

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİALOADENEKTOMİ EDİLEN SIÇANLARDAN DOĞAN YAVRULARDAKİ DİL PAPİLLALARININ HİSTOLOJİK YAPISININ İNCELENMESİ

Ayfer AKTAŞ

118280

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

118280

DOKTORA TEZİ

Ü.Ü. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Yusuf NERGİZ

DİYARBAKIR
HAZİRAN - 2002

TEŞEKKÜR

Histoloji Anabilim Dalında göreve başladığım süreden bu yana her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen, çalışmalarımı yönlendiren Anabilim Dalı Başkanımız ve Doktora Yöneticim sayın Prof. Dr. Yusuf NERGİZ'e, deneysel aşamasında her türlü yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. M. Aydın KETANİ'e, deney uygulamasında yardımcı olan Araş. Gör. Dr. Mehmet ULUĞ ve Uzm. Dr. Davut ÖZBAĞ'a, Doktora tezimin istatistiksel analizlerin yapılmasında yardımcı olan Öğr. Gör. Ersin UYSAL'a, kesitlerin alınmasında emeği geçen Laborant Rabia YERLİKAYA'ya, yazım aşamasında yardımcı olan Dr. B. Tuba BİÇER'e, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim elemanlarına ve DÜSAM personellerine teşekkürü bir borç bilirim.

Beni her zaman destekleyen eşime, kızıma ve aileme teşekkür ederim.

Araş. Gör. Ayfer AKTAŞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO, ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ	III
RESİM LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
SUMMARY	VIII
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Dil Papillaları	1
1.2. Epidermal Growth Faktör	5
2-GEREÇ VE YÖNTEM	8
2.1. Çalışmada Kullanılan Deney Hayvanları	8
2.2. Cerrahi İşlem	8
2.3. Histolojik Metod	9
2.4. İstatistiksel Yöntem	10
3-BULGULAR	11
3.1. Histolojik Bulgular	11
3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları	11
3.1.2.1. Kontrol Grubu	11
3.1.2.2. Sialoadenektomi Grubu (SX)	15
3.1.2.3. Sialoadenektomi + Epidermal Growth Faktör (SX +EGF)	19
3.2. İstatistiksel Analiz	22
3.2.1. Total Vücut ve Dil Ağırlığı	22
3.2.2. Dilin Uzunluğu ve Eni	23
3.2.3. Papilla Filiformisi'n İstatistiksel Analizi	24
3.2.4. Papilla Fungiformislerin İstatistiksel Analizi	25
3.2.5. Papilla Sirkümvallataların İstatistiksel Analizi	26
4-TARTIŞMA VE SONUÇ	27
5-KAYNAKLAR	35

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1: Sıçanların total vücut ağırlıkları.	Sayfa No 22
Tablo 2: Sıçanların dil ölçümleri.	23
Tablo 3: Papilla filiformis'in mikrometrik ölçümleri	24
Tablo 4: Papilla fungiformis'in mikrometrik ölçümleri.	25
Tablo 5: Papilla sirkumvallata'ların mikrometrik ölçümleri.	27

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1: Papilla sirkumvallata ve tat tomurcuğunun mikrometrik ölçüm şeması	Sayfa No 10
--	-----------------------

GRAFİK LİSTESİ:

Grafik 1: Sıçanların total vücut ve dil ağırlığı ortalamaları	Sayfa No 22
Grafik 2: Sıçanların dil uzunluğu ve genişliği ortalamaları	23
Grafik 3: Papilla filiformislere ilişkin ölçümlerin ortalamaları.	24
Grafik 4: Papilla fungiformislere ilişkin ölçümlerin ortalamaları	26
Grafik 5: Papilla sirkumvallatalara ilişkin ölçümlerin ortalamaları.	27

RESİM LİSTESİ:

	Sayfa No
Resim 1. Kontrol Grubu: Dorsum lingua'da yer alan papilla filiformis (→) ve fungiformislerin (→) panoramik görünümü (Metilen mavisi-Bazik fuksin, Orijinal büyütme, X 41).	12
Resim 2. Kontrol Grubu: Papilla filiformis (→) ve altta yer alan bağ dokudan (b) panoramik bir görünüm (Hematoksilen-Van Gieson, Orijinal büyütme, X 41).	12
Resim 3. Kontrol Grubu: Papilla sirkumvallatanın (⇒) panoramik görünümü ve kas doku içinde yer alan Von-Ebner (W) bezlerinin görünümü (H-E, Orijinal büyütme, X 41).	13
Resim 4. Kontrol Grubu: Papilla sirkumvallataya ilişkin intrapitelial tat tomurcukları (t) ile Von-Ebner (W) bezleri, (Metilen mavisi-Bazik fuksin, Orijinal büyütme, X 41).	13
Resim 5. Kontrol Grubu: Büyük büyütme ile alınan bu mikrografta tat tomurcukları (t) ve epiteldeki keratinizasyonunun (k) görünümü. (Metilen mavisi-Bazik fuksin, Orijinal büyütme, X 82).	14
Resim 6. Kontrol Grubu: Papilla sirkumvallatayı çevreleyen hendeğin her iki tarafında yer alan intraepitelial tat tomurcuklarındaki (t) hücre popülasyonunu oluşturan açık, koyu, intermedier ve bazal hücre çekirdekleri izlenmektedir (H- E, Orijinal büyütme, X 164).	14
Resim 7. SX Grubu : Papilla filiformislerin uçlarında çatallanma (→) (H- E, Orijinal büyütme, X 41).	16
Resim 8. SX Grubu : Resim 7'deki kesitin Hematoksilen-Van Gieson ile boyanmış görünümü (Hematoksilen-Van Gieson, Orijinal büyütme, X 41).	16
Resim 9. SX Grubu : Hipertrofiye uğramış papilla fungiformis (→) ve apikal epitel içinde yer alan tat tomurcuğu (t) (Metilen mavisi-Bazik fuksin, Orijinal büyütme, X 82).	17
Resim 10. SX Grubu : Hipertrofiye uğramış papilla fungiformis (→), tat tomurcuğu (t) ve bağ dokusu izlenmektedir (Hematoksilen-Van Gieson, Orijinal büyütme, X 41).	17
Resim 11. SX Grubu : Atrofiye uğramış sirkumvallat papilla (↑↑)epitelinde (e) ileri derecede dejenerasyon (H-E, Orijinal büyütme, X 41).	18
Resim 12. SX Grubu : Papilla sirkumvallatada atrofik görünüm (Hematoksilen-Van Gieson, Orijinal büyütme, X 41).	18

- Resim 13. SX Grubu :** Papilla sirkumvallatayı çevreleyen hendekte yer yer daralmalar, tat tomurcuğunda (t) silinme ve kesiçanınleşmede (k) artış (Metilen mavisi-Bazik fuksin, Orijinal büyütme, X 41). 19
- Resim 14. SX+EGF Grubu :** Papilla filiformislerin (→) panoramik görünümü (Metilen mavisi-Bazik fuksin, Orijinal büyütme, X 41). 20
- Resim 15. SX+EGF Grubu :** Normal görünüm arz eden Papilla fungiformis (→) ve tat tomurcuğu (t) izlenmektedir. (Metilen mavisi-Bazik fuksin, Orijinal büyütme, X 41). 20
- Resim 16. SX+EGF Grubu :** Papilla sirkumvallatanın apikal epitelinde hafif dejenerasyon (d) . (H-E, Orijinal büyütme, X 41). 21
- Resim 17. SX+EGF Grubu :** Kontrol grubuna yakın bir görünüm arz eden papilla sirkumvallatanın panoramik görünümü (Metilen mavisi-Bazik fuksin, Orijinal büyütme, X 41). 21



KISALTMALAR:

DÜSAM	: Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi
SX	: Sialoadenektomi
SX+EGF	: Sialoadenektomi+Epidermal Growth Faktör
EGF	: Epidermal Growth Faktör
TGF	: Transforming Growth Faktör
EGFR	: Epidermal Growth Faktör Reseptörü
BDNF	: Nörotrofik Faktör
ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi.
TUKEY	: Çoklu karşılaştırmalar testi
SEM	: Skaning Elektron Mikroskobu
HVEM	: Yüksek voltajlı elektron mikroskop
H-E	: Hematoksilen -Eozin
D	: Hendek derinliği
L	: Papilla uzunluğu
W	: Papilla genişliği
t	: Tat tomurcukları
d	: Dejenerasyon
k	: Keratinleşme
e	: Epitel
n	: Denek sayısı
µm	: Mikrometre
cm	: Santimetre
gr	: Gram
mm	: Milimetre
$\bar{X}$	: Ortalama
Sd	: Standart sapma
P	: Olasılık

ÖZET

SİALOADENEKTOMİ EDİLEN SIÇANLARDAN DOĞAN YAVRULARDAKİ DİL PAPİLLARININ HİSTOLOJİK YAPISININ İNCELENMESİ

Dilin dorsal yüzeyinde yer alan papillalar Epidermal Growth Faktör (EGF) den zengin olan tükürükle devamlı yıkanır. Submandibular bezin cerrahi olarak tamamen uzaklaştırılması (Sialoadenektomi) sonucu papillalardaki morfolojik değişimler ve oral yolla verilen EGF'nin bunlar üzerindeki rolü araştırılmıştır. Çalışmada 30 tane erişkin dişi Sprague-Dawley sıçan kullanıldı. Bunlar üç gruba bölündü: Kontrol grubu (n=10); sialoadenektomili grup (SX, n=10) ve sialoadenektomi + epidermal growth faktör grubu (SX+EGF, n=10) .

Üç haftalık iyileşmeden sonra sıçanlar çiftleşmeye alındı. SX+EGF grubundaki sıçanlara gebeliğin 16-19. günlerinde orogastrik sonda ile günde her bir hayvana 1.25 mikrogram (μ g) olmak üzere toplam 50 (μ g) mikrogram EGF verildi. Gebelik sonrası doğan fötusların 28. güne kadar büyümeleri beklendi. Bütün gruplardaki 28 günlük sıçan yavrularının total vücut ağırlıkları alınarak sakrifiye edildi. Rutin Histolojik yöntemlerle elde edilen parafin kesitleri Hemotoksilen-Eozin, Metilen mavisi - Bazik fuksin ve Hemotoksilen-Van Gieson boya ile boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi. Oküler mikrometre yardımıyla papilla ve tat tomurcukların ölçümleri yapıldı. İstatistiksel olarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve çoklu karşılaştırmalar testi (TUKEY) ile değerlendirildi.

SX grubunun dil epitelinde, kalınlaşma, keratinleşme yanında papilla ve tat tomurcuklarında belirgin yapısal değişikliklere neden olduğunu gözledik. SX+ EGF grubuna oral yolla verilen EGF'nin, dil epiteli ve papillalardaki bu yapısal değişimlerde geriye dönüşümlü olarak belirgin bir iyileşme sağladığını tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Sıçan, Epidermal growth faktör, Sialoadenektomi, Dil papillaları.

SUMMARY

THE INVESTIGATION OF HISTOLOGICAL STRUCTURE OF TONGUE PAPILLARIES OF PUPY RAT BORN FROM RATS SUBJECTED TO SIALOADENECTOMY

The papillaries on the dorsal surface of tongue are constantly washed by saliva rich in Epidermal Growth Factor (EGF). After the complete removal of submandibular gland surgically (Sialoadenectomy), morphological alterations, and the effects of EGF given orally on these alterations were investigated. In the study, 30 adult female Spraque-Dawley rats were used, which were divided into three groups: Control group (n=10); sialoadenectomy group (SX, n= 10); sialoadenectomy + epidermal growth factor group (SX+EGF, n=10).

Following a three week period of recovery, the rats were mated. On days 16-19 of pregnancy, a total of 50 microgram (μ g) EGF was given to the animals in SX + EGF group with orogastric tub as 1.25 μ g daily to each animal. The fetuses born following pregnancy were kept to grow up until the 28th day . The total weights of pupy rat of 28 days in all groups were taken, and then they were sacrificed. The paraffin section obtained through routine histological methods were stained with Hematoxylen–Eosine (H.E), Methylen blue- Basic fuchsin, Hemotoxylen–Van Gieson, and were examined under light microscope. Through an ocular micrometer, the measurements regarding papillary and taste buds were made. The results were statistically evaluated by one way variance analysis (ANOVA) and multicomparison test (TUKEY) .

We observed that, besides thickening and keratinization, substantial structural alterations in papillary and taste buds on the tongue epithelium of SX group. We also determined that EGF, given orally to SX+EGF group, ensured reversibly a remarkable improvement in those structural alterations in papillaries.

Key Words: Rat, Epidermal Growth Factor, Sialoadenectomy, Lingual papillaries.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Dil Papillaları

Dil, yapısı bölgelere göre değişen müköz membranla örtülü çizgili kas kitlesidir. Müköz membran, dilin alt yüzeyinde düz, dorsal yüzeyinde düzensiz ve ön bölüme doğru papilla adı verilen çok sayıda küçük çıkıntılarla örtülüdür. Papillalar farklı biçimlerde ve farklı işlevleri üstlenen ağız epiteli ve lamina proprianın birlikte yaptığı çıkıntılardır. Dört tip papilla vardır: Bunlar filiform, Fungiform, Foliat ve Sirkumvallat papilla'dır.

Dil papillaları, ilk kez Malpighi tarafından 1664 yılında tanımlanmıştır (1). İnsanda ve memelilerde bulunan tat tomurcukları tat duyusunun reseptörleridir ve sıçanlarda tat tomurcuğu içeren 3 çeşit dil papillası bulunmaktadır. Bunlar; papilla fungiformis, papilla sirkumvallata, papilla foliatadır (2-5). Papilla fungiformisler dilin ön kısmında, papilla foliatalar dilin arka-yan yüzünde bulunurken, tek olan papilla sirkumvallata dilin arka orta kısmına yerleşmiştir (5-7). Bunlardan papilla fungiformis ve foliata üzerine yapılan çalışmalar oldukça fazladır (6,8-11). Bir çok araştırmacı farklı hayvanlarda dil papillaları üzerinde araştırmalar yapmışlardır (12-18). Sıçanlarda dorsum lingua'da orta hat üzerinde bulunan papilla sirkumvallata yaklaşık 1 mm çapında, at nalı şeklinde ve etrafı tam olmayan bir hendek aracılığı ile yanlardan ve arka taraftan sınırlanır. Ön tarafta ise sağ ve sol hendekler birleşmez (5,7,19-22).

