



TÜBİTAK

1997

Bilim Ödülü

Prof. Dr. Mustafa İlhan



"Solunum yolları epitelden salgılanan ve düz kaslarda gevşemeye neden olan EpDRF maddesinin tanımlanması ve tayin edilmesi

konusundaki uluslararası düzeyde üstün nitelikli çalışmaları" nedeniyle Bilim Ödülü verilmiştir.

1946 yılında Yozgat'ta doğan Dr. İlhan, 1970 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuş, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1973 yılında Farmakoloji Doktorasını tamamlamış, aynı üniversitede 1978 yılında Doçentliğe, 1988 yılında Profesörlüğe yükselmiştir.

1973-1975 ve 1982-1984 yılları arasında Iowa Üniversitesi'nde (ABD) çalışmalarda bulunan Prof. Dr. İlhan, 1971 yılından bu yana Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmaktadır.

1985 TÜBİTAK Teşvik Ödülü sahibi olan Prof. Dr. İlhan, Türkiye Bilimler Akademisi Asli üyesidir. Prof. Dr. İlhan "Fundamental and Clinical Pharmacology" dergisine danışmanlık yapmaktadır.

Prof. Dr. Mustafa İlhan'ın Uluslararası Science Citation Index'ce taranan, hakemli dergilerde çıkmış 59 yayını vardır ve bu yayınlara Aralık 1995 itibarıyla 603 atıf yapılmıştır.

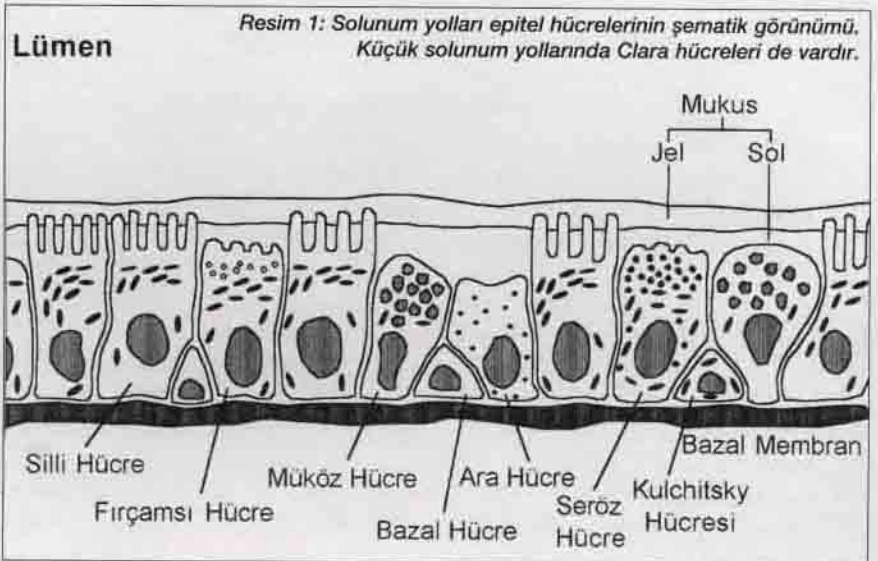
Solunum Yolları Epiteli ve Lokal Savunma Mekanizmaları

Solunum yollarımızın iç yüzünü kaplayan epitel tabakası, iç ortam ile atmosfer havası arasında pasif mekanik bir engel oluşturur. Bunun yanında, içerdiği farklı hücre tipleri ile değişik savunma mekanizmalarında aktif rol alır. Bu epitelin bütünlüğünün ve işlevinin, sigara dumanı ve hava kirliliği gibi çevresel etkenler ya da başka nedenlere bağlı olarak bozulması, birçok solunum sistemi hastalığını beraberinde getirir.

