



Tranzisyonel Epitel

Tuğrul ERTUĞRUL¹✉, Nevin KURTDEDE¹

1. Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Dışkapı/Ankara, Türkiye.

Özet: Üriner sistemde pelvis renalis, üreterler, idrar kesesi ve üretranın oluşturduğu alt üriner sistemin lümenini döşeyen epitelle tranzisyonel epitel ya da üroepitelyum (ürotelyum) adı verilmektedir. Ürotelyum en az üç hücre katmanından oluşmaktadır; bunlar bazal membrana oturan bazal hücreler katı, intermedier hücreler katı ve en üstte bulunan “şemsiye hücreleri” adı da verilen süperfisiyal hücreleri katıdır. Şemsiye hücreleri organların doluluk durumlarına göre şekillerini değiştirebilirler ve bu hücrelerin sitoplazmalarında çok sayıda sitoplazmik veziküller bulunur. Veziküllerin apikal sitoplazmada hücrelerin lüminal yüzeyine yakın bulunduğu ve ince bir membranla sınırlandığı bildirilmektedir. Bu veziküller hücre iskelet ağları ile birbirlerine bağlanırlar. Şemsiye hücrelerinin apikal membranları mikroplicalarla kaplıdır ve bu alanlara menteşe ismi verilir. Menteşe membran alanlarının arasında plak ismi verilen alanlar bulunur. Plak alanları asimetrik ünit membran yapısından oluşur. Her bir plak yaklaşık 1000 alt ünitden meydana gelir ve bu alt ünitelerin üroplakin (UP) olarak adlandırılan, UP1a, UP1b, UP2 ve UP3 olmak üzere dört tip membran içi yerleşimli proteinden oluştuğu saptanmıştır. Ürotelyum iyon ve sıvı akışı için sıkı bir bariyer fonksiyonu olarak görev yapar. Ürotelyum aynı zamanda fizyolojik, kimyasal ve mekanik uyarıları algılayabilen duyarlı yapılara sahiptir ve birçok uyarıcı molekülde yaymaktadır.

Anahtar kelimeler: Üroplakin, Şemsiye hücreleri, Tranzisyonel epitel.

Transitional Epithelium

Abstract: Transitional epithelium occupy the inner surface of all urinary system, in lower urinary system, include renal pelvis, ureters, bladder and urethra is called uroepithelium (urothelium). Urothelium is composed of at least three layers: a basal cell layer attached to basal membrane, an intermediate layer, and a superficial cells layer termed as “umbrella cell”. The shape of umbrella cells alters as a result of the fullness of organs. These cells have abundant cytoplasmic vesicles in their cytoplasm. It was reported that the vesicles are located apically close to the luminal surface of umbrella cells and covered by a thin membrane. These vesicles connect to each other with thin cytoplasmic processes. Apical membranes of umbrella cells are covered by raised ridges, also called as hinges or micropliae. Among the hinges, there are regions composed of asymmetric unit membranes structures called as plaque regions. It is detected that each plaque are composed of approximately 1000 sub-assemblies consisting of four types of proteins (UP1a, UP1b, UP2 and UP3) located at the inside of membrane termed as uroplakin (UP). Urothelium functions as a tight barrier for ion and liquid influx. Urothelium is also a sensitive structure that senses physiological, chemical and mechanical stimulations.

Key words: Umbrella cells, Uroplakin, Transitional epithelium.