Papilla sirkumvallata, sıçanlarda embriyonun 15. gününde epidermisin içine penetre olmasıyla oluşmaya başlar. Penetre olan epidermal halka papillanın dış hendek duvarından ayrılır. İç hendek duvarı papillanın ön kenarı hariç papillanın merkezini sınırlar (7). Gebeliğin 15. gününde tek bir epitelial halkanın aşağı doğru büyümesi papilla sirkumvallata'nın ilk gelişim işareti sayılmaktadır (5,23,24). Gebeliğin 21. gününde bir hendek oluşmaya başlar. Bu aşağıya doğru yayılma işlemi doğumdan sonraki 4. günde tamamlanır. Von-Ebner bezleri gebeliğin 20. gününde ilk kez görülür. Epitel halkasının tabanından dışarıya doğru gelişirler. Beze ait hücre grupları kas lifleri içine doğru genişler ve seröz asiniler doğumdan sonra 6. günden 8.

güne kadar farklılaşırlar. Bezlerin kanalları, papilla sirkumvallata'nın hendeğinin tabanına açılır (24).

Iwasaki ve arkadaşları (5) sıçanlarda lingual papilla tiplerinin morfogenezislerini Skanning Elektron Mikroskop'ta (SEM) tanımlarken, olgunlaşmamış papilla sirkumvallata ve papilla fungiformislerin papilla filiformislerden daha erken görüldüğünü, bunun da tat duyusu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda papillanın uzunluğu ve genişliği ile hendek derinliğinin yaş ile birlikte arttığı belirtilmektedir (7,21,25). Papilla sirkumvallata'ya ait tat tomurcukları hendek duvarı epitelinin içinde bulunurlar (7,21,22). Tat tomurcukları memelilerde ilk kez Schwalbe (1867) ve Loven (1868) tarafından tanımlanmıştır (19). Tat tomurcukları tadın algılama fonksiyonunu yerine getiren intraepitelial duyu organlarıdır (14). Sıçanlarda papilla sirkumvallatada bulunan tat tomurcukları gebeliğin 17. gününde gelişmeye başlar (26). Ancak doğumdan önce olgunlaşmaz, doğumdan sonrada gelişmelerine devam ederler (24). Dil üzerinde ve ağız boşluğunun arka kısmında yaklaşık 3000 adet tat tomurcuğu vardır. Memelilerde tat tomurcukları, ağız, farenks ve larenks epitelinde yerleşiktirler (20,27). Epiglottis'in larengeal yüzeyinde bulunan tat tomurcuklarının gelişmeleri de dildeki tat tomurcuklarına benzer (28). Bu tat tomurcuklarından papilla fungiformis'e ait tat tomurcukları ile papilla foliata'daki tat tomurcuklarının ön kısmı N. fasialis'in korda timpani dalı tarafından; yumuşak damaktaki tat tomurcukları N. fasialis'in N.petrosus major isimli dalından, nazofarenks, dilin arka kısmındaki papilla foliata ve sirkumvallata'ya ait tat tomurcukları ise N. glossofarengus tarafından innerve edilirler. Epiglottis'in larengeal yüzeyinde yer alan tat tomurcukları N.vagus'un N.laryngeus superior'u tarafından innerve edilirler (27,29). Sıçanlarda, papilla sirkumvallata'ya ait tat tomurcukları iki taraflı innerve edilirler (30-32). İnsan, maymun ve koyunda tat tomurcuğunun gelişimi uzun gebelik periyodunda, doğum öncesinde meydana gelir (1,14,28). Bununla beraber bazı tat tomurcukları doğumdan sonra gelişirler. sıçanlarda ve hamsterlerde papilla foliata ve papilla sirkumvallata'daki tat tomurcukları doğumda mevcut değildir. Postnatal gelişimin ilk 3 ayına kadar çoğalırlar (7,22). Yeni doğan sıçanların fungiform papillalarında, tat tomurcukları bulunmasına rağmen bu tomurcuklar doğumda morfolojik olarak olgunlaşmamış olarak görülürler.

Bazı çalışmalar; sıçanların damakta yer alan tat tomurcuklarının da tamamen doğumdan sonra oluştuğunu ortaya çıkarmıştır (27,33).

Her tat tomurcuğu yaklaşık olarak 60-80 kadar oval şekilli hücreden oluşur ve tat tomurcuğu ortalama 70-80 mikrometre (μm) uzunluğunda, 30-40 μm genişliğindedir. Tat tomurcuğunun apikali ucu, epitelin serbest yüzeyine açılır (34). Bazı araştırmacılar, papilla sirkumvallata'ya ait tat tomurcuklarında iki (25,34,35) veya üç tip hücre bulunduğunu (19,36), bunların koyu hücreler (Tip I), açık hücreler (Tip II) ve intermedier hücreler (Tip III) olduğunu ifade etmişlerdir. Bazı araştırmacılar ise bazal hücrelerin de (Tip IV) bulunduğunu rapor etmişlerdir (23,34,37-40).

Murrey ve arkadaşları (41), sıçanda papilla sirkumvallata'daki tat tomurcuklarında bulunan ve tat reseptör hücreleri olarak fonksiyon gören tip III hücrelerinin, sinir uçları ile kimyasal sinaps yaptıklarını bildirmişlerdir. Bununla birlikte Kinnamon ve arkadaşları (19) yüksek voltajlı elektron mikroskop (HVEM) ve kompitür aracılığıyla papilla sirkumvallata'ya ait tat tomurcuklarındaki tip I, II ve III hücrelerinin, sinir uçları ile sinaps yaptıklarını göstermişlerdir. Araştırmacılar, bazal hücrelerin fonksiyonunun rezerv hücre olduğunu ve tat tomurcuğunun rejenerasyon hücresi olduğunu kabul etmelerine rağmen, hücre tipleri arasındaki ilişki açık değildir. Bir çok araştırmacıya göre, bazal hücreler koyu hücrelere, koyu hücreler açık hücrelere ve açık hücrelerde intermedier hücrelere dönüşürler. Hücrelerin ortalama yaşam süresi 10 gündür ve devamlı bir yenilenme söz konusudur (34,37,43,44).

Hendek duvarındaki çok sayıda tat tomurcuğu doğumdan itibaren 90. güne kadar postnatal gelişim periyodunda olgunlaşır (7,20,27). Olgun tat tomurcuğu olgunlaşmamış tat tomurcuğuna göre farklıdır. Olgun tat tomurcuğu tat deliği ile karakterizedir. Buna ilave olarak olgun tat tomurcuğunun uzun eksenini boyunca dizilen fuziform hücreler vardır (7,22). Olgunlaşmamış tat tomurcuklarında tat delikleri görülmez ve olgunlaşmamış tat tomurcukları daha küçüktür. Olgunlaşmamış tat tomurcuğu hücreleri olgun tat tomurcukları hücrelerine nazaran farklıdır. Olgunlaşmamış tat tomurcuğu hücreleri yuvarlaklaşmıştır ya da az çok uzamıştır, fakat hücreleri düzgün dizilmemiştir. Ayrıca hücre çekirdekleri hem apikal hem de bazal kısma yerleşmiştir (22). Olgun tat tomurcuğu hücrelerinin çekirdekleri bazalde yer alırlar (7,22). İlk olgun tat tomurcuğu doğumdan sonraki 2-3. günde (2,7) veya ilk bir hafta içinde (20) görülür. Olgun tat tomurcuğu sayısındaki en hızlı artış 5-30.

günler arasında olur. Olgun tat tomurcuğu sayısı yavaşlayan bir hızla artarak 90. günde 610 ± 87 olur (7).

Fungiform papilla mantar şeklinde mekanik ve gustatorik fonksiyonları olan bir papilladır (44). Farbman ve Mbeiene (45), 15 günlük fötüslerin dilinde papillanın oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Sıçanlarda her bir fungiform papillanın tek bir tat tomurcuğuna sahip olduğu ve bu oranın % 99'lara vardığı (25,46-51), hamsterlerde de sıçanlardaki gibi olduğu bildirmiştir (10,52). Mistretta ve Baum (50), 6 ve 24 aylık sıçanlarda dili 4 eşit parçaya bölmüşler, en fazla papillanın dilin uç kısmında olduğunu ve ortalama papilla hacminin yaşlılarda, gençlerden daha geniş olduğunu belirtmişlerdir. Miller ve Preslar (25), dili 2 eşit parçaya bölmüşler, % 50'nin üzerindeki papillanın dilin uç kısmına lokalize olduğunu, dilin ucunun ilk 4 mm'sinde ortalama papilla yoğunluğunun $3,4 / \text{mm}^2$ iken, 4-17 mm'sinde papilla yoğunluğunun $1,3 / \text{mm}^2$ e düştüğünü, dorsal çizgide papilla bulunmadığını ve dilin sağ yarımında, sola göre daha fazla papilla bulunduğunu açıklamışlardır. Mistretta ve Oakley (51), dili üç eşit parçaya bölmüşler, papillaların dağılımını ön çeyrekte % 49, orta çeyrekte % 23 ve arka çeyrekte % 28 olarak bildirmişlerdir. Miller (53)'e göre de dilin ucundaki papilla yoğunluğu orta bölgeden 2.5 kat daha fazladır.

Gelişim evrelerindeki filiform papillalar, dilin dorsal yüzeyinin ön 2/3'lük kısmında yoğun olarak bulunurlar (54-56). sıçanların papilla filiformisleri mekanik etkiye sahiptirler (42,55) ve histolojik yapıları Farbman (1970) tarafından açıklanmıştır. Bunun dışında farklı hayvan türlerinde papilla filiformisin histolojik yapısı üzerine yapılmış çalışmalar oldukça fazladır (42,57-60). Ancak, papilla filiformislerin farklı boyutlarını gösteren çalışmalar oldukça sınırlıdır. Papilla filiformisler embriyolojik hayatın son dönemlerinde oluşmaya başlarlar. Papillaların uzunluğu ve taban genişliği yaş ile birlikte artış göstermektedir (55,56). Filiform papillaların ön ve yan yüzlerinde yumuşak keratin tabakası, arka yüzlerinde de sert keratin tabakası ayırt edilir (54,57,61-64). Filiform papillalar, arkaya doğru eğilmiş, yukarıya doğru gittikçe incelen koni şeklinde dikensi bir uca sahiptirler (54-57). Yine tüm papilla filiformislerde mikroskobik papilla ve germinativ alan ayırt edilmektedir (55,57,64).

1.2. Epidermal Growth Faktör (EGF)

EGF en yüksek konsantrasyonda tükürük bezleri, sonra glandula vezikuloza, karaciğer, testis, böbrek gibi organlarda bulunur. Sıçanların submandibular tükürük bezi, epidermal growth faktörün yegane kaynağıdır. EGF 6000 Dalton, 53 aminoasit polipeptid ve membran morfolojik değişikliklerin geniş bir hücresel cevap değişkenliğini ihtiva etmektedir. EGF transport sistemindeki aktivasyon farklılıkları ve mitojenezisin uyarılmasına ilaveten hücresel metabolizmadaki değişiklikleri etkindir (65).

Submandibular bezin EGF, NGF, Kallikrein, renin vb. biyolojik aktiviteye sahip pek çok kimyasal bileşiği sentezleyip salgıladığı gösterilmiştir. Bu bezin çıkarılması tükürük EGF düzeyini ve diğer büyümeyi aktive eden proteinlerin salgılanmasında olumsuzluklara neden olur. Aynı zamanda plazma EGF düzeyi de azalır. EGF'nin fizyolojik rolü tam olarak belli olmasa da EGF kültürlerinde farklı tür memeli hücrelerin proliferasyonunu artırır ve bazı hücre kültürlerinde farklılaşmış fonksiyonlar pozitif ve negatif modilatörü gibi iş görürler. Submandibular bezi çıkarılmış dişi sıçanlarda, meme bezlerinin gelişiminde ve tümörlerin oluşmasında fizyolojik bir rol oynar. EGF'nin gebe farelerin meme epitelinin proliferasyonu üzerinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Gebelik öncesi, gebelik dönemi, laktasyon ve laktasyondan sonraki dönemlerde idrar ve plazmada, EGF düzeyi ve fizyolojik rolü üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara paralel olarak sialoadenektomi uygulanan gebe ve laktasyondaki farelerin biyolojik sıvıları ile submandibular bezlerin EGF düzeyleri arasında bir ilişki olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (66).

Erkek sıçanların submandibular bezinin dişi hayvanlarınkine oranla daha fazla EGF ürettiği bilinmektedir. Sialoadenektomi'den sonra, plazma EGF düzeyinin hızla düştüğü ve 3. haftanın sonunda tespit edilemez seviyede olduğu gözlenmiştir. Bu durum, submandibular bezin dolaşımdaki EGF'nin bir kaynağı olduğunu göstermektedir (65). Her ne kadar bu çalışmanın sonuçları tükürükteki EGF'nin normal tat tomurcuğu morfolojisinin sürdürülmesinden sorumlu olduğunu gösterebilir bu durumun nasıl gerçekleştirildiğine dair ipuçları elde edilmemiştir. EGF'nin çeşitli hücre türleri üzerinde etkinliği olduğu bilinse de başlıca fonksiyonu adından da anlaşıldığı üzere epitel gelişimi ve olgunlaşması üzerinedir. EGF ilk olarak

submandibular tükürük içeriğinin enjekte edildiği yeni doğmuş farelerde meydana getirdiği göz kapağının erkenden açılması ve kesici dişlerin zamanından önce oluşumu sayesinde fark edilmiştir. Daha sonraları ise gerek EGF gerekse Transforming Growth Faktor Alfa (TGF α)'nın epitel hücreleri ve başka çok sayıda hücre türü açısından mitojenik özellikte olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, EGF ve TGF α aynı zamanda epitelin farklılaşması ve olgunlaşmasına da aracılık etmektedir. EGF ve TGF α 'ya dair epitel dokusunda yapılan incelemelerde bunların başlıca etkilerinin epitel proliferasyonunu ve keratinizasyonunu artırmak olduğu iddia edilmiştir. Ancak, bu iki süreç genellikle birbirinden bağımsız ve aykırı işlemekte olduğundan, EGF/TGF α 'nın epitel morfogenezinde ve idamesindeki bu iki rolünün nasıl meydana geldiği çok da anlaşılmamıştır. EGF ve TGF α epitelial proliferasyonu reseptörleri olan Transforming Growth Faktor Reseptörü Alfa (EGFR α)'ya bağlanmak suretiyle artırıyor olabilir. EGFR α 'nın mitojenik yola ilişkili olduğu saptanmış olup, proliferen hücrelerde daha yüksek miktarlarda EGFR α oranlarına rastlanmıştır. Erişkinlerde, cilt ve ağız içi dokusu gibi sürekli olarak proliferen ve yenilenen dokularda, EGF/TGF α 'nın etkileşimleri sonucu uyarılan EGFR α aracılığıyla mitojenik yolun aktive olduğu düşünülmektedir. Yara iyileşmesi ve rejenasyonu süresince, EGFR α ihtiva eden hücreler, EGF/TGF α 'nın makrofajlar ve trombositlerce salınımı sonucu lokal olarak yara dokularında aktive olmaktadır. Bu yüzden EGF'nin mitojenik etkinliğinin EGFR α 'ler üzerinden gerçekleştiği sanılmaktadır (70).

