

YAŞLANAN OLFAKTÖR MUKOZADAKİ DEĞİŞİMLERİN İNCE YAPI DÜZEYİNDE ARAŞTIRILMASI

Müge YILMAZ, Celal ILGAZ, Deniz ERDOĞAN, Çiğdem ELMAŞ

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, doğumdan sonra geç erişkin ve yaşlılık dönemine kadar farklı yaş gruplarında, olfaktör mukozada olaylanan yapısal değişimlerin elektron mikroskopik düzeyde araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla, yeni doğan, 5 haftalık, 7 haftalık, 3 aylık, ve 1 yaşındaki dişi 15 adet Wistar-albino sıçan her grupta 3'er denek olacak şekilde gruplandırıldı. Alışılmalı elektron mikroskopik takip yöntemlerinden geçirilen dokulardan alınan yarı ince kesitler toluidine mavisi ile boyandıktan sonra fotoşık mikroskopunda değerlendirildi. İnce kesitler ise Carl Zeiss EM 900 ile değerlendirilip fotoğrafları çekildi.

Bulgular: Olfaktör mukoza epitelyumunun, tüm gruplarda üç tip hücre kapsadığı belirlendi. Lamina propria ise kan damarları, bağ dokusu lifleri, Bowman bezleri içeren gevşek bağ dokusu yapısındaydı. Yeni doğan ve gençlik döneminde olfaktör epitelde yapısal olarak bir değişim izlenmezken yaşlanma ile birlikte özellikle olfaktör reseptör hücrelerinin silyalarında olmak üzere, destek hücrelerinin mikrovilluslarında ve tüm mukozada belirgin yapısal dejenerasyon belirlendi. Ayrıca apoptotik hücrelerde de yaşla birlikte artış izlendi.

Sonuç: Sonuç olarak yaşlılık organ, doku, hücre ve organellerin aktivitelerini yavaşlatan karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle olfaktör mukozada da yaşın ilerlemesine koşut dejeneratif değişimlerin ortaya çıkması doğaldır kısmına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Olfaktör Mukoza, Yaşlanma, Elektron Mikroskopi.

ULTRASTRUCTURAL INVESTIGATION OF AGING OLFACTORY MUCOSA

ABSTRACT

Purpose: To investigate ultrastructural changes in different age groups, from birth to adult ages and in the senescence period.

Methods: Fifteen Wistar albino rats were used, in five groups (group 1: newborn; group 2: 5 weeks old; group 3: 7 weeks old; group 4: 3 months old; group 5: 1 year old), with five animals in each. Semi-thin sections were stained with Toluidine blue and evaluated under a photo-light microscope after routine electron microscopic processing had been done. Thin sections were investigated and estimated by Carl Zeiss EM 900.

Results: Three types of cell were determined in the olfactory epithelium in all groups. Lamina propria was a loose connective tissue that included blood vessels, connective tissue fibers, and Bowman's glands. We did not observe any degenerative changes in the newborn or young groups, although considerable degeneration in the cilia and microvilli of olfactory neurons and sustentacular cells was seen in the elderly group's olfactory mucosa. Apoptotic figures and cells were seen in the elderly group also.

Conclusion: Senescence is a complicated period that decelerates the activities of organelles, tissues, and cells. For this reason, the degeneration and changes determined in our study in olfactory mucosa were considered normal.

Key Words: Olfactory Mucosa, Senescence, Electron Microscopy.

GİRİŞ

Olfaktör mukoza epiteli, duyu hücreleri, destek hücreleri, bazal hücreler ve mikrovilluslu hücreler olarak dört tip hücre içerir. Farelerde bazal hücrelerin açık ve koyu tipi tarif edilmiştir. Bazal hücreler yoğun mitotik erkleriyle yeni destek ve duyu hücrelerini oluştururlar. Duyu hücreleri bipolar sinir hücreleri olarak kabul edilirler. Duyu hücrelerinde alıcı bir apikal kutup ve iletili bazal kutup ayırt edilir. Epiteldeki hücrelerin çoğunluğunu oluşturan destek hücreleri uzun silindirik biçimlidir. Mikrovilluslu hücrelerin apikal yüzünde mikrovilluslar bulunurken bazallerinde ince, uzun akson benzeri sitoplazmik uzantı vardır.^{1,2,3,4,5}

Yapılan çalışmalarda yaşın ilerlemesine koşut olarak olfaktör epitelde gerileme ve kokuların ayırt edilmesinde bozukluk olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bazı hastalıklarda örneğin Alzheimer'da olfaktör epitelde yapısal değişiklikler ortaya çıkmaktadır.^{6,7,8}

Olfaktör epiteldeki yapısal değişiklikler genellikle sıçanlar ve 14 yaş üstü köpeklerde çalışılmıştır. Bu türlerde yaşın ilerlemesiyle birlikte duyu hücrelerindeki bozulma daha net gözlemlenmektedir.⁹

Olfaktör epitelde nörogenez yaşam boyu olaylanmakta ancak yaşlılıkta mitoz erki azalmaktadır.^{10,11,12,13}

Bu süreçte, duyu hücrelerinin sayısı, mitral hücre hacmi ve olfaktör bulbus'tan çıkan primer nöronlar azalmaktadır. Yaşlı sıçanların olfaktör epitelinin hasar görmüş bölgelerinde inklüzyon cisimcikleri toplulukları da görülür. Genç hayvanlarda ise inklüzyon cisimciklerine rastlanmaz. Yaşın ilerlemesine bağlı olarak, olfaktör epiteldeki incelleme, duyu hücrelerinin ve destek hücrelerinin sayısının azalmasına bağlanmaktadır.¹⁴⁻¹⁷

Düzensiz olan olfaktör epitel ile solunum epiteli arasındaki sınırlı yaşın ilerlemesiyle daha da düzensizleşir. Bu yapısal değişimin daha yaşlı memelilerde olfaktör epitelde işlevsel bozukluğa neden olabileceği varsayılmaktadır.^{5,9}

