajik vakuoller diğer gruplara oranla daha sık olarak gözlenmiştir.

Bulgular tartışma bölümünde colchicin'in salgılama süreci üzerine etkisine ilişkin literatür bilgileriyle karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

K A Y N A K L A R

- 1- Adelstein, S.R.: Actin and myosin in non-muscle cells. Nature, 225:106-107, 1975.
- 2- Allison, A.C.: The role of microfilaments and microtubules in the cell movement, endocytosis and exocytosis. In: Locomotion of tissue cells (Ciba Found. Symp.), G.E.W. Wolstenholme and M.O'connor, eds. London: J.A.Churchill, 1973.
- 3- Allison, A.C. and Davies, P.: Interactions of membranes microfilaments and microtubules in endocytosis and exocytosis. In: Advances in Cytopharmacology. eds, by, Ceccarelli, F., Clementi, F., Meldolesi, J., Raven Press, New York, 1974 (p.237).
- 4- Amsterdam, A., Ohad, I., Schramm, M.: Dynamic changes in the ultrastructure of the acinar cell of the rat parotid gland during secretory cycle. J.Cell Biol. 41:753-773, 1969.
- 5- Asking, B. and Gjørstrup, P.: Effects of carbachol on isoprenaline evoked amylase release from the rabbit parotid gland in vitro. Acta Physiol. Scand. 109:415-420, 1980.
- 6- Barka, T.: Effect of isoproterenol on ribonuclease activity of salivary glands. Exptl. Cell Res. 61:290-294, 1970.

- 7- Barka, T. and Ekfors, T.: The effect of isoproterenol on protein synthesis in rat submandibular gland. *Lab. Invest.* 24:197-202, 1971.
- 8- Busson-Mabilot, A., Chambaut-Guerin, L., Ovtracht, P.M. and Rossignol, B.: Microtubules and protein secretion in rat lacrimal glands: Localization of short-term effects of colchicine on the secretory process. *J. Cell Biol.* 95: 105-117, 1982.
- 9- Butcher, R.F. and Goldman, H.R.: Effect of cytochalasin B and colchicine on the stimulation of α -amylase release from rat parotid tissue slices. *Biochemical and Biophysical Res. Comm.* 48:23-28, 1972.
- 10- Castle, D.J., Jamieson, D.J. and Palade, E.G.: Radioautographic analysis of the secretory process in the parotid acinar cell of the rabbit. *J. Cell Biol.* 53:290-311, 1972.
- 11- Chakraborty, A. and Biswas, B.B.: The effect of colchicine on nucleic acid and protein synthesis. *Exptl. Cell Res.* 38:57-65, 1965.
- 12- Charlotte, A.S.: Premature increases in amylase of postnatal rat parotid with chronic isoproterenol. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 155:440-444, 1977.
- 13- Cope, H.G. and Williams, A.M.: Exocrine secretion in the parotid gland: A stereological analysis at the electron microscopic level of the zymogen granule content before and after isopronaline-induced degranulation. *J. Anat.* 116:269-284, 1973.
- 14- DeRobertis, E., Nowinski, W.W., and Soez, F.A.: Secretion cellulaire, p.539-555, Ed. Française, Maloire, Paris, 1974.

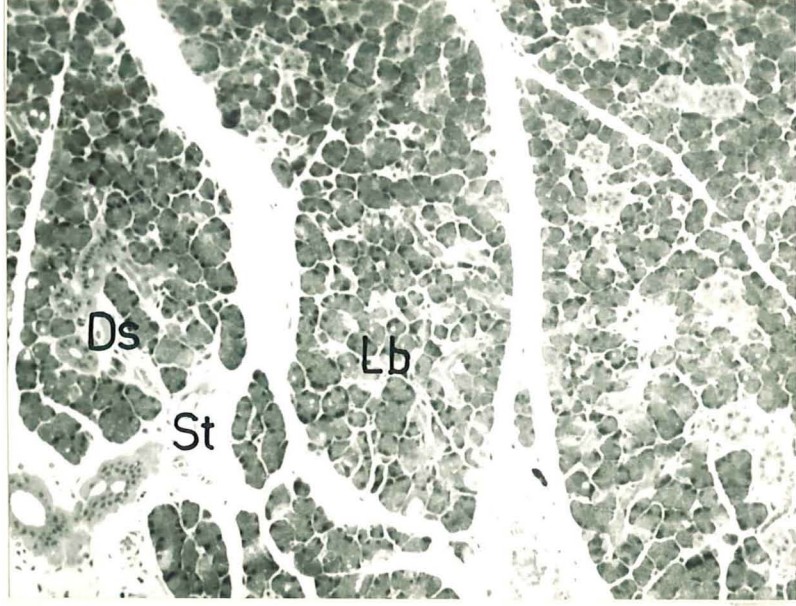
- 15- Drenckhahn, D., Gröschel-Stewart, U., and Unsicker, K.: Immunofluorescence-microscopic demonstration of myosin and actin in salivary glands and exocrine pancreas of the rat. *Cell Tiss. Res.* 183:273-279, 1977.
- 16- Ehrlich, H.P.: Effects of antimicrotubular agents on the secretion of collagen. *J. Cell Biol.* 62:390-405, 1974.
- 17- Ericson, L.E.: Inhibition of the intracellular protein transport in the mouse exocrine pancreas induced by vinblastine. *Cell Tiss. Res.* 206:73-81, 1980.
- 18- Gresik, W.E., and Barka, T.: The effect of neonatal sympathectomy on the response of the rat submandibular gland to isoproterenol. *J. Pharmacol. and Exp. Therap.* 200:101-106, 1977.
- 19- Jamieson, D.J. and Palade, E.G.: Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell. I. Role of the peripheral elements of the Golgi complex. *J. Cell Biol.* 34:577-596, 1967.
- 20- Jamieson, D.J. and Palade, E.G.: Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell. II. Transport to condensing vacuoles and zymogen granules. *J. Cell Biol.* 34:597-615, 1967.
- 21- Jamieson, D.J. and Palade, E.G.: Synthesis, intracellular transport and discharge of secretory proteins in stimulated pancreatic exocrine cells. *J. Cell Biol.* 50:135-158, 1971.
- 22- Junquera, I.C., Carneiro, J. and Contopoulos, A.: Protein-synthesizing cells. In: *Basic Histology*. Lange Medical Pub., California, 1977 (p.69-70).

- 23- Kalina, M. and Robinovitch, R.: Exocytosis couples to endocytosis of ferritin in parotid acinar cells from isoprenaline stimulated rats. *Cell Tiss. Res.* 163:373-382, 1975.
- 24- Lacy, E.P., Howell, L.S., Young, A.D. and Fink, J.C.: New hypothesis of insulin secretion. *Nature*, 219:1177-1179, 1968.
- 25- Le Marchand, Y., Patzelt, C., Assimacopoulos-Jeannet, F., Loten, E.G. and Jeanrenaud, B.: Evidence for a role of the microtubular system in the secretion of newly synthesized albumin and other proteins by the liver. *J. Clin. Invest.* 53:1512-1517, 1973.
- 26- Margilus, L.: Colchicine-sensitive microtubules. *Int. Review Cytol.* 34:333-359, 1973.
- 27- Martinez, R.J. and Cassity, N.: Secretory responses of the rat submandibular and parotid glands to sequential stimulation with pilocarpine and isoproterenol. *Archs. Oral Biol.* 27:159-166, 1982.
- 28- Myliwski, A.: Age-related changes in course of restitution of secretory material in rat submandibular gland stimulated with isoproterenol. *Exp. Geront.* 12:81-87, 1977.
- 29- Nickerson, C.S., Smith, J.J. and Keenan, W.T.: Role of microtubules in milk secretion. Action of colchicine on microtubules and exocytosis of secretory vesicles in rat mammary epithelial cells. *Cell Tiss. Res.* 207:361-376, 1980.
- 30- Orci, L., Gabbay, H.K., Malaisse, J.W.: Pancreatic beta-cell web: Its possible role in insulin secretion. *Science*, 175:1128-1130, 1972.

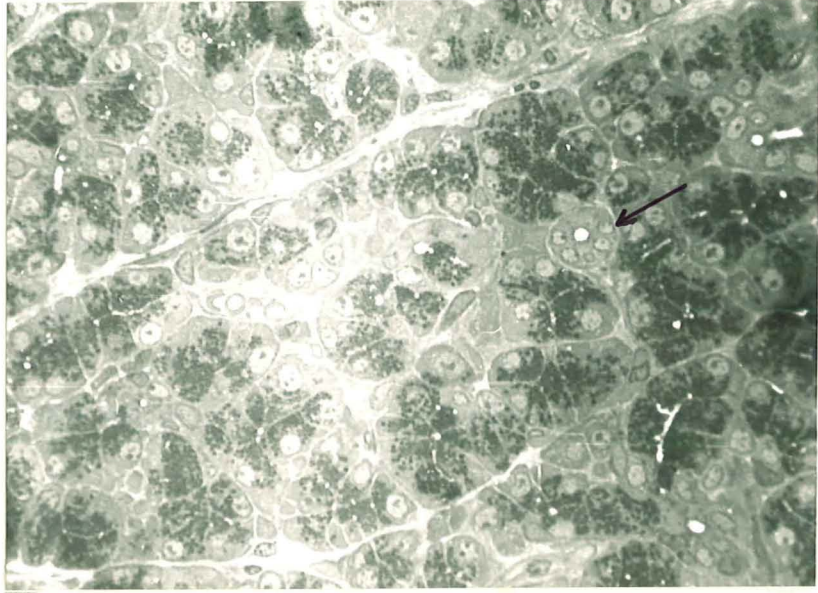
- 31- Patzelt,C., Brown,D. and Jeanrenaud,B.: Inhibitory effect of colchicine on amylase secretion by rat parotid glands. Possible localization in the Golgi area. J.Cell Biol. 73:578-593, 1977.
- 32- Pavelka,M. and Ellinger,A.: Effect of colchicine on the Golgi complex of rat pancreatic acinar cells. J.Cell Biol. 97:737-748, 1983.
- 33- Raf,C.E.: Assembly and disassembly of labile microtubule arrays: Cytoplasmic microtubules. Int, Review Cytol. 59: 30-35, 1977.
- 34- Robinovitch,R.M., Keller,J.P., Johnson,A.D., Iversen,M.J. and Kaufman,L.D.: Changes in rat parotid salivary proteins induced by chronic isoproterenol administration. J.Dent. Res. 56:290-303, 1977.
- 35- Rozé,C., De la Tour,J., Chariot,J., Souchart,M., Vaille, C., Dupont,C.J., Jean,E. and Wepierre,J.: Isoproterenol induced pancreatic secretion in rats. A comparison with secretin. Biomedicine, 24:410-417, 1976.
- 36- Savion,N., Selinger,Z.: Morphological changes in rat pancreatic slices associated with inhibition of enzyme secretion by high concentrations of secretagogues, J.Cell Biol. 76:467, 1968.
- 37- Scherft,P.J. and Heersche,M.N.J.: Accumulation of collagen-containing vacuoles in osteoblasts after administration of colchicine. Cell Tiss.Res. 157:353-365, 1975.
- 38- Seybold,J., Bieger,W., and Kern,F.H.: Studies on intracellular transport of secretory proteins in the rat exocrine pancreas. II. Inhibition of antimicrotubular agents. Virchows.Arch.A Path.Anat. and Histol. 368:309-327, 1975.

