



JUNQUEIRA

Temel Histoloji

Konu ve Atlas

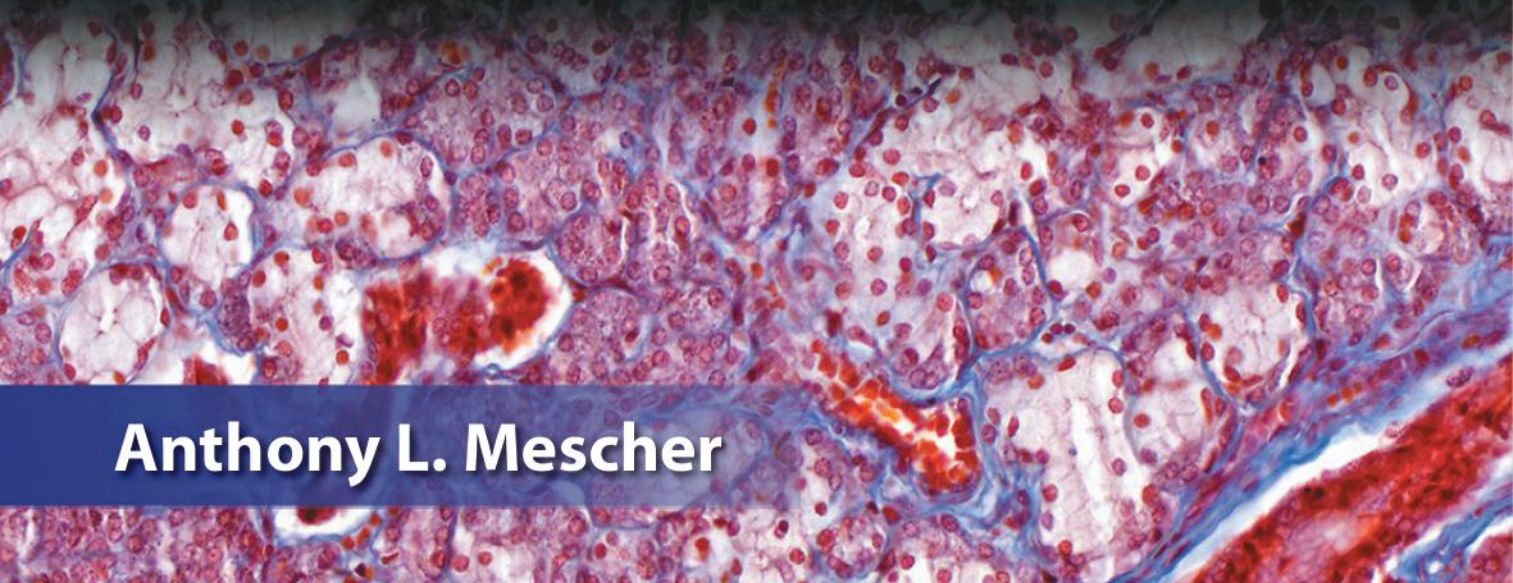
Çeviri Editörleri

Seyhun Solakoğlu

Aslı Erdoğan

Hasan Serdar Mutlu

Ondördüncü Baskı



Anthony L. Mescher



GÜNEŞ TIP
KİTAPEVLERİ



LANGE®

ONDÖRDÜNCÜ BASKI

Junqueira

Temel Histoloji

KONU VE ATLAS

Anthony L. Mescher, PhD

Anatomi ve Hücre Biyolojisi Profesörü
Indiana University School of Medicine
Bloomington, Indiana

Çeviri Editörleri

Seyhun Solakoğlu

Aslı Erdoğan

Hasan Serdar Mutlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Junqueira Temel Histoloji Konu ve Atlas

Türkçe Telif Hakları 2019

ISBN: 978-975-277-699-9

Orijinal Adı: Junqueira Basic Histology Text and Atlas

Yayınevi: McGraw-Hill

Yazarlar: Anthony L. Mescher

Çeviri Editörleri: Seyhun Solakoğlu, Aslı Erdoğan, Hasan Serdar Mutlu

Orijinal ISBN: 978-0-07-184270-5

Kitabın 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince (kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik v.b.'ler kopya edilemez) tüm hakları Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.'ne aittir.

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Dizgi-Düzenleme: Ümit Saçı

Kapak Uyarlama: İhsan Ağın

Baskı: Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.

İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A Ostim/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

Sertifika No: 13987

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com

İçindekiler

ÖNEMLİ ÖZELLİKLER VI | ÖNSÖZ IX | TEŞEKKÜR XI | ÇEVİRİ EDITÖRLERİNİN ÖNSÖZÜ XIII | ÇEVİRİ KURULU XV

1 Histoloji ve Çalışma Yöntemleri 1

Gamze Tanrıverdi, Hasan Serdar Mutlu

- Dokuların Hazırlanması 1
- Işık Mikroskobu 4
- Elektron Mikroskobu 8
- Otoradyografi 9
- Hücre ve Doku Kültürü 10
- Enzim Histokimyası 10
- Özgül Moleküllerin Görüntülenmesi 10
- Doku Kesitlerinde Görülen Yapıların Yorumu 14
- Önemli Noktaların Özeti 15
- Bilgimizi Sinayalım 16

2 Sitoplazma 17

Elif Güzel, Tuğba Ekiz, Aslı Erdoğan

- Hücre Farklılaşması 17
- Plazma Zarı 17
- Sitoplazma Organelleri 27
- Hücre İskeleti 42
- İnklüzyonlar 47
- Önemli Noktaların Özeti 51
- Bilgimizi Sinayalım 52

3 Çekirdek 53

Aslı Erdoğan, Hasan Serdar Mutlu

- Çekirdeğin Bileşenleri 53
- Hücre Döngüsü 58
- Mitoz 61
- Kök Hücre ve Doku Yenilenmesi 65
- Mayoz 65
- Apoptoz 67
- Önemli Noktaların Özeti 69
- Bilgimizi Sinayalım 70

4 Epitel Dokusu 71

Hasan Serdar Mutlu, Aslı Erdoğan

- Epitel Hücrelerinin Belirleyici Özellikleri 71
- Apikal Hücre Yüzeyi Özelleşmeleri 77
- Epitel Tipleri 80
- Epitelden Madde Geçişi 88
- Epitel Hücrelerinin Yenilenmesi 88
- Önemli Noktaların Özeti 90
- Bilgimizi Sinayalım 93

5 Bağ Dokusu 96

Tuğba Kotil, Aslı Erdoğan

- Bağ Dokusunun Hücreleri 96
- Lifler 103
- Ara Madde 111
- Bağ Dokusu Tipleri 114
- Önemli Noktaların Özeti 119
- Bilgimizi Sinayalım 120

6 Yağ Dokusu 122

Canan Hürdağ, Aslı Erdoğan

- Beyaz Yağ Dokusu 122
- Kahverengi Yağ Dokusu 126
- Önemli Noktaların Özeti 127
- Bilgimizi Sinayalım 128

7 Kıkırdak 129

Canan Hürdağ, Hasan Serdar Mutlu

- Hyalin Kıkırdak 129
- Elastik Kıkırdak 133
- Fibröz Kıkırdak 134
- Kıkırdak Oluşumu, Büyümesi ve Onarımı 134
- Önemli Noktaların Özeti 136
- Bilgimizi Sinayalım 136

8 Kemik 138

Meral Koyutürk, Hasan Serdar Mutlu

- Kemik Hücreleri 138
- Kemik Matriksi 143
- Periosteum ve Endosteum 143
- Kemik Türleri 143
- Osteogenez 148
- Kemik Büyümesi, Yeniden Şekillenmesi ve Onarımı 152
- Kemiğin Metabolik Rolü 153
- Eklemler 155
- Önemli Noktaların Özeti 158
- Bilgimizi Sinayalım 159

9 Sinir Dokusu ve Sinir Sistemi 161

Aslı Erdoğan, Hasan Serdar Mutlu

- Sinir Dokusu Gelişimi 161
- Nöronlar 163
- Glia Hücreleri ve Nöron Aktivitesi 168
- Merkezi Sinir Sistemi 175

Periferik Sinir Sistemi	182
Sinir Dokusunun Plastisitesi ve Yenilenmesi	187
Önemli Noktaların Özeti	190
Bilgimizi Sınayalım	191

10 Kas Dokusu 193

Ünal Uslu, Aslı Erdoğan

İskelet Kası	193
Kalp Kası	207
Düz Kas	208
Kas Dokusunun Yenilenmesi	213
Önemli Noktaların Özeti	213
Bilgimizi Sınayalım	214

11 Dolaşım Sistemi 215

Elif Kervancıoğlu, Hasan Serdar Mutlu

Kalp	215
Damar Duvarını Oluşturan Dokular	219
Damarlar	220
Lenfatik Damar Sistemi	231
Önemli Noktaların Özeti	235
Bilgimizi Sınayalım	235

12 Kan 237

İlkay Özdemir, Aslı Erdoğan

Plazma Bileşenleri	237
Kan Hücreleri	239
Önemli Noktaların Özeti	250
Bilgimizi Sınayalım	252

13 Kan Yapımı 254

İlkay Özdemir, Hasan Serdar Mutlu

Kök Hücre, Büyüme Faktörleri Ve Farklılaşma	254
Kemik İliği	255
Eritrositlerin Olgunlaşması	258
Granülositlerin Olgunlaşması	260
Agranülositlerin Olgunlaşması	263
Trombositlerin Kökeni	263
Önemli Noktaların Özeti	265
Bilgimizi Sınayalım	265

14 Başıklık Sistemi ve Lenfoid Organlar 267

Elif Güzel, Aslı Gümüşel, Aslı Erdoğan

Doğmalık ve Edinsel Başıklık	267
Sitokinler	269
Antijenler ve Antikorlar	270
Antijen Sunumu	271
Edinsel Başıklık Hücreleri	273
Timus	276
Mukoza İle İlişkili Lenfoid Doku	281

Lenf Düşümleri	282
Dalak	286
Önemli Noktaların Özeti	293
Bilgimizi Sınayalım	294

15 Sindirim Kanalı 295

Hasan Serdar Mutlu, Aslı Erdoğan

Sindirim Kanalı'nın Genel Yapısı	295
Ağız Boşluğu	298
Özofagus	305
Mide	307
İnce Bağırsak	314
Kalın Bağırsak	318
Önemli Noktaların Özeti	326
Bilgimizi Sınayalım	328

16 Sindirim Kanalı ile İlişkili Organlar 329

Başak Işıldar, Hasan Serdar Mutlu

Tükürük Bezleri	329
Pankreas	332
Karaciğer	335
Safra Yolu ve Safra Kesesi	345
Önemli Noktaların Özeti	346
Bilgimizi Sınayalım	348

17 Solunum Sistemi 349

Ünal Uslu, Aslı Erdoğan

Burun Boşlukları	349
Farinks	352
Larinks	352
Trakea	354
Bronş Ağacı ve Akciğer	354
Akciğer Damarlanması ve Sinirler	366
Plevra	368
Solunum Hareketleri	368
Önemli Noktaların Özeti	369
Bilgimizi Sınayalım	369

18 Deri 371

Başak Işıldar, Aslı Erdoğan

Epidermis	372
Dermis	378
Deri Altı Dokusu	381
Duyu Reseptörleri	381
Kıllar	383
Tırnaklar	384
Deri Bezleri	385
Deri Onarımı	388
Önemli Noktaların Özeti	391
Bilgimizi Sınayalım	391

19 Üriner Sistem 393

Serbay Özkan, Hasan Serdar Mutlu

- Böbrekler 393
- Kan Dolaşımı 394
- Böbrek İşlevi: Süzme, Salgılama, Geri Emilim 395
- Üreterler, İdrar Kesesi ve Üretra 406
- Önemli Noktaların Özeti 411
- Bilgimizi Sınayalım 412

20 Endokrin Bezler 413

Elif Kervancıoğlu, Aslı Erdoğan

- Hipofiz (Pituiter Bez) 413
- Adrenal Bezler 423
- Pankreas Adacıkları 427
- Diffüz Nöroendokrin Sistem 429
- Tiroid Bezi 429
- Paratiroid Bezleri 432
- Epifiz (Pineal Bez) 434
- Önemli Noktaların Özeti 437
- Bilgimizi Sınayalım 437

21 Erkek Üreme Sistemi 439

Serbay Özkan, Hasan Serdar Mutlu

- Testisler 439
- Testis İçi Kanallar 449
- Genital Boşaltım Kanalları 450
- Yardımcı Bezler 451
- Penis 456
- Önemli Noktaların Özeti 457
- Bilgimizi Sınayalım 459

22 Dişi Üreme Sistemi 460

Tuğba Kotil, Hasan Serdar Mutlu

- Ovaryumlar 460
- Fallop Tüpleri 470
- Fertilizasyonun Ana Olayları 471
- Uterus 471
- Embriyonik İmplantasyon, Desidua ve Plasenta 478
- Serviks 482
- Vajina 483
- Dış Genital Organlar 483
- Meme Bezleri 483
- Önemli Noktaların Özeti 488
- Bilgimizi Sınayalım 489

23 Göz ve Kulak: Özel Duyu Organları 490

Aslı Erdoğan, Hasan Serdar Mutlu

- Gözler: Fotoreseptör Sistemi 490
- Kulaklar: Vestibulooditör Sistem 509
- Önemli Noktaların Özeti 522
- Bilgilerimizi Sınayalım 522

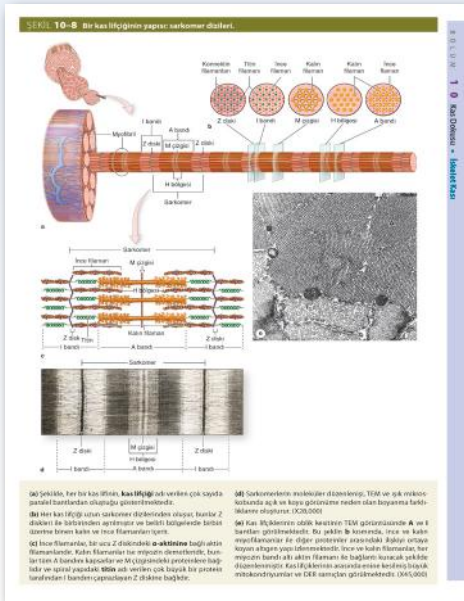
EK 525

ŞEKİL ALTLARININ KAYNAKLARI 527

İNDEKS 529

Junqueira Temel Histoloji'nin Önemli Özellikleri, On Dördüncü Baskı:

- **Otuz yılı aşkın süredir** tıbbi histolojinin anlaşılmasında en yetkili, kapsamlı ve etkili yaklaşım olarak **tanınmaktadır**.
- Hücre ve doku yapısı arasındaki ilişkiyi ve bunların insan vücudundaki işlevlerini açıklama özelliği açısından **rakipsizdir**.
- Her başlık, en son araştırma ve gelişmelere göre **güncellenmiştir**.
- Her bölüme yeni eklenen **Klinikle İlişkili Bilgi** kısımları konuyla ilgili klinik bağlantıyı kurmaktadır.



1,500'ün üzerinde resimle önemli kavramlar canlandırılmaktadır

- **Yeni tasarımla** birlikte her hücre ve dokunun renkli mikrofğrafının yanısıra her şekil ve tabloda dolgu rengi bulunmaktadır.
- **Şekillerin altındaki açıklayıcı bilgiler** her başlığın önemli noktalarına kolay erişimi sağlamak ve konuyu özetlemektedir.
- **Yazar Anthony L. Mescher, Ph. D.** tıp öğrencilerine hücre biyolojisi ve histoloji anlatımı konusunda 30 yılı aşkın deneyime sahiptir.
- Her bölümün sonundaki **Önemli Noktaların Özeti** kısımlarında konu kısaca gözden geçirilmekte ve ana noktalar kısaca sıralanmaktadır.
- **Çok sayıda yeni tablo** her histolojik başlık ile ilgili sistemin fizyolojik yönünü anlamaya yardımcı olmaktadır.
- Her bölümde **yeni, ayrıntılı içerik tablosu** bulunmaktadır.

Önsöz

Junqueira Temel Histoloji, 14. baskısıyla da insan dokusunun yapısı ve işlevi üzerine **kısa ama kapsamlı** bilginin önde gelen kaynağı olmaya devam etmektedir. Bu eğitim kaynağı 45 yılı aşkın süredir **hücre biyolojisi ve histoloji, biyokimya ve fizyoloji** alanındaki önemli bilgileri birleştirip, öz ve düzenli bir biçimde sunarak öğrencilerin gereksinimini karşılamakta ve daha sonraki sınıflarda görülecek olan **patoloji** çalışmaları için mükemmel bir temel oluşturmaktadır. Metin, özellikle tıp ve sağlıkla ilgili diğer alanlardaki öğrenciler için ve ayrıca doku biyolojisi ile ilgili ileri düzeydeki lisans dersleri için hazırlanmıştır. Hem öğrencilere hem de eğitmenlere benzer şekilde hitap etmesinin ve sağladığı yararın bir sonucu olarak *Junqueira Temel Histoloji* tüm dünyada yaklaşık bir düzine farklı dile çevrilmiştir.

Bu baskıda çoktan seçmeli sorulardan oluşan yeni Bilgileri Sinama bölümü yer almaktadır. Bu bölüm, okurların edindikleri bilgileri ne düzeyde kavradığını ölçebilmesini sağlayan önemli bir içerik sunmaktadır. Tüm konuları kapsayan bu sorularda temel bilimlerin klinik alandaki karşılığını kavramaya yönelik klinik bilgiler ve olgular ABD Ulusal Tıp Sınavları Kurulu'nun önerdiği biçimde sunulmaktadır. Bu son baskıda, öğrencilerin yüksek öncelikli ya da daha az önem taşıyan bilgilerin neler olduğunu anlamalarını kolaylaştırmak üzere Önemli Kavramların Özeti şeklinde bir bölüm daha yer almaktadır. Bölümlerin sonunda yer alan Özet Tabloları da önemli bilgileri derleyerek etkin öğrenmeyi daha da kolaylaştırmaktadır.

Her bölüm yeniden gözden geçirilerek kısaltılırken, belli başlıkların kapsamı gerektiği şekilde genişletilmiştir. Modern sayfa tasarımı çalışmayı kolaylaştırmaktadır. Her bölüm içine yerleştirilen çok sayıda kısa paragrafta verilen bilginin tıpta nasıl kullanılabileceği gösterilmekte ve öğrenilenlerle ilişkisi vurgulanmaktadır.

Öğrenmeyi kolaylaştırmak ve ilgili konuyu tamamlamak üzere her bölümde ek olarak yeni çizim ve şekiller yer almaktadır. Metin içinde kullanılan McGraw Hill tıbbi çizimleri, metnin elektronik sürümündeki çok sayıda animasyon ile desteklenmektedir ve bu uygulama, benzer tıbbi ders kitapları içinde en faydalı, kapsamlı ve ilgi çekici olanıdır. Kitaptaki

elektron ve ışık mikroyrafları gereken yerlerde değiştirilmiş ve öğrencilerin kendi preparat veya bilgisayar slaytlarıyla birbir uyumlu olacak şekilde **hücre, doku ve organ yapılarının eksiksiz atlasını** oluşturmaları sağlanmıştır. İnsan doku ve organlarının tamamına ait 150'nin üstünde preparat içeren **sanal bir mikroskop** <http://medsci.indiana.edu/junqueira/virtual/junqueira.htm> adresinde yer almaktadır.

Önceki baskıda olduğu gibi, kitap **düzenleniş şekliyle** öğrenmeyi kolaylaştırmaktadır:

- İlk bölüm, hücre ve doku yapılarıyla nasıl çalışıldığını gözden geçirmektedir.
- Sonrasındaki iki bölüm, insan hücre sitoplazmasının ve çekirdeğinin yapısal ve işlevsel düzenlenişini özetlemektedir.
- Sonraki yedi bölüm, organlarımızı oluşturan dört temel dokuyu kapsamaktadır: epitel, bağ dokusu (ve tipleri), sinir dokusu ve kas.
- Kalan diğer bölümler, bu dokuların, vücudun her bir organ sistemindeki düzenini ve işlevsel önemini açıklamakta ve son bölüm, göz ve kulaktaki hücrelerin güncel değerlendirmesini yapmaktadır.

Öğrencilerin *Junqueira Temel Histoloji* kitabındaki konuları gözden geçirmesi ve hızlı özümsemesi için McGraw Hill Anthony Mescher tarafından düzenlenmiş olan 200 adet renkli *Temel Histoloji Çalışma Kartları* seti hazırlamıştır. Her kartta temel yapılar yer almakta ve önemli bileşenlerin özeti ile klinik yorumu belirtilmektedir. Kartlar hem gerçek olarak hem de akıllı telefon, tablet veya bilgisayarda kullanım için sanal uygulama seklindedir.

Bu yeni özelliklerle birlikte *Junqueira Temel Histoloji* eminim ki histolojide kullanılan eğitim kaynaklarının en faydalı ve en çok kullanılanlarından biri olmaya devam edecektir. Okurlarımızın, kitapla ilgili düşünce ve yorumlarını bizlerle paylaşmasını beklediğimizi belirtmek isteriz.

Anthony L. Mescher
mescher@indiana.edu

Teşekkür

İndiana Üniversitesi'nde 30 yılı aşkın süredir birlikte histoloji çalıştığım ve temel kavramların etkili bir biçimde nasıl sunulacağını öğrendiğim öğrencilerime teşekkür etmek istiyorum.

Emekleri, bir klasik haline gelen bu kitabın kapsamını ve güncelliğini korumasına büyük katkıda bulundu. Bu son baskıda Sue Childress, preparat hazırlamada ve Dr. Mark Braun bu histolojik preparatların sanal mikroskopta gösterilmesinde paha biçilemez yardımlarda bulundu.

Bu baskıdaki önemli bir değişiklik, her bölümün sonuna eklenen sınav soruları oldu. Bu soruların çoğu benim verdiğim kurslarda kullanılmıştır, ancak bir bölümü ABD Tıp Lisans Sınavına hazırlanan öğrenciler için McGraw-Hill/Lange tarafından basılan çok sayıdaki mükemmel derleme kitaplarından değiştirilerek alınmıştır. Bunlar arasında Douglas Paulsen'in *Histology and Cell Biology: Examination and Board Review*; Harold Sheedlo'nun *USMLE Road Map:*

Histology; ve Robert Klein and George Enders'in *Anatomy, Histology, & Cell Biology: PreTest Self- Assessment & Review* kitapları yer almaktadır. Bunlar gibi çok değerli kaynaklardan alınarak burada kullanılan sorular için müteşekkirim. Öğrencilerin söz konusu kaynaklara da başvurmasını öneririm.

Değerli bilgilerini ya da orijinal fotoğrafları paylaşan tüm dünyadan çok sayıda diğer bilimsel uzmanların sağladıkları katkı için kendilerine ilgili şekillerin altındaki açıklamada ayrıca teşekkür edilmiştir. Kitabı geliştirmek için değerli önerilerde bulunan Amerika Birleşik Devletleri, Arjantin, Kanada, İran, İrlanda, İtalya, Pakistan ve Suriye'den, tüm öğretmen ve öğrenci arkadaşlarıma teşekkür ederim. Son olarak, McGraw-Hill Medical'in çalışanlarına, özellikle redaktörler Michael Weitz ve Brian Kearns'a, emekleriyle *Junqueira Temel Histoloji* kitabının bu yeni baskısının yayınlanabilmesini sağladıkları için teşekkür ederim.

Çeviri Editörlerinin Önsözü

Günümüzde bilimin her alanında kaydedilen hızlı gelişme, edinilmiş bilgilerin de çok hızlı bir biçimde güncellenmesini zorunlu kılıyor. Bu güncelleme, bir yanda daha önce bilinmeyen soruları yanıtlamamızı sağlarken, kimi zaman bildiğimizi düşündüğümüz yanıtların değişmesini de zorunlu kılıyor. Bu açıdan bilim kurumlarında yürütülen eğitimin tüm basamaklarında, kullanılan kaynakların bilimsel yöntemler ışığında elde edilmiş ve en az bunun kadar önemlisi, güncel olan bilgileri içermesi çok büyük bir önem taşıyor.

Temel Histoloji'nin Türkçe'ye kazandırılan ilk çevirisinden bu yana geçen sürede morfoloji bilgilerimiz moleküler biyoloji alanında kaydedilen ilerleme ile büyük ölçüde desteklendi. Bu destek sayesinde artık morfolojik yapı özelliklerinin moleküler ve işlevsel karşılığını anlamak ve açıklamak çok daha kolay hale geldi. Bu ilerlemeye koşut olarak, Temel

Histoloji de bir önceki baskısına kıyasla önemli değişiklikler içeriyor. Temel Histoloji'nin on dördüncü baskısı, temel bilimlerin ürettiği bilgileri klinikle harmanlayan içeriği ve açıklayıcı şekilleriyle öne çıkıyor. Bu özellik, tıp diline sadık kalmaya özen gösterilerek dilimize kazandırılan Junqueira Temel Histoloji'nin önemli bir kaynak olma niteliğini pekiştiriyor. Bölüm sonlarına eklenen sorular ise kitapta sunulan bilgilerin daha kalıcı olmasına katkı sağlıyor. Tüm bu özellikleriyle Temel Histoloji'nin, bilgisini ve emeğini tüm yaşamlara hakça dağıtacak fikri hür, irfanı hür, vicdanı hür hekimlerin yeşermesine katkı sağlayacak bir damla olabilmesi dileğiyle.

Seyhun Solakoğlu
Aslı Erdoğan
Hasan Serdar Mutlu

Teşekkür

Junqueira Temel Histoloji kitabının son basımı da dahil olmak üzere Türkçe kaynak dağarcığında yer almasını sağlayan tüm meslektaşlarımıza ve Güneş Tıp Kitabevleri yöneticisi Murat Yılmaz başta olmak üzere, İhsan Ağın ve Ümit Saçı'ya şükranlarımızı sunarız.

Çeviri Kurulu

Tuğba EKİZ

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*

Aslı ERDOĞAN

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*

Aslı GÜMÜŞEL

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*

Canan HÜRDAĞ

*Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*

Başak IŞILDAR

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*

Elif KERVANCIOĞLU

*Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*

Tuğba KOTİL

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*

Meral KOYUTÜRK

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*

Elif GÜZEL MEYDANLI

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*

Hasan Serdar MUTLU

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*

İlkay ÖZDEMİR

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*

Serbay ÖZKAN

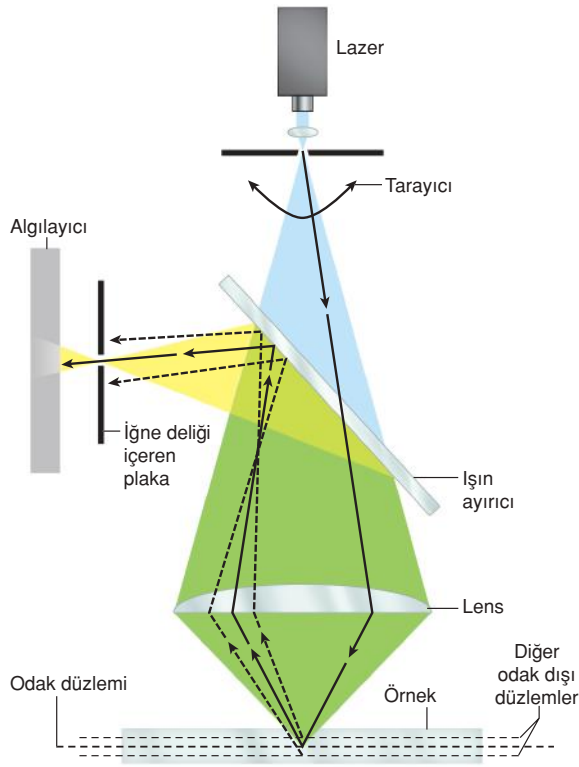
*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*

Gamze TANRIVERDİ

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*

Ünal USLU

*Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı*

ŞEKİL 1-6 Konfokal mikroskobun çalışma ilkesi.

Bir kesit düzleminde gelen küçük noktasal bir ışık iğne deliğinden geçip algılayıcıya ulaşsa da, diğer düzlemlerden gelen ışık demetleri bir perdeyle engellenir. Böylece, her seferinde çok ince bir düzlem odaklanır. Çizimde konfokal mikroskobunun basit şeması gösterilmektedir. Bir lazer kaynağından gelen ışık örneğe çarpar ve yansıtılır. Bir ışın ayırıcı yansıyan ışığı, iğne deliğine ve algılayıcıya yönlendirir. Örneğin odaklanan düzlemin altında ya da üstünde kalan kısımlarından gelen ışık bir perde ile bloklanır. Lazer örneği tarar ve böylece örneğe ait daha geniş alanlar incelenebilir.

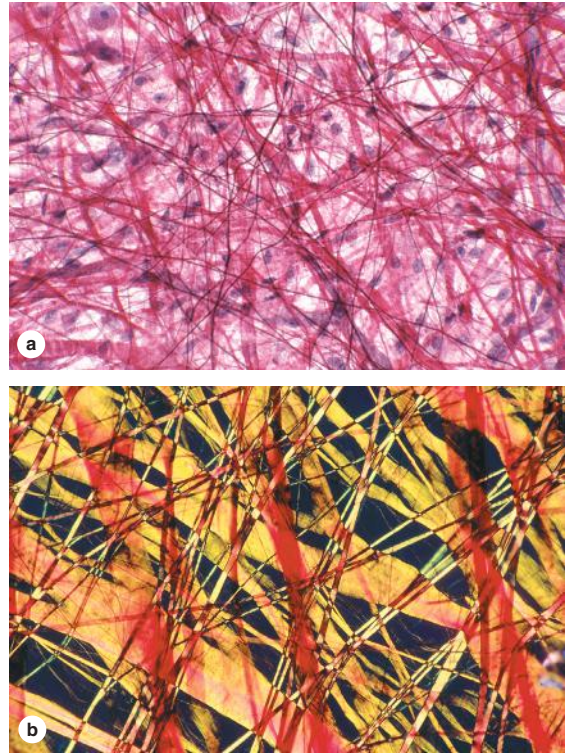
Işık örneğe çarpar ve yansıtılır. Bir ışın ayırıcı yansıyan ışığı, iğne deliğine ve algılayıcıya yönlendirir. Örneğin odaklanan düzlemin altında ya da üstünde kalan kısımlarından gelen ışık bir perde ile engellenir. Lazer örneği tarar ve böylece örneğe ait daha geniş alanlar incelenebilir. Konfokal mikroskop, (1) lazer gibi yüksek şiddette küçük noktasal bir ışık kaynağı kullanılması ile yüksek çözme gücü ve net odaklama sağlayarak ve (2), görüntü algılayıcı önünde iğne deliği büyüklüğünde açıklığı olan bir plaka ile bu sorunların önüne geçer. Noktasal ışık kaynağı, merceğin odak noktası ve algılayıcının iğne deliğinin tümü optik olarak birleştirilir ya da odak düzleminde (konfokal) birbirleri ile hizalanır ve odaklanamayan ışık iğne deliği içerisinde geçemez. Bu, odaklanan nesnenin çözünürlüğünü çok büyük ölçüde artırır ve örnek bileşenlerine ait yer belirlenimin, aydınlık-alan mikroskobuna kıyasla çok daha hassas yapılabilmesine olanak sağlar.

Konfokal mikroskoplar, aydınlatma noktasını örneğin içerisinde otomatik olarak ve hızlıca değiştirebilen ve bilgisayarla kontrol edilen bir ayna sistemi (ışın ayırıcı) içerirler.

Sayısal görüntüler, çok ince bir odak düzlemi üzerinde, 'optik kesitler' oluşturmak üzere birbirinden bağımsız çok sayıda noktalar olarak pozlanırlar. Örneğin bir uçtan diğerine, bir seri odak düzlemi üzerinde bu optik bölümlerin oluşturulması, görüntünün dijital olarak 3D yapısının yeniden oluşturulmasına olanak verir.

Polarize (Kutuplaştırıcı) Işık Mikroskobu

Polarize ışık mikroskobu iyi organize olmuş altbirimlerden yapılabılır ya da boyanmamış yapıların tanınmasına olanak sağlar. Normal ışığın polarize filtrelerin içerisinde geçişi yalnızca tek bir doğrultuda bir titreşim meydana getirir. Eğer mikroskopta birinci filtrenin üzerine, ana eksenine birinci filtrenin eksenine dik olacak şekilde ikinci bir filtre konulursa, hiç ışık geçemez. Yönelimli makromoleküller içeren doku yapısı eğer iki polarize (kutuplaşmış) filtre arasına yerleştirilirse, bunların tekrarlı yapısı kutuplaştırıcıdan çıkan ışığın eksenini döndürür ve bu yapılar karanlık bir arka plan üzerinde parlak yapılar olarak görünürler (Şekil 1-7). Polari-

ŞEKİL 1-7 Aydınlık alan ve polarize ışık mikroskoplarında dokunun görünüşü.

Polarize ışık mikroskobu sadece yineleyen, periyodik makromoleküler yapılara sahip materyalin görüntüsünü oluşturabilir; bu özelliğe sahip olmayan yapılar görünmez. Lam üzerine alınan ince ve kesilmemiş mezenter parçaları kırmızı pikrosiriyus, orsein ve hematoksin ile boyanmış ve aydınlık alan (a) ve polarize (b) mikroskoplarla incelenmiştir.

(a) Aydınlık-alan mikroskobu ile kolajen lifler kırmızı, ince elastik lifler ve hücre çekirdekleri daha koyu renk izlenmektedir.

(b) Polarize mikroskop ile sadece kolajen lifler görülebilir ve bunlar yoğun sarı ve turuncu çiftkırılım gösterirler (a: X40; b: X100).

bölümüne karşı farklı antikorlar geliştirir ve her bir klon izole edilebilir ve ayrı şekilde kültüre edilebilir; böylelikle α proteinine karşı farklı antikorlar ayrı ayrı toplanabilir. Bu antikorların her biri bir **monoklonal antikor**dur. Poliklonal antikor yerine monoklonal antikor kullanmanın bir avantajı, oldukça özgül olanların seçilebilmesi ve araştırılan proteine benzer olan diğer proteinlere daha zayıf ve özgül olmayan biçimde bağlanırken, ilgili proteine daha güçlü bağlanmanın sağlanmasıdır.

İmmünohistokimya araştırılan proteini içerdiği düşünülen doku kesiti bu proteine karşı işaretli antikor içeren bir çözeltiyle inkübe edilir. Antikor özgül olarak doku veya hücrede yer alan proteine bağlanır, sonra antikoru işaretlenme biçimine bağlı olarak ya ışık ya da elektron mikroskobu ile işaretlenme görülebilir. Antikorlar sık olarak histokimyasal tarama için floresan bileşiklerle, peroksidadla veya alkali fosfatazla ya da TEM için elektron-yoğun altın parçacıklarıyla işaretlenirler.

İmmünohistokimya dolaysız ve dolaylı yöntemler bulunur (Şekil 1-11). Dolaysız yöntem etiketlenmiş antikoru (ya monoklonal ya da poliklonal) ilgili proteine bağlanmasını içerir.

