

40656

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KOBAY BÖBREKÜSTÜ BEZİNİN PRENATAL VE POSTNATAL
GELİŞİM DÖNEMLERİNDEKİ VE ERİŞKİNDEKİ HİSTOLOJİK
YAPISI

Elvan ÖZBEK

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Sacide GAZİLERLİ

Doktora Tezi

Erzurum-1995

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	II
SUMMARY.....	IV
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Korteks.....	3
Korteksin Histofizyolojisi.....	6
Medulla.....	7
Medullanın Histofizyolojisi.....	9
Böbreküstü Bezinin Damarları ve Sinirleri.....	10
MATERYAL VE YÖNTEM.....	11
BULGULAR.....	13
Hematoksilin-Eozin (H-E) Boyama Yöntemi.....	13
"AZAN" Boyama Yöntemi.....	33
Periyodik Asit "Schiff" (PAS) Reaksiyonu.....	40
Demirli Hematoksilin Boyama Yöntemi.....	44
Kromafin Reaksiyon Üzerine Hematoksilin-Eozin Boyama Yöntemi.....	48
TARTIŞMA.....	54
KAYNAKLAR.....	64

ÖZET

Bu çalışmada böbreküstü bezinin (sürrrenal bez, adrenal bez, glandulae suprarenales) erişkin, puberte öncesi yavru, yenidoğan ve fötüsdeki yapısını belirlemek amacıyla kobay materyali kullanıldı. Böbreküstü bezleri, Bouin ve Orth solüsyonlarıyla fikse edildi. Bouin solüsyonunda fikse edilenlerin parafin kesitlerine Hematoksilin-Eozin (H-E), AZAN, PAS ve Demirli Hematoksilin, Orth solüsyonunda fikse edilenlerin parafin kesitlerine ise H-E uygulandı.

Kobay sürrrenal bezi, tüm gelişim devrelerinde ve erişkinde parankimadan zengindi. Erişkin sürrrenal bezi, memeliler için belirlenen yapıdaydı. Ancak erişkin kobaya özgü olarak, zona retikularisin kalın olduğu görüldü. Zona glomeruloza ile zona fasikülata arasında küçük ve sık hücreli bir bölüm izlendi. Zona fasikülatanın, asidofil iç bölümünde iki tür hücre görüldü. Bunlardan birinin sitoplazması ince vakuollü veya granüler ve homojen görünümde iken, diğerinin sitoplazmik materyali nükleus çevresinde toplanmıştı. Zona retikularisin açık ve koyu hücreleri arasında değişik şekilli, PAS pozitif ve H-E ile kahverengi boyanan hücreler görüldü. Ayrıca tüm retikularis hücreleri PAS pozitif granüller içeriyordu ve Demirli Hematoksilinle granüler veya yaygın siyah renkte boyandı. Korteks-medulla sınırında ve medullar hücre kümelerinin çevresinde, küçük hücre gruplarına rastlandı.

Fötüs ve yenidoğan sürrrenal bezi, alışılmış düzenden farklıydı. Fötüste, korteks ve medulla taslaklarının yanyana durduğu ve medullar hücre öncülerinin, korteks taslağı içine ilerledikleri görüldü. Doğuma yakın fötüste, korteksin üç tabakası da belirlendi. Yenidoğanda medulla santrale lokalize değildi, korteks hücreleri arasında dağınıktı. Hatta periferik kortekste ganglion hücrelerine rastlandı. Puberte öncesi dönemde sürrrenal bez genelde erişkinine benzer yapıdaydı. Bu dönemde zona retikularis, tek tip, açık renk hücrelerden oluşmuştu. Derin fasikülatanın asidofil hücreleri de tek tip olup, ince vakuollü veya granüler ve homojen görünümdeydi. Tüm gelişim devrelerinde, zona glomeruloza ile zona fasikülata arasında sık ve küçük hücreli bölüm saptandı. Erişkinde

korteks-medulla sınırında ve medullar hücre kümelerinin çevresinde izlenen küçük hücreler, postnatal gelişim dönemlerinde de izlendi. Yine erişkin zona retikülarisinde PAS pozitif ve H-E ile kahverengi, Demirli Hematoksilinle granüler veya yaygın siyah boyanan hücreler, gelişim dönemlerinin hiçbirinde saptanamadı.

Kobay sürrenal bezinin prenatal ve postnatal gelişim dönemleri ile erişkinde belirlenen histolojik ve olası histofizyolojik yapısı birbiriyle ve insanla kıyaslanarak literatür verileri ışığında yorumlandı.

SUMMARY

Histological Structure of Guinea Pig Adrenal Gland at the Pre- and Post-natal Developmental Stages and Adult Stage.

This work was carried out on guinea pigs in order to determine the adult, prepuberty juvenile, newborn and fetus stages structures of the adrenal glands. The adrenal glands were fixed in Bouin's and Orth's solutions. The paraffin slides of the specimens fixed in Bouin's solution were stained with Haematoxylin-Eosin (H-E), AZAN, PAS and Iron Haematoxylin, the ones that fixed in Orth's solution were stained with H-E.

Guinea pig adrenal gland was rich in parenchyme at all developmental stages and the adult stage. Adult adrenal gland was typical of common mammalian structures although zona reticularis seemed to be thicker peculiarly in adult guinea pigs. A region with small and denser cells were observed between zona glomerulosa and zona fasciculata. Two types of cells were observed in acidophil internal portion of zona fasciculata, cytoplasm of one of them was thin vacuolated or granular and homogeneous in appearance while cytoplasmic material of the other seemed to be grouped around the nucleus. Various shaped, PAS positive, and brown stained with H-E cells were seen between light and dark cells of zona reticularis. All zona reticularis cells had PAS positive cytoplasmic granules and seemed to be granular or diffuse black stained with Iron Haematoxylin. Groups of small cells were noticed around the medullary cell clusters and between cortex and medulla.

Fetus and newborn adrenal glands were different from common structure. Fetal primordia of cortex and medulla were observed to be closely stationed and primordial medullary cells were inspected to be advanced inside the cortical primordium. Three zones of adrenal cortex were determined in fetus of late pregnancy. Adrenal medulla of newborn was not localized in centrale and medullary cells were dispersed between cortical cells. Furthermore, ganglion cells were discovered in periferic cortex. Adrenal

gland at prepuberty stage was similar to that of adult. At this stage zona reticularis was uniform and light cell type. Acidophil cells of internal zona fasciculata were also uniform and thin vacuolated or granular and homogeneous in appearance. At all developmental stages the region with dense and small cells was determined between zona glomerulosa and zona fasciculata. In adults the small cells observed around the medullary cell clusters and between cortex and medulla were noticed at the postnatal developmental stages.

Moreover, the brown stained with H-E, granular or diffuse black stained with Iron Haematoxylin, and PAS positive cells in adult zona reticularis were not observed at any developmental stage.

The histological and histophysiological structures of guinea pig adrenal gland at the pre- and post-natal developmental stages and adult stage were discussed among each other and that of human in the light of current literature.

GİRİŞ VE AMAÇ

Böbreküstü bezi, yaşam için varlığı zorunlu olan bir endokrin organdır. Embriyolojik olarak mezodermal ve nöroektodermal iki farklı taslaktan gelişen bezin erişkin yapısı da özeldir. Bu bezin korteksinden mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve androjenler, medullasından ise katekolaminler salgılanır ¹⁻²³. Yaşamsal önemi, metabolizmadaki etkinliği, diğer endokrin organlarla etkileşimi, embriyolojisi ve yapısı yönünden birçok çalışmaya konu olan böbreküstü bezinin deneysel incelemelerinde materyal olarak fare, sıçan, kobay gibi laboratuvar hayvanları kullanılmaktadır. Ancak memelilerde böbreküstü bezinin genel yapısı benzer olmakla birlikte kimyasal, fiziksel ve psişik streslere, türe, yaşa, cinsiyete, gonadal fonksiyona bağlı olarak bez yapısında ve salgısında farklılıklar görülmektedir ^{1-5,7,10,11,24-49}.

Bu çalışmada insan böbreküstü bezine en çok benzerlik gösteren ve vücuda oranlandığında büyüklüğü en fazla olan kobay (guinea pig) böbreküstü bezinin ^{50,51} histolojik ve olası histofizyolojik yapısını belirlemek amaçlandı. Ayrıca fötüsde, yenidoğanda ve puberte öncesi yavruda böbreküstü bezinin histolojik ve olası fonksiyonel yapısını belirleyerek, bu gelişim dönemlerindeki bez yapısını erişkin bez yapısıyla kıyaslayıp yorumlamak da planlandı.

GENEL BİLGİLER

Böbreküstü bezleri (glandulae suprarenales, sürrenal bez, adrenal bez, suprarenal bez), karın arka duvarına yaslanmış ve her bir böbreğin üst kutbunda yerleşmiş olan bir çift endokrin organdır. İnsanda 11. torakal vertebralar hizasında bulunan bu bezlerden sağdaki piramit, soldaki yarım ay şeklinde olup, her biri ortalama 5x3x1 cm. boyutlarındadır. İnsanda, böbreğin 1/28'i kadar olan bezlerin toplam ağırlıkları 8-15 gr. arasında değişir ^{1-11,20-22}. Ancak böbreküstü bezlerinin ağırlığı ve büyüklüğü türe, yaşa, cinsiyete ve fizyolojik duruma bağlı olarak değişiklik gösterir ^{1-3,10,24-42}. Dıştan bağ dokusu bir kapsüle ile sarılı olan her bir sürrenal bez embriyolojik gelişimi, yapısı, salgı tipi ve fonksiyonu birbirinden farklı olan, korteks ve medulla adı verilen iki bölümden oluşur ¹⁻²². Makroskopik olarak taze bezin kesit yüzeyinde, bazı yazarlar korteksin dış kısmının fazla lipid içeriğe bağlı olarak sarı renkte, medullaya yakın iç kısmının daha koyu ve kırmızı-kahverengi tonlarında, medullanın ise ince bir çizgi şeklinde gri renkte izlendiğini belirtirken ^{1,9,20,52}, bazıları da korteksin sarı renkte, medullanın ise kırmızı-kahverengi tonlarında görüldüğünden söz ederler ^{2,7}. Memelilerde her bir sürrenal bez santralde medulla ve bunu periferden tamamen kuşatan korteksten oluşmuş tek bir parça organ olmasına karşın, balıklarda interrenal organ adı verilen korteks ve adrenal organ adı verilen medulla bölümleri birbirinden tamamen ayrıdır. Bu iki kısım amfibialarda yanyana durur, reptillerde birbirine karışmaya başlar, kuşlarda ise tamamen birbirine karışmakla birlikte düzensiz şekildedir ^{1,4,10,12}.

Korteks mezodermal, medulla ise nöroektodermal kaynaklıdır ^{1-14,19-22}. İnsanda 4.-6. embriyonal haftalar arasında, kölom epiteli mezenter kökü ile gonad taslakları arasındaki bölgede çoğalmaya başlar. Buradan ayrılan mezodermal hücreler alttaki mezenşim içine doğru ilerleyerek orada büyük asidofil hücrelere farklılaşırlar ve sürrenal bezin fetal korteksini oluştururlar. Öte yandan, embriyonal hayatın 6. haftasında aortanın yanındaki sempatik kordondan ayrılan uzantsız hücreler (sempatikoblast, sempatogonia), korteks taslağının yanına göç ederler. Daha sonra korteks taslağının içine giren

geçiş derecelidir. Bunlar zona glomeruloza, zona fasikülata ve zona retikularis olarak adlandırılır 1-11,15,18-22.

a- Zona Glomeruloza: İnsanda globüler hücre kümelerinden veya kemerler şeklinde kıvrılmış hücre kordonlarında oluşur. Hücre küme ve kordonlarının çevresinde sinüzoid tipte kapiller damarlar yer alır. Poligonal, yuvarlağımsı veya uzunca olan zona glomeruloza hücrelerinin koyu boyanan bir nükleusu ve yer yer bazofil materyal içeren sitoplazması vardır. Bu hücrelerin sitoplazması, korteksin diğer parankim hücrelerinin sitoplazmasından daha az olup, az sayıda lipid damlası da içerir. Ultrastrüktürel olarak sitoplazmada bol granülsüz endoplazmik retikulum (SER), daha az granüllü endoplazmik retikulum (RER), genellikle lamellar kristali mitokondriyonlar, sıklıkla nükleusun kapillere bakan tarafına lokalize Golgi kompleksi ve çok sayıda serbest ribozom bulunur 1-10.

Bazı araştırmacılar zona glomerulozayı iç ve dış olarak iki bölüme ayırırlar. Bunlara göre, yukarıda belirtilen hücresel özellikler iç zona glomerulozanın hücrelerini tanımlamaktadır. Dış bölüm hücreleri ise daha küçük, düzensiz şekilli ve kapsüluya gömülü olup, ultrastrüktürel olarak steroid salgılayan hücrelerin genel özelliklerini göstermez ve bunlar, indifferansiye kortikal elemanlar olarak yorumlanır ⁵⁴.

b- Zona fasikülata: İnsan sünrenal korteksinin en geniş tabakasıdır. Medullaya doğru ışınal uzanan hücre kordonlarından oluşur ve bu kordonlar arasında sinüzoid kapillerler bulunur. Hücreler kübik veya poligonal olup, zona glomerulozadakilerden daha büyüktür. Nükleusu yuvarlak ve veziküler görünüşlüdür. İki nükleuslu hücrelere de rastlanır. Sitoplazma genelde asidofil boyanmasına karşın, özellikle zona glomerulozaya yakın periferik bölümlerde, bazofil materyal içerir. Sitoplazmada, steroid hormon sentezinde kullanılan 1,2,6-8,11,16,17,55,56, bol lipid damlası bulunur. Zona fasikülatanın 2/3 dış kısmındaki hücrelerin lipid içeriği çok fazladır. Bu hücrelere, bol vakuollü ve süngerimsi olduklarından, spongiosit adı da verilir. Zona fasikülatanın 1/3 iç kısmındaki hücreler ise daha koyu boyanır ve lipidden fakirdir. Böylece lipid içerik ve boyanma

farkından dolayı, zona fasikülataya iç ve dış olarak iki bölüme ayrılabilir 5-7,9,10,50-52,54. Sıçanda zona glomeruloza ile zona fasikülataya arasında lipid içermeyen bir geçiş bölgesi (sudanofob zon) vardır.Zona intermedia da denen bu bölgede sık mitozlara rastlanır 1,3-5.

Zona fasikülataya hücrelerinde ultrastrüktürel olarak, iyi gelişmiş SER, tubuler kristal mitokondriyonlar, RER, Golgi kompleksi, lizozomlar ve mikropereksozomlar bulunur 1,3,5-8. Zona fasikülatanın iç bölümündeki hücrelerde SER daha bol ve mitokondriyonlar daha polimorfozdur 50,52. Yaşlılığa bağlı olarak, zona fasikülatanın iç bölümündeki hücrelerde lipofussin pigmenti birikimi gözlenir 1,3,54.

c- *Zona Retikularis*: Sürenal bez korteksinin en iç tabakasıdır. Birbiriyle anastomozlaşan hücre kordonlarından ve kümelerinden oluşur. Ağsı görünüşteki bu hücre küme ve kordonlarının arasında sinüzoid kapillerler yer alır. Zona fasikülataya komşu retikularis hücreleri, fasikülataya hücrelerine çok benzer. Ancak medullaya doğru ilerledikçe hiperkromatrik ve büzüşmüş nükleuslu, koyu sitoplazmalı, küçük hücreler görölmeye başlar. Böylece zona retikulariste açık ve koyu iki tür hücre gözlenir. Zona retikulariste, özellikle koyu hücrelerde, bol lipofussin pigmenti bulunur. Zona retikularis hücreleri az sayıda lipid damlası içerir 1-10,51,52.

Ultrastrüktürel olarak retikularis hücrelerinin sitoplazmasında oldukça bol miktarda SER, tubuler veya lamellar kristal polimorfoz mitokondriyonlar, Golgi kompleksi, RER, serbest ribozomlar, çok sayıda sekonder lizozomlar ve peroksozomlar bulunur 1,6-8,52.

Ayrıca birçok araştırmacı tarafından zona retikulariste fagositoz yeteneğı olan hücrelerin 3, makrofajların 9,22,51,57,58 ve mononükleer fagositik sistem hücrelerinin 59 bulunduğı da gösterilmiştir.

Sürenal bez korteksinin bilinen bu üç tabakasının yanı sıra, bazı memelilerde yaşamlarının belirli dönemlerindeki çeşitli fizyolojik gereksinimlerden dolayı oluştuğı düşünölen geçici zonlar görölür 44. Faredeki "X-zone" 44-47 ve "possum"daki "special zone" 44,46-48, korteksin bu geçici zonlarındanr.

Korteksin Histofizyolojisi

Adrenal korteks yaşam için mutlaka gereklidir. Adrenokortikal işlevlerin kaybına yol açan durumlarda replasman tedavisi yapılmazsa yaşam sona erer ^{1,3,5,11,15,17,19}.

Korteks hormonları steroid yapısında olup mineralokortikoidler, glukokortikoidler ve androjenler olarak üç gruba ayrılır. Mineralokortikoidler zona glomerulozadan salgılanır. İnsanda doğal mineralokortikoidlerin en önemlisi aldosterondur ^{1-11,15-19,23}. Kobayda ise en önemli mineralokortikoid, kortikosterondur ⁶⁰. Aldosteron barsaklardan, böbrekte tubulus kontortus distalisten ve kollektör kanalların başlangıç kısmından sodyum emilimini artırır, tükürük ve ter bezlerinden olan sodyum kaybını azaltır. Böylece ekstrasellüler sıvıda sodyum konsantrasyonunu yükseltirken, potasyumun kandan ultrafiltrata verilmesini de artırır ^{11,15-19,23}. Aldosteron sentezi renin-anjiotensin sistemi, ekstrasellüler sıvının potasyum konsantrasyonu ve adrenokortikotrop hormon (ACTH) tarafından düzenlenir ^{15-17,19,23,61}. Sodyumun ^{15,16,19,23} ve nöral mekanizmaların da ¹⁶ etkisi vardır. Böbreğin jukstaglomeruler hücrelerinden salgılanan renin, aldosteron salgılanmasını uyarır ^{1-7,9,11,15-19,23}.

Glukokortikoidler, zona fasikülatadan ^{1-11,15-19,23} ve bir miktar da zona retiküleristen ^{1,2,18} salgılanır. İnsanda ^{11,15,18,19,23} ve kobayda ⁶⁰ en çok salgılanan glukokortikoid, kortizoldür. Kortizon, kortikosteron ve 11-deoksikortikosteronun (11-DOC) etkinliği daha azdır. Sıçanda ise en önemli glukokortikoid, kortikosterondur ^{16,18}. Glukokortikoidlerin başlıca etkileri karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması üzerinedir ^{11,16-19,23}.