- 39- Simson, J.V.: Discharge and restitution of secretory material in the rat parotid gland in response to isoproterenol. *Z.Zellforsch* 101:175-191, 1969.
- 40- Simson, J.A.V., Dom, M.R., Sannes, L.P. and Spicer, S.S.: Morphology and cytochemistry of acinar secretory granules in normal and isoproterenol-treated rat submandibular gland *J.Microsc.* 113:185-203, 1978.
- 41- Temple, R., Williams, A.J., Wilber, F.J. and Wolf, J.: Colchicine and hormone secretion. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 46: 1456-1461, 1972.
- 42- Toril, B.O., Nustad, K. and Brandtzaeg, P.: A biochemical and immunohistochemical study of kallikrein in normal and isoproterenol-stimulated rat salivary glands during post-natal development. *Archs.Oral Biol.* 22:495-502, 1977.
- 43- Wilson, L., Bamburg, R.J., Mizel, B.S., Grisham, M.L. and Creswell, M.K.: Interaction of drugs with microtubule proteins. *Fed.Proc.* 33:158, 1974.
- 44- Young, J.A. and Lennep, E.W.: Discharge. In: *The morphology of salivary glands.* p.133-137, Acad.Press, 1978.

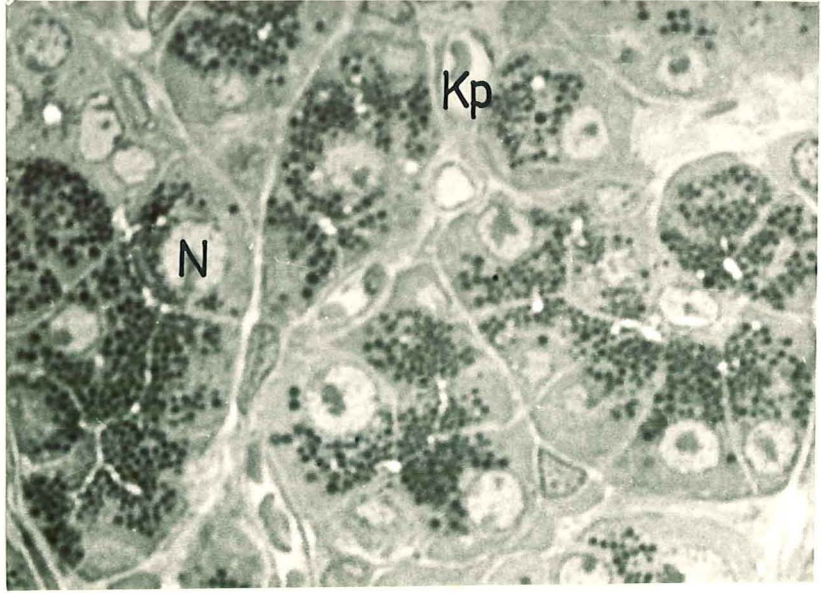
RESİMLER VE AÇIKLAMALARI



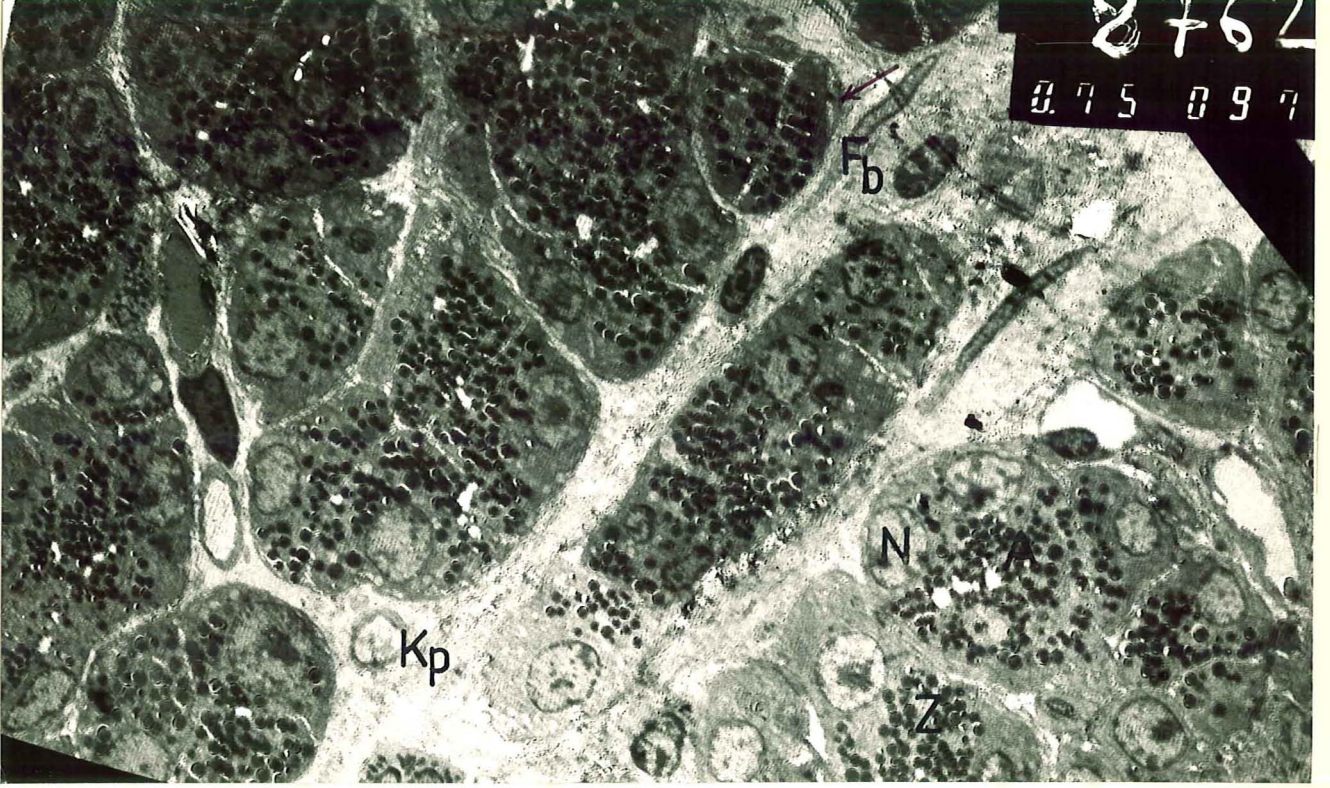
RESİM 1- Kontrol grubu. Sıçan parotis bezinin ışık mikroskopunda görünümü. Lb: Lobulus, St: Lobulusları ayıran bağ dokusu bölmeleri, Ds: Ductus striata. Vestopal kalın kesit. Boyama toluidin mavisi. X80.