GİRİŞ

Pelvis renalisten başlayarak üretranın bitimine kadar olan boşaltma yollarının lümenine bakan yüzeyindeki epitele çok katlı değişken örtü epiteli denir. Yüzeysel hücrelerin bir şekilden diğerine değişebilmesi nedeni ile epitel tranzisyonel epitel olarak da isimlendirilir (Sağlam ve ark., 2008). Bu epitel, basınç altında hacimlerini değiştirebilme ve yüksek elastikiyet özelliğine sahip alt üriner sistemin organlarının içini döşer ve özellikle bu bölgeler için adapte olmuştur (Eurell ve Frappier, 2006). Son yıllarda, çok katlı değişken epitel için idrarı ileten organların lümenini döşemesi nedeniyle üroepitelyum ya da ütötelyum isimleri daha sık olarak kullanılmaktadır (Fawcett, 1994; Staack ve ark., 2005). İdrar kesesinde özellikle hacimsel olarak büyük değişiklikler gözlenmesi nedeniyle organ dolduğunda ve boşaldığında oluşan histolojik farklılıklar belirgin şekilde ayırt edilebilir (Fawcett, 1994).

İşık ve Elektron Mikroskopik Yapısı

Üroepitelyum bazal hücreler, intermediyer hücreler ve süperfisiyal hücreleri içeren üç önemli hücre katmanından oluşmaktadır. Epitelin anatomik olarak bulunduğu yere göre bu hücrelerin katmanlarının sayısı ve koruyucu glikoprotein katmanının kalınlığı da değişmektedir. Üroepitelyumun, minor kaliseslerde iki yada üç, ureterlerde dört veya beş, boş idrar kesesinde ise altı veya daha fazla hücre katmanı içerdiği saptanmıştır (Staack ve ark., 2005).

Bazal Hücreler

En alt sırada bulunan bazal hücreler bazal membrana otururlar (Fraser ve ark., 2002). Doğurucu katman olarak görev yaparlar (Apodaca, 2003). Bazal hücrelerin kendi aralarında ve intermediyer hücreler ile parmak benzeri sitoplazmik çıkıntılar ve dezmozomlar ile bağlantılı olduğu gözlenmiştir. Sitoplazmalarında çok miktarda serbest ribozom, endoplazmik retikulum, az belirgin

Golgi aygıtı ve dağınık mikrofilamanların bulunduğu saptanmıştır (Woldemeskel ve ark., 1998).

İntermediyer Hücreler

Ortadaki intermediyer hücreler, bazal hücrelerin üstünde yerleşirler ve iki veya daha fazla hücre tabakası kalınlığında olabilirler (Apodaca, 2003). Bu hücrelerin ince sitoplazmik uzantılar ile bazal membrana bağlandığı bildirilmektedir (Apodaca, 2003; Birder, 2005). İntermediyer hücrelerin kendi aralarında ve bazal hücreler ile parmak benzeri sitoplazmik uzantılar ve dezmozomlar ile bağlantılı olduğu görülmüştür. Sitoplazmalarında mitokondriyon, serbest ribozom, lizozom, Golgi aygıtı ve mikrofilamanların yanı sıra çok sayıda vezikül bulunduğu ve bu veziküllerin özellikle hücrenin apikal kısmına yerleştiği gözlenmiştir. Mikrofilamanların, vezikülleri birbirine bağladığı ve dezmozomal bağlantı yerlerinin etrafında bol olarak bulunduğundan söz edilmektedir (Woldemeskel ve ark., 1998).

Süperfisiyal Hücreler

Çok büyük hegzagonal hücrelerden oluşan süperfisiyal hücreler en dıştaki katmanı oluştururlar (Apodaca, 2003; Birder, 2005). Bu hücreler vücuttaki en büyük epitel hücreleridir (Fraser ve ark., 2002) ve çapları 25-250 µm arasında değişebilmektedir (Apodaca, 2003; Birder, 2005). Komşu hücrelerin arasında tight-junction adı verilen hücreler arası bağlantılar bulunmaktadır (Apodaca, 2003). Süperfisiyal hücrelerin de intermediyer hücrelerde olduğu gibi ince sitoplazmik uzantılarla bazal membrana tutunduğu gözlenmiştir. Süperfisiyal hücrelere şekilleri nedeniyle şemsiye hücreleri de denilmektedir. İntermediyer hücrelerin oluşturduğu katmanın üzerinde şemsiyeye benzerler ve birden fazla intermediyer hücrenin üzerini örtebilirler (Fraser ve ark., 2002).

