

283836

T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DÜŞÜK DOZDA METİL METAKRİLAT BUHARINI SOLUYAN  
SIÇANLARDA HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER

PROTEZ (DİŞ) PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

Dr. SAİME SÖKMEN

ANKARA — 1983

47

T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DÜŞÜK DOZDA METİL METAKRİLAT BUHARINI SOLUYAN  
SIÇANLARDA HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER

PROTEZ (DİŞ) PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

Dr. SAİME SÖKMEN

Rehber Öğretim Üyesi : Doç. Dr. MÜJGAN ÖKTEMER

ANKARA - 1983

I Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No.

GİRİŞ _____	1
GEREÇ ve YÖNTEM _____	8
BULGULAR _____	17
TARTIŞMA _____	36
SONUÇLAR _____	41
ÖZET _____	42
KAYNAKLAR _____	43

## G İ R İ Ő

DiŐhekimliđinin bütün dallarında yaygın biğimde kullanımıyla çok yakından tanıdağımız Metil Metakrilat (Methyl Metacrylate) esaslı polimerler, kemik dokusuna eŐit bir dirence sahip olduğundan tıbbın çeşitli dallarında da kullanım alanı bulmuŐtur. Ortopedik cerrahide yapay dizkapağı ve omuz eklemi yapımında, ortopedik protezlerin yapıŐtırılmasında bir ara maddesi olarak, kafa kemikleri ve vertebraların onarımında dolgu maddesi olarak, göz protezlerinde kullanılması dokularla doğrudan temasta olmasını gerektirmektedir.

Endüstride de çeşitli gereğlerin yapımında kullanılmaktadır.

Bu kadar geniŐ kullanım alanına sahip olması Metil Metakrilat (MMA) monomeriyle temasta olanlarda toksik etkileri endiŐe uyandırmaya devam etmektedir ve bu konuda araştırmaların sürüp gitmesine neden olmaktadır.

Tıbda kullanımları sırasında ortaya çıkan yan etkileri hakkında oluğu raporları olduğuca fazladır. Bu raporlarda kontakt dermatid<sup>1,2,3</sup>, allerjik stomatid<sup>4</sup>, solunum bozuklukları<sup>5</sup>, kardiyovasküler patolojilere<sup>6</sup> rastlanmıştır. Kardiyovasküler etkiler belirgin hipotansiyondan kardiyak aritmi<sup>6,8</sup>, koroner emboli<sup>9</sup> ve kardiyak arreste<sup>7,10,11</sup> kadar deđiŐmektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araŐtırmalar klinik uygulamada gözlenen bulguları geniŐ çapta desteklemektedir.

Bu konuda yapılan ilk araştırma Deichman<sup>12</sup> tarafından 1941 de yayınlanmıŐtır. Metil, Etil ve N-Butil metakrilat'ın toksisitesini araŐtıran bu araştırmada; tavşan, kobay ve sıçan kullanılmış ve oral yolla MMA verildi-

ğinde, sıçanlarda % 50 öldürücü doz (LD : 50) 8.41 cc/kg bulunmuştur.

Deri altına enjeksiyonla 13 cc/kg MMA verildiğinde 4 ile 48 saat içinde 10 hayvandan 8 inin öldüğü belirlenmiştir. Karın derisine damlatıldığında ise yerel iritasyon görüldüğü, bunun da 1 saat sonra kaybolduğu izlenmiştir. İntravenöz uygulandığında arteriyel basınçta ani bir düşüş ve solunum hızında artış görülmüştür. Aynı araştırmada 8 saat süre ile 14.3 mg/lt konsantrasyondaki MMA buharını soluyan hayvanların yaşadıkları, 19 mg/lt (4750 ppm) konsantrasyonda ise hayvanların tümünün 2.5 saatte öldükleri görülmüştür. Hayvanlarda, ölmeden önce solunum güçlüğü, reflekslerde kayıp, defekasyon ve ürinasyonda artma, müköz membranlarda zedelenme görülmüştür. Otopside hayvanların trakea, ve akciğerlerinde konjesyon, ödem, hemoraji ve anfizem görülmüştür. Oral yolla verilenlerde ise mide duvarında korozyon görüldüğü belirtilmiştir. Çalışmada histopatolojik tetkik yapılmamıştır.

1945'de Spealman, Main ve Haag<sup>13</sup> 40 adet fare, 12 adet kobay ve 6 adet köpeği deney hayvanı olarak kullanmışlardır. Hayvanların 99.3 mg/lt ve 65.5 mg/lt arasındaki konsantrasyonlardaki MMA buharını, 3-15 gün arasında ve günde 30 dakikadan 3 saate kadar değişen sürelerde solumaları sağlanmıştır. Sonuç olarak 3 saatlik soluma süresi için farelerde LD 50 : 55 mg/lt olarak saptanmıştır.

Öldürücü dozun saptanması çalışmaları Karpov<sup>14</sup>'un 1954'de yaptığı çalışma ile devam etmiş ve farelerde minimum öldürücü doz 13.1 mg/lt (3275 ppm) olarak saptanmıştır.

1964 'de Borzelleca ve arkadaşları<sup>15</sup> sıçanlarda 2 saatlik solunum süresinde LD 50 : 45-50 mg/lt (11250-12500 ppm) olarak bulmuşlardır.

MMA monomerini kısa süreli soluma için kararlı bir LD 50 bilgisine varılmayışını, önceki araştırmaların devamlı belirli bir konsantrasyonda

MMA buharı verecek gereçten yoksun olmalarına başlayan Tansy ve arkadaşları<sup>16</sup>, sıçanlar için 4 saatlik solunum süresinde LD 50 y. 7093 ppm olarak göstermişlerdir.

Metil Metakrilatın mide barsak sistemine etkilerinin araştırılması çalışmaları 1973 de Mir ve arkadaşlarının<sup>17</sup> Metakrilik asit ve çeşitli Metakrilat esterleriyle yaptıkları in vitro araştırma ile başlamıştır. Kobaydan izole edilen ince barsakların tutulduğu doku banyosuna Metil Metakrilat eklendiğinde barsak hareketlerinde azaltıcı etki yaptığı gözlenmiştir.

Aynı yıl Tansy ve arkadaşları<sup>18</sup> erkek sıçanlar üzerinde yaptıkları araştırmada, 10 ppm MMA konsantrasyonundaki buharın solunmasının mide hareketlerini yavaşlattığını ve 100 ppm MMA buharının ise mide hareketlerini aniden durdurduğunu gözlemişlerdir.

Bu grubun<sup>19</sup> 1974 yılında 93.6 mg/lt konsantrasyondaki MMA buharını 15 dakika soluyan anestezi edilmiş sıçanlarda yaptıkları araştırmada, mide hareketlerinin hem yüksekliğinde, hem de hızında ilk birkaç dakika içinde ani bir düşüş gözlenmiştir. Bu düşüş buhar kaynağı ortadan kaldırıldığında normale dönmüştür. Aynı yayın gönüllü tek bir öğrenci üzerinde yapılan bir çalışmayı da içermektedir. Denek tarafından belirlenmemiş konsantrasyonda MMA buharının solunması sırasında mide hareketlerinde azalma kaydedilmiştir.

Tansy ve arkadaşları<sup>20</sup> 1974 yılında yaptıkları araştırma sonucunun refleks olup olmadığını belirlemek için yaptıkları çalışmada, 2000 ppm konsantrasyonundaki MMA buharını anestezi edilmiş köpeklerin solumasıyla arteriyel kan basıncında geçici bir düşme ve mide barsak motor hareketlerinde belirli bir engelleme gözlenmiştir. Bu etkinin kardiyo-pulmoner yol ile olduğu belirtilmiştir.

1975 ve 1976 yıllarında yaptıkları invitro çalışmalarda MMA'ın sıçan uterus ve duodenal düz kas parçalarının kendiliğinden kasılma aktivitesini durdurduğunu gözlemişlerdir<sup>21,22</sup>.

Tansy ve grubunun<sup>23</sup> 1981 de yaptıkları in vitro çalışmada ise MMA'ın barsak düz kas parçalarının kendiliğinden kasılma aktivitesindeki durdurucu etkisinin, dual mekanizma yoluyla olduğunu belirtmişlerdir.

Metil Metakrilat monomerini, anestezi edilmiş köpeklerin soluması sağlandığında<sup>20</sup> ve intravenöz enjeksiyonu ile<sup>24,25</sup> geçici hipotansiyon oluştuğu gözlenmiştir. Bu bulgular başka araştırmacılar tarafından MMA'ın akut etkisi olarak yorumlanmaktadır<sup>26</sup>.

Halbuki 1979 da Dress, Tansy ve Smith<sup>27</sup>'in 100-400 ppm konsantrasyonlarındaki MMA buharı ile köpekler üzerinde yaptıkları araştırmada 3 aylık uygulama ve 1 aylık iyileşme sürecinden sonra diastolik ve sistolik kan basınçları, EKG, kalp ve solunum hızı, idrar ve kan bulgularını incelemişler, bulgularda önemli değişiklikler saptayamamışlardır.

Invitro bir çalışmada ise MMA monomeri damlatılan tavşan kalplerinde kardiak arrest oluşmuştur<sup>28</sup>.

McLaughlin ve arkadaşları<sup>29</sup> köpekler üzerinde yaptıkları araştırmada MMA monomerinin intravenöz enjeksiyonu ve yapay eklem protezi yerleştirilmesinden sonra, akciğerlerin monomerin temizlenmesinde primer organ olduğunu belirtmişlerdir.

Tansy ve arkadaşları<sup>30</sup> 1976 da yaptıkları araştırmada, haftada 5 gün, günde 8 saat 116 ppm konsantrasyonundaki MMA buharını soluması sağlanan sıçanlarda 3 ve 6 aylık deney gruplarında vücut, akciğer ve dalak ağırlıklarında, visseral ve derialtı yağ dokusunda azalma saptamışlardır. Araştırmada bundan başka serum alkalin fosfataz ve inorganik fosfat değerlerinde

artma, BUN (Kanda üre, Nütrojen) ve SGOT (serumda, glutamat oksalaasetat transaminaz) değerlerinde düşme saptanmıştır.

Ayrıca barsak geğirgenliği araştırılan bu araştırmada, geğirgenlikde azalma ve barsak boyutunun arttığı görölmüştür. Bu artmanın kas tonusundaki azalmaya bağlı olduğu ileri sürölmüştür.

Aynı grubun, saptanan bu bulguların yiyecek alımı ile ilgisi olup olmadığını amaçlayan 1980 yılında yayınladıkları diğer bir araştırmalarında ise<sup>31</sup>; 3 ve 6 ay süre ile günde 8 saat 116 ppm MMA buharını soluması sağlanan ratlarda vücut ağırlığı ve yağ padlerindeki azalmanın yiyeceği kısıtlanmış olan ratlarda meydana geldiği saptanmıştır. Yiyeceği kısıtlanan 3 aylık grupta serum alkalin fosfatasının yükselmiş olduğu saptanmıştır. 6 aylık grupta ise BUN ve SGOT, total serum proteini, kolesterol, Ca/P oranı önemli derecede artmıştır.

Tansy ve arkadaşlarının<sup>32</sup> 1980 yılında yayınladıkları bir başka araştırma serisinde, kesintisiz 56 saat 1000 ppm MMA buharını solumaları sağlanan ratların albümin, glukoz, BUN, SGOT, SGPT (serumda, glutamatprüvat transaminaz) de önemli derecede azalma görölmüştür. 3 ve 6 ay süre ile 116 ppm MMA buharı soluyan sıçanlar ile 56 saat durmadan 1000 ppm MMA buharını soluyan sıçanların kalp, böbrek, dalak, mide, ince barsak ve adrenal bezden alınan kesitlerin histopatolojik incelenmesinde belirgin değişikliklere rastlanamamıştır. En belirgin patoloji, akciğerlerde görölmüş, akciğer ödemi ve anfizeme bağlı parankimatöz değişiklikler saptanmıştır. 3 ve 6 aylık grupta bu belirtiler daha az görölmüştür. Fakat kontrol gruplarında da benzer birtakım değişiklikler gözlenmiştir. 116 ppm MMA buharını 6 ay süre ile soluyan ratlarda trakea epitelinde harabiyet gözlenmiştir. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde epitelin silialarının ve silialarla örtülü hücrelerin azaldığı saptanmıştır.



Benzer bir araştırma 61 saat 116 ppm ve 3 gün 400 ppm konsantrasyonlarında MMA kullanılarak kurbağalarda yapılmıştır. MMA soluması sağlanan kurbağalarda nazofarenks epitelinin morfolojik ve fonksiyonel değişikliğe uğradığı saptanmıştır. Aynı makalede 3 ay süre ile 116 ppm MMA buharını solumaları sağlanan sıçanların karaciğer histopatolojik kesitlerinde hepatositlerde şişme, sitoplazmalarının yapısında değişiklik, küçük fokal nekrozlar görülmüştür. Karaciğer yüzeyi nadiren benekli görüntü almıştır. Bu bulgular benzer şekillerde kontrol gruplarında da görüldüğünden bir kıyaslama yapılamamıştır. Bunun üzerine, karaciğer bulgularına bir yön verebilmek için farelerde bir araştırma yapılmıştır. 160 saat 100 ve 400 ppm MMA buharını soluması sağlanan farelerde Nembutal ile uyutulma ve uyuma zamanının etkilenip etkilemediğine bakılarak karaciğer fonksiyon testi yapılmıştır. Uykuya geçiş ve uyuma zamanında belirgin azalma görülmesine rağmen bunun karaciğer harabiyetini destekleyici bulgu olmadığı belirtilmiştir.

