

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**2.KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ**  
**KLİNİK ŞEFİ: OP. DR. TANJU GÖKÇEER**

**SIÇANLARDA**  
**TİNER İNHALASYONUNUN**  
**LARENKS VE BURUN MUKOZASI ÜZERİNE**  
**ETKİLERİ**  
**( Uzmanlık Tezi)**

**DR.SEYLA BÖLÜKBAŞI**

**İSTANBUL 2005**

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	34
SONUÇ.....	40
ÖZET.....	41
KAYNAKLAR.....	42

## GİRİŞ

Organik çözücüler gerek günlük yaşantımızda evlerde, gerekse endüstride birçok iş yerinde yaygın olarak kullanılan sıvı maddelerdir. Sayıları her geçen gün artmaktadır. 1880 yılında ancak yirmi kadar çözücü bilinirken, bugün sayıları binleri geçmektedir. Bunlardan en az üç yüz tanesi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çözücüler başlıca; inceltici olarak boyalarda, cilalarda, yapıştırıcılarda, daktilo düzelticilerinde, kuru temizleme sıvılarında bulunmaktadır (1,2).

Sanayide yaygın olarak kullanılmaları nedeniyle imalattan günlük yaşama, birçok aşamada insanlar uçucu çözücülere inhalasyon, deri ve oral yol ile maruz kalmaktadırlar (2). Fakat son yıllarda bu maddelerin özellikle de tinerin uyuşturucu amaçlı kullanılması söz konusu olmuştur. Diğer uyuşturucu maddelerin pahalı, temininin zor ve kullanımının yasak olması nedeniyle, daha çok sosyoekonomik düzeyi düşük ve ailevi problemleri olan gençler tarafından tiner tercih edilmektedir. Tiner temini kolay, ucuz ve kullanılması yasak olmadığı için uyuşturucu madde olarak suiistimal edilmektedir (1,3).

Kötü amaçlı organik çözücü inhalasyonu en çok yirmi yaşın altındaki gençlerde görülür. Fakat beş yaşın altında ve altmış yaşın üzerinde bildirilen vakalar da mevcuttur (4). İngiltere'de 1984–1986 yıllarında adolesan okul çocukları arasında rapor edilen uçucu madde suiistimalinin prevalansı %5-9'dur. Genç insanların en azından %3.5-10'u uçucu madde inhalasyonunu denemiştir. Mexico'da 1977 yılında uçucu madde suiistimalinin ortalama prevalansı %10 olup, yıllık artış oranı %0.7 olarak bildirilmiştir (1,3).

Uçucu maddelerin inhalasyonu, sıklıkla plastik bir torba veya şişe içinden ya da elbise üzerine dökülerek yapılmaktadır Akut intoksikasyondaki etkileri keyif verici olup, öfori, zindelik, disinhibisyon, takiben gevşeme, baş dönmesi, görsel, işitsel halusinasyonlar, yorgunluk ve uyku hali oluşturur (3,5). Ayrıca kullanım sırasında öksürme, hapşırma, salivasyon, deride kızarma, bulantı, kusma, fotofobi, disorientasyon, diplopi, ataksi, konuşmada bozulma, reflekslerde azalma ve nistagmus görülebilir (5). Kronik kullanımı sırasında santral sinir sisteminde, kalpte, karaciğerde, akciğerde ve böbreklerde kalıcı hasarlar meydana gelmektedir (1,5,6).

Uçucu madde inhalasyonunda majör risk ani ölümdür. Ani ölüm dört muhtemel mekanizma ile açıklanabilir: Vagal stimülasyon, anoksi, solunum depresyonu ve kardiyak aritmiler. Bunların arasında kardiyak arrestle sonuçlanan aritmiler en sık ölüm sebepleri arasındadır. Kusmuk aspirasyonu veya travma gibi dolaylı olaylar da ölüm nedenleri arasında yer almaktadır( 1,5).

Tinerin uyuşturucu amaçlı kötüye kullanımı ülkemizde de sağlık açısından ve sosyal açıdan giderek önemli bir sorun haline gelmektedir. Bu yüzden tinerin kötüye kullanılmasının sağlık üzerindeki etkilerinin belirlenmesi; bu çocukların, ailelerinin ve toplumun bu konuda bilgilendirilmesi ve eğitimi gereklidir.

Bugüne kadar tinerin santral sinir sistemi, böbrekler, karaciğer, akciğer ve ürogenital sistem üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı ise inhalasyon yolu ile alınan tinerin, solunum sistemi pasajının parçası olan burun ve larenks mukozası üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### SELÜLOZİK TİNER

Ülkemizde bulunan tiner genellikle boya tineri olarak adlandırılmaktadır. Fiziksel ve kimyasal özellikleri Türk Standartları Enstitüsü (TSE) tarafından belirlenmektedir. Selülozik ve sentetik olmak üzere iki çeşit tiner bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda selülozik tiner kullanılmıştır.

Selülozik tiner; bünyesinde hidrokarbonlar, esterler, glikol eterler, ketonlar ile alkoller bulunduran ve nitro-selüloz esaslı her türlü boyaların, verniklerin vizkozitelerini düşürerek uygulama kolaylığı sağlamak için kullanılan çözücü karışımıdır (7).

Boya tineri, kimyasal yapısından dolayı saf bir madde olarak tanımlanamaz. Deneysel çalışmalarda gerçek konsantrasyonunun belirlenmesi çok zordur. Boya tinerinin gaz kromatografik analizinde 200'den fazla aromatik ve alifatik maddenin karışımından oluştuğu ortaya çıkmıştır (4).

Ülkemizde kullanılan tinerin fiziksel ve kimyasal özellikleri Türk Standartları Enstitüsü (TSE) tarafından belirlenir. Buna göre selülozik tinerin asetik asit oranı en çok % 0.03, toplam hidrokarbon miktarı en çok % 56, aromatik hidrokarbon oranı en az % 30, alifatik hidrokarbon oranı en çok % 25 ve alkoller, esterler, ketonlar, glikol eterlerin oranı ise en az % 44 olmalıdır. Benzen ve klorlu hidrokarbonlar bulunmamalıdır. Toluenle seyrelme oranı en az 1 olmalıdır (7).

İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü tarafından ülkemizdeki selülozik tinerin içeriğini gaz kromatografisi metodu ile analiz edilmiştir. Sonuçlara göre ülkemizdeki tinerler, yaklaşık olarak % 63 oranında toluen, % 13 aseton, % 10 izobutil asetat, % 7.5 izobutanol, % 6.5 butilglikol içermektedir.

Toluen, benzen halkasına metil grubu eklenmesi ile oluşan bir aromatik hidrokarbondur. İnhalasyonla alınan dozun %50 sinin absorbe edildiği gösterilmiştir. Suda az çözülen bir maddedir, lipid yönünden zengindir. Sinir sistemi gibi dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaşır ve etki gösterir (8).

Tinerin dokular üzerinde yarattığı etki histopatolojik olarak incelendiğinde, santral sinir sisteminde intersinaptik aralığın mesafesinde artma, postsinaptik membran densitesinde ve intrasinaptozomal veziküllerin sayısında azalma ayrıca optik sinir miyelin kılıfında ayrılmalar bulunmuştur. Diğer bir çalışmada 60 gün inhalasyon sonrası periferik miyelinli sinir liflerinin boyut ve kalınlıklarında değişiklikler tespit edilmiş, miyelin kılıfta ödem, aksonlarda inceltme gözlenmiştir. 90 gün sonrasında sinir liflerinde atrofi saptanmıştır (4,8).

Akut intoksikasyonda etkileri keyif verici olup, öfori, zindelik, ajitasyon, takiben gevşeme, baş dönmesi, görsel ve işitsel halusinasyonlar, yorgunluk ve uyku hali gözlenir. Ayrıca kullanım sırasında öksürme, tükürük miktarında artış, deride kızarıklık, bulantı, kusma, fotofobi, disorientasyon, diplopi, ataksi, konuşmada bozulma, reflekslerde azalma ve nistagmus saptanabilir (5).

Kronik kullanıma bağlı olarak ise santral sinir sisteminde, kalpte, karaciğerlerde, akciğerlerde ve böbreklerde kalıcı hasarlar oluşmaktadır (1,5,6). Tiner, serebellar disfonksiyon, aritmi, optik nöropati, nöropsikiyatrik bozukluklar, periferik nöropati ve akut kas güçsüzlüğü yol açmaktadır (1,5,6).

### **1.Toluen:**

Toluen, benzen halkasına metil grubu eklenmesi ile elde edilen aromatik bir hidrokarbondur. Toluen benzen ile karşılaştırıldığında daha fazla yağda çözünen ve daha az uçucu olan bir moleküldür (9). Toluen yanıcı ve patlayıcıdır (3,10). Naftenden zengin petrol ürünlerinden ve kömürden hidroformasyon ile üretilir (10). Renksizdir ve karakteristik bir kokusu vardır. Endüstride boya, vernik, zambak, cila ve laklarda çözücü olarak sık bir şekilde kullanılır. Ayrıca kimya endüstrisinde diizosiyanat, fenol, benzen, benzoik asit, nitrotoluen ve sakkarin üretiminde kullanılır (2,3,9).

Toluen inhalasyon ve deri yolu ile absorbe edilir. Daha çok yağda çözünür olduğundan özellikle yağdan zengin olan sinir sistemi gibi dokularda yüksek konsantrasyonlara ulaşır (1,2,9). İnhalasyon edilen miktarın %50'si absorbe edilir. Absorbe olan dozun %18'i akciğerlerden, %2'lik kısmı ise safra yolu ile atılır. %80'i ise sitokrom P-450 oksidaz (CYP-450 oksidaz) sistemi ile benzolik alkole dönüştürülür. Daha sonra alkol ve aldehid dehidrogenazlarla benzoik asite transforme edilir. Glisin ile konjuge edilerek idrardan hippurik asit şeklinde elimine edilir. Kullanım miktarı idrardaki hippurik asit miktarı ile monitörize edilebilir (9,11).

Toluenin karsinojenik etkisi yoktur. Mutajenik etki olarak kromatid kırıkları yapar. Teratojenik, embriyotoksik olduğu ve plasentadan geçtiği bilinmektedir. İmpotans ve sperm hücre anomalileri yaptığı gösterilmiştir (10).

100-500ppm konsantrasyondaki toluen buharı göz ve solunum mukozası için irritandır. Deri ile temas sonrası enflamasyon gelişir. Sistemik etkisi ise merkezi sinir sisteminin depresyonuna bağlıdır. 800 ppm toluenle akut karşılaşma sonrası baş ağrısı, iştahsızlık, yorgunluk, nöromusküler inkordinasyon, bulantı, vertigo, parestezi, mental konfüzyon ve bilinç kaybı gözlenir. Semptomlar 200-300ppm toluenle temas sonrası gelişir, 600 ppm toluen inhalasyonu sonrası belirgin hale gelir. Kronik etkileri ise kalıcı serebellar ataksi, kronik ensefalopati (ataksi, tremor, emosyonel labilite, mental durum değişiklikleri), reküren baş ağrıları ve kişilik değişiklikleridir. Polinöropati, distal renal tübüler asidoz saptanabilir. Toluenin, kemik iliği üzerine önemli bir etkisi bulunmamıştır (2,9).

### **2.Aseton:**

Genel olarak izopropil alkolün dehidrojenasyonu sonucu elde edilir (10). Uçucu ,yanıcıdır ve tipik bir kokusu vardır (9). Kimyasal ve farmakolojik işlemlerde, tekstilde, tinerde, mürekkepte, yapışkanlarda, temizlik malzemelerinde ve laboratuvarında yaygın olarak kullanılır. Nitrosellüloz, asetilen, reçine, yağ, selüloz asetatta çözücü olarak kullanılır (10).

Akut ve kronik toksitesi çok nadir olup, yan etkileri azdır. Toksik etkisi sindirim ve inhalasyon yoluyla olur. Ciltten emilimi çok yavaştır. Bütün vücut sıvılarına yayılır. Akciğerlerde emilen miktarın %14-18'i atılır. Kalanın büyük kısmı metabolize edilir. Aseton, izopropanol metabolizmasının ana ürünü olup, izopropanolün uzamış etkisine katkıda bulunur (10). 15-20 gr aseton alınımı toksisite oluşturmamıştır, 200-400 ml saf asetonun oral alınımı merkezi sinir sistemi depresyonu oluşturmuş ancak uzun dönemde sekel kalmamıştır (9).

Hafif intoksikasyonda uyuşukluk,ataksi, baş ağrısı, bulantı, kusma, konuşmada bozulma, ciddi intoksikasyonda ise stupor ve koma gözlenebilir. Kronik karşılaşım sonucu baş ağrısı, ağız kuruluğu, boğaz ve burun irritasyonu olup, ortamdan uzaklaştırıldığında bu yan etkileri geçicidir. Göz ve mukoza irritasyonu yapar. Kronik teması sonucu deride kabuklanma ve kuruma oluşur. Karsinojenik ve mutajenik etkisi gözlenmez (9,10).

### **3.İzobutil-asetat**

İzobutil asetat, izobutil alkol ve asetik asitten elde edilir. Oksitleyici maddelerin varlığında veya orta derece ısıtıldığında yanıcı olup, buharı patlayıcıdır. Organik maddelerde çözücü ve tatlandırıcı olarak veya birçok karışımda butil asetat ve metil izobutil keton yerine kullanılabilir (10).

İzobutil asetatın yüksek konsantrasyonlarda narkotik etkisi olup gözlerde, burun ve boğazda irritasyon yapar. 200ppm dozuna maruz bırakıldığında şiddetli boğaz irritasyonu rapor edilmiştir. İntoksikasyon şiddetli ise baş ağrısı, bulantı, kusma, baş dönmesi, santral

sinir sistemi depresyonu ve bilinç kaybı gözlenir. İzobutil asetatın karsinojen veya mutajen olmasına dair bir bilgi yoktur (10).

#### **4.İzobutanol:**

İzobutanol önceden fermentasyonla üretilirken şimdi oxo işlemi sonucu elde edilmektedir. Bu işlemde, kobalt veya radyum katalizörleri eşliğinde, propilenin karbonmonooksit ve hidrojenle muamelesinden 3/1 oranında butiraldehid ve izobutiraldehid oluşmaktadır. Butiraldehidin alkole indirgenmesinde izobutanol meydana gelmektedir (10).

İzobutanol yanıcı bir maddedir. Cilalarda, nitro sellüloz yapımında butil asetatla birlikte çözücü olarak veya yağlarda, reçinelerde, verniklerde, formaldehid köpüğünde çözücü olarak kullanılır. Antibiyotiklerin, hormonların ve vitaminlerin farmakolojik sentezinde de kullanılmaktadır (10).

İdrarda metabolitleri olan asetik asit, asetaldehit, izobutilaldehit ve izovalerik asit olarak atılır. İnhalasyonu ve deri emilimi fazla toksik değildir. Ancak göz üzerinde şiddetli toksik etkileri bulunmaktadır. Karaciğer, kalp ve böbreklerde yağ birikimine neden olup, karaciğer üzerinde karbontetrakloridin etkisini artırır. Sıçanlarda intraperitoneal kullanımı sonucu karaciger, dalak ve mide tümörleri ve sarkomlar oluştuğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (10).

## NAZAL KAVİTENİN ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Burun, solunum sisteminin en üst bölümünü oluşturur. Nazal kavite, apertura priformisten başlayıp posterior koanada sonlanır. Nazal kavitenin tavanı önden arkaya doğru alar kıkırdaklar, nazal kemikler, frontal kemiğin nazal spini, etmoid kemiğin gövdesi ve sfenoid kemiğin gövdesi tarafından oluşturulur. Kribriiform lamina tavanın majör kısmını oluşturur ve içinden olfaktör sinirin lifleri geçerek burnun her iki lateral ve medial duvarlarının en üst bölümlerinin müköz membranlarında dağılırlar.

Nazal kavitenin tabanının ön 3/4'ünü maksiller kemiğin palatal bölümü, arka 1/4'ünü de palatin kemiğin horizontal çıkıntısı yapar (12).

Nazal septum bir orta hat yapısıdır ve üstte etmoid kemiğin perpendiküler laminası, önde kuadrangüler kıkırdak ve membranöz kolumella; altta vomer, maksilla ve palatin kemikler; arkada sfenoid krest ile sınırlıdır. Nazal septum kranial 1/3'te üst lateral kıkırdak ile devamlıdır (13).

Nazal kavitenin lateral duvarı maksillanın nazal yüzü, alt konka, etmoid kemiğin orta ve üst konkası ve palatin kemiğin perpendiküler laminası tarafından oluşturulur (12). Horizontal yerleşimli konkalar nazal kaviteyi meatuslara böler ve nazal mukozal yüzeyi 100-200cm<sup>2</sup> arttırır. Alt konka ve taban arasındaki alana alt meatus, alt ve orta konkalar arasındaki alana orta meatus, üst konkanın altındaki alana ise üst meatus denir (13).

