

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ
ANA BİLİM DALI**

**DOĞUM ÖNCESİ DÖNEMDE BÖBREK
GELİŞİMİNDE E-CADHERİN EKSPRESYONUNUN
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
GÖSTERİLMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Hazırlayan

Arzu Armağan YAY

Danışman

Doç. Dr. Recep KUTLUBAY

DENİZLİ – 2006

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımda bilgi, eleştiri ve yardımlarıyla beni yönlendiren, sabır ve desteğini esirgemeyen değerli Histoloji-Embriyoloji Ana Bilim Dalı başkanı ve tez yönetici hocam, Sayın Doç. Dr. Recep KUTLUBAY'a,

Çalışmamın her aşamasında gerek bilimsel, gerekse manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç.Dr. Gülçin ABBAN'a,

Çalışmalarım sırasında, desteğini esirgemeyen diğer bölüm hocalarıma, Asistan arkadaşım Asiye USTA'ya, Veteriner Hekim Barbaros ŐAHİN'e, Laboratuvar Teknikeri arkadaşlarıma,

Çalışmalarımın her aşamasında ve en zor durumlarımda bana sabır gösteren ve yardımlarını esigemeyen asistan arkadaşlarıma, aileme ve canım eşime içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
RESİM ÇİZELGESİ	IV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BÖBREĞİN EMBRİYOLOJİSİ.....	2
2.1.1. Pronefroz Gelişimi.....	2
2.1.2. Mezonefroz Gelişimi.....	3
2.1.3. Metanefroz Gelişimi.....	3
2.2. BÖBREĞİN HİSTOLOJİSİ	5
2.2.1. Böbrekler	5
2.2.2. Nefronlar.....	6
2.2.3. Tubulus Renalis	8
2.3. BÖBREĞİN ANATOMİSİ	11
2.3.1. Böbreği Saran Tabakalar.....	12
2.3.2. Böbreğin Genel Yapısı.....	12
2.4. HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ	14
2.4.1. Cadherinlerin Yapısı.....	15

2.4.2. Cadherin Aktivitesinin Düzenlenmesi.....	16
2.4.3. Morfogenezis ve Hücre Adezyon Molekülleri.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	42
6. ÖZET.....	45
7. SUMMARY.....	46
8. KAYNAKLAR.....	47

RESİM ÇİZELGESİ

Resim 1.....	25
Resim 2.....	26
Resim 3.....	27
Resim 4.....	28
Resim 5.....	29
Resim 6.....	30
Resim 7.....	31
Resim 8.....	32
Resim 9.....	33
Resim 10.....	34
Resim 11.....	35
Resim 12.....	36
Resim 13.....	37
Resim 14.....	38
Resim 15.....	39
Resim 16.....	40
Resim 17.....	41

1. GİRİŞ

Doku ve hücrelerin bütünlüğünün ve işlevinin korunabilmesi için hücrenin çevresindeki değişimleri algılaması ve uygun cevap vermesi gerekir. Hücre bunu yüzeyinde eksprese olan hücre adezyon molekülleri aracılığı ile gerçekleştirir. Hücre adezyon molekülleri, heterojen bir reseptör grubudur ve embriyonel dönemde hücre bölünmesinde, hücre göçünde ve hücrelerin farklılaşmasında etkindirler (1) Aynı zamanda bu moleküller, immün hücrelerin aktivasyonunda ve birbirleriyle olan bağlantılarında, lökositlerin kana geçmesinde ve hareket etme yetisinde, tümöral hücrelerin büyümesi ve metastazı gibi bir çok fizyolojik ve patolojik olaylarda da rol alırlar (1-3).

Hücre adhezyon moleküllerinden biri olan cadherinler epiteldeki hücre bağlantılarında yer alan kalsiyum bağımlı moleküllerdir. Sitoplazmik fonksiyonel kısımları α , β ve γ olarak alt sınıflara ayrılan cateninlerden oluşur. Cadherinler ve cateninler embriyonik epitelizasyon için temel moleküllerdir. Cadherinler aktin filamentlere cateninler aracılığı ile bağlanır ve daha sonra bu kompleks diğer transmembran ve sitoplazmik proteinlerle ilişkiye girer. Cadherinler embriyonik dokuları bir arada tutan temel moleküllerdir (4).

Cadherin ailesinden olan E-cadherinler embriyonun erken organizasyonunda önem taşır. Hücreler arası bağlantılardan olan sıkı bağlantılarda yer alır ve birçok epitel hücresinde bulunur. E cadherin, N-cadherin ve P-cadherin olmak üzere üç tipi bilinmektedir. Bununla birlikte osteoblastlarda yeni tanımlanan cadherin11'in embriyogenezin farklı aşamalarında eksprese edildiği bildirilmiştir(5).

Embriyonel dokuların organizasyonunda yer alan cadherinler metanefrik mezenşim ve üreter tomucuğundan gelişen böbreklerin şekillenmesinde oldukça önemlidirler. Özellikle pek çok epitelyal dokuda bulunan ve epitelyal morfogenez için gerekli olan E-cadherin ve β catenin bileşkesi üreter tomurcuğunun metanefrik blastemle etkileşiminde, virgül şeklindeki böbrek cisimciğinin S şekline dönüşmesinde ve olgun böbrek cisimciğinin şekillenmesinde yani mezenşimden epitele dönüşmede etkin rol alır. Biz bu çalışmada doğum öncesi dönemde böbrek gelişiminde E-cadherin ekspresyonunu immunohistokimyasal olarak göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREĞİN EMBRİYOLOJİSİ

Ürogenital sistem fonksiyonel olarak, üriner sistem (boşaltım sistemi) ve genital sistem (üreme sistemi) olarak incelenebilir. Üriner sistem ve genital sistem farklı işlevlere sahip olsalarda embriyolojik gelişimleri birbiriyle yakından ilişkilidir (6,7).

Ürogenital sistem, embriyonun vücut duvarı boyunca yerleşen, intermediyer mezoderm'den gelişir. Embriyonun horizontal planda katlanması sırasında bu mezoderm ventrale doğru çekilir ve somitlerle olan bağlantısını kaybeder. Böylece dorsal aortun her iki yanında "ürogenital kabartı" adı verilen longitudinal bir mezoderm kabartısı oluşur. Bu doku daha sonra üriner ve genital sistemleri oluşturacaktır. Üriner sistemi oluşturacak olan ürogenital kabartı kısmı "nefrojenik kordon veya kabartı" adını alırken, genital sistemi oluşturacak kısım "genital (gonadal) kabartı olarak adlandırılır (8)

Nefrojenik kordonun servikal ve yukarı torasik bölgeleri segmentli düzenlenmiş hücre topluluklarından oluşmuş olup her segment nefrotom olarak isimlendirilir. Nefrojenik kordonun aşağı torasik, lumbal ve sakral bölgeleri ise segmentsizdir. Bu segmentli ve segmentsiz bölgelerde birbirini izleyen üç üriner sistem gelişir. Sırasıyla segmentli bölgede pronefroz, segmentsiz bölgelerde ise mezonefroz ve metanefroz gelişir.(9)

2.1.1. Pronefroz Gelişimi

İnsan embriyosunda, pronefroz servikal bölgedeki 7-10 adet solid hücre topluluğu tarafından temsil edilir (6). Nefrotom adı verilen bu hücre toplulukları lümen kazanarak pronefroz tübüllerini (pronephric tubules) oluştururlar. Bu tübüller medial olarak intra embriyonik söloma açılırken, lateral sonları, birbiri ardınca birleşerek kaudal yönde uzanırlar ve embriyonun her iki yanında uzunluğuna birer kanal, pronefroz kanalı'nı (pronephric duct) oluştururlar. Pronefroz kanalları kaudal olarak uzanır ve kloaka açılır (4,9). Bu geçici fonksiyonel olmayan yapılar insan embriyosunda ilk olarak dördüncü haftanın başlangıcında ortaya çıkarlar (6,7,9).

Rudimenter olan pronefrozlara ait yapılar, kısa bir süre içinde dejenerasyona uğrarlar. Ancak, pronefrik duktuslardan çoğunluğu, kısa süre kalır ve bir sonraki böbrek sisteminde bunlardan yararlanılır. (6,8,9)

2.1.2. Mezonefroz Gelişimi

Oldukça genişlemiş ve uzamış boşaltıcı organlar olan mezonefrozlar, dördüncü haftanın sonuna doğru, rudimenter yapılar olan pronefrozların kaudalinde büyük bir organ olarak dikkati çeker. Bu yapılar daha iyi gelişmiştir ve kalıcı böbrekler oluşuncaya kadar ara (intermedier) böbrekler olarak, embriyoda fonksiyon görürler. Mezonefroz sistem gelişirken, ara mezodermin segmentsiz olan aşağı torasik ve lumbar yöresi segmentli olur ve sölom boşluğu ile ilintisini keser. Her segmentten 2-3 ya da daha fazla sayıda mezonefroz tübüleri gelişir. Kısa sürede uzayarak, s–şeklinde kıvrılırlar. Medial uçları glomerulus ve Bowman kapsül’ü kazanır ve ilk böbrek cisimciği oluşur. Mezonefroz tübüllerin lateral uçları, pronefroz kökenli bir çift mezonefroz ya da Wolff kanallarına açılırlar. Bu kanallar önceleri kloakaya daha sonra da ürogenital sinüs’a açılırlar.

2.1.3. Metanefroz Gelişimi

İkinci ayın ortalarında, mezonefroz orta çizginin iki yanında büyük oval organlar olarak dikkati çeker. Medialinde gelişmekte olan gonadlarla birlikte büyük ürogenital kabartıyı meydana getirirler.

Mezonefrozlar birinci trimesterin sonuna doğru dejenere olurlar; ancak mezonefrik tübüller, erkeklerde testisin efferent duktüllerine ve mezonefrik duktusa dönüşürler, dişide ise çok küçük kalıntılar bırakarak kaybolurlar (6,9).

Üçüncü üriner organ olan metanefroz veya kalıcı böbrek, insan embriyosunda 5. hafta başlarında gelişmeye ve 5 hafta sonra da işlev görmeye başlar. Metanefrojen blastemin gelişmesi, Wolff kanalının bir indüksiyonu sonucu olur (10). Kalıcı böbrekler iki farklı kökene sahiptirler.

- Üreterik tomurcuk (ureteric bud) ya da metanefrik divertikulum (Metanephric diverticulum)
- Intermediyer mezodermin metanefrik mezodermi ya da metanefrik blastem (metanephric blastem)

Metanefrik divertikül (üreterik tomurcuk), mezonefrik duktusun, kloakaya giriş yerine yakın, dışı doğru yapmış olduğu bir divertiküldür. Metanefrik mezoderm ise nefrojenik kordonun kaudal kısmından köken almaktadır. Metanefrozun her iki primordial bölümü de mezodermal kökenlidir.

Metanefroz Toplama Borularının Gelişmesi

Metanefrik divertikül veya üreterik tomurcuk, üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı duktusların primordiumudur. Üreterik tomurcuk, yakınındaki metanefrik blastem dokusuna doğru uzamaya başlar. Uzayan bu parça ileride üreteri yapacaktır. Bunun uç kısmı, blasteme değdiği an metanefrik doku içine doğru dallanmaya başlar. Üreterik tomurcuğun üreter dalının metanefrik blastemle induktif etkileşimi vardır. Metanefrik mezoderm hücre yüzeyindeki N-bağlı oligosakkarit'ler önemlidir. Üreterik tomurcuk ile metanefrik blastem doku içinde dallanırken, önce tomurcuğun distal kısmı bir genişleme yapar ve ilkel renal pelvis'i (primitive renal pelvis) oluşturur. Sonra kranial ve kaudal iki dala ayrılır. Bu dallar hep ikiye ayrılarak 12 ya da daha fazla jenerasyon toplama boruları tübüleri meydana gelir. 5. ayın sonunda, periferde pek çok toplama boruları oluşur. İlk dört jenerasyon toplama boruları birleşerek, majör kaliks'leri (major calyces) yaparlar. 2. dört jenerasyon toplama boruları birleşirler ve minör kaliks'leri (minor calyces) oluştururlar. Diğer jenerasyon toplama boruları, uzarlar ve dar açılarla birleşerek duktus papillaris'leri (ductus pyramid) oluştururlar. Sonuçta üreterik tomurcuk, üreter, renal pelvis, majör ve minör kaliksleri ve toplama borularını meydana getirir.

Nefron Gelişmesi

Metanefrik blastem dokusu içinde dallanarak yayılan yeni oluşmuş toplama borularının distal son kısımları, metanefrik blastem dokusu tarafından bir kep (cap) şeklinde örtülür. Kavis yapmış her bir toplama borusunun son kısmı metanefrik blastem dokusundaki bu kep yapmış mezoderm hücrelerini indükleyerek renal ya da metanefrik vezikül'leri (metanephric vesicul) oluştururlar. Bu veziküller nefronların kökenidirler. Önce uzayan bu veziküller ilkel nefronları meydana getirirler. Proksimal sonları, kapiller yumağı tarafından invagine olur ve böbrek cisimciği'ni (renal corpuscul) yapar. Distal sonları toplama borularına açılır. Böylece böbrek cisimciğiyle toplama boruları arasında bağlantı kurulmuş olur. Nefronun daha sonra uzaması tübüllerin kıvrılmasıyla ergindeki yapısını kazanır.

Ürineriferöz bir tübül (nefron + toplayıcı tübül), embriyolojik olarak iki farklı kökene sahiptir.

- Nefron, Metanefrik mezodermden
- Toplayıcı tübüller; metanefrik divertikül (üreterik tomurcuk) den köken almaktadır (6-11).

2.2. BÖBREĞİN HİSTOLOJİSİ

Dış ortamdan alınan besinler organizma için gerekli enerjiye dönüştürken bir takım zararlı maddeler ortaya çıkmaktadır. Üriner sistem bu metabolizma artıklarının dışarı atıldığı yerdir (12)

Üriner sistem, bir çift böbrek ve bir çift üreter ile tek bir mesane ve üretradan oluşur. Bu sistem, içinde çeşitli metabolik artık ürünlerin bulunduğu idrarı üreterek homeostazın devam etmesine yardımcı olur. Böbreklerden üretilen idrar üreterler aracılığı ile mesaneye geçerek burada geçici olarak depolanır ve daha sonra üretradan dışarı atılır. Böbrekler bu salgı fonksiyonlarına ilaveten kan basıncının düzenlenmesinde görev alan renin ve kırmızı kan hücrelerinin üretimini uyaran eritropoietin üretirler (13).

2.2.1. Böbrekler

İnsanda böbrekler yaklaşık 10 -12 cm uzunluğunda, 6.5 cm genişliğinde ve 3 cm kalınlığında (14), columna vertebralisin her iki yanında yerleşik fasülye benzeri bir çift organdır. (12,13,15). Her bir böbreğin iç kenarının ortasında organın hilusu bulunur. Hilum, sinirlerin girdiği, kan ve lenf damarlarının girip çıktığı yerdir. Üreterin genişlemiş üst kısmı olan renal pelvis iki ya da üç majör kalikse bölünmüştür. Her majör kaliksten minör kaliksler dallanır (13) Genellikle iki majör ve 8-20 kadar minör kaliks vardır. Her minör kaliks renal papilla adı verilen konik şekilli böbrek parankimasını çevreler. (15) Böbrek yüzeyi, ince fakat sağlam bir bağ dokusu kapsülü ile örtülüdür. Kapsül, fibroblastlar ve kollagen fibrillerden oluşan bir dış tabaka ile myoblastlardan oluşan bir iç tabakadan oluşur (14). Böbrek, dışta korteks ve içte medulla olmak üzere 2 kısma ayrılır. İnsanda medulla renalis 10-18 adet koni ya da piramit şeklindeki oluşumlardan meydana gelir. Bunlara medullar piramit veya malpighi piramidi denir. (12-15) Her bir medullar piramidin tabanından kortekse uzanan birbirine paralel tübül demetleri, medullar ışınlar çıkar. Her medullar ışın, böbreğin fonksiyon gören birimleri olan birkaç nefron grubunun düz kısımları ile birlikte bir ya da daha çok sayıda toplayıcı kanaldan oluşur. Piramitleri

birbirinden ayıran korteks, koyu renkli kordonlar şeklindedir. Bunlara columna renalis Bertini denir (12,13).

Böbrek, histolojik olarak, nefron (nephron) lar ile toplayıcı borulardan ve pelvis renalis'ten oluşur (12).

2.2.2. Nefronlar

Nefron, böbreğin temel yapısal ve fonksiyonel birimidir. İnsanda her böbrek yaklaşık iki milyon nefron içerir (14). Nefronların her biri, basitçe uzundur ve kör bir şekilde başlayıp bir salgı kanalına bağlanmasıyla sonlanan epitelize tübüllere sahiptir. Nefronların histolojik kesitlerde çok belirgin olmayan dolambaçlı bir şekilleri vardır (15).

Her bir nefron, genişlemiş bir bölüm olan renal cisimcik (renal corpuscle), proksimal kıvrımlı tübül, henle kangalının ince ve kalın uzantıları ile distal kıvrımlı tübülden oluşmaktadır. Embriyolojik kökeni nefrondan farklı olan toplayıcı tübüller ve kanallar, nefronlarda üretilen idrarı toplayarak böbrek pelvisine iletirler. Nefron ve içine boşaldığı toplayıcı kanal böbreğin işlevsel birimi olarak kabul edilen ürinifer tübülü oluşturur.(12)

Nefronlar, medulla korteks sınırından başlayarak bütün korteks yüzeyine yayılmışlardır. Sadece böbrek kapsülünün hemen altında çok dar bir bölgede bulunmazlar (14). Bir çok kıvrımlar yapan nefron 30-40 µm uzunluğunda bir borucuktur. Bu nedenle; her nefron yapı ve fonksiyon bakımından birbirinden farklı birkaç parçadan oluşmuştur ve bu parçaların her biri daima korteks ve medullanın belirli bir yerinde yerleşmiştir (12).

Nefronu ilk önce ikiye ayırmak mümkündür:

1. Malpighi'nin böbrek cisimciği (corpusculum renale malpighi)
2. Böbrek borucuğu (tubulus renalis)

Corpusculum renale malpighi glomerul olarakta isimlendirilir. Her renal cisimciğin çapı 150-250 µm olup iki kısımdan oluşmuştur (12,13,15).

1. Bowmann kapsülü,
2. Kapiller yumağı (Glomerül)

Glomerül, Bowman kapsülü olarak adlandırılan iki tabakalı epitelyal bir kapsülle sarılmıştır. Kapsülün iç tabakası (viseral tabaka) glomerülün kapillerlerini örter. Dış tabaka, tek katlı yassı epitel ile döşeli olup renal cisimciğin en dıştaki sınırını oluşturan paryetal tabakadır. Bowmann kapsülünün iki tabakası arasında, kapiller duvarından ve visseral tabakadan süzülen sıvının toplandığı idrar boşluğu bulunmaktadır. Her renal cisimcikte, afferent arteriyollerin girdiği ve efferent arteriyollerin çıktığı bir damar kutbu, proksimal kıvrımlı tübüllerin başladığı noktada ise bir idrar kutbu bulunur (12-14).

Bowman kapsülünün paryetal tabakası ince bir retiküler lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı yassı epitelten oluşur. Bu hücreler çok az organel içerirler. İdrar kutbunda epitel, proksimal tübül için karakteristik olan tek katlı prizmatik epitele dönüşür (13-15).