Metil Metakrilat buharının kardiyopulmoner sisteme etkilerini inceleyen Blanchet, Mc Reynolds ve Bowman<sup>33</sup>'in 1980 yılında yayınladıkları çalışmada deney hayvanı olarak 12 sıçan kullanılmıştır. Deney grubunu oluşturan 8 sıçan günde 20 dakika süre ile 3 ve 6 hafta MMA buharının bulunduğu yere konulmuştur. Deney sonunda yapılan histopatolojik incelemelerde, akciğerlerde peribronşiyoller lenf folliküllerinde büyüme, ödem, anfizem ve perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonu görülmüştür. Aynı çalışmanın kardiyopulmoner sonuçları 1982'de yayınlanmış<sup>34</sup> ve sıçanlarda sistolik kan basıncında önce bir düşme daha sonra bir artma, EKG'de değişiklikler, solunumda ve kalp hızında artma gözlenmiştir.

Innes, Tansy ve Martin<sup>35</sup> yaptıkları çalışmada sıçanların tek doz halinde 60 dakika süreyle 400 ppm konsantrasyonunda MMA buharını solumasını sağlamışlar ve 30 dakika dinlenme periodundan sonra, beyinlerine stereotaksik olarak yerleştirilen mikroelektrodlardan alınan kayıtlarda lateral

hipotalamus ve santral hippokampus bölgelerinde MMA buharına hassas hücreler saptamışlardır.

Hodge ve arkadaşları<sup>36</sup>, havadaki konsantrasyonu 116 ve 400 ppm olan MMA buharını 60 saat soluyan hamile farelerin fetuslarında yaptıkları araştırmada, teratojen etki veya total erime saptayamamışlardır.

Metil Metakrilat ile hücresel seviyede in vitro olarak yapılan araştırmalarda sıçan karaciğer hücrelerindeki mitokondrilerde oksidatif fosforilasyonun engellendiği<sup>37</sup>, kurbağa derisinde yapılan diğer bir araştırmada ise aktif transportunun durduğu<sup>38</sup> saptanmıştır.

Dişhekimliği öğrencileri arasında benzer semptomlarla belirgin aynı tip rahatsızlıkların sık görülmesi (Gastirit ve ülseratif mide şikayetleri, psişik bozukluklar, akciğer enfeksiyonları gibi) toksik olduğunu bildiğimiz MMA buharının laboratuvar havasındaki konsantrasyonunu saptamamıza neden olmuştur. Yaptığımız bir ön çalışmada çok düşük konsantrasyonun elde edilmesi ve kaynaklarda genellikle çok büyük dozların denenmesi, düşük dozdaki MMA buharının etkilerini araştırmaya yöneltmiştir. Bu araştırmayı yapmaktaki amacımız düşük dozlarda MMA buharının çeşitli organlar üzerinde yaptığı etkinin incelenmesidir.

## G E R E Ç v e Y Ö N T E M

Araştırmamızda öncelikle, kullanacağımız deney hayvanlarına uygulanacak günlük dozun saptanması amacıyla bir ön çalışma yapılmıştır. Bu ön çalışma iki aşamalıdır.

1) Diş protez teknisyenlerinin Metil Metakrilat'ı kullandığı anda laboratuvar havasında oluşan MMA buharının konsantrasyonunun saptanması.

2) Deney hayvanlarının deney süresinde konuldukları kafes havasının belirli süre aynı konsantrasyonda MMA buharı içermesinin sağlanması.

Araştırmamızda Metil Metakrilat monomeri olarak sıcak akril likidi kullanılmış, konsantrasyonlar gaz kromatografisinde saptanmıştır.

### 1-) Laboratuvar havasındaki MMA konsantrasyonunun saptanması :

Araştırmamızda kullandığımız deney hayvanlarına uygulanacak günlük doz ve uygulama süresi, diş teknisyenlerinin MMA buharına maruz kalarak çalıştıkları akril tepimi aşaması örnek alınarak belirlenmiştir. Fakültemiz laboratuvarında, teknisyenin çalışma konumundan alınan hava örnekleri ölçülmüştür. Teknisyenin işlerin en yoğun olduğu dönemlerde günde ortalama 1 saat akril buharına maruz kaldığı da saptanmıştır.

10 gün süre ile laboratuvar havasından akril tepimi işleminin çeşitli zamanlarında kısa aralıklarla enjektörle alınan hava örnekleri gaz kromatografisine verilerek MMA'ı belirleyen pikler elde edilmiştir. Elde edilen pikler ölçülerek oluşturdukları üçgen alanlar hesaplanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1 : Deney günlerinde gaz kromatografisinden elde edilen piklerin alanları.

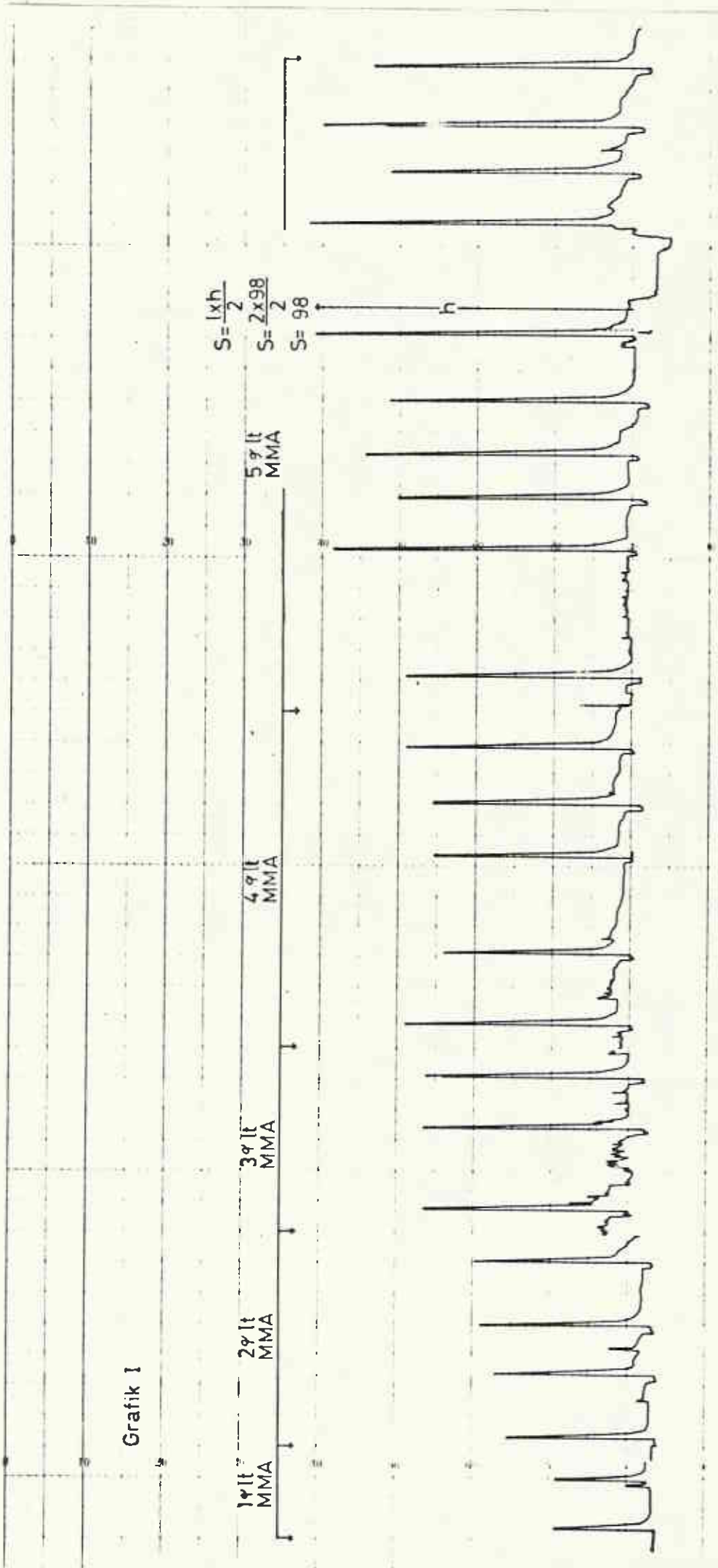
Deney Günleri	Piklerin Alanı (mm <sup>2</sup> )
1	11.5 12
2	35 35.5
3	12 11.5
4	20
5	64 63
6	49
7	44 46
8	78 83 73
9	56 55
10	68 69

$\bar{X} = 78 \text{ mm}^2 \approx 0.45 \text{ ppm}$

Elde edilen değerlerin kaç ppm'e karşı geldiğinin belirlenmesi için bir kalibrasyon eğrisi çizilmesine gerek duyulmuştur.

MMA kalibrasyon eğrisinin elde edilmesi :

11.2 litre hacminde boş cam balon içine sırasıyla 1, 2, 3, 4, 5 µlt MMA damlatılıp, buharlaşması sağlandıktan sonra alınan bileşim örneklerinin gaz kromatografisine verilmesi ile kromatograf kağıdına MMA'ı belirleyen pikler elde edilmiştir (Grafik I).



Grafik 1

GRAFIK I.

Damlatılan her  $\mu\text{lt}$  için balonda oluşan MMA konsantrasyonunun ppm olarak hesaplanan değerleri ve grafikte oluşan piklerin hesaplanan alanlarının ortalamaları  $\text{mm}^2$  olarak Tablo II de verilmiştir. Tablodaki MMA konsantrasyon değerleri bir koordinat sisteminin X eksenine, piklerin alan ortalamaları Y eksenine yerleştirilerek kalibrasyon eğrisi elde edilmiştir (Grafik II).

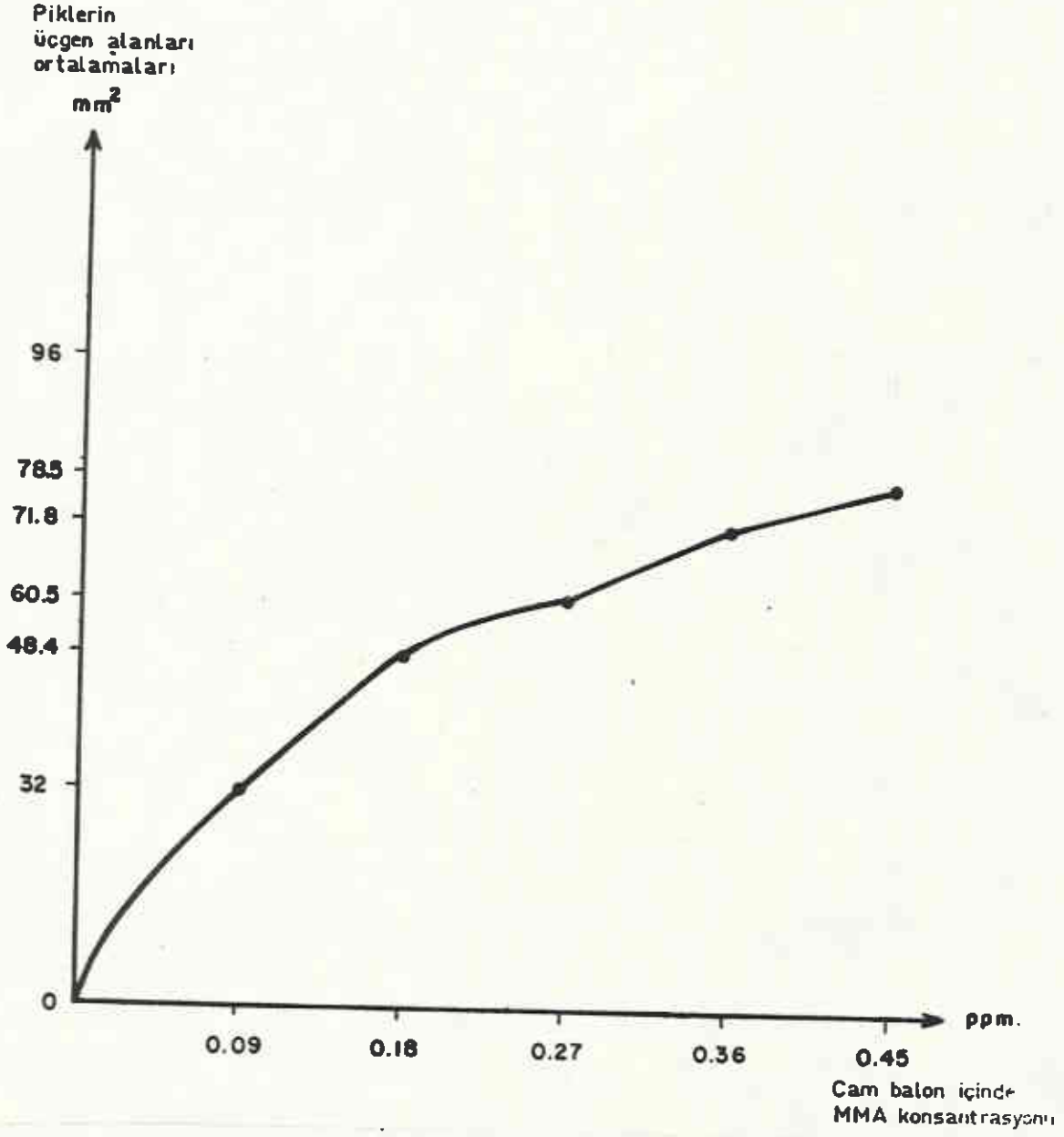
Bu eğri yardımıyla üçgen alanı bilinen her pikin kaç ppm MMA içerdiği kolayca saptanmıştır.

Tablo II.