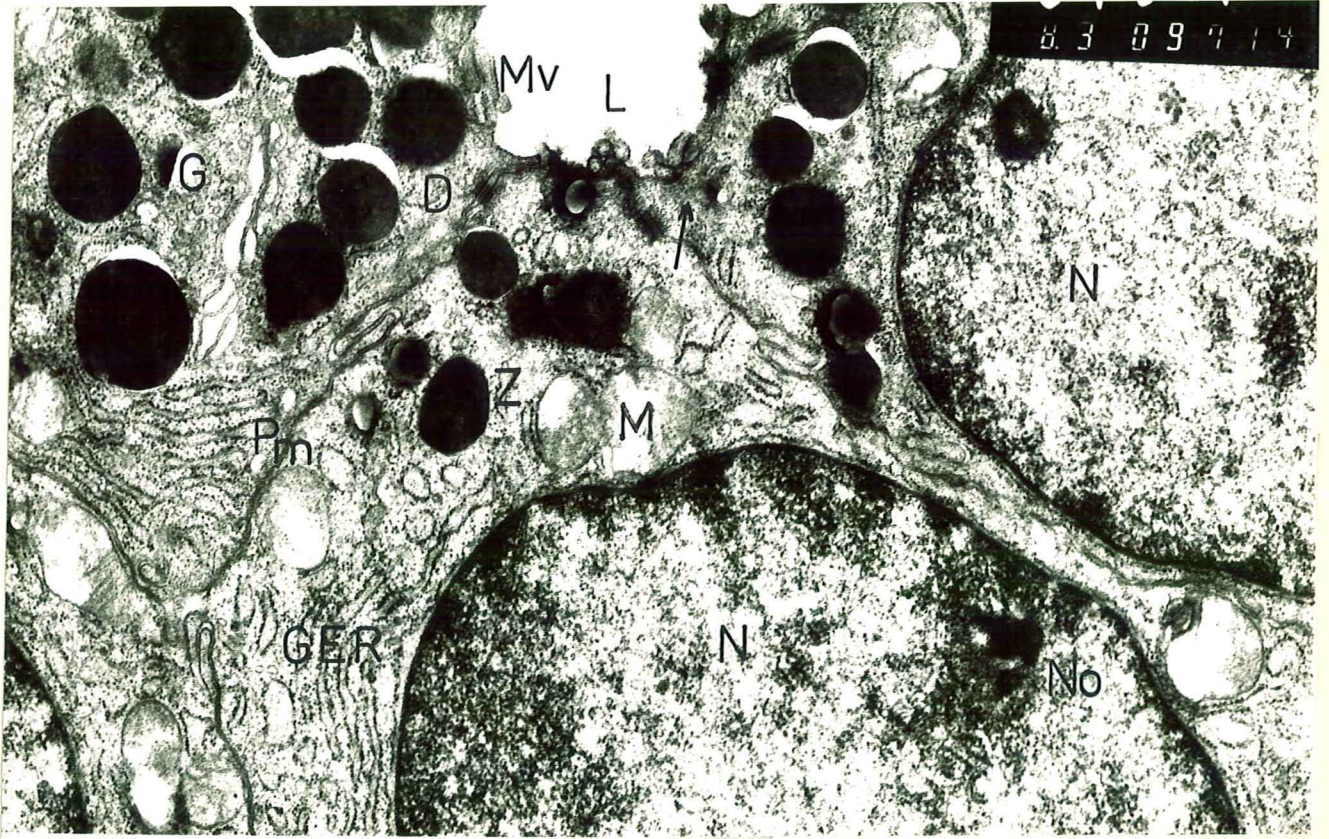
RESİM 2



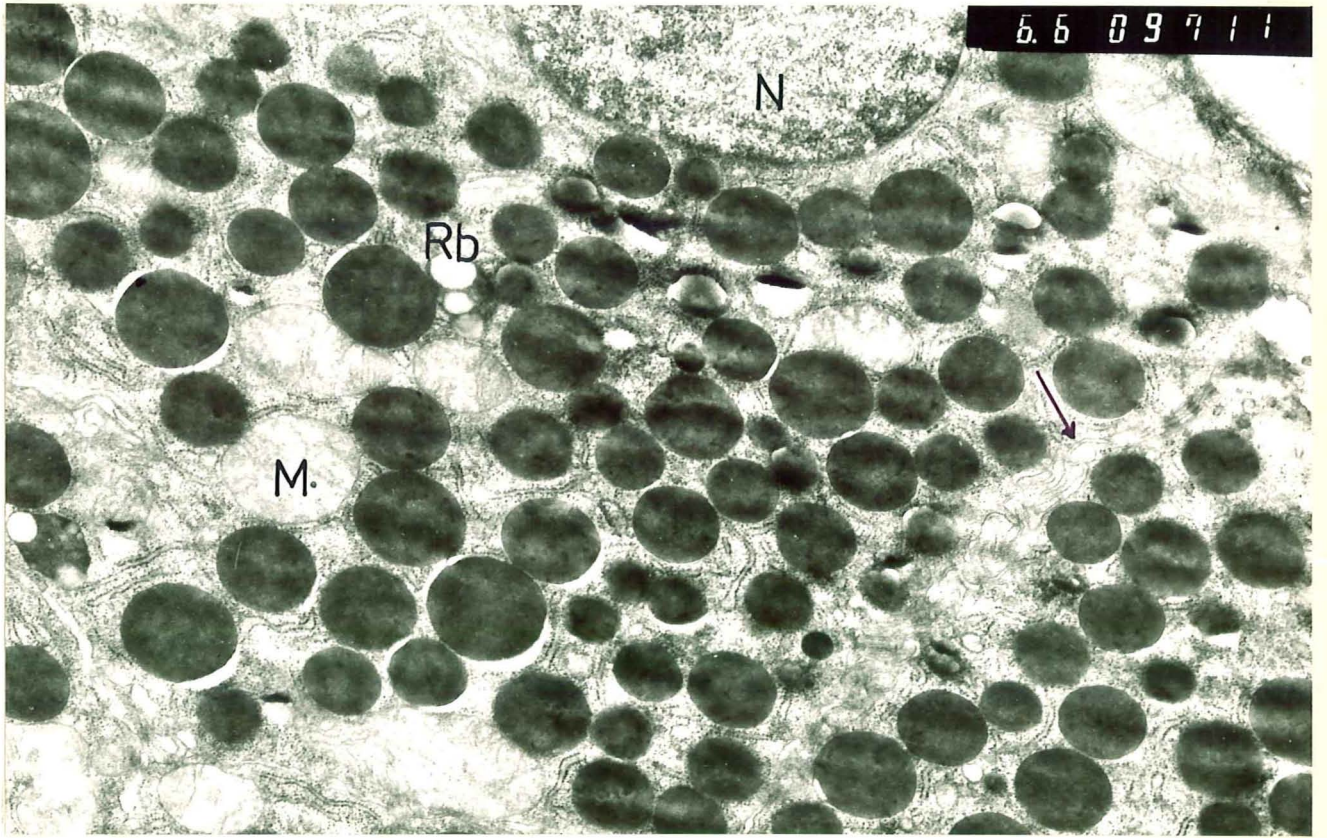
RESİM 2 ve 3- Kontrol grubu. Aynı preparattan büyütülerek alınmış bu resimlerde salgı hücrelerinin apeksine toplanmış zimogen granüller ve asinusları ayıran ince stroma alanları görülmektedir. Ok: Ductus striata; N: Nukleus; Kp: Kapillar. X500 ve 1200.



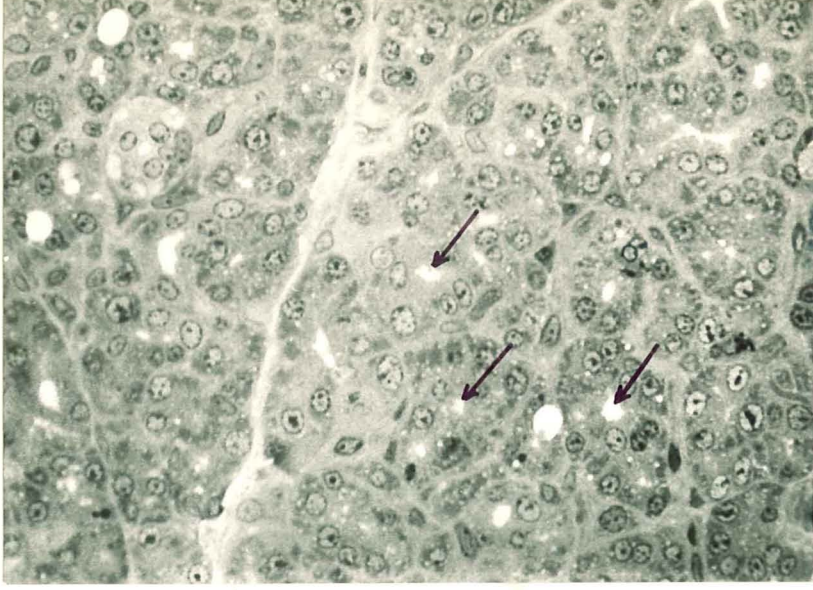
RESİM 4- Kontrol grubu. Sıçan parotis bezinin elektron mikroskopunda görüntüsü. A: Asinus; N: Nukleus, Z: Zimogen granüller; Fb: Fibro-sit, Ok: Myoepitelyal hücre, Kp: Kapiller. vestopal ince kesit. Boyama uranil asetat-kurşun sitrat. X2500.



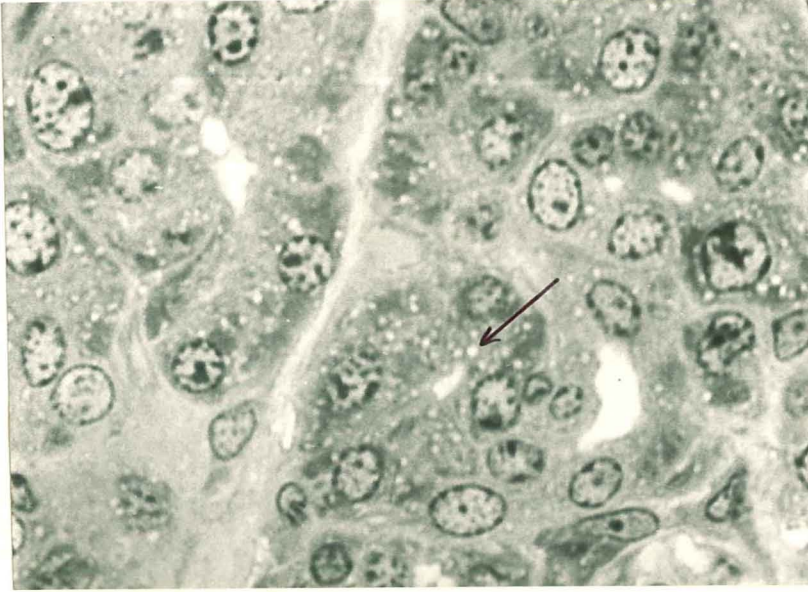
RESİM 5- Kontrol grubu. Bir asinus içinde lumen etrafında sıralanmış kübik salgı hücrelerinin birbirleriyle ilişkisi ve organel konumu görülmektedir. Zimogen granüller (Z) sitoplazmanın lümeneye bakan apikal bölgesinde, GER membranları daha çok çekirdek altında ve yanında, Golgi aygıtı (G) supranuklear planda yer almaktadır. N: Nukleus; No: Nukleolus; M: Mitokondrion; PM: Plazma membranı; D: Desmosom; Mv: Mikrovillus; Ok: Mikrotubulus ve mikrofilamentler. Vestopal ince kesit. Boyama uranil asetat-kurşun sitrat. X25.000.



