

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ
ANABİLİM DALI
Danışman: Prof.Dr.İsmail Seçkin

**DENEYSEL ŞARTLARDA SIÇAN BÖBREK TOPLAYICI
KANALLARININ FONKSİYONEL ROLLERİNİN
ULTRASTRÜKTÜREL DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

BÜLENT URULUER

T. 48273

İSTANBUL - 1995

TEŞEKKÜR

Tez konumun seçiminde ve çalışmalarım süresince değerli bilgilerinden yararlandığım danışman hocam Sayın Prof.Dr.İsmail Seçkin'e, Anabilim dalımızın bütün olanaklarından yararlanmamı sağlayan başkanımız Sayın Prof.Dr.Güngör Şatıroğlu'na ve bana destek olan tüm Histoloji, Embriyoloji ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndaki mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ VE YÖNTEM	14
BULGULAR	16
TARTIŞMA	57
ÖZET	64
SUMMARY	66
KAYNAKLAR	68
ÖZGEÇMİŞ	77

GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek toplayıcı kanalları ile yapılan ilk morfolojik çalışmalarda, bu kanalların sıvı için fonksiyonel bir özelliğinin olmadığı söylenmiştir(43). Daha sonraki yıllarda ışık mikroskobu düzeyinde yapılan çalışmalarda, toplayıcı kanalların başlangıç kısımlarındaki hücrelerde strüktürel farklılıklar gözlenmiş, yine de fonksiyonel özellik saptanamamıştır(58). Ancak izole perfüze tekniğinin gelişmesiyle birlikte toplayıcı kanallar üzerinde araştırmalar yeni bir boyut kazanmıştır(8). O yıllardan sonra elektron mikroskopistler toplayıcı kanallarda farklı hücreler tespit etmişlerdir(27,34,72,72). Ancak distal tubül ile kortikal toplayıcı kanalın tam morfolojik ayırımını Crayen ve Thoenes 1975 yılında(24) yapmışlardır. Bu tarihe kadar Na^+ reabsorbsiyonunun distal tubül hücrelerinde yapıldığı söylenirken(39) daha sonraki yıllarda mikropuncture çalışmalarda Na^+ reabsorbsiyonu ve K^+ sekresyonunun kortikal toplayıcı kanallarda da olduğu gösterilmiştir(54,63,73,74).

Toplayıcı kanalların farklı segmentleri Na^+ , K^+ , Cl^- , Bikarbonat, H^+ gibi iyonların ve ürenin taşınmasından sorumludurlar(3, 7, 12, 13, 14, 21, 26, 33, 35, 52, 54, 61, 63, 64, 73, 74). Ancak segmentlerde mevcut olan strüktürel farklılıklardan dolayı transport olaylarının kesin yerlerini bulmak araştırmacılar için hala tartışmalıdır(56).

Kortikal toplayıcı kanal ile ilgili yapılan çalışmalarda deney hayvanlarına düşük Na^+ 'un düzenli verilmesi, endojen aldosteron sekresyonunu hızlandıran yüksek K^+ diyeti uygulanması ve DOCA ile tedaviden sonra esas hücrelerde morfolojik değişiklikler gösterilmiştir(22,24,25,38,59). Yine mikropuncture çalışmalarda kortikal toplayıcı kanalların minerolokortikoidlerin etkisiyle Na^+ reabsorbsiyonu ve K^+ sekresyonuna sebep oldukları ileri sürülmüştür(54). Bununla birlikte daha sonraki yıllarda adrenaloktemili tavşanlarda yapılan izole perfüze çalışmalarda bu segmentin mineralokortikoid yokluğunda K^+ sekresyonu yaptığı gösterilmiştir(73). Normal ve asit yüklü izole perfüze tavşan kortikal toplayıcı kanallarında bikarbonat sekresyonu ve reabsorbsiyonu yapıldığı ileri sürülmüştür(35). Aynı segmentte bulunan interkalar hücrelerin fonksiyonu ise henüz tam açıklık kazanamamıştır(56). Ancak bu hücrelerin muhtemelen H^+ iyon sekresyonuna sebep olarak idrar asidifikasyonunda rolleri olduğu ileri sürülmektedir(68).

Dış medullar toplayıcı kanallar böbrekte elektrolitlerin transportuna önemli ölçüde katkıda bulunmaz. Ancak bu kanalların lümeninden interstitiuma diffüzyonel olarak Na^+ ve K^+ transportu yaptıkları gösterilmiştir(62,63). Son yıllarda dış medullar toplayıcı kanalların hem normal, hem de asidotik şartlarda H^+ iyon sekresyonunda rol aldıkları ileri sürülmüştür(3,35,37). Ancak bu segmentte bulunan farklı 2 interkalar hücrenin farklı morfolojik tip mi, yoksa fonksiyonel tip mi oldukları hala tartışma konusudur(56).

Vasopressin ile uyarılan su atımının tüm toplayıcı kanal boyunca meydana geldiği Morel ve arkadaşları tarafından yapılan biyokimyasal deneylerle gösterilmiştir(40). İç medullar toplayıcı kanalların vasopressinin etkisi ile üre reabsorbsiyonuna neden olarak hipertonic bir interstitiumun oluşmasına yardım ettikleri çeşitli araştırmacılar tarafından ileri sürülmüştür(50,51,52,56).

Yakın yıllara kadar yaptığımız literatür taramalarında toplayıcı kanalların belirli bölgelerinin fonksiyonel rollerinin hala tartışmalı bir konu olduğu dikkati çekmektedir. Bu nedenle bizde sırasıyla aldosteron, vasopressin ve CO₂ soluttuğumuz sıçanlardan oluşturduğumuz 3 ayrı deneysel grupta Na⁺ reabsorpsiyonu ve K⁺ sekresyonunu, diüresisi ve H⁺ sekresyonunu stimüle etmeye çalıştık. Bu sıçanlardan alınan kan ve idrar örneklerine ait laboratuvar bulgularının ışığı altında toplayıcı kanalların kortikal, dış medullar ve iç medullar bölgelerindeki farklı hücre tiplerinde Ultrastrüktürel değişiklikleri saptamaya çalışarak, bu kanalların çeşitli segmentlerinin fonksiyonel rollerine ultrastrüktürel yönden destek sağlamayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

Toplayıcı Kanalların Morfolojisi:

Böbrek toplayıcı kanalları, birçok nefronun bir araya gelmesiyle renal kortekste oluşmaktadır (Şekil 1). Bir nefron ile bir toplayıcı kanalın arasındaki sınır tartışmalıdır(56). Histolojik kriterlere göre bir bağlantı kanalı, bir nefron ile bir toplayıcı kanal arasında yer almaktadır. Bu bağlantı kanalının embriyonik orijini hala tartışmalıdır(56). Nefronun bir parçası olarak nefrogenik blastemden mi yoksa toplayıcı kanalın parçası olarak ureterik tomurcuktan mı kaynaklanıyor bilinmemektedir. Halbuki toplayıcı kanal üreterik tomurcuktan gelişmektedir(29).

Mikroanatomik olarak Jukstameduller (derin) ve süperfisiyal (yüzeysel) nefronların toplayıcı kanalları farklılık göstermektedir. Jukstameduller nefronların birleştirici kanalları, bir toplayıcı kanal içine girmeden önce genellikle bir yay oluşturmak için bir araya gelirler. Süperfisiyal nefronlar ise tek bir toplayıcı kanala akmaktadır. Bir yay içine akan nefronlarla, tek başına boşalanlar arasındaki sayısal oran türler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Sıçan, tavşan ve domuzda nefronların büyük çoğunluğu yaylar yoluyla boşalırken, kedi ve insanlarda nefronların çoğu tek tek boşalmaktadır. Bir yay kortikal bir toplayıcı kanala boşalmadan önce kortikal labirent içinde yukarı doğru çıkar. Kortikal toplayıcı kanallar, korteksin medullar ışın bölgesi içinden aşağı inmektedir. Daha sonra dallanma-

miş kanallar olarak dış medullayı geçmektedir. İç medullaya girdiklerinde birçok kanal bir araya toplanmaktadır.

Toplayıcı kanal bağlantı segmentten papillar uca kadar uzanır. Kortikal, dış medullar ve iç medullar toplayıcı kanallar olarak 3 segmente ayrılır(23,27,28,34,38,56). Toplayıcı kanal epiteli, esas hücre ve interkalar hücreleri olmak üzere iki farklı hücreden oluşmuştur. Toplama kanalının ultrastrüktürel görünümü bölgeden bölgeye değişiklik gösterdiğinden dolayı farklı segmentler ayrı şekilde tanımlanmışlardır.

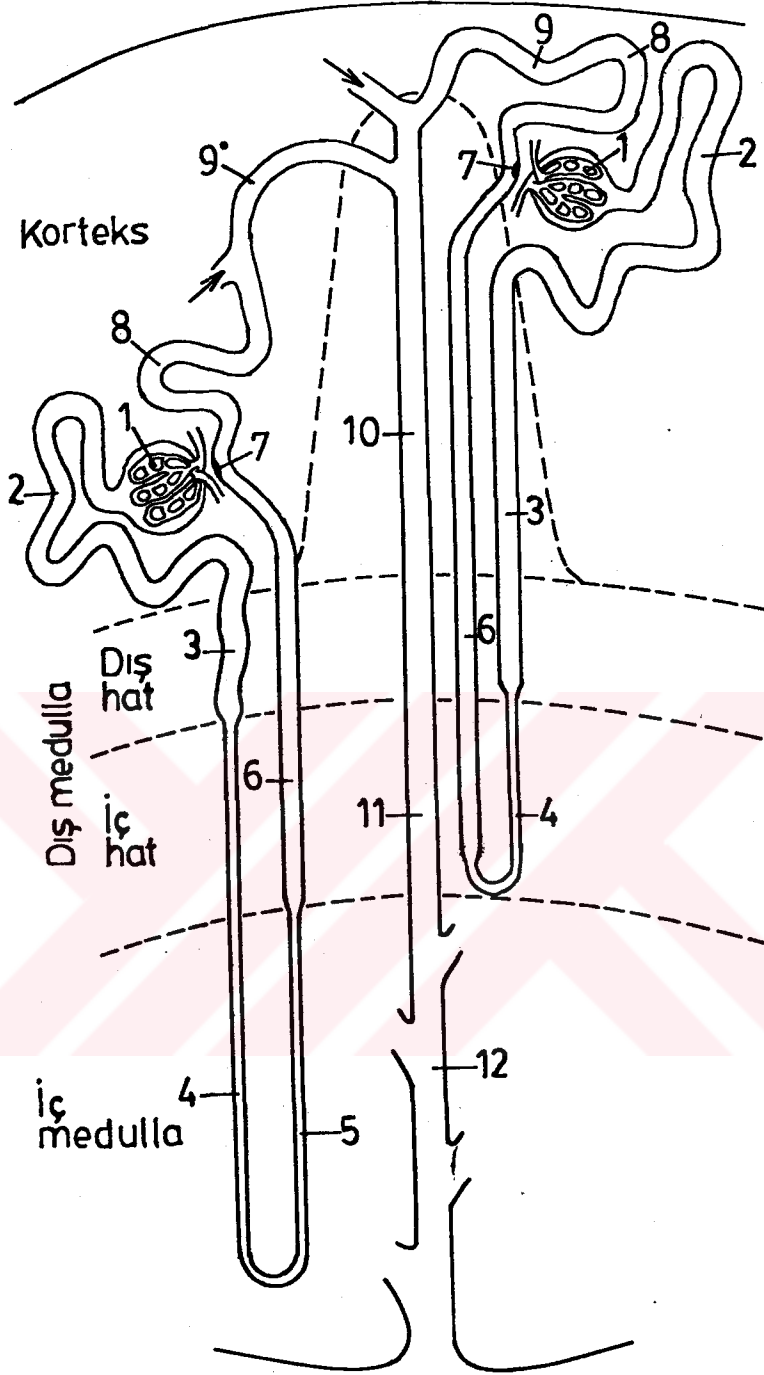
Kortikal toplayıcı kanallar: Toplayıcı kanalın bu segmenti (Şekil 1) medullar ışın bölgesiyle temsil edilir(38). Bu bölgedeki interkalar hücrelerin esas hücrelere oranı % 38-30'dur(18,27,34,44,56,67,72). Bu bölgenin esas hücreleri, mitokondrium ile bağıntısı olmayan bazal membran katlantılarıyla karakterizedir. Halbuki bitişik hücreler arasında lateral interdigityondan yoksundurlar. Apikal yüzleri kısa birkaç mikrovillileri ile birlikte kısmen düzdür. Stoplazmaları çok az sayıda çubuk şeklinde mitokondrium içerir. Nüve genel olarak hücre merkezinde yerleşmiştir ve yuvarlak biçimlidir. Golgi kompleksi ve lizozom benzeri yapılara genellikle rastlanmaz. Stoplazmalarında küçük ve orta boy vesiküller vardır. Tubuler yapıdaki ve büyük boy vesiküller azdır.

İnterkalar hücreler ise aydınlık stoplazmalı (A tipi) ve karanlık stoplazmalı (B tipi) olmak üzere 2 tiptir. İnterkalar hücrelerin hem A hem de B tipi kortikal toplayıcı kanallarda mevcuttur(44,56,67). Ancak toplayıcı kanalların başlangıcında A tipi, medullar ışın bölgesinde ise B tipi interkalar hücreler daha boldur. İki hücre arasında ultrastrüktürel farklılıklar vardır. Her iki tip interkalar hücrede de nüve bazala yakın yerleşmiştir. A tipi interkalar hücrede, apikal bölgede birçok tubülo membran strüktürler vardır ve luminal plazma membranı birçok mikrovilliyeye sahiptir. Bazal ve lateral çıkıntılar ise azdır. B tipi interkalar hücrelerde ise apikal stoplazmada tubülovesiküler strüktürler daha belirgin ve boldur. Apikal yüzeydeki mikroviller ise daha azdır. Bazolateral çıkıntılar daha belirgindir. Her iki tip interkalar hücrenin ortak özellikleri ise şöyledir: Mitokondriumlar

esas hücrelere göre daha bol ve sitoplazmanın her tarafına dağılmıştır. Golgi kompleksleri nüveye lateral olarak yerleşmiştir. Vesiküllerin yoğunluğu esas hücrelere göre daha fazladır ve nüve yakınında büyük vesiküller bulunur.

Dış medullar toplayıcı kanal: Dış medulla, dış ve iç dilime ayrılır (Şekil 1). Bu iki dilimde toplayıcı kanallar esas ve interkalar hücrelerden oluşur. Sığıçanda interkalar hücreler, dış medullanın iki bölgesinde toplayıcı kanal hücrelerinin % 36-40'ını meydana getirirler(18,38,56). Halbuki tavşanda bu bölgede interkalar hücrelerin oranı % 18'dir(34,53,56). Bu bölgenin esas hücreleri ultrastrüktürel yönden, kortikal toplayıcı kanal esas hücrelerine benzer. Dış medullanın dış kısmındaki interkalar hücrelerinin çoğu ve iç kısmındaki hücrelerin tamamı A tipi interkalar hücrelerdir(38). Bu hücreler, kortikal toplayıcı kanallardaki tip A hücrelerine benzerler. Fakat daha az parlak bir stoplazmaya sahiptirler.

İç medullar toplayıcı kanalı: Toplayıcı kanalın bu segmenti iç ve dış medullar arasındaki çizgiden papillar uca iner (Şekil 1). Geleneksel olarak iç medullar toplayıcı kanallar esas hücrelerden ibaret bilinirdi(38). Halbuki iç medullanın 1/3 dış bölgesi % 10 oranda interkalar hücre içerir(9,38). Yine bu bölgede tavşanlarda, interkalar hücre oranı % 1'den daha azdır. İnsanlarda ise bu bölgede interkalar hücreye rastlanmamıştır. İç medullar toplayıcı kanallardaki geri kalan hücreler esas hücrelerdir. İç medulladaki esas hücrelerin ultrastrüktürel görünümü diğer bölgelerdekilerle benzerdir. Fakat bazı farklılıklar vardır. Stoplazmaları daha soluktur. Yuvarlak bir nüveye sahiptirler. Bununla birlikte luminal yüzde mikrovilli uzunluğu ve sayısında bir artma vardır. Bazal katlanmalar papillar tepeye doğru daha az belirgin hale gelir. Sığıçanda iç medullar toplayıcı kanaldaki interkalar hücreleri A tipi hücrelerdir ve bunlar dış medullar toplayıcı kanallardaki A tipi hücrelere benzerler ancak apikal bölgelerinde tubülo vesikül membran strüktürleri daha az belirgindir.