Balonun Hacmi (lt)	Damlatılan MMA miktarı ( $\mu\text{lt}$ )	Balon içindeki MMA konsantrasyonu (ppm)	Ölçülen piklerin alan ortalaması ( $\text{mm}^2$ )	
1)	11.2	1	0.09	32.0
2)	"	2	0.18	48.4
3)	"	3	0.27	60.5
4)	"	4	0.36	71.8
5)	"	5	0.45	78.5

Çalışmamızda toksik etkiyi araştırma amaçlandığı için MMA konsantrasyonunun en yüksek değerinin kullanacağımız doz olarak alınması uygun görülmüştür. Ölçüm günlerinde ulaşılan en yüksek değer olan  $78 \text{ mm}^2$ 'nin kalibrasyon eğrisinde yaklaşık 0.45 ppm olduğu okunmuştur.

Böylece araştırmamızda kullanılacak MMA buharının konsantrasyonu 0.45 ppm olarak belirlenmiştir.



GRAFİK II : MMA Kalibrasyon Eğrisi.

2) Deney hayvanlarının deney süresinde (günde 1 saat) konuldukları kafes havasının 0.45 ppm konsantrasyonunda MMA içermesinin sağlanması :

0.45 ppm gibi çok düşük dozda MMA buharını elde etmek için, buharlaşmayı yavaşlatacak, eczacılıkta ilaç kapsülü yapımında kullanılan, sıçanlar için oral LD: 43.6 gr/kg olan, yoğunluğu fazla (d: 1.110-1.140), Polyethylene Glycol (PEG) 400 kullanılmıştır. 2 litrelik bir cam balon içine 1 litre PEG konularak, 2.25 ml MMA damlatılmıştır. Bu karışım içinden dakikada 10 litre hızla oksijen geçirilmiştir.

Böylece 2 saat boyunca ortalama 0.45 ppm MMA içeren MMA + O<sub>2</sub> karışımı oluşturan bir sistem elde edilmiştir.

Deneyimizde 25x25x50 cm boyutlarında özel tahta kafesler kullanılmış ve hayvanların 1 saatlik deney süresince dakikada 10 lt. lik karışımı solunmaları sağlanmıştır (Resim 1).



Resim 1 : Deneyde kullanılan sistem.

Resim 1'de görüldüğü gibi kafeslerin üst kapaklarında aynı çapta 2 delik bulunmaktadır. Böylece bir delikten dk. 10 litre hızla MMA + O<sub>2</sub> karışımı kafese girerken, diğer delikten hayvanların solunumu sonucu kafes



içinde oluşan  $CO_2$ 'in aynı hızla dışarıya çıkmasına olanak sağlamıştır.  $O_2$  tüplerine bağlı manometreler rotametre aracılığı ile dk. 10 lt. hıza göre ayarlanmışlardır.

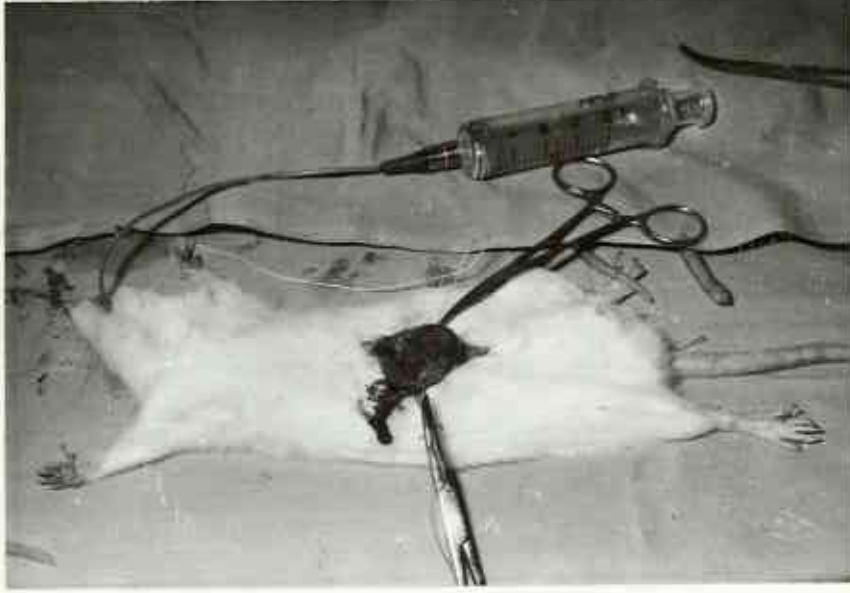
Deneyimiz Hacettepe Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezinde, ağırlıkları 120-160 gr arasında değişen erkek Swiss Albino sıçan ile yapılmıştır. Bu amaçla her biri 10 hayvandan oluşan 6 grup oluşturularak 60 sıçan kullanılmıştır. Bunlardan 30 sıçan kontrol gruplarını, 30 sıçan ise deney gruplarını oluşturmuştur.

Ancak deneyin 3'ncü haftasında aşağıdaki listeden görüldüğü gibi çeşitli gruplardan 5 hayvanın dişi olduğu anlaşıldığı için deney dışı bırakılmış, deneye toplam 55 erkek sıçan ile devam edilmiştir.

Deney süreleri 4, 8, 12 hafta olarak saptanmıştır :

- 4 Haftalık Kontrol grubu (K I) : 10 hayvandan oluşan bu grup günde 1 saat süre ile haftada 5 gün, 4 hafta PGE +  $O_2$  karışımı solmuştur.
- 4 Haftalık Deney grubu (D I) : 10 hayvandan oluşan bu grup günde 1 saat süre ile haftada 5 gün, PEG + MMA +  $O_2$  karışımını solmuştur.
- 8 Haftalık Kontrol Grubu (K II) : 8 hayvandan oluşan bu grup günde 1 saat süre ile haftada 5 gün, 8 hafta PEG +  $O_2$  karışımını solmuştur.
- 8 Haftalık Deney grubu (D II) : 10 hayvandan oluşan bu grup günde 1 saat süre ile 8 hafta, PEG + MMA +  $O_2$  karışımını solmuştur.
- 12 Haftalık Kontrol Grubu (K III) : 9 hayvandan oluşan bu grup günde 1 saat süre ile haftada 5 gün 12 hafta PEG +  $O_2$  karışımını solmuştur.
- 12 Haftalık Deney Grubu (D III) : 8 hayvandan oluşan bu grup günde 1 saat süre ile haftada 5 gün 12 hafta PEG + MMA +  $O_2$  karışımını solmuştur.

Hayvanlar deney süreleri sonunda 48 saatlik açlığı takiben intraperitoneal 40 mg/kg Nembutal ile uyutulmuştur. Orta çizgi insizyonu ile karın açılmış, mide alt ucu bağlanmış ve oral sonda yardımı ile midelerine 2 cc % 0.9 NaCl verilmiştir (Resim 2).



Resim 2 : Oral sonda ile mide-  
sine 2 cc % 0.9 NaCl  
doldurulmuş sıçan.

Daha sonra özofagus alt ucu bağlanmış, 30 dk. beklenildikten sonra mide çıkarılarak mide içeriği bir tüpte toplanmıştır. Linosier<sup>39</sup> yöntemi ile mikro büret kullanılarak total HCl asit değerlerinin ölçümü için saklanmıştır. Daha sonra mide açılıp gözle ve disseksiyon mikroskobu ile kontrol edilmiş gözlemler kaydedilerek değerlendirilmiştir (Resim 3). Disseksiyon mikroskobuyla saptanan mukozal değişikliklerin olduğu bölgelerden histopatolojik tetkik için örnekler alınarak % 10 luk formolde tesbit edilmiştir.

Daha sonra kalbin sol karıncığından kan alınmış ve serumu ayrılarak gastrin tayini için -20°C de saklanmıştır. Hayvanların trakea, akciğer, kalp, böbrek, karaciğer ve beyinleri çıkarılarak histopatolojik incelemeler için % 10 luk formolde tesbit edilmiştir. Alınan kesitler Hematoksi-len Eosin (H.E.) ile boyanmış ve ışık mikroskobu ile incelenmiştir.

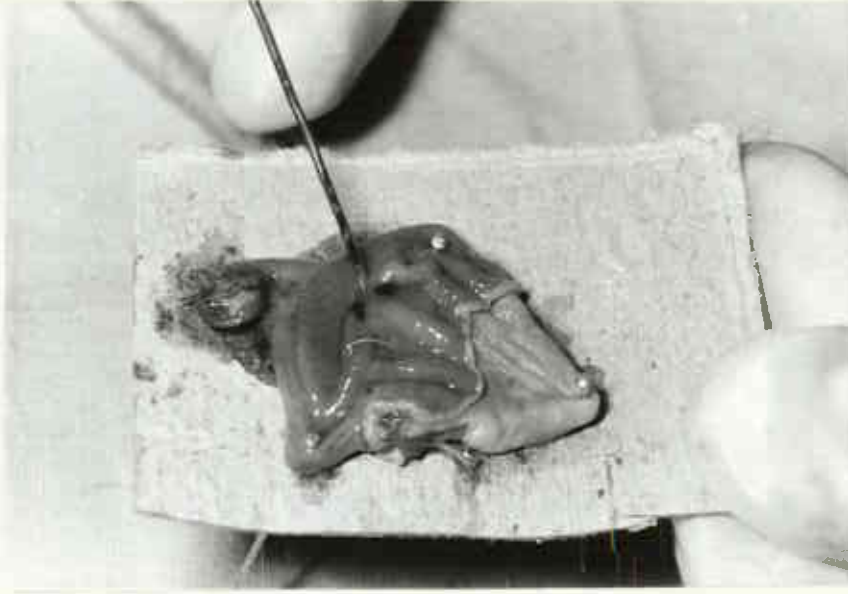
-20°C de saklanan serumlarda Clinical Assays firmasının "Gamma (<sup>125</sup>I) Gastrin Radioimmunoassay Kit"i kullanılarak "Nükleer Chicago Automatic Gama Well Counting" sisteminde gastrin miktarları tayin edilmiştir.

Mide total HCl asit ve serum gastrin değerleri istatistiksel olarak iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi uygulanarak, histopatolojik bulgular ise Fisher'in Ki-kare kesin testi uygulanarak değerlendirilmiştir<sup>40</sup>.

## B U L G U L A R

### Mide disseksiyon mikroskobu inceleme bulguları :

MMA solunması sonrası deney grubu hayvanları midelerinin disseksiyon mikroskobunda incelenmesinde 4 haftalık grupta 10 hayvandan 7'sinde, 8 haftalık grupta 10 hayvandan 5'inde, 12 haftalık grupta 8 hayvandan 1'inde ülser'e (epitel erozyon + peteşi) rastlanmıştır (Resim 3).



Resim 3 : 4 haftalık deney grubu sıçan mide-sinde ülser.

Kontrol gruplarında ise 4 haftalık grupta 1 hayvanda, 8 haftalık grupta 1 hayvanda epitelde erozyona rastlanmıştır. 12 haftalık grupta herhangi bir patoloji saptanmamıştır.

### Mide total HCl asit bulguları :

Total HCl asit değerleri  $\mu\text{Eq/l/dk}$  olarak Tablo III de gösterilmiştir. 12 haftalık kontrol grubu mide asit değerleri kaybolduğu için tabloda gösterilememiştir. 8 haftalık deney grubunda çok yüksek olan 1-7-10 no'lu denek asitleri istatistiksel hesaplamalardan çıkarılmıştır.

Tablo III : Kontrol ve deney grupları mide Total HCl asit değerleri.

Denek No	$\mu\text{Eq/lt/dk}$ olarak mide total HCl asit değerleri.					
	K I	D I	K II	D II	K III	D III
1	10.0	6.66	Alınamadı	42.5		26.6
2	20.0	10.0	8.3	13.3		10.6
3	13.33	13.3	18.3	10.0		9.6
4	23.3	33.3	6.66	16.6		8.0
5	30.0	10.0	11.6	26.6		8.0
6	23.3	33.3	26.6	23.3		5.83
7	16.6	13.3	11.6	35.0		10.0
8	18.3	23.3	6.66	6.66		6.6
9	26.6	13.3		16.6		
10	10.0	13.3		45.8		
Ortalama X	19.14	16.97	12.81	16.151		10.6

Kontrol grupları asit değerleri karşılaştırması ve önemlilik testi Tablo IV de gösterilmiştir. 4 haftalık kontrol grubu asit değerleri, 8 haftalık kontrol grubu asit değerleri ile karşılaştırıldığında azalış önemli bulunamamıştır. 12 haftalık kontrol grubu asit değerleri olmadığı için kıyaslanamamıştır.

Tablo IV : Kontrol ve deney grupları 4-8-12 haftalık total HCl asit değerleri karşılaştırılması.

	Ortalama	Standart sapma	Standart Hata	n	t	p
K I	19.14	6.8	2.15	10	1.81	>0.05
K II	12.82	7.29	2.76	7		
D I	16.98	9.61	3.04	10	0.200	>0.05
D II	16.151	7.03	2.66	7		
D I	16.98	9.61	3.04	10	1.66	>0.05
D III	10.60	6.66	2.36	8		
D II	16.151	7.03	2.66	7	1.56	>0.05
D III	10.60	6.66	2.36	8		

Deney grupları asit değerleri karşılaştırılması ve önemlilik testi Tablo IV de gösterildiği gibi olup 4 haftalık deney grubu asit değerleri 8 haftalık deney grubu asit değerleri, 12 haftalık deney grubu asit değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında azalış önemli bulunmamıştır.

Tablo V : Kontrol grupları total HCl asit değerlerinin deney grupları ile karşılaştırılması.