Katmanlara ayrılmış epitel dokusunda, EGF'nün immunoreaktivesi epitelin bazal tabakasındaki proliferatif hücreler göz önüne alınarak tanımlanmaktadır. Buna karşın yapılan çalışmalar EGF ve TGF α 'nın lokal sentezinin başlıca bölünmemiş olan ve olgunlaşan suprabazal hücre tabakalarında gerçekleştiğini ve bunların ileriki evrelerde epitelin farklılaşması sonucu gözlenebilir hale geldiğini göstermiştir. Bu sonuçlar; dilin dorsal kısmındaki epiteli gibi dokularda, lokal olarak sentezlenen EGF ve TGF α 'nın ancak epitel farklılaşmasının terminal safhaları sonrasında işlevsel hale gelebildiğine işaret etmektedir. Dilin suprabazal tabakalarında, EGF öncülleri bir şekilde sentezlenmekte ve bu hücre membranına aktarılmaktadır. Bu öncüller için söz konusu tabakada mitojenik etkinliğin olmadığı ancak Ca⁺⁺ göçünü düzenleyerek ve etkileyerek fenotipin farklılaşmasında rolü olduğu gösterilmiştir. İn vitro olarak keratinositlerdeki Ca⁺⁺ göçünün artışı transglutaminazın katalizör görevinin

indüklenmesi proteinlerinin çapraz bağlanması ve keratin filamentlerinin aggregasyonunun artışı da kapsayan terminal differensasyona ait bir dizi olayla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır.

Yaşantımızda tat duygusu genel olarak tat, koku, temas, ısı ve kinestetik duyuların karışımından meydana gelen bir duyudur. İnsan ve memelilerde bulunan tat tomurcukları tat duyusunun reseptörleridir.

Tükürük, normal tat fonksiyonun muhafazasında önemli bir rol oynar. Sjogren Sendromlu hastaların ağız epiteli, papilla sirkumvallatanın sayılarında azalma ile karakterize olur. Tükürük öğeleri tat tomurcuğunun muhafazasında bir öneme sahiptir (68). Sıçanlarda tükürük bezinin çıkarılmasının etkileriyle ilgili yapılan çalışmalar bu fikri destekliyor, tükürüğün zararı papilla sirkumvallata içinde artan kerotozis ile ilgilidir. Bu çalışmalar da normal tat tomurcuğu morfolojisi ve fonksiyonun muhafazasında tükürüğün önemli bir rol oynadığı saptanılmasına rağmen tükürükte, tat tomurcuklarının muhafazası için sorumlu faktörlerin ne olduğu belirtilmemiştir (69)

Tat tomurcuğunun yapılarındaki değişimler tükürük olmayınca dilin üst yüzeyinin tükürükle yıkanmaması sonucu olabilir. Tükürük içinde yoğun miktarda bulunan EGF, submandibular bezin ekzokrin salgısı olarak bilinir. Submandibular tükürük bezinin çıkarılması plazma EGF düzeyinde azalmaya neden olur ve tükürük içindeki EGF ortadan kalkmış olur (70). $TGF\alpha$, az miktarda olmasına rağmen tükürük bezlerinde üretilir ve EGF ile aynı aktiviteye sahip olup EGF'nin homologudur (71-73). Tükürükte EGF'nin yalama sırasında yarayı kapamasına aracılık ettiği gösterilmiştir (75). EGF/ $TGF\alpha$ olgunlaşma, keratonosit proliferasyonu, yara hücrelerinin kemotaksisi ve neovaskularizasyonunu kapsayan yara iyileşmesini hızlandırır (71). Bununla birlikte EGF'nin fazlalığı, ağız boşluğunun normal fonksiyonunu ve bütünlüğünü korur. Dilin üst yüzeyindeki tat tomurcukları sürekli olarak EGF'den zengin tükürükle yıkandığı için bu büyüme faktörü tat tomurcuklarının normal yapısının korunmasında bir rol üstlendiği tahmin edilmektedir.

Bu çalışmada, sıçanlarda sialoadenektominin dil papillalarına olası etkisi ve ekzojen EGF'nün rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Çalışmada kullanılan deney hayvanları:

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Etik Kurulu tarafından uygun görüldükten sonra Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezinde (DÜSAM) gerçekleştirilmiştir. Araştırmamızda 250-350 gram ağırlığında, 30 adet erişkin dişi Sprague-Dawley sıçan kullanıldı. Denek hayvanları DÜSAM'dan temin edildi.

Çalışmamızda dişi sıçanlar, Kontrol (Sham), Sialoadenektomi (SX) ve Sialoadenektomi + Epidermal Growth Faktör (EGF) grubu olmak üzere 3 gruba bölündü (n=10). Sıçanlar optimal ısı olan 22°C'de, 10 saat karanlık, 14 saat aydınlık, ortalama % 45 nispi neme sahip ortamda deney süresince barındırıldılar. Su ve pelet yem ad libitum olarak verildi.

2.2. Cerrahi İşlem:

Grup-1 : Kontrol(Sham) :Bu gurubtaki dişi sıçanlar (n=10) hiçbir işlem yapılmadan çiftleştirilmeye alındı. Vajinal smeerin mikroskopik muayenesiyle gebeliğin 1. günü tespit edildi. Doğumdan sonraki 28. günde tüm sıçan yavrularının total vücut ağırlıkları ve dile ilişkin ölçümler yapılarak histolojik takip için dilleri % 10'luk nötral formalin solüsyonunda fiksasyonu yapıldı.

Grup-2 : Sialoadenektomi (SX): Dişi Sprague-Dawley sıçanlara (n=10) Ketamin +Xylazin'in intramüsküler uygulamasıyla genel anestezileri yapıldı. Boyun bölgesine transversal ensizyon yapılarak, glandula submandibulaları total olarak çıkarıldı (74). Operasyonu takiben 3 hafta sonra plazma EGF düzeyi düşmesi beklendi. Daha sonra deney hayvanlar çiftleştirilerek vajinal smearin mikroskopik tetkikiyle gebeliğin 1. günü tespit edildi. Doğumdan sonraki 28. günde sıçan yavrularının total vücut ağırlıkları ve dil ölçümleri yapılarak, dokular histolojik takip için % 10'luk nötral formaline bırakıldı.

Grup –3 : Sialoadenektomi + Epidermal Growth Faktör (SX+EGF);

Grup-2'de olduğu gibi dişi sıçanlara (n=10) sialoadenektomi operasyonu yapılarak glandula submandibularisleri alındı. Bu gruptaki sıçanlar sialoadenektomi operasyonuna müteakip 3. hafta sonunda çiftleştirilerek vajinal smearin mikroskopik muayenesiyle gebeliklerinin başlangıç günü tespit edildi. Gebe sıçanlara gebeliğin 16-19. günleri arasında orogastrik sonda ile denek başına günde 1.25 µg EGF (Human Recombinant EGF, Sigma) olmak üzere 4 gün süreyle toplam 50µg EGF verildi (70). Doğumdan sonra 28. günde sıçan yavrularının total vücut ağırlıkları ve dillerine ait ölçümler yapılarak dokular histolojik takip için % 10'luk nötral formalinde fikse edildi.

2.3. Histolojik Metod:

Doğumdan sonraki 28. günde her 3 gruba ait sıçan yavrularının dilleri disseke edilerek ön 2/3'ü ile arka 1/3'ü sınırından kesilerek ayrı ayrı % 10'luk nötral formalin solüsyonuna konuldu. Nötral formalin solüsyonunda 24 saat fikse edildikten sonra akar suda 24 saat yıkandı. Daha sonra % 70, % 80, % 90, % 96 ve % 100'lük etanol serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi yapıldı. 15 dakikadan toplam 45 dakika olmak üzere ksilol'de şeffaflandırıldı. 58 °C'lik etüvde 1'er saat olmak üzere iki ayrı parafin banyosundan geçirilerek taze parafinde blok yapıldı. Parafin bloklardan transversal ve koronal olarak kızaklı mikrotom ile 4-6 mikrometre (µm) kalınlığında kesitler alındı. Lam üzerine alınan parafin kesitleri 37 °C'ye ayarlanmış etüv içinde 24 saat bekletildi. Daha sonra bu dil kesitleri ksilol ve alkol serilerinden geçirilerek Hematoksilen–Eosin (H.E), Hematoksilen-Van Gieson ve Metilen mavisi+Bazik fuksin ile boyanarak ışık mikroskobu altında değerlendirildi ve mikrofotoğrafları alındı (76).

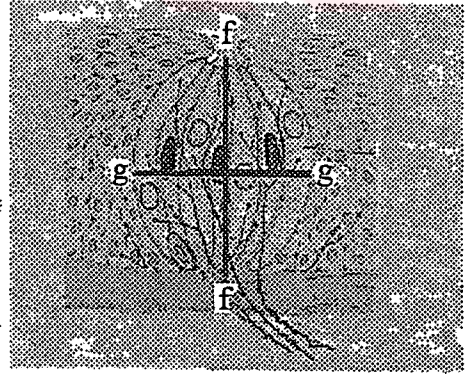
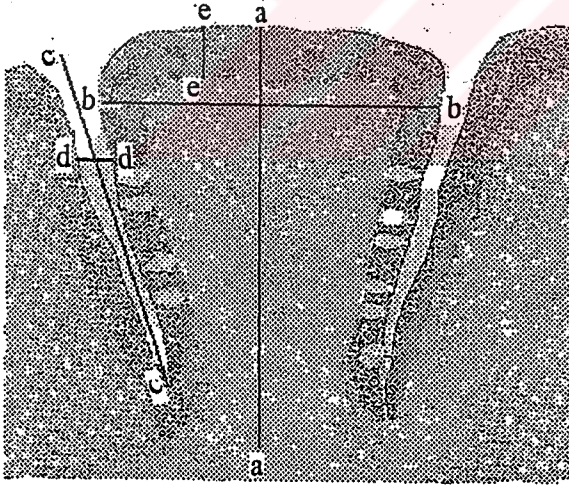
2.4.İstatiksel Yöntem:

28 günlük sıçan yavrularının total vücut ağırlıkları ile dillerin ağırlığı, uzunluğu ve eni ölçülerek kaydedildi (Tablo-1).

Preparatlar BH2 Olympus marka ışık mikroskopunda papilla filiformis, fungiformis, sirkumvallataya ilişkin morfometrik ölçümler Şekil-1’de gösterildiği gibi oküler mikrometre ile yapıldı. Papilla filiformisin; papilla uzunluğu, keratinize epitel kalınlığı ölçüldü (Tablo-2). Papilla fungiformisin; papilla uzunluğu-genişliği, tat tomurcuklarının uzunluğu ve genişliği ölçüldü (Tablo-3). Papilla sirkumvallata’nın; papilla uzunluğu-genişliği, hendek derinliği-genişliği, epidermal kalınlık, hendek duvarı yüzey alanı ve tat. tomurcuklarının uzunluk-genişliklerine ait ölçümlerde gerçekleştirildi (Tablo-4).

Papilla Sirkumvallata’daki hendek yüzey alanı Hosley ve Oakley’in (77) kullandığı aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$\text{İç} + \text{Dış Hendek Yüzey Alanı(mm}^2\text{)} = \pi D (L+W)$, Burada; D: Hendek derinliği, L: Papilla uzunluğu, W: Papilla genişliği (mm) olarak alınmıştır.



Şekil 1. Papilla sirkumvallata ve tat tomurcuğunun mikrometrik ölçüm şeması

- a- a: Papilla uzunluğu
- b- b: Papilla genişliği
- c- c: Hendek derinliği
- d- d: Hendek genişliği
- e- e: Epidermal kalınlık

- f- f: Tat tomurcuğu uzunluğu
- g- g: Tat tomurcuğu genişliği

3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları

Kontrol grubu sıçanların dil epiteli çok katlı yassı epitelden oluşmaktaydı. Büyük büyütmelelerde bazal hücre tabakası, granüler tabaka ve keratin tabakası ayırt edildi. Parakeratoz ve displazi gözlenmedi (Resim- 3).

SX grubu sıçanların dil epitelinin, kontrol grubundan farklı olarak epitelin keratinize tabakasında belirgin bir kalınlaşma seçildi. Diğer tabakalardaki histolojik görünüm aynı olmakla birlikte mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim-13).

SX+EGF grubu dil epiteli, SX grubundan ziyade kontrol grubunun epiteline benzerlik göstermekteydi (Resim-16, 17).

3.1.2. Dil Papillaların Mikroskopik Bulguları

3.1.2.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu sıçanlardaki papilla filiformisler, normal görünümde olup apikallerinde hafif bir keratinleşme ayırt edildi. Şekil itibariyle dikenimsi bir görünüm arz ediyordu (Resim -1, 2).

Bilindiği üzere sıçanların papilla fungiformislerinin apikal epiteli içinde bir adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Çalışmamızın kontrol grubu kesitlerinde fungiform papillalar tabii bir görünüm arz etmekteydi (Resim- 1).