Androjenler, zona retiküleristen ^{1-11,15-19,23} ve kısmen zona fasikülatadan ^{1,2} salgılanır. İnsanda en çok salgılanan androjen, dehidroepiandrosterondur (DHEA). Ancak bunun androjenik etkisi zayıftır. Daha düşük oranda androstenedion ve çok az miktarda testosteron da salgılanır ^{11,16-18}. Suprarenal ven kanından çok az miktarda

östradiol izole edilebildiği ¹⁶ ve insan sürrenal bezinin çok az miktarda östrojen de sentezlediği ^{4,5,7,11,23} bildirilmektedir. Androjenik hormonların başlıca etkileri protein metabolizması ve sekonder seks karakterleri üzerinedir ^{11,17,18,23}.

Adrenokortikal hücreler sekresyon ürünlerini depolamazlar, gereksinim olduğunda sentezleyip salgırlar. Steroidler, özelleşmiş herhangi bir ekzositoz işlemine gerek duymadan, serbestçe hücre membranından geçerler ².

Sürrenal bezin kortikosteroid sekresyonu ve lipid içeriği yaşa, türe, cinsiyete, gonadların fonksiyonuna ve çeşitli streslere bağlı olarak değişir ^{4,10}. Adrenokortikal büyüme ve sekresyon aktivitesi, başlıca ACTH tarafından düzenlenir ^{1,2,4,10,11,15-19,23}. ACTH'un ön hipofizden salınması, hipotalamustan salgılanan kortikotropin serbestleştirici faktörün (CRF) kontrolü altındadır. Plazmadaki serbest kortizol, hem hipotalamusa hem de ön hipofize direkt negatif "feedback" mekanizmasıyla etki ederek her iki hormonun salgılanmasını kontrol eder. Ayrıca kimyasal, fiziksel ve mental stresler, hipotalamusu uyarak ACTH sekresyonunu artırır ^{15-19,23}.

ACTH, adrenokortikal büyümeyi ve kortikosteroidlerin sentezini artırır ^{1,4,11,16,17,23,50,55,62-73}. Lipid damlalarındaki kolesterolden steroid hormon sentezlenmesinde, SER ve mitokondriyon membranlarında oturan enzimler iş görürler ^{2,11,16,17,72,74}. Böylece ACTH uygulamasından sonra SER ve Golgi kompleksinde hipertrofi, mitokondriyonlarda hipertrofi ve hiperplazi görülür ^{1,26,55,56,64-68,75,76}. Kısa süreli ACTH uygulaması lipid damlalarında azalmaya yol açarken ^{1,26,55,56,64,68}, uzun süreli ACTH uygulaması lipid damlalarında artışa sebep olur ^{26,68,74}.

Medulla

Medulla, memeli sürrenal bezinde santral yerleşimlidir. İnsanda bez hacminin yaklaşık yüzde 10'unu kaplar ^{5,8,9,77}. Birbiriyle anastomozlaşan hücre küme ve kordonlarından yapılmış olup, bunların arasında sinüzoid kapillerler ve daha geniş çaplı damarlar yer alır. Medullanın parankim hücreleri arasında zona retiküleristen sarkmış hücreler ve tek tük ganglion hücreleri de bulunur. Medullada stroma fazladır. Büyük ve

poligonal parankim hücrelerinin sitoplazması bazofil ve ince granüler yapıdadır. Nükleus büyük ve veziküler görünüştedir. İki nükleuslu hücrelere de rastlanır ^{1-11,22}.

Ultrastrüktürel olarak sitoplazmada yaygın RER, iyi gelişmiş Golgi kompleksi, normal sayıda mitokondriyon ile 100-350 nm. çapında ve membranla çevrili yoğun granüller bulunur ^{1,2,4,7,8}.

Sürrrenal bez potasyum bikromatlı solüsyonlarda fiksede edildiğinde, medullanın parankim hücreleri kahverengi granüllerle dolu olarak görülür. Medulla hücrelerindeki sitoplazmik granüllerin krom tuzlarıyla kahverengileşmesine kromafin reaksiyon denir. Bu reaksiyonu gösteren hücrelere de kromafin hücreler (feokromosit) adı verilir. Kromafin reaksiyon, granüller içindeki katekolaminlerin krom tuzlarıyla oksidasyonu 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 (arjentaftin reaksiyon), ferrik kloritle yeşil (Vulpian reaksiyonu) renkte görülürler ^{1,6,7,10}. Ayrıca Kamile Şevki Mutlu yöntemine ile feokromositlerin içinde bol miktarda oksifil granüller görülür ⁴.

Feokromositler, adrenalin (epinefrin) ve noradrenalin (norepinefrin) içeren hücreler olarak ikiye ayrılır. Bu iki tür hücrenin histokimyasal, otofluoresans ve ultrastrüktürel özellikleri de birbirlerinden farklıdır. Noradrenalin depolayan hücreler arjentaftin ve iyodat reaksiyonlarını gösterirler, azokarmine karşı az ilgilidirler ve asit fosfataz negatiftirler. Adrenalin depolayan hücreler ise bunların tam tersi özelliklere sahiptirler ^{1,3}. Noradrenalin depolayanlar otofluoresan oldukları halde, adrenalin depolayanlar otofluoresan değildirler ^{1,3,78}. Glutaraldehitte fiksede edilen noradrenalin hücrelerinin granülleri, adrenalin depolayan hücrelerinkinden daha çok elektron yoğun olup heterojendir, adrenalin depolayanların granülleri ise homojendir ^{1,3,6-8}.

Medullanın salgı hücreleri birçok yönden postganglionik nöronlara benzer. Her ikisi de nöral kristadan gelişir, preganglionik sinir lifleriyle uyarılır ve noradrenalin

salgılar 5,6. Buna karşın nöronlardan farklı olarak, feokromositlerin akson ve dendritleri yoktur 2. Postganglionik nöronlarda noradrenalinin adrenaline dönüşümü gerçekleşmediği halde 5,6, medulla hücrelerinde bulunan feniletanolamin N-metil transferaz (PNMT) enzimi noradrenalin adrenaline çevirir 6,11,16,17 ve medulladaki katekolamin içeriğinin yüzde 80' ini adrenalin oluşturur 2,5,16,17. Nöronlar salgılarını sinir sonlanmalarına boşaltırlar, feokromositler ise salgılarını hücrelerarası boşluğa verirler ve buradan da hormonlar kan damarlarına geçer 6. Ayrıca fütüsde 79 ve yenidoğanda 80 mitotik aktivite gösteren medullanın kromafin hücreleri, nöronlardan farklı olarak, erişkin dönemde de bölünme yeteneğini saklı tutarlar 81.

Medullanın Histofizyolojisi

Sürrenal bez medullası, yaşam için zorunlu değildir. Yokluğu, kromafin paraganglionlar ile telafi edilebilir. Medulla hücreleri, korteksten farklı olarak, salgı ürünleri olan katekolaminleri granüller şeklinde sitoplazmalarında depolarlar. Normal aktivite sırasında az sekresyon yapmalarına karşın, egzersiz, hipoglisemi, anoksi, hemoraji, soğuk, korku gibi akut veya kronik stres oluşturan durumlarda çok fazla sekresyon yaparlar. Böylece medulla, acil durumlarda kullanılan bir depo organ gibidir 1-5,7,10,16. Kromafin granüllerde bulunan dopamin β -hidroksilaz enzimi, dopamini noradrenaline çevirir. Noradrenalin de granülü terkedip sitoplazmaya geçerek, buradaki PNMT enzimi ile adrenaline çevrilir ve yeni bir granül topluluğuna katılır 6,11,16,17.

Splanknik sinirin uyarılmasıyla medulladan katekolamin sekresyonu artar. Granül membranı hücre membranıyla birleşir ve katekolaminler ekzositoz yoluyla salınır 11,16,18.

Glukokortikoidler, PNMT enziminin sentezini 16 ve aktivitesini 1,7,8,82,83 artırır.

Adrenalin ve noradrenalin, hedef hücrelerin membranlarındaki α ve β adrenerjik reseptörlere tutunarak etkilerini gösterirler 18.

Böbreküstü Bezinin Damarları ve Sinirleri

Kapsülünün birkaç değişik yerinden, çok sayıda arter organa girer. Sürrenal bez arterleri üç ana grupta toplanır. Süperior suprarenal arter, inferior frenik arterden; orta suprarenal arter, abdominal aortadan; inferior suprarenal arter, renal arterden doğar. Bunlar önce kapsülada bir pleksus yaparlar. Buradan doğan sinüzoid kapillerler ise parankim hücreleri arasında ilerler. Kortekste ayrıca bir venöz sistem yoktur. Parankim hücreleri salgılarını bu kapillerlere boşaltırlar. Korteksin sinüzoid kapillerleri, medullanın kapillerlerine ve venüllerine boşalır. Bazı arterler ise korteksi direkt geçip medullaya ulaşır ve burada kapillerleri verirler. Medullanın kapillerleri küçük kollektör venlere, onlar da santral vene direne olur. Organı hilusundan terkeden vene ise suprarenal ven denir 1,2,7-9, 20-22.

Lenfatik damarlar ise sadece kapsüklada, kortikal trabekülalarda ve geniş venleri çevreleyen bağ dokusu içinde bulunur 1,7-9.

Pleksus çöliakustan ve splanknik sinirden gelen lifler, kapsülada birkaç sempatik ganglion hücresi de içeren sık sinir pleksusu oluştururlar. Birkaç lif korteksin sinüzoid kapillerlerinde sonlanırken, çoğu korteksi direkt geçip medullanın parankim hücrelerin ulaşip sinaps yaparlar 1-11,20-22.

MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada 10 tane 14-16 haftalık erişkin dişi, 10 tane puberte öncesi 3 haftalık dişi yavru, 10 tane 24 saatlik yenidoğan, 11 tane 60-63 günlük doğuma yakın fötüs ile 12 tane 32-35 günlük fötüs olmak üzere toplam 53 tane kobayın (guinea pig) sürrenal bezi kullanıldı ^{24,53,84}. Eski bir gebelik olasılığını ortadan kaldırıp gebelik gününü kesin olarak belirlemek amacıyla, erişkin dişi kobaylar 75 gün süreyle erkek kobaylardan ayrı kafeslerde tutuldu. Bu sürenin bitiminde fekdasyon için erişkin dişi ve erkek kobaylar aynı kafeslere konarak 3 gün boyunca bir arada bırakıldı. Bundan sonra dişiler erkeklerden uzaklaştırıldı ve gebeliğin ilerlemesi için beklendi. Erişkin, yavru ve yenidoğan kobaylar, fetal inceleme için de 32-35 günlük ve 60-63 günlük gebe kobaylar, anestezi maddelerin sürrenal bez yapısını ve salgısını değiştirici etkilerini ⁴⁹ engellemek için, dekapite edilerek açıldı. Erişkin, yavru ve yenidoğanların sürrenal bezleri çıkarıldı ve fiksasyonun tam olması için bezler ortadan ikiye bölündü. Gebe kobaylardan ise fötüsler çıkarıldı. Fötüslerin de batını açılarak sürrenal bezleri alındı. Her bir grup için her denekten sürrenal bezlerin her ikisi de çıkarıldı. Sağ sürrenal bezler Bouin solüsyonu (pikrik asit, formalin, asetik asit) ile 48-50 saat ^{85,86}, sol sürrenal bezler kromafin reaksiyon için kullanılan Orth solüsyonu (potasyum dikromat, sodyum sülfat, formalin) ile 36-40 saat ⁸⁶ süreyle fiks edildi. Histolojik takip alkol ile yapılarak parafin bloklar elde edildi.

Parafin bloklardan alınan 4-6 mikronluk kesitlere,

-Genel histolojik yapıyı belirlemek amacıyla Hematoksilin-Eozin (H-E) ^{85,86} ve Heidenhain'ın "AZAN" ⁸⁵ boyama yöntemleri,

-Glikoproteinleri saptayabilmek amacıyla Periyodik Asit Schiff (PAS) reaksiyonu ^{85,86},

-Mitokondriyonları belirleyebilmek amacıyla Heidenhain'ın Demirli Hematoksilin boyama yöntemi ^{85,86},

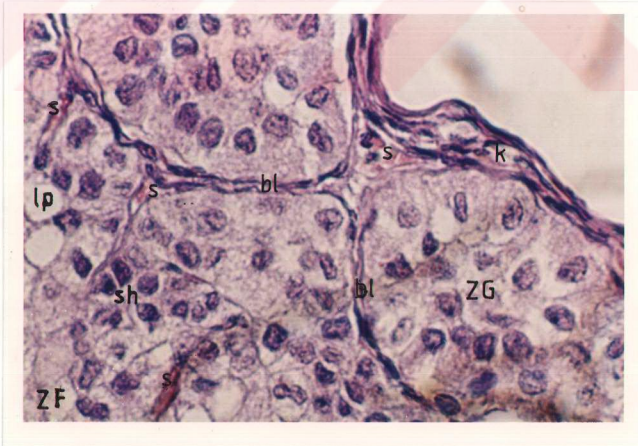
-Sürrenal bez medullasını ayırdedebilmek amacı ile, kromafin reaksiyon  zerine H-E boyama yöntemi 4,85,86 uygulandı.

Kanada balsamı ve permount ile kapatılan preparasyonların Olympus BH-2 marka fotomikroskopa mikrofotografı alındı.

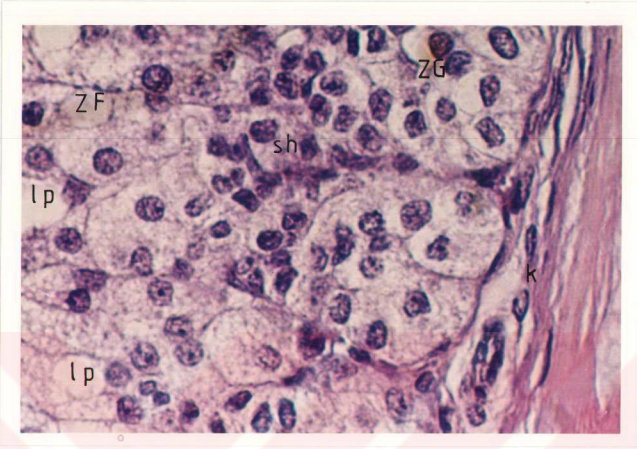
BULGULAR

Hematoksilin-Eozin (H-E) Boyama Yöntemi

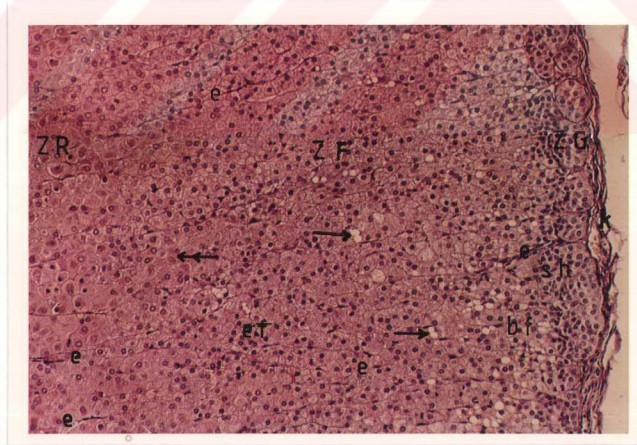
H-E boyama yöntemi ile erişkin kobay böbreküstü bezinin kapsülası, genelde birbirini üzerine konsantrik tertiplenmiş birkaç sıra kollagen lif demetinden ve çoğunluğunu fibrositlerin oluşturduğu bağ dokusu hücrelerinden yapılmış olarak görüldü. Bu hücreler kapsülanın bez dokusuna yakın bölümünde daha boldu, ayrıca bu bölümlerde bağ dokusu lifleri de oldukça seyrek. Buradaki hücrelerin çoğunluğunu mekik biçimi veya toparlak, mononükleer hücreler oluşturmaktaydı. Bu bölümlerde damar kesitlerine de sık rastlandı. Kapsülanın bu genel yapısında ayrıca yer yer sinir kesitleri, hatta ganglion hücreleri de izlendi (Şekil 1,2,35). Küçük büyütmelemlerle, sürrenal bez korteksi kapsülanın altındaki periferik bölümlerde daha çok hematoksilin renginde ve açık boyanmış hücrelerden, medullaya yakın bölümlerde ise eozinle boyanmış hücrelerden yapılmış olarak görüldü. Böyle eozinofil hücrelerin oluşturduğu korteks katı, bazofil açık renk hücrelerin oluşturduğu korteks katına oranla daha kalın yapıdaydı (Şekil 3).



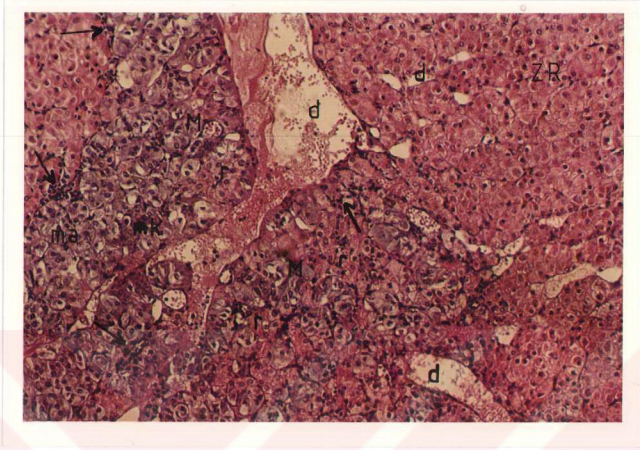
Şekil 1. Erişkin kobay sürrenal korteksi. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; k, kapsüla; bl, bağ dokusu lifi; s, sinüzoid kapiller; lp, lipid damlası; sh, sık hücreli bölüm. H-E x550



Şekil 2. Erişkin sürrenal korteksi. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; k, kapsüla; sh, sık hücreli bölüm; lp, lipid damlası. H-E $\times 550$



Şekil 3. Erişkin sürrenal korteksi. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; bf, bazofil fasikülata katı; ef, eozinofil fasikülata katı; ZR, zona retikularis; k, kapsüla; sh, sık hücreli bölüm; e, endotel hücresi; tek okla işaretli olan, lipid damlası; çift okla işaretli olan, sitoplazmik materyali nükleus çevresinde toplanmış fasikülata hücresi. H-E $\times 150$



Şekil 4. Erişkin sürrenal bezi. M, medulla; ZR, zona retikularis; d, damar; kh, kortex-medulla sınırındaki küçük hücreli bölüm; ma, açık renk medulla hücresi; mk, koyu renk medulla hücresi; r, medullaya sarkmış retikularis hücreleri. H-E x150

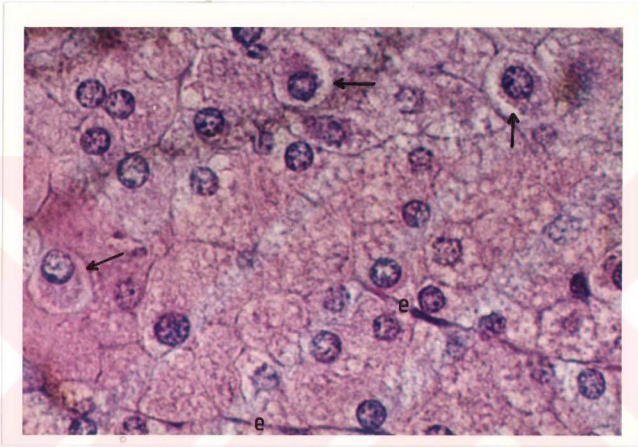
Medulla ise bazofil sitoplazmalı hücrelerden oluşuyordu. Ancak yer yer bu hücreler arasında eozinofil sitoplazmalı korteks hücrelerine rastlandı (Şekil 4).