Dolaylı immünohistokimya iki antikoru ardışık olarak uygulanmasını ve yıkama aşamalarını içerir. Özgül olarak proteine bağlanan (primer) antikor işaretlenmez. Saptanabilir sinyal, primer antikoru elde edildiği kaynaktan farklı ("yabancı"), başka bir hayvandan elde edilen **sekonder antikor** üzerine bağlanmış durumdadır. Örneğin, fare lenfositleri tarafından yapılan primer antikorlar (çoğunlukla monoklonal antikorlar gibi), fare immünglobulinleri enjekte edilmiş tavşan ya da keçi antikorları tarafından özgül olarak tanınır ve bağlanırlar.

Dolaylı yöntem araştırmalarda ve patolojik testlerde daha yaygın şekilde kullanılır çünkü görülebilir sinyali arttıran fazladan antikor bağlayıcı ara basamaklar sayesinde daha duyarlıdır. Dahası, aynı şekilde hazırlanan işaretli sekonder antikor, farklı primer antikorlar (farklı antijenler için özgül) ile yapılan çalışmalarda, aynı kesitlerde kullanılabilir. Elde edilen sinyalleri arttırmak için kullanılan biotin-avidin tekniği gibi diğer ara moleküllerin kullanılmasını içeren başka dolaylı yöntemler de vardır.

Dolaylı immünohistokimya yöntemine ait örnekler Şekil 1-12'de gösterilmiştir, kültürdeki hücrelerde veya dokuların kesilmesinden sonra, ışık mikroskobu ve TEM için bu yöntemin kullanımı gösterilmektedir.

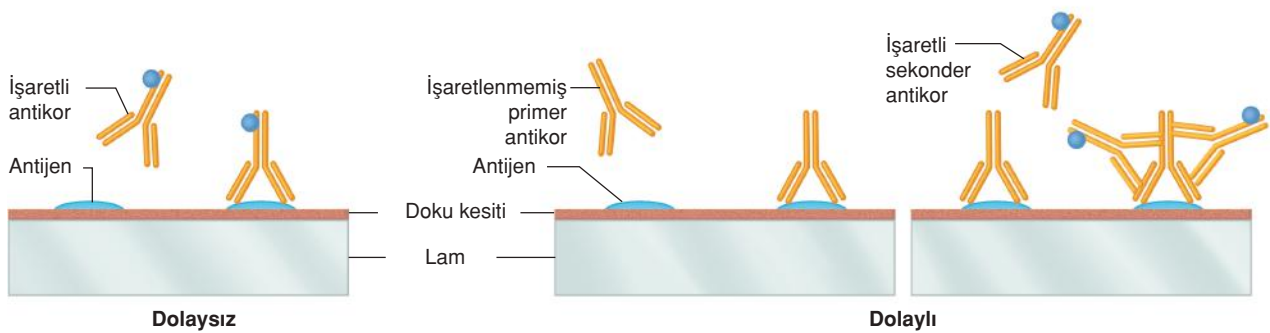
>> KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

Birçok kanser hücresi de dahil olmak üzere, bazı hastalıklarda hücreler sık olarak patolojik durumlarına özgül proteinler üretirler, bundan dolayı, immünohistokimya patologlar tarafından belli tümör tipleri ve virüsle enfekte hücreleri içeren birçok hastalığın teşhisinde kullanılabilir. Tablo 1-1 klinikte rutin olarak kullanılan immünohistokimyasal uygulamaları göstermektedir.

Hibridizasyon Teknikleri

Hibridizasyon dizilerin birbirinin tamamlayıcısı olduğu iki nükleik asit dizisi arasındaki özgül bağlanmayı ifade eder. Nükleotid dizilerindeki benzerlikler ne denli fazlaysa, tamamlayıcı dizilerin "hibrid" çift - dizi molekülleri oluşturmaları o kadar kolaylaşır. Kontrollü koşullar altında gerçekleştirilen hibridizasyon gen veya RNA dizilerinin özgül olarak saptanmasına olanak verir. Bu tamamlayıcı nükleik

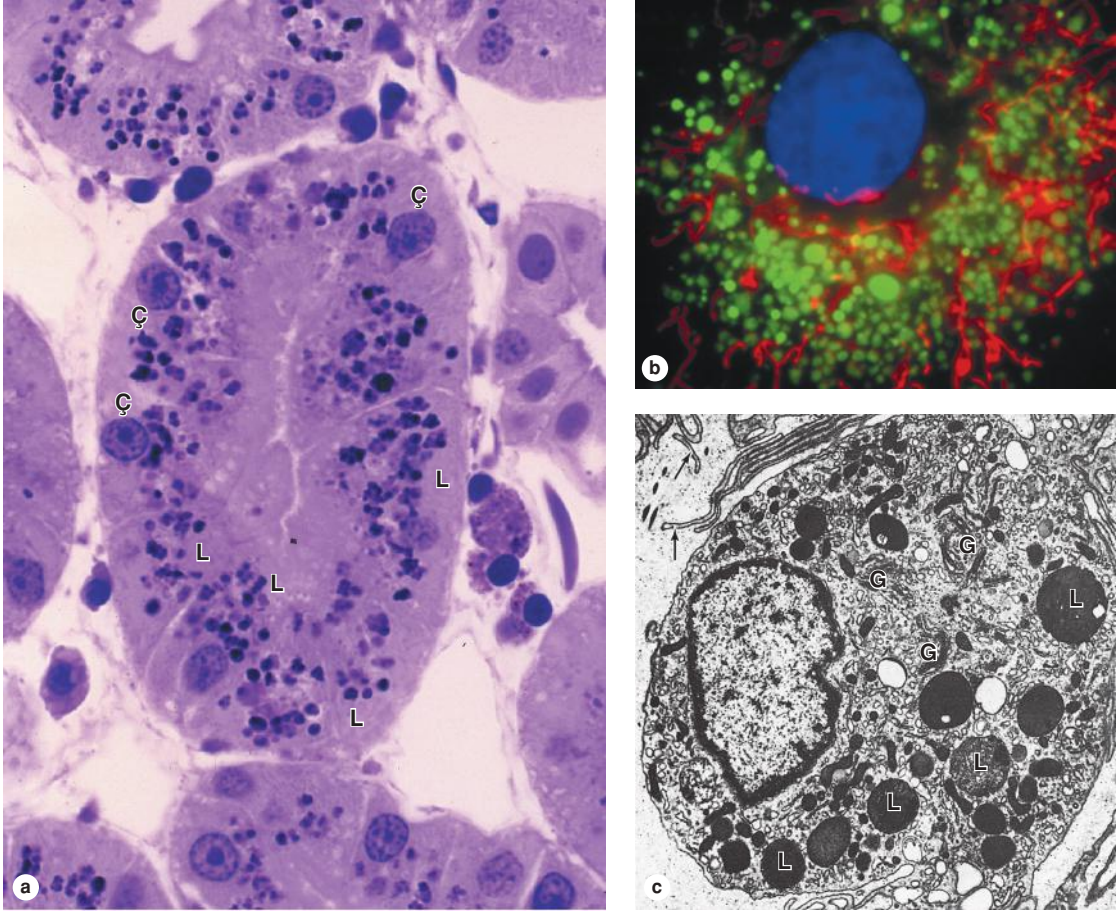
ŞEKİL 1-11 İmmünohistokimya.



İmmünohistokimya (veya immünohistokimya) doğrudan veya dolaylı olabilir. **Dolaysız immünohistokimya** (solda) ilgilenen doku proteinine karşı yapılan antikoru kullanır ve floresan karışımlar veya peroksidad gibi bir işaretleyici ile doğrudan işaretlenir. Lama alınan doku kesiti üzerine konan bu işaretli antikorlar, mevcut proteine (antijen) özgül olarak bağlanır ve uygun yöntemle görülebilir hale getirilir. **Dolaylı immünohistokimya** (sağda) ilk olarak araştırılan proteine (antijen) karşı yapılan **primer bir antikor** kullanır ve onu özgül antijenine bağlamak için doku kesitine uygulanır. Sonra, (1) primer antikoru

üretildiği türden olmayan başka bir türde, primer antikorların immünglobülin proteinlerine karşı (antikorlar) üretilir ve (2) bu antikorlar floresan bir bileşik ya da peroksidadla işaretlenerek işaretli sekonder antikor elde edilir. İşaretli sekonder antikor, doku kesiti üzerine uygulandığı zaman, primer antikora özgül olarak bağlanır, araştırılan proteini lam üzerinde dolaylı olarak işaretler. Çünkü birden fazla işaretli sekonder antikor her bir primer antikor molekülüne bağlanabilir, dolaylı yöntem ile araştırılan proteinin sinyali artırılır.

ŞEKİL 2-16 Lizozomlar.



Lizozomlar zarla çevrili küre biçimli veziküllerdir, hücre içi sindirim bölgeleri olarak işlev görürler ve çeşitli tiplerdeki endositozdan sonra aktif hale gelen hücrelerde özellikle çok sayıda bulunurlar. Lizozomlar H ve E ile boyanmış hücrelerde çok iyi görünmezler, ancak toluidin mavisi ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda gözlenebilirler.

(a) Böbrek tübülündeki hücrelerde, hücrelerin bazal bölgesinde yerleşmiş olan çekirdekler (Ç) ile tübül merkezindeki apikal uçları arasındaki sitoplazmik alanlarda çok sayıda mor renkli lizozomlar (L) gösterilmektedir. Bu hücreler endositozla küçük proteinleri tübül lümeninden aktif olarak alır, proteinleri lizozomlarda sindirir ve ortaya çıkan amino asitleri yeniden kullanılmak üzere bırakırlar (X300).

(b) Kültürde çoğaltılan damar endoteli hücrelerinde, Hoescht boyası ile maviye boyanmış çekirdek etrafında bol bulunan lizozomlar (yeşil) bu organellerde biriken floresan boyaları kullanarak özgül olarak boyanabilir. Mitokondri (kırmızı) lizozomlar arasında dağılmış halde izlenmektedir.

(c) TEM'de lizozomlar (L) tipik olarak koyu elektron-yoğun görüntüye sahiptir ve burada Golgi sarnıçlarının (G) yakınında görünmektedir. Daha az elektron-yoğun lizozomlar içeriğin sindiriminin sürdüğü heterolizozomları temsil eder. Resimde görülen hücre, çok sayıda sitoplazmik uzantılara (oklar) sahip bir makrofajdır (X15,000).

(Şekil 2-16b, © 2015 Thermo Fisher Scientific, Inc. İzin alınarak kullanılmıştır.)

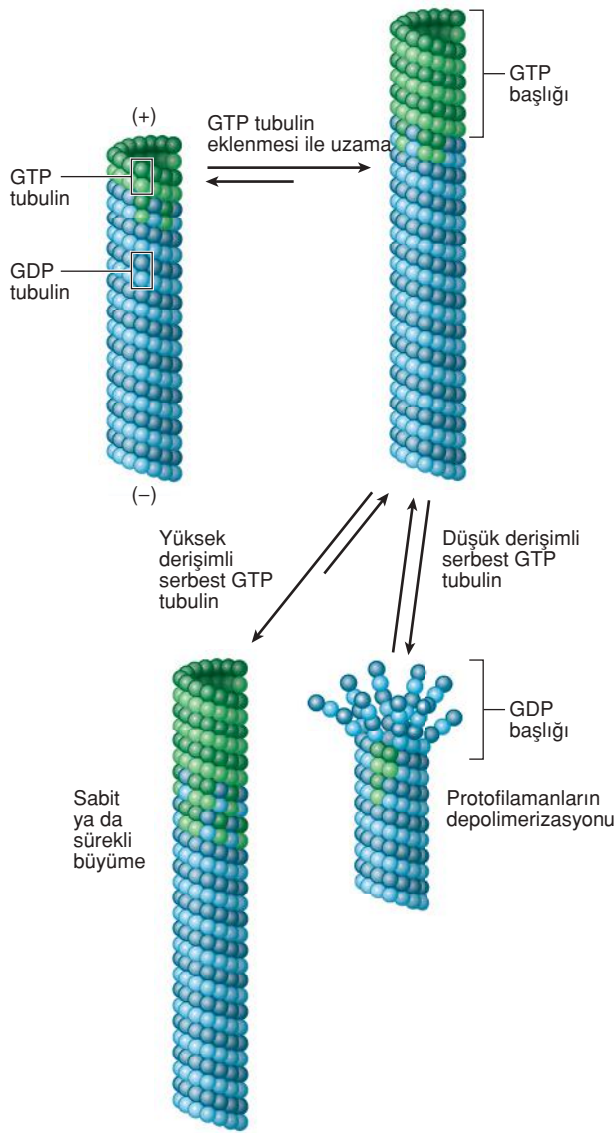
organel sekonder ya da **heterolizozom** olarak adlandırılır. Heterolizozomlar çok çeşitli maddeleri sindirebildiklerinden TEM'de genellikle biraz daha büyük ve daha heterojen bir görünüme sahiptir (Şekil 2-16c).

Makromoleküllerin sindirimi sırasında içerik lizozom zarından sitozole yayılır. Sindirilemeyen maddeler **artık cisimcik** denilen küçük bir vakuol kalıntısı içinde kalır (Şekil 2-17). Bazı uzun ömürlü hücrelerde (ör, nöronlar, kalp kası),

artık cisimcikler zamanla **lipofuskin** granülleri halinde birikirler.

Lizozomlar dışarıdan alınan makromoleküllerin sindiriminin dışında, ayrıca **otofaji** denilen işlevsiz ya da fazla organellerin ve diğer sitoplazmik yapıların ortadan kaldırılmasında da görev alır (Şekil 2-17 ve 2-18). DER zarının, uzaklaştırılacak olan sitoplazmik kısmı ya da organeli sarmasıyla **otofagozom** (Gr. *autos*, kendi, + *phagein*, yemek, +

ŞEKİL 2-23 Mikrotübüllerin dinamik değişkenliği.



Sabit tubulin konsantrasyonlarında bazı mikrotübüller büyürken diğerleri kısalır, buna dinamik değişkenlik denir. Tubulin yoğunluğunun fazla olduğu sitoplazmik alanlarda tubulin GTP mikrotübüllerin (+) ucuna, GTP'nin hidrolize olmasından daha hızlı eklenir. Oluşan 'GTP-başlığı' bu mikrotübül ucunu sabitler ve daha sonraki hızlı büyümeyi iletir. Serbest tubulin yoğunluğu azaldığında, büyüme hızı da yavaşlar bu durumda GTP hidrolizi ön plana çıkar. Mikrotübül ucunda oluşan 'GDP-başlığı' kararsızdır ve hızlı depolarizasyonu (katastrof yani yıkım da denir) destekler. Bu serbest, monomerik tubulinin yerel derişiminin artmasını sağlar, mikrotübülü tamamen yok olmaktan korur ve kısa süre içinde başka bir mikrotübül uzamasına olanak verir.

Dinamik kararsızlık mikrotübülün büyüyen uçlarının sitoplazmayı kontrol etmesini sağlar ve erken mitozda kromozom üzerindeki kinetokorlar (3. Bölüm'e bakınız) gibi kararlılığı sağlayan yapılarla temas ettiklerinde kararlı hale geçerler.

daki MTOC'dan mikrotübüllerin artı ucuna doğru (anterograd taşınma) taşır; **sitoplazmik dineinler** maddeleri mikrotübül boyunca zıt yönde (retrograd taşınma), genellikle çekirdeğe doğru taşır. Bu sistemin önemli işlevleri ER'yi çekirdek zarından hücre zarına doğru uzatmak ve Golgi aygıtı boyunca veziküllerin hareketini kapsar.

>> KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

Mikrotübül dinamiklerinin ayrıntılarını çalışan hücre biyologları tarafından kullanılan birtakım inhibitor bileşikler, aynı zamanda hızla büyüyen neoplastik hücrelerin mitoz işlevlerinin aktivitesini durdurmak için kanser kemoterapisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar her biri bitki türevlerinden keşfedilen vinblastin, vinkristin ve paklitakseli kapsar.

Mikrofilamanlar (Aktin Filamanları)

Aktin alt birimlerinden oluşan **mikrofilamanlar**, aktin filamanlarının geri dönüşlü olarak toplanması ve bu filamanlar ile ilişkili protein olan **miyozin** arasındaki etkileşimler yoluyla hücre hareketine ve hücrelerin çoğu kasılma aktivitesine izin verir. Aktin filamanları ince (5-7 nm çapında), kısa ve mikrotübüllerden daha esnek olan kutuplu polimerlerdir (Şekil 2-22). K^+ ve Mg^{+2} varlığında bir araya gelerek ikili sarmal F aktin iplikleri şeklinde düzenlenen küresel G aktin monomerlerinden oluşur (Tablo 2-4). G aktin genellikle önceden var olan filamanlara eklenir ancak yeni filamanlar *formin* gibi çekirdek oluşturma faktörlerinin etkisiyle G aktin havuzundan oluşturulabilir. Bir diğer çekirdek oluşturma faktörü, Arp2/3 adı verilen bir polipeptit bileşimidir. Arp 2/3 önceden var olan aktin filamanlarının kenarına bağlanarak yeni bir F-aktin dalını indükler, bu işlem de yeni bir mikrofilaman ağının oluşumunu sağlar.

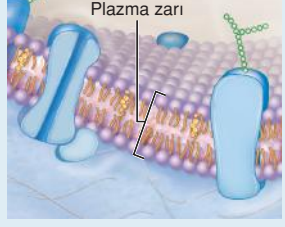
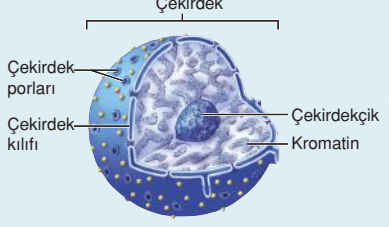
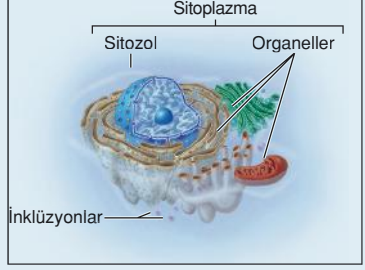
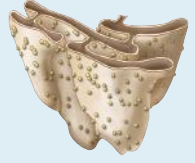
Aktin filamanları da mikrotübüller gibi oldukça dinamiktir. Monomerler hızlıca (+) uca eklenir, her eklenmede ATP hidrolizi gerçekleşir; aynı anda monomerler (-) uçtan ayrılırlar. Bu durum alt birimlerin polimer boyunca göçüne yol açar, bu göç **çevirim** (*treadmilling*) denilen bir süreç içinde hızla gerçekleşir (Şekil 2-25). Hücrelerde altbirimlerin F-aktin üzerinde toplanması profilin, F-aktinden ayrılması ise kofilin gibi başka proteinler tarafından kolaylaştırılır.

Bütün hücrelerde bol miktarda bulunan aktin, aktin filamanlarının oluşturduğu ağda ve bol miktarda serbest küresel G-aktin alt birimleri şeklinde hücre zarına yakın olarak **hücre korteksi** denilen bölgede yoğunlaşır. Arp 2/3 etkinliği bu bölgede önemli bir dallanmış mikrotübül ağını oluşturur. Yüzey katlantıları gibi mikrofilamandan zengin hücresel uzantılar endositozda önemlidir ve korteksteki mikrofilamanlar endozom trafiğinin temelini oluşturur. Hücrelerin sert yüzeyler üzerindeki hareketinde, yaprak benzeri uzantılar ya da lamellipodlar rol oynar, bunlarda yoğunlaşmış olan aktin filamanları daha derinde bulunan ve **germe iplikçikleri** denilen paralel F-aktin demetleri ile devamlıdır (Şekil 2-13c).

Formin ve bahsi geçen diğer proteinler gibi **aktin bağlayıcı proteinler** mikrofilamanların dinamik fiziksel özelliklerini, bilhassa uzunluklarını ve diğer proteinlerle etkileşimlerini değiştirerek, sitoplazmanın o bölgesinin vizkozitesini ve

TABLO 2-6

Hücresel yapı bileşenlerinin özeti.

Bileşen	Yapı	Temel İşlev	Görüntü
Plazma zarı	Kolesterol ve proteinler (gömülü ve periferik) ve bazı karbonhidratlar (eksternal) içeren fosfolipit çift tabaka; hücrenin seçici geçirgen sınırını oluşturur	Hücre içeriğini çevreleyen fiziksel bariyer olarak görev yapar; hücre içine ve dışına madde geçişini düzenler; plazma zarı boyunca elektriksel yük farkı oluşturur ve bunu korur; hücre iletişimde görev alır	
Silya	Mikrotübüllerle desteklenen çok sayıda kısa uzantılardır ve bazı hücrelerin zar yüzeylerinde bulunur.	Maddeleri (mukus ve çözünmüş maddeler) hücre yüzeyi üzerinde hareket ettirir	
Flagellum	Mikrotübüllerle desteklenen tek ve uzun zar uzantıdır; sperm hücrelerinde bulunur	Spermi ileri iter	
Mikrovillus	Serbest hücre yüzeyinden uzanan çok sayıda ince zar katlantılarıdır; mikrofilyanlarla desteklenir	Daha fazla emilim için zar yüzey alanını artırır	
Çekirdek	Çift zarla çevrili büyük bir yapıdır; kromatin, çekirdekçik ve nükleoplazma içerir	Protein sentezini yönlendiren genetik materyal işlevini taşıyan DNA'nın bulunduğu yerdir	
Çekirdek Kılıfı	Sitoplazma ve çekirdek içeriği arasında çift zar sınırdır; granüllü endoplazma retikulumu ile devam eder	Çekirdeği sitoplazmadan ayırır	
Çekirdek Porları	Çekirdek kılıfı boyunca bulunan aralıklardır	Sitoplazma ile nükleoplazma arasında ribonükleik asit (RNA), protein, iyon ve suda çözünen küçük moleküller gibi maddelerin geçişine izin verir	
Çekirdekçik	Çekirdek içinde büyük belirgin bir yapıdır	Ribozomların sentezinde işlev görür	
Sitoplazma	Plazma zarı ile çekirdek kılıfı arasındaki hücre içeriğidir	Birçok hücresel işlemde sorumludur	
Sitozol	Çözünmüş maddeler (ör, iyonlar, proteinler, karbonhidratlar, lipitler) içeren viskoz sıvı ortam	Organellere destek sağlar; difüzyonun gerçekleştiği viskoz sıvı ortamı oluşturma işlevi görür	
Organeller	Zarla çevrili olan ya da zarlı olmayan yapılardır	Hücrelerin özgül metabolik aktiviteğini yürütür	
Kaba endoplazma retikulumu (Granüllü ER)	Çeşitli şekillerdeki (ör, sisterna, tübüller) birbirleri ile bağlantılı yaygın ağıdır; ribozomlar sitoplazmik yüzeye tutunur	Bağlı ribozomların ürettiği proteinlerin değiştirilmesi, taşınması ve depolanması; bu proteinler salgılanır, plazma zarı bileşenleri olurlar ya da lizozom enzimleri olarak görev alırlar	
Düz endoplazma retikulumu (Granülsüz ER)	Ribozom içermeyen birbirleri ile bağlantılı yaygın zar ağıdır	Lipitleri (ör, steroidler) sentezler, taşır ve depolar; karbonhidrat metabolizmasında rol alır; ilaçları, alkolleri ve zehirleri detoksifiye eder; vezikül ve peroksizom üretir.	

(devam ediyor)

Apoptoz, mitokondriden ölüme götüren faktörlerin salı-
nını düzenleyen **Bcl-2 ailesine** üye sitoplazmik proteinler
tarafından kontrol edilmektedir. Hem dış sinyaller, hem de
geri dönüşsüz iç hasar sonucunda etkinleşen özgün Bcl-2
proteinleri, aşağıdaki özellikleri taşıyan bir süreci başlatır:

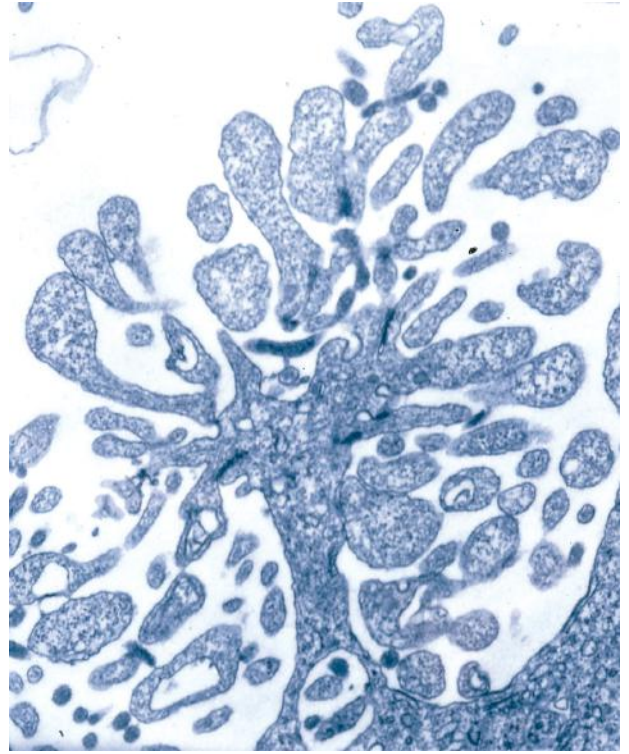
- **Mitokondri işlev kaybı ve kaspaz aktivasyonu:** Mito-
kondri dış zarıyla ilişkili Bcl-2 proteinleri, zar bütünlüğü-
nü bozarak, normal aktiviteyi durdurur ve sitoplazmaya
sitokrom c salarak burada, **kaspazlar** olarak adlandırılan
proteolitik enzimleri aktive eder. Başlangıç kaspazları, di-
ğer kaspazların oluşturduğu zinciri aktive ederek hücre
genelinde protein yıkımına neden olur.
- **DNA'nın parçalara ayrılması:** Nükleozomlar arasındaki
DNA'yı küçük parçalar şeklinde kırpan **endonükleazlar**
aktive olur. (Parçalanmış DNA'nın yeni oluşan uçları, bu
bölgelere işaretli nükleotidler ekleyen uygun enzimlerin
kullanılmasıyla apoptotik hücrelerin özgün biçimde his-
tokimyasal olarak boyanmasını sağlar.)
- **Çekirdek ve hücre hacminin küçülmesi:** Hücre iskele-
tinin ve kromatinin yıkılması hücrenin hızlı bir biçimde
büzülmesine neden olur ve ışık mikroskopuyla tespit edi-
lebilen yoğun ve koyu boyanmış küçük yapılar olan **pik-
notik çekirdekler** gözlenir.
- **Hücre zarı değişiklikleri:** Büzüşen hücre, zar proteinleri
yıkılırken ve lipid hareketliliği artarken hücre zarında “ka-
barcık” oluşumu gibi ani şekil değişikliklerine uğrar.
- **Şekil verme ve fagositozla ortadan kaldırma:** Sitoplaz-
ma ve çekirdeğin zara bağlı kalıntıları çok küçük **apop-
totik cisimler** halinde ayrılır (Şekil 3-20). Bu cisimlerin
yeni açığa çıkan fosfolipitleri, komşu hücreler veya akyu-
varlar tarafından fagosite edilmelerini tetikler.

» KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

Habis tümörlerdeki hücrelerin çekirdekleri, normal hücre-
lerin çekirdekleriyle karşılaştırıldığında genellikle büyük,
anormal şekillidir ve anormal çekirdekçikleri bulunan bu
çekirdekler oldukça koyu boyanırlar. Bu tip değişiklikler,
biyopsilerin mikroskopik incelemesi sırasında kanser bul-
gusu arayan patoloğlara fayda sağlar.

Apoptozla ilgili birkaç örnek, bu işlemin önemini vurgu-
lamaktadır. Ovaryumda apoptoz her ay, hem luteal hücrele-
rin kaybı hem de fazla oositler ve foliküllerinin ortadan kal-
dırılması için kullanılan mekanizmadır. Apoptoz ilk olarak,
embriyonun el ve ayak parmakları arasındaki boşluklar gibi
gelişmekte olan birçok organ veya vücut bölgesinin şekillen-
mesinde temel rol oynadığı embriyoda programlı hücre ölü-

ŞEKİL 3-20 Geç apoptoz-apoptik cisimler.

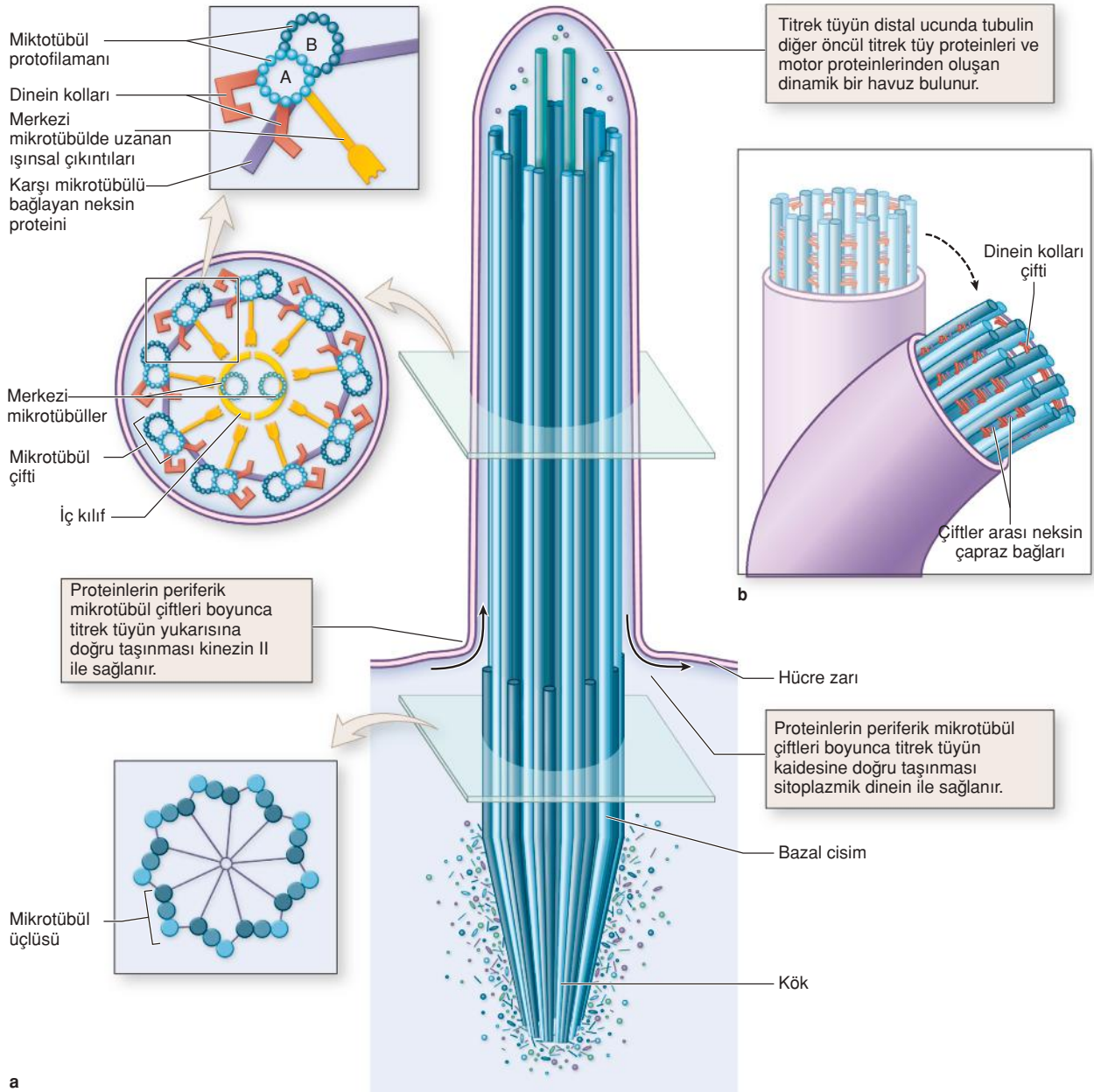


İlerlemiş apoptozdaki bir hücrenin TEM görüntüsü, zardaki
kabarcık ve zarla sarılı birçok sitoplazmik bölgenin oluşumu
gibi hücre şeklindeki temel değişiklikleri göstermektedir. Bu
apoptotik cisimler birbirlerinden ayrılabilirler ancak hücre
zarıyla sarılı kalırlar böylece içerik hücre dışı boşluğa bırakıl-
maz. Zardaki değişiklikler komşu hücreler ve makrofajlar tara-
fından fark edilir ve apoptotik cisimler çok hızlı bir biçimde
fagosite edilir. X10,000.

mü olarak keşfedilmiştir. Fazla sinir hücrelerinin apoptozu
merkezi sinir sisteminin nihai gelişiminde önemli rol oynar.

p53 ya da diğer tümör baskılayıcı proteinler tarafından
tetiklenen apoptoz, besin kıtlığı veya serbest radikaller veya
radyasyona bağlı hasar sonucunda yaşamı sona eren hücrele-
rin ortadan kaldırılması için de önemlidir. Tüm bu örnekler-
de apoptoz çok hızlı, mitoz için gerekenden daha az zamanda
gerçekleşir ve apoptoza uğrayan tüm hücreler iz bırakılma-
dan ortadan kaldırılır.

ŞEKİL 4-11 Titrek tüyün aksonemi.



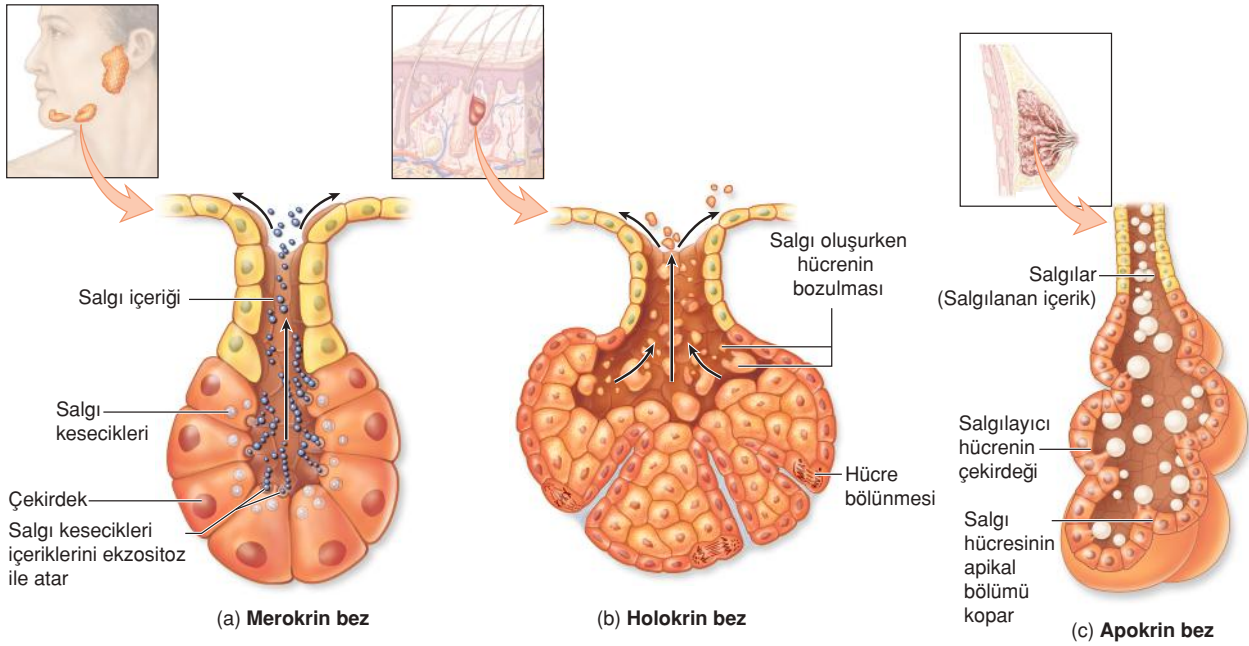
(a) Bir titrek tüyün **dokuz periferik mikrotübül** ve diğer bağlı proteinler tarafından sarılmış **iki merkezi mikrotübül**den oluşan **aksonemi**ni gösteren şeması. Periferik çiftlerde B mikrotübülü A mikrotübülünün bazı protofilamanların heterodimerlerini paylaşırken A mikrotübülü 13 protofilamandan oluşan tam bir sıradır. Aksonem periferik mikrotübül çiftlerini bağlayan nexsinler ve periferik çiftleri merkezi mikrotübüllere bağlayan ışınal uzantılar sayesinde esnek ancak sert yapıdadır.