Sağlıklı bir insanın bir soluk alışıyla solunum yollarına 500 ml hava girer. Dakikada 15 kez soluk alan bir insanda solunum yolları dakikada 7,5 litre atmosfer havası ile dolup boşalır. Solunum havası, yerine göre kuru ya da nemli, soğuk ya da sıcak, temiz ya da kirli olabilir. Burundan başlayarak alveollere kadar uzanan solunum yolları, atmosfer havasını alveollere kadar taşıırken hava sıcaklığını 37°C dolayında tutmaya, havayı yeterince nemlendirmeye ve için-

deki tanecikleri alveollere sokmama çalışır. Tüm bunları, iç yüzünü örten epitel tabakası ile yapar. Akciğerler içerisindeki solunum yollarında bulunan epitel hücreleri akciğerlerdeki tüm hücrelerin % 24'ünü oluşturur.

Solunum yollarının iç yüzü sekiz farklı hücre tipinden oluşan epitel tabakası ile kaplanmıştır. Bu hücreler, silli hücreler (titrek tüylü hücreler), ara hücreler, fırçamsı hücreler, müköz hücreler, seröz hücreler, Cla-



ra hücreleri, bazal hücreler ve Kulchitsky hücreleridir (Resim 1). Bunlardan bazal hücreler ve Kulchitsky hücreleri öteki hücrelerden farklı olarak solunum yolu boşluğuna kadar uzanmazlar, bazal membranda bulunurlar.

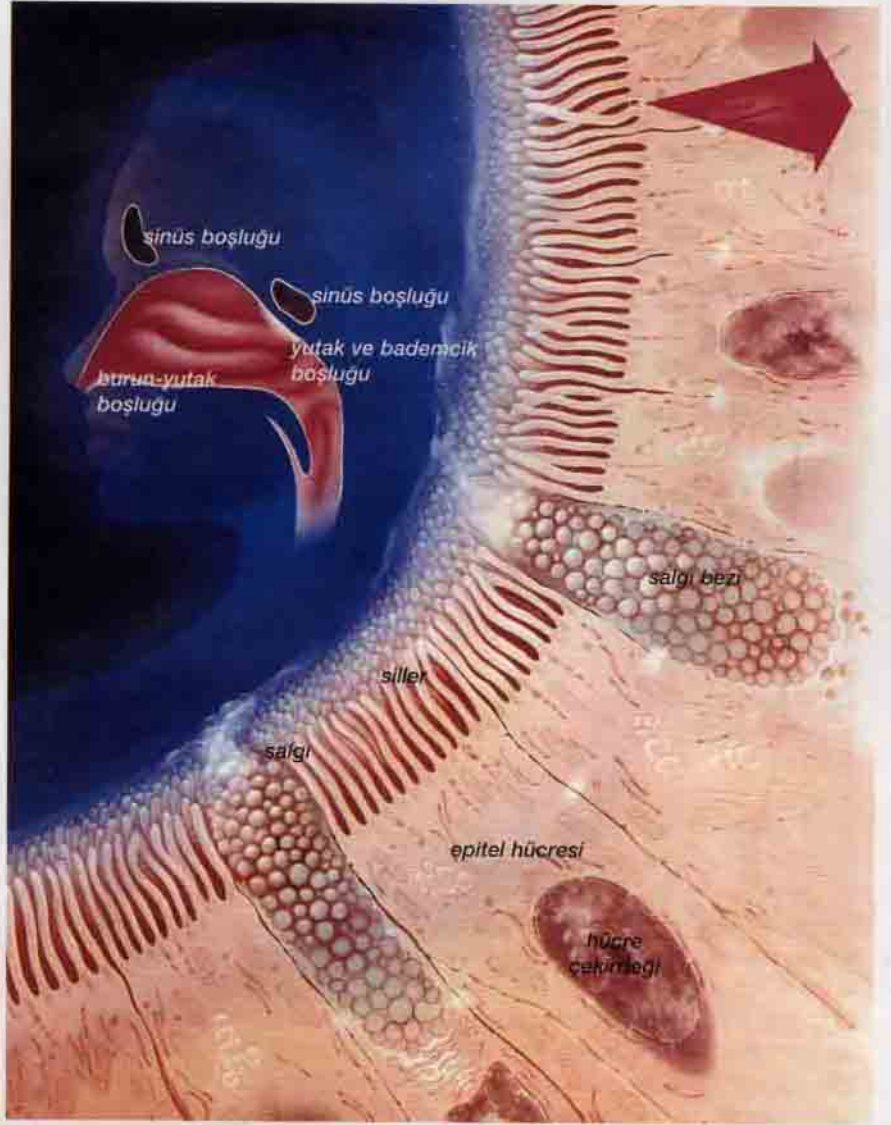
Epitelin bazal hücreleri daha çok geniş solunum yollarında bulunan büyük çekirdekli hücrelerdir ve bunlar öteki epitel hücrelerine farklılaşırlar. Bundan başka, aynı görevi gören, fakat farklı olarak bazal membrandan lümeneye kadar uzanan silindirik yapıda ara hücreler de vardır.