Kortekste salgı hücrelerinin düzenine göre kapsülün hemen altında globüler yapısı ile zona glomerulozayı, giderek medullaya doğru ışınal düzeniyle zona fasikülatayı ve medulla bitişiğinde ağıs yapısıyla zona retikularisi ayırt etmek olası idi (Şekil 1-7).

Korteks hücreleri oldukça sıkı tertiplenmişti ve endokrin bezin alışılmış kapillerlerini bu hücreler arasında görmek çoğu kere zor oldu. Çoğunlukla kapillerlerin lümeni görülemedi. Ancak yassı endotel hücreleri, kapillerlerin varlığını belirliyordu (Şekil 3,5). Belirgin damar yapılarına ise zona retikularisin medullaya yakın derin bölümlerinde ve medullada rastlandı (Şekil 4,6,7).

Erişkin kobyayda, kapsülün altındaki ilk korteks katı olan zona glomeruloza, globüler tertiplenmiş açık bazofil hücre yumakları şeklinde belirgin olarak görüldü. İnce

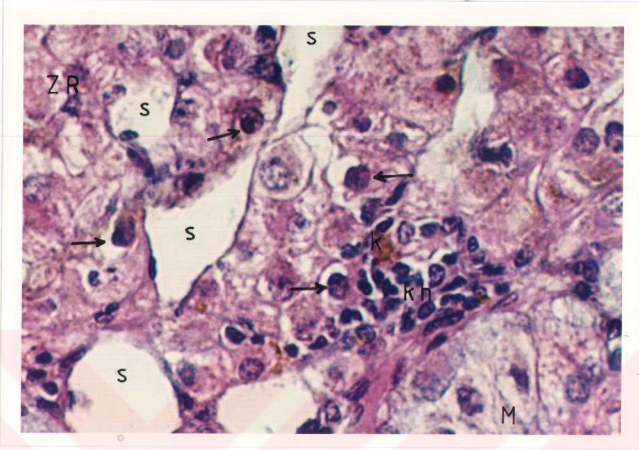
bağ dokusu lifleriyle kuşatılmış olan hücre yumakları çevresinde yer yer kapillerler izlendi. Bu kattaki hücreler genelde toparlak şekilli ve açık renk sitoplazmalı idi. Sitoplazmada küçük vakuoler yapılar görüldü. Nükleuslar da hücre şekline uygun olarak toparlakça ve dağınık kromatinli olup birkaç nükleolus içeriyordu (Şekil 1-3).



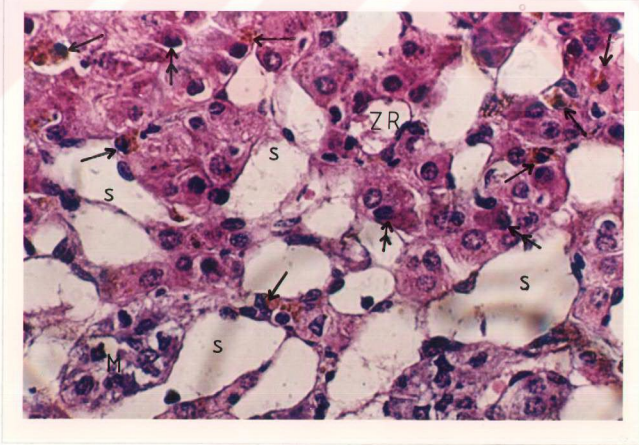
Şekil 5. Erişkin sürrenal korteksinin zona fasikülatası. Tek okla işaretli olan, homojen ince vakuoler sitoplazmalı zona fasikülatası hücreleri arasında bulunan ve sitoplazmik materyali nükleus çevresinde toplanmış olan fasikülatası hücresi; e, endotel hücresi. H-E x550

Genelde hücre yapısı ve kordonlar şeklindeki düzeni ile zona fasikülatası diğer katlardan belirgin olarak ayrılabilirdi. Zona glomerulozanın altında yer alan fasikülatası tabakası kobayda da medullaya doğru ışınsal düzenlenmiş hücre kordonlarından oluşuyordu. Bu kattaki salgı hücrelerinin sitoplazması zona glomeruloza yakınında açık renk ve hafif bazofil olmasına karşın zona retikularise doğru giderek eozinofil yapı kazanıyordu (Şekil 2,3,5).

Zona fasikülatasının glomeruloza katına bitişik dar bir bölümünde sitoplazmaları yoğun, nükleusları kromatinden zengin olan ve kümeler oluşturan küçük hücreler izlendi (Şekil 1-3).



Şekil 6. Erişkin sürrenal bezi. M, medulla; ZR, zona retikularis; s, sinüzoid kapiller; kh, küçük hücreli bölüm; k, kahverengi hücre; tek okla işaretli olan, zona retikularisin koyu hücreleri. H-E x550



Şekil 7. Erişkin sürrenal bezi. M, medulla; ZR, zona retikularis; s, sinüzoid kapiller; tek okla işaretli olan, kahverengi sitoplazmalı hücre; çift okla işaretli olan, koyu retikularis hücresi. H-E x500

Kordonlar şeklinde düzenlenmiş olan zona fasikülatâ hücreleri, zona glomeruloza hücrelerinden hafifçe büyük, fakat onlar gibi toparlak şekilli ve açık renk sitoplazmalıydı. Bu hücrelerin sitoplazması zona glomeruloza tarafında bazofildi ve zona glomeruloza hücrelerine oranla daha bol vakuol içeriyordu. Bu bölümdeki hücrelerin çoğu, sitoplazmalarında iri vakuoller içerdikleri için, H-E boyama yöntemiyle alışımlı yağ hücresi görünümünü yansıtıyordu (Şekil 1-3).

Zona fasikülatânın zona retikularise yakın bölümündeki parankim hücrelerinin sitoplazması ise eozinofildi. Bu hücreler ince vakuollü veya eozinle boyanmış granüler görünümde idi. İri vakuoller içeren hücelere tek tük rastlandı. Bu bölümde bazı hücrelerin sitoplazması, homojen olarak ince granüler yapıda eozinofil materyal ile dolu izlenirken, bazı hücrelerin eozinofil sitoplazmik materyalinin nükleus çevresinde toplandığı görüldü. Böylece zona fasikülatânın bu derin kısımlarında, periferi boş görülen ve nükleus çevresinde toplanmış eozinofil materyal içeren hücrelerle, sitoplazması tümüyle eozinofil materyal ile dolu olan hücreler olmak üzere farklı görünümde iki tip hücre saptandı (Şekil 3,5).

Zona retikularis, medulla bitişiğinde, bazan birbirleriyle anastomozlaşan hücre kordonlarından bazan da düzensiz hücre kümelerinden oluşmuş, oldukça kalın yapısıyla ayırdedildi. Ayrıca bu katta kapiller kesitleri daha geniş ve belirgindi. Bu zonun salgı hücreleri, yapı ve boyanma yönünden zona fasikülatânın eozinofil hücreli bölümüne benziyordu. Ancak sitoplazmaları daha koyu eozinofildi. Medullaya doğru gittikçe sayısı artan, küçük ve koyu nükleuslu, koyu eozinofil sitoplazmik materyali nükleus çevresinde toplanmış hücreler görüldü. Ayrıca zona retikularisteki bu açık ve koyu görülen iki farklı salgı hücresinin yanısıra, bunların arasında ve özellikle damarlar çevresinde H-E boyama yöntemiyle sitoplazması diffüz veya granüler kahverengi izlenen, bazan toparlak, bazan oval, hatta bazan uzantılı yapıda hücelere de rastlandı. Zona retikulariste yer yer görülen bu hücelere, tek tük de olsa zona fasikülatânın derindeki hücreleri arasında da rastlamak olası idi (Şekil 6,7).

Medulla genelde iri, toparlak şekilli ve bazofil sitoplazmalı hücrelerden oluşan küme ve kordonlardan yapılmış olarak görüldü. Bu hücreler arasında kan damarları yer almaktaydı. Hücrelerden bazıları çok az bazofil materyal içeren sitoplazmaları ile açık renkte , bazıları yoğun bazofil materyal içeren sitoplazmaları ile koyu renkte , bazıları ise bu ikisi arasında bir yapıda izlendi. Bu hücreler arasında yer yer eozinofil sitoplazmalı zona retikularis hücrelerine de rastlandı (Şekil 4,6,7).

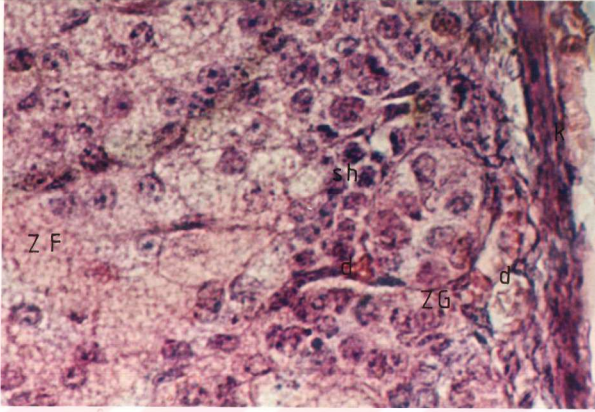
Korteks-medulla sınırında ve medullar hücre kümeleri çevresinde çoğu kere bol hücreli bir yapı gözlemlendi. Buradaki hücreler salgı hücrelerinden küçük ve farklı yapıda olup, sitoplazmaları H-E boyama yöntemi ile belirgin bir yapısal özellik göstermiyordu. Ancak bu hücrelerden bazılarının nükleusları ufak ve sık kromatinli, bazılarının nükleusları ise iri, toparlak veya oval şekilli ve dağınık kromatinli olarak görüldü (Şekil 4,6,46).

Böbreküstü bezinin doğumdan sonraki gelişimi, 24 saatlik yenidoğan ve 3 haftalık puberte öncesi yavru kobayda incelendi.

Üç haftalık kobayın bez kapsülası erişkinde olduğu gibi kollagen lifler ve bağ dokusu hücrelerinden oluşuyordu. Bu kapsülada da periferik bölüm daha çok lifli, bez dokusuna yakın bölüm hücreden zengin olarak görüldü. Erişkinde olduğu gibi, kapsülada damar ve sinir kesitleri vardı. Yer yer kapsüladan bez dokusu içine ilerleyen bağ dokusu bölmeler izlendi. Ayrıca bez yakınında iri ganglionlar ile periferik sinir kesitleri de görüldü. Bu ganglionlarda, belirgin olarak iki tür hücre saptanabildi. Bunlardan bir türü iri ve koyu bazofil sitoplazmalı ganglion hücreleri, diğeri ise daha ufak ve açık bazofil sitoplazmalı hücrelerdi. Böyle ganglionların sürrenal beze çok yakın olduğu bölümlerde, bez kapsülası oldukça dağınıktı. Kapsülanın bu kısımlarından sürrenal bez parankimasi içine ilerleyen bağ dokusu bölmelerde, bez yakınındaki ganglionlarda saptanan hücreleri görmek olası idi (Şekil 8-10).

Üç haftalık kobay sürrenal bezinin zona glomeruloza hücreleri, zona fasikülata hücrelerinden daha küçüktü. Ayrıca sitoplazmalarında vakuoler yapılar daha belirsizdi.

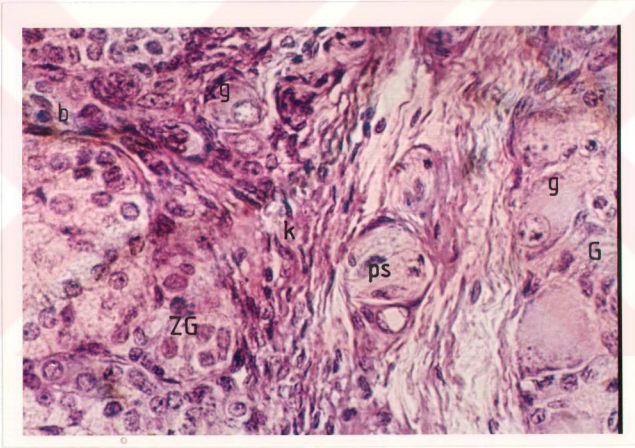
Erişkinde izlenen, zona glomeruloza ile zona fasikülata arasındaki sık hücreli bölüm, 3 haftalık kobayda da vardı (Şekil 8).



Şekil 8. Üç haftalık kobay sürrenal bezi. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; k, kapsüla; sh, sık hücreli bölüm; d, damar. H-E x550

Üç haftalık kobayda zona fasikülata, salgı hücrelerinin ve damarlarının düzeni yönünden erişkinde benzer yapıdaydı. Periferik zona fasikülata hücreleri, zona glomerulozaya oranla sitoplazmalarında daha bol vakuol içermeleri nedeniyle, daha açık renkte görüldü. Ancak 3 haftalık kobayın zona fasikülatasında, erişkinde gözlenen bir hücreyi dolduracak kadar iri vakuoller çoğu kere görülemedi veya çok nadir olarak bazı kesitlerde tek tük izlenebildi. Ayrıca 3 haftalık kobay sürrenal bezinde zona fasikülatanın zona retikularise komşu salgı hücreleri, erişkinden farklı olarak tek tipti ve hepsinin sitoplazması homojen olarak granüler veya ince vakuollü yapıda izlendi (Şekil 8,11).

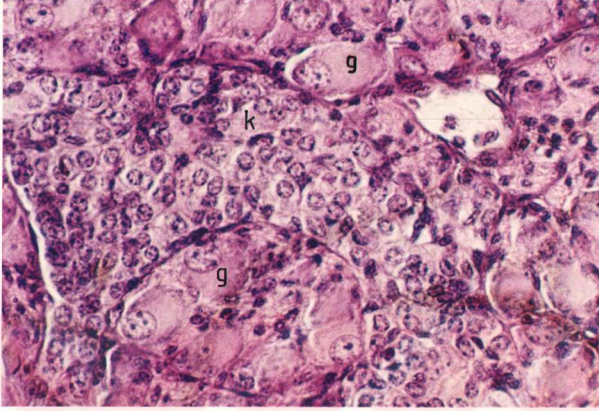
Zona retikularis ise sitoplazmasında az vakuol, fazla eozinofil materyal içeren iri salgı hücrelerinin oluşturduğu hücre kümelerinden ve birbirini çaprazlayan kısa hücre kordonlarından yapılmış görüldü. Yer yer bu hücre grupları medullaya da giriyordu. Erişkinde izlenen koyu retikularis hücreleri burada görülemedi. Zona retikularisin böyle sıkı düzenlenmiş salgı hücreleri arasında erişkinde izlenen belirgin kapillerler yerine, erişkin zona fasikülatasında görülenlere benzer lümenleri çok dar kapillerler vardı (Şekil 11,12).



Şekil 9. Üç haftalık kobay sürrenal bezi. ZG, zona glomeruloza; k, bez kapsülü, G, ganglion; g, ganglion hücresi; ps, periferik sinir kesiti; b, bağ dokusu bölme. H-E x500

Üç haftalık kobayın ne zona fasikülatasında ne de zona retikularisinde erişkinde izlenen kahverengi granüllü hücrelere rastlanamadı.

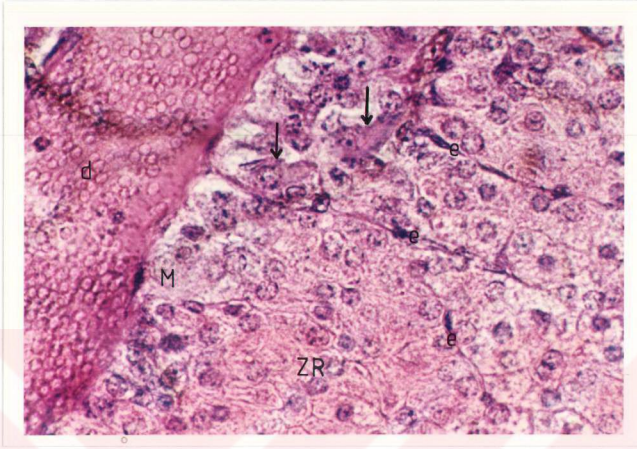
Ancak erişkin sürrenal bezinde medulla ile korteks arasında izlenen bol ve küçük hücreli bölüm, 3 haftalık kobayda da vardı (Şekil 11).



Şekil 10. Üç haftalık kobay sürrenal bezi yakınındaki ganglion. g, ganglion hücresi; k, ganglionda yer alan açık renk sitoplazmalı küçük hücreler. H-E x500



Şekil 11. Üç haftalık kobay sürrenal bezi. M, medulla; ZR, zona retikularis; ZF, zona fasikülata; d, vena sentralis olası damar; kh, küçük hücreli bölüm; r, medullaya sarkan retikularis hücreleri. H-E x150

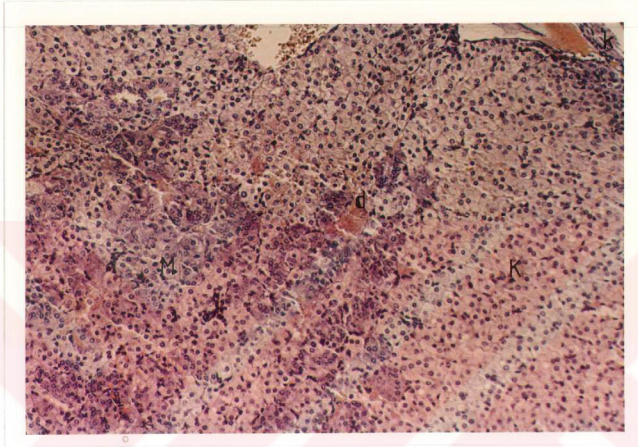


Şekil 12. Üç haftalık kobay sürrenal bezi. M, medulla; ZR, zona retikularis; d, damar; e, endotel hücreleri; tek okla işaretli olan, ganglion hücresi. H-E x500

Üç haftalık kobayın sürrenal bez medullası genelde az kromatinli nükleusu olan, açık bazofil sitoplazmalı ve toparlak şekilli hücrelerden yapılmıştı. Genelde aynı yapıda izlenen bu hücreler arasında tek tük, sitoplazması daha koyu bazofil olan hücreler görüldü. Ayrıca çok seyrek olarak, nükleusu medullanın diğer parankim hücrelerinininkinden çok daha iri olan, koyu bazofil sitoplazmalı ganglion hücrelerine de rastlandı. Genel yapısı böyle olan medulla hücreleri arasında korteksten sarkan eozinofil sitoplazmalı zona retikularis hücreleri ile kapiller ve geniş çaplı, vena sentralis olası damar kesitleri de yer alıyordu (Şekil 11,12).