Süperfisiyal hücreler, bazal hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşması ile intermediyer

hücrelere, intermediyer hücrelerin de süperfisiyal hücrelere farklılaşması ile şekillenmektedir. Normal üroepitelyumda ürotelyal hücrelerin farklılaşması çok yavaştır. Hücrelerin yaşam süresi çok uzun olduğu için proliferasyon ve farklılaşmanın birbirini izleyen aşamalarını ayrıntılı biçimde gözlemek güçtür (Veranic ve ark., 2004). Normal erişkin rodent idrar kesesinde ürotelyal hücrelerin ömürleri 6 aydan 1 yıla kadar değişir fakat epitel hasarına cevap olarak hızlı proliferasyon ve farklılaşma gözlemlenir (Staack ve ark., 2005).

Şemsiye hücreleri çok iridir ve iri olan bu hücrelerin çekirdeklerinin de iri olduğu ve normalin iki misli DNA taşıdığı (polipoidi) saptanmıştır. Bazı şemsiye hücrelerinin ise normal kromozomlu iki veya daha fazla çekirdek içerebildiğinden söz edilmektedir (Apodaca, 2003). Hücrelerin sitoplazmasında çok sayıda sitoplazmik vezikül bulunur (Lewis, 2000). Veziküllerin apikal sitoplazmada hücrelerin luminal yüzeyine yakın bulunduğu ve ince bir membranla sınırlandığı bildirilmektedir (Fawcett, 1994). Bu veziküller hücre iskelet ağları ile birbirlerine bağlanırlar iken aynı zamanda hücre iskelet ağları da tight-junctionlar ve desmozomlarla bağlantılıdır (Lewis, 2000). Veziküllerin Golgi aygıtından şekillendiği ve idrar kesesi dolduğunda şemsiye hücrelerinin şekillerini değiştirebilmesine olanak sağladığı düşünülmektedir. Veziküllerin türlere bağlı olarak enine kesitlerde mekik veya diskoidal şekilde olduğu gözlenmiştir. Örneğin, farelerde veziküllerin mekik, tavşanlarda ise diskoidal şekli olduğu belirtilmektedir (Apodaca, 2003).

Şemsiye hücreleri ve veziküllerin çaplarının embriyonal gelişimi fare embriyosunun idrar kesesinde incelendiğinde embriyonal dönemin 15. gününde süperfisiyal hücrelerin, erişkin ürotelyumundaki hücrelere kıyasla 10 kat daha küçük olduğu ve veziküllerinin de çok küçük çapa sahip olduğu gözlenmiştir. Veziküllerin çapının embriyonal dönemim 15. gününden itibaren artmaya başladığı görülmüştür. Hücrelerin apikal

sitoplazmasında 18. günde erişkinlere benzer çapta veziküller görülmeye başladığı ve vezikül çaplarının büyümesinin embriyonal dönemde sona erdiği gözlenmiştir (Erman ve ark., 2006).

Şemsiye hücrelerinin apikal membranları fonksiyonları gereği menteşe alanları ve plak alanları olmak üzere iki özel yapıdan oluşmaktadır. Elektron mikroskopik incelemelerde, şemsiye hücrelerinin apikal yüzeylerinin farklı yükseltilerden oluşmuş çıkıntılarla (mikropilikalarla) kaplı olduğu gözlenmiştir. Bu mikropilika bölgelerinden oluşmuş plazma membranına menteşe ismi, menteşe alanlarının arasında kalan konkav şekilli alanlarına da plak ismi verilmektedir (Lewis, 2000; Güneş ve Kavukçu, 2002; Apodaca, 2003). Plak alanlarının poligonal şekilli 0.5 µm çapında, 12 nm kalınlığında ve apikal yüzeyin %70-90'ından fazlasını kapladığı, menteşe alanlarının ise her bir plağın etrafını çevrelediği ve apikal plazma membranlarının %10-30'unu kapladığı bildirilmektedir (Lewis, 2000).

