

SIÇAN EMBRİYOLARINDA MESANE EPİTELİ GELİŞİMİNİN HİSTOKİMYASAL İNCELENMESİ

DEVELOPMENT OF THE URINARY BLADDER EPITHELIUM OF THE RAT: HISTOCHEMICAL STUDY

ERSOY Y., ERCAN F., ÇETİNEL Ş.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Düşük basınçla idrarın depolanması ve kontrollü boşaltımı görevi için, mesane lümeni, idrar ve doku sıvısı arasında suyun ve küçük iyonların geçişini sınırlayan ve idrarın dışarı atılımına kadar mukozal yüzeyin büyük ölçüde genişlemesine izin veren özelleşmiş çok katlı değişken epitel ile çevrilidir. Ürorektal septumla rektum ve ürogenital sinüsün içinde kloakanın subdivisyonu boyunca bir tubular organ gibi gelişmekte olan mesane, mesenkimal hücrelerden ve allantois ve ürogenital sinüsün endodermden türeyen epitel hücreleri olmak üzere her iki tipten de şekillenir.

Bu çalışmada mesanenin fetal döneminde tek katlı kübik epitelden çok katlı değişken epitele dönüşümü aşamasında geçirdiği değişimlerin gösterilmesi amaçlandı.

Siçan fetüslerinden 16., 17., 18., 19., 21. ve post-natal 25. günlerde mesane örnekleri alındı. Mesane morfolojisini göstermek için Hematoksilen-Eosin (H-E), mesane gelişimi sırasında glikojen içeriğindeki değişimi ve glikozaminoglikan tabakası oluşumunu göstermek amacı ile de periyodik asit Schiff (PAS) boyası uygulandı.

Yapılan incelemelerde mesane epitelini ilk 16. günde görülmeye başladığı dönemde tek katlı kübik epitel ile çevrili idi. 18. günden itibaren çok katlı değişken epitele dönüştüğü görüldü. Mesane lümeninin mukozal katlanmalar ve kıvrımlar içerdiği gözlemlendi. Mesanenin gelişimin 16. gününde epitel hücre sitoplazmasının PAS pozitifite gösterdiği, 19. günden itibaren de hücre apikal yüzeyinin PAS (+) olduğu görüldü.

Sonuç olarak mesanenin idrar depolama görevini yerine getirebilecek bir organ haline gelebilmesi için fetal dönemin son dönemlerinde hızlı yapısal değişiklikler geçirdiği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Mesane, gelişim, histokimya, ışık mikroskop, epitel

ABSTRACT

Urinary bladder has a function of storing urine in a low pressure state and excreting it in a controlled manner. The lumen of the urinary bladder is surrounded by a specialized stratified transitional epithelium which limits the passage of water and small ions between urine and tissue fluid and allows expansion of the mucosal surface to a great extent until the excretion process occurs.

The bladder develops as a tubular organ during subdivision of the cloaca into the urogenital sinus and rectum by the urorectal septum. The bladder is formed from both mesenchymal cells and endodermally derived epithelial cells of the urogenital sinus and allantois.

In this study it was aimed to show the development of the bladder epithelium from simple cuboidal to transitional stratified epithelium in the embryonic period.

Bladder samples from rat fetuses were obtained on the 16th, 17th, 18th, 19th, 21st days and on the postnatal 25th day. Hematoxylin-Eosin and Periodic Acid Schiff were used to show bladder morphology and formation of glycosaminoglycan layer, the change in glycogen content in epithelial cells during development of the bladder.

In conclusion, the bladder epithelium was simple cuboidal at the 16th of development. The apical surface of the bladder was flat. It was observed that it changed into transitional epithelium at the 18th day of development. Finally the bladder showed the characteristic morphology as a storage organ.

Key Words: Urinary bladder, development, histochemistry, light microscope, epithelium

GİRİŞ

Mesane, üriner sistemin önemli kısımlarından biridir. Erişkin dönemde mesanenin iki büyük fonksiyonu vardır: Düşük basınçla idrarın depolanması ve istemli nörolojik kontrol altında üretral sfinkterin gevşemesinin ayarlanarak düz

kasların kasılması ile mesane boşaltılır^{1,2}. Mukoza suya geçirgen olmayan çok katlı değişken epitel tabakası (ürotelium) ve altında ekstrasellüler matriksden zengin lamina propria tabakasından oluşur^{3,4}.

Üroteliyumun en önemli özelliklerinden biri idrarın depolanmasına bağlı olarak genişleyip yassılaşabilmesi ve boş olduğunda da kübik yapıya dönüşebilmesidir¹. Yüzeydeki şemsiye hücrelerinin belirtilen şekil değiştirebilme özelliği sitoplazmasında asimetrik ünit membranla (AUM) çevrili fusiform veziküllerin varlığı ile gerçekleşmektedir. Bu da mesane hacminin, boş iken sahip olduğu mevcut hacminden 15 kat daha fazla genişlemesini sağlar^{2,3}.

Mesane vücut için toksik maddeleri de içeren idrarı depolar. İdrarın mesane epiteline zarar vermemesi ve luminal yüzeyden aşağıya, bağ dokuya doğru sızması, üroteliyum hücrelerinin arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri ve luminal yüzeyin AUM ile çevrili olması ile gerçekleşir. AUM'nın yüzeyi negatif yüklü, sülfatlanmış ve birbirini takip eden disakkarid birimlerinden oluşan glikozaminoglikanlar (GAG) ile kaplıdır.