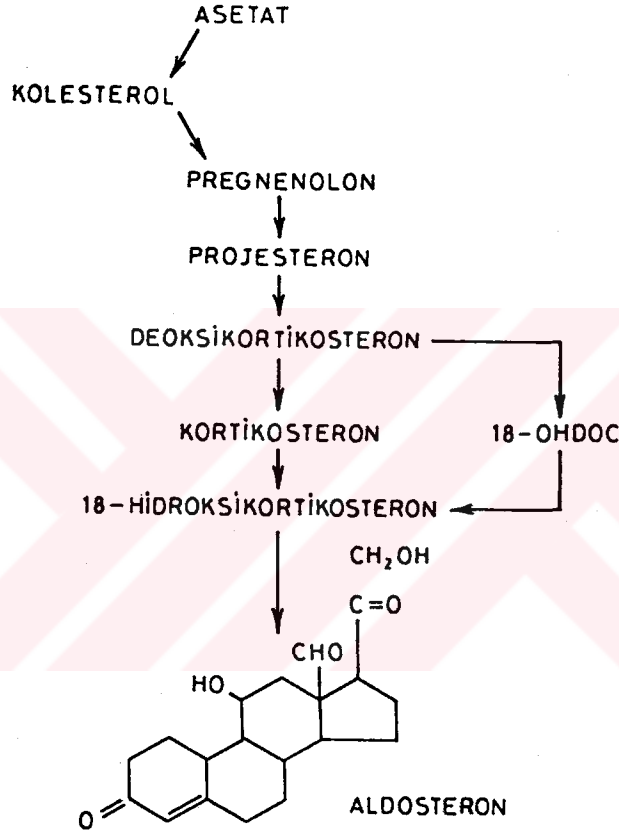


Şekil 1 : Nefron ve toplayıcı kanalların şeması(56). Bu şema toplayıcı sistemle birlikte jukstamedullar ve süperfisiyal nefronları göstermektedir. Korteks içinde bir medullar ışın bölgesi, taralı çizgilerle gösterilmiştir. 1- Bowman kapsülü ve glomerulusu içeren renal korpüskül, 2- proksimal kıvrımlı tübül, 3- Proksimal düz tübül, 4- İnen ince kol, 5- Çıkan ince kol. 6- Distal dik tubül (Kalın çıkan kol), 7- Kalın çıkan kolun son kısmı içinde yerleşmiş makula densa, 8- Distal kıvrımlı tübül, 9- Bağlantılı tübülü 9° bir yay oluşturan Juksta medullar nefronun bağlantı tübülü, 10- Kortikal toplayıcı kanal, 11- Dış medullar toplayıcı kanal, 12- İç medullar toplayıcı kanal.

Aldosteron:

Mineralokortikoid olan aldosteron böbrek üstü bezinin korteksinde zona glomerulosa hücreleri tarafından yapılır(28,42). Steroid hormon (Aldosteron) sentezinin ana hatları şekil 2'de gösterilmiştir(42).

ZONA GLOMERULOZA'DA HORMON SENTEZİNİN ANA HATLARI.



Şekil 2 : Aldosteron sentezinin ana hatları(42)

Aldosteron hormonu vücudun elektrolit ve su dengesinin muhafazasında mutlak gerekli bir hormondur. Aldosteron sodyumun aktif taşınmasını artırır. Böbreklerde tübül sıvısından sodyumun emilerek kana geçirilmesini sağlar. Sodyumun emilmesi, osmotik basınç yaratacağından, aynı oranda suyu emilmesine sebep olur. Vücut kompartmanları arasında elektrokimyasal dengenin muhafazası gerektiğinden, tübül sıvısından böbrek tübül hücresine Na^+ (kasyon) girişi, başka bir kasyonun hücreden çıkmasını ve tübül sıvısına girmesini gerektirir. Bu sebeple tübül sıvısından

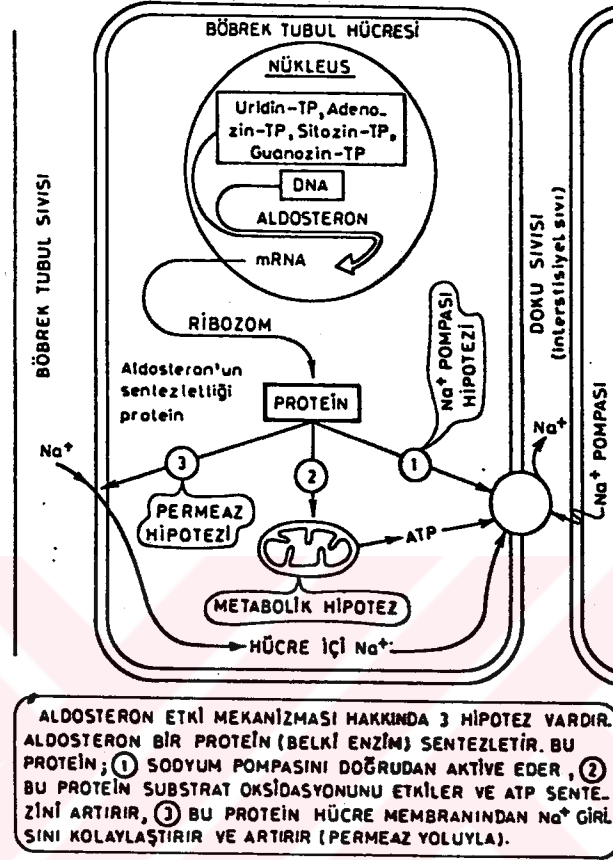
Na^+ emildikçe bunun yerine K^+ ve H^+ katyonları tübül sıvısına verilirler(2,42,75). Aldosteron ter bezlerinden, tükürük bezlerinden ve bağırsak bezlerinden Na^+ çıkarılmasını da azaltır, yani kanda tutulmasını artırır(24,42).

Aldosteron salınmasını arttıran üç etken vardır. Bunlar: 1. kan plazması volümünün azalması, 2. Vücutta Na^+ miktarının azalması, 3. fazla K^+ alınması.

Aldosteron salınmasında 3 esas mekanizma şunlardır:

- 1- Kan plazmasındaki Na^+ ve K^+ miktarı, böbreküstü bezinin aldosteron sentezleyen ve salan hücrelerini doğrudan doğruya etkiler.
- 2- Böbrek jukstaglomerular aparatındaki afferent arteriyollerindeki basınç alıcıları ve makula densadaki Na^+ reseptörleri aldosteron salınmasında şu şekilde rol alır. Böbreğe gelen kan basıncında azalma olunca jukstaglomerular aparat hücrelerinden renin salınır, anjiyotensin I, anjiyotensin II'ye dönüştürülür ve bu madde aldosteron salınmasını arttırır.
- 3- Adenohipofizden salınan adreno-kortiko-tropik hormon (ACTH) böbrek üstü bezinin korteksinde hormon sentezini ve salınmasını kontrol eder. Fakat ACTH'nın aldosteron salgılatma etkisi azdır, önemli değildir.

Aldosteron'un böbrek tübül hücreleri üzerine olan etkisini, bu hücrelerde gerekli enzimleri indükleyerek meydana getirdiği sanılır. Aldosteronun etki mekanizması hakkındaki hipotezler Şekil 3'de gösterilmiştir(42).



Şekil 3 : Aldosteron etki mekanizması hipotezleri

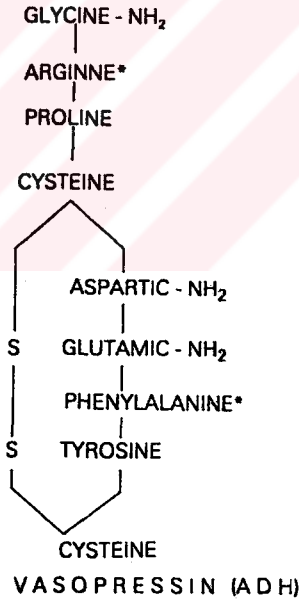
Vazopressin:

Nörohipofiz hormonu olan Vasopressin (Antidiüretik hormon) hipotalamusun nukleus supraoptikusunda bulunan nörosekretorik hücreleri tarafından sentezlenir ve bu nöronların aksonları boyunca akarak nörohipofize gelir. Burada hormon kılcal kan damarlarına verilir(2,42).

Vasopressin nörosekretorik hücrelerde ve salgı vesikülleri içinde nörofizin II adı verilen bir protein ile kompleks kurmuş durumda bulunurlar. Nörofizin II'nin görevinin, hormon molekülleri vesiküllerinden serbest bırakılıncaya kadar bunları bağlı durumda tutmak olduğu sanılır. Hormon salınacağı zaman bir enzim hormon-nörofizin kompleksini çözer(42).

Vasopressin böbreğin idrar toplama kanalı hücrelerini etkiler ve suyun geri emilerek vücutta tutulmasını sağlar. Vücut suyu azalır vasopressin salgınması artar. Vasopressin salgınmasının fizyolojik uyarıcısı, kanın ozmatik basıncıdır. Kanın ozmatik basıncı yükselirse, hipotalamusta bulunan ve ozmatik basınca duyarlı hücreler bu durumda etkilenmekte ve vasopressin salgınmasını uyarmaktadır. Verney (1947) köpekler üzerinde yaptığı deneylerle bu mekanizmayı bulmuştur(42).

İnsanda Vasopressinin kandaki yarı ömrü bir dakika kadardır ve dolaşım kanından uzaklaştırılmasını karaciğer sağlar. Adından anlaşılacağı gibi, vasopressinin kan damarlarını daraltıcı etkisi de vardır. Fakat ancak yüksek dozda bu etki ortaya çıkar. Kandaki derişimi bariz bir vazopressör etki yaratmaz. Bu nedenle, Vasopressinin vazopressör etkisi farmakolojiktir. Hipotalamusun ADH salgılayan bölgesinde yahut hormonu nörohipofize götüren sinir yollarında meydana gelen herhangi bir zedelenmede, diabetes insipidus denilen bir hastalık meydana gelir ve idrar miktarı çok artar(2,42).



Solunum Asidozu:

Vücutta, hipoventilasyondan ileri gelen bir CO_2 ve H_2CO_3 yığılışı vuku bulur. Kanda karbonik asit artması sonucu bikarbonat: karbonik asit oranı azalır ve pH değeri düşer. Bu asidozlarda duruma göre, akut ya da daha seyrek olarak kronik gidişli olurlar.

Solunum asidozlarının akut şekillerinde şu bulgular elde edilir. pH düşüşü (pH 7.0 ve daha aşağı). Serum elektrolitleri normaldir; fakat bazan potasyum bir miktar yükselebilir. Bununla beraber, kronik şekillerde

böbrekler HCO_3^- tutulabildiklerinden pH yükselir, buna bağlı olarak da serum Cl miktarı azalır ve Na^+ ve K^+ miktarları biraz yükselir(75).

Buradaki kompensasyon mekanizması şöyle çevrelenebilir: CO_2 akciğerlerde yeter derecede atılamadığından iş böbreğe düşer, idrarla H^+ ve NH_3 atılışını arttırır ve büyük miktar HCO_3^- 'ün kana emilmesine çabalar.

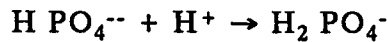
Vücudun asit, baz dengesinde en önemli rolü böbrek üstlenmiştir. pH 5-8 arasında değişen idrarla, fazla asitleri ve yerine göre bazları atan böbrek, böylece ekstrasellüler sıvının $[\text{HCO}_3^-]$ 'ünün düzenlenmesini denetlemekle hidrojen iyon konsantrasyonunu yani pH değerini korur.

H^+ iyonu vücuttan böbrekle idrar içinde başlıca üç bileşik halinde uzaklaştırılır(75).

- 1- Zayıf organik asitler halinde: Her organik asit anyonu, kuvvetli bir baz olduğundan, bir H^+ tutar ve pek az dissosiyeye olur:



- 2- Primer fosfat halinde: Sekonder fosfat halinde tubülülere geçen bir fosfat bir H^+ alarak daha asid olan primer fosfat haline geçer:

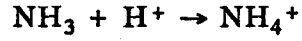


Böylece, önce elektriksel dengede olduğu bir katyonu ortama bırakır. Bu sabit katyonların yerine ayın sayıda H^+ iyonu verme olayı da böbreğin önemli fonksiyonudur. Şöyle özetlenir. Böbreğin tubül hücrelerinde metabolizma sonucu hasil olan karbondioksit, karbonik anhidraz katalizi ile H^+ ve HCO_3^- verir:



Buradaki H⁺ tubülus hücrelerinden tubül boşluğuna geçer, buna karşı bir Na⁺ buradan tubülus hücrelerine döner ve tubül hücrelerinde biraz önce hasıl olan HCO₃⁻ ile beraber kana emilir; buna göre her HCO₃⁻'un kana emilişi, bir H iyonunun tubül boşluğuna geçişine eşittir ki, bu da extrasellüler sıvıya girmiş olan her sabit anyonlu asidin o sıvıya verdiği her H⁺'i karşılamak üzere böbrek, bir H⁺ iyonu salgılar.

- 3- Amonyum halinde: Tubüllerden filtrata verilen gaz amonyak H⁺ bağlar, amonyum olur:



GEREÇ VE YÖNTEM

150-180 gr ağırlığında 3 aylık erkek Wistar sıçanlardan 8 tanesi bir grup teşkil etmek üzere 4 grup yapıldı.

Grup I kontrol olarak kullanıldı. Grup II'ye intramuskuler olarak 0,1 U: 0,1 ml Vasopressin (Sandoz) 7 gün süre ile enjekte edildi. Grup III'e intraperitoneal yoldan 100 gr ağırlığı 2 µg aldosteron % 5'lik izotonik etanol içinde çözüldürülmüş olarak 10 gün süre ile enjekte edildi. Grup IV'e ise sıçanlar cam fanus içinde % 10 CO₂ % 30 Oksijen ve % 60 Nitrojen içeren gaz tüplerinden dakikada 15 cm³ olmak üzere 4 saat süre ile solutuldu. Bütün deney gruplarına ait sıçanlar özel sıçan yemi ile beslendi. Su içimleri serbest bırakıldı. Enjeksiyon yapılan hayvanlar son enjeksiyondan sonra metabolik kafeslere alınarak 24 saatlik idrarları toplandı. Nembutal anestezisi ile hayvanlar bayıltıldı. Abdominal aorttan uygun bir enjektörle kan alındıktan sonra böbrekleri çabuk bir şekilde çıkarılarak, keskin bir jilette korteks, dış medulla ve iç medulla bölgeleri ayrıldı. Daha sonra her bölge 1 mm³'lük parçalara bölündü. Parçalar hemen Soransen'in pH 7,4 olan Fosfat tamponu ile hazırlanan % 3'lük Glutaraldehid (TAAB) ile bir saat fikse edildi. Daha sonra 1 saat Fosfat tamponunda yıkanan parçalar Zettergvist'in Veronal asetat tamponu ile tamponlanmış pH 7,2 olan % 1 OSO₄ (TAAB)'te 1 saat ikincil olarak fiske edilip, yükselen aseton serilerinden geçirilerek suyu giderildikten sonra Vestopal W gömme orta-

mına alındı. Bu parçalardan Reichert UM₂ ve UM₃ ile 500-700 A°'lük kesitler bakır gritler üzerine alınıp Uranyl acetate ve Reynold'un Kurşun sitrat boyaları ile ikili boyama yapıldı(19). Bu gritler üzerindeki kesitler Zeiss EM9 S2 ve Zeiss EM10 elektron mikroskopları ile incelendi. Morfolojik değişiklikler mikrograflarla saptandı.

Alınan idrar örnekleri her sıçan için ayrı ayrı ölçüldü ve Na⁺, K⁺ tayinleri Hitachi 717 Otoanalizerle yapıldı. Kan örneklerinde ise plazmada Na⁺, K⁺ ölçümleri Corning 480 Flame photometer ile yapıldı. Grup IV'den ise kan örneklerinden pH tayini yapıldı.



B U L G U L A R

Deney gruplarına ait sıçanların böbreklerinin kortikal, dış ve iç medullalarına ait kesitlerde toplayıcı kanallar incelendi (Şekil 1). Elektron mikroskopunda toplayıcı kanalların esas ve interkalar hücrelerden oluştuğu görüldü (Resim 1,3,5,12). Yalnız bu hücreler oran bakımından kortikal, dış ve iç medullar toplayıcı kanallarda farklılıklar gösteriyordu. Kortikal toplayıcı kanalda interkalar hücre oranı esas hücrelere göre % 35-40 iken, dış medullar segmentte % 30'lara ve iç medullar segmentte % 10'lara düşüyordu. İç medullanın daha iç bölümlerinde (papillaya doğru) interkalar hücrelere rastlamadık (Resim 9).

Kontrol sıçanlarda kortikal toplayıcı kanallar esas ve interkalar hücrelerden oluşmuştu (Resim 1,3). Esas hücreler strüktürden fakir bir görünümdeydi. Nüve hücre apikaline yakın olarak yerleşmişti. Yuvarlağımsı veya ovaldi. Apikal yüzdeki mikrovilliler çok kısa ve seyrekti. Bazal membran katlanmaları iyi gelişmişti. Ancak mitokondri ile ilişkileri yoktu. Mitokondri az, oval şekilli ve her tarafa dağılmıştı. Golgi kompleksi ve lizozom benzeri yapılar pek fazla dikkat çekmiyordu. Apikal stoplazmada küçük ve orta boy vesiküller vardı. Tubüler yapıdaki ve büyük vesiküller azdı (Resim 4).