Menteşe alanları şemsiye hücrelerinin apikal plazma membranında menteşe olarak görev yapar. İdrar kesesi boşaldığı sırada membranın bir bölümünün körüklü akordion gibi katlanmasına ve derin yarıkların şekillenmesine sebep olur. İdrar kesesi dolduğunda ve epitel tam gerginleştiğinde ise menteşe alanları açılarak şemsiye hücrelerinin lüminal yüzeyinin artmasını sağlar (Young ve Heat, 2000).

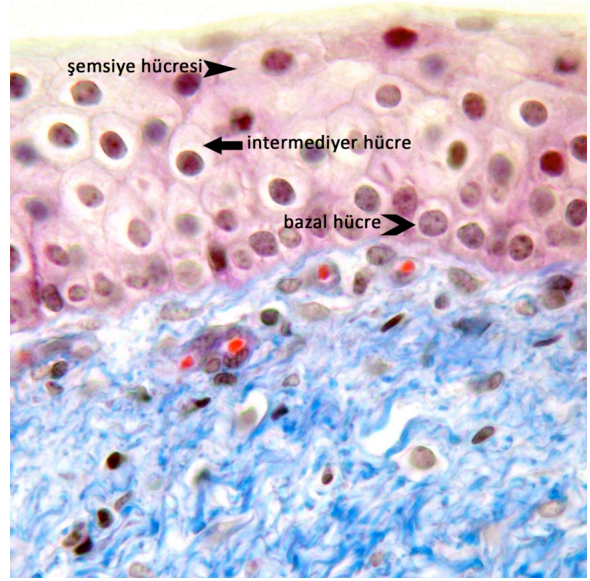
Plak alanlarının, şemsiye hücrelerinin apikal membranı ile ilgili permeabilite bariyerine yardımcı olduğundan söz edilmektedir (De Groat, 2004; Jenkins ve Woolf, 2007). Plakların üstlendiği diğer bir fonksiyonun ise plak membranının organın dolma ve boşalma sırasında şemsiye hücrelerinin apikal yüzey alanını ayarlaması olduğu düşünülmektedir (Min ve ark., 2003).

Plak alanlarının asimetric ünit membran yapısından oluştuğu ve her bir plağın yaklaşık 1000 alt ünitden şekillendiği saptanmıştır (Lewis, 2000; Apodaca, 2003). Yüzey membranı izole edildiği ve

incelendiğinde plakların hegzagonal şekilli ünitelerinden oluştuğu görülmüştür. Her bir ünite daha küçük alt ünitelerden düzenlenmiş altıgene benzer (Fawcett, 1994). Alt üniteler iç içe geçmiş iki halkadan oluşmaktadır ve içteki halkanın 6 büyük partikül dıştaki halkanın ise 6 küçük partikül içerdiği saptanmıştır (Lewis, 2000; Apodaca, 2003). Alt üniteler yüzey üroepitelyumu belirleyicileri olan ve üroplakin (UP) olarak adlandırılan, UP1a, UP1b, UP2 ve UP3 olmak üzere dört tip membran içi yerleşimli proteinden oluşmaktadır (Güneş ve Kavukçu, 2002).

Şemsiye hücrelerinin plak alanlarındaki hücre membranı lüminal yüzeyi, sitoplazmik taraftakine göre daha yoğun üroplakin içerir ve bundan dolayı daha kalın bir yapıya sahiptir. Üroplakinlerin bu farklı yoğunlukta bulunması plak alanlarında asimetrik ünit membran yapısını şekillendirmiş olur (Lewis, 2000; Apodaca, 2003, Veranic ve ark., 2004). Asimetrik ünit membranın lüminal yüzeyi, glikozaminoglikan tabakası ile kaplıdır (Apodaca ve ark., 2004; Birder ve De Groat, 2006). Glikozaminoglikan tabakasının enfeksiyonlara karşı savunma mekanizması oluşturduğu, bakterilerin tutunmasını önlediği ve idrar içeriğinin epitelyuma difüzyonunu engellediği düşünülmektedir (Apodaca ve ark., 2004).