Embriyonik gelişim sırasında pariyetal tabakanın epiteli nispeten değişmeksizin kalırken içteki visseral tabaka büyük ölçüde modifiye olur (13). Visseral tabaka kalın bir bazal laminaya oturmuş podosit veya episit denen hücrelerden oluşmuştur (12-14). Ancak podositler primer ve sekonder ayakcıkları ile tüm kapiller yüzeyine dağılmışlardır. Podositlerin hücre gövdeleri ve primer uzantıları bazal laminaya değmez. Tek bir kapiller üzerinde bazal laminaya tutunan iki farklı podosite ait pediseller birbiriyle değişimli olarak sıralanır. Pediseller çok az organel içermelerine ya da hiç içermemelerine rağmen, çok sayıda mikrofilament ve mikrotübül içerirler. Podositlerin sekonder uzantıları birbiriyle aralarında 250 A⁰ genişliğinde aralıklar vardır; bu aralıklar filtrasyon yarıklarını oluşturur. Bu ayakcıklar 50-60 A⁰ kalınlığında ince bir zar ile birbirlerine birleşirler (12,13,15). Podositlerin stoplazması çok sayıda serbest ribozom, az sayıda kaba endoplazmik retikulum sistemasi, seyrek mitokondriler ve belirgin bir golgi kompleksi içerir. Podositlerin stoplazmasında bunların kasılabilmesini sağlayan aktin mikrofilament demetleri vardır (13-15). Pedisellerin plasmalemması, sialik asit içeren önemli bir glikokaliks sahiptir.(15)

Bowman kapsülünün içinde yerleşmiş bulunan glomerül yumağı pencereci (delikli) kapillerlerden oluşmuştur. Kapillerlerin duvarı çok ince olup 500-1000A⁰ çapında delikleri vardır (15). Glomerül kapillerlerinin endotel hücreleri ince bir stoplazmaya sahiptir. Organellerin çoğu, stoplazmanın çekirdek çevresinde kalınlaştığı kısımda yoğunlaşmıştır. Bu hücrelerin pencereleri daha büyüktür (70-90nm çapında) ve sayısı pencereci kapillerlerin bulunduğu diğer organlardaki endotel hücrelerindeki kadar fazladır. Bu hücrelerde, diğer pencereci kapillerlerde gözlenen kapiller açıklıklarını birbirine tutturucu ince diyafram yapısı bulunmaz.(13)

Glomerül kapillerlerinde, endotel hücreleri ve podositlerin yanı sıra iki ya da daha fazla sayıdaki kapillerleri ortak olarak saran bazal laminanın kılıfının bulunduğu bölgelerde, kapiller duvarına tutunan mezangiyal hücreler yer alır (12-15). Yıldız biçimi uzantılı bu hücrelerin stoplazmik uzantıları, kapiller lümenine ulaşacak şekilde endotel hücrelerinin arasına sokulur. Hücreler kendilerini saran ve kapiller duvarına destek olan amorf matriksi sentezler. Bunların işlevlerine ilişkin çok az bilgi vardır; perisite benzer hücre grupları oluştururlar (12,13).

2.2.3. Tubulus Renalis

Nefronun en uzun ve en geniş parçasıdır (15). Nefronun Bowman kapsülünün idrar kutbundan başlayıp toplayıcı kanallara kadar devam eden kısmını yapar. Burada 4 kısım ayırt edilir (12).

1. Proksimal kıvrımlı tübüller; (Tubulus proksimalis) Nefronun proksimal kalın segmenti, bowman kapsülünde proksimal kıvrımlı tübül olarak başlar (9). Renal cisimciğin idrar kutbunda, yaklaşık 14 mm uzunluğunda, 50-60 µm çapında ki kısımdır (15). Proksimal tübüller kıvrımlı bir kısım (pars contorta) ile medullada yer alan düz bir parçayı (pars recta) içerir (12).

Proksimal kıvrımlı tübüller, tek katlı kübik ya da prizmatik epitelle örtülüdür. Bu epiteldeki hücreler, içerdikleri çok sayıda uzamış mitokondri nedeniyle asidofilik stoplazmaya sahiptir. Hücre apeksinde fırçamsı kenarı oluşturan yaklaşık 1 µm uzunluğunda, çok sayıda mikrovilluslar bulunur (13). Bu büyük ölçüde, glikoz, a.a. ve küçük peptitlerin emilim yüzeyini artırır (15).

Bu hücrelerin apikal stoplazmalarında, mikrovillusların tabanları arasında çok sayıda kanalikül bulunur; bu kanaliküller proksimal tübül hücrelerinin makromolekülleri emme kapasitesinde etkin rol oynarlar. Apikal membranların içe doğru yaptığı girintiler pinositotik vezikülleri oluşturur. Bu veziküller içinde glomerül süzgecinden geçen makromoleküller bulunur. Makromoleküllerin parçalandığı yer olan lizozomlarla pinositotik veziküller kaynaşır ve oluşan monomerler dolaşıma geri döner. Bu hücrelerin bazal bölümlerinde yoğun membran katlanmaları ve komşu hücreler arasında lateral kenetlenmeler bulunmaktadır. Mitokondriler hücrenin tabanında yoğunlaşmıştır ve hücrelerin uzun eksenine paralel dizilim gösterirler. Mitokondrilerin bu şekilde dizilimi, aktif iyon taşınmasında rol alan hücrelere özgüdür (13).

Proksimal tübülüsün düz ve kıvrıntılı parçalarında ufak farklar bulunmakla birlikte asıl yapısı benzer şekildedir. Bununla birlikte bazı morfolojik farklılıklar ayırt edilmektedir (12).

2. Henle Kangalı: Henle kangalı, proksimal kıvrımlı tübüllere yapıcı çok benzeyen bir kalın inen kol, bir ince inen kol, çıkan ince kol ve yapıcı distal kıvrımlı tübüllerle aynı olan bir kalın çıkan koldan oluşan U şeklinde bir yapıdır (6). Proksimal tübülün 60 µm olan kalın inen kolun birdenbire 12-15 µm ye kadar daralarak inen kolun ince bölümü olarak devam eder (12,13,15). Nefronun bu bölümünde lümen, tek katlı yassı epitel ile döşelidir (6-8). Epitelin yalnızca çekirdekleri lümene doğru hafif çıkıntı yapar (13).

Henle kangalı hücrelerinin lümenine ait yüzeyinde çok az kısa mikrovilluslar vardır. Çıkan kol kübik epitel ile döşelidir. Henle kangalı, idrar üretimi için gereklidir (15).

3. Distal Kıvrımlı Tübül: Henle kangalının çıkan kalın kolu kortekse girdiğinde histolojik yapısını korur ve büklümlenerek nefronun distal kıvrımlı tübülünü oluşturur (13). Bu tübülün çapı oldukça büyük olup (12) tek katlı kübik epitel ile döşelidir (12,13) ve hücrelerin sınırları oldukça belirgindir (12). Distal tübül, proksimal tübülden daha ince ve daha kısadır. 3 kısımda incelenir.

1. Pars rekta (düz kısım) henle kangalının kalın çıkan kolundan şekillenir.
2. Macula Densa (pars maculata)
3. Pars convoluta (kıvrımlı kısım)

Düz ve kıvrımlı kısımların hücreleri birbirine benzerdir. Hücreler kübik şekilli olup lümenleri fırçası kenarlı değildir ve proksimal tübüle göre lümenleri daha geniştir (8). Histolojik kesitlerde her ikisinde kortekste bulunan proksimal ve distal tübüller arasındaki ayrım belirli özelliklerine göre yapılır. Proksimal tübüldenki hücreler, distal tübüldenki hücrelerden daha büyük ve fırçası kenarlıdır. Fırçası kenar distal tübül hücrelerinde bulunmaz. Proksimal tübüllerde bulunan hücreler daha asidofiliktir. Distal tübüllerin lümeni daha geniştir ve burada bulunan hücreler proksimal tübüllerde bulunan hücrelerden daha yassı ve küçük olduğu için, aynı histolojik kesitte distal tübül duvarlarında daha çok sayıda nükleus ve hücre görülür. Proksimal tübüllere özgü olan apikal kanalikül ve veziküller distal tübül hücrelerinde görülmez (13).

Macula Densa: Distal kıvrımlı tübüller kortekste izledikleri yol boyunca kendi nefronlarına ait renal cisimciğin damar kutbuna değler. Bu değme noktasında afferent arteriyol ve distal tübül modifiye olur (13). Işık mikroskobu ile bakıldığı zaman macula densanın hücreleri farklıdır. Bunlar diğer distal tübül hücrelerinden daha uzun ve genellikle daha dardır. Böyle hücrelerin nükleusları yoğun görülür, hatta kısmen bir diğerinin üstüne konmuş görülürler. Aynı bölgede, afferent arteriole komşu düz kas hücreleri modifiye olmuştur. Onlar salgı granülleri içerirler ve nükleusları yuvarlaktır. Böyle modifiye olan düz kas hücreleri juxtaglomerular hücreler olarak ta bilinir. Işık mikroskobunda granülleri göstermek için özel boyalar kullanılır (14).

4. Toplayıcı Tübüller ve Kanallar: Distal kıvrımlı tübüllerden geçen idrar, birbirlerine bağlanarak daha büyük, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tübüllere boşalır. Bu kanallar Bellini papiller kanalları adını alır ve piramidlerin uçlarına doğru giderek genişler (13-15)

Toplayıcı tübüller ve kanallar basit epitel ile döşelidirler (14). Küçük toplayıcı tübüller kübik epitelle döşeli olup çapları 40µm dir. Bu tübüller medullanın derinliklerine doğru indikçe hücrelerin boyu uzar ve prizmatik olur. Pramidlerin ucuna yakın bölümlerde toplayıcı kanalın çapı 200 µm ye ulaşır (13-15). Toplama tübülleri ve kanallar, ışık mikroskobunda görülebilen belirgin hücre sınırları ile kolaylıkla ayırt edilebilirler (14).

Sitolojik olarak toplama tübüllerinde, iki farklı hücre ayırt edilir. Toplama kanalı veya CD hücreleri olarak isimlendirilen açık hücreler, sistemin ana hücreleridir. Bu hücreler nisbeten biraz kısa mikrovilluslara sahiptir ve küçük, küresel mitokondri içerirler (14).

Koyu hücrelerde, IC (İnterkalat) hücreleri olarak isimlendirilirler. Oldukça az sayıdadırlar (14). Çekirdekleri yuvarlak olup, stoplazmalarında çok sayıda hücre organelleri vardır.

Böbreklerin önemli fonksiyonlarından biri vücudu, dışarıdan alınan veya vücutta metabolizma sonucu oluşan atıklardan kurtarmasıdır. Böbreğin diğer önemli fonksiyonları;

- Vücut sıvılarının hacim ve bileşenlerini kontrol etmek,
- Yabancı maddelerin ve metabolik artıkların atılması,
- Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi,
- Vücut sıvılarının osmolaritesinin ve elektrolit yoğunluğunun düzenlenmesi,
- Asit-baz dengesinin düzenlenmesi,

- Hormonların salgılanması, metabolize edilmesi ve sekresyonu,

Böbreklerin bu düzenleyici görevi hücrelerin değişik aktivitelerini gerçekleştirebilmeleri için gerekli çevrenin sabit tutulmasını sağlar (7,16).

2.3. BÖBREĞİN ANATOMİSİ

Böbrekler retroperitoneal organlardır. Karın arka duvarında, columna vertebralis'in her iki yanında, 12. torakal vertebra ile 3. Lumbal vertebra seviyeleri arasında bulunur (7-20). Sağ böbrek, sol böbreğe göre karaciğer ile olan komşuluğu nedeniyle biraz aşağıdadır .

Böbrekler, şekil bakımından fasülyeye benzer. Öne ve dışa bakan yüzüne *facies anterior*, arka ve içe bakan yüzüne *facies posterior*, iç kenarına *margo medialis*, dış kenarına ise *margo lateralis* adı verilir (17,18).

Ön yüz (*facies anterior*)

Böbreklerin ön yüzleri konvektir. Bu yüzden komşuluğu her iki böbrekte farklıdır (17).

- Sağ böbreğin ön yüz komşuluğu: üst ucun küçük bir alanı gl. suprarenalis, margo medialis yakınında dar bir alan pars descendens duodeni, alt ucun küçük bir alanı incebarsak kıvrımları ile komşudur. Ön yüzün geriye kalan ve dış yarımını oluşturan büyük alanın üst geniş bölümü karaciğerin sağ lobu, alt kısmı flexura coli dextra ile komşuluk yapar.

- Sol böbreğin ön yüz komşuluğu: iç kenarın üst ucu boyunca uzanan küçük bir alan gl. suprarenalis, dış kenarın ve ön yüzün üst üçte ikilik üçgen alan mide ile komşudur. Ortada corpus pancreatis ve dalak ile komşuluk yapar. Pankreas ve dalak alanlarının altında kalan ön yüz bölümünün dış alanı margo lateralis boyunca düzensiz bir şekilde flexura coli sinistra ve jejunum ile komşuluk yapar.

Böbreklerin arka yüzleri (*facies posterior*) : Yağ dokusu içine gömülüdür, peritonsuzdur (19). Her iki böbreğin arka yüz komşulukları hemen hemen aynıdır. Arka yüzün üst kısmı diaphragma, hilum renale boyunca m. psoas major, orta kısım m. quadratus lumborum, dış kısmı ise m. transversus abdominis'in aponörozu, a, v., n., subcostalis, n. ili ohypogastricus ve n. ilioinguinalis ile komşudur. Ayrıca sağ böbrek sola nazaran biraz daha aşağıda olduğu için sağ böbreğin üst ucu 12. kosta ile, sol böbreğin üst ucu ise 11. ve 12. kotsalar ile komşuluk yapar .

Margo lateralis: Bu kenar konvektir. Sağ böbreğin dış kenarı periton ile karaciğerin sağ lobundan ayrılır. Sol böbreğin dış kenarı üstte periton ile örtülü olup dalak ile komşudur.

Margo medialis: Böbreğin bu kenarının orta kısmı konkav, her iki ucu ise konvektir (17). Orta kısımda vertikal olarak uzanan yarığa hilum renale denir (17-20). Buradan böbreğe giren çıkan oluşumlar geçer. Hilum renale’de bulunan oluşumlar önden arkaya doğru v. renalis, a. renalis’in birkaç dalı ve pelvis renalis’tir.

Extremitas superior: Kalın ve yuvarlak olup orta çizgiye daha yakındır. Bu uca glandula suprarenalis oturur.

Extremitas inferior: Üst uca göre daha küçük ve daha incedir (17).

2.3.1. Böbreği Saran Tabakalar

Böbreği saran tabakalar içten dışa doğru capsula fibrosa, capsula adiposa ve fascia renalis’tir. Capsula fibrosa böbrek dokusundan kolaylıkla sıyrılabilir (18). Bu tabaka hilum renale’ye geldiğinde iki yaprağa ayrılır. Dıştaki yaprak hilum renale’de bulunan oluşumların üzerini örterek onların adventisya tabakalarının yapısına katılır. İçteki yaprak ise hilum renale’den içeriye girip sinus renalis’in iç yüzünü örter ve calix’lerin duvarları ile devam eder (17). Capsula adiposa, böbrek ve capsula fibrosa’yı dıştan saran yağ tabakasıdır. Fascia renalis ise capsula adiposa ve glandula suprarenalis’i birlikte sarar. Fascia renalis ile karın arka duvarındaki periton arasında pararenal yağ tabakası bulunur. Böbrekleri yerinde tutan en önemli oluşumlar böbreklerin damarları ve fascia renalis’tir. Ayrıca capsula adiposa ve pararenal yağ dokusu da yardımcı olur (18)

2.3.2. Böbreğin Genel Yapısı

Böbrek, cortex renalis ve medulla renalis olmak üzere iki kısma ayrılır. Bu iki bölümün fonksiyonları birbirinden farklıdır. Cortex renalis idrar yapan oluşumları içerir. Medulla renalis ise toplayıcı kanallardan oluşur.

Cortex renalis, iki kısımdan oluşur. Birinci kısım *capsula fibrosa* ile *pyramides renales*’in tabanı arasında yer alır. Bu kısım büyüteç ile incelendiğinde, medullar cevhere ait uzantılar (pars radiata) ile bunların etrafını saran koyu renkli cortex renalis bölümüne *pars convoluta* denir. Cortex renalis’te *corpusculum renale*’ler (malpighi cisimcikleri) ve idrar

kanalcıklarının bir kısmı bulunur. Malpighi cisimcikleri toplu iğne başı büyüklüğünde olup kırmızı nokta şeklinde görülür. İkinci kısım malpighi piramitleri arasında yer alır. *Sinus renalis*'e kadar sütun şeklinde uzanır. Bu sütuna *columnae renalis* adı verilir (17,18)

Medulla renalis, sayıları 8-10 arasında değişen ve *pyramides renales* (Malpighi piramitleri) denilen koyu kırmızı renkli koni şeklindeki yapılardan oluşur. Bu piramitlerin tabanı cortex renalis'e paralel olarak uzanır. Tepesi ise *sinus renalis*'e bakar. Tebesinde calix renalis minor'ların içine doğru uzanan *papillae renales* adı verilen kabarık kısımlar bulunur. Papillae renales'in üzerinde sayıları birden fazla olan delikler vardır. Bu deliklere *foramina papillaria* adı verilir. Pyramis renalis'lerin aralarında, cortex renalis'in uzantıları olan ve *columnae renales* adı verilen sütunlar bulunur. Bir pyramis renalis ve onun etrafını saran korteks parçasına bir böbrek lobu (*lobus renalis*) denir (17-19)

Sinus renalis: Böbreğin içinde yer alan, böbreğin şekline uyan bir boşluktur. Bu boşluğun içinde calix renalis'ler, pelvis renalis, böbreğin damarları ve sinirleri bulunur. Bu oluşumların aralarında kalan boşlukları da yağ dokusu doldurur (18).

Arterleri ve venleri: Böbrekleri yerinde tutan en önemli oluşumlardan biri olan a. renalis'ler 1. ve 2. lumbal vertebralar arasındaki discus intervertebralis seviyesinde her iki tarafta aorta abdominalis'ten çıkarlar. Sağ a. renalis, sola göre daha uzundur. A. renalis'ler hilum renale'ye gelince beş dala ayrılır. Bu dallara *a. segmentalis* denir. Böbreklerin arteriel dağılımı temel alınarak böbrek dokusu segmentlere ayrılabilir. Bu segmentlerin her biri bir a. segmentalis tarafından beslenir. A. segmentalis'ler *a. lobaris* dallarını verir ve her bir a. lobaris, pyramides renales'e girmeden önce *a. interlobularis* dallarına ayrılır. Korteks ve medulla'nın birleşim yerinde a. interlobaris'ler *a. arcuata* adı verilen dallarını verir. A. arcuata'lar piramitlerin taban kısımlarında bir ark oluşturur. A. arcuata'lardan çıkan ve kortekste radial yönde seyreden ince dallara *a. Interlobularis* adı verilir. Bu arterin uç dallarına *rami capsulares* denir. A. interlobularis'lerden yan taraflara uzanan ince dallara ise *arteriola glomerularis afferens* adı verilir. Arteriola glomerularis afferens'ler, capsula glomerularis (Bowman kapsülü)'in damar kutbundan içeri girerek bir kılcal damar yumağı yapar. Daha sonra bu kılcal damar yumağı tekrar birleşerek *arteriola glomerularis efferens*'i oluşturur. Arteriola glomerularis efferens ise arterin girmiş olduğu kutuptan çıkar ve vv. *interlobulares*'e açılır. Vv. interlobulares'ten sonra sırasıyla vv. *arcuatae*, vv. *interlobares* ve v. *renalis*'lere dökülür. V. renalis ise v. *cava inferior*'a açılır (18).

Lenfatikleri: Böbreğin lenf damarları üç adet pleksus oluşturur. Bunların ilk ikisi böbreğin içinde olup biri tubulus renalis'in etrafında, diğeri ise capsula fibrosa'nın altında yer alır. Üçüncüsü ise capsula adiposa'da bulunur. Capsula fibrosa'nın altında ve capsula adiposa'da bulunan lenf pleksusları birbirleri ile bağlantı halindedir. Böbreğin içindeki pleksuslardan gelen lenf damarları v. renalis'i takip ederek 4 veya 5 trunkus oluşturur. Bu lenf damarları hilum renale'den çıkarken kapsül altındaki toplayıcı kanallar damarlar ile birleşir ve nodi lymphatici aortici laterales'e açılır. Capsula adiposa'daki pleksus ise direkt olarak nodi lymphatici aortici laterales'e direne olur (17).