Kulchitsky hücreleri bazal membranda bulunan üçgen şeklindeki hücrelerdir. Amin ve peptid içeren nörosekretuar granüllere sahiptirler. Görevleri tam olarak bilinmiyorsa da, orta büyüklükteki bronşlarda daha çok görülen bu hücrelerin biyojen amin ve peptidleri salgılayarak endokrin bir görev üstlendiklerine inanılıyor. Olasılıkla bu hücrelerin, solunum yolları düz kasının tonüsünü düzenlemede ve akciğer kan dolaşımını kontrol etmede rolleri vardır. Akciğerlerin metabolik fonksiyonunun gerçekleştirilmesinde de görev alabilirler.

Epitel hücrelerinin büyük bir kısmını silli silindirik yapıdaki epitel hücreleri oluşturur (Resim 2). Bir hücrede 200 kadar sil (titrek tüy) bulunur. Bu hücreler küçük solunum yollarında kübik şekil alırlar ve alveollerde görülmezler. Geniş solunum yollarında, küçük solunum yollarına göre, daha çok sayıda silli hücreler vardır. Bu hücreler yabancı tanecikleri yakalayıp akciğerlerden uzaklaştıran mukosilyer transport mekanizmasında görev alırlar. Bu hücrelerin silleri aynı yönde uyumlu bir biçimde hareket ederler.

Epitelin bir başka hücre tipi ise henüz görevleri tam olarak bilinmeyen fırçamsı hücrelerdir.

Müköz hücreler, seröz hücreler ve Clara hücreleri solunum yollarında mukus (lipidler, tuzlar, immüno-globulinler, glikoproteinler ve sudan oluşur) salgılanmasından sorumlu olan hücrelerdir. Mukus sekresyonu koruyucu bir mekanizmadır ve yabancı taneciklerin solunum yollarından mukosilyer transport meka-



Solunum yollarının iç yüzü bir epitel tabakası ile kaplanmıştır. Silli hücreler, yabancı maddeleri, salgı bezlerinde üretilen mukus (salgı) ile yutağa taşırlar. Yabancı maddeler burada yutulur.

nizması ile uzaklaştırılmasında rol oynar. Diğer taraftan aşırı mukus salgılanması bazı hastalıklarda solunum yollarının daralmasına yol açabilir.