Bu çalışmada, farklı yaş gruplarından alınan sıçan olfaktör mukozalarında, yaşa koşut oluşan yapısal değişikliklerin ince yapı düzeyinde belirlenmesini amaçladık. Bulguları literatür verileriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada kullanılan olfaktör mukoza doku örnekleri Ankara İbni Sina Hastanesi'nden sağlanan sıçanlardan elde edildi. Dişi, Wistar-albino cinsi sıçanlar; yenidoğan, 5 hafta, 7 hafta, 3 ay, 1 yaş olmak üzere beş farklı yaş grubundan seçildi. Sıçanların ağırlıkları ortalama; yeni doğanlar 4,5-6 gr, 5 haftalık olan grup 110 gr, 7 haftalık olan grup 130 gr, 3 aylık olan grup 220 gr ve 1 yaşında olan grup 350 gr olarak belirlendi. Sıçanlar intraperitoneal olarak, ketamin (44 mg/kg) ve xylazine (5 mg/kg) enjeksiyonu ile

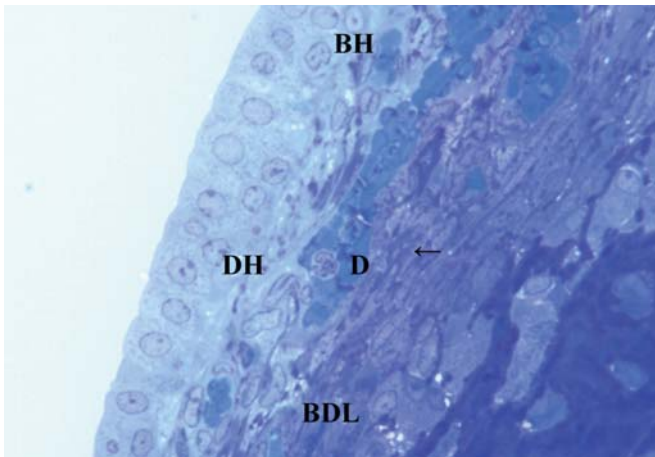
anestezide altında sakrifiye edildi. Denekler uyutularak ve ötenazi gerçekleştirildi. Deneklerden elde edilen doku örnekleri 1/15 M sorenson fosfat tamponlu %2,5'lük gluteraldehit solüsyonunda pH 7.4'te +4°C'da 24 saat süreyle tespit edildiler. Ön tespitleri yapılan doku örneklerindeki kemik dokunun dekalsifikasyonu için hazırlanan EDTA'lı solüsyona konuldu. Bu solüsyon iki gün aralıklarla yenisiyle değiştirildi. 1000 ml Sorenson fosfat tamponu içinde 100 gr EDTA karıştırılarak çözüldü. Daha sonra içerisine 65 gr sukroz konularak karıştırıldı ve 25 ml gluteraldehit eklendi.

Dekalsifikasyon işlemi tamamlandıktan sonra dokular 15 dakika arayla fosfat tamponuyla 2 saat süreyle yıkandılar. Dokular daha sonra 1/15 m'lık Sorenson fosfat tamponlu %1'lik osmiumtetraoksit (OsO₄) ile +4°C da ikinci kez tespit edildiler. Doku parçaları tekrar fosfat tamponuyla yıkanarak etil alkol serilerinden geçirilip sudan kurtarıldılar ve araldite gömüldüler. Polimerizasyon işlemi 40°C'lık etüvde 24 saat, 60°C'lık etüvde 48 saat bırakılarak yapıldı.

Elde edilen bloklardan alınan yarı ince kesitler toluidin mavisiyle boyanarak BH₂ Olympus fotomikroskopta inceleyip işaretlenerek resimlendirildi. İşaretlenen bölgelerden alınan ince kesitler kurşun sitrat ve uranil asetat ile boyandılar. Daha sonra Carl Zeiss EM 900 elektron mikroskobunda olfaktor mukoza ince yapısal olarak incelendi ve resimleri çekildi.

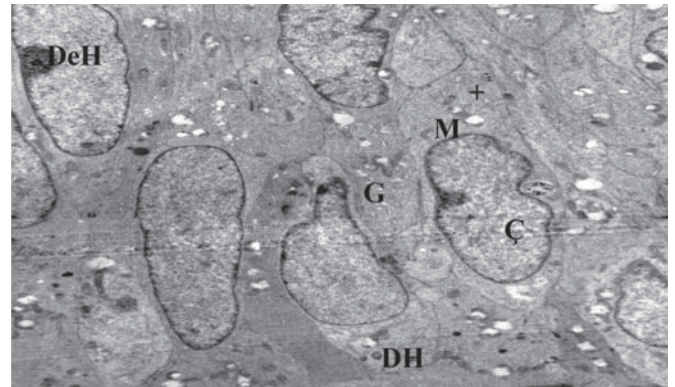
BULGULAR

Yeni doğan grubu olfaktor mukozası yarı ince kesitlerinde epitelin bazal, destek ve duyu hücrelerinden oluştuğu izlendi. Destek hücrelerinde çekirdek heterokromatini çekirdek zarı altında yerleşti. Bazı hücre çekirdeklerinde 2-3 çekirdekçik ayırt ediliyordu. Duyu hücrelerinde çekirdek üstü sitoplazma daha geniş, çekirdek altı sitoplazma daha dar olarak belirlendi. Stromada yaygın damarlar, bağ dokusu lifleri ve hücreleri gözlemlendi. Yeni doğan olfaktor epitelinin boyunun, diğer tüm gruplara göre daha kısa olduğu, yaşa koşut olarak epitel boyunun yarı ince kesitlerde yükseldiği saptandı. (Resim 1)