Aksonem apikal sitoplazmada bulunan **bazal cisim** ile devam eder. Fırıladağa benzer şekilde düzenlenmiş dokuz adet görece kısa **mikrotübül üçlüsü** içeren bazal cisimler yapısal olarak sentriollere benzer. Titrek tüyün distalinde tubulin ve diğer

proteinleri içeren dinamik bir havuz vardır ve proteinler bu yapının içine ve dışına periferik mikrotübül çiftleri boyunca **kinezin** ve **sitoplazmik dinein** tarafından taşınır.

(b) Titrek tüy hareketi aksonemin şeklinde bir dizi hızlı değişimi gerektirir. Her bir çiftin uzunluğu boyunca A mikrotübülüne bağlı ve diğer çiftin B mikrotübülüne uzanır halde **aksonemal dinein** kolları bulunur. ATP tarafından aktive edilen dinein kolları komşu mikrotübüle bağlanır ve çiftlerin birbiri üzerine kaymasını sağlar. Kayma hareketi çiftler arasındaki çapraz bağlı nexsinler tarafından sınırlandırılmıştır. Aksonem boyunca arka arkaya hızlı biçimde oluşan bu hareket titrek tüy hareketini oluşturur.

ŞEKİL 4-21 Ekzokrin bez salgı mekanizmaları.



Ekzokrin bezlerin hücreleri tarafından kullanılan salgılanan maddenin ne olduğuna dayanan üç temel salgılama tipi.

(a) Merokrin salgılama, genellikle proteinler içeren salgı ürünlerinin salgılayıcı hücrelerin apikal uçlarından ekzositoz yoluyla bırakılmasıdır. Çoğu ekzokrin bez merokrinidir.

(b) Holokrin salgılama, salgı ürünleri ile dolu olan salgılayıcı hücrelerin terminal farklılaşmasını tamamlayarak bozulması

ile sağlanır. Kıl foliküllerinin yağ bezleri holokrin bezlerin en iyi örnekleridir.

(c) Apokrin salgılama bir veya daha fazla lipid damlası içeren zarla kaplı apikal sitoplazmanın kaybını kapsar. Apokrin salgılama merokrin salgılama ile birlikte meme bezlerinde görülür.

Epitel Dokusu ÖNEMLİ NOKTALARIN ÖZETİ

- **Epitel**, hücrelerin az miktarda hücre dışı madde ile bir tabaka benzeri ya da tüp şeklinde bir yapıyı oluşturmak üzere, yapısal ve işlevsel olarak sıkı bir şekilde birbirine bağlı olduğu bir dokudur.
- Epitel hücrelerinin tabakanın serbest yüzeyine bakan bir **apikal tarafı** ve bazal zar ve altındaki bağ dokuya bakan bir **bazal tarafı** vardır.
- Epitel çoğu zaman maddelerin apikal taraftan pinositoz ile emilimi ya da **transsitoz** ve bazal taraftan ekzositozu (ya da tersi) için özelleşmiştir.
- Çoğu epitelin hücreleri kök hücrelerin yerleşimi ve hücre yenilenmesi ile **sürekli yenilenme** sergiler.

Bazal Zar

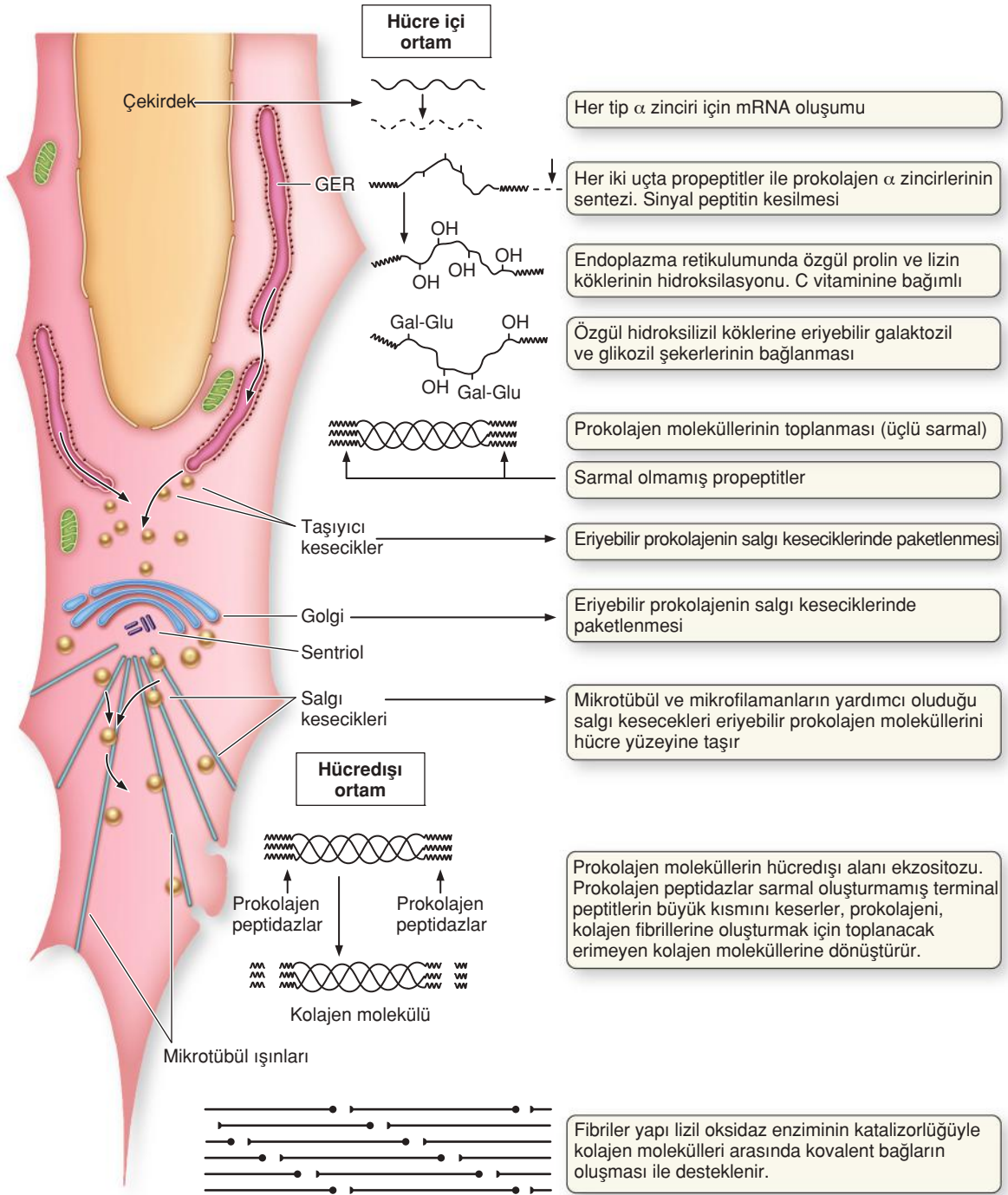
- Bütün epitellerin **bazal zarı** özel proteinlerden oluşan ince bir hücre dışı tabakadır, genellikle iki bölümü vardır: bir bazal lamina ve daha fibröz bir retiküler lamina.
- **Bazal lamina** epitel hücrelerin tarafından üretilen tip IV kolajen ve lamininin oluşturduğu ince bir ağıdır.
- **Retiküler lamina** komşu bağ dokudaki hücreler tarafından salgılanan tip III kolajen ve tip VII kolajenin tutturucu liflerini içerir.

- Bu bileşenler epiteli bağ dokuya **bağlar**, bağ dokudan epitele madde geçişini düzenler (**süzme**), hasar sonrası doku yenilenmesi süresince rehber veya **doku iskelesi** işlevi görür, epitel hücrelerini diğer dokulardan **ayırır**.

Hücreler Arası Bağlantılar

- Hücreler arası bağlantılar epitelde iyi gelişmiş olup farklı işlevleri olan başlıca üç tipi bulunur.
- **Sıkı (tıkayıcı) bağlantılar** **klaudin** ve **okludin** gibi transmembran proteinlerin karşılıklı etkileşimi ile oluşturulur; bu proteinler doğrusal düzende hücrenin apikal ucunu sarar ve maddelerin **paraselüler geçişini** (hücreler arasında) **önler**.
- **Kadherin** ailesinden proteinlerin karşılıklı etkileşimi ile oluşan **tutturucu (sabitleyici) bağlantılar** hücreleri bir arada tutan güçlü **tutunma** noktalarıdır.
- Tutturucu bağlantılar epitel hücrelerini, sıkı bağlantılarının hemen altından kuşatarak **zonula adherens (desmozom** ya da **makula adherens**) denilen nokta benzeri bağlanma noktaları oluşturabilir. Her ikisi de sitoplazmik **keratinlere** tutunur.
- **Hemidesmozomlar** hücreyi bazal lamina proteinlerine tutturarak transmembran **integrin**lerden oluşur.

ŞEKİL 5-10 Kolajen sentezi.



Prokolajen α zincirlerinin hidroksilasyonu ve glikozillenmesi ve üçlü sarmal halinde toplanmaları GER içinde gerçekleşir ve sonra fibriller halinde toplanmaları prokolajenlerin salgılanmasından sonra HDM'de gerçekleşir. Prokolajen α zincirleri

için birbirinden çok az farklı birçok gen olduğu ve kolajen üretimi başka birçok enzimi içeren çeşitli transasyon sonrası olaylara bağlı olduğu için kusurlu kolajen sentezini ilgilendiren birçok hastalık tanımlanmıştır.

Şilomikronlar (Yun. *chylos*, özsü + *micros*, küçük), çapları 1200 nm'ye kadar olabilen değişen boyutlardaki küçük partiküllerdir. Şilomikronlar ince bağırsak epitel hücrelerinde yenilen besinlerden üretilir, plazma ve lenf sıvılarında taşınır. Merkezlerindeki özdek ağırlıklı olarak trigliseritlerden oluşur ve bu özdek tek tabaka şeklindeki kolesterol, fosfolipitler ve çok sayıdaki apolipoproteinler ile çevrelenerek sabitlenir.

ÇDYL'ler şilomikronlara benzer bileşimde lipid ve proteinler içeren ancak onlardan daha küçük (30-80 nm, daha büyük bir yüzey-hacim oranı oluşturur) komplekslerdir ve karaciğer hücrelerindeki lipidlerden üretilirler. Dolaşımdaki lipoproteinler rutin klinik testlerde kan yağlarının düzeyinin saptanması için aç karınla (böylece şilomikronların tüketilmesi sağlanır) ölçülür. Komplekslerdeki apoproteinlerin ve trigliseritlerin düzeyindeki değişiklikler sayesinde bunlar, ÇDYL'den yüksek yoğunluktaki lipoproteinlere (YYL) dek farklı sınıflara ayrılabilir.

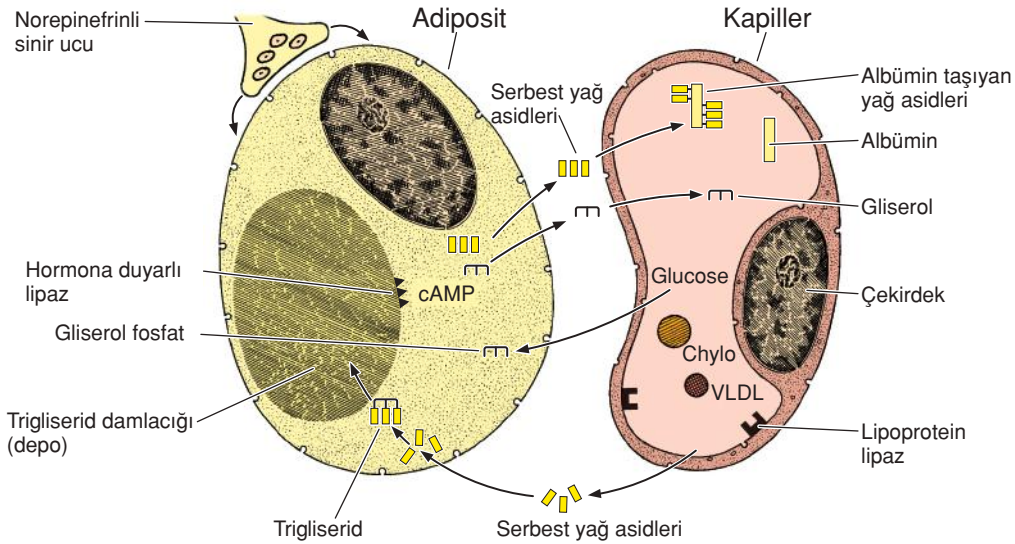
Hem şilomikronlar hem de ÇDYL, adipositlerin ürettiği ve kapiler endotelinin hücre zarına taşınan **lipoprotein lipaz** enzimi ile yağ dokusu kapillerinin lümenine bakan yüzeylerinde hidrolize olurlar (Şekil 6-2). Serbest yağ asitleri gerek aktif taşıma gerekse serbest difüzyon aracılığıyla yağ hücrelerine geçer. Yağ asitleri, yağ hücresi içinde glikoz metabolizmasının bir ara ürünü olan gliserol fosfat ile birleşerek trigliserit moleküllerini meydana getirir. Bunlar daha sonra büyümekte olan lipid damlacığı içinde biriktirilir. **İnsülin**,

yağ hücrelerinin glikoz alımını artırır ve onun trigliseritlere dönüşümünü hızlandırır. Ayrıca lipoprotein lipaz üretimini de hızlandırır.

Yağ hücreleri, sinirler ve hormonlar tarafından uyarıldığında depo edilmiş lipidler serbestleşir ve yağ asitleri ve gliserol dolaşıma bırakılır. **Norepinefrin**, böbreküstü bezinden ve yağ dokusundaki post-gangliyonik sempatik sinir uçlarından bırakılarak depo edilmiş lipid damlacıkların yüzeyindeki trigliseritleri yıkan **hormona duyarlı lipaz enzimini** harekete geçirir (Şekil 6-2). Bu lipaz aktivitesi, hipofiz bezinden salınan büyüme hormonu (GH) tarafından da uyarılır. Serbest yağ asitleri, yağ hücreleri ve kapiler endoteliumunun zarlarından difüzyon aracılığıyla geçer. Daha sonra kandaki taşıyıcı protein olan albümine bağlanıp vücudun diğer bölgelerine taşınır. Suda eriyebilen gliserol ise serbest kalır ve karaciğer tarafından alınır. İnsülin, hormona duyarlı lipaz enzimini inhibe ederek serbest yağ asitlerinin salımını azaltır, aynı zamanda lipid sentezi için gerekli enzimleri uyarır. İnsülin ve GH'nin yanısıra diğer peptid hormonları da yağ hücrelerindeki lipid sentezi ve serbestleşmesini düzenleyebilir.

Beyaz adipositlerin hormonal aktivitesi 16-kDa'luk bir polipeptid hormon olan **leptin** (Yun. *leptos*, ince) üretimini içerir. Bu hormon bir "doymuluk faktörü" olup, hedef hücreleri hipotalamusta, diğer beyin bölgelerinde ve çevre organlarda bulunur. Leptin, normal koşullar altında iştahı düzenler ve yeni yağ dokusunun oluşumunun düzenlenmesine katkıda bulunur.

ŞEKİL 6-2 Yağ hücrelerinin yağ depolaması ve serbestleşmesi.



Trigliseritler, ince bağırsaklardan ve karaciğerden kan ve lenf yolu ile lipoprotein kompleksler olarak bilinen **şilomikronlar (şilo)** ve **çok düşük yoğunluktaki lipoproteinler (ÇDYL)** şeklinde taşınır. Bu kompleksler yağ deposundaki kapillerlerin endotel hücrelerindeki **lipoprotein lipaz** ile kısmen parçalanarak serbest yağ asitleri ve gliserol olarak salıverilir. Bu serbest yağ asitleri kapillerlerden difüzyon yolu ile geçer. Serbest yağ asitleri, yağ hücrelerinde gliserol fosfat ile yeniden

esterlenip trigliseritleri oluşturur. Bu trigliseritler gereksinim duyuluncaya kadar, lipid damlacıkları içerisinde depo edilirler.

Sinir uçlarındaki norepinefrin siklik AMP (cAMP) sistemini uyararak **hormona duyarlı lipazı** harekete geçirir. Böylece depo edilmiş trigliseritler hidrolize edilerek serbest yağ asitleri ve gliserol meydana getirilir. Bu maddeler kapillerlerden yayılır ve yağ asitleri, enerji kaynağı olarak kullanılmak için vücudun diğer bölgelerine taşımak üzere albümine bağlanır.

mik doku yüzeyi arasında **osteoid** adı verilen (ancak henüz kalsiyum tuzlarının çökmediği) yeni bir tabaka üretilir (Şekil 8-2). Kemikğin apozisyonel büyümesi olan bu süreç yeni sentezlenen matriks içerisine kalsiyum tuzlarının çökmesiyle tamamlanır.

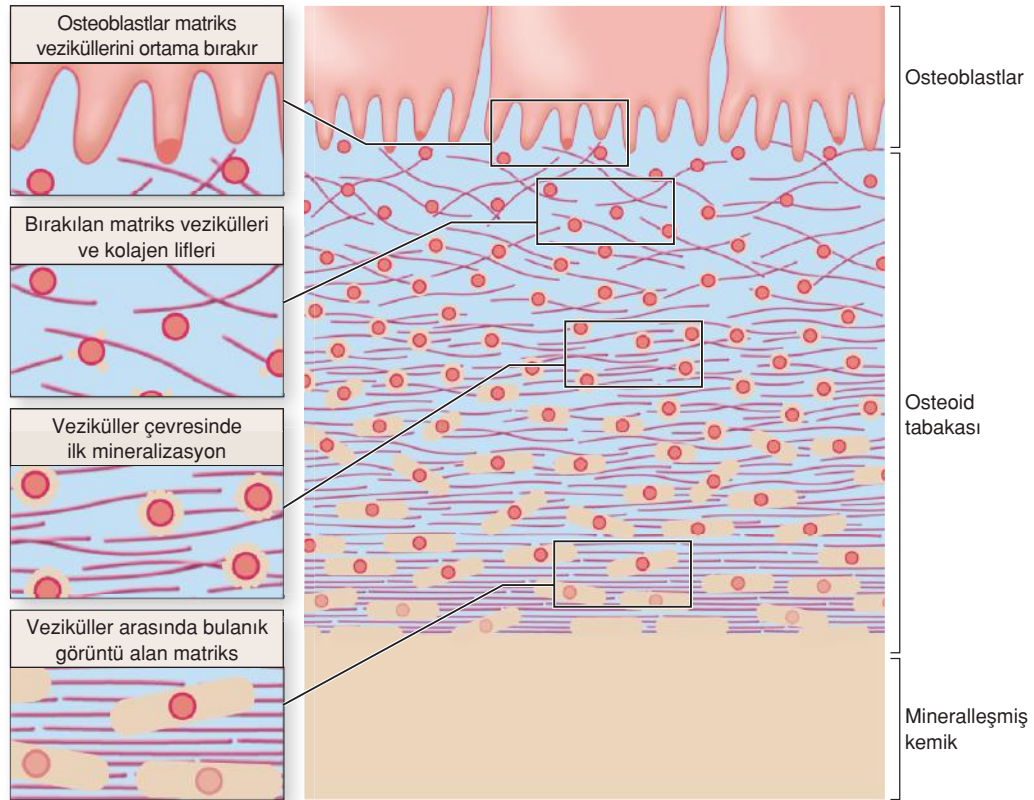
Matriksin mineralize olması tam olarak anlaşılamamıştır ancak bu sürecin temel özellikleri Şekil 8-4 de gösterilmiştir. Osteoblastlar tarafından sentezlenen kolajen dışı proteinler arasında K-vitaminine bağımlı küçük bir polipeptit olan **osteokalsin**, çeşitli glikoproteinlerle birlikte Ca^{2+} iyonlarını bağlar ve yerel konsantrasyonlarını artırır. Osteoblastlar ayrıca PO_4^{3-} iyonlarının yerel konsantrasyonunu artıran alkalın fosfataz ve diğer enzimlerden zengin zarla çevrili **matriks vezikülleri** salgırlar. Bu veziküller, bu her iki iyonun da yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu mikroçevrede kalsifikasyonda ilk görülen basamak olan hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ kristallerinin oluşumu için odak noktası

işlevi görürler. Bu kristaller daha fazla mineralin eklenmesiyle hızla büyür ve sonuçta kolajen lifler ve proteoglikanlar içine gömülü kalsifiye madde birleşerek bir kitle oluşturur (Şekil 8-4).

>> KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

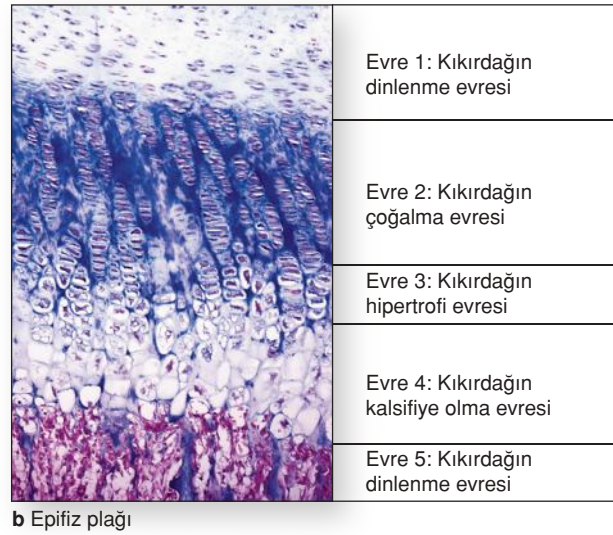
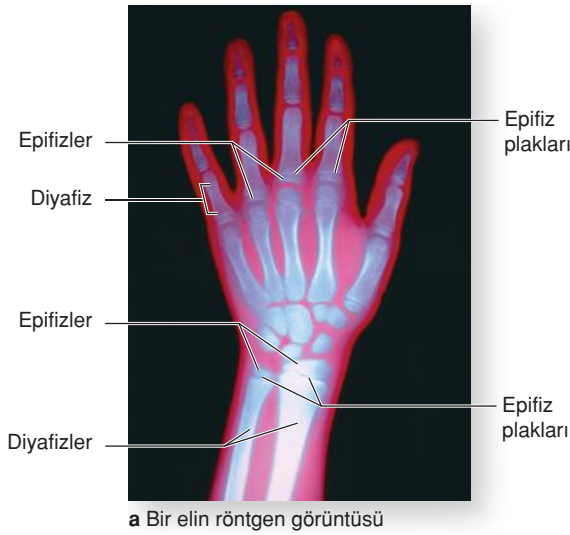
Osteosarkom olarak adlandırılan kanser, osteoprogenitör hücrelerden kaynaklanabilmesine rağmen doğrudan kemik hücrelerinden köken alan kanserlere (birincil kemik tümörü) oldukça az rastlanır (kansere bağlı tüm ölümlelerin %0,5'i). İskelet sıklıkla diğer organlardaki kötü huylu tümörlerden en sık meme, akciğer, prostat bezi, böbrek veya tiroit kaynaklı kanser hücrelerinin küçük kan ve lenfatik damarlar aracılığıyla kemik içine ulaştığı ikincil, **metastatik tümörlerin** gelişme bölgesidir.

ŞEKİL 8-4 Kemik matriksin mineralleşmesi.



Osteoblastlar matrikse komşu uç kısımlarından, tip I kolajen, çeşitli glikoproteinler ve proteoglikanlar salgırlar. Bu faktörlerden bazıları, özellikle **osteokalsin** ve bazı glikoproteinler yüksek çekim gücüyle Ca^{2+} bağlar, bu iyonların bölgesel yoğunluğunu artırır. Osteoblastlar aynı zamanda alkali fosfataz ve ilişkili diğer enzimleri içeren çok küçük membranla kaplı **matriks vezikülleri** salgırlar. Bu enzimler PO_4^{3-} iyonlarını çeşitli büyük matriks moleküllerinden hidrolize ederek bu iyonların derişiminde bölgesel bir artışa neden olurlar.

Yüksek Ca^{2+} ve PO_4^{3-} iyon derişimleri matriks vezikülleri içinde ve çevresinde kalsiyum çökmüş nanokristallerin oluşmasını sağlar. Kristaller büyür ve mineralleşme gelişen küçük kalsiyum hidroksiapatit kitlelerinin $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ oluşumuyla ilerler ve kolajen lifler ile diğer bütün büyük molekülleri sarar. Sonuçta hidroksiapatit kristallerinin birleşmesi yaygın sert bir kemik matriksi oluşturur ve matrikse kalsiyum çökmesi tamamlanır.

ŞEKİL 8-16 Epifiz büyüme plağı: Bulunma yerleri ve aktivite bölgeleri.

Uzun kemik diyafizinde gelişen büyük birincil kemikleşme merkezi ve epifizlerde gelişen ikincil kemikleşme merkezleri büyümekte olan kemikte **epifiz plağı** olarak adlandırılan bir kıkırdak plakla birbirinden ayrılır.

(a) Bir çocuğun elinde epifiz plakları X-ışınıyla tanımlanabilir, daha yoğun kemikleşme merkezleri arasında az yoğun kemik iliği bölgeleri izlenmektedir. Epifiz büyüme plağı hücreleri boy uzaması duruncaya kadar kemiklerin uzamaya devam etmesinden sorumludur. Epifiz büyüme plağındaki gelişim aktiviteleri üst üste gelmiş histolojik görünümü farklı bölgelerden oluşur.

(b) Epifizden diyafize doğru hücreler beş bölgede aşağıdaki şekilde özelleşmiştir: **(1)** normal hyalin kıkırdak rezervi. **(2)** çoğalan kondroblastların lakünada uzamına kümeler oluşturacak şekilde dizildiği kıkırdak. **(3)** sıralanan hücrelerin hipertrofiye olduğu ve matriksin yoğunlaştığı bozunmuş kıkırdak. **(4)** matrikse kalsiyumun birikmeye başladığı ve kondrositlerin kaybolduğu bir alan ve **(5)** osteoblastların eski kıkırdak lakünasını istila ettiği ve kan damarlarının bulunduğu bölge, yeni kemiğin osteoidi ve kemik iliği boşluğunu oluşturmak-tadır. (X100. H&E).

► KEMİK YENİDEN ŞEKİLLENMESİ VE ONARIMI

Kemik yapımı ve büyümesi, önceden oluşan kemik dokusunun kısmen rezorbe edilmesiyle eş zamanlı olarak kemik çözünme hızının üzerinde bir hızla yeni kemik oluşturulması sürecini içermektedir. Büyüyen bir kemikte osteoblast ve osteoklastların toplam aktivitesi kemikleşme veya kemiğin yeniden şekillendirilme sürecini oluşturur, bu işlem hem her kemiğin kütlesi büyürken şeklinin korunmasını sağlar. Küçük çocuklarda **kemik çevirimi** hızı çok aktiftir, erişkinlerden 200 kez daha hızlı olabilir. Erişkinlerde iskelet, **kemik yeniden şekillenmesi** işlemi ile sürekli yenilenir, bu işlem Şekil 8-11'de şemada gösterilen şekildeki gibi koordineli şekilde hücrel aktivite ile kemik eritilmesi ve kemik oluşumunu içerir.

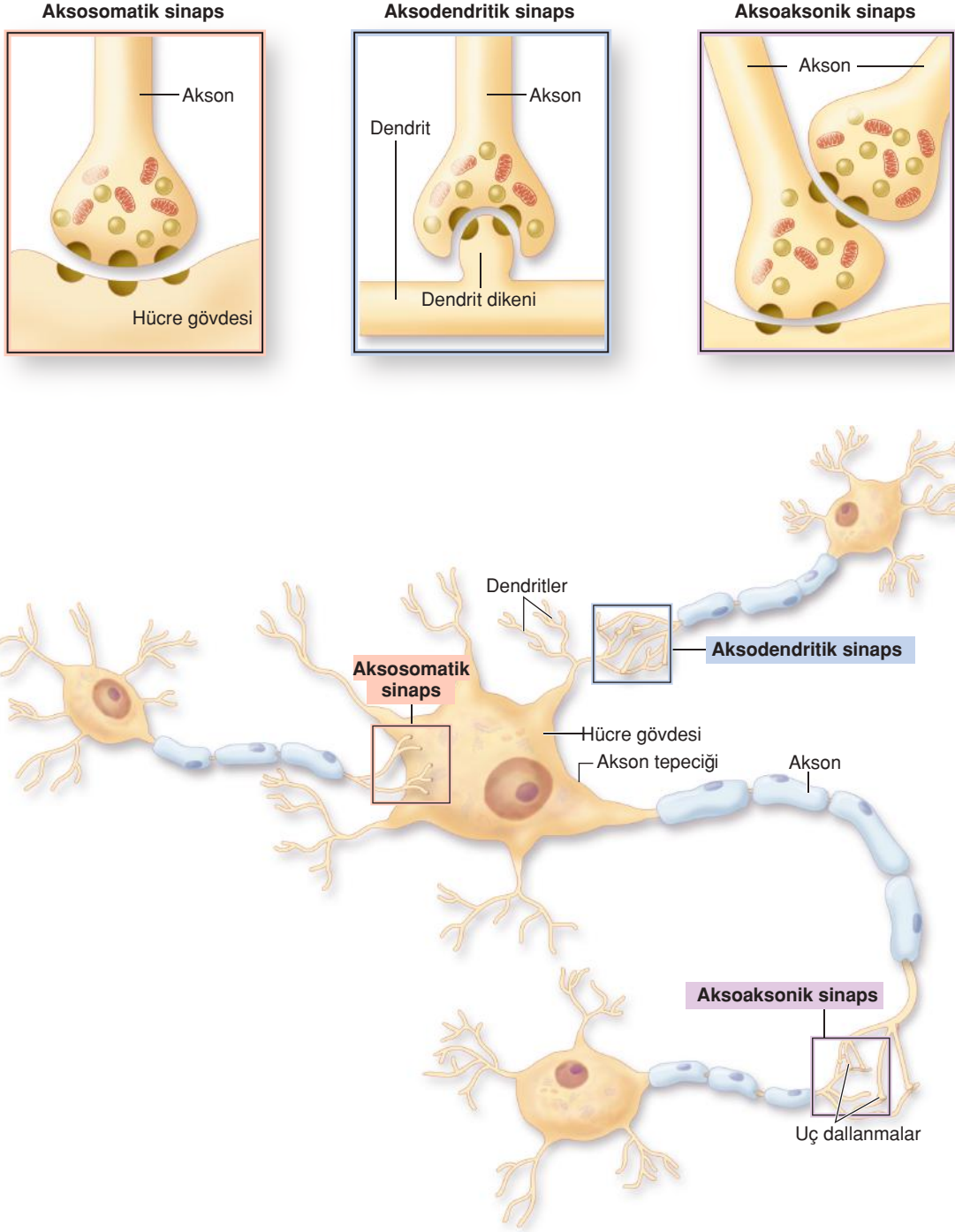
Kemiğin daimi olarak yeniden şekillendirilmesi sertliğine rağmen esneyebilmesini ve iç yapısının stres değişimine karşı uyum göstermesini sağlar. Kemik esnekliğinin en iyi bilinen örneklerinden biri ortodontik cihazlarla dış bası uygulanarak çene kemiğindeki dişlerin pozisyonlarının değiştirilebilmesidir. Çekme uygulanan kısımda kemik oluşurken, basıncın uygulandığı yerin karşısında erime oluşur. Bu yolla, kemik yeniden şekillendirilirken dişler çene içerisinde yer değiştirir.

Kemik periosteum, endosteum ve ilik içerisinde osteoprogenitör kök hücreler içerdiği ve iyi damarlandığı için normalde mükemmel bir onarım kapasitesine sahiptir. Kırık veya başka bir hasar sonrasındaki kemik onarımında hücreler, sinyal molekülleri ve kemikte hali hazırda aktif olan yeniden şekillenme süreçleri kullanılır. Kemikte cerrahi olarak oluşturulan boşluklar, özellikle periosteum korunduğu zaman yeni kemik ile doldurulabilmektedir. Kemik kırığının onarımı sırasında tipik olarak gerçekleşen esas evreler; başlangıçta fibröz kıkırdak oluşması ve örgü kemikten oluşan geçici kallusla yer değiştirmesidir. Şekil 8-19'da gösterilmiştir.

► KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

Kemik kırıkları ana kemik hücrelerinin kemikleşme aktivitesi ve fibröz kıkırdak oluşumunu içeren gelişim süreçlerini kapsar (Şekil 8-19). Kemik kırıkları kan damarlarını parçalar, kırığa yakın kemik hücrelerinin ölümüne neden olur. Parçalanmış kan damarları bölgesel bir kanama veya hematoma oluşturur. Pıhtılaşmış kan ve beraberindeki doku kalıntıları makrofajlar tarafından uzaklaştırılır ve hasar gören hücresiz matriks, osteoklastlar tarafından eritilir.

ŞEKİL 9-7 Sinaps çeşitleri.

