

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖR RESEPTÖRLERİNİN  
PATOLOJİK BÖBREK DOKULARINDAKİ  
DAĞILIMLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL  
OLARAK GÖSTERİLMESİ**

T 79716

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Sebahat EKİNCİ**

TEZ YÖNETİCİSİ

**Prof. Dr. M.Tahir HATİBOĞLU**

YEMİNLİ VE ASYAN YAYINLARI  
DOKÜMAN YAYINLARI  
T.C. KÜLTÜR VE TURİZM BAKANLIĞI  
ANKARA - 1999

## TEŐEKKÜR

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde yüksek lisans yapma olanağını sağlayarak akademik yaşama adım attıran Tıp Fakóltesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine teőekkür ediyorum. Danışman Hocam Prof. Dr. M.Tahir Hatiboğlu ile Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Deniz Erdoğan'dan her zaman çok yakın ilgi ve destek gördüm. Kendilerine gönöl borcum vardır.

Anabilim Dalımızın diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Müfide Görgün, Doç. Dr. Celal Ilgaz, tez çalışmalarımı sabırla ve anlayışla yönlendiren Doç. Dr. Candan Özoğul ve öğretim görevlisi Dr. Suna Ömeroğlu, çalışmalarımda ellerinden gelen katkıyı yaptılar. Bu arada bölümümüzde görevli araştırma görevlisi arkadaşlarım çok içten destek verdiler. Delice Sağlık Meslek Lisesi Müdürü Mehmet Yıldız, yüksek lisans çalışmalarım sırasında her türlü kolaylığı göstermiştir. O'nun bu davranışını kişiliğine ve akademik yaşama verdiği değere bağlıyorum.

Yukarıda isimlerini yazdığım hocalarıma, arkadaşlarıma ve okul yöneticime ayrı ayrı teőekkür ediyorum.

Sebahat Ekinci

# İÇİNDEKİLER

<b>I. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1
<b>II. GENEL BİLGİLER</b>	
1. Böbreklerin Gelişimi .....	4
2. Böbreklerin Anatomisi .....	9
3. Böbreklerin Histolojisi .....	15
4. Böbreklerin Fizyolojisi .....	30
5. Epidermal Büyüme Faktörü ve Reseptörleri .....	40
<b>III. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	43
<b>IV. BULGULAR</b> .....	46
<b>V. TARTIŞMA ve SONUÇ</b> .....	70
<b>VI. ÖZET</b> .....	86
<b>VII. SUMMARY</b> .....	88
<b>VIII. KAYNAKLAR</b> .....	90
<b>IX. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	102

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor, EGF) ilk kez 1962 yılında Dr. Stanley Cohen tarafından erkek farelerin submandibular bezinden elde edilmiştir.<sup>16</sup> Bu faktörün tam olarak saflaştırılması ve aminoasit diziliminin bulunması 1972'de Savage ve arkadaşlarınca olmuştur.<sup>81</sup> Epidermal büyüme faktörü 53 aminoasitli olup alanin, fenilalanin ve lizin dışındaki tüm aminoasitleri kapsar. Molekül ağırlığı 6kDa'dur.<sup>29</sup> 3 disülfüt bağı içerir; tek zincirli bir polipeptit yapısındadır.<sup>86</sup> EGF'nin insandaki eşdeşi urogastrone idrardan elde edilmiştir.<sup>29</sup>

Epidermal büyüme faktörü, epitelyal ve mezotelyal kökenli hücrelerde mitoz erki artırır. Çok sayıda vücut sıvısında ve çeşitli dokularda varlığı belirlenmiştir. İdrarda, mide, pankreas, prostat ve seminal sıvıda, süt ve kanda ayrıca ovaryum, tiroit, böbrek, pankreas, ösefagus, karaciğer ve akciğer dokularında bulunur.<sup>29,61,78</sup>

Epidermal büyüme faktörü etkili olduğu hücrelerde iyon alınımını, glikolizi, RNA ve DNA sentezini artırıcı etki gösterir.<sup>17</sup> Pek çok tümoral dokunun gelişiminde etkilidir. Normal hücrelerin kanserli hücrelere dönüşümünde de etkili olduğu üzerine çeşitli çalışmalar sürdürülmektedir.

Böbrekler EGF sentezleyen önemli organlardandır. İdrarda çok fazla EGF bulunur. Bunun yaklaşık tamamı böbreklerden kaynaklanmaktadır.<sup>29,32,43,62,78,79,93</sup>

EGF işlevini, genelde hücre yüzeyinde yerleşik özel reseptörlerine bağlanarak yapar.<sup>10,23,33,43,80,91</sup> Epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGF-r) ilk kez O'Keefe ve arkadaşlarınca memeli dokularından hazırlanan membran

parçalarında tanımlanmıştır. EGF-r'nin izole edilmeside yine Dr. Cohen tarafından yapılmıştır.<sup>17</sup> EGF-r 170kDa molekül ağırlığındadır.<sup>2,14,50,91</sup> Kan hücreleri dışında fibroblastlar, kornea, lens, incebağırsak epiteli ve gliya hücrelerinde bulunur.<sup>21</sup>

EGF, özgün reseptörüyle hücre dışında birleşir. Bu birleşme, reseptörün tirozine özgü protein kinaz bölgesini aktive eder.<sup>23,29,50,91</sup> EGF ve reseptör bileşiği sitoplazmaya geçerek, lizozomlarla birleşir. İkinci bir yol olarak bileşke çekirdeğe gider ve orada kopyalamayı olaylatır.<sup>67</sup>

EGF, normal hücrelerin büyüme, çoğalma ve farklanmasında etkindir.<sup>32,43,60</sup> Tümoral doku gelişimini iki yoldan yapar. Birinci yolda büyüme faktörü kodlayan bir onkogen, kontrolsüz olarak büyüme faktörünü kodlar. Eğer ortamda uygun reseptör varsa hücre çoğalması dengesiz şekilde sürer. İkincisi, EGF-r kodlayan bir onkogenle olur. Bunda dengesiz EGF-r üretilir ve EGF varlığında tümoral doku giderek büyür.<sup>83</sup>

Yapılan çalışmalarda patolojik böbrek dokularında EGF-r tutulumunun normal böbrek dokusuna oranla daha yaygın olduğu saptanmıştır.<sup>61,66</sup> Normal böbrek dokusunda EGF-r tutulumu daha çok proksimal tübül düzeyindeyken, patolojik örneklerde tutulumun yaygınlaştığı bildirilmektedir. Neoplastik böbrek dokularında EGF-r dağılımının normal dokuya karşın daha kuvvetli olduğu saptanmıştır.<sup>2,41,43,60,92</sup> Ancak böbrek tümörlerinde boyanmanın homojen olduğu belirlenmiştir.<sup>60,91</sup> İmmünohistokimyasal olarak EGF-r tutulumunun az olduğu tümörlerde metastazın olmadığı, yerel lenf düğümü tutulumunun saptanmadığı ve böyle hastaların yaşam sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmektedir.<sup>51,57,92</sup>

Bu çalışmada normal ve patolojik böbrek dokularında epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin tanımlanmasının ve dokudaki dağılımlarının tam olarak belirlenmesi amaçlandı. Bu erekle normal, renal hücreli kanser, son dönem böbrek, kronik pyelonefrit, atrofik böbrek ve anjiomyolipom'lu böbrek dokularında EGF reseptörlerinin dağılımları immünohistokimyasal olarak belirlenmeye çalışıldı. Elde edilen sonuçlar ışık mikroskopunda karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.



## II. GENEL BİLGİLER

### 1- BÖBREKLERİN GELİŞİMİ

Embriyonal (döletsel) gelişim sırasında kranialden kaudale doğru birbirinden farklı 3 grup nefrik yapı gelişir. Bunlar; pronefroz, mezonefroz ve metanefrozdur.<sup>48,52,68,76</sup> Her 3 böbrek taslağı da mezodermden (intermediate mezodermden) gelişir.<sup>52,76</sup> İntermediate mezoderm torakal, lumbal ve sakral bölgelerde kölom boşluğu ile olan ilişkisini ve segmentasyonunu yitirir. Orijinal segment başına iki, üç ve hatta daha fazla boşaltım tübülü oluşur. Sonuçta segmente olmayan mezodermden, nefrojenik doku kordonları meydana gelir.<sup>48,76</sup>

**1-) Pronefroz :** 4. haftanın başında servikal bölgedeki intermediate mezoderm sōmitle olan ilişkisini keser ve nefrotom olarak bilinen segmental hücre topluluklarını oluşturur.<sup>52,76</sup> Embriyoda pronefroz, servikal bölgede bir kaç hücre kümesi ve kıvrımlı tübülden oluşur. Pronefrik kanallar kaudale doğru ilerleyerek kloakaya açılırlar. Rudimenter pronefroz zamanla dejenere olur; ancak, pronefrik kanallar dejenere olmaz ve böbrek oluşumunda görev alırlar.<sup>59</sup> Pronefroz işlev yapmaz.<sup>52,68,76</sup>

**2-) Mezonefroz :** Gelişimin 4. haftasında mezonefroz vertebral sütünun her iki yanında üst torakal bölgeden, 3. lumbal vertebraya kadar ilerleyen bir çift uzantı olarak intermediate mezodermden gelişir.<sup>48,52,65,76</sup> Pronefrik sistemin regresyonu sırasında mezonefroza ait ilk boşaltım tübülleri belirmeye başlar.<sup>48,52,59,76</sup> Bu tübüller kraniokaudal yönde gelişirler. Kaudalde olan mezonefrik tübüller farklılaşırken, kranialde olanlar da regrese olurlar.

Mezonefroza glomerül ve mezonefrik tübüller gelişir. Bu tübüller pronefrik kanaldan köken alan mezonefrik kanala (Wolff kanalı, Wolff, K.F. 1733-1794)<sup>38</sup> açılırlar. Mezonefrik kanal da kloakaya açılır. Mezonefroza ait tübüller, boyca hızla uzarlar, S şeklinde bir halka halini alırlar. Tübüller lateralden mezonefrik kanala açılırlar. Medial uzantılarının uçları ise birer yarım ay şeklinde gelişirken buralara gelen arterioller de bunların içinde birer kapiller yumak oluştururlar. Bu şekilde bir böbrek cisimciği ortaya çıkar.<sup>48,65,76</sup>

2. ayın ortasında mezonefroz orta hattın her iki yanında büyük ve oval şekilli bir organ haline gelir. Bu sırada gelişmekte olan gonad da, mezonefrozun medialinde yer aldığından, bu iki organ tarafından oluşturulan doku kabarıklığına ürogenital kabarıklık denir.<sup>68,76</sup>

Kranial taraftaki tübüller ve glomerüller dejeneratif değişiklikler gösterir. 2. ayın sonunda bunların büyük çoğunluğu yok olur.<sup>48,76</sup> Kaudal tübüller ve mezonefrik kanal erkeklerde genital sistemin oluşumunda yer almak üzere kalırlar.<sup>52,59,65,76</sup> Erkeklerde mezonefrik tübüllerden duktuli efferentesler; mezonefrik kanaldan da duktus epididimis gelişir.<sup>48,59,65,76</sup>

Mezonefroz kalıcı böbrek oluşuncaya değin geçici olarak işlev gösterir.<sup>52,59,65</sup>

**3-) Metanefroz :** Metanefroz ya da kalıcı böbrekler 5. haftanın başında sakral bölgede gelişmeye başlarlar.<sup>34,48,59,68,76</sup> Kalıcı böbrekler iki kaynaktan gelişirler :

a) Üreterik tomurcuk (metanefrik divertikül)

b) Metanefrojenik blastem (metanefrik mezoderm)<sup>34,48,49,52,59,65,68,76</sup>



a) *Üreterik tomurcuk* : Üreter tomurcuğundan; üreter, renal pelvis, büyük ve küçük kaliksler ve toplayıcı tübüller gelişir.<sup>48,52,59,65,68,76</sup> Üreterik tomurcuk mezonefrik kanalın kloakaya girişine yakın noktasında bir divertikül şeklinde belirir.<sup>59,65,76</sup> Bu divertikül ilerleyerek metanefrik mezoderme penetre olur ve ikiye ayrılmaya başlar.<sup>49,52,59</sup> Üreterik tomurcuk ve metanefrik blastem karşılıklı indükleyici etki gösterirler.<sup>49,52,59,76,77</sup> Üreterik tomurcuk anormal ya da hiç yoksa böbrek gelişemez. Metanefrik blastemden de karşılık olarak verilen indükleyici sinyaller ile üreterik tomurcuğun düzenli dallanması ve ikiye ayrılmış uçlarının büyümesi sağlanır.<sup>52</sup>

Üreterik tomurcuk metanefrik blastem ile ilk karşılaştıklarında uzantısı genişler ve bu kısım ileride renal pelvisi oluşturur.<sup>52,65</sup> Daha sonra üreterik tomurcuk dallara ayrılmaya başlar. Tübüllerin dallara ayrılan ilk 4 jenerasyonu genişleyerek büyük kaliksleri; ikinci 4 jenerasyon da küçük kaliksleri yapar. Tübüllerin kalan jenerasyonları ise toplayıcı tübüllerini oluşturur.<sup>59</sup>

b) *Metanefrojenik blastem (metanefrik mezoderm)* : Mezonefrik mezodermden nefron ve bölümleri gelişir.<sup>52,59,65,68,76</sup> Her nefron toplayıcı kanalın uçlarını saran blastemik şapkacığın içindeki vezikülden köken alır. Bu metanefrik doku içindeki hücreler tübüllerin indükleyici etkisi ile küçük keseciklere dönüşürler. Keseciklerin ucu toplayıcı tübüllere doğru uzanırken serbest ucu ileriye doğru uzar. Serbest uç bir süre sonra içeriye doğru bir çöküntü yapar ve Bowman kapsülünün (Bowman, S.W. 1816-1892)<sup>38</sup> ilk taslağını oluşturur. Bowman kapsülünün içine arteriol girerek glomerül denilen kapiller yumağı yapar.<sup>34,52,59,65,68,76</sup>

Gebeliğin 11-17. haftalarında böbrek cisimciğinin visseral epitel düzdür. Glomerül gelişirken bu epitel de yuvarlaklaşır ve yoğun hücre kümelerine dönüşürler. Bu evrede pediseller epitel hücrelerinin tabanında kendiliğinden şekillenirler. Glomerül farklılaşırken böbrek cisimciğinin visseral epitel hücreleri damar yapılarının gelişmesiyle yassılaşır ve birbirlerinden ayrılmaya başlar.<sup>44</sup>

Böbrek cisimciği oluşurken uzayan nefrik tübül nefronun kalan bölümlerini oluşturmak için farklılaşır. Boşaltıcı tübüller uzamayı sürdürürler. Ancak, bulunduğu yer dar olduğundan zorunlu kıvrımlar yaparak proksimal kıvrıntılı tübül, Henle kulpuna (Henle, F.G.J. 1809-1885)<sup>38</sup> ve distal kıvrıntılı tübüleri oluşturur.<sup>48,52,59,68,76</sup>

Fötal böbrekler dışardan görülebilecek şekilde loblara ayrılırlar. Bu lobülleme fötal peryodun sonunda biter; Ancak, loblar yenidoğanın böbreklerinde görülebilir. Süt çocukluğu çağında nefronlar büyüdükçe lobüller kaybolur. Böbreklerin lobüler karakteri erişkinde görülmez.<sup>48,59,68,76</sup>

Metanefroz 10. haftada işlevsel olur. İdrar üretimi fötal (dölütsel) yaşam boyunca sürer. Böbrekler tarafından oluşturulan idrar amniyon sıvısına atılır. Burada böbreklerin esas işlevi kandaki atık maddeleri temizlemek değildir. Bu temizleme işlevi plasenta tarafından yapılır. Gelişmiş bir fötüs her gün birkaç yüz mililitre amniyon sıvısı içer ve bu sıvı bağırsaklar tarafından emilir. Fötal idrar önemlidir. Çünkü amniyon sıvısının oluşumunu sağlar. Bilateral agenezisi olan dölütler (fötüs) yeterince amniyon sıvısı yapamazlar ve oligohidroamniozisin oluşmasına neden olurlar.<sup>48,52,59,65,68,76</sup>

Başlangıçta metanefrik böbrekler pelviste, sakrumun ventralinde birbirlerine yakın bir halde bulunurlar. Zamanla kranial tarafa ilerleyerek kalıcı yerlerini alırlar.<sup>48,59,65,76</sup> 9. haftada erişkindeki yerlerine ulaşırlar.<sup>52,59</sup> Böbreklerin bu yükselişi vücudun dikleşmesi yanında lumbal ve sakral bölgelerdeki büyümenin de bir sonucudur.<sup>48,59,65,76</sup> Embriyonun kaudal bölümü böbreklerden uzaklaşarak büyür, böylece böbrekler daha kranial seviyeye yükselir. Sonunda karın arka duvarında retroperitoneal olarak yer alırlar.<sup>59</sup> Başlangıçta böbrek hilumu ventrale bakar; ancak böbrekler yükseldikçe yaklaşık 90° mediale dönüş yapar. 9. hafta dolaylarında hilum anteromedial pozisyona ulaşır.<sup>59,65</sup>

Metanefroz pelviste arterial kan dolaşımını aortanın pelvik bir dalından alır. Böbreğin arterial dolaşımı, karın boşluğundaki yükselişi sırasında da, her seferinde aortanın daha yukarı kesimlerinden ayrılan arterler yoluyla sağlanmaya devam eder. Bu süreç boyunca her altta kalan önceki arterler genellikle dejenere olurlar.<sup>52,76</sup>

## 1- BÖBREKLERİN ANATOMİSİ

**Yeri** : Karın boşluğunun üst-arka tarafında, retroperitoneal aralıkta, columna vertebralis'in yanlarında 12. torakal-3.lumbal vertebraların denginde bulunurlar. Sağ böbrek karaciğer ile komşuluğu nedeniyle sol böbreğe göre biraz daha aşağıdadır. Bunun nedeni karaciğerin sağ böbreğe üstten baskı yapmasıdır.

Böbrekler ayakta iken sırtüstü yatış konumuna göre 2.5 cm aşağıda yer alırlar. Solunum ile aşağıya ve yukarıya doğru hareket ederler.<sup>4,19,24,58,82,88</sup>

**Boyutları, Ağırlığı ve Şekli** : Böbreğin uzunluğu 10-12cm, genişliği 5-6cm, kalınlığı 4cm kadardır.<sup>4</sup> Sol böbrek uzun ve dardır. Yetişkin erkekte ortalama ağırlığı 150gram, kadında 135gram'dır.<sup>19,89</sup>

Böbrekler fasulyeye benzerler. Böbreklerin iki yüzü (facies anterior ve facies posterior), iki kenarı (margo externus ve margo internus) ve iki ucu (extramitas superior ve extramitas inferior) vardır.<sup>5,19,58,64</sup>

Dış kenar (margo externus) dışbükey, iç kenar (margo internus) uçlara yakın bölümlerde dışbükey, ortada içbükeydir.<sup>19</sup> İç kenarın ortasında hilus renalis denilen bir çökük vardır. Buradan böbreğin içersindeki sinus renalis denilen boşluğa girilir.<sup>58,64,82</sup> Hilus renalis böbreğe girip çıkan bir çok yapıyı içerir :

a-) V. renalis (önde)

b-) A. renalis (ortada)

c-) Pelvis renalis (arkada), Ureterin üst ucunda huni şeklinde bir yapı olan pelvis renalis; aşağıda ureter, yukarıda böbrek içinde büyük kalikslerle uzanır.<sup>4,24,58,82</sup> Pelvis sözcüğü latince pyelos'tan türetilmiştir ve tas, havuz, tekne anlamına gelir.<sup>58</sup> Aorta abdominalis'ten ayrılan a. renalis'in dallarından biri

böbreğe pelvisin arkasından girer.<sup>24,82</sup> A. renalis kısa ve kalın arterdir. Kan basıncı yüksektir.

d-) Sinirler ve lenf damarları bulunur.<sup>8,82</sup> Ayrıca sinus renalis içindeki yapıların arasında perirenal yağ dokusu yer alır.<sup>4,58</sup>

Böbreklerin üst ucu (extramitas superior), alt uca (extramitas inferior) göre daha kalın ve yuvarlaktır.<sup>5,64</sup> Üst uçlar, alt uçlara göre vertebralara ve birbirlerine daha yakın konumdadır.<sup>58,64</sup> Üst uçlar arası 7cm, alt uçlar arası ise 11cm'dir.<sup>64</sup> Üst uçlar T<sub>12</sub>, alt uçlar L<sub>2</sub>'nin alt seviyesine kadar uzanır. Alt uçlar crista iliaca'dan birkaç cm yukarıdadır.<sup>24,65</sup>

Böbreğin rengi kırmızı-kahverengi parankimatöz bir organdır.<sup>58,64,82</sup> Elastikiyeti akciğere göre az, karaciğere göre daha fazladır.<sup>64</sup> Şişman kişilerde böbrek palpasyonu genellikle zordur. Zayıf, abdominal kasları ince kişilerde iki elle yapılan fizik muayenede böbreğin alt kısmı ele gelebilir. Normalde sol böbrek elle hissedilemez.

**Komşulukları** : Sağ ve sol böbreğin ön yüz (facies anterior) komşulukları birbirinden farklıdır.

**Sağ böbreğin ön yüz komşulukları:** Üst ucun küçük bir alanı gl. suprarenalis, margo internus yakınında dar bir alan pars descendes duodeni, alt ucun küçük bir alanı ince bağırsak kıvrımları ile komşudur. Ön yüzün dış yarımını oluşturan alanın üst geniş bölümü karaciğerin sağ lobu, alt kısmı flexura coli dextra ile komşuluk yapar.<sup>5,19,24,58,82,88</sup> İnce bağırsak ve karaciğer alanları peritonlu; gl. suprarenalis, duodenum ve kolon alanları peritonsuzdur.<sup>5,19,24,58</sup>

*Sol böbreğin ön yüz komşulukları* : İç kenarın üst ucu boyunca uzanan küçük bir alan gl. suprarenalis, dış kenarın ve ön yüzün üst 2/3'lik alanı dalak ve bu iki alan arasında kalan üçgen alan mide ile komşudur. Ortada corpus pancreatis ve dalak damarları ile komşuluk yapan dörtgen bir alan vardır. Pankreas ve dalak alanlarının altında kalan ön yüz bölümünde dış alanı margo externus boyunca düzensiz bir şekilde flexura coli sinistra ile, daha geniş olan iç alanı jejunum kıvrımları ile komşuluk gösterir.<sup>5,19,24,58,82,88</sup>

Gl. suprarenalis, pankreas ve kolon alanları peritonsuzdur. Mide, dalak, jejunum alanları periton ile örtülüdür.<sup>19,24,58,82</sup>

*Böbreklerin arka yüz(facies posterior) komşulukları* : Her iki böbrekte arka tarafta kas üzerinde yer alırlar. Diaphragma, recessus diaphragmaticus, 11. ve 12. costa'lar, m. psoas major, m. quadratus lumborum ve m. transversus abdominis ile komşudur. N. subcostalis (T<sub>12</sub>), n. iliohypogastricus ve n. ilioinguinalis (L<sub>1</sub>) arka yüzde aşağı ve laterale doğru seyredir.<sup>58,82</sup> Bu oluşumların bir çoğu böbrekle doğrudan komşuluk yaparken, diğerleri peritonum viscerale ile böbreklerden ayrılmıştır.<sup>82</sup>

**Fascia renalis** : Böbrekler aşağıdaki oluşumlar tarafından sarılmıştır.

1. *Capsula fibrosa* : Böbreği dıştan saran, sağlam, fibröz bir doku katmanıdır.

