

Böbreküstü Bezleri

Dr. Elvan Özbek¹

Bu çalışmada, böbreküstü bezlerinin embriyolojik gelişimi ile hem makroskopik hem de mikroskopik yapısı hakkındaki klasik bilgiler ve son literatür verileri derlenerek sunuldu. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1997;4(2):248-258]

Anahtar Kelimeler: Böbreküstü bezleri, anatomi, histoloji, embriyoloji

The adrenal glands

In this study, classical knowledge and recent literature related to embryological development and both macroscopic and microscopic structures of the adrenal were glands reviewed. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1997;4(2):248-258]

Key Words: Adrenal glands, anatomy, histology, embryology

Böbreküstü bezleri, yaşam için zorunlu olan ve organizmanın genel fizyolojik düzenini sağlamada iş gören, önemli bir çift endokrin organdır (1-15). Organın parankiması, mezodermden köken alan korteks ve ektodermal kaynaklı medulla olmak üzere farklı iki bölümden oluşur (4-21). Korteks hücreleri mineralokortikoidleri, glukokortikoidleri ve androjenleri, medulla hücreleri ise katekolaminleri salgılamalarına bağlı olarak, birbirinden farklı işleve sahiptirler. Genel olarak korteks, adrenokortikotrop hormonun (ACTH) ve medulla, sempatik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Ayrıca organizma için endojen ve eksojen birçok etken, bu bezin çalışmasını düzenler (1-15). Böyle çeşitli koşullarla bağlantılı ve çok yönlü çalışan organın mikroskopik yapısının, fonksiyona dayalı değişiklik göstermesi kaçınılmazdır. Bundan dolayı bu bezin gelişimi, normal veya deneysel histolojik yapısı, pek çok çalışmaya konu olmaktadır. Bu nedenle, böbreküstü bezlerinin embriyolojik gelişimi ile makroskopik ve mikroskopik yapısını, klasikleşmiş bilgiler (1-21) yanında literatür verilerini de (22-77) kapsayacak şekilde derlemek amaçlandı.

BÖBREKÜSTÜ BEZLERİNİN MAKROSKOPİK YAPISI

Böbreküstü bezleri (glandulae suprarenales, adrenal bez, suprarenal bez, sürrenal bez), insanda onbirinci torakal vertebralar hizasında, retroperitoneal olarak her bir böbreğin üst kutbunun hafif iç tarafına yerleşmiş, bir çift endokrin organdır. Ön yüzünde suprarenal venin ve lenf damarlarının çıktığı, hilus adı verilen oluk şeklinde bir girinti vardır. Sağda ön yüzün üst kısmı karaciğerle, alt kısmı duodenumla, iç kısmı vena kava inferiorla; solda ise ön yüzün üst kısmı bursa omentalis aracılığıyla midenin arka yüzü ile, alt kısmı pankreas kuyruğu ve dalak damarlarıyla komşudur. İnsanda sağda piramit, solda yarımay şeklinde olan bezlerden her biri ortalama 5x3x1 cm. boyutlarındadır. Toplam ağırlıkları insanda 8-15 gr. arasında değişir ve soldaki sağdakinden daha ağırdır (1,6-15,19-21). Bununla birlikte büyüklük ve ağırlığı türe, yaşa, cinsiyete ve fizyolojik duruma göre değişiklikler göstermektedir (7,8,10,11). Bu konuda günümüze kadar birçok hayvan deneyleri

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

yapılmıştır. Yaşın ilerlemesiyle adrenal bezin ağırlığında (22) ve büyüklüğünde (23), adrenal korteksin iç kısmındaki hücrelerin hem sayısında hem de hacminde (7,24) artış olduğu gösterilmiştir. Dişi sıçanların (25-32), genç dişi kobayların (22), dişi "mongolian gerbil"lerin (33) ve erkek "hamster"lerin (26,34) adrenal bezlerinin, aynı yaşlardaki karşıt cinsiyetkilerin adrenal bezlerinden daha ağır veya büyük olduğu bildirilmiştir. Sıçanlarda bu fark puberte zamanı (tam olarak gelişimin kırkdokuzuncu günü) ortaya çıkar ve adrenokortikal zonların total hacmi matürasyon boyunca dereceli olarak artar (25,26). "Hamster"de ise karşıt cinsler arasındaki fark, ilk kez gelişimin yirmisekizinci gününde göze çarpar (26,34). Genç kobaylarda gözlenen fark, seksüel yönden tam olgunlaşmış erkek ve dişi kobaylar arasında gözlenmez (22). "Mongolian gerbil"lerde ise adrenal bezin absöüt ağırlığı iki cinsten de aynı iken, rölatif bez ağırlığı dişilerde daha fazladır (33). Ayrıca günümüze kadar yapılan pek çok bilimsel araştırmada, erkek cinsiyet hormonu olan testosteronun, sıçanlarda hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını inhibe edip (30,35), ACTH salınımını azalttığı (36), adrenal bez ağırlığını düşürdüğü (31), adrenal korteksin mitotik indeksini azalttığı (27,37); erkek sıçanlara orşiektomi uygulanması sonucunda, adrenal bez ağırlığının artıp (30,32), adrenal korteksin mitotik indeksinin yükseldiği (27,37); ayrıca dişi cinsiyet hormonu olan östradiolün, sıçanlarda hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını stimüle ederek (30,36), hipofizden ACTH salınımını artırdığı (38), adrenal kortekste mitotik indeksini yükselttiği (27), adrenal bez ağırlığını artırdığı (31,32); dişi sıçanlara ovaryektomi uygulanması sonucunda ise adrenal bez ağırlığının azaldığı (30,31) gösterilmiştir. Gebe "hamster"lerde adrenal bezin absöüt ve rölatif ağırlığının arttığı ve bez ağırlığının en yüksek değere gebeliğin beşinci gününde ulaştığı bildirilmiştir (39,40).

BÖBREKÜSTÜ BEZLERİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Genelde diğer endokrin organlar gibi bağ dokusu bir kapsüle ile sarılı olan organ, histolojik olarak farklı iki parankimal bölüm içerir. Bunlar korteks (interrenal madde) ve medulla bölümleridir. Hücrelerinin yapısı, düzenlenişi ve fonksiyonu yönünden birbirinden farklı olan medulla ve korteksin embriyolojik gelişimleri de farklıdır (4-21). Bu iki kısım, balıklarda yaşam boyu birbirinden

ayrı olarak kalır, amfibialarda yanyana durur, reptillerde ve kuşlarda birbirine karışmaya başlar. Memelilerde ise her bir bez, santral yerleşimli medulladan ve bunu periferik olarak kuşatan korteksten oluşmuş tek bir organ halindedir (7,9,10,16).

Korteks oluşumu insanda, dördüncü ve altıncı embriyonal haftalar arasında, 8-10 mm'lik embriyoda kölom epitelinin mezenter kökü ile gonad taslaklarının arasındaki bölgede çoğalmaya başlar. Kölom epitelinden ayrılan mezodermal kökenli hücreler alttaki mezenşim içine doğru ilerleyerek burada ayrı bir hücre topluluğu oluştururlar. Bu hücreler, asidofil büyük hücrelere farklılaşarak, organın fütal korteksinin yapıları (5,9,10,13,16-18).

Medulla ise ektodermal kaynaklı olup, krista nöralisten oluşan sempatik sinir sisteminin bir parçasıdır (4-21). Aortanın yanındaki sempatik kordondan ayrılan uzantsız hücreler (sempatikoblast, sempatogonia), embriyonal yaşamın altıncı haftası boyunca korteks taslağının yanına göç ederler. Daha sonra sempatikoblastlar, korteks taslağının içine girmeye başlarlar. Fütal korteks ile kuşatılan sempatikoblastlar çoğalmaya devam ederler. İntrauterin yaşamın üçüncü ayına doğru bu hücreler, sempatik ganglion hücreleri ve kromafin hücreler (feokromosit) olarak iki yönde farklılaşırlar (5,16).