Kontrol grubu sıçanların papilla sirkumvallatalarına ait mikrometrik ölçümler Tablo- 5'te işaret edilmiştir. Tat tomurcukları sirkumvallat papillanın yan yüzlerinde ve bunun karşısına denk gelen hendek duvarı epitelin içersinde yer almalarına karşın apikal epitel içersinde bu tat tomurcukları izlenmedi (Resim-3-5). Sirkumvallat papillanın yüzeyinde ince bir keratin tabakası ve tat tomurcuklarını oluşturan açık, koyu, intermediet ve bazal hücreler net olarak izlenmekteydi (Resim- 6).

3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları

Kontrol grubu sıçanların dil epiteli çok katlı yassı epitelden oluşmaktaydı. Büyük büyütmelelerde bazal hücre tabakası, granüler tabaka ve keratin tabakası ayırt edildi. Parakeratoz ve displazi gözlenmedi (Resim- 3).

SX grubu sıçanların dil epitelinin, kontrol grubundan farklı olarak epitelin keratinize tabakasında belirgin bir kalınlaşma seçildi. Diğer tabakalardaki histolojik görünüm aynı olmakla birlikte mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim-13).

SX+EGF grubu dil epiteli, SX grubundan ziyade kontrol grubunun epiteline benzerlik göstermekteydi (Resim-16, 17).

3.1.2. Dil Papillaların Mikroskopik Bulguları

3.1.2.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu sıçanlardaki papilla filiformisler, normal görünümde olup apikallerinde hafif bir keratinleşme ayırt edildi. Şekil itibariyle dikenimsi bir görünüm arz ediyordu (Resim -1, 2).

Bilindiği üzere sıçanların papilla fungiformislerinin apikal epiteli içinde bir adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Çalışmamızın kontrol grubu kesitlerinde fungiform papillalar tabii bir görünüm arz etmekteydi (Resim- 1).

Kontrol grubu sıçanların papilla sirkumvallatalarına ait mikrometrik ölçümler Tablo- 5'te işaret edilmiştir. Tat tomurcukları sirkumvallat papillanın yan yüzlerinde ve bunun karşısına denk gelen hendek duvarı epitelin içersinde yer almalarına karşın apikal epitel içersinde bu tat tomurcukları izlenmedi (Resim-3-5). Sirkumvallat papillanın yüzeyinde ince bir keratin tabakası ve tat tomurcuklarını oluşturan açık, koyu, intermediet ve bazal hücreler net olarak izlenmekteydi (Resim- 6).

3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları

Kontrol grubu sıçanların dil epiteli çok katlı yassı epitelden oluşmaktaydı. Büyük büyütmelelerde bazal hücre tabakası, granüler tabaka ve keratin tabakası ayırt edildi. Parakeratoz ve displazi gözlenmedi (Resim- 3).

SX grubu sıçanların dil epitelinin, kontrol grubundan farklı olarak epitelin keratinize tabakasında belirgin bir kalınlaşma seçildi. Diğer tabakalardaki histolojik görünüm aynı olmakla birlikte mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim-13).

SX+EGF grubu dil epiteli, SX grubundan ziyade kontrol grubunun epiteline benzerlik göstermekteydi (Resim-16, 17).

3.1.2. Dil Papillaların Mikroskopik Bulguları

3.1.2.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu sıçanlardaki papilla filiformisler, normal görünümde olup apikallerinde hafif bir keratinleşme ayırt edildi. Şekil itibariyle dikenimsi bir görünüm arz ediyordu (Resim -1, 2).

Bilindiği üzere sıçanların papilla fungiformislerinin apikal epiteli içinde bir adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Çalışmamızın kontrol grubu kesitlerinde fungiform papillalar tabii bir görünüm arz etmekteydi (Resim- 1).

Kontrol grubu sıçanların papilla sirkumvallatalarına ait mikrometrik ölçümler Tablo- 5'te işaret edilmiştir. Tat tomurcukları sirkumvallat papillanın yan yüzlerinde ve bunun karşısına denk gelen hendek duvarı epitelin içersinde yer almalarına karşın apikal epitel içersinde bu tat tomurcukları izlenmedi (Resim-3-5). Sirkumvallat papillanın yüzeyinde ince bir keratin tabakası ve tat tomurcuklarını oluşturan açık, koyu, intermediet ve bazal hücreler net olarak izlenmekteydi (Resim- 6).

3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları

Kontrol grubu sıçanların dil epiteli çok katlı yassı epitelden oluşmaktaydı. Büyük büyütmelede bazal hücre tabakası, granüler tabaka ve keratin tabakası ayırt edildi. Parakeratoz ve displazi gözlenmedi (Resim- 3).

SX grubu sıçanların dil epitelinin, kontrol grubundan farklı olarak epitelin keratinize tabakasında belirgin bir kalınlaşma seçildi. Diğer tabakalardaki histolojik görünüm aynı olmakla birlikte mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim-13).

SX+EGF grubu dil epiteli, SX grubundan ziyade kontrol grubunun epiteline benzerlik göstermekteydi (Resim-16, 17).

3.1.2. Dil Papillaların Mikroskopik Bulguları

3.1.2.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu sıçanlardaki papilla filiformisler, normal görünümde olup apikallerinde hafif bir keratinleşme ayırt edildi. Şekil itibariyle dikenimsi bir görünüm arz ediyordu (Resim -1, 2).

Bilindiği üzere sıçanların papilla fungiformislerinin apikal epiteli içinde bir adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Çalışmamızın kontrol grubu kesitlerinde fungiform papillalar tabii bir görünüm arz etmekteydi (Resim- 1).

Kontrol grubu sıçanların papilla sirkumvallatalarına ait mikrometrik ölçümler Tablo- 5'te işaret edilmiştir. Tat tomurcukları sirkumvallat papillanın yan yüzlerinde ve bunun karşısına denk gelen hendek duvarı epitelin içersinde yer almalarına karşın apikal epitel içersinde bu tat tomurcukları izlenmedi (Resim-3-5). Sirkumvallat papillanın yüzeyinde ince bir keratin tabakası ve tat tomurcuklarını oluşturan açık, koyu, intermediet ve bazal hücreler net olarak izlenmekteydi (Resim- 6).

3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları

Kontrol grubu sıçanların dil epiteli çok katlı yassı epitelden oluşmaktaydı. Büyük büyütmelede bazal hücre tabakası, granüler tabaka ve keratin tabakası ayırt edildi. Parakeratoz ve displazi gözlenmedi (Resim- 3).

SX grubu sıçanların dil epitelinin, kontrol grubundan farklı olarak epitelin keratinize tabakasında belirgin bir kalınlaşma seçildi. Diğer tabakalardaki histolojik görünüm aynı olmakla birlikte mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim-13).

SX+EGF grubu dil epiteli, SX grubundan ziyade kontrol grubunun epiteline benzerlik göstermekteydi (Resim-16, 17).

3.1.2. Dil Papillaların Mikroskopik Bulguları

3.1.2.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu sıçanlardaki papilla filiformisler, normal görünümde olup apikallerinde hafif bir keratinleşme ayırt edildi. Şekil itibariyle dikenimsi bir görünüm arz ediyordu (Resim -1, 2).

Bilindiği üzere sıçanların papilla fungiformislerinin apikal epiteli içinde bir adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Çalışmamızın kontrol grubu kesitlerinde fungiform papillalar tabii bir görünüm arz etmekteydi (Resim- 1).

Kontrol grubu sıçanların papilla sirkumvallatalarına ait mikrometrik ölçümler Tablo- 5'te işaret edilmiştir. Tat tomurcukları sirkumvallat papillanın yan yüzlerinde ve bunun karşısına denk gelen hendek duvarı epitelin içersinde yer almalarına karşın apikal epitel içersinde bu tat tomurcukları izlenmedi (Resim-3-5). Sirkumvallat papillanın yüzeyinde ince bir keratin tabakası ve tat tomurcuklarını oluşturan açık, koyu, intermediet ve bazal hücreler net olarak izlenmekteydi (Resim- 6).

3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları

Kontrol grubu sıçanların dil epiteli çok katlı yassı epitelden oluşmaktaydı. Büyük büyütmelede bazal hücre tabakası, granüler tabaka ve keratin tabakası ayırt edildi. Parakeratoz ve displazi gözlenmedi (Resim- 3).

SX grubu sıçanların dil epitelinin, kontrol grubundan farklı olarak epitelin keratinize tabakasında belirgin bir kalınlaşma seçildi. Diğer tabakalardaki histolojik görünüm aynı olmakla birlikte mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim-13).

SX+EGF grubu dil epiteli, SX grubundan ziyade kontrol grubunun epiteline benzerlik göstermekteydi (Resim-16, 17).

3.1.2. Dil Papillaların Mikroskopik Bulguları

3.1.2.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu sıçanlardaki papilla filiformisler, normal görünümde olup apikallerinde hafif bir keratinleşme ayırt edildi. Şekil itibariyle dikenimsi bir görünüm arz ediyordu (Resim -1, 2).

Bilindiği üzere sıçanların papilla fungiformislerinin apikal epiteli içinde bir adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Çalışmamızın kontrol grubu kesitlerinde fungiform papillalar tabii bir görünüm arz etmekteydi (Resim- 1).

Kontrol grubu sıçanların papilla sirkumvallatalarına ait mikrometrik ölçümler Tablo- 5'te işaret edilmiştir. Tat tomurcukları sirkumvallat papillanın yan yüzlerinde ve bunun karşısına denk gelen hendek duvarı epitelin içersinde yer almalarına karşın apikal epitel içersinde bu tat tomurcukları izlenmedi (Resim-3-5). Sirkumvallat papillanın yüzeyinde ince bir keratin tabakası ve tat tomurcuklarını oluşturan açık, koyu, intermediet ve bazal hücreler net olarak izlenmekteydi (Resim- 6).

3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları

Kontrol grubu sıçanların dil epiteli çok katlı yassı epitelden oluşmaktaydı. Büyük büyütmelelerde bazal hücre tabakası, granüler tabaka ve keratin tabakası ayırt edildi. Parakeratoz ve displazi gözlenmedi (Resim- 3).

SX grubu sıçanların dil epitelinin, kontrol grubundan farklı olarak epitelin keratinize tabakasında belirgin bir kalınlaşma seçildi. Diğer tabakalardaki histolojik görünüm aynı olmakla birlikte mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim-13).

SX+EGF grubu dil epiteli, SX grubundan ziyade kontrol grubunun epiteline benzerlik göstermekteydi (Resim-16, 17).

3.1.2. Dil Papillaların Mikroskopik Bulguları

3.1.2.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu sıçanlardaki papilla filiformisler, normal görünümde olup apikallerinde hafif bir keratinleşme ayırt edildi. Şekil itibariyle dikenimsi bir görünüm arz ediyordu (Resim -1, 2).

Bilindiği üzere sıçanların papilla fungiformislerinin apikal epiteli içinde bir adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Çalışmamızın kontrol grubu kesitlerinde fungiform papillalar tabii bir görünüm arz etmekteydi (Resim- 1).

Kontrol grubu sıçanların papilla sirkumvallatalarına ait mikrometrik ölçümler Tablo- 5'te işaret edilmiştir. Tat tomurcukları sirkumvallat papillanın yan yüzlerinde ve bunun karşısına denk gelen hendek duvarı epitelin içersinde yer almalarına karşın apikal epitel içersinde bu tat tomurcukları izlenmedi (Resim-3-5). Sirkumvallat papillanın yüzeyinde ince bir keratin tabakası ve tat tomurcuklarını oluşturan açık, koyu, intermediet ve bazal hücreler net olarak izlenmekteydi (Resim- 6).

3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları

Kontrol grubu sıçanların dil epiteli çok katlı yassı epitelden oluşmaktaydı. Büyük büyütmelelerde bazal hücre tabakası, granüler tabaka ve keratin tabakası ayırt edildi. Parakeratoz ve displazi gözlenmedi (Resim- 3).

SX grubu sıçanların dil epitelinin, kontrol grubundan farklı olarak epitelin keratinize tabakasında belirgin bir kalınlaşma seçildi. Diğer tabakalardaki histolojik görünüm aynı olmakla birlikte mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim-13).

SX+EGF grubu dil epiteli, SX grubundan ziyade kontrol grubunun epiteline benzerlik göstermekteydi (Resim-16, 17).

3.1.2. Dil Papillaların Mikroskopik Bulguları

3.1.2.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu sıçanlardaki papilla filiformisler, normal görünümde olup apikallerinde hafif bir keratinleşme ayırt edildi. Şekil itibariyle dikenimsi bir görünüm arz ediyordu (Resim -1, 2).

Bilindiği üzere sıçanların papilla fungiformislerinin apikal epiteli içinde bir adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Çalışmamızın kontrol grubu kesitlerinde fungiform papillalar tabii bir görünüm arz etmekteydi (Resim- 1).

Kontrol grubu sıçanların papilla sirkumvallatalarına ait mikrometrik ölçümler Tablo- 5'te işaret edilmiştir. Tat tomurcukları sirkumvallat papillanın yan yüzlerinde ve bunun karşısına denk gelen hendek duvarı epitelin içersinde yer almalarına karşın apikal epitel içersinde bu tat tomurcukları izlenmedi (Resim-3-5). Sirkumvallat papillanın yüzeyinde ince bir keratin tabakası ve tat tomurcuklarını oluşturan açık, koyu, intermediet ve bazal hücreler net olarak izlenmekteydi (Resim- 6).

3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları

Kontrol grubu sıçanların dil epiteli çok katlı yassı epitelden oluşmaktaydı. Büyük büyütmelelerde bazal hücre tabakası, granüler tabaka ve keratin tabakası ayırt edildi. Parakeratoz ve displazi gözlenmedi (Resim- 3).

SX grubu sıçanların dil epitelinin, kontrol grubundan farklı olarak epitelin keratinize tabakasında belirgin bir kalınlaşma seçildi. Diğer tabakalardaki histolojik görünüm aynı olmakla birlikte mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim-13).

SX+EGF grubu dil epiteli, SX grubundan ziyade kontrol grubunun epiteline benzerlik göstermekteydi (Resim-16, 17).

3.1.2. Dil Papillaların Mikroskopik Bulguları

3.1.2.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu sıçanlardaki papilla filiformisler, normal görünümde olup apikallerinde hafif bir keratinleşme ayırt edildi. Şekil itibariyle dikenimsi bir görünüm arz ediyordu (Resim -1, 2).