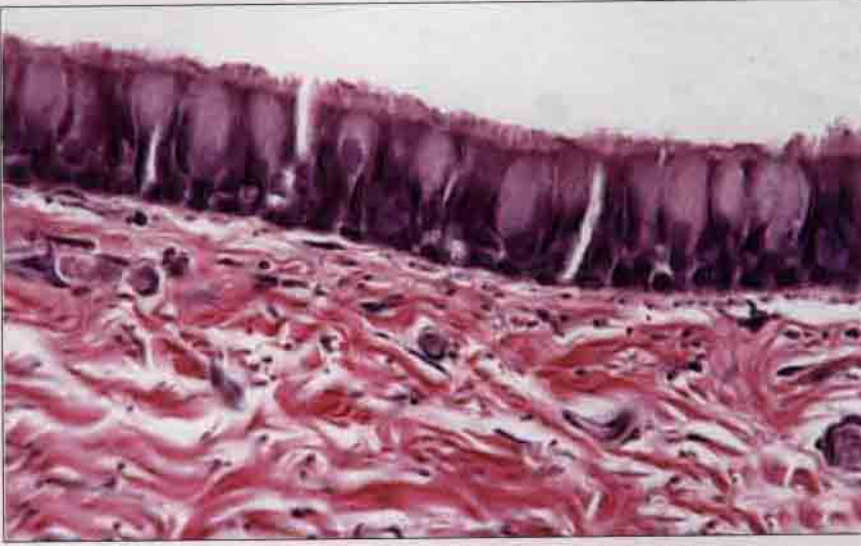
Seröz hücrelerin müköz hücrelerden farkı, bu hücrelerdeki granüllerin daha küçük olmasıdır ki bu, her iki hücreden farklı endojen maddelerin salıverildiğini düşündürür. Seröz ve müköz hücreler trakea ve geniş solunum yollarında küçük solunum yollarına göre daha çok sayıda bulunur.

Clara hücreleri silindirik tipte sekretuar hücreler olup, bronşiyoller gibi küçük solunum yollarında geniş solunum yollarına göre daha çok sayıda bulunurlar. Bu hücrelerdeki granüller daha çok nötral glikoproteinleri içerirler. Sekresyon dışında bu hücreler akciğerlerde si-

tokrom P₄₅₀ bağımlı hidroksilasyon reaksiyonları ile ksenobiotik metabolizmasında rol oynarlar. Clara hücreleri solunum yollarına giren yabancı maddelerin detoksifikasyonu bakımından önemlidir.

Bronşlardan bronşiyollere geçildiğinde epitel tabakasının hücresel bileşimi değişir. Silli hücreler, bazal hücreler, Kulchitsky hücreleri, müköz ve seröz hücrelerin sayısı azalırken Clara hücrelerinin sayısı artar.

Solunum sisteminin atmosfer havası ile doğrudan teması nedeniyle, dış ortamdan gelen tanecikler, bakteriler, yabancı kimyasal maddeler ve bronkokonstriktör (bronş düz kasını kasarak solunum yollarını daraltan) ajanlara karşı organizmada bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunların başında, irritasyon



Resim 2: Epitel hücrelerinin büyük bir kısmını silli silindirik yapıdaki epitel hücreleri oluşturur.

(tahriş) yapan maddeleri ve aşırı sekresyonları (salgıları) hızla dışarı atmak için mekanik iritasyon ve kimyasal uyarılarla başlatılan öksürük refleksi gelir.

Organizmanın yabancı tanecikleri alveollere sokmama yönündeki çabası solunum yollarının başlangıcı olan burunda başlar. Burundaki kıllar ve muköz sekresyon havadaki taneciklere karşı bir süzgeç görevi görür ve 4,5 µm çapında ve daha büyük taneciklerin solunum yollarına girmesini engeller. Solunum yollarına giren 2 µm çapında ve daha büyük tanecikler bronş ve bronşyollerdeki mukosilyer transport mekanizması ile dışarı atılır. Bir yürüyen merdiven gibi çalışan mukosilyer transport mekanizmasının iki önemli ögesi vardır. Bunlardan birisi submukozal bezler ve epiteldeki hücrelerin salgılarından oluşan mukus tabakası, diğeri ise bu tabakanın

altındaki silli epitel hücreleridir. Solunum yollarına giren 2-10 µm çapındaki tanecikler epitel üzerindeki mukus tabakasına yapışır. Mukus yaygısı, altında bulunan hücrelerin sillerinin düzenli atımları ile farinkse (yutak) doğru taşınır ve oradan yutulur. Mukosilyer transport mekanizmasını işler kılan, mukus tabakasının çift fazlı (bifazik) yapısıdır (Resim 1). Epitel hücreleri ile temasta olan faz sulu fazdır (sol) ve bu fazın içerisinde siller kolaylıkla hareket eder. Sillerin ucu, sulu fazın üzerinde yer alan daha koyu yapışkan faz (jel) içerisinde yer alır. Kendisine yapışan tanecikleri taşıyan bu kıvamlı yapışkan faz, sillerin aynı yönde düzenli atımları ile (dakikada 1000-1500 atım) 1-3 cm/dakika hızla üst solunum yollarına doğru itilir. Tüm bunlara rağmen alveollere ulaşan 2 µm'den küçük tanecikler burada makrofajlar içerisinde alınır ve li-