H-E boyama yöntemiyle yenidoğan kobayın böbreküstü bezinde küçük büyütmelemlerle, medullar hücre grupları korteks hücreleri arasında dağınık olarak görüldü. Hatta bazan, medullada olması gereken ganglion hücreleri kortekste, zona glomerulozaya yakın zona fasikülata bölümünde dahi izlendi. Böyle kesitlerde periferine doğru uzanan bir

hücre sütunu, ganglion hücrelerinin organın yüzeyine bağlandığı izlenimini veriyordu (Şekil 13,14).

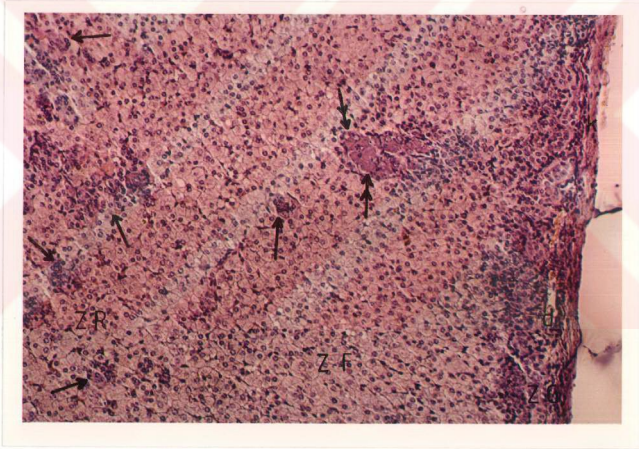


Şekil 13. Yenidoğan sürrenal bezi. K, korteks; M, medulla; k, kapsüla; d, damar. H-E x150

Ayrıca yenidoğan sürrenal bezinde kapiller damarlar oldukça bol izlendi. Kapsülada, zona glomerulozada, zona retikulariste ve medullada oldukça geniş çaplı, bol kapiller damar kesitleri görüldü. Ancak zona fasikülatada kapillerlerin lümeni genellikle dardı (Şekil 15-17). Yenidoğan sürrenal bezinde kapsüla yine bağ dokusu yapısındaydı. Ancak erişkine oranla bağ dokusu lif demetleri daha ince idi. Kapsüla tümüyle daha ince yapıda görüldü (Şekil 14,15).

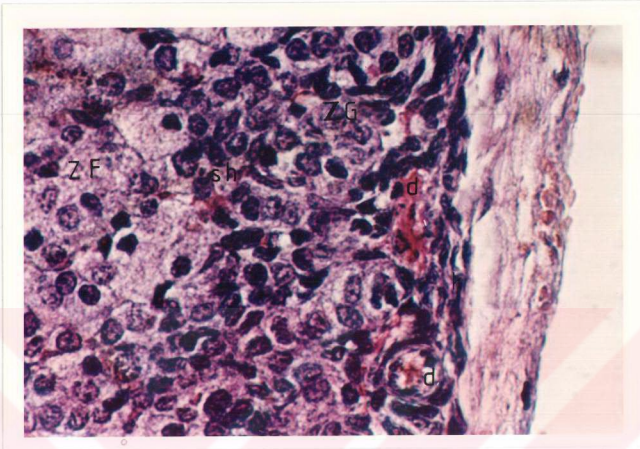
Yenidoğanda zona glomeruloza genelde globüler hücre kümelerinden yapılmıştı. Toparlak şekilli hücrelerin nükleusları da hücre şekline uygun olarak toparlaktı. Sitoplazmaları hafifçe bazofil ve ince vakuollü yapıdaydı. Zona fasikülata katı, hem hücrelerinin birbirine paralel ve ışınal düzenlenen genel yapısı ile hem de salgı hücrelerinin daha iri, sitoplazmalarının daha eozinofil ve vakuollü olmasıyla zona

glomerulozadan ayrılabilirdi. Zona fasikülata ile zona glomeruloza arasında bol ve küçük hücreli bir bölüm görüldü. Korteksteki vakuollü hücrelerin, medullaya doğru hücre grupları ve kısa hücre kordonları yaparak uzandığı ve yer yer de medulla içerisine sokulduğu saptandı. Seyrek olarak, korteksin bu vakuollü hücrelerinin bazılarında iri bir yağ kitlesini anımsatan vakuoler yapılar görüldü. Medulla yakınında veya medullar hücre kümelerinin arasında bulunan, hücre gruplarının düzeniyle erişkin sürrenal korteksinin retikularis katını anımsatan hücrelerin, yapı ve boyanma yönünden zona fasikülata hücrelerinden bir ayrıcalığı yoktu (Şekil 14-17).

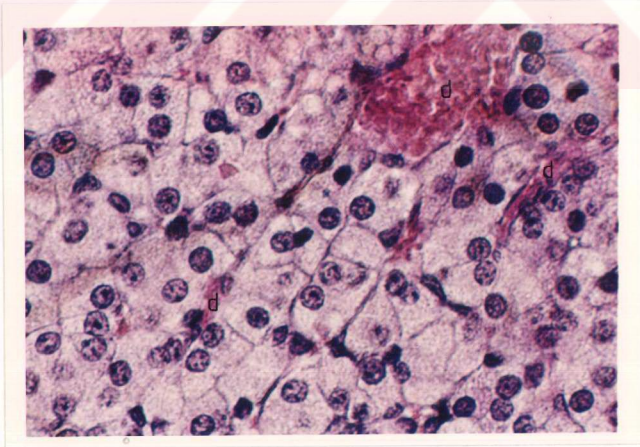


Şekil 14. Yenidoğan sürrenali. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; ZR, zona retikularis; k, kapsül; d, damar; tek okla işaretli olan, medulla hücresi; çift okla işaretli olan, ganglion hücresi. H-E x150

Yenidoğanda, korteks hücreleri ile birbirine karışmış görünümde olan medullanın hücreleri bazofil sitoplazmalı ve toparlak şekilli olup, genelde tek nükleuslu idi. Bu hücrelerden bazıları, diğerlerinden daha büyüktü ve yoğun sitoplazmaları ile ganglion hücrelerini anımsatıyordu. Ganglion hücresi olası bu hücreler, çoğu kere korteks hücreleri arasında ve bezin periferik bölümlerinde kümeler yapıyordu.

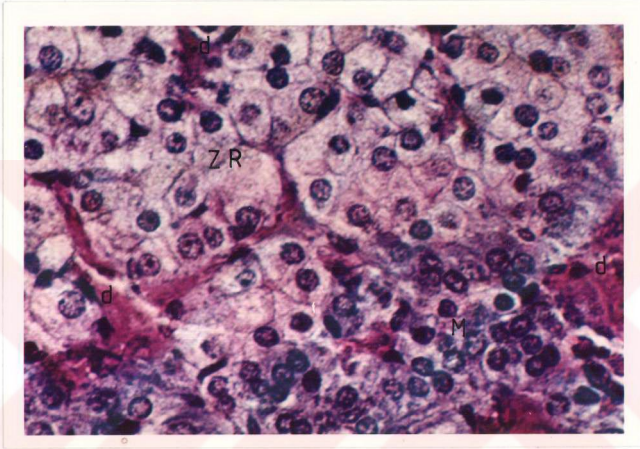


Şekil 15. Yenidoğan sürrenal korteksi. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; k, kapsüla; d, damar; sh, sık hücreli bölüm. H-E x500



Şekil 16. Yenidoğan sürrenal bezinin zona fasikülata. d, damar. H-E x500

Erişkin kobay sürrenal bezinde izlenen medullanın santral yerleşimi, yenidoğan kobayda izlenemedi. Bazofil sitoplazmalı medulla hücreleri, korteksin salgı hücreleri arasında dağınıktı (Şekil 13,14,17).

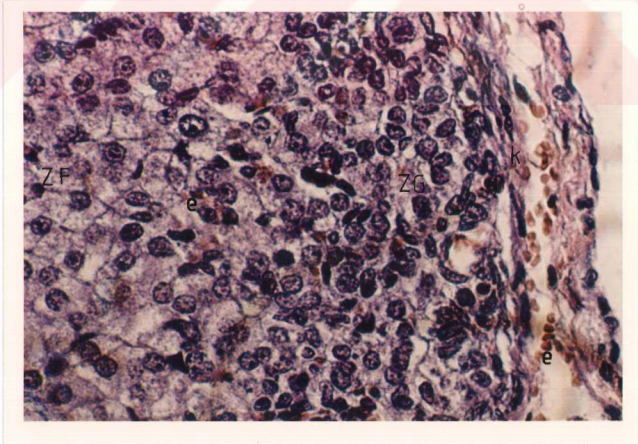


Şekil 17. Yenidoğan sürrenal bezi. ZR, zona retikülaris; M, medulla; d, damar. H-E x500

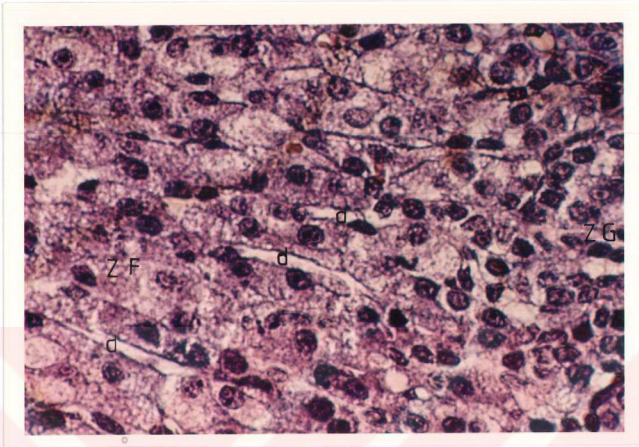
Doğuma yakın 60-63 günlük fötüsün sürrenal bezinde kapsüla oldukça ince ve bol damarlı yapıda görüldü. Böylece kapsüla çoğu kere iki sıra, bazan da daha fazla kollagen lif demetlerinden ve bağ dokusunun hücrelerinden oluşmuştu. Kapsülanın erişkinde izlenen periferde lifli, zona glomerulozaya yakın bölümünde hücreden zengin yapısı fötüsde görülemedi (Şekil 18).

Fötal 60.-63. günlerde sürrenal bezin korteksi, kapsülanın hemen altında genelde bol hücreliydi ve yer yer 3-5 hücreden oluşmuş hücre grupları gözlemlendi. Özellikle bu katta, bazofil sitoplazmalı sık hücreler arasında mitoz figürlerine rastlandı. Bunun altında hücre kordonlarının ışınal düzeni ile fasikülata katı izlendi. Böylece zona fasikülata

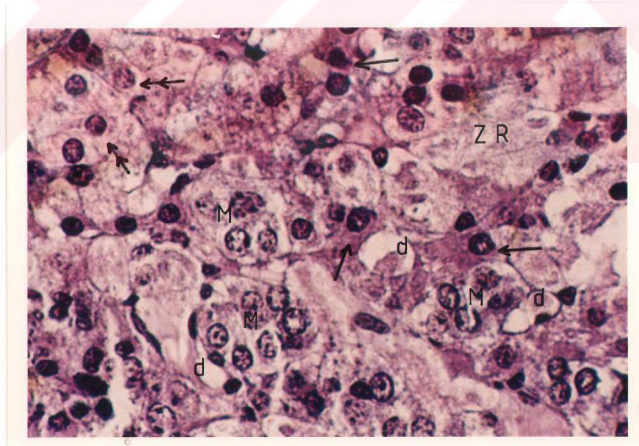
lümenleri belirgin sık kapillerler ve bunların arasında hücre kordonları veya kümeleri görüldü. Bu kattaki toparlak şekilli hücrelerin sitoplazması eozinofil ve vakuoler yapıdaydı. Kapiller lümenleri ise erişkin ve 3 haftalık yavru kobayın sürrenal bezinde görülene oranla daha belirgin ve geni ti. Giderek hücre kordonlarının ı ınsal düzeni yerini hücre kümelerine bırakıyordu. Zona retikülaris olası bu bölümlerde parankim hücrelerinden bazıları zona fasikülata hücreleri gibi açık renk sitoplazmalı iri hücreler görünümünde izlenirken, bazıları daha yoğun sitoplazmalı görüldü ( ekil 18-21).Küçük büyütmelerle, 60-63 günlük fötüsün böbreküstü bezinde genelde bazofil sitoplazmalı hücrelerden olu mu , bazan korteksin apikal bölümlerine kadar uzanan, dağınık ve düzensiz bir medulla yapısı izlendi. Sürrenal bezin medullar bölümünde, korteksin kapiller damarlarından daha geniş çaplı damarlar görüldü. Medulla hücreleri de bazofil sitoplazmalarıyla ve veziküler n kleuslarıyla korteks hücrelerinden belirgin olarak ayrıldı ( ekil 20,21).



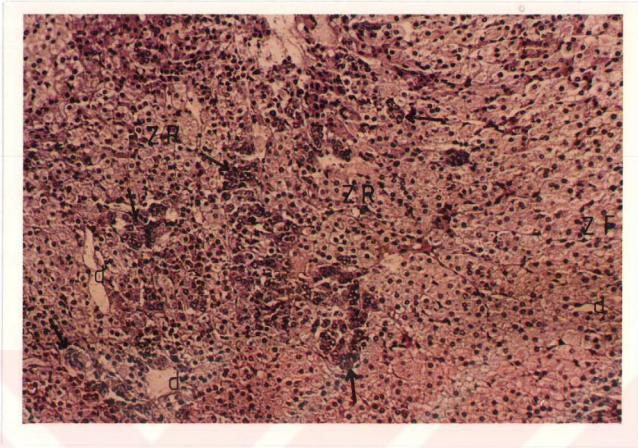
Şekil 18.60-63 günlük fötüs sürrenal bezi. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; k, kapsüla; e, eritrosit. H-E x500



Şekil 19.60-63 günlük fötüs sürrenali. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; d, damar. H-E x500

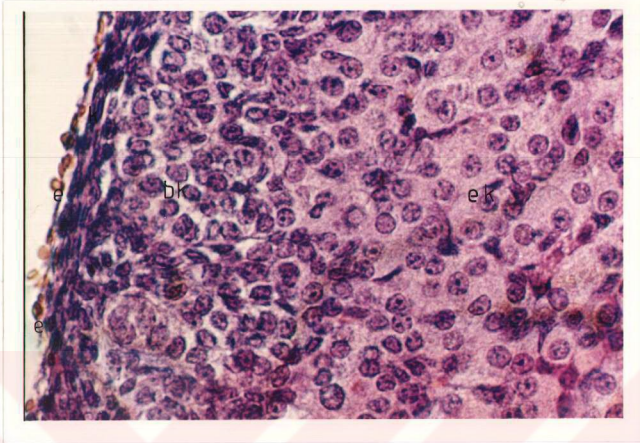


Şekil 20.60-63 günlük fötüs sürrenal bezi. M, medullar hücre kümesi; ZR, zona retikularis; d, damar; tek okla işaretli olan, koyu eoziyofil hücre; çift okla işaretli olan, açık renk hücre. H-E x500

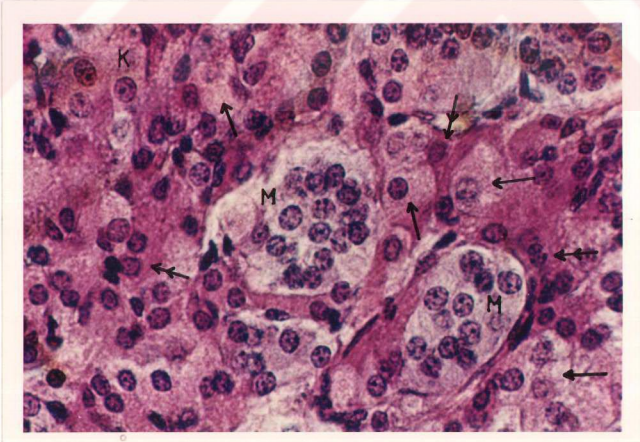


Şekil 21.60-63 günlük fötüs sürrenal bezi. ZF, zona fasikülat; ZR, zona retikülaris; d, damar; tek okla işaretli olan, medullar hücre kümesi. H-E x150

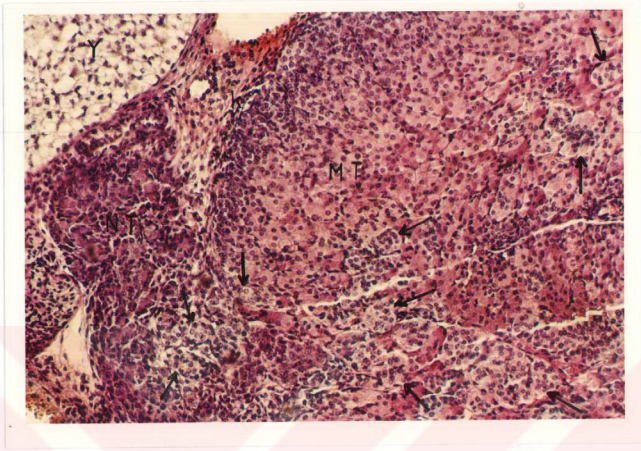
Fötal 32.-35. günler arasında kobay sürrenal bez taslağının çevresindeki kapsüla oldukça ince, bol hücreli ve damarlı yapıdaydı. Bağ dokusu lifleri çok ince ve seyrekli (Şekil 22). Otuziki-otuzbeş günlük fötüsde, sürrenal bezin mezodermal korteks taslağını oluşturan hücreler genelde iri ve toparlak şekilli olup, bu hücrelerden kapsülaya yakın olanlar oldukça sıkı düzenlenmişti. Bu hücrelerden bazıları globüler yapılar oluşturuyordu. Santrale doğru giderek hücreler daha iri, eozinofil ve ince vakuoler sitoplazmalı veya yoğun eozinofil sitoplazmalı bir yapıda görüldü. Yoğun eozinofil sitoplazmalı hücreler, daha açık eozinofil ve ince vakuoler sitoplazmalı hücreler arasında dağılmıştı. Böylece retiküler bir yapı gözleniyordu. Çoğu kere bu eozinofil sitoplazmalı hücrelerin, açık renk bazofil sitoplazmalı iri hücre gruplarını kuşattığı görüldü (Şekil 22-24).