Bilindiği üzere sıçanların papilla fungiformislerinin apikal epiteli içinde bir adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Çalışmamızın kontrol grubu kesitlerinde fungiform papillalar tabii bir görünüm arz etmekteydi (Resim- 1).

Kontrol grubu sıçanların papilla sirkumvallatalarına ait mikrometrik ölçümler Tablo- 5'te işaret edilmiştir. Tat tomurcukları sirkumvallat papillanın yan yüzlerinde ve bunun karşısına denk gelen hendek duvarı epitelin içersinde yer almalarına karşın apikal epitel içersinde bu tat tomurcukları izlenmedi (Resim-3-5). Sirkumvallat papillanın yüzeyinde ince bir keratin tabakası ve tat tomurcuklarını oluşturan açık, koyu, intermediet ve bazal hücreler net olarak izlenmekteydi (Resim- 6).

3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları

Kontrol grubu sıçanların dil epiteli çok katlı yassı epitelden oluşmaktaydı. Büyük büyütmelelerde bazal hücre tabakası, granüler tabaka ve keratin tabakası ayırt edildi. Parakeratoz ve displazi gözlenmedi (Resim- 3).

SX grubu sıçanların dil epitelinin, kontrol grubundan farklı olarak epitelin keratinize tabakasında belirgin bir kalınlaşma seçildi. Diğer tabakalardaki histolojik görünüm aynı olmakla birlikte mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim-13).

SX+EGF grubu dil epiteli, SX grubundan ziyade kontrol grubunun epiteline benzerlik göstermekteydi (Resim-16, 17).

3.1.2. Dil Papillaların Mikroskopik Bulguları

3.1.2.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu sıçanlardaki papilla filiformisler, normal görünümde olup apikallerinde hafif bir keratinleşme ayırt edildi. Şekil itibariyle dikenimsi bir görünüm arz ediyordu (Resim -1, 2).

Bilindiği üzere sıçanların papilla fungiformislerinin apikal epiteli içinde bir adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Çalışmamızın kontrol grubu kesitlerinde fungiform papillalar tabii bir görünüm arz etmekteydi (Resim- 1).

Kontrol grubu sıçanların papilla sirkumvallatalarına ait mikrometrik ölçümler Tablo- 5'te işaret edilmiştir. Tat tomurcukları sirkumvallat papillanın yan yüzlerinde ve bunun karşısına denk gelen hendek duvarı epitelin içersinde yer almalarına karşın apikal epitel içersinde bu tat tomurcukları izlenmedi (Resim-3-5). Sirkumvallat papillanın yüzeyinde ince bir keratin tabakası ve tat tomurcuklarını oluşturan açık, koyu, intermediet ve bazal hücreler net olarak izlenmekteydi (Resim- 6).

3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları

Kontrol grubu sıçanların dil epiteli çok katlı yassı epitelden oluşmaktaydı. Büyük büyütmelelerde bazal hücre tabakası, granüler tabaka ve keratin tabakası ayırt edildi. Parakeratoz ve displazi gözlenmedi (Resim- 3).

SX grubu sıçanların dil epitelinin, kontrol grubundan farklı olarak epitelin keratinize tabakasında belirgin bir kalınlaşma seçildi. Diğer tabakalardaki histolojik görünüm aynı olmakla birlikte mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim-13).

SX+EGF grubu dil epiteli, SX grubundan ziyade kontrol grubunun epiteline benzerlik göstermekteydi (Resim-16, 17).

3.1.2. Dil Papillaların Mikroskopik Bulguları

3.1.2.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu sıçanlardaki papilla filiformisler, normal görünümde olup apikallerinde hafif bir keratinleşme ayırt edildi. Şekil itibariyle dikenimsi bir görünüm arz ediyordu (Resim -1, 2).

Bilindiği üzere sıçanların papilla fungiformislerinin apikal epiteli içinde bir adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Çalışmamızın kontrol grubu kesitlerinde fungiform papillalar tabii bir görünüm arz etmekteydi (Resim- 1).

Kontrol grubu sıçanların papilla sirkumvallatalarına ait mikrometrik ölçümler Tablo- 5'te işaret edilmiştir. Tat tomurcukları sirkumvallat papillanın yan yüzlerinde ve bunun karşısına denk gelen hendek duvarı epitelin içersinde yer almalarına karşın apikal epitel içersinde bu tat tomurcukları izlenmedi (Resim-3-5). Sirkumvallat papillanın yüzeyinde ince bir keratin tabakası ve tat tomurcuklarını oluşturan açık, koyu, intermediet ve bazal hücreler net olarak izlenmekteydi (Resim- 6).

3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları

Kontrol grubu sıçanların dil epiteli çok katlı yassı epitelden oluşmaktaydı. Büyük büyütmelede bazal hücre tabakası, granüler tabaka ve keratin tabakası ayırt edildi. Parakeratoz ve displazi gözlenmedi (Resim- 3).

SX grubu sıçanların dil epitelinin, kontrol grubundan farklı olarak epitelin keratinize tabakasında belirgin bir kalınlaşma seçildi. Diğer tabakalardaki histolojik görünüm aynı olmakla birlikte mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim-13).

SX+EGF grubu dil epiteli, SX grubundan ziyade kontrol grubunun epiteline benzerlik göstermekteydi (Resim-16, 17).

3.1.2. Dil Papillaların Mikroskopik Bulguları

3.1.2.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu sıçanlardaki papilla filiformisler, normal görünümde olup apikallerinde hafif bir keratinleşme ayırt edildi. Şekil itibariyle dikenimsi bir görünüm arz ediyordu (Resim -1, 2).

Bilindiği üzere sıçanların papilla fungiformislerinin apikal epiteli içinde bir adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Çalışmamızın kontrol grubu kesitlerinde fungiform papillalar tabii bir görünüm arz etmekteydi (Resim- 1).

Kontrol grubu sıçanların papilla sirkumvallatalarına ait mikrometrik ölçümler Tablo- 5'te işaret edilmiştir. Tat tomurcukları sirkumvallat papillanın yan yüzlerinde ve bunun karşısına denk gelen hendek duvarı epitelin içersinde yer almalarına karşın apikal epitel içersinde bu tat tomurcukları izlenmedi (Resim-3-5). Sirkumvallat papillanın yüzeyinde ince bir keratin tabakası ve tat tomurcuklarını oluşturan açık, koyu, intermediet ve bazal hücreler net olarak izlenmekteydi (Resim- 6).

3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları

Kontrol grubu sıçanların dil epiteli çok katlı yassı epitelden oluşmaktaydı. Büyük büyütmelelerde bazal hücre tabakası, granüler tabaka ve keratin tabakası ayırt edildi. Parakeratoz ve displazi gözlenmedi (Resim- 3).

SX grubu sıçanların dil epitelinin, kontrol grubundan farklı olarak epitelin keratinize tabakasında belirgin bir kalınlaşma seçildi. Diğer tabakalardaki histolojik görünüm aynı olmakla birlikte mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim-13).

SX+EGF grubu dil epiteli, SX grubundan ziyade kontrol grubunun epiteline benzerlik göstermekteydi (Resim-16, 17).

3.1.2. Dil Papillaların Mikroskopik Bulguları

3.1.2.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu sıçanlardaki papilla filiformisler, normal görünümde olup apikallerinde hafif bir keratinleşme ayırt edildi. Şekil itibariyle dikenimsi bir görünüm arz ediyordu (Resim -1, 2).

Bilindiği üzere sıçanların papilla fungiformislerinin apikal epiteli içinde bir adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Çalışmamızın kontrol grubu kesitlerinde fungiform papillalar tabii bir görünüm arz etmekteydi (Resim- 1).

Kontrol grubu sıçanların papilla sirkumvallatalarına ait mikrometrik ölçümler Tablo- 5'te işaret edilmiştir. Tat tomurcukları sirkumvallat papillanın yan yüzlerinde ve bunun karşısına denk gelen hendek duvarı epitelin içersinde yer almalarına karşın apikal epitel içersinde bu tat tomurcukları izlenmedi (Resim-3-5). Sirkumvallat papillanın yüzeyinde ince bir keratin tabakası ve tat tomurcuklarını oluşturan açık, koyu, intermediet ve bazal hücreler net olarak izlenmekteydi (Resim- 6).

3. BULGULAR

3.1. Histolojik Bulgular

3.1.1. Dil Epitelinin Mikroskopik Bulguları

Kontrol grubu sıçanların dil epiteli çok katlı yassı epitelden oluşmaktaydı. Büyük büyütmelelerde bazal hücre tabakası, granüler tabaka ve keratin tabakası ayırt edildi. Parakeratoz ve displazi gözlenmedi (Resim- 3).

SX grubu sıçanların dil epitelinin, kontrol grubundan farklı olarak epitelin keratinize tabakasında belirgin bir kalınlaşma seçildi. Diğer tabakalardaki histolojik görünüm aynı olmakla birlikte mukozada iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü (Resim-13).

SX+EGF grubu dil epiteli, SX grubundan ziyade kontrol grubunun epiteline benzerlik göstermekteydi (Resim-16, 17).

3.1.2. Dil Papillaların Mikroskopik Bulguları

3.1.2.1. Kontrol Grubu

Kontrol grubu sıçanlardaki papilla filiformisler, normal görünümde olup apikallerinde hafif bir keratinleşme ayırt edildi. Şekil itibariyle dikenimsi bir görünüm arz ediyordu (Resim -1, 2).

Bilindiği üzere sıçanların papilla fungiformislerinin apikal epiteli içinde bir adet tat tomurcuğu bulunmaktadır. Çalışmamızın kontrol grubu kesitlerinde fungiform papillalar tabii bir görünüm arz etmekteydi (Resim- 1).

Kontrol grubu sıçanların papilla sirkumvallatalarına ait mikrometrik ölçümler Tablo- 5'te işaret edilmiştir. Tat tomurcukları sirkumvallat papillanın yan yüzlerinde ve bunun karşısına denk gelen hendek duvarı epitelin içersinde yer almalarına karşın apikal epitel içersinde bu tat tomurcukları izlenmedi (Resim-3-5). Sirkumvallat papillanın yüzeyinde ince bir keratin tabakası ve tat tomurcuklarını oluşturan açık, koyu, intermediet ve bazal hücreler net olarak izlenmekteydi (Resim- 6).

3.3.4. Papilla Fungiformislerin İstatistiksel Analizi

Fungiform papillaların mikrometrik ölçümleri Tablo- 4 ve Grafik- 4'te işaret edilmiştir. Buna göre papilla ve tat tomurcuklarının ortalama değerleri aşağıda belirtilmiştir.

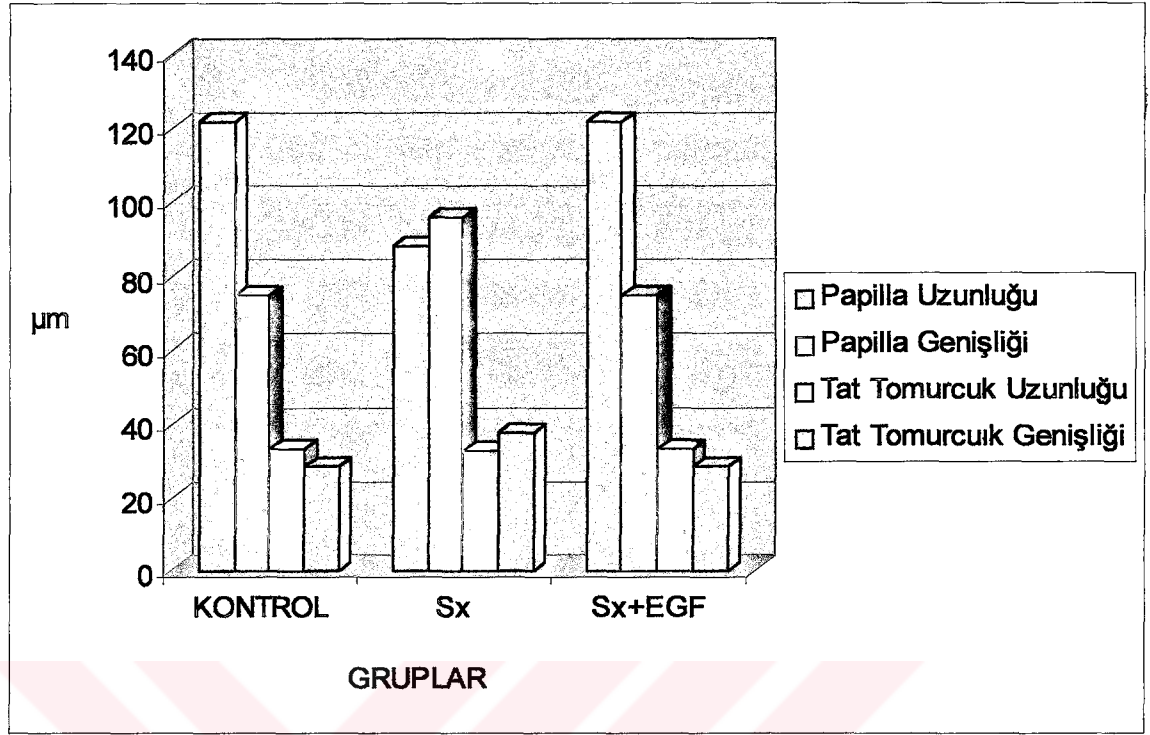
Kontrol grubu fungiform papillaların genişlikleri 75.037 ve tat tomurcuklarının genişlikleri ise 28.431 mikrometreydi.,

SX grubu fungiform papillaların genişliği 96.200 ve tat tomurcukları genişliği 37.650 mikrometre,

SX+EGF grubunda ise papilla genişliği 75.036 ve tat tomurcuğu genişliği 28.431mikrometre bulundu.