GAG tabakası mesaneyi toksik maddelerin yanı sıra, kristallere ve enfeksiyon ajanlarına karşı da koruyucu özellikleri olan bir tabakadır⁵. Hidrofilik özelliğiyle mesanede su tutulmasını sağlayan, vücudu mikroorganizmalara karşı koruyan, idrardaki iyonların birikmesi ile taş oluşumunu engelleyen, potansiyel karsinogenezi azaltan bir tabakadır^{5,6}.

Gelişmekte olan mesanede geçirgenlik bariyerinin yeterliliği, hem geçirgen olmayan apikal sitoplazma membranının yapısına, hem de sıkı bağlantı komplekslerine bağlıdır. Kan-idrar bariyeri üç bölüme ayrılabilir:

- 1- Sıkı bağlantıların şekillenmesi ve bağlantı komplekslerinin geçirgenlik özellikleri.
- 2- Asimetrik apikal sitoplazma membranının şekillenmesi.
- 3- Embriyonik gelişim içinde değişken epitelin şekillenmesi boyunca bariyerin korunması.

Mesanenin tüm bu histofizyolojik özellikleri fetüsün anne karnında gelişimi sırasında gerçekleşir. Bu da böbrekler tarafından idrar üretilmeye başlayıp, mesanenin idrar depolama ve boşaltma işlevini kazanıncaya kadar gerçekleşen gelişim ve değişimler ile mümkün olur.

Siçanda ürogenital sistem ilk kez gonadal tepe, Wolfian ve Müller kanalları içeren ürogeni-

tal tepelerin açık tespiti ile gebeliğin 13. gününde oluşmaya başlar. Mesaneyi bu aşamada ayırt etmek imkansızdır. Gebeliğin 13. gününden 19. gününe kadar mesane ve diğer ürogenital sistem yapıları (gonadlar, böbrek, ürogenital sinüs) açıkça ayırt edilebilir. Gebeliğin 14. gününde mesane, 1-2 hücre tabakalı üroteliyum ve onu çevreleyen mezenkimal tabakadan ibarettir. Gebeliğin 15. gününde mesanenin periferinde çok açık α -actin boyanma gösterse de asıl olarak gebeliğin 16. gününde düz kas hücreleri mesanenin periferinde görülmeye başlar³.

Farklılaşmasını tamamlamamış mesane epiteli, mesane mezenkiminin düz kasa farklılaşması için gereklidir. Mezenkimden düz kasların farklılaşması, gestasyonel yaştan bir fonksiyonu gibi periferden lümene doğru ilerler⁷.

Mesane 7-12 haftalık insan fetüsünde, gli-kojenden zengin çift tabakalı, kübik epitle çevrilidir. Epitel, 13-17. haftada kalınlaşır, üç tabakalı hale gelir ve üroteliyuma benzemeye başlar, bu arada glikojen perinükleer alanda hale olarak görülebilir⁸.

Bu çalışmanın amacı siçan mesanesinin işlevsel gelişimine bağlı olarak oluşan morfolojik değişikliklerin ayrıntılı bir şekilde gösterilmesidir. Işık mikroskopik düzeyde meydana gelen değişimleri incelemek için Hematoksilin-Eosin (H-E) boyama yöntemi, epitel gelişim ve değişimi sırasında oluşan glikojen içeriğindeki değişimleri ve apikal lüminal yüzeydeki değişiklikleri incelemek için Periodik asit-Schiff (PAS) boyama tekniği uygulanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan sağlanan 250-300 gr ağırlığında 15 adet Sprague-Dawley dişi siçan kullanıldı. Uygun kafesler içinde, 12 saat ışık-karanlık ortamda, hamilelik süresi boyunca standart siçan yemi ile beslendiler. Bu çalışmanın yapılması için Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onay alındı (34.2000. mar).