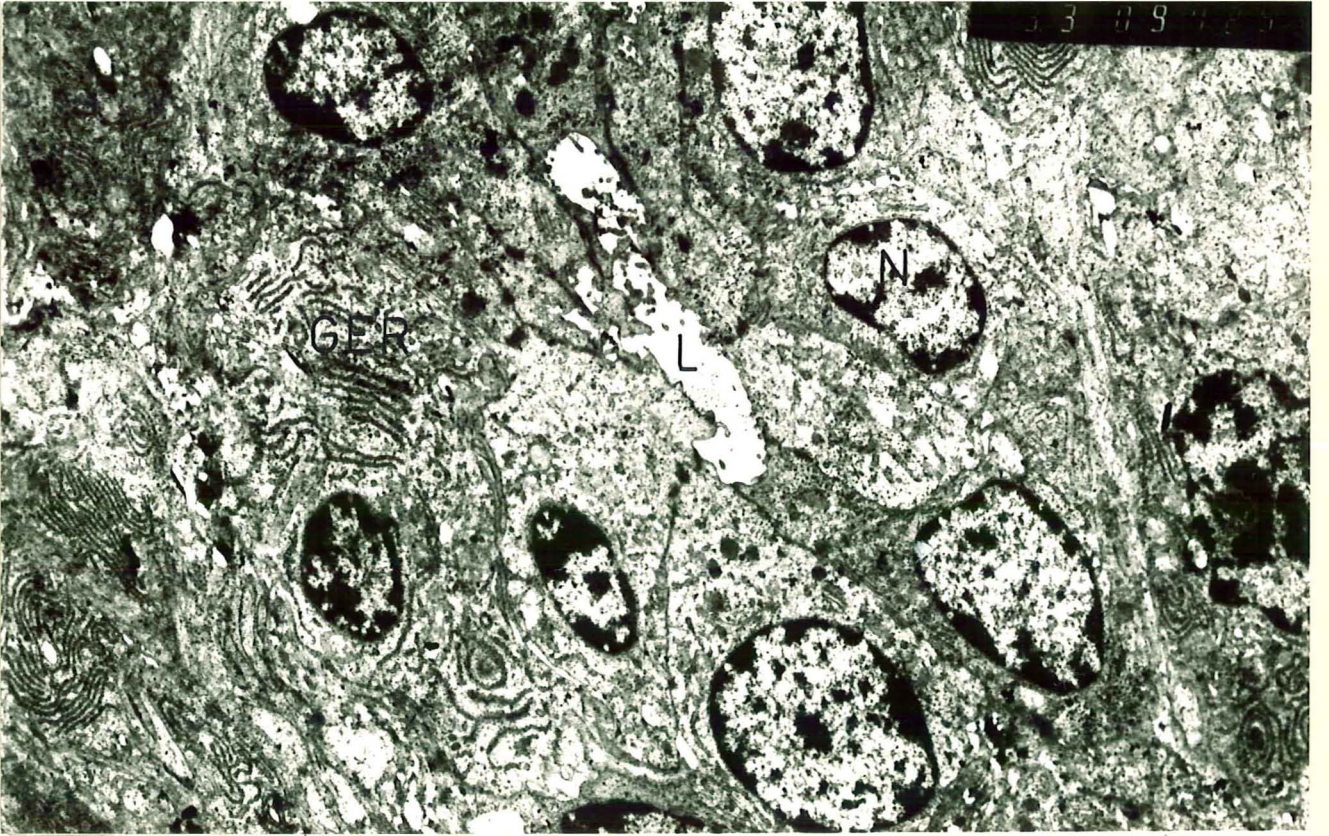
RESİM 6- Kontrol grubu. Bu elektron mikrografta apeksi zimogen granüllerle dolu bir salgı hücresi görülmektedir. N: Nukleus; M: Mitokondrion, Rb: Artık cisim, Ok: Lateral plazma membranı katlanmaları. Vestopal ince kesit. Boyama uranil asetat-kurşun sitrat. X20.000.



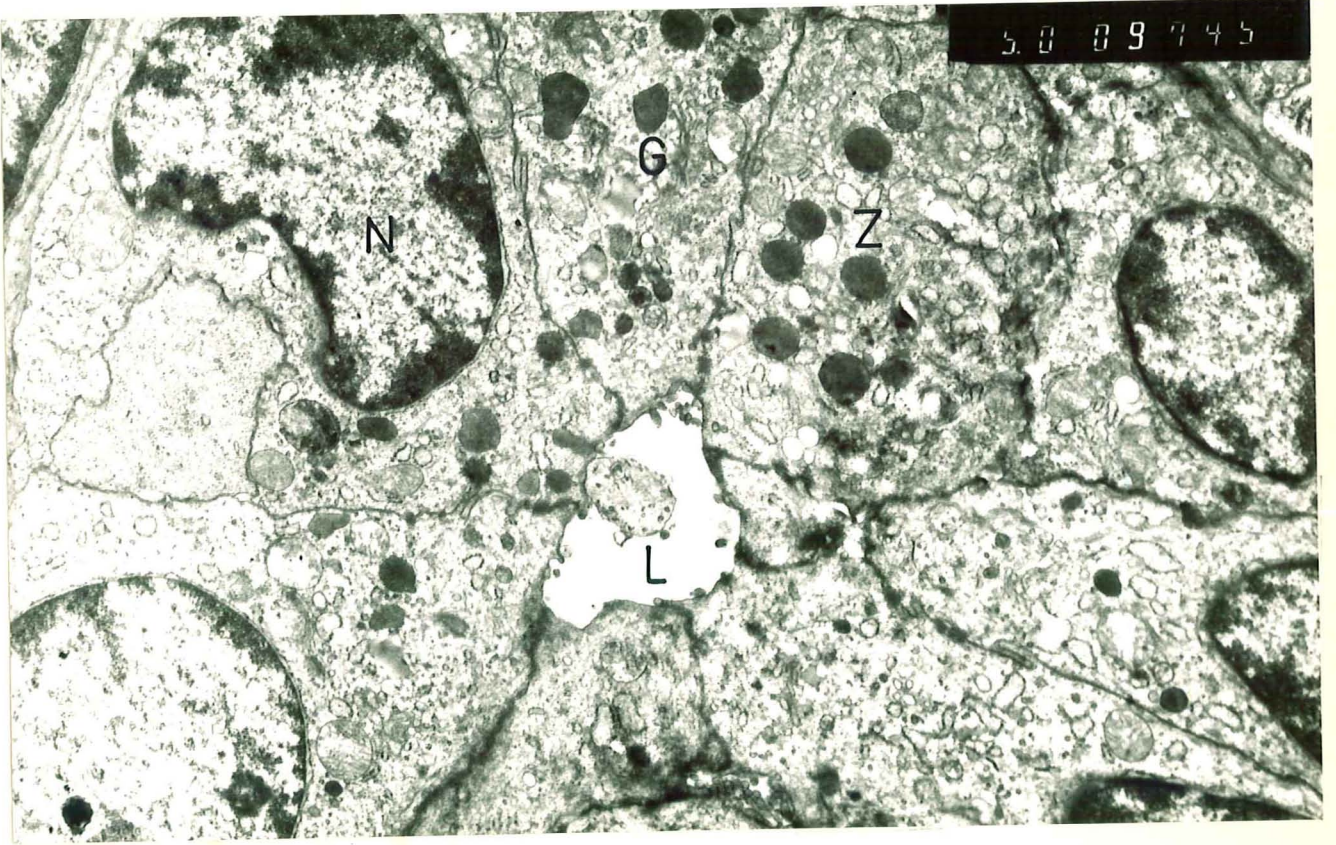
RESİM 7- Deney grubu I. % 1 lik isoproterenol çözeltisi (vücut ağırlığının her 100 g için 0.33 ml) enjekte edilerek 1 saat süreyle bu maddenin etkisinde bırakılmış sıçanlarda parotis bezinin ışık mikroskobunda görünümü. Lumenler daha geniş (Ok), kontrol grubunda gözlenen salgı içeriği yokolmuştur. Vestopal kalın kesit. Boyama toluidin mavisi. X500.



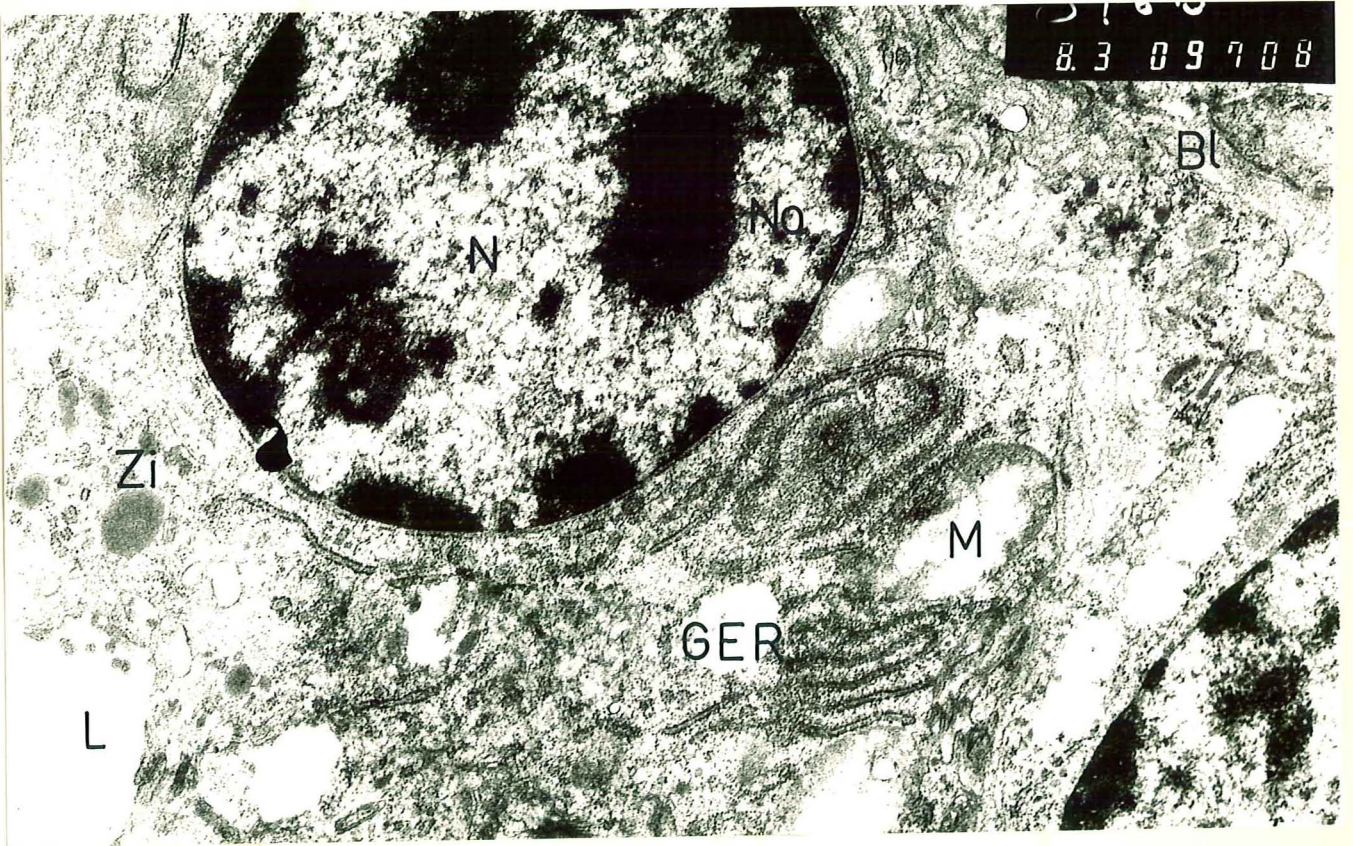
RESİM 8- Deney grubu I. Aynı deney grubuna ait bir preparattan ışık mikroskobunda büyütülerek alınmış bu resimde bazı salgı hücrelerinde granül yapısında oluşumlar gözlenmekte (Ok) ancak bunların osmiofil karakter göstermedikleri dikkati çekmektedir. Vestopal kalın kesit. Boyama toluidin mavisi. X1200.