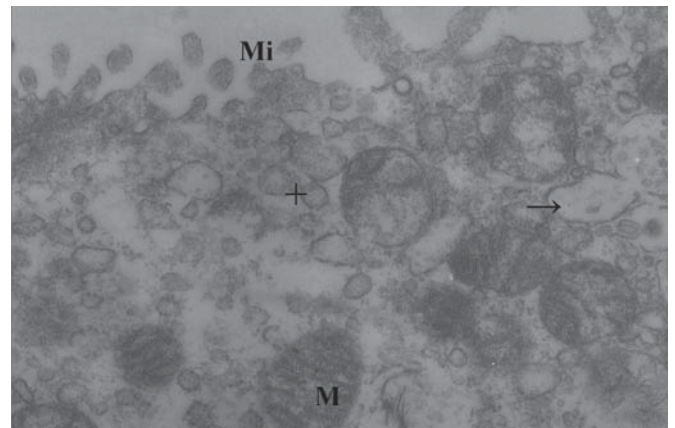
Resim 1; Yeni doğan olfaktor epiteline ait yarı ince kesitte, bazal hücre (BH), bağ dokusu lifleri (BDL), bağ dokusu hücreleri (←), damar (D) ve duyu hücresi (DH) izleniyor. (Toluidin mavisi x400)

Epiteli oluşturan hücrelerde terminal ağ ve hücreler arası bağlantı birimleri oldukça gelişkindi. Destek hücrelerin mikrovillusları kısa ve düzensizdi. Duyu hücrelerinin koku ve ziküllerinin (Bulbus olfactoryus), düzensiz şekilli olduğu ve apikal yüzeye doğru uzandığı dikkati çekiyordu. Arada, silya kesitleri görülüyordu. Destek hücreleri genellikle epitelin bazalinden apikaline kadar uzanıyordu. Bazal laminaya yakın, bazal hücreler ve çeşitli gelişme dönemindeki hücre tipleri görülüyordu. Olfaktor epitelini oluşturan tüm hücre tiplerinin ökromatik çekirdek ve çekirdekçikleri olduğu belirlendi. Mitokondriyonların kristallarının henüz tam gelişmediği ve fetal mitokondriyon yapısı sergilediği gözlemlendi. Hücreler arası bağlantı birimleri oldukça gelişkindi. Hücrelerde serbest ribozomlar, granüllü endoplazmik retikulum tubulusları ve Golgi kompleksi görülüyordu. (Resim 2)

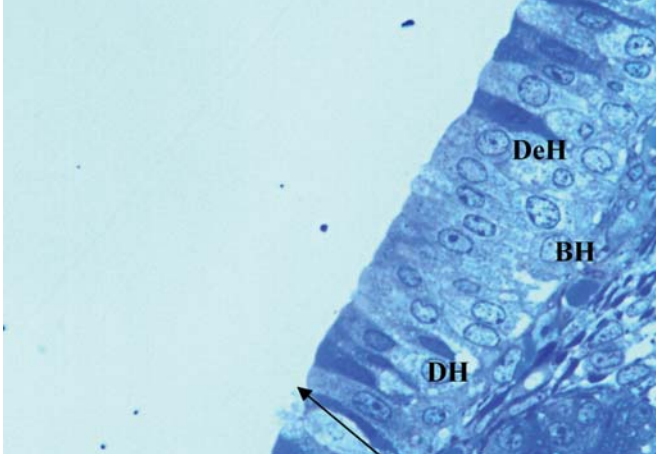


Resim 2; Yeni doğan olfaktor epiteline ait elektron mikroskobik resimde, granülsüz endoplazmik retikulum (+), granüllü endoplazmik retikulum (→), Golgi kompleksi (G), çekirdek (Ç), terminal ağ (*), mitokondriyon (M), mikrovillus (Mi), duyu hücresi (DH), destek hücresi (DeH), yan yüz bağlantı birimleri (→) ve silyalar (<) izleniyor. (Uranil asetat, Kurşun sitrat x3000)

Destek hücrelere ait büyük büyütmeli elektron mikroskobik resimlerde, yuvarlak, orta yoğunluklu matrikse sahip, kristalları az gelişkin mitokondriyonlar, granülsüz endoplazmik retikulumların tubulusları, mikrocisimler ve apikal yüzde mikrovilluslar görüldü. (Resim 3)



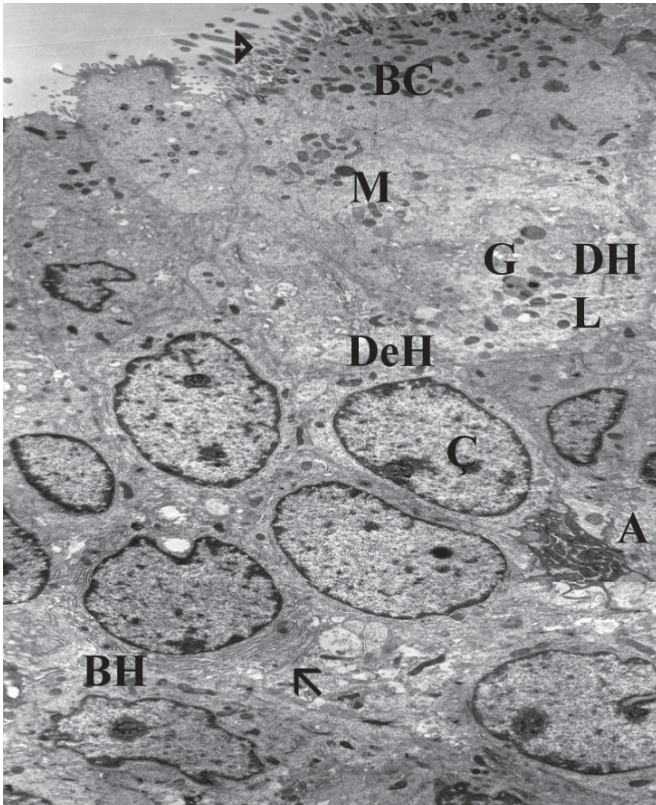
Resim 3; Yeni doğan olfaktor epiteline ait elektron mikroskobik resimde, mikrovillus (Mi), granülsüz endoplazmik retikulum (+), mikrocisim (→) ve mitokondriyon (M) izleniyor. (Uranil asetat, Kurşun sitrat x7000)



Resim 4; 5 haftalık olfaktor epitele ait yarı ince kesitte, solunum epitelinden olfaktor epitele geçiş (↑), bazal hücre (BH), duyu hücresi (DH) ve destek hücre (DeH) izleniyor. (Toluidin mavisi x400)