İnterkalar hücrelerin ise 2 farklı tipini gözledik. Bunlara A ve B tipi interkalar hücreler dedik. Her iki tipde esas hücrelere göre daha bol mitokondriumları ile daha yoğun stoplazmalarıyla ve nüvelerinin bazala yakın yerleşmeleriyle ayırd edildi. Golgi kompleksleri nüve lateraline yerleşmişti. Apikal stoplazmaları daha bol vesikül içeriyordu. İki tip interkalar hücreyi birbirinden şu şekilde ayırd ettik. Tip A daha bol mikrovilli içeriyordu ve mikrovilli boyları uzundu (Resim 2). Tip B ise daha karanlık stoplazması ve bazo lateral membran katlanmalarının daha fazla olmasıyla dikkat çekiyordu (Resim 4). Bu bölgede interkalar hücrelerin B tipi daha boldu.

Dış medullar toplayıcı kanallarda yine esas ve interkalar hücrelerden oluşmuştu (Resim 5). Bu bölgenin esas hücreleri, kortikal toplayıcı kanaldaki esas hücrelere benziyordu. İnterkalar hücrelerin ise her iki tipi mevcuttu. Bu hücrelerde kortikal toplayıcı kanal interkalar hücrelerine benzerlik gösteriyorlardı (Resim 6,7,8). Dış medullar toplayıcı kanallarda A tipi interkalar hücre sayısı B tipinden daha fazlaydı.

İç medullar toplayıcı kanallarda, dış medullaya yakın bölgesi hariç tutulursa yalnızca esas hücrelerden oluşmuştu (Resim 9). Bu bölgenin esas hücreleri diğer toplayıcı kanallardan apikal yüzlerinde daha sık mikrovillileri, bazal membran katlanmalarının daha az oluşu, bitişik hücrelerle interdigitasyonunun az oluşu ve daha az mitokondri içermesi ile ayırt edildi (Resim 10,11). İnterkalar hücrelerin ise yalnızca A tipine dış medullaya yakın yerlerde rastladık. Bu A tipi interkalar hücrede diğer bölgelerdeki interkalar hücrelerin A tipine benziyordu. Ancak mikrovillileri daha uzundu (Resim 12).

10 gün aldosteron uyguladığımız sıçanlarda kortikal toplayıcı kanallarda genel olarak esas hücreler hipertrofik bir görünümdeydi (Resim 13,14,17,18). Kontrollerle kıyaslandığında bazal ve lateral hücre membran katlanmalarında aşırı bir artış vardı. Özellikle bazal hücre membran katlanmaları hücre boyunun yarısına yakın çok derin katlanmalar gösteriyordu (Resim 13,15,16,20,21). Mitokondriumlarda belirgin hiperplazi dikkati

çekiyordu (Resim 13). Bazı hücrelerde hiperplaziyle beraber mitokondriyal dejenerasyon görüldü. Bu dejenerasyonlar hipertrofiyle birlikte yer yer krista kaybı ve vakualizasyon artışı şeklindeydi (Resim 16). Bu hücrelerde fazlaca artmış polysomlar görüldü. Stoplazmada bulunan vesiküllerde sayı ve büyüklük bakımından herhangi bir farklılık gözlenmedi. Bazı esas hücrelerin apikal stoplazmaları ise lümeneye doğru oldukça geniş çıkıntılar yapmıştı. Hipertrofik bölge olarak nitelendirdiğimiz bu sahalar strüktür yönünden oldukça fakirdi (Resim 17,18). Kontrollerle kıyaslandığında esas ve interkalar hücre oranlarında mevcut kesitlerimizde sayısal bir farklılık göze çarpmadı. Esas hücreler yanında interkalar hücrelerde de morfolojik değişiklikler gözlemlendi. İki tip interkalar hücreden B tipinde belirgin mitokondrium artışı dikkati çekti (Resim 13,14). B tipi interkalar hücrelerin geniş ve dar apikal yüzeyli farklı 2 morfolojik şeklini gördük (Resim 13,14,19) A ve B tipi interkalar hücrelerin apikal hücre membranlarında gözlenen mikrovilluslarda sayısal ve morfolojik bir değişiklik gözleyemedik (Resim 14,22). Ancak B tipi interkalar hücrelerin bazal ve lateral hücre membran katlanmalarında belirgin bir artış vardı (Resim 14).

4 saat CO₂ soluttuğumuz sıçanlarda böbrek dış medullar toplayıcı kanallarda, esas hücrelerin morfolojik görünüşlerinde hiçbir değişikliğe rastlayamadık. İnterkalar hücrelerin A tipinde ise önemli morfolojik değişimler vardı. Kontrol sıçanlarla karşılaştırıldığında A tipi interkalar hücrelerde aşırı şekilde mikrovilli artışı dikkati çekiyordu (Resim 23). Yer yer bazılarında mikrovilli son derece artmıştı ve brush-border yapısı gösteriyordu (Resim 24). Apikal stoplazmada bulunması gereken coated ve tubuler vesiküllerin sayısında belirgin bir azalma mevcuttu (Resim 25). Lateral ve bazal hücre membran katlanmalarında herhangi bir değişiklik yoktu. B tipi interkalar hücrelerde ise morfolojik herhangi bir değişikliğe rastlamadık (Resim 26).

7 gün Vasopressin uyguladığımız sıçanlarda böbrek iç medullar toplayıcı kanallarında küçük büyütmelemlerde esas hücreler hipertrofik bir görünümdeydi (Resim 27,34). İnterstitiel sahalarda ise ödem dikkati çekti(28). Hücrelerde aşırı vesikül artışı vardı (Resim 28,30,31,32). Büyük

büyütmelerde ise hücrelerin lateral yüzlerindeki intersellüler aralıklarda genişlemeler ve interdigitasyon artışları görüldü (Resim 29). Bazal hücre membranı katlanmalarında da belirgin bir artış vardı (Resim 28,31). Apikal hücre membranlarında yer yer pinositotik çöküntülere ve bunlara yakın apikal stoplazma içinde sayıca artış gösteren pinositotik vesiküllere rastlandı. Bunların yanında stoplazma içinde her yere dağılmış yer yer büyük vesiküller görüldü. Bu vesiküllerden bazılarının içi boştu ve hiçbir elektron densite göstermeyen bir görünümdeydi. Bazı büyük vesiküllerin içinde ise bir bölgede toplanmış elektron yoğun bir materyal içerdikleri görüldü (Resim 30,31,32). Golgi kompleksi çok iyi gelişmişti ve stoplazma içinde golgiye yakın sahalarda pek çok golgi vesikülleri gözlemlendi (Resim 33). Stoplazma içinde yer yer sekonder lizozomlara rastlandı (Resim 31). Mitokondriumlarda kontrol gruplarla karşılaştırıldığında belirgin bir hiperplazi dikkati çekiyordu. Yer yer bu mitokondriumların değişik görünümüne rastlandı (Resim 28,32). Esas hücreler yanında interkalar hücrelerde de morfolojik değişiklikler gözlemlendi. Bu hücrelerde genelde hipertrofik bir görünümdeydiler. Bunun neticesi olarak apikal hücre stoplazması lümenine doğru şişkinleşmişti ve bu sahalarda strüktürden oldukça fakir bir görünümdeydi. Apikal yüzeyde mikrovilliler yer yer kaybolmuştu. Bu bölgelerde mitokondriumlar bulunmuyordu. Stoplazmada mitokondriumlar mikrovillilerin bulunduğu apikal stoplazmada ve bazal stoplazmada belirgin kutuplaşmalar gösteriyordu (Resim 34,35).

Kontrol ve deney hayvanlarından deney sonunda alınan idrar örneklerinde Na^+ , K^+ değerleri ile idrar miktarları şu şekilde bulunmuştur (Tablo 1).

Kontrol sıçanlarda Na^+ değeri $1,17 \pm 0,27$ mEq/gün, K^+ değeri $0,31 \pm 0,12$ mEq/gün iken, Aldosteron uyguladığımız sıçanlarda Na^+ değeri anlamsız olarak $1,02 \pm 0,13$ mEq/gün düşmüş, K^+ değeri ise $1,22 \pm 0,3$ mEq/gün olarak anlamlı şekilde yükselmişti.

Vasopressin uyguladığımız sıçanlarda ise Na^+ değeri $1,10 \pm 0,09$ mEq/gün ve K^+ değeri $0,32 \pm 0,07$ mEq/gün olarak bulunmuş ve anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Günlük idrar miktarları ise kontrol sıçanlarda $9,8 \pm 0,4$ ml iken aldosteron uygulananlarda $8,7 \pm 0,7$ ml bulunmuş ve anlamlı olarak değişmemiştir. Vasopressin uygulananlarda ise anlamlı olarak $5,1 \pm 0,6$ ml'ye düşmüştür.

Plazma örneklerinde ise Na^+ ve K^+ değerleri şöyle bulunmuştur (Tablo II).

Kontrol sıçanlarda Na^+ $143,5 \pm 1,19$ mEq/L, K^+ değeri $5,3 \pm 0,10$ mEq/L iken, aldosteron uyguladığımız sıçanlarda Na^+ değeri anlamlı olarak $146,6 \pm 0,91$ mEq/L yükselmiş ve K^+ değeri anlamlı olarak $3,9 \pm 0,38$ mEq/L düşmüştür.

Vasopressin uyguladığımız sıçanlarda ise Na^+ değeri $143,1 \pm 1,0$ mEq/L, K^+ değeri $5,3 \pm 0,17$ olarak bulunmuştu ve her iki değerde anlamlı olarak değişmemiştir.

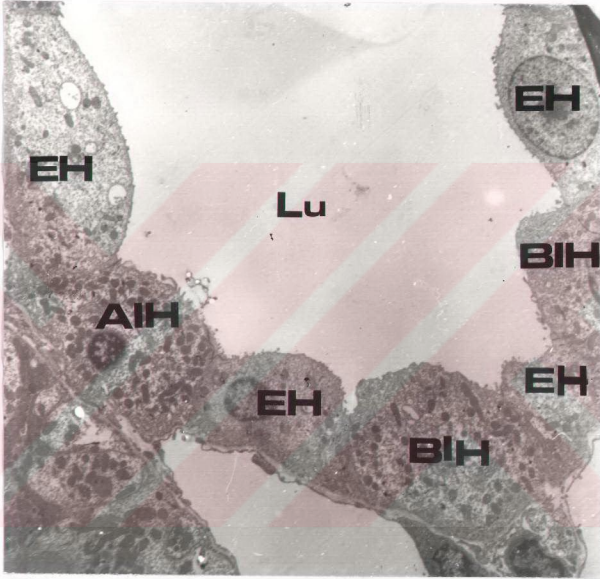
Kontrollerde kan plazmasınının pH değeri 7,4 iken CO_2 solutulan grupta pH 6,9'a düşmüştür.

Tablo I : Kontrol, aldosteron ve Vasopressin uygulanmış sıçan gruplarında idrarda Na⁺ ve K⁺ değerleri ile günlük idrar miktarları

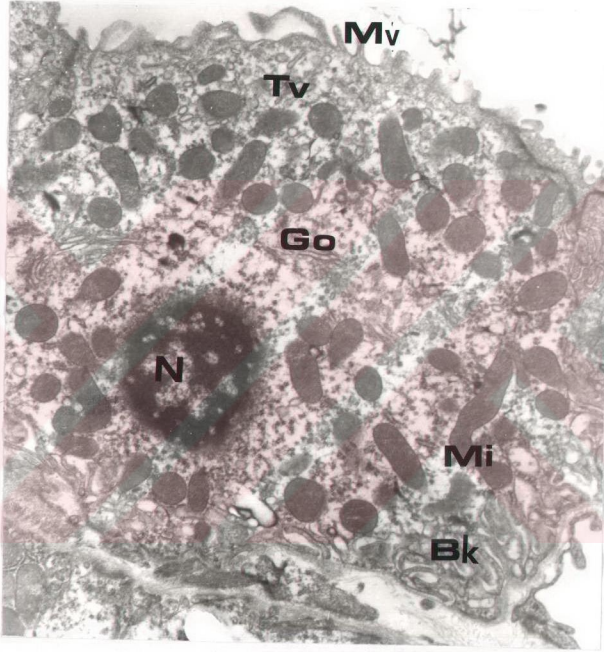
	<i>Kontrol grubu</i>	<i>Aldosteron Uygulanmış grup</i>	<i>Vasopressin Uygulanmış grup</i>
Na mEq/gün	1,17±0,27	1,02±0,13	1,10±0,09
K mEq/gün	0,31±0,12	1,22±0,38 p<0,001	0,32±0,07
günlük idrar ml miktarı	9,8±0,4 mL	8,7±0,7 mL	5,1±0,6 mL p<0,001

Tablo II : Kontrol, aldosteron ve Vasopressin uygulanmış sıçan gruplarında plazma Na⁺ ve K⁺ değerleri

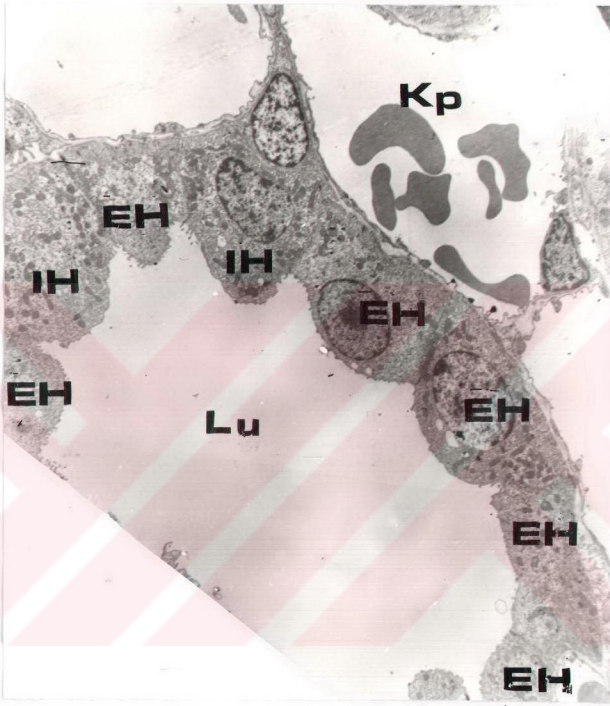
	<i>Kontrol grubu</i>	<i>Aldosteron Uygulanmış grup</i>	<i>Vasopressin Uygulanmış grup</i>
Na mEq/L	143,5±1,19	146,6±0,9 p<0,05	143,1±1,0
K mEq/L	5,3±0,10	3,9±0,37 p<0,05	5,3±0,17



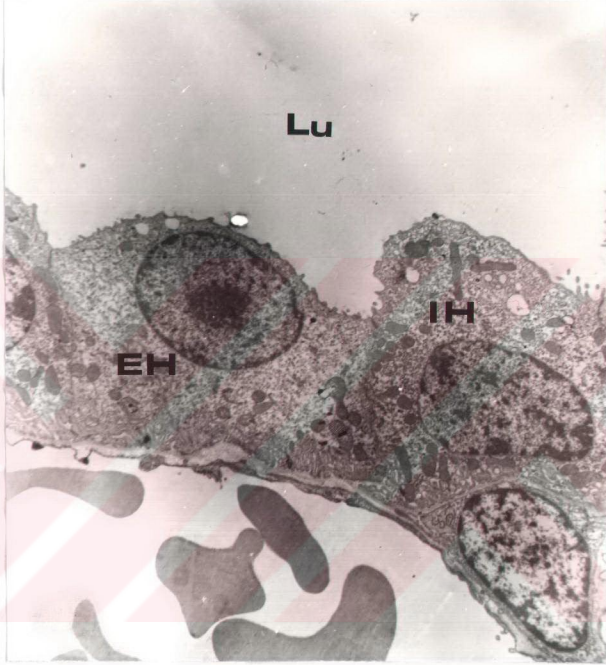
Resim 1. Kontrol sıçanlarda böbrek kortikal toplayıcı kanalında esas ve interkalar hücreler. Esas hücre (EH), A tipi interkalar hücre (AIH), B tipi interkalar hücre (BIH), Lümen (Lu) x2250.



Resim 2. Kontrol siçanlarda kortikal toplayıcı kanalda A tipi interkalar hücre. Mikrovilli (Mv), Golgi kompleksi (Go), Bazal katlantı (Bk), Mitokondriumlar (Mi), Nukleus (N), tubulovesiküller (Tv) x7800.