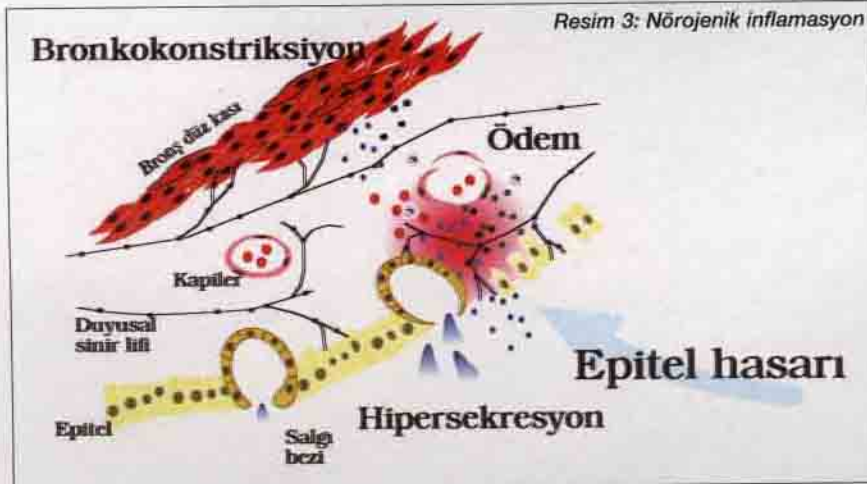
zozomal enzimler tarafından parçalanır. Bu olaylar sırasında, makrofajlar bronşyollere doğru hareket eder ve oradan mukosilyer transport mekanizması ile atılır. Alveoler makrofajların aktivasyonu ile nötrofiller için kemotaktik olan peptid ve lipid faktörler açığa çıkar, bu faktörler nötrofilleri olay yerine davet ederler. Nötrofiller de alveoler makrofajlar ile birlikte yabancı bakterileri inaktive etme işlemine katılırlar.

Solunum yolları epitel hücrelerinden Clara hücreleri içerdikleri enzim sistemleri ile vücuda yabancı kimyasal maddelerin metabolizmasında ve detoksifikasyonunda rol alırlar.

Solunum yolları epitel tabakasının savunmadaki bir diğer görevi, solunum yolu ile gelen iritan ve bronkokonstriktör maddelere karşı mekanik bir engel oluşturarak bu maddelerin epitel tabakası altındaki sinir uçlarına ve bronşiyal düz kaslara ulaşmasını engellemektir.

Epitel tabakası içerisindeki hücreler antibakteriyel özelliği olan maddeleri sentezleyerek solunum yollarını enfeksiyon etkenlerine karşı korumaya çalışırlar. Örneğin, epitel hücreleri tarafından sentezlenen nitrik oksid'in (NO) yüksek konsantrasyonlarda antibakteriyel ve antiviral etkisi vardır. Sinüs havasında antibakteriyel konsantrasyonda bulunan NO, sinüslerin sterilizasyonundan sorumlu tutulmaktadır. Soluk alımı sırasında sinüs ağzından çıkarak solunum yollarına sıızan sinüs havası içerisindeki NO bu bölgelerde antibakteriyel etkisini gösterebilir. Aynı zamanda sillerin hareketini uyartıcı etkisi ile, NO'nun diğer bir savunma mekanizması olan mukosilyer transport sisteminin çalışmasında da rolü olduğu gösterilmiştir. Nitekim Kartegener Sendromu gibi sinüs havasında NO konsantrasyonunun normalden düşük olduğu hastalarda sinüzit ve çok sık tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonları görülür.