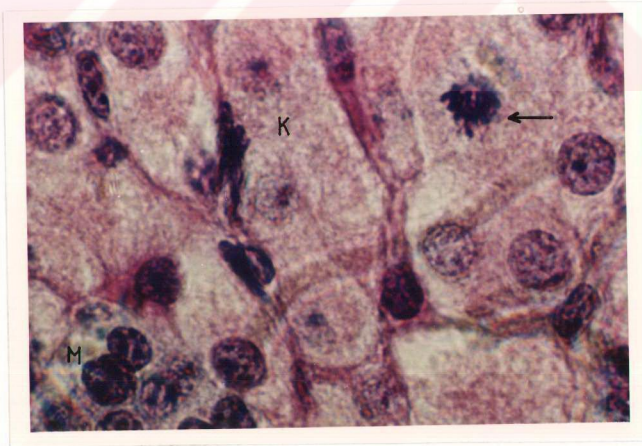
Şekil 22. 32-35 günlük fötüsün sürrenal korteks taslağı, bk, bazofil korteks bölümü; ek, eozinofil korteks bölümü; k, kapsula; e, eritrosit. H-E x500



Şekil 23. 32-35 günlük fötüsün sürrenal bez taslağı. M, Medullar hücre kümesi; K, korteks; tek okla işaretli olan, açık renk korteks hücresi; çift okla işaretli olan, koyu eozinofil korteks hücresi. H-E x500



Şekil 24. 32-35 günlük fötüsün sürrenal bez taslağı. MT, mezodermal taslak, NT, nöroektodermal taslak; Y, yağ dokusu; k, bez kapsülası; tek okla işaretli olan, medullar hücre kümesi. H-E x150



Şekil 25. 23-35 günlük fötüsün sürrenal bez taslağı. K, korteks; M, medullar hücre kümesi; tek okla işaretli olan, mitozaya giden korteks hücresi. H-E x1350

Bu sürrenal korteks taslağı komşuluğunda, yer yer kapsülası sürrenal bez kapsülası ile karışan, iri ve bazofil sitoplazmalı hücrelerden oluşan nöroektodermal medulla taslağı yer alıyordu. Bazı kesitlerde bu medulla taslağından kaynaklanan hücrelerin, sürrenal korteks taslağı hücreleri arasına karıştığı ve bez içinde bazofil sitoplazmalı hücrelerle devam ettiği izlendi. Bu iki taslak çevresinde, mezenşim hücrelerinden değişen yağ dokusu görüldü. Yanyana duran her iki taslağın hücrelerinde de mitoz figürlerine rastlandı (Şekil 24,25).

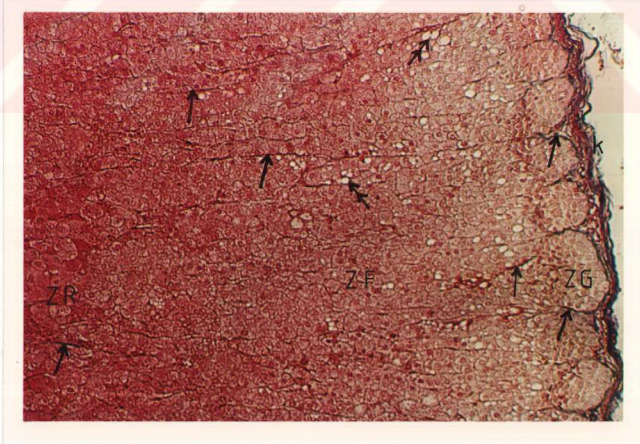
"AZAN" Boyama Yöntemi

Preparasyonlarımızda bağ dokusu liflerini belirleyebilmek amacıyla kullanılan AZAN boyama yöntemiyle kollagen lifler mavi renkte boyandı.

Erişkin kobayın sürrenal bez kapsülası, periferik kısmında bağ dokusu liflerinden zengin, korteks hücrelerine yakın bölümünde ise bol hücreli ve damarlı olarak görüldü. AZAN boyama yöntemiyle, kapsüla ve kapsüladan korteks hücreleri arasına sokulup medullaya doğru ilerleyen bağ dokusu bölmeler, mavi renkte izlendi. Ayrıca zona glomerulozadaki parankimal hücre yumaklarının çevresinde de mavi renkte bağ dokusu lifleri belirgin olarak görüldü. Zona fasikülatada ise hücre kordonları arasındaki kapillerler çevresinde yer alan bağ dokusu lifleri, zona glomerulozaya yakın bölümlerde belirgin olmasına karşın, fasikülatanın derin bölümlerinde belirsizleşti. Zona retikülariste yer alan kısmen geniş kapiller çevresinde ise bağ dokusunun mavi renkli lifleri yine belirginleştiler. Zona retikülariste, fasikülatada tabakasının kapillerlerine benzer damarlar yanında daha geniş çaplı damarlar da bol olarak görüldü. Medullada ise parankim hücresi kümelerinin ve damarların çevresinde mavi renkte bağ dokusu lifleri izlendi. Medulladaki geniş çaplı damarlar çevresinde yer alan bağ dokusu lifleri daha belirgindi (Şekil 26-28).

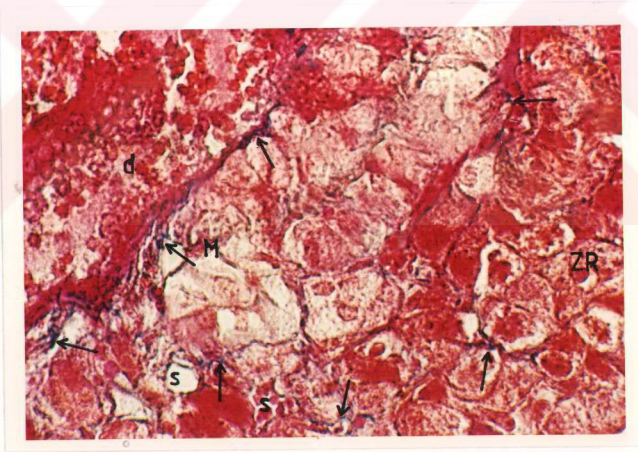


Şekil 26.Erişkin sürrenal korteksi. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; k, kapsüla; d, damar; b, bağ dokusu bölme; tek okla işaretlenen, bağ dokusu lifi; çift okla işaretlenen, lipid damlası. AZAN x150



Şekil 27.Erişkin sürrenal korteksi. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; ZR, zona retikularis; k, kapsüla; tek okla işaretli olan, bağ dokusu lifi; çift okla işaretli olan, lipid damlası. AZAN x150

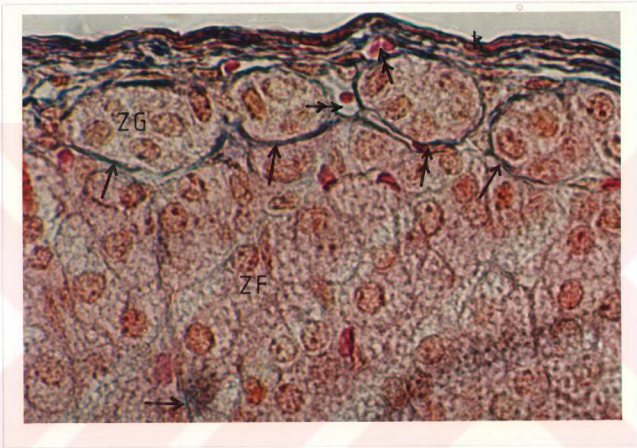
AZAN boyama yöntemiyle erişkin sürrenal bezinin parankim hücrelerinde, karışımındaki boyalara özgü bir boyanma görülemedi. Hem korteksin hem de medullanın hücreleri aynı renkte, sarı-kırmızı tonlarında boyandılar. Korteksin periferinden derin kısımlarına doğru ilerledikçe parankim hücrelerinin sitoplazması koyulaştı. Böylece korteksin ilk katı olan zona glomerulozadaki hücrelerin sitoplazması açık sarı renkte görüldü. Zona fasikülatanın periferik kısmındaki hücrelerin sitoplazması açık sarı renkte ve vakuoler yapıda idi. Bu katta bazan iri bir vakuolün tüm hücreyi doldurmuş olduğu görüldü. Zona retikularise doğru gittikçe fasikülate hücrelerinin sitoplazması biraz daha yoğunlaşmış olarak kırmızı tonlarında izlendi. Zona retikularisin hücreleri daha koyu sitoplazmaları ile belirtiler. Medulla hücreleri ise pembe-sarı tonlarında izlendi (Şekil 26-28).



Şekil 28. Erişkin sürrenal bezi. M, medulla; ZR, zona retikularis; d, büyük damar; s, sinüzoid kapiller; tek okla işaretli olan, bağ dokusu lifi. AZAN x500

Üç haftalık kobayın sürrenal bezi de, AZAN boyama yöntemiyle erişkindeki gibi izlendi. Ancak kapsüladan medullaya doğru ilerleyen kalın bağ dokusu bölmeler yerine,

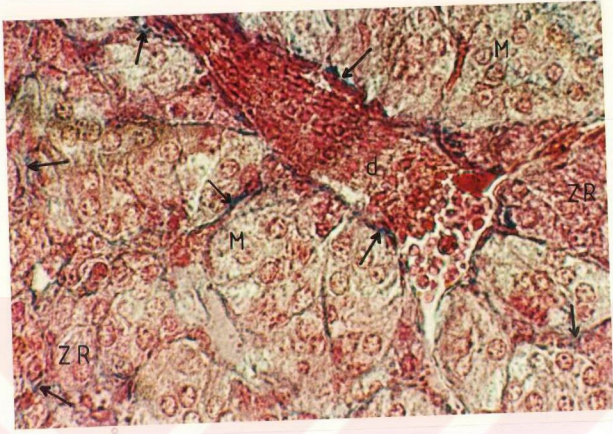
daha ince lifler gözlemlendi. Mavi renkteki bağ dokusu lifleri kapsülada ve medulladaki geniş damarların duvarında oldukça belirgindi. Zona glomerulozada hücre kümeleri çevresinde, zona fasikülatada ışınal ve zona retikulariste düzensiz görünümdeki kapillerlerin duvarında, medullada ise hücre kümeleri ile damarlar çevresinde daha ince mavi lifler seçildi (Şekil 29,30).



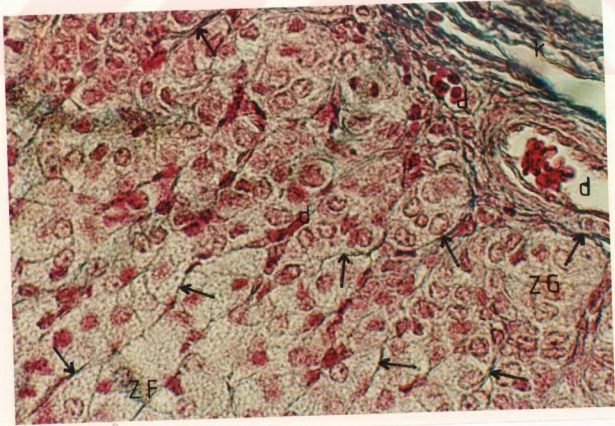
Şekil 29. Üç haftalık kobay sürrenal korteksi. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülatada; k, kapsül; tek okla işaretli olan, bağ dokusu lifi; çift okla işaretli olan, damar. AZAN x500

Yenidoğan kobayın sürrenal bezinin salgı hücreleri de sarı-kırmızı renkte belirdiler. Genelde korteks hücreleri periferde açık renkli, medullaya doğru ise daha koyu renkliydi. Medulla hücreleri açık renkte izlendi. Hücreler düzenleri yönünden H-E ile izlenen yapıda görüldü. AZAN boyama yöntemiyle yenidoğan kobayda izlenen en belirgin özellik, bağ dokusu liflerinin oldukça ince demetler oluşturması idi (Şekil 31,32).

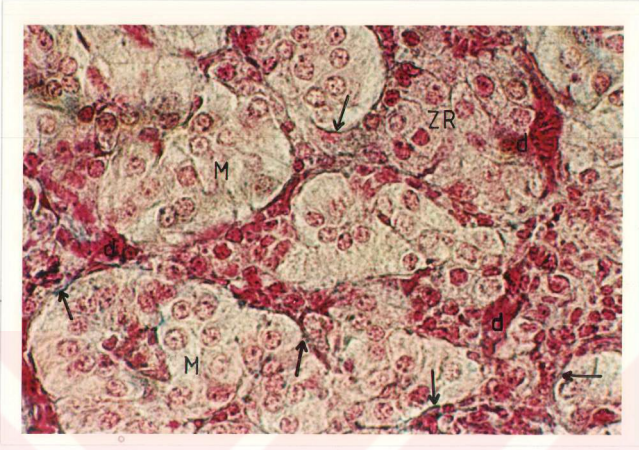
Fötal 60.-63. günlerde, sürrenal bezin parankim hücreleri H-E ile izlenen düzende görüldü. Bu dönemde, kapsülayı oluşturan stroma bölümlerinde mavi boyanmış bağ dokusu lif demetlerinin az sayıda ve ince oldukları saptandı (Şekil 33).



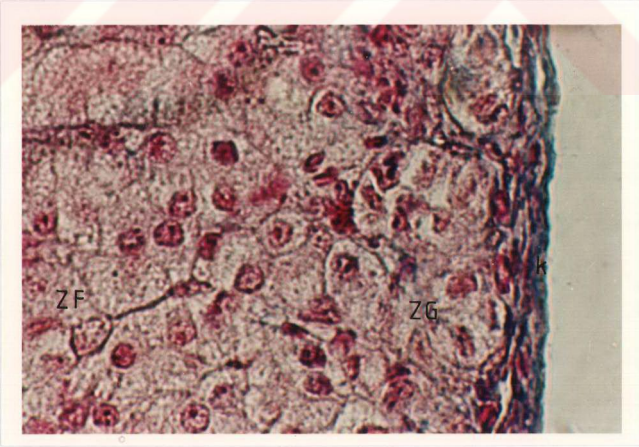
Şekil 30. Üç haftalık kobay sürrenal bezi. M, medulla; ZR, zona retikularis; d, büyük damar; tek okla işaretli olan, bağ dokusu lifi. AZAN x500



Şekil 31. Yenidoğan sürrenal korteksi. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; k, kapsüla; d, damar; tek okla işaretli olan, bağ dokusu lifi. AZAN x500

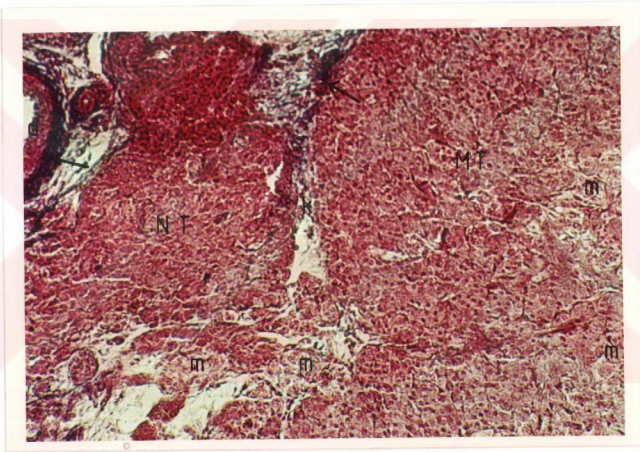


Şekil 32. Yenidoğan sürrenal bezi. M, medullar hücre kümeleri; ZR, zona retikülaris; ZR, zona retikülaris hücre kümeleri; d, damar; tek okla işaretli olan, bağ dokusu lifi. AZAN x500



Şekil 33. 60-63 günlük fötüs sürrenal korteksi. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; k, kapsüla; AZAN x500

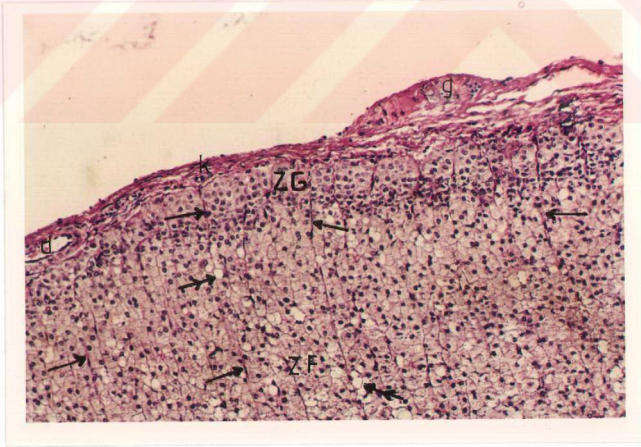
Fötal 32.-35. günlerde, sürrenal bez preparasyonlarımızın genel görünümü de H-E boyama yöntemi ile izlenene benziyordu. Mezodermal taslak bitişiğindeki nöroektodermal taslakta açık renk sitoplazmalı, medulla hücreleri olası hücreler görüldü ve bunların korteks taslağı içine doğru ilerleyerek buradaki açık renk sitoplazmalı hücrelerle devam ettiği izlendi. Sürrenal bez taslağının yakınındaki geniş kan damarları çevresinde bağ dokusu lifleri mavi renkte belirgin olarak izlenmesine karşın, bu dönemde organın kapsülasında dahi mavi renkli bağ doku lifleri çoğu kere görülemedi (Şekil 34).



Şekil 34. 32-35 günlük fötus sürrenal bezi. NT, nöroektodermal taslak; MT, mezodermal taslak; k, kapsüla; m, medullar hücre kümeleri; d, büyük damar; tek okla işaretli olan, bağ dokusu lifi. AZAN x150

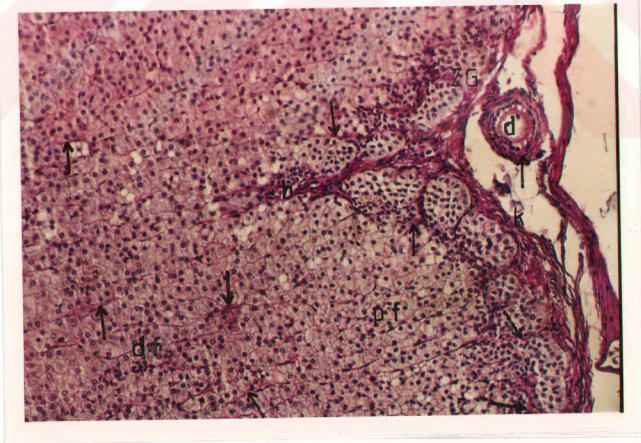
Periyodik Asit "Schiff" (PAS) Reaksiyonu

PAS yöntemi ile erişkin sürrenal bez kapsülasında pozitif reaksiyon gözlemlendi. Böylece kapsüle pembe viyole renkte izlendi. Kapsülanın periferik bölümü PAS ile pozitif reaksiyon veren bağ dokusu liflerinden zengindi. Parankim hücrelerine yakın bölümü ise daha çok hücreli yapıdaydı. Buradaki hücreler arasında PAS pozitif boyanan lif içeriği daha az olup bu liflerin çapı ince, boyları da kısaydı. Kapsüladan bez dokusu içine giren kalın bağ dokusu bölmeler de PAS pozitif reaksiyon verdi. Ayrıca zona glomerulozadaki hücre yumaklarını kuşatan bağ dokusu lifleri de PAS ile pozitif reaksiyon göstererek belirttiler. Sürrenal bezin parankim hücreleri arasında yer alan kapillerler çevresindeki bağ dokusunda PAS pozitif boyanan materyal az oranda görüldü. Ancak zona retiküleristeki geniş kapillerler çevresinde PAS pozitif materyal biraz daha boldu. Medullada ise venler, arterler ve geniş kapillerler çevresinde PAS pozitif materyal daha belirgin olarak görüldü (Şekil 35,36).