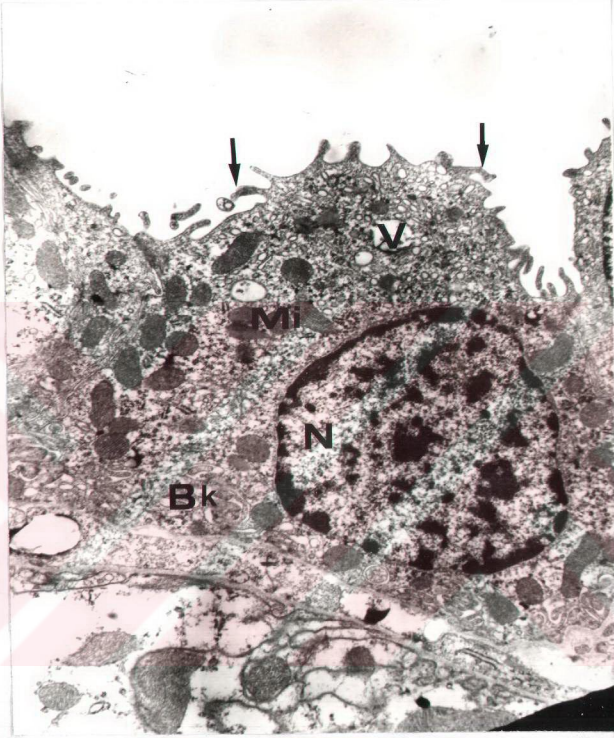
Resim 3. Kontrol sıçanlarda kortikal toplayıcı kanalda esas ve interkalar hücreler. Esas hücre (EH), İnterkalar hücre (IH), Kapiller (Kp), Lümen (Lu) x2150.



Resim 4. Kontrol sıçanlarda kortikal toplayıcı kanalda Esas ve B tipi İnterkalar hücre. İnterkalar hücre mitokondriumların, vesiküllerin bolluğu ve nukleusun bazala yerleşmesiyle ayırdediliyor. Esas hücre (EH), interkalar hücre (IH), Lümen (Lu)
x5400.



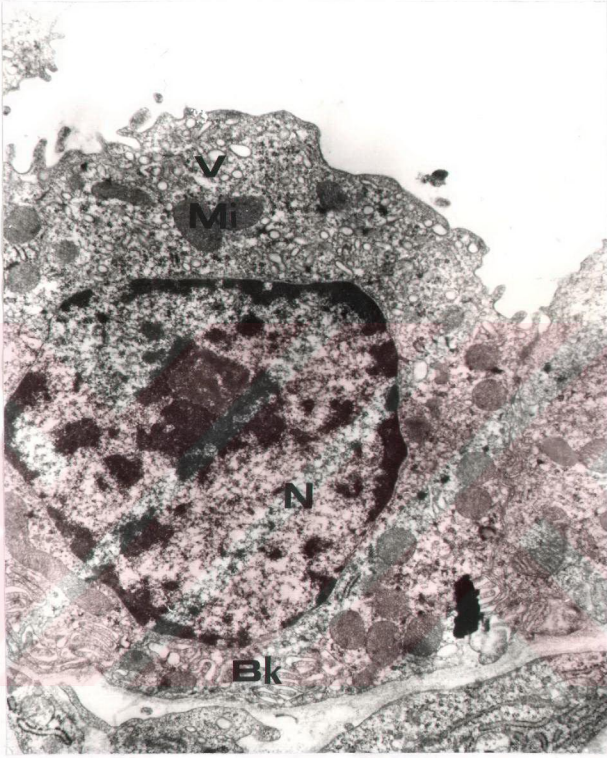
Resim 5. Kontrol sıçanlarda böbrek dış medullar toplayıcı kanalında esas ve interkalar hücreler. Esas hücre (EH), İnterkalar hücre (IH) x2500.



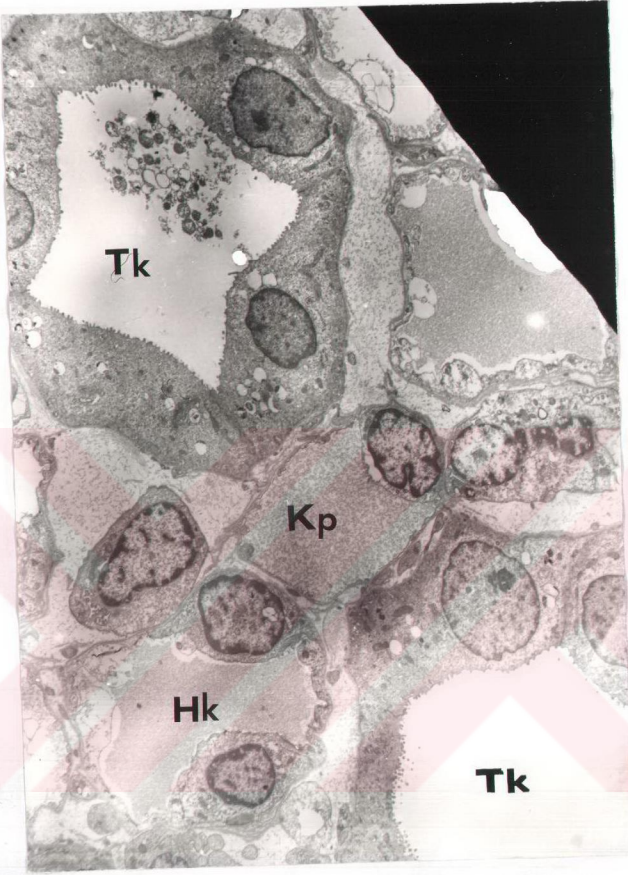
Resim 6. Kontrol sıçanlarda dış medullar toplayıcı kanalda A tipi interkalar hücre. Mikrovillilerinin uzunluğu, nükleusunun bazale yerleşmesi, apikaldeki vesiküllerin ve mitokondriumların bolluğu ve bazal hücre membran katlantılarının az oluşu ile esas hücreden farklılık gösteriyor. Mikrovilli (→), Mitokondriumlar (Mi), Nükleus (N), Vesikül (V), Bazal katlantı (Bk) x8000.



Resim 7. Kontrol sıçanlarda dış medullar toplayıcı kanalda A tipi interkalar hücrenin apikal bölgesi görülüyor. Mikrovilli (→), Mitokondriümlar (Mi), Nükleüs (N), Tubulovesiküller (Tv) x20000.



Resim 8. Kontrol sıçanlarda dış medullar toplayıcı kanalda B tipi interkalar hücre. A tipinden apikal membranın daha düz olması, vesiküllerin bol ve bazal katlantıların daha fazla olmasıyla ayırd ediliyor. Nukleus (N), Bazal katlantı (Bk), Mitokondriyumlar (Mi), Vesiküller (V) x10000.



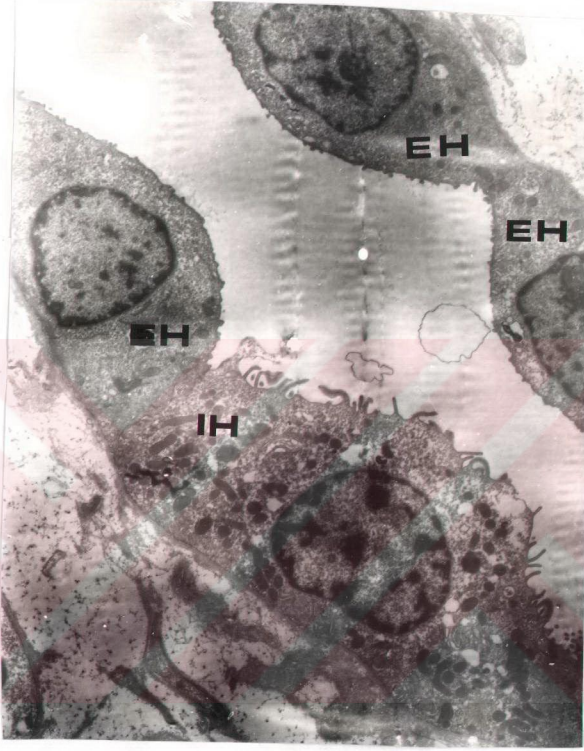
Resim 9. Kontrol sıçanlarda böbrek iç medullar toplayıcı kanalların görünüşü. Toplayıcı kanal (Tk), Henle kangalı (Hk), Kapiller (Kp) x1600.



Resim 10. Kontrol sıçanlarda iç medullar toplayıcı kanalın sadece esas hücrelerden oluştuğu görülüyor
x4000.



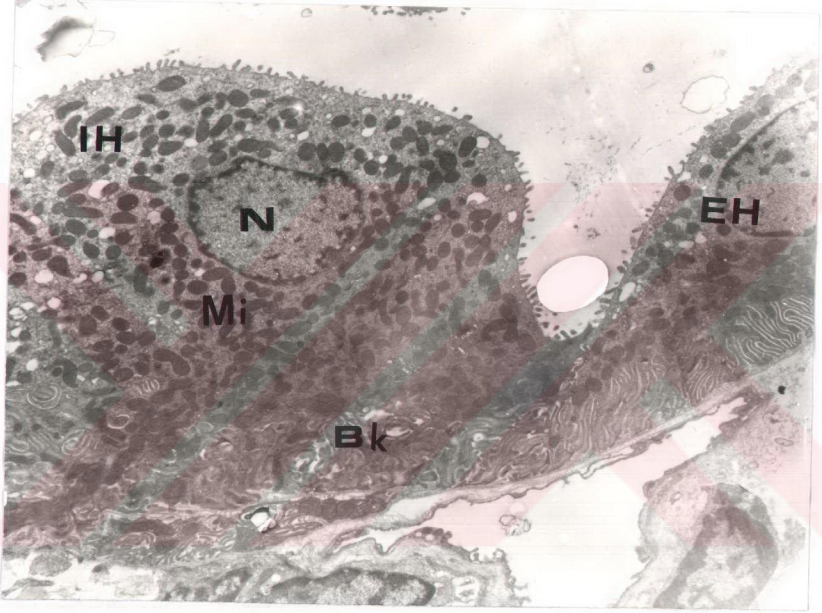
Resim 11. Kontrol sıçanlarda iç medullar toplayıcı kanalda esas hücreler. Mikrovillilerinin, kortikal ve dış medullar kanallardaki esas hücelere göre daha uzun ve sık olduğu, bazal ve lateral hücre membran katlantılarının daha az olduğu dikkati çekiyor. Nukleus (N), Mikrovilli (→), Bazal katlantı (Bk) x6300.



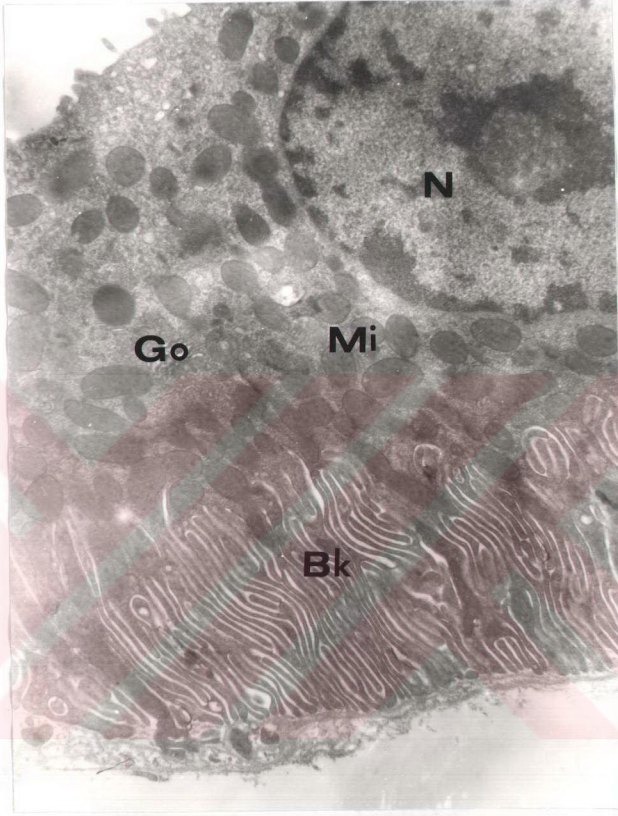
Resim 12. Kontrol sıçanlarda iç medullar toplayıcı kanalın dış medullaya yakın bölgesinden bir görüntü. Kanalda esas hücrelerin arasında sadece bir tek A tipi interkalar hücre gözleniyor. Esas hücre (EH), interkalar hücre (IH) x3150.



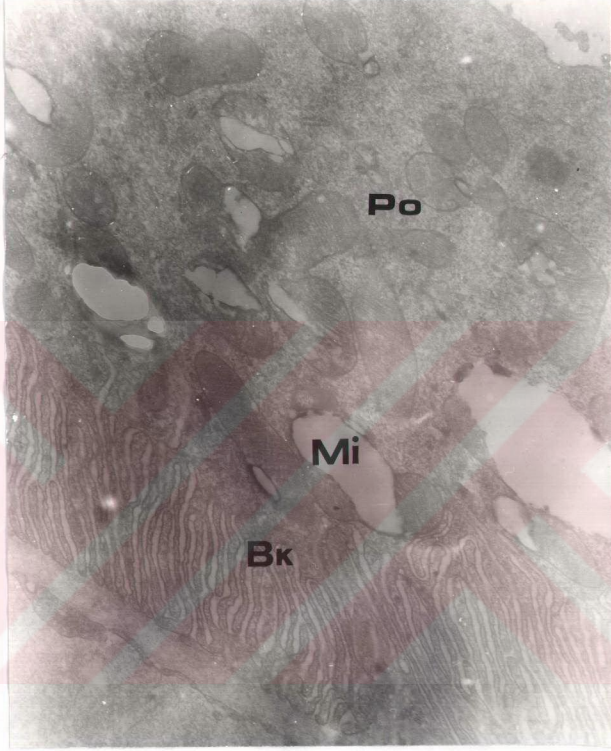
Resim 13. Aldosteron uygulanan sıçanlarda kortikal toplayıcı kanalda, esas hücrelerde ve bir B tipi interkalar hücrede hipertrofi, bazolateral hücre membran katlanmalarında aşırı artış ve mitokondriumlarda hiperplazi gözlenmekte. B tipi interkalar hücrenin geniş apikal yüzeyi görülmektedir. Esas hücre (EH), B tipi interkalar hücre (IH), Bazal katlantı (Bk)
x1600.



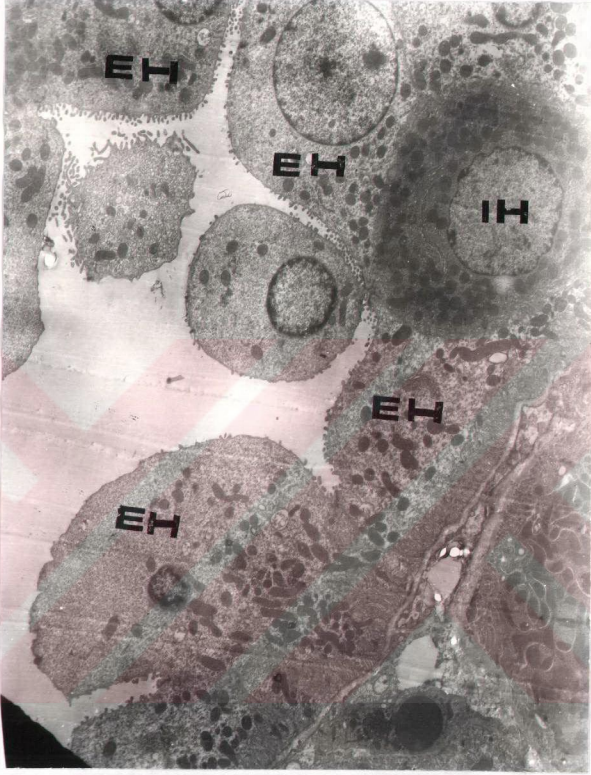
Resim 14. Aldosteron uygulanan sıçanlarda kortikal toplayıcı kanalda geniş apikal yüzeyli B tipi interkalar hücre ve sağında esas hücre görülüyor. Her iki hücrede de bazal hücre membran katlanmalarındaki artışlar ve mitokondriumlarda hiperplazi dikkati çekiyor. İnterkalar hücre (IH), Esas hücre (EH), Nukleus (N), Bazal katlantı (Bk), Mitokondriumlar (Mi)
x4000.