Üst konkanın arka üstü sfenoetmoid resses olarak adlandırılır ve buraya sfenoid sinüs açılır. Üst meatusa arka etmoid hücrelerin bir veya iki açıklığı vardır. Orta konkanın arka ucu palatin kemiğin vertikal laminasındaki sfenopalatin forameni gösterir.

Ön ve orta etmoid hücreler, frontal ve maksiller sinüsler orta meatusa açılırlar. Orta konka kaldırıldığında etmoid bulla ve hiatus semilunaris gözlenir. Bulla, ön ve orta etmoid hücrelerin; hiatus semilunaris de maksiller sinüsün açılış yeridir. Hiatus semilunarisin kemik sınırını alt kısımda etmoid kemiğin unsinat çıkıntısı yapar. Unsinatın altında alt konka seviyesine kadar, maksiller sinüsün medial duvarı sadece mukozadan oluşmaktadır. Orta meatusun ön üst bölümünde orta konka infundibulumu daraltır. Burada frontal sinüsün açıklığı bulunabilir. Alt meatusa nasolakrimal kanal drene olur. Nazolakrimal kanalın açıklığı

meatusun ön üst kısmında, alt konkanın lateral nazal duvara temas ettiği yerdedir. Burun deliğinin hemen içinde nazal vestibül denilen bir genişlik bulunur. Nazal kavite; kıllar, sebace ve ter bezleri içeren deri ile döşelidir (12,13).

Nazal mukozanın filtrasyon, ısı regülasyonu, nemlendirme ve koruma gibi çeşitli fonksiyonları vardır. Bu nedenle burun içinde belli yerler özel tipte epitel ile örtülüdür. Hava buruna girdiği zaman, vestibüldeki kıllar ilk filtrasyon görevini üstlenmiştir. Ter ve sebace bezler içeren çok katlı yassı epitel ise bu bölgeyi travmadan korur (14). Epitel bakımından nazal kavitede üç ayrı bölge ayırt edilir:

1. Vestibulum nazi
2. Regio respiratoria
3. Regio olfaktorica

**1.Vestibulum nazi:** Keratinize olmuş çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Bu bölgede ter, yağ bezleri ve kalın kıllar vardır. Hava yoluna doğru uzanan bu kıllar, solunan havadaki toz parçacıkları filtre ederler. Burun boşluğunun iç kısımlarına doğru gidildikçe keratinleşme azalır ve sonunda tümüyle kaybolur. Böylece içinde kan kapillerleri bulunan, yüksek papillalı, keratinleşmemiş çok katlı yassı epitel ile döşeli; fakat ter, yağ bezleri ve kılların bulunmadığı bir geçiş bölgesi ortaya çıkar. Bu bölgede deri bezlerinin yerini burun bezleri (Glandula nazales) alır (15,16).

**2.Regio respiratoria:** Nazal kavitenin bu kısmı goblet hücreleri içeren yalancı çok katlı silialı kolumnar epitel ile örtülüdür. Epitel bir bazal lamina üzerinde yerleşmiştir. Muköz ve seröz bezler içeren bir bağ dokusu (lamina propria) tarafından desteklenmiştir. Goblet hücreleri ile bu bezlerden salgılanan sıvı epitelin nemli kalmasını sağlar. Respiratuar epitelde goblet hücreleri ve silialı hücrelere ek olarak bazal hücreler bulunur. Bu hücrelerin diğer hücre tiplerine farklılaşabilen kök hücre olduklarına inanılır. Lamina propria özellikle nazofarinkse yakın kısımda küçük lenfatik doku öbekleri içerir. Bağ dokusu kemik ve kıkırdağa yaklaştığında, periosteum veya perikondrium ile devamlılık gösterir. Bu nedenle burun boşluğunda mukozanın periosteum ve perikondrium ile bağlantısını vurgulamak üzere, mukoperikondrium ve mukoperiosteum terimleri kullanılır. Burun boşluğunda önemli bir bölüme sahip olan septum nazi hyalin kıkırdak ile kaplı lamellar kemikten oluşan plak yapısında bir bölmedir. Burun boşluğu yan duvarlarında bulunan üç kemik yapının müköz membranla örtülmesi ile konkalar oluşur.

Genelde respiratuar mukozanın lamina propria kısmı arteriovenöz anastomozların olduğu zengin bir pleksus içerir. Fakat konkalann, özellikle de alt konkanın üzerinde, kavernoöz veya erektil doku olarak adlandırılan yaygın yüzeysel venöz pleksuslar mevcuttur.

Bu doku 30-60 dakikalık periyodik aralıklarla otomatik olarak kanla şişer ve böylece burnun o tarafında hava akımını kısıtlayarak respiratuar epitelin kurummasını engeller. Muköz ve seröz sekresyonlar sadece mukozal yüzeyleri nemlendirmekle kalmayıp, aynı zamanda solunan havanın nemlendirilmesini sağlar. Kan akımının yönü solunan hava akımı ile ters yönde olup öne doğrudur. Bu kan akımı havanın ısıtılmasında rol oynar.

Konkalar hava akımında turbulans sağlarlar ve yüzey alanını arttırmaları. Böylece hava ve mukus örtü arasındaki temas fazlaşır. Mukus örtü partikülleri ve toksik gazları absorbe edip, silier hareket ile nazofarinkse doğru ilerler. Burada tükürük ile yutulur veya ekspektore edilir (16,17).

**3.Regio olfaktoria:** Her bir nazal kavitenin tavan kısmında, üst nazal konkalar ve septumun komşu bölgelerine uzanan kısım duyu epitel ile kaplıdır. Respiratuar mukozanın pembe rengine karşın, bu mukoza sarımsı kahverengidir. Olfaktör epitel 60 mikrometre yüksekliğinde yalancı çok katlı epiteldir. Goblet hücreleri ve belirgin bazal lamina yoktur. Üç ana tipte hücre içerir:

- Destek hücre
- Bazal hücre
- Olfaktör hücre

Destek hücreleri apikal kısmı geniş, bazal kısma doğru daralan, uzun, ince, silindirik hücrelerdir. Nükleusları merkezde olup, yan yana sıralanırlar. Mukus örtüye uzanan çok sayıdaki ince, uzun mikrovilli ile komşu olfaktör hücelere bağlanırlar. Supranükleer sitoplazmalar küçük golgi cisimciği ve lipofusine benzer pigment granülleri içerir. Bu da mukozanın sarımsı kahverengi görünmesine neden olur.

Bazal hücreler koyu ovoid nükleusları olan küçük ve konik şekilli hücrelerdir. Dallanan sitoplasmik çıkıntıları destek hücrelerin tabanları arasından uzanır. Bu hücrelerin destek hücelere farklılaşabilen kök hücreler olduğuna inanılır.

Olfaktör hücreler, destek hücrelerin arasında düzenli bir şekilde dağılmış, bir hücre gövdesi, yüzeye uzanan bir dendriti ve altta lamina propriaya uzanan bir aksonu olan bipolar hücrelerdir. Nükleuslar yuvarlak olup, destek hücrelerinininkinden daha bazalde yerleşmişlerdir. Nükleus etrafında daha belirgin olmak üzere, sitoplazma nörofibril demetleri içerir. Apikalde hücre daralır ve üzerindeki dendrit genişleyerek olfaktör vezikül adı verilen küçük bir şişkinlikle sonlanır. Bu vezikülden, bazal gövdeleri vezikül sitoplazmasında kalacak şekilde, 6-10 adet olfaktör silia çıkar. Mukoza yüzeyine paralel olarak uzanan bu hareketsiz, uzun silialar duyu reseptörleridir. Bazalde hücre incilir ve 1 mikro metre çapındaki silindirik çıkıntı, altta lamina propriaya akson olarak uzanır. Lamina propriyada aksonlar ve olfaktör

sinir fibrilleri küçük demetler halinde toplanarak fila olfaktoriayı yaparlar. Fila olfaktoria etmoid kemiğin lamina kribrozısından geçerek bulbus olfaktoriaya girerler. Olfaktör epitelin lamina propriası lenf ve venöz pleksuslar içerir. Buradaki salgı bezleri Bowman bezleri ismini alır. Sekresyonlar koku moleküllerini çözer ve tek bir koku ile sürekli uyarılmayı engellerler. Olfaktör duyu hücreleri sıklıkla enfeksiyon , travma gibi nedenlerle hasar görür, Yaşla beraber koku duyusu azalır, çünkü olfaktör epitel genellikle atrofikdir (17).

Hava burundan geçerken, nazal kavite tarafından üç işlemde geçirilir:

1. Yaklaşık 160cm<sup>2</sup>lik geniş yüzeyleri olan konkalar ve septum tarafından ısıtılır.
2. Tamamen nemlendirilmiş olarak nazofarenkse geçer.
3. Filtre edilir.

Ayrıca burun olfaktör epitel bölgesidir, alt solunum yollarına dirençli bir hava yolu oluşturur ve rezonatuvar olarak da görev yapar (18).

Yalancı çok katlı solunum mukozası, silialı hücreler, bazal hücreler ve goblet hücrelerinden oluşmaktadır. Olfaktör mukozanın aksine, solunum mukozası daha belirgin bir bazal membran üzerine oturmuştur. Derin, gevşek, küçük kan damarları, venöz pleksus, müköz ve seröz gland yolları, duyu sinirleri ve kan hücreleri (primer olarak lenfositler) içerir. Bazal hücrelere veya gerektiğinde silialı hücrelere dönüşme kapasitesi mevcuttur (13,19).

Uzun prizmatik silialı hücre baskın hücredir. Bazal membrandan luminal yüzeye uzanır ve burada mikrovillilere yapışıktır. Mikrovilliler siliadan ufaktır. Hücre yüzeyini çok arttırsa bile mikrovillilerin fonksiyonları belli değildir. Silialı hücre sitoplazmaları, tahminen interselüler alışveriş için, bitişik hücre membranları ile karışık interdijitasyon oluştururlar. Düzensiz interselüler alanlar immun cevabın oluşturulması için ödem sıvısı ve inflamatuvar hücrelerin barındırılmasından sorumludurlar. Bazal hücreler bazal membran üzerindedir ve uzun zamandır prizmatik ve goblet hücrelerin doğduğu hücreler oldukları düşünülmektedir. Bununla beraber primer kök hücrelerinin silialı hücreleri oluşturabilen bir prizmatik hücre olduğu kabul edilmektedir. Goblet hücreleri bazal membrandan lümene doğru uzanan gövdeleri ile inceler giderek ve yüzeylerinde mikrovilliler bulunur (13).

Burun içeri giren ve dışarı çıkan hava geçişi için dirençli bir geçit sağlar. Önde destek yarı sert üst ve alt kıkırdaklar tarafından, arkada ise nazal kemikler ile sağlanır. Buruna girişte, içeri giren hava ön burun deliklerinden yukarı ve nazal çatının şekline göre yönelir. Hava akımı nazal çatıya ulaştığında 80-90 derece arkaya doğru döner ve nazofarenksin arka duvarına çarpıp dek horizontal bir yol izler. Bu noktada, karşı taraftan gelen hava ile birleşerek 80-90 derece aşağı doğru eğim gösterir. Bu iki kırılmanın her biri çarpma noktaları

olarak adlandırılır ve partiküllerin uzaklaştırılmasını kolaylaştırır. Ekspirasyon yolu, genelde inspirasyon yolunun tersidir.

Limen naziden 1.5 cm arkada lokalize olan ön nazal valv, üst solunum yollarının en dar bölgesidir ve total hava yolu rezistansının % 50'sini oluşturur. Nazal valvin arkasında horizontal nazal pasajda hava akımı dar kalmasına rağmen kesitler genişler. Böylece hava akımının geniş bir yüzey alanı ile ilişkide olması sağlanır. Koanada kesit tekrar daralır. Ön nazal valvde hava akımı en hızlıdır. İkincil bronşlardaki 1 mm/sn ile kıyaslandığında, 200ml/sn'lik inspiratuar akım oranı 3.3m/sn'ye ulaşmaktadır. Nazal hava yolunun horizontal kısmında havanın hızı yavaşlar. Bu, alınan havanın daha geniş bir yüzeyde ısıtma, nemlendirme ve temizleme için daha uzun süre kalmasını sağlar (13,20).

Yaklaşık 5 mikrometre ve daha büyük aerodinamik eşdeğer çapı (partikül gibi aynı hızda hareket eden bir birim dansite sferin çapı) olan partiküller burun ve nazofarenks tarafından % 85-90 oranında uzaklaştırılırlar. Virüs içeren damlacıklar 5-6 mikrometreyi aşan çaplarda birleştikleri için büyük oranda burunda tutulurlar. 1-5 mikrometre arasındaki partiküller yer çekimi etkisiyle küçük bronşiollede yerleşirler (13,18).

Isıtma ve nemlendirme solunum havasının horizontal pasajdan geçişi sırasında büyük oranda yapılır. Isıtma işlemi mukozal kan damarlarından ısı transferi ile gerçekleştirilir. Nemlendirme mukozayı saran müköz tabakadan buharlaşma ile sağlanır. Mukozada kan akımı inspire edilen havanın tersine arkadan öne doğrudur. Ters akım sistemin etkinliğini kuvvetlendirmektedir.

Respiratuar silia insanda burun uç bölgesi, posterior orofarengeal duvar, larenks ve terminal bronş dalları haricinde tüm solunum yollarında bulunur. İnsan siliası 0.3 mikrometre kalınlığında olup, hücrenin luminal yüzeyinden 6 mikrometre yukarıya uzanır. Her hücre üzerinde 100'den fazla bulunabilir. Siliumun ileri geri hareketi dakikada 1000 veya daha fazla olmaktadır.

Müköz örtü 12-15 mikrometre kalınlığında, koyu, yapışkan bir örtü olup, bileşiminde %2.5-3 glikoprotein, % 1-2 tuzlar, % 95 su bulundurulur. Sağlıklı insanlarda hafif asidiktir ve protein içeriğinin % 70'ini immünoglobulinler oluşturur. Altındaki silianın hareketi, içinde yakalanmış ve erimiş materyal bulunan müköz örtüyü ileri atar ve özofagusun farengeal ucundan yutulur veya ekspektore edilir (13,19).

## LARENKSİN ANATOMİSİ

Larenks solunum yollarının bir parçasını oluşturur. Larenks bir ses organı ve hava için geçiş yoludur. Aynı zamanda sfinkter gibi çalışma mekanizması da vardır (21). Boynun ön orta bölümünde hyoidin altında yer alır. Larenks tepesi aşağıda piramide benzer . Kıkırdak çatısını epiglot, tiroid, krikoid, aritenoid, kornikulat ve kuneiform kıkırdaklar oluşturur. Çevresindeki yapılara ligaman,membran ve adalelerle tutunur (22). Erişkinde 3 ve 6.servikal vertebralar arasında bulunur.Yeni doğan çocuklarda ise 1 ve 4.servikal vertebralar arasındadır ve erişkin yaşa kadar aşağı iner. Pubertede kadın larenksi çok az büyürken,erkek larenks'i tüm kıkırdakların büyümesiyle daha çok gelişir (21)

Larenks dil kökünün arkasında epiglot ile başlar. Altta trakeanın ilk halkasıyla anastomoz yapan krikoid kıkırdak ile sonlanır. Hyoid larenksin bir parçası olmamakla beraber yakın ilişkide oluşu bu kemiğin klinik önemini arttırır. Hyoide tirohyoid membran ve hyoepiglottik membran yapışır. Hyoidin mandibula ve kafatası bağlantılarını stilohyoid ligaman ve digastrik, stilohyoid, milohyoid, hiyoglossus ve geniohyoid adaleler sağlar. Bunlar larenksin boyundaki esas durumunu korudukları gibi yutma ve fonasyonda da hareket etmesine yardımcı olurlar. Üst kenarı serbest olup epiglotun lateral kenarları, ariepiglottik kıvrım,aritenoid bölge ve interaritenoid aralık tarafından oluşturulur. Alt kenarı krikoidin alt kenarından geçen bir planla sınırlıdır. Anterolateral duvarını tirohyoid membran, tiroidin laminası, krikotiroid adale ve membran, krikoidin ön arkusu yapar. Posterior kenarını ise aritenoidler,interaritenoid aralık ve krikoid laminası oluşturur (22)

Larenks üçü tek,üçü de çift olmak üzere 6 kıkırdaktır. Sesamoid kıkırdaklar çift olan kıkırdaklar arasındadır ve her zaman bulunmazlar (23).