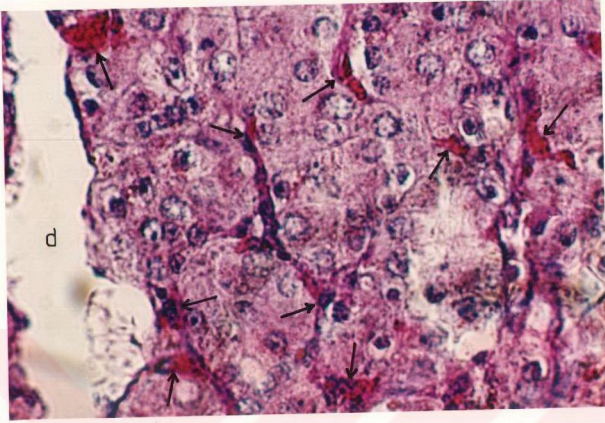


Şekil 35. Erişkin sürrenal korteksi. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; k, kapsüle; d, damar; g, ganglion hücresi; tek okla işaretli olan, bağ dokusu lifi; çift okla işaretli olan, lipid damlası. PAS reaksiyonu x150

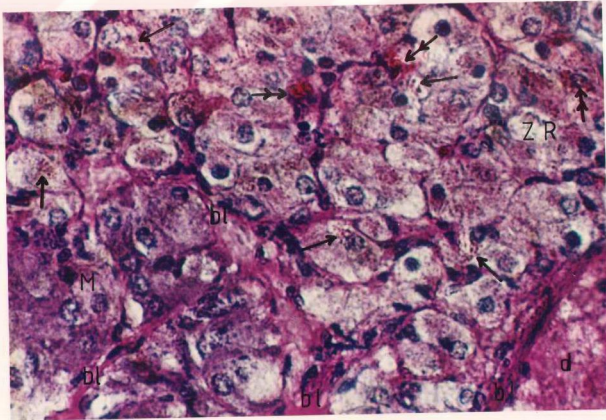
Parankimanın zona glomeruloza ve zona fasikülate hücrelerinde, PAS ile spesifik boyanma izlenemedi. Ancak zona fasikülatanın zona retikularise yakın derin katlarında hücrelerin sitoplazması daha koyuca görüldü. Giderek zona retikularis hücrelerinin sitoplazması daha koyu yapıda izlendi. Özellikle medullaya yakın bölümlerde daha fazla olmak üzere, zona retikularisin bütün parankim hücrelerinde PAS pozitif, kırmızı viyole renkte, bol miktarda ince granüller görüldü. Ayrıca zona retikularisin salgı hücreleri arasında daha bol olan, giderek fasikülate hücreleri arasında seyrek rastlanan, PAS yöntemi ile sitoplazması belirgin kırmızı viyole renkte boyanan, bazan oldukça iri, toparlak veya üçgenimsi bazan da oldukça küçük, çoğu kere toparlak, oval veya düzensiz şekilli hücreler görüldü. Medullanın parankim hücreleri ise PAS yöntemi ile belirgin bir özellik sergilemedi (Şekil 36-38).



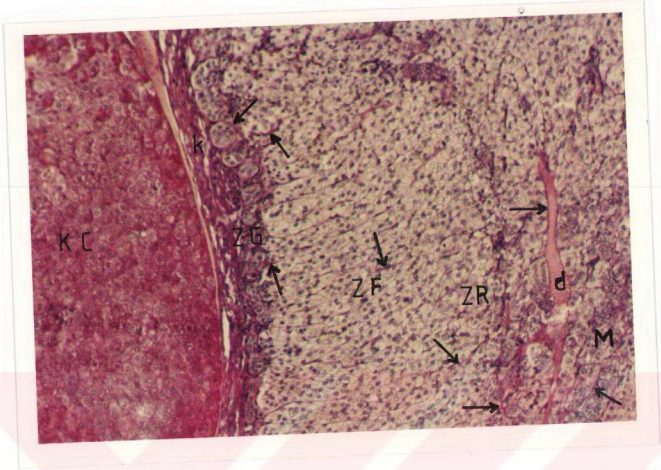
Şekil 36. Erişkin sürrenal korteksi. ZG, zona glomeruloza; pf, periferik fasikülate bölümü; df, derin fasikülate bölümü; k, kapsüla; b, bağ dokusu bölme; d, damar; tek okla işaretli olan, bağ dokusu lifi. PAS reaksiyonu x150



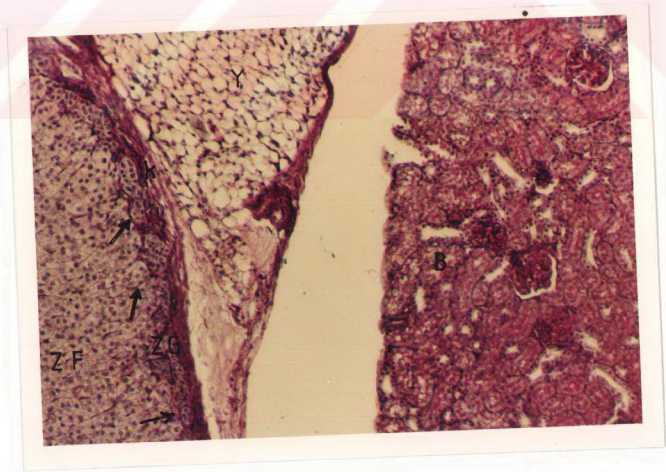
Şekil 37. Erişkin zona retikularisi. d, damar; tek okla işaretli olan, PAS pozitif hücreler. PAS x500



Şekil 38. Erişkin sürrenal bezi. M, medulla; ZR, zona retikularis; d, damar; bl, bağ dokusu lifi; tek okla işaretli olan, retikularis hücrelerindeki PAS pozitif granüller; çift okla işaretli olan, PAS pozitif hücre. PAS reaksiyonu x500



Şekil 39. Üç haftalık kobay sürrenal bezi. KC, karaciğer; M, medulla; ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; ZR, zona retikularis; k, bez kapsülası; d, damar; tek okla işaretli olan, bağ dokusu lifi. PAS reaksiyonu x150



Şekil 40. Üç haftalık kobay sürrenal bezi. B, böbrek; Y, yağ dokusu; k, bez kapsülası; ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; tek okla işaretli olan, bağ dokusu lifi. PAS reaksiyonu x150

Yenidoğan ve 3 haftalık kobay preparasyonlarında, sürrenal bez yakınındaki arterlerin duvarında, karaciğerde ve böbrekte belirgin PAS pozitif reaksiyon görülmesine karşın, sürrenal bezin stromasında az oranda boyanma izlendi. Parankimasında ise belirgin bir boyanma yoktu (Şekil 39,40).

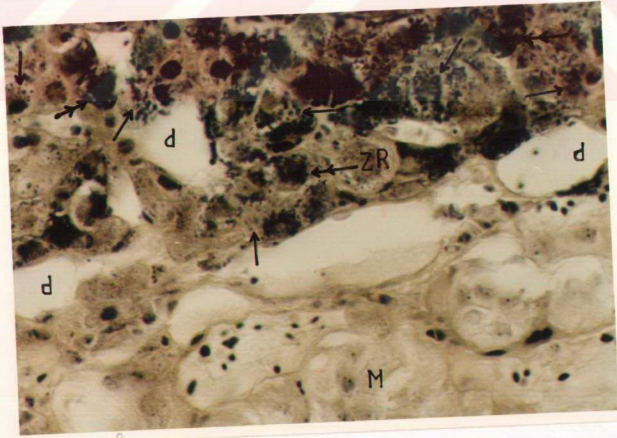
Fötüsde de gelişmekte olan sürrenal bezde belirgin PAS pozitif reaksiyon veren yapılar saptanamadı.

Demirli Hematoksilin Boyama Yöntemi

Demirli Hematoksilin boyama yöntemiyle, erişkin kobay sürrenal bezinde damar lümenleri siyah renkteki kan içerikleri ile belgindi. Yer yer de siyah renkte tane tane boyanmış eritrositler damarların varlığını belirliyorlardı. Böylece korteksin kapillerleri, zona glomerulozada hücre yumakları çevresinde izlenirken, zona fasikülatada hücre kordonları arasında medullaya doğru ışınal tertiplenme ve zona retikulariste birbiriyile anastomozlaşan ağısı bir yapı gösteriyordu. Bu yöntemle de zona retikularisteki kapillerlerin özellikle zona fasikülatadakilere oranla daha geniş olduğu görüldü. Medullada ise geniş çaplı venler, arterler ve kapillerler izlendi. Bu boyama yöntemiyle beklenen koyu renk nükleus boyanması korteks hücrelerinde belgindi. Genelde kortekste parankim hücrelerinin sitoplazması vakuollü ve spesifik olmayan açık sarı renkte görüldü. Demirli Hematoksilin boyama yöntemiyle, derin fasikülata bölümünde yer yer ve zona retikularisin tümünde, medullaya doğru gittikçe artan oranlarda, siyaha yakın koyu renkte boyanan ince granüler yapıda sitoplazmik materyal görüldü. Zona retikularisin medullaya yakın bölümündeki hücrelerde ise bazan nükleus çevresinde ve nükleus görüntüsünü engelleyecek kadar, bazan da tüm hücreyi dolduran siyah renkte yoğun boyanma saptandı. Medulladaki parankim hücrelerinin sitoplazmasında ise Demirli Hematoksilin ile belirgin bir boyanma izlenemedi ve hücreler açık renkte görüldü (Şekil 41,42).



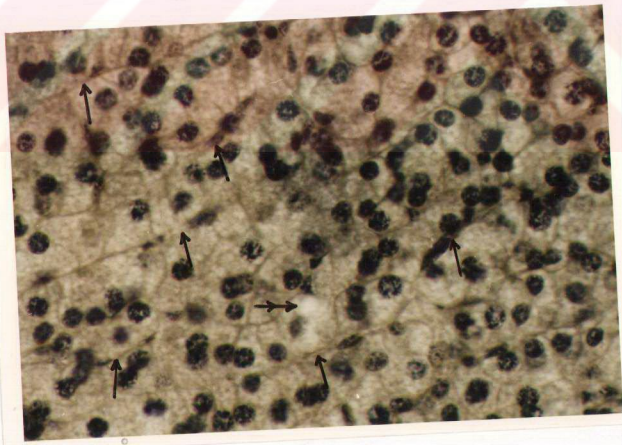
Şekil 41. Erişkin sürrenal korteksi. ZG, zona glomeruloza; ZF, zona fasikülata; ZR, zona retikularis; k, kapsula; tek okla işaretli olan, damar; çift okla işaretli olan, lipid damlası. Demirli Hematoksilin $\times 150$



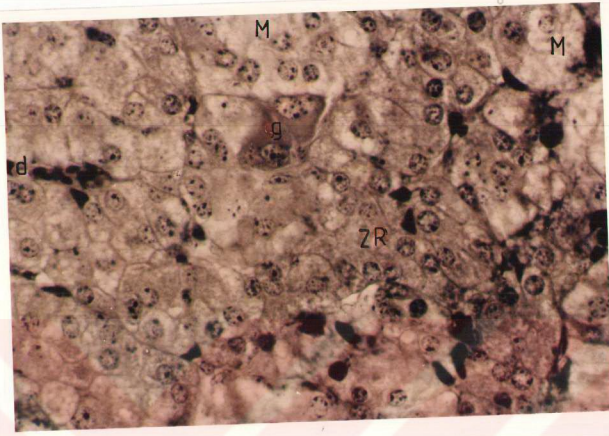
Şekil 42. Erişkin sürrenal bezi. M, medulla; ZR, zona retikularis; d, damar; tek okla işaretli olan, retikularis hücrelerindeki siyah granüller; çift okla işaretli olan, sitoplazması yaygın siyah görülen retikularis hücresi. Demirli Hematoksilin $\times 500$

Yenidoğan ve 3 haftalık kobay preparasyonlarında, erişkinde izlenen zona retikularisin Demirli Hematoksin ile granüler veya yaygın siyah boyanan hücreleri izlenemedi. Üç haftalık kobayda, sürrenal bez korteksinin büyük bölümünde ışınal tertiplenmiş ve lümeni siyah boyanmış damarlar belirgindi. Ayrıca hücrelerin nükleusları beklenen renkte boyandı (Şekil 43).

Yenidoğanda da korteks hücreleri spesifik olmayan sarı renkte görüldü. Medulla hücreleri, korteks hücrelerine oranla daha açık renkte idi. Ancak medullada daha yoğun sitoplazmalı, iri ganglion hücreleri izlendi (Şekil 44). İntrauterin yaşamda da sürrenal bez taslağındaki parankim hücrelerinde Demirli Hematoksin ile, nükleuslar hariç, belirgin boyanan bir yapı saptanamadı. Ancak lümenleri siyah renkte belirgin, bol damar kesitleri izlendi. Korteks taslağıının periferik bölümü daha sık hücreli görüldü. Medullar hücre grupları da korteks hücreleri arasında dağınık ve açık renkte idi (Şekil 45).



Şekil 43. Üç haftalık kobay sürrenal bezinin zona fasikülatası. Tek okla işaretli olan, kapiller damar; çift okla işaretli olan, lipid damlası. Demirli Hematoksin $\times 500$



Şekil 44. Yenidoğan sürrenal bezi. M, medullar hücre kümeleri; ZR, zona retikülaris; g, ganglion hücresi; d, damar. Demirli Hematoksilin x500

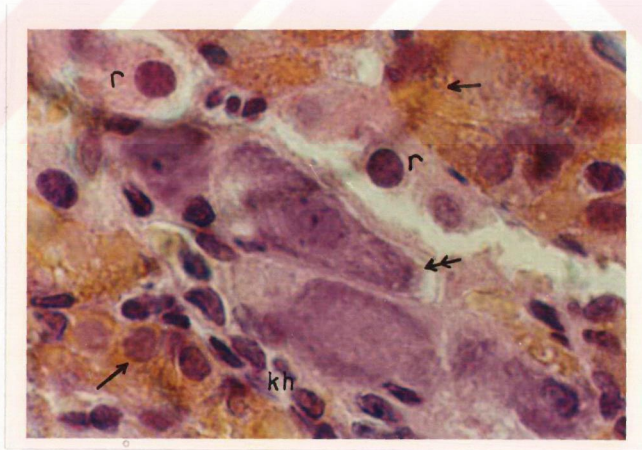


Şekil 45. 32-35 günlük fötüs sürrenal bez taslağı. M, medullar hücre kümeleri; pk, periferik korteks; dk, derin korteks k, kapsüla; tek okla işaretli olan, damar. Demirli Hematoksilin x150

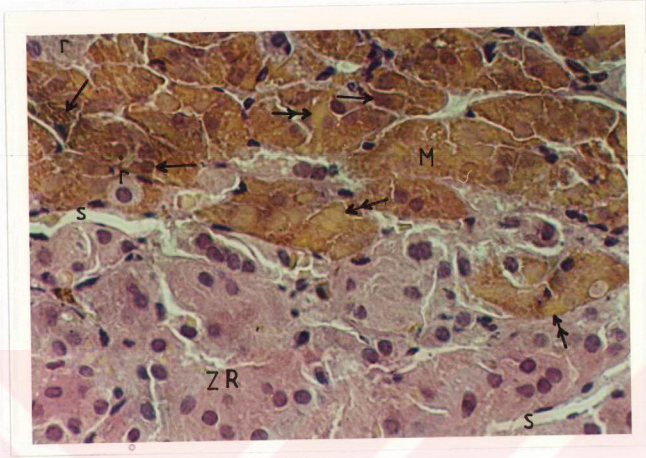
Kromafin Reaksiyon Üzerine Hematoksilin- Eozin Boyama Yöntemi

Medullanın katekolamin salgılayan hücrelerini belirlemek üzere uygulanan kromafin reaksiyon ile, erişkin sürrenal bezinde bu hücrelerin sitoplazmaları sarı-kahverengi olarak görüldü. Böyle medulla hücrelerinden bazılarının sitoplazması sarı renkte, bazılarının sitoplazması koyu kahverengi tonlarında, bazılarınıninki ise sarı ve kahverengi arasındaki geçiş tonlarında karışık olarak boyandı. Bu hücreler arasında iri, bazofil sitoplazmalı ve Nissl taneleri içeren ganglion hücreleri ile korteksten sarkan eozinofil sitoplazmalı retikülaris hücreleri belirgin olarak görüldü. Yer yer medulladaki ganglion hücrelerinin ve parankimal hücre kümelerinin çevresinde küçük hücre grupları izlendi (Şekil 46,47).

Puberte öncesi 3 haftalık yavru kobayın medulla hücreleri de erişkinde izlenen yapıda idi.



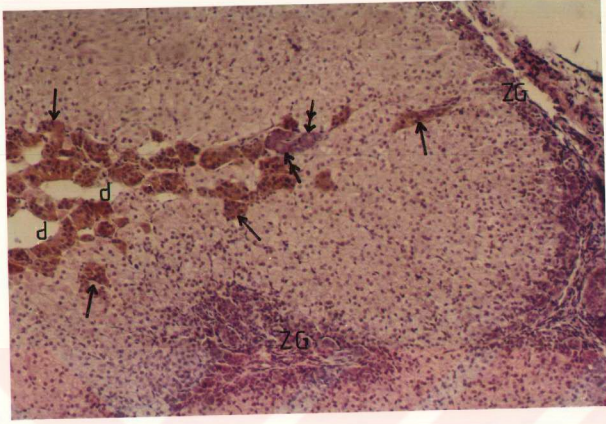
Şekil 46.Erişkin sürrenal bez medullası. Tek okla işaretli olan, kromafin reaksiyon veren medulla hücresi; çift okla işaretli olan, ganglion hücresi; r, medullaya sarkan retikülaris hücresi; kh, küçük hücreli bölüm. Kromafin reaksiyon üzerine H-E x1350



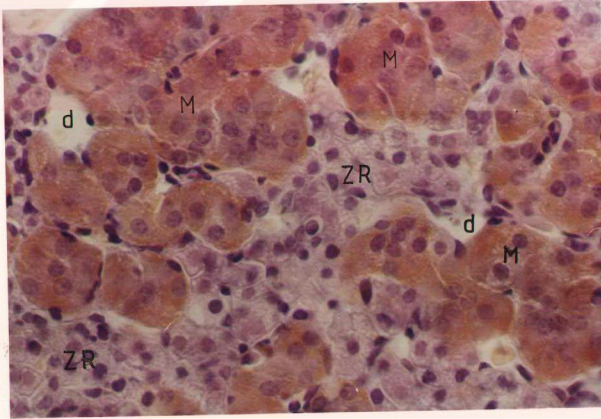
Şekil 47. Erişkin sürrenal bezi. M, medulla; ZR, zona retikularis; s, sinüzoid kapiller; r, medullaya sarkan retikularis hücresi; tek okla işaretli olan, koyu kahverengi sitoplazmalı medulla hücresi; çift okla işaretli olan sarı sitoplazmalı medulla hücresi. Kromafin reaksiyon üzerine H-E x500

Yenidoğanda, kromafin reaksiyon veren medulla hücrelerinin korteks hücreleri arasında dağınık kümeler oluşturduğu görüldü. Hatta periferik korteks bölümlerinde dahi medulla hücrelerine rastlandı. Kromafin reaksiyon, sitoplazmik içeriğe bağlı olarak, bu hücrelerin bazılarında yoğun olarak gözlenmesine karşın, bazılarında daha azdı. Böyle kromafin hücreler arasında bazofil sitoplazmalı ganglion hücreleri de izlendi (Şekil 48,49).