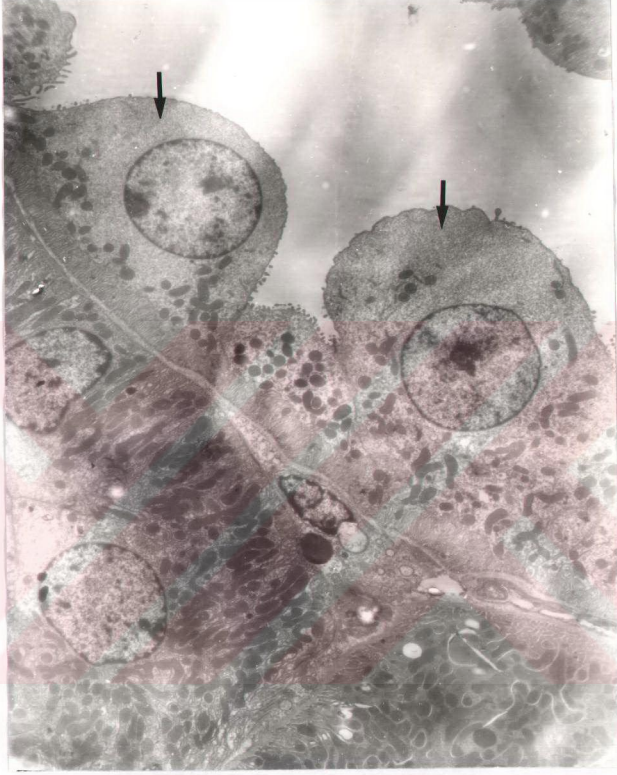
Resim 15. Aldosteron uygulanan sıçanlarda kortikal toplayıcı kanalda bir esas hücrede, hücre boyunun yarısına yakın bazal hücre membran katlanmaları görülüyor. Nukleus (N), Mitokondriumlar (Mi), Golgi kompleksi (Go), Bazal katlantı (Bk)
x10000.



Resim 16. Aldosteron uygulanan sıçanlarda kortikal toplayıcı kanal esas hücresinde, mitokondriumlarda dejenerasyon ve vakuolizasyon görülüyor. Mitokondriumlar (Mi), Bazal katlantı (Bk), Polysom (Po) x16000.



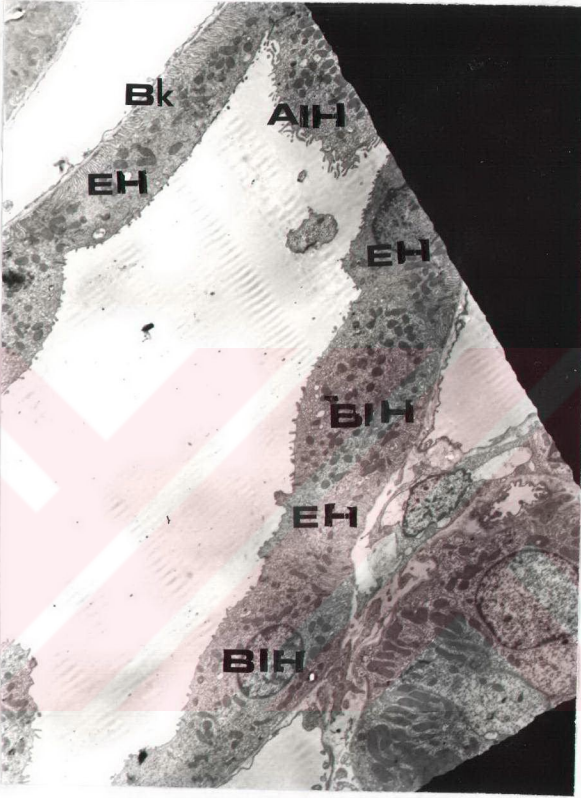
Resim 17. Aldosteron uygulanan sıçanlarda kortikal toplayıcı kanalda, hipertrofik esas hücreler ve B tipi interkalar hücre görülüyor. Esas hücre (EH), B tipi interkalar hücre (IH)
x2500.



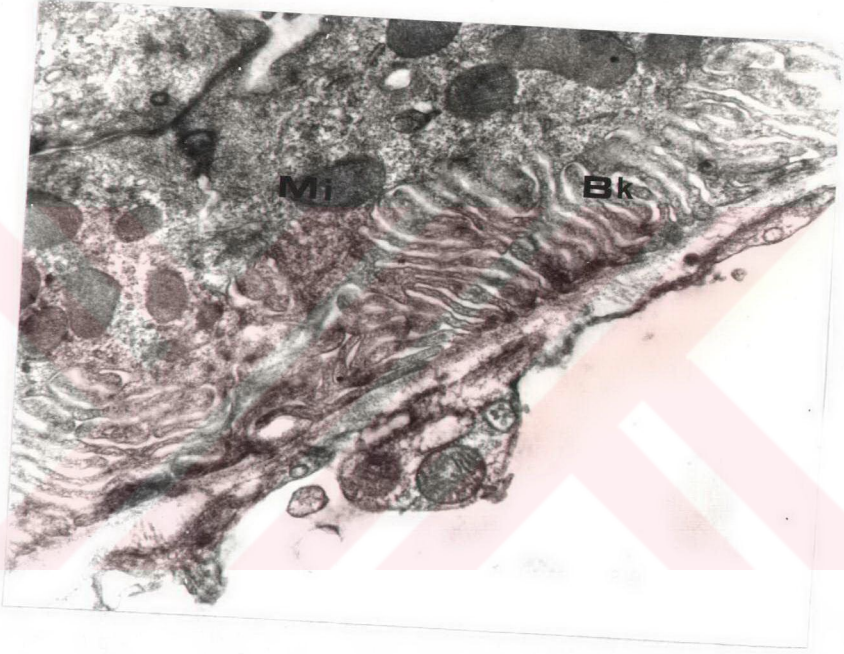
Resim 18. Aldosteron uygulanan sıçanlarda kortikal toplayıcı kanalda, strüktürden fakir apikal yüzleriyle esas hücreler (→) x2500.



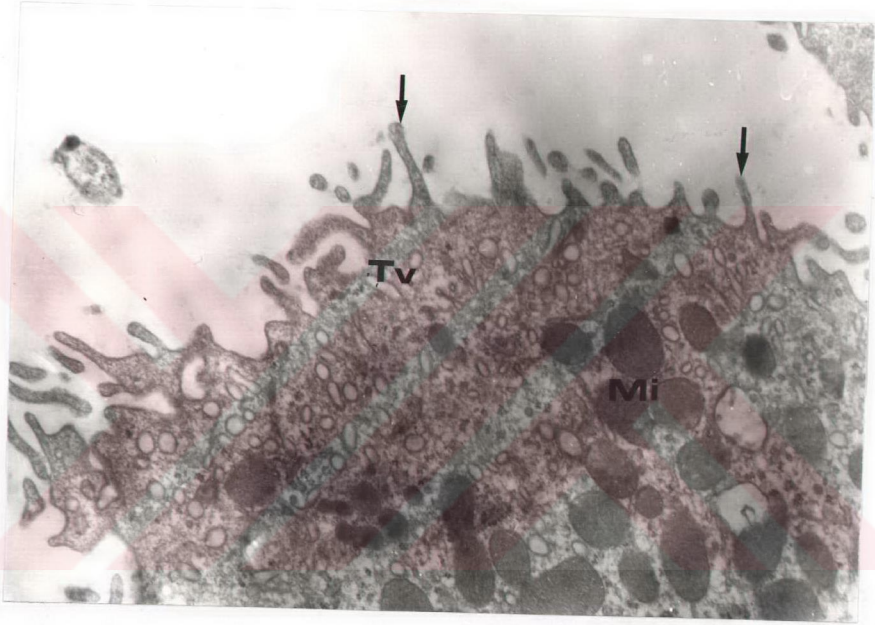
Resim 19. Aldosteron uygulanan sıçanlarda kortikal toplayıcı kanalda, dar yüzü iki B tipi interkalar hücre ve esas hücreler. Esas hücre (EH), interkalar hücre (IH) x2500.



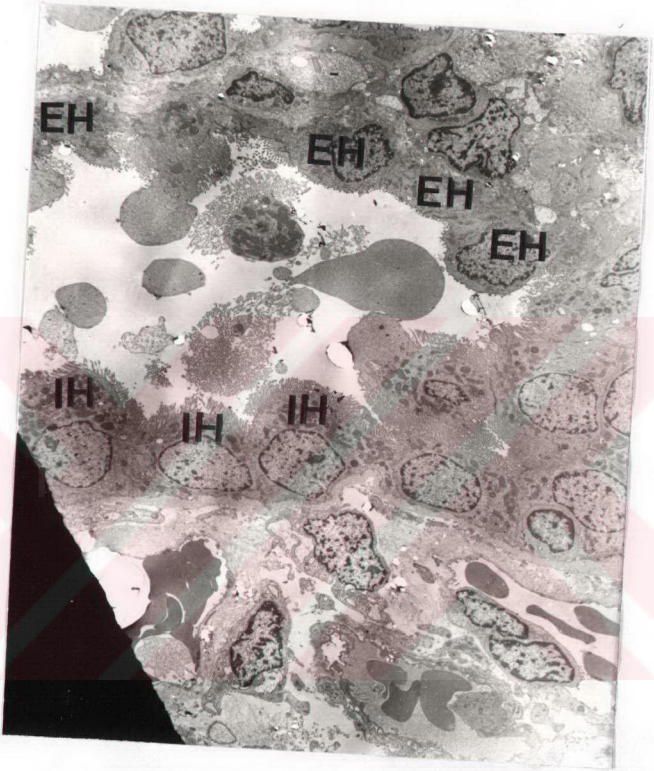
Resim 20. Aldosteron uygulanan sıçanlarda kortikal toplayıcı kanalda, esas hücreler ve A ile B tipi interkalar hücreler. Esas hücrelerde derin bazal hücre membran katlanmaları dikkati çekiyor. Esas hücre (EH), A tipi interkalar hücre (AIH), B tipi interkalar hücre (BIH), Bazal katlantı (Bk) x2000.



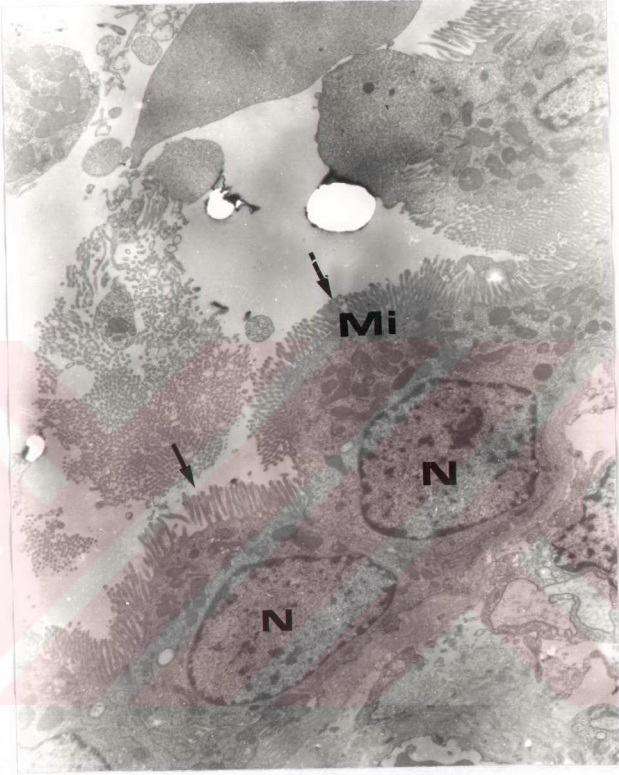
Resim 21. Aldosteron uygulanan sıçanlarda kortikal toplayıcı kanalda, esas hücre boyunun yarısına kadar derin bazal hücre membran katlantıları görülüyor. Bazal katlantı (Bk), Mitokondriümlar (Mi) x16000.



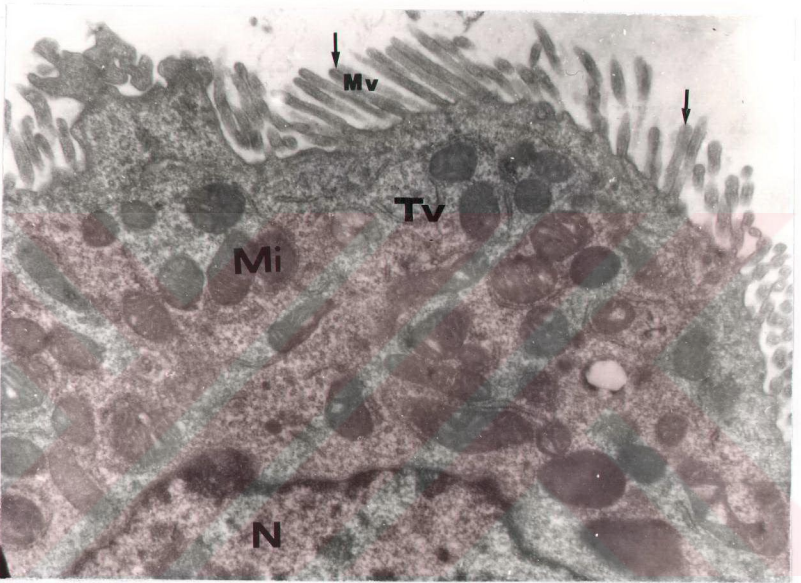
Resim 22. Aldosteron uygulanan sıçanlarda kortikal toplayıcı kanalda, A tipi interkalar hücrenin apikal bölgesi görülüyor. Apikal yüzeydeki mikrovilliler ve stoplazmadaki tubulo vesiküllerde herhangi bir değişiklik yoktur. Mikrovilli (→), Tubulovesiküller (Tv), Mitokondriumlar (Mi) x12500.



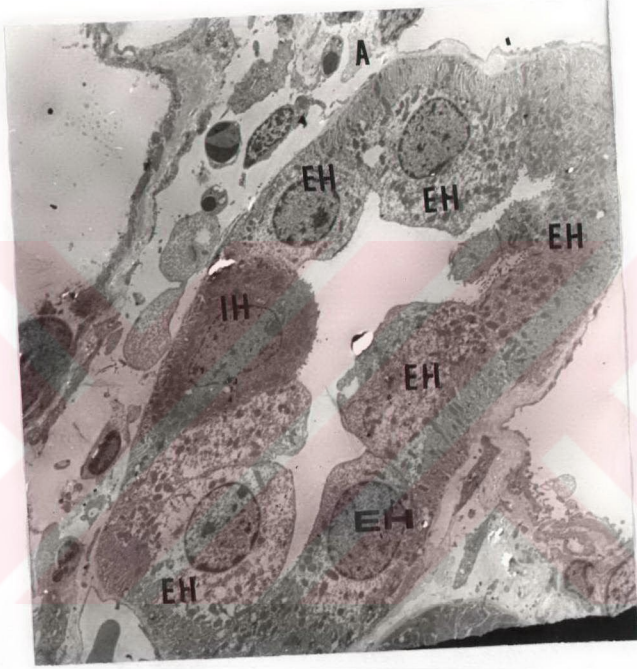
Resim 23. CO₂ solutulan sıçanlarda böbrek dış medullar toplayıcı kanalda, A tipi interkalar hücrelerde mikrovilli artışı görülüyor. Esas hücre (EH), A tipi interkalar hücre (IH)
x1600.



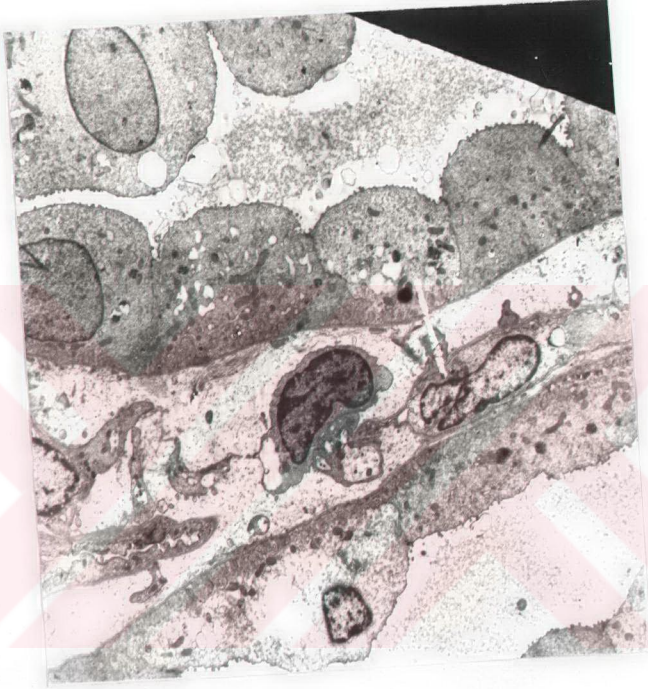
Resim 24. CO₂ solutulan sıçanlarda dış medullar toplayıcı kanalda A tipi interkalar hücrelerde, brush-border yapısı gösteren mikrovilliler görülüyor. Mikrovilli (→), Nucleus (N), Mitokondriümlar (Mi)
x4000.