### **Larenksin kıkırdakları**

- Epiglot: Elastik kartilajdan oluşan fibroelastik kıkırdaktır. Dil kökü ve hyoidin arkasındadır. Larenksin üst ön duvarının bir parçasını oluşturur (24)
- Tiroid kıkırdak: Hyalin yapıda olan tiroid kıkırdak larinksin en büyük kıkırdağıdır. Larenksin üst ve ön parçasını oluşturur. Havayolunun açık kalmasını sağlar (22).
- Krikoid kıkırdak: Tam bir halka şeklindedir. Hyalin kartilajdan oluşmakla birlikte zamanla kalsifiye de olabilir. Tiroid kartilajla orta hatta median krikotiroid ligaman vasıtasıyla eklem yapar (24).
- Aritenoid: Bir çift piramit şeklinde hyalin kıkırdaktır. Krikoid kartilajın posterior arki ile eklem yapar (24).

- Küneiform kıkırdak (Wrisberg kıkırdağı): Ariepliglotik plika içinde yer alır
- Kornikulat kıkırdak (Santorini kıkırdağı): İnsanda nonfoksiyoneldir. Aritenoid kıkırdağın tepesinde bulunurlar.

Larenksin, 4 tane intrinsik ve 8 tane ekstrinsik kası vardır. Larenksin arterleri Eksternal Karotis arter ve Subklavian arterden gelir, venleri ise V.Jugularis internaya dökülür (23).

#### LARENKSİN LENFATİK DRENAJİ

Supraglottik bölge:

Üst derin juguler ve subdiastrik lenf nodlarına drene olur

Subglottik bölge:

Alt derin servikal nodlara, perilarengeal ve pretrakeal nodlara drene olur

#### LARENKSİN INNERVASYONU

Larenksin motor ve sensitif sinirleri N.Vagus'tan gelir

- N.Larengeus Superior

1)İnternal dal:Tamamen sensitiftir.Superior arter ve ven ile birlikte tirohyoid membranı deler.Vokal kord seviyesine kadar olan larenks kısmını inerve eder.

2)Eksternal dal:Krikotiroid kasın motor inervasyonunu sağlar.

- N.Larengeus Inferior

M.Krikotiroid dışındaki kasların motor inervasyonunu ve vokal kord altındaki kısmın sensoriel inervasyonunu sağlar.

#### ENDOLARENKS MUKOZASI

Larenks stromal ve epitelyal yapılardan oluşan kompleks bir organdır. Normal larenks epiteli lokalizasyonuna göre stratifiye skuamoz epitelden respiratuar tip silialı epitele geçiş gösterir. İki epitel arasındaki geçiş tranzisyonel zonla ayrılabilir (25).

Larenkste müköz glandların yoğun olduğu yerler

- 1)Ventrikül ve sakkül
- 2)Epiglotun arka yüzü
- 3)Ariepliglot kıvrımının kenarlarıdır (23).

#### LARENKSİN FONKSİYONLARI

1)Fonasyon:Larenkste sesin meydana gelmesinde çeşitli komponentler rol oynar.Bunlar havanın basıncı, vokal kordların gerilmesi, rima glottisin şekli, solunum yollarının durumu ve genişliğidir. Bu olaya fizikse etkenlerde katılır. Özellikle sinir sisteminin etkisi ile adelerde uzama ve kısalma meydana gelir.ses oluşunda işitmeninde önemli rolü vardır (22).

2)Solunum fonksiyonu:Larenks solunum yolunun bir parçası olarak görev yapar. Solunum meduladaki merkez ile düzenlenir. Epiglot hayvanlarda daha uzun olup havanın yönlenmesine yardım eder. Ayrıca hayvanda koku duyusunda da rol oynar (22).

3)Sfinkter (Koruma) görevi:Yutma sırasında larenksin kapanması larenks fizyolojisinin en vital yolu olup sıvı ve katı gıdaların girişinde akciğerleri korur. Larenksin kapanması rima glottisin kapanması,larenks vestibulinin kapanması ve epiglotun larenks lümenine doğru eğilmesi olmak üzere üç adımda gerçekleşir. Glottisin sfinkter görevi larenksin esas ve primitif fonksiyonudur. Yutma sırasında glottis refleksi olarak kapanır. Lokal etkiler ve larenksin kimyasal situmulasyonu ile solunum ve kardiyovaküler sistemde değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler apne, bradikardi, hipertansiyon, bronkokonstriksiyon, öksürük ve periferik vasküler direnç değişiklikleridir. Genetik olarak larenks,yutma esnasında pulmoner sistemi koruyucu bir sfinkter olarak gelişmiştir. Aşağı solunum yollarının korunması larenksin ana görevidir. Bu nedenle larenks sabit ve dominant glottik kapanma reflekslerine sahiptir. Kapanma refleksi, süperior larengeal sinirin stimilasyonuna evap olarak tiroaritenoid kasın aniden kapanmasıdır.

Larenksteki sfinkter fonksiyonu larenksteki üç dele katının koruyucu adduksiyonu sonucu olur.Bunlar yukarıdan aşağıya doğru epiglot, ariepiglottik plikalar, ventriküler bantlar ve vokal kordlardır. Larenksin sfinkter görevinin başlaması için iki taraflı süperior larengeal sinirin stimilasyonu gerekir (22).

4)Yutma fonksiyonu:Yutma esnasında adalelerin sfinkter etkisi ile larenks girişi kapanır. Epiglotun kenarından lokmanın ozfagusa kayması sağlanır. Ayrıca yutma sırasında larenksin yükselmesi lokmanın ozefagusa girişine yardım eder (22).

5)Öksürük ve Eksploratif fonksiyonu:İntratorasik basıncın artmasına bağlı olarak bronş ve trakea sekresyonu dışarı atılır. Derin inspiyumla glottis kapanır. Ekspiryum adaleleri kasılarak intrapulmoner basınç artar. Glotis aniden açılarak hızla çıkan hava aşağı solunum yollarındaki sekresyonu veya yabancı partikülü dışarı atar (22).

6)Emosyonel fonksiyonu:Larenks kişinin psikolojik durumun göre heyecan, üzüntü, ağlama ve esnemedede ses değişiklikleri meydana getirir (22).

7)Dolaşıma yardımcı fonksiyonu:Trakeobronşial sistemde ve akciğer parankimindeki basınç değişikliklerinin etkisi ile kan doluşımında pompa gibi etki yapar (22).

8)Fiksatif fonksiyonu:Rima glottisin kapanması ile toraks içine hava kapatılır.Volanter olarak yapılan bu işlem ağır kaldırma, ıkınma ve zorlama hareketine yardım eder (22).

PATOLOJİSİ

Akut inflamasyon; kısa süreli dakika, saat ve birkaç gün içerisinde sıvı plazma protein eksüdasyonu ve lökosit göçü ile karakterizedir. Kronik inflamasyon; daha uzun süreli olarak lenfosit ve makrofajların bulunuşu, kan damarları proliferasyonu ve bağ dokusunun varlığı ile karakterize tablodur (26).

Metaplazi geri dönüşümlü olarak yetişkin bir hücre tipinin yerini diğer bir yetişkin hücre tipinin almasıdır. Metaplazi respiratuar yolda kronik irritasyona bağlı gelişir. Skuamoz metaplastik hücreler respiratuar yolda önemli koruma mekanizmasının kaybına yol açar. Eğer metaplaziye sebep olan etki devam ederse metaplastik epitelde kansere dönüşümü tetikleyebilir (25).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Biz çalışmamızda, kronik tiner inhalasyonunun larenks ve burun mukozası üzerine olan etkilerini hayvan modeli üzerinde, histopatolojik olarak inceledik. Deneylerde kullanılan hayvanlar, 47 adet 1500–2000 gr. ağırlığında tamamı dişi Sprague-Dawley sıçanlardı. Sıçanlar, tiner uygulama zamanları haricinde sıcaklığı  $22 \pm 2$  °C’ de, nemi % 65–70 oranında korunan ve 12 saat aydınlık–12 saat karanlık dönemlerine sahip bir ortamda tutuldu. Denekler standart laboratuvar yemiyle beslendi.

Sıçanlar tiner inhalasyon sürelerine göre 4 gruba ayrıldı.

- Grup 1....2 hafta
- Grup 2....4 hafta
- Grup 3....8 hafta
- Grup4....12 hafta

Sıçanlara, 12 hafta boyunca günde iki kez olmak üzere, 34 lt. hacminde, içinde NaOH tabletleri (CO<sub>2</sub> tutucu olarak) bulunan kapalı bir kaptaki tiner uygulandı. Kapalı alanımız, yüzeyi cam olan dikdörtgenler prizması şeklindeydi. Tinere maruz kalma sırasında hayvanlar hem dışarıdan gözlemlenebilmekte hem de dışarıdaki hava ile izolasyon sağlanabilmekteydi. Tiner olarak selülozik tiner tercih edildi. Deney kabı içine 5 ml selülozik tiner, inhalasyon için konuldu ve hayvanların %50 sinin ayakta durma refleksi kaybolunca uygulama sonlandırıldı. Tiner, uçucu karakteri nedeniyle deney kabının içinde dağılım göstererek, denekler tarafından inhale edildi. İşlem izole bir alanda uygulandığı için deney kabı dışındaki canlılarla doğrudan bir temasın önüne geçilmiş oldu. İşlem sonunda kap içindeki hava açık alanda atmosfere karıştırıldı. Tinerin yanıcı ve patlayıcı etkisinden dolayı, deney alanına ateşle yaklaşılmadı, deney alanı yakınında elektrik ile çalışan herhangi bir alet bulundurulmadı. Kontrol grubu aynı süre zarfında normal laboratuvar koşullarında tutuldu.

Deney sonunda deneklerin hayatlarına, yüksek doz ketamin ile son verildi. Daha sonra larenksleri ve intranazal mukozaları diseke edildi. Diseksiyon sonrası histopatolojik inceleme, Haydarpaşa Numune Hastanesi Patoloji Bölümünde yapıldı. Diseksiyon sırasında mukoza bütünlüğü bozulmadan burun ve Larenks çıkartılarak %10’luk formaldehit solüsyonuna kondu. Solüsyonda bekletilen preparatlar 10 mikron kalınlığında kesitlere bölünerek

Hemotoksilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskobu altında 10, 40, 100' lük büyütme altında muhtemel histopatolojik değişiklikler açısından incelendi. Değerlendirilen histopatolojik değişiklikler; enflamasyon miktarı, ekzositoz dağılımı, metaplazi mevcudiyeti, tomurcuklanma dağılımları, epitel dağılımları, villiform dağılımları ve silya kaybı dağılımlarını içermekteydi.

Bu çalışmada, istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, grupların tedavi öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırmada Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, nitel verilerin tekrarlayan ölçümlerinde ise Mc. Nemar's testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 47 adet 1500–2000 gr. ağırlığında tamamı dişi Sprague-Dawley sıçan, sıcaklığı  $22 \pm 2$  °C’ de, nemi % 65–70 oranında korunan ve 12 saat aydınlık–12 saat karanlık dönemlerine sahip bir ortamda tutuldu. Sıçanlar 90 gün boyunca selülozik tiner inhalasyonuna maruz bırakıldı. Deney sonrası farelerin larenksleri ve burunları diseke edilerek muhtemel histopatolojik değişiklikler açısından incelendi. Mevcut bulguların değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn’s çoklu karşılaştırma testi, grupların tedavi öncesi ve sonrası değerlerini karşılaştırmada Wilcoxon testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, nitel verilerin tekrarlayan ölçümlerinde ise Mc. Nemar’s testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir. Mevcut preparatlar; gruplar arası enflamasyon miktarı, ekzositoz dağılımı, metaplazi mevcudiyeti, tomurcuklanma dağılımları, epitelde strafikasyon dağılımları, villiform dağılımları ve silia kaybı dağılımları açısından incelenmiştir (Tablo-1, Tablo-2).

Tablo-1: Gruplar arası özelliklerin karşılaştırması

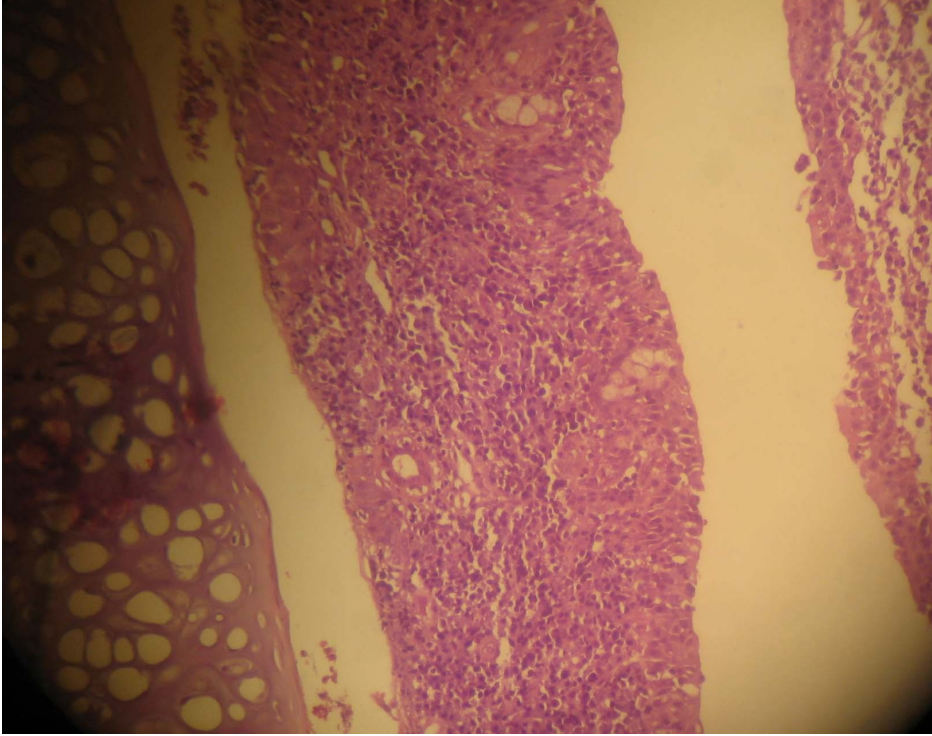
	Kontrol	2. Hafta	4. Hafta	8.Hafta	12. Hafta	KW	p
<b>Başlangıç</b>	153,14±13,83	160±14,84	162±11,94	163±11,31	164,29±9,78	3,90	0,419
<b>Tedavi</b>							
<b>sonu</b>	168,71±14,49	144,2±12,09	140,2±13,63	139,2±13,6	137,71±12,36	13,52	<b>0,009</b>
<b>Z</b>	-2,371	-2,812	-2,821	-2,807	-3,301		
<b>p</b>	<b>0,018</b>	<b>0,005</b>	<b>0,005</b>	<b>0,005</b>	<b>0,001</b>		

Tablo-2: Gruplar arası karşılaştırma

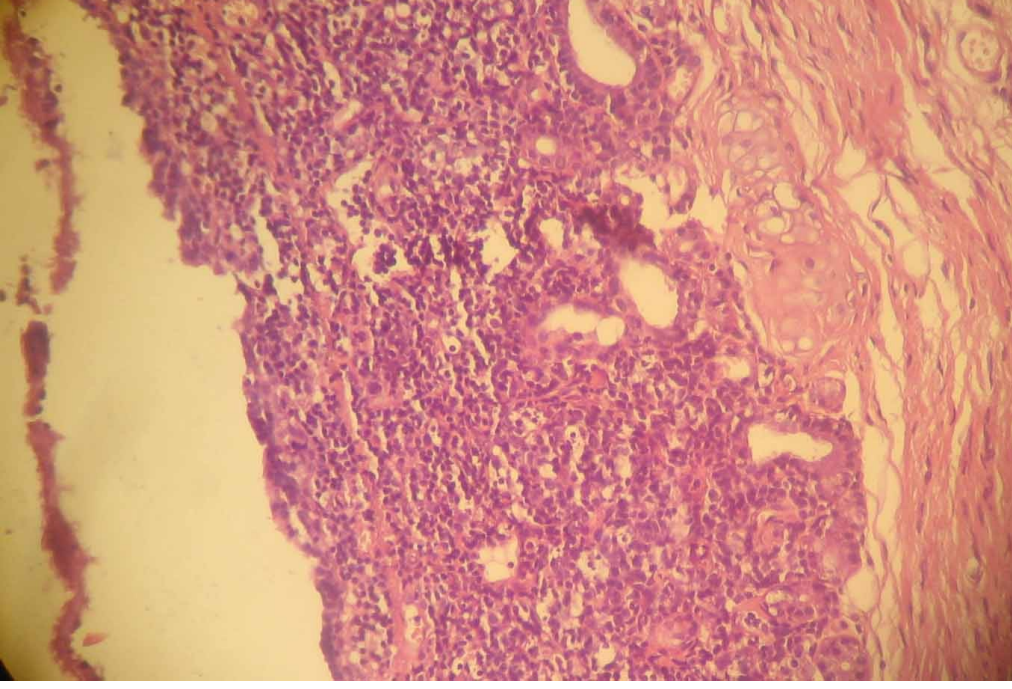
<b>Dunns Çoklu Karşılaştırma Testi</b>	<b>p</b>
Kontrol/2. Hafta	<b>0,004</b>
Kontrol/4. Hafta	<b>0,001</b>
Kontrol/8.Hafta	<b>0,0001</b>
Kontrol/12. Hafta	<b>0,0001</b>
2. Hafta/4. Hafta	0,959
2. Hafta/8.Hafta	0,912
2. Hafta/12. Hafta	0,754
4. Hafta/8.Hafta	0,998