Asimetrik ünit membran yapısında iki tip dört transmembran üniteli protein olan UP1a, UP1b ve iki tip tek transmembran üniteli protein olan UP2 ve UP3 bulunduğu saptanmıştır (Lewis, 2000; Apodaca, 2003; Staack ve ark., 2005). UP1a ile UP2'nin, UP1b ile de UP3'ün kendi aralarında çapraz bağlar kurduğu ve her bir alt ünitenin iç halkasında UP1a veya UP1b, dış halkasında ise UP2 veya UP3 bulunduğu gözlenmiştir (Güneş ve Kavukçu, 2002). Apikal plazma membranına ek olarak üroplakinlerin şemsiye hücrelerinin sitoplazmasındaki veziküllerde de bulunduğu gözlenmiştir (Apodaca, 2003). Menteşe membran alanlarında ise üroplakinlere daha az yoğunlukta rastlanmaktadır (Trusccl ve ark., 1999; Güneş ve Kavukçu, 2002).



Şekil 1. Tranzisyonel epitel, idrar kesesi.

Figure 1. Transitional epithelium, vesica urinaria.

UP1a ve UP1b tetraspan ailesine üyedirler ve bu aile üyeleri hücre yüzey molekülleri olan CD9, CD81, CD82 ve CD151'i kapsar (Min ve ark., 2003; Kong ve ark., 2004). Bunlar, integrinler, B hücre reseptörleri ve diğer membran işaret proteinleriyle temas kurarlar. Hücre yapışmasında, hücre motilitesinde ve büyümenin ayarlanmasında önemli rolleri vardır (Min ve ark., 2003).

Üroplakinlerin fonksiyonlarını anlayabilmek için yapılan çalışmalarda genler hedef alınarak UP3'ten yoksun fareler üretilmiştir. Bu farelerin süperfisiyal hücrelerinin hasarlı olduğu bu nedenle üroepitelyal plak çaplarının azaldığı ve idrarın idrar kesesinden üretere geri sızdığı (vesikoüretal reflü-VUR) bildirilmektedir (Kong ve ark., 2004). İdrar kesesi dolduğunda, şemsiye hücrelerinin apikal yarımında bulunan veziküllerin yüzeye eklenmesinde, idrar kesesi boş iken eklenen veziküllerin apikal membrandan tekrar şekillenerek sitoplazmaya geçmesinde üroplakinlerin özellikle UP3'ün önemli rolü bulunmaktadır (Min ve ark., 2003). Ayrıca, üroplakin 3'ün karbonhidrat içeriğinin ürotelyal glikokaliks'e katkıda bulunduğu, fiziksel bariyeri meydana getirdiği ve üriner lümene bakterilerin yerleşmeleri ve çoğalmalarını

engellediği düşünülmektedir (Jenkins ve Woolf, 2007).

Üroepitelyumda Dolma ve Boşalma Sırasındaki Morfolojik Değişiklikler

İdrar kesesi dolduğunda, idrar hacminin artmasına uyum sağlamak için üroepitelyum incelik. Bu durum, epitelin orta katlarını oluşturan ve birbirlerine gevşek bir biçimde bağlanmış olan intermediyer hücrelerin birbirleri üzerinde sağa sola doğru kaymaları sonucu gerçekleşir (Sağlam ve ark., 2008). Genişleme sırasında, bütün tranzisyonel epitel hücrelerinin sitoplazmik uzantıları ile bazal membrana bağlı kalmayı sürdürdüğü düşünülmektedir. İdrar kesesi gerildiğinde, hücrelerin bağlanma yerleri hücrelerin dağılmadan bir arada durmalarını sağlar (Eurell ve Frappier, 2006). Dolma ve boşalma sırasında, şemsiye hücreleri ise büyük şekil değişikliğine uğrarlar. Boş idrar kesesinde basık pirizmatik şekillidirler, idrar kesesi dolduğunda yassı bir görünüm alırlar (Erman ve ark., 2006).