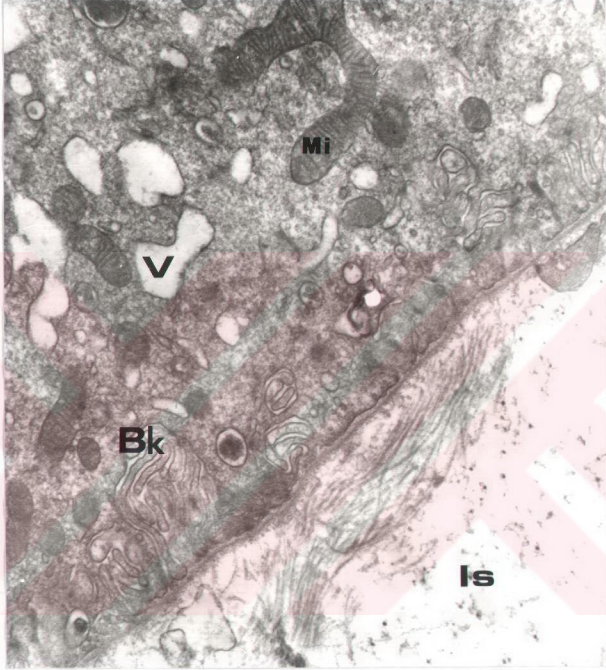
Resim 25. CO₂ solutulan sıçanlarda dış medullar toplayıcı kanalın A tipi interkalar hücresinin apikal bölgesinde, mikrovilli artışları ve tubulovesiküllerde yok denecek kadar azalma dikkati çekiyor. Mikrovilli (Mv), Tubulovesiküller (Tv), Mitokondriyumlar (Mi), Nukleus (N)
x12500.



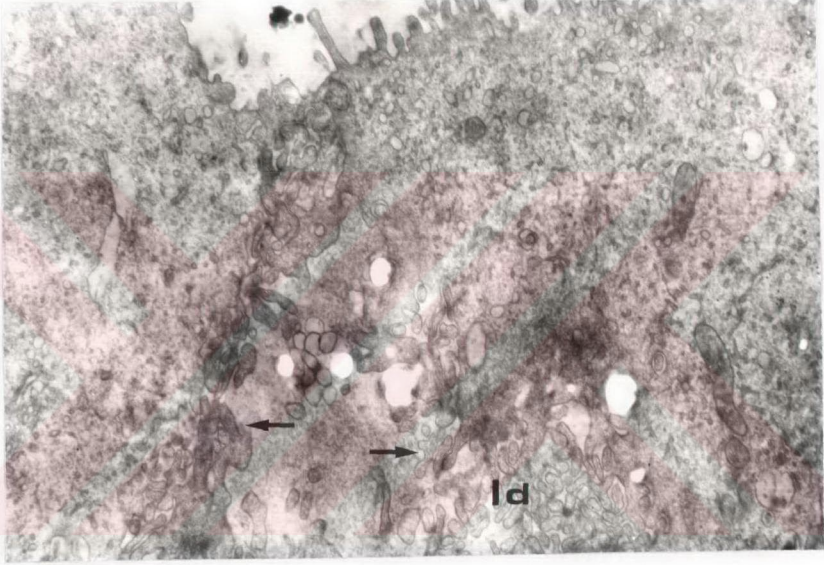
Resim 26. CO₂ solutulan sıçanlarda dış medullar toplayıcı kanalda, esas hücreler ve B tipi bir interkalar hücre morfolojik yapıları değişmemiş olarak görülüyor. Esas hücre (EH), B tipi interkalar hücre (IH) x2000.



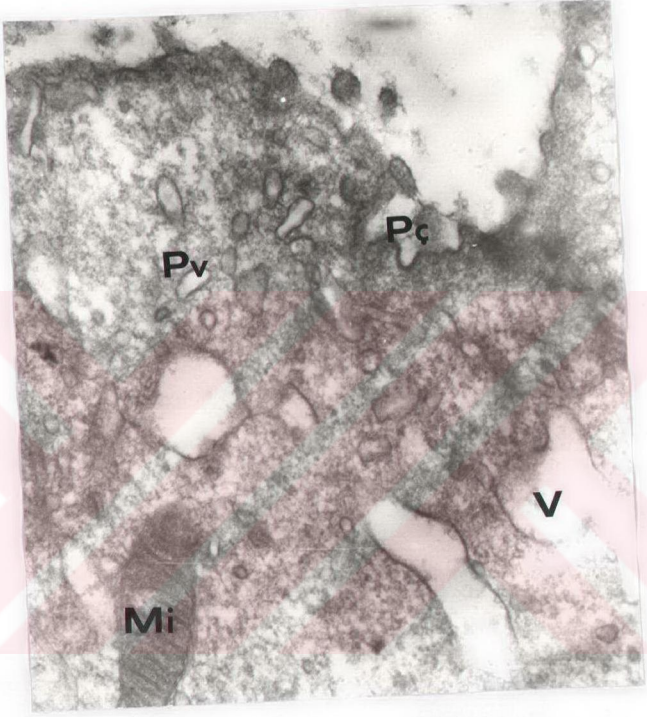
Resim 27. Vasopressin uygulanan sıçanlarda böbrek iç medullar toplayıcı kanallarda esas hücrelerin hipertrofik görünümleri x2100.



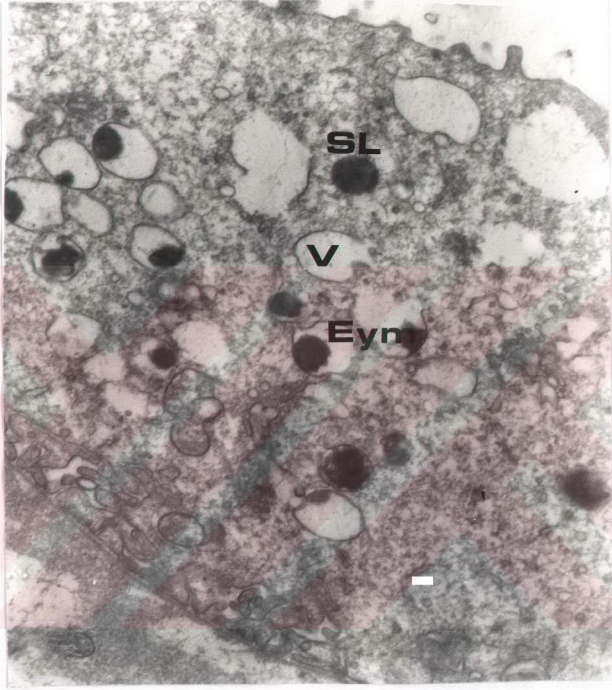
Resim 28. Vasopressin uygulanan sıçanlarda iç medullar toplayıcı kanal esas hücresinde, bazal bölgede vesikül artışı, bazal hücre membran katlantılarında artış, değişik görünümde mitokondriümler ve interstitiel sahalarda ödem dikkati çekiyor. Vesikül (v), Bazal katlantı (Bk), Mitokondriümler (Mi), İnterstitiel saha (Is) x9000.



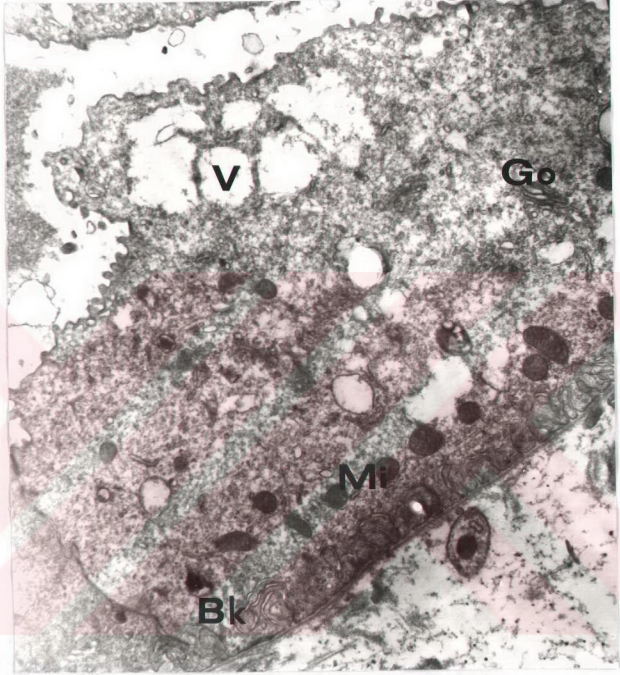
Resim 29. Vasopressin uygulanan sıçanlarda iç medullar toplayıcı kanalda iki esas hücre arasındaki interselüler aralıkta genişleme ve interdigitasyon artışı görülmekte. İnterselüler aralık (→), İnterdigitasyon (Id) x10000.



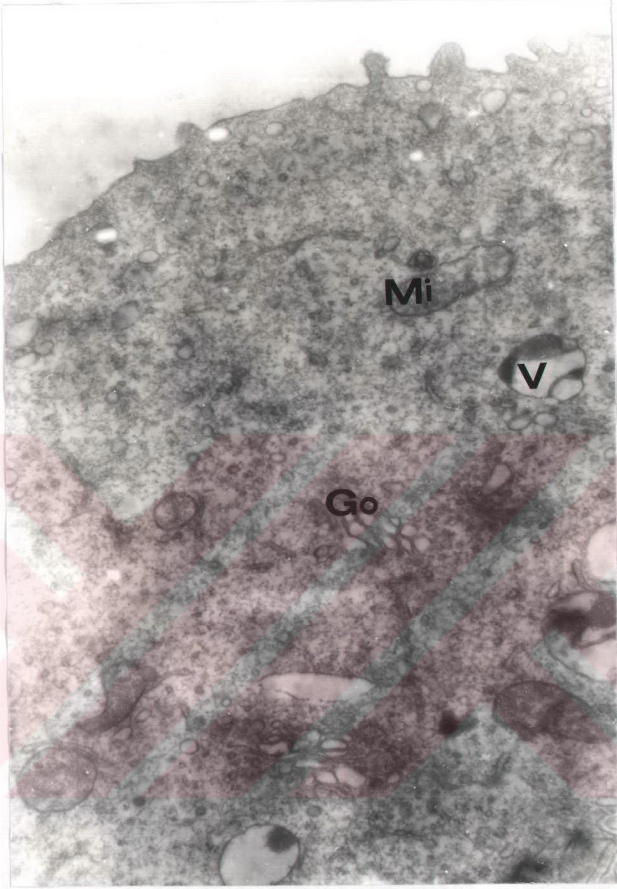
Resim 30. Vasopressin uygulanan sıçanlarda iç medullar toplayıcı kanal esas hücresinde, apikal yüzde pinositotik çöküntüler, pinositotik vesiküller ve büyük vesiküller görülmekte. Pinositotik çöküntü (Pç), Pinositotik vesikül (Pv), Büyük vesiküller (V), Mitokondrium (Mi) x20000.



Resim 31. Vasopressin uygulanan sıçanlarda iç medullar toplayıcı kanal esas hücresinde, büyük vesiküller ve bazılarının içinde elektron yoğun materyal görülmekte. Vesikül (v), Elektron yoğun materyal (Eym), Sekonder Lizozom (SL) x8000.



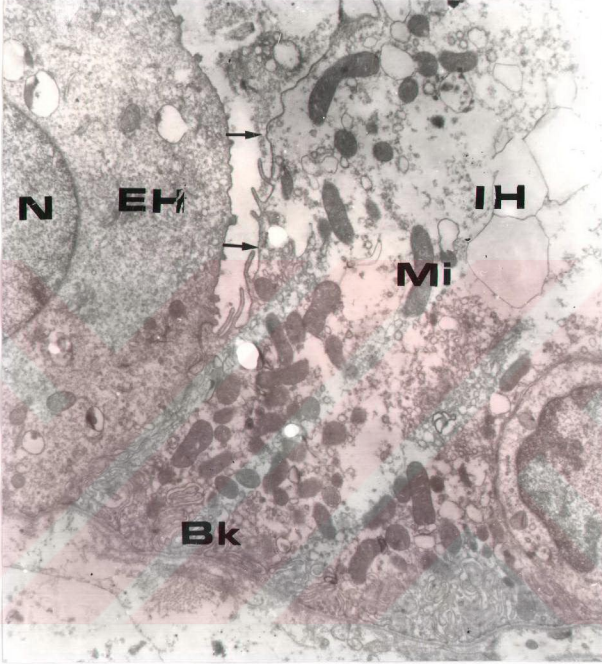
Resim 32. Vasopressin uygulanan sıçanlarda iç medullar toplayıcı kanalda, bir esas hücrede vesikül artışı, iyi gelişmiş golgi kompleksi ve vesikülleri ile bazalde bir sıra oluşturmuş mitokondriümlar görülüyor. Vesikül (V), Golgi kompleksi (Go), Mitokondriümlar (Mi), Bazal katlantı (Bk) x6600.



Resim 33. Vasopressin uygulanan sıçanlarda iç medullar toplayıcı kanalda, bir esas hücrede iyi gelişmiş golgi kompleksi ve vesikülleri görülüyor. Golgi kompleksi (Go), Mitokondrium (Mi), Vesikül (v)
x16000.



Resim 34. Vasopressin uygulanan sıçanlarda dış medullaya yakın iç medullar toplayıcı kanalda, esas hücrelerle birlikte morfolojik değişikliğe uğramış A tipi interkalar hücre görülüyor. Esas hücre (EH), interkalar hücre (IH) x2150.



Resim 35. Vasopressin uygulanan sıçanlarda iç medullar toplayıcı kanalda yer yer mikrovillileri kaybolmuş, strüktürden fakir stoplazmalı, kutuplaşmalar gösteren mitokondriümları ile bir interkalar hücre ve yanında bir esas hücre görülüyor. Esas hücre (EH), interkalar hücre (IH), Mitokondriümlar (Mi), Mikrovilli (→), Nukleus (N), Bazal katlantı (Bk) x7800.

T A R T I Ő M A

Böbrek toplayıcı kanallarından aldosteron'un etkisiyle tubul ultrafiltratından sodyumun geri emilip, potasyumun sekret edildiği bilinmesine rağmen(7,12,14,21,22,62,63,74) bunun hücreseel seviyedeki etki mekanizması hala 1964 yılında Porter ve arkadaşlarının yaptığı öncü çalışmalar ile kabul edilmektedir(46). Toplayıcı kanal boyunca mevcut olan strüktürel farklılıklardan dolayı ise, aldosteronun hangi segmentte ve bu segmentin hangi hücrelerinde etkili olduğu hala tartışmalıdır(56).

Bizde sıçanlara aldosteron uygulayarak böbrek toplayıcı kanallarının farklı segmentlerini inceledik. İncelediğimiz segmentlerden sadece kortikal toplayıcı kanallar ve dış medullanın da kortikal bölgeye yakın dış kısmında morfolojik değişiklikler gözledik. İç medulla ve dış medullanın iç kısmında herhangi bir morfolojik değişiklik saptamadık.

Morfolojik değişiklikleri gözlediğimiz bu bölgelerde özellikle esas hücreler ve interkalar hücrelerin B tipinde de morfolojik değişiklikler vardı. A tipi interkalar hücrelere bu bölgelerde çok az rastladık ve herhangi bir morfolojik değişiklik saptamadık. Bu nedenlerle özellikle toplayıcı kanalların bu bölgelerinin aldosteron'un etkisiyle, sodyum tutulması ve potasyumun sekret edilmesinden esas sorumlu bölge olabileceğini, bu bölgedeki esas hücreler ve B tipi interkalar hücrelerinde bu işlemden esas sorumlu hücreler olabileceğini düşündük.

Bu bölgede bulunan esas hücrelerde özellikle bazal membran katlanmalarında kontrollerle karşılaştırıldığında aşırı bir artış olduğunu ve bazı esas hücrelerinde strüktürden fakir apikal stoplazmalarında lümene doğru aşırı şişme saptadık. Yine bazı B tipi interkalar hücrelerde de aynı morfolojik bulguları gözledik. Bu bulgularda bize tubul sıvısından hücre içine giren sodyumun osmotik basınç yaratarak aynı oranda suyun hücre içine girerek, hücreyi şişirdiğini ve bu şişmenin bazolateral yerleşmiş sodyum, potasyum pompasını çalıştırarak bazolateral hücre membran yüzeyini arttırdığını düşündürdü.

Bu konu ile ilgili olarak eski yıllarda(22,59) yalnızca esas hücrelerin, sodyum tutulması ve potasyum sekresyonundan sorumlu hücreler oldukları ileri sürülmüştür. Stanton B. yüksek endojen aldosteron seviyelerinde esas hücrelerin bazal membran katlanmalarında artış olduğunu ancak interkalar hücrelerde herhangi bir değişiklik olmadığını söylemiştir(59). Wade J.B ise yine yüksek dozda DOCA uygulanan tavşanlarda interkalar hücrelerde önemli morfolojik değişiklikler gözleyememiştir(69). Kaissling B ise 12 gün düşük sodyum ve yüksek potasyum diyeti uyguladığı sıçanlarda bütün interkalar hücrelerde aynı morfolojik gözlemlerde bulunmuş, bütün interkalar hücreleri geniş apikal yüzleri, birçok mikrovillileri, az miktarda apikal vesikülleri ve mitokondriumlarındaki artışları ile aynı hücre gibi nitelendirmiştir(26). Aksine olarak Rastager A. düşük sodyum ve yüksek potasyum diyeti uygulanan tavşanlarda kortikal interkalar hücrelerde, küçük bir luminal membran sahası ve apikal hücre kutbunda birçok vesikül oluşumu gözlemiştir(47).