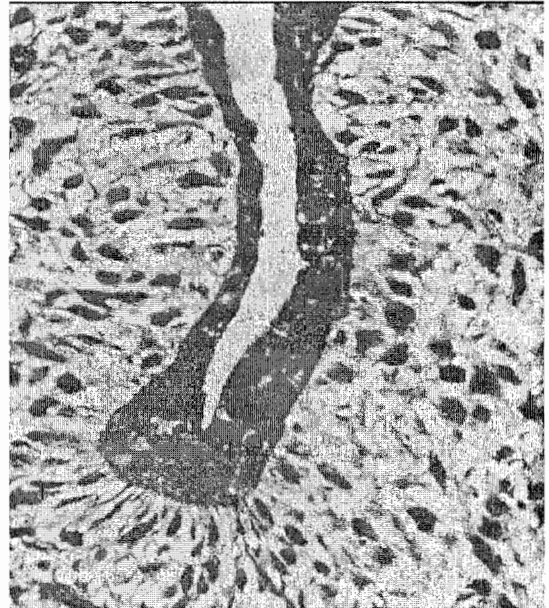
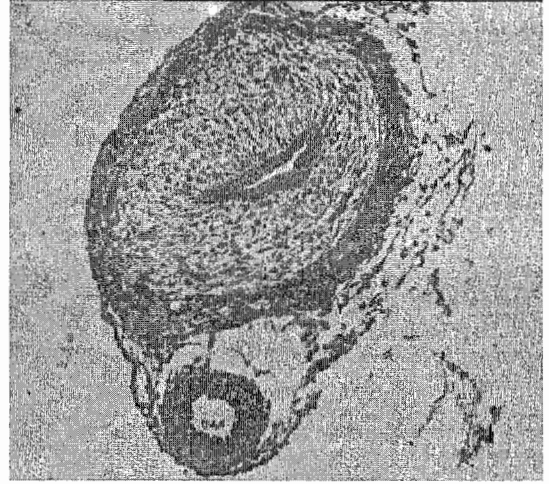
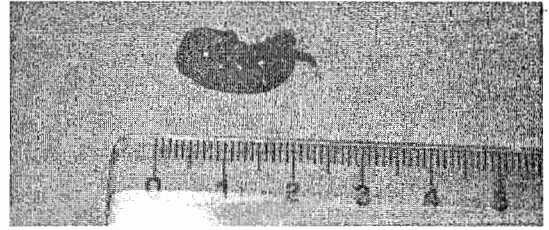
1 dişi-1 erkek veya 2 dişi-1 erkek olacak şekilde talaşsız kafeslere konulan siçanlar bir gece boyunca çiftleşmeye bırakıldı. Hamile olup olmadıkları vajinal plak ve smear yolu ile tayin edildi. Vajinal plak (vajina girişinde müköz tı-

kaç) görülenler kesin pozitif diye ayrı bir kafeste takip edildi. Vajinal plak görülmeyen sıçanlara ise, vajina girişine bir damla serum fizyolojik damlatılıp pamuklu çubuk yardımı ile smear alındı ve lam-lamel arası incelendi. Sperm hücresi görülenler smear (+) kabul edilip ayrı kafeslerde takibe alındı. Vajinal plak görülenler ve smear (+) çıkanlar 0. günü olarak kabul edildi. Gebeliğin 16., 17., 18., 19. ve 21. günlerindeki sıçanlara ve post natal 25. gündeki yavru sıçanlara ketamin ile (100 mg/kg, xylazine HCl ile kombine edilerek, i.p.) anestezi yapıldı. Fetüslerden (n=10) ve yavru sıçanlardan (n=5) mesaneler alındı. Alınan tüm mesane örneklerinde epitel oluşum ve değişimleri ışık mikroskobu düzeyinde incelendi.

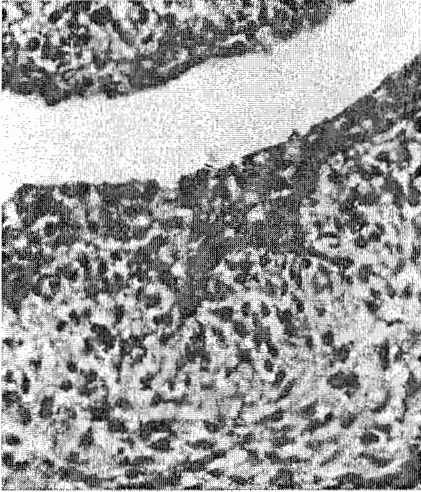
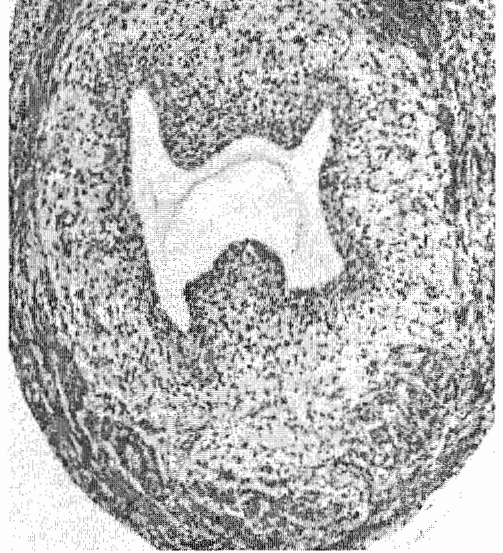
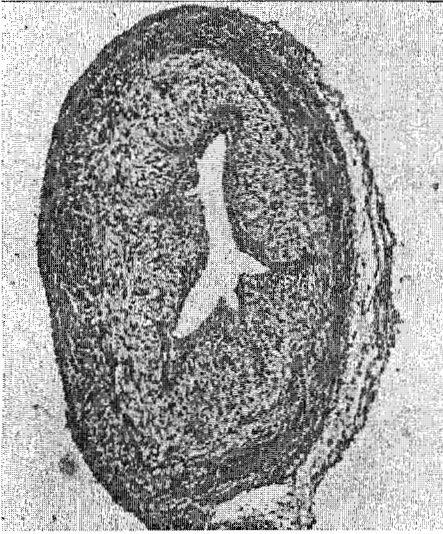
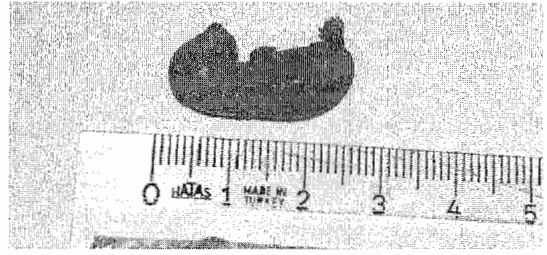
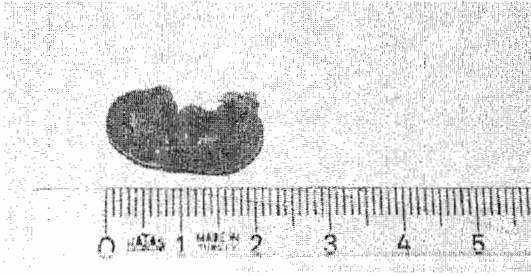
Tüm gruplardan alınan mesane örnekleri %10'luk nötral formalin ile 18 saat fikse edildi. Yükselen alkol serilerinden (%70, %90, %96, %100) geçirilerek suyu alındı, toluen ile şeffaflaştırıldı, 60 °C'lik etüvdeki parafinde 1 gece beletildikten sonra oda ısısında parafin içine gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında alınan kesitlere, genel mesane morfolojisini göstermek amacı ile Hematoksilin-eosin (H-E) boyası yapıldı. Mesane gelişimi sırasında GAG tabakası oluşumu ve glikojen içeriğindeki değişimi göstermek amacı ile PAS boyası kullanıldı. Boyanmış kesitler, Olympus BH-2 fotomikroskop ile incelendi.