Şemsiye hücrelerinde organın dolu veya boş olması ile şekillenen morfolojik değişikliğin nasıl meydana geldiğini açıklayan iki modelden bahsedilmektedir.

İlk ortaya atılan modelde, şemsiye hücrelerinin şekil değişikliğinin veziküllerin ekzositozu ile oluştuğu düşünülmektedir. Bu mekanizmada, şemsiye hücreleri apikal yüzey alanlarını artırarak idrar kesesine ilave idrar hacmi kazandırmaktadır (Apodaca, 2003). İdrar kesesi dolu iken yer kazanabilmek için şemsiye hücreleri hacimlerini azaltır ve apikal yüzey alanlarını arttırır (Fraser, 2002; Apodaca, 2003). Hücreler bunu apikal sitoplazmalarındaki veziküllerin membranla birleşmesi ile gerçekleştirir (Birder, 2005). İdrar kesesinin boşalması ile veziküller apikal membrandan hızlıca şekillenerek yeniden vezikül popülasyonunu oluşturur (Fraser, 2002; Apodaca, 2003). Yüzey alanındaki bu fiziksel değişimde, şemsiye hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan

menteşe alanlarının da rolü vardır. Menteşe alanları buradaki hacimsel değişime körük şeklinde açılıp kapanarak uyum sağlar. Bu şekilde, epitelin yayılarak organın hacminin arttırılması sağlanırken aşırı derecede gerilerek tahrip olması engellenir (Young ve Heath, 2000).

Son yıllarda, ilk ortaya atılan model gözden geçirilerek yeni bir model oluşturulmuştur. Bu modelde idrarın hacminin artmasının hem endositozu hem de ekzositozu uyardığından söz edilmektedir. Böylece, apikal yüzey alanının artmasında endositoz ve ekzositoz aynı anda etki etmektedir. Apikal membranda bulunan veziküller, ekzositoz yaptıktan hemen sonra endositoz ile yeniden şekillenir ve lizozomlarla birleşirler. Daha sonra, bu veziküllerin yerine Golgi aygıtından tekrar veziküller şekillenir ve vezikül popülasyonu yeniden oluşturulur (Apodaca, 2003; De Groat, 2004). Apikal yüzey alanına kaynaşan veziküller, idrar kesesi mukozasının genişlemesine neden olur (Truscel ve ark., 1999). Veziküllerin membranla birleşmesi, idrar kesesinin yüzey tabakası bütünlüğünün bozulmadan büyük çapta genişlemesine olanak sağlar (Young ve Heath, 2000). Sitoplazmada bulunan hücre iskelet ağlarının da dolma ve boşalma esnasında veziküllerin hareketlerine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Wang ve ark., 2003).

Dolma ve kasılma sırasındaki basınç ve gerilmelerle hücrelerde meydana gelen yapısal değişikliklerin üroepitelyumda ATP salınmasına ve veziküler ekzositoza neden olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, brefeldin veya monensinin ATP salınımını bloke ederek veziküler tansportu engelleyebildiği ortaya konulmuştur (Birder, 2005).

Sonuç olarak, yapılan araştırmalar tranzisyonel epitelin idrar kesesi içindeki idrar ve altındaki bağ doku arasında yalnızca basit bir bariyer olmadığını koruyucu ozmotik bariyer olduğunu göstermektedir. Ancak, tranzisyonel epitelin yapısında bulunan asimetrik ünit membranının ve üroplakinlerin fonksiyonu, glikozaminoglikan tabakasının görevi ve sitoplazmik veziküllerin içeriği detaylı olarak

açıklanamamıştır. Ayrıca, veziküllerin apikal plazma membranına hareket etmesi ve plazma membranına kaynaşması için nasıl bir biyomekanik mekanizmanın gerektiği gibi sorulara tam olarak cevap bulunamamıştır.