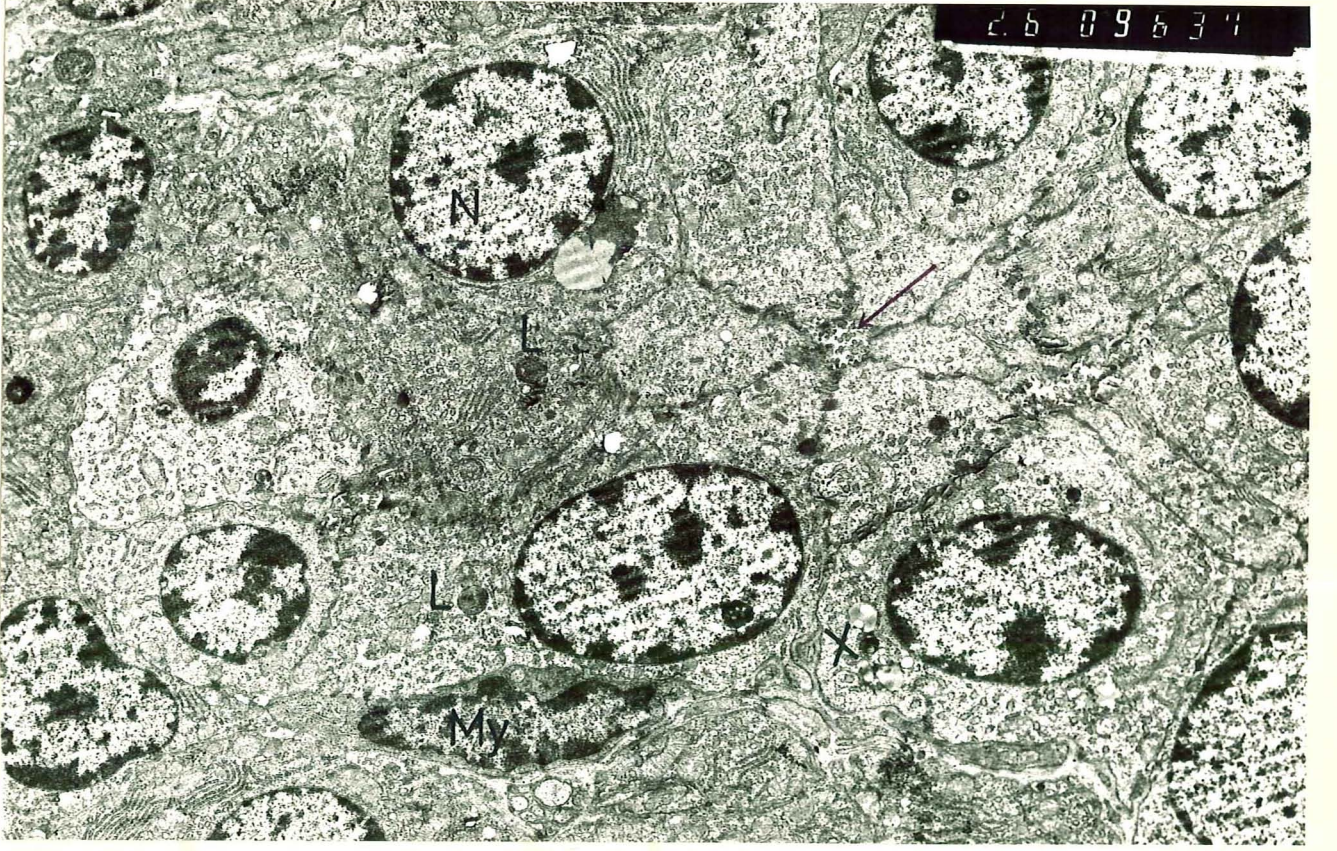
RESİM 9- Deneý Grubu I. Bu deneý grubuna ait bir parotis bezi asinusunun elektron mikroskopta görünümü. Lumen (L) geniş ve düzensiz, hücrelerde salgı granülü bulunmamaktadır. GER: Granulalı endoplazma retikulum; N: Nukleus. Vestopal ince kesit. Boyama uranil asetat-kurşun sitrat. X10.000.



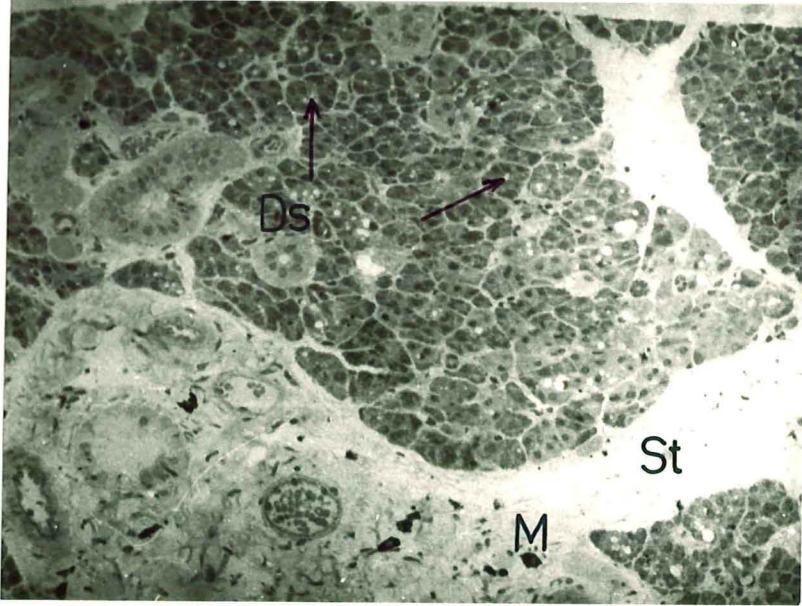
RESİM 10- Deney grubu I. Aynı kesitten alınmış bir başka asinusun elektron mikrografı. Bazı hücrelerde granül boşalımının tam olmadığı dikkati çekmektedir. Granüller (Z) kontrol grubunda olduğu gibi yoğun (osmiofil) karakter taşımaktadır. L: Lumen; N: Nucleus; G: Golgi aygıtı. Vestopal ince kesit. Boyama uranil asetat-kurşun sitrat. X15.000.



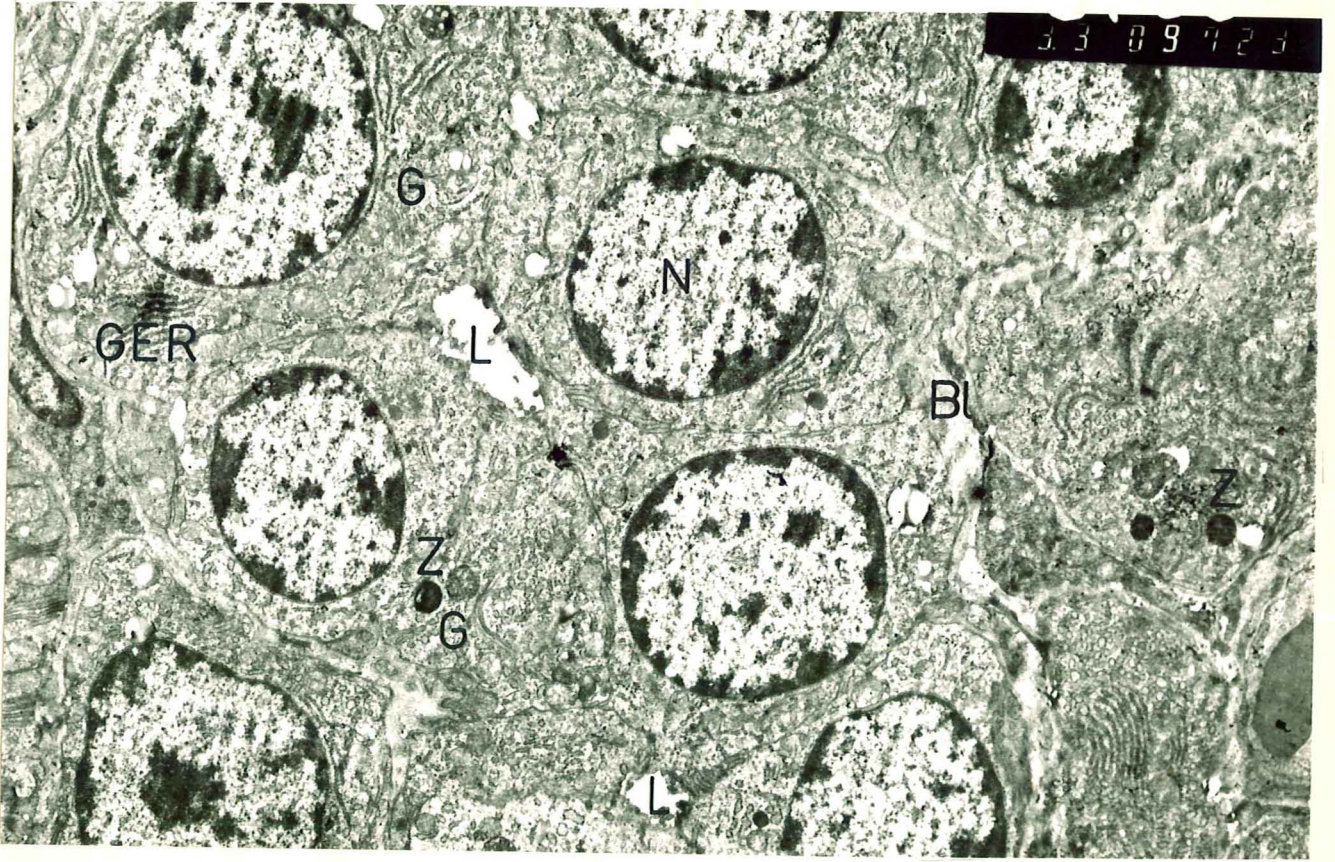
RESİM 11- Deney grubu 1. Bu deney grubuna ait granül boşalımının tam olduğu bir parotis bezi salgı hücresinin elektron mikrografı. Çekirdek yapısı, protein sentezi ile ilgili organel içeriği ve düzeni kontrol grubu ile yakın benzerlik göstermektedir. Zimogen granül bulunmamaktadır. Ayrıca resimde bu grupta gözlenmiş olan olgunlaşmamış granül şekillerinden biri (Zi) görülmektedir. L: Lumen, GER: Granulalı endoplazma retikulum; M: Mitochondrion; N: Nukleus; No: Nukleolus; Bl: Basal lamina. Vetopal ince kesit. Boyama uranil asetat-kurşun sitrat. X25.000.