BULGULAR

16 günlük fetüsler yaklaşık olarak 1,5 cm büyüklüğünde idi (Resim 1a). Işık mikroskopik incelemelerde H-E ile boyalı kesitlerde bir ya da iki sıralı kübik şekilli ve yuvarlak nükleuslu hücrelerden oluşan üroteliyum tabakası, üroteliyum altında kalın bir tabaka halinde mezenkimal bağ dokusu vardı. Mezenkimal bağ dokusu içinde küçük kan damarları görüldü. Bunun da altında periferde oluşmaya başlayan ince kas tabakası görüldü. Düz kas hücrelerin fusiform şekilli olduğu gözlemlendi. Kas dokunun altında yine mezenkimal bağ doku vardı (Resim 1b). PAS ile boyalı kesitlerde sitoplazma içinde, özellikle nükleus çevresinde yoğun PAS (+) bölgeler gözlemlendi. Apikal yüzey PAS pozitivite göstermedi. Düz kas hücreleri de PAS pozitivite göstermekteydi (Resim 1c).

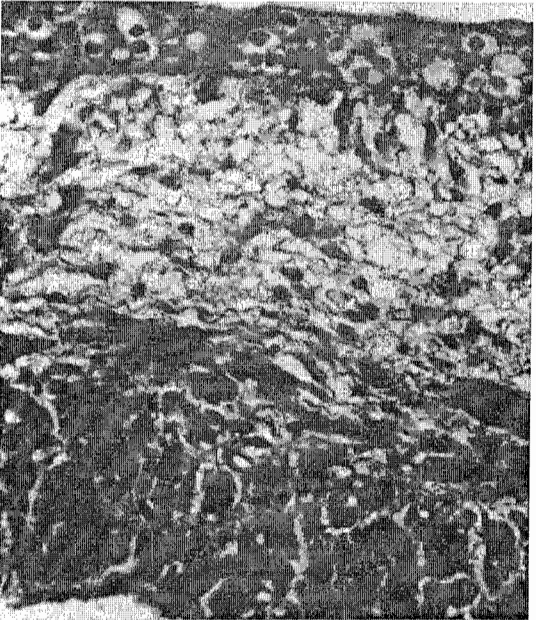
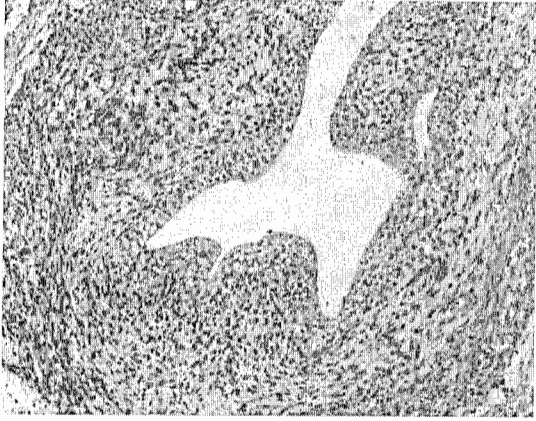
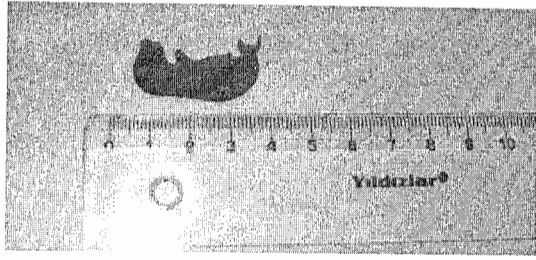


Resim 1. Yukarıdan aşağıya doğru: a) 16 günlük fetüs 1,5 cm boyunda. b) 16 günlük fetüste 2 sıralı epitel (→) görülmektedir. Epitel altında mezenkimal bağ dokusu (m) ve periferde kas tabakası (k) seçilmektedir, H-E boyası, x100. c) 16 günlük fetüste üroteliyum hücrelerinin sitoplazmasının (→) ve kas dokunun yoğun PAS (+) olduğu görülmektedir, PAS boyası, x400.