Görüldüğü gibi bu çalışmalarda interkalar hücrelerin morfolojik yapılarında onların fonksiyonel durumları ile ilgili ortak bir kaniya varılamamıştır. Biz ise aldosteron ile yapmış olduğumuz deneyde esas hücrelerin morfolojik değişikliklerini diğer araştırmacılar gibi saptadık. Aynı interkalar hücrelerden ise her iki tipini de farklı morfolojik yapılarıyla ayırt edebildik. A tipi interkalar hücreler mevcut kesitlerimizde her ne kadar az olarak rastlandıysa da herhangi bir morfolojik değişikliğe rastlamadık.

Mevcut kesitlerde ayırt edebildiğimiz B tipi interkalar hücrelerde ise diğer araştırmacıların aksine dar ve geniş olmak üzere 2 farklı lümen sahasına sahip hücre tipleri gözledik ve bunların B tipi interkalar hücrelerin 2 farklı tipi olduğunu düşündük.

Böbrek toplayıcı kanallarından H^+ iyon sekresyonu yapılarak idrarın asitlendirildiği bilinmektedir(10,11,18,35,36,37,38,45,55,60,70). Ancak bilindiği gibi böbrek toplayıcı kanalları, kortikal, dış ve iç medullar kısımlara ayrılmakta(23,27,28,34,38,44,56) ve bu 3 segment esas ve interkalar hücrelerden oluşmaktadır. İşte bu nedenle bu 3 segmentin hangisi ve hangi hücrelerinin H^+ iyonu sekresyonundan sorumlu olduğu, çeşitli araştırmacılar tarafından araştırılmış olup, çeşitli görüşler ileri sürülmüştür(10,56). Ancak ortak bir kaniya varılamamıştır.

Bizimde özellikle dış medullar segmentte araştırmalarımızı yoğunlaştırmamızın sebebi, mikroperfüzyon çalışmalarında asidifikasyonun bu segmentte en fazla olmasından dolayıdır(35).

Bizde sıçanlara deneysel şartlarda CO_2 solutup H^+ iyon sekresyonunu stimüle ederek böbrek toplayıcı kanallarını inceledik. Bu toplayıcı kanallardan özellikle dış medulla bölgesinde interkalar hücrelerin A tipinde en fazla morfolojik değişikliklere rastladık. B tipi interkalar hücreler ve esas hücrelerde büyük bir değişiklik gözlemedik. A tipi interkalar hücrelerde bilindiği gibi özellikle dış medullar bölgede en fazla yoğunluğa ulaşmaktadır(18,38,56). Bu nedenle özellikle böbreğin bu bölgesinin H^+ iyonu sekresyonundan esas sorumlu bölge olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu bölgedeki A tipi interkalar hücrelerde özellikle golgi aygıtının iyi geliştiğini ve apikal stoplazma içersinde tubulo vesiküler yapıların fazlaca azaldığını, apikal hücre membranındaki mikrovillusların kontrolle karşılaştırıldığında çok fazla miktarda sayısal artış gösterdiğini saptadık. Bu bulgularımızda bize hücre içine giren CO₂'in hücredeki biyokimyasal reaksiyonlar neticesinde oluşturduğu H⁺ iyonlarının golgiden oluşan coated vesiküllerle taşındığını ve bu yapıların hücrenin apikal kısmından lümen boşalırken, apikal plazma membranı ile birleşerek apikal hücre yüzey membranını arttırdığını, buna paralel olarak mikrovillusların sayıca arttığını bize düşündürdü. Bilindiği gibi hücre içine giren CO₂ karbonik anhidraz enzimi aracılığı ile suyla birleşmekte karbonik asit oluşmaktadır(3,75). Bu karbonik asidin dissosiyasyonu ile ortaya çıkan H⁺'de golgi vesiküllerinden oluşan coated vesiküller vasıtasıyla apikal stoplazmaya taşınmakta ve buradaki tubulo vesiküllerle birleşerek, yüzey membranından dışarı açılmaktadır(4). Bu sebeple de membran yüzey mikrovilluslarında artış olmaktadır. Bu bulgularda bizim düşüncelerimizi destekler niteliktedir.

Bu konu ile ilgili olarak eski yıllarda Madsen K,M(37) yalnızca interkalar hücrelerin H⁺ iyon sekresyonundan söz etmiş ancak bu hücreleri tek tip olarak nitelemiştir. Bu nedenle toplayıcı kanalların H⁺ iyon sekresyonu yapan spesifik bölgesinden söz etmemiştir. Verlander J.W.(68) ise interkalar hücrelerin A ve B tiplerinden bahsedip, A tipi interkalar hücrelerin H⁺ iyon sekresyonundan sorumlu olduğunu ileri sürmüş ve CO₂ soluttuğu sıçanlarda korteksteki A tipi interkalar hücrelerde bize benzer bulgulardan söz etmiştir. Ancak gösterdikleri mikrovilli artışları, bizim dış medulladaki A tipi interkalar hücrelere oranla aynı oran ve süre CO₂ koklatılmasına rağmen daha azdır. Bu da bu bölgedeki A tipi interkalar hücrelerin kortikal bölgeye oranla daha fazla H⁺ iyon sekresyonunu düşündürmektedir.

Richet ise respiratuar asidozlu deney hayvanlarında interkalar hücre sayısında % 200 artış tespit etmiştir(49). Biz ise asidoz sonrasında interkalar hücre sayısında herhangi bir değişiklik gözlemedik.

Böbrek toplayıcı kanallarının vasopressinin etkisi ile suya geçirgen hale geldiği bilinmektedir(15,16,17,20,31,32,40,41,42,48,51,57,65). Ancak toplayıcı kanal boyunca mevcut olan strüktürel farklılıktan dolayı toplayıcı kanalın hangi segmenti ve hangi hücrelerinin vasopressinden daha fazla etkilendiği tartışma konusudur(10,56).

Bizde sıçanlara vasopressin uygulayarak böbrek toplayıcı kanallarını inceledik. Bu toplayıcı kanallardan özellikle iç medullalar bölgesinin, terminal kısmındaki esas hücrelerde morfolojik değişikliklere rastladık. Bu bölgede interkalar hücrelere rastlamadık. Bu nedenle özellikle böbreğin bu bölgesinin vasopressinin etkisi ile suya daha fazla geçirgen olabileceğini düşünmekteyiz. Bu bölgedeki esas hücrelerde kontrollerle karşılaştırıldığında şişme ve apikal membranda pinositotik çöküntülerle birlikte, apikal stoplazmada fazlaca artmış pinositotik vesiküllere rastladık. Bu vesiküllerin daha aşağı stoplazmada büyük vakuollere açıldığını saptadık. Golgi aygıtının da iyi geliştiğini ve çevresinde bol miktarda golgi vesikülleri içerdiğini gözledik. Stoplazma içinde sekonder lizozom sayısında da artış vardı. Bu bulgularımızda bize vasopressinin membranları hormon reseptör birleşmesi ile uyardığını ve pinositotik çöküntüler oluşturduğunu, bu çöküntülerinde daha sonra su kanalları haline dönüştüğü fikrini vermektedir.

Son yıllarda Brown ve Goldstein(6) düşük dansiteli lipoprotein reseptörünün, reseptör aracılığı ile olan endositozu üzerine ön çalışmalar yapmıştır. Tüm ökaryotik hücrelerde membran taşınması olarak ifade edilen işlevde, plazma membranlarındaki seçici bölgelerin devamlı olarak içeri alma ve uzaklaştırmalarıyla düzenlendiklerini söylemişlerdir. Zarembo,S(76) yapmış olduğu çalışmalarda genel olarak spesifik hücre yüzeyi proteinleri ve reseptör olduğu taktirde onların ligantları coated çöküntü olarak bilinen özelleşmiş plazma bölgelerine konsantre olduklarını ve bu yapıların Clathrin ve polipeptid içeren bir protein ailesinden meydana geldiğini göstermişlerdir. Abromov(1) yayınladığı makalede hipotez olarak, reseptörün hormondan ayrıldıktan sonra tekrar hormon bağlanacağı yer olan bazolateral membrana döneceğini, hormon reseptör etkileşmesinin sebep olduğu intrasellüler cAMP seviyesinin yükselmesi ve adenil siklaz sti-

mülasyonunu takiben membran taşınmasının hücrenin zıt kutbunda yani apikal membranda başlayacağını, bu durumda membrana bağlı bir proteinin apikal membranın suya geçirgenliğini arttırmakla sorumlu yer olan apikal membrana sokulacağını söylemiştir. Bu tezlerde bizim düşüncelerimizi destekler niteliktedir.

Bu konu ile ilgili olarak eski yıllarda, vasopressinin sadece toplayıcı kanalın esas hücrelerinin apikal plazma membranlarının su geçirgenliğini arttırdığı düşünülmekteydi(10). Bizde yapmış olduğumuz deneylerde asıl olarak esas hücrelerin vasopressine cevap verdiğini gözledik. Ancak bazı segmentlerde interkalar hücrelerde de morfolojik değişikliklere rastladık. Bu hücrelerden bir kısmı hipertrofik görünümdeydiler. Bunun neticesinde apikal hücre stoplazması lümeneye doğru şişkinleşmişti ve bu sahalar strüktürden oldukça fakir bir görünümdeydi. Apikal yüzeyde mikrovilliler yer yer kaybolmuştu. Bu hücreye has vesiküller görünmüyordu. Bu görüntü bize bu hücrelerin vasopressin etkisiyle değil de daha başka çevresel etkiler ile morfolojik yapılarının değiştiğini düşündürdü.

Ancak son yıllarda birkaç çalışmada HRP (Horse Radish Peroksidase)'nin endositozu, vasopressin uygulanmış, izole perfüze edilmiş tavşan böbrek toplayıcı kanallarındaki interkalar hücrelerde gösterilmiştir(66). Kırk K.L ise taramalı elektron mikroskobu ile interkalar hücrelerde vakuol oluşumunu göstermiştir(30). Brown,D ve arkadaşları ise Brattleboro tipi sıçanlarda vasopressin sirkülasyonunun olmamasına rağmen izole perfüze tekniği ile yapılan çalışmalarda vasopressinin interkalar hücreleri etkilediğini ve HRP'yi endosite ettiklerini göstermişlerdir(5).

Biz ise bu olayda vasopressinin muhtemelen indirekt bir etkisi olarak, renal interstitiumda oluşturduğu osmotik değişikliklerin interkalar hücreleri etkilemekte olduğunu düşündük.

Biyokimyasal olarak kan ve idrar örneklerinden elde ettiğimiz Na^+ ve K^+ değerlerinden ise aldosteronun etkisiyle Na^+ 'un kanda yükseldiğini, K^+ 'un ise idrarla dışarı atıldığını, Vasopressinin etkisiyle idrar miktarının azaldığını yani vücutta su tutulduğunu, Na^+ ve K^+ değerlerinin değişmediğini, CO_2 solutulan sıçanlarda ise kan pH'ının düşerek asidoz oluştuğunu gözledik. Bu bulgular da bizim morfolojik bulgularımızı destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, böbrek toplayıcı kanallarının ultrafiltrat nakli için basit bir kanal olmayıp, her segmentinin strüktürel yapısının fonksiyonuna yansıdığını söyleyebiliriz. Şöyle ki;

Kortikal ve dış medullanın dış bölgesinin toplayıcı kanalları aldosteronun kontrolü altında Na^+ tutulması ve K^+ sekresyonundan sorumludurlar. Bu işlemlerde esas ve B tipi interkalar hücreler görev alırlar. Dış medullar toplayıcı kanallar H^+ iyonu sekresyonundan esas sorumlu kanal olup, kanalın A tipi interkalar hücreleri bu işlemde sorumludurlar. İç medullar toplayıcı kanallar ise vasopressinden en fazla etkilenen bölge olup, kanalı döşeyen esas hücreler su tutulmasında görev alırlar diyebiliriz.

Ö Z E T

Bu çalışmamızda çeşitli deneysel şartlarda, böbreğin farklı bölge-
lerindeki toplayıcı kanal hücrelerinde meydana gelen ultrastrüktürel deği-
şiklikleri tespit ederek, bu hücrelerin muhtemel farklı fonksiyonel aktivite-
leri ile ultrastrüktürel özellikleri arasındaki ilgiyi araştırmaya çalıştık.

Çalışmamızda sırasıyla aldosteron, vasopressin uyguladığımız ve
CO₂ soluttuğumuz sıçanlardan oluşturduğumuz 3 ayrı deneysel grupta Na⁺
reabsorbsiyonunu ve K⁺ sekresyonunu, diüresisi ve H⁺ sekresyonunu stimü-
le etmeye çalıştık. Bu sıçanlardan alınan kan ve idrar örneklerine ait labo-
ratuar bulgularının ışığı altında toplayıcı kanalların kortikal, dış medullar
ve iç medullar bölgelerindeki farklı hücre tiplerinde ultrastrüktürel değişik-
likleri saptamaya çalıştık.

Aldosteron uyguladığımız sıçanların sadece kortikal ve dış medul-
lanın dış bölümünde, esas hücreler ve bazı B tipi interkalar hücrelerde
bazal hücre membran katlanmalarında artışlar tespit ettik. A tipi interka-
lar hücrelerde herhangi bir morfolojik değişikliğe rastlamadık. B tipi inter-
kalar hücrelerin ise dar ve geniş apikal yüzeyli olmak üzere 2 farklı tipini
gözledik.

CO₂ soluttuğumuz sıçanlarda ise özellikle dış medullar toplayıcı
kanallarda A tipi interkalar hücrelerde, apikal yüzde aşırı mikrovilli artış-

ları ve apikal stoplazmada tubulo vesikül sayısında azalma tespit ettik. B tipi interkalar hücrelerde ve esas hücrelerde herhangi bir morfolojik değişiklik gözlemedik.

Vasopressin uyguladığımız sıçanlarda daha ziyade böbrek iç medullar toplayıcı kanallardaki esas hücrelerde hipertrofik bir görüntü hakimdi. Apikal hücre membranında pinositotik çöküntülere ve apikal stoplazmada sayıca artış gösteren pinositotik vesiküllere rastladık. Bunların yanında yine stoplazma içinde her yere dağılmış büyük vesiküller gözledik. İç medullanın 1/3 dış bölgesindeki toplayıcı kanalın bazı interkalar hücrelerinde de hipertrofik bir görüntü hakimdi ve apikal yüzde mikrovilliler yer yer kaybolmuştu.

Biyokimyasal olarak, aldosteron uyguladığımız sıçanlarda idrarda K^+ değerinin anlamlı olarak yükseldiğini, Na^+ değerinin anlamsız olarak düştüğünü plazmada ise Na^+ değerinin anlamlı olarak yükseldiğini, K^+ değerinin anlamlı olarak düştüğünü tespit ettik.

CO_2 soluttuğumuz sıçanlarda kan pH'nın düşerek asidoz oluşunu gözledik.

Vasopressin uyguladığımız sıçanlarda idrar miktarı anlamlı olarak düşmüştü. İdrar ve plazmada ise Na^+ ve K^+ değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Sonuç olarak kortikal ve dış medullanın dış bölgesinin aldosteronun kontrolü altında Na^+ tutulması ve K^+ sekresyonundan sorumlu bölge olduğunu, bu işlemde bu segmentlerde bulunan esas ve B tipi interkalar hücrelerin sorumlu olduğunu, dış medullar bölgenin H^+ iyonu sekresyonundan esas sorumlu bölge olup A tipi interkalar hücrelerin bu işlemde görev aldığını, iç medullar bölgenin ise vasopressinden en fazla etkilenen bölge olarak buradaki esas hücrelerin su tutulmasından sorumlu olduğunu ancak iç medullanın 1/3 dış bölgesindeki bazı A tipi interkalar hücrelerinde interstitiumda oluşan osmotik değişikliklerden etkilenmiş olabileceğini düşündük.

SUMMARY

In this study, we aimed to investigate the relationship between possible various functional activity of collecting duct cells of different kidney regions and ultrastructural properties by determining ultrastructural changes in these cells in various experimental conditions.

In our study we tried to stimulate Na^+ reabsorption and K^+ secretion, diuresis and H^+ secretion in 3 different experimental groups containing rats that are administered aldosterone, vasopressin and that inhaled CO_2 respectively. We tried to determine ultrastructural changes in cortical, outer medullary and inner medullary regions of collecting ducts highlighted by laboratory findings of blood and urine samples from rats.

In aldosterone treated rats, we found out increase in basal cell invaginations in principle cells and some type B intercalated cells located in only cortical collecting ducts and outer stripe of outer medullary regions. On the other hand there was no changes in type A intercalated cells of these regions. Additionally we observed two types of type B intercalated cells as narrow and wide apical surface areas.