2. *Capsula adiposa* : Capsula fibrosa'yı sarar. Capsula adiposa böbreği darbelere karşı korur.

3. *Fascia renalis* : Capsula adiposa'nın dış tarafında yerleşmiş olan bağ dokusunun oluşturduğu bu tabaka böbrekleri ve glandula suprarenalisleri sarar.

Yukardaki renal fascia diaphragma'nın alt yüzündeki fascia ile devam eder. İç yanda fasciaların sağ ve sol ön yaprakları abdominal aorta ve v. cava inferior önünde birleşirler. Renal fascia'nın arka yaprağı medialde m. psoas'ın üzerindeki fascia ile birleşir. Renal fascia'nın yaprakları böbreğin aşağısında ureter boyunca açıktır ve periuretral kılıfı oluşturur.

4. *Corpus adiposum pararenale* : Fascia renalis'in arkasında yer alan yağ kütesidir.

Capsula adiposa, fascia renalis ve corpus adiposum pararenale böbrekleri korur ve böbreklerin uygun bir konumda bulunmalarını sağlar.<sup>4,19,24,58,82,88,90</sup>

### **DAMARLARI**

Arteria renalisler 2. lumbal vertebra düzeyinden, aorta abdominalis'ten ayrılırlar. Sağ renal arter daha uzun ve aşağıya doğru daha eğiktir. Bu arter v. cava inferior'un arkasından geçer. A. renalis'lerin her biri genelde beş a. segmentalis'e ayrılır. Bu arterlerin çoğu böbrek pelvisinin önünden geçer; ancak, bir ya da iki tanesi arkasından geçebilir.<sup>4,5,24,58,82</sup>

A. renalis segmentalis'lerin her biri bir vasküler böbrek segmentine giderler. Bunlar:

1. A. segmentalis superior
  2. A. segmentalis anterior superior
  3. A. segmentalis anterior inferior
  4. A. segmentalis inferior
  5. A. segmentalis posterior olarak adlandırılırlar.
- A. Segmentalis'lerden a. lobaris'ler ayrılır. Böbrek dokusuna girmeden

önce a. lobaris 2-3 a. interlobaris'e ayrılır. A. interlobaris'ler böbrek piramitlerinin (pyramides renalis) her iki yanından cortex renalis'e doğru giderler. Cortex renalis ile medulla renalis'in birleşme yerinde a. interlobaris'ler a. arcuata dallarını verirler. Bu damarlar cortex'te bir kavis (arcus) oluştururlar. Daha sonra a. arcuata'dan a. interlobularis'ler ayrılır. A. interlobularis'ler renal glomeruluslara afferent arteriollerini verirler. Bunlar Bowman kapsülünün (Bowman, S.W. 1816-1892)<sup>38</sup> damar kutbundan (polus vascularis) girerek içeride kılcal damar yumağını (rete capillare glomerulare) oluştururlar. Bu kılcal damar yumağı tekrar birleşerek aynı kutuptan geri çıkar. Bu damar efferent arterioldür.<sup>5,19,24,82</sup>

Efferent arterioller glomerulustan kanı, peritübüler kapiller ağına (plexus capillaris peritubularis) götürür. Peritübüler kapiller ağın venöz ucundan başlayan venüller birleşerek korteks kanını vv. interlobulares'te toplarlar.

V. interlobularis'lerin büyük bir kısmı capsula fibrosa'nın hemen altında kapillerden başlar. Kapiller damarlar birleşerek yıldız şeklinde seyreden ve daha çok korteksin yüzeysel bölümlerinden kanı toplayan venulae stellatae'yi oluştururlar. Bu damarlar da v. interlobularis'lere açılırlar. Bu venler sırasıyla v. arcuata, v. interlobaris, v. segmentalis ve sonuçta v. renalis olarak v. cava inferior'a açılır.<sup>5,19</sup>

### **LENF DAMARLARI**

Lenf damarları tubuluslar çevresinde, capsula fibrosa altında perirenal yağ dokusu içindeki pleksuslardan başlar.<sup>19</sup> Vena renalis'i izleyerek aortanın yan tarafındaki nodi lymphatici aortici lateralis'e açılırlar.<sup>5,19,58</sup>



## **SİNİRLERİ**

Sempatik lifler n. splanchnicus minör, n. splanchnicus imus ve turuncus sympathicus'un lumbal bölümünden; parasempatik lifleri ise n. vagus'tan gelir. Bu lifler önce plexus coeliacus, daha sonra a. renalis çevresindeki plexus renalis aracılığı ile böbreğe gelir. Bu plexus içinde birçok ganglion vardır. Böbrek içinde kan damarlarını ve tubulusları innerve ederler.

Sempatikler damarları daraltarak, damardan geçen kanın miktarını azaltırlar. Böylece kandan süzülen idrarın miktarı da azaltılmış olur.<sup>5</sup>



### 3- BÖBREKLERİN HİSTOLOJİSİ

Böbrekler karın boşluğunun arka kısmında retroperitoneal olarak, omurganın (columna vertebralis) her iki yanına yerleşik iki organdır.<sup>27,28</sup> Böbreklerin boyu 10-12cm, eni 5-6cm ve kalınlığı 3-4cm'dir.<sup>8,26</sup> Böbreklerin facies anterior ve facies posterior olmak üzere iki yüzü, margo externus ve margo internus olmak üzere iki kenarı, extramitas superior ve extramitas inferior olmak üzere iki de ucu vardır. İç kenar (margo internus) içbükeydir ve burada organa sinirlerin, kan ve lenf damarlarının girip çıktığı hilus (hilum renale) bölgesi bulunur.<sup>27,28,47</sup>

Böbreğin yüzeyi ince bir bağ doku kapsülü ile sarılmıştır.<sup>27,28,73</sup> Kapsülün dış katı fibroblast ve kollagen liflerden, iç katı myofibroblastlardan oluşur. Myofibroblastların kasılabilirlikleri, böbrek işlevlerinde oluşan iç basınç değişimindeki basınç farklılıklarına böbreklerin dayanmasına yardımcı olur. Kapsül hilumdan içeri girer, burada sinüsü kaplayan bağ dokuyu oluşturur ve renal pelvis ve kalikslerin duvarını oluşturan bağ doku olarak devam eder.<sup>73</sup>

Ureterin genişlemiş olan üst bölümü pelvis renalis, iki ya da üç kalikse (major calyces) bölünmüştür. Her büyük kaliksten küçük kaliksler (minör calyces) dallanır.<sup>6,8,27,47,53</sup>

Ortadan dikey olarak ikiye ayrılmış bir böbrek incelendiğinde dışta korteks (cortex renalis), içte medulla (medulla renalis) olarak iki kısım görülür.<sup>6,8,26,27,31,43,73</sup> Korteks koyu kahve renkte; granüler bir yapıya sahiptir. Medulla daha açık renklidir; renal piramitleri içerir.<sup>31,73</sup>

Medulla katmanında 10-18 adet koni ya da piramit şeklinde medulla piramitleri (pramis renalis) görülür.<sup>8,27,47</sup> Her piramitin tabanı (basis pramidalis) kortekse bakar ve kortiko medullar bölgeyi oluşturur. Apeksleri hiluma doğrudur ve buralara renal papilla (papilla renalis) denir. Apeks 20 kadar delikle Bellini kanallarına (ductus Bellini; Bellini, L. 1643-1674)<sup>38</sup> açılır. Burası eleğe (area criprosa) benzer. Apeks minör kalikslerle sarılmıştır.<sup>8,31,73</sup>

Her medullar piramidin tabanından kortekse uzanan birbirine koşt tübül demetleri (medulla uzantıları, Ferrein piramitleri; Ferrein, A. 1693-1769)<sup>38</sup> uzanır. Her medulla uzantısı böbreğin işlev gören birimi olan birkaç nefron grubunun düz kısımları ile birlikte bir ya da daha çok sayıda toplayıcı kanallardan oluşur.<sup>27,47,73</sup> Medulla uzantıları arasındaki bölgeler böbrek cisimciği (corpuscolum renale Malpighi; Malpighi, M. 1628-1694)<sup>38</sup> ve kıvrıntılı tübülleri içerir. Bu alanlara kortikal labirentler (cortical labirynth) denir.<sup>31,73</sup>

Böbrekler çok loblu organlardır. Medulla piramitlerinin çevresini saran kortikal doku renal lob adını (lobus renalis) alır ve her medulla uzantısı renal lobun merkezini oluşturur. Korteks dokusu aynı zamanda medulla piramitlerinin arasında uzanır. Bunlara Bertini sütunları (Bertin, E.J. 1712-1781)<sup>38</sup> denir.<sup>27,31,47</sup>

Böbreklerde stroma çok azdır ve büyük bir bölümünü de damarlar oluşturur.<sup>31</sup>

### **NEFRONLAR**

Nefron (nephron); böbrek parankimasında temel yapısal ve işlevsel birimdir.<sup>26,27,31,73</sup> Her böbrek 1-4 milyon nefron içerir.<sup>27,47</sup> İnsan böbreğinde iki tip nefron vardır :

1. Kısa kortikal nefronlar
2. Uzun jukstamedüller nefronlar<sup>6,26,31,47,73</sup>

Bu iki tip nefronun özel yerleşim yerleri, bunların farklı bölgelerdeki değişen hücresel içerikleri medullayı dış ve iç olmak üzere iki bölgeye ayırır. Nefronların %15'i jukstamedüller nefronlardır. Bunlar yaklaşık 40 mm uzunluktadır.<sup>31</sup> Henle kulpları (Henle, F.G.1809-1885)<sup>38</sup> piramidin iç bölgesine kadar uzanır. Kortikal nefronların Henle kulpları kısadır, medullanın ancak dış bölgesine uzanabilirler.<sup>47,73</sup>

Nefronların başlangıç bölümü Bowman kapsülüdür(Bowman, S.W.1816-1892).<sup>27,31</sup> Gelişim sırasında kapillerler tübüler nefronun kör ucu tarafından sarılırlar. Bu, şişirilmiş bir balona yumrukla basılmış elin gömülmesi gibi görülür.<sup>31</sup> Bowman kapsülü içindeki kapiller yumağıyla (glomerulus) birlikte böbrek cisimciğini (corpusculum renale Malpighi)<sup>39</sup> yapar.

Nefronların yapısında şu bölümler bulunur :

1. Böbrek cisimciği (Corpusculum renale Malpighi)
2. Tubulus proksimalis (esas parça)
  - a- Pars kontorta (kıvrıntılı parça)
  - b- Pars rekta (düz parça)
3. İnce parça (ara parça)
4. Tubulus distalis (orta parça)
  - a- Pars rekta (düz parça)
  - b- Pars kontorta (kıvrıntılı parça)
5. Toplama kanallarına açılan kısa bağlantı parçası.

Tubulus proksimalis ile tubulus distalisin pars rektası arasında kalan bölüm Henle kulpudur.<sup>8,26,27,28,31,47,73</sup>

### **Böbrek cisimciği (corpusculum renale Malpighi) :**

Böbrek cisimcikleri yaklaşık 200-250µm çapında oval-yuvarlağımsı oluşumlardır.<sup>27,31,47</sup> Bir böbrek cismi iki yapraklı Bowman kapsülü (capsula glomerularis) ile kapiller yumaktan (glomerulus) oluşur. Bowman kapsülünün iç yaprağına visseral yaprak (paries internus) denir ve glomerulusu yapan kapillerleri örter. Dış yaprak böbrek cisimciğinin dış duvarını oluşturur. Bowman kapsülünün pariyetal yaprağına paries externus denir. Bowman kapsülünün bu iki yaprağı arasında süzülen sıvının toplandığı bir glomerul boşluğu (cavum glomeruli) bulunur.<sup>8,26,27,28,31,47,53,73</sup>

Her cisimcikte afferent arteriolün girdiği ve efferent arteriolün çıktığı bir damar kutbu (polus vascularis) ve proksimal tubulusun çıktığı bir idrar kutbu (polus tubularis) bulunur.<sup>26,27,28,31</sup>

Glomerulusa kan, arteria kortikalis radiata'dan gelir. Bu damar her böbrek cisimciğine küçük bir dal, arteriola afferens'i verir. Arteriola afferens, böbrek cisimciğine girince 2-4 kısa dala ve sonra 20 kadar kapillere ayrılır. Bu kapillerler birbirleriyle anastamoz yapmazlar. Her biri kıvrıntılı bir seyirle birer yumakcık oluştururlar. Diğer uçlarıyla arteriola efferens'i yaparlar. Arter, arter olarak devam eder. Bu durum normal kapiller dolaşıma terstir. Olağan durumda kapiller ağları bir arter ile bir ven arasında oluşur. Glomerüllerdeki iki arter arasında olaylanan anastomoza *pleksus mirabilis* denir. Bu yapısal özellik glomerül içi kan basıncının yüksek olmasını sağlar. Filtrasyon, glomerulus kapilleri içindeki kan basıncına

bağlıdır. İdrar (ultrafiltrat) miktarı glomerüler kan basıncının yüksekliği oranında artar.<sup>27,28</sup>

Efferent arteriol kan akımına direnç gösterir. Böylece glomerülde diğer kapillerlere göre yüksek bir basınç oluşur. Bu basınç filtrasyona neden olur.<sup>31</sup>

Glomerulus kapillerleri oldukça geniştir. İnce bir endotel tabakasıyla döşelidirler. Endotel hücrelerinde organeller çekirdek çevresinde yoğunlaşır. Sitoplazma incedir.<sup>27,28</sup> Glomerüler kapillerin endoteli pencerelidir (fenestra). Pencere sayısı diğer pencereci hücrelerden daha fazladır ve pencerelerin çapı da büyüktür (70-90nm). Ayrıca bu pencerelerde diyafram da bulunmaz.<sup>27,31,73</sup>

Bowman kapsülü dışta paryetal, içte visseral yapraktan oluşur. Paryetal yaprak aynı kalırken, visseral yaprak döletsel gelişim sırasında büyük ölçüde değişime uğrar ve farklılaşır. Bu tabakayı oluşturan hücrelerin gövdelerinden birincil (primer) uzantılar çıkar. Bu hücreler podosit adını alır. Her bir podositte pedisel denen ikincil (sekonder) uzantılar oluşur. Pediseller glomerülün kapillerine sarılmış durumdadır. Bir podositte çıkan pedisel birden fazla kapillere kenetlenir. Sekonder uzantılar kapiller endotel hücrelerinin ve podositlerin bazal laminası ile doğrudan temas halindedir. Ancak podositlerin hücre gövdeleri ve primer uzantıları bazal laminaya değmez.

Pedisellerde organel çok azdır ya da yoktur. Ancak bol miktarda mikrotübül ve mikroflaman içerirler.<sup>8,27,28,31,47,53</sup> Podosit sitoplazmasında serbest ribozomlar boldur, belirgin bir Golgi kompleksi (Golgi, C. 1844-1926)<sup>38</sup>, az granüllü endoplazmik retikulum tubulusları, mitokondriyonlar ve mikroflamanlar içerir.<sup>8,26,27,28,31,47,53,73</sup>

Pediseller birbirleriyle aralarında 25nm'lik aralıklar olacak şekilde kapillere kenetlenirler. Bu aralıklar süzülme (filtrasyon) yarıklarını oluşturur. Filtrasyon yarıkları tamamen açık değildir. Bunlar komşu pediseller arasında uzanan 6nm kalınlığında ince bir diyafram ile kaplanmıştır.<sup>26,27,31,47</sup>

Bu bölüm ince bir retiküler tel tabakası, bazal lamina ile tek katlı epitelden oluşur. Damar kutbundan idrar kutbuna doğru epitel hücreleri yassıdan prizmatığe değişir.<sup>27,31,73</sup>

Glomerül kapillerlerindeki endotel hücreleriyle bunların dış yüzlerini örten podositler arasında yaklaşık 0.1µm kalınlığında bir bazal lamina bulunur. Bazal lamina üç alt kattan oluşur :

- a-) Lamina rara interna: Kapiller endoteline komşu olan elektron geçirici bölüm.
- b-) Lamina rara externa: Podositlere komşu olan elektron geçirgen bölüm.
- c-) Lamina densa: İki lamina rara arasında yer alır. Onlarla kaynaşmıştır ve elektron yoğun bölümdür.

Lamina densada tip IV kollogenler vardır. Lamina rara ise laminin, fibronektin ve heparan sülfat içerir. Fibronektin ve laminin pedisellerin ve endotel hücrelerinin lamina densa'ya bağlanmasında rol oynar.

Glomerül bazal laminası, lamina densanın fiziksel bir filtre olarak iş gördüğü, lamina raradaki anyonik bölgelerin ise elektriksel bir engel oluşturduğu seçici bir makromoleküler filtredir.<sup>31,47,73</sup>

Böbrek cisimciğinin süzücü membranı üç yapıdan oluşur:

1. Glomerüler kapillerlerin endoteli,
2. Birleşik bazal lamina,
3. Bowman kapsülünün visseral yaprağı.

Bu dizilimden dolayı filtrasyon engeli, bazal lamina, ekstrasellüler yapının iki tarafında devamlı olmayan hücresel elemanlardan oluşan yarı geçirgen bir bariyer olarak tanımlanabilir.<sup>27,28,54,73,75</sup> Çapı 10nm'den daha büyük partiküller bazal laminadan geçemez. Çeşitli patolojik durumlarda bu geçirgenlik bozulabilir.<sup>47,73</sup>

#### *İntraglomerüler Mesangyal Hücreler:*

Glomerulus kapillerleri spiral kıvrımlar yaparak ince bir bağ dokusuyla sarılmıştır. Mesangyum denilen bu bağ doku, glomerüler kapillerler arasındaki aralıkta yer alır. Glomerulusun mesangyumu, glomerulusun damar kutbunda başlayan ve glomerüler kapillerleri destekleyen bir bağ dokusu ağacıdır. Mesangyumda fibronektin, bağ dokusu lifleri ve mesangyal hücreler (mesangiocytes) bulunur.<sup>28,75</sup>

İntraglomerüler mesangyal hücreler, glomerül kapillerinde iki ya da daha fazla sayıdaki kapillerin ortak olarak yaslandığı bazal lamina yaprağının bulunduğu bölgelerde kapiller duvarına tutunur. İntraglomerüler mesangyal hücreler yıldız şeklinde uzantılıdır. Bazal laminayla çepeçevre sarılmış olarak bulunurlar ve uzantılarını bazal laminayla endotel hücreleri arasına sokarlar. Bu hücreler kendilerini saran ve kapiller duvarına destek olan amorf matriksi sentezlerler. Ayrıca glomerüler kapillerlerin biçimini korumak üzere bazal membranı tutarlar, kolaylıkla şişerler ve uygun uyarımla düz kas hücreleri gibi



kasılabilirler. Bu işlevler glomerüler hastalıklarda kapiller ağından kan akışını kontrol etmelerini sağlar. Bunlar ayrıca makrofajlar gibi süzme işlemi sırasında bazal laminada biriken partiküllü maddeleri fagosit ederek temizlerler.<sup>47,73,75</sup>

*Proksimal Kıvrıntılı Tubuluslar (Tubulus contortus proksimalis-Pars contorta)* :

Böbrek cisimciğinin idrar kutbunda Bowman kapsülünün paryetal yaprağının tek katlı yassı epiteli, proksimal kıvrıntılı tübüllerde tek katlı kübik ya da prizmatik epitele değişir. Bu bölüm distal kıvrıntılı tübüllerden daha uzundur ve bu nedenle kortikal labirent içindeki böbrek cisimciğinin yanında daha sık görülürler.

Proksimal tübülün boyu yaklaşık 14mm ve çapı 60µm'dir.<sup>8,31,53</sup> Proksimal kıvrıntılı tübül epitel hücreleri, preparatlarda, kübik ya da tepesi kesik piramit biçiminde görülürler. Hücreleri distal tübül epitelinden daha büyüktür. Bu epiteldeki hücreler içerdikleri çok sayıdaki mitokondriyonlar nedeniyle sitoplazmaları eosinofilik boyanır. Hücrelerin apikal yüzlerinde fırçamsı kenar oluşturan çok sayıda mikrovillus vardır.<sup>8,27,28,31,47,53</sup> Canlı hayvanlarda proksimal kıvrıntılı tübüllerin lümeni geniştir ve bunlar peritübüler kapillerler tarafından sarılmış durumdadırlar. Rutin histolojik preparatlarda lümen genel olarak dar ve düzensizdir.<sup>27,28,47</sup> Çekirdekler ise büyük ve küremsi biçimde, merkezde ya da bazale yakın yerleşiktir. Enine kesitlerde 4-5 çekirdek seçilir. Golgi kompleksi çekirdeğin üst-yan kutbundadır.<sup>27,28,31,47</sup>

Proksimal kıvrıntılı tübül hücrelerinin apikal sitoplazmalarında, mikrovillusların tabanları arasında bulunan çok sayıda kanaliküller, bu hücrelerin

makromolekülleri emme kapasitelerini önemli ölçüde arttırırlar.<sup>8,11,26,47,53</sup> Apikal membranların içe doğru yaptığı girintiler pinositik vezikülleri oluşturur. Bu veziküller içinde glomerül süzgecinden geçen makromoleküller bulunur. Lizozomlarla makromolekülleri içeren veziküller birleşirler ve oluşan monomerler dolaşıma geri dönerler.<sup>27,28,31,47</sup>

Proksimal kıvrıntılı tübül hücrelerinde mitokondriyonlar çok iyi gelişmiştir. Özellikle bazal sitoplazmada bazal hücre zarına dik olarak birbirine koşut sıralanmış mitokondriyonlar bulunur.<sup>8,27,28,47,53</sup> Elektron mikroskopta bazal hücre zarının sitoplazma içine doğru katlantılar yaptığı görülür. Bunlara intrasitoplazmik membranlar (limbus striatus basalis) denir.<sup>27,28</sup>

Proksimal kıvrıntılı tübüleri oluşturan hücreler lateralde interdigantasyonlarla birbirlerine tutunmuşlardır.<sup>11,26,27,28,31,53,73</sup> Na<sup>+</sup> iyonlarının aktif olarak hücre dışına atılmasında sorumlu olan Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz (sodyum pompası) bu bazolateral membranlarda bulunur. Lateral membran kenetlenmesinin çok sık olması nedeniyle ışık mikroskopta bu hücrelerin arasındaki hücre sınırları belirgin olarak seçilemez.<sup>47</sup>

### Proksimal Düz Tubuluslar (Tubulus rectus proximalis-Pars recta) :

Proksimal düz tubuluslar, Henle kulpunun (Henle, F.G.J. 1809-1885) inen kolunun (pars descendes) başlangıç bölümünü yapar. Lümeni proksimal kıvrıntılı tubuluslara göre geniştir.<sup>27,28</sup> Lümeni döşeyen epitel hücreleri kübiktir. Apikal yüzde mikrovillular seyrek. Mitokondriyonları az ve yuvaraktır.<sup>27,28,31</sup>

### İnce Parça (Ara Parça)

Henle kulpunun inen kolunun pars rekta'sından sonra gelen bölümünü yapar, kulpu döner ve çıkan kolun tubulus distalisinin düz parçasına kadar uzanır.<sup>27,28,31,47,53</sup> Nefronun yerleşimine göre ince segmentin uzunluğu değişir. Kortikal nefronda çok kısa bazende hiç yoktur. Jukstamedüller nefronlarda ise oldukça uzundur.<sup>8,31,53</sup>

İnce parçanın çapı 12µm'dir. Çok yassı epitelle döşelidir. Sitoplazma incedir, çekirdek içeren bölüm lümeneye doğru kabarmıştır, lümeni geniştir.<sup>27,28,31,47</sup> Hücrelerde apikal yüzde fırçamsı kenar yoktur. Bir kaç kısa, künt uçlu, düzensiz dizilimli mikrovilluslar bulunur. Mitokondriyonları yuvarlak ve az sayıdadır.<sup>27,28,31</sup>

İnce segmentin elektron mikroskop incelemelerinde çeşitli nefronlarda dört tip hücre tanımlanmıştır. Bu hücrelerin morfolojik yapıları belirlenmiş ancak işlevleri tam olarak açıklanamamıştır.