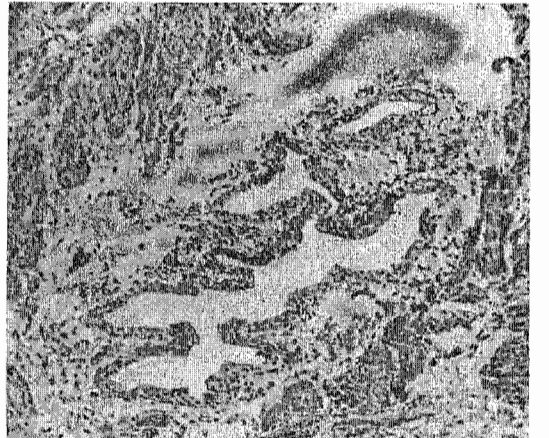
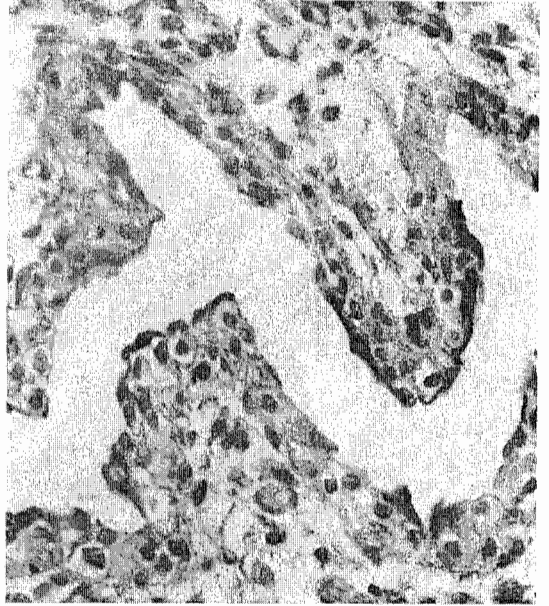
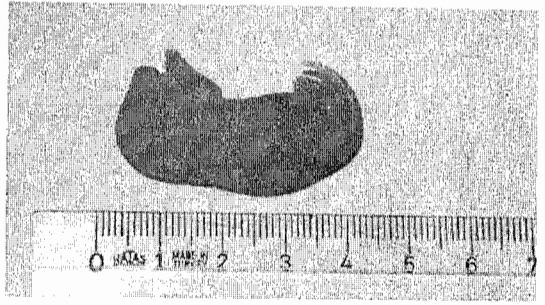


Resim 2. Yukarıdan aşağıya doğru: a) 17 günlük fetüsün 2 cm boyunda. b) 17 günlük fetüste yıldız şeklindeki lümenin etrafında 1-2 sıralı üroteliyum görülmektedir (→), üroteliyum altında fibroblastlardan zengin mezenkimal bağ dokusu (m) ve periferinde kalınlaşmakta olan kas tabakası (k) gözlenmektedir, H-E boyası, x100. c) 17 günlük fetüste üroteliyum hücrelerinin sitoplazmasında özellikle alt sıralarda daha yoğun olmak üzere PAS (+) bölgeler (→) görülmektedir, PAS boyası, x400.

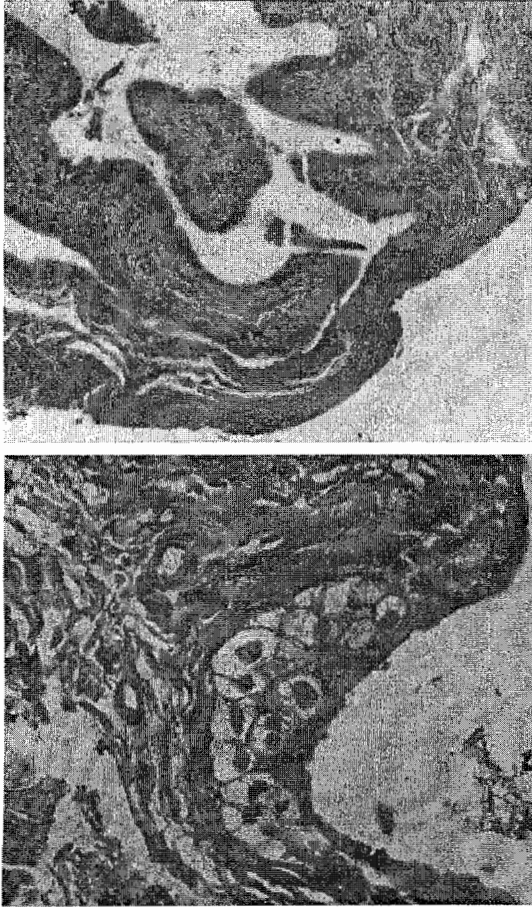
Resim 3. Yukarıdan aşağıya doğru: a) 18 günlük fetüsün 2,5 cm boyunda. b) 18 günlük fetüste 1-2 sıralı kübik epitel (→) izlenmektedir. Altında mezenkimal bağ dokusu (m), kalınlaşan kas tabakası (k) görülmektedir, H-E boyası, x100. c) 18 günlük fetüste üroteliyum hücrelerinin sitoplazması ve bazı hücrelerin apikal yüzeyleri PAS (+) görülmektedir (→), PAS boyası, x400.