4. Hafta/12. Hafta	0,991
8.Hafta/12. Hafta	0,999

Burun dokusunda kontrol grubu ile 2, 4, 8, 12 hafta grupları arasında enflamasyon dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Kontrol grubunun enflamasyon dağılımı ile 2 ve 4 haftalık gruplar arasında fark gözlenmezken ( $p=0,112$ ,  $p=0,09$ ) 8 ve 12 haftalık gruplar arasında enflamasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,003$ ,  $p=0,001$ ). 2. hafta grubunun enflamasyon dağılımı ile 4. hafta grubu arasında fark gözlenmemiş ( $p=0,45$ ) , 8 ve 12 haftalarda enflamasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,004$ ,  $p=0,002$ ). 4. hafta grubunun enflamasyon dağılımı ile 8 ve 12 haftalarda enflamasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,03$ ,  $p=0,018$ ). 8. hafta grubunun enflamasyon dağılımı ile 12 haftalık grup arasında ise fark gözlenmemiştir ( $p=0,889$ ). (Şekil-1, Tablo-3, Tablo-4, Resim-1)

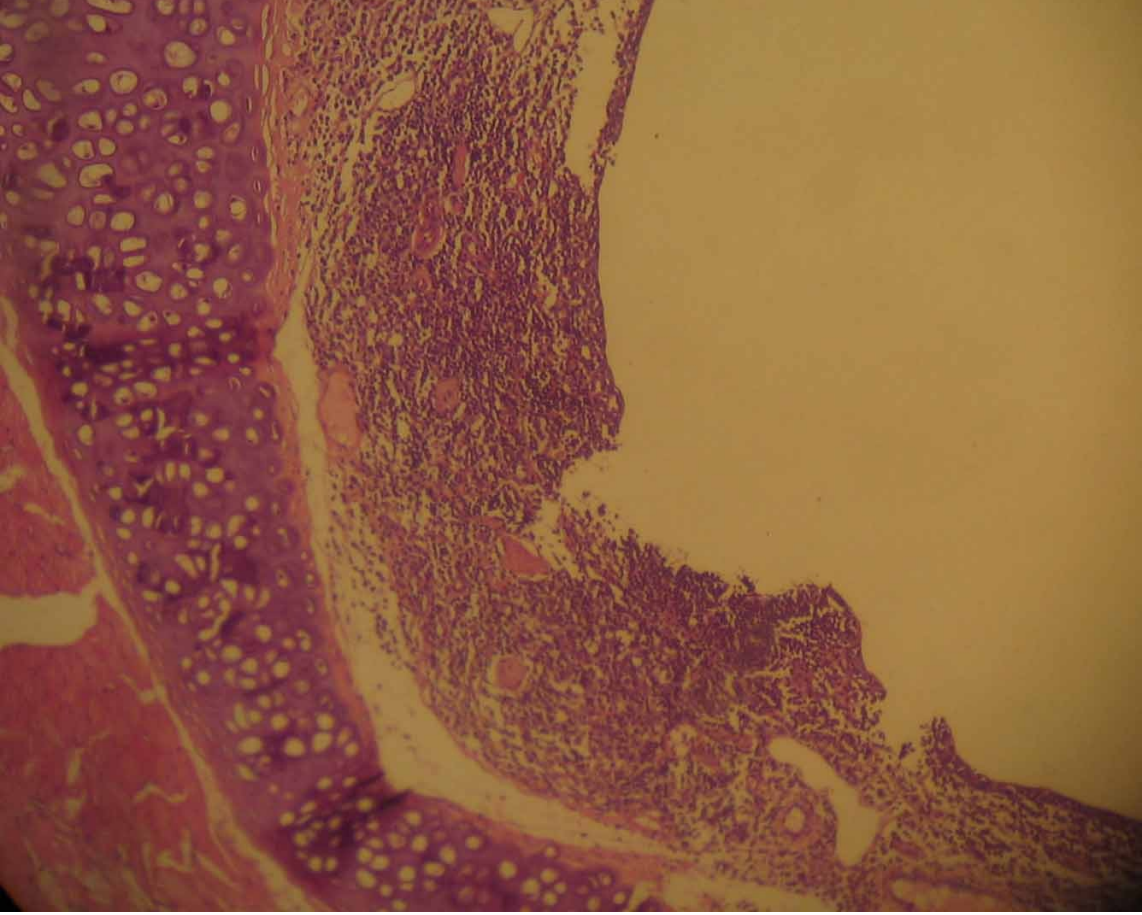


Resim-1: Burun Mukozasında enflamasyon. (H&E:20X10)

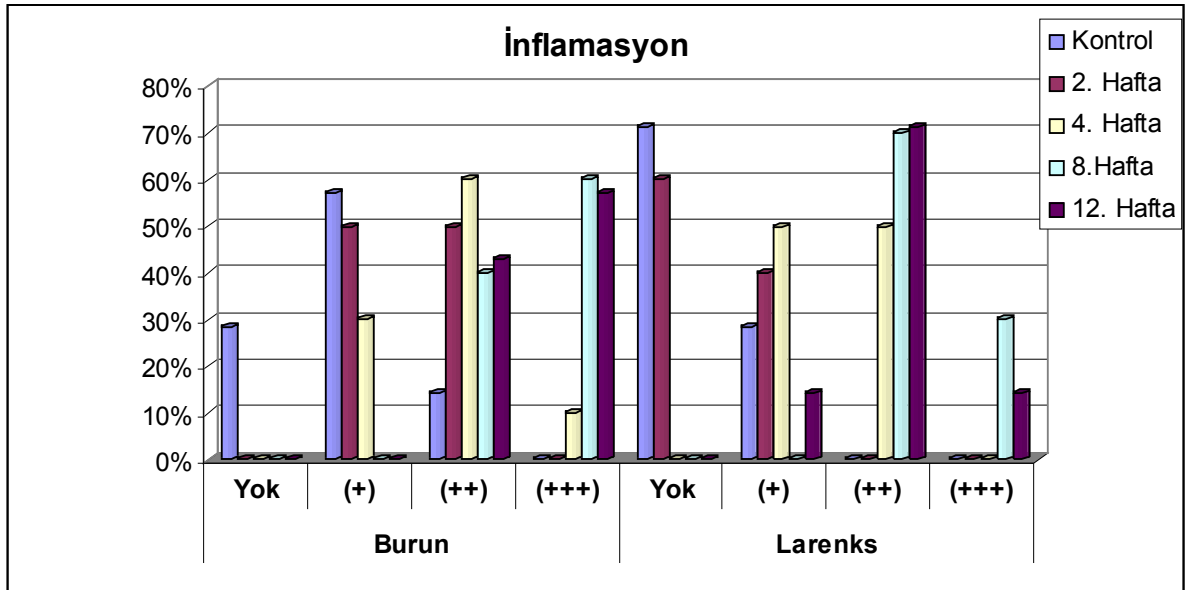


Resim-2: Larenks Mukozasında enflamasyon. (H&E: 20x10)

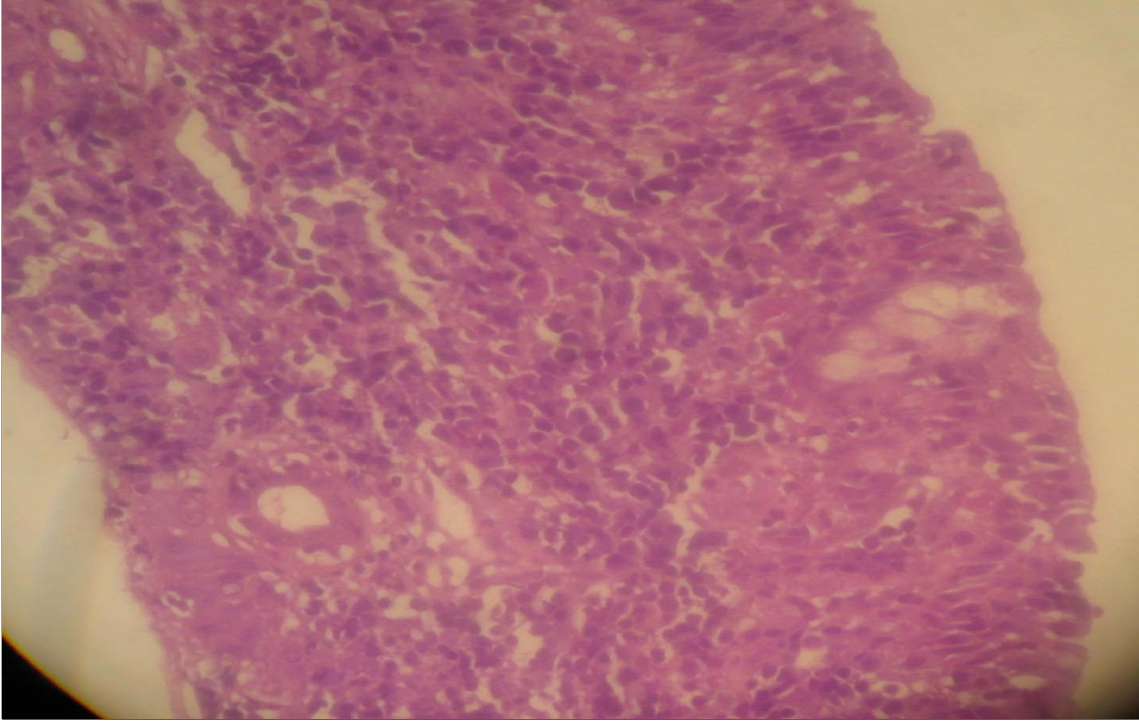
Larenks dokusunda kontrol grubu ile 2, 4, 8 ve 12 hafta grupları arasında enflamasyon dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Kontrol grubunun enflamasyon dağılımı ile 2. hafta enflamasyon değerleri arasında fark gözlenmezken ( $p=0,627$ ) 4, 8 ve 12. haftalarda enflamasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,004$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ). 2. hafta grubunun enflamasyon dağılımı ile 4, 8 ve 12 haftalarda enflamasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,004$ ,  $p=0,001$ ). 4. hafta grubunun enflamasyon dağılımı ile 12. hafta grubu arasında fark gözlenmemiştir ( $p=0,11$ ). Ancak 4. hafta grubunun enflamasyon dağılımı ile 12. haftada enflamasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,016$ ). 8. hafta grubunun enflamasyon dağılımı ile 12 hafta arasında fark gözlenmemiştir ( $p=0,346$ ). (Şekil-1, Tablo-5, Tablo-6; Resim-2, Resim-3)



Resim-3: Larenks mukozasında enflamasyon (H&E: 10x10)



Şekil-1: Burun ve Larenks mukozalarının enflamasyon dağılımları.

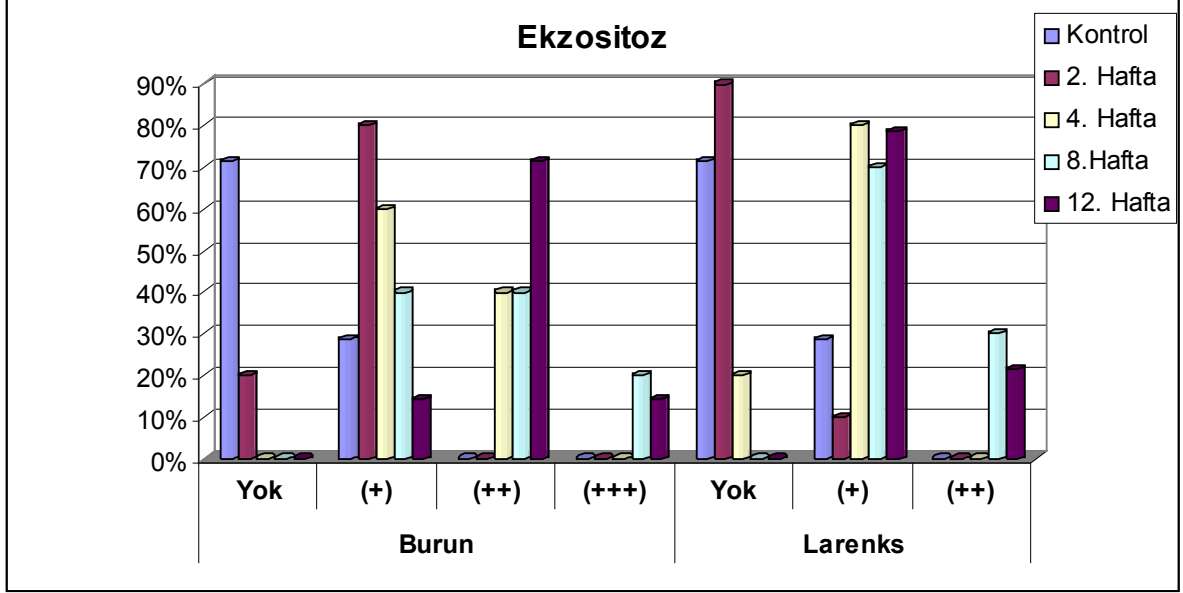


Resim-4: Burun mukozasında ekzositoz (H&E: 40x10)

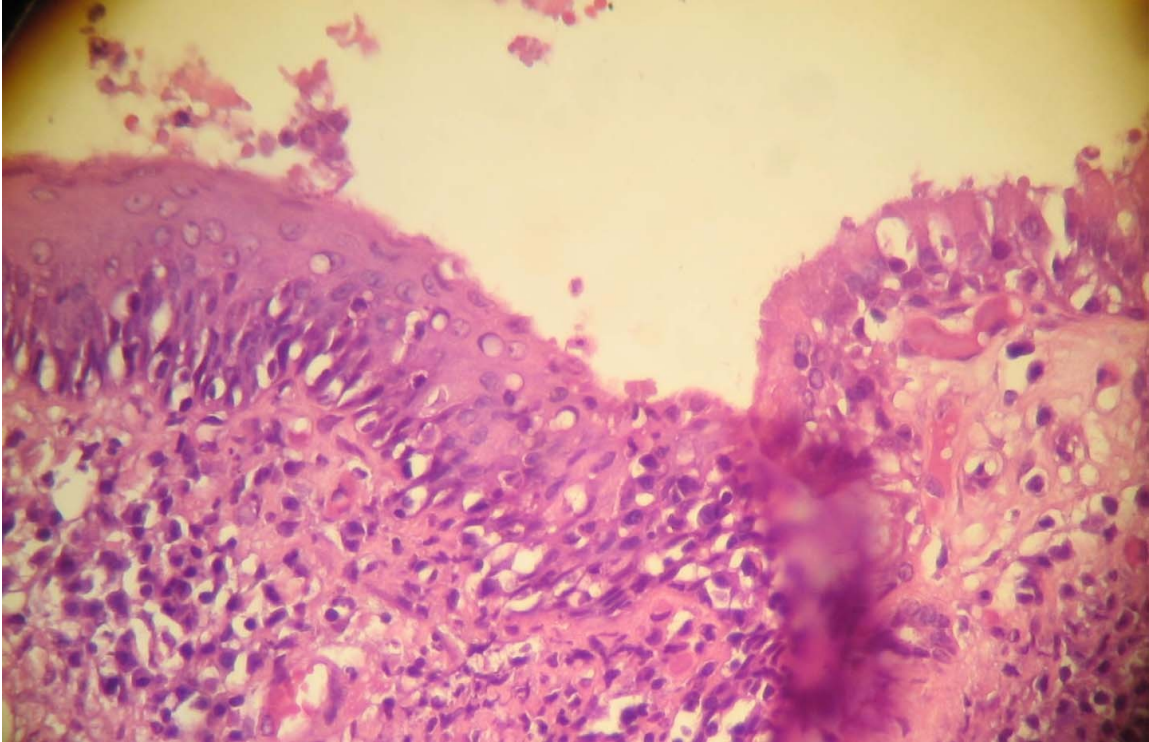
Burun dokusunda kontrol grubu ile 2, 4, 8, 12. haftalar arasında ekzositoz dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Kontrol grubunun ekzositoz dağılımı ile 2, 4, 8 ve 12. haftalarda ekzositoz varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,034$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,009$ ,  $p=0,001$ ). 2. hafta grubunun ekzositoz dağılımı ile 4, 8 ve 12. haftalarda ekzositoz varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,04$ ,  $p=0,02$ ,  $p=0,001$ ). 4. hafta grubunun ekzositoz dağılımı ile 8. hafta arasında fark gözlenmezken ( $p=0,301$ ) 12 haftalık grupta ekzositoz varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,04$ ). 8. hafta grubunun ekzositoz dağılımı ile 12 hafta arasında ise fark gözlenmemiştir ( $p=0,226$ ) (Şekil-2, Tablo-3, Tablo-4, Resim-4).