In CO_2 inhaled rats, we found out excessive increase in microvilli of apical surface and decrease in tubulovesicle number in apical cytoplasm especially in type A intercalated cells of outer medullary

collecting ducts. We didn't observe any morphological change in type B intercalated cells and principal cells.

In vasopressin treated rats, a hypertrophic appearance was dominant especially in principal cells of inner medullary collecting ducts. We observed pinocytotic pits in apical cell membrane and pinocytotic vesicles showing numerical increase in apical cytoplasm. On the other hand we observed large vesicles scattered around in cytoplasm. There was a dominant hypertrophic change in some intercalated cells of 1/3 outer part of inner medullary collecting ducts and in the apical surface microvilli disappeared in some regions.

Biochemically, we obtained significant increase in K^+ value, insignificant decrease in Na^+ values in urine and, significant increase in Na^+ value and significant decrease in K^+ value in plasma of aldosterone given rats.

In CO_2 inhaled rats, we observed that acidosis occurred as a result of decrease in blood pH.

In vasopressin treated rats, the amount of urine decreased significantly. There wasn't observed any significant change in Na^+ and K^+ values of urine and plasma.

As a conclusion; we thought that cortical duct and outer stripe of outer medullary regions is responsible from Na^+ reabsorption and K^+ secretion under the regulation of aldosterone, principal and type B intercalated cells of these segments are responsible from this process, on the other hand outer medullary region is mainly responsible from H^+ ion secretion and type A intercalated cells take part in this process as the most effected region by vasopressin the principal cells of inner medullary region is responsible from water retention but also some type A intercalated cells in 1/3 outer stripe of inner medulla can be effected from osmotic changes of interstitium.

KAYNAKLAR

- 1- Abramov,M., R.Beauwens, and E Cogan. Cellular events in vasopressin action. *Kidney Int.* 32 Suppl 21:s.56-s.66, 1987.
- 2- Bilge M. Fiziyojide hormonlar bilgisi. Güven Kitabevi 1979.
- 3- Brown,D., T.Kumpulainen, J.Roth, and L.Orci. Immunohistochemical localization of carbonic anhydrase in postnatal and adult rat kidney. *Am. J. Physiol.* 245 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 14): F110-F118, 1983.
- 4- Brown,D., and L. Orci. The coat of kidney intercalated cell. Tubulovesicle does not contain clathrin. *Am J. Physiol.* 250 (Cell. Physiol 19): C605-C608, 1986.
- 5- Brown,D., P.Weyer, and L.Orci. Non clathrin coated vesicles are involved in endocytosis in kidney collecting duct. Intercalated cells. *Anat. Rec.* 218:237-242, 1987.
- 6- Brown,M.S., and J.L. Goldstein A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* Wash.DC 232:34-47, 1986.

- 7- Bruce A. Stanton and Brigitte Kaisling. Regulation of renal ion transport and cell growth by sodium. *Am. J. Physiol.* 257 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 26): F1-F10, 1989.
- 8- Burg, M., J. Grantham, M. Abramow, and J. Orloff. Preparation and study of fragments of single rabbit nephrons. *Am. J. Physiol.* 210:1239-1298, 1966.
- 9- Clapp, W.L., K.M. Madsen, J.W. Verlander, and C.C. Tisher. Intercalated cells of the rat inner medullary collecting duct. *Kidney Int.* 31:1080-1087, 1987.
- 10- Dennis Brown. Membrane recycling and epithelial cell function. *Am. J. Physiol.* 256 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 25): F1-F12, 1989.
- 11- Dobyas, D.C., L.S. Magill, P.A. Friedman, S.C. Hebert, and R.E. Bulger. Carbonic anhydrase histochemistry in rabbit and mouse kidneys. *Anat. Rec.* 204:185-187, 1982.
- 12- Doucet, A., and A.I. Katz. Short time effect of aldosterone on Na,K-ATPase in single nephron segments. *Am. J. Physiol.* 241 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 10): F273-F278, 1981.
- 13- Evan, A., J. Huser, H.H. Bengel, and E.A. Alexander. The effect of alterations in dietary potassium on collecting system morphology in the rat. *Lab. Invest.* 42:668-675, 1980.
- 14- Geering, K., M. Claire, H.P. Gaggeler, and B.C. Rossier. Receptor occupancy vs. induction of Na⁺ K⁺ ATPase and Na⁺ transport by aldosterone. *Am. J. Physiol.* 248 (Cell. Physiol. 17): C102-C108, 1985.
- 15- Grantham, J.J. Vasopressin: effect of deformability of the surface of collecting ducts cells. *Science Wash. DC.* 168:1093-1095, 1970.

- 16- Grantham, J.J., and M.B. Burg. Effect of vasopressin and cyclic AMP on permeability of isolated collecting tubules. *Am. J. Physiol.* 211:255-259, 1966.
- 17- Handler J.S. Antidiuretic hormone moves membranes. *Am. J. Physiol* 255 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 24):F375-F382, 1988.
- 18- Hansen, G.P., C.C. Tisher, and R.R. Robinson. Response of the collecting duct to disturbances of acidbase and potassium balance. *Kidney Int.* 17:326-327, 1980.
- 19- Hayat, M.E.: Principles and techniques of electron microscopy, biological application. Vol. 1 Von Nostrand, Reinhold Company Melborn, 1970.
- 20- Hays, R.M. Alteration of luminal membrane structure by antidiuretic hormone. *Am. J. Physiol.* 245 (Cell. Physiol. 14):C289-C296, 1983.
- 21- Hierholzer, K., M. Wiederholt, H., Holzgreve, G., Giebisch, R.M. Klose, and E.E. Windhager. Micropuncture study of renal transtubular concentration gradients of sodium and potassium in adrenalectomized rats. *Pfluegers Arch.* 285:193-210, 1965.
- 22- Hirsch, D., M. Kashgarian, E.L. Boulpaep, and J.P. Hayslett. Role of aldosterone in the mechanism of potassium adaptation in the initial collecting tubule. *Kidney Int.* 26:798-807 1984.
- 23- Junqueira L.C., Carneiro J and Contopoulos A. Basic histology 2nd. Edition p.373-377.
- 24- Kaissling, B. Structural aspects of adaptive changes in renal electrolyte excretion. *Am. J. Physiol.* 243:F211-F226, 1982.

- 25- Kaissling,B., and B.A.Stanton. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery. I. Ultrastructure. *Am.J. Physiol* 255 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 24):F1256-F1268, 1988.
- 26- Kaissling,B., And M. Le Hir. Distal tubular segments of the rabbit kidney after adaptation to altered Na-And K intake. I. Structural Changes. *Cell. Tissue Res.* 224:469-492, 1982.
- 27- Kaissling,B., and W.Kriz. Structural analysis of the rabbit kidney. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.* 56:1-123, 1979.
- 28- Kayalı,H. Özel Histoloji Ders Kitabı, 1989.
- 29- Kayal,H., Şatıroğlu,G., Taşyürekli,M. İnsan Embriyolojisi Altıncı baskı s.200-201, 1986.
- 30- Kırk,K.L. Origin of ADH-Induced vacuoles in rabbit cortical collecting tubule. *Am. J. Physiol.* 254 (Renal Fluid. Electrolyte-Physiol. 23): F719-F733, 1988.
- 31- Kirk,K.L. Binding and internalization of a fluorescent vasopressin analog by collecting duct cells. *Am. j. Physiol.* 255 (Cell Physiol.24):C622-C632, 1988.
- 32- Kirk,K.L., J.A. Schafer, and D.A.Dibona. Quantitative analysis of the structural events associated with antidiuretic hormone-induced volume. Reabsorption in the rabbit cortical collecting tubule. *J. Membr. Biol.* 79:65-74, 1984.
- 33- Knepper,M.A., D.Good, J.Garcia Austt, and M.Burg Deoxycorticosterone stimulated bicarbonate secretion in cortical collecting ducts from rabbits and rats (Abstract) *Kidney Int.* 25:278, 1984.

- 34- Le Furgey, A., and Tisher C.C. Morphology of rabbit collecting duct. *Am. J. Anat.*, 155:111-124, 1979.
- 35- Lombard, W.E., J.P.Kokko, and H.R.Jacobson. Bicarbonate transport in cortical and outer medullary collecting tubules. *Am. J. Physiol.* 244 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 13):F289-F296, 1983.
- 36- Lönnerholm, G., and Y.Ridderstrale intracellular distribution of carbonic anhydrase in the rat kidney. *Kidney Int.* 17:162-174, 1980.
- 37- Madsen, K.M., and C.C. Tisher. Cellular response to acute respiratory acidosis in rat medullary collecting duct. *Am. J. Physiol.* 245 (Renal Fluid Electrolyte Physiol. 14) F:670-F679, 1983.
- 38- Madsen, K.M., and C.C.Tisher. Structure-Function relationships along the distal nephron. *Am. J. Physiol* 250 (Renal Fluid. Electrolyte Physiol 19): F1-F15, 1986.
- 39- Malnic, G., R Klose, and G.Giebisch. Micropuncture study of renal potassium excretion in the rat. *Am. J. Physiol.* 206:674-686, 1963.
- 40- Morel F. Sites of hormone action in the mammalian nephron. *Am. J. Physiol* 240 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 9): F159-F164, 1981.
- 41- Nielsen S, Müller J. Knepper M.A. Vasopressin -and cAMP- induced changes in ultrastructure of isolated perfused inner medullary collecting ducts. *Am. J. Physiol.* 245 F225-F238 1993.
- 42- Noyan A. Fizioloji ders kitabı. Altıncı baskı s.977-1075, 1989.
- 43- Oliver J. New directions in renal morphology: a method its results and its future. *Harvey Lect* 40:102-155, 1945.

- 44- O'Neil R.G. and Hayhurst.R.A. Functional differentiation of cell types of cortical collecting duct. *Am. J. Physiol.* 248:F449-F453, 1985.
- 45- Orci,L., F.Humbert, D.Brown, and A.Perrelet Membrane ultrastructure in urinary tubules. *Int. Rev. Cytol.* 73:183-242, 1981.
- 46- Porter,G.A, Bogoroch,R., and Edelman I.S. On the mechanism of action of aldosterone on sodium transport: The role of RNA synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 52:1326-1333, 1964.
- 47- Rastegar,A., D.Biemesderfer,M. Kashgarian,and J.Hayslett. Changes membrane surfaces of collecting duct cells in potassium adaptation. *Kidney Int.* 18:293-301, 1980.
- 48- Reif,M.C., S.L.Troutman, and J.A. Schafer. Sustained response to vasopressin in isolated rat cortical collecting tubule. *Kidney Int.* 26:725-732, 1984.
- 49- Richet,G., J.Hagage, and M.Gabe. Correlations entre les transferts de bicarbonate et la morphologie du segment terminal du nephron Chez La rat. *Nephron* 7:413-429, 1970.
- 50- Rocha,A.S., and L.H. Kudo. Vater, Urea, sodium, chloride, and potassium transport in the invitro isolated perfused papillary collecting duct. *Kidney Int.* 22:485-491, 1982.
- 51- Sands,J.M., H.Nonoguchi, and M.A. Knepper. Vasopressin effects on urea and H₂O transport in inner medullary collecting duct subsegments. *Am. J. Physiol.* 253 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 22):F823-F832, 1987.

- 52- Sands, J.M., and M.A. Knepper. Urea permeability of mammalian inner medullary collecting duct system and papillary surface epithelium. *J. Clin Invest.* 79:138-147, 1987.
- 53- Schon D.A., Backman, K.A., and Hayslett, J.P. Role of medullary collecting duct in potassium excretion in potassium adapted animals *Kidney Int.* 20:655-662. 1981.
- 54- Schwartz, G.J., and M.B. Burg. Mineralocorticoid effects on cation transport by cortical collecting tubules in vitro. *Am. J. Physiol.* 235 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 4): F576-F585, 1978.
- 55- Schwartz, G.J., and Q. AL-AWQATI. Carbon dioxide causes exocytosis of vesicles containing H⁺ pumps in isolated perfused proximal and collecting tubules. *J. Clin. Invest.* 75:1638-1644, 1985.
- 56- Seldin D.W. and Giebisch, G. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, Second Edition. Raven Press, Ltd. Chapter 38 New York, 1992.
- 57- Simons, K. Membrane traffic in an epithelial cell. Line derived from the dog kidney. *Kidney Int.* 32. Suppl. 23:201-207, 1987.
- 58- Smith, H.W. *The Kidney: Structure and function in health and disease*. New York: Oxford Univ. Press, 1951, p.10.
- 59- Stanton, B., D. Biemesderfer, J. Wade and G. Giebisch. Structural and functional study of the rat distal nephron: Effect of potassium adaptation and depletion. *Kidney Int.* 19:36-48, 1981.
- 60- Steinmetz, P.R. Cellular organization of urinary acidification. *Am. J. Physiol.* 251 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 20): F173-F187, 1986

- 61- Stetson,D,L., J.B. Wade, and G.Giebish. Morphologic alterations in the rat medullary collecting duct following potassium depletion. *Kidney Int.* 17:45-56, a1980.
- 62- Stokes,J.B. Ion transport by the cortical and outer medullary collecting tubule. *Kidney Int.* 22:473-484, 1982.
- 63- Stokes,J.B. Sodium and potassium transport across the cortical and outer medullary collecting tubule of the rabbit evidence for diffusion across the outer medullary portion. *Am. J. Physiol.* 242 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 11): F514-F520, 1982.
- 64- Stragne,K., and K.R.Spring. Cell membrane water permeability of rabbit cortical duct. *J. Membr. Biol.* 96:27-43, 1987.
- 65- Strange,K., and K.R. Spring Absence of significant cellular dilution during ADH. Stimulated water reabsorbtion. *Science Wash. D.C.* 235:1068-1070, 1987.
- 66- Stragne,K., M,C. Willingham, J.S. Handler, and H.W. Harris, JR. Apical membrane endocytosis via coated pits is stimulated by removal of antidiuretic hormone from isolated perfused rabbit cortical collecting tubule. *J Membr Biol* 103:17-28, 1988.
- 67- Vandewalle,A., Cluzeaud,F., Chavance M., and Bonvalet,j.P. Cellular heterogeneity of uridine incorporation in collecting tubules: effect of DOCA. *Am. J. Physiol.*, 248:F552-F5664. 1985.
- 68- Verlander,J.W., K.M, Madsen, and C.C. Tisher. Effect of acute respiratory acidosis on two populations of intercalated cells in rat cortical collecting duct. *Am.J. Physiol.* 253 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 22): F1142-F1156, 1987.

- 69- Wade, J.B., R.G. O'Neil, J.L. Pryor and E.L. Boulpaep. Modulation of cell membrane area in renal cortical collecting tubules by corticosteroid hormones. *J. Cell. Biol.* 81:439-445. 1979.
- 70- Warnock, D.G., and F.C. Rector JR. Renal acidification mechanism. In: *The Kidney*, edited by B.M. Brenner and F.C. Rector, Jr. Philadelphia: Saunders, 1981, Vol.1 p.440-494.
- 71- Welling, L.W., A.P. Evan, D.J. Welling. Shape of cells and extracellular channels in rabbit cortical collecting ducts. *Kidney Int.* 20. 211-222, 1981.
- 72- Welling, L.W., A.P. Evan, D.J., Welling, and V.H. Gattone: Morphometric comparison of rabbit cortical connecting tubules and collecting ducts. *Kidney Int.*, 23:358-367. 1983.
- 73- Wingo, C.S., W.E. Lombard, J.P., Kokko, and H.R. Jacobson. Active K. secretion by the cortical collecting tubule (CCT) of adrenalectomized rabbits (Abstract). *Kidney Int.* 19:262, 1981.
- 74- Wright, F.S., and G. Giebisch. Renal potassium transport: Contribution of individual nephron segments and populations. *Am. J. Physiol.* 235 (Renal Fluid Electrolyte Physiol 4) F515-F527, 1978.
- 75- Yenson M. İnsan Biyokimyası İstanbul Üniversitesi Rektörlük No: 2819 s.96-119. 1981.
- 76- Zaremba, S., and J.H. Keen. Assembly polypeptides from coated vesicles mediate reassembly of unique clathrin coats. *J. Cell. Biol.* 97:1339-1347, 1983.

ÖZGEÇMİŞ

1952 yılında İstanbul'da doğdum. ilk, orta ve lise öğrenimimi İstanbul'da tamamladım. İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Zooloji-Botanik bölümünü 1976 yılında bitirdim. 1977-1978 yıllarında askerlik görevimi yaptım. 1979 yılında Anabilim Dalımızda göreve başladım. 1986 yılında "İç Kulağın Histolojisi" konulu Yüksek Lisans tezimi tamamladım.

Halen aynı Anabilim Dalında görevime Biyolog olarak devam etmekteyim.