*Tip I Epitel:* Kortikal nefronların Henle kulpunun ince segmentinde bulunur. İnce ve basit epiteldir.

*Tip II Epitel :* Jukstamedullar nefronların ince inen kolunda bulunur. Daha yüksek boylu hücrelerdir.

*Tip III Epitel :* Medullanın daha derin kısımlarındaki jukstamedullar nefronların ince inen kolunda bulunur. İnce epitelden oluşur.

*Tip IV Epitel :* Jukstamedullar nefronların çıkan ince kolunda bulunur. Yassı epiteldir.<sup>31</sup>

*Distal Düz Tubuluslar (Tubulus rectus distalis-Pars recta) :*

Henle kulpunun çıkan kalın kolunu (pars ascendes) oluşturur. Dış medullar bölgede ve medullar uzantılarda bulunur.<sup>27,28,31</sup> Duvarı kübik epitel hücreleri ile döşelidir. Çekirdek yuvarlaktır ve merkezdedir. Apikal yüzde birkaç kısa mikrovillus, bazal membrandaki katlantılar içinde de çok sayıda mitokondriyonlar bulunur.<sup>27,28,31,53</sup>

*Distal Kıvrıntılı Tubuluslar (Tubulus contortus distalis-Pars concorta):*

Distal düz tübüller kortekste bükülünerek nefronların son kısmı olan distal kıvrıntılı tübüleri oluştururlar. Lümenleri çok sayıda kübik epitel hücreleriyle çevrelenmiştir. Hücreler açık renk boyanırlar. Bazal intrasitoplazmik membranlar ve mitokondriyonlar belirgindir. Apikal yüzde fırçamsı kenar yoktur. Mikrovilluslar kısa ve seyrek. İçerdikleri mitokondriyon sayısı fazla değildir.<sup>27,28,31</sup>

Histolojik kesitlerde her ikisi de kortekste bulunan, proksimal ve distal kıvrıntılı tübüller arasındaki ayırım şu özelliklere bakılarak yapılır:

\* Proksimal tübüllerdeki hücreler distal tübüllerde bulunan hücrelerden daha büyük ve fırçamsı kenarlıdır. Fırçamsı kenar distal tübül hücrelerinde bulunmaz.<sup>8,27,47</sup>

\* Proksimal tübülde bulunan hücreler daha asidofilik boyanırlar.

\* Distal tübüllerin lümenleri daha geniştir ve buradaki hücreler proksimal tübüllerde bulunan hücrelerden boyları daha kısa ve küçük olduğundan histolojik kesitte distal tübül duvarlarında daha çok sayıda hücre görülür.

\* Proksimal tübüllere özgü olan apikal kanalikül ve veziküller distal tübül hücrelerinde görülmez.<sup>47</sup>

Distal kıvrıntılı tübüller kortekste izledikleri yol boyunca kendi nefronlarına ait böbrek cisimciğinin damar kutbuna değerkler. Bu değme noktasında afferent arteriol ve distal tübül yapısal değışim gösterir. Burada distal tübül epitel hücreleri prizmatik hale dönüşürken, çekirdekleri de bir araya toplanır.<sup>27,31,47</sup> Bu hücrelerde Golgi kompleksi bazal sitoplazmada bulunur. Preparatlarda çekirdeklerin yakın yerleşimi nedeniyle daha koyu renkli görülen bu distal tübül segmenti *makula densa (macula densa)* olarak adlandırılır.<sup>6,8,26,27,31,47,53,73</sup> Deneysel bulgular makula densa hücrelerinin tübüler sıvıdaki klorür iyon içeriğine duyarlı olduğunu ve glomerüldeki afferent arteriolde kasılmaya yol açan moleküler sinyaller oluşturduğunu düşündürmektedir. Bu mekanizma ile makula densa glomerüler filtrasyon hızını düzenleyebilir.<sup>47</sup>

### Toplayıcı Tübüller ve Kanallar(Tubulus renalis colligens)

Distal kıvrıntılı tubuluslar toplayıcı tubuluslara, bunlar da birbirlerine bağlanarak toplayıcı kanallara açılırlar.<sup>27,31,47</sup>

Toplayıcı tübüllerin ; kortikal, medullar ve papiller tübüller olmak üzere üç belirgin bölgesi vardır.<sup>31</sup>

a-) Kortikal Toplayıcı Tübüller: Bunlar medullar ışınlar içinde lokalize olurlar. İki tip hücre içerirler: Esas hücreler, interkalat hücreler.<sup>8,27,31,47,49,53</sup>

Esas hücreler kübiktir, çekirdek ortadadır, birkaç mitokondriyon ve kısaysek mikrovilluslara sahiptirler. Lateral hücre membranlarında kenetlenmeler bulunmaz. Bu nedenle ışık mikroskobunda hücreler arası sınırlar net olarak seçilir.

İnterkalat hücrelerde apikal yüzde bir çok vezikül ve mitokondriyon bulunur. Bu hücrelerin çekirdekleri yuvarlak ve ortadadır.

b-) Medullar Toplayıcı Tübüller: Birkaç kortikal toplayıcı tübülün birleşmesi ile oluşurlar. Medullanın dış bölgesinde esas ve interkalat hücreler yer alırken, iç bölgesinde sadece esas hücreler vardır.<sup>31</sup>

c-) Papiller Toplayıcı Tübüller (Bellini Kanalları): Her biri birkaç medullar kanalın birleşmesiyle oluşurlar. Çapları 200-300µm'dir. Bunlar kriprosa bölgesinden renal papillaya, idrarı böbreğin küçük kalikslerine iletmesi için açılırlar. Bu kanallarda da yalnızca esas hücreler görülür.<sup>8,31,47,53</sup>

#### **Jukstaglomerüler Aparat (Complexus Jukstaglomerularis)**

Jukstaglomerüler aparat; makula densa, jukstaglomerüler hücreler ve ekstraglomerüler mesangyal hücreleri içerir.<sup>26,27,31,47,53</sup>

Distal tübüllerde bulunan makula densa hücreleri prizmatiktir, çekirdekleri merkezde yerleşiktir, dar ve uzundur. Bu hücrelerin yoğun boyanan çekirdekleri birbirine yakın durur. Işık mikroskopunda bakıldığında yoğun bir nokta gibi görülür. Elektron mikroskop ile incelendiğinde bu hücrelerde çok sayıda mikrovillus, küçük mitokondriyonlar ve çekirdek altında yerleşik Golgi kompleksi görülür.<sup>31,73</sup>

Glomerulusun damar kutbunda afferent arteriolün (bazen de efferent arteriolün) tunika mediasında (tunica media arteriola glomerularis) farklılaşmış düz kas hücreleri bulunur. Bunlara jukstaglomerüler hücreler (jukstaglomerulocytus) denir. Bu hücrelerin çekirdekleri yuvarlak-ovaldır. Sitoplazmaları PAS tekniği ile boyanan granüllerle doludur.<sup>27,31,47,73</sup> Elektron

mikroskop incelemelerinde jukstaglomerüler hücrelerde iyi gelişmiş endoplazmik retikulum, Golgi kompleksi ve bol miktarda salgı granülleri görülür.<sup>8,27,31</sup>

Jukstaglomerüler aparatın üçüncü üyesi ekstraglomerüler mesangyal hücrelerdir. Bunlara Lacis hücreleri ya da polkissen hücreleri (kutup yastıkcıkları) gibi değişik isimler verilir. Bu hücreler afferent arteriol, makula densa, efferent arteriol ve böbrek cisimciğinin damar kutbunun kesiştiği boşlukta yer alır. Bunların işlevleri kesin olarak bilinmemektedir.<sup>26,27,31,47,53</sup>

Afferent arteriolün lamina elastika internası jukstaglomerüler hücrelerin bulunduğu bölgede görülmez.<sup>27,31,47</sup> Jukstaglomerüler hücreler anjiotensinojen denilen plazma proteinini anjiotensin I olarak adlandırılan inaktif peptide dönüştürecek olan renini salgılar. Anjiotensin I, akciğer endotel hücrelerinde dönüştürücü bir enzim etkisi ile iki aminoasidini yitirerek anjiotensin II'ye dönüşür.<sup>27,47,53</sup>

### **Böbrek İnterstisyumu (Renal interstitium)**

Diğer organlara göre böbreklerde bağ dokudan stroma çok azdır. Stromanın büyük bir kısmını da damarlar oluşturur.<sup>31</sup> Böbreğin korteks bölümündeki bağ dokusu medullaya göre daha azdır. İnce kollagen demetler kan damarları çevresinde daha belirgindir.<sup>53</sup> Kortikal bağ dokuda fibroblast ve makrofajlar bulunur.<sup>26,31</sup> Ayrıca fibroblast benzeri hücreler (interstisyel hücreler) yer alır. Bu hücreler kortikal interstisyumda kollagen fibriller ve glikozaminoglikanların üretiminden sorumludur.

Medulla interstisyumu daha geniştir.<sup>53</sup> Burada üç tip hücre bulunur; Fibroblastlar, makrofajlar ve interstisyel hücreler.

İnterstisyel hücreler merdiven basamakları gibi birbirlerinin üzerinde görülürler.<sup>31,53,56</sup> Bunlar en çok toplayıcı tübüller ve Bellini kanalları arasında yer alırlar. Çekirdekleri uzundur, sitoplazmalarında lipit damlacıkları içerirler ve uzantılı hücrelerdir. Bu hücreler kan basıncını düzenlerler.<sup>31,53</sup>





## 4-BÖBREKLERİN FİZYOLOJİSİ

Vücutta iç ortamın normal durumunun korunması (homeostasis) çok önemlidir. İç ortamın kimyasal yapısının dengede tutulması iki çift organ tarafından yapılır. Bunlar akciğerler ve böbreklerdir.<sup>63,89</sup> Böbreklerin başlıca işlevleri şunlardır:

- \* Metabolizma artıklarının boşaltılması
- \* Su dengesinin düzenlenmesi
- \* Organizmanın elektrolit dengesinin düzenlenmesi
- \* İç salgı bezi gibi hareket etmesi
- \* Organizmanın asit-baz dengesinin düzenlenmesi<sup>1,89</sup>

Böbreklerde idrar 3 evrede olaylanır:

1. Glomerüler filtrasyon
2. Rezorpsiyon (geri emilim)
3. Sekresyon (salgılama)<sup>1,36,47,63</sup>

### **1. Glomerüler filtrasyon:**

İdrar oluşumunda ilk evre glomerüler filtrasyondur. Afferent arteriolla glomerüle gelen kan glomerül boşluğuna (cavum glomeruli) filtre olur.<sup>1,36</sup> Filtrasyon sıvısı esas olarak proteinsizdir, eritrosit ve diğer hücresel elemanları içermez. Tuzlar ve glikoz, aminoasitler gibi plazma proteinlerine bağlanmayan organik moleküller, plazmanın yapısındaki diğer maddelerin yoğunluğu, plazma ve glomerüler filtratta aynıdır. Kalsiyum ve yağ asitleri gibi bazı küçük molekül ağırlıklı maddeler kısmen proteinlere bağlı oldukları için serbestçe filtre edilemediklerinden bu genellemenin dışındadır.

Glomerulus kılcal kan damarları pencerelidir ve sistemik kılcal damarlardan ortalama 100 kat daha geçirgendir.<sup>1,27,30,36,47,63</sup> Maddelerin filtre olabilirliğini onların elektrik yükleri ve büyüklükleri belirler. Genellikle negatif yüklü büyük moleküller aynı büyüklükteki pozitif yüklü moleküllere oranla daha zor filtre olurlar. Plazma proteinlerinden albuminin molekül çapı 6nm dolayındadır, glomerüler membran porlarının çapı yaklaşık 8nm'dir. Albüminin negatif yükü ve bazal membran proteoglikanlarının negatif yüklerinin neden olduğu elektrostatik itme nedeni ile albuminin filtrasyonu kısıtlanmıştır.<sup>36</sup>

Kan, glomerül kılcal damarlarından geçerken afferent arteriol tarafında hidrostatik basıncın (kan basıncı) diğer basınçlara üstün gelmesinden ötürü plazma sıvısı süzülür. Kapillerlerin efferent ucuna yaklaştıkça kan sıvısının azalması ve protein miktarının giderek artması nedeniyle, protein osmotik basıncı (onkonik basınç) gittikçe artar.<sup>36,63</sup> Glomerüler kapillere giren plazmanın normal osmotik basıncının 28mmHg olduğu varsayılırsa, kan kapillerin efferent arteriol ucuna ulaştığı zaman bu değer 36mmHg'ya yükselir. Bu artış, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) azaltır. Glomerüler hidrostatik basınç değişiklikleri GFR'nin fizyolojik düzenlenmesinde temel rol oynar. Glomerüler hidrostatik basıncın artması GFR'ni artırır.

Glomerüler filtrasyon hızına etkili etmenlerden en önemlileri arteriel kan basıncı ve böbreklerden belirli bir zamanda akan kan miktarıdır. Bir organda kan basıncı (hidrostatik basınç) artınca, kan akımının da artması gerekirse de, böbrekte böyle olmamakta, kan basıncı artınca böbrekte direnç artmakta ve kan akımı değişmez kalmaktadır. Kan basıncının değişmesine karşın kan akımının değişmez

tutulması otoregülasyon (kendi kendini ayarlama) ile olmaktadır.<sup>1,36,63</sup> Böbrek arterinde kan basıncı 80mmHg'den daha düşük veya 180mmHg'den yüksek olursa, otoregülasyon kaybolur; yani böbrekte kan akım miktarı değişmez tutulamaz.<sup>36,63</sup>

Kan basıncının artmasına karşın böbrekten akan kan miktarını değişmez tutarak filtrasyon hızını değişmez tutan, glomerulusun afferent ve efferent kan damarlarının düz kaslarının aktivitesidir. Böbrek atar damarlarında kan basıncı artınca afferent arteriol daralıyor, efferent arteriol genişliyor. Böylece glomerulus kılcal damarlarındaki kan basıncı normal düzeyde tutuluyor ve filtrasyon hızı değiştirilmiyor.<sup>63</sup>

## **2. Tübüllerde Geri Emilim**

Glomerüler süzüntü kimyasal yapısı bakımından kan plazmasına benzer; yalnız protein ve proteine bağlı maddeleri taşımaz.<sup>63</sup> Tübüller ultrafiltrat üzerinde birtakım işlemler yapar. Filtratın birtakım maddelerini geri emer, gerekirse bazı maddeleri kandan alarak kendi lümenlerine boşaltırlar.

Tübüllerde geri emilen maddelerin, geri emilmeleri birbirinden bağımsız çeşitli mekanizmalarla olur:

*a-) Aktif geri emilim:* Eğer tübüllerdeki herhangi bir madde lümeden peritübüler sıvıya elektriksel potansiyel farkına veya kimyasal yoğunluk farkına karşı geri emiliyorsa, bu ancak tübüler hücrelerin bu iş için enerji harcaması ile olur. Burada aktif emilim söz konusudur.<sup>1,36</sup>

*b-) Pasif geri emilim:* Tübüllerdeki bir madde peritübüler sıvıya elektriksel potansiyel ve kimyasal yoğunluk farkına bağlı olarak geri emiliyorsa, burada

hücre doğrudan enerji harcamamaktadır. Bu tip geri emilime de pasif geri emilim denir.

### **3. Tübüllerde Aktif Sekresyon**

Bazı maddeler tübüllerin bir bölümünde ya da boylu boyunca sekresyona uğrarlar. Bunlar arasında özellikle hidrojen, potasyum, urat iyonları sayılabilir. Aktif salgılama, aktif geri emilim gibi meydana gelir; ancak hücre membranı maddeyi zıt yönde taşır.<sup>63</sup>

#### **Proksimal Tübüllerin İşlevi**

Glomerüler süzüntüden tübüller yoluyla aktif olarak geri emilen maddelerden önemlileri: Glikoz, sodyum( $\text{Na}^+$ ), potasyum ( $\text{K}^+$ ), fosfat ( $\text{PO}_4^{2-}$ ), amin asitleri, kreatin, ürik asit, askorbik asit, aseto asetik asit, beta-hidroksi bütirik asit gibi maddelerdir. Aktif taşımanın çoğu proksimal tübüllerde olur.<sup>36,63</sup>

*a-) Glikozun geri emilimi:* Glikozun tekrar kana alınması proksimal tübül hücrelerindeki özel bir taşıma sistemi ile olur. Glikoz ve sodyum ortak bir taşıyıcıyla taşınırlar.<sup>1,63</sup> Eşik değer kadar glikozun tamamı proksimal tubuluslardan geri emilir. Ancak eşik değer üzerine çıktığında tamamı emilemez ve idrarla atılır.<sup>1,5,9,36,47,63,89</sup>

*b-) Sodyumun geri emilimi:* Proksimal tübüllerde sodyumun geri emilimi aktif bir olaydır.<sup>1,63,89</sup> Bu, proksimal tübül hücrelerinin bazolateral membranları üzerinde bulunan  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz etkinliğine bağlı olarak gerçekleşir.<sup>36,47</sup>

Sodyum klor ( $\text{NaCl}$ ) ve su ( $\text{H}_2\text{O}$ ) glomerulus kılcal damarlarından kolayca süzülürler ve tübüllerden geri emilirler. Gereğinden fazla sodyum alındığında, fazlasını böbrek idrarla atar. Vücutta yeteri kadar sodyum yoksa böbrek sodyum

atılmasını en aza indirebilir. Sodyum yalnız olarak geri emilmez; katyon olması nedeniyle anyonların da sodyumla beraber filtratı terk etmesi gerekir. Sodyumun geri emilişine eşlik eden anyonların çoğunu klor oluşturur.<sup>63</sup>

*c-) Suyun geri emilimi:* Tübüllerin en çok yaptığı iş, bol miktarda suyu filtrattan geri emerek kana aktarmaktır.<sup>1,9,63</sup> Proksimal tübüllerde mikrovilluslar sayesinde emilim yüzeyi çok genişir.<sup>1,36</sup> Suyun geri emilimi pasif bir şekilde olur ve sodyumun geri emilişini izler.<sup>1,47,63</sup>

*d-) Bikarbonat geri emilimi:* Bikarbonat anyonunun organizmada asit-baz dengesinin korunmasında oldukça önemli yeri olduğu için organizma tarafından titizlikle korunur. Glomerüler filtrattaki bikarbonatın %99.95'i proksimal tübüllerde geri emilir.<sup>1,9</sup> Alkalozda bikarbonat geri emilimi azalarak idrarla atılan miktarı artmaktadır.<sup>9,63</sup>

*e-) Fosfat geri emilimi:* Glomerüler filtratta fosfat iyonları monobazik fosfat ( $\text{HPO}_4^-$ ) ve dibazik fosfat ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) olarak bulunurlar. Fosfatın emilimi en fazla proksimal tübüllerde olur.<sup>1</sup>

*f-) Potasyumun geri emilimi:* Potasyum proksimal tubuluslarda aktif olarak geri emilir. Daha sonra kandan distal tubuluslara potasyum sekrete edilir.<sup>1,9,63,89</sup>

Bütün bu etkinliklere ek olarak proksimal kıvrıntılı tübüller kreatinin gibi maddeleri ve paraaminohippurik asit, penisilin ve iodopyracet (röntgen çekimi sırasında kontrast madde olarak kullanılan iyotlu, organik bir bileşik) gibi vücuda yabancı olan maddeleri idrara salgılar. Bu olay tübüler sekresyon olarak tanımlanan aktif bir işlemdir.<sup>47</sup>

### **Henle Kulpunun İşlevi**

Henle kulpunda idrar yoğunlaştırılır. Böbrek dokusundan, korteksten başlayıp medullaya doğru histolojik kesitler alınıp, bu kesitlerin tuz yoğunlukları incelendiğinde, medullanın derinliklerine doğru gidildikçe tuz yoğunluğu artmaktadır.<sup>63</sup>

Henle kulpunun inen kolu suya karşı geçirgendir, fakat çıkan kolda geçirgenlik yoktur.<sup>5,30,31,36,47,63</sup> Henle kulpunun kalın segmenti ise su ve üreye karşı geçirgen değildir. Na ise aktif olarak atılır.<sup>31,36</sup>

Filtre olan sodyum, klor ve potasyumun %25'i Henle kulpunda emilir. Kalsiyum, magnezyum, bikarbonat gibi diğer iyonların önemli bir miktarı da Henle kulpunun çıkan kalın kolunda emilir. Burada epitel hücrelerinin bazolateral membranlarındaki  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz pompası etkilidir.<sup>36</sup>

### **Distal Tübüllerin İşlevi**

Distal tübülün, Henle kulpunun çıkan kalın kısmı ile arasında geri emilim özellikleri yönünden benzerlikler vardır. Yani sodyum, potasyum ve klor iyonları çabuk bir şekilde geri emilir. Su ve üreye karşı hiç geçirgen değildir.  $\text{K}^+$  ve  $\text{H}^+$  sekrete eder.<sup>36</sup>