Larenks dokusunda kontrol grubu ile 2, 4, 8, 12. haftalar arasında ekzositoz dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Kontrol grubunun ekzositoz dağılımı ile 2 hafta arasında fark gözlenmezken ( $p=0,323$ ) 4, 8 ve 12. haftalarda ekzositoz varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,034$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,001$ ). 2. hafta grubunun ekzositoz dağılımı ile 4, 8 ve 12. haftalarda ekzositoz varlığı

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,002$ ,  $p=0,001$ ). 4. hafta grubunun ekzositoz dağılımı ile 8 ve 12 hafta arasında fark gözlenmemiştir ( $p=0,079$ ,  $p=0,081$ ). 8. hafta grubunun ekzositoz dağılımı ile 12 hafta arasında fark gözlenmemiştir ( $p=0,633$ ). (Şekil-2, Tablo-5, Tablo-6)



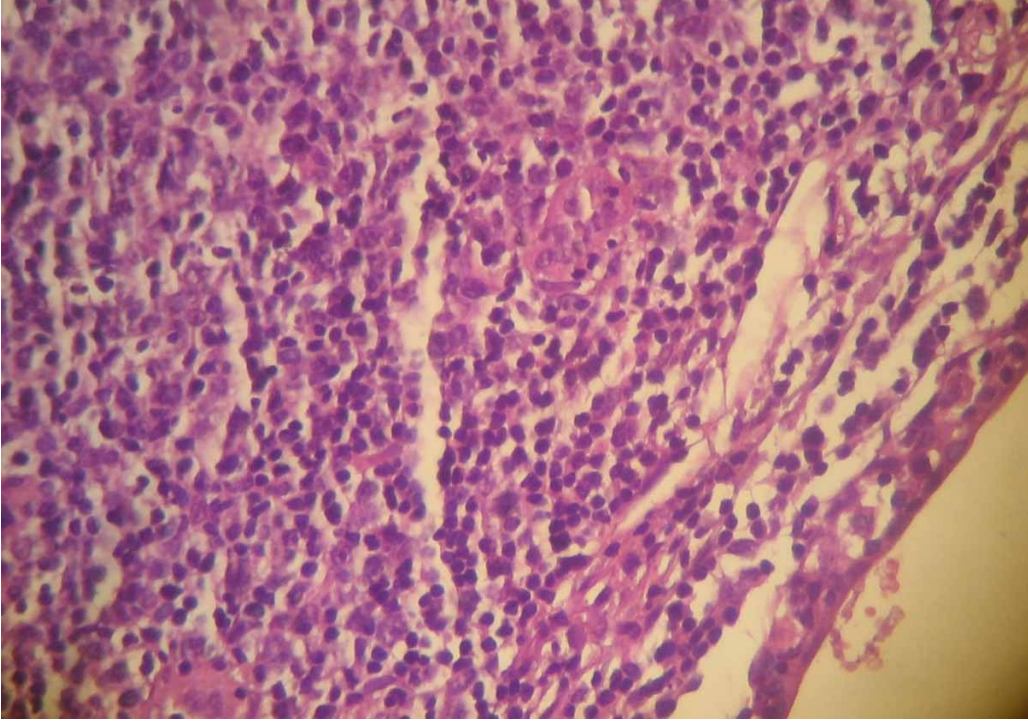
Şekil-2: Burun ve Larenks mukozalarının ekzositoz dağılımları.



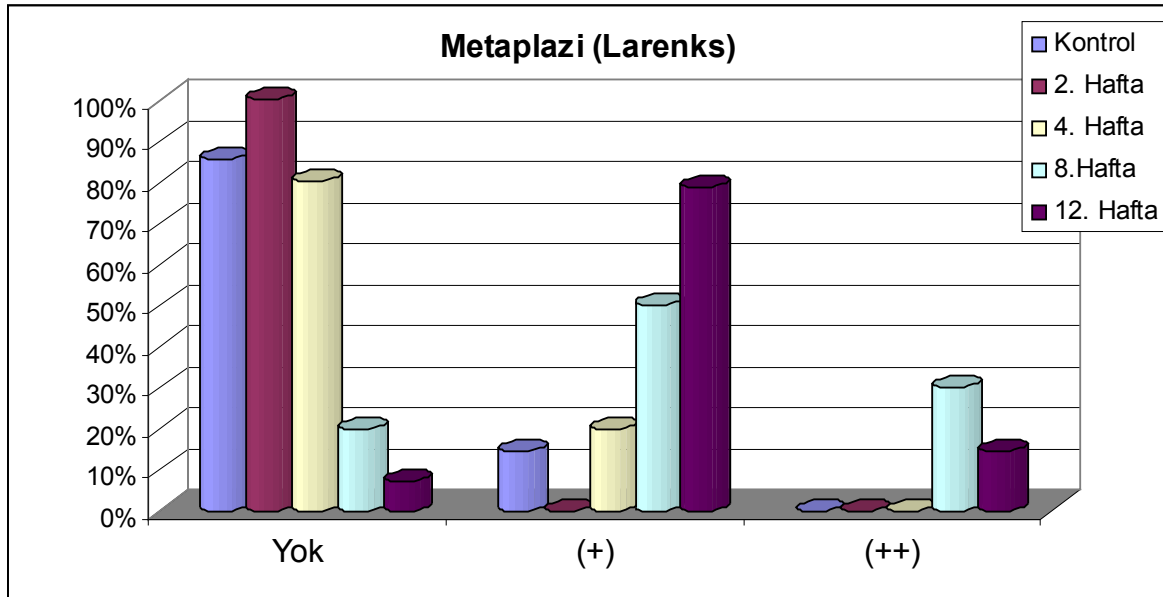
Resim-5: Burun mukozasında metaplazi (H&E: 40x10)

Burun dokusunda kontrol ile 2, 4, 8,12. haftalar arasında metaplazi dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Kontrol grubunun metaplazi dağılımı ile 2,4 haftalar arasında fark gözlenmemiş ( $p=0,906$ ,  $p= 0,606$ ) , 8 ve 12 haftalarda metaplazi varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,005$ ,  $p=0,03$ ). 2. hafta grubunun metaplazi dağılımı ile 4 haftalar arasında fark gözlenmemiş ( $p=0,47$ ) , 8 ve 12 haftalarda metaplazi varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ,  $p=0,01$ ). 4. hafta grubunun metaplazi dağılımı ile 8 ve 12 haftalarda metaplazi varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,006$ ,  $p=0,05$ ). 8. hafta grubunun metaplazi dağılımı ile 12 hafta arasında fark gözlenmemiştir ( $p=0,393$ ) (Tablo-3, Tablo-4, Resim-5).

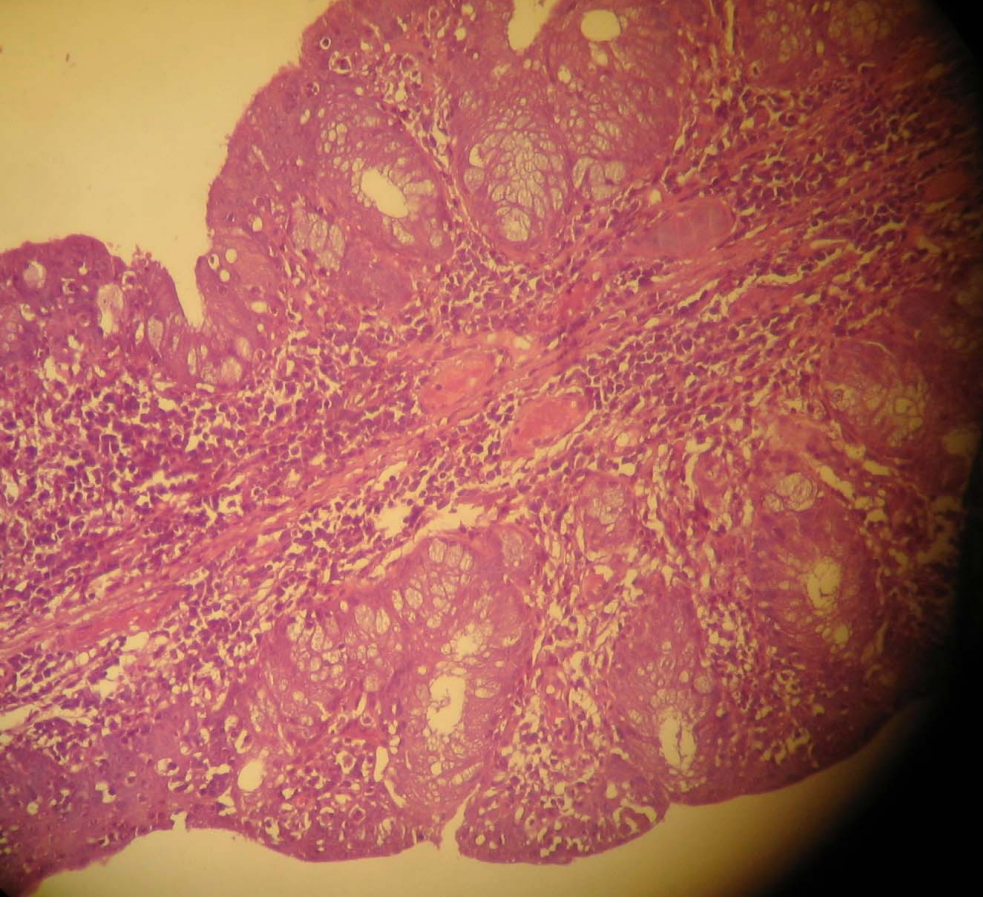
Larenks dokusunda kontrol ile 2, 4, 8, 12 haftalar arasında metaplazi dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Kontrol gurubunun metaplazi dağılımı ile 2,4 haftalar arasında fark gözlenmemiş ( $p=0,218$ ,  $p= 0,761$ ) , 8 ve 12 haftalarda metaplazi varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,02$ ,  $p=0,001$ ). 2. hafta gurubunun metaplazi dağılımı ile 4 haftalar arasında fark gözlenmemiş ( $p=0,136$ ) , 8 ve 12 haftalarda metaplazi varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ,  $p=0,0001$ ). 4. hafta gurubunun metaplazi dağılımı ile 8 ve 12 haftalarda metaplazi varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,019$ ,  $p=0,001$ ). 8. hafta gurubunun metaplazi dağılımı ile 12 hafta arasında fark gözlenmemiştir ( $p=0,337$ ) (Şekil-3, Tablo-5, Tablo-6, Resim-6)



Resim-6:Larenks mukozasında metaplazi.(H&E:40X10)



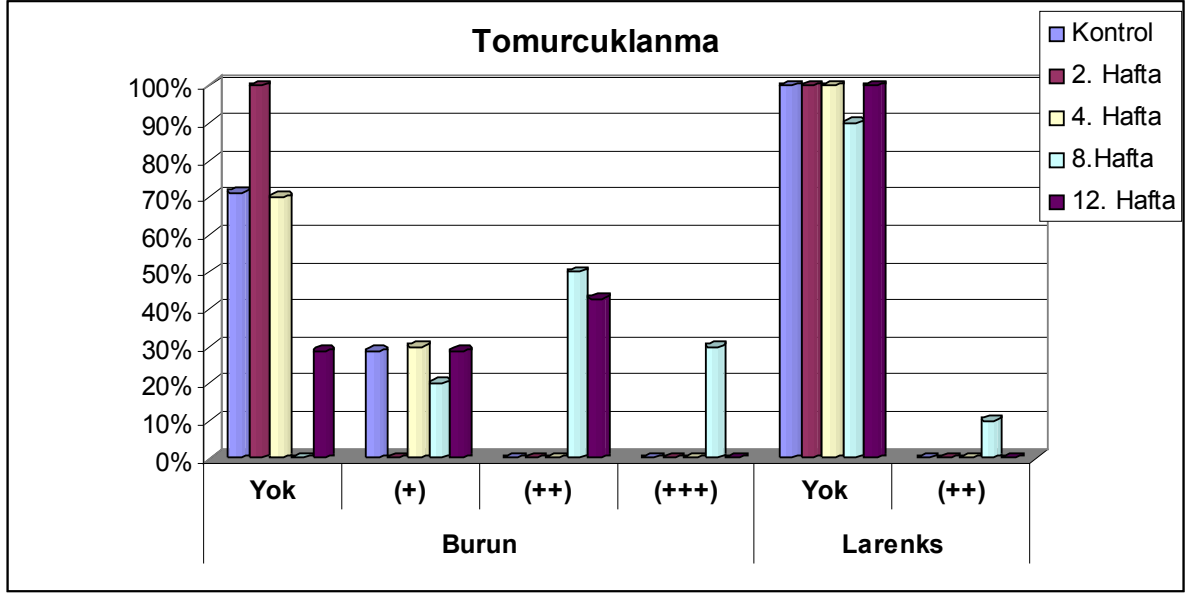
Şekil-3: Larenks mukozasında metaplazi dağılımı.



Resim-7: Burun mukozasında tomurcuklanma (H&E: 40x10)

Burun dokusunda kontrol ile 2, 4, 8, 12. haftalar arasında tomurcuklanma dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Kontrol gurubunun tomurcuklanma dağılımı ile 2, 4, 12 haftalar arasında fark gözlenmemiş ( $p=0,07$ ,  $p=0,949$ ,  $p=0,08$ ), 8 haftada tomurcuklanma varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,005$ ). 2. hafta gurubunun tomurcuklanma dağılımı ile 4 haftalar arasında fark gözlenmemiş ( $p=0,06$ ), 8 ve 12 haftalarda tomurcuklanma varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,0001$ ,  $p=0,02$ ). 4. hafta gurubunun tomurcuklanma dağılımı ile 8 ve 12 haftalarda tomurcuklanma varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,002$ ,  $p=0,03$ ). 8. hafta gurubunun tomurcuklanma dağılımı ile 12 hafta arasında fark gözlenmemiştir ( $p=0,06$ ) (Şekil-4, Tablo-3, Tablo-4, Resim-7)

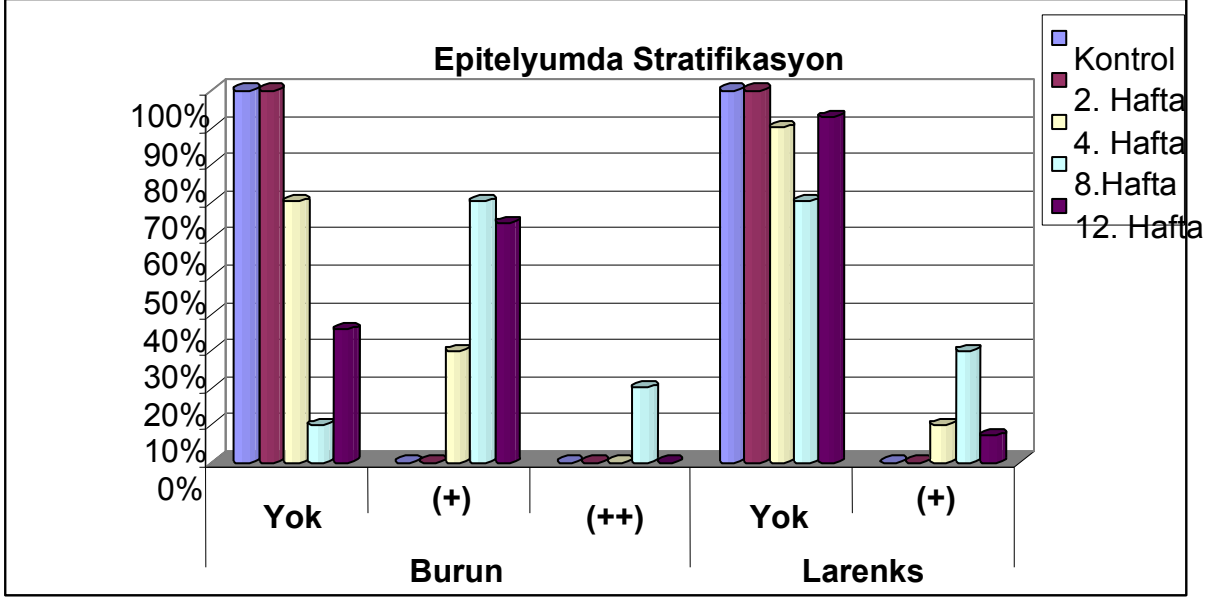
Larenks dokusunda ise kontrol ile 2, 4, 8, 12 haftalar arasında tomurcuklanma dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,382$ ) (Şekil-4, Tablo-5, Tablo-6).