Tablo - 4: Papilla fungiformislerin mikrometrik ölçümleri

		Kontrol	SX	SX+EGF
Papilla uzunluğu (µm)	$\bar{X}$	122.174	88.144	122.174
	sd	40.064	7.261	40.064
Papilla genişliği (µm)	$\bar{X}$	75.037	96.200	75.036
	sd	18.027	19.240	18.026
Tat tomurcuğu uzunluğu (µm)	$\bar{X}$	33.048	32.319	33.048
	sd	8.355	6.067	8.355
Tat tomurcuğu genişliği (µm)	$\bar{X}$	28.431	37.650	28.431
	sd	9.096	10.333	9.096



Grafik - 4: Papilla fungiformislere ilişkin ölçümlerin ortalamaları

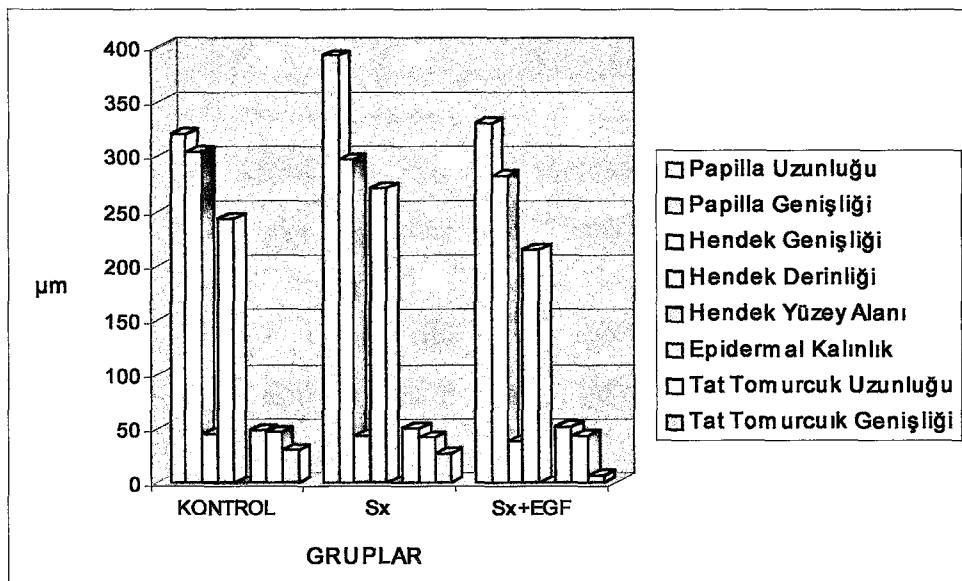
Deney grupları sıçanların papilla fungiformise ait mikrometrik ölçümleri Tablo 4'de verilmiştir. Papilla fungiformisin papilla uzunlukları; SX-Kontrol, SX+EGF-SX grupları arasında anlamlılık bulundu ($p < 0.001$). Papilla fungiformisin papilla genişlikleri; SX-Kontrol, SX+EGF-SX grupları arasında anlamlılık bulundu ($p < 0.001$). Papilla fungiformisin tat tomurcuğu uzunluğu ve genişliği anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

3.2.5. Papilla Sirkumvallataların İstatistiksel Analizi

Papilla sirkumvallatalara ilişkin mikrometrik ölçümlerin detayları Tablo-5 ve Grafik-5'te verilmiştir. Papilla sirkumvallatanın uzunluğu; SX-Kontrol, SX+EGF-SX grupları arasında anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Papilla sirkumvallata'ya ait diğer parametrelerden; papilla genişliği, hendek derinliği, hendek genişliği, hendek yüzey alanı, epidermal kalınlık, tat tomurcuğu uzunluğu ve tat tomurcuğu genişliğine ilişkin ölçümlerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo- 5: Papilla sirkumvallataların mikrometrik ölçümleri

		Kontrol	SX	SX+EGF
Papilla uzunluğu (µm)	$\bar{X}$	320.346	392.496	330.928
	sd	27.973	39.221	29.459
Papilla genişliği (µm)	$\bar{X}$	303.030	297.258	282.828
	sd	53.128	96.887	75.230
Hendek derinliği (µm)	$\bar{X}$	242.424	270.322	214.526
	sd	51.467	63.237	44.675
Hendek genişliği (µm)	$\bar{X}$	44.252	43.290	37.518
	sd	15.177	5.070	8.423
Epidermal kalınlık (µm)	$\bar{X}$	48.100	50.024	50.986
	sd	7.855	4.056	7.920
Tat tomurcuğu uzunluğu (µm)	$\bar{X}$	46.170	41.310	42.768
	sd	7.061	8.724	6.190
Tat tomurcuğu genişliği (µm)	$\bar{X}$	30.132	26.973	29.889
	sd	8.197	2.909	7.339
Hendek yüzey alanı (mm ²)	$\bar{X}$	0.444	0.578	0.408
	sd	0.119	0.146	0.090



Grafik - 5: Papilla sirkumvallatalara ilişkin ölçümlerin ortalamaları.

4-TARTIŞMA:

Shinzaburo ve arkadaşlarının (78) yaptıkları çalışmada sialoadenektomi yapılan fare ve sıçanların tükürüğündeki EGF konsantrasyonunun büyük çapta azaldığı ve bunun sonucu olarak dil yaralarının iyileşmesini geciktirdiğini bildirmişlerdir. Daha sonra oral yolla verilen EGF'nin dildeki yara iyileşmesini hızlandırdığı bilinmektedir. Oral yolla verilen EGF portal ve periferik kanda EGF düzeyini arttırmamakla birlikte, sialoadenektomi yapılan farelerde ağız kuruluğu meydana getirdiği rapor edilmiştir. Çünkü tükürüğün ana kaynağı olan submandibular bezin çıkarılması ile tükürüğün azaldığı kaydedilmiştir. Sialoadenektomili farelerde yara iyileşmesinde gecikmenin temel sebebi EGF yetersizliğidir. Dışarıdan ekzojen EGF verildiğinde yara iyileşmesinin normal seviyeye geldiği saptanmıştır. Bilindiği üzere sıçanların dili çok katlı yassı epitel ile örtülüdür ve normal şartlar altında tükürükte bulunan EGF dil epitelinden absorbe edilemeyeceğinden, dil epitelinde bulunan bazal hücreleri etkilemediği bildirilmiştir. Bununla beraber bazı kimyasal veya mekanik etkilerle dil epiteli zarar görürse, tükürükteki EGF dil epitelinin bazal hücrelerine rahatlıkla ulaşır ve yaranın kapanmasına olumlu katkıda bulunur. Genellikle göz yaşı, idrar ve duodenal sıvı gibi EGF'den zengin ekstraktlarla temas eden yaraların iyileşmesinde bu mekanizmanın çok iyi işlediği bildirilmiştir. Sialoadenektomili farelerdeki yara iyileşmesinin normal sağlıklı farelerdeki yara iyileşmesine göre iki günlük bir gecikme gösterdiği bildirilmiştir (78,80,81).

Çalışmamızdaki SX grubunun keratinize epitel tabakasındaki belirgin kalınlaşma Nanda'nın çalışmasıyla paralellik arz etmektedir (79).

Öte yandan Hutson ve arkadaşları (82), sialoadenektomili ve normal sıçanların deri yara iyileşmelerinde çok çarpıcı bir bulgu kaydetmişlerdir. Derideki yara iyileşmesinin mukoza ile kaplı organlardan daha geç olduğunu saptamışlar. Bunun da başlıca nedeni derinin keratinize epitelle örtülü olmasından kaynaklanmaktadır. Gastroduodenal ülserlerde hızlı iyileşmenin nedeni, mukoza epitelinin EGF'nün etkisiyle sıkça kendini yenilemesinin bir sonucudur. Çalışmamızda kontrol grubu papilla filiformisler tabi görünüm sergilerken, SX grubunun filiform papillalarında boyca uzama, uçlarında çatallanma ve keratinde belirli bir artış izlendi (Resim -7-9).

Oysa SX+EGF grubu sıçanların papilla filiformislerinde çatallanma ve hiperkeratozun ayırt edilememesi oral yolla verilen EGF'nün etkisinin bir sonucudur (Resim -14,15).

Sialoadenektomi yapılan sıçanlarda papilla fungiformisin morfolojisi değişmekte ve tat tomurcuklarının miktarlarında azalma olduğu bilinmektedir. Bu etki EGF'nin ilavesiyle geri dönüşümlü olarak kendini gösterir. Papilla fungiformiste tat tomurcuğunun sağlıklı gelişmesi EGF'nün önemli bir rol oynadığının göstergesidir. Sialoadenektomili sıçanlara ekzojen EGF verildiğinde papilla fungiformislerin hacminde bir artışa neden olurken, papilla sirkumvallatanın morfolojisinde, sayısında ve hacminde herhangi bir değişiklik görülmez.

Sıçanların dil papillaları, dilde hem önden arkaya hem de ortaya doğru sıralar halinde dizilmişlerdir. Mistretta ve arkadaşları (83) yaptıkları bir çalışmada sıçan fötüslerin dilindeki fungiform papillaların diziliminin longitudinal ve diagonal (medial-lateral) sıralar halinde bulunduğunu işaret etmişlerdir. Farban (84), sıçan fötüslerin fungiform papillaların dağılımının erişkin sıçanların papillalarına benzer olduğunu ifade etmiştir. Dil yüzeyindeki papillaların sıralanışının lingual sinirin dallarıyla paralellik gösterdiği, Vich ve arkadaşları (85) tarafından da rapor edilmiştir .

Dilin ön tarafındaki papilla fungiformislerin dağılımıyla bunlara ilişkin tat tomurcukları arasında bir paralellik olduğunu hatta her bir papillanın apikalinde tek bir tat tomurcuğu bulunduğunu iddia eden araştırmacıların görüşüne karşın; sıçan papilla fungiformislerinin tümünde tat tomurcuğu bulunmadığını iddia eden araştırmacılar da mevcuttur. Çalışmamızda gözlediğimiz fungiform papilla sonuçları (Resim-1) Beithlerin (86) çalışmalarıyla çelişmektedir.

Çalışmamızdaki sialoadenektomili sıçanlarda EGF eksikliği sonucu oluşan sirkumvallat papilladaki patoloji (Resim-12,13) oral yola EGF verildiğinde papilla sirkumvallatada belirgin bir iyileşme sağladığını belirtmek gerekir (Resim-16,17). Papilla sirkumvallatadaki bu iyileşme oral yola verilen EGF ile bağlantılı olduğu şüphesizdir.

Submandibular tükürük bezlerinin çıkarılması, papilla fungiformis ve tat tomurcuklarının yapısında bir dejenerasyona neden olmaktadır. Bu durumun EGF tatbiki ile tersine çevrilmesi, EGF'nin fungiform tat tomurcuklarının devamlılığındaki rolünü göstermektedir. Buna ek olarak deneysel amaçlı opere edilmiş hayvanlarda EGF ilavesi fungiform tat tomurcuklarının boyutunu arttırmaktadır. Halbuki tükürük

bezlerinin çıkarılması sirkumvallat tat tomurcuklarının boyutlarında, sayısında ve morfolojisinde bir değişikliğe yol açmamış ve bu durum fungiform papillalar ile sirkumvallat papillaların oluşumu ile rollerinin birbirinden bağımsız süreçler olduğunu akla getirmiştir. Fungiform ve sirkumvallat papillaların içersinde ve dorsal epitelin değişik tabakalarında immunofloresan boyama sonucu EGF, TGF α ve EGFR α 'nın varlığı gösterilmiştir. Bu görünüm epitelde veya tat tomurcuklarında sialoadenektomi ile değişmeyip bu durum endojen EGF ve TGF α 'nın etkilerinin bağımsız olduğunu ve tükürükle birlikte olan ekzojen EGF ve TGF α tarafından düzenlenmediğini göstermektedir. Önceki çalışmalar sialoadenektomili normalde tat tomurcuklarındaki aktiviteyi artırmayan çözeltilere karşı daha ileri derecede aktivite gösterdiğini ortaya çıkarmış olup, bunun tükürükteki bazı bileşenlerin yokluğuna bağlı olarak tat duyarlılığında oluşan genel bir azalma sonucu meydana geldiği düşünülmüştür. 95-110 gün boyunca sialoadenektomi edilmiş sıçanların dillerindeki dorsal epitelde yapılan histolojik incelemeler keratoziste artış ile birlikte sirkumvallat tomurcuklarının bazılarında büzülme ve dezorganizasyonu da kapsayan niteliksel morfolojik değişikliklerinde olduğu saptanmıştır. Cano ve arkadaşları (87), sialoadenektomi'nin tat tomurcuklarının olgunlaşmasında, gerekse de tat tomurcuklarının idamesindeki rolünü araştırmış ve sialoadenektominin gerek spesifik tat tomurcuğu hücre tiplerinin oluşumunu etkilediğini gözlemlemiştir. Bu gözlemler araştırmacıları tükürüğün içersindeki bazı etmenlerin, normal tat fonksiyonu ve morfolojisinin sürdürülmesinden sorumlu olduğunu düşünmeye sevk etmiştir. Ancak bu etmenlerin neler olabileceği saptanmamıştır.

Sialoadenektomi yapılmış sıçanlarda gözlemlenen fungiform tat tomurcuklarındaki azalma, tat tomurcuğu hücrelerinin proliferasyonuna ve tomurcuk hücrelerinin terminal differansiyonunu etkileyen EGF'deki bir azalmaya bağlı olabileceği gibi her iki olguda bu durumdan sorumlu olabilmektedir. Lokal olarak tat tomurcuğu hücresi dilin epitel dokusundan köken alır. Morris ve arkadaşları (88), EGFR α 'nın dilin dorsal epitelindeki proliferatif hücrelerde lokalize olduğunu saptamışlardır. Bu gözlem EGF'nin katmanlara ayrılmış çoğu epitel dokusunda olduğu gibi, dilin dorsal epitelinde de hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde rolü olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle EGF eksikliğinin sonuçlarından birisi de dilin epitel dokusunda hücre proliferasyonunun azalması olacaktır. Bu durumda daha az

sayıda tat tomurcuğu öncül hücresinin ve buna bağlı olarak daha az sayıda tat tomurcuğunun oluşumu ile sonuçlanacaktır. Deneysel amaçla opere edilmiş sıçanlara EGF uygulanması ile, tat tomurcukları kontrol gurubuna nazaran genişlemiş ve daha büyük bir alanı kapsar hale gelmiştir. Tat tomurcuklarının kapsadığı alandaki bu artış tomurcuk hücrelerinin boyutça artışına değil de, sayıca artışına bağlı olarak gerçekleşmiştir. Tat tomurcuklarının bu şekilde daha geniş bir alana yayılması EGF'nün aracılık ettiği artmış proliferasyonun ve tat tomurcuğu öncül hücrelerinin bir araya toplanmasının bir sonucudur. Buna karşın tat tomurcuklarının boyutça genişlemesi ise tomurcuk içerisindeki hücre farklılaşmasının azalmasına bağlı olarak gerçekleşebilir.