Sinirleri: Böbreğin sinirleri plexus renalis aracılığı ile gelir. Plexus renalis'e gelen sempatik lifler ganglia coeliaca, plexus coeliacus, ganglia aorticorenalia, n. splanchnicus imus, n. splanchnicus lumbalis I ve plexus aorticus abdominalis'ten. Parasempatik sinir lifleri ise n. vagus'tan gelir. Plexus renalis'e ait sinir lifleri a. renalis'in dalları çevresinde tubulus renalis'lere, özellikle kortikal tübüllere, glomeruluslara ve damarlara ulaşır. Bu sinirler temelde vasomotor olup, sempatik sinir lifleri damarları daraltarak geçen kan miktarını azaltır (17,18)

2.4. HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Doku yapısının oluşturulmasında adezyon moleküllerinin rolü hücre biyolojisi çalışmalarının önemli bir konusu olmuştur (21,22). Hücre adezyon molekülleri, hücre aktivasyonu, göçü, büyümesi, farklılaşması ve ölümü gibi bir çok olayın düzenlenmesinde yer alırlar (23). Bu durum adezyon moleküllerinin farklı sitokin ve büyüme faktörlerinin de etkisiyle sinyal iletebilme ve sinyal mekanizmalarını düzenleyebilme özelliğine bağlıdır (22,24). Gerçektende hücre adezyon molekülleri yapısal rolünden daha fazla role sahiptir (22). Hücre adezyonu lenfositlerin belirli bölgelerde tutulması ve tekrar dolaşıma salınmaları, immün cevap, kanın pıhtılaşması gibi fizyolojik; enflamatuvar, neoplastik ve vasküler trombotik hastalıklar gibi pek çok patolojik olayların temelini oluşturur (26-28).

Hücre adezyon reseptörlerinin belirli ailelerinin yapı ve fonksiyonları incelenmiştir (29-31). Hücre adezyon molekülleri (CAM) hücre yüzeyinde bulunan, hücrelerin birbirlerine ve ekstrasellüler matrikse bağlanmasını sağlayan protein molekülleridir (32). Yapısal benzerliklerine dayanılarak hücre adezyon molekülleri 4 ana grupta incelenirler (22).

Hücre adezyon molekülleri

- Immünoglobulin (Ig) Ailesi
- Integrin Ailesi
- Selektin Ailesi
- Cadherin Ailesi

2.4.1. Cadherinlerin Yapısı

Cadherinler, Ca^{2+} bağlı adezyon molekülleridir. Cadherin ailesi üyelerinin çoğu membran sadece bir kez geçen transmembran glikoproteinleridir. Cadherin protein zincirinin karboksil ve amino ucu nisbeten hücre içinde ve dışında lokalize olmuştur. Cadherin molekülünün ekstrasellüler kısmı molekülün N-terminali ile başlayan EC1-EC5 olarak tanımlanan 5 cadherin domaini kapsar. Her domain yaklaşık 110 aminoasit kalıntısı kapsar (34,35-48). Klasik cadherinlerin stoplazmik domainleri ise aktin filamentleri ve cadherinler arası intermediate bağlantılar olarak görev yapan ve stoplazmik bir protein olan cateninler ile ilişkilidir (46,48,49).

Gelişen dokuda çeşitlenen farklı cadherinlerin ekspresyonu embriyogenezis boyunca incelenmiştir (50). Ekstrasellüler domainlerden özellikle EC1 domaini iki cadherin molekülü arasında homofilik tanımda bir anahtar rol oynar (51). Homofilik tanımdan sorumlu bölge, EC1'in C- terminal bölgesinde lokalize olan 40 a.a. artığı içerir. Blashchuk ve arkadaşları (52) EC1 domaininin C- terminal bölgesinde lokalize olan His- Ala-Val sırasının cadherinler arası etkileşimde anahtar rol oynadığını ancak homofilik tanımda N-terminalde lokalize olan diğer bölgelerinde varlığını gösterir. Buna ilaveten His-Ala-Val sırası sadece E- (epitelyal), N-(nöral), P- (Plasental), VE- (vasküler endotelyal) ve R-(retinal) cadherinleri içeren Tip I cadherin sınıfı moleküllerde bulunduğu gösterilmiştir (43,45).

Bazı cadherinler zayıf heterofilik etkileşimlerde aracılık edebilirler. Özellikle E- ve N-cadherinlerin integrin $\alpha E \beta 7$ ile bağlanabildiği (53) ve fibroblast growth faktör için reseptör olduğu gösterilmiştir (54,55). Hücre – hücre etkileşiminde diğer 4 cadherin tekrarlarının rolü tam olarak belirgin değildir. Ancak diğer ekstrasellüler domainlerin yokluğunda N-terminal domaini yalnız fonksiyonel bağlanmayı veya adeziv aktiviteyi sürdürülemez (41).

Cadherinler ekstrasellüler domainlerine bağlı homofilik etkileşimleri ile direkt hücre – hücre adhezyonuna aracılırlar ve intersellüler domainleri, aktin filamentleri ile ilişkilidir (56).

Hücre adezyonuna iştirak eden ve cadherin stoplazmik domainler ile ilişkili asıl stoplazmik proteinler aktin hücre iskeleti ve cadherinler arası etkileşimlerde etkili olan cateninlerdir (48,62-67). Cateninler, cadherin molekülünün intrasellüler domaini ile etkileşen stoplazmik protein gruplarıdır ve cadherinlerin fonksiyonlarını düzenlerler (57-60). Elektroforetik akışkanlıklarına göre 3 ana catenin tipi tanımlamıştır. Bunlar α , β ve γ cateninlerdir (57-61).

Rim ve arkadaşları (49) α - cateninini kültüre olan hücrelerde direkt olarak aktin filamentlerine bağlandığını göstermiştir. α - catenin β - cateninini amino ucuna bağlanır. γ - catenin (plakoglobin) bazen cadherin – catenin kompleksinde β - cateninini yerine geçer (69). γ - catenin desmozomların önemli bir komponenti olup (42) desmozomal cadherinlerle ilişkilidir (72,73). Bununla birlikte γ - cateninini fizyolojik rolü tam olarak anlaşılammıştır (71).

2.4.2. Cadherin Aktivitesinin Düzenlenmesi

Cadherin aracılı adezyon growth faktörler (75,76), peptit hormonları (77,78) ve kolinerjik reseptör agonistleri (79) içeren bir çeşit ekstrasellüler sinyaller tarafından düzenlenebilir.

2.4.3. Morfogenezis ve hücre adezyon molekülleri

Hücre – hücre ve hücre – matriks adhesive bağlantı kompleksleri embriyogenezis boyunca doku ve organ şekillenmesi, hücre agregasyonu, polarizasyon, farklılaşma ve migrasyon gibi olaylarda anahtar rol oynadığı için adezyon reseptörleri morphoregulatory moleküller olarak da isimlendirilirler (44).

Gelişimde her cadherin ailesinin ekspresyon modeli embriyo ve dokuların morfogenezi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (74). Sonuçlar her cadherin ailesi için aşağıdaki gibi özetlenebilir.

E- Cadherin: Epitelyal dokularda geniş çapta eksprese edilen E- cadherin, Ca^{2+} bağlı hücre adezyon moleküllerinden olup, ekstrasellüler, transmembran ve intrasellüler olmak üzere 3 domaine sahip 120-130 kDa'luk bir integral membran glikoproteinidir. Bu tekrarlar ekstrasellüler Ca^{2+} varlığında homotipik etkileşim şekilleri için cadherinlere izin verirler ve böylece 2 hücre arasında fermuar benzeri bir yapı şekillenir. Böylelikle epitelde çok güçlü hücre – hücre adezyonu ortaya çıkar. E- cadherinin bozulmamış şekli nisbeten, β ve γ cateninler olarak isimlendirilen intrasellüler ligantlar üzerinden hücre iskeletine bağlıdır (80-84).

Sperm ve yumurta pronükleusunun füzyon ve fertilizasyonu sonrası, yumurta bir çok kez bölünerek morulayı oluşturur. E- cadherinin yarıma aşamasında, fare embriyosunun blastomerlerinde, hatta embriyogenezin tek hücreli aşamasında bile ekspresyonu mevcuttur (44,74,85,86) ve 8-16 hücre aşamasında hücrelerin bir araya gelmesinde rol oynar (85,87-89). Yapılan çalışmalar, implantasyon aşamasında E- cadherinin embriyonun bütün hücrelerinde eksprese edildiğini göstermiştir. Yine hipoblast ve epiblasttan oluşan bilaminer embriyonik disk oluşturulan hücreler embriyonik diskin şeklini hücre – hücre ve hücre ekstrasellüler matriks etkileşimi yoluyla sürdürürler. Bunu esas olarak hücre adezyon molekülü olan E- cadherin yoluyla yaparlar (74,85).

Bununla birlikte E-cadherin bazı hücre aşamalarında gözden kaybolur. Örneğin mezodermal hücreler ektoderm ve endoderm arasındaki boşlukta primitif yarı boyunca göç eder; böyle hücreler migrasyon boyunca E- cadherin eksprese etmezler (74). E- cadherinin azalması mezodermin oluşumu ile eş zamanlıdır (90). Ektoderm ve bütün endodermal hücrelerin diğer bölgeleri E- cadherin ekspresyonunu korur ve bu ekspresyon epitelyal hücreler içinde farklılaştıkları sürece devam eder. Nöral ve mezodermal dokular, birkaç istisna dışında E-cadherin içermezler. Mezonefrik ve metanefrik tübüller gibi mezodermden türevlenen ürogenital sistemin epitelyal komponentleri mezenşimal hücrelerden farklılaştıktan sonra E- cadherin eksprese ederler (74).

E- cadherinin varlığı epitel ile sınırlıdır fakat nöral hücrelerin bazı tiplerinde ve gliada varlığı gösterilmiştir (91).

Kontrol edilemeyen büyüme, migrasyon, çevre dokulara invazyon ve metastazda, tümör hücrelerinin yeteneği, sık sık hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks bağlantılarının kesilmesi ile ilişkilidir. Azalmış E- cadherin ekspresyonu ile insanlardaki tümör invazyonu ve metastazı arasında bir korelasyon vardır (92,93).

N- cadherin: N-cadherin ilk olarak gastrulasyon evresinde henüz invagine olmuş primitif yarıta lokalize olan ektodermin bazı hücrelerinde belirlenmiştir. İnvagine olan hücreler başlangıçta hem E- cadherine hem de N- cadherine sahiptir. Bununla birlikte mezoderm den farklılaşan hücreler E- cadherini kaybeder ve sadece N- cadherin eksprese eder (74). Mezodermal hücre tabakası, hücrelerin membranlarında N- cadherin ekspresyonunun artışı ile şekillenir (94).

Mezonefroz gelişimi boyunca, primordial hücrelerin yoğunlaşması artmış N- cadherin ekspresyonu ile gerçekleşir. Bu güçlü ekspresyon, hücreler mezonefrik tübüller içinde organize oluncaya kadar sürer. Wolff kanalı ile mezonefrik tübülün kaynaşmasından sonra N- cadherin kaybolur ve E- cadherin ile değiştirilir. N – cadherinin geçici ekspresyonunun benzer bir modeli metanefroz gelişimi boyunca incelenmiştir. Mezodermden türevlenen diğer çoğu dokular N- cadherini geçici veya sürekli bir şekilde eksprese ederler. Bu sürekli ekspresyona, en güzel örnek kalp kasıdır .

İnvaginasyonu boyunca nöral plakta N- cadherin görülür. Nöral tüpün şekillenmesinden sonra N- cadherin bu dokunun önemli cadherini olur. Santral sinir sisteminin farklılaşması boyunca N-cadherin miktarı bölgesel olarak farklıdır. Örneğin nöral retinada, optik sinirler içeren bütün hücreler erken gelişim aşamasında eşit bir şekilde N – cadherin eksprese eder. Bununla birlikte N – cadherin retinanın çoğunda azar azar kaybolur ve sonunda sadece dış sınırlayıcı membranda görülür (74).

Nöral plağın kapanması aşamasında, nöral krest fark edilebilir. Nöral krest ile yükselen ektoderm bölgesinde E – cadherin ekspresyonu sonlanır ve sadece geçici olarak N- cadherin eksprese eder. Nöral krest hücreleri göçü sırasında E-, N- cadherin eksprese etmezler (74,95).

Epitelyal hücrelerde asıl önemli cadherin E- cadherindir. Buna ilaveten N – cadherin epitelyal hücrelerin lokal bölgelerinde birlikte eksprese edilir (74,94). Örneğin E- ve N – cadherinin birlikte lokalizasyonu, lens epiteli ve visseral yarığın ektodermal ve endodermal bölgesinde ve çoğu endodermal organların ilkel (primordial) yapısında görülür.

Morfogeneziste, cadherinlerin iştirakının en canlı örneklerinden biri santral sinir sistemi gelişimindeki rolleridir. Embriyogenezisin farklı aşamalarında nöroepitelyal dokular, 20 ‘den fazla cadherin eksprese eder. Nörogenesis embriyo gelişiminin en erken aşamasında hücrelerin seçici agregasyonu ile başlar ve sinapsın şekillenmesi ile biter (96-101). Cadherinler nöral tüp şekillenmesi boyunca anahtar bir rol oynar. N- cadherin nöral plakta seçici hücre birleştirilmesinden sorumludur (102-104).

Cadherinler nöromusküler bağlantılar, nöral ağı, şekillenmesi ve nöronlar arası bağlantıların kurulmasında da anahtar rol oynarlar (105-110).

P- cadherin: P- cadherin ilk olarak embriyonun ekstraembriyonik aşamasında belirlenmiştir. Gebe olmayan farenin uterusunda P- cadherin eksprese edilmez. Nörola aşamasında, tüm 3 tabakalı germ yaprağından türevlenen çeşitli dokular, P- cadherin eksprese etmeye başlar. Epidermiste, başlayan ektoderm çizgisi boyunca P-cadherin eksprese eder. Fetal epidermiste P- ve E- cadherin farklı bir şekilde eksprese edilir; çok katlı epitelin bazalinde ve en aşağı tabakalarında P ve E – cadherinin her ikisinde eksprese olur (74,91,111), orta tabakada sadece E- cadherin eksprese olur iken keratinize olan en üst tabaka da cadherin ekspresyonu yoktur.

Nöral dokular genellikle P – cadherine sahip değildir; bununla birlikte, pigmente olan retina gibi epitelyal dokuların bazıları nöral tüpten türevlenir ve embriyonik aşamada P- cadherin eksprese ederler (74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimin’de üretilmiş olan 12 adet dişi ve 4 adet erkek Wistar tipi ergin sıçandan elde edilen 45 adet fötüs kullanıldı. Sıçanlar için önerilen uygun çevresel koşullar aynı merkez tarafından sağlandı ve sıçanlar, ışıklandırması 12 saat aydınlık-12 saat karanlık (07:00-09:00 saatleri arası aydınlık), havalandırması (%60-70 nem), oda ısısı (20-24 °C) kontrol edilen bir odaya yerleştirildi.

Araştırmada daha önce çiftleşmemiş sağlıklı, ergin dişi ve erkek sıçanlar, üç dişiye bir erkek olmak üzere aynı kafeste gece boyunca bırakıldı. Sonraki sabah vaginal yayma (smear) yapılarak, spermiyum (+) olanlar yani gebeliği pozitif olanlar ayrıldı. Gebeliğin tesbit edildiği gün 0. gün olarak kabul edildi. Gebe deneklerin 11., 13., 15., 17., ve 19 günlerinde fötüsleri çıkarıldı. 11.,13. ve 15. günlerde alınan fötüsler bütün halinde formalinle tesbit edilip alışılagelmiş ışık mikroskopi takip yöntemi uygulandıktan sonra yine bütün olarak parafine gömüldü. 17. ve 19. günlük fötüsler ise ikiye bölündükten sonra takip edilip parafine gömüldüler. Gebeliğin 11. gününde 7 adet, 12. gününde 8 adet , 15. gününde 10 adet , 17. gününde 10 tane, 19. gününde ise 10 adet fötüs incelendi. Seri olarak alınan 5µ luk kesitlerde böbrek dokusu saptandıktan sonra kesitler lizimli lamlara alındı. Örneklerde, E-cadherin reaksiyonunu belirlemek için immunohistokimyasal yöntem uygulandı ve daha sonra incelenerek resimlendi.

Doku Takip Yöntemi:

- Alınan dokular formalinde 1 gece bekletildi.
- Akarsuda 1 saat yıkandı.
- %50’lik etil alkolde 2 saat bekletildi.
- %70’lik etil alkolde 2 saat bekletildi.
- %90’lık etil alkolde 2 saat bekletildi.
- %96’lık etil alkolde 2 saat bekletildi.
- %96’lık etil alkolde 2 saat bekletildi.
- Ksilende 2 saat bekletildi.
- Ksilende 2 saat bekletildi.
- 1 gece 57 °C’de etüvde eriyik parafinde tutuldu.
- Blok olarak hazırlandı.

Elde edilen parafin bloklarından 5µ kalınlığında seri kesitler lizinli lamlara alındı. Seri kesitlerden böbrek dokusunun bulunduğu preparatları seçmek için her bir embriyodan alınan preparatlar numaralandırıldı. Embriyo büyüklüğüne göre numaralı preparatlardan rastgele seçilip Hematoksilen-Eozin boyama yapıldı.

Hematoksilen-Eozin Boyama Yöntemi:

- Etüvde 1 saat 60 °C’de bırakıldı.
- Ksilende 3 seri halinde 20’şer dk olmak üzere toplam 1 saat tutuldu.
- Sırasıyla %100, %96, %70, %50’lik azalan etil alkol serilerinden 2’şer dakika tutularak geçirildi.
- Alkolden çıkan preparatlar akar suda yıkandı.
- Hematoksilende 2,5-3 dakika bekletildi.
- Akar suda yıkandı.
- Asit-alkole daldırılıp çıkartıldı.
- Akar suda yıkandı.
- Eozinde 3-5 saniye tutuldu.
- Akar suda yıkandı.
- Sırasıyla %50, %70,%96, %100’lük artan etil alkol serilerinde 2’şer dakika tutuldu.
- Ksilende 30 dakika bekletildi.
- Entellan kullanılarak dokuların üzeri kapatıldı.

Böbrek dokusunun bulunduğu kesitler belirlendikten sonra, ksilenle parafinden arındırıldı ve iki defa % 96’lık etanol serisinde, 5’er dakika tutularak tekrar sulandırıldı. İmmunohistokimyasal işlemlerde ise özetle şu aşamalar izlendi:

- Citrat buffer saline ve distile suyun 1/10 oranındaki karışımı içinde doku kesitleri mikrodalgada (800 watt da) 5’er dakikadan üç defa olmak üzere toplam 15 dakika tutuldu, sonra oda ısısında 20-25 dakika sürede dokular soğumaya bırakıldı.
- Embriyolara ait olan doku kesitlerinin bulunduğu preparatlar immün boyama kutusuna alınarak üç defa üçer dakika distile su içinde yıkandı.
- Bir gazlı bez yardımıyla dokuların etrafı kurularak üzerlerine, 9 cc. metanol içine 1 cc. HCl damlatılarak hazırlanan Hidrojen Peroksit damlatılıp 10 dakika kadar bekletildi.