	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	n	t	p
K I	19.14	6.80	2.15	10	0.582	>0.05
D I	16.97	9.61	3.04	10		
K II	12.81	7.29	2.75	7	0.872	>0.05
D II	16.15	7.03	2.65	7		

Deney gruplarının asit değerlerinin kontrolleri ile karşılaştırılması ve önemlilik testi Tablo V de gösterildiği gibidir. 4 haftalık kontrol grubu asit değerleri, 4 haftalık deney grubu asit değerleri ile kıyaslandığında azalış önemli bulunamamıştır. 8 haftalık kontrol grubu asit değerleri, 8 haftalık deney grubu asit değerleri ile kıyaslandığında artış önemli bulunamamıştır. 12 haftalık kontrol grubu değerleri olmadığı için 12 haftalık deney grubu ile kıyaslanamamıştır.

Serumda gastrin bulguları :

Bütün grupların serumda gastrin bulguları pg/ml olarak Tablo VI da gösterilmiştir.

Tablo VI : Kontrol ve deney grupları serum gastrin değerleri.

Denek No	pg/ml olarak serum gastrin değerleri					
	K I	D I	K II	D II	K III	D III
1	140	280	230	210	290	220
2	220	360	210	140	340	230
3	200	270	160	380	390	220
4	110	300	120	230	190	200
5	170	340	98	220	300	200
6	230	280	220	200	240	190
7	100	250	190	280	180	220
8	120	280	220	190	180	230
9	90	270		240	260	
10	145	260		330		
Ortalama $\bar{X}$	152.5	289.0	181.0	242.0	263.33	213.75

Kontrol grupları gastrin değerleri karşılaştırılması ve önemlilik testi Tablo VII de gösterilmiştir. 4 ve 8 haftalık kontrol grupları gastrin değerleri arasındaki artış önemli bulunamamıştır. 4 ve 12 haftalık kontrol grupları ile 8 ve 12 haftalık kontrol grupları gastrin değerleri arasındaki artış ise önemli bulunmuştur.

Tablo VII : Kontrol ve deney grupları 4-8-12 haftalık gastrin değerleri karşılaştırılması.

	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	n	t	p
K I	152.5	50.4	15.94	10	-1.20	> 0.05
K II	181.0	49.87	17.64	8		
K I	152.5	50.4	15.94	10	-3.77	< 0.01
K III	263.3	73.99	24.66	9		
K II	181.0	49.87	17.64	8	-2.72	< 0.05
K III	263.3	73.99	24.66	9		
D I	289.0	35.103	11.10	10	1.89	> 0.05
D II	242.0	70.52	22.30	10		
D I	289.0	35.103	11.10	10	6.11	< 0.01
D III	213.75	15.06	5.32	8		
D II	242.0	70.52	22.30	10	1.23	> 0.05
D III	213.75	15.06	5.32	8		



Deney grupları gastrin değerleri karşılaştırılması ve önemlilik testi Tablo VII de gösterildiği gibidir, 4 ve 8 haftalık deney grupları gastrin değerleri arasındaki azalış ile 8 ve 12 haftalık deney grupları gastrin değerleri arasındaki azalış önemli bulunamamıştır. 4 ve 12 haftalık deney grupları gastrin değerleri arasındaki azalış önemli bulunmuştur.

Tablo VIII : Kontrol grupları gastrin değerlerinin deney grupları ile karşılaştırılması.

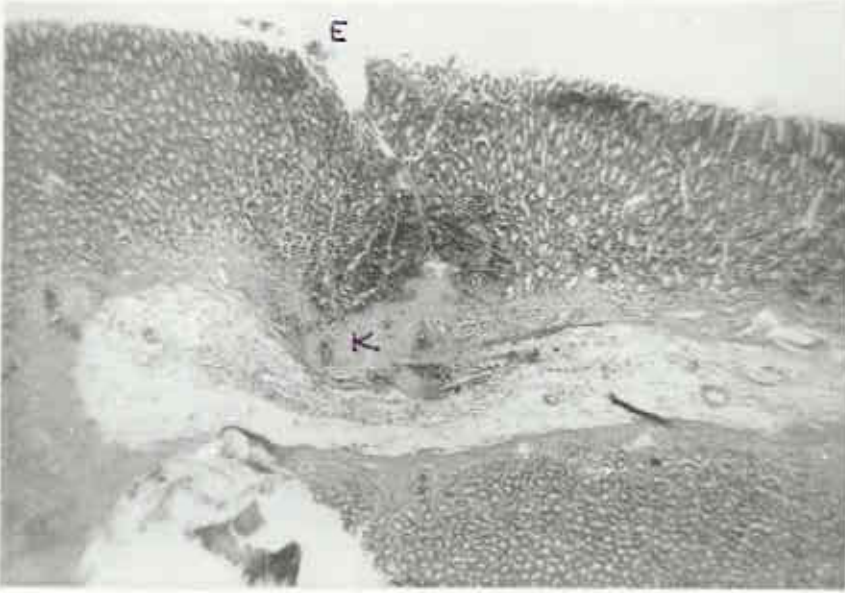
	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	n	t	p
K I	152.5	50.4	15.93	10	7.027	<0.01
D I	289.0	35.103	11.10			
K II	181.0	49.87	17.63	8	2.145	<0.05
D II	242.0	70.52	22.30	10		
K III	263.33	73.99	24.66	9	1.965	>0.05
D III	213.75	15.06	5.32	8		

Deney gruplarının gastrin değerleri kontrolleri ile karşılaştırıldığında 4 haftalık kontrol grubu gastrin değerleri ile deney grubu gastrin değerleri arasındaki artış önemli bulunmuştur. 8 haftalık kontrol grubu gastrin değerleri ile deney grubu gastrin değerleri arasındaki artış yine önemli bulunmuş, ancak 12 haftalık kontrol ve deney grupları gastrin değerleri arasındaki azalış önemli bulunamamıştır (Tablo VIII).

### Histopatolojik Bulgular

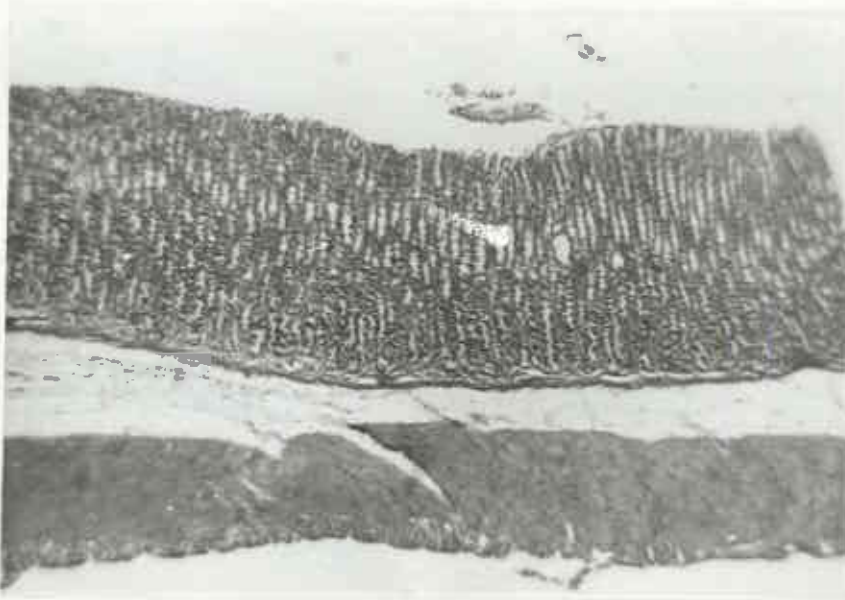
#### MİDE

4 haftalık deney grubunda 10 hayvandan 7 sinde yüzeyel epitelde aşırı derecede harabiyet ile karakterize erosiv gastrit dikkati çekmiştir. Lamina propria, submukoza ve muskularis mukozada şiddetli kanamalar ile karakterize hemorajik gastrit görülmüştür (Resim 4). Aynı grubun kontrolünde ise yalnızca bir hayvanda yüzeyel epitelde erozyon görülmüştür.



Resim 4 : 4 haftalık deney grubu mide kesiti. H.E. X60

E : Yüzeyel epitelde erozyon  
K : Lamina propria, submukoza ve muskularis mukozada kanama.



Resim 5 : 4 haftalık kontrol grubu mide kesiti. Yüzey epitel ve diğer tabakalar normal görünümde. H.E. X60

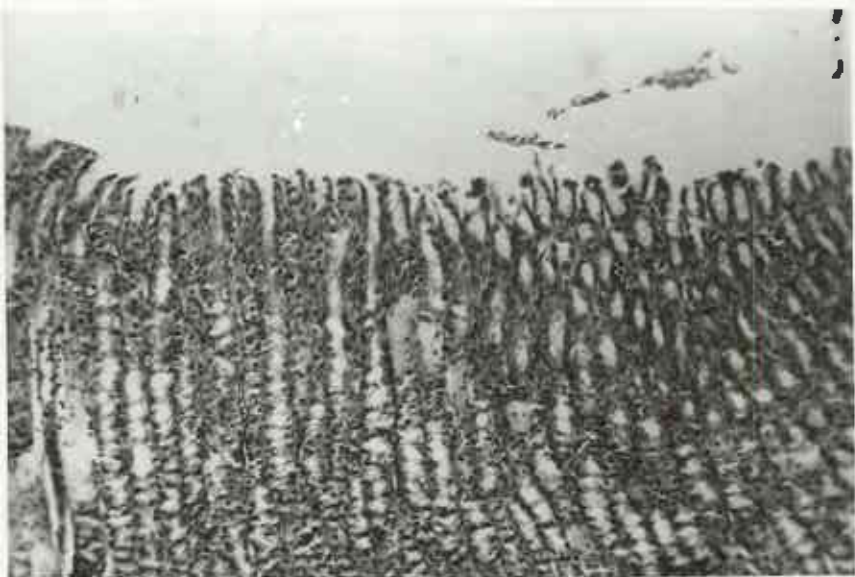
8 haftalık deney grubunda, 10 hayvandan 2 sinde yüzeyel epitelde erozyon, 5'inde lamina propria, submukoza ve muskularis mukozada kanama görülmüştür (Resim 6). Aynı grubun kontrolünde ise 1 hayvanda yüzeyel epitelde erozyon görülmüştür. Diğer hayvanlar normal bulunmuştur.

12 haftalık deney grubunda, 7 hayvandan 1'inde submukozada kanama görülmüştür. Yüzeyel epitel normal bulunmuştur (Resim 8).

Aynı grubun kontrolünde herhangi bir patolojiye rastlanamamıştır (Resim 9).



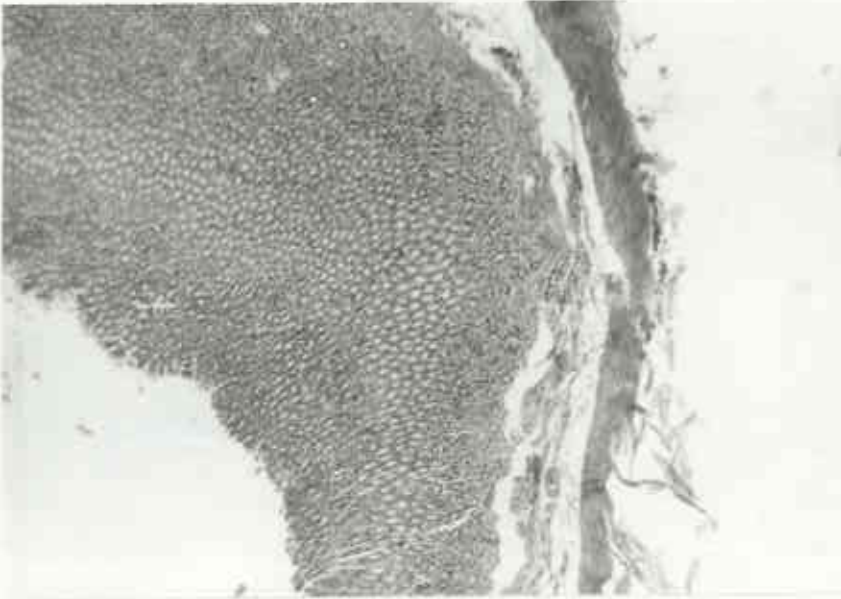
Resim 6 : 8 haftalık deney grubu mide kesiti. H.E. X150  
LP : Lamina propriada kanama



Resim 7 : 8 haftalık kontrol grubu mide kesiti, lamina propria normal görünümde. H.E. X150



Resim 8 : 12 haftalık deney grubu mide kesiti. H.E. X60  
K : Submukozada kanama



Resim 9 : 12 haftalık kontrol grubu mide kesiti. Submukoza normal görünümde. H.E. X60

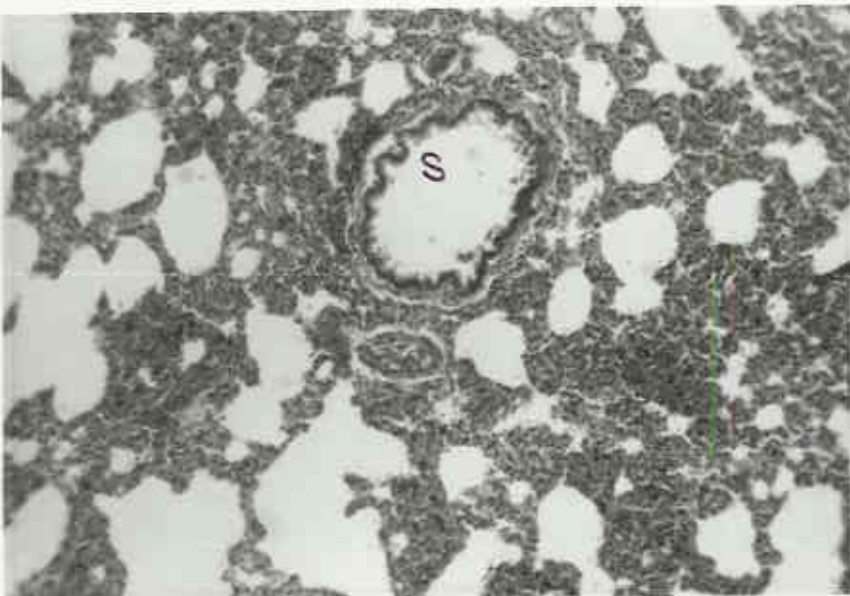
Deney gruplarının kontrolleriyle karşılaştırması ve önem testi sonuçları Tablo IX da gösterilmiştir. Ülseratif değişiklikler olarak tanımlanan bulgular 4 haftalık deney grubunda (DI) önemli bulunmuş ( $p < 0.05$ ), 8 ve 12 haftalık gruplarda ise (D II ve D III) önemli bulunamamıştır.