5 haftalık grubun yarı ince kesitlerinde solunum epitelinden olfaktor epitele geçiş belirgindi. Olfaktor epitelde bazal, destek ve duyu hücreleri ayırt ediliyordu. Bazı duyu hücrelerinin daha yoğun sitoplazmaya ve çekirdeğe sahip olduğu dikkati çekti. (Resim 4)

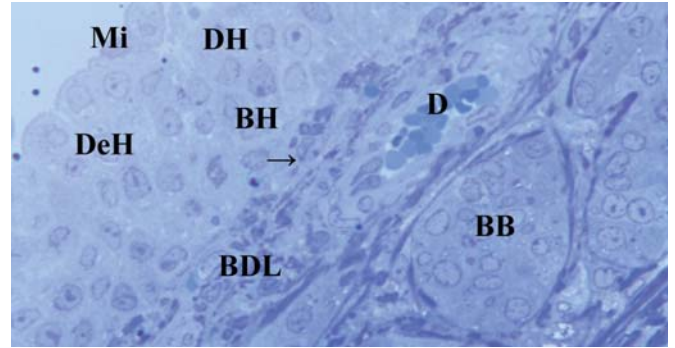
Aynı grubun elektron mikroskopik incelemelerinde apikal yüzde siller içeren duyu hücreleri, mikrovilluslar içeren oldukça gelişkin destek hücreleri ve bazal lamina üzerine



Resim 5; 5 haftalık olfaktor epitele ait elektron mikroskopik resimde, bazal hücre (BH), duyu hücresi (DH), destek hücre (DeH), silya (>), çekirdek (Ç), bazal cisimcik (BC), mitokondriyon (M), Golgi kompleksi (G), granüllü endoplazmik retikulum (→), primer lizozom (L) ve apoptotik cisimcikler (A) izleniyor. (Uranil asetat, Kurşun sitrat x7000)

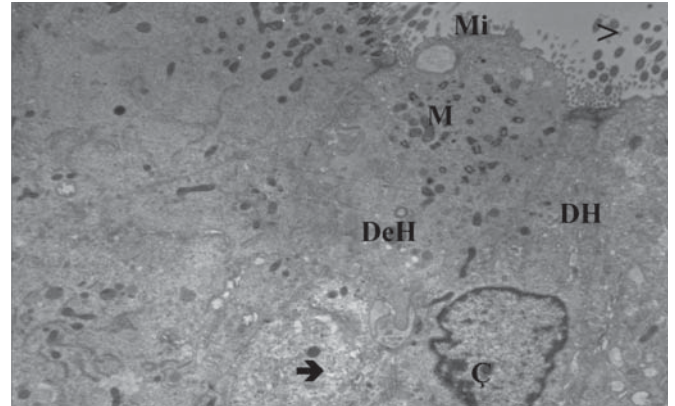
yerleşik bazal hücreler ayırt edildi. Duyu hücre sillerinin oldukça gelişkin olduğu ve apikal sitoplazmada yerleşik bazal cisimciklerden köken aldıkları izlendi. Apikal sitoplazmada gelişmiş oldukça yoğun matrisli oval ya da yuvarlak biçimli mitokondriyonlar belirlendi. Çekirdek üstü sitoplazmada gelişkin Golgi kompleksi, granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum tubulusları ve primer lizozomlar ayırt ediliyordu. Bazal hücrelerde, çekirdeğin genellikle tek çentikli olduğu ve sitoplazmada yaygın granüllü endoplazmik retikulum tubuluslarının bulunduğu gözlemlendi. Epiteldeki bazı hücre tiplerinin apoptozise gittiğini simgeleyen yoğun hücre bölümleri ayırt edildi. (Resim 5)

7 haftalık grubun yarı ince kesitlerinde, epitel oblik düzlemde izleniyordu. Destek hücre ve bazal hücrelerin oldukça fazla sayıda olduğu ilgiyi çekiyor. Arada duyu hücreleri koyu çekirdekleri ile ayırt ediliyordu. Lamina propriya'da Bowman bezleri, bağ dokuda gelişkin damar, bağ dokusu hücreleri ve lifleri izleniyordu. (Resim 6)

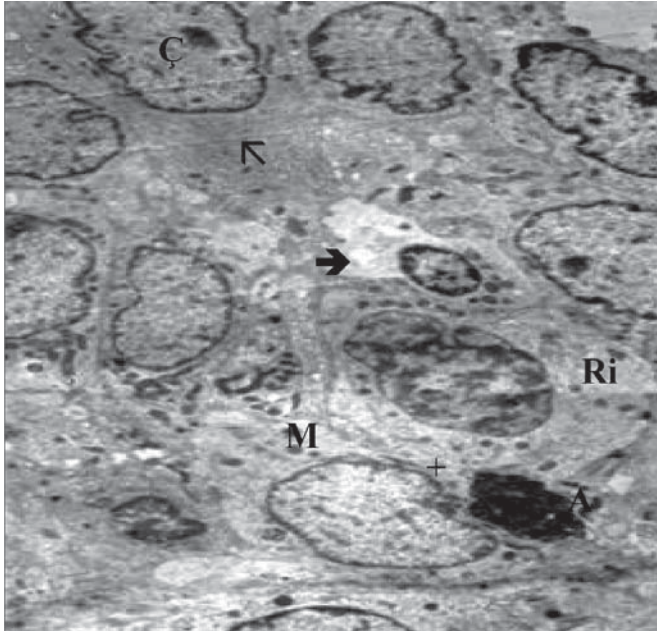


Resim 6; 7 haftalık olfaktor epitele ait yarı ince kesitte, bazal hücre (BH), destek hücre (DeH), duyu hücresi (DH), mikrovillus (Mi), Bowman bezleri (BB), damar (D), bağ dokusu lifleri (BDL) ve bağ dokusu hücreleri (→) izleniyor. (Toluidin mavisi x400)

Aynı gruba ait elektron mikroskopik incelemelerde, gelişkin silyaları ile duyu hücreleri ve bunlar arasındaki destek hücreleri dikkati çekti. Hücreler arası bağlantı birimleri gelişkin idi. Duyu hücrelerinde apikal sitoplazmada yerleşik mitokondriyonlar ilgiyi çekti. Hücreler arası aralıkların bazı bölgelerde oldukça genişlediği izleniyordu. (Resim 7)