### **Kortikal Toplayıcı Tübüllerin İşlevi**

Toplayıcı tübüllerde; esas hücreler ve interkalat hücreler olmak üzere iki tip hücre bulunur. Esas hücreler sodyumu geri emer ve potasyumu salgılar. İnterkalat hücreler ise hidrojen iyonlarını salgılar, bikarbonat ve potasyum iyonlarını geri emer.<sup>36</sup>

Medüller Toplayıcı Kanallar; filtre edilen su ve sodyumun %10'dan azını geri emerler. Üreye karşı geçirgendirler. Medüller kanallardaki ürenin bir kısmı medüller hücreler arası bölgeye geri emilir.<sup>36</sup>

### **Tübüler Geri Emilimi Düzenleyen Hormonlar**

1-) Aldosteron : Adrenal korteksin zona glomerulosa hücrelerinden salgılanan aldosteron, böbrek tübüllerinden sodyum geri Emilimi ve potasyum salgılanmasının önemli bir düzenleyicisidir. Aldosteronun başlıca etki ettiği bölge, kortikal toplayıcı tübüllerin esas hücreleridir. Aldosteronun sodyum geri Emilimi ile birlikte potasyum sekresyonunu da artırma mekanizması, kortikal toplayıcı tübül membranının bazolateral kısımlarındaki  $Na^+/K^+$ -ATPaz pompasını stimüle etmesidir. Aldosteron aynı zamanda membranın luminal tarafında sodyuma karşı geçirgenliği de artırır.<sup>1,36,47,63</sup>

2-) Anjiotensin II : Anjiotensin II yapımı, kanama veya vücut sıvılarından su ve tuz yitimi gibi, kan basıncı düşmesi veya hücre dışı sıvının azalması ile birlikte olan koşullarda artar. Artan anjiotensinojen II yapımı üç temel etki ile böbrek tübüllerinden su ve sodyum geri Emilimini arttırarak, kan basıncının ve hücre dışı sıvı miktarının normale çevrilmesine yardım eder.

a-) Anjiotensin II, aldosteron salgısını stimüle eder, bu sodyum geri Emilimini arttırır.<sup>1,36,89</sup>

b-) Anjiotensin II, efferent arteriollerini daraltarak sodyum ve su geri Emilimini arttırarak peritübüler kapiller dinamiğini etkiler.<sup>36</sup>

c-) Anjiotensin II, doğrudan sodyum geri Emilimini, özellikle proksimal tübüllerde stimüle eder.<sup>36</sup>

3-) Antidiüretik Hormon (ADH) : Bu hormon suyun geri Emilimini artırır. Etkisi en fazla, distal ve toplayıcı tübül ile toplayıcı kanallarda görülür. Bu etki dehidratasyon gibi durumlarda, vücutta su tutulmasına yardımcı olur.<sup>1,9,36,37,47,63</sup>

4-) Atriyal Natriüretik Peptid (ANP) : Plazma hacminin artması sonucu kalp atriyumlarındaki özel hücrelerin gerilmesiyle atriyal natriüretik peptid denen bir protein salgılanır. Bu, özellikle toplayıcı kanallarda olmak üzere böbrek tübüllerinden sodyum ve suyun geri Emilimini azaltır. Emilimin azalması idrar miktarını artırarak kan hacminin normale dönmesine yardımcı olur.<sup>1,36</sup>

5-) Parathormon : Paratiroid bezlerince salgılanan bu hormon tübüllerde, özellikle Henle kulbunun çıkan kalın kolunda kalsiyumun geri Emilimini artırır. Ayrıca proksimal tübüllerden fosfat geri Emilimini baskılar, Henle kulpundan da magnezyum geri Emilimini arttırmak gibi başka işlevleri de vardır.<sup>36</sup>

Aşağıdaki tabloda tübül geri Emilimi düzenleyen hormonlar, bunların etki yerleri ve işlevleri özetlenmiştir<sup>36</sup> :



HORMON	ETKİ YERİ	ETKİLERİ
ALDOSTERON	Distal tübül Toplayıcı kanal	↑ NaCl Su geri emilimi ↑ K <sup>+</sup> salgısı
ANJİOTENSİN II	Proksimal tübül	↑ NaCl Su geri emilimi ↑ H <sup>+</sup> salgısı
ANTİDİÜRETİK HORMON	Distal tübül Toplayıcı kanal	↑ Su geri emilimi
ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİD	Distal tübül Toplayıcı kanal	↓ NaCl geri emilimi
PARATIROID HORMON	Proksimal tübül Henle'nin çıkan kalın kolu Distal tübül	↓ PO <sub>4</sub> geri emilimi ↑ Ca <sup>++</sup> geri emilimi

### BÖBREK RENİN SALGISI

Glomerüler kan basıncı düştüğünde veya böbreklerden kan akımı azaldığında, makula densada sodyum miktarında düşme görüldüğünde böbreklerden renin salgılanır.<sup>1,63,89</sup>

Jukstaglomerüler hücrelerden salgılanan renin bir enzim görevi yapar.<sup>36,63</sup> Genel kan dolaşımına karışan renin, kandaki anjiotensinojene etki ederek, anjiotensin I'e dönüştürür.<sup>1,36,63,89</sup> Anjiotensin I plazmada bulunan dönüştürücü bir enzimin etkisiyle anjiotensin II'ye çevrilir.<sup>1</sup> Anjiotensin II efferent arteriolü

daraltarak glomerüler hidrostatik basıncının ve glomerüler filtrasyon hızının düşmesini önler.<sup>36</sup> Anjiotensin I'in II'ye dönüşümü en çok akciğerlerde olur.<sup>1</sup>

Araştırma sonuçlarına göre, tübülün makula densa bölgesi içindeki sıvının sodyum klorür yoğunluğu düşünce renin salınımı artar.<sup>36,63</sup> Anjiotensin II böbreküstü bezlerine etki ederek aldosteron salgısını uyarır. Aldosteron tübüllerden sodyumun emilimini hızlandırır.<sup>1,89</sup> Ayrıca hipofiz bezini de uyararak antidiüretik hormon salınımını artırır. Bu da tübüllerden suyun geri emilimini sağlar.<sup>1</sup> Sonuçta sodyum ve suyun geri emilimi, kan basıncı ve hacmini normale döndürür.<sup>36</sup>



## 5- EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ VE RESEPTÖRÜ

EGF 1962 yılında Dr. Stanley Cohen tarafından erkek farelerin submandibular bezinden elde edilmiştir. Cohen sinir büyüme faktörü'nü (Nerve Growth Factor, NGF) izole etmek için çalışmalar yaparken bezlerden elde ettiği ekstrenin sinir büyüme faktöründen farklı etkide olduğunu gözlemlemiştir. Bu ekstreyi yeni doğan farelere her gün verdiğiğinde göz kapaklarının erken açıldığını ve dişlerinin erken patladığını saptamıştır. Bu maddeye epidermisin gelişimini hızlandırdığı için epidermal büyüme faktörü (EGF) adını vermiştir.<sup>16,17</sup> EGF'nin insanlardaki eşdeşi urogastrone idrardan izole edilmiştir.<sup>29</sup>

EGF 53 aminoasitli, 6kDa molekül ağırlığında 3disülfid bağı içeren, tek zincirli bir polipeptittir.<sup>86</sup> İnsan epidermal büyüme faktörünün öncü molekülü 1207 aminoasitten oluşur. EGF dizisinin sırası ile 970 ve 184'üncü segmentlerinin amin ve karboksil uçları boş bırakılmıştır.<sup>29</sup>

Epidermal büyüme faktörü (EGF) epiteliyal ve mezoteliyal kökenli hücrelerde mitojenik etki sahiptir. Etkin olduğu hücrelerde de iyon alınımları, glikolizi, DNA ve RNA sentezini artırıcı özelliği vardır.<sup>17</sup> EGF ayrıca tümör hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını sağlar.<sup>33,41,91</sup>

Böbrekler EGF'nin öncüsü olan pre-pro EGF'nin sentezlendiği önemli kaynaklardandır.<sup>29,43,78</sup> Böbrekteki EGF – mRNA oranı submandibular bezin yarısı kadardır. Submandibular bezler diğer bir çok dokuya göre 100-1000 kat EGF – mRNA içerirler. Fare tükrük bezlerinde EGF depolanır ve buradan tükrük ve kana salgılanır. Böbrekte ise EGF ya çok az, ya da hiç depolanmaz.<sup>29</sup> Araştırmacılar idrarda bulunan EGF'nin hemen hemen tamamının böbreklerden

kaynaklandığını belirtmektedirler. Tek taraflı nefroktominin idrar EGF oranında azalmaya neden olduğu bildirilmektedir.<sup>61,78,93</sup> İnsan idrarındaki EGF düzeyinin dişilerde erkeklerden daha fazla olduğu ve gebelikte idrar EGF yoğunluğunun 2 kat arttığı belirtilmektedir.<sup>29</sup>

EGF genelde hücre yüzeyinde bulunan özel reseptörlere bağlanarak işlev görür.<sup>10,23,33,43,80,91</sup> EGF reseptörleri O'Keefe ve arkadaşlarınca belirlenmiş, ancak Cohen tarafından izole edilmiştir.<sup>17</sup>

Reseptör cDNA kolonu içerir. Bu hücre dizisi A-431 olarak tanımlanmıştır. A-431 hücreleri ilk kez vulvanın epidermoid karsinomlarında tanımlanmıştır.<sup>13</sup>

EGF reseptörünün molekül ağırlığı 170kDa'dur.<sup>50</sup> İki bağlanma alanı içeren tek bir polipeptid zincirinden oluşmuştur. Reseptör 1186 aminoasitlidir. Sitometrik veriler 1mol EGF reseptörünün 2mol EGF ile bağlandığını göstermektedir.<sup>35</sup>

EGF reseptörleri 3 ana birimden oluşmaktadır. Birinci kısım EGF'yi bağlayan hücre yüzeyindeki kısımdır. Sistein ve karbonhidratlardan zengindir. Karbonhidrat içeriği EGF'nin reseptöre bağlanmasında önemlidir. İkinci kısım hücre zarı boyunca uzanan orta parçasıdır. Üçüncü kısım ise, karboksil uç olarak isimlendirilen sitoplazmik kısımdır. Sitoplazmik kısım reseptörün katalitik bölgesi sayılabilir.<sup>12</sup>

EGF reseptörüne, EGF ve EGF'nin %44 eşdeşi olan transforming büyüme faktörü – alfa (TGF- $\alpha$ ) bağlanarak EGF reseptörlerinin tirozine özgü protein kinaz aktivitesinin başlatılmasına neden olur. Bu tirozine özgü protein kinaz

aktivasyonu sonucu c-fos ve c-myc transkripsiyonu oluşur; bu da hücre bölünmesini uyarır.<sup>23</sup>

EGF, özgül reseptörüyle hücre dışında birleşir. Bu birleşme reseptörün tirozine özgü protein kinaz bölgesini aktive eder.<sup>23,29,50,91</sup> Böylece hücrede bir seri agregasyon ve fosforilasyon olaylanır. Sonuçta EGF ve reseptörü sitoplazmaya geçer. Bu mekanizma şöyle olaylanmaktadır : EGF ve reseptör hücre zarının, sitoplazmik kısmı kaladrin kaplı oyuğu içinde kümeler oluştururlar. Daha sonra bu kısım endositoz ile hücre içine alınır. Reseptozom denilen bu yapının içindeki bağlanma bölgelerinin büyük çoğunluğu Golgi kompleksi yoluyla lizozomlara taşınır ve parçalanır. Bazen reseptozomlar ekzositoz ile hücre dışına verilirler. İkinci bir yol olarak EGF ve reseptör doğrudan çekirdeğe gider ve orada kopyalanmayı başlatır.<sup>17,67</sup>

Bir çok tümör tipinde hücrelerdeki EGF reseptör sayısı artmaktadır.<sup>33,41</sup>

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Normal ve patolojik böbrek dokularında epidermal büyüme faktör reseptörlerinin dağılımını tanımlamak için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan sağlanan biyopsi ve otopsi örneklerine indirekt (iki aşamalı) immün boyama yöntemi uygulandı. Bu erekle elde edilen doku kesitlerine uygulanan primer antikor, antijene tutundu. Daha sonra biyotinlenmiş sekonder antikorun bu bileşkeye bağlanması sağlandı. Gözle görülebilir ürünün ortaya çıkarılması için ortama substrat DAB (3.3 diaminobenzidin) eklendi.

#### Dokuların elde edilmesi

Normal ve son dönem böbrek dokusu otopsi örneklerinden alındı. Diğer patolojik dokular olarak, biyopsi yapıp diagnostik karar için patoloji laboratuvarına gönderilmiş ve tanısı konulmuş böbrek dokuları kullanıldı.

#### İmmünohistokimyasal yöntem

Böbrek dokuları %10'luk nötral formalinde 72 saat tespit edildi. Tespit solüsyonundan çıkarılan dokular, alışlagelmiş ışık mikroskobu izleme yönteminden geçirilerek parafine gömüldüler.<sup>25,46</sup> Daha sonra 4-5µm kalınlığındaki kesitler, önceden polilizinle kaplanmış lamlara alındı.

#### İmmün boyamada kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmada EGF reseptörlerini immünohistokimyasal olarak belirleyebilmek için Oncogene Research Production EGF reseptör kit kullanıldı. ( Cat = HCS 16, Lot = D06525 )

Fosfat tampon solüsyonu (PBS ) = 8gr NaCl, 0.2gr KCl, 1.44gr Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0.24gr KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 800 ml distile suda çözülerek hazırlandı. pH'sının 7.4 olması için ortama HCl eklendi. Üzerine distile su koyularak solüsyon 1lt'ye tamamlandı.

Saponin (Lot = D06551 ), distile su ile 1/20 oranında sulandırıldı.

Bloklama solüsyonu (Normal keçi serumu, Lot =D06172, Part= JA1120), 1ml PBS içine 1damla bloklama serumu eklenmesi ile elde edildi.

Primer antikor (Ab-4 Polyclonal tavşan IgG, Cat = PC19, Lot = D0357-1 Oncogene Research Primer Antikor) PBS içinde 1/20 oranında sulandırıldı.

Biyotinlenmiş sekonder antikor (Anti tavşan total Ig, Lot = D06173 Part = JA1130) 1ml PBS içine 1 damla biyotinlenmiş sekonder antikor eklenerek hazırlandı.

Enzim (ABC solüsyonu) A (Lot = D06170) solüsyonunun 1damlası 1ml PBS içine damlatılıp karıştırıldı, içine ayrıca 1damla B solüsyonu (Lot =D06171) damlatılıp karıştırılarak elde edildi.

DAB (Lot = D03981), 1 tablet DAB 20ml PBS / %0.1 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> içinde çözüldü. Taze olarak kullanıldı.

#### Boyama yöntemi

Kesitler ksilolde 30 dakika bekletilerek parafinden arındırıldılar. Daha sonra %96'lık alkolde 15 dakika süreyle ksilolün uzaklaştırılması sağlandı. 1 dakika akarsuda yıkandı.

%0.1 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'de 10 dakika bekletildi ve antijenlerin reseptör bağlanma yüzeylerinin açığa çıkması sağlandı.

PBS ile yıkandı ve 3dakika PBS içinde bekletildi.

Distile su ile yıkandı.

Antijenik belirtilerin maskelenmemesi için 30 dakika saponine etkin bırakılıp, PBS ile yıkandı.

İmmünglobuline özgül antijenleri sabitlemek için bloklama solüsyonunda 20 dakika bekletildi.

Kesitler yıkanmadan primer antikora etkin bırakıldı ve +4<sup>0</sup>C'de 1 gece bekletilip, PBS ile yıkandı.

Biyotinlenmiş sekonder antikor ile 30 dakika etkileşimde bırakıldı. PBS ile yıkandı.

Enzim (ABC) solüsyonunda 30 dakika bekletilip, 3 kez PBS ile yıkandı.

DAB ile 3 dakika etkileşimde bırakıldı.

Distile su ile yıkandı.

Zit boyama için Mayer'in hematoksileni ile 10 saniye boyandı.

Akarsuda 3 dakika yıkandı.

%96'lık alkolde 3 dakika bekletildi.

Ksilolde 15 dakika bırakılıp, entellan ile lamellendi. Foto ışık mikroskopta incelenip resimleri çekildi.

Boyanmanın değerlendirilebilmesi için aşağıdaki skala kullanıldı.

(-) : Boyanma yok

(+/-) : Çok zayıf boyanma

+ : Zayıf boyanma

++ : Orta boyanma

+++ : Kuvvetli boyanma.



## IV. BULGULAR

Normal ve patolojik böbrek dokularında epidermal büyüme faktör reseptörlerinin (EGF-r) dağılımı immünohistokimyasal yöntemlerle ışık mikroskobu düzeyinde incelendi.

**Normal böbrek dokusu:** EGF reseptörleri normal böbrek dokusunda glomerülde, arterlerde, proksimal ve distal tübüllerde saptandı. Glomerüllerdeki Bowman kapsülü paryetal epitel hücrelerde boyanma görülmezken, bu hücrelerin bazal membranlarında orta dereceli tutulum ilgi çekiciydi. Mesangyal hücrelerdeki tutulumun az olduğu görüldü. Glomerül kapillerinde ve visseral epitelde boyanma belirsizdi. Arterlerde tutulumun orta dereceli olduğu ve düz kasları tuttuğu ayırt edildi. Proksimal ve distal tübüllerde boyanmanın sitoplazmada yaygın orta dereceli olduğu izlenirken, büyük büyültmede proksimal tübüllerde bazal tutulumun da belirgin olduğu saptandı (Resim 1-3).

**Renal hücreli kanser dokusu:** Bu dokuyu oluşturan hücrelerin bir grubunun proksimal tübülleri andırır şekilde düzenlendiği, bir grubunun ise kitleler oluşturduğu görüldü (Resim 4-5). Tübülü andıran hücrelerin bir grubunda apikal sitoplazmanın yoğun boyandığı izlendi. Bazı tübül lümenlerinde yoğun boyalı yuvarlak hücreler ayırt edildi (Resim 4). Hücrelerin bazılarının sitoplazmalarındaki tutulum yaygın ve orta dereceliydi. Bu dokuda yer alan hücrelerin büyük bir grubunun saydam hücreler olduğu ve sitoplazmalarının hiç boyanmadığı dikkati çekiyordu. Böyle hücrelerde çekirdeğin ekzantrik duruşlu olduğu ve hücre zarının orta derecede EGF-r tutulumu gösterdiği belirlendi (Resim 4-5).

Bağ dokuda kan damarlarının çokluğu dikkati çekiyordu. Kan damarlarının endotelinde ve kas hücrelerinde belirgin bir boyanma gözlenmedi. Bazı damar lümenlerindeki eritrositlerin orta dereceli immünreaksiyon verdiği, bazı kan hücrelerinin ise yoğun boyandığı ayırt ediliyordu. Bağ dokusundaki tutulumun orta dereceli olduğu görülürken arada izlenen lenfosit topluluklarında boyanmanın olmadığı belirlendi (Resim 6).

**Son dönem böbrek dokusu:** Bu dokuda tübül hücrelerinin ayırıcı özelliklerini yitirdiği, hücrelerin son derece küçüldüğü ve boylarının kısaldığı görüldü. Bu hücrelerin bir grubunun yoğun, bir grubunun ise orta dereceli tutulum gösterdiği izlendi. Tübül lümenlerinin yer yer hyalinize bir madde ile dolu olduğu, bu maddenin orta bölgesinin kuvvetli, kenar bölgelerinin ise zayıf boyandığı dikkat çekiyordu (Resim 8-9).

Normal yapılı glomerüllerde, glomerül çevresinde bağ dokusu miktarının arttığı ve burada orta derecede tutulum gösteren kollagen liflerin kapsülü andıran bir düzenleme gösterdiği ayırt edildi. Glomerüllerde, mesangyal hücrelerde orta derecede immünreaksiyon izlenirken, kapiller endotelinde tutulum görülmedi (Resim 8).

Bu grupta glomerüllerin çoğunun hyalin kitlelere dönüştüğü ve bu glomerüllerdeki tutulumun çok zayıf olduğu ilgi çekiyordu. İnterstisyel bağ dokusunda da belirgin bir artış gözlemlendi (Resim 9). Bağ dokusu içinde yer alan kan damarlarının media tabakasındaki düz kas hücrelerinde ve damar çevresindeki bağ dokusuna ait kollagen liflerde orta derecede tutulum belirlendi. Endotel hücrelerinde ve subendotelde tutulumun az olduğu saptandı (Resim 10).

**Kronik pyelonefritli böbrek dokusu:** Bu dokuda tübül epitellerinin yassılaştığı ve lümenlerinin hyalinize bir madde ile dolu olduğu dikkat çekiciydi. Bu hyalinize yapıda tutulumun belirsiz olduğu görüldü. Yassılaştırmış tübül epitelinde zayıftan kuvvetliye değişen bir EGF-r tutulumu izlendi (Resim 12-13).

Glomerüllerde yapının bozulduğu ve zayıf immünreaksiyon verdiği ayırt edildi. Glomerül çevresinin bağ dokusundan bir kapsülle çevrelendiği dikkat çekiciydi. Bazı glomerüllerde de hyalinizasyon gözlemlendi (Resim 12).

İnterstisyel dokuda görülen lenfosit topluluklarında belirgin bir tutulum olmadığı saptandı (Resim 12-13). Ara bağ dokudaki kollagen liflerde orta dereceli tutulum belirlendi (Resim 13).

**Atrofik böbrek dokusu:** Bu dokuda glomerüllerin yapısının bozulduğu, bazılarının hyalinize yapılar haline aldığı, tübül epitellerinin yassılaştığı ve bir grubunun hyalinize olduğu, tübüller arası bağ dokuda yaygın lenfosit birikimi dikkat çekiciydi (Resim 15-16).

Yassılaştırmış tübül hücrelerinin sitoplazmasında yaygın EGF-r tutulumu belirlendi (Resim 15-16). Glomerüllerdeki reaksiyon zayıftı (Resim 16). Hyalinize olmuş glomerülde orta bölgenin oldukça yoğun boyandığı gözlemlendi (Resim 15).

**Anjiomyolipomlu böbrek dokusu:** Bu dokuda tübül şekillerinin bozulduğu, bağ dokusunun yoğunluğu ve burada lenfosit birikimiyle lif artışı olduğu dikkat çekiyor. Bazı tübüllerin yassılaştırmamış epitel hücrelerinin sitoplazmasında kuvvetli yaygın EGF-r tutulumu görülürken, bazılarında çok az, bazılarında ise hiç immünreaksiyon görülmemesi ilgi çekiciydi. Glomerüllerde

çevre bağ dokusunda yoğunluk görülürken, kapiller yumakta tutulum saptanmadı (Resim 17).