Kölom epitelinden köken alan mezodermal hücrelerin alttaki mezenşim içine göç etmesinden yaklaşık beş hafta sonra ya da başka bir deyişle intrauterin üçüncü ayda, kölom epiteli tekrar çoğalmaya başlar. Oluşan yeni hücreler daha küçük ve bazofildir. Bunlar fütal kortekse doğru ilerleyerek onu dıştan kuşatır ve esas korteksi yaparlar. Böylece prenatal dönemdeki adrenal korteks, esas korteks ve fütal korteks olmak üzere iki farklı kısımdan oluşur. Esas korteksin hücreleri sonradan zona glomerulozayı ve zona fasikülatayı yaparlar (16-18).

Başlangıçta korteks, genel vücut büyümesiyle orantılı olarak hızla büyür. Bezin büyüklüğü, insanda intrauterin dördüncü ayda böbrek büyüklüğüne erişir. Gebeliğin son ayında ise büyümesi yavaşlar (17). Mezodermal hücrelerin hızla çoğalması büyük bir olasılıkla aralarına giren sempatikoblastların uyarıcı etkisiyle olmaktadır. Beşinci fütal aya kadar, korteksin gelişimi bağımsızdır. Bundan sonra ise ACTH'un kontrolü altına girer (16).

Yenidoğan insanın adrenal medullası az gelişmiştir. Bunlarda esas korteks, bez

parankimasının yüzde 20'sini içeren ince bir halka şeklindedir. Zona glomeruloza kesin yapısını kazanmamıştır. Zona fasikülata ise iyi gelişmiş olup fetal korteksle temastadır (16). Doğumdan sonra fetal kortekste hızlı bir gerileme (involyasyon) görülür (7,10,11,13,14,16,17). Bu dönemde fetal korteks hücrelerinin nükleuslarında piknoz, sitoplazmalarında yağlı dejenerasyon görüldüğü bildirilmektedir (16). Adrenal bezin büyüklüğü, yeni doğmuşlarda böbreğin üçte biri iken, yetişkinlerde yirmisekizde veya otuzda biridir (9,13,17). Doğumdan sonraki ilk on dört gün içinde doğum ağırlığının üçte birini kaybeden organ, ilk dört ayın sonunda yarı ağırlığına iner (13). Fetal kortekste gerileme olurken, zona glomeruloza ile fasikülata gelişmeye devam ederler ve bu sırada zona retikularis belirmeye başlar. Doğumdan sonraki ikinci yaşta fetal korteks, en dış tabakası hariç tamamen ortadan kalkmıştır (16). Fetal korteksin en dış tabakasından zona retikularis gelişir. Erişkindeki korteks yapısına ise ancak puberte çağlarında ulaşılır (16-18).

Black VH (1972) kobayda intrauterin 24.ncü ve 27.nci günler arasında, kortikal blastemde iç ve dış olmak üzere histolojik yönden birbirinden farklı iki bölgenin ayırt edildiğini ve küçük hücreli dış bölgenin, erişkin zona glomerulozasına benzediğini bildirmektedir. Aynı çalışmada hiperplazi ve hipertrofi sonucu genişliği artan dış bölgeden farklılaşan hücreler sayesinde, iç bölgenin büyüklüğünün giderek arttığı ve intauterin ellibeşinci günde, büyük hücreli iç bölgeden zona fasikülata ve zona retikularisin farklılaştığı belirtilmektedir. Böylece ellibeş günlük kobay fütüsünde, adrenal korteks üç zonadan oluşmaktadır (41).

Ultrastrüktürel olarak insan fetal korteks hücrelerinin sitoplazmasında, steroid salgılayan hücreler için tipik olan bol granülsüz endoplazmik retikulum (SER) ve tübüler kristali mitokondriler ile büyük olasılıkla steroid ürünlerinin sülfatlanmasından sorumlu olduğu düşünülen ve çok sayıda granül içeren geniş Golgi kompleksi bulunur (13,41). Fetal korteksten dehidroepiandrosteron sülfat salgılandığı ve bunun plasentada aktif androjen ve östrojene çevrilerek annenin kan dolaşımına girdiği bildirilmektedir (6,11,13).

Embriyolojik gelişme sırasında esas taslakla ilişkileri kesilen korteks tomurcukları, aksesuar adrenal bezleri oluştururlar. Yeni doğmuş erkeklerde funikulus spermatikus ve epididim çevresinde, kızlarda ise plika lata uteri içinde ve ovaryum çevresinde sadece korteksten oluşmuş

aksesuar adrenal bezler bulunabilir. Fakat bunların büyük kısmı atrofiye uğrar. Medullayı da içeren aksesuar bezlere çok ender rastlanır (9,16).

BÖBREKÜSTÜ BEZLERİNİN HİSTOLOJİK YAPISI

Erişkin memelilerde santralde medulla ve bunu periferik olarak kuşatan korteks bölümlerinden oluşmuş bezlerin her biri, en dıştan bağ dokusu bir kapsüla ile sarılıdır. Kapsüla, kollagen lifler ile fibrositlerden zengin ve oldukça kalındır. Kapsülada bol arteriyal ağlar, venler, lenf damarları ve sinir pleksusları bulunur. Ayrıca burada düz kas hücreleri ile tek tük mastositler de vardır. Kapsülanın iç kısmında yer alan küçük gruplar halindeki indifferansiye hücrelerden, korteks hücrelerinin farklılaştığı ve buranın subkapsüler transformasyon bölgesi (subkapsüler blastem) olarak adlandırıldığı bildirilmektedir. Transformasyon bölgesine, kapsülanın hemen altında yanyana dizilmiş halde bulunan glomeruloza hücrelerinin de dahil olduğu söylenmektedir (7). Kapsüladan organın içine doğru, kollagen liflerden ve çoğunlukla retikulum liflerinden oluşan ince bağ dokusu bölmeler girer. Retikulum lifleri, korteksin dış kısımlarında büyük hücre gruplarını gevşekçe kuşatırken, iç kısımlarda hücreler arasına sokularak her hücreyi bir arjirofil lif sepeti gibi sarar ve medullada tekrar büyük hücre gruplarını çevreler. Medullada kortekse oranla daha fazla bağ dokusu bulunur. Özellikle geniş damarların çevresinde kollagen lifler yer alır (6-15,19-21).

Korteks

Korteksin parankim hücreleri yanyana dizilerek hücre kümelerini veya hücre kordonlarını oluştururlar. Hücre kümelerinin veya kordonlarının arasında sinüzoid kapillerler ve bağ dokusu elemanları bulunur. Ancak kortekste, stroma az miktardadır. Korteks, hücrelerinin düzenlenişine göre klasik olarak üç konsantrik tabakaya ayrılır:

- Zona glomeruloza:* En dışta, kapsüla altında yer alan ince bir tabakadır.
- Zona fasikülata:* Kalın, orta tabakadır.
- Zona retikularis:* Medullaya komşu en iç korteks tabakasıdır (1,4,5-15,19-21).

İnsanda total korteks hacminin yüzde 15'ini zona glomeruloza, yüzde 78'ini zona fasikülata ve yüzde 7'sini zona retikularis oluşturur. Bir zondan diğerine

geçiş derecelidir ve histolojik kesitlerde kesin bir sınır gösterilemez (10,12,14).

Zona Glomeruloza

İnsanda yuvarlağımsı, poligonal veya uzunca hücreler bir araya gelerek ya hücre kümelerini ya da iki uçlarından bükülerek kavisler yapan ve altta zona fasikülata hücreleri ile devam eden hücre kordonlarını oluştururlar. Hücre kümelerinin ortasında, ekzokrin salgı bezlerindeki gibi lümen yoktur (6-15).

Farklı hayvan türlerindeki değişik görünüşü sebebiyle zona glomerulozaya, zona multiformis de denmektedir (7).