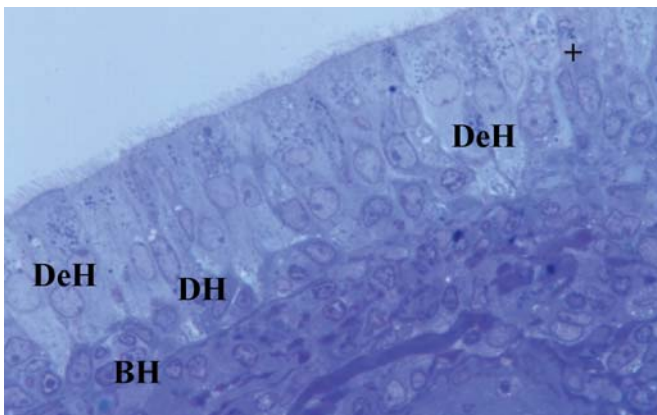
Resim 7; 7 haftalık olfaktor epitele ait elektron mikroskopik resimde, destek hücrelere ait mikrovillus (Mi), duyu hücrelerinin silyaları (>), destek hücreleri (DeH), duyu hücreleri (DH), çekirdek (Ç), mitokondriyonlar (M) ve yan yüz bağlantı birimleri (↔) izleniyor. (Uranil asetat, Kurşun sitrat x3000)



Resim 8; 7 haftalık olfaktor epitele ait ince kesitte, çekirdek (Ç), granüllü endoplazmik retikulum (→), granülsüz endoplazmik retikulum (+), ribozom (Ri), apoptotik cisim (A), yan yüz bağlantı birimleri (→) ve mitokondriyonlar (M) izleniyor. (Uranil asetat, Kurşun sitrat x7000)

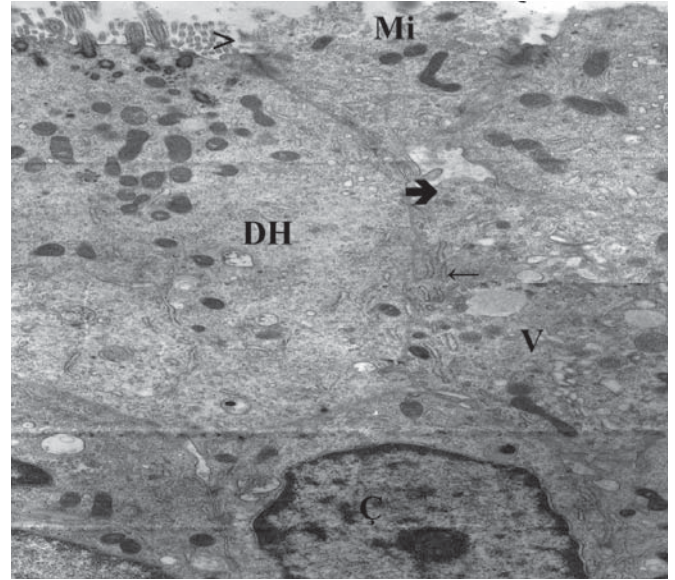
Bazı duyu hücrelerinin sitoplazmalarında birbirine koşut düzenlenmiş ve yer yer genişlemiş ve içerikleri az yoğun salgı materyali ile dolu granüllü endoplazmik retikulum tubulusları gözlemlendi. Destek hücrelerinde ise bol miktarda kısa, dar tubuluslar halinde granülsüz endoplazmik retikulum ve serbest ribozomlar ayırt ediliyordu. Arada apoptotik cisimler ilgiyi çekiyordu. (Resim 8)

3 aylık grubun yarı ince kesitlerinde olfaktor epitelin silyalarla birlikte oldukça gelişkin olduğu dikkati çekti. Duyu, destek ve bazal hücreler belirgin olarak ayırt edildi. Bazal hücrelerin yer yer gruplar oluşturdukları dikkati çekti. Duyu hücre silleri oldukça gelişkindi. Epitelde destek ve duyu hücrelerinin diğer guruplara karşın daha açık renk sitoplazmalı olduğu saptandı. Hücre apikal yüzeyine yakın sitoplazmada yoğun granül benzeri yapılar dikkati çekti. (Resim 9)



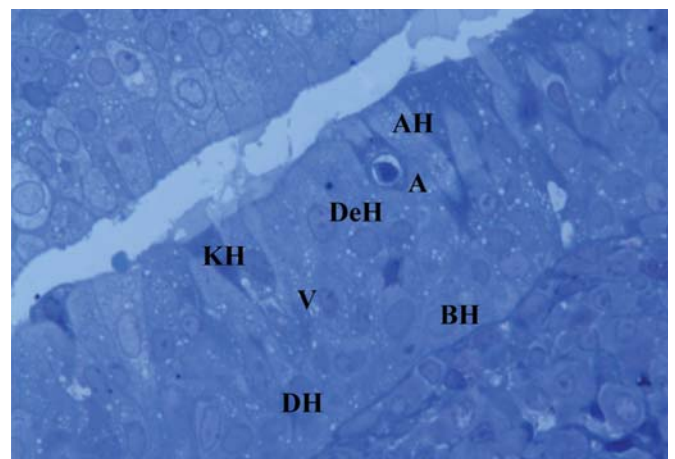
Resim 9; 3 aylık olfaktor epitele ait yarı ince kesitte, bazal hücre (BH), duyu hücresi (DH), destek hücreleri (DeH), silyalar (>) ve yoğun granül benzeri yapılar (+) izleniyor. (Toluidin mavisi x400).