- Dokular üç defa PBS ile yıkanıp kurulandı ve üzerlerine 1'er damla Sigma'dan temin edilen L:AUB40513 Lab Vision Large Volume Ultra V Block damlatılıp 5 dakika bekletildi.
- Dokular yıkanmadan kurulandı ve 0,5 ml'lik Neomarker'ın mause MAB E-cadherin Ab-3 (36 B5) L:1479S403 'den 25 µl E-cadherin alınarak 725 µl dilüe solüsyonuyla karıştırılarak hazırlanan antikordan damlatılarak, buzdolabında (+4°C), nemli ortamda, 1 gece bekletildi.
- Ertesi sabah preparatlar dolaptan çıkartılarak yaklaşık 1 saat oda ısısına gelmesi beklendi ve kesitler PBS ile 3 kez yıkanıp ve kurulandı. Sigma'dan temin edilen L: MBN40504 Lab Vision Biotinylated Goat Anti-mause solüsyonu olan sekonder antikordan kesitler üzerine 1'er damla damlatılarak 15 dakika bekletildi.
- Dokular 3 kez PBS ile yıkanıp kurulandıktan sonra 60 ml. L:SHR 40312 Lab Vision Large volume streptavidin peroxidase kompleksi damlatılarak 15 dk .süre uygulandı.
- Bu aşamalardan sonra dokular distile su ile 3 kez yıkandı ve kenarları kurulandı.
- Pozitif immüno boyanma, son kromojen olarak kahverengi bir çökelek oluşturan diaminobenzidine (DAP) kullanılarak görülebilir hale getirildi. Bunun için Zymed'den temin edilen Liquid DAB-Plus Substrate L:10163354 kiti kullanıldı. DAP 1 , 1 ml distile su içine reagent I'den bir damla damlatılarak çalkalandı ve bu karışıma sırasıyla reagent II ve reagent III'den birer damla damlatılarak hazırlandı. Bu solüsyondan kesitler üzerine birer damla damlatılıp 3 dakika bekletildi. Kesitler 3 defa distile su ile yıkandı ve kenarları kurulandı.
- 1 ml distile su içine 1 damla reagent IV damlatılıp DAP II hazırlandı. Bu solüsyondan kurulan kesitlerin üzerine birer damla damlatılıp 3 dakika bekletildi. Dokular tekrar distile su ile 3 kez yıkandı. Preparatlar zembile alınarak Hematoksilende 3 sn kadar tutuldu ve akarsuda yıkandı. %96'lık 2 seri Etanolden geçirilen preparatlar ksilene alındı. 10-15 dakika ksilende bekletilen preperatlar, entallan kullanılarak, lamelle kağıpatıldı.
- Elde edilen boyanmış kesitler ışık mikroskobunda incelenerek fotoğraflandı.

4. BULGULAR

Prenatal 11 günlük sıçanlarda pronefroz böbreğinde yoğun mezenşimal doku ve tübüler yapılar belirgin şekilde izlenmekte. Bu dönemdeki böbrek yapısında E-cadherin ekspresyonu negatif olarak izlendi (Resim 1-3).

13 günlük embriyoda mezonefroz böbreği temsil eden tek katlı epitelleri ile tübüler yapılar ve bu yapıları saran yoğun mezenşimal doku izlenmekteydi. Bu dönemde tüm yapılar da E-cadherin ekspresyonu negatifti (Resim 4-6).

Doğum öncesi 15 günlük sıçan metanefroz böbreğinde korteks ve medulla bölgeleri ayırt edilmekteydi. Bu grupta morfolojik değişiklikler oldukça belirgindi. Genellikle çevresel yerleşim göstermişti. Virgül ve s şekilli ve daha ileri gelişim gösteren böbrek cisimcikleri bu grupta oldukça ilgi çekiciydi (Resim 7,8).

E-cadherin immün reaksiyonu ilk olarak bu grupta rastlandı. Virgül ve s şekilli böbrek cisimciklerinde boyanma tüm epitelde pozitif. Bununla birlikte apikal membranda daha yoğun bir reaksiyon göstermişti. Çekirdekte E-cadherin reaksiyonu gözlenmedi. Mezenşimal hücrelerde fibriler yapılar orta derecede ve bazı alanlarda zayıf reaksiyon gösterirken, bu alanlarda da çekirdeklerde immün boyanma yoktu. S şekilli böbrek cisimciklerinde boyanma farklıydı. Alt bölümde yer alan tübülde boyanma oldukça yoğunken, dış tarafta yerleşim gösteren tübüllerde boyanma daha zayıftı (Resim 9-10).

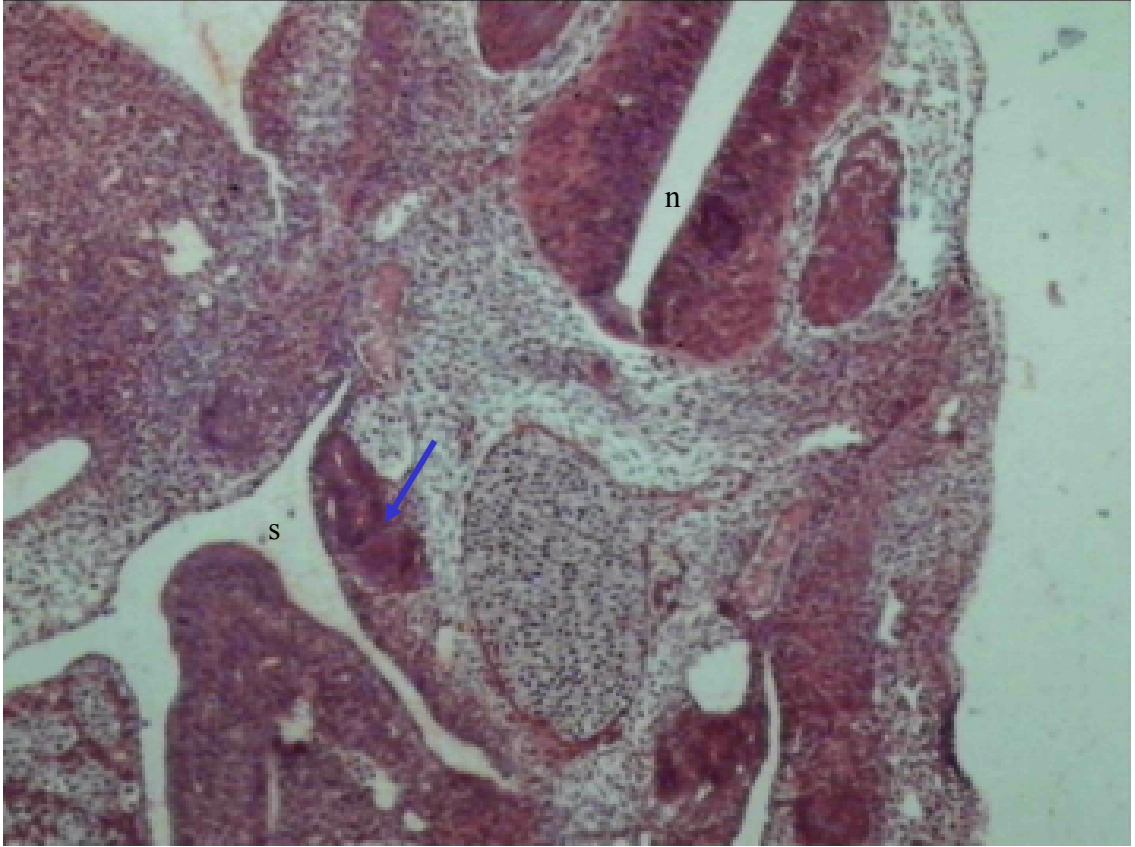
17 günlük sıçan fötusunda metanefroz böbreğinde korteks ve medulla ayrımı oldukça belirgindi. Henüz tam olarak gelişmemiş glomerül yapıları korteksde oldukça fazla sayıdaydı (Resim-11).

Bu grupta glomerüllerde E-cadherin zayıf ve orta derecede yoğun olmak üzere iki tipteydi. Toplama tübüllerinin öncüleri olduğu düşünülen tübüllerde ise reaksiyon oldukça belirgindi. Boyanma sitoplazmik ve yaygın şekildeydi. Apikal membrandaki yoğun boyanmaya karşın sitoplazmada daha zayıf bir boyanma göstermişti. Bazal laminadaki boya sitoplazmaya karşın daha yoğun ancak apikal membranla karşılaştırıldığında daha zayıftı. 15 günlük grupta olduğu gibi bu grupta da s şekilli böbrek cisimciğinde alt bölümde yer alan tübüllerde yoğun

reaksiyon, üst tarafta yer alanlarda ise zayıf reaksiyon izlendi Mezenşimal dokuda liflerin zayıf reaksiyon gösterdiği izlendi. Çekirdek boyanması negatifti (Resim12-14)..

Prenatal 19 günlük fötüs böbreğinde korteks ve medulla ayrımı yapılmaktaydı. Kortekste glomerular yapılar belirgindi. Tübüler yapılar korteks ve medullada uzanmaktaydı. Glomerüller bir önceki gruba göre daha olgun haldeydi, glomerül dış ve iç yaprakları ve glomerül boşluğu şekillenmişti. Tübül yapılarında gelişmişti ancak proksimal ve distal tübül ayrımı tam olarak yapılamadı (Resim15).

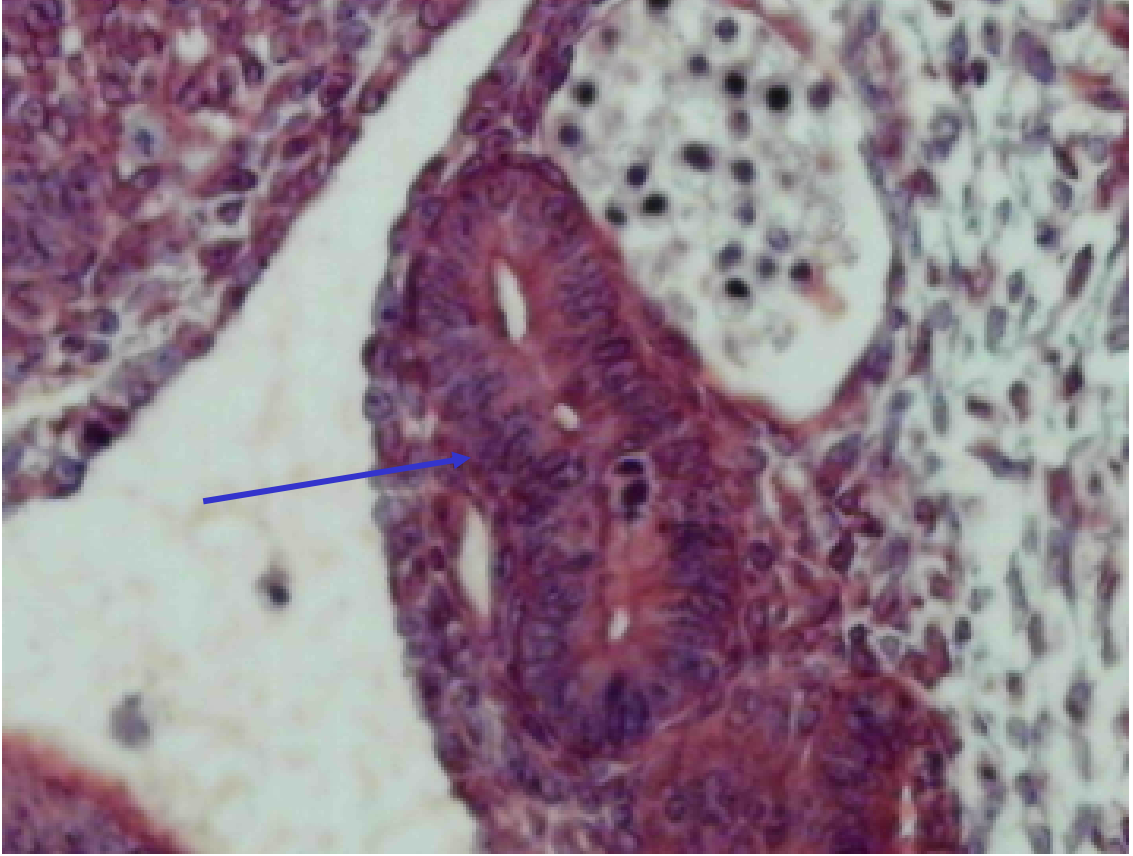
E- Cadherin reaksiyonu hem korteks hemde medullada yoğun pozitif. Glomerül hücrelerinin sitoplazması zayıf reaksiyon gösterirken, çekirdeklerde reaksiyon negatifti. Tübüller genel olarak pozitif reaksiyon göstermişti. Bununla birlikte bazı tübüllerde reaksiyon zayıf bazılarında daha yoğun idi (Resim16-17).



Resim 1

11 Günlük sıçan embriyosunda tübüler yapıyı içeren pronefroz böbreği. Pronefrik böbrek (mavi ok), nöral kanal; (n), intraembriyonik sölom;(s).

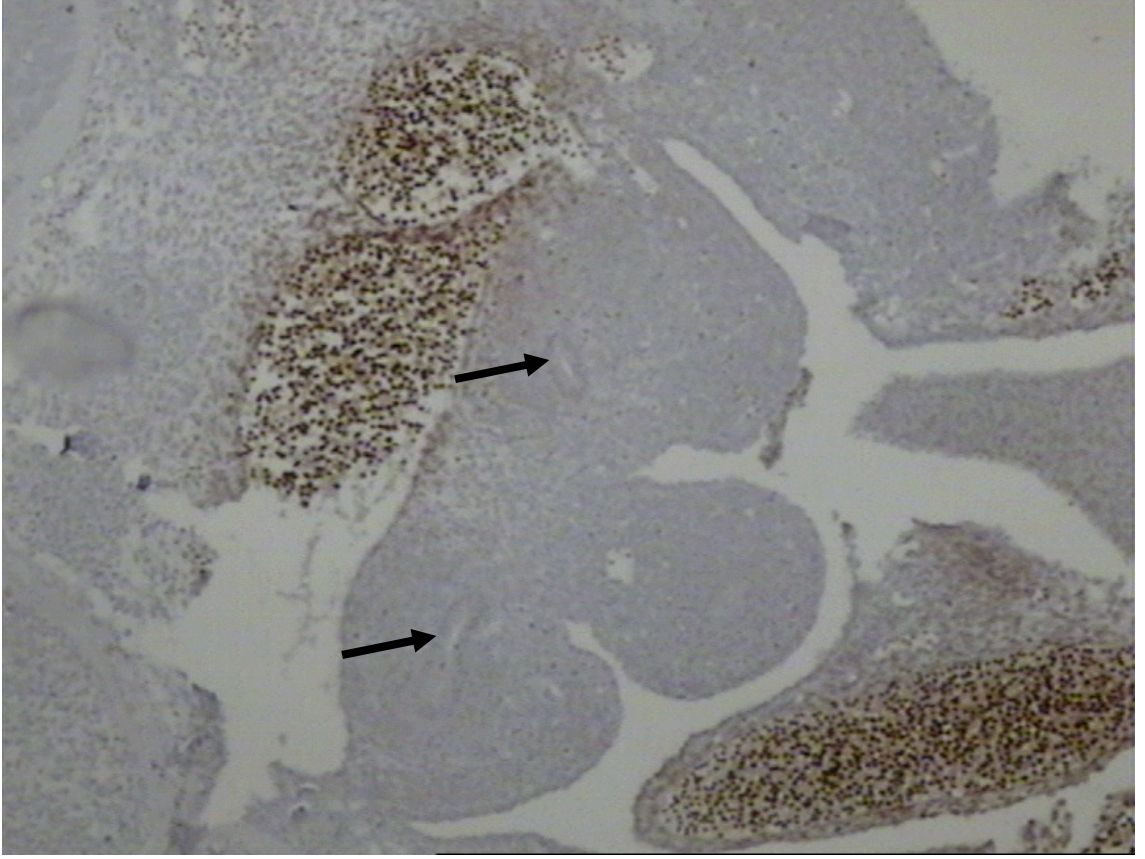
Hematoksilen-Eosin X 40



Resim 2

Daha büyük büyütmede 11 günlük sıçan embriyosunda pronefroz böbreği izlenmekte.
Pronefrik böbrek tübülü ;(mavi ok).

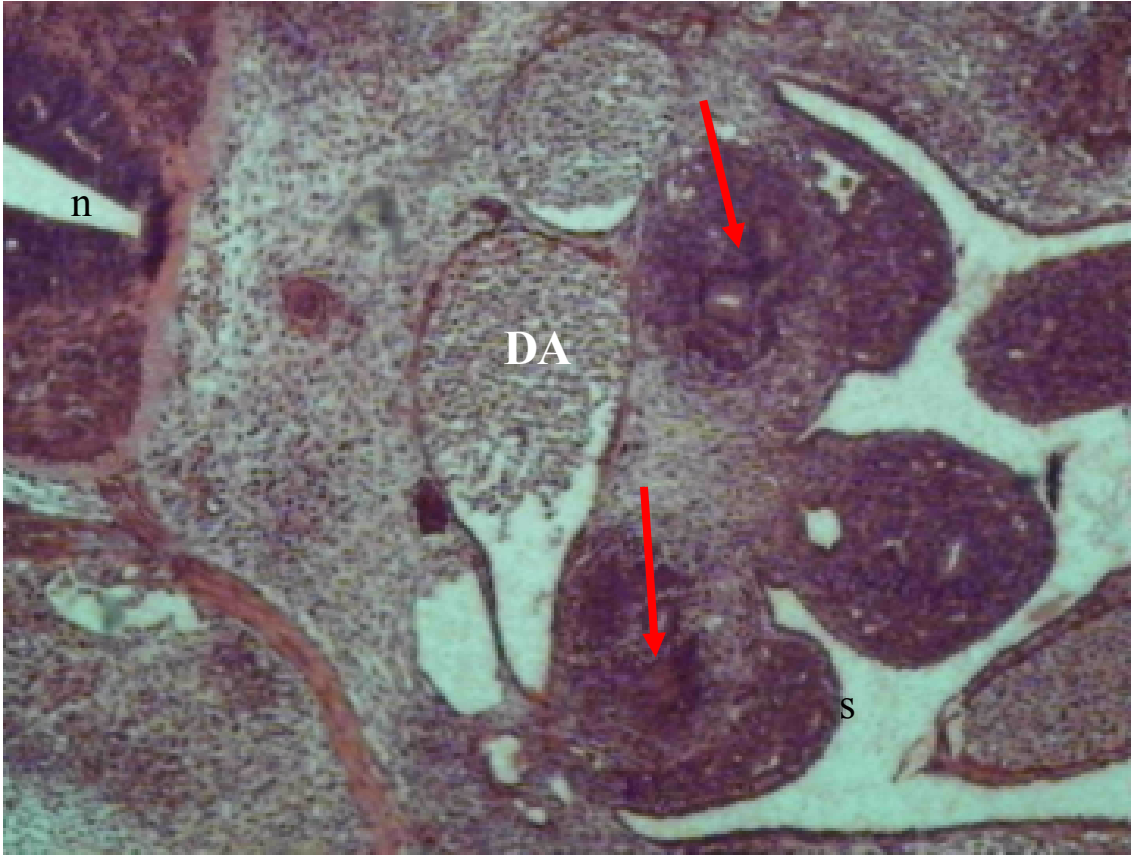
Hematoksilen-Eosin X200



Resim 3

11 Günlük sıçan embriyosunda E- cadherin ekspresyonunun negatif izlendiği pronefroz böbreği (siyah ok) .

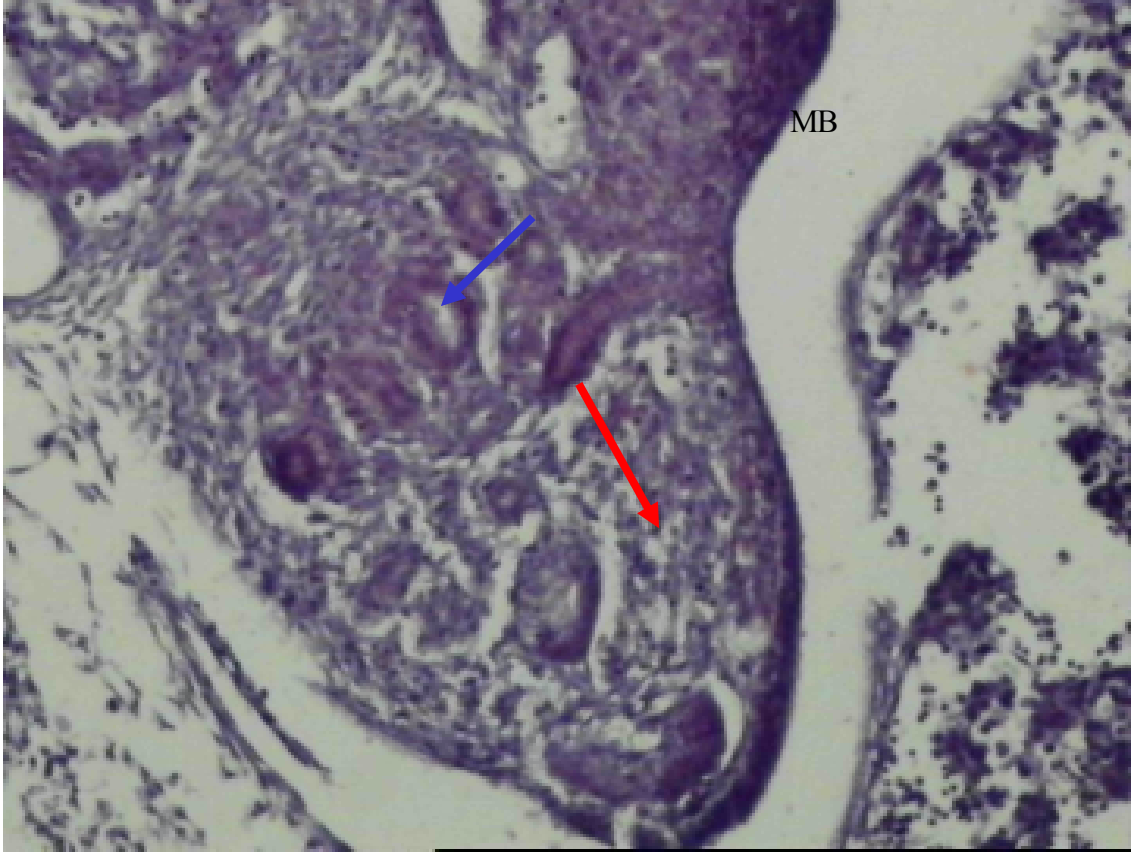
İmmünpreoksidaz-Hematoksilen X40



Resim 4

13 günlük embriyonda mezonefroz böbreğinden (kırmızı ok) bir kesit izlenmekte. Dorsal aorta ; (DA), intraembriyonik sölom;(s). nöral kanal; (n).