Tükürükteki EGF aynı zamanda tat tomurcuğu hücrelerinin olgunlaşması ve devamlılığında etkinliğini gösterebilir. EGF, TGF α , ve EGFR α 'nın tat tomurcuklarındaki dağılımı ve dilin dorsal epitelindeki yerleşimleri sialoadenektomi ile ilişkisiz olup bu durum lokal yerleşimin tükürükteki EGF tarafından düzenlenmediğine işaret etmektedir. Dildeki yara iyileşmesi üzerine tatbik edilen EGF'nin etkinliğini inceleyen bir araştırmanın sonuçları da endojen EGF düzeylerinin sialoadenektomiden etkilenmediği savını destekler niteliktedir.

Sialoadenektomi yapılmış sıçanların fungiform papillalar'ı çoğu zaman filiform papillaların apikal dikenlerini andıran dikenimsi çıkıntılar ihtiva etmektedir. EGF uygulanması bu papillalara normal morfolojilerini tekrardan kazandırmaktadır. Fungiform papillalarda normal morfolojinin devamının aynı zamanda düzgün ve sağlam bir innervasyonla da ilişkili olduğu saptanmıştır. Erişkin sıçanlarda bu papillaların duysal innervasyonu bozulduğu takdirde tat tomurcukları kaybolmakta ve papillalarda dikensi apikal çıkıntılar belirlemektedir. Oakley ve arkadaşları (89-91), tat papillalarının oluşumunda ve devamında innervasyonun oynayabileceği bir rolün keratin tipinin belirlenmesi veya tat tomurcuğu oluşumunu engelleyebilecek yada aksatabilecek uygunsuz tiplerin ortaya çıkışının önlenmesi olabileceğini varsaymıştır. Aynı şekilde fungiform papillaların atipik şekillerine nörotrofik faktör eksikliği olan farelerde rastlanmış ayrıca BDNF miktarı azaltılan farelerde tat tomurcuklarının ve papillalarının innervasyonu azaldığı aynı zamanda da tat tomurcuklarının sayıca oranının düştüğü gözlemlenmiştir. BDNF ile yapılan bu çalışmalar tat tomurcuklarının yeterli nörotrofik faktör (BDNF'yi) sentezleyemediği durumlarda tomurcukların ve

papillaların innervasyonunun sağlanamadığını veya ortadan kalktığını ortaya koymuştur. Sinirlerin trofik fonksiyonu kaybolmakta ve tat tomurcukları ile papillalar devamını sağlayamamaktadır. Bu yüzden sialoadenektomi yapılmış farelerin fungiform papillalarında dikenlerin varlığı bu papillalarda tat tomurcuklarının kaybının sonucu olabilir. Apikal dikenlerin varlık nedenine dair bir başka açıklama da EGF'nün fungiform papillalarının apikal epitelinin farklılaşmasını kontrol edici rolünden yola çıkılarak yapılabilir. EGF'deki bir eksiklik apikal papilla epitelinin normal olgunlaşmasını aksatabilir ve böylelikle bir başka filiform fenotipi oluşumuna neden olabilir. Özellikle EGF oranlarındaki dalgalanmalar yüksek derecelerde keratinize olmuş apikal dikenlerin oluşumuna neden olacak kadar normal keratinizasyon sürecini hasara uğratabilir böylelikle diken oluşumunu takiben tat tomurcukları ortadan kalkabilir. Apikal dikenlerin ortaya çıkışına ve sialoadenektomi yapılmış hayvanlarda dildeki fungiform tat tomurcuklarının kaybına dair üçüncü bir açıklama da sialoadenektomi esnasında korda timpani sinirinin hasara uğramış olabileceği savına dayanmaktadır. SX ve SX+EGF gruplarının dil kesitlerinde, lingual sinire ait geniş intakt profiller elde etmek mümkün olmasına rağmen bu çalışmamızda papillaların innervasyonuna bağımsız bir ölçüm yapmak mümkün olmamıştır. Sialoadenektomi yapılmış ve EGF tatbik edilmiş sıçanlarda fungiform papillalar ve tat tomurcuklarının sayısı değişmediğinden bu açıklama SX+EGF grubu deney hayvanlarında innervasyonun yokluğunda ekzojen EGF'nün reinnervasyonuna ve bunu takiben tat tomurcuklarının dejenerasyonuna mı yoksa fungiform papillaların ve tat tomurcuğu morfolojisinin korunmasına mı yardımcı olduğunu tanımlamaya ihtiyaç duyulmaktadır. EGF, TGF α ve EGFR α periferel sinir sisteminde de mevcut olup periferel sinirlerin onarımında EGF'nin rolüne dair herhangi bir bulgu ortaya konulmamıştır. Gözlenen kimi morfolojik değişimlerin korda timpani hasarına bağlı olabileceği ve EGF tatbiki ile normal papilla ile tat tomurcuğu morfolojisinin geri sağlanabileceği savı yine de tamamen gözardı edilmemelidir. Bu nedenle gerek sialoadenektomi sonrası papillanın innervasyonuna dair gerekse de EGF eksikliğinin innervasyon ve rejenerasyonundaki rolüne dair daha ayrıntılı kapsamlı değerlendirmelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Morris–Wiman ve arkadaşları (88), sıçanların papilla fungiformislerinin tat tomurcukları üzerine yaptıkları deneysel çalışma sonucunda, sialoadenektomi

yapılan sıçanlarda tat tomurcuğunun atrofiye olduğunu sadece birkaç tane hücreden oluştuğunu ve hatta tat tomurcuğu yüzey alanının sham grubuyla karşılaştırıldığında oldukça azalmış olduğunu vurgulamışlardır. Daha sonra sialoadenektomi grubuna oral yolla EGF verildiğinde papilla fungiformislerin tat tomurcuklarında bir düzelme geliştiğini ve hatta sham grubuyla aynı görünümü kazandığını kaydetmişlerdir. Nitekim çalışmamızın kontrol grubundaki papilla fungiformislerin tat tomurcukları çap ortalaması 122 μm , SX grubundaki tat tomurcuğununki ise 88 μm olarak ölçüldü (Tablo-4). SX grubundaki tat tomurcuğunu oluşturan hücre popülasyonunda bir azalma söz konusuydu. Papilla fungiformis ve ona ilişkin tat tomurcuklarının kontrol grubuna göre hipertrofik olmasının yegane nedeni sialoadenektomi sonucu submandibular bezlerin total olarak ekstirpe edilmesine bağlı EGF kaynağının büyük çapta ortadan kaldırılmasıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Papilla fungiformislerin tat tomurcuklarına ilişkin bulgularımız Morris-Wiman ve arkadaşlarının (88), yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla uyum göstermektedir.

Sialoadenektominin sirkumvallatadaki tat tomurcuklarının sayısı ve morfolojisi üzerine herhangi bir etkinliği yoktur. Bu durum bir olasılıkla EGF ve TGF α 'nın immunofloresan boyama ilede gösterilirken sirkumvallat tat tomurcuklarındaki yüksek oranda mevcudiyetine bağlı olabilir. Sirkumvallat tat tomurcuklarında yüksek miktarda saptanan EGF, TGF α ve EGFR α oranlarına az sayıda miktarlarda diğer hücre tipleri eşlik etmektedir. Sirkumvallat tat tomurcuğu hücrelerinde, yapılan immun boyama ile fungiform tat tomurcuklarına nazaran daha fazla oranlarda bu faktörlere rastlanmıştır. Belki de bu durum papilla fungiform tomurcuklarında tükürükteki EGF miktarı dalgalanmalarının tat tomurcuklarının sayısı ve morfolojisi üzerinde yarattığı etkinin nedeni sirkumvallata tat tomurcuklarında meydana gelmediğini açıklamaktadır. Ayrıca sirkumvallat papillaların komşuluğundaki Von Ebner bezlerindeki asiner hücrelerde TGF α ihtiva etmektedir. Von Ebner bezlerinde sentezlenen TGF α 'nın bu şekilde kullanıma elverişli ve hazır oluşu da tükürük bezlerinin çıkarılmasının sirkumvallat papillaları üzerinde yaratacağı etkiyi baskılayan bir etmen olabilir. Elde ettiğimiz sonuçlar Nanda ve Catalinotto'nun (78) belirttiği sialoadenektominin dilin dorsal epitelinde keratozis artışına yol açtığı ve sirkumvallat tat tomurcuklarının harabiyeti ile dezorganizasyonuna neden olduğu şeklindeki sonuçlarıyla uyumludur. Fakat bu araştırmacılar cerrahi sialoadenektominin sıçanlar üzerindeki etkisini postoperatif

olarak 95-110 gün gibi uzun bir dönem süresince gözlemlenmişlerdir. Uzun süren çalışmalarda gözlenen bu değişimlerin büyük çoğunluğu tükürük içinde yer alan EGF'nin sürekli eksikliğine bağlı olarak dil epitelinin kurumasıyla sonuçlanmaktadır.

Çalışmamızda SX grubunun papilla sirkumvallatalarının, genel olarak atrofik bir durum gösterdiği ve apikal epitelde yer yer dejenerasyon ve perforasyonların varlığı izlendi. Bunun yanında papillayı çevreleyen hendeğin yer yer daraldığı, hatta tıkalı olduğu ve hendek derinliğinin kontrol grubuyla kıyaslandığında (Tablo- 5) bariz olarak azaldığı yüzey epitelindeki keratinleşmede belirgin bir artış olduğu gözlemlendi (Resim- 12,13). Tat tomurcuğunu oluşturan hücre popülasyonunda kontrol grubundaki gibi net bir hücre ayrımı yapılamadığı ancak bu hücrelerin sitoplazma ve çekirdeklerinde dejenerasyon ve flu bir durumun izlendiğini belirtmek isteriz. Çalışmamızdaki papilla sirkumvallata'ya ait bu çarpıcı histolojik bulgular, Nanda ve arkadaşlarının (78) yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Morris-Wiman ve arkadaşları (88), papilla sirkumvallataya ilişkin yaptıkları bir deneysel çalışmada, papilla sirkumvallata ve ona ait tat tomurcuklarında morfolojik olarak bir değişimin şekillenmediğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar Morris-Wiman ve arkadaşlarının çalışmalarının sonuçlarıyla çelişmektedir (Tablo- 4 ,Resim- 12,13).

Çalışmamızın dil papillalarıyla ilgili mikrometrik ölçümlerinden papilla fungiformislerin uzunluk ve genişlikleri ile papilla sirkumvallatanın uzunlukları göz önüne alındığında SX-Kontrol ile SX+EGF–SX grupları arasında anlamlı farklılık bulunurken ($p<0.001$) Tablo- 3,4 ve 5'te işaret edilen diğer parametrelerde gruplar arasında ölçümlerde anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca, Tablo 2'de işaret edilen dil ağırlıkları ve uzunlukların da SX–Kontrol, SX+EGF–Kontrol ve SX+EGF–SX grupları arasında anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0.001$).

Sonuç ve Öneriler; Sialoadenektomi sonucu dil epiteli ve papillalarında oluşan yapısal değişiklikler, oral yolla verilen EGF neticesinde belirgin bir iyileşme sağlandığını gözledik

Ancak, EGF'in gerek dil papillalarının gelişmesinde ve gerekse devamındaki rolünün iyice açığa çıkarılması için bu konuda ışık mikroskobu bulguları ile istatistiksel parametrelere ilaveten biyokimyasal, elektron mikroskobik çalışmaları ile immunohistokimyasal yöntemlerin uygulaması gerekir.

KAYNAKLAR

- 1-Bradley, R. M., Stern, I. B. The development of the human taste bud during the foetal period. *J. Anat.* 1980;130 (1): 25-32.
- 2-Noyan, A. : *Fizyoloji Ders Kitabı*. 7. Baskı. Meteksan 1990; 483-488.
- 3-Ardvison, K., Friberg, U. Human taste; Response and taste bud number in fungiform papillae. *Science* 1980; 209: 807-808.
- 4-Fish, H. S., Malone, D. D., Richter, C. P. The anatomy of the tongue of the domestic Norway rat. I. The skin of the tongue, the various papillae, their number and distribution. *Anat. Rec* 1994; 89:429-440.
- 5-Iwasaki, S., Yoshizawa, H., Kawahara, I. Study by Electron Microscopy of the morphogenesis of three types of lingual papilla in the rat .*Anat .Rec.* 1997; 247: 528-541.
- 6-Asar, M., Kocamaz, E., Demir, R., Üstünel, I. The light microscopic examination of development periods of foliate papillae and taste buds in the tongues of pre-and postnatal rats. *Turk J. Med. Res.* 1996; 14 (1) : 1-4.
- 7-Hosley, M. A., Oakley, B. Development of the vallate papilla and taste buds in rats. *Anat. Rec.* 1987; 218: 216-222.
- 8-Farbman, A. I. Electron microscope study of the developing taste bud in rat fungiform papilla. *Dev. Biol.* 1965; 11: 110-135.
- 9-State, F. A., El-Eishi, H. I., Naga, I. A. The development of taste buds in the foliate papilla of the albino rat. *Acta Anat.* 1974; 89:452-460.
- 10-Whitehead, M. C. Beema., C. S., Kinsella, B. A. Distrubution of taste and general sensory nerve endings in fungiform papilla of the hamster. *Am. J. Anat.* 1985; 173:185-201.
- 11-Whitehead, M. C., Kachele, D. L. Development of fungiform papillae, taste buds and their innervation in the hamster. *J. Comp. Neurol.* 1994; 340: 515-530.
- 12-Chunhabundit, P., Thongipila, S., Somana, R. SEM. Study on the dorsal lingual surface of the common Tree Shew, *Tupaia glis*. *Acta Anat.* 1992; 143: 253-257.
- 13-Iwasaki, S., Miyata, K., Kobayashi, K. Comparative studies of the dorsal surface of the tongue in three mammalian species by scanning electron microscopy. *Acta Anat.* 1987; 128: 140-146.
- 14-Iwasaki, S., Miyata, K., Kobayashi, K. Scanning-Electron microscopic study of the dorsal lingual surface of the squirre monkey. *Acta Anat.* 1998; 132: 225-229.