Bağ ve yağ dokusunda önemli artış izlendi. Bağ dokusu düz kas hücrelerinde tutulum orta dereceliyken, yağ hücrelerinde zayıf çevresel zar boyanması belirlendi (Resim 18).

Bu grupta kan damarları sayısının arttığı görüldü. Kan damarlarının endotel ve subendotelinde reaksiyon görülmezken, düz kas hücrelerinde belirgin orta dereceli tutulum ayırt edildi (Resim 19).



Tablo 1: Normal ve patolojik böbrek dokularında EGF reseptörlerinin tanımlanması

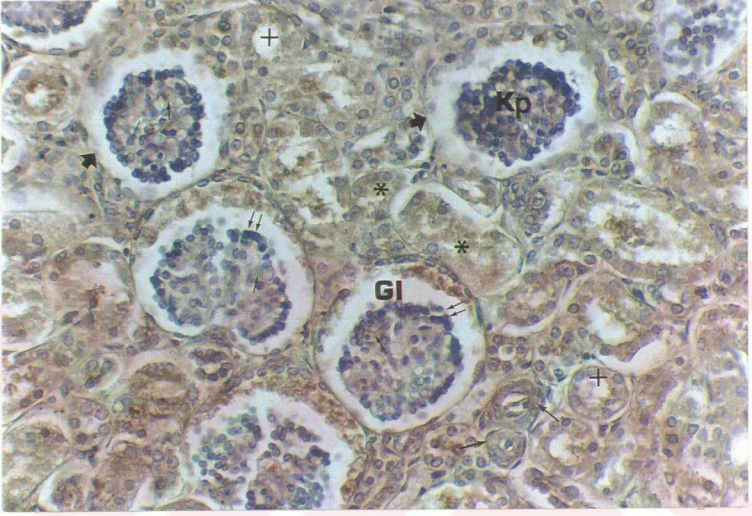
	Normal böbrek dokusu	Renal hücreli kanser dokusu	Son dönem böbrek dokusu	Kronik pyelonefritli doku	Atrofik böbrek dokusu	Anjiomyolipomlu böbrek dokusu
Paryetal epitel hücre bazal membranı	++					
Glomerül	+*		++*	+**	+**	
Hyalinize glomerül			+/-		+++	
Proksimal tübül epitelinin sitoplazma ve bazali	++					
Distal tübül epitelinin sitoplazması	++					
Epiteli yassılaştırmış tübüller			++/+++	+/+++	++	(-)/+++
Tübül lümenindeki hyalin madde			+++	+/-		
Kanser hücrelerinin bazılarının sitoplazması, bazılarının hücre zarı		++				
Kan damarlarının düz kasları	++	(-)	++			++
Eritrositler		++				
Bağ dokusu		++	++***	++		++****
Yağ hücrelerinin zarı						+

\* boyanma mesangyal hücrelerde

\*\* boyanma yapısı bozulmuş glomerüllerde

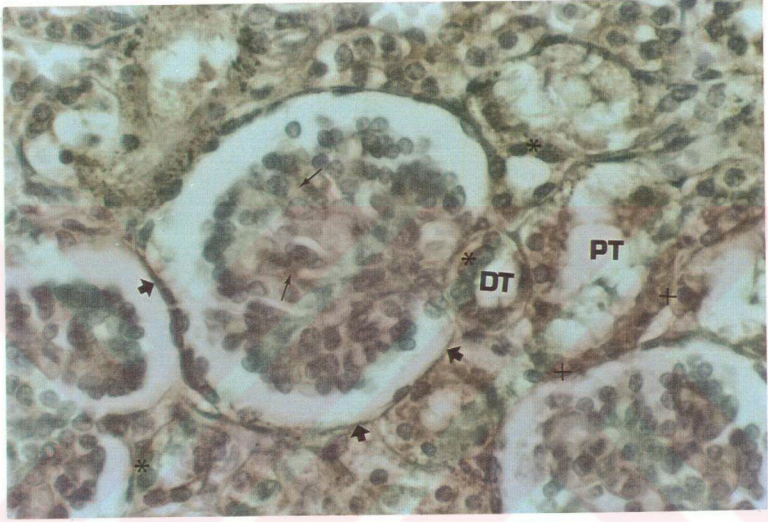
\*\*\* boyanma glomerül ve damar çevresindeki kollogen liflerde

\*\*\*\* boyanma düz kas hücrelerinde



**Resim 1 :** Normal böbrek dokusunun küçük büyültmeli resmi. Glomerüllerde (Gl) Bowman kapsülü paryetal epitel hücrelerinde (↑) boyanma görülüyor. Glomerüllerin mesangyal hücrelerinde (↑) az tutulum izlenirken, kapillerlerde (Kp) ve visseral epitelde (↑↑) boyanma belirsiz. Proksimal (\*) ve distal (+) tübüllerde boyanmanın sitoplazmada yaygın ve orta dereceli olduğu görülüyor. Arterlerde immünreaksiyonun orta dereceli olduğu ve düz kasları (uzun ok) tuttuğu ayırt edilmektedir.

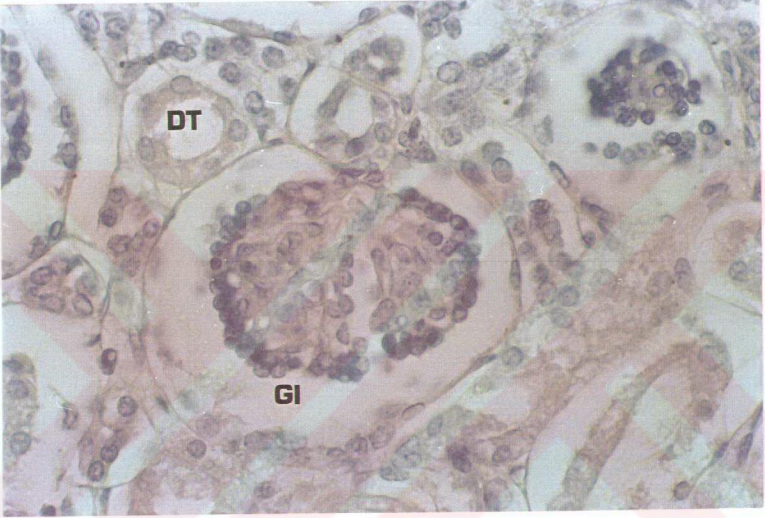
(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X200)



**Resim 2 :** Normal böbrek dokusu büyük büyültmede izleniyor. Glomerüllerde Bowman kapsülü paryetal epitelde bazal membran (↑) düzeyinde orta dereceli tutulum görülürken, mesangyal hücrelerde (↑) zayıf reaksiyon vardır. Proksimal tübüllerde (PT) bazal tutulum (+) gözlenirken, distal tübüllerde (DT) sitoplazmada yaygın orta dereceli tutulum (\*) belirgindir.

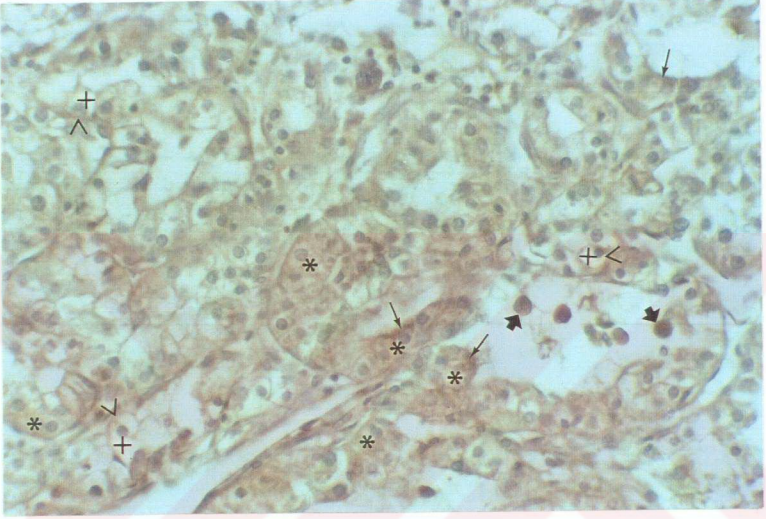
(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X400)





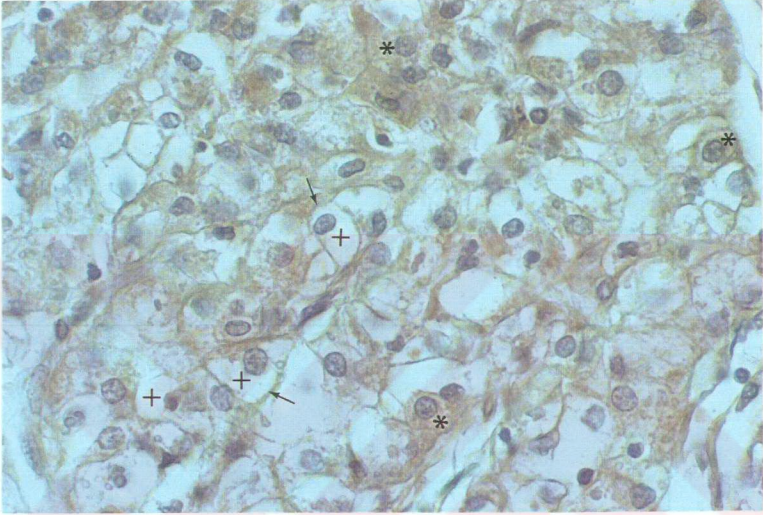
**Resim 3** : Normal böbrek dokusunun negatif boyanmış resminde tutulumun olmadığı görülmektedir. (Gl: Glomerül, DT: Distal tübül)  
(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X400)





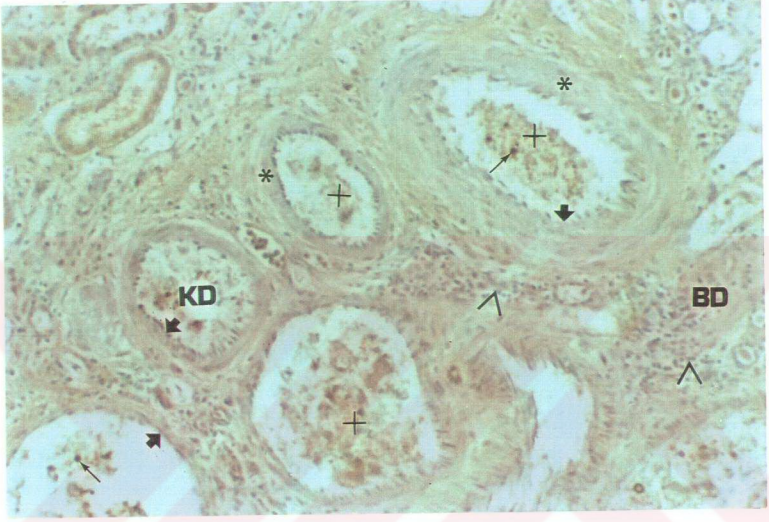
**Resim 4 :** Renal hücreli kanser dokusunun küçük büyültmeli resmi. Proksimal tübülleri andırır şekilde düzenlenme gösteren hücrelerin bazılarında; sitoplazmanın orta dereceli tutulum (\*) gösterdiği, böyle hücrelerin bir grubunda da apikal sitoplazmanın daha yoğun boyandığı (↑) izlenmektedir. Hücrelerin bazılarında sitoplazma saydam görünüştür (+). Bu hücrelerde tutulum hücre zarında (∧) belirginleşmiştir. Bazı tübül lümenlerinde yoğun boyalı yuvarlak hücreler (⬆) ayırt edilmektedir.

(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X200)

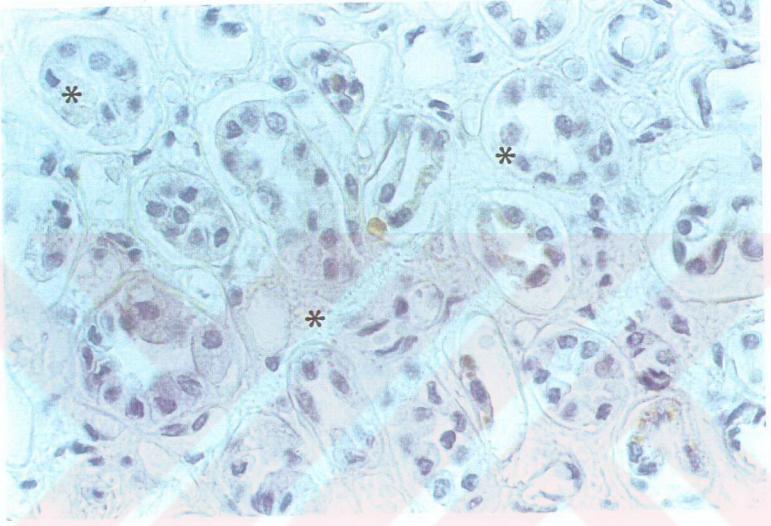


**Resim 5** : Renal hücreli kanser dokusunun büyük büyültmeyle görünüşü. Hücrelerin büyük grubunun saydam hücreler olduğu ve sitoplazmalarının hiç boyanmadıkları (+) dikkati çekmektedir. Bu hücrelerde çekirdek ekzantrik duruşludur. Hücre zarının orta derecede EGF-r tuttuğu (↑) görülmektedir. Bazı hücrelerde ise sitoplazmanın yaygın orta derecede immünreaksiyon verdiği (\*) izlenmektedir.

(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X400)



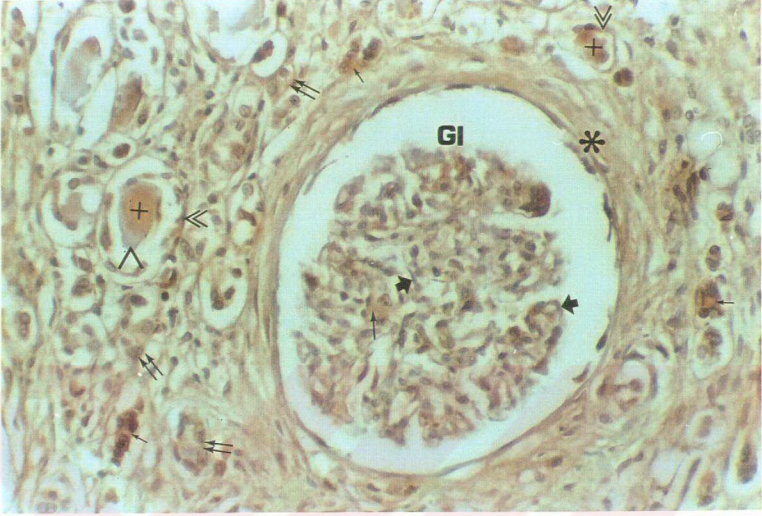
**Resim 6** : Renal hücreli kanser dokusunda görülen yaygın kan damarları (KD). Damar endotelinde (⬆) ve kas hücrelerinde (\*) belirgin bir boyanma görülmüyor. Bazı damar lümenlerinde eritrositlerin (+) orta dereceli immünreaksiyon verdikleri, bazı kan hücrelerinin (⬆) ise yoğun boyandıkları dikkati çekmektedir. Bağ dokusunun (BD) orta derecede boyandığı, aralarda yer alan lenfosit topluluklarının (^) ise boyanmadığı kolayca görülmektedir. (İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X100)



**Resim 7 :** Renal hücreli kanser dokusunun negatif boyanmış resmi. Boyanmanın olmadığı dikkati çekmektedir.

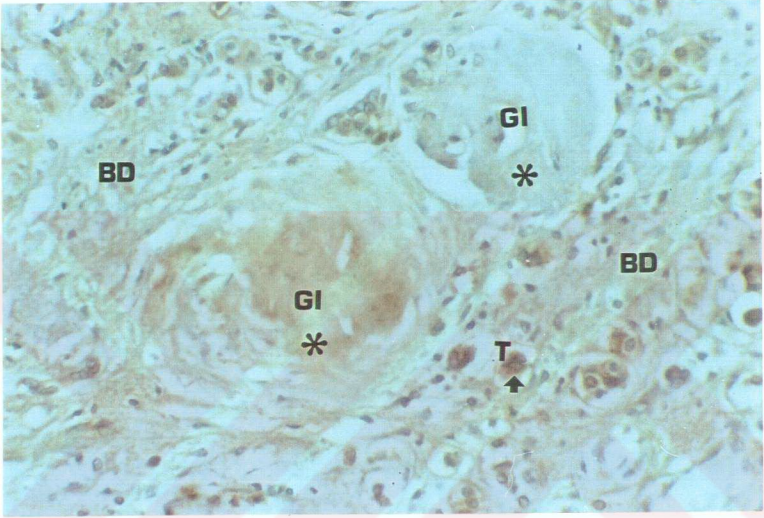
(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X400)





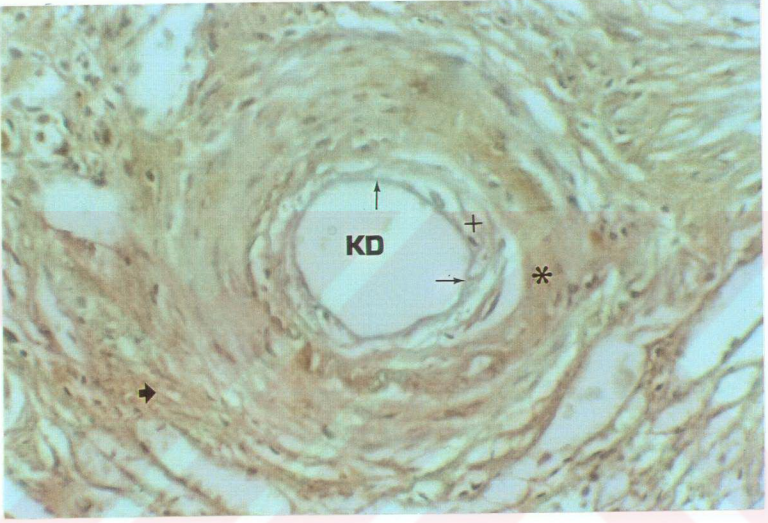
**Resim 8 :** Son dönem böbrek dokusu. Tübüllerin ayırıcı özelliklerini yitirdiği, tübül hücrelerinin bir grubunun yoğun ( $\uparrow$ ), bir grubunun ise orta derecede ( $\uparrow\uparrow$ ) tutulum gösterdiği izlenmektedir. Tübüllerin bazal laminalarında ( $\gg$ ) orta derecede tutulum ayırt edilmektedir. Tübül lümenlerinin yer yer hyalinize bir madde ile dolu oldukları dikkati çekmektedir. Bu maddenin orta bölgesi kuvvetli (+), kenar bölgesi ise zayıf ( $\wedge$ ) boyanmıştır. Normal yapılı glomerülde (Gl), glomerül çevresinde bağ doku miktarının arttığı ve burada orta derecede tutulum gösteren kollojen liflerin kapsülü andıran bir düzenleme gösterdiği (\*) ayırt ediliyor. Mesangyal hücrelerde (uzun ok) orta derecede tutulum varken, kapillerin endotelinde ( $\blacktriangledown$ ) tutulum görülmemektedir.

(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X200)



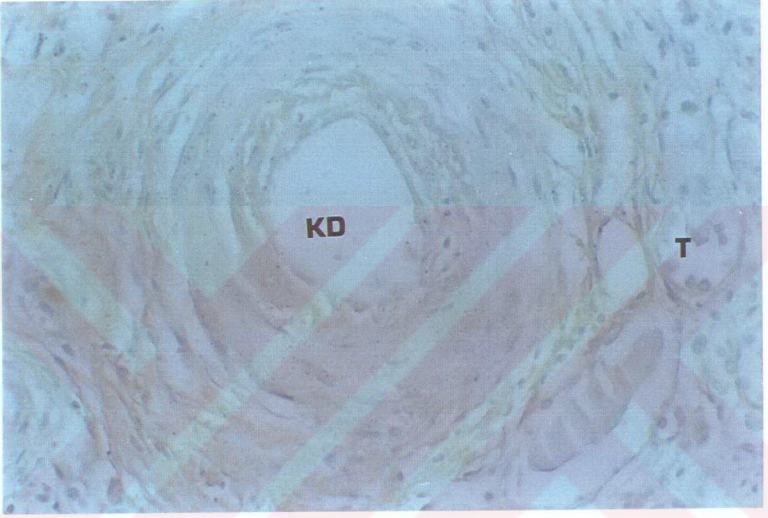
**Resim 9 :** Son dönem böbrek dokusundan bir diğer görünüm. Hyalinize olmuş iki glomerülde (Gl) tutulumun zayıf olduğu (\*) görülüyor. Çevre tübüller (T) son derece küçülmüştür. Tübül hücrelerindeki tutulum ise (↑) kuvvetliye yakındır. İnterstisyel bağ dokusu (BD) artmıştır.

(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X200)



**Resim 10 :** Son dönem böbrek dokusunda yer alan bir kan damarı (KD). Damarın media tabakası düz kas hücrelerinin (\*) ve damar çevresindeki bağ dokusuna ait kollajen liflerin (↑) orta derecede tutulum gösterdikleri izlenmektedir. Damarın endotel hücreleriyle (↑), subendotelinde (+) tutulum azdır.

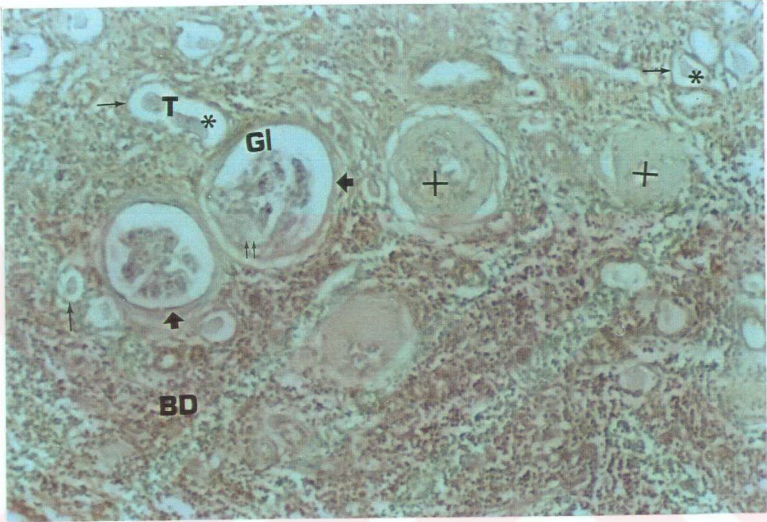
(immünperoksidaz, Hematoksilen, X200)



**Resim 11** : Son dönem böbrek dokusunun negatif boyanmış resmi. Kan damarı (KD) ve tübül (T) yapılarında immünreaksiyon görülmemektedir.