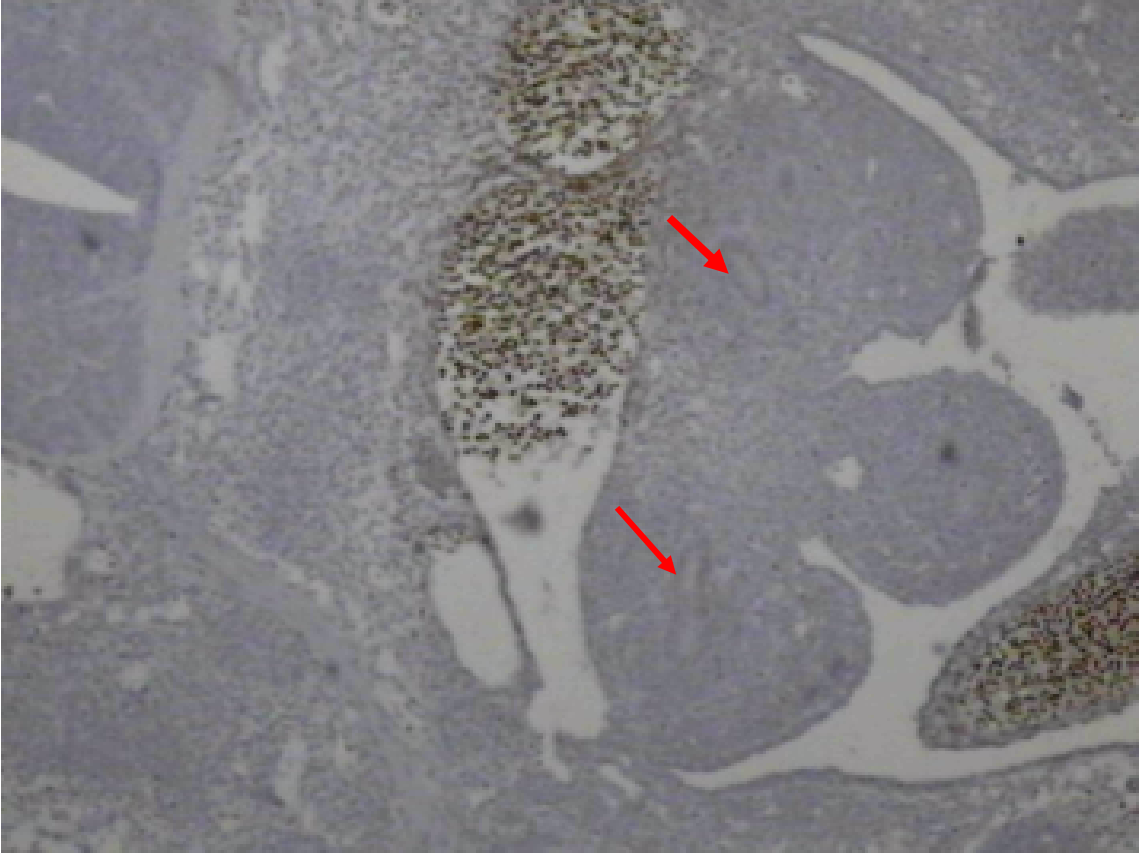
Hematoksilen-Eosin X40



Resim 5

Prenatal 13 günlük embriyonda gelişen mezonefroz böbreği; (MB). Kortekste Tübül; yapısı (mavi ok) ve mezenşim (kırmızı ok).

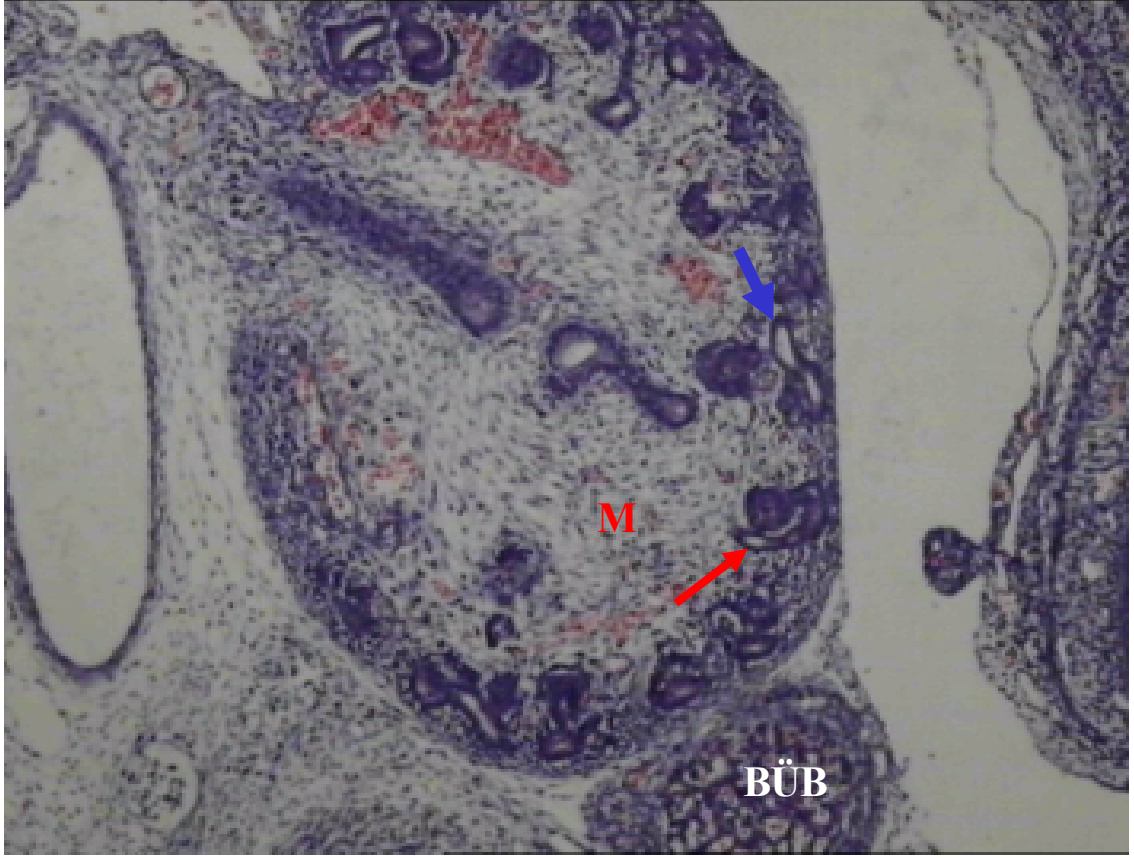
Hematoksilen-Eosin X200



Resim 6

Prenatal 13 günlük embriyondan alınan böbrek dokusundan bir görünüm. Mezonefrik tübüller (kırmızı ok). E- cadherin ekspresyonu negatif izlenmektedir.

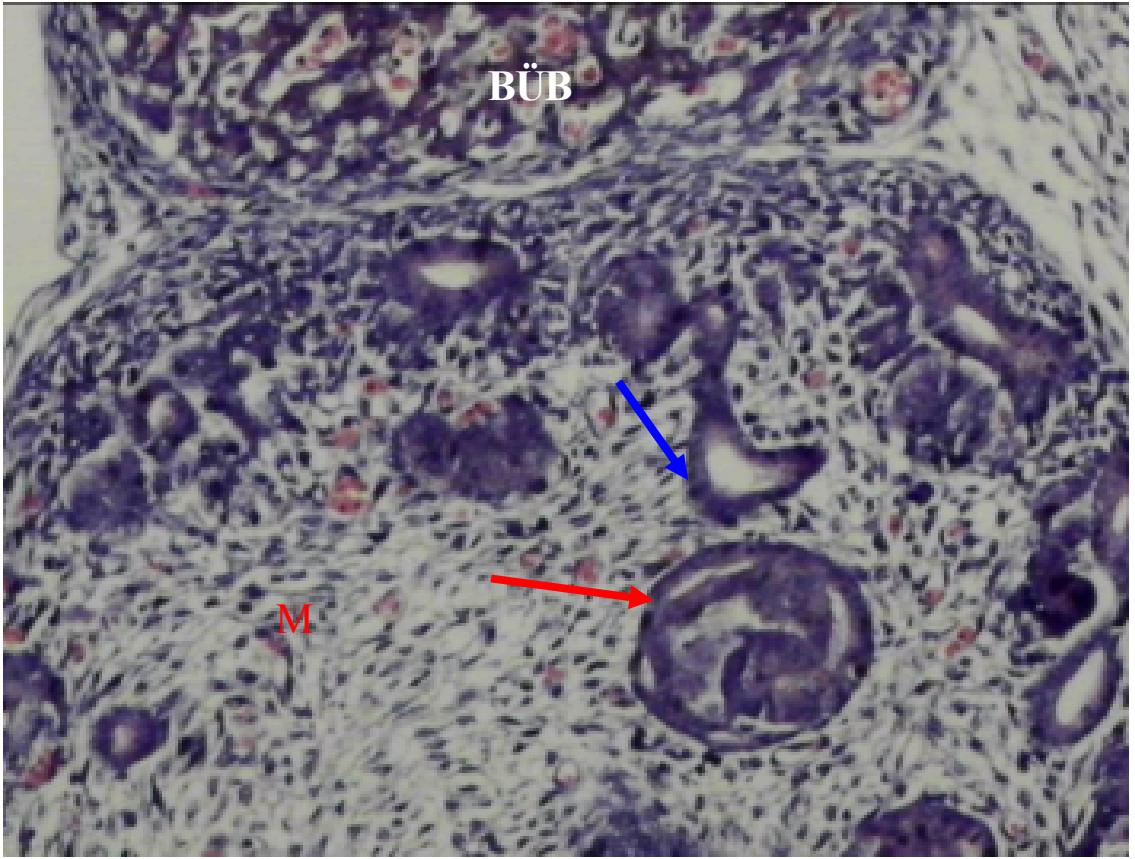
İmmünperoksidaz-Hematoksilen X40



Resim 7

15 Günlük embriyondan alınan böbrek dokusu. ,S; (mavi ok) ve virgöl;(kırmızı ok) şekilli böbrek cisimciği ve medulla ;(M). Böbrek üstü bezi;(BÜB).

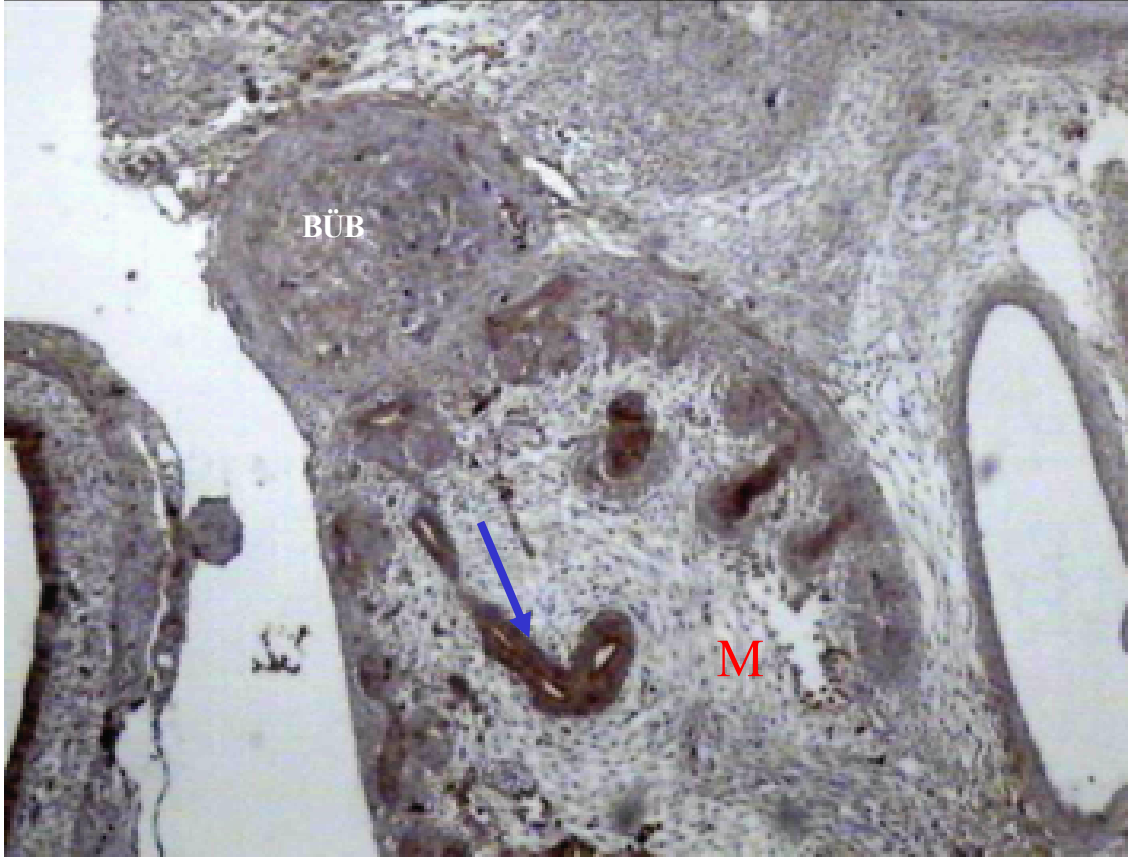
Hematoksilen-Eosin X100



Resim 8

15 Günlük embriyondan alınan böbrek dokusu, S şekilli ;(kırmızı ok), virgül şekilli böbrek cisimciği;(mavi ok) ve medulla (M). Böbrek üstü bezi (BÜB).

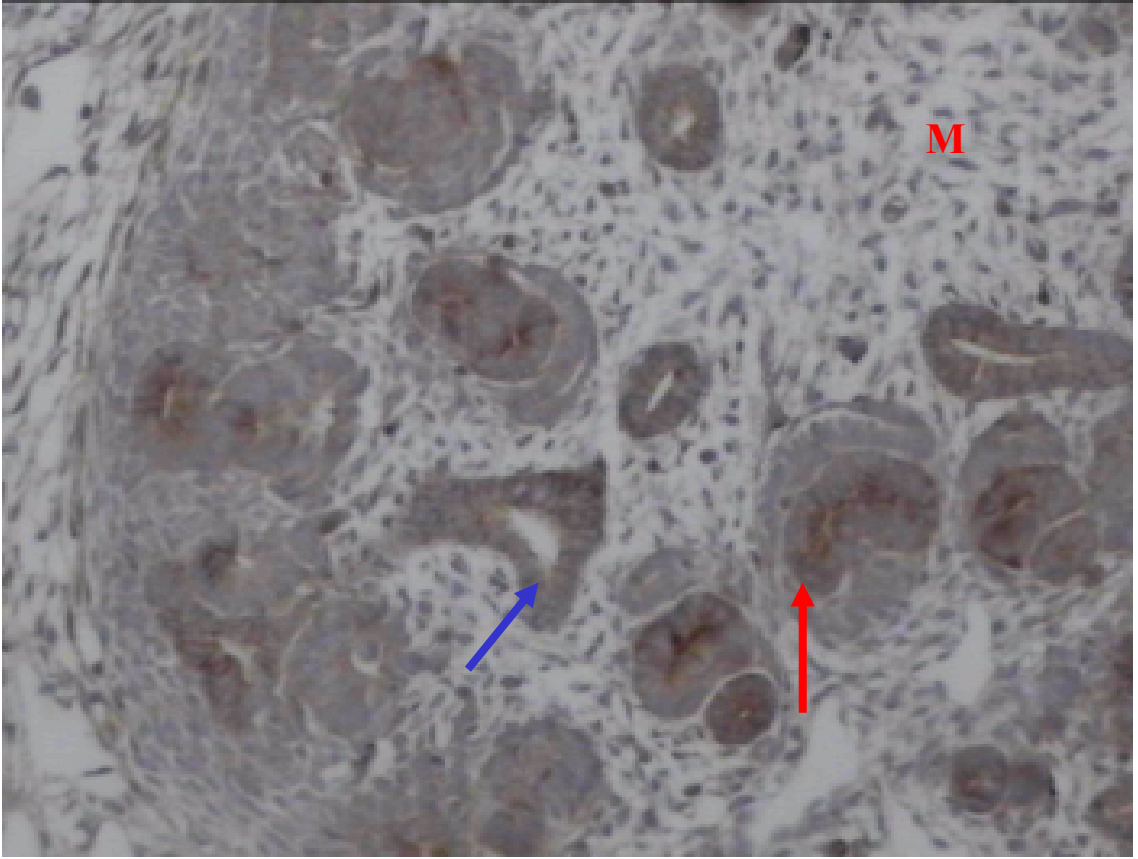
Hematoksilen-Eosin X400



Resim 9

15 Günlük embriyondan alınan böbrek kesitinde E-cadherin ekspresyonu izlenmekte. Tübül yapısı, (mavi ok) , medulla (M) ve böbrek üstü bezi (BÜB).