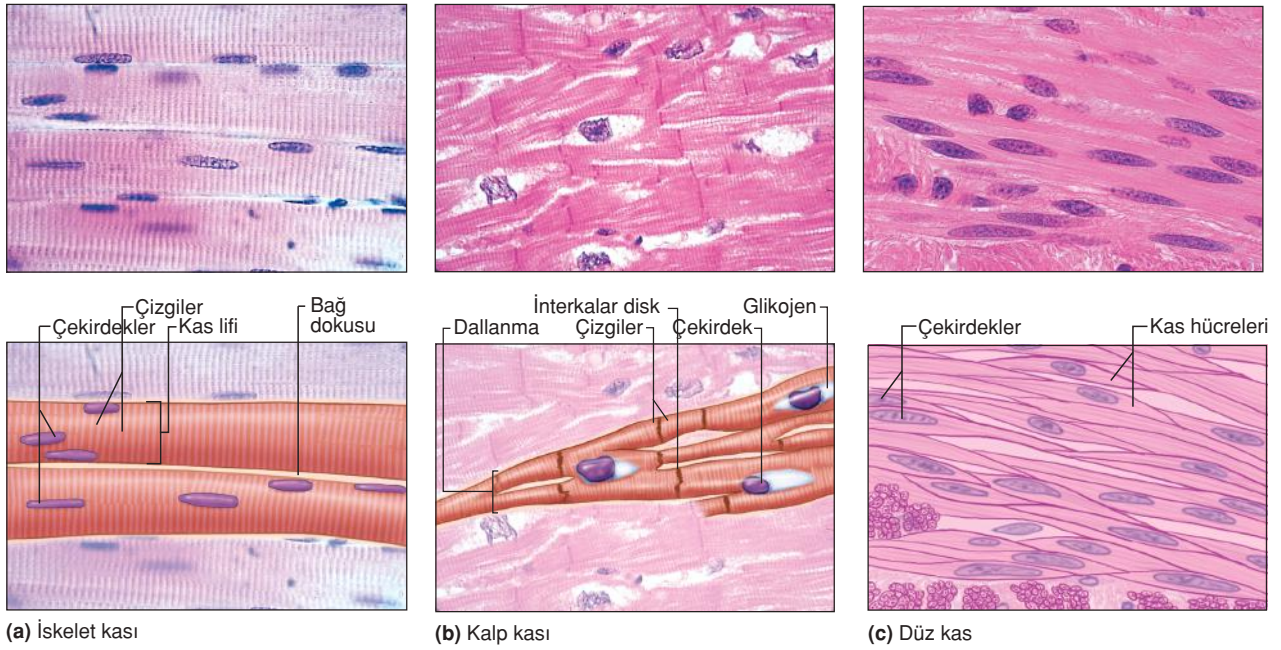


Şekilde yaygın olan üç morfolojik sinaps tipi gösterilmektedir. Dallanmış akson uçları genellikle sinir uyarısını başka bir nöronun hücre gövdesine (somasına) veya dendrit dikenine aktarır. Bu tip bağlantılar sırasıyla **aksosomatik** ve **aksodendritik** sinapslar olarak isimlendirilir. Daha seyrek olarak, akson uçları başka bir akson ucuyla sinaps yapar ve bu **aksoaksonik sinapslar** diğer iki tip sinaptaki sinaptik aktiviteyi düzenleyen

işlev görür. Her üç morfolojik sinaps tipi de gerçek sinaps özelliklerine sahiptir: transmitter salımı yapan bir sinaps öncesi akson ucu, transmitter için reseptörü bulunan bir sinaps sonrası hücre zarı ve arada bulunan sinaps aralığı.

Sinaps yapısı genel olarak ışık mikroskopunda incelenebilir fakat dendrit dikenleri özel tekniklerle gösterilebilir.

ŞEKİL 10-1 Kasın üç tipi.



Kas tiplerinin ışık mikroskobu fotoğrafları ile birlikte şematik çizimleri. **(a) İskelet kası** geniş, uzamış, çok çekirdekli liflerden oluşur ve güçlü, hızlı, isteğe bağlı olarak kasılır. **(b) Kalp kası** birbirlerine uzunlamasına interkalar disklerle bağlı düzensiz dallanmış hücrelerden oluşur, güçlü ve istemsiz

kasılır. **(c) Düz kas** gruplaşmış, zayıf, istemsiz kasılan iç biçimli hücrelerden oluşur. Hücreler arasında görülen yoğunlaşma az miktardaki hücre dışı bağ dokusunu yansıtmaktadır. ([a, b]): X200; [c]: X300; Tümü H ve E)

İskelet Kasının Düzenlenişi

Her üç kas tipinde de kasılabilen liflerin etrafını ince bir bağ dokusu tabakası sarar ve düzenler. Bu tabakalar özellikle iskelet kasında iyi görülür (Şekil 10-3 ve 10-4). Bu destekleyici tabakaların oluşturduğu düzenlenme büyük periferik sinirlerdekine benzer.

- **Epimisyum**, bütün kasın etrafını saran tıkHz bağ dokusundan oluşmuş bir dış kılıftır. Kasın büyük sinirlerini, kan damarlarını ve lenfatiklerini barındıran bu dokunun bölmeleri içeriye doğru uzanır.
- **Perimisyum, fasikül** adını alan kas liflerinden oluşan her demetin etrafını saran ince bir bağ dokusu tabakasıdır (Şekil 10-3). Kas liflerini içeren her fasikül birlikte çalışan liflerden oluşmuş işlevsel bir birim oluşturur. Sinirler, kan damarları ve lenfatikler kas fasikülünü beslemek üzere perimisyum içine girer.
- **Endomisyum**, fasiküllerden içeriye doğru uzanan, içerisinde az sayıda fibroblast ve ince retiküler liflerin oluşturduğu ve her bir kas lifinin dış laminasını saran tabakadır. Sinir liflerine ek olarak endomisyumda yaygın bir ağ oluşturan kapillerler, kas liflerine O₂ getirir (Şekil 10-5).

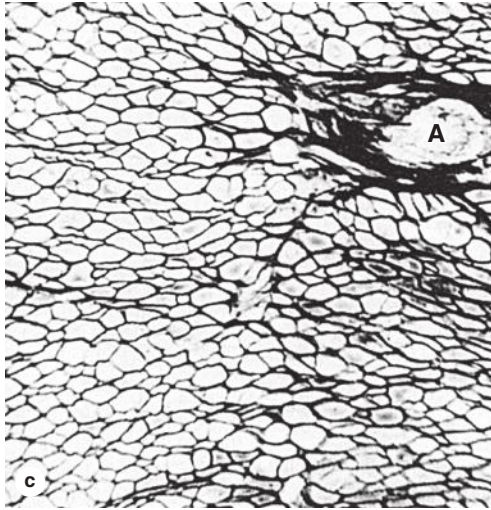
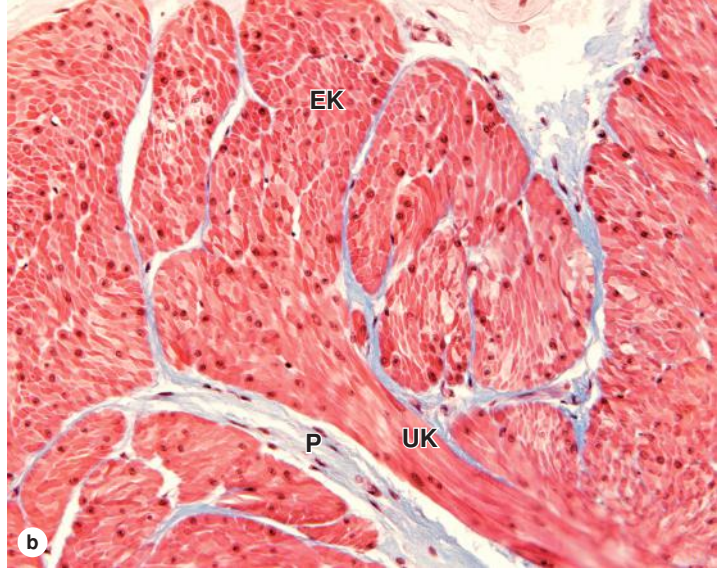
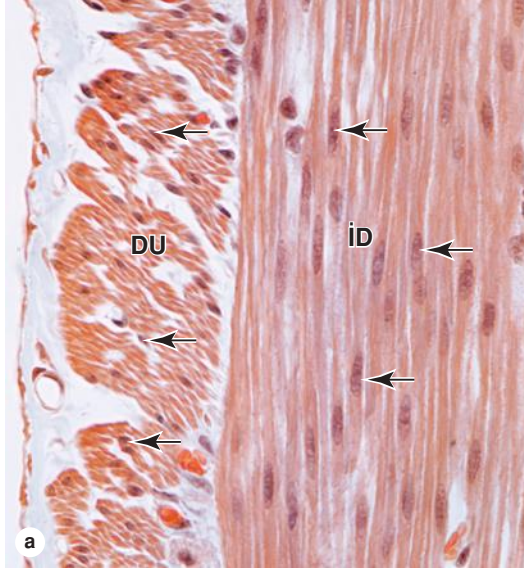
Kasın bu bağ dokusu tabakaları içerisinde yer alan kolajen, kas hücreleri/liflerinin kasılması sonucu ortaya çıkan mekanik gücün aktarılmasında görev alır; kas lifleri ender olarak kasın bir ucundan diğer ucuna kadar uzanmaktadır.

Bu üç tabakanın tümü ve epimisyumu saran derin fasyanın tıkHz düzensiz bağ dokusu, tendonun **kas-tendon bağlantılarındaki** güçlü bağ dokusu ile devamlıdır (Şekil 10-3 ve 10-4c). İnce yapı düzeyinde gerçekleştirilen araştırmalar bu geçiş bölgelerinde tendondan gelen kolajen liflerin içeriye doğru kas lifleri arasına sokulduğunu ve sarkolemanın yaptığı kompleks katlanmalarla doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir.

Kas Liflerinin Düzenlenişi

İskelet kası liflerinin uzamına kesitleri karanlık ve aydınlık bantlar halinde enine çizgilenmeler gösterir (Şekil 10-6a). Sarkoplazma ağırlıklı olarak **kas lifçığı (miyofibril)** denilen, lifin uzun eksen boyunca paralel seyreden, uzun ve silindirik şekilli filaman topluluklarını içerir (Şekil 10-6b). Kas lifçikleri üzerindeki koyu bantlar **A bantları** olarak adlandırılır (anizotropik veya polarize ışık mikroskobunda çift kırıcıdır), aydınlık bantlar ise **I bantları** (izotropik veya polarize ışık al-

ŞEKİL 10-18 Düz kas.



Düz kas lifleri veya hücreleri, ortadaki en geniş kısmında uzun bir çekirdeğin yer aldığı, uçları incelen uzun yapılardır.

(a) Sindirim kanalının çoğunda ve benzer yapılarda düz kaslar iki tabakalı olarak düzenlenmiştir. Bunlar koordineli bir biçimde kasılarak sindirim kanalı içeriğinin ilerletilmesini sağlayan **peristaltik hareketi** gerçekleştirirler. İnce bağırsak duvarındaki düz kasların kesitinde, iç dairesel (ID) tabakadaki hücreler boyuna kesilmiş, dış uzamına tabakada (DU) ise enine kesilmiş olarak izlenmektedir. Bu hücrelerin sadece bazılarının çekirdekleri (oklar) kesit düzleminde yer almaktadır, dolayısıyla çoğu hücrede çekirdek görünmemektedir. (X140; H ve E)

(b) Mesane düz kas kesitlerinde aynı fasikülde yer alan liflerin, enine (EK) ve uzamına (UK) kesitleri görülmektedir. Dallanan perimisyumda (P) daha fazla kolajen bulunur ancak endomisyumdaki kolajen miktarı çok daha azdır. (X140; Mallory Üçlü Boyası)

(c) Sadece retikülün için yapılan boyamada, her bir lifin etrafında ince endomisyum ile küçük arterlerin (A) bağ dokusunda daha fazla retikülün bulunduğunu göstermektedir. Düz kas hücrelerinin bazal laminası ile bağlantılı retikülün lifleri, dokunun yavaş ritmik kasılmaları sırasında, hücrelerin işlevsel birim olarak bir araya getirilmesine yardımcı olur. (X200; Gümüş)

Kalp kasında olduğu gibi düz kasta da uyarı uzaktaki liflere aralık bağlantıları aracılığıyla iletirilir, bu da tüm düz kas hücrelerinin eş zamanlı olarak koordineli bir biçimde kasılmasına imkan tanır.

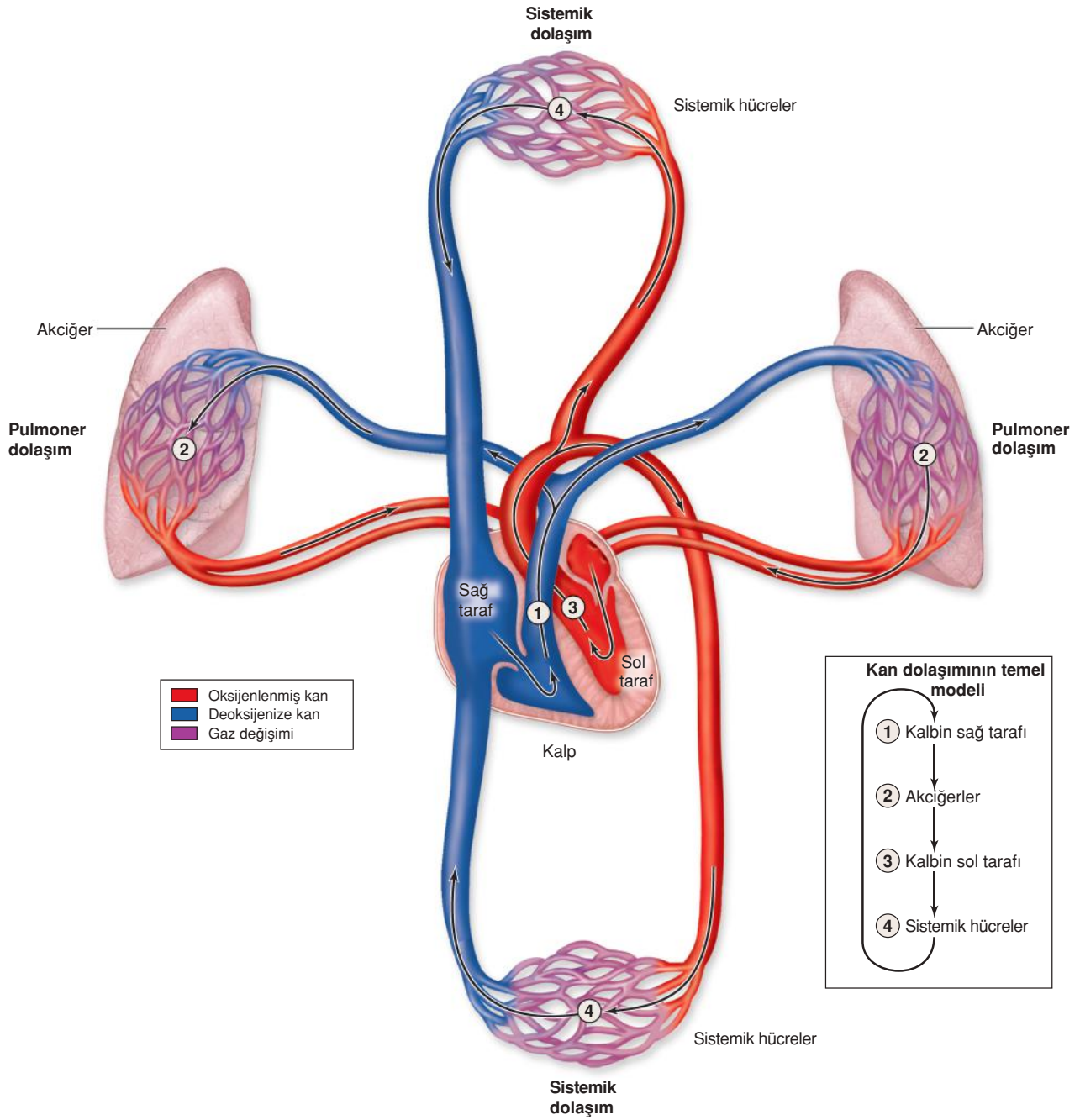
Düz kas hücreleri kasılma işlevine ek olarak, bu kasılan hücrelerin yoğun olduğu dokularda hücre dışı matrikse (HDM) önemli düzeyde etkide bulunan kolajen, elastin ve proteoglikanları sentezleyerek fibroblast aktivitesine destek olur. Hücre dışı matriksin küçük düz kas hücreleri/lifleri tarafından aktif olarak sentezlenmesi, kuvvetli kasılmalar için kalp ve iskelet kaslarındakinden daha az özgünleştiğini gösteren bir durum olabilir ve perisit ve miyofibroblastlar gibi diğer kasılan hücrelerdeki bu sentez işleviyle benzer.

Düz kasların temel histolojik ve işlevsel özellikleri, iskelet ve kalp kasları ile karşılaştırmalı olarak Tablo 10-1'de özetlenmiştir.

>> KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

Düz kas liflerinden gelişen iyi huylu tümörler **leiomyom** olarak adlandırılır ancak bunlar bazen sorun oluşturur. Bu tümörler sık olarak uterus duvarında oluşur, genellikle **fibroid** olarak adlandırılırlar ve burada büyüyerek baskıya bağlı ağrı ve beklenmedik kanamalara neden olabilirler.

ŞEKİL 11-1 Kardiyovasküler sistemin şeması.

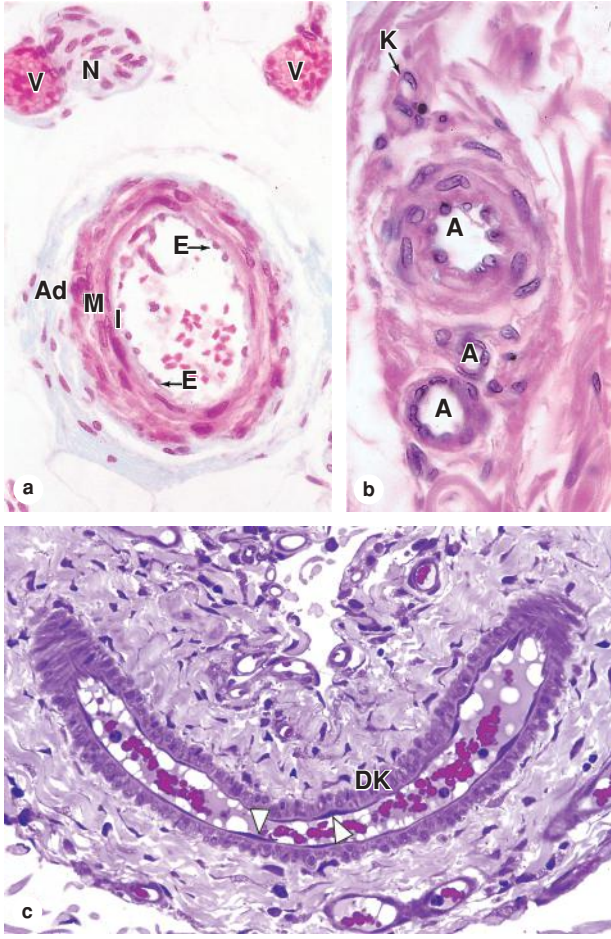


Kalp, arterler, venler ve mikrodolaşım damar yataklarından oluşan sistem **pulmoner dolaşım ve sistemik dolaşım** şeklinde düzenlenmiştir. Pulmoner dolaşım kalbin sağ tarafındaki kanı pulmoner damarlar aracılığı ile pompalar, akciğerde oksijenlenir ve tekrar kalbin sol tarafına döner. Daha büyük olan sistemik dolaşım kanı kalbin sol tarafından başa

ve kollara ya da vücudun alt yarısını besleyen damarlar aracılığı ile tekrar kalbin sağ tarafına dönmek üzere pompalar.

Vücut dinlenme halindeyken ortalama kanın %70'i sistemik dolaşımında, %18'i pulmoner dolaşımında ve %12'si kalp içinde dolaşmaktadır.

ŞEKİL 11-14 Arterioller.



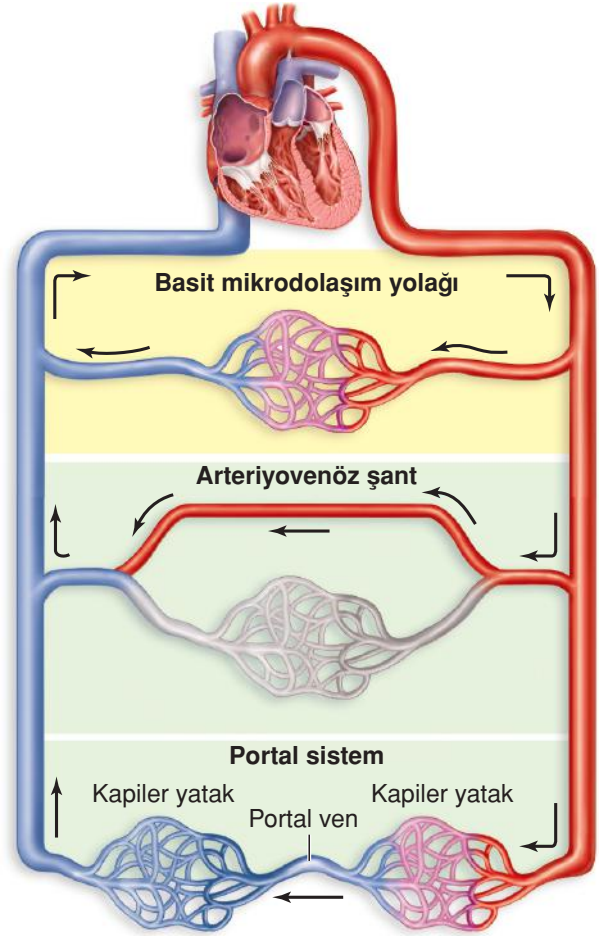
(a) Arterioller yalnız endotelden (E) oluşan bir intiması (I) olan mikro damarlardır. Bu endoteldeki hücreler yuvarlak çekirdeklerle sahip olabilir. Arterioller bir veya iki tabaka düz kastan oluşan medya tabakasına (M) ve genellikle ince, zorlukla seçilen adventisyaya (Ad) sahiptirler. X350. Masson trikrom.

(b) Burada çeşitli büyüklükte üç tane arteriyol (A) ve bir kapiler (K) gösterilmektedir. X400. H ve E.

(c) Büyük bir mezenter arteriyolünün oblik ve uzunlamasına kesitinde endotel hücreleri (ok başları) ile bir veya iki düz kas hücresi (DK) tabakası enine kesilmiştir. Adventisya komşu bağ dokusu ile fark edilmeyecek şekilde birleşmiştir.

bunlar **postkapiler venüllere** bağlanmış **ana bağlantı kanalları** ile devam ederler (Şekil 11-13). Yer yer düz kas hücreleri ile sarılı metarteriyollerden dallanan gerçek kapillerler, kas hücresi bulunmayan ana bağlantı kanalları ile bağlanır. Her gerçek kapillerin başlangıcındaki kas lifleri kan girişini kontrol etmek için kasılarak veya gevşeyerek **prekapiler sfinkterler** görevi yapar. Bu sfinkterler dakikada 5-10 defa döngüsel olarak kasılır ve gevşer, bu da kanın kapillerlerden

ŞEKİL 11-15 Basit mikrovasküler yolağın arterio-venöz şantlar ve portal sistem ile karşılaştırması.



Kapiler yatakların büyük çoğunluğu arteriyollerle beslenir ve venüllere boşalır. Ancak belirli organlarda alternatif yollar bulunur. Deride kan akımı dış ortamın şartlarına göre **arteriyovenöz (AV) şantlar** veya anastomozların yardımıyla değiştirilebilir. Bu şantlar arteriyel ve venöz sistemleri direkt olarak birleştirir ve geçici olarak kapillerleri atlar.

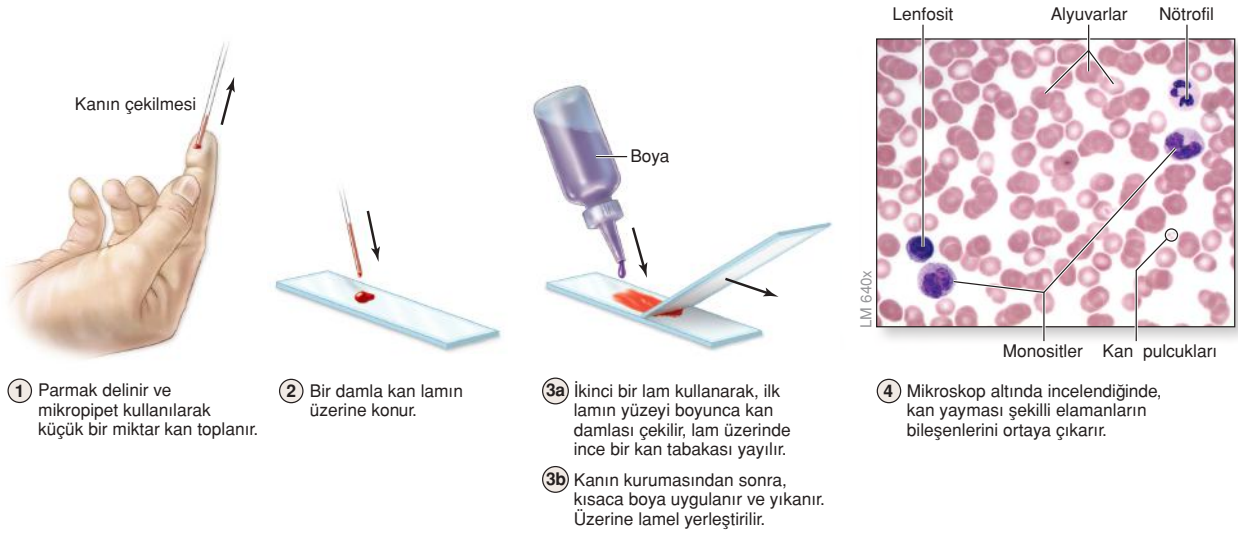
Venöz portal sistemde bir kapiler yatak bir vene boşalır, bu ven dallanır ve yeni bir kapiler yatak oluşturur. Bu düzenleme ilk kapiler grubundan kana giren moleküllerin, hızlıca ve yüksek konsantrasyonda ikinci kapiler yatağın çevresindeki dokulara taşınmasına olanak sağlar; bu sistem ön hipofiz bezi ve karaciğer için önemlidir.

Böbreğin **arteriyel portal sistemi** (aferent arteriyol → kapillerler → eferent arteriyol) burada gösterilmemiştir.

pulsatil şekilde geçişini sağlar. Sfinkterler kapandığında kan direkt olarak metarteriyollerden ve ana bağlantı kanallarından postkapiler venüllere akar.

Kapillerler dizilimleriyle bir tüp şeklini alan, bazal membran ile sarılı tek tabaka **endotel hücrelerinden** oluşur (Şekil 11-16). Kapillerlerin ortalama çapları 4'den 10 µm'ye kadar değişir, bu da kan hücrelerinin tek seferde yalnız bir tane sinin geçişine izin verir ve kendi uzunlukları genellikle 50

ŞEKİL 12-3 Kan yaymasının hazırlanışı.

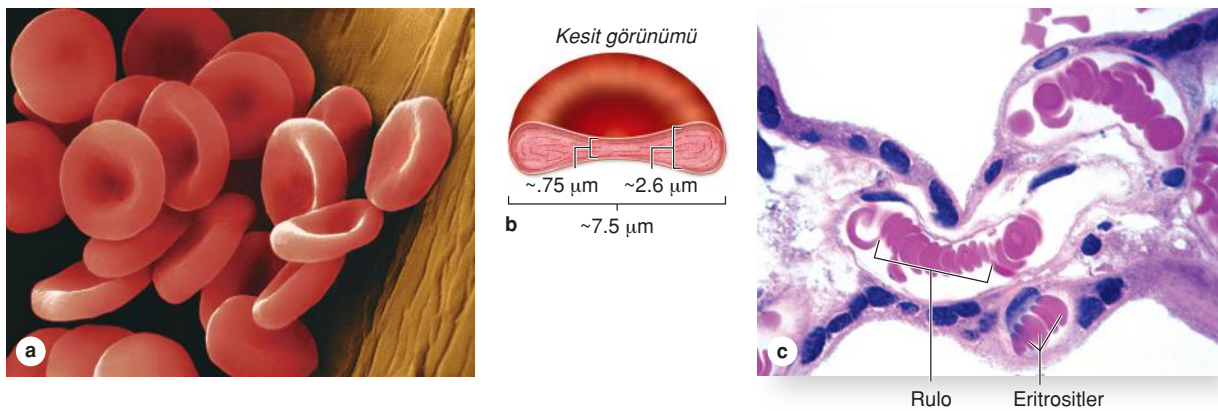


İzotonik ortamdaki insan alyuvar süspansiyonu esnek, bikonkav diskler şeklindedir (Şekil 12-4). Yaklaşık olarak çapı $7,5 \mu\text{m}$, kenar kalınlığı $2,6 \mu\text{m}$, merkezde ise kalınlığı $0,75 \mu\text{m}$ 'dir. Boyutlarının hep aynı olması ve çoğu doku kesitinde bulunmaları nedeniyle alyuvarlar histologlar tarafından çoğu kez bir hücre ya da yapının boyutlarını tahmin etmede standart olarak kullanılabilirler.

Biçimlerinin bikonkav oluşu, alyuvarların yüzey-hacim oranının yüksek olmasını sağlar, böylelikle gaz alışverişi kolaylaşır. Kandaki normal alyuvar konsantrasyonu ortalama olarak, kadınlarda $3,9-5,5$ milyon/ μL , erkeklerde $4,1-6,0$ milyon/ μL 'dir (μL ya da mm^3).

Alyuvarlar normalde oldukça esnektir. Bu esneklik, alyuvarların kılcal kan damarlarının küçük çaplarına ve düzensiz

ŞEKİL 12-4 Normal insan alyuvarları.

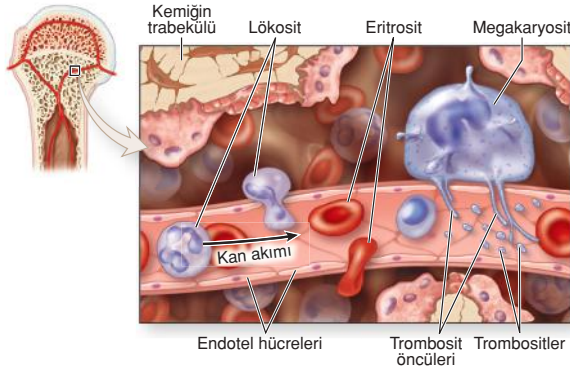


(a) Çift taraflı içbükey biçimli, normal insan **alyuvarlarının** renklendirilmiş taramalı elektron mikroskobu görüntüsü. (X1800)

(b) Bir alyuvarın boyutlarını gösteren şema. Çift taraflı içbükey şekil hücreye yüksek yüzey-hacim oranı sağlar ve hemoglobinin büyük bölümünün hücre yüzeyinin hemen altındaki bölgede yer almasını sağlar. Bu iki özellik O_2 taşınma verimliliğinin

en üst düzeyde gerçekleşmesini koşullar. Alyuvarlar oldukça da esnektirler ve küçük kılcal damarların içinden bükülerek geçebilirler. (c) Kırmızı kan hücreleri sık olarak küçük damarlar içinde **rulo** diye adlandırılan kümeler halinde dizilirler. Alyuvarların standart ölçüleri dikkate alındığında, fotoğraf-taki damarın çapının yaklaşık $15 \mu\text{m}$ olduğu hesaplanabilir. (X250; H ve E)

ŞEKİL 13-5 Aktif ilikteki sinüzoid endoteli.

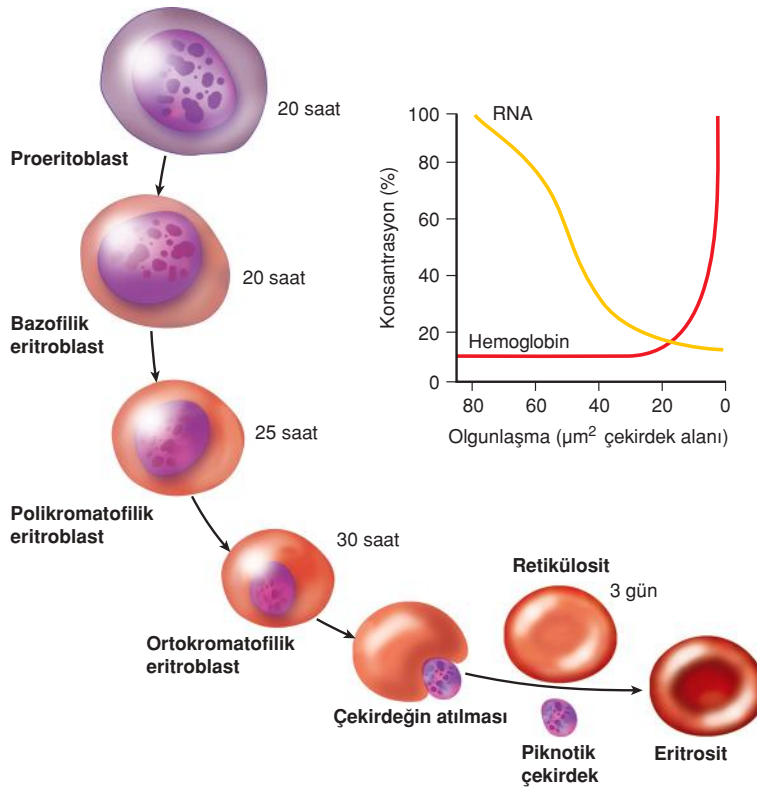


Şema ile ilikteki yeni oluşan, olgun eritrosit, lökosit ve kan pulcuklarının (trombosit) delikli sinüzoid endotelinin içinden geçerek dolaşıma girmesi gösterilmektedir. Tüm lökositler kendi aktiviteleriyle sinüzoid duvarından geçer, ancak hareketsiz eritrositler aktif olarak duvardan geçemez ve damar duvarına yönelik basınç ile itilerek dolaşıma girebilir. Megakaryositler delikler içinden geçen ince şeritler (trombosit öncülleri) oluşturur, trombosit öncüllerinin ucundan trombositler parçalar halinde dolaşıma katılır.

olan eritropoetin, eritrosit üretimi için gerekli olan hemoglobinin protein bileşenlerinin mRNA'sının üretimini uyarır.

Eritroid serinin ilk fark edilen progenitör hücresi **proeritroblasttır**; gevşek, dantelimsi kromatini, çekirdekçiği ve bazofilik sitoplazması ile büyük bir hücredir. Sonraki evre, bir kondanse çekirdek ve çok güçlü bazofilik sitoplazmaya sahip olan biraz daha küçük **bazofilik eritroblast** tarafından temsil edilir. Bu iki hücre tipinin bazofilisine, hemoglobinin sentezleyen çok sayıdaki polizom neden olur. Sonraki evreler sırasında, hücre hacmi ve polizomlar azalır, bazı sitoplazmik alanlar hemoglobin ile dolmaya başlar, hücrede hem asidofilik hem de bazofilik alanları görülür ve **polikromatofilik eritroblast** adını alır. Bir sonraki evrede, hücre ve çekirdek hacmi yoğunlaşmaya devam eder, bazofilik gitgide kaybolur ve tek biçimli, homojen asidofilik sitoplazma belirginleşir - **ortokromatofilik eritroblast** (normoblast olarak da adlandırılır). Evrenin sonlarında, bu hücre çekirdeğini dışarı atar ve çekirdek daha sonra makrofajlar tarafından fagosite edilir. Hücre hala, parlak kretil mavisi boyası ile boyandığı zaman soluk boyanan ağ oluşturan küçük bir miktar poliribozoma sahiptir ve bu hücreler **retikülosit** olarak adlandırılır. Retikülosit dolaşıma geçer (dolaşımdaki alyuvarların %1'ini oluşturur) ve hızla poliribozomlarını kaybederek olgun eritrosit haline gelir.

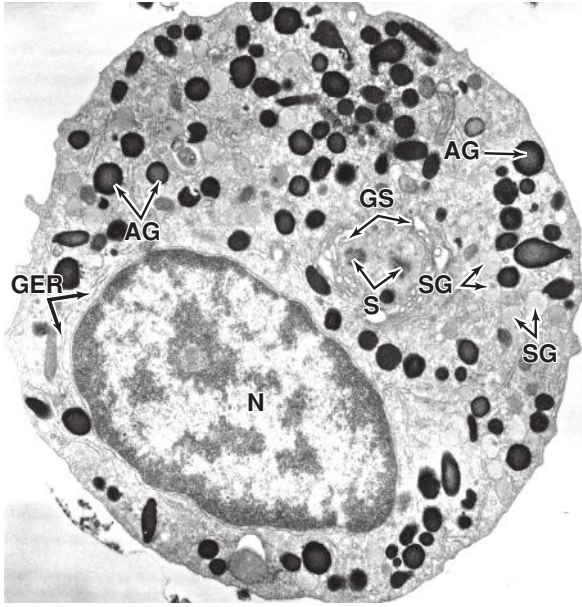
ŞEKİL 13-6 Eritrosit olgunlaşmasının özeti.