Resim 4. Yukarıdan aşağıya doğru: a) 19 günlük fetus 3.5 cm boyunda. b) 19 günlük fetüste üroteliyum 2-3 sıralı olarak görülmektedir (→). Üroteliyum altındaki mezenkimal bağ dokunun incelmesi görülmektedir (m). Kas tabakası (k) daha kalın olarak gözlenmektedir, H-E boyası, x100. c) 19 günlük fetüste üroteliyum sitoplazmasında glikojenin azalmasına bağlı olarak PAS (+) bölgelerde azalma, buna karşın hücrelerin apikal yüzeylerinde PAS (+) bölgelerde yoğunlaşma gözlenmektedir (→), PAS boyası, x400



Resim 5. Yukarıdan aşağıya doğru: a) 21 günlük fetus 4.5 cm boyunda. b) 21 günlük fetüste üroteliyum tabakasının (ü) çok katlı hale geldiği görülmektedir. Üroteliyumun altındaki mezenkimal bağ dokusu (m) incelmış ve dışındaki kas tabakası (k) kalınlaşmış olarak görülmektedir, H-E boyası, x100. c) 21 günlük fetüste üroteliyum hücrelerinin sitoplazması PAS (-), hücrelerin apikal yüzeyi ise PAS (+) görülmektedir (→), PAS boyası, x400.



Resim 6. Yukarıdan aşağıya doğru: **a)** 25 günlük siçanda mesanede lümen bol miktardaki mukozal katlanmalardan dolayı kıvrımlı görülmektedir ($\rightarrow\leftarrow$). Lamina propriada (L) kan damarları ($\rightarrow$) artmıştır. Kas tabakası (k) kalınlaşmış, en dışta adventisya tabakası (a) görülmektedir, H-E boyası, $\times 100$. **b)** 25 günlük siçanda üroteliyumda apikal yüzeyde PAS (+) bölgeler yoğun olarak görülmektedir ($\rightarrow$), PAS boyası $\times 400$.

17 günlük fetüsler yaklaşık olarak 2 cm boyunda idi (Resim 2a). Işık mikroskopik incelemelerde H-E boyalı kesitlerde 1-2 sıralı epitelle birlikte yıldız şeklinde bir lümen görüldü. Üroteliyumdaki yer yer görülen katlanmalar mukozal katlanmalar olarak değerlendirildi. Bağ dokusu 16. güne kıyasla biraz incelmış olarak görüldü. Kas tabakasında içte dairesel, dışta uzamına olmak üzere tabakalaşma ayırt edildi (Resim 2b). PAS boyalı kesitlerde üroteliyumda hücrelerin sitoplazmasında PAS (+) bölgeler görüldü. Bu bölgelerin özellikle alt sıradaki hücrelerde daha yoğunlaştığı görüldü (Resim 2c).

18 günlük fetüsler yaklaşık olarak 2.5 cm boyunda idi (Resim 3a). Işık mikroskopik incelemelerde H-E ile boyalı kesitlerde üroteliyum tabakası 1-2 sıralı ve 16 günlük fetüs gibi kübik epitel şeklinde ve yuvarlak nükleuslu olarak görüldü. Üroteliyumun altındaki mezenkimal bağ dokusu 17. güne kıyasla daha ince olmakla birlikte kalın bir tabaka halinde idi. Periferde lümen doğru gelişmekte olan kas tabakasının kalınlaşmaya devam ettiği görüldü. Kas dokunun altında mezenkimal bağ dokusu vardı (Resim 3b). PAS ile boyalı kesitlerde bazı üroteliyum hücrelerinin sitoplazmasında, nükleus çevresinde PAS (+) bölgeler görüldü. Yine bazı apikal üroteliyum hücrelerinin yüzeyi PAS (+) idi. Düz kas hücreleri de PAS (+) gözlemlendi (Resim 3c).

19 günlük fetüsler yaklaşık olarak 3.5 cm boyunda idi (Resim 4a). Işık mikroskopik incelemelerde H-E ile boyalı kesitlerde üroteliyum tabakasındaki hücrelerin 2-3 sıralı hale gelmeye başladığı görüldü. Üroteliyum etrafındaki mezenkimal dokunun incelmeye devam ettiği ve kas tabakasının daha kalınlaştığı görüldü (Resim 4b). PAS ile boyalı kesitlerde hücrelerin sitoplazmasındaki glikojenin azalmasına bağlı olarak PAS (+) bölgelerde azalma vardı. Buna karşılık üroteliyumun luminal yüzeyinde GAG tabakası oluşumuna bağlı olarak PAS (+) bölgelerde artış olduğu görüldü (Resim 4c).

21 günlük fetüsler yaklaşık olarak 4.5 cm idi (Resim 5a). Işık mikroskopik incelemelerde H-E ile boyalı kesitlerde üroteliyumun çok katlı olduğu görüldü. Yüzeyel tabakadaki hücreler hacim olarak artmıştı. Çift nükleuslu hücrelerin sayısında da artış vardı. Bu hücrelerin ara ve bazal tabakadaki hücrelere göre daha büyük olduğu ve şemsiye tipi hücrelere dönüştüğü görüldü. Şemsiye biçimli hücrelerin apikal yüzeyinin kalınlaşmaya başladığı ve AUM özelliğinin tüm alanlarda olduğu görüldü (Resim 5b). Hücre içersinde PAS (+) bölgeler görülmeyip, üroteliyumun apikal yüzeyi PAS (+) olarak görüldü (Resim 5c).