Hücrelerin koyu boyanan yuvarlak nükleusları bir veya iki nükleolus içerir. Sitoplazmaları diğer zonalarındaki hücrelerin sitoplazmasından daha azdır ve genellikle asidofil boyanmasına karşın yer yer bazofil materyal içerir. Zona fasikülata hücrelerine kıyasla sitoplazmada küçük ve az sayıda lipid damlaları seçilir. Mitokondriler insanda uzunca, kemiricilerde ise yuvarlak şekillidir ve genellikle kristalleri lamellar tiptedir. Golgi kompleksi sıklıkla nükleusun kan damarına bakan tarafına lokalizedir. Sitoplazmada iyi gelişmiş bir SER ağı vardır. Granüllü endoplazmik retikulum (RER) daha az bulunur. Sitoplazma çok sayıda serbest ribozom içerir. Plazma membranı düzgündür, fakat hücrenin perivasküler alana bakan yüzeyinde ve birkaç hücrenin karşılaştığı bileşkelere kıvrımlar yapar veya mikrovillusları vardır (8-10,12-15).

Bazı araştırmacılar ise insanda zona glomerulozanın iç ve dış olmak üzere iki tabakadan oluştuğunu bildirmişlerdir. Bunlara göre yukarıda anlatılan özellikler iç zona glomeruloza tabakasındaki hücrelere uyar. Zona glomerulozanın dış kısmındaki hücreler ise daha küçük, düzensiz şekilli ve kapsüleye gömülü durumdadırlar. Bu hücrelerin nükleusları da düzensiz şekillidir. Mitokondriler oval veya uzunca şekilli, küçük, çok sayıda olup lamellar kristalidırlar. SER az gelişmiştir. Sitoplazmada bolca serbest ribozom bulunur. RER iyi gelişmiştir. Golgi kompleksi sıklıkla nükleusun yanındadır. Sitoplazmada, iç zona glomerulozadaki hücrelerden daha az sayıda, birkaç küçük lipid damlası vardır. Plazma membranında seyrek olarak mikrovilluslar bulunur. Komşu hücreler arasında zonula adherense benzer yapılar vardır. Parankimal hücre adacıkları belirgin bir bazal membranla kuşatılmıştır. Mitokondrilerin lamellar kristali, SER'un az gelişmiş olması ve lipid

damlalarının çok seyrek bulunması nedeniyle dış zona glomeruloza hücreleri, steroid sentezleyen hücrelerin morfolojik özelliklerini göstermez. Bu bölge, indiferansiye kortikal elemanları içeren bir havuz olarak yorumlanır (42).

Ayrıca zona glomeruloza hücrelerinin sitoplazmasında peroksizomlara ve lizozomlara rastlandığı, lizozomların hücrenin kapiller yüzü boyunca kümeler oluşturduğu (43,44) ve komşu hücrelerin karşılıklı membranları boyunca desmozomların bulunduğu bildirilmektedir (44,45).

Zona Fasikülata

İnsan adrenal korteksinin en geniş tabakasıdır. Bazan insanda adrenal korteksin bazı bölgelerinde zona glomeruloza bulunmayabilir. Böyle durumlarda zona fasikülata hemen kapsülünün altından başlar (8,10). Kübik veya poligonal hücreler, medullaya doğru ışınal olarak birbirine paralel uzanan hücre kordonlarını oluştururlar. Bu hücre kordonları genellikle bir veya iki hücre genişliğindedirler ve birbirlerinden sinüzoid kapillerlerle ayrılırlar. Bu tabakanın hücreleri zona glomerulozanınkilere oranla daha büyüktür. Veziküler görünüşte, santral yerleşimli, yuvarlak nükleusları vardır. İki nükleuslu hücrelere de sıkça rastlanır (8-15).

İnsanda zona fasikülata hücrelerinin sitoplazması genelde asidofil boyanır. Ancak özellikle zona glomerulozaya yakın periferik kısımlardaki hücrelerde daha çok olmak üzere, sitoplazma yer yer bazofil cisimler içerir (10,14,15). Sitoplazmada kolesterol, yağ asitleri ve nötral yağdan oluşmuş bol miktarda lipid damlacıkları bulunur. Hücrelerin bu lipid içeriği, steroid yapısındaki hormon sentezi için kullanılır (10,13-15).

Zona fasikülatanın üçte iki dış kısmındaki hücrelerde çok sayıda lipid damlası bulunur. Rutin histolojik teknik sırasında lipid içerik eriyip ortadan kalktığı için hücreler vakuollü ve süngerimsi görülürler. Bu nedenle periferik kısımdaki bu hücrelere spongiosit adı da verilir. Fasikülatanın üçte bir iç kısmındaki hücreler ise lipidden fakirdir ve daha koyu boyanır (6,7,12,14). Böylece hücrelerin lipid içeriği ve boyanması farklı olduğundan dolayı zona fasikülata'yı iç (interna) ve dış (eksterna) olarak iki tabakaya ayırmak mümkündür. Ancak bu iki bölge arasında kesin bir sınır yoktur (6,13,42-45). Ayrıca bazı araştırmacılar içteki fasikülata hücrelerinin, periferik hücrelerden

daha büyük olduğunu belirtmekte ve zona fasikülata internayı, zona fasikülata eksterna ile zona retikularis arasında bir geçiş bölgesi olarak tanımlamaktadırlar (43,44).

Sıçanlarda görüldüğü gibi bazan zona glomeruloza ile zona fasikülata arasında lipid içermeyen bir geçiş bölgesi bulunabilir. Zona intermedia (sudanofob zon) denen bu bölgede sık mitozlara rastlanır (8-10,12).

Karyometrik çalışmalarla zona fasikülatanın dişi sıçanlarda erkeklerden daha geniş olduğu (25), dişi sıçanlarda ve "mongolian gerbil"lerde zona fasikülatadaki hücrelerin ve hücre nükleuslarının erkeklerdekinden daha büyük olduğu (28,33), erkek sıçanların zona fasikülata hücrelerinde nükleus-sitoplazma oranının dişilerden daha büyük bulunduğu (32), testosteronun fasikülatadaki hücrelerin hacmini küçülttüğü (31) ve nükleus-sitoplazma oranını yükselttiği (32), orşiektomiden sonra zona fasikülata hücrelerinde hipertrofi (30) ve nükleus-sitoplazma oranında düşme (32) oluşurken, ovaryektomi sonucunda atrofi geliştiği (30) gösterilmiştir.

Bazı araştırmacılar ise yaşın ilerlemesi ile birlikte zona fasikülata hücrelerinin hem hacminin hem de sayısının arttığını ve ayrıca bu hücrelerde şaşırı bir lipid damlası birikiminin gözlemlendiğini bildirirler (7,24).

Ultrastrüktürel olarak zona fasikülata hücrelerinde iyi gelişmiş SER bulunur. Mitokondriler oval, uzunca ve sıklıkla düzensiz şekilli olup, tübüler kristalidir. Birbirine paralel olarak düzenlenmiş RER sisternalarına rastlanır. Golgi kompleksi jukstanükleer yerleşimli ve iyi gelişmiştir. Sitoplazmada lizozomlar ve mikroperoksizomlar bulunur (8,10,12-15). Ancak zona fasikülata internada SER'un çok daha iyi gelişmiş olup karmaşasının arttığı ve mitokondrilerin de daha polimorfoz olduğu gösterilmiştir (43,44). Ayrıca fasikülata hücrelerindeki SER tübüllerinin ve mitokondrial kristallerin yüzey ölçümlerinin dişi sıçanlarda erkeklerdekenden daha fazla olduğu bildirilmiştir (30). Yaşlı bireylerin zona fasikülata hücrelerinde tektük lipokrom (lipofussin) pigmenti görülür ve bu pigmentin sayı ve büyüklüğü derindeki hücelere doğru artar (8,10,42). Hücrelerin kapiller duvarına komşu yüzlerindeki plazma membranında kısa mikrovilluslar vardır (14,42). Ayrıca zona fasikülata eksternada komşu hücreler arasında desmozomların ve "gap-junctional" elemanların bulunduğu ve zona fasikülata internada "gap-junction"ların sıklığının arttığı gösterilmiştir (43,44).