(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X200)



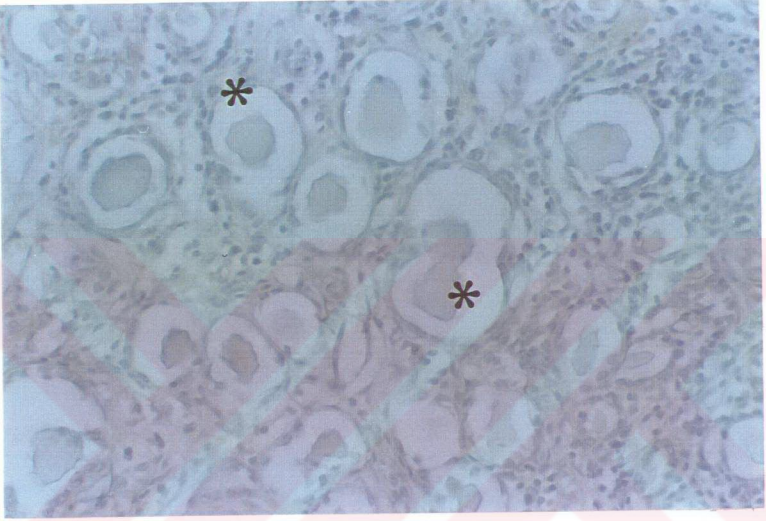


**Resim 12 :** Kronik pyelonefritli böbrek dokusu. Glomerül, tübüller ve interstiyel bağ dokuda (BD) yaygın lenfosit dağılımı ilgi çekmektedir. Tübül epitellerinin yassılaştığı ve zayıf (↑) immünreaksiyon verdikleri görülmektedir. Tübül (T) lümenleri hyalin bir madde (\*) ile doludur. Glomerüllerde (Gl) yapının bozulduğu, çevrelerinin bağ dokusundan bir kapsülle (↑) sarıldıkları dikkati çekmektedir. Yapısı bozulmuş glomerüllerde zayıf (↑↑) reaksiyon görülmekte, bazı glomerüllerde de hyalinizasyon (+) izlenmektedir.



**Resim 13** : Kronik pyelonefritli böbrek dokusunun büyük büyültmeli resmi. İnterstisyel dokuda lenfosit infiltrasyonu görülüyor ve buradaki lenfositlerde (uzun ok) belirgin bir tutulumun olmadığı izlenmektedir. Lümenleri hyalinize bir maddeyle dolu tübüller (T) ilgi çekmekte ve bu hyalinize yapıda (\*) tutulumun belirsiz olduğu görülmektedir. Yassılaştırmış tübül epitellerinde ortadan (↑) kuvvetliye (↔) değişen EGF-r tutulumu izlenmektedir. Ara bağ dokudaki kollogen liflerde (+) orta dereceli tutulum görülmektedir.

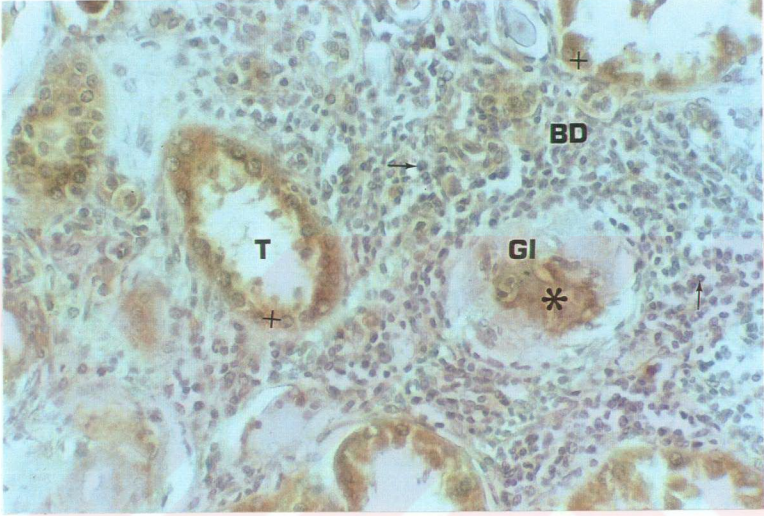
(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X200)



**Resim 14 :** Kronik pyelonefritli böbrek dokusunun negatif boyanmış resminde

EGF-r tutulumunun olmadığı görülmektedir.

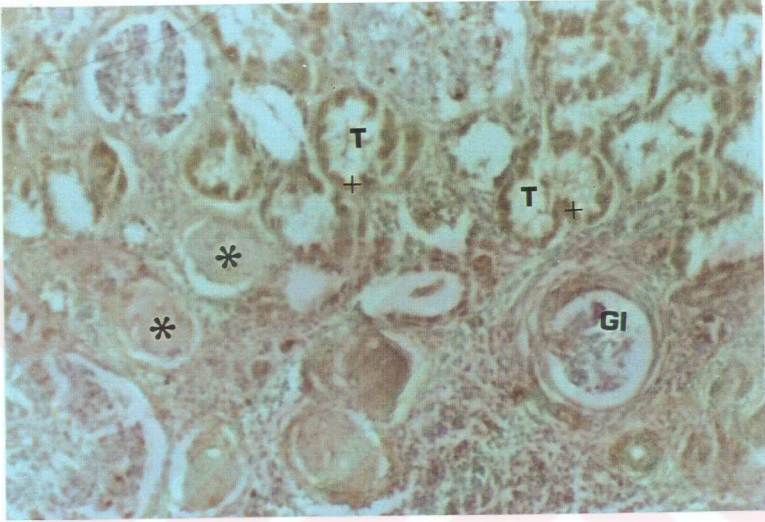
(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X200)



**Resim 15 :** Atrofik böbrek dokusundan bir görünüm. Yassılaşımış tübül (T) hücrelerinin sitoplazmalarında (+) yaygın EGF-r tutulumu vardır. Hyalinize olmuş bir glomerül (GI) ilgiyi çekmektedir. Glomerülde orta bölgenin (\*) oldukça yoğun boyandığı izlenmektedir. Tübüller arası bağ dokuda (BD) yaygın lenfosit birikimi (↑) görülmektedir.

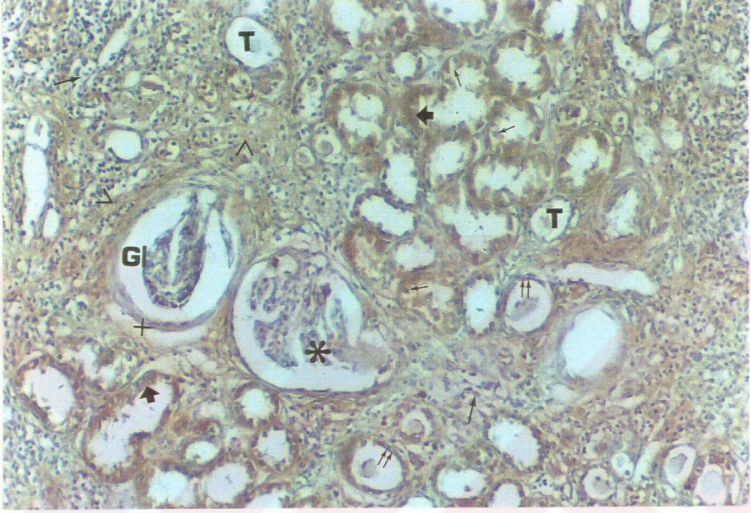
(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X200)





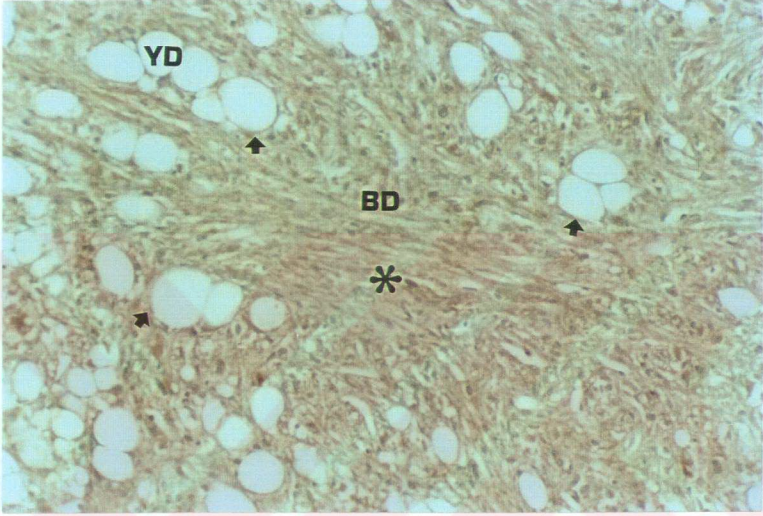
**Resim 16 :** Atrofik böbrek dokusundan bir diğer resim. Zayıf tutulum gösteren glomerüller (Gl) ve oldukça yoğun boyanmış tübüller (T) görülüyor. Tübül epitel hücreleri yassılaştırmış ve yaygın sitoplazmik tutulum (+) göstermektedir. Bazı tübüllerin de hyalinize olduğu (\*) dikkati çekmektedir.

(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X100)



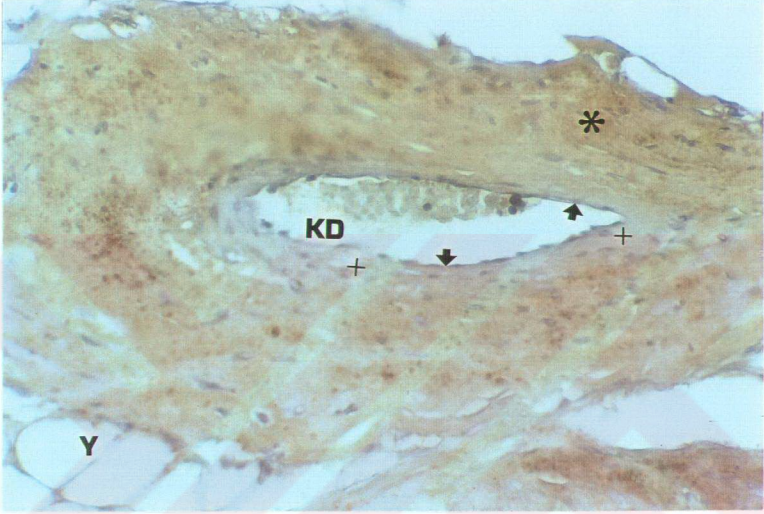
**Resim 17** : Anjiomyolipomlu böbrek dokusundan bir görünüm. Tübül (T) şekilleri oldukça bozuktur. Yassılaştırmış tübül epitel hücrelerinin sitoplazmalarında; bazılarında kuvvetli ve yaygın (⬆), bazılarında çok az (⬇), bazılarında ise hiç (⬆⬆) EGF-r immünreaksiyonu görülmemesi ilgi çekicidir. Ara bağ dokusunda lif artımı (∧) ve lenfosit (uzun ok) birikimi görülüyor. Glomerüllerde (Gl) çevre bağ dokusunun yoğunluğu (+) dikkati çekerken, kapiller yumakta (\*) tutulum yoktur.

(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X100)



**Resim 18 :** Anjiomyolipomlu böbrek dokusundan bir başka resim. Bağ dokusu (BD) ve yağ dokusunda (YD) artış görülmektedir. Bağ dokusu düz kas hücrelerinde (\*) orta dereceli tutulum vardır. Yağ hücrelerinde zayıf çevresel zar tutulumu (↑) dikkati çekmektedir.

(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X100)



**Resim 19 :** Anjiomyolipomlu böbrek dokusunda yer alan bir kan damarı (KD) ve çevresinde yağ (Y) hücreleri. Kan damarının endotel (↑) ve subendotel (+) tutulum görünmezken, düz kas hücrelerinde (\*) belirgin orta derecede tutulum ayırt edilmektedir.

(İmmünperoksidaz, Hematoksilen, X200)



## V.TARTIŞMA VE SONUÇ

Böbreklerle ilgili kaynak bilgilerde çok sayıda histolojik, immünohistokimyasal ve biyokimyasal çalışma vardır. Bu araştırmalarda daha çok böbreklerin gelişimi, ince yapısı, büyüme faktörleri ve reseptörleri üzerinde durulmuştur.

Tachibana ve arkadaşları 1992'de yaptıkları çalışmada şıçan böbreğinde olgun glomerulusu ilk kez embriyonal gelişimin 17. gününde gözlemlemişlerdir. Olgun glomerül sayısının embriyonal gelişimin 17. gününden, doğumdan 7 gün sonraya kadar hızla arttığını ve daha sonra sabit kaldığını bildirmişlerdir.<sup>85</sup>

Briere ve Magny 15-20 haftalık düşüklerden sağladıkları insan böbrek dokularını serum içermeyen organ kültürüne alarak, nefron oluşumunun aşamalarını Skening elektron mikroskopuyla incelemişlerdir. Kültürdeki bazı hücre dizisinin apikalinde mikrovillusların varlığını gözlemlemişlerdir. Proksimal tübüllerde bu mikrovillusların fırçamsı kenarı oluşturma eğiliminde olduğunu belirlemişlerdir. Bir çok hücrenin apikal membranlarında küçük kanaliküller gözlemlemişler ve hücrelerin yan yüzlerinde fermuar benzeri (interdigitasyon) hücreler arası bağlantıları izlemişlerdir.<sup>13</sup>

Benzer bir çalışma da 1994 yılında Hazen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 90 günden yeni doğana kadar değişen gebelik yaşlarındaki yedi insan fetal böbreğinden hücre kültürleri düzenlemişlerdir. İzole edilmiş tüm böbrek dokularında 12 saat içinde hücreler arasındaki bağlantıların gelişmeye başladığını gözlemlemişlerdir.<sup>40</sup>

1995 yılında Darby ve Sernia, ftal ve erişkin sıçan böbreğinde anjiyotensinojenin dağlılımını immünohistokimyasal yöntemlerle incelemişlerdir. Hem ftal hem de erişkin sıçan böbreğinde anjiyotensinojen immünreaksiyonunu proksimal tübül hücrelerinde gözlemişlerdir. Ftal böbrek dokusundaki tepkimenin daha kuvvetli olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca ftal böbrek dokusunda glomerüler mesangyal hücrelerde ve medulladaki damarlarda anjiyotensinojen immünreaksiyonunu saptamışlardır.<sup>22</sup>

Maric ve arkadaşları 1997'de ftal sıçan böbreğinde interstisyel hücrelerin gelişimini immünohistokimyasal yöntemle incelemişlerdir. İnterstisyel hücreleri embriyonal gelişimin 14. gününde üreterek tomurcuğun dallarının çevresinde saptamışlardır. İlk nefron yapılarının gelişimine koşut olarak interstisyel hücrelerin, toplayıcı kanalların çevresinde dairesel bir yapı kazanarak sıralandığını gözlemişlerdir. Tübüler ve vasküler yapıların gelişimiyle birlikte bu dairesel yapıların da klasik "merdiven basamağı" görünümü aldığını belirtmişlerdir.<sup>56</sup>

EGF ilk kez 1962 yılında Dr. Cohen tarafından bulunmuştur.<sup>16</sup> EGF'nin insandaki eşdeşi urogastrone, idrardan elde edilmiştir.<sup>29,35</sup> EGF epiteliyal ve mezoteliyal kökenli hücrelerde mitojenik erke sahiptir.<sup>29,61,78</sup> Böbrekler EGF sentezleyen önemli organlardandır.<sup>29,32,43,62,78,79,93</sup>

Bir grup araştırmacı fare ve sıçan böbreklerdeki EGF'nin yerleşimini immünohistokimyasal yöntemle incelemişlerdir. EGF tepkimesini Henle kulpunun çıkan kalın kolunda ve distal kıvrıntılı tübül hücrelerinin apikalinde saptamışlardır. Nefronun diğer bölümlerinde, makula densada, damarsal yapılar da

ve interstisyumda EGF immünreaksiyonunu belirleyememişlerdir.<sup>78,79</sup> Ayrıca Henle kulpunun çıkan kalın kolu ve distal kıvrıntılı tübül hücrelerinin prepro-EGF cRNAproblarına hybridizasyon gösterdiğini saptayarak, sıçan böbreğinde EGF sentezinin bu bölümlerde olduğunu bildirmişlerdir.<sup>79</sup>

Benzer diğer bir çalışmada, Jennische ve arkadaşları erişkin sıçanlarda tek taraflı nefrektomiden sonra diğer böbrekte EGF reaksiyonunu incelemişlerdir. Nefrektomiden önce böbreğin distal kıvrıntılı tübül hücrelerinde EGF reaksiyonunun az olduğunu gözlemlemişlerdir. Nefrektomiden sonra ise diğer böbreğin distal kıvrıntılı tübül hücrelerinin apikalinde EGF immünreaksiyonunun birden arttığını saptamışlardır. Proksimal tübül, glomerül ve kan damarlarında immünreaksiyonu belirleyemediklerini bildirmişlerdir.<sup>45</sup>

EGF'nin normal dokuların gelişiminde, yara iyileşmesinde, kan hücrelerinin proliferasyonunda çok önemli rol oynadığı belirtilmektedir.<sup>32,60</sup> Bir grup araştırmacı böbrekte oluşturulan iskemik hasardan sonra dışardan verilen EGF'nin etkisini incelemişlerdir. Bu erekle sıçanların böbrek arterine klemp uygulayarak iskemik nekroz oluşturmuşlardır.<sup>43,62</sup> Daha sonra renal hücre yenilenmesini radyoaktif timidin'le böbrek içinde belirlemeye çalışmışlardır. Histoautoradyografik çalışmalarda renal timidin birleşmesini Henle kulpunun çıkan kalın kolundaki hücrelerde gözlemlemişlerdir.<sup>43</sup> İskemi uyguladıkları sıçanların bir kısmına dışardan EGF vermişlerdir. EGF uygulanan sıçanlarda rejenerasyonun, EGF uygulanmayan sıçanlara göre daha hızlı olduğunu saptamışlardır. Ayrıca EGF verilen deneklerde artan kan ürenitrojeni ile serum

kreatinin düzeylerinin, EGF uygulanmayan deneklerden daha kısa sürede normal düzeylerine döndüğünü gözlemlemişlerdir.<sup>43,62</sup>

EGF genellikle hücre yüzeyinde bulunan özel reseptörlerine bağlanarak işlev yapar.<sup>10,23,33,43,80,91</sup> EGF reseptörü 170kDa molekül ağırlığında bir glikoproteindir.<sup>2,14,50,91</sup> EGF-r özellikle proliferen olan deri, meme, gastrointestinal ve ürogenital sistemde fazla bulunur.<sup>93</sup> EGF reseptörüne bağlandıktan sonra hücrede bir dizi mitojenik olaylar başlar.<sup>23,29,50,91</sup>

Lui 1992 yılında akut böbrek yetmezliği oluşan dokularla, normal böbrek dokularında EGF ve reseptörlerini incelemiştir. Normal böbrek dokusunda EGF tepkimesini sadece proksimal tübüllerde saptamıştır. Akut böbrek yetmezliği olan dokularda EGF reaksiyonunu hem distal, hem de proksimal tübüllerde gözlemlemiştir. EGF-r dağılımı açısından, normal ve akut böbrek yetmezliği olan dokular arasında belirgin bir fark saptayamadığını bildirmiştir.<sup>55</sup>

1997 yılında Vicanek ve arkadaşları Denys-Drash sendromunda böbrekteki EGF reseptörlerini incelemişlerdir. İnsan fetal böbreğinde Wilms tümör genini ve EGF-r'yi gösterebilmek için kesitleri poliklonal antikorlarla boyamışlar. 9 haftalık fetal böbrek dokusunda Wilms tümör gen reaksiyonunu Bowman kapsülünün visseral epitel hücrelerinde saptamışlardır. 17 haftalık fetal böbrek dokusunda EGF-r reaksiyonunu; proksimal ve distal tübüllerin epitel hücrelerinde gözlemlemişlerdir. Bowman kapsülünün visseral epitel hücrelerinde boyanma saptayamamışlardır. Ayrıca Denys-Drash sendromlu üç yaşındaki kız çocuğunun böbrek dokusunda EGF-r'yi immünohistokimyasal yöntemle araştırmışlardır. Glomerülde, tübüllerde ve komşu tümör dokularında EGF-r

reaksiyonunu saptayamamışlardır. Wilms tümör geninin, EGF-r'ni baskıladığı için reaksiyon görülmediğini bildirmişlerdir.<sup>87</sup>

Transforming büyüme faktörü-alfa (TGF- $\alpha$ ) 6000 dalton molekül ağırlığında ve yapısında 50 aminoasit bulunan bir polipeptittir.<sup>29,86</sup> TGF- $\alpha$  ve EGF yapısal ve işlevsel yönden birbirlerine çok benzerler.<sup>23,29</sup> TGF- $\alpha$  insan EGF'si (urogastrone) ile %44 eşdeştir.<sup>29</sup> Araştırmalarda iki faktöründe hücre yüzeyinde bulunan EGF reseptörlerine bağlanarak işlev gördükleri bildirilmiştir.<sup>10,23,29</sup> TGF- $\alpha$ 'nın EGF reseptörlerine bağlanmasının, EGF'nin bağlanmasına göre çok daha dar bir pH aralığında gerçekleştiği belirtilmiştir.<sup>23</sup> TGF- $\alpha$ , EGF reseptörlerine bağlanarak tirozin kinaz aktivitesini başlatır.<sup>23,29</sup> Bu tirozin kinaz aktivasyonu sonucu c-fos ve c-myc transkripsiyonu oluşur; bu da hücre bölünmesini uyarır.<sup>23</sup> Bu nedenle araştırmalarda TGF- $\alpha$  ve EGF ile ortak reseptörleri birlikte incelenmiştir.

Ruiz ve arkadaşları TGF- $\alpha$  ve EGF reseptörlerinin fütal tavuk böbreğinde yerleşimini immünohistokimyasal yöntemle incelemişlerdir. Embriyonal gelişimin 8. gününden 20. gününe kadar olan sürede TGF- $\alpha$ 'yı mezonefrik distal tübül hücrelerinde saptamışlardır. EGF reseptörlerini embriyonal gelişimin 7. gününden 18. gününe kadar mezonefrik proksimal tübül hücrelerinin apikal yüzünde ve lümende belirlemişlerdir. Gelişimin 13. gününden erişkin döneme kadar olan sürede EGF-r'ni metanefrik proksimal tübül hücrelerinin bazolateral ve apikal yüzünde saptamışlardır.<sup>74</sup>

Bir grup araştırmacı insan fütal böbrek dokularında TGF- $\alpha$  ve EGF reseptörlerinin varlığını saptamışlardır.<sup>34,69</sup> Çalışmalarında TGF- $\alpha$  mRNA'sını

hem ftal böbrekte hem de doğumdan sonra 4. yaştaki böbrek dokusunda belirlemişlerdir. EGF-r mRNA'sını ftal böbrekte fazla bulmuşlardır. Bu oranın fazla olmasını ftal böbrek hücre membranına bağlanan EGF'nin fazla olmasına dayandırmışlardır.<sup>34</sup> alışmalarının sonucunda TGF- $\alpha$  ve EGF'nin insan ftal böbrek gelişiminde önemli rolü olduğunu belirtmişlerdir.<sup>34,69</sup>

Bu çalışmada normal böbrek dokusunda EGF reseptörlerinin dağılımı immünohistokimyasal olarak araştırıldı. Glomerüllerde, arterlerde, proksimal ve distal tübüllerde EGF-r tutulumu saptandı. Diğer çalışmalarla koşut, glomerüldeki reaksiyonun mesangyal hücrelerde zayıf, arterlerde, proksimal ve distal tübüllerde ise orta dereceli olduğu belirlendi. Diğer çalışmalardan ayrıcalık olarak glomerül kapillerlerinde EGF-r tutulumu gözlenmedi.