Sitoplazmadaki renk değişimi bazofilide devamlı azalmayı ve proeritroblasttan eritrosite kadar hemoglobin konsantrasyonundaki artmayı gösterir. Çekirdek hacminde kademeli bir azalma, kromatin yoğunlaşmasında bir artma ve

bunu takiben piknotik çekirdeğin atılması görülür. Belirtilen zamanlar her hücre tipinin ortalama farklılaşma süresini gösterir. Grafikte, %100 hemoglobin ve RNA'nın kaydedilen en yüksek konsantrasyonu gösterilmektedir.

ŞEKİL 13-11 Nötrofilik myelosit.



Miyelosit aşamasında lizozomlar (azurofilik granüller) oluşur ve özgül salgı granülleri üretilmeye devam eder. Bu mikrografta ince yapı olarak sitoplazmasında büyük, peroksidaz pozitif azurofilik granüller (AG) ve peroksidaz ile boyanma göstermeyen daha küçük özgül granüller (SG) içeren nötrofilik miyelositin peroksidazla boyanmış kesiti gösterilmektedir. Bu peroksidaz reaksiyon ürünü sadece olgun azurofilik granüllerde bulunur ve nükleus (N) yakınındaki sentriol (S) çevresinde bulunan granüllü ER (GER) ve Golgi sarnıçlarında (GS) görülmez. XI 5,000.

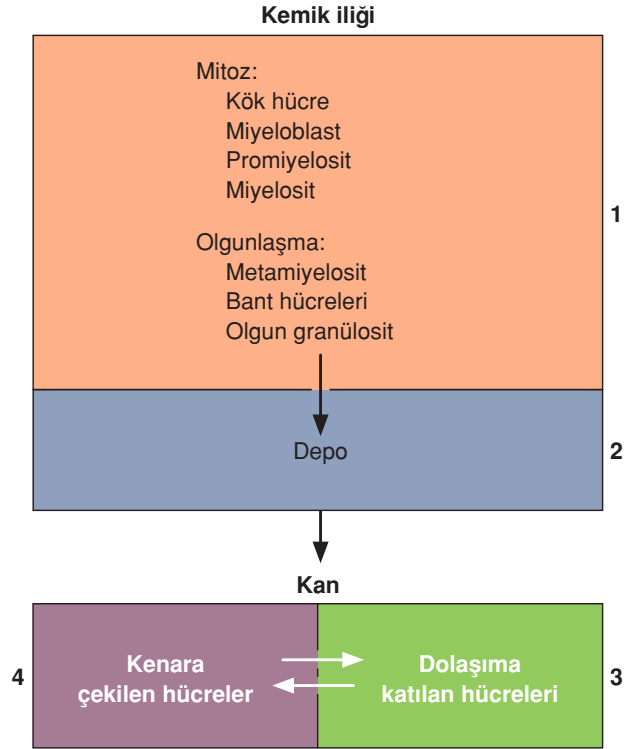
(Dr Dorothy F. Bainton'ın izniyle, Department of Pathology, University of California at San Francisco.)

Diapedezde, yara veya enfeksiyon bölgelerinde nötrofiller ve diğer granülositler, postkapiller venüllerin endotel hücreleri arasındaki hücreler arası bağlantılardan geçerek bağ dokusuna girer. Böylece nötrofillerin, ana işlevleri olan bakteriyel fagositozu gerçekleştirip gerçekleştirmedikleri önem taşımaksızın birkaç gün kalıp apoptozla öldükleri beşinci son bölümü yangılı bağ dokuları oluşturur.

» KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

Kandaki nötrofil sayısındaki değişimler bütün aşamaları ve bölümleri dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Yani, **nötrofili**, dolaşımdaki nötrofillerin sayıca artması, mutlaka granülopoezde artış olduğu anlamına gelmez. Yoğun kas aktivitesi ya da epinefrin uygulaması marjinyasyon

ŞEKİL 13-12 Vücutta nötrofillerin bulunduğu bölümler.



Nötrofiller anatomik ve işlevsel olarak farklı olan ve büyüklükleri hücrelerin sayısını yansıtan en az 4 bölgede bulunur.

(1) Kemik iliğindeki gelişen öncül hücrelerle birlikte **granülopoetik** bölge

(2) **Depo** (rezerv) bölgesi: Kırmızı kemik iliğinde, tampon sistem gibi etki eder, ihtiyaç olduğunda çok sayıda olgun nötrofillerin dolaşıma bırakılmasını sağlar. Her gün tipik olarak trilyonlarca nötrofil ilikten kan dolaşımına geçer.

(3) Kandaki **dolaşım** bölgesi:

(4) Hücrelerin geçici olarak dolaşımda olmadıkları, daha çok venüllerin ve küçük venlerin endotel yüzeylerinde geçici olarak toplandıkları kenara **çekilme** bölgesi

Kenara çekilme ve dolaşımda yer alma bölümleri aşağı yukarı eşittir ve bu bölümler arasında sürekli bir hücre değişimi gerçekleşir. Bu bölgelerdeki hücrelerin yarı ömürleri 10 saatten kısadır. Granülopoetik ve depo bölgeleri birlikte yaklaşık olarak ilk 14 gün içinde olan ve dolaşım ve kenara çekilme bölgelerine kıyasla 10 kat daha büyük hücreler içerir.

bölümündeki nötrofillerin dolaşım bölümüne doğru hareketine sebep olarak granülopoez artışı olmasa bile nötrofili oluşturabilir. Ancak, glukokortikoidler (adrenal hormonlar) örneğin kortizon nötrofil öncüllerinin mitotik aktivitesini artırır ve bu da aynı zamanda kandaki nötrofil sayısını artırır.

oluşturan çok çeşitli antimikrobiyal kimyasalları üretirler:

- **Hidroklorik asit (HCl) ve organik asitler**, belirli bölgelerde pH'yı lokal olarak düşürerek giren mikroorganizmaları ya öldürür ya da çoğalmalarını engeller.
- **Defensinler**, nötrofiller ve çeşitli epitel hücreleri tarafından üretilen katyonik, kısa polipeptitlerdir. Hücre duvarlarını parçalayarak bakterileri öldürür.
- **Lizozim**, nötrofiller ve epitel bariyerleri oluşturan hücreler tarafından üretilen bir enzimdir. Bakterilerin hücre duvarı bileşenlerini hidrolize ederek bu hücreleri öldürür.
- **Kompleman**, bakterileri ortadan kaldırmak için bakteriyal yüzey bileşenleriyle reaksiyona giren makrofajlardan, kan plazma proteinlerinden ve mukustan oluşan bir sistemdir.
- **İnterferonlar**, lökositlerden ve virüsle enfekte olmuş hücrelerden salınan parakrin faktörlerdir. Viral enfeksiyona karşı önlem olarak NK hücrelerine enfekte hücreleri ve komşu hücreleri öldürmeleri için sinyal yollar.

>> KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

Haemophilus influenzae ve *Streptococcus pneumoniae* gibi bazı patolojik bakteriler, hücre duvarlarını bir polisakkarit "kapsülle" sararak **doğmalık bağışıklık** makrofajları ve granülositleri tarafından fagosite edilmekten kurtulur. Bu kapsül fagositlerin reseptörleri tarafından tanınma ve bağlanmayı engeller. Sonunda bu bakteriler fagositoz sonrası **opsonizasyon** gibi antikora dayalı mekanizmalarla ortadan kaldırılabılır ancak geçici bir süre fark edilmeden çoğalabilirler ve daha tehlikeli bir enfeksiyon oluşturabilirler. **Edinsel bağışıklığı** azalmış olan yaşlı ya da bağışıklığı baskılanmış hastalar, bu bakteriler tarafından enfeksiyona karşı daha duyarlı olurlar.

Edinsel bağışıklık mikroorganizmalarla karşılaşarak yavaş yavaş edinilmiş, çok özgül ve yavaş yanıtı bir bağışıklıktır. Evrimsel olarak doğmalık bağışıklıktan daha sonra oluşmuştur. Edinsel bağışıklıkta bağışıklık yanıtı, kökenleri bu bölümde anlatılan **B** ve **T lenfositleri** ile oluşturulur. Spesifik istilacılara karşı bu hücrelerin özgül moleküllerini sunan **APC'ler** tarafından aktif hale getirilirler. APCler genelde monosit kökenlidir. Doğmalık bağışıklıktan farklı olarak, edinsel bağışıklık yanıtı spesifik istilacıları hedef alır ve **bellek lenfositleri** üretir. Böylece istilacı yine ortaya çıkarsa benzer cevap hızlı bir şekilde yeniden verilir.

> SİTOKİNLER

Lenfoid organlarda ve enfeksiyon ve doku hasarı bölgelerindeki inflamasyon sırasında, bağışıklık sistemi hücreleri savunma önlemi almak için birbirleri ile **sitokinler** aracılığıyla iletişim kurarlar. Sitokinler hem doğmalık hem de edinsel

TABLO 14-1

Ana işlevlerine göre gruplandırılan sitokinlere ait örnekler.

Sitokin ^a	Ana İşlevleri
GM-CSF, M-CSF	Kemik iliğindeki lökosit öncül hücrelerinin çoğalma ve farklılaşma faktörleridir
TNF- α , TGF- β , IL-1	İnflamasyon ve ateşin uyarılması
IL-12	T lenfositlerin ve NK hücrelerinin çoğalmasının uyarılması
IL-2, IL-4	Yardımcı T lenfositlere ve B lenfositlere ait büyüme faktörleridir
IL-5	Eozinofil proliferasyonu, farklılaşması ve etkinleştirilmesi
İnterferon- γ , IL-4	Makrofajların etkinleştirilmesi
IL-10	Makrofajların ve özgül edinsel bağışıklık yanıtlarının engellenmesi
İnterferon- α , interferon- β	Antiviral etkinlik
IL-8	Nötrofiller ve T lenfositler için kemokin

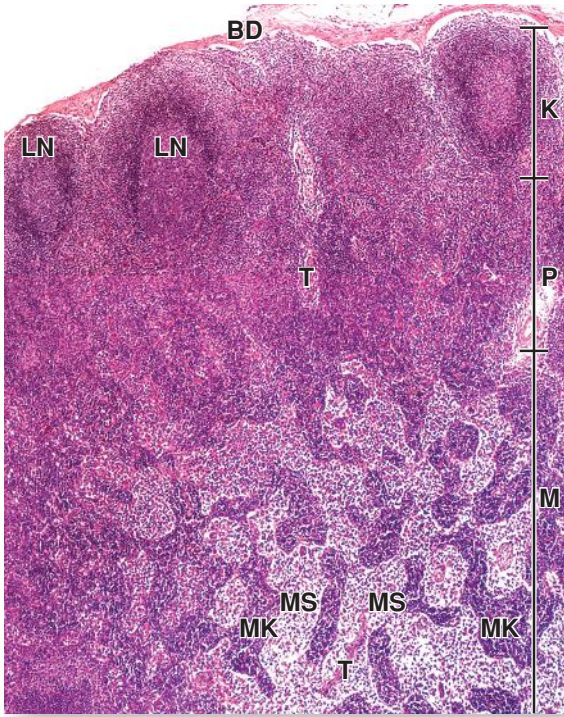
^aGM-CSF, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör; IL, İnterlökin; M-CSF, makrofaj koloni uyarıcı faktör; TGF, dönüştürücü büyüme faktörü; TNF, tümör nekroz faktörü.

bağışıklıkta rol oynayan düşük molekül ağırlıklı (8-80 kDa arasında) ayrı bir grup peptit ve glikoproteindir. Etkilerini parakrin olarak gösterirler. Doğmalık ve edinsel bağışıklık yanıtlarında hücre aktivitelerini koordine ederler. Çeşitli önemli sitokinlere ait örnekler Tablo 14-1'de belirtilmiştir. Bu faktörler tarafından hedef hücrelerde uyarılan bazı önemli yanıtlar:

- İnflamasyon bölgesine yönlendirilmiş hücre hareketleri, veya **kemotaksis** ve örneğin diapedez sırasında olduğu gibi hücrelerin inflamasyon bölgesinde toplanmasıdır. Bu etkiyi oluşturan sitokinlere **kemokinler** de denir.
- Hem lokal olarak hem de kemik iliğinde belirli lökositlerde mitotik aktivite artışı.
- Edinsel bağışıklıkta lenfosit aktivitesinin uyarılması veya baskılanması. Bu etkilere sahip bir grup sitokin **İnterlökinler** olarak adlandırılmıştır, çünkü lökositler tarafından üretildiği ve sadece lökositleri hedef aldığı düşünülmüştür.
- Doğmalık bağışıklık hücreleri tarafından fagositozun uyarılması veya hücrelerin doğrudan öldürülmesi.

Birçok sitokinin farklı etkiler gösterdiği hedef hücreleri vardır. Bazı sitokinler bağışıklık sistemi hücrelerinin yanında endotel hücrelerini, belirli otonom nöronları ve endokrin sistem hücrelerini de etkilerler ve bunlar tarafından üretilirler. Geniş ölçekli sitokin etkileri, enfeksiyonların ve diğer stres etkenlerinin fizyolojik etkilerini uzatır.

ŞEKİL 14-16 Lenf düğümünün bölgeleri.



Küçük büyütmede lenf düğümünün 3 işlevsel bölgesi görülmektedir: korteks (K), parakorteks (P) ve medulla (M). Kapsülün bağ dokusu (BD) her lenf düğümünü tamamen sarar ve lenfoid doku içine çok sayıda trabeküller (T) şeklinde uzanır. Lenf akışı için ana alanlar bu dokuda kapsül altında ve trabeküller boyunca bulunur. Bağışıklık hücrelerinin değişen popülasyonları, korteks, parakorteks ve medullada retiküler liflerle asılı halde bulunurlar. Lenf nodülleri (LN), korteksle sınırlıdır ve medulla, lenfoid doku sinüsleri (MS) ve kordonlarıyla (MK) özellik kazanmaktadır. (X40; H ve E)

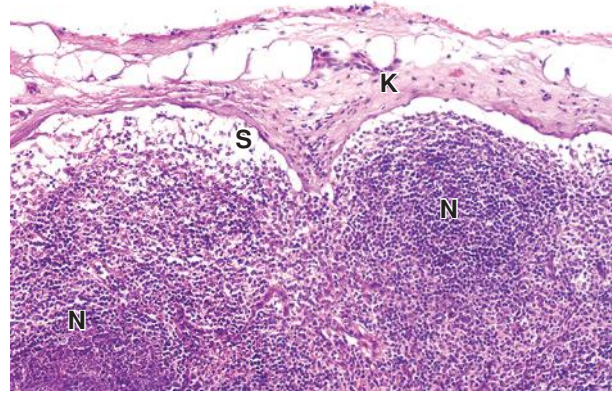
(Brezilya Sao Paulo Üniversitesi, Biyomedikal Bilimler Enstitüsü Dr. Paulo A. Abrahamsohn'dan izinle alınmıştır.)

► DALAK

Dalak vücuttaki en büyük lenfoid doku topluluğudur. Kanın süzüldüğü tek lenfoid organ olduğu için kanla taşınan antijenlere karşı savunmanın sağlandığı önemli bir organdır. Dalak ayrıca yaşlı eritrositlerin imha edildiği yerdir. Diğer ikincil lenfoid organlarda olduğu gibi, dalak antikorların üretildiği ve lenfositlerin aktive olduğu, burada direkt olarak kana katıldıkları organdır.

Kanın boşluğunun sol üst kadranda yer alan dalak yaklaşık 12 x 7 x 3 cm boyutlarındadır. Hacmi ise içerisinde kanla

ŞEKİL 14-17 Lenf düğümünün korteksi.



Lenf düğümünün dışbükey kısmının dış yüzeyi, kapsül (K), subkapsüler sinüsler (S) ve lenf nodülleriyle (N) birlikte difüz lenfoid dokudan oluşur. Aferent lenfatik damarlar (seyrek olarak kesitlerde görülür) bu kapsüle penetre olur, lenf sıvısını içeriği lenfositler ve APC'ler tarafından işlenmek üzere sinüslere boşaltır. (X140; H ve E)

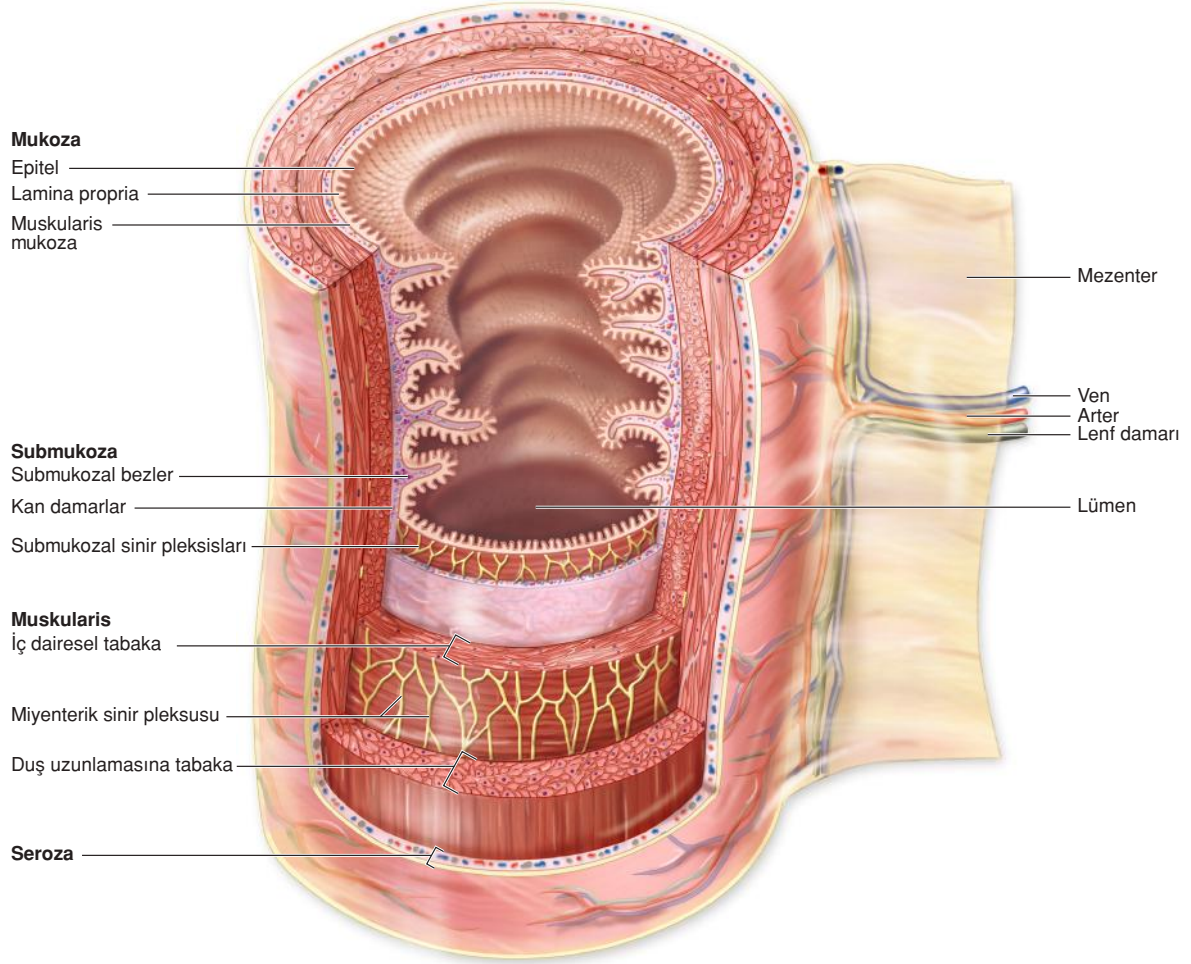
(Brezilya Sao Paulo Üniversitesi, Biyomedikal Bilimler Enstitüsü Dr. Paulo A. Abrahamsohn'dan izinle alınmıştır.)

dolu olmasına göre değişkenlik gösterir ve puberteden sonra çok yavaş olarak azalır. Organ tıkkı bağ dokusu yapısında bir kapsülle sarıdır. Kapsülden parenkimi veya **dalak pulpası** birbirleriyle devamlılık gösteren bölümlere ayıran trabeküller uzanır (Şekil 14-21). Dalağın iç yüzeyindeki hilumdan başlayan geniş trabekül, splenik arter, ven, lenfatik ve sinirlerin dalak pulpasına girişini sağlar.

Beyaz ve Kırmızı Dalak Pulpasının İşlevleri

Dalak retiküler hücre ve lifler, çok sayıda lenfosit, kan hücreleri, makrofajlar ve APC'leri içeren retiküler doku ile doludur. Dalak pulpası 2 bölme sahiptir: **Beyaz pulpa** (dalağın %20'si) ve **kırmızı pulpa** (Şekil 14-21). Beyaz pulpanın küçük kitleleri, **lenf nodüllerini** ve **periarteriolar lenfoid kılıfı (PALS)** içerirken, kırmızı pulpa kan ile dolu **sinüzoidleri** ve **dalak kordonlarını** içerir.

İmmünolojik olarak kanı izleyen bir organdan beklenildiği üzere dalağın damarları Şekil 14-22'de şematik olarak gösterilen benzersiz bölgeler içerir. **Trabeküler arterler**, trabekülleri oluşturan bağ dokuyu terk ederler ve parenkime girince damarın çevresi başlıca T hücreleri olmak üzere, birkaç makrofaj, dendritik hücreler ve beyaz pulpanın plazma hücrelerinden oluşan PALS ile sarılır. PALS ile çevrili bu damarlar **santral arterler** adını alırlar (Şekil 14-23). PALS

ŞEKİL 15-2 Sindirim kanalının ana tabakaları ve düzenlenişi.

Şemada, sindirim kanalının ince bağırsak kısmının solda listelenmiş dört ana tabakası ve bunların bileşenleri gösterilmektedir. Mide, ince bağırsak ve kalın bağırsak buralardan çıkan

kan ve lenf damarları ile sinirlerin çıktığı yer olan mezenterler tarafından asılı haldedir.

lukta asılı halde olmayıp, komşu yapılarla sarılı olduğu yerlerde seroza yerine, mezoteli olmayan, çevre dokular ile kuşatılmış bir bağ doku olan **adventisya** bulunur.

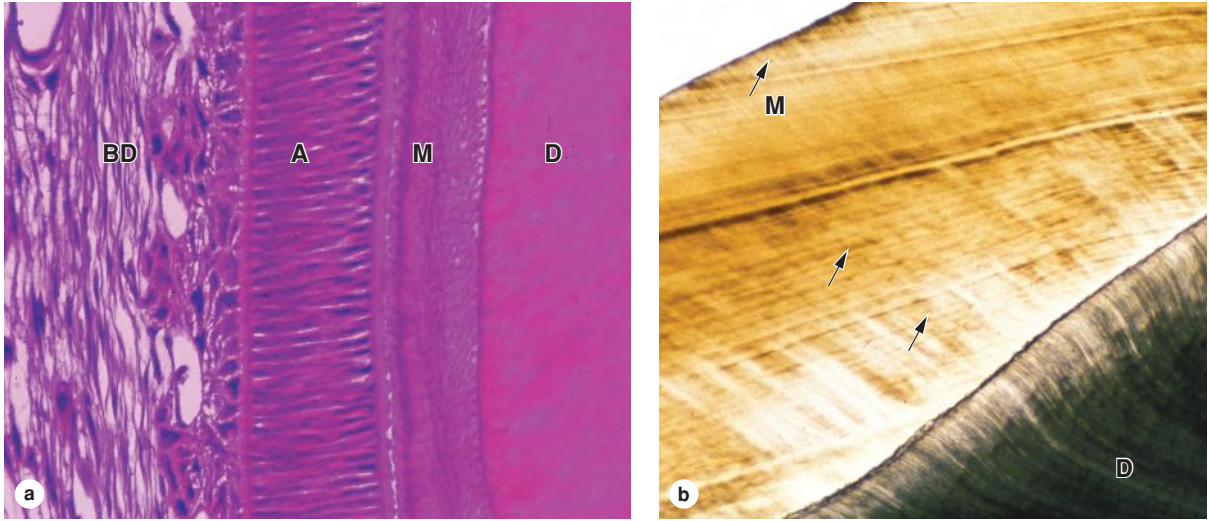
Mukoza ve submukozadaki çok sayıda serbest bağışıklık hücreleri ve lenf nodülleri Bölüm 14'te anlatılan MALT'ı oluşturur. Sindirim kanalı normalde yiyecek ve içecekler ile alınan potansiyel patojenlerle birlikte bağırsakta bulunan ve yararlı olan binlerce mikrobiyal tür içerir. Mukoza bağlantılı immün savunma sistemi epitel örtününün ince fiziksel engeline gerekli desteği sağlar. Epitelin hemen altında yerleşen lamina propria makrofajlardan ve çoğu IgA antikorunun üretimini yapan lenfositlerden zengindir. Transsitoz ile bağırsak lümenine giden antikorlar epitel hücreleri tarafından üretilmiş salgı proteinlerine bağlanır. Bu IgA kompleksi sindirim en-

zimleri tarafından yapılan proteolize direnir ve viral ve bakteriyel patojenlere karşı önemli bir koruma sağlar.

» KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

Hirschsprung hastalığı (doğuştan aganglionik megakolon) veya Chagas hastalığı (tripozomiyaz, Trypanosoma cruzi protozoonu ile enfeksiyon) gibi hastalıklarda sindirim kanalının enterik sinir sistemindeki pleksuslar yoktur veya ciddi derecede hasar görmüştür. Bu, sindirim sisteminin hareketini bozar ve bazı yerlerde genişlemelere neden olur. Enterik sinir sisteminin zengin otonomik innervasyonu duygusal stresin mide ve gastrointestinal kanalın diğer bölgelerine oldukça bilinen etkisine anatomik bir açıklama sağlar.

ŞEKİL 15-9 Ameloblastlar ve mine.



(a) Diş tomurcuğunun enine kesitinde uzun ve kutuplaşmış hücreler olan ameloblastların (A) apikal uçları başlangıçta dentin (D) ile temas halindedir. Ameoblastlar bazalden bağ doku (BD) ile sarılı bir hücre tabakası oluşturmak için birleşir. Odontoblastlar predentin salgımlarken, ameloblastlar kolajen içermeyen fakat vücuttaki en sert madde olan minenin (M) yapımı için kalsiyum hidroksiapatit oluşumunu başlatan amelogenin gibi proteinler açısından zengin bir matriks sentezler. Mine bir tabaka oluşturur fakat birbirine başka bir mine ile sağlamca kaynaştırılmış mine çubukları veya prizmalarından oluşur. Her mine çubuğu bir ameloblastın ürününü yansıtır. Mine de hücresel uzantılar bulunmaz ve gelişen tacı saran

ameloblast tabakası diş çıkarken tamamen kaybolur. Dişler histolojik kesitler için dekalsifiye edildiğinden mine tabakası tipik olarak tamamen kaybolur. (X400; H ve E)

(b) Bileme ile hazırlanmış ince bir diş preparatının mikrog-rafi. Dentinde (D) ince, uzun kanalcıklar, minede (M) de aynı yönde hizalanmış çubuklar zayıf şekilde (oklar) görülebilmektedir. Mineyi çapraz olarak geçen daha belirgin çizgiler ameloblast tabakası tarafından döngüsel olarak mine matriksi sentezlendikçe oluşan büyüme çizgilerini temsil eder. (X400; Boyanmamış)

>> KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

Periodontal hastalıklar, diş eti iltihabı olan **gingivit** ve daha derinlerdeki iltihaplar olan **periodontiti** içerir. Bunlar ağız hijyeninin kötü olmasına bağlı bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle oluşur. Kronik periodontit, periodontal ligamentleri zayıflatır ve diş kaybına neden olur. Klinik diş muayenesi sırasında ölçülen diş eti oluşunun derinliği, periodontal hastalık potansiyeli için önemli bir göstergedir.

Periodontiyum

Periodontiyum dişlerin maksiller ve mandibular kemiklerin içine tutunmasından sorumlu yapılardan oluşur ve **sement**, **periodontal ligament**, **alveolar kemik** ve onunla ilişkili **diş etini** içerir (Şekil 15-6b, Şekil 15-11).

Sement kökün dentinini sarar ve kemiğe benzer fakat avasküldür. Kanaliküllerde uzantıları olan, laküna içindeki **sementositlerin** bulunduğu kök ucunda, özellikle sement

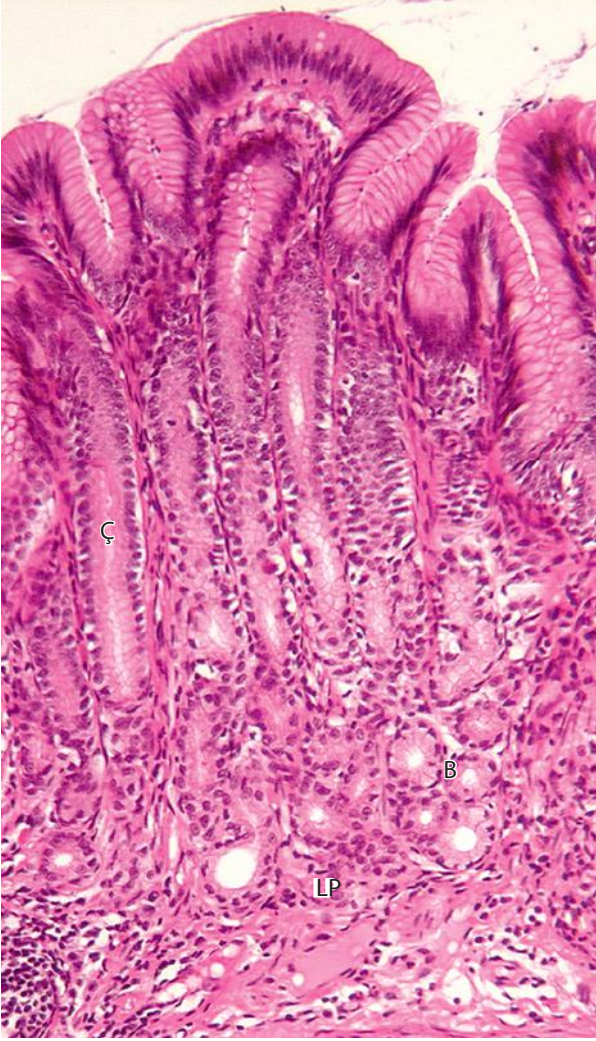
yüzeyinde en kalındır. Kemikten daha az değişken olmasına rağmen, sementositler etrafındaki matriksi korur ve baskılara karşı aşamalı olarak yeniden düzenlenerek tepki verir.

Periodontal ligament sementi alveolar kemiğe bağlayan kolajen lif demetleri (Sharpey lifleri) içeren fibröz bağ dokudur (Şekil 15-11). Tipik bağlardan farklı olarak oldukça fazla sayıda hücre içerir ve bol kan damarı ve sinir içermesi, dişe destek olmanın yanı sıra periodontal ligamente duyuşal ve besleyici işlevler de kazandırır. Dişin alveol içinde sınırlı hareketine izin verir ve alveolü çiğneme sırasındaki tekrarlayan basınca karşı korumaya yardım eder. Kalınlığı (150-350 µm) kök boyunca sabittir fakat yaşlandıkça azalır.

Alveolar kemik, erişkin kemiğin tipik lamellar özelliğini kaybetmiştir ama kemik matriksin devamlı yeniden yapılanması ile uğraşan osteoblast ve osteoklastları mevcuttur. Periost olarak işlev gören periodontal ligament ile sarılıdır. Periodontal ligamentin kolajen lif demetleri bu kemiğin içine girerek onu semente bağlar (Şekil 15-11c).

Periodontiyumun etrafında **diş etinin** keratinleşmiş ağız mukozası maksiller ve mandibular kemiğin periostuna sıkıca bağlıdır. (Şekil 15-11). Mine ile diş eti epiteli arasında boyun kısmını saran 3 mm derinliğinde bir oyuk, **diş eti oluğu**

ŞEKİL 15-21 Pilor bezleri.



Midenin pilor bölgesinin lamina propriasında (LP) uzun gastrik çukurcuklara (Ç) açılan kısa ve kıvrımlanmış pilor bezleri (B) bulunur. Kardiya bezleri histolojik ve işlevsel olarak oldukça benzerdir. Bu bezlerin hücreleri öncelikle mukus ve lizozim salgılar, birkaç enteroendokrin G hücresi de bulunur. Bezler ve çukurcuklar lamina proprianın kapillerler, lenf damarları ve MALT içeren bağ dokusu ile sarılmıştır. Bezlerin hemen altında ise muskularis mukozanın düz kas tabakası bulunur. (X140; H ve E)

hücreleri ve tüm bu ince bağırsak hücrelerine dönüşebilecek pluripotent kök hücreleri içerir. Bunlar aşağıdaki hücreleri içerir.

- **Enterositler** denilen emici hücreler, her biri bazal ko-numlu oval çekirdeğe sahip uzun prizmatik hücrelerdir (Şekil 15-24). Her enterositin apikal ucu belirgin

şekilde sıralanmış **çizgili (fırçamsı) kenar** özelliği gösterir. Fırçamsı kenarın ince yapısı incelendiğinde, besinlerin hücreye alınmasını sağlayan, **glikokaliks** ile kaplı yoğun paketlenmiş **mikrovillus** tabakası görülür (Şekil 15-22e ve 15-24c). Bölüm 4'te tartışıldığı gibi her mikrovillus, 1µm uzunluğunda ve 0.1 µm çapında olan, aktin filamanları içeren ve hücre zarıyla çevrili olan, apikal sitoplazmanın silindirik bir uzantısıdır. Her enterositin ortalama 3000 mikrovillusu vardır ve her 1 mm² mukoza yüzeyinde bu yapılardan 200 milyon tane bulunur. Mikrovilluslar, villuslar ve plika sirkularis besinlerle temas eden mukozal yüzey alanını önemli ölçüde artırır, bu da besin emilimi sağlayan bir organ için önemli bir özelliktir. İnce bağırsağın yüzey alanını plikaların 3 kat, villusların 10 kat ve mikrovillusların 20 kat arttırdığı, sonuç olarak tüm ince bağırsağın emilim alanının 200 m²'nin üzerinde olduğu tahmin edilmektedir.

Besin emiliminin mekanizması sindirimle oluşturulan farklı moleküllere göre değişmektedir. Enterositler tarafından salgılanan ve glikokalikste bulunan disakkaridaz ve peptidazlar, disakkarit ve dipeptitleri monosakkarit ve aminoasitlere hidrolize eder. Bunlar aktif taşıma ile kolayca emilir ve enterositlerden kapillerler tarafından alınmak üzere hemen salıverilir. Yağların pankreatik ve gastrik lipazlar tarafından sindirimi sonucunda, gliserol, monogliseritler ve yağ asitlerini de içeren, safra tuzları tarafından 2nm'lik küçük miçeller içine hapsedilerek pasif difüzyon veya zardaki taşıyıcı proteinler ile enterositlere alınan lipit alt birimleri üretilir. Bu lipitler enterositin düz endoplazma retikulumunda yeniden trigliseritlere esterlenir ve golgi organelinde apoproteinlerle birleştirilerek hücrenin bazolateralinden laktealler tarafından alınmak üzere atılacak şilomikronlar oluşturur. Şekil 15-25 lipit emilimini özetlemektedir.