- 15-Iwasaki, S. I., Miyata, K. Fine structure of the dorsal epithelium of mongoose tongue. *J. Anat.* 1990; 172: 2001-2112.
- 16-Krause, W. J., Cutts, J. H. Morphological observations on the papillae of the opossum tongue. *Acta Anat.* 1982; 113: 159-168.
- 17-Pastor, J. F. Moro, J. A., Verona, J. A. G., Gato, A., Represa, J. J., Barbosa, E. Morphological study by Scanning Electron Microscopy of the lingual papillae in the common European Bat. *Arch. Oral Biol.* 1993; 38 (7): 597-599.
- 18-Quayyum, M. A., Fatani, J. A., Mohajir, A. M. Scanning Electron Microscopic study of the lingual of the one humped camel, *Camelus dromedarius*. *J. Anat.* 1998; 160: 21-26.
- 19-Kinnamon, J. C., Taylor, B. J., Delay, R. J., Roger, S. D. Ultrastructure of mouse vallate taste buds. I. Taste cells and their associated synapses. *J. Comp. Neurol.* 1985; 235: 48-60.
- 20-Miller, J., Smith, D. V. Proliferation of taste buds in the foliate and vallate papillae of postnatal hamsters. *Growth, Dev. Aging* 1988; 52: 123-131.
- 21-Mistretta, C. M., Baum, B. J. Quantitative study of taste buds in fungiform and circumvallate papillae of young and aged rats. *J. Anat.* 1984; 138 (2): 323-332.
- 22-Oakley, B., La Belle, D. E., Riley, R. A., Wilson, K., Wu, L.H. The rate and locus of development of rat vallate taste buds. *Dev. Brain Res* 1991; 58: 215-221.
- 23-Iwasaki, S., Yosohizawa, H., Kawahara, I. Study by Electron Microscopy of the morphogenesis of three types of lingual papilla in mouse. *Acta Anat.* 1996; 157: 41-52.
- 24-State, F. A., Bowden, R. E. M. Innervation and cholinesterase activity of the developing taste buds in the circumvallate papilla of the mouse. *J. Anat.* 1974; 118: 211-221.
- 25-Miller, I. J., Preslar, A. J. Spatial distribution of rat fungiform papillae. *Anat. Rec* 1974; 181:679-684.
- 26-Steiner, J. E., Zidon, A. Growth and development of rats vallate papilla and its taste buds. *J. Dent. Research* 1974; 53: 224.
- 27-Belecky, T. L., Smith, D. V. Postnatal development of palatal and laryngeal taste buds in the hamster. *J. Comp. Neurol.* 1990; 293: 646-654.
- 28-Bradley, R. M., Cheal, M. L., Kim, Y. H. Quantitative analysis of developing taste buds. *J. Anat.* 1980; 130 (1) :25-32.

- 29-Oakley, B. The gustatory competence of the lingual epithelium requires neonatal innervation. *Dev. Brain Res.* 1993; 72: 259-264.
- 30-Hosley, M. A., Hughes, S. E., Morton, L. L., Oakley, B. A sensitive period for the neural induction of taste buds. *J. Neurosci* 1987; 7:2075-2080.
- 31-Oakley, B. On the specification of taste neurons in the rat tongue. *Brain Res.* 1974; 75: 85-96.
- 32-State, F. A. Histological changes following unilateral reinnervation of the circumvallate papilla of rat. *Acta Anat.* 1997; 113: 196-201.
- 33-Srivastava, H.C., Vyas, D. C. Postnatal development of the rat soft palate. *J. Anat.* 1979; 128: 97-105.
- 34-Takeda, M. A. Electron microscopic study on the innervation in the taste buds of the mouse circumvallate papillae. *Arch. Histol. Japn.* 1976; 39: 257-269.
- 35-Takeda, M., Shishido, Y., Kitao, K., Suzuki, Y. Biogenic monoamines in developing taste buds of mouse circumvallate papillae. *Arch. Histol. Japn.* 1981; 44:485-495.
- 36-Takeda, M., Hoshino, T. Fine structure of taste buds in the rat. *Arch. Histol. Japn.* 1975; 37 (5): 395-413.
- 37-Cano, J. Roza, C., Rodriguez, E. L. Effects of selective removal of the salivary glands on taste bud cells in the vallate papilla of the rat. *Experientia* 1978; 34 :1290-1291.
- 38-Cano, J. Roza, C., Rodriguez, E. L. Modulating effect of the salivary glands upon differentiation and maturation of the taste bud cells in the rat. *Rev. Esp. Physiol.* 1978; 34 :443-448.
- 39-Farban, A., Hellekan, G., Nelson, A. Structure of taste buds in foliate papillae of the Rhesus monkey. *Am. J. Anat.* 1985; 172 :41-56.
- 40-Royer, S. M., Kinnamon, J. C. Ultrastructure of mouse foliate taste buds: Synaptic and nonsynaptic interaction between taste cells and nerve fibers. *J. comp. Neurol.* 1998; 270: 11-24.
- 41-Murray, R. G. Cellular relation in mouse circumvallate taste buds. *Microscopy Research and Technique* 1993; 26 :209-224.
- 42-Bardler, L. M., Smallman, R. L. Renewal of cells within taste buds. *J. Cell Biol.* 1965; 27: 263-272.
- 43-Farbman, A. I. Renewal of taste bud cells in rat circumvallate papillae. *Cel Tissue Kinet.* 1980; 13: 349-357.

- 44- Banks, W. J. Digestive System I. in: Applied Veterinary Histology. Third Ed. Mosby Year Book, USA., 1993.
- 45-Farbman, A. I., Mbiene, J. P. Early development and innervation of taste bud-bearing papillae on the rat tongue. *The J. Comparative Neurol.* 1991; 304:172-186.
- 46-Behe, P., Desimone, J. A., Avenet, P., Lindemann, E. Membrane currents in taste cells of the rat fungiform papillae. *The J. Gen. Physiol* 1990; 96 :1061-1084.
- 47-Beidler, L. M., Smallman, R. L. Renewal of cells within taste buds. *The J. Cell Biol.* 1965; 27: 263-272.
- 48-Farbman, A. I. Fine structure of the taste bud. *J. Ultrastruct. Res.* 1965;12: 328-350.
- 49-Hellekant, G., Kasahara, Y., Farbman, A. I., Harada, S., Segerstad, C. H. Regeneration ability of fungiform papillae and taste-buds in rats. *Che. Senses* 1987; 12:459-465.
- 50-Mistretta, C. M., Bruce, B.J. Quantitative study of taste buds in fungiform and circumvallate papillae of young and aged rats. *J. Anat.* 1984; 138: 322-332.
- 51-Mistretta, C. M., Oakley, I. A. Quantitative anatomical study of taste buds in fungiform papillae of young and old Fischer rats. *J.Gerontol* 1986; 41:315-318.
- 52-Whitehead, M. C., Frank, M. E., Hettinger, T. P., Hou, L. T., Nah. H. D. Persistence of taste buds in denervated fungiform papillae. *Brain Res.* 1987; 405:192-195.
- 53-Miller, I. J. Taste bud distribution and regional responsiveness on the anterior tongue of the rat. *Physi. Behav.* 1976;16: 439-444.
- 54-Baratz, R.S., Farbman, A.I. Morphogenesis of rat lingual filiform papillae. *Am. J. Anat.* 1975; 143: 283-291.
- 55-Iwasak, S., Yoshizawa H., Kawahara, I. Study by scanning electron microscopy of the morphogenesis of three types of lingual papilla in the rat. *Anat. Rec.* 1997; 247: 528-541.
- 56-Iwasak, S., Yoshizawa, H., Kawahara, I. Study by scanning electron microscopy of the morphogenesis of three types of lingual papilla in the mouse. *Acta Anat.* 1996; 157: 41-52.
- 57-Boshell, J. L. Wilborn, W. H., Singh, B. B. Filiform papillae of cat tongue. *Acta Anat.* 1982; 11: 97-105.

- 58-Krause, W. J. Cutts, J .H. Morphological observations of the papillae of the opossum tongue. *Acta Anat.* 1982; 113 :159-168.
- 59- Kulla- Mikkonen, A.,Hynynen, M. Hyvönen, P. Filiform papillae of human, rat and swine tongue. *Acta Anat.* 1987; 130: 280-284.
- 60-Steflik, D. E., Singh, B. B. Mchinney, R. V. Boshell, J. L. Correlated TEM, SEM, and histological observation of filiform papillae of the cow tongue. *Acta Anat.* 1983; 117: 21-30.
- 61-Farbman, A. I. The dual pattern of keratinization in filiform papillae of rat tongue. *J. Anat.* 1970; 106 (2): 232-242.
- 62-Hume, H. J., Potten, C. S. The ordered columnar structure of mouse filiform papillae. *J. Cell Sci.* 1976; 22:149-160.
- 63- Mc Millan, M. D. The surface structure of the completely and incompletely orthokeratinized oral epithelium in the rat. A light, Scanning and transmission electron microscope study . *Am. J. Anat.* 1979; 156: 337-352.
- 64-Özkan, Z. E. Filiform papillae in rat light microscopic structure. *Tr. J. of Veterinary and Animal Sciences* 1995; 19: 105-107.
- 65-Liu, A., Flores, C., Kinkead, T., Carboni, A.A., Menon, M., Seethalakshmi, L. Effects of sialoadenectomy and epidermal growth factor on testicular function of sexually mature male mice .*The Journal of Urology* 1994; 152: 554-561.
- 66-Kurachi, H.Oka, T. Changes in epidermal growth factor concentrations of submandibular gland, plasma and urine of normal and sialoademectomized female mice during various reproductive stages. *Journal of Endocrinology* 1985; 106: 197-202.
- 67-Byyny, R.L., Orth, D.N., Cohen, S., Doyne, E. S. Epidermal growth factor: effects of androgens and andrenergic agents. *Endocrinology* 1974;95:776-782.
- 68-Kalmus, H., Farnsworth, P. Impairment and recovery of taste following irradiation of the oropharynx. *J. Laryngol. Otolaryngol.* 1998; 73: 180-182.
- 69-Nanda, R., Catalanotto, F. Long- term effects of surgical desalivation upon taste acuity, fluid intake, and taste buds in the rat. *J. Dent. Res.* 1981; 60: 69-76.
- 70-Noguchi, S., Ohba, Y., Oka, T. Effect of salivary epidermal growth factor on wound healing of tongue in mice. *Am. J. Physiol.* 1991; 260: E620- E625.
- 71-Shultz, G. S., Rotatori, D. S., Clark, W. EGF and TGF α in wound healing and repair. *J. Cell Biochem.* 1991; 45: 346-352.

- 72-Humphreys-Beher, M., Macauley, S. P. Chegini. N., Van Setten, G., Purushotham, K., Stewart, C., Wheeler, T. T., Schultz, G. Characterization of the synthesis and secretion of transforming growth factor- alpha from salivary glands and saliva. *Endocrinology* 1994; 134: 963-970.
- 73-Yarden, Y., U. A. Growth factor receptor tyrosine kinases. *Annu. Rev. Biochem.* 1988; 57: 443-478.
- 74-Tuffer, A. A. Laboratory animals. An introduction for new experimenters, Great Britain.1987; 247: 287-290.
- 75-Hutson, J. M., Niall, M., Evans, D., Fowler, R. Effect of salivary glands on wound contraction .*Nature Lond* 1979; 278: 793-795.
- 76-Reynolds, G. Handbook of Histological Techniques, 2nd edition, Department of Histopathology, London, 1990: 5-36.
- 77-Hosley, M. A., Oakley, B. Development of the vallate papilla and taste buds in rats. *Anat. Rec* 1987; 218 :216-222.
- 78-Noguchi, S., Ohba, Y., Oka, T. Effect of salivary epidermal growth factor on wound healing of tongue in mice. *Am. J. Physiol* 1991; 260: 620- 625.
- 79-Nanda, R., Catalanotti, F. Long- term effects of surgical desalivation upon taste acuity, fluid intake, and taste buds in the rat. *J. Dent Res* 1981; 1:69-76.
- 80-Olsen. P. S., Nexø, E. Quantitation of epidermal growth factor in the rat identification and partial characterization of duodenal EGF. *Scand. J. Gastroenterol* 1983; 18:771-776.
- 81-Tsutsumi, O., Tsutsumi, A., Oka, T. Epidermal growth factor-like, corneal wound healing substance in mouse tears. *J. Clin. Invest* 1988; 81:1067-1071.
- 82-Hutson, J. M., Niall, M., Evan, D., Fowler, R. Effects of salivary glands on wound contraction in mice. *Nature Lond.* 1979; 279: 793-795.
- 83-Misteratta, C. M. Topographical and histological study of the developing rat tongue, palate and taste buds. Third Symposium on Oral Sensation and Perception: The mouth of the infant. J. F. Bosman, ed. Thomas, Spring field 1972; 163-187.
- 84-Farbman, A. I. Electron microscope study of developing taste bud in rat fungiform papilla. *Dev. Biol.* 1965; 27(2) :263-272.
- 85-Vij, S., R. Kanagasuntheram, R. Development of the nerve supply to the human tongue. *Acta Anat* 1972; 81: 466-477.

- 86-Beidler. L. M., Smallman, R.L. Renewal of cells within taste buds .J. Cell Biol. 1965; 27(2): 263-272.
- 87-Cano, J.,Roza, C., Rodriguez- Echandia, E. L. Effects of selective removal of the salivary glands on taste bud cells in the vallate papilla of the rat. *Experientia* 1978; 34:1290.
- 88-Morris-Wiman, J., Sego, R., Brinkley, L., Dolce, C. The Effects of sialoadenectomy and exogenous EGF on taste bud morphology and maintenance. *Chem. Senses* 2000; 25: 9-19.
- 89-Oakley, B., Wu, L. H. Lawton, A., Sibour, C. Neural control of ectopic filiform spines in adult tongue. *Neurosci* 1990; 36:831-838.
- 90-Oakley, B. The gustatory competence of the lingual epithelium requires neonatal innervation. *Dev. Brain Res.* 1993; 72: 259-264.
- 91-Oakley, B., Brandemuhl, A., Cooper, D., Lau., Lawton, A., Zhang, C. The morphogenesis of mouse vallate gustatory epithelium and taste buds requires BDNF-dependent taste neurons. *Dev. Brain Res.* 1998; 105: 85-96.