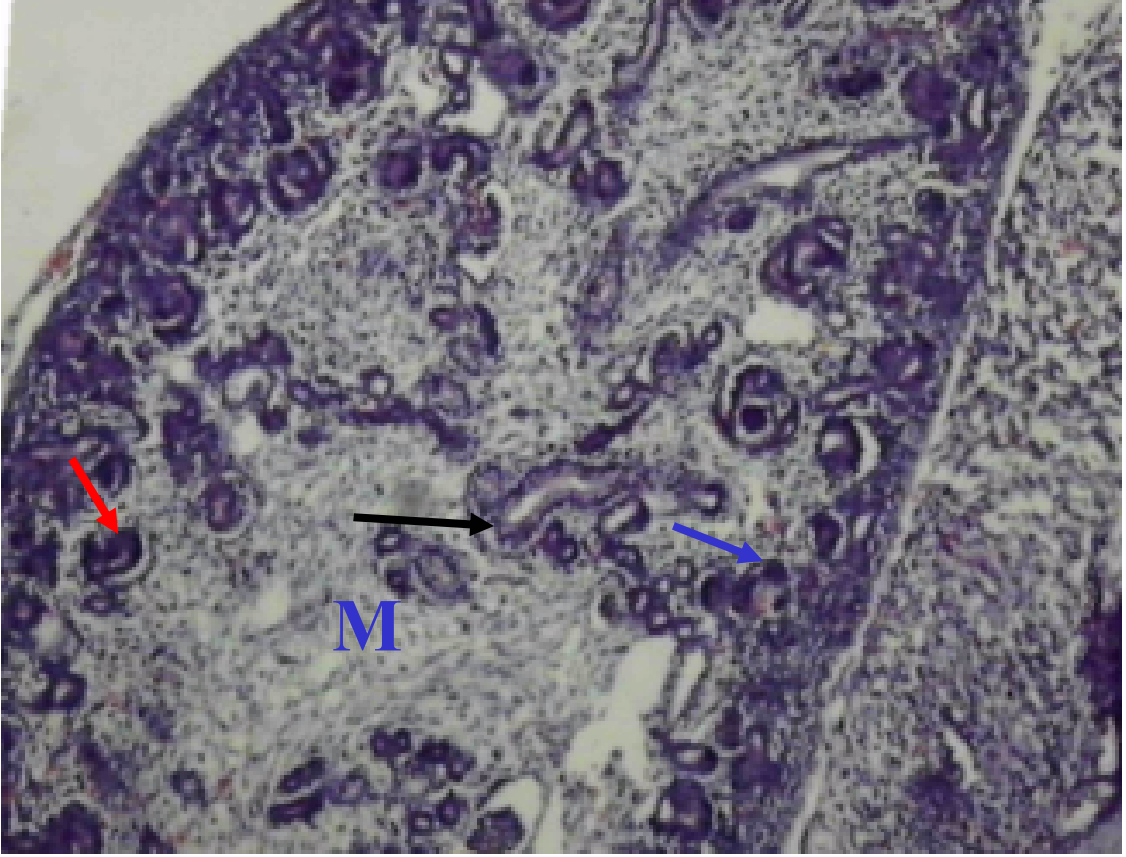
İmmünperoksidaz-Hematoksilen X40



Resim 10

Daha büyük büyütmede 15 Günlük embriyondan alınan böbrek kesitinde E-cadherin ekspresyonu. S-şeklindeki (kırmızı ok) ve virgül şeklindeki ;(mavi ok), Medulla (M).

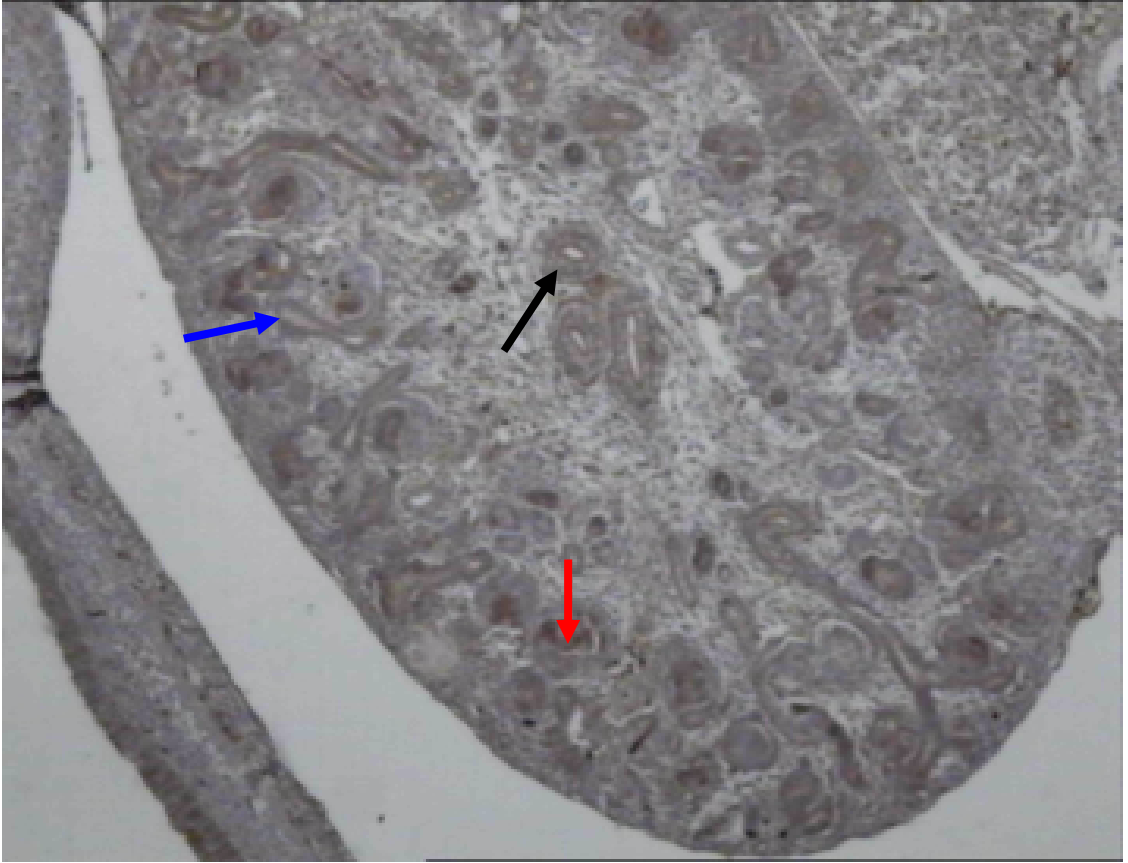
İmmünperoksidaz-Hematoksilen X100



Resim 11

Prenatal 17 Günlük embriyondan alınan böbrek kesiti. Tübül yapıları (siyah ok), virgül;(mavi ok) ve s (kırmızı ok) şekilli böbrek cisimciği ve medulla;(M).

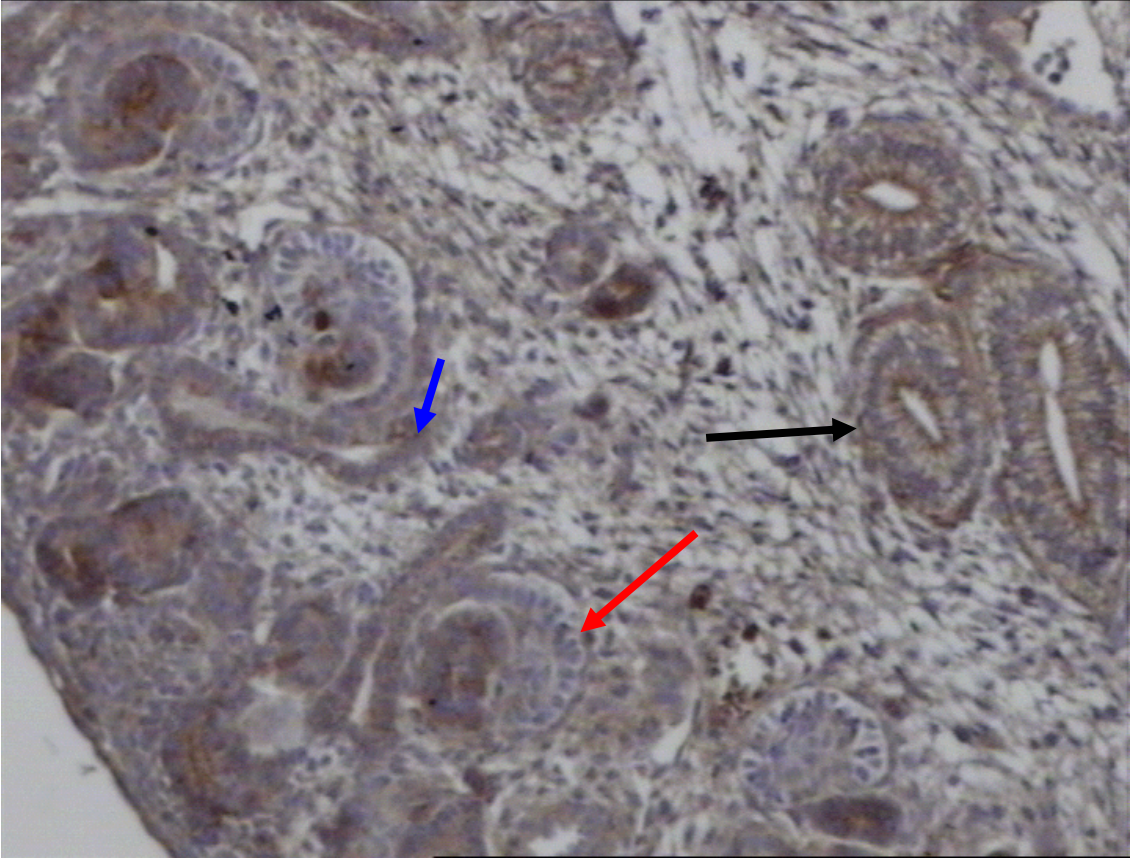
Hematoksilen-Eosin X40



Resim 12

17 Günlük embriyondan alınan böbrek kesitinde E-cadherin ekspresyonu. Medullada tübül yapıları (siyah ok), virgül;(mavi ok) ve s; (kırmızı ok) şekilli böbrek cisimciği.

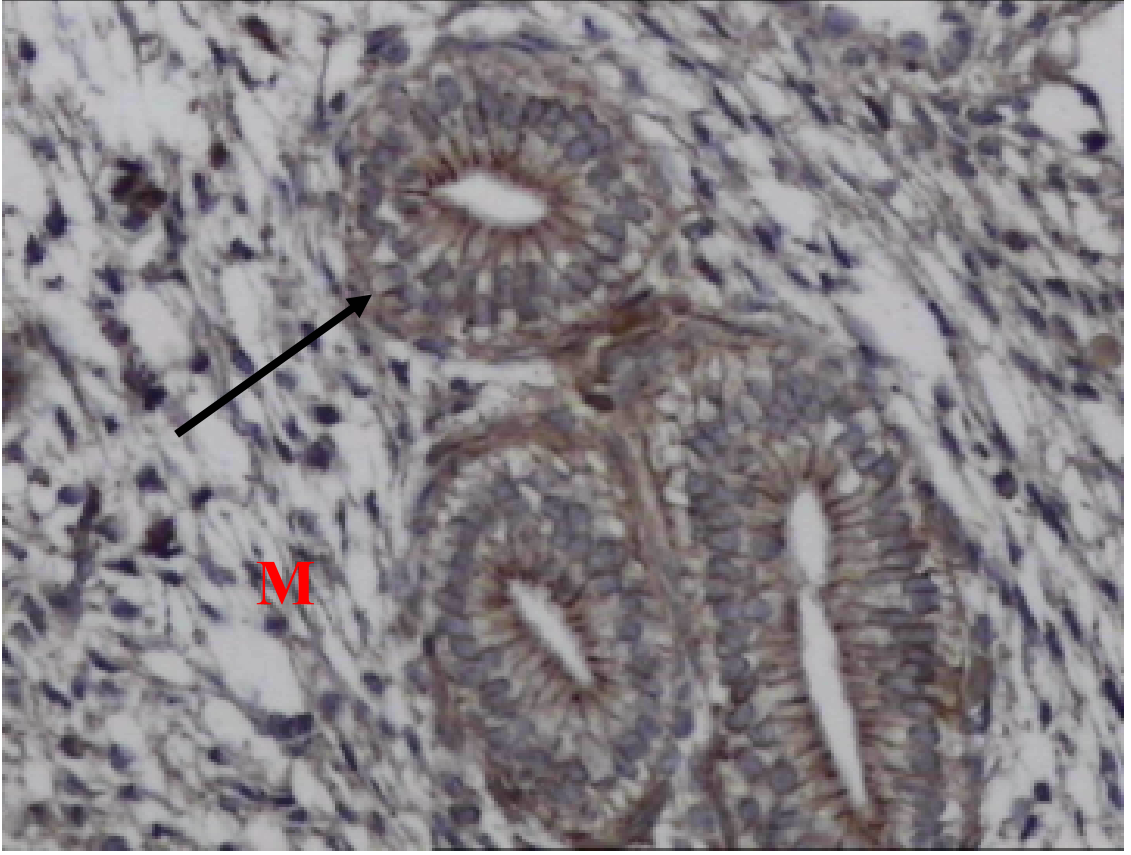
İmmünperoksidaz- Hematoksilen X100



Resim 13

17 Günlük embriyondan alınan böbrek kesiti. Virgül;(mavi ok) ve s şekilli böbrek cisimciği (kırmızı ok), toplama tübüleri; (siyah ok)

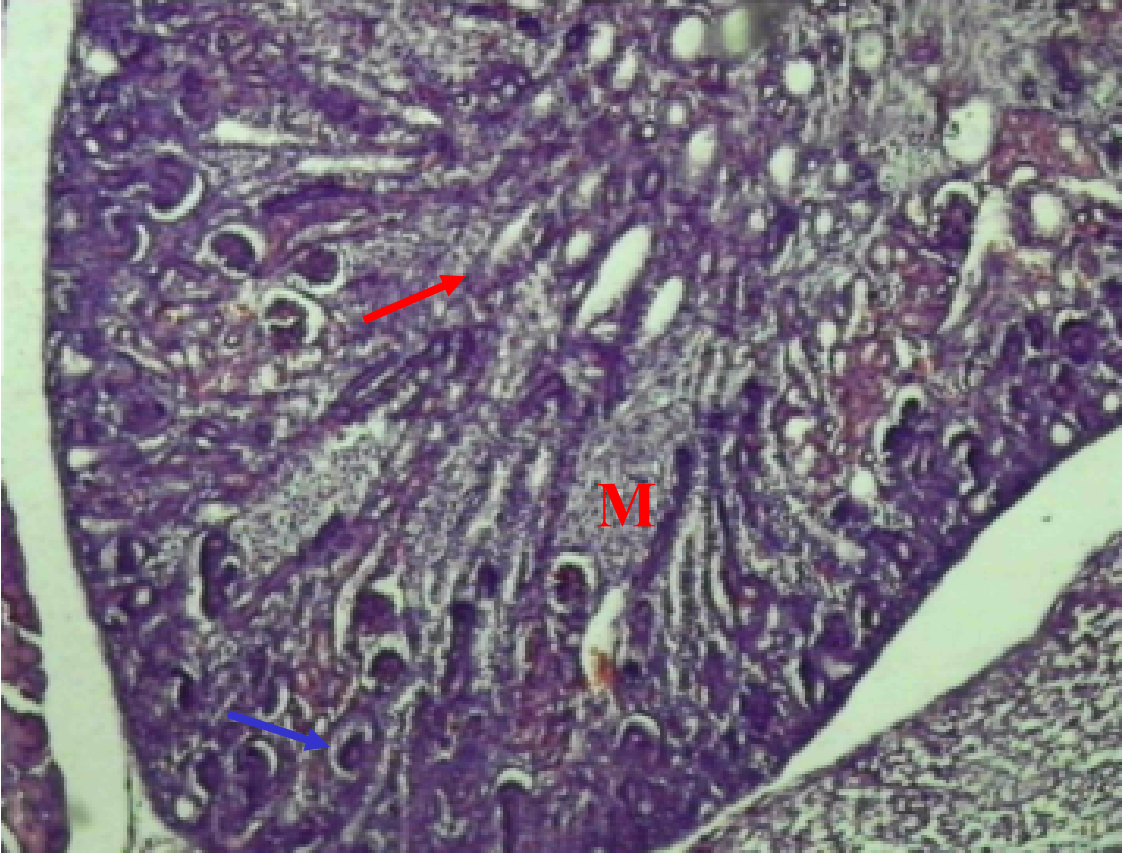
İmmünperoksidaz-Hematoksilen X100



Resim 14

17 Günlük embriyondan alınan böbrek kesitinde E-cadherin ekspresyonu. Tübül yapıları; (siyah ok) ve medulla (M)

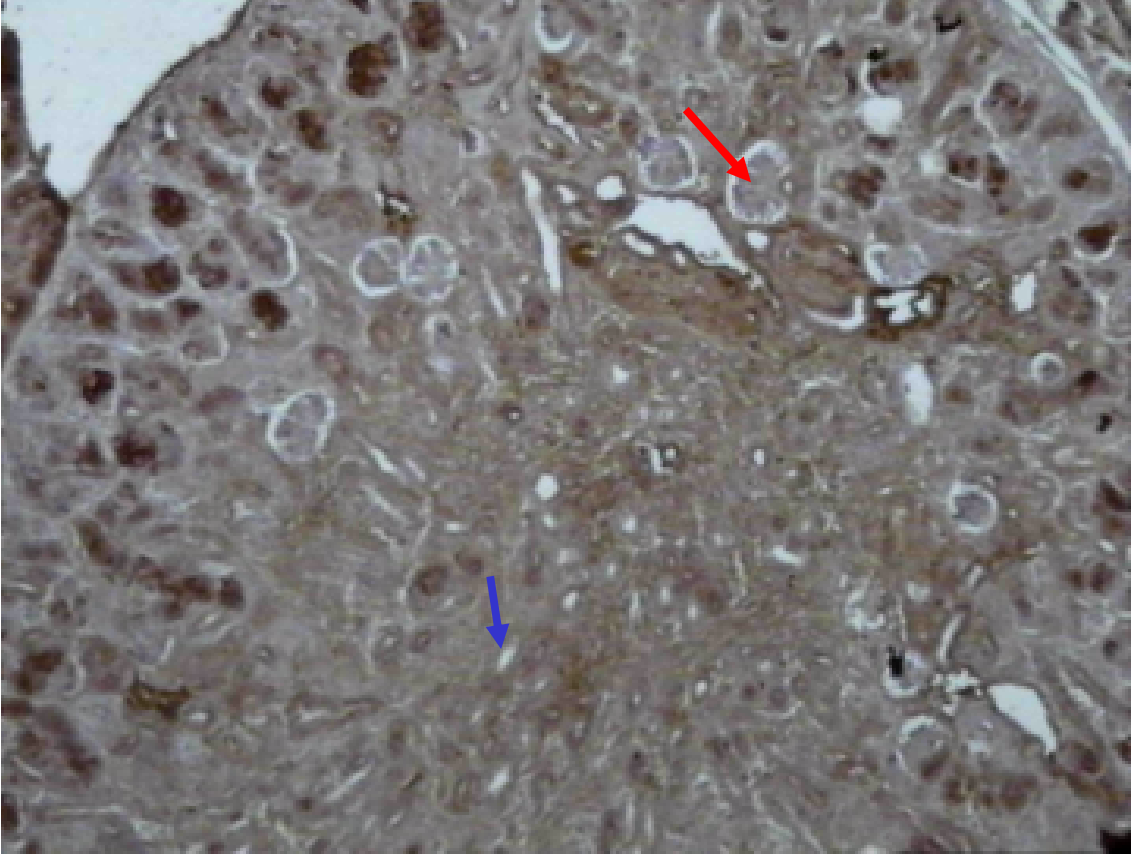
İmmünperoksidaz-Hematoksilen X200



Resim 15

Prenatal 19 Günlük embriyonda böbrek kesiti. Medullada tübül yapıları (kırmızı ok), kortekste glomerul yapıları;(mavi ok) ve medulla (M).