- **Goblet hücreleri** emici enterositler arasına dağılmıştır (Şekil 15-22d ve 15-24a, b). Esas işlevi bağırsak örtüsünü kayganlaştırmak ve korumak olan bu hücreler su ile birleşince mukus oluşturan müsin glikoproteinini salgı-lar.
- **Paneth hücreleri** bağırsak kriptlerinin bazal bölgesinde kök hücrelerin aşağısında yerleşmiştir. Apikal sitoplazmalarında büyük eozinofilik granüller içeren ekzokrin hücrelerdir (Şekil 15-26). Paneth hücrelerinin granülleri, mikroorganizmaların zarlarını ve bakterile-rin hücre duvarlarını parçalayan lizozim, fosfolipaz A₂ ve **defensinler** denilen hidrofobik peptitler salgılar. Pa-neth hücrelerinin, doğal bağışıklık ve bağırsak kriptası-nın mikro çevresinin düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır.
- **Enteroendokrin hücreler** ince bağırsağın uzunluğu boyunca farklı sayılarda bulunur ve çeşitli peptit hor-monlar salgırlar (Tablo 15-1). Bu hücrelerin çoğu sınırlı apikal uçları bağırsak lümeni ile temasta eden

- Glikojen granüllerinde **glikoz** ve küçük yağ damlacıklarında **trigliserit depolama**
- **A vitamini (hepatik yıldız hücrelerinde)** ve diğer yağda çözünen vitaminlerin depolanması
- Verimsiz eritrositlerin yok edilmesi (özelleşmiş makrofajlar, ya da **Kupffer hücreleri**)
- Protein **ferritin** komplekslerinde **demir depolama**

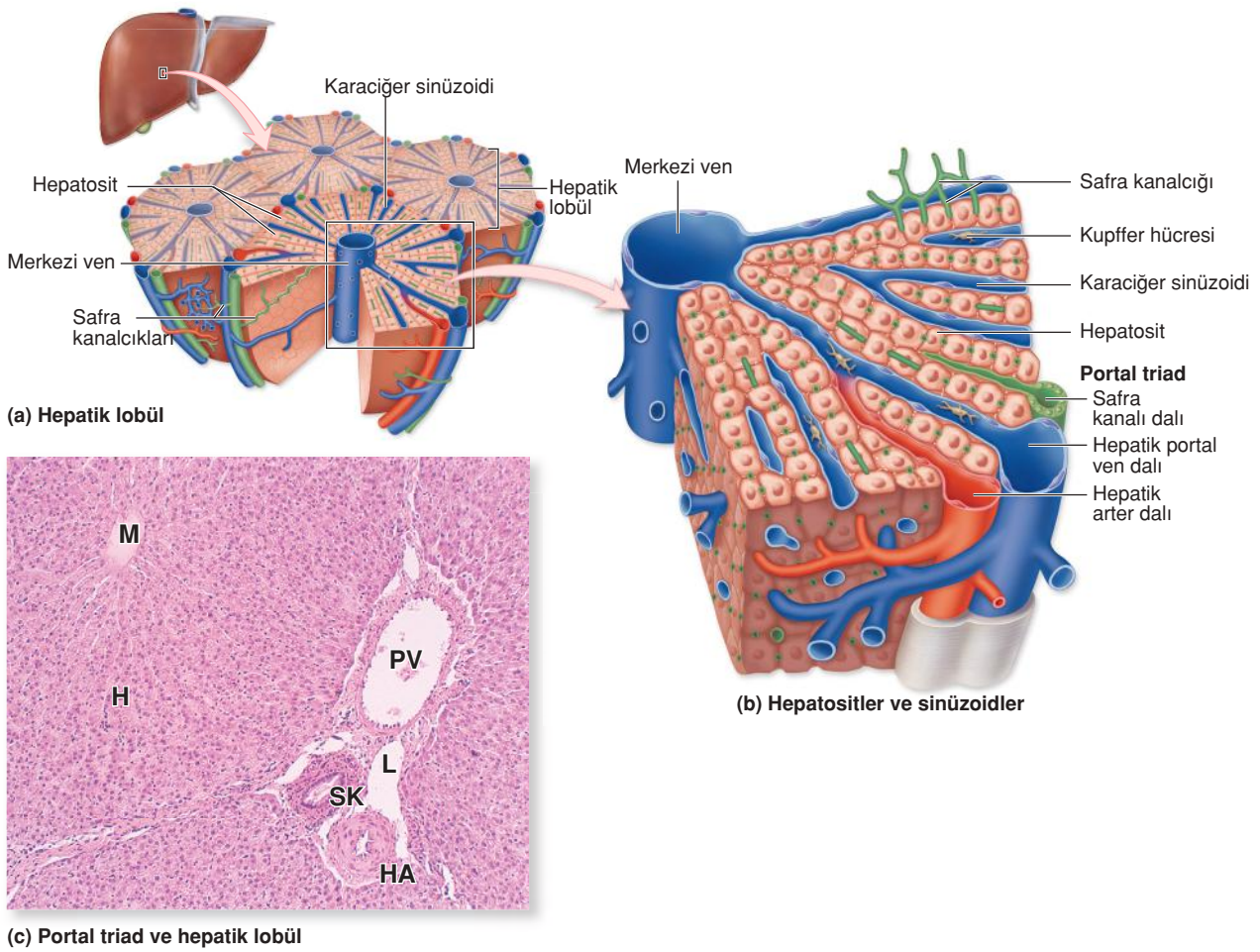
Hepatositler ve Hepatik Lobül

Karaciğerin özgün histolojik organizasyonu ve damar ağı, hepatositlerin çeşitli metabolik, ekzokrin ve endokrin işlev-

lerini gerçekleştirmelerine izin verir. Hepatositler; büyük, yuvarlak, merkezi çekirdekleri ve mitokondriden zengin eozinofilik sitoplazmaları ile büyük, kübik ya da polihedral epitelyal hücrelerdir. Hücreler, genellikle iki çekirdekli ve yaklaşık %50'si normal kromozom sayısının 2-8 katı poliploidi gösterirler.

Karaciğer parankimi küçük bir **merkezi venin** etrafında, yüzlerce hepatositin düzensiz tabakalar halinde sıralanmasıyla oluşan binlerce küçük (0,7 X 2 mm) **hepatik lobüller** şeklinde düzenlenmiştir (Şekil 16-11'dan 16-13'e). Hepatosit tabakaları retiküler liflerden oluşan ince bir stroma ile desteklenir (Şekil 16-13b). Periferde her lobül daha

ŞEKİL 16-11 Karaciğer.



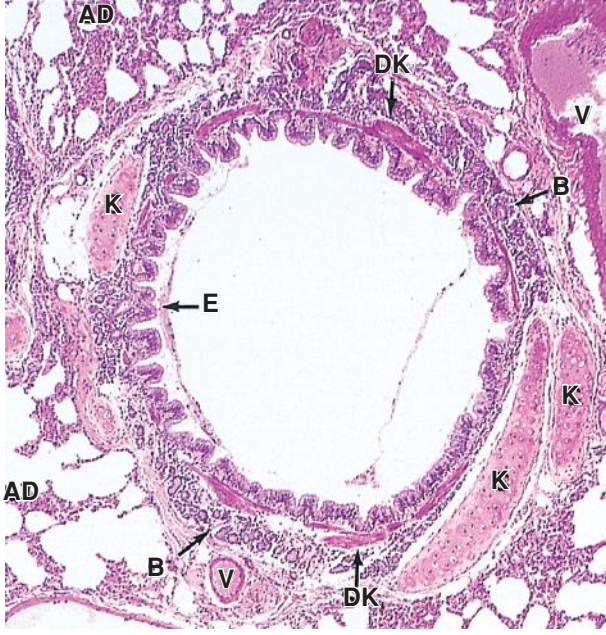
Hemen diyaframın altında, karın bölgesinin sağ üst çeyreğindeki geniş bir organ olan karaciğer; **hepatik lobüller** denilen ve organın temel işlevsel birimi olan poligonallı şekilli binlerce yapıdan oluşur.

(a) Hepatik venin ortasındaki küçük **merkezi veni** ve periferindeki birkaç kan damarı grubunu gösteren çizim. Periferik damarlar; portal kanalın bağ dokusunda kümelenmiştir ve bir adet portal ven, bir adet portal arter ve bir adet safra kanalı dalı içerirler (portal üçlü ya da portal triad).

(b) Bu üçlüdeki her damar, hepatositlerin tabakaları arasında uzanan ve merkezi vene açılan sinüzoidler olarak dallanır.

(c) Bir lobülün mikrofrafında merkezi ven (M), hepatosit tabakaları (H) ve komşu portal alanda küçük lenfatik (L) ve portal triadın bileşenleri: portal venül (PV), hepatik arteriol (HA) ve safra kanalcığı (SK) gösterilmektedir. X220. H ve E.

ŞEKİL 17-7 Üçüncül (segmental) bronş.



Büyük bir bronşun enine kesitinde iç yüzeyi döşeyen solunum epiteli (E) ve düz kasın (DK) kasılması nedeniyle katlanmış mukoza. Bu aşamada bronş ağacında, duvar çok sayıda parçalı hiyalin kıkırdak (K) dokusuyla çevrilmiştir ve submukozada, salgılarını lümen içerisine akıtan çok sayıda serömüköz bezler (B) bulunur. Bronşları saran bağ dokusu içerisinde, respiratuar bronşiolle yaklaşırken gittikçe daha da küçük damarlar halinde dallanan arterler ve venler (V) görülür. Bütün bronşların etrafı çok sayıda içi boş pulmoner alveolün bulunduğu ayrı yapılı bir akciğer dokusuyla (AD) çevrilmiştir. (X56; H ve E)

Hem lamina propriada hem de epitel hücrelerinin arasında çok sayıda lenfosit bulunur. Bronş ağacının özellikle dallanma noktalarında lenf folikülleri bulunur. Bronşlar küçüldükçe ve kıkırdak ve diğer bağ dokuları azaldıkça, düz kas ve elastik lifler ile mukoza bağlantılı lenfoid doku (MALT) da gittikçe daha belirgin olur.

Bronşiyoller

Bronşiyoller, çapı 1 mm veya daha küçük olan intralobüller hava yolları olarak tanımlanır. Yaklaşık 10 kez dallanmanın ardından oluşurlar, tıknaz bağ dokusu ve düz kas bulunmasına karşın mukozada bez ve kıkırdak yapıları yoktur (Şekil 17-9). Daha büyük bronşiyollerde epitel hala yalancı çok katlı prizmatik titrek tüylü epiteldir, ancak hava taşıyıcı sistemin son kısımları olan **terminal bronşiyollere** gidildikçe boyut ve karmaşıklık azalır ve tek katlı

prizmatik ve tek katlı kübik epitel haline gelir. Bronşiyollerin iç yüzeyini döşeyen titrek tüyü epitel mukosiliyer aparat veya atıkların ve mukusun bronşiyal ağaç boyunca yukarıya doğru hareketini sağlayan yürüyen merdiveni andıran bir yapıyı oluşturur.

>> KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

Bronşiyoller, özellikle küçük çocuklarda, **bronşiyolite** sebep olan **kızamık virüsü** ya da **adenovirüslerden** en çok etkilenen hava yolunu oluştururlar. Eğer enfeksiyon kalıcı olursa yangı, hava yolu lümenlerinin çeperindeki bağ dokusu artışı nedeniyle kısmen ya da tamamen kapanma oluşturan **tıkaçıcı bronşiyolite** sebep olabilir. **Akciğer kanserinin** birçok türü bronşiyollerden değil büyük bronş segmentlerinin iç yüzeyini döşeyen epitel hücrelerinden kaynaklanan **karsinomlardır**.

Terminal bronşiyollerin kübik epitelinin büyük bölümünü titrek tüy içermeyen, apikal yüzleri kubbe şeklinde olan ve sitoplazmalarında salgı granülleri bulunan **ekzokrin bronşiyol hücreleri** (yeni adı '**çomak**' hücreleri, eski adı **Clara hücreleri**) oluşturur (Şekil 17-10). Bu ekzokrin hücrelerin aşağıda belirtilen çok sayıda işlevi vardır:

- Epitel yüzeyinde bulunan sıvı tabakası içine **sürfaktan** lipoproteinleri ve müsin salgılanması
- Solunumla alınan ksenobiyotik bileşiklerin DER enzimleri ile **detoksifikasyonu**
- Yerel bağışksal savunma için **antimikrobiyal peptidlerin** ve sitokinlerin salgılanması

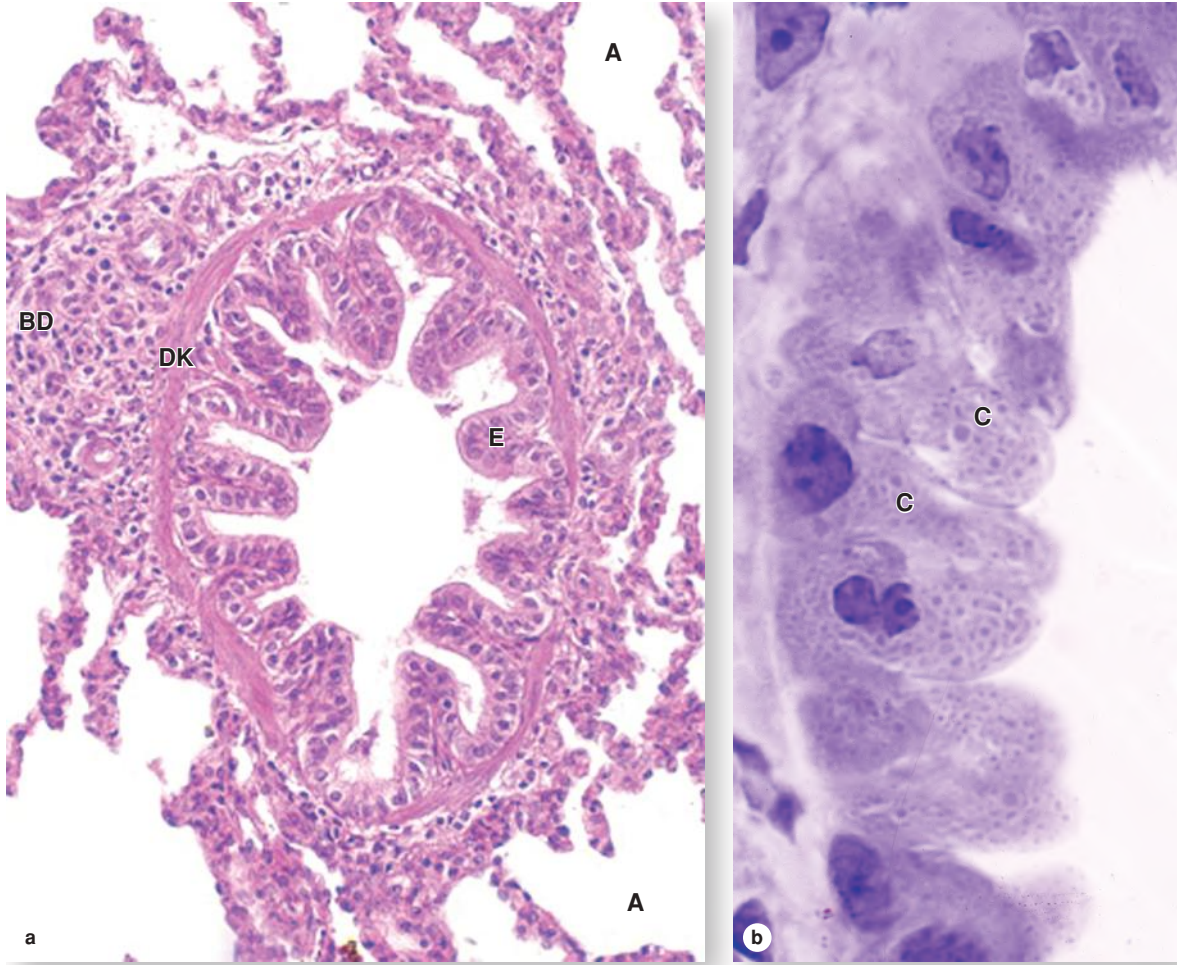
Aynı zamanda terminal bronşiyol epitelinde solunum sisteminin daha yukarı bölümlerinin epitelinde olduğu gibi kemosensör görevi gören **fırça hücreleri** ve **DNES küçük granüllü hücreler** bulunur. Bronşiyoldeki hücre tiplerinin yenilenmesini sağlayan küçük bir kök hücre popülasyonu da burada mevcuttur.

Bronşiyol lamina propriası da hala mukozada kıvrım oluşturan düz kasları ve elastik lifleri içerir. Hem bronş hem de bronşiyollerde kas kasılması esas olarak otonom sinir sisteminin sinirleri tarafından kontrol edilir.

>> KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

Astım, bronş ağacı ve akciğerlerin kronik inflamasyonu ile oluşan yaygın bir durumdur. Hastalık, **bronkospazm** veya bronşiyal spazm denilen düz kasın ani kasılması ile özellik kazanır. Kasılma spesifik antijen varlığında tetiklenen mast hücre degranülasyonu sonucu gerçekleşir. Sebep olduğu solunum zorluğu orta derecede ciddi bir durumdur. Astım ataklarında verilen **epinefrin** ve diğer sempatomimetik ilaçlar sempatik sinir sistemini uyarak kasların gevşemesine sebep olur ve bronşiyollerin çaplarını genişletir. Bronş duvarı ile bronşiyol duvarı kalınlıkları karşılaştırıldığında, bronşiyoldeki kas tabakasının oransal olarak daha fazla olduğu görülür.

ŞEKİL 17-10 Terminal bronşiyol ve Clara hücreleri.



Hava iletim sisteminin gaz değişim bölgelerinden önceki son kısımları terminal bronşiyoller olarak adlandırılır.

(a) Bir terminal bronşiyol bağ dokusu (BD) ile çevrelenmiş yalnızca bir ya da iki tabaka düz kas (DK) hücreleri içerir. Epitel (E) titrek tüy içermeyen kübik veya alçak prizmatik hücrelerden oluşmuştur. Etrafını saran akciğer dokusunda alveoller (A) görülmektedir. (X300; PT)

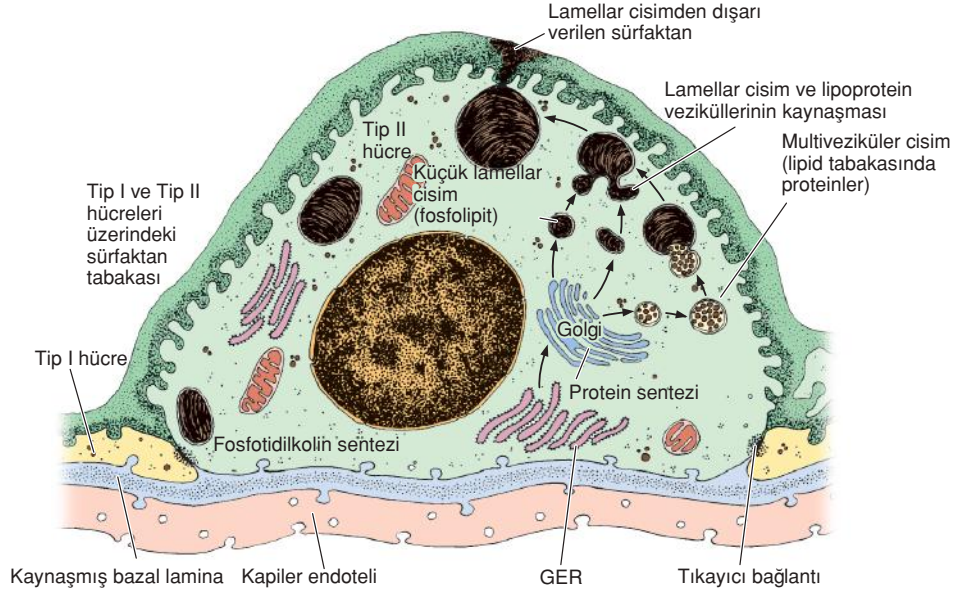
(b) Buradaki plastik kesitte titrek tüy içermeyen, granüllü Clara hücrelerinin (C) şişkin kubbeleri, apikal sitoplazması daha belirgin görülmektedir.

Bu hücreler birçok önemli işleve sahiptir. Yüzey gerilimini düşüren sürfaktan bileşiklerini üretir ve bronşiyolleri kapanmaktan korurlar. Düz yüzlü ER'nin P450 enzim sistemi havadaki potansiyel zararlı maddeleri detoksifiye eder. Diğer savunma fonksiyonları olarak, Clara hücreleri IgA'nın bronşiyol lümenine taşınması için gereken salgı bileşenini, lizozom ve diğer bakteri ve virüslere etki eden enzimleri ve birçok yerel inflamatuvar yanıtı düzenleyen sitokinleri üretirler. Aynı zamanda kübik hücrelerin arasında tüm bronş epitelindeki hücrelere kaynak sağlayan az sayıda kök hücre de bulunur. (X500; PT)

» KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

Difüz alveol hasarı veya **yetişkin sıkıntılı solunum sendromu** alveol epiteli ve kapillerlerin endotel hücrelerinde oluşan hasar sonucu ortaya çıkar. Hasarın belirgin sebepleri arasında solunumun gerçekleştiği bölgede viral, bakteriyel **solunum yolu enfeksiyonları**, **toksik gazların**

solunması, kimyasallar ya da **aşırı oksijenli** havanın solunması, adipositlerin ameliyat sırasında kana geçtiği ve kapiller yatağı tıkadığı **yağ embolisi sendromu** sayılabilir. Etkin faktörlerinin ortadan kaldırılmasıyla normal alveol duvar bileşenleri onarılabilir ya da en azından işlev kısmen yenilenebilir.

ŞEKİL 17-17 Tip II alveol hücresinin işlevi.

Şekilde tip II hücrelerde **sümfaktan üretimi** gösterilmektedir. Sümfaktan başlangıçta endoplazma retikulumu ve Golgi aygıtında sentezlenerek ileri aşamalarda **lameller cisimler** adını alan büyük organeller halinde depolanan protein-lipit kompleksleridir. Aynı şekilde erken endozomun zar bileşenleri düzenlenip daha küçük veziküller halinde endozom lümenine

açılarak oluşan multiveziküler yapılar da bulunmaktadır. Sümfaktan üreten hücrelerde multiveziküler cisimlerdeki veziküller lameller cisimlere eklenir. Sümfaktan devamlı olarak ekzositozla salgılanır ve fosfolipit ve sümfaktan proteinlerini içeren yağlı ince bir film tabakası oluşturur.

lerden zengin kanı taşıyan sistemik **bronşiyal dolaşım** bulunmaktadır. Pulmoner arterler ve venler pulmoner dolaşım içerisindeki basıncın düşük olmasının (25 mm Hg sistolik, 5 mm Hg diyastolik) sonucu olarak nispeten ince duvarlıdır. Pulmoner arterler akciğere hilumdan girer ve bronş ağacına eşlik ederek dallanır, bronş ve bronşiyollerin adventisya tabakasını paylaşır (Şekil 17-11 ve 17-12). Respiratuvar bronşiyollerden başlayarak bu arterin dalları, alveoller arası septada her bir alveolü saran yoğun kapiler ağı oluşturur.

>>KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

Amfizem çok sigara içenlerde yaygın görülen alveoller ve diğer hava yollarında hücre kaybını içine alan geriye dönüşsüz solunum kaybı ile özdeşleşen pulmoner asinus ve bronşiyollerin aşırı ve kalıcı genişlemesi ile nitelenen kronik bir akciğer hastalığıdır. Akciğer solunum bölgeğinde oluşan enfeksiyon **pnömoni** olarak adlandırılan yerel inflamasyon ile sonuçlanır.

Kapiler ağdan köken alan venüller akciğer parenkimi içerisinde tek olarak bulunurlar, bunlardan bazıları ince bağ dokusu örtüsü ile desteklenmiş durumdadır ve havayollarından

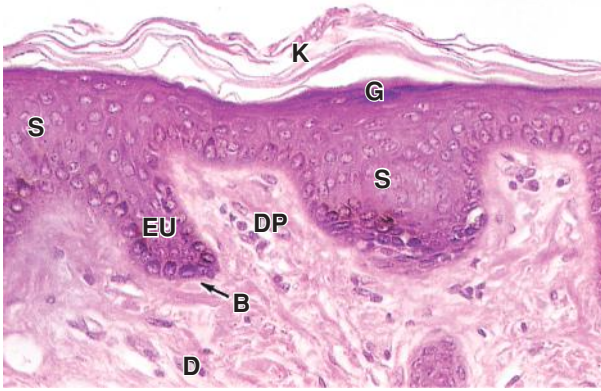
(Şekil 17-11, 17-12) bir ölçüde ayrı seyredir. Küçük pulmoner venler lobülü terk ettiğinde, hiluma doğru bronş ağacını takip eder.

Bronşiyal arterler de akciğere hilumdan girer, bronş ağacı boyunca dallara ayrılır ve kanı akciğerin respiratuvar bronşiyoller düzeyinin altında kalan bölüme dağıtırlar. Bu noktada pulmoner arterlerin küçük dallarıyla anastomoz yaparlar ve kanları karışır. Birbine karışmış kan kapiler ağı içerisine girer ve pulmoner venüller tarafından drene edilir.

Lenfatik damarlar bronşiyollerin bağ dokusunda başlar. Bu damarlar bronşiyoller, bronşları ve pulmoner damarları takip ederek hilum bölgesinde bulunan lenf düğümleri içine açılır. Bu akciğer yüzeyine yakın alanları drene eden yüzeyel ağa koştur seyreden derin lenfatik ağ visceral plevra içinde yer alır. Lenfatik damarlar alveol kanallarının ötesinde bronş ağacının terminal bölgelerinde bulunmaz.

Akciğerin sinir ağını parasempatik ve sempatik otonom lifler oluşturur ve düz kas kasılmalarını düzenleyerek hava yollarının çapını ayarlayan refleksleri kontrol eder. Yeri tam kestirilemeyen ağrı duyularını taşıyan genel visceral aferent lifler de bulunmaktadır. Sinirler ağırlıklı olarak bronş ağacının daha geniş yapılarının etrafını saran bağ dokusu içerisinde bulunurlar ve hilumda akciğeri terk ederler.

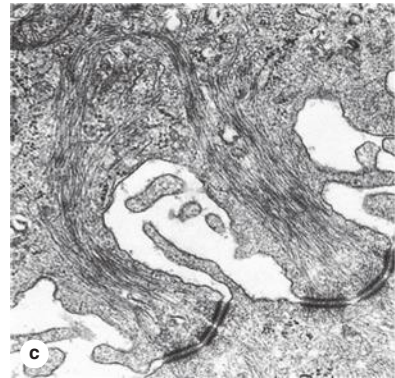
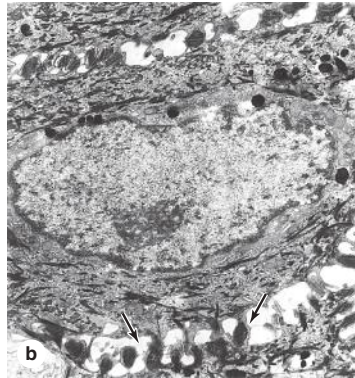
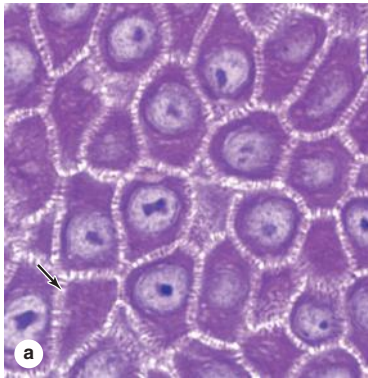
ŞEKİL 18-3 İnce deride epidermis tabakaları.



İnce deride dermis ve epidermis arasındaki ara yüz, epidermal çıkıntı ya da uzantılar (EU) ile dermal papillaların (DP) iç içe geçirilmesiyle sıkıca bir arada tutulur. İnce derinin dermisi (D) elastin ve daha ince kolajen demetleri içeren yapısıyla kalın deriye göre daha fazla hücre ve damarlanmaya sahiptir. İnce deride epidermis genellikle yalnızca dört tabaka içerir: tek hücre kalınlığında olan ve mitotik olarak en aktif hücrelerin bulunduğu stratum bazale (B), keratin ve diğer proteinlerin sentezlendiği stratum spinosum (S), stratum granulozum (G) ve çoğunlukla keratinden oluşan yassılaştırmış ölü hücreleri içeren stratum korneum tabakası (K). (X240; H ve E)

- **Granüler tabaka (stratum granulozum), üç ile beş** arasında yassılaştırmış, **keratinleşmenin** terminal farklılaşma sürecine giren hücrelerin tabakasını içerir. Sitoplazmaları **keratohiyalin granülleri** denilen yoğun bazofilik kitlelerle (Şekil 18-2 ve 18-3; Şekil 18-5) doludur. Bunlar yoğun, zarla çevrili olmayan, kendilerini geniş sitoplazmik yapıların içine bağlayan keratin tonofibrilleri ile ilişkili **filaggrin** kitleleri ve diğer başka proteinlerdir.
- Granüler tabakadaki hücrelerin karakteristik olarak elektron mikroskobu ile belirlenebilen özellikleri; birçok lipitten oluşmuş çok miktarda lamel içeren zarla çevrili, golgi kökenli, küçük, oval şekilli (100-300 nm) lameller granülleridir. Lameller granüller hücrelerin etrafında lipitten zengin, geçirgen olmayan bir tabaka oluşturmak üzere ekzositoza uğrar. Bu materyal su kaybına karşı deri bariyerinin önemli bir bölümünü oluşturur, ilk olarak sü-rüngenlerin atalarında görülen bu bariyer oluşumu, hayvanların karada yaşamasına izin veren evrimsel sürecin kilit noktalarından biridir. Ayrıca keratinleşme ve lipitten zengin tabaka oluşumunun deride çoğu yabancı madde-nin nüfuz etmesinin engellenmesinde önemli bir etkisi vardır.
- **Stratum lusidum**, yalnızca kalın deride bulunur, des-mozomlar tarafından bir arada tutulan yassılaştırmış eo-zinofilik keratinositlerden oluşan ince, yarı saydam bir tabaka içerir (Şekil 18-2 ve 18-5). Çekirdek ve organeller kaybedilmiştir ve sitoplazma başlıca elektron yoğun mat-riks içine gömülü sıkıca paketlenmiş keratin filamanları içerir.
- **Stratum korneum** (Şekil 18-2 ve 18-3), 15-20 tabaka yassı, çift kırıcı özellik taşıyan filamantöz keratinlerle dolu keratinleşmiş hücreler içerir. Keratin filamanları; ol-gun olmayan tabakalardaki hücre farklılaşması sırasında sentezlenen, moleküler ağırlıkları 40 ile 70 kDa arasında

ŞEKİL 18-4 Spinozum tabakasındaki keratinositler.

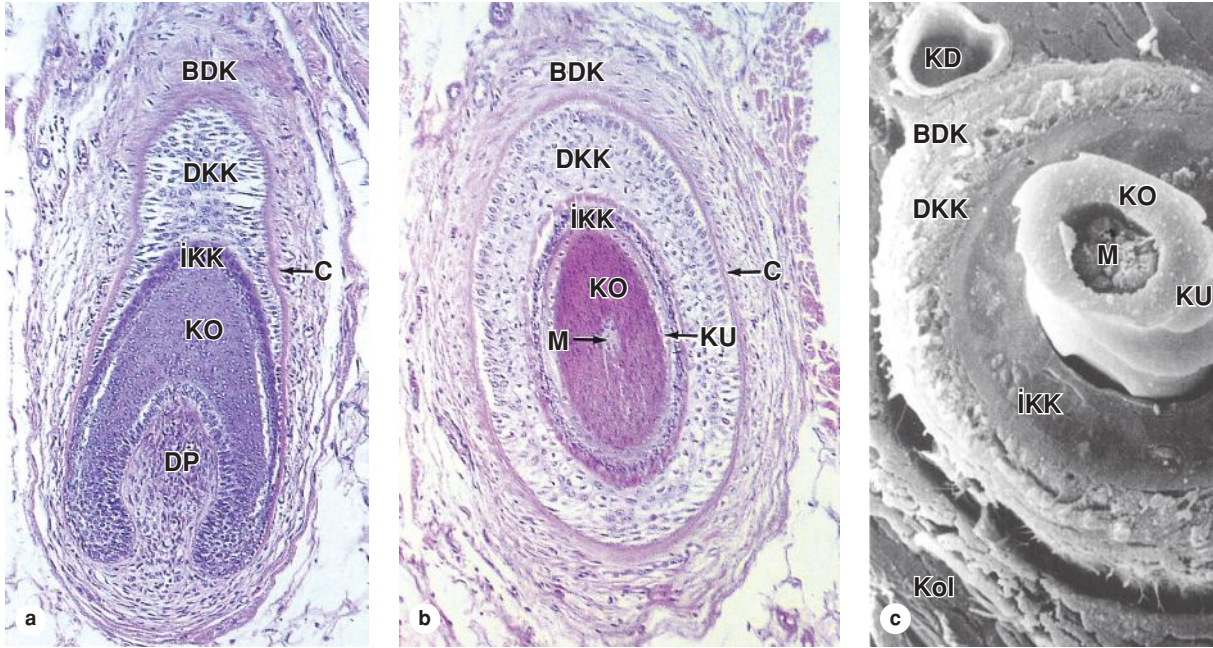


(a) Pek çok kısa sitoplazmik çıkıntılı hücreyi (ok) gösteren, kalın derinin epidermal spinozum tabakasının bir kesiti. (X400; PT)

(b) Yüzey alanı çıkıntılarıyla (oklar) birlikte tek bir spinöz keratinositin TEM görüntüsü. (X8400)

(c) Desmozomlarla ilişkili ara filamanları gösteren, iki hücreyi birleştiren desmozom detayı. (X40.000)

ŞEKİL 18-14 Kıl ve kıl folikülünün tabakaları.



(a) Oblik kesilmiş bir kıl folikülü tabanı çevresindeki bağ doku kılıfı (BDK) ile devam eden vaskülarize dermal papilla tabakasını (DP) göstermektedir. Papilla, iç (İKK) ve dış kök kılıflarının (DKK) her ikisiyle birden devam eden epitelyal kılıfın en dipteki kısmıyla çevrilidir. Her iki tabaka sırasıyla çok katlı epidermis ile devam eder. Dış kök kılıfının hemen dışında epiderminin bazal membranı ile devam eden camsı zar (C) vardır. Papilla etrafındaki epitelyal hücreler (keratinositler) çoğalırlar ve kendi başlarına kıl kökü olmak üzere farklılaşırlar. Bu kesitte papillanın üzerinde yalnızca korteks (KO) açıkça görülmektedir. (X140; H ve E)

(b) Daha enine kesilmiş bir kıl kökü foliküler kılıftaki aynı tabakaları gösterir ancak kıl kökü tabakalarının burada medulla (M), korteks (KO) ve kütikülü (KU) içerdiği görülür. Diğer işaretlemeler (a) kısmındaki gibidir. (X140; H ve E)

(c) Benzer örneğin SEM görüntüsü; kiremit benzeri ince kütikül tabakası (KU), küçük kan damarı (KD) ve çevredeki bağ doku kılıfına (BDK) yakın kolajen kolajen demetlerini (Kol) içeren bu tabakalar için farklı bir perspektif sunmaktadır. Diğer işaretlemeler (a) kısmındaki gibidir. (X2600)

(Şekil 18-14c, Kessel RG, Kardon RH. *Tissues and Organs: A text-Atlas of Scanning Electron Microscopy*. San Francisco, CA:W.H. Freeman ve Co.;1979, izin alınarak kullanılmıştır)

(Şekil 18-15). Tırnağın proksimal bölümü, **tırnak köküdür** ve epidermal stratum korneumdan **kütikül** ya da **eponişyum** olarak uzanan deri katlantısı tarafından çevrelenir. **Tırnak plağı** yalnızca bazal ve spinöz tabakaları içeren epidermis yatağına, **tırnak yatağına**, bağlıdır.