Post-Natal 25 günlük siçanlarda ışık mikroskopik incelemelerde H-E ile boyalı kesitlerde genel morfolojik yapının normal mesane yapısında olduğu görüldü. Mukoza tabakasının üroteliyum ve lamina propriadan oluştuğu gözlemlendi. Üroteliyumda çift nükleuslu hücreler görüldü. Lamina propria kan damarları yönünden zengindi ve al-

tındaki kas tabakası değişik yönlerde seyreden düz kas hücreleri ile karakteristiktir. Adventisya tabakası kas dokunun altında gözlemlendi (Resim 6a). PAS ile boyalı kesitlerde ürotelium hücrelerinin sitoplazmalarında PAS (+) bölgelere rastlanmadı. Apikal yüzeyin tüm bölgeleri PAS (+) idi (Resim 6b).

TARTIŞMA

Sıçan mesanesinin gelişimi henüz farklılaşmaya başlamamış mezenkim ve epitel ile başlar. Bağırsak, uterus ve mesane gibi iç organların normal gelişimi boyunca, farklılaşmamış mezenkim, epitel ile karşılıklı etkileşimi sonucu, kalın bir düz kas tabakası ve lümen tarafında fibroblastlardan zengin bir lamina propria oluşana kadar gittikçe artan değişimler geçirir^{1,2,3}.

Mezenkim-epitel etkileşimi gelişimde kritik bir rol oynar. Mezenkim, epitel morfogenezisinin özel modellerini indükler. Mezenkim-indüklenmiş epitel gelişimi, doku spesifik protein salgılarının ekspresyonu ve epitelial hücre farklılaşmasının özel tiplerinin oluşması ile sonuçlanır. Ürogenital sistemde, mezenkimdeki steroid reseptörler epitel morfogenezisi, farklılaşması ve proliferasyonunda rol alırlar^{2,9}.

Mezenkim epitel farklılaşmasında etkili olduğu gibi, epitel de mezenkimin düz kasa farklılaşmasında etkili bir rol oynamaktadır. Mezenkimden düz kasın farklılaşmaya başlaması sıçanlarda gebeliğin 16. gününe rastlamaktadır. Bu durum insan mesanesinde gebeliğin 7. haftasında ilk kez tanımlanabilir. Bu da kemirgenlerin ürener sisteminin daha geç geliştiğini doğrulamaktadır^{3,10}.

Mezenkim-epitel arasında hücre-hücre etkileşiminin mekanizması henüz bilinmemektedir. Belki ürotelial hücreler yaygın bir büyüme faktörü salgılamaktalar ya da bu sinyalizasyon bir ekstrasellüler matriks hücre etkileşiminden oluşmaktadır. Mesane mezenkimi ve epitel arasındaki hücre-hücre etkileşimi normal mesane oluşumu için gereklidir³.

Mesane, içinde depolanmış hipertonic idrar ve çevre dokular arasında bariyer açısından ve büyük volüm değişikliklerine göre özelleşmiş bir rezervuar organdır. Bunu lümenini astar gibi çevreleyen ürotelium sayesinde başarır. İdrar ve doku sıvısı arasında suyun ve küçük iyonların

geçişini sınırlar ve depolanmış idrarın dışarı atılmasına kadar mukozal yüzeyin büyük ölçüde genişleme ve kasılmasına izin veren bir rolü vardır.

Bu çalışmada sıçanlarda fetal hayatın 16. gününden itibaren üroteliumun mesane epiteli haline gelmesi aşamaları incelendi. 16 günlük fetüste ürotelium tek sıralı ve kübik şekilli idi. Altında kalın bir tabaka halinde mezenkimal bağ dokusu vardı. Mezenkimal bağ dokusunun periferinde de yeni oluşmaya başlayan kas tabakası görüldü.

Gelişimin ilerleyen aşamalarında üroteliumun hücre tabaka sayısı artar ve alt, ara ve yüzeyel olmak üzere üç hücre tabakası ayırt edilebilir. Normal gelişimini tamamlamış üroteliumda yüzeyel hücreler, şemsiye tipini alarak alt tabakadaki birkaç hücre yüzeyini kaplayacak şekilde genişleme gösterir. Mesanenin idrarla dolu olmasına göre şekilleri değişerek mesane hacminin artmasına yardımcı olur. Çok katlı epitale dönüşmesi de epitelin basınca ve gerilmeye daha dayanıklı olmasını sağlar.

Mesane, kan-idrar bariyeri gibi fonksiyonu ile özelleşmiş bir organdır. Bu bariyer, hem yüzeyel hücrelerin sitoplazma membranlarının yapısından, hem de komşu hücreler arasındaki sıkı bağlantılardan kaynaklanır. Luminal membran var olan idrar içeriğinden sitoplazmayı korur ve hücrelerarası sıvı ve idrar arasında iyonların ve suyun değişiminde bir bariyerdir. Birbirine komşu yüzeyel hücreler arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri ile geçirimsizliği sağlar. Gelişimin erken dönemlerinde mesane içinde sıvı birikimi başlar ve kan-idrar bariyeri idrarın atılımından önce oluşmaya başlar. Kan-idrar bariyerinin oluşması ve özellikle de korunması önemlidir. Çünkü yapılan çalışmalarda görülmüştür ki özellikle farelerde, embriyonik gelişimin geç dönemlerinde değişken epitel yoğun olarak yenilenmektedir^{11,12}.