Tablo IX : Deney ve kontrol grupları mide bulgularının karşılaştırılması.

	Ülseratif değişiklikler		Toplam		
	Olan	Olmayan			
D I	7	3	10	P=0.0099	P < 0.05
K I	1	9	10		
Toplam	8	12	20		
D I	5	5	10	P=0.120	P > 0.05
K II	1	7	8		
Toplam	6	12	18		
D III	1	7	8	P=0.470	P > 0.05
K III	0	9	9		
Toplam	1	16	17		

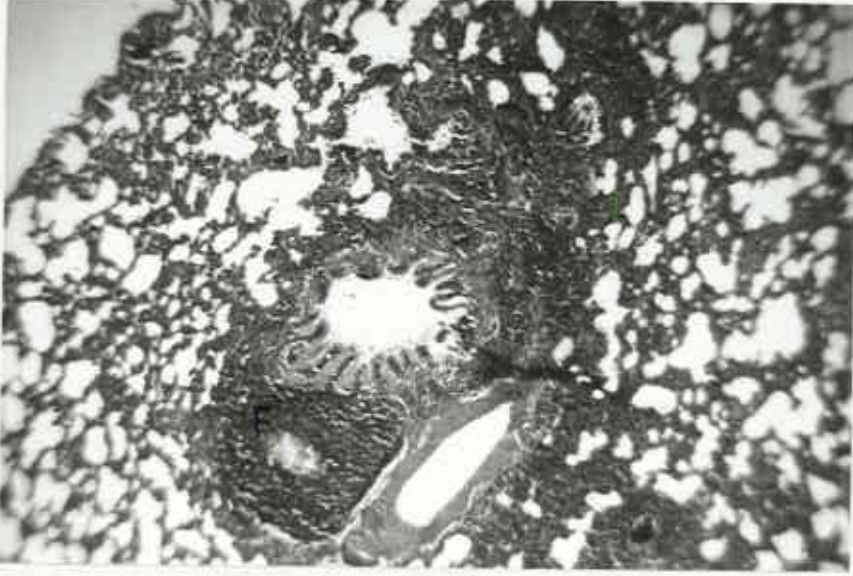
AKCİĞER ve TRAKEA :

4 haftalık deney grubunda, 10 hayvandan 7'sinde peribronşiyoller lenf foliküllerinde hiperplazi, bronş epitelisi siliyumlarında yer yer silinme, 2 sinde kapiller respiratoryuslarda hiperemi görülmüştür (Resim 10). 2 hayvanda trakea epitelisi siliyumlarında silinme görülmüştür (Resim 14).



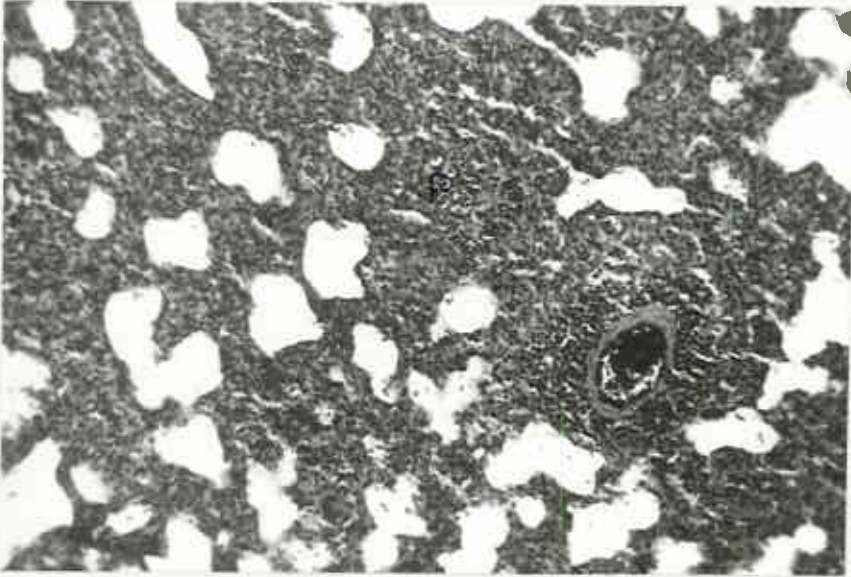
Resim 10 : 4 haftalık deney grubu akciğer kesiti. H.E. X60

S : Bronş epitelisi siliyumlarında silinme.



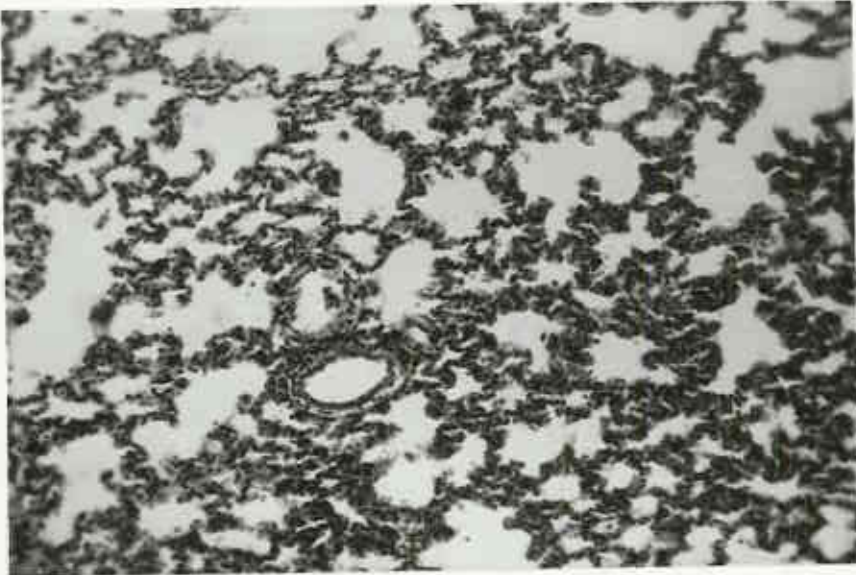
Resim 11: 12 haftalık deney grubu akciğer kesiti.  
H.E. X60

F : Peribronşiyoler lenf folliküllerinde hiperplazi.

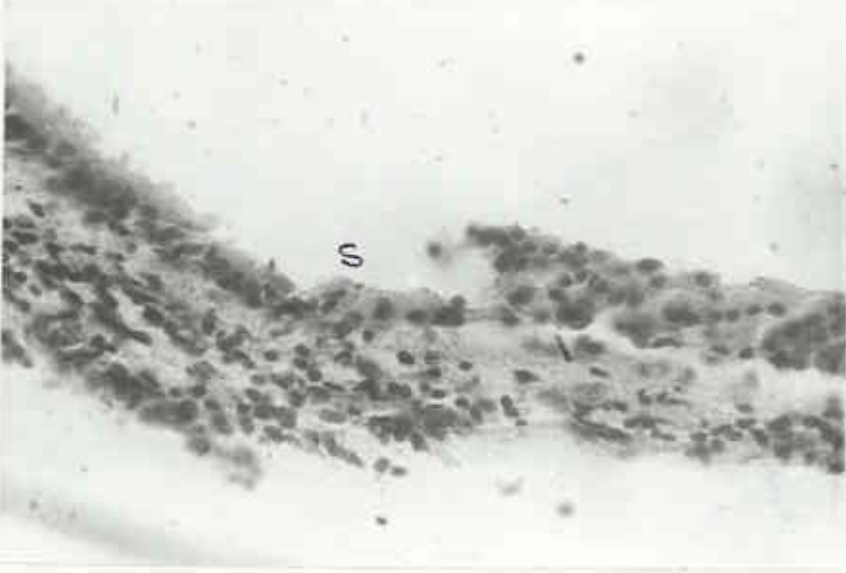


Resim 12: 12 haftalık deney grubu akciğer kesiti. H.E. X150

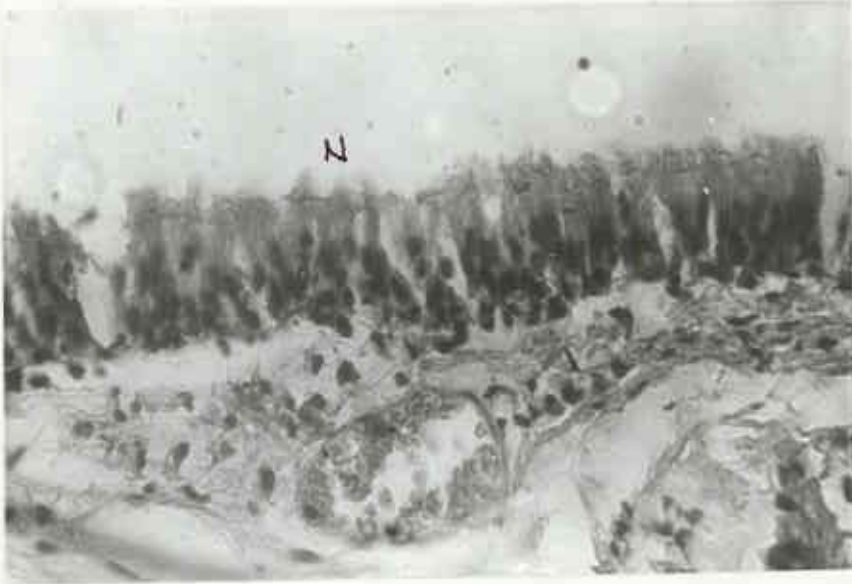
F : İntersiyal pnömoni



Resim 13: 12 haftalık kontrol grubu akciğer kesiti. Dokular normal görünümde.  
H.E. X150



Resim 14: 4 haftalık deney grubu trakea kesiti. H.E. X600  
S : Trakea epiteli siliyumlarında silinme.



Resim 15: 4 haftalık kontrol grubu trakea kesiti. H.E. X600  
N : Normal trakea epiteli siliyumları.

8 haftalık deney grubunda 8 hayvanda peribronşiyoler lenf foliküllerinde hiperplazi ve bronş epiteli siliyumlarında yer yer silinme, hayvanların tümünde kapiller respiratoryuslarda hiperemi, 5 hayvanda trakea epiteli siliyumlarında silinme görülmüştür.

12 haftalık deney grubunda 8 hayvandan 4'ünde peribronşiyoler lenf foliküllerinde hiperplazi, bronş epiteli siliyumlarında yer yer silinme görülmüştür. Bir hayvanda intersisial pnömoni saptanmıştır (Resim 11 ve 12). Trakea kesitleri ise normal görülmüştür.

4 haftalık kontrol grubu hayvanların akciğer ve trakea kesitleri normal görülmüştür (Resim 15).

8 haftalık kontrol grubunda 2 hayvanda, 12 haftalık kontrol grubunda 1 hayvanda peribronşiyoller lenf foliküllerinde hiperplazi saptanmıştır. Diğer hayvanların akciğer ve trakea kesitleri normal görülmüştür (Resim 13).

Tablo X : Deney ve kontrol grupları akciğer bulgularının karşılaştırılması.

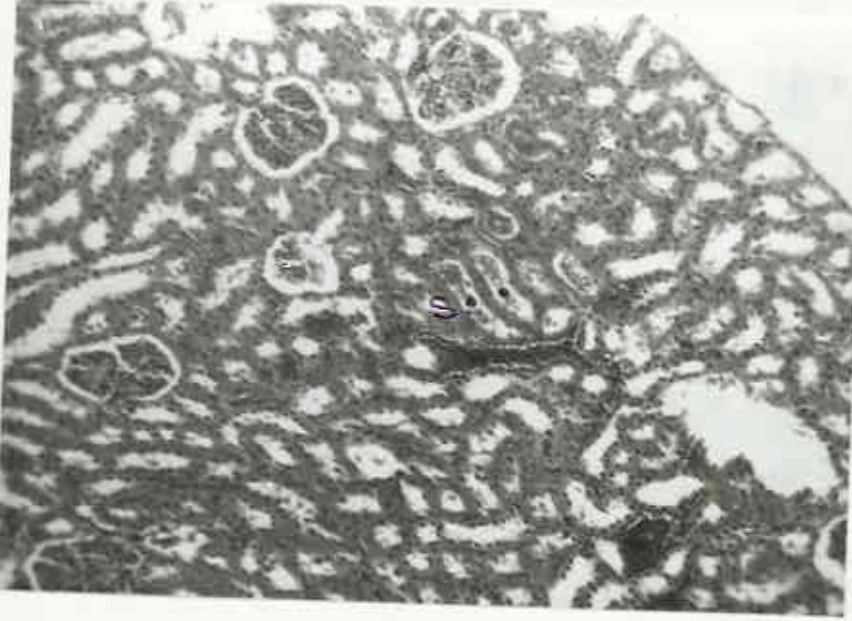
	Akciğerlerde dejeneratif değişiklik		Toplam		
	Olan	Olmayan			
D I	7	3	10	P=0.0015	P < 0.05
K I	0	10	10		
Toplam	7	13	20		
D II	8	2	10	P=0.011	P < 0.05
K II	2	6	8		
Toplam	10	8	18		
D III	4	4	8	P=0.111	P > 0.05
K III	1	8	9		
Toplam	5	12	17		

Tablo X da görüldüğü gibi deney ve kontrol grupları akciğerlerindeki dejeneratif bozukluklar karşılaştırıldığında 4 ve 8 haftalık deney grubundaki bulgular önemli bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). 12 haftalık grup bulguları önemli bulunmamıştır.