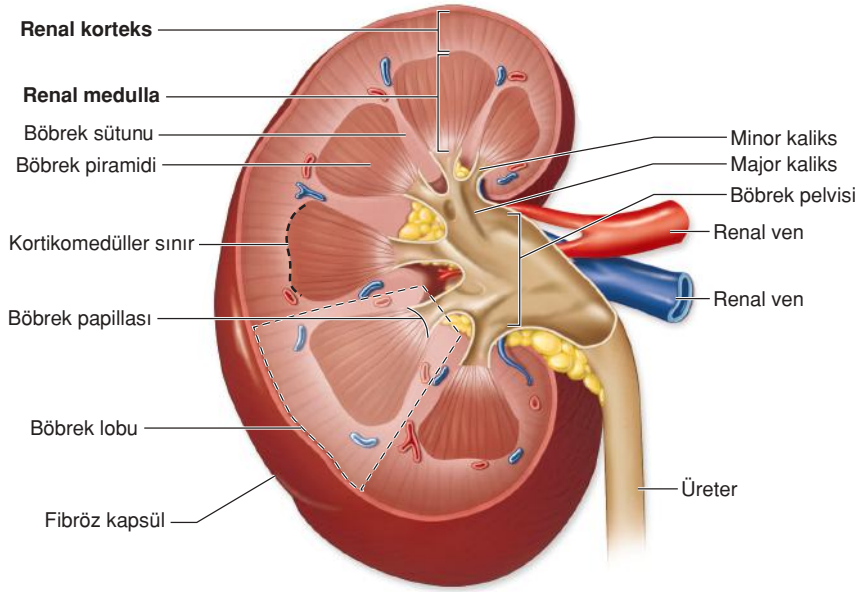
Tırnak kökü; bölünen, distale doğru hareket eden ve kıl oluşumuna benzer bir şekilde ancak keratohyalin granülleri olmadan keratinleşen hücreleri olan **tırnak matriksinden** oluşur. Tırnak kökü olgunlaşır ve tırnak plağı olarak sertleşir (Şekil 18-15). Matriksteki devamlı büyüme; el tırnaklarında 3 mm/ay, ayak tırnaklarında 1 mm/ay oranında, tırnak plağını ilerideki tırnak yatağına (plağa katkısı yoktur) doğru itirir. Plağın distal ucu **hiponişyum** adı verilen epidermal katlandıdaki tırnak yatağına serbest hale gelir. Neredeyse transparan olan tırnak plağı ve tırnak yatağının ince epiteli, dermal damarlardaki kanın rengini göstererek kandaki oksijen miktarını göstermek için yararlı bir pencere oluşturur.

> DERİ BEZLERİ

Yağ Bezleri

Yağ bezleri, ayak tabanı ve avuç içinin kılsız, kalın derisi dışında vücudun çoğu bölgesinde dermise gömülüdür. Vücudun pek çok bölgesinde santimetre karede 100 kadar yağ bezi vardır ancak yüz ve kafa derisinde sıklığı 400-900/cm² kadar artar. Yağ bezleri, genellikle kıl folikülünün hemen üzerinde sonlanan kısa kanalda birleşen birkaç asinüsten oluşan dallanmış asiner bezlerdir (Şekil 18-16). Bir kıl folikülü ve onun ilişkili yağ bezleri **pilosebaze birimi** oluştururlar. Folikülün çıkıntı bölgesindeki kök hücre nişi ayrıca ilgili yağ bezlerinin progenitor hücrelerini oluşturur. Penis, klitoris, göz kapağı ve meme ucu gibi belirli kılsız bölgelerde yağ kanalları direkt olarak epidermal yüzeyin üzerine açılır.

ŞEKİL 19-1 Böbrek.



Üreter, renal arter ve venlerin giriş yaptığı içbükey hilumu ile böbrekler fasulye şeklindeki organlardır. Üreter çok sayıda **majör ve minör kalikslere** bölünmüştür. Majör ve minör kalikslerin etrafında yağ dokusu içeren böbrek sinüsleri

bulunmaktadır. Her bir minör kalikse **medüller piramit** açılır. Medüller piramit medullanın konik bölgesi olup **korteks** uzantıları ile sınırlanmıştır. Korteks ve hilum fibröz kapsül ile sarılmıştır.

Birçok nefrondan çıkan bağlayıcı tübüller birleşerek **toplayıcı tübülleri** oluşturur ve bu toplayıcı tübüller daha geniş olan **toplayıcı kanallar** şeklinde birleşir. Bunlar böbrek papillasında birleşirler ve bu noktada oluşan idrarı minör kalikse ulaştırırlar. **Kortikal nefronların** tamamına yakını kortekste bulunurken, **jukstamedüller nefronlar** (yaklaşık 1/7 si) medullaya yakın bir noktada bulunurlar ve uzun Henle kulpları vardır.

» KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

Polikistik böbrek hastalığı kalıtsal bir hastalık olup, geniş, sıvı dolu, çok sayıda, kist oluşumuna bağlı olarak normal kortikal düzenin her iki böbrekte de kaybolması durumudur. Kistler nefrondaki her epitel hücrelerinden oluşabilir ve böbrekte aşırı büyümeye ve böbrek işlevi kaybına sebep olur.

» KAN DOLAŞIMI

Kanın süzülmesi için özelleşmiş bir organdan beklenileceği üzere, böbrek damarlanması geniş, iyi organize olmuş ve nefronların bütün bileşenleri ile yakın ilişkili olacak şekildedir. Böbrekteki damarlar şekillerine ve bulundukları bölgeye göre adlandırılır (Şekil 19-3).

Her böbreğin **böbrek arteri** hilumda, iki ya da daha fazla segmental artere bölünür. Böbrek pelvisi etrafında, bu arter-

ler daha da dallanarak **interlobar arterleri** oluşturur. Interlobar arterler böbrek piramitleri arasında, kortikomedüller sınıra uzanır (Şekil 19-3). Bu bölgede interlobar arterler, her bir böbrek piramidinin tabanından bir yay oluşturacak şekilde uzanan **arkuat arterleri** oluşturmak üzere bölünürler. Daha küçük **interlobüler arterler** (ya da kortikal ışınal arterler) arkuat arterlerden ışınal şekilde kortekse yayılırlar.

İnterlobüler arterlerden, mikrovasküler **getirici (afe-rent) arteriyoller** oluşur, bu arteriyoller **glomerül** olarak adlandırılan kapiler segment pleksusunu oluşturmak üzere bölünürler. Glomerüller kanın süzüldüğü böbrek cisimciği içinde bulunurlar (Şekil 19-3 ve Şekil 19-4). Kan glomerüler kapillerleri venüller ile değil **götürücü (eferent) arteriyoller** ile terk eder. Götürücü arteriyoller tekrar dallanmalar yaparak başka bir kapiler ağ olan, **peritübüler kapillerleri** oluşturur. Peritübüler kapillerler korteks boyunca yoğun bir şekilde yayılmışlardır. Medullaya yakın bölgedeki juksttaglomerüler aygıtlardan çıkan götürücü arteriyoller peritübüler kapiler oluşturmazlar; bunun yerine tekrar tekrar paralel düzende dallanmalar yaparak **vasa rekta** (L. *recta*, düz) olarak adlandırılan püskül benzeri kapiler ağ demetlerini oluştururlar. Vasa rekta Henle kulpları ve toplayıcı kanallar ile ilişkili olacak şekilde medullanın derinliklerine girer. Sonuçta, kortekse medulladan on kat daha fazla miktarda kan ulaşır.

Kan, arterlerin rotasını takip ederek böbrekleri venler ile terk eder, venler de arterler ile aynı isme sahiptir (Şekil 19-3). En dıştaki peritübüler kapiler ve böbrek kapsülündeki kapi-

TABLO 19-1

Renal tübüldeki bölgelerin histolojik özellikleri ve ana işlevleri.

Tübül Bölgesi	Histolojik özelliği	Bulunduğu Bölge	Ana İşlevi
Proksimal kıvrıntılı tübül	Tek katlı kübik epitel; çok sayıda mitokondriyum içeren iyi boyanmış hücreler, belirgin bazal katlanmalar, lateral ve kenetlenmiş çıkıntılar; uzun mikrovilluslar ile dolu lümen	Korteks	Bütün organik besinlerin, proteinlerin, suyun ve elektrolitlerin büyük çoğunluğunun geri emilimi; organik anyon ve katyonların, H ⁺ ve NH ₄ ⁺ salgılanması
Henle kulpu			
İnce kollar	Tek katlı yassı epitel; az miktarda mitokondri	Medülla	Na ⁺ ve Cl ⁻ 'nin pasif emilimi
Kalın çıkan kol	Tek katlı kübik epitel; mikrovillus yok ama çok sayıda mitokondri	Medülla ve medüller ışınlarında	Çeşitli elektrolitlerin aktif olarak emilimi
Distal kıvrıntılı tübül	Tek katlı kübik epitel; hücreleri proksimal kıvrıntılı tübülden daha kısa; kısa mikrovilluslar ve bazolateral katlanmalar, daha boş lümen	Korteks	Elektrolitlerin emilimi
Toplayıcı sistem			
Esas hücreler	Daha bol, kübikten prizmatikçe; açık boyanır, belirgin hücre zarı	Medüller ışınlar ve medülla	Suyun ve elektrolitleri kontrollü geri emilimi; kontrollü K ⁺ salgılanması
İnterkalar hücreler	Az miktarda ve dağınık, daha koyu boyanmış	Medüller ışınlar	K ⁺ iyonlarının geri emilimi; asit baz dengesinin korunmasına yardımcı olmak

yarısından fazlası (glikoz, amino asit, vitamin, vs) ve su ve elektrolitlerin yarısından çoğu PKT'de geri emilir. Bu geri emilen moleküller hızlıca tübül duvarından geçerek peritübüler kapilerin plazmasına katılır.

Transselüler **geri emilim** hem aktif hem de pasif taşıma düzeneklerini içerir. Bu işlev hücrelerde bulunan çok çeşitli iyon pompaları, iyon kanalları, taşıyıcılar (transporterler), enzimler ve taşıyıcı proteinler aracılığı ile gerçekleştirilir. Su ve bazı çözünen maddeler hücreler arasında (paraselüler taşıma) ozmotik gradient aracılığı ile sıkı bağlantılar arasından sızarak pasif olarak hareket edebilir.

Süzüntüdeki küçük proteinler, reseptör aracılı endositoz ile geri emilebilir ve kübik hücrelerin yüzeyindeki peptidazlar tarafından parçalanabilir. Her iki durumda da amino asitler bazolateral yüzeylerden kapiler dolaşımına katılmak üzere salıverilirler.

Diğer taraftan, böbrek cisimciğinde süzülme organik anyonlar ve katyonlar (süzgeçteki polianyonlardan ya da plazma proteinlerine bağlanmış olmalarından dolayı) peritübüler kapilerlere bırakılıp proksimal tübül hücreleri tarafından alınır ve filtrata **salgılanırlar** (Tablo 19-1). Organik anyon ve katyon taşıyıcıları, bu tip maddelerin yalnızca glomerüler filtrasyon ile olandan daha hızlı bir şekilde böbreklerden uzaklaştırılmasını sağlar. Bu moleküller arasında önemli maddeler (örneğin, safra tuzu, kreatinin, vs) ile birçok antibiyotik ve diğer ilaçlar bulunur. Bu nedenle tübüler salgılama işlemi farmakolojik anlamda ilaçların vücuttan uzaklaştırılması mekanizması olarak büyük önem taşır.

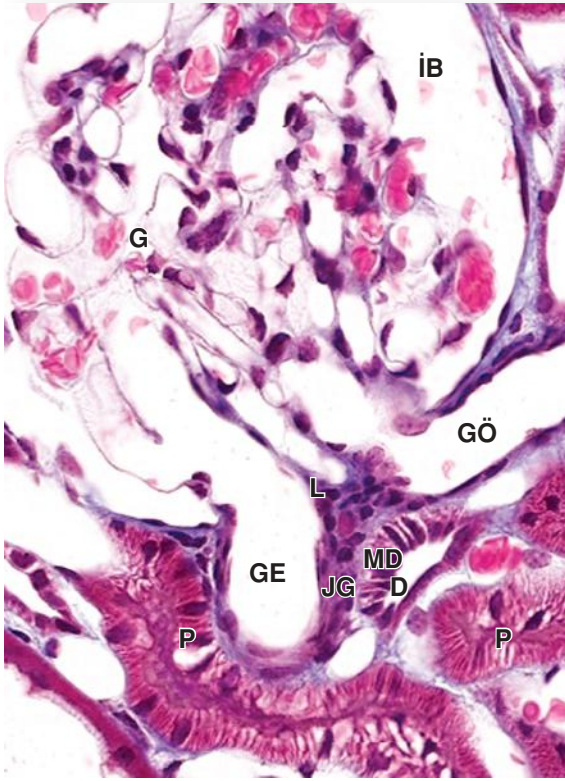
Proksimal tübül hücrelerinin çekirdekleri merkezidir ve bol miktarda mitokondri içerdiğinden asidofilik sitoplazmaya sahiptir. Hücre apeksleri lümene **fırçamsı kenarlı** bir görünüm kazandıran ve geri emilimi sağlayan çok sayıda

uzun mikrovilluslara sahiptir. (Şekil 19-8 - 19-10). Hücreler oldukça büyük oldukları için proksimal kıvrıntılı tübülün her enine kesitinde tipik olarak 3-5 hücre çekirdeği tespit edilebilir. Rutin histolojik preparatlarda, uzun fırçamsı kenar yapısı bozulabilir ve lümene, tüy ile kaplanmış bir görünüm verebilir. Korteksin yalnız %10'unu oluşturan seyrek bağ doku interstisyumunda peritübüler kapilerler bol miktarda bulunur (Şekil 19-8).

Proksimal kıvrıntılı tübül hücrelerinin ince yapısı incelendiğinde mikrovillusların tabanına yakın apikal sitoplazmalarında pek çok oyuk ve **vezikül** bulunduğu gözlenir; bu durum aktif endositoz ve pinositozun gerçekleştiğini göstermektedir (Şekil 19-10). Bu veziküller sonrasında lizozomlar tarafından monomerlerine ayrıştırılacak, küçük, geri emilmiş proteinleri ve dolaşıma katılacak olan amino asitleri içerir. Proksimal tübül hücreleri bazalinde birçok uzun **zar katlanmaları** yaparken, lateralde komşu hücreler ile parmaklı çıkıntılar aracılığıyla kenetlenir (Şekil 19-10). Fırçamsı kenar ve bazolateral katlanmaların her ikisi de birçok tipte transmembran proteinlerini içerir. Bu proteinler tübüler geri emilime ve salgılamaya aracılık eder. Uzun mitokondriler genelde bazaldeki katlanmalarda yoğun olarak bulunurlar (Şekil 19-10) ve aktif taşımada görev alan transmembran proteinleri için gerekli ATP'yi üretirler. Proksimal tübül hücrelerinin laterallerinde yapmış oldukları kenetlenmelerden dolayı, ışık mikroskopik inceleme ile hücreler arasındaki sınırları tespit etmek zordur.

Proksimal tübül hücrelerinin geri emilim ve salgılama gibi ana görevlerinin yanında, D vitamininin hidroksillenmesi ve kapilere salıverilmesi gibi işlevleri de vardır. Ayrıca, proksimal tübüle yakın kortikal alandaki fibroblastik interstisyel hücreler, uzun süreli bölgesel oksijen konsantrasyonu

ŞEKİL 19-12 Jukstaglomerüler aygıt (JGA).



Nefronun distal tübülü (D) ile glomerülünün (G) damar kutbunun birbirine değdiği noktada JGA oluşur. Bu noktada distal tübül hücreleri prizmatik bir yapı kazanarak, makula densa olarak adlandırılan (MD) kalınlaşmış bir bölge oluşturur. Getirici arteriyolün (GE) tunika medyasındaki düz kas hücreleri kasılmadan salgılama morfolojisine dönüştürülür ve jukstaglomerüler granül hücreleri (JG) olarak adlandırılır. Getirici arteriyol, götürücü arteriyol (GÖ) ve makula densaya bitişik halde bulunan ve lacis (L) hücreleri olarak adlandırılan ekstraglomerüler mezangial hücreler de bulunmaktadır. Bu örnekte, proksimal (P) tübül lümenleri dolu ve idrar boşluğu (İB) şişkin gözükmetedir. X400. Mallory üçlü boyası.

(Bellini) **kanalı** oluşturur. (Şekil 19-13). Medüller toplayıcı kanallar. Henle kulpunun inen ve çıkan kolları ile vasa rektaya paralel bir şekilde, interstisyel ozmolaritesi oldukça yüksek olan alanda uzanmaktadır (Şekil 19-2 ve 19-11).

Toplayıcı kanallar soluk bir şekilde boyanan **esas hücrelerden** oluşur. Bu hücreler az miktarda organel içerir, aralıklı mikrovillus yapısına sahiptir ve hücre sınırları oldukça belirgindir (Şekil 19-14). İnce yapısı incelendiğinde, esas hücrelerin bazal membranlarının katlanmalar yaptığı görülür, bu durum iyon taşımadaki rolleri ile uyumludur. Ayrıca mikrovilluslar arasında primer silyumlara sahiptirler. Medüller toplayıcı kanallar suyun geri emiliminin yapıldığı son kısımdır. Esas hücreler **akuaporinlerden** zengindir. Akuaporinler gömülü zar gözenek proteinleridir ve su moleküllerinin geçişi için özelleşmiş kanallardır. Ancak esas hücrelerdeki

çoğu akuaporin zarımsı sitoplazmik veziküller içinde tutulmaktadır.

Antidiüretik hormon (ADH), vücudun susuz kalması durumunda hipofiz bezinden salgılanan bir hormondur. ADH, toplayıcı kanalları suya karşı daha geçirgen yaparak, süzütünden ozmotik olarak suyun çekilme hızını artırır. Toplayıcı kanal hücrelerinin bazolateralindeki ADH reseptörlerinin uyarılması ile akuaporin içeren veziküllerin apikale (lümene doğru) hareketi ve sonrasında zar ile birleşmesi uyarılır. Bu şekilde zar yüzeyindeki kanal sayısı ve suyun taşıma hızı artar. İnterstisyumun yüksek ozmolaritesi toplayıcı kanallardan suyun pasif bir şekilde çekilmesini sağlar ve süzütüyü daha yoğun hale getirir. Toplayıcı kanallardan interstisyuma çekilen su hızlı bir şekilde vasa rektada kana karışır.

Esas hücrelerin arasında dağılmış halde, daha koyu gözüken **interkalar hücreler** bulunmaktadır. Bu hücreler bol miktarda mitokondri ve apikal katlantılar içerir. Distal kıvrıntılı tübülde de çok az miktarda interkalar hücreye rastlanır. Bu bölgede, H^+ (tip A veya α interkalar hücreler) veya HCO_3^- (tip B veya β interkalar hücreler) salgılayarak asit-baz dengesinin korunmasına yardımcı olur. Tablo 19-1'de nefronların kısımlarının ve toplayıcı kanalların histolojik özellikleri ve ana işlevleri özetlenmiştir.

» KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

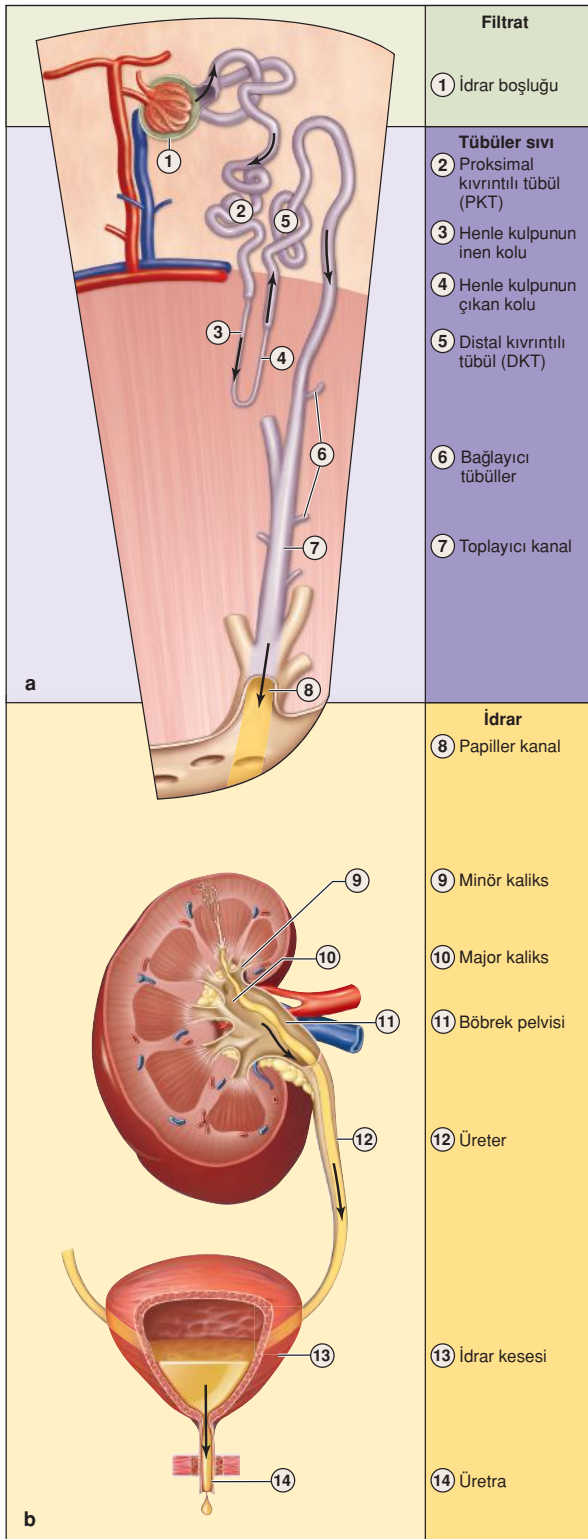
Böbrek pelvisi veya kalikste, genellikle kalsiyum tuzlarından (oksalat veya fosfat) veya ürik asitten oluşan **böbrek taşı**, üreterin de içinde bulunduğu çeşitli yapıların tıkanması ile sonuçlanan yaygın bir sorundur. Ürat taşları genellikle düzgün ve küçük olurken, kalsiyum taşları genelde büyür ve mukozayı tahriş eder. Çoğu böbrek taşı semptom göstermez, ancak bunun yanında böbrek sorunlarına yol açabilecek tıkanmalara sebep olabilir. Taşın böbrek pelvisinden üretere hareket etmesi etkilenen bölgede aşırı ağrıya yol açabilir. Bu tür taşların sebep olduğu sorunlar, cerrahi müdahale ile veya **litotripsi** olarak da bilinen odaklanmış ultrasonik şok dalgalarıyla parçalanarak uzaklaştırılır. Ancak litotripsinin ciddi böbrek hasarına sebep olabileceği unutulmamalıdır.

» ÜRETERLER, İDRAR KESESİ VE ÜRETRA

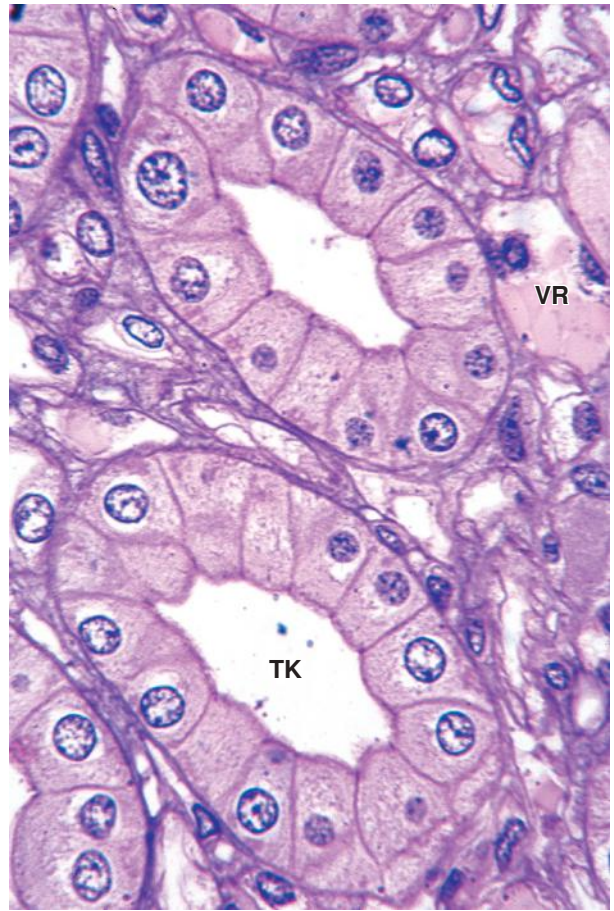
İdrar böbrek pelvisinden **üreterler** aracılığı ile **idrar kesesi-ne** taşınır, burada geçici olarak depolanır ve **üretra** ile dışarı atılır. Kaliksler, böbrek pelvisi, üreter ve idrar kesesi birbirlerine benzer histolojik yapılara sahiptir. Bu yapıların duvarları idrar kesesine yaklaştıkça kalınlaşır. Mukoza tabakları bu bölgelere özgü ve 4. bölümde anlatılan **ürotelyum** veya değişken epitel ile örtülmüştür (Şekil 19-15 ve 19-16). Epitel hücreleri 3 tabaka halinde düzenlenmiştir:

- İnce bir bazal membran üzerine oturan küçük bazal hücrelerin oluşturduğu tek katlı tabaka;
- Ortada bir ya da daha çok katmandan oluşan daha prizmatik hücrelerin oluşturduğu tabaka; ve
- Yüzeyde oldukça büyük, bir ya da daha çok çekirdekli ve altındaki hücreleri hipertonic idrarın sitotoksik etkileri-

ŞEKİL 19–13 Üriner sistemde sıvı taşınması.



ŞEKİL 19–14 Toplayıcı kanallar.



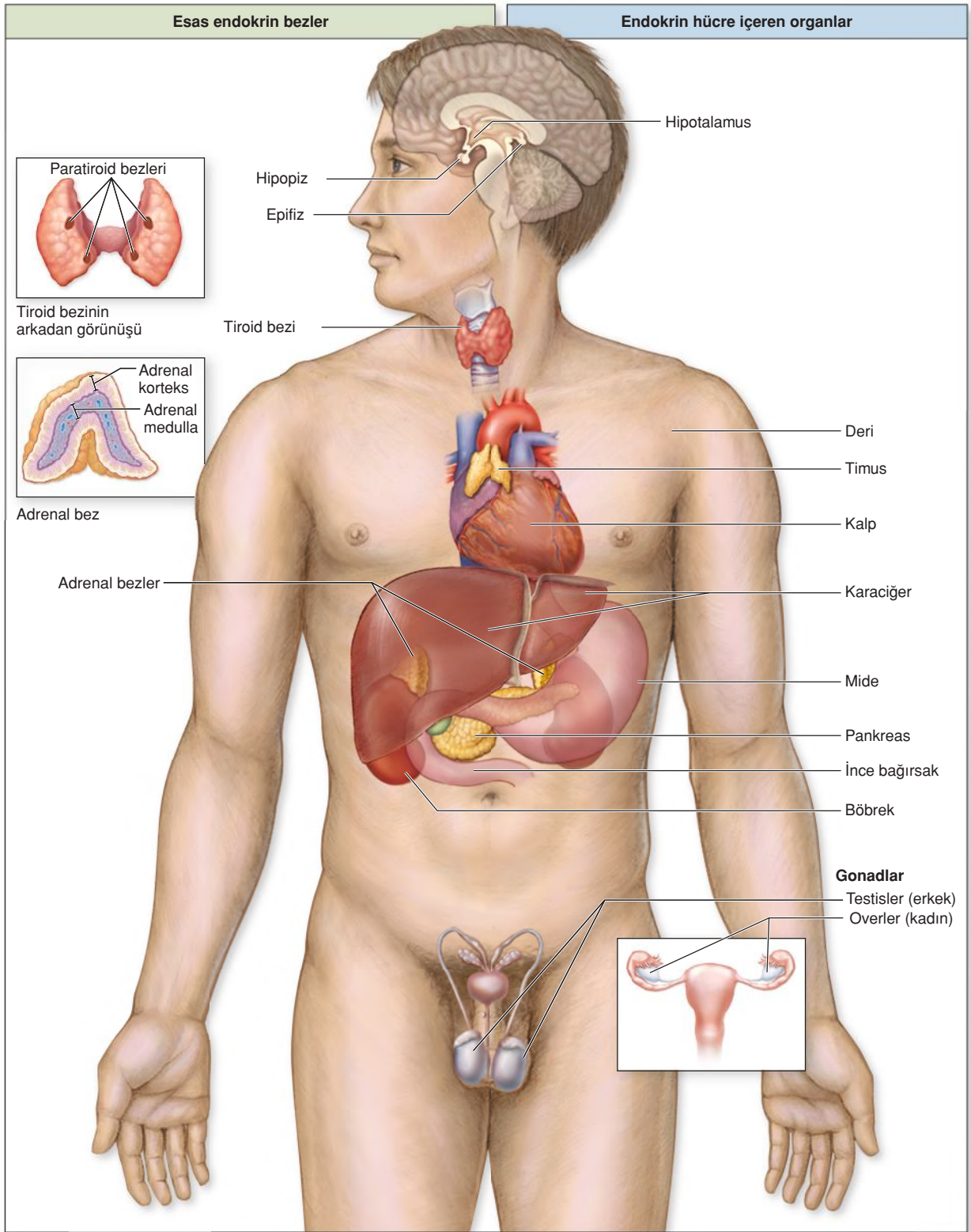
ADH kontrolündeki hücre zarının akuaporinleri tarafından daha fazla suyun geri emiliminin yapıldığı, soluk boyanmış prizmatik **esas hücreler**, vasa rektanın (**VR**) olduğu intersitium ile sarılmış toplayıcı kanalların (**TK**) enine kesitinde açıkça görülmektedir. X600.PT.

ne karşı korumak için yüksek oranda farklılaşmış olan **şemsiye hücrelerinden** oluşan bir tabaka.

Üreterin kalın muskularis tabakası idrarı peristaltik kasılmalarla idrar kesesine taşır. Kasılmalar, lümen boşken belirgin mukoza katlantıları oluşturur (Şekil 19-16).

(a) Nefron ve toplayıcı sistemin şematik gösteriminde süzün-tünün akışı izlenmektedir. (b) Minör kalikse ulaşan süzüntü, geri emilim ya da salgılama ile daha fazla değiştirilemez ve idrar olarak adlandırılır. Pasif hareketle böbrek pelvisine hareket eder ve peristaltik hareket ile üreter boyunca taşınarak **idrar** kesesine getirilir. Geçici olarak idrar kesesinde depolandıktan sonra üretra aracılığıyla atılır.

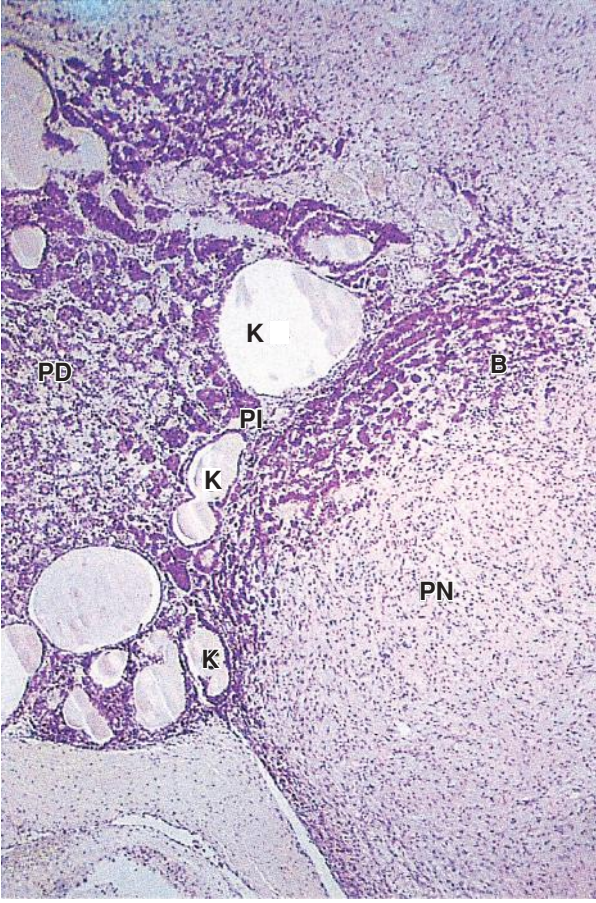
ŞEKİL 20-1 Başlıca endokrin bezlerin yerleri.



Sol tarafta gösterilen büyük endokrin bezlerin yanı sıra, vücutta geniş dağılım gösteren endokrin hücreler ve organlarda (sağda) endokrin işlevi bulunan çeşitli diğer dokular

da bulunmaktadır. Önemli endokrin işlevleri olan adipositler ve parakrin sinyallerin önemli olduğu birçok doku burada gösterilmemiştir.

ŞEKİL 20-9 Pars intermedya.



Pars intermedya (PI), pars distalis (PD) ve pars nervosa (PN) arasındaki dar bir bölgedir ve bazofilleri (B) sıklıkla pars nervozayı işgal eder. Embriyonik hipofiz kesesinin lümeninin kalıntıları genelde bu bölgede kolloid dolu çeşitli boyutlardaki kistler (K) olarak bulunur. Bu bölgenin insanlardaki işlevi net değildir. (X56; H ve E)

lardan salgılanan bu hormonlar ilgili hipotalamik faktörlerin salgılanması veya ilgili hipofiz hücrelerinden hormon salgılanması üzerine negatif etki ederler. Şekil 20-10'da tiroid örnek verilerek bu mekanizma gösterilmektedir. Bu karmaşık olaylar zinciri hipotalamustaki nöral uyarının harekete geçirmesi ile başlamakta ve hipofizin hedef organlarının hormonlarının etkisi ile sonlanmaktadır.

Sonuç olarak ön hipofizden hormon salımı, geri bildirim döngüsünün dışından hatta esas hedef organların dışından gelen diğer hormonlardan etkilenir. Örnek olarak; başlıca mide mukozasında üretilen polipeptit ghrelinin aynı zamanda somatotropin salgılanması için de bir salgılatıcı hormon olarak davranmasını ve arka hipofiz bezinden emzirme döneminde salıverilen oksitosinin prolaktin salgılanmasını arttırmasını verebiliriz.