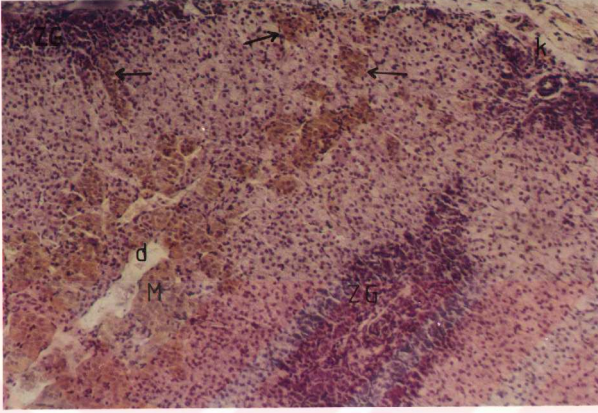
Fötal 60.-63. günlerde, sürrenal medulla hücrelerinin sitoplazması kromafin reaksiyonla yine sarı-kahverengi tonlarında görüldü. Medulla dağınık görünümde olup periferik korteks bölümlerine kadar uzanıyordu. Kapsülünün hemen altındaki korteks hücreleri arasında sarı-kahverengi sitoplazmalı medulla hücrelerine rastlandı (Şekil 50).



Şekil 48. Yenidoğan sürrenal bezi. ZG, zona glomeruloza; tek okla işaretli olan, kahverengi sitoplazmalı medullar hücre kümeleri; çift okla işaretli olan, ganglion hücresi; d, damar. Kromafin reaksiyon üzerine H-E x150;

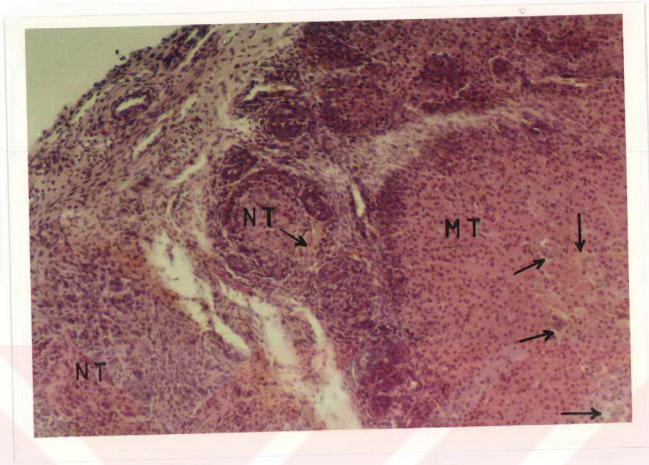


Şekil 49. Yenidoğan sürrenal bezi. Tek okla işaretli olan, kromafin reaksiyon veren medullar hücre kümeleri; ZR, zona retikularis; d, damar. Kromafin reaksiyon üzerine H-E x500

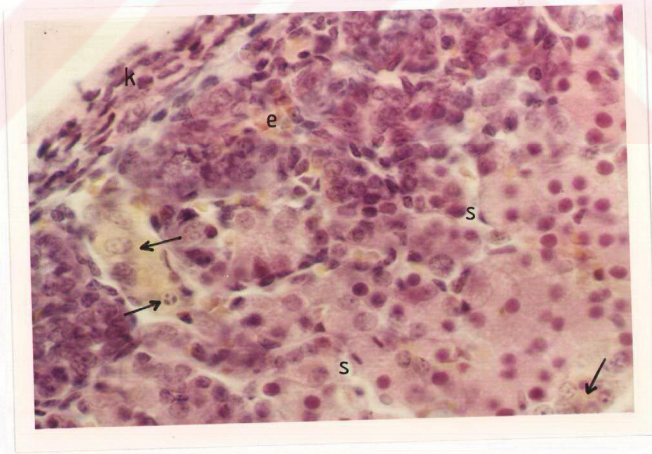


Şekil 50. 60-63 günlük fötus sürrenal bezi. ZG, zona glomeruloza; M, medulla; k, kapsüla; tck okla işaretli olan, kahverengi sitoplazmalı medulla hücreleri. Kromafin reaksiyon üzerine H-E x150

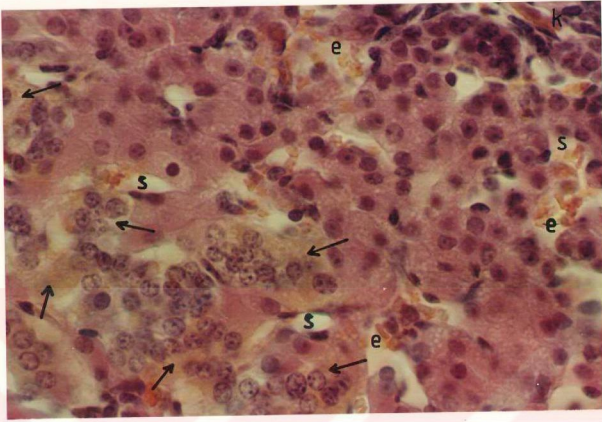
Fötal 32.-35. günlerde sürrenal bez, H-E boyama yöntemiyle izlenen düzende görüldü. Kromafin reaksiyonla, sürrenal bezin hem mezodermal hem de nöroektodermal taslağında açık sarı sitoplazmalı bazı hücreler gözlendi. Bu hücreler genelde iri hücrelerdi. Böyle hücreler, henüz definitif yapısını kazanmamış sürrenal bezin hem nöroektodermal hem de mezodermal taslağında dağınık gruplar yapmıştı. Böylece özellikle mezodermal taslağın periferik bölümünden santrale doğru bu hücre gruplarını izlemek olası idi. Her iki taslakta da bu sarı sitoplazmalı hücreler, diğer hücelere oranla azdı (Şekil 51-53).



Şekil 51. 32-35 günlük fötüs sürrenal bezi. NT, nöroektodermal taslak; MT, mezodermal taslak; tek okla işaretli olan, sarı sitoplazmalı medullar hücreler. Kromafin reaksiyon üzerine H-E x150



Şekil 52. 32-35 günlük fötüs sürrenal bezinin mezodermal taslağı. k, kapsula; e, eritrosit; s, sinüzoid kapiller; tek okla işaretli olan, sarı sitoplazmalı medullar hücre. Kromafin reaksiyon üzerine H-E x500



Şekil 53. 32-35 günlük f6tus s6rrenal bezinin mezodermal taslağı. k, kaps6la; e, eritrosit; s, sin6zoid kapiller; tek okla işaretli olan, sarı sitoplazmalı medullar h6cre. Kromafin reaksiyon 6zerine H-E x500

TARTIŞMA

Sürrenal bezin kapsüla ve trabekülalarını içeren ve ayrıca endokrin hücre kümeleri ve kordonları arasında yer alan stroması, insanda olduğu gibi 1-10 erişkin kobayda da parankimaya oranla daha azdır. Kapsüla ve trabekülalarda yer alan bağ dokusunun lifleri ve hücreleri, kullanılan tüm boyama yöntemleriyle ayrılabilir. Ancak parankim hücreleri arasındaki kapillerler çevresinde çoğu kere bağ dokusunun ince lifleri seçilebilir. Bağ dokusu lifleri AZAN yöntemiyle mavi, PAS reaksiyonuyla pembe viyole renkte görüldü. Bilindiği gibi bağ dokusunun kollagen ve retikulum lifleri AZAN boyasının içerdiği anilin mavisi ile boyanırlar 5,85. Ancak retikulum liflerinin kollagen liflere oranla PAS reaksiyonunu daha kuvvetle pozitif gösterdiği bilinmektedir 2,5. Ayrıca liflerdeki PAS pozitif reaksiyonun, lif proteinlerinin içinde yatakladığı glikoprotein yapısındaki ara maddeden kaynaklandığı da bilinmektedir 2,5,86. Kanımızca kapillerler çevresinde izlediğimiz mavi renkli ve PAS pozitif boyanan ince lifler arjirofil lifler olmalı 1-10. Ancak biz preparasyonlarımızda kapsülanın liflerden zengin periferik bölümünü de kapillerler çevresindeki lifler gibi AZAN yöntemiyle mavi renkte ve PAS pozitif izledik. Kapsülanın bu bölümünün kollagen liflerden zengin olduğu bilinir 1-11,20-22 ve bu liflerin AZAN yöntemiyle mavi renkte boyanması beklenen sonuçtur. Ancak bunun yanısıra preparasyonlarımızda kapsülanın bu liflerini, kapillerler çevresindeki arjirofil lifler kadar PAS pozitif gördük. Kanımızca bu veri, kollagenin subgruplarından ve ara maddeden kaynaklanıyor olmalı 2,5. Erişkin kobayda sürrenal bez kapsülasının iç bölümünde bol hücre yanında damar ve sinir kesitleri ile ganglion hücreleri de gördük. Nitekim kapsülanın bu bölümünde bol ve çeşitli hücrelerin olduğu, hatta sürrenal korteks rejenerasyonunun buradaki embriyonal potensini koruyan indifferensiye hücrelerden kaynaklandığı söylenmektedir 3,5,10,54.

Bağ dokusu liflerinin PAS reaksiyonu ve AZAN ile boyanma özellikleri yavru, yenidoğan ve fütüsde de aynı idi. Kapsülanın lif düzeni yenidoğan ve 3 haftalık yavru

kobayda da erişkine benzer yapıda görüldü. Ancak lif demetleri yenidoğanda erişkinden az, fütüsde ise daha az ve ince idi. Bu ise gelişimin doğal bir sonucu olmalıdır.

Erişkin kobay sürrenal bezinin gerek parankima gerekse stroma yönünden yapısı alışılmış düzende görülmesine ve yenidoğan döneminden 3. haftaya doğru giderek erişkine benzer yapı kazanmasına karşın özellikle damarları erişkine kıyasla önceleri daha bol ve genişti. Kanımızca bu da gelişimin gereği olmalı.

Fötüs preparasyonlarımızda ise iki farklı kökenli taslağın yanyana durduğu ve birbiri içine girmeye başladığı gözlemlendi. Bilindiği gibi sürrenal bez nöroektodermal ve mezodermal kökenli iki taslağın birleşmesiyle oluşur 1-14,19-22. Kanımızca preparasyonlarımızda bol sinir kesitlerini, ganglion hücrelerini ve yer yer kromafin reaksiyon gösteren hücreleri içeren taslak nöroektodermal kökenli, sadece salgı hücreleri ile damarlardan oluşan taslak mezodermal kökenli olmalı. Böyle birleşen iki taslağın yansıyan görünümünde bağ dokusu ve damarlar da yenidoğan ve erişkinden farklı düzende idi. Ancak biz fütüsde de yenidoğanda olduğu gibi kan damarlarını daha bol izledik. Kanımızca bu görünüm giderek salgı hücrelerinin artmasından kaynaklanmalı. Nitekim sürrenal bezin gelişimi süresince ve erişkinde yaşla giderek parankim hücrelerinin sayıca ve hacimce arttığı 10,26-28 ve buna bağlı olarak, yaşı ilerlemesiyle sürrenal bez ağırlığının da fazlaştığı bildirilmektedir 24,25.

Erişkin sürrenal bez korteksinde salgı hücrelerinin yapısı ve düzeni yönünden 3 bölüm ayrılır. Bunlar periferden santrale doğru zona glomeruloza, zona fasiküla ve zona retikülaristir. Kısaca zona glomeruloza globuler tertiplenmiş hücre kümelerinden, zona fasiküla medulla doğru ışınal tertiplenmiş hücre kordonlarından, zona retikülaris ise medulla bitişiğinde birbiri ile anastomozlaşan hücre kümelerinden ve kordonlarından oluşur 1-11,19-22. Genelde zona fasikülatanın diğerlerine oranla daha geniş olduğu bilinir. İnsanda sürrenal korteksin yüzde 15' ini zona glomerulozanın, yüzde 78' ini zona fasikülatanın ve yüzde 7' sini zona retikularisin oluşturduğu bildirilmektedir 1,57. Biz de preparasyonlarımızda erişkin kobay sürrenal bezini, bu alışılmış yapısında

gördük. Ancak bizim erişkin kobay preparasyonlarımızda zona retikularis oldukça genişti. Bu görünüm kobayın sürrenal bezine özgü olarak bazı araştırmacılar tarafından da saptanmıştır. Kobayda yaşla artan korteks kitlesinde özellikle zona retikularisin genişlediği ve önceleri korteksin yüzde 29'u olan bu bölümün giderek yüzde 50 oranına ulaştığı gösterilmiştir ^{25,43}.

Sürrenal bez korteksinin genelde periferde daha bazofil, medullaya doğru ise daha asidofil sitoplazmalı hücreler içerdiği bilinir ^{1-10,50-52,54}. Biz de preparasyonlarımızda H-E ve AZAN boyama yöntemleri ile erişkin kobay sürrenal korteksinin benzer yapıda izledik. Bazofil hücreli korteks bölümü zona glomerulozanın tamamı ile periferik fasikülata katından, medullaya yakın asidofil hücreli korteks bölümü ise zona retikularisin tamamı ile derin fasikülata katından oluşuyordu. Bu hücrelerdeki sitoplazmik materyal, vakuoler yapılarla bölünmüştü. Bu vakuoler yapılar, zona glomeruloza hücrelerinde kısmen ufak olmasına karşın, zona fasikülatanın açık renkli periferik bölümünde bir hücrenin tümünü doldurabilecek irilikteydi. Zona fasikülatanın derin katlarında ve giderek zona retikulariste bu iri vakuoler yapılar seyrekleşti ve bu hücrelerin vakuoler içerikleri azaldı. Sürrenal korteksin parankim hücrelerinde izlediğimiz bu vakuoller, steroid hormon prekürsörü olan lipidleri içerir ^{1,2,6-8,11,16,17,55,56}. Ancak rutin histolojik teknik sırasında lipid içerik eriyip ortadan kalktığı için, hücreler vakuoler bir görünüm kazanır ^{1,5,6,8}. Nitekim kısa süreli ACTH uyarısı ile bu vakuollerin hacminin ve sayısının azaldığı ^{1,26,55,56,64,68}, buna karşın kandaki steroid hormon seviyelerinin yükseldiği ^{1,4,11,16,17,23,50,55,62-73} bildirilmektedir. Ayrıca H-E ile bu hücrelerde ergasitoplazmadan (RER) kaynaklanan sitoplazmik bazofili de daha fazla idi. Steroid yapısındaki hormon sentezinde, SER ve mitokondriyon membranlarında oturan enzimlerin görev aldığı bilinir ^{2,11,16,17,72,74}. Buna göre bu işte görevli hücrelerin sitoplazmasında, protein sentezinde iş gören RER' dan çok, SER' un ve mitokondriyonların bol bulunması beklenir. Bu da ışık mikrosbuna yansıyan sitoplazmik asidofili ile izlenebilmelidir ^{5,6}. Biz özellikle erişkin kobay preparasyonlarımızda lipid

içeriği bol hücrelerin sitoplazmasını asidofil görmeyi beklerken bazofil izledik. Asidofil sitoplazmalı hücreler ise lipid içeriği az olan derin korteks bölümlerinde yer alıyordu. Kanımızca lipid içeriği bol olan hücrelerin sitoplazmik bazofilisi, bu hücrelerde steroid yanında protein sentezinin yapılmasından kaynaklanıyor olmalı. Bu da büyük olasılıkla sitoplazmik enzimlerin sentez edildiğini düşündürür. Nitekim ACTH uyarısıyla, özellikle bazofil korteks katında bol bulunan vakuollerdeki steroid hormon prekürsörlerinin, bir çok enzim aracılığıyla hormona çevrilip salgılandığı bildirilmektedir ^{2,11,16,72,74}. Klasik bilgilerimize göre adrenal korteksin zona glomerulozasından mineralokortikoidler, zona fasikülatasından glukokortikoidler, zona retikularisinden ise seksüel hormonlar salgılanır ^{3-11,15-17,19,23}. Ayrıca bazılarına göre, mineralokortikoidler sadece zona glomerulozadan salgılanırken, glukokortikoidler ve androjenler hem zona fasikülatadan hem de zona retikularisten salgılanabilir. Ancak glukokortikoidler fasikülatadan, androjenler de retikularisten daha fazla salgılanır ^{1,2,18}. Kanımızca, derin fasikülate hücrelerinin retikularis hücrelerine benzer asidofil boyanma özelliği, benzer hormon sentezinden kaynaklanıyor olabilir. Derin korteks asidofilisine bakarak bu hücrelerde sadece steroid hormonların sentez edildiği düşünülemez. Bu hücrelerde de enzimlerin bulunması doğaldır. Ultrastrüktürel çalışmalarla, derin korteks hücrelerinde periferdeki hücrelere oranla daha bol SER bulunduğu gösterilmiştir ^{50,52}. Ancak SER' un bu hücrelerde sadece steroid sentezinde değil, membranlarına bağlı enzimler aracılığıyla steroid hormon katabolizmasında ²⁵ ve ayrıca ksenobiyotik metabolizmada ^{43,87} görev aldığı, yaşla birlikte sürrenal bezde hormon katabolizmasının artmasına bağlı olarak ²⁴ kan kortizol seviyesinin düştüğü ^{24,26} ve bu işlerde görevli enzimleri içeren zona retikularisin de yaşın ilerlemesiyle genişliğinin arttığı ^{25,43} bildirilmektedir. Biz de erişkin kobay preparasyonlarımızda asidofil korteks bölümünü geniş olarak gördük. Fötüsde ise kapsüla altında yer alan glomeruloza katı dışında hemen tüm salgı hücreleri asidofil sitoplazmalı idi. Kanımızca fötüs sürrenal korteksinin bu asidofilisi ksenobiyotik ve katabolik fonksiyonundan çok, SER' un korteks hormonlarının sentezlenmesinde görev almasından

kaynaklanıyor olmalı. Nitekim fetal korteksten dehidroepiandrosteron-sülfatın (DHEA-sülfat) salgılandığı ve bunun da plasentada östrojen ve androjene çevrildiği bildirilmektedir 2,6,9,53.