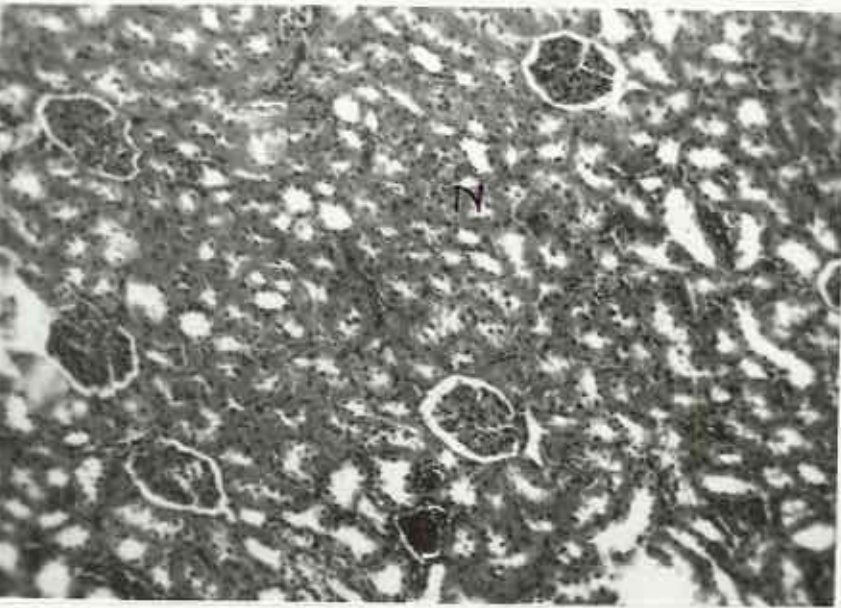


BÖBREK :

4 haftalık deney grubunda, 10 hayvandan 7'sinde tübülüs lümenlerinde plazmatik kitleler ve hyalin silindirleri olduğu, bir hayvanda da intertübüler kanama saptanmıştır (Resim 16).

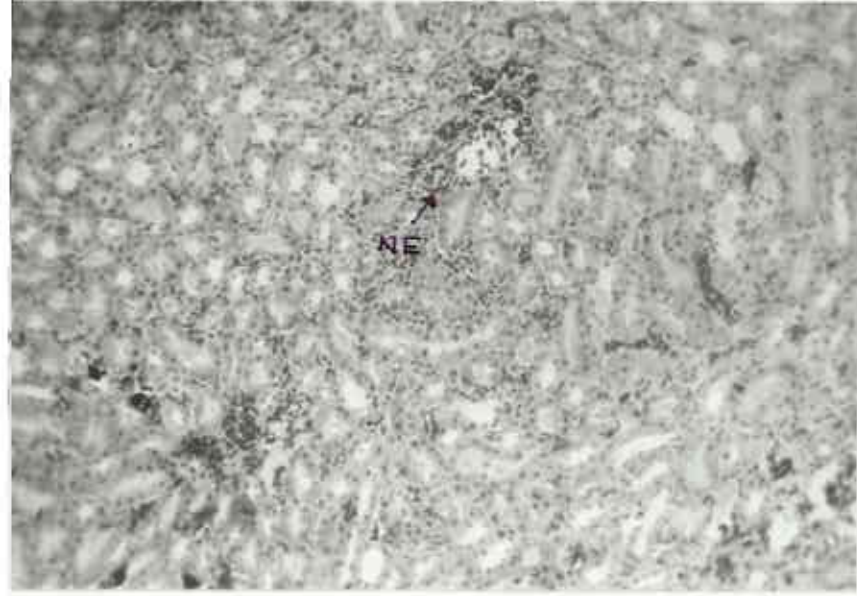


Resim 16: 4 haftalık deney grubu böbrek kesiti. H.E. X150  
S : Tübülüs lümenlerinde plazmatik kitleler ve hyalin silindirleri.



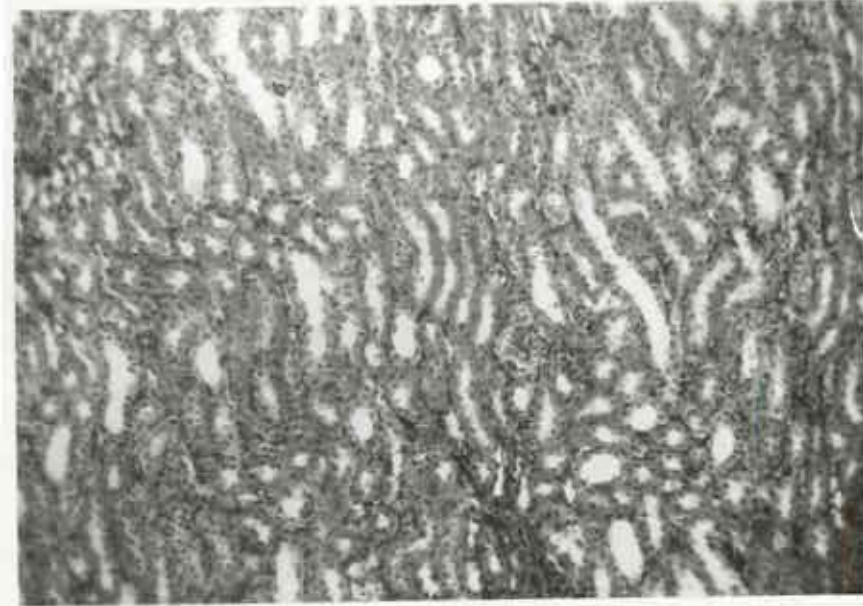
Resim 17: 4 haftalık kontrol grubu böbrek kesiti. H.E. X150  
N : Normal tübülüsler.

8 haftalık deney grubunda, 10 hayvandan 6'sında tübülüs tümerlerinde plazmatik kitleler ve hyalin silindirleri, periglomerüler, intertübüler lenfositik hücre infiltrasyonu (Tanı: İntersisial nefrit) bulunmuştur (Resim 18). Bir hayvanda suprakapsüller, bir hayvanda intertübüler kapiller damarlarda kanama saptanmıştır.



Resim 18: 8 haftalık deney grubu böbrek kesiti. H.E. X150

NE : İntersisial nefrit.



Resim 19: 8 haftalık kontrol grubu böbrek kesiti. Normal görünümde. H.E. X150

12 haftalık deney grubunda 8 hayvandan 4'ünde hafif intersisial nefrit saptanmıştır.

4 haftalık kontrol grubunda 10 hayvandan 1'inde proksimal ve distal tübülüslerde kistik dilatasyonlar ve tübülüs lümenlerinde plazmatik kitleler ile dökülmüş epitel hücrelerine rastlanmıştır. Diğer hayvanların böbrekleri normal görülmüştür (Resim 17).

8 haftalık kontrol grubunda yine 1 hayvanda aynı bulgular saptanmıştır. Diğer hayvanların böbrekleri ise normal görülmüştür (Resim 19).

12 haftalık kontrol grubunda 9 hayvandan 2'sinde hafif intersisial nefrit görülmüştür.

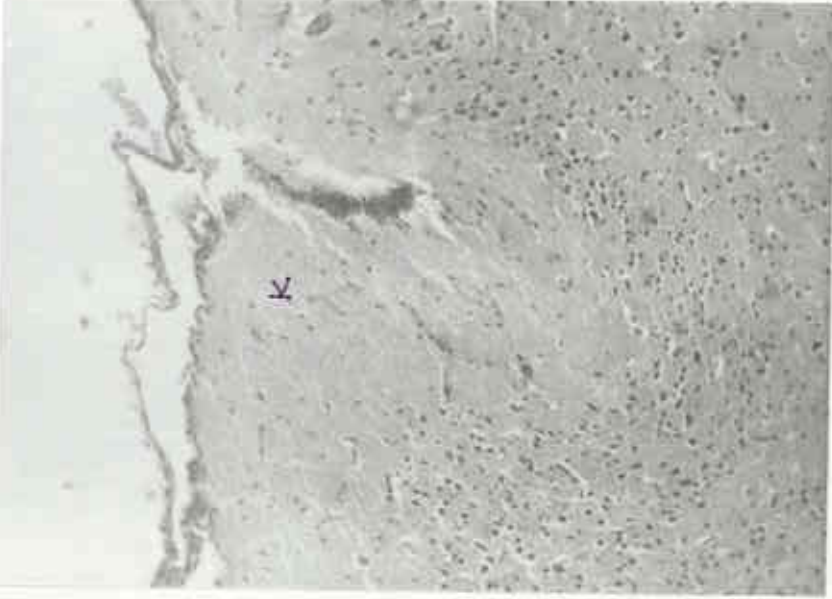
Tablo XI : Deney ve kontrol grupları böbrek bulgularının karşılaştırılması.

	Böbreklerde dejeneratif değişiklik		Toplam		
	Olan	Olmayan			
D I	7	3	10	P=0.009	P < 0.05
K I	1	9	10		
Toplam	8	12	20		
D II	6	4	10	P=0.056	P > 0.05
K II	1	7	8		
Toplam	7	11	18		
D III	4	4	8	P=0.247	P > 0.05
K III	2	7	9		
Toplam	6	11	17		

Tablo XI de görüldüğü gibi deney gruplarının böbrek bulguları kontrolleriyle karşılaştırıldığında, 4 haftalık deney grubu bulguları önemli bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). 8 ve 12 haftalık deney grubu bulguları önemli bulunmamıştır.

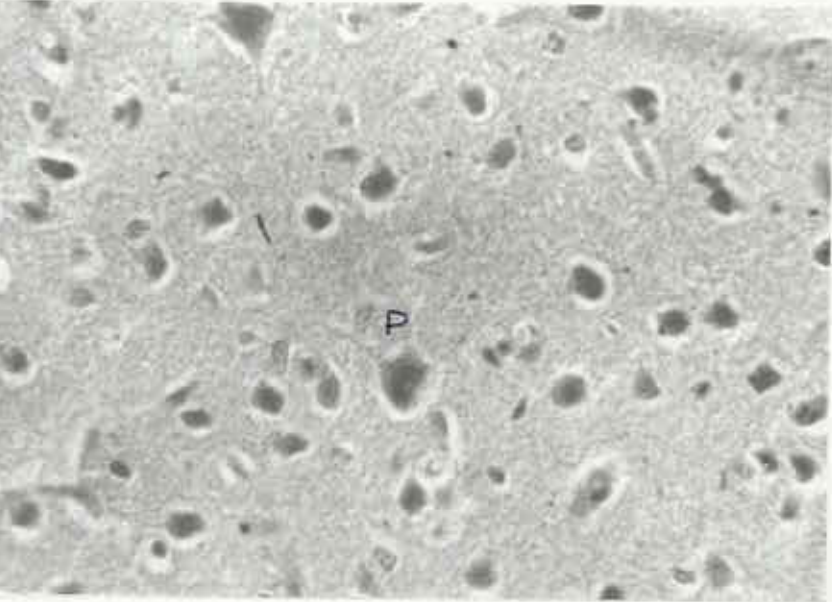
BEYİN :

4 haftalık deney grubunda 10 hayvandan 3'ünde leptomeningial kanama, 4'ünde intraserebral kanama, hayvanların hepsinde bazı nöronlarda santral kromatolizis, 3 hayvanda nöronal nekrozis, 9 hayvanda piknozis, 2 hayvanda nöronal sitoplazmik vakuolizasyon ile belirlenen nekrobiyotik bozukluklar görülmüştür (Resim 20,21).



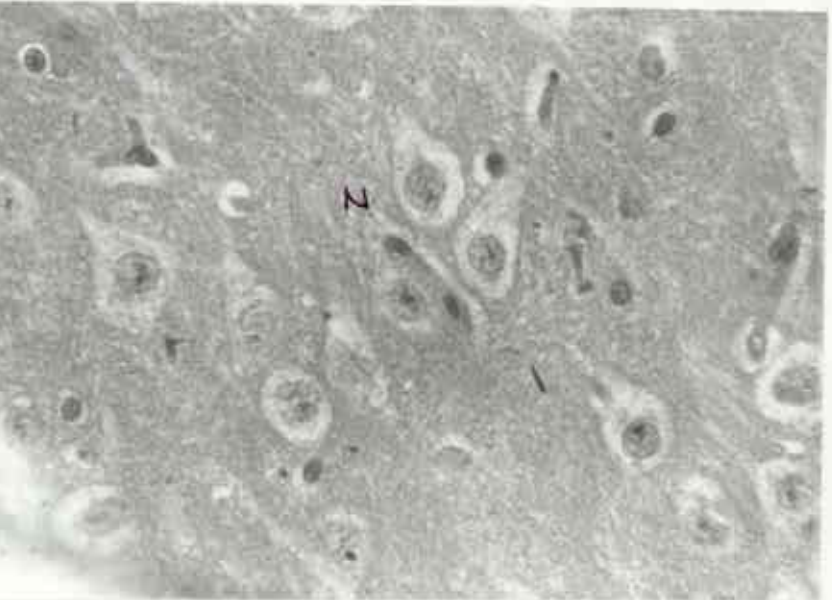
Resim 20: 4 haftalık deney grubu beyin kesiti. H.E. X150

K : Leptomeningial, intraserebral kanama.