Zona Retikularis

Adrenal korteksin en iç tabakasıdır. Sinüzoid kapillerler ile birbirinden ayrılan ve ağ şeklinde anastomozlaşan hücre kordonlarından ve kümelerinden oluşur (1,6-15,19,20). Hücreleri zona fasikülatanın hücrelerinden daha küçüktür ve nükleusları da daha koyu boyanır (7,13-15,33). Zona fasikülata retikularise geçiş derecelidir. Zona retikularisin fasikülata katına komşu hücreleri, fasikülata hücrelerine çok benzer (6,10,14,45). Ancak medullaya doğru ilerledikçe aydınlık ve karanlık hücreler belirmeye başlar. Aydınlık hücrelerin nükleusları soluk boyanır. Karanlık hücrelerin sitoplazması daha koyu, nükleusları hiperkromatik ve büzüşmüştür (6,8-10,15). Bu iki hücre tipi arasındaki boyanma farklılığının fizyolojik önemi kesin olarak bilinmemektedir. Özellikle karanlık hücreler olmak üzere, zona retikularis hücreleri bol miktarda lipofussin pigmenti içerir (6-15). Aydınlık ve karanlık hücrelerin, aynı retikularis hücrelerinin farklı fonksiyon ve gelişim devrelerine ait görüntüleri olduğu belirtilmektedir (9). Bazı otörler ise zona retikularisteki koyu sitoplazmalı, hiperkromatik ve büzüşmüş nükleuslu karanlık hücreleri, dejeneratif hücreler olarak yorumlamaktadırlar (8,10-12). Bazı araştırmacılar da zona retikularisin, adrenal bezin dış zonlarından geçeden yıpranmış elemanların yıkım yeri gibi iş gördüğünü bildirmektedirler (46).

Zona retikularis hücrelerinde az miktarda lipid damlası bulunur. Bu nedenle zona fasikülata interna ile birlikte zona retikularis, taze bezde çıplak gözle korteksin derin kısımlarının kahverengi görülmesine sebep olur (44). Retikularis hücrelerinin sitoplazması SER ile doludur. SER'un sitoplazmada gevşek bir ağ oluşturan birbirine paralel tübülleri arasında mitokondriler, lizozomlar, peroksizomlar, kısa sisternalı RER ve serbest ribozomlar dağılmıştır. Mitokondriler polimorfozdur, tübüler veya lamellar kristalidir. Hücrelerde çok sayıda sekonder lizozomlar bulunur. Komşu hücreler arasında "gap-junction"lar vardır (10,13-15,44). Dişi sıçanlardaki SER ve mitokondri membran yüzeylerinin erkeklerdekenden daha fazla olduğu hesaplanmıştır (30).

Yaşlanma ile birlikte zona retikulariste hücre hacim ve sayısının arttığı, hücrelerde lipid damlası birikiminin görüldüğü (24) ve yaşlı kobaylarda zona retikularisin, tüm korteks hacminin yüzde 50'sini işgal ettiği (23,47) bildirilmektedir.

Zona retikularisin 20-50 yaş arası kadınlarda (7) ve dişi "mongolian gerbil"lerde (33) aynı yaşlardaki erkeklere kıyasla daha geniş olduğunu, retikularisteki hücre ve nükleus hacimlerinin dişilerde daha fazla olduğunu (33), nükleus-sitoplazma oranının erkek sıçanlarda dişilerden daha yüksek bulunduğunu ve orşiektomi ile bu oranın düştüğünü (32), yine sıçanların zona retikularis hücrelerinde orşiektomi sonucu hipertrofi, ovaryektomi sonucu ise atrofi geliştiğini (30) gösteren pek çok çalışma yapılmıştır.

Erbengi T (1990) zona retikulariste kapillerler çevresindeki bazı hücrelerde fagositoz yeteneğinin olabileceğinden söz ederken (8), bazı araştırmacılar da bu bölgede makrofajların bulunduğunu bildirmektedirler (6,21,45). Magalhaes MM ve ark. (1980,1984) ise, sıçanda zona fasikülata ile zona retikularis sınırında ve zona retikularise dağılmış olarak, bol lizozom içeren birkaç makrofajın bulunduğunu, bunların perivasküler alanlarda ve parankimal hücreler arasında yer aldığını, orşiektomi ve östrojen tedavisinin sıçanda adrenal makrofaj sistemini aktive ettiğini, makrofajların tek membranla çevrili yuvarlak granüllerinin Hematoksilin-Eozin ile kahverengi, "Periyodik Asit-Schiff" (PAS) reaksiyonu ile pembe boyandığını ve hint mürekkebi enjekte edildiğinde ise hücrelerin siyah partiküllerle dolu olarak izlendiğini göstermişlerdir (48,49). Ayrıca elektron mikroskopik olarak ve peroksidaz reaksiyonuna göre, monositlerin özelliğini taşıyan bu mononükleer fagositlerin miyelojenöz orijinli olduğu bildirilmiştir (50).

Memeli adrenal korteksinin bilinen bu üç tabakasının yanı sıra, bazı hayvanların adrenal bezlerinde, yaşamlarının belirli dönemlerindeki çeşitli fizyolojik gereksinimlerden dolayı oluştuğu düşünülen geçici zonlar görülmektedir (51). Faredeki "X-zone" (51-54) ve "possum" daki (trichosurus vulpecula) "special zone" (S.Z.) (51,53-55) adrenal kortekste görülen bu geçici zonlardandır. Weiss M (1984) ile Holmes PV ve ark. (1971) yaptıkları çalışmalarda 1928'de Howard-Miller tarafından, Weiss M ve ark. da (1982) 1957'de Chester Jones tarafından, fare adrenal bezindeki X-zonun erkeklerde puberteden sonra, dişilerde ise birinci gebelikte dejenerasyona uğradığının söylendiğini bildirmektedirler (51,52,54). Kerr ve ark. (1991) ise, X-zonun çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya konan özelliklerinden söz etmekte ve böylece bu zonun her iki cinsiyetteki immatür farelerde görüldüğünü, erkeklerdeki postpubertal dejenerasyonunun testislerden

salgılanan androjenlerin artmasına bağlı olduğunu, X-zonun zona fasikülataninkilerden küçük olan ve asidofil boyanan hücrelerden oluşup medullayı kuşattığını, bu zonun erişkin erkek farelerin kastrasyonundan sonra sekonder olarak zona fasikülata internadan oluştuğunu ve 20 a-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi içerdiğini belirtmektedirler (53). Holmes ve ark. (1971) dişi farede X-zonun en geniş olarak yirmibirinci ve otuzikinci günler arasında görülüp, seks hormonlarıyla ve özellikle gebelik sırasında dejenerere olduğunu söylemektedirler (52). S.Z.'un ise memeliler içinde sadece puberteye erişmiş dişi "possum"da görüldüğü, erişkin erkek ve seksüel yönden immatür dişi "possum"da gonadotropinlerle indüklenemediği, zona fasikülata ile zona retikularis arasında ve asimetric olarak medullanın sadece bir kısmında yer aldığı, b ile d olmak üzere iki tür hücreden oluşmuş geçici bir adrenokortikal zon olduğu bildirilmektedir (51,53-55).

Adrenal korteksin sitogenezi ve rejenerasyon yeteneği

Memeli adrenal korteksinin sitogenezi hakkında iki esas teori vardır. Biri hücre göçü teorisi, diğeri zonal teoridir. Hücre göçü teorisine göre, zona glomerulozadan doğan yeni adrenokortikal hücreler sentripetal olarak zona fasikülataya göçerler ve sonra zona retikulariste dejenerere olurlar. Zonal teoriye göre ise, her bir adrenal zonda kendi serbest bakımını desteklemeye yeterli oranda yavaş bir hücre çoğalması vardır (6,56). Ancak elde edilmiş bazı sonuçlar, zonal teorisinin doğruluğu üzerinde şüphe uyandırmaktadır:

1-En büyük parankimal mitotik aktivite, zona glomerulozada ve zona fasikülatanın dış kısmında gözlenir (56);

2-Hücre dejenerasyonu sadece zona retikulariste vardır (56);

3-Prepubertal dönemde sıçan adrenal korteksinde yapılan otoradyografik bir çalışmada, yeni oluşan parankimal hücrelerin sentripetal göçü izlenebilmiştir (57);

4-ACTH ile provake edilmiş zona fasikülata hiperplazisinde, zona glomeruloza-dan kaynaklanan yeni parankimal hücrelerin sentripetal göçü ve bu esnada zona glomerulozanın iç yarısı ile zona fasikülatanın üçte bir dış kısmında "S" fazındaki hücrelerin sayısında artış olduğu gösterilmiştir (56).