Memeli mesanesi, hipertonic idrar için rezervuar bir organ olarak fonksiyon gördüğü için, suya geçirgen olmaması gerekir. Sıkı bağlantılar, ürotelium içindekiler dahil olmak üzere birkaç epitel hücrelerinin seçici geçirgenliğinin histolojik temelini oluşturur. Ürotelium hücreleri arasındaki sıkı bağlantı komplekslerinin gösterdiği geçirimsizlik özelliği, mesane içindeki idrarın içer-

diği toksik metabolitlere karşı mesaneyi korumak için önemlidir.^{7,12,13,14}

Mesane yüzeyinde bulunan GAG tabakasının mesane epiteli bariyer geçirgenliğine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. GAG, fiziksel bariyer olarak görev yapmaktadır. Hücre membranlarından ve altında uzanan sıkı bağlantılardan küçük moleküllerin geçişini engeller. Kan-idrar bariyeri oluşumu iki süreç halindedir: Bunlar, farklılaşmış yüzeyel hücrelerde geçirgen olmayan sıkı bağlantı kompleksleri oluşumu ile temel değişim epiteli gibi başlar, fusiform veziküller ve kalın asimetrik plazma membranların oluşumu ile devam eder. Her iki yapısal eleman kan-idrar bariyeri için gereklidir.^{5,11}

Bu çalışmada da GAG tabakasının gebeliğin 19. gününden itibaren daha belirgin hale geldiği PAS boyası ile görülmektedir. Üroteliyal hücrelerin apikal yüzeyleri de PAS (+) olarak görülmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışmada, mesane gelişiminde idrar ile dokular arasında bir bariyer gibi görev alan epitel gelişiminin sıçanda fetal dönemin son haftasında hızlandığı, kan-idrar bariyerinde rol oynayan elemanların zaman içinde gelişerek farklılaştığı ortaya konulmuştur. Mesane epitelinin organın fizyolojik özelliklerini kazanması ile farklılaşmamış tek katlı kübik epitelden çok katlı değişken epitele kademeli olarak dönüştüğü gözlenmiştir. Bu gelişimde özellikle 17. günden itibaren mesane epitelinin sitoplazmasında PAS (+) alanların azaldığı, bunun yanında 19. günden itibaren apikal luminal membranların PAS (+) özellik gösterdiği gözlenmiştir. Daha sonraki günlerde ise tüm luminal yüzeyin PAS (+) olduğu izlenmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Baskin LS, Hayward SW, Young PF, Cunha GR: Ontogeny of the rat bladder: Smooth muscle and epithelial differentiation. *Acta Anatomica*, 155: 163-171, 1996.
- 2- Baskin LS, Hayward SW, Sutherland RA, Disandro MJ, Thomson AA, Goodman J, Cunha

GR: Mesenchymal-epithelial interactions in the bladder. *World Journal of Urology* 14: 301-309, 1996.

- 3- Baskin LS, Hayward SW, Young P, Cunha GR: Role of mesenchymal-epithelial interactions in normal bladder development. *The Journal of Urology*, 156, 1820-1827, 1996.
- 4- Ercan F, Oktay Ş, Erin N: Role of afferent neurons in stress induced degenerative changes of the bladder. *The Journal of Urology*, 165, 235-239, 2001.
- 5- Lilly JD and Parsons CD: Bladder surface glycosaminoglycans is a human epithelial permeability barrier. *Surg Gynecol Obstet*, 171: 493-496, 1990.
- 6- Eldrup J, Thourp J, Nielsen SL, Hald T, Hainau B: Permeability and ultrastructure of human bladder epithelium. *British Journal of Urology*, 55: 488-492, 1983.
- 7- Disandro MJ, Li Y, Baskin LS, Hayward S, Cunha G: Mesenchymal-epithelial interactions in bladder smooth muscle development: Epithelial specificity. *The Journal of Urology*, 160, 1040-1046, 1998.
- 8- Newman J, Antonakopoulos GN: The fine structure of the human fetal urinary bladder. Development and maturation. A light, transmission and scanning electron microscopic study. *Journal of Anatomy*, 166: 135-150, 1989.
- 9- Kurzrock EA, Baskin LS, Li Y, Cunha GR: Epithelial-mesenchymal interactions in development of the mouse fetal genital tubercle. *Cells Tissues Organs*, 164: 125-130, 1999.
- 10- Matsuno T, Tokunaka S and Koyanagi T: Muscular development in the urinary tract. *Journal of Urology*, 132: 148, 1984.
- 11- Jezernik K and Pipan N: Blood urine barrier formation in mouse urinary bladder development. *The Anatomical Record*, 235: 533-538, 1993.
- 12- Staehelin LA: The structure and function of intercellular junctions. *Int. Rev. Cytol*, 39: 191-238, 1974.
- 13- Ercan F, Şan T, Aydın H, Çavdar S: The evaluation of mast cells of rat urinary bladder under stress conditions. *Marmara Medical Journal*, 10, 4: 185-192, 1997.
- 14- Ercan F, Şan T, Çavdar S: The effects of cold-restraint stress on urinary bladder wall compared with interstitial cystitis morphology. *Urol Res*, 27: 454-461, 1999