KAYNAKLAR

- Apodaca G., 2003. The uroepithelium: not just a passive barrier. *Traffic*, 5, 117-128.
- Apodaca G., Balestreire E., Birder LA., 2004. The uroepithelial-associated sensory web. *Kidney Int.*, 72, 1057-1064.
- Birder LA., 2005. More than just a barrier: urothelium as a drug target for urinary bladder pain. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 289, 489-495.
- Birder, LA., De Groat, WC., 2006. Mechanism of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nature Clin. Pract. Urol.*, 4, 46-54.
- De Groat WC., 2004. The urothelium in overreactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology*, 64, 7-11.
- Erman A., Veranic P., Psenicnik M., Jezernik K., 2006. Superficial cell differentiation during embryonic and postnatal development of mouse urothelium. *Tissue and Cell*, 38, 293-301.
- Eurell JA., Frappier BL., 2006. *Dellman's Textbook of Veterinary Histology*. 6th ed., 215-257, Blackwell Publ., Oxford.
- Fawcett DW., 1994. *Bloom and Fawcett a Textbook of Histology*. 12th ed., 728-766, Chapman and Hall, New York-London.
- Fraser OM., Lavelle JP., Sacks MS., Chancellor MB., 2002. The future of bladder central-intravesical drug delivery, a pinch of pepper and gene therapy. *Rev. Urol.*, 4, 1-11.
- Güneş D., Kavukçu S., 2002. İdrar yolları epiteli, renal tübül epiteli kadar yetenekli midir? *Turk. Neph. Dial. Transpl.*, 11, 074-079.
- Jenkins D., Woolf AS., 2007. Uroplakins: New molecular players in the biology of urinary tract malformatios. *Kidney Int.*, 71, 195-200.
- Kachar B., Sun T., 2004. Roles of uroplakins in plaque formation, umbrella cell enlargement, and urinary tract disease. *J. Cell Biol.*, 197, 1195-1204.
- Kong X., Deng F., Hu P., Liang F., Zhou G., Auerbach AB., Genieser N., Nelson, PK., Robbins ES., Shopiro E., Wang E., Truschel S., Apodaca G., 2003. Analysis of hydrostatic pressure induced changes in umbrella cell surface area. *Methods*, 30, 207-217.
- Lewis SA., 2000. Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 278, 867-874.
- Min G., Zhou G., Schapira M., Sun T., Kong X., 2003. Structural basis of urothelial permeability barrier function as revealed by cryo-em studies of the 16 nm uroplakin particle. *J. Cell Sci.*, 116, 4087-4094.
- Sağlam M., Aştı RN., Özer A., 2008. *Genel Histoloji*. Altıncı baskı. Yorum Matbaacılık, Ankara.
- Staack A., Hayward SW., Baskin LS., Cunha GR., 2005. Molecular, cellular and developmental biology of urothelium as a basis of bladder regeneration. *Differentiation*, 73, 121-133.
- Truschel ST., Ruiz WG., Shulman T., Pilewski J., Sun T., Ziedel ML., Apodaca G., 1999. Primary uroepithelial cultures a model system to analyze umbrella cell barrier function. *J. Biol. Chem.*, 274, 15020-15029.
- Veranic P., Romih R., Jezernic K., 2004. What determines differentiation of urothelial umbrella cells? *Eur. J. Cell Biol.*, 83, 27-34.

Wang E., Truschel S., Apodaca G., 2003. Analysis of hydrostatic pressure-induced changes in umbrella cell surface area. *Methods*. 30, 207-217.

Woldemeskel M., Drommer W., Wendt M., 1998. Histology and ultrastructure of the urothelium lining the ureter and the renal pelvis in sows. *Anat. Histol. Embryol.*, 27, 51-55.

Young B., Heath JW., 2000. *Weather's Functional Histology a Text and Colour Atlas*. 4th ed., 286-310, Churchill and Livingstone, Spain.