Çeşitli reseptörler epitel hücrelerinin büyümesini, hareketini ve farklılaşmasını artırır. Tümör gelişimi sırasında bu reseptörlerin mutasyon ve aşırı artışı gözlenmektedir. Bu değişim karsinomların gelişim ve ilerlemesine yol açmaktadır.<sup>7</sup>

EGF ve reseptörlerinin, literatürde en çok renal hücreli kanserlerde çalışılmış olduğu saptanmıştır. Renal hücreli kanser, böbreğin en sık görülen kötü huylu bir tmrdr. Tübül epitellerinden köken alır.<sup>3,54,70,71,84</sup>

Makroskobik incelemede, dıştan bir kapsülle sarılı, böbrek dokusundan ayrı, yuvarlak bir kitle olarak görülür. Ancak mikroskobik olarak invazivdir, bu nedenle evre dokudan kolayca ayrılamaz.<sup>3,70,71</sup>

Tümör stroması çok incedir ancak damar yönünden oldukça zengindir.<sup>3,54,70,71,84</sup> Tümör hücreleri bol glikojen ve lipit içerir.<sup>18,20,70,71</sup> Bunlar

preparat hazırlama aşamalarında erirler, bu nedenle hücreler açık renk görülürler. Hücreler iri, geniş sitoplazmalı ve soluklurlar. Çekirdekleri küçük ve bazale itilmiştir. Hücreler ince bir stroma içinde kitleler, kordonlar ve parmaklı yapılar oluştururlar. Bazen normal tübülü andıracak şekilde de yer alabilirler.<sup>3,20,54,70,71,84</sup> Hücrelerin arasındaki stromada arasıra histiosit, yangı hücrelerinin oluşturduğu topluluklar bulunabilir.<sup>54</sup> Tümörün büyümesi komşu dokularda atrofi ve fibrozise neden olur.<sup>3</sup>

Bir grup araştırmacı EGF-r mRNA'sını renal hücreli kanser dokularında, normal böbrek dokusundan daha fazla bulunduğunu saptamışlardır.<sup>33,60,80</sup> Normal böbrek dokusunun proksimal tübül epitel hücreleri ile tümörlü dokulardaki hücrelerde belirledikleri EGF-r mRNA'sı arasında önemli bir fark bulamamışlardır. Bu sonuca göre de Sargent ve arkadaşları renal hücreli kanserin hücre kökeni olarak proksimal tübül epitellerini düşünmüşlerdir. Ayrıca kanserli dokulardaki artan lenfositlerde EGF-r reaksiyonu saptayamamışlardır.<sup>80</sup>

Benzer bir diğer çalışma da Mydlo ve arkadaşlarınca yapılmıştır. Araştırmacılar incelemelerinde renal hücreli kanserli dokularda TGF- $\alpha$  ve EGF-r mRNA'larının arttığını, ayrıca TGF- $\alpha$  ve EGF-r proteinlerinin kanserli dokularda fazla bulunduğunu gözlemlemişlerdir. TGF- $\alpha$ 'nın in-vivo olarak damar gelişimini sağladığını, damar artımının da tümör büyümesini desteklediğini belirterek artan TGF- $\alpha$  mRNA'sı ve proteininin böbrek kanserinde görülen aşırı damarlanmaya neden olduğunu bildirmişlerdir.<sup>60</sup>

1994 yılında Lager ve arkadaşları renal hücreli kanser dokularında EGF-r ve TGF- $\alpha$ 'nın yerleşimlerini immünohistokimyasal yöntemle incelemişlerdir. Bu



erekle 64 hasta üzerinde çalışma yapmışlar, EGF-r reaksiyonunu 57 hastada saptamışlardır. Tepkimeyi, daha çok hücre zarında gözlemlemişlerdir. Boyanma yoğunluğunun tümörün evresi ve boyutu ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca inceledikleri 64 hastanın 49'unda TGF- $\alpha$ 'yı belirlemişlerdir.<sup>51</sup> EGF-r ve TGF- $\alpha$ 'nın renal hücreli kanserin ilerlemesine neden olduklarını bildirmişlerdir.<sup>51,57,60,91</sup>

Bir grup araştırmacı EGF reseptörlerinin renal hücreli kanserli dokularla, normal böbrek dokusundaki dağılımlarını karşılaştırmışlardır. İncelemelerinin sonucunda immünreaksiyonun kanserli dokularda kuvvetli olduğunu gözlemlemişlerdir.<sup>2,41,42,60,92</sup> Çalışmalarında tüm tümör hücrelerinde homojen bir boyanma saptamışlardır.<sup>60,91</sup> Fark edilmeyecek derecede EGF-r içeren tümörlerin metastaz yapmadığını, yerel lenf düğümü tutulumu olmadığını ve hastaların yaşam sürelerinin daha uzun olduğunu bildirmişlerdir.<sup>5,57,92</sup>

Ambs ve arkadaşları <sup>125</sup>I ile işaretli EGF'lerin saturasyon analizi ile böbrek tümörlerinde EGF reseptörlerine bağlanmalarını araştırmışlardır. İncelemeleri sonucunda böbreğin adenokarsinomunun normal dokulara göre 5 kat fazla EGF-r kapsadığını saptamışlardır. Ayrıca tümörün nekrotik alanlarında yaptıkları ölçümlerde EGF-r düzeyini normal bulmuşlardır. Tümörlü hastalarla kontrol grubunun serumlarındaki EGF düzeylerini karşılaştırmışlar ve tümörlü hastaların serumlarındaki EGF düzeyinin daha fazla olduğunu belirlemişlerdir.<sup>2</sup>

1997 yılında Yoshida ve arkadaşları renal hücreli kanseri olan 21 hastada EGF reseptörlerini iki ayrı yöntemle incelemişlerdir. Birinci yöntemde EGF reseptörüne karşı monoklonal antikor kullanarak immünohistokimyasal boyama



yapmışlardır. İkincisinde ise radyolojik olarak işaretlenmiş EGF kullanarak ligant bağlama yöntemini uygulamışlardır. Ligant bağlama yöntemi ile 21 dokunun 16'sında, immünohistokimyasal boyama yöntemi ile de 11 dokuda EGF reseptörlerini saptamışlardır. Renal hücreli kanserden ölen tüm hastaların dokularındaki EGF-r'nü ligant bağlama yöntemi ile belirlemişlerdir. İmmünohistokimyasal yöntemle EGF-r'nü negatif olarak buldukları olgularından dördünün, renal hücreli kanserden öldüğünü gözlemlemişlerdir.<sup>91</sup> 22.7fmol/mg membran proteini altındaki EGF-r içeriğinin immünohistokimyasal yöntemle saptayamadıklarını belirtmişlerdir.<sup>15,91</sup> Bu nedenle EGF reseptörlerinin saptanmasında ligant bağlayıcı yöntemin immünohistokimyasal yöntemden daha hassas olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca EGF-r'nin negatif ya da pozitifliğinin, EGF-r'nin varlığını veya yokluğunu göstermediğini, bazı zayıf boyanmış renal hücreli karsinomlu dokuların negatif olarak belirtilmesine rağmen EGF-r içerebildiklerini bildirmişlerdir.<sup>91</sup>

Bu çalışmada EGF-r'nin tutulumu açısından değerlendirilen renal hücreli kanser dokusunda, kanser hücrelerinin bir grubunun proksimal tübüleri andırır şekilde düzenlendiği, bir grubunun ise kitleler oluşturduğu görüldü. Lager'in bulgularına uygun olarak saydam hücrelerin hücre zarlarında orta dereceli tutulum olduğu belirlendi. Literatürdeki çalışmalara koşut, bazı kanser hücrelerinin sitoplazmasında yaygın orta dereceli immünreaksiyon saptandı. Mydlo'nun bulgularına koşut kan damarlarının çokluğu dikkati çekti. Damarların endotel ve düz kas hücrelerinde belirgin bir tutulum gözlenmedi. Bağ dokusundaki reaksiyon

orta dereceliydi. Sargent'in bulgularıyla uyumlu olarak lenfosit topluluklarında EGF-r tutulumu belirlenmedi.

Chaudhury ve arkadaşları 1993 yılında IgA nefropatili dokularda immünohistokimyasal yöntemle EGF reseptörlerini incelemişlerdir. Mesangyal hücreler için EGF'nin mitojenik etkisi olduğunu belirterek, IgA nefropatisinde mesangyal hücre proliferasyonu görülmesi nedeniyle bu hastalığı seçtiklerini bildirmişlerdir. EGF-r reaksiyonunu mesangyumda ve tübül epitellerinde saptamışlardır. Tepkimenin distal ve toplayıcı tübüllerde zayıf, proksimal tübüllerde ise kuvvetli olduğunu gözlemlemişlerdir. Normal böbrek dokularının mesangiyumunda EGF-r reaksiyonunun zayıf olduğunu bildirmişlerdir. Son dönem IgA nefropatili dokuların glomerülünde zayıf boyanma gözlerken, skleroze olmuş glomerüllerde EGF-r reaksiyonunu saptayamamışlardır.<sup>14</sup>

Yapılan diğer bir çalışmada Yoshioka ve arkadaşları 5 normal böbrek dokusu ile 33 tane proliferatif ve non-proliferatif tipte glomerüler hastalığı olan dokularda EGF ve reseptörlerini monoklonal antikolar kullanarak incelemişlerdir. İndirekt immünfloresans incelemelerinde EGF reaksiyonunu glomerüler kılcal damar duvarında ve arterioller boyunca gözlemlemişlerdir. EGF-r reaksiyonunu ise glomerüler kılcal damar duvarlarında, peritübüler kapillerlerde, distal tübül ve toplayıcı kanal epitel hücrelerinin sitoplazmalarında belirlemişlerdir. İmmün mikroskopik incelemelerde EGF ve reseptörünü glomerüler endotel hücrelerinin membran yüzeyinde saptamışlardır. Normal ve patolojik böbrek dokularının glomerülünde EGF ve reseptörlerinin reaksiyonları açısından belirgin bir fark saptayamadıklarını bildirmişlerdir.<sup>93</sup>

Bu çalışmada EGF-r tutulumu açısından değerlendirilen bir diğer olgu son dönem böbrek dokusudur. Son dönem böbrek bazı glomerüler hastalıkların son evresidir. Bu hastalıklar arasında; fokal glomerulonefrit, membranöz ve membranoproliferatif glomerulonefritler en sık rastlananlardır. Son dönem böbrekte, böbreğin normal özellikleri yitmiş, korteks düzensiz bir şekilde daralmıştır. Böbrekler küçük, büzüşmüş ve nedbeleşmiştir.<sup>3,70,71</sup> Mikroskobik olarak glomerüllerin çoğu kısmen ya da tümüyle nedbeleşmiş ve hyalin kitlelere dönüşmüştür. Hasar görmüş glomerüllerin kaybolmasıyla glomerül sayısında azalma görülür. Çoğu tubulus atrofikdir ya da yok olmuştur.<sup>3,20,70,71</sup> Küçük ve orta çaplı arterlerin intima ve mediasında kalınlaşma ve lümenlerinde daralma görülür. İnterstisyel dokuda belirgin bir fibrozis izlenir. Stromada lenfositler ve az sayıda da plazma hücreleri yer alır. Tüm yapılardaki harabiyet ilerledikçe birincil lezyonun glomerüler, vasküler veya interstisyel olup olmadığını anlamak zorlaşır.<sup>3,70,71</sup>

Bizim yaptığımız çalışmada da son dönem böbrek dokusuyla ilgili patoloji kaynaklarında belirtilen özellikler görüldü. Dokunun normal yapısının bütünüyle bozulduğu, glomerüllerin çoğunun hyalinize kitlelere dönüştüğü belirlendi. Chaudhury'nin çalışmasının bulgularına uygun olarak hyalinize glomerüllerde çok zayıf immünreaksiyon saptanırken, yapısı ileri derecede bozulmayan glomerüllerin mesangyal hücrelerinde EGF-r tutulumunun normal dokuya oranla artmış olduğu izlendi. Ancak Yoshioka'nın bulgularından ayrıcalık olarak glomerül kapiller endotel hücrelerinde tutulum görülmedi. Dokunun normal özelliklerini yitirmesi nedeniyle proksimal ve distal tübül ayrımı yapılamadı. Tübül

hücrelerinin bir grubunun yoğun, bir grubunun orta dereceli tutulum gösterdiği izlendi. Bağ dokuda belirgin bir artış ve damar çevresindeki kollagen liflerde orta dereceli tutulum olduğu dikkati çekti.

Orellana ve arkadaşları 1995 yılında normal ve polikistik fare böbreğinde EGF reseptörlerini immünohistokimyasal yöntemle incelemişlerdir. Hem normal hem de polikistik fare böbreğinde EGF-r reaksiyonunu proksimal ve toplayıcı tübül hücrelerinin bazolateral membranında saptamışlardır. Normal dokudan farklı olarak polikistik böbreklerde toplayıcı tübül hücrelerinin apikal hücre zarında da boyanma gözlemlemişlerdir. Ayrıca deney grubundan hazırlanan kesitleri EGF-r antikoru ile immünojenik olarak boyayarak kist oluşumundan başlayarak 0-7-14 ve 21. günlerde toplayıcı tübüllerin apiko-lateralindeki EGF-r yüzdelerini belirlemişlerdir. En fazla EGF-r oranını 14. günde saptamışlar, 21. günde ise azalma olduğunu bildirmişlerdir. 21. günde böbrekte büyük kistlerin bulunduğunu, böbreğin son döneme yaklaştığını, tübül hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlerin kaybolmasının, EGF-r oranının azalma nedeni olabileceğini düşünmüşlerdir.<sup>66</sup>

Çalışmamızın diğer bir grubunu ise kronik pyelonefritli böbrek dokusu oluşturmaktadır. Kronik pyelonefrit; tek ya da her iki böbrekte oluşabilir. Etkilenen böbrek büzüşmüş görünümündedir. Böbreğin papillalarında silinme, kalikslerinde şekil bozuklukları ve nedbeleşme görülür.<sup>3,70,71</sup> Parankima atrofiktir. Tübülleri oluşturan hücreler yassılaştırmıştır. Bu nedenle distal ve proksimal tübül ayrımı yapılamaz.<sup>20</sup> Tübül lümenleri genişlemiştir ve burada pembe-mavi renkte saydam kolloid yapısı yer alır. Bu tiroit dokusunun görünümünü

andırır.<sup>3,18,20,54,70,71,84</sup> Bozulmuş ya da işlev göstermeyen tübüllere ait glomerüllerde; periglomerüler fibrozis, kapsül kalınlaşması ve ileri evrede de hyalinizasyon görülür.<sup>3,20,70,71</sup> Hasar görmüş tübüllerin yerini interstisyel fibrozis alır. Bu nedenle interstisyel alan genişlemiştir ve burada lenfosit, plazmosit ve az miktarda nötrofil bulunur.<sup>3,18,20,70,71</sup> Renal arterlerde daralma ve sklerozis görülür.<sup>20</sup>

Kronik pyelonefritli dokuyu mikroskopik olarak incelediğimizde doku genelinde yapının bozulduğu, tübül epitellerinin yassılaştığı ve lümenlerinin hyalinize bir madde ile dolu olduğu görüldü. EGF-r tutulumunun ise tübül epitellerinde zayıftan kuvvetliye değiştiğini, glomerüllerdeki tutulumun ise zayıf olduğu belirlendi. Ara bağ dokusundaki kollagen liflerde orta dereceli tutulum izlenirken, lenfosit topluluklarında, renal hücreli kanser dokusunda olduğu gibi immünreaksiyon saptanmadı.

1994 yılında Nakapoulou ve arkadaşları normal ve patolojik böbrek dokularında EGF reseptörlerini monoklonal antikorlu EGF-r<sub>1</sub> avidin-biotin kompleks (ABC) yöntemiyle incelemişlerdir. Bunun için 10 normal böbrek, 59 çeşitli tiplerdeki glomerulonefritli böbrek ve 20 akut ve kronik renal graft reddi üzerinde çalışma yapmışlardır. Dokuları genel olarak incelediklerinde EGF-r reaksiyonunu en fazla distal ve toplayıcı tübüllerin epitel hücrelerinde ve ekstraglomerüler damarlarda gözlemlemişlerdir. Paryetal epitel hücreleri ile bazal membrandaki reaksiyonu daha az dokuda saptamışlardır. Normal böbrekle patolojik böbrek dokularını karşılaştırdıklarında ise EGF-r reaksiyonunun patolojik böbrek dokularında daha kuvvetli olduğunu bildirmişlerdir.<sup>61</sup>

Araştırmamızın diğer bir grubunu atrofik böbrek dokusu oluşturmaktadır. Böbrek atrofisi başlı başına bir hastalık olmayıp, çeşitli böbrek rahatsızlıkları sonucu gelişen bir durumdur. Böbrekte atrofiye neden olan sayrılıkların bazıları şunlardır: Hidronefrozlar, arteriola nefrosklerozlar, böbreklerde gelişen kist ve tümörler, kronik glomerulonefritler ve pyelonefritlerdir. Atrofik böbreğin tübül epitelleri küçülmüş ve yassılaştırmıştır. Atrofiye uğrayan tübüllere ait glomerüllerde küçülme görülür. Hatta bazıları hyalinize olarak ortadan kalkar. Atrofik glomerül ve tübüllerin çevresinde interstisyel bağ dokusu artar. Ayrıca bazı kapillerlerde de hyalinizasyon görülebilir.<sup>3,70,71</sup>

Atrofik böbrek dokusunu EGF-r tutulumu açısından değerlendirdiğimizde; tübüllerin yassılaştırmış olan epitel hücrelerinde yaygın sitoplazmik tutulum olduğu belirlendi. Hyalinize olan glomerüllerde lümendeki hyalinize maddenin son dönem böbrek dokusundan ayrıcalı olarak orta bölgelerinin kuvvetli immünreaksiyon gösterdiği ilgi çekiciydi.

Gesualdo ve arkadaşları 1996 yılında immünohistokimyasal yöntemle yaptıkları çalışmada EGF-r reaksiyonunu normal böbrek dokusunda; Henle kulpu ve distal kıvrıntılı tübül hücrelerinin bazolateral membranında ve sitoplazmalarının bazal kısmında saptamışlardır. Peritübüler kapiller, arterioller ve glomerulusun endotel hücrelerinde yoğun reaksiyon gözlerken, Bowman kapsülünün visseral epiteli ile mesangyal hücrelerde reaksiyon saptayamamışlardır. Akut tubulointerstisyel rahatsızlığı olan böbrek dokularında EGF-r immünreaksiyonunu Henle kulpu ve distal tübül hücrelerinin bazolateral ve apikal yüzünde saptamışlardır.<sup>32</sup>

Bizim çalışmamızın son grubunu anjiomyolipomlu böbrek dokusu oluşturmaktadır. Anjiomyolipom; böbreğin korteks ve medullasını eşit şekilde tutan, az görülen iyicil bir tümördür.<sup>54,72,84</sup> Mikroskopta yağ dokusu, kan damarları ve değişik oranda düz kas hücreleri gözlenir.<sup>3,54,72,84</sup> Kan damarlarının duvarları oldukça kalın ve elastik liflerden yoksundur. Yağ dokusu olgun tiptedir. Tümör dokusunda bazen dev boyutlarda bol glikojen içeren, asidofilik veya açık sitoplazmalı, çok çekirdekli hücreler bulunabilir. Bu özellikleriyle renal hücreli kansere benzer. Bazen renal hücreli kanser ile anjiomyolipom birlikte bulunabilirler.<sup>72</sup>

Anjiomyolipomlu böbrek dokusunda EGF-r immünreaksiyonu; epiteli yassılaştırmış tübüllerin bazılarında kuvvetli, bazılarında az, bazılarında ise hiç görülmedi. Glomerül kapillerlerinde normal dokuya koşut tutulum saptanmadı. Bağ dokusunda normal dokuya oranla düz kas ve yağ hücreleriyle, kan damarlarında artış olduğu gözlemlendi. EGF-r tutulumu ise düz kas hücrelerinde ve damarların tunika media katmanında orta dereceli olarak izlenirken, yağ hücrelerinin zarında zayıf olarak gözlemlendi.

Bizim çalışmamızda da literatür verilerine koşut olarak EGF reseptörleri en belirgin olarak renal hücreli kanser dokusunda saptandı. EGF'nin hücre gelişimini ve farklanmasını başlatıcı etki yaptığı bilinmektedir. EGF reseptörlerine bağlanarak işlev görür. Mitozla bölünmenin aktif olduğu patolojik olgularda EGF-r miktarının artmasına koşut immünreaksiyonun artması bu nedenle doğaldır kanısındayız. Sonuç olarak böbrek patolojik doku

değerlendirmelerinde EGF-r'nin immünohistokimyasal belirlenmesinin iyi bir kriter olacağına inanıyoruz.





## VI. ÖZET

Epidermal büyüme faktörü (Epidermal Growth Factor, EGF) polipeptit yapısındadır. Hücre yüzeyinde bulunan özel reseptörlerine (EGF-r) bağlanarak hücreyel olayları düzenler.

Bu çalışmada normal ve patolojik böbrek dokularında EGF reseptörlerinin dağılımı immünohistokimyasal yöntemlerle ışık mikroskobu düzeyinde incelendi.

Normal böbrek dokusunda; glomerüllerde, distal ve proksimal tübüllerde ve kan damarlarında orta dereceli EGF-r tutulumu belirlendi.

Renal hücreli kanserli dokularda tümör hücrelerinin sitoplazmalarında yaygın immünreaksiyona rastlandı. Bu dokuda yer alan hücrelerin büyük grubunun saydam hücreler olduğu ve sitoplazmalarının hiç boyanmadığı dikkat çekiciydi. Bu hücrelerde; hücre zarının orta derecede EGF-r tutulumu gösterdiği izlendi.

Son dönem böbrek dokusu ile kronik pyelonefritli dokulardaki EGF reseptörlerinin dağılımı birbirine benziyordu. Ancak tutulum son dönem böbrekte daha kuvvetliydi. İmmünreaksiyon bu iki dokuda da daha çok epiteli yassılaştırmış tübüllerde, bu tübüllerin lümeninde bulunan hyalin maddede ve bağ dokusundaki kollagen liflerde saptandı.