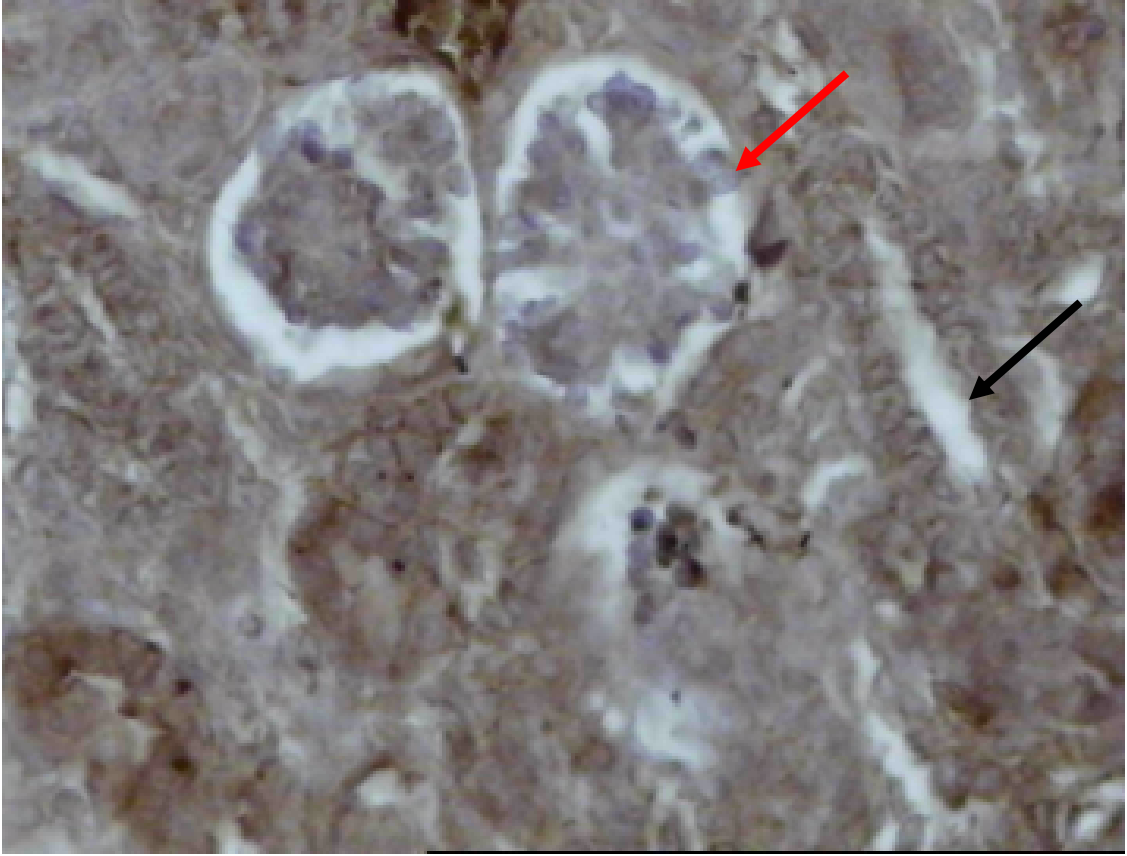
Hematoksilen-Eosin X40



Resim 16

Prenatal 19 Günlük embriyon böbrek kesitinde cadherin-E ekspresyonu. Medullada tübül yapıları ;(mavi ok), kortekste glomerul yapısı; (kırmızı ok).

İmmünperoksidaz -HematoksilenX40



Resim 17

19 Günlük böbrek kesitinde daha büyük büyütmede E-cadherin ekspresyonu. Kortekste glomerul yapısı;(kırmızı ok), ve tübül ;(siyah ok).

İmmünperoksidaz-Hematoksilen X200

5. TARTIŞMA

Üriner sistem 4. haftanın başında servikal bölgedeki intermediate mezodermden gelişir. Doğum öncesi dönemde pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç farklı böbrek sistemi gelişir. Metanefroz böbreği kalıcı böbrek sistemidir ve Wolff kanalından tomurcuğun belirmesi ve bunun dorsal olarak metanefrik blasteme doğru büyümesi ile gelişmeye başlar. Üreter tomurcuğundan metanefrik blasteme giden sinyal molekülleri metanefrik blastemin uyarılmasına neden olur. Üreter tomurcuğundan gelen sinyallerin etkisiyle metanefrik blastemde yeni sinyal molekülleri oluşacak ya da var olan moleküllerin ekspresyonu artacaktır. Metanefrik blastemden üreter tomurcuğuna giden sinyal moleküllerinin etkisiyle üreterik tomurcuk gelişmeye ve dallanmaya başlar. Metanefrik böbrek gelişiminde sinyal iletimi metanefrik blastem ile üreterik tomurcuk arasında çift taraflı olarak gerçekleşir. Bu iletim sayesinde üreter tomurcuğu gelişip dallanırken metanefrik blastemdeki mezenşimal hücre toplulukları renal vezikülleri oluştururlar. Daha sonra renal veziküller uzarlar virgül ve S şeklini alırlar. S şeklini aldıkları dönem epitelin oluşup polarize olduğu dönemdir (111-112). Büyüyen ve dallanan üreter, uzayan ve S şeklini alan renal vezikül ile birleşir. Üreter dallarından renal pelvis, major ve minor kalikskleri oluşturduktan sonra toplama tübülleri oluşur ve bunlar renal pelvise açılır. Renal veziküllerden gelişen epitel tübüller böbreğin boşaltım birimini oluşturmak üzere morfojenetik bir seri değişim geçirirler. Üreter tomurcuğunun ve metanefrik blastemin böbrek cisimciğini oluşturmasında extrasellüler matriks glikoproteinleri ve matriks reseptörleri önemli rol oynar (112). Üreter tomurcuğu metanefrik blasteme yaklaştığında mezenşim üreter tomurcuğundan salınan BMP-7 ve FGF2 aracılığı ile uyarılır. Uyarılan mezenşimde çok düşük düzeyde olan WT1(transkripsiyon faktör) ekspresyonu artar. Bu faktörler aynı zamanda apoptozisi bloke ederek mezenşimin çoğalmasını uyarırlar(113-117). WT1 etkisiyle mezenşimden Glial-Cell-Line-Derived Neurotrofik Faktör (GDNF) ve Hepatosit Growth Faktör (HGF) eksprese olur. GDNF ve HGF üreter epiteli gelişmesini sürdürmesinde ve mezenşim ile üreter tomurcuğu arasındaki ilişkinin devamının sağlanmasında etkilidirler. Üreter tomurcuğundaki hücrelerin çoğalması Ret sinyal (tirozin kinaz reseptör) yolunun aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. GDNF, GDNFR alpha reseptörüne bağlanır ve reseptör ligand kompleksi üreter tomurcuğunda eksprese olan Ret'e bağlanır. GDNF nin sinyal moleküllerin salınımını aktive ederek hücre çoğalmasını başlattığına inanılmaktadır. GDNF'nin etkisiyle salınan Wnt-11 üreter tomurcuğunun metanefrik blasteme yaklaşmasına neden olur. Üreter metanefrik mezenşime geldiğinde bir grup mezenşimal hücre

epitel hücrelerine dönüşürken diğer hücreler stromal hücrelere dönüşür. Mezenşimal hücrelerin epitel hücrelerine dönüşmesinde BF2 rol oynar. BF2 stromal hücreye özel transkripsiyon faktörü olup eksikliğinde epitel hücrelerinin şekillenmediği gözlenmiştir. BF2 nin stromal hücrelerde sinyal moleküllerinin ekspresyonunu kontrol ederek epitelizasyonu düzenlediğine inanılmaktadır. WNT-4 ve PAX mezenşimin epitele dönüşümünde rol alan düzenleyici genlerdir. WNT-4 eksikliğinde epitelizasyon başlamakla birlikte ilerleyememektedir (117-119).

Adezyon moleküllerinden olan cadherinlerde böbrek gelişiminde etkili moleküllerdendir. En bilinenleri N-cadherin, E-cadherin ve Cadherin 6 olup böbreğin değişik bölgelerinden eksprese olurlar. Cadherinler cateninler aracılığı ile aktin filamente bağlanır. Cadherinler ve cateninler embriyonik epitelogenezis için temel moleküllerdir. E, P ve N-cadherinler α , β ve γ cateninlerle kompleks oluştururlar. α ve β catenin – E cadherin kompleksi mezenşimin epitele dönüşmesinde ve virgül ve S şekilli böbrek cisimciğinin oluşmasında etkilidirler (120).

Cho ve arkadaşları gebeliğin (121) 11,5. gününden 15,5. gününe kadar olan böbrek gelişiminde çeşitli cadherinlerin ekspresyonunu incelemişlerdir. Araştırmacılar gebeliğin 11,5 ve 12. günündeki böbrek dokusunda yalnızca cadherin 11'in eksprese olduğu diğer cadherinlerin eksprese edilmediğini belirtmişlerdir. Böbrek gelişimi boyunca cadherin 11 yalnızca mezenşim hücrelerinde eksprese edilir. Mezenşim üreter tomurcuğu ile uyarıldığında ekspresyonu daha da artar. Ancak epitelizasyon başladığında düşmeye başlar. Cadherin 11 üreter tomurcuğu ile metanefrik blastemdeki temasda ve catenin protein ailesinin aktivasyonunda önemli olduğu düşünülmektedir. Aynı çalışmada intrauterin 12,5 günlük böbreklerde mezonefrik kanalın cadherin-E eksprese ederken, metanefrik blastemden gelişen tübüllerin cadherin 6 eksprese ettikleri bildirilmiştir. Mezonefrik kanalla birleşen tübüllerde ise yalnızca cadherin-E eksprese edilmektedir. Yine aynı çalışmada gebeliğin yaklaşık 15,5. gününde üreter tomurcuğu ve major toplama tübüllerinde E cadherin, virgül şekilli böbrek cisimciğinde üreter tomurcuğuna uzak olan kısımda cadherin 6 üreter tomurcuğuna yakın bölgede E cadherin eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada podosit öncülü hücreler ise çok az miktarda cadherin 6 eksprese ettikleri S şekilli böbrekte proksimal tübüller de cadherin 6, distal tübüllerde ise E cadherin eksprese olduğu rapor edilmiştir.

Biz çalışmamızda gebeliğin 11. 13. 15. 17. ve 19. günlerindeki böbrek dokusunda cadherin-E ekspresyonunu inceledik. Cadherin-E ilk olarak gebeliğin 15. günündeki böbrek dokusunda belirlendi. Gebeliğin 11. ve 13. günlerindeki böbrek dokusunda E-cadherin

ekspresyonu negatif olarak izlendi. Gebeliğin 17. ve 19. günlerinde de cadherin-E ekspresyonu oldukça belirgindi. Reaksiyon hücre membranında ve özellikle apikalde yoğun olarak izlendi. Tübüllerdeki reaksiyon oldukça kuvvetliydi. Virgül ve s şekilli böbrek cisimcikleri orta ve yoğun şekilde iki farklı reaksiyon gösterdi. 19 günlük embriyon böbreğinde tübüllerde E-cadherin reaksiyonu pozitif olmasına karşın glomerülde reaksiyon çok zayıftı. Ayrıca bu grupta proksimal ve distal tübüllerin öncüllerinde immunreaksiyonun farklı olduğu belirlendi. Yapılan çalışmalarda E cadherinlerin özellikle distal tübüllerde yoğun olduğu ve proksimal tübüllerde daha zayıf reaksiyon gösterdiği rapor edilmektedir. Bunlardan biri Shimazui T ve ekibi (122) tarafından yapılmış bir çalışmadır. Bu çalışmada s şekilli böbrek cisimciğinde üst bölümlerde yer alan ve ileride distal tübüllerin gelişeceği bölümde ve toplama tübüllerinde E-cadherin ekspresyonun pozitif olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da 15. ve 17. günlerdeki böbrek cisimciğinde ve 19. proksimal ve distal tübüllerdeki reaksiyon yoğunluğuda farklı idi.

Biz çalışmamızda E-cadherin ekspresyonunun böbreğin hem gelişim dönemlerinde hem de değişik bölgelerinde farklılıklar gösterdiğini belirledik. Bu farklılıklar bize konjenital böbrek hastalıklarının nedenlerinin araştırılmasında ve tanısında ve ayrıca erişkin dönemde nefrotoksisite ve böbrek patolojilerin değerlendirilmesinde ve tedavisinde önemli katkılar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

6. ÖZET

Cadherinler embriyo gelişimi süresince organ ve doku gelişiminin düzenlenmesinde anahtar rol oynayan Ca^{2+} bağlı transmembran hücre adezyon molekülleri üyesidir. Yetişkin bireylerde cadherinler, normal doku yapısının kurulmasında ve hücre-hücre bağlantılarının oluşmasından sorumludur. E-cadherin embriyonik gelişim için gereklidir ve epitel hücrelerinde eksprese olur. E-cadherinler metanefrik böbreğin gelişimi sırasında, üreterik tomurcuğun metanefrik mezodermlle ilişkisinin sürdürülmesinde ve mezenşimal hücrelerin epitel hücrelerine dönüşmesinde etkili plan adezyon molekülleri. Biz çalışmamızda, doğum öncesi dönemde böbrek gelişiminde E-cadherin ekspresyonunu immunohistokimyasal olarak göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi'nde üretilmiş olan 12 adet dişi ve 4 adet erkek wistar tipi ergin sıçandan elde edilen 45 adet fötüs kullanıldı. Gebe deneklerin 11,13,15,17 ve 19. günlerinde fötusları çıkarıldı. Alınan fötuslar formalinle tespit edildikten sonra rutin ışık mikroskopi takip yöntemi uygulandıktan sonra parafine gömüldü. Parafin bloklardan seri halde alınan 5 µ' luk kesitler ve örneklerde E- cadherin ekspresyonunu belirlemek için immunohistokimyasal yöntem uygulandı.

Bu çalışmada cadherin-E 11 ve 13 günlük böbrek dokularında negatif ekspresyon gösterdi. 15, 17 ve 19 günlük böbreklerde cadherin-E ekspresyonu pozitif. Tübül yapıları glomerul yapılarına karşılık daha yoğun boyalı idi. Doğuma yaklaşan böbreklerde glomerüldeki E-cadherin ekspresyonu gittikçe azalmaktaydı.

Biz çalışmamızda cadherin-E ekspresyonunu böbreğin hem gelişim dönemlerinde hem de değişik bölgelerinde farklılık gösterdiğini belirledik. Bu farklılık konjenital böbrek hastalıklarının nedenlerinin araştırılmasında ve tanısında, ayrıca erişkin dönemde nefrotoksisite ve böbrek patolojilerinin değerlendirilmesinde önemli katkılar sağlayabilir.

7. SUMMARY

Cadherins are protein family of Ca^{2+} dependent transmembrane cell adhesion molecules that play a key role in the regulation of organ and tissue development during embryogenesis . In adult organisms, cadherins are responsible for formation of stable cell-cell junctions and maintenance of normal tissue structure. E-cadherin is essential for embryonal development and expressed in epithelial cells. E-cadherins are adhesion molecules which are effective for maintaining the relation between ureteric diverticle and metanephric mesoderm and effective for the transition of mesenchimal cells into epithelial cells during the development of metanephric kidney. We aimed to show E-cadherin expression immunohistochemically.

In our study, 45 fetuses were obtained from 12 female and 4 male adult wistar rats bred in Pamukkale University Experimental Research Unit. Fetuses were removed from 11,13,15,17 and 19. day pregnant rats and were fixed in % 10 formaldehyde. The tissues were processed for routine light microscopic examination and were embedded in paraffin. Serial 5 μ thick sections were taken to glass slides, immunohistochemistry was applied and pictured.

In this study, cadherin showed negative expression in E11 and 13 days kidney tissues. In 15, 17 and 19. days kidneys, cadherin expression was positive. Tubule structures were more darkly stained than glomerular structures. In near term kidneys, E-cadherin expression was decreasing.

In our study, we determined that cadherin-E expression showed differences in both different developmental stages and different areas of kidney. These differences may be important in terms of the investigation of etiologies and diagnosis of congenital kidney diseases and in the evaluation of nephrotoxicity and kidney pathologies.

8. KAYNAKLAR

1. Özge DARKA: Hücre Adezyon Molekülleri ve Enflamasyondaki rolleri T Klin Mikrobiyoloji Enfeksiyon, 2003; 2:36-43
2. Frenette PS. Wagner DD: Adhesion Molecules. Portl. N. Eng. J. Med. 1996; 334:1526-1529
3. Frenette PS. Wagner DD: Adhesion Molecules. Portl. N. Eng. J. Med. 1996; 335:43-45
4. Takai Y, Shimizu K, Ohtsuka T: The roles of cadherins and nectins in interneuronal synapse formation. Curr Opin Neurobiol. 2003; Oct;13(5):520-6.
5. Aberle H, Schwartz H, Kemler R: Cadherin-catenin complex: protein interactions and their implications for cadherin function. J Cell Biochem. 1996 Jun 15; 61(4):514-23.
6. T.W. Sadler: Langman's Medical Embriyoloji. 7. Baskı, Williams Wilkins company/ Palme yamcılık, 246-254,1996,
7. Prof. Dr. Kadri Anafarta, Prof. Dr. Orhan Gögüş, Prof. Dr. Yaşar Bedük, Prof. Dr. Nihat Arıkan ,Temel Üroloji.1. Baskı, Güneş Yayınevi, 1-36, 1998.
8. Persaud Moor: Klinik Yönleri İle İnsan Embriyolojisi 6.Baskı, Nobel Matbaacılık, 305-315, 2002,
9. Aysel Şeftalioğlu: Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi, 3. Baskı, Ankara Üniversitesi Basımevi, 124-131, 1998.
10. Ulrich Müler And Andre W. Brandli: Cell Adhesion Molecules And Extracellular – Matrix Constituents İn Kidney Development And Disease. Journal Of Cell Science. 1999; 122, 3855-3867
11. Kayalı H., Şatıroğlu G. Taşyürek M: İnsan Embriyolojisi. 7. Baskı, Alfa Basın Yayınevi, 196-207, 1992.
12. Prof. Dr. Halit Kayalı: Özel Histoloji. 1.Baskı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 199-215, 1984.
13. L. Carlos Junquera, Jose Carneiro Robert O. Kelley, Çeviri Editörü: Yener Aytekin, Editör Yardımcıları: Uz. Dr. Seyhun Salakoğlu, Uz. Dr. Bülent Ahışalı: Temel Histoloji, 7. Baskı, Barış Kitabevi, 437-453, 1992.
14. Michael H. Ross, Lynn J. Romrell, Gordan I. Kaye: Histology A Text And Atlas. Second Edition, Williams and Wilkins Company, 527-545, 1989.
15. Thomas S. Leeson, C. Roland Leeson, Anthany A. Paparo: Text / Atlas Of Histology. First Edition, W. B: Saunders, 427-452, 1988.