Şekil-4: Burun ve Larenks mukozalarının ekzositoz dağılımları.

Burun dokusunda kontrol ile 2, 4, 8,12 haftalar arasında epitelyumda stratifikasyon dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Kontrol grubunun epitelyumda stratifikasyon dağılımı ile 2, 4 haftalar arasında fark gözlenmemiş ( $p=0,11$ ) 8 ve 12 haftalarda ise epitelyum değişiminin varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ,  $p=0,005$ ). 2. hafta grubunun epitelyumda stratifikasyon dağılımı ile 4 haftalar arasında fark gözlenmemiş ( $p=0,06$ ) , 8 ve 12 haftalarda epitelyumda stratifikasyon değişiminin varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,0001$ ,  $p=0,001$ ). 4. hafta grubunun epitelyumda stratifikasyon dağılımı ile 12 hafta arasında fark gözlenmemiştir ( $p=0,09$ ) 4. hafta grubunun epitelyumda stratifikasyon dağılımı ile 8 haftada epitelde stratifikasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,017$ ). 8. hafta grubunun epitelyumda stratifikasyon dağılımı ile 12 hafta arasında fark gözlenmemiştir ( $p=0,112$ ) (Şekil-5, Tablo-3, Tablo-4).

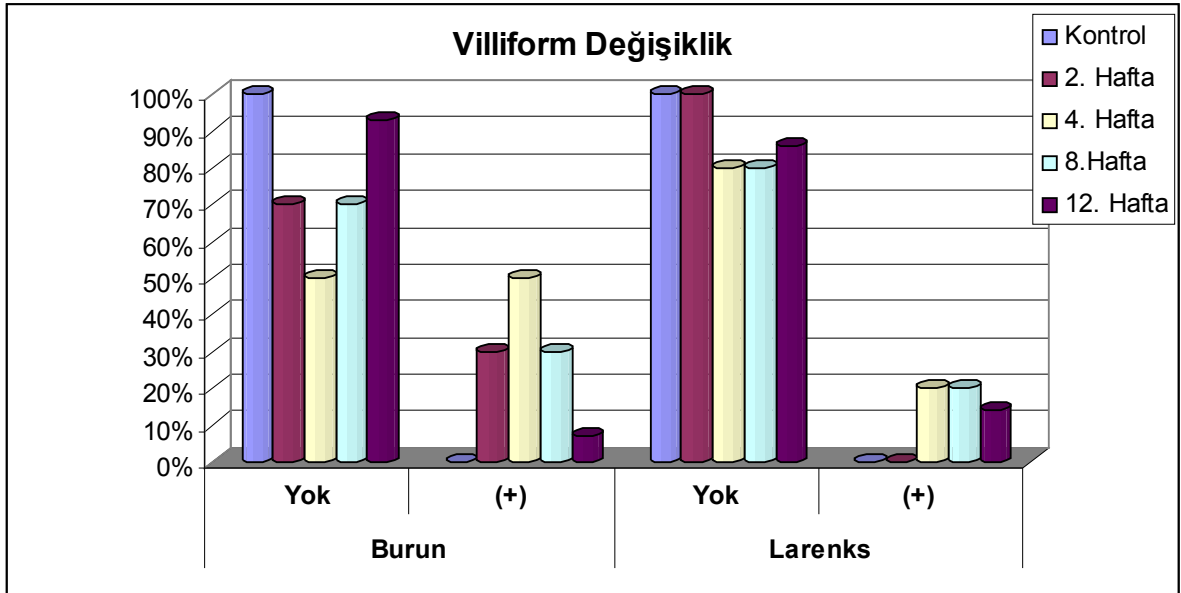
Larenks dokusunda kontrol ile 2, 4, 8, 12 haftalar arasında epitelyumda stratifikasyon dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,160$ ) (Şekil-5, Tablo-5, Tablo-6).



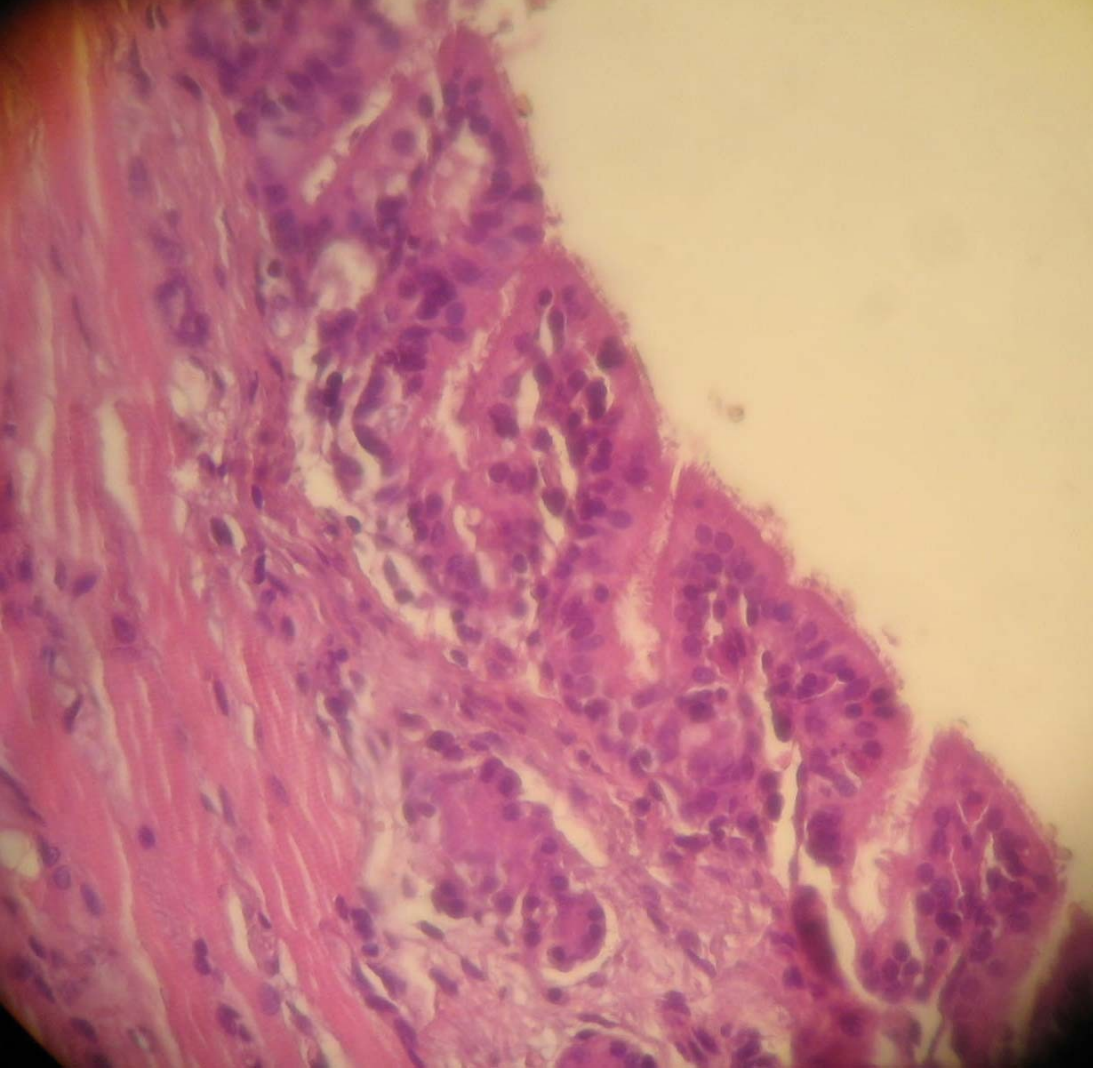
Şekil-5: Burun ve Larenks mukozalarının epitelyumda stratifikasyon dağılımları.

Burun dokusunda kontrol ile 2, 4, 8, 12 haftalar arasında Villiform dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,072$ ) (Şekil-6, Tablo-3, Tablo-4, Resim-8).

Larenks dokusunda kontrol ile 2, 4, 8, 12 haftalar arsında Villiform dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,454$ ) (Şekil-6, Tablo-5, Tablo-6).



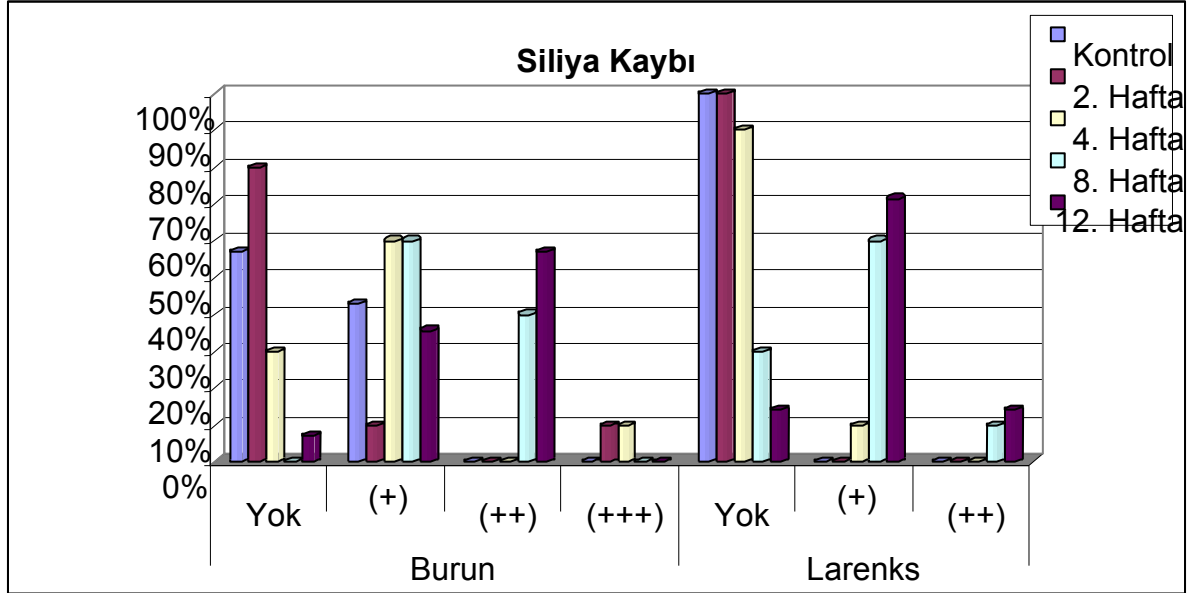
Şekil-6: Burun ve Larenks mukozalarının villiform değişiklikleri.



Resim-8: Burun mukozasında villiform değişiklik (H&E: 40x10)

Burun dokusunda kontrol ile 2, 4, 8, 12 haftalar arasında silya kaybı dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Kontrol grubunun silya kaybı dağılımı ile 2, 4 haftalar arasında fark gözlenmemiş ( $p=0,235$ ,  $p=0,435$ ), 8 ve 12 haftalarda silya kaybı varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,013$ ,  $p=0,011$ ). 2. hafta grubunun silya kaybı dağılımı ile 4 haftalar arasında fark gözlenmemiş ( $p=0,45$ ), 8 ve 12 haftalarda silya kaybı varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,001$ ). 4. hafta grubunun silya kaybı dağılımı ile 8 ve 12 haftalarda enflamasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,04$ ,  $p=0,02$ ). 8. hafta grubunun silya kaybı dağılımı ile 12 hafta arasında fark gözlenmemiştir ( $p=0,405$ ) (Şekil-7, Tablo-3, Tablo-4).

Larenks dokusunda da kontrol ile 2, 4, 8, 12 haftalar arasında silya kaybı dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Kontrol grubunun silya kaybı dağılımı ile 2, 4 haftalar arasında fark gözlenmemiş ( $p=0,388$ ), 8 ve 12 haftalarda silya kaybı varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,016$ ,  $p=0,001$ ). 2. hafta grubunun silya kaybı dağılımı ile 4 haftalar arasında fark gözlenmemiş ( $p=0,305$ ), 8 ve 12 haftalarda silya kaybı varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,005$ ,  $p=0,001$ ). 4. hafta grubunun silya kaybı dağılımı ile 8 ve 12 haftalarda enflamasyon varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,02$ ,  $p=0,001$ ). 8. hafta grubunun silya kaybı dağılımı ile 12 hafta arasında fark gözlenmemiştir ( $p=0,64$ ) (Şekil-7, Tablo-5, Tablo-6)



Şekil-7: Burun ve Larenks mukozalarında silya kaybı.

Kontrol grubunda burun ve larenks gruplarının enflamasyon mevcudiyeti arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,229$ ). Kontrol grubunda burun ve larenks gruplarının ekzositoz mevcudiyetinin aynı olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda burun ve larenks gruplarının metaplazi mevcudiyeti arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,237$ ). Kontrol grubunda burun ve larenks gruplarının tomurcuklanma mevcudiyeti arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,127$ ). Kontrol grubunda burun ve larenks gruplarının epitelium mevcudiyetinin aynı olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda burun ve larenks gruplarının villiform mevcudiyetinin aynı olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda

burun ve larenks gruplarının silya kaybı mevcudiyeti arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,055$ ).

Tablo-3: Burun mukozasındaki değişiklikler

Burun	Kontrol	2. Hafta	4. Hafta	8.Hafta	12. Hafta	
	Yok	2 28,6%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	
	(+)	4 57,1%	5 50,0%	3 30,0%	0 0,0%	
	(++)	1 14,3%	5 50,0%	6 60,0%	4 40,0%	
<b>İnflamasyon</b>	(+++)	0 0,0%	0 0,0%	1 10,0%	6 60,0%	8 57,1% <b>p=0,0001</b>
	Yok	5 71,4%	2 20,0%	0 0,0%	0 0,0%	
	(+)	2 28,6%	8 80,0%	6 60,0%	4 40,0%	2 14,3%
	(++)	0 0,0%	0 0,0%	4 40,0%	4 40,0%	10 71,4%
<b>Ekzositoz</b>	(+++)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 20,0%	2 14,3% <b>p=0,0001</b>
	Yok	4 57,1%	6 60,0%	4 40,0%	0 0,0%	1 7,1%
	(+)	3 42,9%	4 40,0%	5 50,0%	3 30,0%	5 35,7%
	(++)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	7 70,0%	6 42,9%
<b>Metaplazi</b>	(+++)	0 0,0%	0 0,0%	1 10,0%	0 0,0%	2 14,3% <b>p=0,002</b>
	Yok	5 71,4%	10 100,0%	7 70,0%	0 0,0%	4 28,6%
	(+)	2 28,6%	0 0,0%	3 30,0%	2 20,0%	4 28,6%
	(++)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	5 50,0%	6 42,9%
<b>Tomurcuklanma</b>	(+++)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 30,0%	0 0,0% <b>p=0,0001</b>
	Yok	7 100,0%	10 100,0%	7 70,0%	1 10,0%	5 35,7%
	(+)	0 0,0%	0 0,0%	3 30,0%	7 70,0%	9 64,3%
<b>Epitel</b>	(++)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	2 20,0%	0 0,0% <b>p=0,0001</b>
	Yok	7 100,0%	7 70,0%	5 50,0%	7 70,0%	13 92,9%
<b>Villiform</b>	(+)	0 0,0%	3 30,0%	5 50,0%	3 30,0%	1 7,1% <b>p=0,072</b>
	Yok	4 57,1%	8 80,0%	3 30,0%	0 0,0%	1 7,1%
	(+)	3 42,9%	1 10,0%	6 60,0%	6 60,0%	5 35,7%
<b>Silya Kaybı</b>	(++)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	4 40,0%	8 57,1% <b>p=0,0001</b>

Tablo-4: Burun mukozasındaki değişikliklerin karşılaştırması

Burun	İnflamasyon	Ekzositoz	Metaplazi	tomurcuklanma	Epitel	Silya Kaybı
Kontrol	/					
2.Hafta	0,112	<b>0,034</b>	0,906	0,07	-	0,235
Kontrol	/					
4.Hafta	0,09	<b>0,005</b>	0,606	0,949	0,11	0,435
Kontrol	/					
8.Hafta	<b>0,003</b>	<b>0,009</b>	<b>0,005</b>	<b>0,005</b>	<b>0,001</b>	<b>0,013</b>
Kontrol	/					
12.Hafta	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,03</b>	0,08	<b>0,005</b>	<b>0,011</b>
2.Hafta / 4.						
Hafta	0,451	<b>0,04</b>	0,47	0,06	0,06	0,054
2.Hafta / 8.						
Hafta	<b>0,004</b>	<b>0,02</b>	<b>0,001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,001</b>
2.Hafta / 12.						
Hafta	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	<b>0,01</b>	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