Aynı grubun elektron mikroskopik incelemelerinde duyu hücreleri organel dağılımları ve silleri ile oldukça normal yapı sergilerken, destek hücrelerinde apikal yüzde mikrovillus yapısının yer yer bozulduğu, bazı bölgelerde apikale doğru yuvarlak çıkıntılar yaptığı dikkati çekti. Hücreler arası bağlantı birimlerinde yer yer oldukça belirgin açılmalar vardı. Hücrelerde irili ufaklı veziküller ve mikrocisimler yaygındı. (Resim 10)



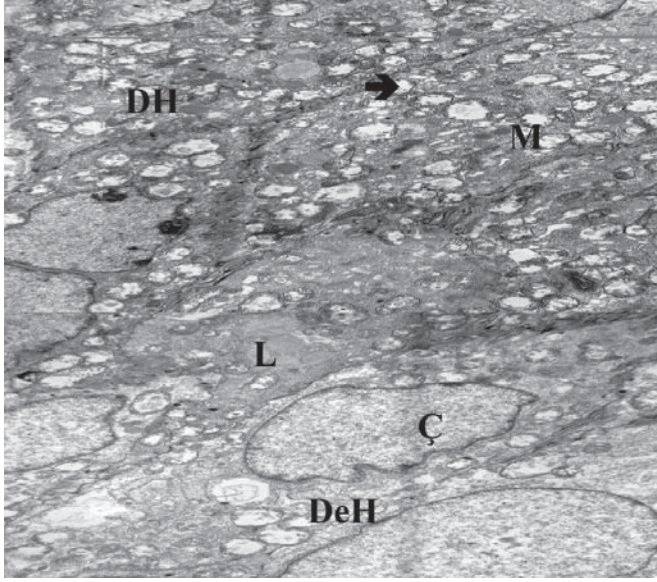
Resim 10; 3 aylık olfaktor epitele ait elektron mikroskopik resimde, mikrovillus (Mi), vezikül (v), vakuol (V), granüllü endoplazmik retikulum (←), yan yüz bağlantı birimleri (→), silyalar (>), mikrocisim (*), çekirdek (Ç), duyu hücresi (DH) izleniyor. (Uranil asetat, Kurşun sitrat x7000)

1 yaş grubu yarı ince kesitlerde epitelde koyudan açığa değişen hücre sitoplazma yoğunlukları ilgi çekiciydi. Arada apoptotik cisim varlığı görülüyordu. Tüm epitel hücrelerinde irili ufaklı vakuoller sitoplazmada dağılmışlardı. (Resim 11)



Resim 11; 1 yaş olfaktor epitele ait yarı ince kesitte, koyu hücreler (KH), açık hücreler (AH), bazal hücre (BH), destek hücre (DeH), duyu hücresi (DH) ve vakuol (V) ve apoptotik cisimcik (A) izleniyor. (Toluidin mavisi x400)

Bu gruba ait elektron mikroskopik resimlerde, silyalı hücrede silya yapısının belirgin olarak düzensizleştiği ve hücre zarında bazı bölgelerde kayıp olduğu dikkati çekiyordu. Sitoplazma yapısında da belirgin dejenerasyon izlendi. Arada lipit damlacıkları ve lizozomal yapılar dikkati çekiyordu. Epitelin bütün hücre tiplerinde belirgin dejenerasyon sergilediği saptandı. Mitokondriyonlarda belirgin ödem ve kristolizis izlendi. (Resim 12)



Resim 12; 1 yaş olfaktor epitele ait elektron mikroskopik resminde, çekirdek (Ç), silya (<), lipit (L), yan yüz bağlantı birimleri (➔), mitokondriyon (M), duyu hücresi (DH) ve destek hücresi (DeH) izleniyor. (Uranil asetat, Kurşun sitrat x7000)

Bazı duyu hücrelerinin apoptoze gittiği belirlendi. Epitelde apoptotik yapılar ve duyu hücreleri ile sinir dokuya ait yapıların ilişkisi dikkat çekiciydi. Destek hücre mikrovillusları düzensizdi. Sitoplazmada yer yer boş alanlar izleniyordu. (Resim 13)



Resim 13; 1 yaş olfaktor epitele ait elektron mikroskopik resminde, çekirdek (Ç), apoptotik bir duyu hücresi (DH), destek hücresi (DeH) ve duyu hücresi ilişkili sinir (S) izleniyor. (Uranil asetat, Kurşun sitrat x7000)

TARTIŞMA

Olfaktor epitelde bulunan hücre tiplerinin epiteldeki yerleşimleri ve ince yapıları elektron mikroskop çalışmalarıyla gösterilmiştir.

Nomura ve arkadaşları 2004 yılında 4 ve 6 haftalık sıçanların normal olfaktor epitel hücrelerinin ince yapısını incelemek ereğiyle yaptıkları çalışmada, olfaktor epitelin; duyu hücreleri, destek hücreleri ve bazal hücrelerden oluştuğunu belirlemişlerdir. Duyu hücrelerinin apikallerindeki dendritleri ve bazalindeki aksonları ile özelleştğini saptamışlardır. Yüksek prizmatik şekilli destek hücrelerinin olfaktor epitel boyunca uzandığını ve bazale doğru incelendiğini bildirmişlerdir. Bazal hücrelerin oval ya da yuvarlak şekilli hücre gövdelerinin epitelin bazal laminasına oturduğunu ve destek hücrelerinin uzantıları arasında yerleştiklerini belirlemişlerdir.¹⁸

Bu çalışmanın verileri de Nomura ve arkadaşlarınıninkine uyumludur. Olfaktor epitelin duyu hücreleri, destek hücreleri ve bazal hücrelerden oluştuğu gözlemlenmiştir. Ayrıca duyu hücrelerinin ve destek hücrelerinin epitel boyunca uzandığı ve bazal hücrelerin bazal lamina üzerine oturduğu belirlenmiştir.

Rosli ve arkadaşları olfaktor epitelde oluşan yaşa koşut değişiklikleri ince yapı düzeyinde incelemişlerdir. Çalışmalarında 5 adet 5-7 aylık ve 4 adet 29-30 aylık sağlıklı erkek CBA sıçanları kullanmışlardır. Gençlerle karşılaştırıldığında yaşlılarda olfaktor epitelde inklüzyon cisimciklerinin geniş alanlar kapladığını görmüşlerdir ve buraları hasar görmüş (dejeneratif) bölgeler olarak kabul etmişlerdir. Olfaktor epiteli oluşturan hücre tiplerinin sayısının azaldığını ve çekirdeklerinin düzensiz bir şekil aldığını ve küçüldüğünü belirlemişlerdir. Ayrıca yaşla birlikte epitelin kalınlığının azaldığını, koku veziküllerinin sayı ve boyutlarında ve sillerin yoğunluğunda azalma olduğunu bildirmişlerdir. Olfaktor epitel ile solunum epiteli arasındaki sınırın düzensizleştiğini gözlemlemişlerdir.¹⁴

Bizim çalışmamızda da, olfaktor epitelindeki bazı duyu hücrelerinin daha yoğun sitoplazmaya ve çekirdeğe sahip olduğu gözlemlendi.