16. Guyton And Hall , Çeviri Editörü Prof. Dr. Hyrunnisa Çavuşoğlu, Editör Yardımcıları: Prof. Dr. Berrak Çağlayan Yeğen, Prof. Dr. Zeynep Aydın, Doç. Dr. İnci Alican: (Textbook Of. Medical Physiology) Tıbbi Fizyoloji.9. Baskı, Nobel Tıp Kitapları- Yüce Yayınları, 331-343, 1996.
17. Prof. Dr. Bedia Sancak, Prof. Dr. Meserret Cumhuri: Fonksiyonel Anatomi Baş – Boşun Ve İç Organlar 2. Baskı, Aydan Web Tesisleri, 261-265, 2001,.
18. Prof. Dr. Meserret Cumhuri: Editör Yardımcıları: Doç. Dr. Nuran Yener, Doç. Dr. Mürvet Tuncel: Temel Anatomi. 1. Baskı, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık, 257-259, 2001.
19. Uzm. Dr. Erdinç Tuna: Tus- Hap Anatomi Ders Notları. 1. Baskı, Palme Yayıncılık, 25-29, 2004.
20. Keith L. Moore: Clinically Oriented Anatomy. Thrd Edition, Copy Right Williams and Wilkins, 210-217, 1999.
21. Freemont AJ: Adhesion molecules. J Mol. Patho. Clin. Pathol. 1998;5:175-184
22. R. L. Juliano: Signal Transduction by cell adhesion receptors and the cytoskeleton : Function of integrins,cadherins,selectins and immunoglobulin-superfamily members
Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol. 2002; 42:283-323
23. Springer TA: Traffic Signals for lymphocyte recirculation and leucocyte emigration: the multistep paradigm. Cell 1994; 76:301-14
24. Aplin AE, Howe A,Alahari SK, Juliano RL: Signal Transduction and Signal madulation by cell adhesion molecules and selectins. Pharmacol Rev 1998; 50:199-263
25. Takeichi, M: Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis. Curr Opin. Cell Biol., 1993 ; 5,806-811
26. Wiedle, G, Dunon D, Imhof BA: Current concepts in lymphocyte homing and recirculation. Crit Rev clin Lab Sci 2001; 38(1): 1-31
27. Canataroğlu A, Erken E, Güneşçar R: Serum endothelial leukocyte adhesion molecule –1 levels in RA, Ann Med Sci 2000.; 9(2) :43-47
28. Kebudi R, Ayan I, Yasasever V, Akıcı F, Görgün Ö: Kanserli çocuklarda hücre adezyon moleküllerinden ICAM-1 ve CD-44'ün serum düzeyleri. Türk Hematoloji- Onkoloji Dergisi 2000; 10(1) :26-32
29. Hynes RO: Cell Adhesion : old and new questions. Trends Cell Biol. 1999, 9:M33-37
30. Aplin AE. Howe A, Alahari SK, Juliano R: Signal Transduction and signal modulation by cell adhesion receptors : the role of integrins,cadherins,immunoglobulin-cell adhesion molecules and selectins. Pharmacol.Rev. 1998; 50:297-263
31. Hynes RO,Zhao Q: The evolution of cell adhesion.J.Cell Biol. 2000; 150:F89-96
32. Cem S. Atabekoğlu,Yaprak Engin, Yusuf Üstün, Ruşen ,Aytaç: Üreme Fizyolojisi ve Adezyon Molekülleri Ankara N Vers Tes Tıp Fak Ltes Mecmuası Cilt 55, Say 1, 85-92, 2001.

33. Loftus JC, Liddington RC: New insights into integrin – ligand interaction. *J. Clin. Invest.* . 1997; 99:2302-6
34. Naot D, Sianov Rv, Ish-Shalom D: CD44 :structure function and association with the malignant process. *Adv. Cancer Res* 1997; 71:241-319
35. Grunwald, G.B: The structural and functional analysis of cadherin calcium-dependent cell adhesion molecules. *Cura Opin. Cell Biol.*, 1993; 5,797-805
36. Burridge, K., Fath, K., Kelly, T. Nuckolls, G. And Tutner, C: Focal adhesion: Transmembrane junctions between the extracellular matrix and the cytoskeleton. *Annu.Rev. Cell Biol.*, 1998; 4, 487-525
37. Garrod, D.R: Desmosomes and Hemidesmosomes. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1993; 5,30-40
38. Gumbiner, B.M: Cell adhesion: The molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell*, 1996; 84, 345-357
39. Burridge, K., and Chrzanowska-Wodnichka, M: Focal adhesions, contractility and signaling. *Annu. Rev.Cell Dev. Biol.*, 1996; 12, 463-519
40. Geiger, B., and Ayalon, O: Cadherins. *Ann.Rev. Cell Dev. Biol.*, 1992; 13,119-46.
41. Yap, A.S., Briehar, W.M., and Gumbiner, B.M: Molecular and functional analysis of cadherin-based adherens junctions. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.*, 1997; 13,119-46.
42. Vleminckx, K., and Kemler, R: Cadherin and tissue formation: integrating adhesion and signaling. *Bio Essays*, 1999; 21,211-220
43. Angst,B.D., Marcozzi, C., And Magee, A. I. J: The cadherin superfamily: diversity in form and function. *Cell Sci.*, 2001; 114, 629-641.
44. D. B. Inanov.,M.P. Philippova, and V.A. Tkachuk.: Structure and functions of classical cadherins. *Biochemistry (Moscow)*, 2001;.66,1174-1186
45. Takeichi, M:Morphogenetic roles of classic cadherins. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1995; 7, 619-627
46. Suzuki ST: Structural and Functional diversity of cadherin superfamily *J. Cell Biochem.* 1996; 61:531-42
47. Chothia C., Jones EY: The molecular structure of cell adhesion molecules. *Annu. Rev. Biochem.*1997; 66:823-62
48. Ozawa T.,Ringwald M., and Kemler, R: Uvomorulin-catenin complex formation is regulated by a specific domain in the cytoplasmic region of the cell adhesion molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1990; 87,4246-4250
49. Rimm, D.L., Koslov E.R., Kebriaei, P., Cianci, C.D., and Morrow, J.S: Alpha 1 (E)-catenin is an actin-binding and bundling protein mediating the attachment of F-actin to the membrane adhesion complex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995; 92,8813-8817
50. Takeichi, M: Cadherin cell adhesion receptors as morphogenetic regulator. *Science*, 1991; 251,1451,1455

51. Nose, A., Tsui, K., and Takeichi, M: Localization of specificity determining sites in cadherin cell adhesion molecules. *Cell*, 1990; 61,147-155.
52. Blaschuk, O.W., Sullivan, R., David, S., and Pouliot, Y: Identification of a cadherin cell adhesion recognition sequence. *Dev. Biol.*, 1990; 139,227-229.
53. Cepek, K.L., Shaw, S.K., Parker, C.M., Russel, G.J., Marrow, J.S., Rimm, D.L. and Brenner, M.B: Adhesion between epithelial cells and T lymphocytes mediated by E-cadherin and the alpha E beta 7 integrin. *Nature*, 1994; 372,190-193
54. Williams, E.J., Furness, J., Walsh, F.S.,and Doherty, P: Activation of the FGF receptor underlies neurite outgrowth stimulated by L1, N-CAM and N-cadherin. *Neuron*, 1994; 13, 583-594.
55. Doherty, P., Williams, G., and Williams, E.J: CAMs and axonal growth: a critical evaluation of the role of calcium and the MAPK cascade. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2000; 16,283-95
56. Veronique Marthiens, Julie Gavard, Mireille Lambert and Rene Marc Mege: Cadherin-based cell adhesion in neuromuscular development. *Cell Biol.*2002; 94, 315-26
57. W.G. Jiang: E-cadherin and its associated protein catenins, cancer invasion and metastasis. *Br. J. Surg.* 1996; 83, 437-446
58. MJ. Wheelock and K.A. Knudsen: Cadherins and associated proteins. *In vivo*1991; 5, pp.505-513
59. M. Ozawa, H. Baribault and R. Kemler: The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *Embo J.* 1989; 8 , pp. 1711-1717
60. W.G. Jiang: E-cadherin and its associated protein catenins, cancer invasion and metastasis. *Br. J. Surg.* 1996; 83, 437-446
61. Nagafuchi, A., and Takeichi, M: Cell binding function of E-cadherin is regulated by the cytoplasmic domain. *EMBOJ.*1988; 7, 3679-3684
62. Ozawa, M., Baribault, H., and Kemler, R: The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *EMBOJ.*, 1989; 8,1711-1717
63. Hirano, S., Kimoto, N., Shimoyama, Y., Hirohashi, S., and Takeichi, M: Identification of a neural alpha-catenin as a key regulator of cadherin function and multicellular organization. *Cell*, 1992; 70,293-301
64. Kintner, C: Regulation of embryonic cell adhesion by the cadherin cytoplasmic domain. *Cell*, 1992; 69,225-236
65. Watabe, M., Nagafuchi, A., Tsukita, S., and Takeichi, M: Induction of polarized cell-cell association and retardation of growth by activation of the E-cadherin-catenin adhesion system in a dispersed carcinoma line. *J. Cell Biol.*, 1994; 127,287-256
66. Cox, R.T., Kirkpatrick, C., and Peifer, M: Armadillo is required for adherens junction assembly, cell polarity and morphogenesis during drosophila embryogenesis. *J. Cell Biol.*, 1996; 134,133-148

67. Aberle, H., Butz, S., Stappert, J., Weissing, H., Kemler, R., and Hoschuetzky, H.: Assembly of the cadherin-catenin complex in vitro with recombinant proteins. *Cell Sci.* 1994; 107,3655-3663
68. Hulsken, J., Birchmeier, W., and Behrens, J: E-cadherin and APC compete for the interaction with beta-catenin and the cytoskeleton. *J. Cell Biol.* 1994; 127, 2061-2069
69. Funoyama, N., Fagotto, F., Mccrea, P., and Gumbiner, B.M. J: Embryonic axis induction by the armadillo repeat domain of beta-catenin: evidence for intracellular signaling. *Cell Biol.*, 1995; 128, 959-968.
70. Cowin, P., Kapprell, H.P., Franke, W.W., Tamkun, J., and Hynes, R.O: Plakoglobin: a protein common to different kinds of intercellular adhering junctions. *Cell*, 1998; 46, 1063-1073
71. Korman, N.J., Eyre, R.W., Klaus-Kowtun, V., and Stanley, J.R: Demonstration of an adhering-junction molecule (plakoglobin) in the autoantigens of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris. *N. Engl. J. Med.*, 1989; 321,631-635
72. Witcher, L.L., Collins, R., Puttagunta, S., Mechanic, S.E., Munson, M., Gumbiner, B., and Cowin, P: Desmosomal cadherin binding domains of plakoglobin. *J Biol Chem.* 1996; 271, 10904-9,
73. Masatoshi Takeichi: The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis *Development*, 1988;102,639-655
74. Bradley, R.S., Cowin, P., and Brown, A.M: Expression of Wnt-1 in PC12 cells results in modulation of plakoglobin and E-cadherin and increased cellular adhesion. *J. Cell Biol.*, 1993;123,1857-1865
75. Shibamoto, S., Hayakowa, M., Takeichi, K., Hori, T., and Oku, N: Tyrosine phosphorylation of beta-catenin and plakoglobin enhanced by hepatocyte growth factor and epidermal growth factor in human carcinoma cells. *Cell Adhes. Commun.*,1994; 1, 295-305
76. Brabant, G., Hoang-Vu, C., Behrends, J., Cetin, Y., and Potter, E: Regulation of the cell-cell adhesion proteins, E-cadherin, in dog and human thyrocytes in vitro. *Endocrinology*, 1995; 136, 3113-3119.
77. Bracke, M.E., Vyncke, B.M., Bruyneel, E.A., Vermeulen, J.J., and De Bruyne, G.K.: Br. J: Insulin-like growth factor 1 activates the invasion suppressor function of E-cadherin in MCF-7 human mammary carcinoma cells in vitro. *Br J Cancer*, 1993; 68, 282-289
78. Paul, D.L., Yu, K., Bruzzane, R., Gimlich, R.L., and Goodenough, D.A: Expression of a dominant negative inhibitor of intercellular communication in the early *Xenopus* embryo causes delamination and extrusion of cells. *Development*, 1995; 121,371-381
79. C. Floridon, O. Nielsen, B. Holund, L. Sunde, J.G. Westergaard, S.G. Thomsen and B. Teisner: Pregnancy localization of E-cadherin in villous, extravillous and vascular trophoblasts during intrauterine, ectopic and molar pregnancy *Molecular Human Reproduction*, 2000; Vol. 6, No. 10,943-950

80. Behrens, J: Cell contacts, differentiation and invasiveness of epithelial cells. *Invas. Metast.*, 1994; 14,61-70
81. Dalseg, A.M., Gaardsvoll, H., and Bock, E: Molecular biology of cadherins in the nervous system, *Mol. Neurobiol.*, 1993; 7, 746-752
82. MacCalman, C.D., Getsios, S., and Chen, G.T: Type 2 cadherins in the human endometrium and placenta: their putative roles in human implantation and placentation. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1998; 39,96-107
83. Malcolm, D., Mason, Gaynor Davies and Wen G. Jiang: Cell adhesion molecules and adhesion abnormalities in prostate cancer *Critical Reviews in Oncology/Hematology* , 2002; Volume 41,issue1 pages 11-28
84. J.J. Kerrigan, J.T. McGill, J.A. Davies, L. Andrews and I.R. Sandy: The role of cell adhesion molecules in craniofacial development *J.R. Coll. Surg. Edinb.*, 1999;43, 223-229
85. Ogou, S., Okada, T.S. and Takeichi, M: Cleavage stage mouse embryos share a common cell adhesion system with teratocarcinoma cells. *Devl. Biol.* 1982; 92,521-528
86. Johnson, M.H., Maro, B., and Takeichi, M: The role of cell adhesion in the synhronization and orientation of polarization in 8. cell mouse blastomers, *J. Embryol. Exp. Morph.* 1986; 93,239-255
87. Shrayoshi, Y., Okada, T.S., and Takeichi, M: The calcium-dependent cell-cell adhesion system regulates inner cell mass formation and cell surface polarization in early mouse development. *Cell* 1983; 35,631-638
88. Vestweber, D., and Kemler, R: Rabbit antiserum against a purified surface glycoprotein decompacts mouse preimplantation embryos and reacts with specific adult tissues. *Expl Cell Res.* 1984; 152,169-178
89. Viebahn C: Epithelial-mesenchymal transformation during formation of the mesoderm in the mammalian embryo. *Acta Anat* 1995; 154,79-97
90. M. Takeichi: Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator, *Science*, 1991; 251, pp. 1451-1455
91. Albelda, S.M: Roles of integrins and other cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis. *Lab. Invest.*, 1993; 68,4-17
92. Vasiliev, J.M., and Gelfand, I.M: *Neoplastic and Normal cells in culture*, Cambridge University Press , London,1981
93. Takeichi, M: The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development* 1988; 120,639-55
94. Nakagawa, S., Takeichi, M: Neural crest cell-cell adhesion controlled by sequential and sub-population specific expression of novel cadherins. *Development* 1995: 121,1321-2.

95. Redies, C., Engelhart, K., and Takeichi, M: Differential expression of N- and R-cadherin in functional neuronal systems and other the developing chicken brain. *J. Comp. Neurol.* 1993; 333,398-416
96. Redies, C., Muller, H.A: Similarities in structure and expression between mouse P-cadherin, chicken B-cadherin and frog XB/U-cadherin. *Cell Adhes. Commun.*1994; 2, 511-520
97. Murphy-Erdoch, C., Napolitano, E.W., and Reichardt, L.F: The expression of B-cadherin during embryonic chick development. *Dev. Biol.* 1994; 161;107-125
98. Shimamura, K., and Takeichi, M: Local and transient expression of E-cadherin involved in mouse embryonic brain morphogenesis. *Development.* 1992; 116,1011-1019
99. Ganzler, S., and Redies, C: R-cadherin expression during nucleus formation in chicken forebrain neuromeres. *J. Neurosci.* 1995; 15, 4157-4172
100. Fredette, B.J., and Ranscht, B:J. T-cadherin expression delineates specific regions of the developing motor axon-hindlimb projection pathway. *Neurosci.* 1994; 14,7331-7346
101. Duband, J.L., Dufour, S., Hatta, K., Takeichi, M., and Edelman, G.M: Adhesion molecules during somitogenesis in the avian embryo. *J Cell Biol.* 1987;104,1361-1374
102. Duband, J.L., Volberg, T., Sabanay, I., Thiery, J.P., and Geiger, B: Spatial and temporal distribution of the adherens-junction-associated adhesion molecule A-CAM during avian embryogenesis. *Development* 1988; 103,325-344
103. Friedlander, D.R., Mege, R.M., Cunningham, B.A., and Edelman, G.M: Cell shorting-out is modulated by both the specificity and amount of different cell adhesion molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989; 86,7043-7047
104. Cifuentes Diaz, C., Nicolet, M., Goudou, D., Rieger, F., and Mege, R.M: N-cadherin expression in developing, adult and denervated chicken neuromuscular system. *Development.* 1994; 120,1-11
105. Cifuentes Diaz, C., Goudou, D., Padilla, F., Facchinetti, P., Nicolet, M., Mege, P.M., and Reiger, F: M-cadherin distribution in the mouse adult neuromuscular system suggests a role in muscle innervation. *Eur. J. Neurosci.*1996; 8,1666-1676,
106. Tanaka, H., Shan, W., Phillips, G.R., Arndt, K., Bozdagi, O., Shapiro, L., Huntley, G.W., Benson, D.L. and Colman, D. R: Molecular modification of N-cadherin in response to synaptic activity. *Neuron.* 2000; 25, 93-107,
107. Uemura, T: The cadherin superfamily at the synapse: more members more missions. *Cell.* 1998; 93,1095-1098,
108. Ranscht, B: Cadherins: molecular codes for axon guidance and synapse formation. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2000; 18,,643-651,
109. Bruses, J.L: Cadherin-mediated adhesion at the interneural synapse. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000;12,593-597,

- 110.** Y. Shimoyama, S. Hirohashi, S. A. Hirano, M. Noguchi, Y. Shimosato, M. Takeichi and O. Abe: Cadherin cell-adhesion molecules in human epithelial tissues and carcinomas. *Cancer Res.* 1989; 49, pp. 2128-2133,
- 111.** Hatmi, V., S. O. Huh, D. Herzlinger, V. C. Soares, and E. Lai: Essential role of stromal mesenchyme in kidney morphogenesis revealed by targeted disruption of Winged Helix transcription factor BF-2 *Genes Dev.* 1999; 10:1467-1478,
- 112.** Kreidberg, J. A., H. Sariola, J. M. Loring, M. Maeda, J. Pelletier, D. Hausmen, and R. Jaenisch: WT-1 is required for early kidney development. *Cell.* 1993; 74:679-691,
- 113.** Laure, L., M. Ohsugi, J. Hirchenham, and R. Kemler: E-cadherin null mutant embryos fail to form a trophectoderm epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994; 91:8263-8267,
- 114.** Plaschke-Schlutter, A., J. Behrens, E. Gherardi, and W. Birchmeier: Characterization of the scatter factor/hepatocyte growth factor gene promoter. Positive and Negative regulatory elements direct gene expression to mesenchymal cells. *J. Biol. Chem.* 1995; 270:830-836,
- 115.** Rajasekaran, A. K., M. Hojo, T. Huma, and E. Rogriguez-Boulan: Catenins and zonula occludens-1 form a complex during early stages in the assembly of tight junctions. *J. Cell Biol.* 1996; 132: 451-463,
- 116.** Rauscher, F. J: The WT1 Wilms tumor gene product: a developmentally regulated transcription factor in the kidney that functions as a tumor suppressor. *FASEB J.* 1993; 7: 896-903,
- 117.** Saxen, L: Organogenesis of the kidney. In: *Developmental and cell Biology, Series 19*, edited by P. W. Barlow, P. B. Green, and C. C. Wylie. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press, 1987
- 118.** Sonnenberg, E., D. Meyer, M. Weidner, and C. Birchmeier: Scatter factor/hepatocyte growth factor and its receptor, the c-met tyrosine kinase, can mediate signal exchange between mesenchyme and epithelia during mouse development. *J. Cell Biol.* 1993; 123:223-235,
- 119.** Woolf, A. S., M. Kolatsi-Joannou, P. Hardman, E. Andermarcher, C. Moorby, L. G. Fine, P. S. Jat, M. D. Noble, and E. Gherardi: Roles of hepatocyte growth factor/scatter factor and the met receptor in the early development of the metanephros. *J. Cell Biol.* 1995; 128: 171-184,
- 120.** Eun Ah Cho, Larry T. Patterson, William T. Brookhiser, Steven Mah, Chris Kintner, Gregory R. Dressler: Differential Expression and Function of cadherin-6 During Renal Epithelium Development. *Development*, 1998; Vol.125, 803-812,
- 121.** Shimazui T., Oosterwijk-Wakka J., Akaza H., Bringuier PP, Ruijter E., Debruyne FM., Schalken JA., Oosterwijk E: Alterations in expression of Cadherin 6 and E-cadherin during kidney development and renal cell carcinoma. *Eur Urol. Sep*, 2000; 38(3):331-8,
- 122.** Prof. Dr. Erdoğan Gürsoy, Doç. Dr. Emel Koptagel: *Embriyoloji Atlası. 1. Baskı, Esnaf Ofset Yayıncılık*, 140-149, 1997.