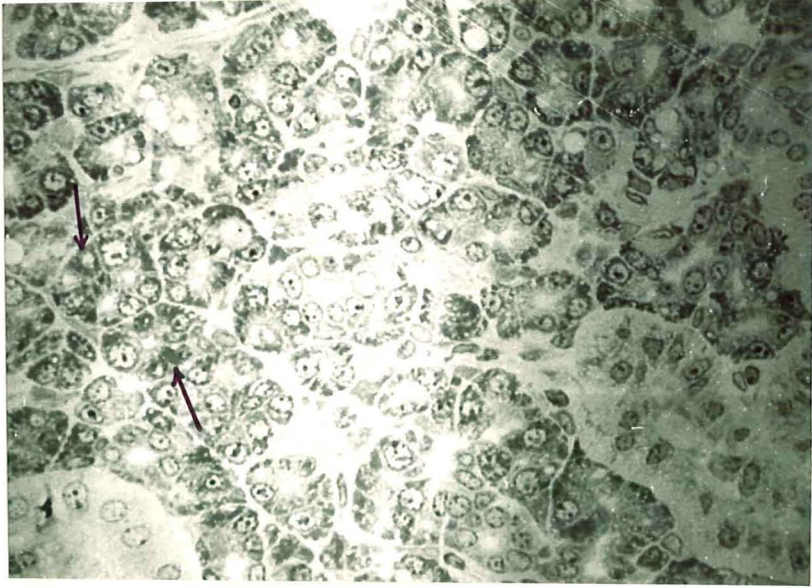
RESİM 12- Deney grubu I. Bu deney grubu ile ilgili bir başka gözlem lizo-
zomlar (L) ve artık cisimciklere (X) kontrol grubuna oranla daha
sık rastlanması olmuştur. Ok: Lumen; N: Nukleus; My: Myoepitelyal
hücre; Vestopal ince kesit. Boyama uranil asetat-kurşun sitrat.
X8.000.



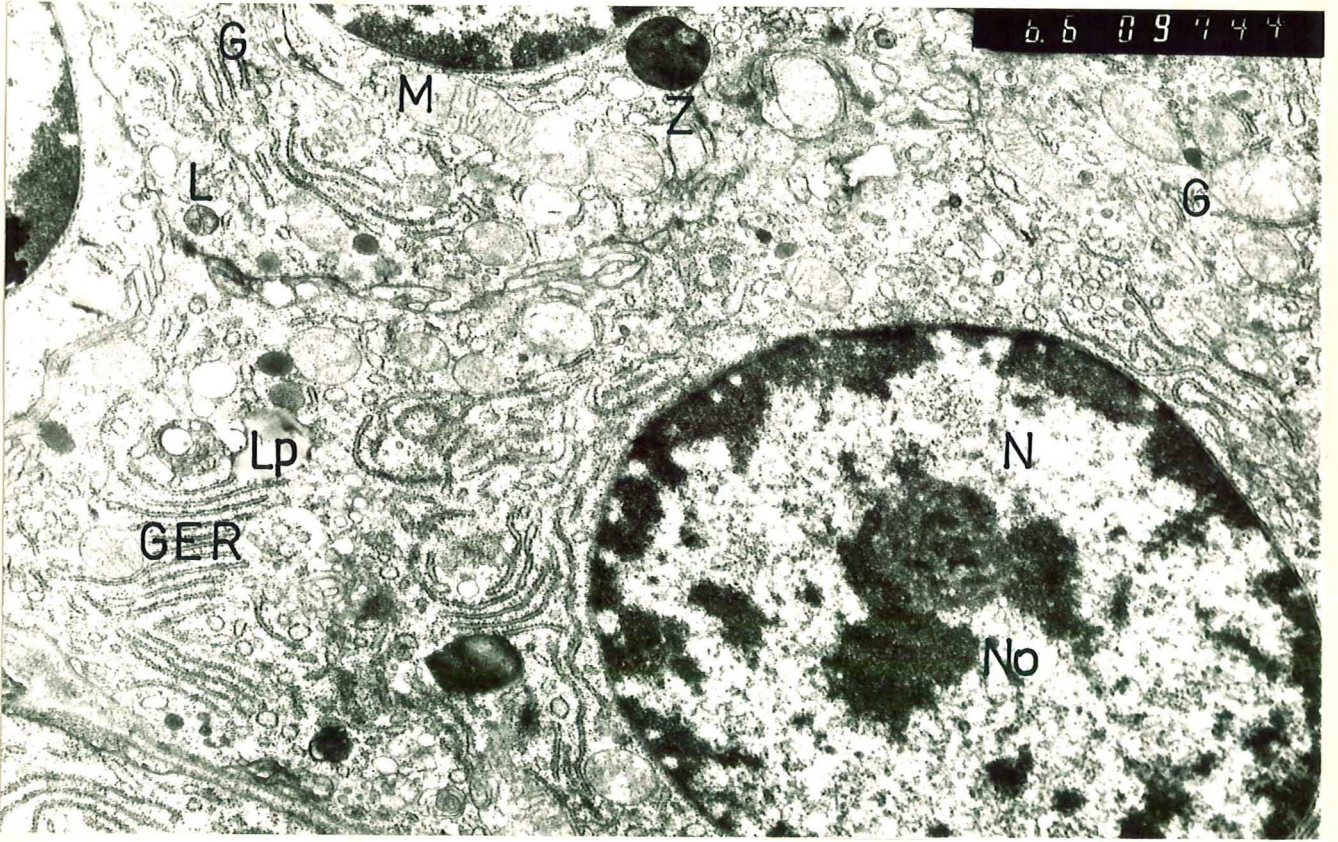
RESİM 13- Deney grubu II. İsoproterenol + Colchicin, Deney süresi 1 saat. Salgılama süreci isoproterenol ile uyarıldıktan sonra 1 saat süreyle colchicin etkisinde bırakılmış bir parotis bezi preparatından alınmış ışık mikroskobu resmi. Asinusların şekli ve büyüklüğü I. Deney grubu ile yakın benzerlik göstermektedir. Ok: Lumen; Ds: Ductus striata; M: Mastosit; St: Bağ dokusu septumları. Vestopal kalın kesit. Boyama toluidin mavisi. X120.



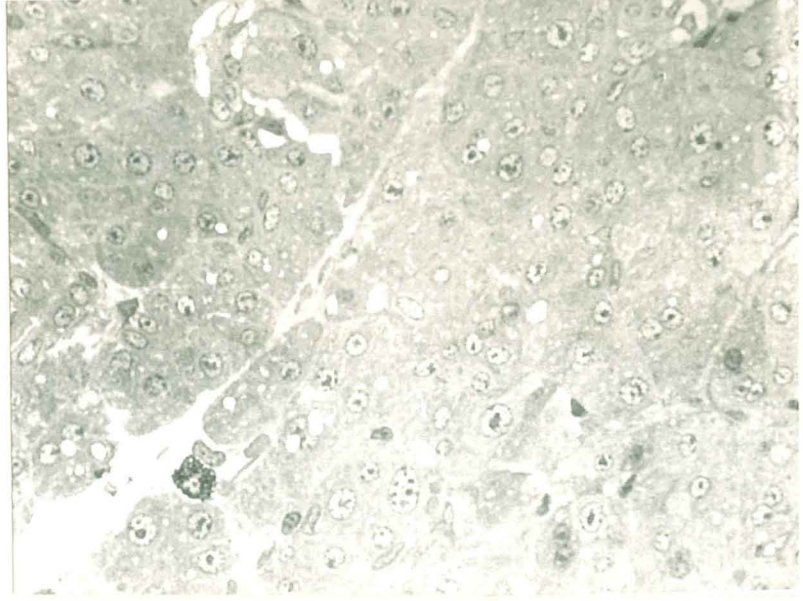
RESİM 14- Deney grubu II. İsopteranol + Colchicin. Deney süresi 1 saat. Bu elektron mikrografta, I. deney grubu ile bu grup arasındaki benzerlik daha belirgin şekilde gözlenmektedir. Organellerin yoğunluğu ve düzeni aynıdır. Hücreler genellikle granülsüz, lumenler (L) geniştir. Hücrelerden bazılarında yine irili-ufaklı osmiofil granüller (Z) bulunmaktadır. GER: Granulalı endoplazma retikulum; G: Golgi aygıtı; N: Nükleus; Bl: Bazal lamina. Vestopale ince kesit. Boyama uranil asetat-kurşun sitrat. X10.000.