Seröz hücrelerden salıverilen lizozim ve laktoferrin, antimikrobik etkiye sahiptir. Mukus içerisinde antilökoproteaz ve elastaz spesifik inhibitör vardır. Mukusun bu aktivitesi epiteli proteaz salgılayan bakte-



Resim 3: Nörojenik inflamasyon

rilere karşı korur. Bundan başka, mukus içerisinde defansinler ve bakteresinler gibi antibakteriyel etkisi olan peptid yapıda maddeler de vardır. Tüm bu maddelerin antimikrobik etkisi ile mukus, solunum yollarını enfeksiyonlara karşı korumaya çalışır.

Mukusun, epitel hücreler üzerinde oluşturduğu ince tabakanın altındaki hücreleri dış etkenlere karşı koruyucu rolü vardır.

Solunum yollarında epitelde, düz kasta ve damarlarda P maddesi gibi taşıkininleri içeren sinir uçları bulunur. Bu sinir uçlarından salıverilen taşıkininler bronkokonstriksiyona, aşırı sekresyona ve kapiller permeabilitesi artırarak o bölgede ödem oluşmasına yol açarlar (Resim 3). Bunlar, nörojenik inflamasyonun belirtileridir. Normalde epitel hücrelerinde bulunan nötral endopeptidaz (NEP) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), salıverilen taşıkininleri parçalayarak koruyucu bir görev üstlenmişlerdir. Epitel harabiyeti durumlarında, viral enfeksiyonlarda, sigara dumanı ve toluen diisosiyanat gibi endüstride çok kullanılan kimyasal maddelerle NEP ve ACE aktivitesinin azaldığı durumlarda nörojenik iltihabi olay ortaya çıkar.

Solunum yolları epitelinin diğer önemli bir görevi de, altındaki düz kası, salıverdiği endojen maddelerle

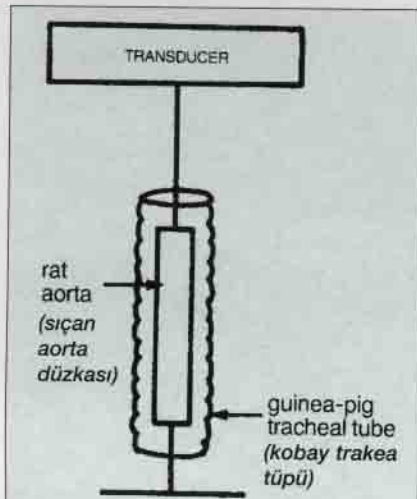
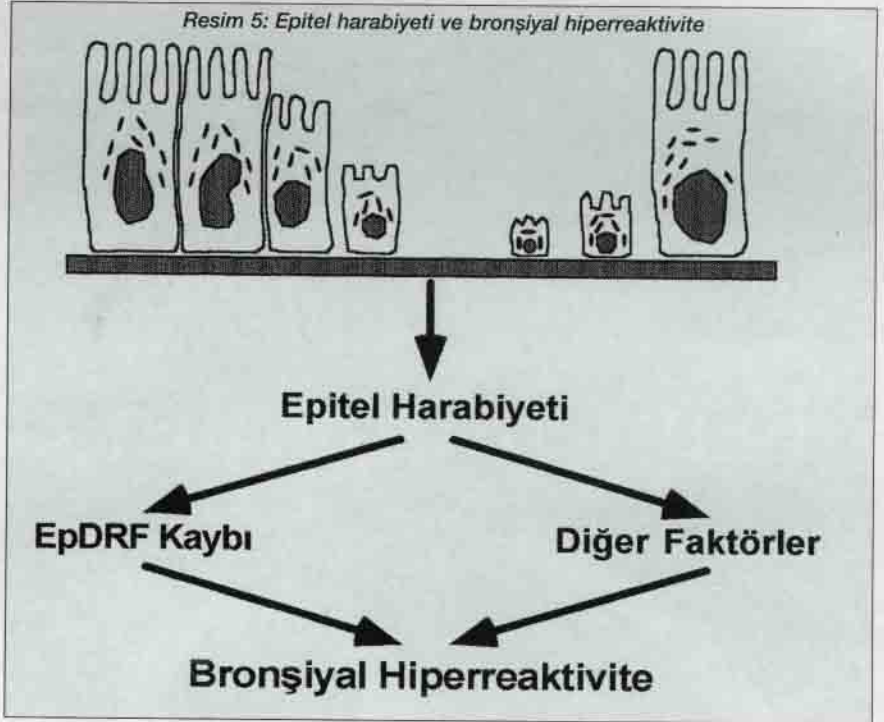