Resim 21: 4 haftalık deney grubu beyin kesiti. H.E. X600

P : Nöronlarda nekrobiyotik bozukluklar.



Resim 22: 4 haftalık kontrol grubu beyin kesiti. H.E. X600

N : Normal nöronlar

8 haftalık deney grubunda 10 hayvandan 2'sinde leptomeningial kanama, nöronlarda tek tük santral kromatolizis, nöronal piknozis, 3 hayvanda intraserebral kanama, kronik nöronal zedelenme görülmüştür.

12 haftalık deney grubunda 8 hayvandan 1'inde meningial kanama, 2 hayvanda bazı nöronlarda nöronal nekrozis, nüklear ve sitoplazmik vakuolizasyon saptanmıştır.

Kontrol gruplarından 4 haftalık grupta 10 hayvandan 2'sinde leptomeningial kanama, 8 haftalık grupta, 8 hayvandan 2'sinde intraserebral kanama görülmüştür.

12 haftalık grupta herhangi bir patolojiye rastlanamamıştır.

Tablo XII : Deney ve kontrol grupları beyin bulguları karşılaştırılması.

	Nöronlarda nekrobiyotik bozukluklar		Toplam		
	Olan	Olmayan			
D I	10	0	10	P=0.0009	P < 0.05
K I	2	8	10		
Toplam	12	8	20		
D II	2	8	10	P=0.616	P > 0.05
K II	2	6	8		
Toplam	4	14	18		
D III	2	6	8	P=0.205	P > 0.05
K III	0	9	9		
Toplam	2	15	17		

Tablo XII de görüldüğü gibi deney ve kontrol grupları beyin kesitlerindeki nekrobiyotik bozukluklar karşılaştırıldığında, 4 haftalık deney grubu bulguları önemli bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). 8 ve 12 haftalık grupların bulguları önemli bulunamamıştır.

KARACİĞER :

4 haftalık deney grubunda 10 hayvandan 2'sinde tek tük karaciğer epitel hücrelerinde asidofilik soysuzlaşma, 8 haftalık deney grubunda bir hayvanda sinüzoidlerde laküner dilatasyon ve hepatik konjesyon, 12 haftalık deney grubunda yalnız bir hayvanda hepatik konjesyon saptanmıştır. Bu bulgular belirgin karaciğer harabiyetini göstermemekteydi. Kontrol gruplarının hiçbirinde herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır.

KALP :

4 haftalık deney grubunda 1 hayvanda, 8 haftalık deney grubunda 4 hayvanda, 12 haftalık deney grubunda 1 hayvanda miyokardial kanama görülmüştür. Belirgin bir patolojik bulgu gözlenememiştir.

Kontrol gruplarının normal görünümde oldukları saptanmıştır.

## T A R T I Ő M A

Metil Metakrilat monomerinin toksisitesiyle ilgili kaynakların çokluğuna rağmen, son yıllara kadar yapılan araştırmalarda, buhar konsantrasyonunu deney süresince aynı tutacak gereç ve sistemin olmayışı<sup>13,14,15,33,34</sup>, bazı araştırmalarda denek sayısının yetersiz olması<sup>12,33,34</sup> ve istatistiksel değerlendirmenin uygulanmamış olması sonuçların çelişkili olmasına ve araştırmaların sürüp gitmesine neden olmaktadır. Bu konuda ciddi ve sistekli çalışmalar Tansy ve grubu tarafından yapılmıştır<sup>16,18,19,20,21,22,23,27,30,31,32</sup>.

Çalışmamızda kullandığımız yöntem, MMA monomerinin buharını deney süresince aynı konsantrasyonda tutacak tekrarlanabilir bir sistemdir. Araştırmamızda kullandığımız dozun ayarlanmasında Tansy ve grubu<sup>30</sup> gibi gaz kromatografisinden yararlanılmıştır. Ancak Tansy ve grubunun soluma çalışmalarında kullandıkları konsantrasyon, bize göre çok yüksek olduğundan buharlaştırma cihazı kullanmışlardır. Araştırmamızda çok düşük dozda MMA buharı ile çalışmamız gerektiğinden buharlaştırma yöntemi tarafımızdan geliştirilmiştir.

Çalışmamızda gerçekçi olması amacıyla fakültemiz laboratuvarındaki havadan saptadığımız ve araştırmamızda kullandığımız doz literatürde bugüne kadar kullanılmış en düşük dozun 1/20 si kadardır. Tansy ve arkadaşları<sup>32</sup>, Eşik limit değerin 100 ppm olarak kabul edildiğini belirtmelerine rağmen nasıl saptadığını belirten kaynak verilmemiştir.

Bugüne kadar yapılan araştırmalarda MMA buharının solunması çalışmalarında histopatolojik incelemeler çok azdır<sup>32,33</sup>.

Araştırmamızın histopatolojik inceleme sonuçlarına göre 4 haftalık deney grubunda, midede erosiv gastrit ve hemorajik gastritle karakterize ülseratif değişiklikler gözlenmiş ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fark önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

8 haftalık grupta, 10 hayvandan 5'inde submukozada kanama ve bu 5 hayvandan 2'sinde mide epitelinde erozyon görülmüştür. Ancak bu bulgular istatistiksel olarak önemli bulunamamıştır. Böylece 8 ve 12 haftalık deney gruplarında mide bulgularının giderek kaybolduğu görülmüştür.

12 haftalık mide bulguları Tansy ve arkadaşlarının<sup>32</sup> sonuçlarını desteklemektedir. Araştırmacılar 1 ve 2 aylık değerlendirme yapmadıklarından sonucu tartışmamaktayız. Eğer yapmış olsalardı bulguları muhtemelen bizimkine paralel olacaktı.

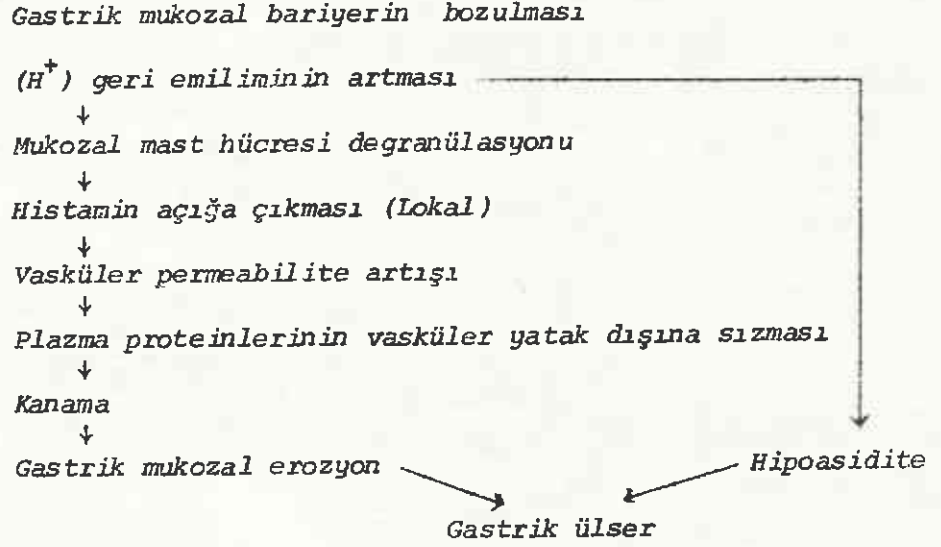
12 haftalık deney grubunda ülserin giderek azalması, bir tamir mekanizmasının geliştiğini göstermektedir.

Mide total HCl asit ve serum gastrin değerlerinin incelenmesi histopatolojik bulgularımız paralelindedir. 4 haftalık deney grubunda total asit değeri kontrolüne göre az bulunmasına karşın bu fark önemli bulunamamıştır. Oysa serum gastrin değeri 4 haftalık grupta kontrolünden yüksek bulunmuş ve fark önemlidir ( $p < 0.01$ ). Serumda gastrinin yüksek olması, hipoasidite ve ülserle bağdaşan bir bulgudur.

Davenport<sup>41</sup>'a göre gastrik ülser mukozal bariyerin yıkımı sonucu ortaya çıkan bir tablodur. Normal şartlarda bazı iyonlara karşı geçirgen olmayan ve özellikle lümendeki hidrojen iyonunun geri emilimini önleyecek şekilde oluşturulmuş olan mukozal bariyerin yıkılması, ( $H^+$ ) geri emilimini, sodyumun lümen atılımını hızlandıracaktır<sup>42</sup>. Hidrojen iyonunun mukozal hücrelere penetrasyonu histamin salgılanmasına ve lokal hücre harabi-



yetine yol açacağından neticede hipoasidite ve ülserasyon gözlenir. Bu bilgiler aşağıdaki gibi şematize edilebilir.



Normalde total mide asidi ve serumda gastrin feed-back mekanizmasıyla birbirlerini dengelemektedir<sup>43</sup>.

8 haftalık grupta serum gastrin değeri kontrole göre yine yüksektir, ancak asidin önemsiz olmakla birlikte artması, 12 haftalık grupta serum gastrin değerinin kontrol grubu değerinden düşük olması ve 4 haftalık deney grubuyla önemli farklılık göstermesi, ülseratif bulguların kaybolmasıyla bağdaşmakta ve bir tamir mekanizmasının işlediğini göstermektedir. MMA buharının solunması devam ederken bu mekanizmanın nasıl geliştiğini açıklayamamaktayız. Sonuç olarak MMA buharı kısa sürede etkili olmakta, uzun sürede ise etkisi azalarak kaybolmaktadır.

Akciğerlerin histopatolojik olarak incelenmesinde, 4 ve 8 haftalık grupta peribronşiyoller lenf folliküllerinde hiperplazi, bronş epiteli siliyumlarında silinme, kapiller respiratoryuslarda hiperemi görülmüştür. Bu bulgular önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). 12 haftalık grupta 3 hayvandan 4'ünde aynı bulgular, ayrıca hayvanların birinde intersisial pnömoni görülmesine rağmen bulgular önemli bulunmamıştır.

Ancak 4-8-12 haftalık gruplar beraber değerlendirildiğinde, 12 haftalık grupta görülen pnömoni önemli bir patolojik bulgudur. Bu kadar düşük dozda bile MMA monomerinin akciğerler için iritatan bir madde olduğu sonucu çıkarılabilir.

Akciğer bulgularımız Blanchet<sup>33</sup>'in bulguları paralelindedir.

Tansy ve arkadaşları<sup>22</sup> araştırmalarında akciğerlerde histopatolojik kesitler yapmamışlardır. Gözle incelemelerinde akciğerlerde anfizem, ödem ve fibrozis bulgularını hem deney hem kontrol grubunda gözlemişlerdir. Yayınlarının bir yerinde kontrol grubu hayvanlarının kafesinde ölçülemeyen miktarda MMA buharı olduğunu belirtmiş olmaları, kanımızca kontrol gruplarında aynı bulguların çıkmasına ve bulgularının önemli olmadığı şeklinde yorumlamasına neden olmuş olabilir (ölçemedikleri doz bizim araştırmamızda kullandığımız kadar olabilir).

Araştırmamızda trakea kesitlerinde, 4 haftalık grupta 10 hayvandan 2'sinde, 8 haftalık grupta 10 hayvandan 5'inde Tansy ve arkadaşlarının<sup>32</sup> bulguları paralelinde solunum yolu epiteli siliyumlarında silinme görülmüştür. Yine MMA'nın iritatif etkisi görülmektedir.

Böbrek histopatolojik bulgularımızın sonuçlarına göre 4 haftalık deney grubunda tübülüs lümenlerinde plazmatik kitleler ve hyalin silindirlere varlığı gözlenmiş, önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Ancak bu bulgular önemli bir patolojiyi belirlememektedir.

8 haftalık grupta bu bulguların yanı sıra 10 hayvandan 6'sında intersisial nefrit görülmüştür. 12 haftalık grupta ise 8 hayvandan 4'ünde hafif intersisial nefrit saptanmıştır. Ancak bu iki gruptaki bulgular istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır.

Buna rağmen 8 ve 12 haftalık grupta görülen intersisial nefrit 4 haftalık gruptaki bulguların devamı olan bir patolojik olaydır. Ancak istatistiksel fark önemsiz olduğundan bir sonuca varılamamıştır.

Tansy ve arkadaşları<sup>32</sup> böbrek kesitlerinde belirgin değişiklikler bulamadıklarını ifade etmişlerdir.

Araştırmamızda beyin histopatolojik kesitlerinde 4 haftalık grupta hayvanların hepsinde bazı nöronlarda nekrobiyotik bozukluklar olarak tanımlanan santral kromotolizis, 9 hayvanda bazı nöronlarda piknozis, 3 hayvanda nöronal nekrozis, bazı hayvanlarda ise sitoplazmik vakuolizasyon ve leptomeningial, intraserebral kanamalar gözlenmiştir. İstatistiksel değerlendirmelere göre kontrol ile arasındaki fark önemli bulunduğundan ( $p < 0.05$ ) beyinde MMA buharına hassas bölgelerin bulunduğu sonucuna varılabilir.

8 ve 12 haftalık gruplarda nekrobiyotik bozukluklar ve kanama gözlenmişse de istatistiksel olarak kontrolleriyle karşılaştırıldığında fark önemli bulunmamıştır.

Innes, Tansy ve Martin<sup>35</sup>'in 60 dk. 400 ppm konsantrasyonunda MMA buharını solumalarını sağladıkları sıçanların beyinlerinde en az iki bölgede (lateral hipotalamus ve santral hipokampus bölgelerinde) MMA buharına hassas hücrelerin bulunması, bizim bulgularımızla aynı doğrultudadır.