1997 yılında Beckenridge ve arkadaşları yaşlı olfaktor epitelindeki hasar görülen bölgeleri ince yapı düzeyinde incelemişlerdir. Çalışmalarında her gruptan 4-6 adet olmak üzere yaşları 6-10 ay, 26 ay ve 30-34 ay olan normal erkek CBA sıçanları kullanmışlardır. Çok yaşlı kabul edilen 30-34 aylık sıçanlarda hasarlı bölgelerde duyu hücrelerinde inklüzyon cisimciklerinin bulunduğunu ve bunların en çok epitelin bazalinde dağıldıklarını gözlemlemişlerdir. 30-34 aylık sıçanların normal olfaktor epiteli ile 6-10 aylık ve 26 aylık sıçanların normal epitelini karşılaştırdıklarında koku vezikülü sayısında ve olfaktor epitel kalınlığında önemli farklılıklar olmadığını bildirmişlerdir. Ancak 30-34 aylık çok yaşlı sıçanların olfaktor epitelinin hasarlı bölgeleri ile 6-10 aylık ve 26 aylık sıçanların normal olfaktor epitelini karşılaştırdıklarında koku veziküllerinin sayısında ve epitelin kalınlığında önemli bir azalma gözlemlediklerini bildirmişlerdir.¹⁹

Hirai ve arkadaşları 1996 yılında yaşları 10-19 arasındaki 22 köpeğin olfaktor sistemindeki yaşa koşut değişiklikleri in-

celemişlerdir. 14 yaşından daha yaşlı köpeklerin olfaktor epitelinde dejenerasyonla birlikte atrofik değişiklikler gözlemlenmişlerdir ve 17 yaşından daha yaşlılarda ise bu değişikliklerin daha belirgin olduğunu saptamışlardır. Duyu hücrelerinin silyalarının ve destek hücrelerinin mikrovilluslarının sayısının azaldığını bildirmişlerdir. Yaşla birlikte lipofuksin benzeri granülleri olfaktor epitelde daha çok gözlemlenmişlerdir.⁹

Bizim çalışmamızda da, Hirai ve arkadaşlarınıninkine uyumlu olarak yaşa koşut destek hücrelerinde apikal yüzde mikrovillus yapısının yer yer bozulduğu, duyu hücrelerinin silya yapısının da belirgin olarak düzensizleştiği gözlemlendi.

Mendoza ve Kühel 1991 yılında olfaktor epitelin destek hücrelerinin çekirdek üstü bölgesindeki değişimleri yeni doğan-2 günlük, 7-9 günlük, 16 günlük ve 90 günlük sıçanlarda oluşan değişimleri ince yapı düzeyinde araştırmışlar ve destek hücreleriyle duyu hücrelerinin dendritleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yeni doğan-2 günlük sıçanlarda destek hücrelerinin luminal yüzeyinde birkaç tane mikrovillus bulunduğunu ve çekirdek üstü sitoplazmalarında çok sayıda polizom, mitokondriyon, birkaç granülü endoplazmik retikulum tubulusu ve Golgi kompleksi olduğunu gözlemlenmişlerdir. Bu evrede bir destek hücrelerinin tek bir dendritle çevrili olduğunu bildirmişlerdir. Yine bu evrede bir duyu hücrelerini 2-3 adet destek hücrelerinin çevrelediğini saptamışlardır. 7-9 günlüklerde hücrelerin çekirdek üstü sitoplazmasında granülsüz endoplazmik retikulum tubuluslarının sayısı oldukça artarken, hücrenin serbest yüzeyinde bulunan mikrovillusların sayısının da arttığını bildirmişlerdir. 16. günde granülsüz endoplazmik retikulum tubuluslarının en belirgin görüldüğü ve her bir destek hücrelerinin genellikle 3-4 dendritle çevrili olduğunu gözlemlenmişlerdir. 90. günde ise destek hücrelerini saran dendritlerin sayısının arttığını saptamışlardır.²⁰

Bu çalışmada da, duyu hücrelerinin çekirdek üstü sitoplazmalarında, mitokondriyonlar, iyi gelişmiş Golgi kompleksi, granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum tubulusları gözlemlenmiştir. Ayrıca bazal hücre sitoplazmasında da yaygın granüllü endoplazmik retikulum tubuluslarının varlığı belirlenmiştir.

Costanzo ve arkadaşları 1989 yılında 2-6 aylık sağlıklı ergin sıçanların olfaktor epitellerini inceledikleri çalışmalarında destek hücrelerinin yan sınırlarında komşu destek hücrelerine ve duyu hücrelerine uzanan hücresel çıkıntılarının bulunduğunu saptamışlardır. Duyu hücrelerinin denritlerinin epitel yüzeyinde düz ya da kıvrımlar yaparak uzandığını, ince aksonlarının ise dallanma yapmadan bazal laminadan lamina propria'ya geçip, burada geniş akson ağlarını oluşturduklarını gözlemlenmişlerdir. Ayrıca bazal hücrelerin bazal lamina üzerinde tek katlı ya da kümeler oluşturarak sıralandığını saptamışlardır. Lamina propria'da kan damarlarının, akson ağlarının, Bowman bezlerinin bulunduğunu ve bu bezlerin kanalları ile epitel yüzeyine açıldığını bildirmişlerdir.²¹

Bizim çalışmamızda, bazal lamina üzerine yerleşik bazal hücrelerin gruplar yaptığı gözlemlendi. Lamina propria'da Bowman bezleri, kan damarları, bağ dokusu lifleri ve hücrelerinin varlığı belirlendi.