Bütün bu mekanizmalar ön hipofizin hücrelerince hormon salgılanmasında hassas ayar yapılmasına olanak sağlar.

» KLİNİKLE İLİŞKİLİ BİLGİ

İyi huylu **hipofiz adenomları** genellikle bol miktarda işlevsel asidofiller ve bazofiller üretirler. Somatotropik hücreleri içeren adenomlar çocuklarda uzun kemiklerin epifiz plakları kapanmadan oluştuğunda **gigantizme**; erişkinlerde kas-iskelet, nörolojik ve diğer tıbbi sonuçlar doğuran **akromegaliye** sebep olabilir.

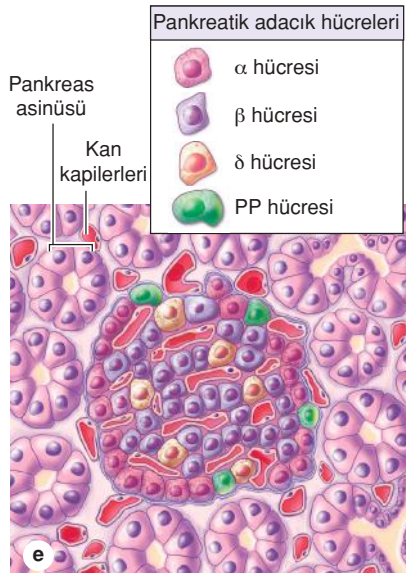
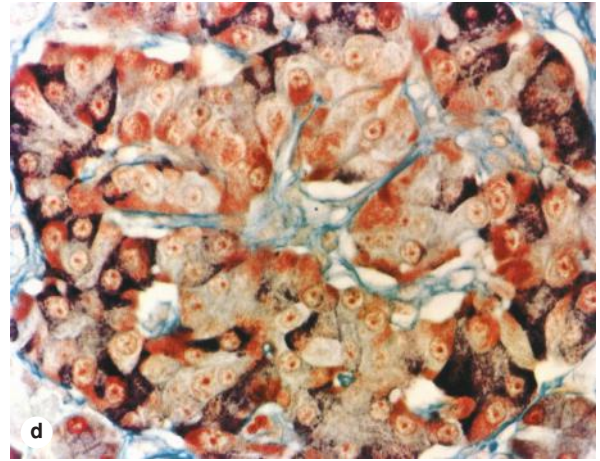
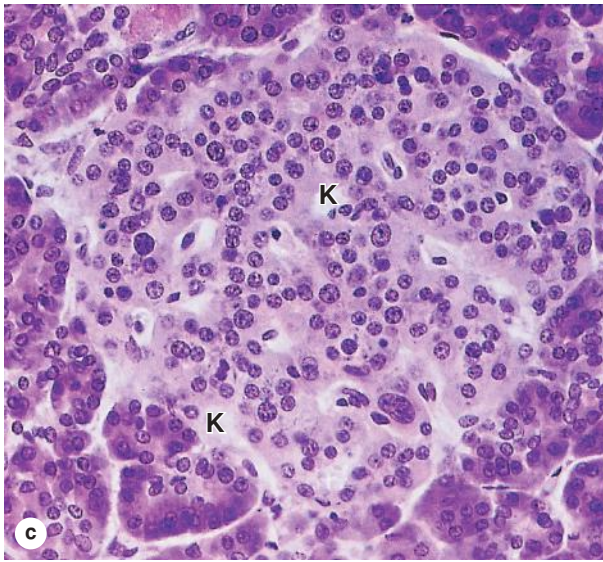
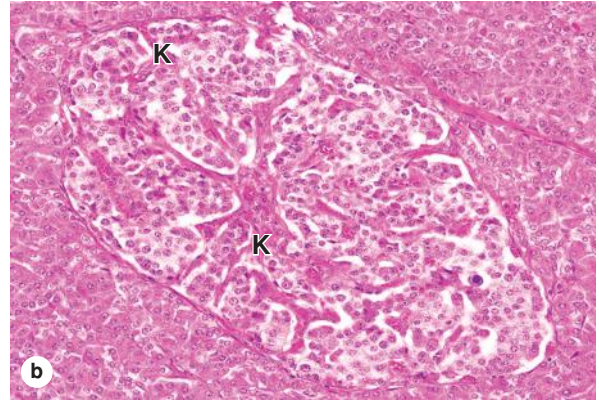
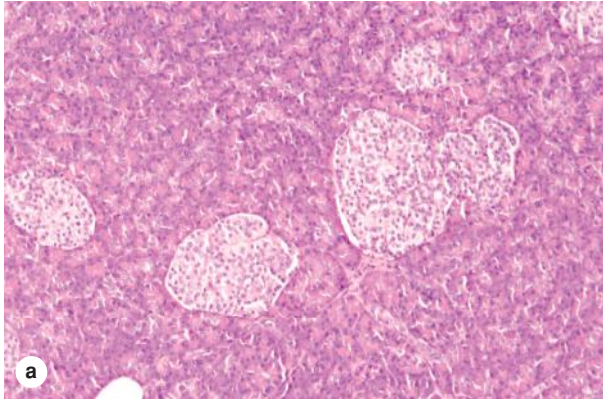
Nörohipofiz (Arka Hipofiz)

Nörohipofiz pars nervosa ve infundibular saptan oluşur (Şekil 20-2 ve 20-4). Adenohipofizden farklı olarak buradan salgılanan iki hormonu üreten hücreleri barındırmaz. Nöral dokudan oluşan nörohipofiz, gövdeleri hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdekleri içinde bulunan büyük salgı nöronlarına ait yaklaşık 100.000 miyelinsiz akson içerir (Şekil 20-5). Ayrıca astrositlere benzeyen **pituisit** olarak adlandırılan ileri derecede dallanmış glial hücreler barındırır; bu hücreler arka hipofizde en bol bulunan hücre tipidir (Şekil 20-11).

Salgılayıcı nöronlar, aksiyon potansiyeli iletimi de dahil olmak üzere tipik bütün nöron özelliklerine sahiptir ancak 9-aminoasitli peptid hormonlar **antidiüretik hormon (ADH)** -arginin vazopressin olarak da adlandırılır- ve **oksitosin** üretimi nedeniyle iyi gelişmiş sentez bileşenlerine ve daha geniş çaplı aksonlara sahiptir. Akson yoluyla pars nervozaya ulaştıklarında bu hormonlar **nörosekretuar cisimler** veya **Herring cisimleri** adı verilen aksonal genişlemelerinde birikirler. Herring cisimleri ışık mikroskopunda soluk eozinofilik yapılar olarak görülür (Şekil 20-11). Nörosekretuar cisimler zarla çevrili granüller içerirler. Granüllerin içinde oksitosin veya ADH, 10-kDa'luk taşıyıcı proteinler olan sırasıyla **nörofizin I** ve **II**'ye bağlı şekilde bulunur. Hormon-nörofizin kompleksi tek bir protein olarak üretilir ve sonra peptid hormon ve onun bağlayıcı proteinini oluşturmak üzere bölünür. Akson boyunca gelen sinir iletileri, nörosekretuar cisimlerden peptid salımını pars nervozanın pencereli kapilerlerinden alınmak üzere tetikler, ardından hormonlar genel dolaşıma dağılır. Supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerin aksonları nörohipofizde karışırlar ancak sırasıyla ADH ve oksitosin salgılanması ile ilişkilidirler.

ADH artmış kan osmotik basıncına cevap olarak salıverilir. Artmış kan osmotik basıncı hipotalamusun osmoreseptör hücreleri tarafından algılanır, bu da supraoptik nöronlarda ADH sentezini uyarır. ADH, böbrek toplayıcı kanallarının suya olan geçirgenliğini artırır (bkz. Bölüm 19) böylece bu tübüllerde filtrattan daha çok su geri emilir ve vücut sıvılarının osmotik dengesi yeniden sağlanır (Tablo 20-3).

ŞEKİL 20-17 Pankreas adacıkları.



Pankreas adacıkları pankreasın ekzokrin asiner dokusuna gömülü olan soluk boyanan hücre kümeleridir. (a) Adacıklar çevrelerindeki dokuya göre daha açık renkli boyanan ve daha küçük olan hücrelerin oluşturduğu kümelerdir. (X12.5; H ve E)

(b) Daha büyük büyütmede bir adacığın kapiler sistemi görülmektedir. Her adacığa birkaç arteriyol girer, periferdeki adacık hücreleri arasında pencere kapilerlere (K) dallanır, merkezde birleşir ve sonra efferent kapilerler olarak adacığı çevreleyen asinüslere kan taşımak üzere adacığı terk eder. Bu yerel damar sistemi, özgül adacık hormonlarının, diğer adacıkların ve komşu asinüslerin salgılarını kontrol etmesine yardım eder. (X40; H ve E)

(c) H ve E boyama ile adacığın bütün hücreleri benzer görünür, yine de boyut ve bazofili açısından hafif farklılıklar olabilir. Kapilerler (K) de ayrıca görülmektedir. (X55; H ve E)

(d) Modifiye aldehit fuksin boyası ile boyanan bir adacıkta, periferde bulunan α hücrelerindeki granüller koyu kahverengimsi mor ve merkezdeki β hücrelerindeki granüller kahverengimsi turuncu görülmektedir. Kapilerler arasındaki ve adacık kapsülündeki retiküler bağ dokusu bu preparatta yeşil boyanmıştır. Çeşitli adacık polipeptit hormonlarına karşı olan antikörlerle yapılan immuno-histokimya her adacık hücre tipinin tam olarak tanımlanmasına olanak tanımaktadır. (X300; Modifiye aldehit fuksin ve açık yeşil boyası)

(Şekil 20-17d, Worcester, Massachusetts Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Departmanı, Dr Arthur A. Like'in izniyle)

(e) Diyagram dört majör adacık hormonunu ve onları salgılayan hücreleri; glukagonu yapan α hücrelerini, insülini yapan β hücrelerini, somatostatini yapan δ hücrelerini ve pankreatik polipeptitleri yapan PP hücrelerini göstermektedir.

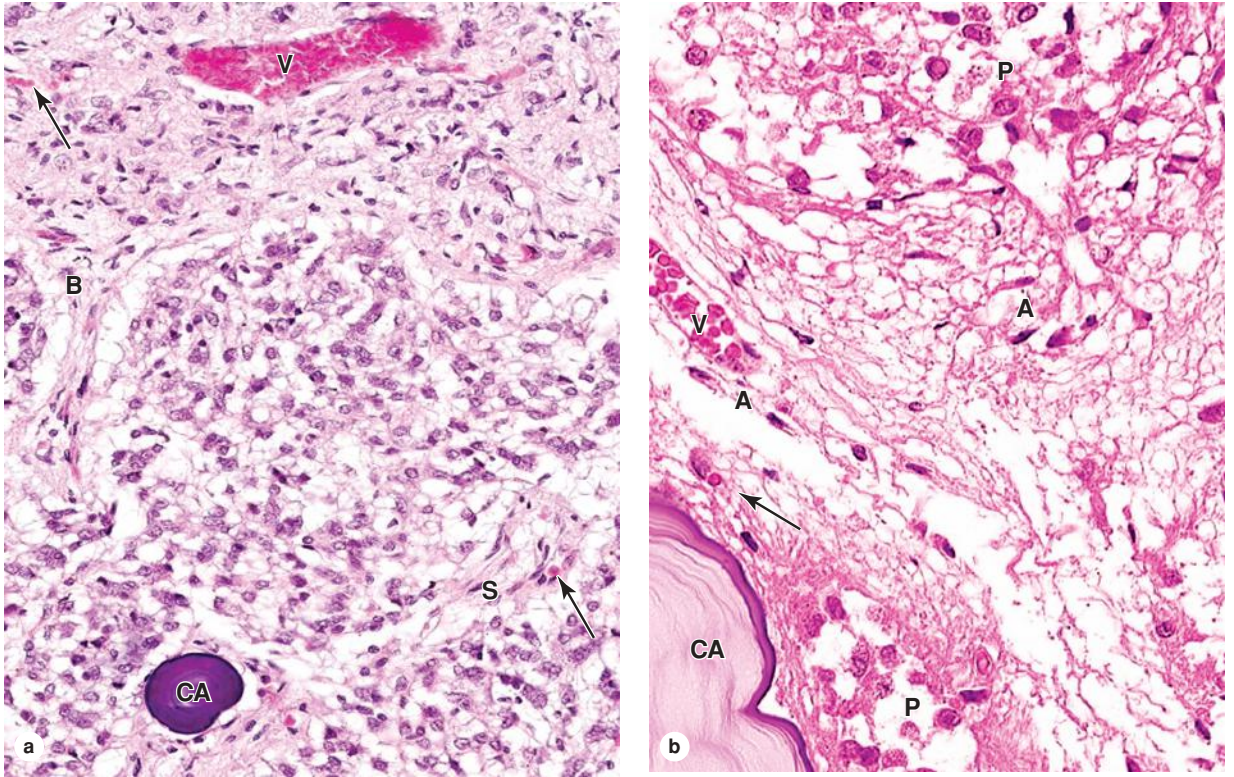
rin bağ dokusu ile örtülüdür. Bu bağ dokusundan küçük kan damarları içeren bölmeler uzanır ve pineal bezi çeşitli boyutlardaki lobüllere ayırır.

Esas ve bol bulunan salgı hücrelerine **pinealositler** denir, hafif bazofilik sitoplazması ve düzensiz ökromatik çekirdeği vardır (Şekil 20-24). Elektron mikroskobu ile pinealositlerin salgı veziküllerine, bol miktarda mitokondriye ve uzun sitoplazmik uzantılara sahip olduğu görülür. Bu uzantıların damarlanmış bölmelere uzanarak burada bulunan kapillerlere yakın genişlemeler ile sonlanması hücrelerin endokrin işlevlerine işaret eder. Bu hücreler düşük moleküler ağırlıklı bir triptofan türevi olan **melatonin** üretir. Miyelinsiz sempatik sinir lifleri pineal beze girer ve pinealositler arasında-bazıları sinaps yaparak - sonlanır. Karanlık, pinealositlerden

melatonin salımını uyarır, gün ışığı baskılar. Kan melatonin seviyelerindeki diurnal (günlük) dalgalanma hipotalamusun, hipofiz bezinin ve diğer fizyolojik işlevler ve davranışlar için sirkadyan (24 saatlik, gündüz/gece) ritim ile karakterize dokuların aktivitesindeki ritmik değişiklikleri uyarır. İnsanlarda ve diğer memelilerde aydınlık ve karanlık döngüsü retinanın içinden algılanır, retinohipotalamik demet, suprakiazmatik çekirdek ve beze giren sempatik lif demetleri yoluyla pineal beze iletilir. Pineal bez böylece nöroendokrin bir dönüştürücü olarak ışık ve karanlığa dayalı duysal veriyi hormonal işlevdeki birçok varyasyona çevirir.

Pineal bezin ayrıca interstisyel glial hücreleri vardır, bunlar modifiye **astrositlerdir**; glial fibriller asidik protein (GFAP) boyasıyla pozitif boyanır ve hücrelerin %5'ini oluş-

ŞEKİL 20-24 Pineal bez.

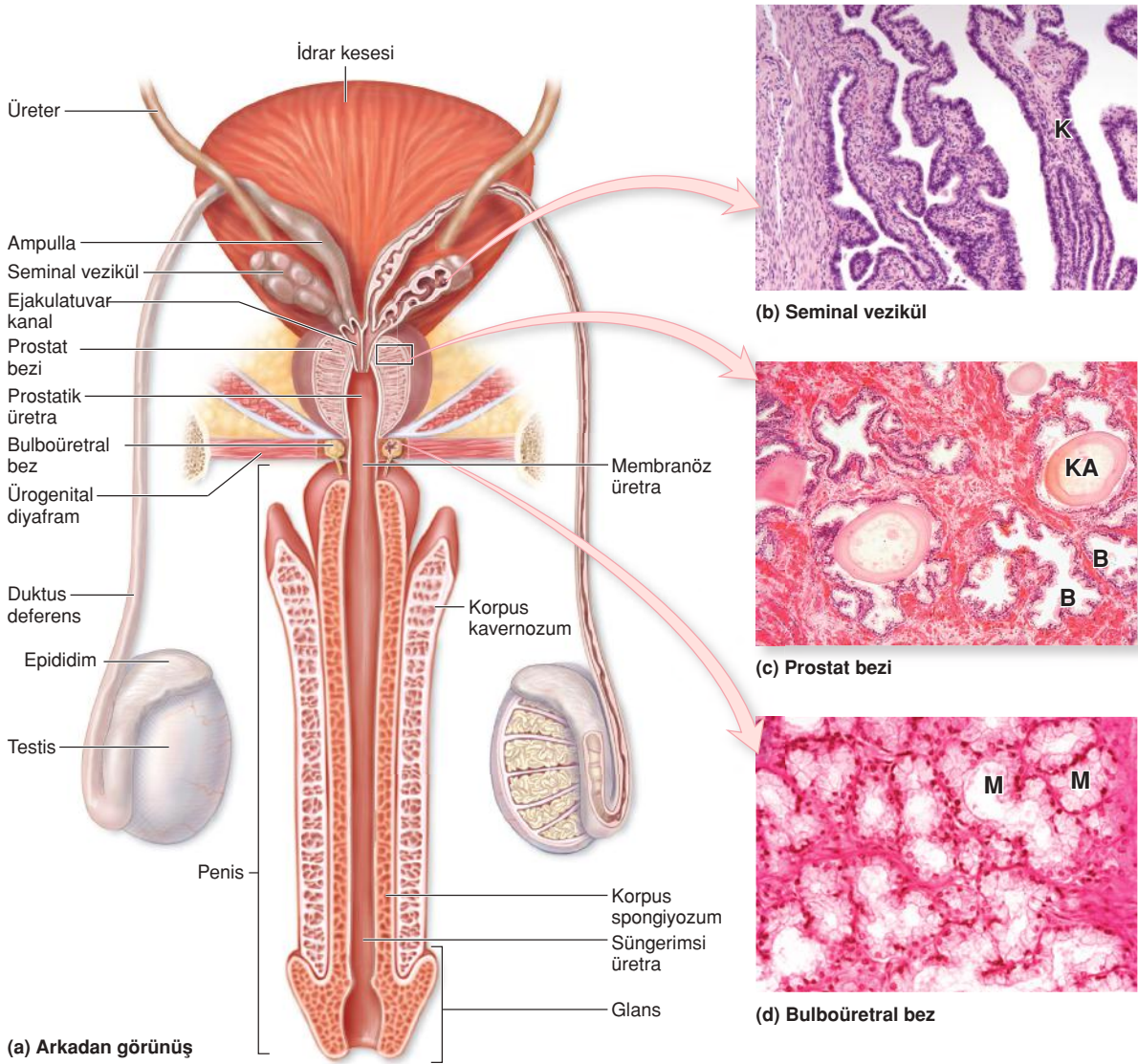


(a) Mikrograf venüller (V) ve kapillerler (oklar) içeren bölme (B) ile çevrili bir grup pinealositi göstermektedir. Ayrıca fizyolojik önemi bilinmeyen ancak pineal bez için iyi bir belirteç olan **corpus arenacea (CA)** olarak da adlandırılan ekstraselüler mineral birikimi görülmektedir.

(b) Büyük büyütmede ökromatik nükleuslarıyla sayısız büyük pinealosit (P); genellikle bölme içinde ve küçük kan damarlarının (V) yakınında bulunan, daha koyu ve uzamış nükleusları olan, daha az sayıdaki astrositlerle (A)

karşılaştırılabilir. Kapillerler (ok) sayıca diğer endokrin bezlerdeki kadar çok değildir. Altta solda büyük bir corpus arenacea (CA) bir bölümü görülmektedir, bu kalsifiye alanlar **beyin kumu** olarak da bilinir. Bölme boyunca uzanan miyelinsiz sempatik lif demetleri, retinadaki fotoreseptör nöronlarla dolaylı olarak ilişkilidir ve pinealositleri karanlık olduğu dönemde melatonin salması için uyarır. Dolaşımdaki melatonin vücudtaki fizyolojik aktivitenin ve hormon salınımının diurnal ritmini belirleyen faktördür. X400. H ve E.

ŞEKİL 21-13 Erkek üreme yolunun yardımcı bezleri.



(a) Üç bez duktus deferens veya üretraya bağlanır; bir çift **seminal vezikül**, **prostat** ve bir çift **bulboüretal bezler**. İlk iki bez semenin içeriğinin büyük çoğunluğunu üretir, diğer bez ise ejakulasyon öncesinde üretranın kayganlaşmasını sağlayan salgıyı üretir.

(b) Seminal veziküller geniş yüzey alanı yaratan, ayırt edici ince mukozal katlantılara (**K**) sahiptir.

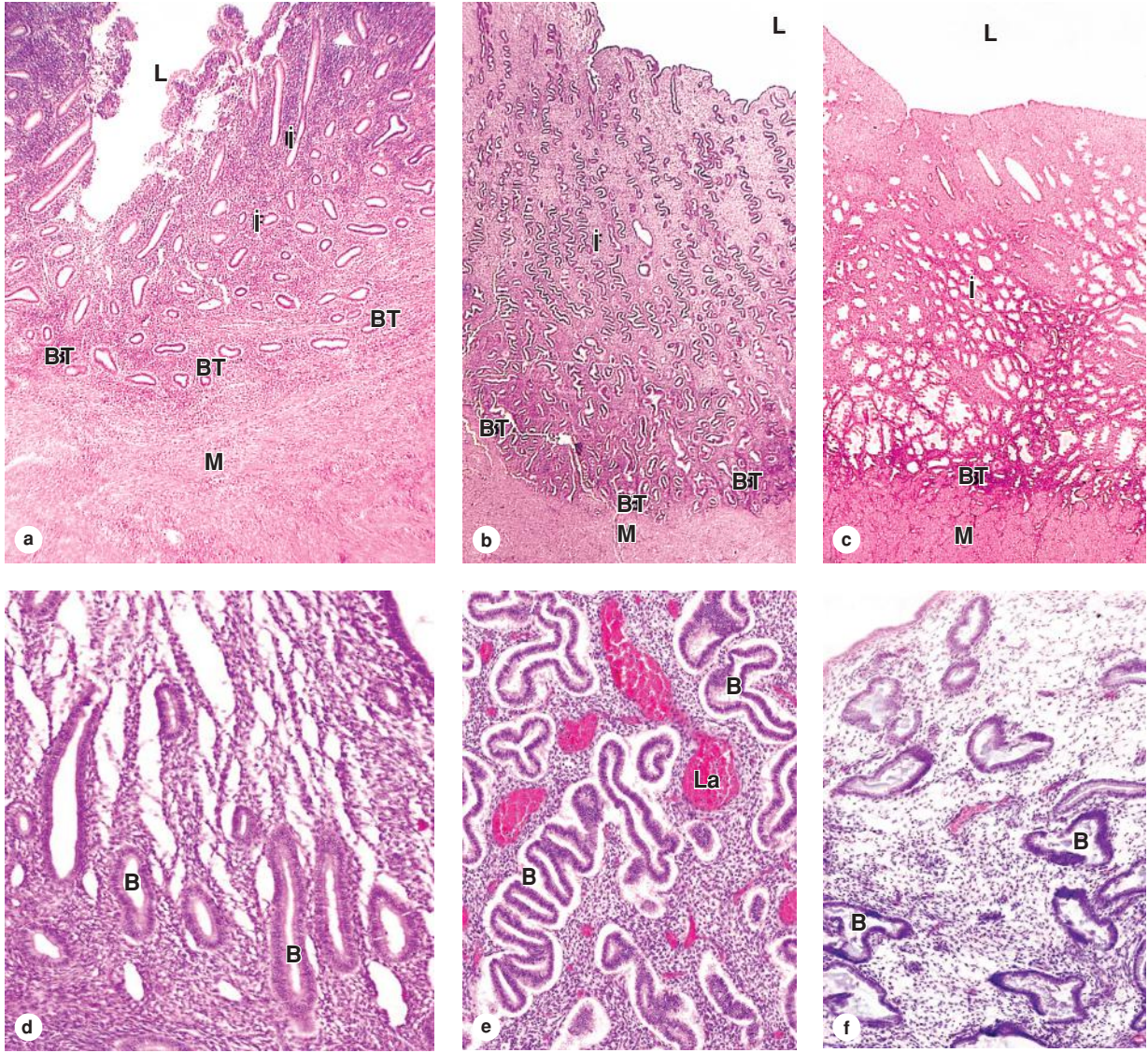
(c) Prostat bezi çok sayıda tübüloasiner beze (**B**) sahiptir. Bu bezlerin bazılarında korpora amilasea (**KA**) adı verilen birikimler bulunmaktadır.

(d) Küçük çift halinde bulunan bulboüretal bezler yüksek oranda müköz asinüslerden (**M**) oluşur, b, c ve d X80. H ve E

koproteinleri, enzimleri ve prostaglandin gibi küçük molekülleri içeren sıvıyı üretir ve bunun ejakulasyona kadar depolanmasından sorumludur. Prostat, klinik olarak önemli olan, 34-kDa'lık serin proteaz olan prostata özgü antijeni (PSA) üretir. Bu protein, ejakulasyon sonrasında, spermin yavaş salımı için, pıhtılaşmış olan semenin sıvılaşılmasına yardımcı olur. Az miktarda PSA normal olarak prostatik damar ağına sızabilir; ancak dolaşımdaki artmış PSA seviyesi,

tipik olarak prostat kansinomu ya da iltihap sebebiyle oluşan anormal glandüler mukozanın belirticidir.

Birçok prostatik tübüloasiner bez lümeninde 0,2-2 mm çapında ve genelde kısmi olarak kalsifiye olmuş küçük küresel cisimcikler normal olarak bulunur (Şekil 21-16). Bunlar prostat taşları ya da **korpora amilasea** olarak adlandırılan, çoğunlukla glikoprotein ve keratan sülfat içeren yapılardır. Fizyolojik ya da klinik anlamda önemleri anlaşılmamakla

ŞEKİL 22-19 Uterusta çoğalma, sekretuar ve menstrüasyon öncesi evreler.


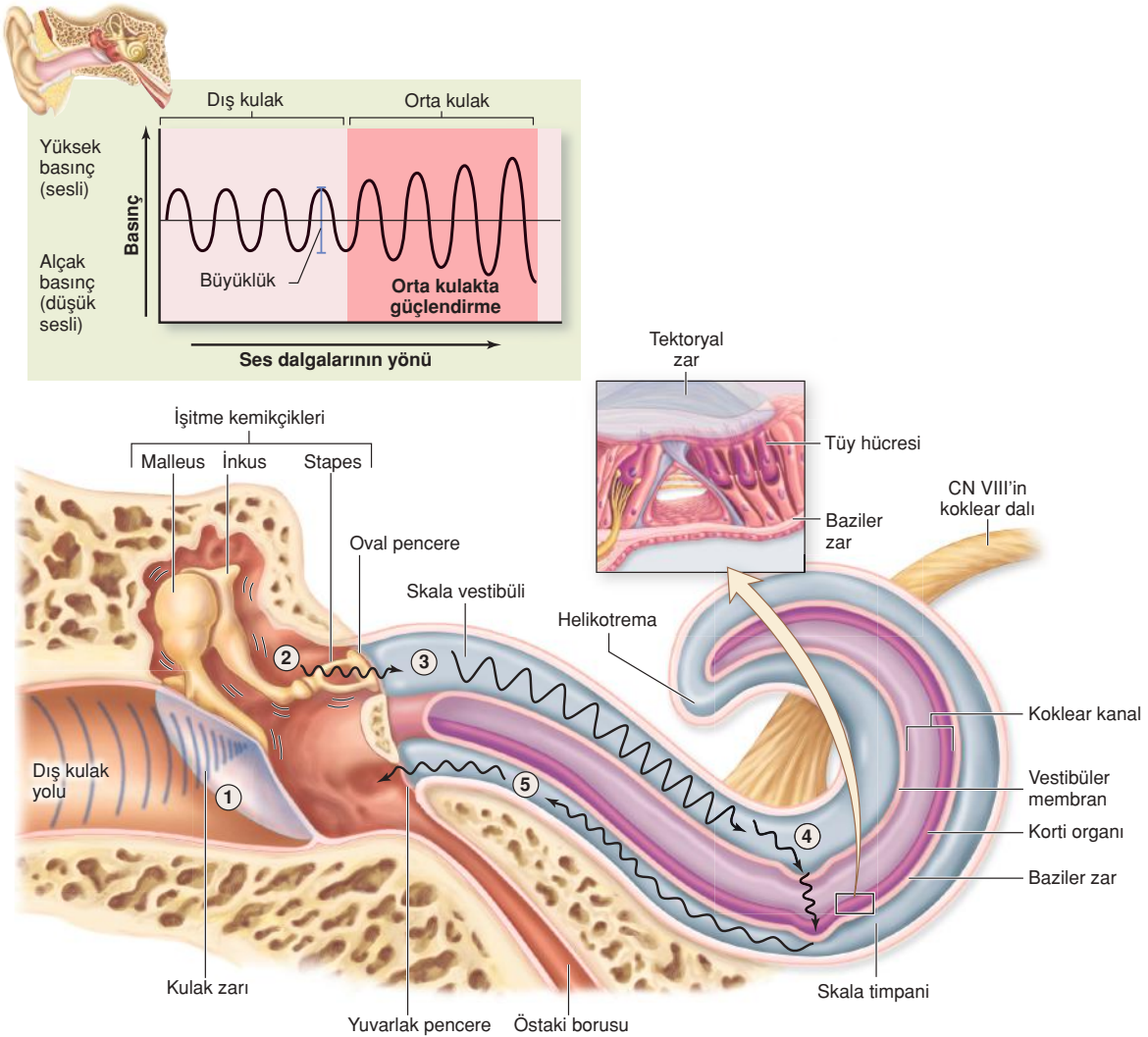
Uterus döngüsünün esas evreleri birbiriyle örtüşür fakat lümen (L) yakın olan işlevsel tabakada (I) birbirinden açık şekilde farklı ve karakteristik değişimler oluştururlar. Bu etki bazal tabaka (BT) ve miyometriumda (M) çok azdır. Her evrenin niteleyici özellikleri şöyledir. Proliferasyon evresinin (a, d) büyük bir bölümü boyunca işlevsel tabaka hala nispeten ince, stroma daha fazla hücreli ve bezler (B) görece düz, dar ve boştur.

Sekretuar evrede (b, e) işlevsel tabaka daha az hücreli olup bazal tabakadan dört kat daha kalındır. Tübüler bezler salgı ürünü içeren daha geniş lümenle sahiptir ve histolojik olarak

dalgalı ya da katlanma görüntüsü verecek şekilde stromanın içine doğru kıvrımlanırlar. İşlevsel tabakanın yüzeyinde, içi kan ile dolu lakünalar (La) bol miktarda bulunur.

Kısa menstrüasyon öncesi evre (c, f) spiral arterlerin, bezlerin (B) şişmesi ve bozulmasına neden olan hipoksiyi oluşturan kasılmaları ile başlar. Bu evrede periferik işlevsel tabakanın stroması daha tıkalı yapılı olup bazal tabakaya yakın olan kısım ise kan dolaşımının durması, apoptoz ve stromal matriksin yıkılması nedeniyle daha süngerimsi olarak görülür, a: x20; b ve c x12; d, e ve f: x50. Tümü H-E.

ŞEKİL 23-32 Kulakta ses dalgalarının izlediği yol.



- ① Ses dalgaları kulağa girerek kulak zarının titremesine neden olur.
- ② Kulak zarı titreşimi işitme kemikçiklerinin hareket etmesine ve ses dalgalarının çoğaltılmasına neden olur.
- ③ Oval penceredeki üzengi, skala vestibüli içerisindeki perilenfte basınç dalgalarını oluşturur.
- ④ Basınç dalgaları vestibüler membranın hareketine yol açarak koklear kanaldaki endolenfte basınç dalgalarının oluşumuna ve baziler membranın özel bölgesinin yer değiştirmesine neden olur. Corti organındaki tüy hücreleri bükülerek CN VIII'in koklear dalında sinir sinyalini başlatır.
- ⑤ Kalan basınç dalgaları skala timpaniye aktarılır ve yuvarlak kanal aracılığıyla iç kulaktan çıkar.

Dış tüy hücrelerinin depolarizasyonu, lateral hücre zarlarında bolca bulunan **prestin** (İt. *presto*, çok hızlı) adı verilen 80 kD'luk transmembran olağandışı bir protein aracılığıyla bu prizmatik hücrelerin hızla kısılmasına neden olan etkiyi yaratır. Prestin voltaja bağlı şekilsel değişim geçirerek hücre iskeletini etkiler ve zar depolarize olduğunda hücreleri hızla kısaltır, zar hiperpolarize olduğunda ise tekrar uzatır. Dış tüy

hücrelerinin piston benzeri hareketleri tektoryal zarı iç tüy hücrelerinin stereosilyasına karşı aşağı çeker (Şekil 23-29c) ve bu hücrelerin depolarizasyonuna neden olarak seslerin işlenmesi için beyne sinyalleri yollar. Dış ve iç tüy hücrelerinin bu sıralı rolleri ses dalgalarının kokleada daha fazla çoğaltılmasını sağlar.

Histolojinin ünlü, anıt kaynağı saygın içeriği, mükemmel görselleriyle tamamen güncellendi.

Junqueira'nın Temel Histolojisi, kırk yılı aşkın bir süreden beri tıp dünyasında dünya çapında ün yapmıştır. Başka hiçbir kaynak, insan vücudundaki hücrelerin işlevini ve dokuların yapısını bu denli bütünsel bir metin ve atlas halinde açıklamamaktadır.

Tam renkli yüzlerce resimle desteklenen on dördüncü baskı, tıbbi histoloji alanında hücrenin sitoplazma ve çekirdek yapısına, organları oluşturan dört ana dokuya ve vücuttaki organ sistemlerinin her birine en kapsamlı ve modern yaklaşımla odaklanmaktadır.

Junqueira'nın her sayfası tam renkli mikrograflarla, insan dokularının ve organlarının kapsamlı bir atlasına ilişkin standart oluşturma niteliği taşımaktadır. Bu lazer netliğindeki mikrograflar vücuttaki her dokunun ve organın özelliğini açıkça ortaya koyarken, renkli çizimler metinde yer alan bilgilerin ayrıntılarını gerektiği ölçüde sunarak öğrenmeyi kolaylaştırmaktadır.

ÖZELLİKLER:

- **Bölümlerin sonunda yer alan çoktan seçmeli Bilgi Sınama sorularıyla** bölümlerin içeriğindeki önemli bilgileri pekiştireceksiniz.
- Bölümlere eklenen **yeni klinik bilgi pencereleri** histolojideki önemli kavramları yaşama geçirmektedir.
- **Çalışmayı hızlandırıcı pedagoji** kapsamındaki önemli Noktaların Özeti ve Özet Tabloları her bölümün en önemli başlıklarını belirleyip, aklınızda tutmanıza yardımcı olacaktır.
- **Akıcı sayfa tasarımı** ile sunulan daha fazla sayıda ve daha kısa paragraf öğrenilecek olan bilgilerin klinikteki karşılığını vurgulamaktadır.
- Ayrıntıları çok iyi ortaya koyabilen resim programıyla sunulan elektron ve ışık mikroskobu fotoğrafları hücre, doku ve organ yapılarını bir araya getiren görsel bir atlas oluşturmaktadır.
- **Ve daha fazlası!**

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13