8 ve 12 haftalık deney gruplarında nekrobiyotik bozuklukların az olmasını kesitlerin aynı bölgelerden geçmemiş olmasına bağliyabiliriz.

Araştırmamızdaki karaciğer ve kalp bulguları evvelki araştırmacıların<sup>32</sup> sonuçları ile aynı doğrultudadır. Belirgin bir patolojik bulgu saptanmamıştır.

Sıçanlarda gözlediğimiz; MMA buharının bazı organlar üzerinde oluşturduğu bu patolojik etki, insanlarda (diş teknisyenleri ve öğrencileri) görülen birtakım sistemik hastalıkları desteklemektedir. Sonuç olarak çok düşük dozlarda bile birtakım etkilerinin görülmesi nedeniyle, bu maddenin toksik etkilerinin görülmemesini sağlayabilmek için bu madde ile çalışılan ortamların havalandırma şartlarının çok iyi olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir.

## S O N U Ç L A R

Solumun yoluyla sıçanlara çok düşük dozlarda 0.45 ppm verilen MMA buharının ;

1) 4 haftalık deney grubunda mide total HCl asit miktarlarında düşme (hipoasidite), serum gastrin miktarlarında yükselme ve mide histopatolojik kesitlerinde istatistiksel olarak önemli bulunan ülseratif değişiklikler gözlenmiştir. 8 ve 12 haftalık grupta bulguların giderek kaybolması, hayvanlarda herhangi bir yolla tamir mekanizmasının geliştiği sonucuna ulaştırılmıştır.

2) Akciğerlerde yapılan histopatolojik kesitlerde 4 ve 8 haftalık grupta bronş ve trakea epiteli siliyumlarında silinme, peribronşioler lenf folliküllerinde hiperplazi, kapiller respiratoryuslarda hiperemi kontrol gruplarına göre önemli patolojik bulgular olarak bulunmuştur. 12 haftalık grupta bu bulgularla beraber bir hayvanda pnömoni bulunmasına rağmen istatistiksel olarak önemli bulunamamıştır. MMA buharının akciğerler ve trakeada irritatif etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

3) 4 haftalık beyin kesitlerinde nekrobiyotik bozukluklar gösteren nöronlar ve leptomeningial kanama saptanmış ve kontrol grubuna göre önemli bulunmuştur. Bu bulgular bize beyinde MMA'a hassas bölgelerin bulunduğunu göstermiştir. 8 ve 12 haftalık grupta bulguların önemli bulunamaması kesitlerin bu hassas bölgelerden geçmemiş olabileceğini düşündürmektedir.

4) Böbrek kesitlerinde 4 haftalık grupta görülen, tübülüs lümenlerinde plazmatik kitleler ve hiyalin silindirleri kontrol grubuna göre önemli bulunmuştur. 8 ve 12 haftalık grupta intersisial nefrit görülmesine rağmen önemli bulunmadığından bir sonuca varılamamıştır.

5) Bütün grupların karaciğer ve kalp histopatolojik kesitlerinde önemli bir patolojik bulguya rastlanamamıştır. Düşük dozlarda MMA buharının karaciğer ve kalp dokusuna histopatolojik etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

## Ö Z E T

Bu çalışmada sıçanlarda düşük dozlarda (0.45 ppm) Metil Metakrilat buharının solunum yoluyla verilmesiyle oluşan etkilerinin incelenmesi için mide, akciğer, trakea, kalp, beyin, böbrek ve karaciğer histopatolojik olarak değerlendirilmiş, mide total HCl asit ve serum gastrin miktarları üzerine etkileri incelenmiştir.

Çalışmada, 28'i deney, 27'si kontrol grubunu oluşturmak üzere toplam 55 erkek sıçanın 4, 8, 12 hafta süreyle, haftada 5 gün, günde 1 saat MMA monomer buharını (0.45 ppm) solumaları sağlanmıştır.

4 haftalık grubun mide, akciğer, böbrek ve beyin kesitlerinde belirgin patolojik bulgular gözlenmiştir. Bulgular kontrole göre önemli bulunmuştur. Mide total HCl asit miktarları önemsiz derecede azalırken, serum gastrin yükselmiştir. Bu bulgular midedeki ülseratif tabloyu desteklemektedir.

8 haftalık grupta akciğer bulguları yine istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Diğer organlar ve 12 haftalık grupta tüm organlardaki bulgular istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır.

K A Y N A K L A R

1. Turrell, A.J.V. : Allergy to Denture-base Materials - Fallacy or Reality.  
*British Dental Journal* 120: 9, May 3, 1966.
2. Fries, I.B., Fisher, A.A., and Salvati, E.A. : Contact Dermatitis in Surgeons from Methyl Metacrylate Bone Cement. *J. Bone Joint Surg* 57-A: 547, 1975.
3. Fisher, A.A. : Paresthesia of the Fingers Accompanying Dermatitis Due to Methyl Methacrylate. *Contact Dermatitis* 5: 56, 1979.
4. Giunta, J., and Zabotsky, N. : Allergic Stomatitis Caused by Self-polymerizing Resin. *Oral Surg.* 41: 631, 1976.
5. Daniel, W.P., Convery, M.F., and Miller, W.E. : Pulmonary Complications after Total Hip Arthroplasty with Charnley Prosthesis are Revealed by Chest Roentgenograms. *J Bone Joint Surg.* 54-A: 282, 1972.
6. Schuh, F.T., Schlus, S.T., Viguera, M.G., and Terry, R.N. : Circulatory Changes Following Implantation of Methyl Metacrylate Bone Cement. *Anesthesiology* 39: 455, 1973.
7. Phillips, H., Cole, P.V., Lettin, A.W.F. : Cardiovascular Effects of Implanted Acrylic Bone Cement. *British Medical Journal* 3: 460-461, 1971.
8. Amstrutz, H.C. : Complications of Total Hip Replacement. *Clin. Orthop.* 72: 123, 1970.

9. Neal, J., Wachtel, T.I., Garze, D.T., and Edwards, W.S. : Late Arterial Embolization Complicating Total Hip Replacement. A case report. *J. Bone Joint Surg.* 61-A: 429, 1979.
10. Powell, J.N., Mc Grawth, P.J., Lahiri, S.K., Hill, P. : Cardiac Arrest Associated with Bone Cement. *British Medical Journal* 3: 326, 1970.
11. Thomas, T.A., Sutherland, I.C., Waterhouse, T.D., Cold Curing Acrylic Bone Cement. A Clinical Study of the Cardiovascular Side Effects During Hip Joint Replacement. *Anesthesia* 26(3): 298-299, 1971.
12. Deichmann, W.; Toxicity of Methyl, Ethyl, and n-Butyl Methacrylate. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 23: 243-351, 1941.
13. Spealman, C.R., Main, R.J., and Haag, H.B. : Monomeric Methyl Methacrylate. *Ind. Med.* 14: 292-298, 1945.
14. Kaynak 15'ten alınmıştır.
15. Borzelleca, J.F., Larson, P.S., Hennigar, G.R. Jr., Huf, E.G., Grawford, E.M. and Smith, R.B. Jr. : Studies on the Chronic Oral Toxicity of Monomeric Ethyl Acrylate and Methyl Metacrylate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 6: 29, 1964.
16. Tansy, M.F., Landin, W.E., and Kendall, F.M. : LC 50 Value for Rats Acutely Exposed Methyl Methacrylate Monomer Vapor. *J. Dent. Res.* 59: 6, 1074, 1980.
17. Mir, G.N., Lawrence, W.H., Aution, J. : Toxicological and Pharmacological Actions of Methacrylate Monomers. II. Effects on Isolated Guinea Ileum. *J. Pharm. Sci.* 62: 1258-1261, 1973.
18. Tansy, M.F., Benhayem, S., and Jordan, J.S. : Inhibition of Gastric

- Motor Activity Upon Breathing Methyl Methacrylate Vapor. J. Dent. Res. 52: 179, 1973.*
19. Tansy, M.F., Benhayem, S., Probst, S., and Jordan, J.S. : *The Effect of Methyl Methacrylate Vapor on Gastric Motor Function. J. Am. Dent. Assoc. 89: 372-376, 1974.*
20. Tansy, M.F., Martin, J.S., Benhayem, S., Landin, W.E., and Kendall, F.M. : *GI Motor Inhibition Associated with Acute Exposure to Methyl Metacrylate Vapor. J. Pharm. Sci. 66: 613-618, 1977.*
21. Tansy, M.F., Martin, J.S., Landin, W.E., and Benhayem, S. : *Evidence for the Direct Inhibitory Effect of Methyl Methacrylate Vapor on Gastrointestinal Smooth Muscle. Clin. Res. 23: 258, 1975.*
22. Tansy, M.F., Landin, W.E., Perrong, H., and Kendall, F.M. : *Acute and Chronic Intestinal Motor Effects of Methyl Methacrylate Vapor. J. Dent. Res. 55: 240, 1976.*
23. Martin, J.S., Tansy, M.F. : *Dual Mechanism for Intestinal Motor Effects of Methyl Methacrylate Vapor. I ADR march 19-22, 1981.*
24. Peebles, D.J., Ellis, R.H., Stride, S.D.K., Simpson, B.R.J. : *Cardiovascular Effects of Methyl Methacrylate Cement. Brit. Med. Jour. 1: 349-351, 1972.*
25. Berman, A.T., Price, L.P., and Hahn, J.F. : *The Cardiovascular Effects of Methyl Methacrylate in Dogs. Clin. Orthop. 109: 265, 1974.*
26. Mir, G.N., Lawrence, W.H., and Autian, J. : *Toxicological and Pharmacological Actions of Methacrylate Monomers III : Effects on Respiratory and Cardiovascular Functions of Anesthetized Dogs. J. Pharm. Sci. 63: 376-380, 1974.*



27. Drees, J.A., Tansy, M.F., and Smith, J.M. : Cardiovascular Responses to Chronic Methyl Methacrylate Inhalation in Beagle Dogs. *Fed. Proc.* 38: 1135, 1979.
28. Wrong, K.C., Martin, W.E., Kennedy, W.F., Akamatsu, T.J., Convery, R.F., and Shaw, C.L. : Cardiovascular Effects of Total Hip Replacement in Man. With Observations of the Isolated Rabbit Heart. *Clin. Pharmacol. Ther.* 21: 709, 1977.
29. Mc Laughlin, R.E., Difazio, C.A., Hakala, M., Babbott, J.A., Mc Phail, W.A., Mack, W.P., and Sweet, D.E. : Blood Clearance and Acute Pulmonary Toxicity of Methyl Methacrylate in Dogs after Stimulated Arthroplasty and Intravenous Injection. *J. Bone Joint Surg.* 55-A: 1621, 1973.
30. Tansy, M.F., Kendall, F.M., Benhayem, S., Hohenleitner, F.J., Landin, W.E., and Gold, M. : Chronic Biological Effects of Methyl Methacrylate Vapor I. Body and Tissue Weights, Blood Chemistries, and Intestinal Transit in the Rat. *Evir. Res.* 11: 66-77, 1976.
31. Tansy, M.F., Hohenleitner, F.J., Landin, W.E., and Kendall, F.M. : Chronic Biological Effects of Methyl Methacrylate Vapor II. Body and Tissue Weights, Blood Chemistries, and Gross Metabolic Behavior in the Rat. *Envir. Res.* 21: 108-116, 1980.
32. Tansy, M.F., Hohenleitner, F.J., White, D.K., Oberly, R., Landin, W.E., and Kendall, F.M. : Chronic Biological Effects of Methyl Methacrylate Vapor III. Histopathology, Blood Chemistries and Hepatic and Ciliary Function in the Rat. *Envir. Res.* 21: 117-215, 1980.
33. Blanchet, L.J., Mc Reynolds, H.D., and Bowman, D.C. : Methyl Methacrylate-Induced Pulmonary Pathology in the Albino Rat. *Anat. Rec.* 196: 224, 1980.

34. Blanchet, L.J., Howman, D.C., and Mc Reynolds, H.D. : Effect of Methyl Methacrylate Monomer Vapors on Respiration and Circulation in Unanesthetized Rats. *J. Prosthet. Dent.* 48: 3, 344-347, 1982.
35. Innes, D.L., Tansy, M.F., and Martin, J.S. : Effects of Acute Methyl Methacrylate Inhalation on Rat Brain Neuronal Activity. *J. Dent. Res.* 58: 208, 1979.
36. Hodge, M.C.E., Palmer, S., Smith, J.M., and Tansy, M.F. : Teratological Studies in the Rat and Mouse with Methyl Methacrylate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50: 451-458, 1979.
37. Kiczka, Z., Popinigis, I. : Effect of Methyl Methacrylate on the Activity of ATP Synthesis Enzymes. *Prot. Stom.* XXVII, 5, 293-296, 1977.
38. Kiczka, Z., Poginigis, I. : Effect of Methyl Methacrylate on Active Transport of Sodium. *Prot. Stom.* XXVII, 2, 71-77, 1978.
39. Aras, K. : Mide Suyunda Serbest HCl Miktarının Tayini : Klinik Biyokimya, 1001-1002, 1964.
40. Sumbüloğlu, K. : Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik, 1 Bs., Ankara, Matis Yayınları, 1978.
41. Davenport, H.W. and Barr, L.L. : Failure of Ischemic to Break the Dog's Gastric Mucosal Barrier. *Gastroenterology.* 65: 19-24, 1973.
42. Altamirano, M. : Back Diffusion of  $H^+$  During Gastric Secretion. *Amer. J. Physiol.* 218: 1-6, 1980.
43. Yalow, R.S., Berson, S.A. : Radioimmunoassay of Gastrin. *Gastroenterology.* 58: 1-14, 1970.