Adrenal korteksin mezodermal kökenli olması ve kapsülünün multipotent üreme ve farklılaşma

yeteneğini saklı tutması, adrenal korteks tabakalarının rejenerasyonunu sağlar (8). Deney hayvanlarında, adrenal bez geride sadece kapsülası ve buna yapışık birkaç hücresi kalacak şekilde çıkarıldıktan bir süre sonra, korteks rejenerasyonu olduğu halde, medulla yeniden oluşmaz (10). Rejenerasyon sırasında, kapsüla ile zona glomeruloza arasındaki sınırdaki, subkapsüler blastem ve kordonlar yapan korteks hücreleriyle sinüzoid kapillerler gösterilmiştir (7,8).

Sıçanlarda, tek taraflı adrenal bezin iç korteks ve medulla kısımları çıkarılarak (unilateral enükleasyon) yapılan çalışmada, enükleasyondan sonraki ilk üç gün içinde hücrelerin sayısında azalma, hacimlerinde ise artış gözlenmiş olup, hücre büyümesi mitotik bölünmeye hazırlık olarak değerlendirilmiştir. Enükleasyondan sonraki üçüncü ve yedinci günler arası ise proliferatif faz olup, bu dönemde hücre sayısında artış gözlenmiştir (58).

Adrenal korteksin rejenerasyonu sırasında erken dönemde mineralokortikoid salgısının yeterli seviyede olduğu saptanır. Buna karşın enükleasyondan sonra 1-2 hafta geçinceye kadar glukokortikoid salgılanması gerçekleşmez. Sonuç olarak rejenerasyon bezde fonksiyonel olarak normal zona fasikülata ve retikularis hücrelerine benzeyen hücreler, zona glomeruloza hücrelerinden farklılaşır (10).

Medulla

Santral yerleşimli medulla, bez hacminin yaklaşık yüzde 10'unu kaplar (6,12,15,59). Korteks ile medulla arasındaki sınır insanda genellikle düzensiz olup kortikal hücre kordonları yer yer medulla içine girer (7-10,12,14). Buna karşın birçok hayvanda kortikomedullar sınır keskin olabilir (8,10,14). Medullanın büyük, oval veya poligonal hücreleri bir araya gelerek, kümeler ya da birbiriyle anastomozlaşan kısa kordonlar oluştururlar. Hücre küme ve kordonlarının arasında venüller ve sinüzoid tipte kapillerler bulunur (6,7,9-12,14). Medulla, yaygın bir sinir ağına sahiptir ve parankim hücrelerinden başka, tek tek veya küçük gruplar halinde bulunan birkaç sempatik ganglion hücresi de içerir (6,7,9,10,12,14,21). Retiküler lifler, medulla hücrelerini kuşatırlar ve kan damarları ile sinirlere desteklik yaparlar (6,10-12,14). Kollagen lifler ise büyük damarların çevresinde bulunurlar (7,12).

Parankimal hücrelerin sitoplazması bazofil olup, ince granüller içerir. Veziküler tipte büyük bir nükleus bulunur. Ayrıca iki nükleuslu hücrelere de

rastlanır (6,9,12,14). Ultrastrüktürel olarak, sitoplazmada yaygın RER, normal sayıda mitokondri ve iyi gelişmiş Golgi kompleksi vardır. Ancak ultrastrüktürel düzeyde bu hücrelerin en göze çarpıcı özelliği çok sayıda, 100-350 nm çapında, membranla çevrili yoğun granüller içermesidir (9-11,14,15).

Medulla dokusu potasyum bikromatlı solüsyonlarda fikse edildiğinde, parankim hücreleri kahverengi granüllerle dolu olarak görülür. Sitoplazmik granüllerin krom tuzlarıyla kahverengileşmesine kromafin reaksiyon, bu reaksiyonu gösteren hücrelere de kromafin hücreler (feokromosit) denir. Sıçan adrenal medullasının yüzde 63' ünü kromafin dokunun oluşturduğu, geriye kalan kısmın yüzde 20' sini damarların, yüzde 5' ini sinir dokusunun, yüzde 12' sini de interstisiyel dokunun kapladığı bildirilmiştir (59). Kromafin reaksiyon, granüller içindeki katekolaminlerin krom tuzlarıyla oksidasyonu ve polimerizasyonu sonucu oluşur. Medulla hücreleri, benzer şekilde potasyum iyodat gibi başka oksidan maddelerle de reaksiyona girerek sarı-esmer renge boyanırlar (iyodat reaksiyonu). Feokromositler, osmium asidi ile kahverengi, gümüş tuzlarıyla siyah (arjentaflin reaksiyon), ferrik kloritle yeşil (Vulpian reaksiyonu) renkte görülürler (7-10,13,14). Ayrıca Kamile Şevki Mutlu yöntemine göre formalinde fikse edilen feokromositlerin içinde bol miktarda oksifil granülleri görmek olasıdır (9).

Epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin) içeren hücreler olarak ikiye ayrılan feokromositler, histokimyasal, otofluoresans ve ultrastrüktürel özelliklerine göre de birbirlerinden farklılıklar gösterirler. Norepinefrin depolayan hücreler arjentaflin ve iyodat reaksiyonlarını gösterirler, azokarmine karşı az ilgilidirler ve asit fosfataz negatiflerdir. Epinefrin depolayan hücreler ise bunların tam tersi özelliklere sahiptirler (8,10). Norepinefrin depolayanlar otofluoresan oldukları halde, epinefrin depolayanlar otofluoresan değildirler (8,10,60). Glutaraldehitte fikse edilen norepinefrin hücrelerinin granülleri, epinefrin depolayan hücrelerinkinden daha çok elektron yoğun olup heterojendir, epinefrin depolayanların granülleri ise homojendir (8,10,13-15). Ayrıca kromafin reaksiyona bağlı olarak, epinefrin depolayan medulla hücrelerinin sarı-kahverengi tonlarında, norepinefrin depolayanların ise koyu kahverengi tonlarında görüldüğü bildirilmektedir (60).

Feokromositlerin granüllerinde, katekolaminlerin yanısıra kromogranin denen solubl

bir protein (katekolaminleri bağlayıcı protein olabilir), ATP (adenozin trifosfat), divalent katyonlar (Ca, Mg) ve dopamini norepinefrine çeviren dopamin b-hidroksilaz enzimi bulunur (2,3,10-12,15). Feokromositler ayrıca mast hücreleri ve sindirim sistemindeki 5-HT (5-Hidroksitriptamin) içeren hücelere benzer reaksiyonlar gösterirler (12). Epinefrin depolayan hücrelerde serotonin (61), norepinefrin depolayan hücrelerde ise histamin (62) bulunduğu gösterilmiştir.

Kordonlar şeklinde düzenlenen feokromositlerin bir yüzü kapillere, diğer yüzü venüle bakar (6,7,12,14). Feokromositler, damarlarla olan ilişkilerine göre sitoplazmik kutuplaşma gösterirler. Nükleus kapillere, salgı granülleri ile Golgi kompleksi ise venüle yakın taraftadır. Preganglioner sempatik sinir lifleri de kapillere komşu olan taraftan hücreye erişir (6,12). Adrenal medullanın salgı hücreleri birçok yönden postganglionik nöronlara benzerler. Her ikisi de nöral kristadan gelişir, preganglionik sinir lifleriyle uyarılır ve norepinefrin salgırlar (12,13). Buna karşın nöronlardan farklı olarak, feokromositlerin akson ve dendritleri yoktur (11). Postganglionik nöronlarda norepinefrinin epinefrine dönüşümü gerçekleştirilemediği halde (12,13), adrenal medulladaki katekolamin içeriğinin yüzde 80'ini epinefrin oluşturur (2,3,11,12). Nöronlar salgılarını sinir sonlanmalarına boşaltırlar, feokromositler ise salgılarını hücrelerarası boşluğa verirler ve buradan da hormonlar kan damarlarına geçer (13). Ayrıca fütüsde (63) ve yenidoğanda (64) mitotik aktivite gösteren medullanın kromafin hücreleri, nöronlardan farklı olarak, erişkin dönemde de bölünme yeteneğini saklı tutarlar (65).