Sonuç olarak, yaşlanmaya koşut olarak duyu ve destek hücrelerinde silya ve mikrovilluslarda yapısal bozulmalar, mitokondriyonlarda dejenerasyon, hücre yan yüzlerinde açılmalar, hücre sitoplazmalarında yoğunluk farklılıkları ve bazı hücrelerin apoptozise gidişi belirgin olarak ayırt edildi. Yaşlılığın organ, doku, hücre ve organellerin aktivitelerini yavaşlatan karmaşık bir süreç olduğu göz önüne alınarak, olfaktor mukozada da yaşın ilerlemesine koşut gözlemlenen bu dejeneratif değişimlerin yaşlılığın karmaşık sürecinin doğal yapısından kaynaklandığı kanısına vardık.

Yazışma Adresi

Çiğdem Elmas

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

06500 Beşevler / ANKARA

Tlf: 0 312 202 4648

Fax: 0 312 212 4647

Email: cigdeme@gazi.edu.tr

KAYNAKLAR

1. MATULIONIS, D.H.: Ultrastructure of olfactory epithelia in mice after smoke exposure, *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1974; 83(2): 192-201.
2. MORAN, D.T., ROWLEY, JC 3rd, JAFEK, B.W.: Electron microscopy of human olfactory epithelium reveals a new cell type: the microvillar cell, *Brain Res.* 1982 Dec 16; 253(1-2): 39-46.
3. MORAN, D.T., ROWLEY, JC 3rd, JAFEK, B.W., LOVELL, M.A.: The fine structure of the olfactory mucosa in man, *J Neurocytol.* 1982 Oct;11(5):721-7446.
4. OTA, Y.: Study of the fifth-type cell in the olfactory epithelium, *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 1998 Oct;101(10):1234-1249.
5. PAIK, S.I., LEHMAN, M.N., SEIDEN, A.M., DUNCAN, H.J., SMITH, D.V.: Human olfactory biposy. The influence of age and receptor distribution, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992 Jul;118(7):731-738.
6. TROJANOWSKI, J.Q., NEWMAN, P.D., HILL, W.D., LEE, V.M.: Human olfactory epithelium in normal aging, Alzheimer's disease, and other neurodegenerative disorders, *J Comp Neurol.* 1991 Aug 15;310(3):365-376.
7. MUELLER, A., ABOLMAALİ, N.D., HAKİMİ, A.R., GLOECKLER, T., HERTING, B., REICHMANN, H., HUMMEL, T.: Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study, *J Neural Transm.* 2005 Oct;112(10):1363-1370.
8. ATTEMS, J., LINTNER, F., JELLINGER, K.A.: Olfactory involvement in aging and Alzheimer's disease: an autopsy study, *J Alzheimers Dis.* 2005 Apr;7(2):149-157
9. HIRAI, T., KOJIMA, S., SHIMADA, A., UMEMURA, T., SAKAI, M., ITAKURA, C.: Age-related changes in the olfactory system of dogs, *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1996 dec;22(6):531-539.
10. CONLEY, D.B., ROBINSON, A.M., SHINNERS, M.J., KERN, R.C.: Age-related olfactory dysfunction: cellular and molecular characterization in the rat, *Am J Rhinol.* 2003 May-Jun;17(3):169-175
11. KWON, B.S., KIM, M.K., KIM, W.H., PYO, J.S., CHEON, Y.H., CHA, C.I., NAM, S.Y., BAIK, T.K., LEE, B.L.: Age-related changes in microvillar cells of rat olfactory epithelium, *Neurosci Lett.* 2005 Apr 18;378(2):65-69.
12. LOO, A.T., YOUNGENTOB, S.L., KENT, P.F., SCHWOB, J.E.: The aging olfactory epithelium: neurogenesis, response to damage, and odorant-induced activity, *Int J Dev Neurosci.* 1996 Nov;14(7-8):881-900.
13. MARSHALL, C.T., GUO, Z., LU, C., KLUEBER, K.M., KHALYFA, A., COOPER, N.G., ROISEN, F.J.: Human adult olfactory neuroepithelial derived progenitors retain telomerase activity and lack apoptotic activity, *Brain Res.* 2005 May 31;1045(1-2):45-56.

14. ROSLI, Y., BRECKENRIDGE, L.J. and SMITH, A.: An ultrastructural study of age-related changes in mouse olfactory epithelium, *Journal of Electron Microscopy* 1999 48(1):77-84.
15. WEILER, E., FARBMAN, A.I.: Proliferation in the Rat Olfactory Epithelium: Age-Dependent Changes, *The Journal of Neuroscience*. 1997 May; 3610-3622
16. WATANABLE, K., KONDO, K., TAKEUCHI, N., NIBU, K., KAGA, K.: Age-related changes in cell density and the proliferation rate of olfactory ensheathing cells in the lamina propria of postnatal mouse olfactory mucosa, *Brain Res*. 2006 Oct 20;1116(1):82-92.
17. MIEDZYPBRODZKI, R., TABAKOW, P., FORUNA, W., CZAPIGA, B., JARMUNDOWICZ, W.: The olfactory bulb and olfactory mucosa obtained from human cadaver donors as a source of olfactory ensheathing cells, *Glia*. 2006 Nov 1;54(6):557-565
18. NOMURA, T., TAKAHASHI, S. and USHIKI, T.: Cytoarchitecture of the normal rat olfactory epithelium: Light and scanning electron microscopic studies, *Arch Histol Cytol*. 2004 67(2):159-170.
19. BRECKENRIDGE, L.J., CAMERON, J., PURI, N., REID, O., MCGAREY, J., SMITH, R.A.: Localised degeneration occurs in aged mouse olfactory epithelium, *J Anat*. 1997 Jul;191(Pt 1):151-154.
20. MENDOZA, A.S. and KUHNEL, W.: Postnatal changes in the ultrastructure of the olfactory epithelium: the supranuclear region of the supporting cells, *Cell Tissue Res*. 1991 265:193-196.
21. COSTANZO, R.M., MORRISON, E.E.: Three-dimensional scanning electron microscopic study of the normal hamster olfactory epithelium, *J Neurocytol*. 1989 Jun;18(3):318-391.