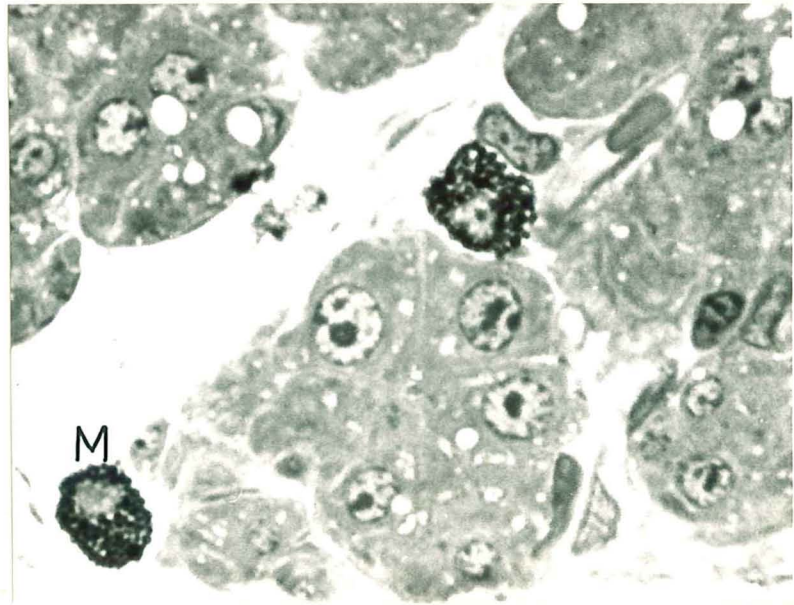
RESİM 15- Deney grubu II. Isoproterenol + Colchicin. Deney süresi 2 saat. Salgılama süreci isoproterenol ile uyarıldıktan sonra 2 saat süreyle colchicin etkisinde bırakılmış bir parotis bezinin ışık mikroskopunda görünümü. Salgı hücreleri daha iri, lumenler daralmıştır. Salgı granülü gözlenmemektedir. Çoğu salgı hücrelerinin çekirdek altı sitoplazma bölgesi kuvvetli bazofil (Okla gösterilmiş yoğun alanlar) karakter göstermektedir. Vestopal kalın kesit. Boyama toluidin mavisi. X500.



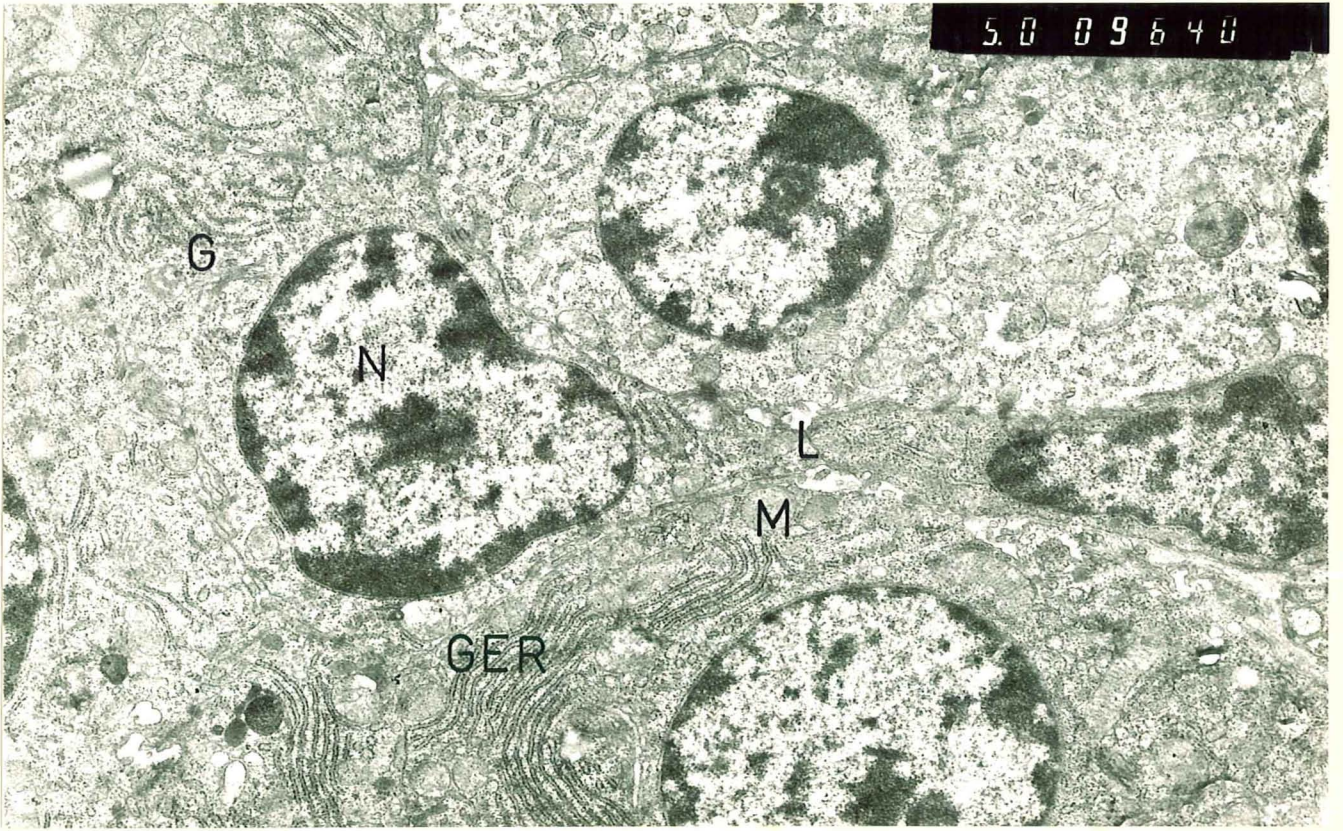
RESİM 16- Deney grubu II. İsopteranol + Colchicin. Deney süresi 2 saat. Aynı bloktan elektron mikroskobu için hazırlanmış bu kesitte salgı hücrelerinin ince yapısı görülmektedir. Işık mikroskobu düzeyinde gözlemlenen geniş bazofil alanlar (GER) belirgindir. Granül (Z) enderdir. G: Golgi aygıtı; M: Mitokondrion; L: Lizozom; Lp: Lipid, N: Nukleus; No: Nukleolus. Vestopal ince kesit. Boyama uranil asetat-kurşun sitrat. X20.000.