Sempatik nöronların glial hücrelerle kuşatılmasına benzer şekilde, adrenomedullar kromafin hücreler de, glial hücelere benzer özelliklere sahip hücrelerle çevrelenmiştir (66,67). Bu glia benzeri hücelere, destek (supporting) hücreleri (66) veya satellit hücreler (67,68) denir. Sinir sistemine özgü olan ve nöronlarda bulunmayan S-100 proteininin hem sempatik ganglion satellit hücrelerinde hem de adrenal medullanın satellit hücrelerinde bulunması, iki hücre tipi arasındaki benzerliğe işaret eder (67,68). Destek hücrelerinin küçük, yassı, hafif uzunca ve heterokromatinden zengin nükleusu vardır. Destek hücreleri, medullanın yüzeysel kısmında iç kısma oranla daha sıkır ve norepinefrin hücrelerini içeren bölgelerde, epinefrin hücrelerinin bulunduğu bölgelerden daha çok görülür (66).

Adrenal medullada kromafin ve destek hücrelerinden başka, daha az sayıda, küçük lenfosit benzeri hücreler ile sitoplazması fazla olan ve sferik, oval, atnalı veya böbrek şeklinde nükleusu bulunan serbest hücreler görülür. Serbest hücreler, bazal laminası olmayan, hücre membranında tübüler invaginasyonlar bulunan, çok sayıda lizozomal yoğun cisimcikler içeren, makrofaj benzeri hücrelerdir (66).

Ayrıca adrenal medullada immunoreaktif-CRF (kortikotropin salgılatıcı faktör) hücrelerinin olduğu gösterilmiştir (69,70). Bunlar adrenal medulladaki kan damarlarının yakınında ve medulla ile korteks arasındaki sınırdaki çok bulunurlar (70). Adrenal venöz kanda CRF bulunması, bu hormonun adrenal bezden de salgılandığını desteklemektedir (70). Hemoraji ve splanknik sinir uyarısına yanıt olarak adrenal CRF sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (70,71).

CRF'ün direkt adrenal bezden kortikosteron salgılanmasını artırıcı etkisinin (72-75), hipotalamus-hipofiz etkileşimine benzer şekilde bir intraadrenal CRF-ACTH mekanizmasının varlığına bağlı olabileceği (73) söylenip, ACTH'un lokal olarak intraadrenal lökositlerde ve medullar kromafin hücrelerde üretilebileceği (74) belirtilmektedir. Fonksiyonel olarak hipofizektomi yapılan hayvanlarda splanknik sinir uyarısı sonucu adrenal immunoreaktif-ACTH sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (76). Ayrıca insan periferik lökositlerinin sentetik CRF ile uyarılması sonucu immunoreaktif-ACTH ve -POMC (proopiomelanokortin) sentezleyebildiği ortaya konmuştur (77).

BÖBREKÜSTÜ BEZLERİNİN DAMARLARI VE SİNİRLERİ

Bu organ, kan dolaşımı yönünden oldukça zengindir. Bezin yüzeyindeki değişik noktalardan birçok arter içeri girer. Üç ana grupta toplanan arterlerden süperior suprarenal arter, inferior frenik arterden; orta suprarenal arter, abdominal aortadan; inferior suprarenal arter, renal arterden doğar. Arterler kapsülada bir pleksus oluştururlar. Bu kapsüler pleksustan köken alan kortikal arterler, korteksin parankimal hücre kordonları arasında ilerleyen ve birbiriyle anastomozlaşarak bir damar ağı oluşturan sinüzoid kapillerleri verirler. Kortekste ayrıca bir venöz sistem yoktur. Korteksin sinüzoid kapillerleri, kortikomedullar sınırdaki medullanın kapillerlerine ve venüllerine direne olurlar. Bir

kısım arter ise, korteksi direkt olarak geçip medullaya erişir (arteria perforantes, medullar arter) ve medullanın parankimal hücrelerini kuşatan kapillerleri vermek üzere dallanır. Böylece medullanın damar yatağına kortikal sinüzoidlerden venöz nitelikte, medullar arterlerden ise arteriyal nitelikte kan boşalır. Medullanın kapillerleri küçük kollektör venlere, onlar da santral vene direne olurlar. Organı hilusundan terkedene vene, suprarenal ven adı verilir (6,10,11,14,15,19-21).

Organın vaskülarizasyonu, fizyolojik açıdan çok önemlidir. Medullanın damar yatağına boşalan korteksin kapiller kanındaki steroid hormonlar, kromafin hücrelerdeki feniletanolamin-N-metil transferaz (PNMT) enzimini indükleyerek adrenalin sentezi üzerinde etkili olabilirler (10,14,15).

Medulla kapillerlerini sınırlayan hücreler tipik endotelyumdur. Korteksin sinüzoidlerini sınırlayan hücreler ise lityum karmin, tripan mavisi gibi vital boyaları tutarlar. Bu boyalar endotel hücrelerinin yüzeyine yapıyor olabilecekleri gibi, endotelyum ile parankim hücreleri arasında yerleşmiş makrofajlar tarafından da tutuluyor olabilir. Ancak elektronmikroskopik olarak sinüzoid endotel hücrelerinin fagositoz yapabildikleri gösterilememiştir (6,8,10,21,45,48-50).

Organın lenfatik damarları ise sadece kapsülada, kortikal trabekülalarda ve geniş venleri çevreleyen bağ dokusu içinde bulunur (6,10,14,15).

Pleksus çöliakustan ve splanknik sinirden gelen miyelinsiz ve miyelimli lifler, bezin kapsülasında birkaç sempatik ganglion hücresi de içeren sık bir sinir pleksusu oluştururlar. Birkaç lif, vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyonu ayarlamak üzere kortekste kan damarlarında sonlanırken, liflerin büyük çoğunluğu korteksi direkt geçerek preganglionik lifler gibi medullanın parankim hücrelerinde sonlanırlar ve sinir terminalleri bu hücrelerle tipik sinapslar yaparlar. Splanknik sinir stimülasyonu, kromafin hücrelerden epinefrin boşalmasına neden olur; sinir kesisi ise medulla hücrelerinin salgılama aktivitesini inhibe eder (5-15,19-21).