## 4.Hafta / 8.

Hafta	0,03	0,301	0,006	0,002	0,017	0,04
-------	------	-------	-------	-------	-------	------

## 4.Hafta / 12.

Hafta	0,018	0,04	0,050	0,03	0,09	0,02
-------	-------	------	-------	------	------	------

## 8.Hafta / 12.

Hafta	0,889	0,226	0,393	0,06	0,112	0,405
-------	-------	-------	-------	------	-------	-------

Tablo-5: Larenks mukozasındaki değişiklikler

Larenks		Kontrol	2. Hafta	4. Hafta	8.Hafta	12. Hafta	
İnflamasyon	Yok	5 71,4%	6 60,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	
	(+)	2 28,6%	4 40,0%	5 50,0%	0 0,0%	2 14,3%	
	(++)	0 0,0%	0 0,0%	5 50,0%	7 70,0%	10 71,4%	
	(+++)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 30,0%	2 14,3%	<b>p=0,0001</b>
Ekzositoz	Yok	5 71,4%	9 90,0%	2 20,0%	0 0,0%	0 0,0%	
	(+)	2 28,6%	1 10,0%	8 80,0%	7 70,0%	11 78,6%	
	(++)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 30,0%	3 21,4%	<b>p=0,0001</b>
Metaplazi	Yok	6 85,7%	10 100,0%	8 80,0%	2 20,0%	1 7,1%	
	(+)	1 14,3%	0 0,0%	2 20,0%	5 50,0%	11 78,6%	
	(++)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 30,0%	2 14,3%	<b>p=0,0001</b>
tomurcuklanma	Yok	7 100,0%	10 100,0%	10 100,0%	9 90,0%	14 100,0%	
	(++)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 10,0%	0 0,0%	p=0,382
Epitel	Yok	7 100,0%	10 100,0%	9 90,0%	7 70,0%	13 92,9%	
	(+)	0 0,0%	0 0,0%	1 10,0%	3 30,0%	1 7,1%	p=0,160
Villiform	Yok	7 100,0%	10 100,0%	8 80,0%	8 80,0%	12 85,7%	
	(+)	0 0,0%	0 0,0%	2 20,0%	2 20,0%	2 14,3%	p=0,454
Silya Kaybı	Yok	7 100,0%	10 100,0%	9 90,0%	3 30,0%	2 14,3%	
	(+)	0 0,0%	0 0,0%	1 10,0%	6 60,0%	10 71,4%	
	(++)	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 10,0%	2 14,3%	<b>p=0,0001</b>

Tablo-6: Larenks mukozasındaki değişikliklerin karşılaştırılması

Larenks	İnflamasyon	Ekzositoz	Metaplazi	Silya Kaybı
Kontrol / 2.Hafta	0,627	0,323	0,218	
Kontrol / 4.Hafta	0,004	0,034	0,761	0,388
Kontrol / 8.Hafta	0,001	0,005	0,02	0,016
Kontrol / 12.Hafta	0,001	0,001	0,001	0,001
2.Hafta / 4. Hafta	0,004	0,002	0,136	0,305
2.Hafta / 8. Hafta	0,0001	0,0001	0,001	0,005
2.Hafta / 12. Hafta	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
4.Hafta / 8. Hafta	0,016	0,079	0,019	0,02
4.Hafta / 12. Hafta	0,11	0,081	0,001	0,001
8.Hafta / 12. Hafta	0,346	0,633	0,337	0,64

## TARTIŞMA

Organik çözücülerden tiner, günümüzde sık kullanılan bir materyaldir. Endüstride inceltici olarak boyalarda, cilalarda, yapıştırıcılarda, daktilo düzelticilerinde, kuru temizleme sıvılarında, ayrıca narkotik ajan olarak toplumumuzda sık kullanılan bir maddedir (1). Sanayide kullanılan tinerin insan sağlığın zarar vermemesi amacıyla tinerin bileşiminde bulunan solventlerin ortamdaki maksimal konsantrasyonları diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından tespit edilmiştir (27). Ancak bu durum tinerin uyuşturucu madde olarak kullanımını engellemektedir. Ankara Madde Bağımlılığı Araştırma ve Eğitim Merkezi (AMATEM) den aldığımız bilgilere ve gözlemlerimize göre; sosyoekonomik durumu iyi olmayan çevrelerde tercih edilmekte bu amaçla da selülozik tiner günde iki kez inhalasyon yoluyla alınmaktadır. Bizim çalışmamızda selülozik tiner sabah akşam olmak üzere günde iki kez uygulanmıştır.

Selülozik tinerler; içeriğinde hidrokarbonlar, glikol, eterler, esterler, ketonlar ile alkoller bulunduran ve nitro selüloz esaslı her türlü boyaların, verniklerin vizkozitelerini düşürerek uygulama kolaylığı sağlamak için kullanılan çözücü karışımlardır (7).

Ülkemizde tinerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini Türk Standartları Endüstrisi tarafından belirlenmektedir. İçeriği %63 oranında Toluen, %13 aseton, %10 izobutil asetat, %7.5 izobutanol, %6.5 butilglikoldür. Tinere bağlı yan etkiler toluene bağlı olarak oluşmaktadır.

Toluene inhalasyonunda inhale edilen miktarın %50' si akciğerlerden absorbe edilir. Absorbsiyon sonrası yağ dokusunda birikir, özellikle lipit yönünden zengin olan sinir sisteminde yüksek konsantrasyonlara ulaşır (1,2,9).

İnsan ve sıçan çalışmalarının sonuçlarına organik çözücülere yatkınlığı olan kişilerde akut maruz kalmayı takiben santral sinir sisteminin işlevlerinde bozulma meydana gelir. Bu çözücülerden Toluen ve boya tinerine kronik maruz kalma sonucunda nöropatiler, zeka bozuklukları, serebellar morfogenezde değişiklikler, atrofi, hamilelik problemleri doğum defektleri bildirilmiştir (4).

Uçucu çözücülerin kronik kullanımı sonucu oluşan periferik nöropati ilk kez 1964'te Japonyada ve 1971'de Amerikada tanımlandı. Tinerin hangi mekanizma ile nöropatiye yol açtığı kesin olarak bilinmemektedir. Fakat tinerin, miyelininin büyük bir kısmını oluşturan

yağı harap ettiği , sinir liflerinde demiyelinizasyon ve atrofiye neden olabileceği bilinmektedir (28).

Carabez ve arkadaşları tinere maruz bırakılan sıçanlarda histopatolojik çalışmalar yapmışlar ve merkezi sinir sistemi üzerinde etkilerini gözlemlemişlerdir. Sonuçta intersinaptik mesafede artış, intersinaptozomal veziküllerinin sayısında azalma saptamışlar, beyin dokusunda mitokondrilerde matrikste vakuolizasyon, boyut ve şekillerde farklılıklar gözlemlemişlerdir. İntersinaptik mesafe uzadığı için nörotransmitter moleküllerin etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir. Bu tinerin davranış üzerine etkilerinden sorumlu tutulabilir. Periferik sinir myelin tabakasında da değişiklikler tespit etmişlerdir (4).

Çalışmamızda tiner inhalasyonu sırasında hayvanlarda ilk 5 dakika kaçma hareketleri, 5-10 dakika arasında kontrolsüz rotasyonel hareketler, tremor gözle görülür miktarda salya artışı, defekasyonda artış saptandı. 10 dakikadan sonra bir inhibisyon dönemi, ayakta durma reflekslerinde bozulma ve sonrasında tamamen yok olma tesbit edildi. Temiz havaya çıkarılınca 10 dakika içinde refleksler geri döndü, yaklaşık 20 dakika derin solunum eforu gözlemlendi. Hayvanlarda 3 hafta sonra agresif hareketler gözlemlendi. Bu bulgular tiner inhalasyonun merkezi sinir sistemi üzerinde oluşturduğu intoksikasyon bulgularını desteklemektedir.

Tinerin sensörinöral işitme kaybı yaptığına dair vaka sunumları literatürde mevcuttur. Williams'ın sunduğu vakada, 27 yaşında bir bayanda, bilateral sensörinöral işitme kaybı ve buna ek olarak tinnitus, nistagmus, optik nöropati, serebellar ataksi bulguları tespit edilmiştir (29).

Ehyai ve arkadaşları 27 yaşındaki bir erkekte, beş yıl içinde gelişen progresif optik nöropati ve ileri derecede sensorinöral işitme kaybını belirlemişlerdir (30).

Ayrıca tiner ve turpentine bağımlı kişilerde karaciğer, böbrek, kardiyovasküler, hemopoetik sistem hasarı geliştiği bildirilmiştir (1,5,31,32 ).

Üç yıldır toluen bazlı yapıştırıcı koklama hikayesi olan 19 yaşındaki bir hastada geri dönüşümlü hepatorenal yetmezlik rapor edilmiştir (4).

Carebez ve arkadaşlarının çalışmasında karaciğer dokusunda glikojen ve kollojene benzer fibrillerinin depolandığı gösterilmiştir. Kronik olarak tiner kullanan insanların karakteristik görüntüsü cushing hastalarına benzediği için, boya tinerinin adrenal bez patolojisine yol açtığı öne sürülmüştür (4).

İki yıldır toluen bazlı yapıştırıcı bağımlısı olan 15 yaşındaki bir vakada kronik myokardit, fibrozis sonucu konjestif kalp yetmezliği geliştiği bildirilmiştir. Otopsi sonrası incelemede, miyokard dejeneratif değişiklikleri arasında interfibriller ödem, şişmiş rüptüre

olmuş miyofibriler bulunmaktadır. Yine otopsi sonrası 3 kronik yapıştırıcı bağımlısının akciğer dokuları incelendiğinde intertisyel hiprsellülerite, alveol duvarlarının incelmeleri ve rüptüre olması, panasiner amfizem görülmüştür (5).

Uçucu çözücülerin intoksikasyon belirtileri erken ortaya çıkmakta ve erken sonlanmaktadır. İlk etkileri memnuniyet verici olup, öfori, zindelik, disinhibisyon, baş dönmesi, görsel ve işitsel halüsinasyonlar, takiben gevşeme, yorgunluk ve uyku hali oluşur. Yüksek dozda algılama bozuklukları, korkutucu halüsinasyonlar, tinnitus ataksi ve konfüzyon bildirilmiştir. Uçucu çözücülerin intoksikasyon belirtileri etanol intoksikasyonuna benzer. Fakat halüsinasyonların varlığı, hızlı etki oluşumu ve kısa süreli etkisi ile ayrılır. Uzun süre kullanımı ile tolerans gelişir. Ancak geri çekilme sendromu görülmemiştir (1,5).

Uçucu maddelerin akut etkileri arasında en ciddi olanı ani ölümdür. İndirekt ölümler kusmuğun aspire edilmesi, asfiksi, kazayla veya ataksi sırasında kendi kendine zarar verme sonucunda ortaya çıkabilir. Direkt ölüm vagal inhibisyon, anoksi, solunum depresyonu ve kardiak aritmiler sonucunda oluşabilir (1,5,9).

Al-Alousi'nin çalışmasında, uçucu maddeye bağlı ölümlerde en sık nedenin akciğer ödemi olduğu vurgulanmıştır. Diğer solunum sistemi bulguları kronik inflamasyon, fokal pulmoner kollaps ile beraber intraalveolar kanama ve larenks ödemidir (33).

Ulakoğlu ve arkadaşlarının sıçanlarla yaptığı 5 haftalık çalışmada, inhalasyon süresi uzadıkça akciğerde kronik inflamatuvar değişiklikler ve intersitisyel fibrozis geliştiği saptandı (6).

Hellguist ve arkadaşları 10 vakalık bir çalışmada sprey boyacılarının nazal biopsilerini histopatolojik olarak incelediler. Normal respiratuvar epitelin değiştiği ve silialarda kayıp olduğu görüldü. Tüm vakalarda nazal mukoza bazen metaplazik olabilen skuamöz epitel ile örtülüydü. 2 vakada hafif epitelial displazi saptandı. Epitel stroma bileşkesinin bazal membrana penetre olmadan alttaki stromaya doğru uzantılar (tomurcuklanma) yaptığı 5 vakada tespit edildi. Histopatolojik olarak prekanseröz lezyon görülmedi, fakat boyacıların hiçbirinde normal mukoza görünümü yoktu (34).

Bizim çalışmamızda da tiner inhalasyonuna maruz bırakılan 4 gruba ayrılmış sıçanların nazal mukozalarının 2., 4., 8., 12., haftalarda yapılan histopatolojik incelemelerinde müköz bez hiperplazisi ve bazal membran kalınlaşmasına rastlanılmadı. Burun mukozasında 2. haftadan itibaren tüm hayvanlarda inflamasyonda artış saptandı. 2.ve 4.haftalar arasında inflamasyondaki fark aynı gözlemlendi. 8.haftadan itibaren inflamasyonda anlamlı derecede yüksek fark bulundu ve istatistiksel olarak anlam kazandı saptandı. Kontrol grubunda da birkaç hayvanda hafif inflamatuvar değişiklikler görüldü. Bu değişikliklerin laboratuvar

şartlarında geçirilmiş enfeksiyonlara bağlı olabileceği düşünöldü.Çalışma ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Çalışmamızda burun mukozasında epitelde stratifikasyon, tomurcuklanma (alttaki stromaya doğru epitel uzantısı), metaplazi ve silia kaybı gözlemlendi. Bu bulgulardan ekzositoz ve epitelde stratifikasyonda 8. haftadan itibaren belirgin artış saptanmıştır. 4., 8., 12. haftalarda ekzositoz varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Epitelde stratifikasyon 8. ve 12. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Tomurcuklanma da 8.haftada istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda nitratlı polisiklik aromatik hidrokarbonların bakteriyel ve memeli hücrelerde mutajen olduğu ve hatta bazılarının kemirgenlerde kansere yol açabileceği gösterildi (35).

1962’de Gilman,1964’te Heath &Daniel,1967’de Heath&Web bazı nikel bileşenlerinin hayvanlarda oldukça güçlü karsinojenler olduklarını gösterdiler (34).

Epidemiyolojik çalışmalarda nikel işçilerinde artmış risk gösterilmiştir. Nikel işçilerinin burun mukozalarındaki histopatolojik değişiklikler Torjussen ve arkadaşları tarafından incelendi. Nikele maruz kalan işçilerin %47’sinde nazal mukozada displazi gösterildi. Bunların zamanla invaziv nazal tümörlere dönüştüğü düşünölmektedir (34,36).

Bizim çalışmamızda da burun mukozasında metaplazi ve silia kaybı gözlemlendi. 8. ve 12. haftalarda metaplazi varlığı ve silia kaybı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Tinerin bileşiminde bulunan maddelerin tek başlarına karsinojen olduğunu ispatlayan kesin kanıtlar gösterilememiştir. Fakat tinerin etkisiyle sıçan nazal mukozasında oluşan metaplazik değişikliklerin, bu maddelerin birlikte aynı ortamda bulduklarında karsinojen olabileceklerini düşöndürmektedir.

Müköz membranların ve cildin irritasyonu organik çözücülerin daha az şiddetli olan ekilerindedir. Axelson ve arkadaşları çözücülere maruz kalmayla ilişkili astmatik durumlar bildirmişlerdir ve bu durum genelde non spesifik bir hiperreaktiviteye bağlı bulunmuştur (34).

Emmet ve arkadaşları organik çözücülere bağlı parosmi ve hiposmilerin oluştuğunu (34,37), Otosan ve arkadaşları ise toluen ve stirene maruz kalma sonucu kurbağalarda olfaktör sinir hücrelerinde hasar oluştuğunu göstermişlerdir(34).

Plastik, yapıştırıcı ve yüzey kaplaması üretiminde çalışan işçilerin %10’unda toluen diizosiyanatın(TDI)’nin provoke ettiği astım mevcuttur. TDI buharının işyerinde solunması mesleki astım yanında rinit ve nazal irritasyon oluşturur. Daha önceki çalışmalara göre tek doz TDI solu hava yolu epitel hasarı, inflamasyon ve bronşial düz kas hiperreaksiyonu oluşması için yeterlidir.Bu da kısmen hava yolu duvarındaki duyu sinir fibrillerinden P

maddesi salınımı ile gerçekleştirilir.Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre hava yolu irritanları duyu nöronlarında nöropeptid seviyesini etkiler.Nazal kavitenin allerjen ile uyarımı sonucu P maddesi içeriği artar ve salınımı nörojenik inflamasyona sebep olur.Genel olarak nazal kavitede P maddesi salınımı mukozal ödem, mukus sekresyonu, inflamatuvar hücre akımı gibi koruyucu cevapların ortaya çıkmasını sağlar (38). Toluenin bir türevi olan TDI'nın etkileri incelendiğinde tinerin nazal mukozadaki etkileri tahmin edilebilir.