Atrofik böbrekte normal yapısı bozulmuş ve hiyalinize olmuş glomerüller ve epiteli yassılaştırmış tübüller dikkat çekiciydi. Bu yapılarıdaki reaksiyon zayıf ve orta dereceliydi.

Anjiomyolipomlu böbrek dokusunda yapısı bozulmuş tübül epitellerinin sitoplazmasında zayıftan kuvvetliye değişen tutulum görüldü. Bağ dokudaki düz kas hücreleriyle kan damarlarının düz kaslarında orta dereceli, yağ hücrelerinin zarında ise zayıf reaksiyon belirlendi.

Mitotik aktivitenin fazlalığına koşut olarak EGF reseptörleri en belirgin olarak renal hücreli kanser dokusunda saptandı.



## VII. SUMMARY

Epidermal Growth Factor (EGF), has a polypeptide structure. It regulates cellular processes by binding the EGF receptors which are located on the cell surface.

In this study the distribution of EGF receptors in normal and pathologic kidney tissues were studied by immunohistochemical methods at light microscopic level.

In normal kidney tissues moderate immunoreactivity was recognized on the glomeruli, renal tubules and blood vessels. In renal cell carcinoma, strong reactivity was seen on the cytoplasm of malignant cells. In these carcinomas most of the cells were clear cells and it was interesting that their cytoplasm was not stained. Besides this moderate immunoreactivity was also recognized on the cell membrane of the clear cells.

Similar EGF-r distribution was seen both in end stage renal disease and chronic pyelonephritis. However, the immunoreactivity was stronger in the end stage renal disease. Immunostaining in these two tissues was recognized mostly in the renal tubules with squamous epithelium, hyaline material among their lumen and collagen fibrils of connective tissues.

It was of interest that hyalinized and atrophic structured glomeruli and renal tubules with squamous epithelium were seen in atrophic kidney.

Immunopositivity in these structures were recognized not only moderate but also weak. In the cytoplasm of renal tubule epithelium with

depraved structure on anjiomyolipoma, there were seen that immunreactivity changing from weak to strong. In addition that moderate staining was seen smooth muscle cells of connective tissue and blood vessels, but weak staining was seen on the cell membrane of adipose tissues.

Related with the increasing mitotic activity most stronger EGF receptor reactivity recognized on the renal cell carcinoma.



## VIII. KAYNAKLAR

- 1- AKGÜN, N.: Fizyoloji, 26-81, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, (1994)
- 2- AMBS, K.E., TAKAHASHI, A., HERİNG, F., COSTA, S., HUBER, P.R.: Epidermal Growth Factor Receptor in Adenocarcinoma of the Kidney, Urol Res, 17, 251-254, (1989)
- 3- ANDERSON, W.A.D., SCOTTI, T.M.: Kısa Patoloji (türkçe çeviri), 2. Baskı, 398-435, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, (1987)
- 4- APRIL, W.E.: Klinik Anatomi (Türkçe çeviri), 3. Baskı, 385-389, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, (1998)
- 5- ARINCI, K., ELHAN, A.: Anatomi Cilt I, 2. Baskı, 392-398, Güneş Kitabevi, Ankara, (1997)
- 6- BERGMAN, A.R., AFIFI, K.A., HEIDGER, J.R., M.P.: Saunders Text And Review Series Histology, 213-226, W.B. Saunders Company, Philadelphia, (1996)
- 7- BIRCHMEIER, C., MEYER, D., RIETHMACHER, D.: Factors Controlling Growth, Motility and Morphogenesis of Normal and Malignant Epithelial Cells, International Review of Cytology, 160, 221, (1995)
- 8- BLOOM, W., FAWCET, D.W.: A Text Book of Histology, 11. Baskı, 652-678, W.B. Saunders Company, Philadelphia, (1986)
- 9- BOZKIRLI, İ.: Yeni Üroloji, 29-35, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, (1987)

- 10-BREYER, J., HARRIS, R.:EGF binds to spesific EGF receptors and Stimulates Mitogenesis in Renal Medullary Interstitial Cells, 33 (Abstrac), *Kidney*, 33, 255A, (1988)
- 11-BRIERE, N., MAGNY, P.: Scanning Electron Microscopic Observations of Human Fetal Kidney Maturing in Vivo and in Serum Free Organ Culture, *The Anatomical Record*, 235, 461-474, (1993)
- 12-CARPENTER, G.: Epidermal Growth Factor, *Ann Rev Biochem*, 48, 193-196, (1979)
- 13-CARPENTER, G.: Receptors for Epidermal Growth Factor and Other Polypeptide Mitogens, *Ann Rev Biochem*, 56, 881-914, (1987)
- 14-CHAUDHURY, P.R., JONES, M.C., MACLEOD, A.M., HAITES, N.E., SIMPSON, J.G., POWER, D.A.: An Immunohistological Study of Epidermal Growth Factor Receptor and New Receptor Expression in Proliferative Glomerulonefritis, *Pathology*, 25, 327-332, (1993)
- 15-CHOW, N.H., TZAI, T.S., LIN, S.N., CHAN, S.H., TANG, M.S.: Reappraisal of the Biological Role of Epidermal Growth Factor Receptor in Transitional Cell Carcinoma, *Eur Urol*, 24, 140-143, (1993)
- 16-COHEN, S.: Isolation of Mouse Submandibular Gland Protein Elerating Incisor Eruption and Eyelid Opening in the Newborn Animal, *J Biol Chem*, 237, 1555-1562, (1962)
- 17-COHEN, S.: Epidermal Growth Factor, *Bioscience Reports*, 6, 1017-1028, (1986)

- 18-CURRAN, R.C.: Colour Atlas of Histopathology, 3. Baskı, 169-183, Oxford University Press, New York, (1990)
- 19-ÇİMEN, A.: Anatomi, 6. Baskı, 436-442, Uludağ Üniversitesi Yayınları, Bursa, (1996)
- 20-DAMJANOV, I.:Histopathology a Color Atlas and Textbook, 263-290, Williams and Wilkins, Baltimore, (1996)
- 21-DAMJANOV, I., MILDNER, B., KNOWLES, B.B.: Immunohistochemical Localization of the Epidermal Growth Factor Receptor in Normal Human Tissues, Laboratory Investigations, 55, 588-592, (1986)
- 22-DARBY, I.A., SERNIA, C.: In Situ Hybridization and Immunohistochemistry of Renal Angiotensinogen in Neonatal and Adult Rat Kidneys, Cell Tissue Res, 281, 197-206, (1995)
- 23-DECKER, S.J.: Epidermal Growth Factor and Transforming Growth Factor – alpha Induce Differential Processing of the Epidermal Growth Factor Receptor, Biochemical and Biophysical Research, 166, 615-621, (1990)
- 24-DERE, F.: Anatomi Ders Kitabı, 4. Baskı, 655-664, Okullar Pazarı Kitabevi, Adana, (1996)
- 25-DISBRAY, D.Y., RACH, J.H.: Histological Laboratory Methods, 1. Baskı, 85, Livingstone, Edinburg, (1970)
- 26-ERBENGİ, T.: Histoloji 2, 2. Baskı, 122-149, Güneş Kitabevi, Ankara, (1990)

- 27-ERDOĞAN, D., HATİBOĞLU, M.T., GÖRGÜN, M., ILGAZ, C.:  
Özel Histoloji, 1. Baskı, 105-117, SBAD Yayınları, Ankara, (1996)
- 28-ERKOÇAK, A.: Özel Histoloji, 4. Baskı, 129-157, Ankara Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Basımevi, Ankara, (1982)
- 29-FISHER, D.A., SALIDO, E.C., BARAJAS, L.: Epidermal Growth  
Factor and Kidney, Annu Rev Physiol, 51, 67-80, (1989)
- 30-GANONG, W.F.: Tıbbi Fizyoloji (Türkçe Çeviri), 17. Baskı, 857-890,  
Barış Kitabevi, İstanbul, (1997)
- 31-GARTNER, P.L., HIATT, J.L.: Text Book of Histology, 358-372,  
W.B. Saunders Company, Baltimore, (1997)
- 32-GESUALDO, L. PAOLO, S., CALABRO, A., MILANI, S., MAIORA,  
E., RANIERI, E., PANNARALE, G., SCHENA, F.P.: Expression of  
Epidermal Growth Factor and Its Receptor in Normal and Diseased  
Human Kidney, Kidney International, 49, 656-665, (1996)
- 33-GOMELLA, L.G., ANGLARD, P., SARGENT, E.R., ROBERTSON,  
C.N., KASID, A., LINEHAN, W.M.: Epidermal Growth Factor  
Receptor Gene Analysis in Renal Cell Carcinoma, The Journal of  
Urology, 143, 191-193, (1990)
- 34-GOODYER, P.R., FATA, J., MULLIGAN, L., FISCHER, D.,  
FAGAN, R., GUYDA, H.J., GOODYER, C.G.: Expression of  
Transforming Growth Factor -  $\alpha$  and Epidermal Growth Factor  
Receptor in Human Fetal Kidney, Molecular and Cellular  
Endocrinology, 77, 199-206, (1991)



- 35-GREGORY, H.: Isolation and Structure of Urogastrone and Its Relationship to EGF, *Nature*, 257, 325-327, (1975)
- 36-GUYTON, A.C., HALL, J.E.: *Tıbbi Fizyoloji (Türkçe Çeviri)*, 9. Baskı, 317-345, Nobel Tıp Kitabevi Ltd. Şti., İstanbul, (1996)
- 37-GÜNALP, İ.: *Modern Üroloji*, 172-183, Ankara Üniversitesi Kitabevi, Ankara, (1973)
- 38-HATİBOĞLU, M.T.: *Anatomi Sözlüğü*, 4. Baskı, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara, (1996)
- 39-HATİBOĞLU, M.T., TURGUT, H.B.: *Anatomi ve Histoloji Terimleri Söyleyiş ve Yazım Klavuzu*, SBAD Yayınları, Ankara, (1996)
- 40-HAZEN, M.D.J., TARNOWSKI, B.I., TODD, J.D., SENS, M.A., BYLANDER, J.E., SMYTH, B.J., GARVIN, A.J., SENS, D.A.: Serum- Free Culture and Characterization of Renal Epithelial Cells Isolated From Human Fetal Kidneys of Varying Gestational Age, *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 30A, 356-365, (1994)
- 41-HOFMOCKEL, G., RIESS, S., BASSUKAS, D.I., DAMMRICH, J.: Epidermal Growth Factor Family and Renal Cell Carcinoma: Expression and Prognostic Impact, *Eur Urol*, 31, 478-484, (1997)
- 42-HORIGUCHI, T., ISKIKAWA, I.: Immunohistochemical Study in Acquired Cystic Disease of the Kidney, *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, 35, 797-807, (1993)
- 43-HUMES, H.D., CIESLINSKI, D.A., COIMBRA, T.M., MESSANA, J.M., GALVAO, C.: Epidermal Growth Factor Enhances Renal Tubule

- Cell Regeneration and Repair and Accelerates the Recovery of Renal Function in Postischemic Acute Renal Failure, *The Journal of Clinical Investigation*, 84, 1757-1761, (1989)
- 44-HYODO, T., NAGURO, T., KEMEIE, T., IINO, A., MIYAGAVA, I.: Scanning and Transmission Elektron Microscopic Study of the Development of the Podocyte in the Human Fetus, *Pediatric Nephrology*, 11, 133-139, (1997)
- 45-JENNISCHE, E., ANDERSSON, G., HANSSON, H.A.: Epidermal Growth Factor is Expressed by Cells in the Distal Tubules During Postnephrectomy Renal Growth, *Acta Physiol Scand*, 129, 449-450, (1987)
- 46-JOHN, B.D., ALAN, S.: *Histological Technique*, 2. Baskı, Churchill Livingstone, Edinburg, (1982)
- 47-JUNGUEIRA, I.C., CARNIER, O.J., KELLY, R.D.: *Temel Histoloji (Türkçe Çeviri)*, 8. Baskı, 359-375, Barış Kitabevi, İstanbul, (1998)
- 48-KAYALI, H., ŞATIROĞLU, G., TAŞYÜREKLİ, M.: *İnsan Embriyolojisi*, 7. Baskı, 196-207, Alfa Basım Yayım Dağıtım, İstanbul, (1992)
- 49-KLOTH, S., AIGNER, J., BRANDT, E., MOLL, R., MINUTH, W.W.: Histochemical Markers Reveal an Unexpected Heterogeneous Composition of the Renal Embryonic Collecting Duct Epithelium, *Kidney International*, 44, 527-536, (1993)

- 50-KOLLAND, J.G., CERIONE, R.A.: Growth Factor Control of Epidermal Growth Factor Receptor Kinase Activity Via an Intramolecular Mechanism, *The Journal of Biological Chemistry*, 263, 2230-2237, (1988)
- 51-LAGER, D.J., SLAGER, D.D., PALECHEK, P.L.: The Expression of Epidermal Growth Factor Receptor and Transforming Growth Factor Alpha in Renal Cell Carcinoma, *Mod Pathol*, 7, 544-548, (1994)
- 52-LARSEN, J.W.: *Human Embryology*, 235-246, Churchill Livingstone, New York, (1993)
- 53-LEESON, T.S., LEESON, C.R.: *Text Atlas of Histology*, 1. Baskı, 535-561, W.B. Saunders Company, Philadelphia, (1988)
- 54-LIVOLSI, V.A., MERINO, M.J., BROOKS, J.S., SAUL, S.H., TOMASZEWSKI, J.E.: *Patoloji (Türkçe Çeviri)*, 1. Baskı, 289-293, Saray Tıp Kitabevleri, İzmir, (1992)
- 55-LUI, Z.H.: Epidermal Growth Factor and its Receptor in the Renal Tissue of Patients with Acute Renal Failure and Normal Persons, *Chung – Hua – I – Hsueh – Tsa – Chih – Taipei*, 72, 593-598, (1992)
- 56-MARIC, C., RYAN, G.B., ALCORN, D.: Embryonic and Postnatal Development of the Rat Renal Interstitium, *Anat Embryol-Berl*, 195, 503-514, (1997)
- 57-MOCH, H., SAUTER, G., BUCHHOLZ, N., GASSER, T.C., BUBENDORF, L., WALDMAN, F.M., MIHATSCH, M.J.: Epidermal Growth Factor Receptor Expression is Associated with Rapid Tumor

- Cell Proliferation in Renal Cell Carcinoma, *Human Pathology*, 28, 1255-1259, (1997)
- 58-MOORE, K.L.: *Clinically Oriented Anatomy*, 3. Baskı, 210-221, Williams and Wilkands, Baltimore, (1992)
- 59-MOORE, L.K., PERSAUD, T.V.N.: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 6. Baskı, 305-310, W.B. Saunders Company, Philadelphia, (1998)
- 60-MYDLO, H.J., MICHAELI, J., CARDO, C.C., GOLDENBERG, A.S., HESTON, W.D.W., FAIR, W.R.: Expression of Transforming Growth Factor – alpha and Epidermal Growth Factor Receptor Messenger RNA in Neoplastic and Nonneoplastic Human Kidney Tissue, *Cancer Research*, 49, 3407-3411, (1989)
- 61-NAKOPOULOU, L., STEFANAKI, K., BOLETIS, J., PAPADAKIS, J., KOSTAKIS, A., VOSNIDES, Gr., ZEIS, P.M.: Immunohistochemical Study of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in Various Types of Renal Injury, Neophrol Dial Transplant, 9, 764-769, (1994)
- 62-NORMAN, J., TSAU, Y.K., BACAY, A., FINE, L.G.: Epidermal Growth Factor Accelerates Functional Recovery From Ischaemic Acute Tubular Necrosis in the Rat, *Clinical Science*, 78, 445-450, (1990)
- 63-NOYAN, A.: *Fizyoloji Ders Kitabı*, 8. Baskı, 611-643, Meteksan Matbaacılık ve Teknik Ticaret A.Ş., Ankara, (1993)

- 64- ODAR, V.: Anatomi Ders Kitabı, 2, 235-259, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, (1986)
- 65- O'RAHILLY, R., MULLER, F.: Human Embryology and Teratology, 2. Baskı, 273-278, Wiley-Liss, New York, (1996)
- 66- ORELLANA, S.A., SWEENEY, W.E., NEFF, C.D., AVNER, E.D.: Epidermal Growth Factor Receptor Expression is Abnormal in Murine Polycystic Kidney, *Kidney International*, 47, 490-499, (1995)
- 67- ÖZOĞUL, C., KARAÖZ, E., ERDOĞAN, D.: Immunohistochemical Localization of Epidermal Growth Factor Receptor in Normal Mouse Tissues, *Gazi Med J*, 8, 105-109, (1997)
- 68- PETORAK, I.: Medical Embryology, 2. Baskı, 212-219, Beta Basım Dağıtım, İstanbul, (1986)
- 69- PUGH, J.L., SWEENEY, W.E., Jr. AVNER, E.D.: Tyrosine Kinase Activity of the EGF receptor in Murine Metanephric Organ Culture, *Kidney Int*, 47, 774-781, (1995)
- 70- ROBBINS, V., COTRAN, S.R., ROBBINS, L.S.: Temel Patoloji (Türkçe Çeviri), 2. Baskı, 452-468, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, (1995)
- 71- ROBBINS, S.L., KUMAR, V.: Patology (Türkçe Çeviri), 611-635, Güneş Kitabevi, Ankara, (1990)
- 72- ROSAI, J.: Surgical Pathology, 1. Cilt, 8. Baskı, 1155-1157, A Times Mirror Company Philadelphia, (1996)

- 73-ROSS, H.M., ROMRELL, J.L., KAYE, I.G.: Histology a Text and Atlas, 3. Baskı, 558-570, Williams and Wilkins, Baltimore, (1995)
- 74-RUIZ, C.D., TOMAS, R.P., CULLERE, X., DOMINGO, J.: Immunohistochemical Localization of Transforming Growth Factor – alpha and Epidermal Growth Factor Receptor in the Mesonephros and Metanephros of the Chicken, Cell Tissue Res, 271, 3-8, (1993)
- 75-RUSSO, U., DÜNDAR, O.: Glomerüler Mesangiyal Hücreler, SBAD, 9,19, 171-176, (1998)
- 76-SADLER, T.W.: Langman's Medical Embryology (Türkçe Çeviri), 7. Baskı, 260-268, Palme Yayıncılık, Ankara, (1995)
- 77-SAKURAI, H., BARROS, J.E., TSUKAMOTO, T.: An In Vitro Tubulogenesis System Using Cell Lines Derived From the Embryonic Kidney Shows Dependence on Multiple Soluble Growth Factors, Proc, Natl. Acad. Sci., 4, 12, 6279-6284, (1997)
- 78-SALIDO, E.C., BARAJAC, L., LECHAGO, J.: Immunohistochemical Localization of Epidermal Growth Factor in Mouse Kidney, The Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 34, 1155-1160, (1986)
- 79-SALIDO,E.C., LAKSHMANAN, J., FISHER, D.A.: Expression of Epidermal Growth Factor in the Rat Kidney, Histochemistry, 96, 65-72, (1991)

- 80- SARGENT, E.R., GOMELLA, L.G., BELLDEGRUN, A.:  
Epidermal Growth Factor Receptor Gene Expression in Normal  
Human Kidney and Renal Cell Carcinoma, *The Journal of  
Urology*, 142, 1364-1367, (1989)
- 81- SAVAGE, C.R., INGANI, T., COHEN, S.: The primary Structure  
of Biological Chemistry of EGF, *The Journal of Biological  
Chemistry*, 274, 7612-7621, (1972)
- 82- SNELL, R.S.: Klinik Anatomi (Türkçe Çeviri), 5. Baskı, 224-226,  
Nobel Tıp Kitabevi Ltd. Şti., İstanbul, (1995)
- 83- SPORN, M.B., ROBERTS, A.B.: Autocrine Growth Factors and  
Cancer, *Nature*, 313, 745-747, (1985)
- 84- ŞİMŞEK, E.: Patoloji, 112-128, Ak Ofset Matbaacılık, Kayseri,  
(1992)
- 85- TACHIBANA, T., OGAWA, K., TANIGUCHI, K.:  
Immunohistochemical and Morphometric Studied on the  
Development of Renin Immunoreactive Cells in the Rat Kidney,  
*Jikken Dobutsu*, 41, 471-480, (1992)
- 86- TOBACK, F.G.: Regeneration After Acute Tubular Necrosis,  
*Kidney International*, 41, 226-246, (1992)
- 87- VICANEK, C., FERRETTI, E., GOODYER, C.: Regulation of  
Renal EGF Receptor Expression is Normal in Denys-Drash  
Syndrome, *Kidney International*, 52, 614-619, (1997)

- 88- WILLIAMS, P.L., WARWICK, R., DAYSON, M.: Gray's Anatomy, 37. Baskı, 1398-1400, Churchill Livingstone Langman Group UK Ltd., (1989)
- 89- YAMAN, S., GOGUŞ, O., MÜFTÜOĞLU, Z.Y.: Üroloji, 1. Baskı, 1-36, Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara, (1990)
- 90- YILDIRIM, M.: İnsan Anatomisi, 2. Baskı, 170-172, Beta Basım Yayım, İstanbul, (1996)
- 91- YOSHIDA, K., HOSOYA, Y., SUMI, S.: Studies of the Expression of Epidermal Growth Factor Receptor in Human Renal Cell Carcinoma, Oncology, 54, 220-225, (1997)
- 92- YOSHIDA, K., TOSAKA, A., TAKEUCHI, S.: Epidermal Growth Factor Receptor Content in Human Renal Cell Carcinoma, Cancer, 73, 1913,1921, (1994)
- 93- YOSHIOKA, K., TAKEMURA, T., MURAKAMI, K.: Identafication of Epidermal Growth Factor and its Receptor in the Human Glomerulus, Laboratory Investigation, 63, 189-196, (1990)



## IX. ÖZGEÇMİŞ

1965 yılında Şereflikoçhisar'da doğdum. İlköğrenimimi Ankara'da yaptım. Adana Laboratuvar Sağlık Meslek Lisesi'ni 1984'te bitirdim.

1984-1988 yıllarında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'nde, 1988-1989 arasında Ankara Numune Hastanesi'nde laborant olarak çalıştım.

Kamu görevi yaptığım sırada; 1989'da Hacettepe Üniversitesi Sağlık İdaresi Yüksekokulunu bitirdim. 1992'de Gevher Nesibe Sağlık Eğitim Enstitüsündeki öğrenimimi tamamladım ve aynı yıl Turhal Sağlık Meslek Lisesi'ne, daha sonra Delice Sağlık Meslek Lisesi'ne meslek dersleri öğretmeni olarak atandım.

Delice Sağlık Meslek Lisesi'nde öğretmenliğim sürmektedir.

Sebahat Ekinci