KAYNAKLAR

- Guyton AC. Human Physiology and Mechanisms of Disease, Fourth Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia / London / Toronto / Mexico City / Rio de Janeiro / Sydney / Tokyo / Hong Kong 1987;585-94.
- Menteş G, Ersöz B. Harper'in Biyokimyası, Barış Kitabevi, İstanbul 1993; 625-47.
- Menteş NK. Harrison İç Hastalıklarında Temel Bilgiler, Cilt I-II, Mentüş Kitabevi 1981; 613-71.
- Bilge M. Fizyolojide Hormonlar Bilgisi, Güven Kitabevi, Ankara 1979;189-235.
- Liddle GW, Melmon KL. The Adrenals. In: Williams, R.H., Textbook of Endocrinology, Fifth Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia / London / Toronto 1974;233-322.
- Arey LB. Human Histology A Textbook in Outline Form, Fourth Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia / London / Toronto 1974;180-83.
- Clara M, Maskar Ü. Histoloji 2; İstanbul Üniv. Tıp Fak. Yayınları; Sermet Matbaası 1970;358-71.
- Erbengi T. Histoloji 2, İkinci Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara 1990; 256-66.
- Erkoçak A. Özel Histoloji, Dördüncü Baskı, Ankara Üniv. Tıp Fak. Basımevi 1982; 117-25.
- Fawcett DW. Bloom and Fawcett A Textbook of Histology, Eleventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia / London / Toronto / Mexico City / Rio de Janeiro / Sydney / Tokyo / Hong Kong 1986; 516-34.
- Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology, Seventh Edition, Apleton & Lange 1992; 403-9.
- Kalaycı Ş. Histoloji, Uludağ Üniv. Basımevi 1986; 307-13.
- Kelly DE, Wood RL, Enders AC. Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy, Eighteenth Edition, Williams & Wilkins, Baltimore / London 1984; 805-16.
- Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. Text / Atlas of Histology, W.B. Saunders Company, Philadelphia / London / Toronto / Montreal / Sydney / Tokyo 1988; 586-94.
- Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ. Histology A Text and Atlas; Second Edition; Williams & Wilkins; Baltimore / Hong Kong / London / Munich / San Francisco / Sydney / Tokyo 1989; 578-86.
- Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M. İnsan Embriyolojisi, Altıncı Baskı, Evrim Basım Yayım Dağıtım, İstanbul 1989;243-6.
- Petorak İ. Medikal Embriyoloji, İkinci Baskı, Beta Basım Yayım Dağıtım, İstanbul 1986.257-8.
- Sadler TW. Lagman's Medical Embryology, Sixth Edition, Williams & Wilkins, Baltimore / Hong Kong / London / Munich / Philadelphia / Sydney / Tokyo 1990; 366-7.
- Çimen A. Anatomi, İkinci Baskı, Uludağ Üniv. Basımevi 1991; 401-4.
- Odar İV. Anatomi Ders Kitabı, İkinci Cilt, Onbirinci Baskı, Elif Matbaacılık A. Komandit Şirketi 1979;255-8.
- Ulutaş İ. Anatomi Ders Kitabı (Dolaşım Sistemi ve İç Salgı Bezlerinin Anatomisi), Dördüncü Baskı, Refko, İzmir 1984;260-5.
- Greiner JW, Kramer RE, Colby HD. Changes in Adrenocortical Function in Male and Female Guinea-Pigs During Maturation. J Endocr 1976;70: 127-34.
- Martin KO, Black VH. d⁴-Hydrogenase in Guinea Pig Adrenal: Evidence of Localization in Zona Reticularis and Age-Related Change. Endocrinology 1982;110(5):1749-57.
- Rebuffat P, Belloni AS, Rocco S, et al. The Effects of Ageing on the Morphology and Function of the Zona

- Fasciculata and Reticularis of the Rat Adrenal Cortex. *Cell Tissue Res* 1992; 270 (2): 265-72.
25. Majchrzak M, Malendowicz LK. Sex Differences in Adrenocortical Structure and Function. XII. Stereologic Studies of Rat Adrenal Cortex in the Course of Maturation. *Cell Tissue Res* 1983; 232: 457-69.
 26. Nikicicz H, Kasprzak A, Majchrzak M, Malendowicz LK. Sex Differences in Adrenocortical Structure and Function. XVII. Analysis of Adrenal Growth Rate in Maturing Male and Female Rats and Hamsters. *Gegenbaurs Morph Jahrb Leipzig* 1984;130 (4): 573-82.
 27. Kasprzak A, Lesniewska B, Malendowicz LK. Sex Differences in Adrenocortical Structure and Function. XXI. The Effects of Gonadectomy and Testosterone or Estradiol Replacement on Mitotic Activity of the Rat Adrenal Cortex. *Exp Clin Endocrinol* 1986;87 (1): 26-30.
 28. Malendowicz LK. Sex Differences in Adrenocortical Structure and Function. XXIV. Comparative Morphometric Studies on Adrenal Cortex of Intact Mature Male and Female Rats of Different Strains. *Cell Tissue Res* 1987; 249: 443-9.
 29. Malendowicz LK, Stachowiak A, Zabel M. Sex Differences in Adrenocortical Structure and Function. XXV. Quantitative Analysis of ACTH-Immunoreactive Cells in the Anterior Pituitary of Gonadectomized and Gonadal Hormone Replaced Male and Female Rats. *Exp Clin Endocrinol* 1987;90 (1):1-8.
 30. Malendowicz LK, Robba C, Nussdorfer GG. Sex Differences in Adrenocortical Structure and Function XXII. Light- and Electron-microscopic Morphometric Studies on the Effects of Gonadectomy and Gonadal Hormone Replacement on the Rat Adrenal Cortex. *Cell Tissue Res* 1986;244: 141-5.
 31. Trzeciak WH, Malendowicz LK. Sex Differences in Adrenocortical Structure and Function. VII. Adrenal Sterol Ester Hydrolase Activity in the Rat and Its Dependence on Gonadal Hormones. *Horm Metab Res* 1981;13(9):519-22.
 32. Malendowicz LK. Sex Differences in Adrenocortical Structure and Function. V. The Effects of Postpubertal Gonadectomy and Gonadal Hormone Replacement on Nuclear-cytoplasmic Ratio, Morphology and Histochemistry of Rat Adrenal Cortex. *Folia Histochem Cytochem (Krakow)* 1979;17(3):195-214.
 33. Malendowicz LK. Sex Differences in Adrenocortical Structure and Function. XVI. Stereological and Karyometric Studies on the Cortex of the Suprarenal Gland of Intact Adult Male and Female Mongolian Gerbils (*Meriones Unguiculatus*). *J Anat* 1984;139(3): 525-33.
 34. Nikicicz H, Kasprzak A, Malendowicz LK. Sex Differences in Adrenocortical Structure and Function. XIII. Stereologic Studies on Adrenal Cortex of Maturing Male and Female Hamsters. *Cell Tissue Res* 1984;235: 459-62.
 35. Mazzocchi G, Malendowicz LK, Robba C, et al. Effects of Testosterone on the Zona Fasciculata of the Male Rat Adrenal Cortex. A Correlated Stereological and Biochemical Study. *J Submicrosc Cytol* 1983; 15 (4):991-1005.
 36. Lesniewska B, Nowak M, Malendowicz LK. Sex Differences in Adrenocortical Structure and Function. XXVIII. ACTH and Corticosterone in Intact, Gonadectomized and Gonadal Hormone Replaced Rats. *Horm Metab Res* 1990; 22: 378-81.
 37. Malendowicz LK, Jachimowicz B. Sex Differences in Adrenocortical Structure and Function. XI. Autoradiographic Studies on Cell Proliferation and Turnover in the Adrenal Cortex of the Male and Female Rat and Its Dependence on Testosterone and Estradiol. *Cell Tissue Res* 1982;227 (3): 651-7.
 38. Stachowiak A, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Ovariectomy-induced Changes in the Adrenal Cortex of Spontaneously Hypertensive Rats. *Histol Histopathol* 1991;6 (2): 257-9.
 39. Nowak M, Rebuffat P, Mazzocchi G, et al. Gestational Changes in Hamster Adrenal Cortex: Morphometric and Ultra-structural Stereologic Studies. *Cell Tissue Res* 1989; 256: 241-6.
 40. Nowak M, Nussdorfer GG, Nowak KW, et al. Gestational Changes in Hamster Adrenal Cortex: Stereologic and Functional Studies. *Res Exp Med* 1990; 190:163-71.
 41. Black VH. The Development of Smooth-surfaced Endoplasmic Reticulum in Adrenal Cortical Cells of Fetal Guinea Pigs. *Am J Anat* 1972; 135:381-418.
 42. Belloni AS, Mazzocchi G, Mantero F, Nussdorfer GG. The Human Adrenal Cortex: Ultrastructure and Base-line Morphometric Data. *J Submicrosc Cytol* 1987;19(4):657-68.
 43. Black VH, Russo JJ. Stereological Analysis of the Guinea Pig Adrenal: Effects of Dexamethasone and ACTH Treatment With Emphasis on the Inner Cortex. *Am J Anat* 1980; 159: 85-120.
 44. Black VH, Robbins E, McNamara N, Huima T. A Correlated Thin-Section and Freeze-Fracture Analysis of Guinea Pig Adrenocortical Cells. *Am J Anat* 1979; 156: 453-504.
 45. Sheridan MN, Belt WD. Fine Structure of the Guinea Pig Adrenal Cortex. *Anat Rec* 1964;149:73-98.
 46. Mazzocchi G, Robba C, Rigotti P, et al. Effect of ACTH on the Zona Reticularis of the Rat Adrenal Cortex: An Ultrastructural Stereologic Study. *Experientia* 1976;32 (2): 244-6.
 47. Martin KO, Black VH. Effects of Age and Adrenocorticotropin on Microsomal Enzymes in Guinea Pig Adrenal Inner and Outer Cortices. *Endocrinology* 1983; 112 (2): 573-9.
 48. Magalhaes MM, Magalhaes MC. Effects of Orchidectomy on the Adrenal Macrophage System. *Anat Rec* 1980; 198 (2): 209-18.
 49. Magalhaes MM, Magalhaes MC. Effects of Ovariectomy and Estradiol Administration on the Adrenal Macrophage system of the Rat. *Cell Tissue Res* 1984;238:559-64.
 50. Surleff SV, Papadimitriou JM. The Mononuclear Phagocytes of the Rat Adrenal. *Am J Pathol* 1981;104 (3): 258-571.
 51. Weiss M. Gonadotrophin Induced Development of the "Special Zone" in the Adrenal Cortex of Immature Female Possums (*Trichosurus vulpecula*) with Concomitant Activation of Steroid Reductases. *Comp. Biochem Physiol* 1984;79 B (2): 173-9.