Abe-Y ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da TDI verilmiş domuzların nazal mukozaları incelenmiştir. Bu madenin nazal vestibulumdan verilmesinin nazal allerjiye ve hafif astıma benzer cevaba rastlanmıştır (39).

Gu H ve arkadaşlarının hayvanlar üzerinde yaptığı çalışmada toluenin bir türevi olan TDI (toluen diisosiyanat)'ın yol açtığı larengotrakeal inflamasyonun akciğerlerdeki inflamasyondan daha şiddetli olduğunu ortaya koymuştur (40).

Koptagel'in hidrokarbon inhalasyonunun sıçan trakea mukozası üzerine etkisini araştıran çalışmasında; trakeada eksfoliasyon(dökülme), intraluminal kanama, hiperemik ve dilate damarlar, bağ dokusuna ilerleyen inflamatuvar hücre infiltrasyonuna rastlandı, lamina propriadaki bezlerin sayısında artış olduğu gözlemlendi (35).

R.Marjot ve A.A Mc Leod'un yaptığı çalışmada toluen bağımlılarına yapılan solunum fonksiyon testlerinde yüksek rezidiv volümler tespit etmiş, otopsilerde akciğerde panasiner amfizeme bağlı değişiklikler görmüştür (41).

Tinerin direkt larenks mukozası üzerine etkisini araştıran bir çalışma yoktur.Bizim çalışmamızda tiner inhalasyonuna maruz bırakılan sıçanların larenks mukozasında inflamasyon, metaplazi, silia kaybı gözlemlendi. Larenks mukozasında 4.haftadan itibaren 8. ve 12. haftalarda inflamasyon ve ekzositoz varlığı istatistiksel olarak anlamlı dercede yüksek bulunmuştur. 2.hafta ile kontrol grubu arasında fark gözlenmemiştir. Mukozada metaplazi ve silia kaybı 2. ve 4. haftalarda kontrol grubu ile arasında fark gözlenmemiş. 8.ve 12.haftalarda metaplazi ve silia kaybının varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Larenks mukozasında tomurcuklanma, epitelde stratifikasyon ve villiform dağılımlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Yamada ve arkadaşlarının çalışmasında 7 gün boyunca günde iki kez doğrulma refleksleri kaybolana kadar tiner inhale ettirilen sıçanlarda kilo artışının belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir (31,42).

Diğer bir çalışmada haftada 5 gün, günde 8 saat süre ile toluen inhale ettirilen 15 adet sıçanın başlangıçtaki ortalama ağırlığı olan 252 gr'dan, 6 hafta sonunda 321 gr'a çıktığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlam taşımadığı tespit edilmiştir (43).

Bizim çalışmamızda 12 hafta süre ile tiner inhalasyonuna maruz bırakılan sıçanların ağırlık ortalaması, kontrol grubunun 12 hafta sonundaki ağırlık ortalaması ile karşılaştırıldığında çalışma grubunda belirgin kilo kaybı saptandı.

Çalışmamızın sonucunda 5 hafta süre ile günde iki kez doğrulma refleksleri kaybolana kadar tiner inhalasyonuna maruz bırakılan hayvanların nazal mukoza ve larenks mukozalarının geçirdiği değişim gösterildi. Kontrol grubundan farklı olarak sıçanların burun mukozalarında 2.haftadan itibaren inflamasyon, ekzositoz, metaplazi, tomurcuklanma, epitelde stratifikasyon, silia kaybı gözlemlendi ve bu bulgularda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.Villiform dağılımlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Bazal membran kalınlaşması ve muköz bez hiperplazisine hiç rastlanmadı. Kontrol grubundan farklı olarak larengeal mukozada 2. haftadan itibaren inflamasyon, metaplazi, ekzositoz, silia kaybı gözlemlendi. Bu bulgularda istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Tomurcuklanma, epitelde stratifikasyon, viliform dağılımlarda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Bazal membran kalınlaşması ve muköz bez hiperplazisine hiç rastlanmadı.

Bizim ve birçok çalışmanın sonuçlarına bakılacak olursa tinerin endüstriyel alanda ve uyuşturucu amaçla kullanılmasının pek çok zararlarının olduğu gözlenmiştir.Tiner inhalasyonuna maruz kalma süresi uzadıkça nazal mukoza ve larenks mukozası üzerinde oluşturduğu hasarın etkisinin arttığı çalışmamızda tespit edilmiştir.

## SONUÇ

Sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda tiner, temin edilmesi kolay ve ucuz bir kimyasal maddedir. Endüstri sanayisinde de yaygın olarak kullanılmakta ve bu sebeple pek çok insan tinerin bileşimindeki solventlere sindirim yolu, cilt teması ve solunum yolu ile maruz kalmaktadır. Bu materyalin içeriğinde yüksek oranda toluen bulunmaktadır. Bu maddenin inhalasyon yolu ile alınmasına bağlı olarak merkezi sinir sistemi, solunum yolu ve sindirim sisteminde pek çok bulgu görülebilmektedir.

Çalışmamız, sıçanlardan oluşan hayvan grubu üzerinde uygulandı. Günde iki kez sabah ve akşam verilen tiner inhalasyonunun burun ve larenks mukozasını olumsuz yönde etkilediği anlaşıldı.

Tiner inhalasyonuna maruz bırakılan sıçanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kilo kaybı görülmüştür.

Tiner inhalasyonu sırasında sıçanların hareketlerinde ve bilinçlerinde bozulmalar gözlemlendiği için santral sinir sistemi üzerinde toksik etki oluşturduğunu söyleyebiliriz.

Yapılan pek çok çalışmada solunum sisteminde tinere bağlı inflamatuvar değişiklikler gösterildi. Bizim çalışmamızda da burun mukozası ve larenks mukozasında inflamasyonda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü.

Burun mukozasında ekzositoz, metaplazi, tomurcuklanma, epitelde strafikasyon, metaplazi ve silia kaybının da olduğu saptandı. Gruplar arasında villiform değişiklik açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Larenks mukozasında ekzositoz, metaplazi, silia kaybının olduğu gözlemlendi. Bunlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptandı. Gruplar arasında tomurcuklanma, epitelde strafikasyon, viliform değişiklik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmadı.

Yüksek konsantrasyonda tiner inhalasyonunun santral sinir sistemi ve solunum sisteminde zararlı etkilerinin olduğu çalışmamızda tespit edilmiştir. Tinerin zararlı etkilerinden kurtulmak için mesleki nedenle maruz kalanlar için işyerlerinde gerekli önlemler alınmalı. Tinerin uyuşturucu amaçlı kullanılmasının önlenmesi için de yasal, eğitici ve bilgilendirici tedbirler alınmalıdır.

## ÖZET

Toplumumuzda ucuz olması ve kolay temin edilmesi sebebiyle tiner ,uyuşturucu amaçlı gençlerde ve çocuklarda giderek artan oranda kullanılmaktadır. Bazı meslek gruplarında çalışan kişiler istemsiz olarak bu maddeye maruz kalmaktadır. Tinerin sağlığımız üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla çalışmamızda burun ve larenks mukozasına bakılmıştır.

Yedisi kontrol, toplam 47 adet sıçan çalışmamıza alındı. Çalışma için ayrılan 40 adet sıçan 4 gruba ayrıldı. Birinci grup sıçanlara 2 hafta, ikinci grup sıçanlara 4 hafta, üçüncü grup sıçanlara 8 hafta, dördüncü grup sıçanlara 12 hafta süresince günde iki kez, doğrulma refleksleri kaybolana kadar tiner inhale ettirildi. Tiner inhalasyonunun sıçanların vücut ağırlıkları ve davranışlarında meydana getirdiği değişiklikler tespit edildi. Sıçanların otopsileri yapıldı. Larenks ve burun mukozasındaki değişiklikler histopatolojik olarak incelendi.

Tiner inhalasyonuna maruz kalan hayvanlardaki davranış değişikliklerinden santral sinir sistemi üzerinde toksik etki oluşturduğu gözlemlendi.

Çalışma grubundaki hayvanlarda zamanla orantılı olarak kilo kaybının arttığı gözlemlendi.Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Burun mukozasında inflamasyon, epitelde stratifikasyon, metaplazi, silia kaybı, tomurcuklanma da kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Villiform değişiklikte kontrol grubu ile fark saptanmadı.

Larenks mukozasında inflamasyon, metaplazi ve silia kaybında istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı artış saptandı. Epitelde stratifikasyon, silia kaybı ve villiform değişiklikte kontrol grubuna göre fark saptanmadı.

Sonuç olarak tiner inhalasyonuna maruz kalan sindirim sistemi ve santral sinir sisteminde olduğu gibi solunum sisteminde de burun ve larenks mukozasını da olumsuz yönde etkileyip irritasyona yol açtığı çalışmamızda gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Flanagan RJ,Ruprah M,Meredith TJ,Ramsey JD.An introduction to the clinical toxicology of volatile substances.*Drug Saf* 1990;5(5):359-83
2. Vural N.Toksikoloji.2. baskı.Ankara,Ankara Üniversitesi Basımevi,1996;453-80
3. Ramsey J, Anderson R, Bloor K,Flanagan RJ:An introduction to the practice,prevelence and chemical toxicology of volatile substance abuse.*Human Toxicol* 1989;8:261-9
4. Carabez A,Sandavol F,Palma L, Ultrastructural changes of tissues produced by inhalation of thinner in rats.*Microsc Res Tech* 1998;40:56-62
5. Meadows R,Verghese A.Medical complications of glue sniffing.*South Med J* 1996 89(5):455-62.
6. Ulakoğlu EZ,Saygı A,Gümüştaş MK et al.Alterations in superoxide dismutase activities,lipid peroxidation and glutathione levels in thinner inhaled rat lungs: relationship betwen hisopathologic properties. *Pharmacol Res* 1998;38(3):209-14.
7. Tiner –selülozik.Türk Standartları Enstitüsü.TS 9720/ocak 1992
8. Barroso-Moguel R, Hernandez JV.Experimental neuropaty produced inrats witch industrial solvents (thinner).*Archiv Invest Med (Mex)*,1989;20:53-60
9. Ellenharn MJ,Barcelaux DG.*Medical Toxicology*.p 940-61.Elsevier Science Publishing Company.Amsterdam,1988
10. Allen R, Kidd H,Lyons G,Templer S, Hannat M. Solvents. In: Walsh D,Editör.*Chemical Safety Data Sheets*. Athenaem Press, Newcastle-UK,1992;1-4,1990-5, 303-5
11. Ellovaara E,Savolainen H;Paffli,Vaino H. Effects of subacute toluene inhalation on its metabolism and disposition in rat. *Arc Toxicol Suppl* 1979;2:345-8
12. Graney DO,Baker SR. Anatomy of the nose In:Cummings CW,Fredrickson JM, Harker LA,Krause CJ,Schuller DE, Richardson MA,editors.*Otolaryngology Head and Neck Surgery*.3'rd ed.St.Louis,Mosby,1998;757-69
13. Ballenger JJ.Clinical Anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. In:Ballenger JJ,Snov Jb,editors. *Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*.15'th ed.Philadelphia,Williams &Wilkins,1996;3-18
14. Meyerhoff WL,Scafer SD.Physiology of the nose and paranasal sinuses. In:Paperella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, editors. *Otolaryngology*. 3'ed.Philadelphia, W.B.Saunders Company,1991;315-32

15. Kayalı H.Özel Histoloji.İstanbul,İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp fakültesi Yayınevi,1989;151-5
16. Erbenği T. Histoloji 2. 1. baskı.İstanbul, Beta Basımevi,1985;34-7
17. Leeson TS,Leeson CR,Paparro AA.Text /Atlas of Histology.torono,W.B.Saunders Company,1988;504-8
18. Guyton AC.Medikal Physiology. 8'th ed. Philadelphia,W.B Saunders Company,1991;412
19. Pride N. Physiology of the respiration. In:Kerr AG, editors.Scott- Brown's Otolaryngology. 6'th ed Oxford,Butterworth-Heinemann International Editions,1997; Chapter13
20. Ercles R. Evaluation nasal airway and nasal challenge.In: Kerr AG, editor. Scott-Brown's Otolaryngology. 6'th ed. Oxford, Butterworth-Heinemann Internaitonal editions, 1997; Chapter4
21. Çimen A. Larenks anatomisi. Anatomi, Uludağ Üniversitesi basımevi, Bursa, 1995; Beşinci baskı:332-6
22. Kaya S. Larenksin anatomisi ve fizyolojisi. Larenks Hastalıkları, Bilimsel tıp yayınevi Ankara, 2002; Bölüm 1,2:19-75
23. Ömür M., Dadaş B. Larenks. Klinik Baş Boyun Anatomisi, Ulusal tıp kitabevi, İstanbul, 1996; 1. cilt:101-25
24. Graney D.O., Flint P.W., Anatomy of the larynx/hypopharynx In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, Richardson MA, editors. Otolaryngology Head and Neck Surgery.3'rd ed.St.Louis,Mosby,1998; (8):1823-34
25. Rosai, Achermans. Surgical Pathology, Larynx. 9th edition, Philadelphia St Louis, Sydney, Toronto, 2004: Volume 1:335-7.
26. Kumar, Cotran, Robbins. Temel Patoloji. Akut ve kronik inflamasyon, Nobel tıp kitabevi, 2. baskı, 1995; Bölüm 2: 25-47
27. Çalışma ve Sosyal Güvenlik bakanlığı. İşçi sağlığı ve iş güvenliği hakkında tüzükler s:162-7
28. Moguel RB, Hernandez JV. Experimental neuropathy produced in rats with industrial solvents (thinner). Arch Invest Med 1989; 20(1): 53-60
29. Williams DML. Hearing loss in a glue sniffer.The Journal of Otolaryngology 1988;17:321-4

30. Freemon FR. Progressive optic neuropathy and sensoryneural hearing loss due to chronic glue sniffing. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1983;46:349-51
31. Yamada K. Influence of lacquer thinner and some organic solvent on reproductive and accessory reproductive organs in male rat. *Biol Pharm Bull* 1993;16(4):425-7
32. Estrada JG, Segura AR, Garzon P. Cerebral cortex and body growth development of progeny of rats exposed to thinner and turpentine inhalation. *Gen Pharmac* 1988;19(3):467-70
33. Al-Alousi LM. Pathology of volatile substance abuse: a case report and a literature review. *Med Sci Law* 1989;29(3):189-208
34. Hellguist H, Irander K, Edling C, Ödkvist LM. Nasal symptoms and histopathology in a group of spray-painters. *Acta Otolaryngol* 1983;96:495-500
35. Koptagel E, Bulut HE. Effects of short term hydrocarbon inhalation on rat tracheal mucosa. *Okajimas Folia Anat* 1998;75(2-3):71-86
36. Torjussen W, Solberg LA, Hogetveit AC. Histopathologic changes of nasal mucosa in nickel workers. *Cancer* 1979;44:963-74
37. Emmet EA. Parosmia and hyposmia induced by solvent exposure. *Br J Ind Med* 1976;33: 196-8
38. Hunter DD, Satterfield BE, Huang J, Fedan J, Dey RD. Toluene diisocyanate enhances substance p in sensory neurons innervating the nasal mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 543-9.
39. Abe -Y, Ogino S, Irijune M. Histamin content, synthesis and degradation in nasal mucosa and lung guinea pigs treated with toluene diisocyanate. *Clin Exp Allergy* 1993 Jun, 23(6):512-7
40. Gu H, Hoh M, Matsuyama N, toluene diisocyanate exposure induces laryngotracheal eosinophilia. *Acta Otolaryngol* 2003 Oct 12(38)-965-71
41. Marjot R, Mcleod AA. Chronic non neurological toxicity from volatile substance abuse. *Human Toxicol* 1989, 8, 301-6
42. Marguez-Orozco MC, Marguez-Orozco A, Samano-Bishop A et al. Histological and ultrastructural alterations of the testis of rat induced by chronic inhalation of paint thinner. *Proc West Pharmacol Soc* 1983;26:81-2
43. Jenkins LJ, Jones RA, Siegel J. Long term inhalation screening studies of benzene, toluene, o-xylene, and cumene on experimental animals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970; 16: 818-23.