Fig. 1. A co-axial assembly for the bioassay of EpDIF released from donor airway tissue, as first described by M. İlhan and I. Sahin (1986) Eur. J. Pharmacol. 131, 293-296.

Resim 4: Koaksiyel Biyoessey Sistemi



gevşeterek solunum yollarını açık tutmaktır. Organizma, solunum havası ile alınan iritan ve bronkokonstriktör maddelerin solunum yollarını daraltıcı etkilerine epitelten salıverilen bronkodilatör (solunum yollarını genişleten) maddelerle karşı koymaya çalışır.

İzole organ banyosunda solunum yolu düz kası ile yapılan çalışmalarda asetilkolin ve histamin gibi maddelerin düz kası kasıcı etkilerinin epitelli preparatlarda epitelsiz preparatlara göre daha zayıf olduğu bilinir. Bu farklılığın, epitelin mekanik bir engel oluşturması ile epitelli preparatlarda asetilkolinin düz kasa yeterli miktarda ulaşamaması nedeniyle olduğu düşünülürdü. 1996 yılında Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında geliştirilen "Koaksiyel Biyoessey Yöntemi" kullanılarak yapılan çalışmalarla olayın açıklaması değişmiş oldu (Resim 4). Bu çalışmaların sonuçları epitelten düz kas gevşetici maddelerin salıverildiğini gösteriyordu. Bu maddelere EpDRFs (Epithelium Derived Relaxing Factors, epitel kökenli düz kas gevşetici faktörler) adı verildi. Organizma EpDRFs'nin bronkodilatör etkisiyle bronkokonstriktör maddelerin etkisine karşı koymaya çalışıyordu. Çünkü, epitelsiz preparatlarda EpDRFs salıverilmesi söz

konusu olmadığından bronkokonstriktör maddelerin etkisi daha güçlü oluyor ve bronşiyal hiperreaktivite geliyordu (Resim 5). Epitelten PGE₂ (prostaglandin E₂) ve NO gibi solunum yolları düz kasını gevşeten maddelerin salıverildiği biliniyor. Bu maddeler söz konusu faktörlerden ikisi olabilir. Ancak bu ve bilinen öteki bronkodilatör etkili maddelerin antagonistleri ile yapılan çalışmalar bu maddeler dışında henüz ne oldukları bilinmeyen epitel kökenli faktörlerin de var olduğunu göstermektedir.

Solunum yolları epitel tabakasının bütünlüğünün bozulduğu ya da lokal savunma mekanizmalarının yeterince çalışmadığı durumlarda etyolojisinde dış etkenlerin rol oynadığı hastalıkların sıklığı ve riski artar. Duman ve hava kirliliğine maruz kalan insanlarda mukosilyer transport mekanizmasının bozulması sonucu solunum yolu hastalıkları fazla görülür. Solunum yollarının önemli bir hastalığı olan bronşiyal astımda görülen bronkokonstriksiyonda öteki etkenler yanında EpDRFs'nin salıverilmesinin azalmasının da rolü vardır. Bilindiği gibi bronşiyal astımın en önemli patolojik bulgularından birisi epitel harabiyetidir.

Mustafa İlhan
Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Anabilim Dalı

Kapı numaram deęiřti:

6888.

Telefonum hiç deęişmedi:

688.

Cep telefonunda lider Ericsson, Turkcell kartını öneriyor.



Her zaman, her yerde.
GH 688.

ERICSSON 

En iyiler Ericsson kullanır.