52. Holmes PV, Dickson AD. X-zone Degeneration in the Adrenal Glands of Adult and Immature Female Mice. *J Anat* 1971;108(1):159-68.
53. Kerr JB, Weiss M. Spontaneous or Experimentally Induced Formation of Special Zone in the Adrenal Cortex of the Adult Brush-Tailed Possum (*Trichosurus vulpecula*). *Am J Anat* 1991;190:101-17.
54. Weiss M, Ford VL. Sex Differences in Steroidogenesis by Adrenal Homogenates of Adult Possum (*Trichosurus vulpecula*) Attributable to the Steroids Formed by the Adrenocortical Special Zone of the Female. *Gen Comp Endocr* 1982; 46:168-75.
55. Weiss M, Carson RS. Induction of Adrenocortical Special Zone in the Male Possum (*Trichosurus vulpecula*). *Comp Biochem Physiol* 1987; 86 A (2): 361-5.
56. Belloni AS, Mazzocchi G, Meneghelli V, Nussdorfer GG. Cytogenesis in the Adrenal Cortex: Evidence for An ACTH-Induced Centripetal Cell Migration from the Zona Glomerulosa. *Arch Anat Hist Embr Norm et exp* 1978; 61: 195-206.
57. Wright NA. Cell Proliferation in the Prepubertal Male Rat Adrenal Cortex: An Autoradiographic Study. *J Endocr* 1971; 49: 599-609.
58. Taki TM, Nickerson PA. Differentiation and Proliferation of Adrenocortical Cells during the Early Stages of Regeneration. *Lab Invest* 1985; 53 (1): 91-100.
59. Tomlinson A, Durbin J, Coupland RE. A Quantitative Analysis of Adrenal Chromaffin Tissue: Morphometric Analysis at Tissue and Cellular and Cellular Level Correlated with Catecholamine Content. *Neuroscience* 1987; 20 (3): 895-904.
60. El-Maghraby MZ. Differentiation of Adreno-Chromaffin Cells in the Newborn Rat, as Detected by Formaldehyde-Induced Fluorescence, Compared with the Chromaffin Reaction. *Acta Anat* 1988;131: 103-7.
61. Holzwarth MA, Brownfield MS. Serotonin Coexists with Epinephrine in Rat Adrenal Medullary Cells. *Neuroendocrinology* 1985; 41: 230-6.
62. Happöla O, Soinila S, Paivarinta H, et al. Histamine-Immunoreactive Endocrine Cells in the Adrenal Medulla of the Rat. *Brain Res* 1985; 339: 393-6.
63. Monkhouse WS, Coupland RE. The Effect of *in vivo* Hydrocortisone Administration on the Labelling Index and Size of the Intra- and Extra-Adrenal Chromaffin Tissue of the Fetal and Perinatal Mouse. *J Anat* 1985;140(Pt 4): 679-96.
64. Monkhouse WS, Fussell I. A Fraction of the Labelled Mitoses Study on Adrenal Chromaffin Tissue in the Newborn Mouse and the Effect of Hydrocortisone. *J Anat* 1988;157: 105-9.
65. Jurecka W, Lassmann H, Horandner H. The Proliferation of Adrenal Medullary Cells in Newborn and Adult Mice. A Light and Electron Microscopic Autoradiographic Study. *Cell Tissue Res* 1978; 189 (2): 305-12.
66. Kachi T, Suzuki T, Takahashi G, Quay WB. Differences Between Adrenomedullary Adrenaline and Noradrenaline Cells: Quantitative Electron-microscopic Evaluation of their Differential Cellular Association with Supporting Cells. *Cell Tissue Res* 1993; 271: 257-61.
67. Cocchia D, Michetti F. S-100 Antigen in Satellite Cells of the Adrenal Medulla and the Superior Cervical Ganglion of the Rat. An Immunocytochemical and Immunocytochemical Study. *Cell Tissue Res* 1981; 215 (1): 103-12.
68. Lauriola L, Maggiano N, Sentinelli S, et al. Satellite Cells in the Normal Human Adrenal Gland and in Pheochromocytomas. An Immunohistochemical Study. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1985; 49 (1):13-21.
69. Hashimoto K, Murakami K, Hattori T, et al. Corticotropin-Releasing Factor (CRF)-like Immunoreactivity in the Adrenal Medulla. *Peptides* 1984; 5 (4): 707-11.
70. Bruhn TO, Engeland WC, Anthony EL, et al. Corticotropin-Releasing Factor in the Dog Adrenal Medulla is Secreted in Response to Hemorrhage. *Endocrinology* 1987;120(1):25-33.
71. Edwards AV, Jones CT. Secretion of Corticotrophin Releasing Factor from the Adrenal during Splanchnic Nerve Stimulation in Conscious Calves. *J Physiol (Lond.)* 1988; 400: 89-100.
72. Neri G, Andreis PG, Nussdorfer GG. Comparison of ACTH and Corticotropin Releasing Hormone Effects on Rat Adrenal Steroidogenesis *in vitro*. *Res Exp Med (Berl)* 1991; 191 (5): 291-5.
73. Andreis PG, Neri G, Nussdorfer GG. Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) Directly Stimulates Corticosterone Secretion by the Rat Adrenal Gland. *Endocrinology* 1991; 128 (2): 1198-200.
74. Andreis PG, Neri G, Mazzocchi G, Musajo F. Direct Secretagogue Effect of Corticotropin-Releasing Factor on the Rat Adrenal Cortex: The Involvement of the Zona Medullaris. *Endocrinology* 1992; 131 (1): 69-72.
75. Bornstein SR, Ehrhart M, Scherbaun WA, Pfeiffer EF. Adrenocortical Atrophy of Hypophysectomized Rats can be Reduced by Corticotropin-Releasing Hormone (CRH). *Cell Tissue Res* 1990;260 (1): 161-6.
76. Jones CT, Edwards AV. Release of Adrenocorticotropin from the Adrenal Gland in the Conscious Calf. *J Physiol (Lond.)* 1990; 426: 397-407.
77. Smith EM, Morrill AC, Meyer WJ 3rd, Blalock JE. Corticotropin Releasing Factor Induction of Leukocyte-Derived Immunoreactive ACTH and Endorphins. *Nature* 1986; 321 (6073): 881-2.

Yazışma adresi: Dr. Elvan ÖZBEK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji ABD
ERZURUM