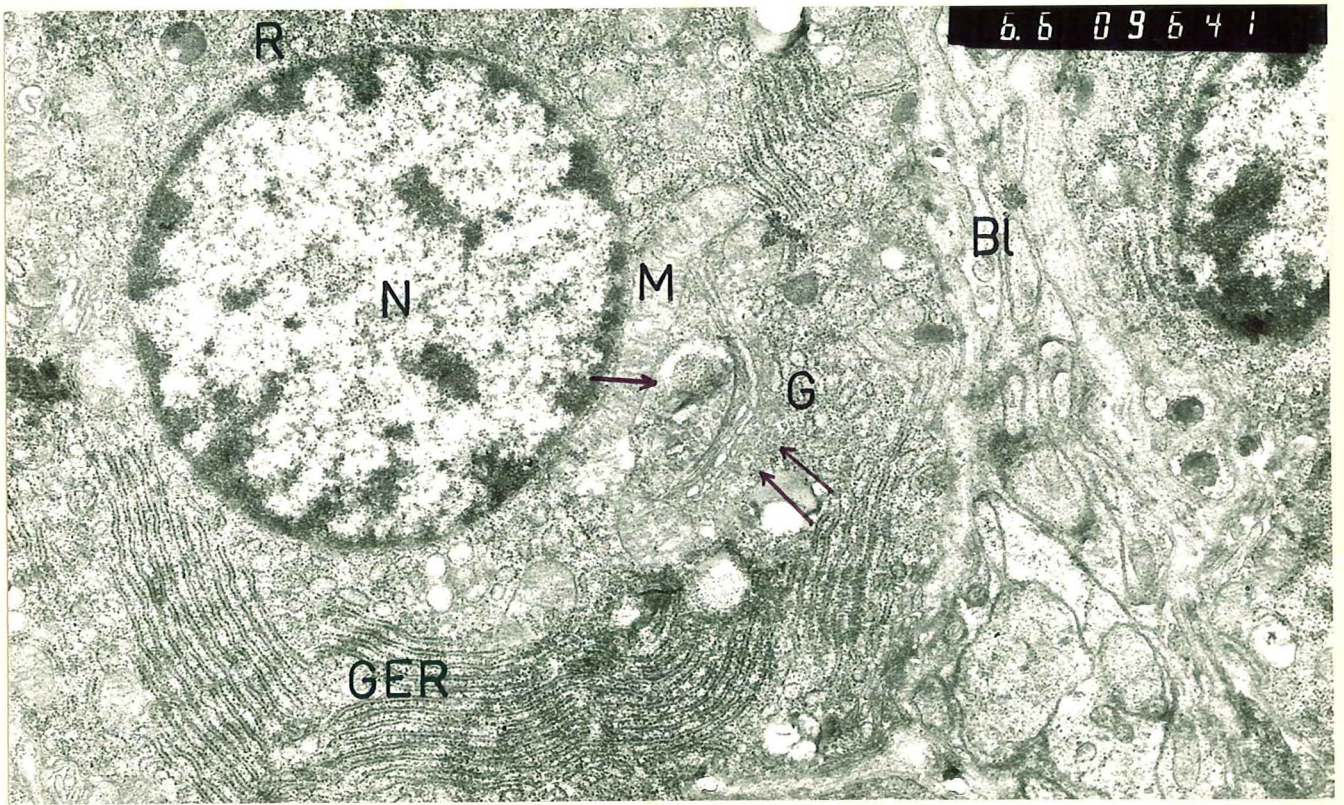
RESİM 17



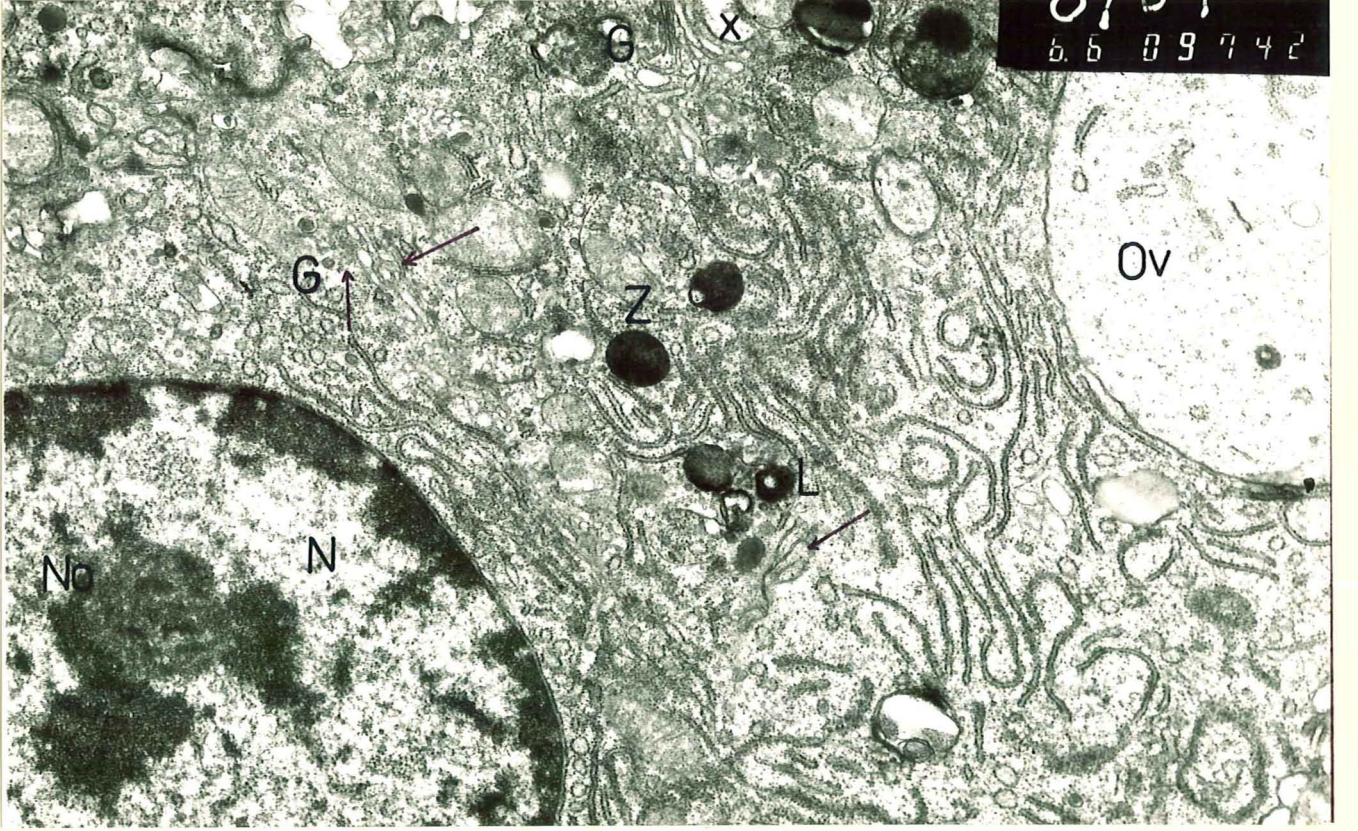
RESİM 17 ve 18- Deney grubu II. İsoptererenol + Colchicin. Deney süresi 4 saat. Salgılaşma süreci isoproterenol ile uyarıldıktan sonra 4 saat süreyle colchicin etkisinde bırakılmış bir parotis bezinin ışık mikroskopunda görünümü. 2 saatte asinoslarda başlayan büyümenin daha artmış olduğu dikkati çekmektedir. Salgı hücreleri iri, lumenler güçlükle seçilebilmektedir. M: Mastosit. Vestopal kalın kesit. Boyama toluidin mavisi. X500 ve 1200.



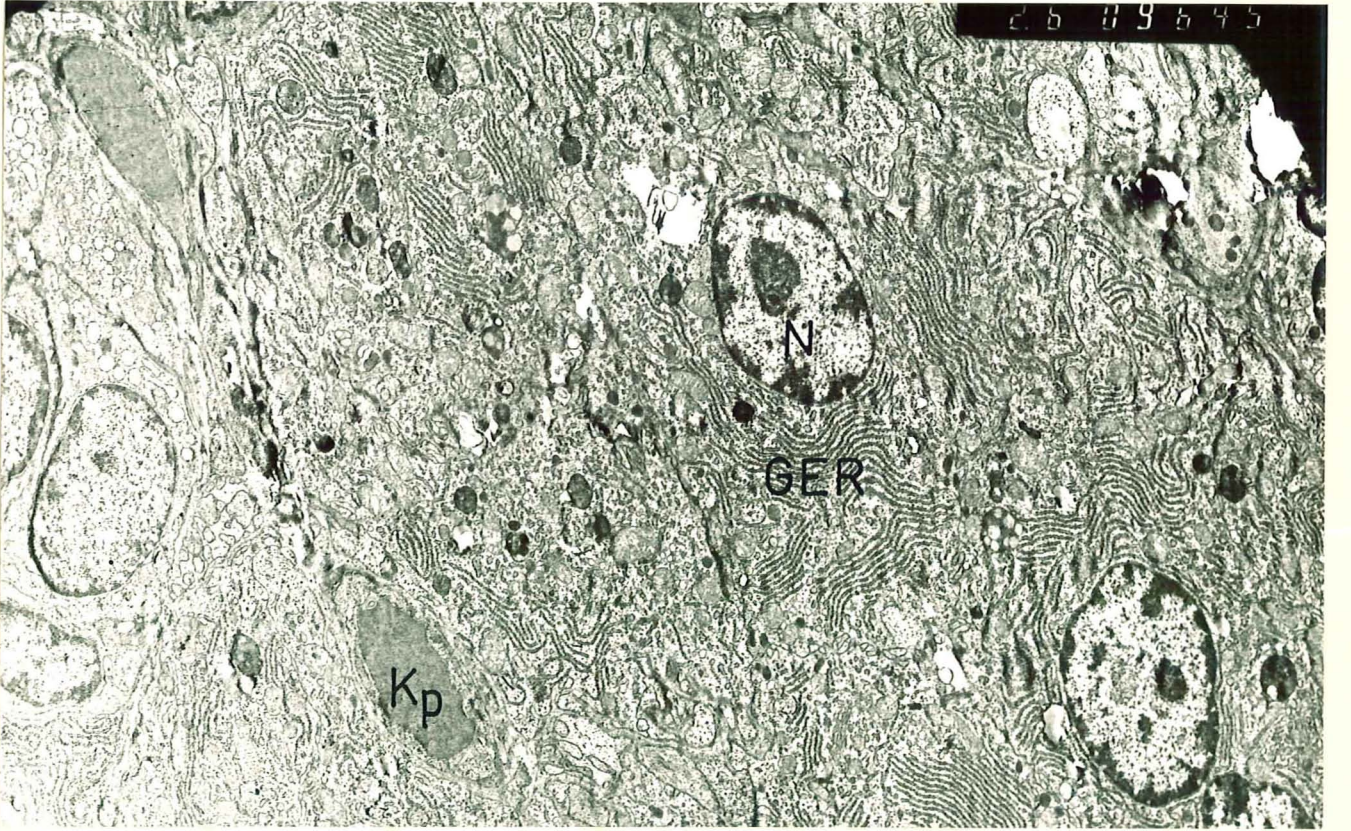
RESİM 19- Deneý grubu II. İsopteranol + Colchicin. Deneý süresi 4 saat. Salgı hücreleri iri, protein sentezi ile ilgili organellerden zengindir. Ancak salgı granülü gözlenmemektedir. Elektron mik-rograf. GER: Granulalı endoplazma retikulum; M: Mitokondrion; G: Golgi aygıtı; L: Lumen; N: Nukleus. Vestopal ince kesit. Boyama uranil asetat-kurşun sitrat. X15.000.



RESİM 20- Deney grubu II. Isoproterenol + Colchicin. Deney süresi 4 saat. Bu elektron mikrograf, II. deney grubunun bu parametresinde salgı hücrelerinde sık rastlanan Golgi aygıtı yakınında ortaya çıkan değişimleri: Organelin konkav yüzünde olgunlaşmamış salgı içeriğine benzer birikimlerle (tek ok) bu resimde konveks yüzde gruplaşmış mikrotubulusları (çift ok) göstermektedir. Ayrıca GER ve serbest ribozom (R) artışını da seçik biçimde yansıtmaktadır. G: Golgi aygıtı; M: Mitokondrion; Bl: Bazal lamina; vestopal ince kesit. Boyama uranil asetat-kurşun sitrat. X20.000.



RESİM 21- Deney grubu II. Isoproterenol + Colchicin. Deney süresi 4 saat. Resim 20'de belirtilen Golgi aygıtı ile ilgili değişimler bir başka hücreye ait bu elektron mikrografta da görölmektedir. Zimogen granül (Z) enderdir. G: Golgi aygıtı; Ok: Mikrotubulus; X: Vakuol; L: Lizozom; N: Nukleus; No: Nukleolus; Ov: Otofajik vakuol. Vestopal ince kesit. Boyama uranil asetat-kurşun sitrat. X20.000.



RESİM 22- Deney grubu II. İsopteranol + Colchicin. Deney süresi 4 saat. Aynı kesitten alınmış bu elektron mikrografta hücrelerde lizozom ve lipofuksine benzer artık cisimciklerin artmış olduğu görülmektedir. GER: Granulalı endoplazma retikulum; N: Nukleus; Kp: Kapiller; Vestopal ince kesit. Boyama uranil asetat-kurşun sitrat. X5000.

Ö Z G E Ç M İ Ş

1946 yılında Konya'da doğdum. İlk ve Orta Okulu Batman'da, Lise tahsilimi Diyarbakır'da tamamladım.

1968 yılında İ.Ü.Fen Fakültesi Zooloji bölümüne girdim. 1972'de mezun oldum. 1973 yılında İstanbul Dişhekimliği Yüksek Okulu'nda Biyoloji Bölümü Asistanı olarak göreve başladım. Aynı okulda aralıksız bu görevime 1982'ye kadar devam ettim. Bu yıldan itibaren aynı fakültenin Histoloji-Embriyoloji biriminde Arş.Gör. olarak görevime devam etmekteyim.

Evliyim ve bir çocuğum var.