Erişkin kobay preparasyonlarımızda zona fasikülatanın asidofil hücrelerini iki türde izledik. Bir tür asidofil hücrenin sitoplazmik içeriği, nükleus çevresinde yoğundu. Böyle hücrelerin periferi boş görülüyordu. Diğer tür hücrelerde ise asidofil materyal ile sitoplazmanın her yanı dolu görüldü. Nükleus çevresinde toplanmış sitoplazma materyali genelde patolojik bir yapıyı akla getirir. Ancak böyle patolojik görünümelerde nükleusda da piknoz beklenmelidir. Preparasyonlarımızdakine benzer görüntüyü bazı araştırmacılar da saptamıştır 52. Zona fasikülatanın derin bölümünü zona retikularise geçiş bölgesi olarak kabul edenler 50,52 ve zona fasikülatadan zona retikularise geçişin ani değil, dereceli olduğunu söyleyenler de vardır 1,6. Ayrıca sürrenal kortekste periferden santrale doğru giderek yaşanan hücrelerin zona retikulariste yıkıma uğradığı 88 ve zona retikulariste piknotik hücrelerin bulunduğu da 1-5 bildirilmektedir. Biz de preparasyonlarımızda, zona retikulariste koyu ve büyük olasılıkla piknotik nükleuslu ve yoğun sitoplazmalı hücreler izledik. Kanımızca derin fasikülataya katının nükleus çevresinde sitoplazması yoğunlaşmış olan asidofil hücreleri, zona retikulariste yıkıma uğrayacak yaşlı hücreler olabilir. Ayrıca ultrastrüktürel düzeyde, zona retikularis ve derin fasikülataya katının hücrelerinde bol mitokondriyon bulunduğu, bu mitokondriyonların bazı hücrelerde yaygın, bazılarında ise perinükleer alanda yer aldığı ve derin korteks bölgelerindeki mitokondriyonların çok daha değişik şekilli olduğu gösterilmiştir 50-52. Kanımızca nükleusunda bir defekt görülmeyen, ancak perinükleer alanda veya tüm sitoplazmasında asidofil materyal içeren hücrelerin bu görünümü, mitokondriyonlardan kaynaklanıyor olmalı. Biz de mitokondriyonları görmek amacıyla uyguladığımız Demirli Hematoksilin yöntemi ile, erişkin kobay sürrenal korteksinin derin fasikülataya ve retikularis hücrelerinde, periferden medullaya doğru yaklaştıkça artan oranlarda ince granüler yapılar izledik. Hatta zona retikularisin medullaya yakın bölümlerindeki bazı hücrelerde, bazen tüm sitoplazmada,

bazen de nükleus çevresinde yoğun boyanma saptadık. Kanımızca, Demirli Hematoksilin boyama yöntemi ile sitoplazmanın siyah renkte görülen bu granüler veya yoğun boyanması, DNA ve RNA içeriğine bağlı olarak boyanmış mitokondriyonlardan kaynaklanıyor olmalı.

Biz ayrıca H-E yöntemi ile, erişkin kobayda sürrenal korteksin zona retikülarisinde, kahverengi granüller içeren hücelere de rastladık. Bu da kanımızca, yaşlılıkla artan artık ürün lipofussin pigmentinden kaynaklanmalıdır ¹⁻¹⁰. Nitekim benzer yapıları, yenidoğan ve fütüsde izleyemedik.

Erişkinde, zona retikülaris hücreleri arasında ve özellikle buradaki kapillerler komşuluğunda, fagositoz yeteneği olan hücrelerin bulunduğu bildirilmektedir ³. Zona retikülaristeki fagositoz yapan bu hücrelerin sitoplazmasının lizozomlardan zengin olması doğaldır. Genelde glikoprotein yapısındaki enzimatik içeriğine bağlı olarak lizozomların PAS pozitif reaksiyon verdiği de bilinir. Kanımızca bizim özellikle zona retikülaris hücrelerinde izlediğimiz granüler veya diffüz PAS pozitif boyanma, lizozomlardan kaynaklanıyor olabilir. Nitekim zona retikülariste, özellikle damarlar çevresinde makrofajların ^{9,22,51,57,58} veya mononükleer fagositik sistem hücrelerinin ⁵⁹ bulunduğunu gösteren araştırmacılar vardır. Sürrenal bez korteksinde dejenerasyonun sadece zona retikülariste görüldüğü ⁸⁹ ve dejenere olan korteks hücrelerinin, zona retikülariste yıkıma uğradığı ⁸⁸ bildirilmektedir. Sürrenal bez korteksinde rejenerasyonun ise periferden başladığı ve oluşan yeni hücrelerin medullaya doğru ilerlediği kabul edilir. Kapsülanın altındaki indifferensiye hücrelerin (subkapsüler blastem) çoğalıp, giderek endokrin hücelere değiştikleri ve değişimin medullaya doğru ilerlemesiyle rejenerasyonun gerçekleştiği bildirilmektedir. Korteksin bütün tabakalarında mitozlara rastlayabilmek mümkün olmakla birlikte, en yüksek parankimal mitotik aktivite zona glomerulazada ve zona fasikülatanın periferik bölümlerinde görülür ^{1,3,10,89,90}. Ayrıca bazı araştırmacılar tarafından zona glomeruloza ile zona fasikülate arasında tanımlanan zona intermediada ^{1,3-5} sık mitozlara rastlandığı da söylenmektedir ⁴. Biz de

preparasyonlarımızda zona glomeruloza ile zona fasikülata arasında sık hücreli bir bölüm saptadık. Bu bölümü, 24 saatlik yenidoğan ve 3 haftalık yavru kobaylarda da izledik. Fötüsde ise korteksin katlarını kısmen ayırabilmemize karşın, böyle belirgin bir bölüm saptayamadık. Ancak fötüs sürrenal korteksinin tüm katlarında mitoz gözleyebildik. Fötüsde proliferasyon, diferansiyasyon ve migrasyonun devam ettiği göz önünde tutulduğunda, bu sonuç doğaldır. Ayrıca fötüsde, hücre yıkımında görevli fagositik sistem hücrelerini içeren retikülaris bölümünü de saptayamadık. Hatta bu fagositik sistem hücrelerini, 24 saatlik yenidoğan ve 3 haftalık kobaylarda da izleyemedik. Kanımızca kobayın fötüs, yenidoğan ve hatta 3 haftalık döneminde dahi sürrenal korteks endokrin hücrelerinin gelişiminin sürdüğü ve bu dönemlerde yıpranmanın olmadığı veya az oranda olduğu düşünülebilir. Nitekim hücrelerde fonksiyon veya yıpranmaya bağlı farklı sitoplazmik boyanmayı, erişkinde fasikülata ve retikülaris katlarında saptamamıza karşın fötüsde, yenidoğanda ve 3 haftalık yavru da belirleyemedik.

Kobayda intrauterin yaşamın 55. gününde tüm korteks katlarının ayrılabilirdiği söylenmektedir ⁵³. Biz de 60-63 günlük fötüsde korteksin katlarını izledik. Fötüs preparasyonlarımızda sürrenal bez korteksinin glomeruloza katı belirgindi. Fasikülata ve retikülaris katları ise hücre düzenleriyle kısmen belirgindi. Ayrıca zona retikülariste, hem zona fasikülata hücrelerine benzer boyanan hem de sitoplazması daha yoğun olan iki tür hücre saptandı.

Böbreküstü bezinin embriyolojik gelişimi sırasında kölom epitelinin çoğalarak alttaki mezenşim içine göç etmesiyle, önce asidofil büyük hücreli fötal korteksin oluştuğu, daha sonra kölom epitelinin tekrar çoğalmasıyla oluşan ikinci hücre grubunun göç edip fötal korteksi kuşatması sonucu esas korteksin şekillendiği bilinmektedir. Böylece ilk hücre göçüyle oluşan fötal korteksten zona retikülarisin, ikinci hücre göçüyle oluşan esas korteksten ise zona glomeruloza ile zona fasikülatanın geliştiği bildirilmektedir ^{1,4,6,11-14}. Fötüs preparasyonlarımızda korteksin retikülaris katında izlediğimiz farklı iki hücre türü, bu gelişime bağlı olduğu kadar, farklı hormon

sentezinden de kaynaklanıyor olabilir. Ancak biz preparasyonlarımızda 24 saatlik yenidoğan kobayın sürrenal korteks katlarını belirleyebilmemize karşın, zona fasikülate ile zona retikülaris hücreleri arasında farklı bir boyanma saptayamadık. Oysa farklı hormon salgılanması, yenidoğanda da olmalı ve buna bağlı farklı boyanma görülmeliydi. Kanımızca fötüsdeki zona retikülaris hücrelerinin farklı boyanması, embriyolojik gelişime bağlı olmalı. Ancak zona retikülarisi yapan fötal korteksten DHEA-sülfat salgılandığı ve bu hormonun da gebeliğin devamını sağladığı bilinmektedir ^{2,6,9,53}. Kanımızca fötüs sürrenal bezinin zona retikülarisinde izlenen eozinofil sitoplazmalı hücreler, farklı ürün sentez etmeli. Bu da DHEA-sülfat olabilir. Doğumdan sonra bu hücreleri zona retikülariste göremeyişimiz de bu nedenle olmalı. Giderek sürrenal bezin erişkindeki fonksiyonunu kazanmasına bağlı olarak hücrelerde yine farklı boyanma beklenmelidir. Nitekim biz de puberte öncesi 3 haftalık yavru kobayın sürrenal korteksinde hem zona fasikülate hem de zona retikülaris hücrelerinde böyle farklı boyanma saptadık.

Erişkin ve 3 haftalık kobay preparasyonlarımızda korteks ile medulla sınırını bol, küçük hücreli yapıda gördük. Bu hücrelerin nükleusları değişik şekilli olup, bazan sık bazan da seyrek kromatinli yapıdaydı. Bu yapı, buradan hücre çoğalmasının olabileceğini düşündürebilir. Ancak burada mitozu rastlanamadı. Kanımızca bu hücreler endokrin hücrelere desteklik sağlıyor olabilir. Nitekim sürrenal bezde özellikle korteks-medulla sınırında bol, medullada daha az oranda olmak üzere nöroektodermal salgı hücrelerinin çevresinde glia benzeri, ektodermal kökenli destek hücrelerinin bulunduğu bildirilmektedir ⁹¹⁻⁹³. Ancak bize göre korteks medulla sınırında izlediğimiz hücrelerin tümünün böyle ektodermal kökenli destek hücreleri olduğu düşünülemez. Çünkü organın stromasını en azından damarlar çevresindeki bağ dokusu oluşturmalıdır. Kanımızca bu hücrelerin büyük bölümü lenfositler başta olmak üzere bağ dokusu hücreleri olmalı. Nitekim biz preparasyonlarımızda zona retikülariste ve medullada damarları daha sık ve geniş çaplı, damarlar çevresindeki stromayı da daha belirgin gördük. Ayrıca korteks-medulla sınırında lenfositlerin ve lenfosit benzeri serbest hücrelerin bulunduğu da

bildirilmektedir ⁹¹. Ayrıca bazı araştırmacılar tarafından korteks-medulla sınırında ve medulladaki kan damarlarının çevresinde kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF) salgılayan hücrelerin bulunduğu ^{94,95} ve böylece lokal olarak medullar kromafin hücrelerden ACTH salgılabileceği ⁹⁶ söylenmektedir.

Erişkin sürrenal bez medullasının hücreleri, H-E boyama yöntemi ile bazofil sitoplazmalı idi. Sitoplazmadaki bazofil materyal bazı hücrelerde az, bazılarında çok olup, ikisi arasındaki geçiş derecelerinde olan hücrelere de rastlandı. Rutin boyalarla belirgin bir özellik göstermeyen medullada, endokrin salgı yapan medulla hücreleri ile ganglion hücrelerini ayırmak çoğu kere olanaksızdı. Aynı kani, rutin yöntemler için bazı araştırmacılarca da edinilmiştir ⁵. Kromafin reaksiyon uygulanan preparasyonlarımızda ise medullada ganglion hücreleri ve salgı hücreleri birbirinden ayrılabilir. Kanımızca bu da medulla hücrelerinin fiksasyon özelliğinden kaynaklanıyor olmalı. Ancak biz H-E boyama yöntemi ile erişkinde medulladaki ganglion hücrelerini ayıramamıza karşın, yenidoğanda, özellikle Demirli Hematoksilin yöntemi ile, ve 3 haftalık yavruda bu hücreleri saptayabildik. Bu görünümün, postnatal dönemde ganglion ve endokrin salgı hücrelerinin sitoplazmik içeriklerinin belirgin olarak farklı olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Ancak kanımızca erişkinde, endokrin hücre sayısının artmasına bağlı olarak ganglion hücre sayısının daha az orana ineceği ve bunun da preparasyonlarımızda ganglion hücrelerine rastlama şansımızı azaltacağı düşünülmelidir. Nitekim medullanın nöroektodermal kökenli salgı hücrelerinin doğumdan sonra da çoğalma yeteneklerinin olduğu ^{80,81} ve medullada iki nükleuslu hücrelere rastlanabileceği ⁴ söylenmektedir.

Kromafin reaksiyonu erişkindeki kadar, 3 haftalık, yenidoğan ve fötüs sürrenal medulla hücrelerinde de belirgin olarak izledik. Ancak erişkinde ve postnatal gelişim dönemlerinde medullanın parankim hücreleri, kromafin reaksiyona bağlı olarak sarı ve kahverengi arasında değişen tonlarda izlendi. Kanımızca bu görünüm, hücrelerin kromafin granül içeriğinin yapısına ve miktarına bağlı olmalı. Nitekim El-Maghraby (1988), kromafin reaksiyon uygulanan sürrenal bez medullasında noradrenalin depolayan

hücrelerin kahverengi, adrenalin depolayanların ise daha açık ve sarı renkte izlendiğini bildirmektedir ⁷⁸. Fötüsde nöroektodermal kökenli kromafin hücre gruplarının yer yer mezodermal hücreler arasında uzanıp kapsüla dışındaki nöroektodermal taslakla ilişkili olduğu görüldü. Kromafin hücrelerin kromafilisi, 60-63 günlük fötüsde daha koyu ve kahverengi, 32-35 günlük fötüsde ise açık sarı renkte izlendi. Kromafin reaksiyon ile sarı-kahverengi boyanma, katekolaminlerden kaynaklanır. Katekolaminlerin nöroektodermal kökenli medulla hücrelerindeki sentezinin, bu hücrelerin oluşumundan itibaren giderek artması doğaldır. Kanımızca medullanın kromafin hücrelerini 32-35 günlük fötüsde açık sarı görmemize karşın, 60-63 günlük fötüsde daha koyu ve kahverengi tonlarında görmemiz, doğuma yakın katekolamin sentezinin artıp hücrelerde daha fazla salgı ürününün depo edilmesine bağlı olabilir. Nitekim glukokortikoidlerin, medulla hücrelerinin endokrin aktivitesini artırdığı bildirilmektedir ^{1,7,8,16,82,83}. Glukokortikoid salgılanmasının da korteks katlarının oluşmasıyla başlayacağı düşünülürse, henüz korteks katları tam olarak gelişmemiş 32-35 günlük fötüsde medulla aktivitesinin de az olması doğaldır.

KAYNAKLAR

1. Fawcett DW. A Textbook of Histology: adrenal glands and paraganglia. Eleventh edition, W.B. Saunders company, Philadelphia / London / Toronto / Mexico City / Rio de Janeiro / Sydney / Tokyo / Hong Kong, 1986: 516-534
2. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology, seventh edition, Apleton & Lange, 1992: 94-105,403-409
3. Erben T. Histoloji 2: glandula suprarenalis. İkinci baskı, Güneş kitabevi, Ankara, 1990: 256-266
4. Erkoçak A. Özel Histoloji: glandulae suprarenales. Dördüncü baskı, Ankara Üniv. Tıp Fak. basımevi, 1982:117-125
5. Kalaycı Ş. Histoloji. Uludağ Üniv. basımevi, 1986: 20,120-123,307-313
6. Kelly DE, Wood RL, Enders AC. Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy: the adrenal glands. Eighteenth edition, Williams & Wilkins, Baltimore / London, 1984: 805-816
7. Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. Text / Atlas of Histology: the suprarenal glands. W.B. Saunders company, Philadelphia / London / Toronto / Montreal / Sydney / Tokyo, 1988: 586-594
8. Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ. Histology a Text and Atlas: adrenal glands. Second edition, Williams & Wilkins, Baltimore / Hong Kong / London / Munich / San Francisco / Sydney / Tokyo, 1989: 578-586
9. Arey LB. Human Histology a Textbook in Outline Form: the suprarenal gland. Fourth edition, W.B. Saunders company, Philadelphia / London / Toronto, 1974: 180-183
10. Clara M, Maskar Ü. Histoloji 2: böbreküstü guddeleri. İstanbul Üniv. Tıp Fak. yayınları, Sermet matbaası, 1970: 358-371
11. Liddle GW, Melmon KL. The adrenals. In: Williams RH, ed. Textbook of Endocrinology, fifth edition, W.B. Saunders company, Philadelphia / London / Toronto, 1974: 233-322
12. Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M. İnsan Embriyolojisi: Sinir sisteminin gelişimi. Altıncı baskı, Evrim basım yayım dağıtım, İstanbul, 1989: 243-246
13. Petorak İ. Medikal Embriyoloji: otonom sinir sistemi. İkinci baskı, Beta basım yayım dağıtım, İstanbul, 1986: 257-258
14. Başaklar C. Lagman's Medikal Embriyoloji: santral sinir sistemi, Palme yayıncılık, Ankara, 1993: 366-367
15. Guyton AC. Human Physiology and Mechanisms of Disease: the adrenocortical hormones. Fourth edition, W.B. Saunders company, Philadelphia / London / Toronto / Mexico City / Rio de Janeiro / Sydney / Tokyo / Hong Kong, 1987: 585-594

16. Menteş G, Ersöz B. Harper'ın Biyokimyası. Barış kitabevi, İstanbul, 1993: 603-647
17. Manoğlu K. Sürrenal korteks hastalıkları. İçinde: Menteş NK ed, Harrison İç Hastalıklarında Temel Bilgiler, cilt I-II, Menteş kitabevi, İzmir, 1981: 613-625
18. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, cilt III, ikinci baskı, Nüve matbaası, Ankara, 1983: 1658, 1791-1806, 1991-2003
19. Bilge M. Fizyolojide Hormonlar Bilgisi: böbreküstü bezi ve hormonları. Güven kitabevi, Ankara, 1979: 189-235
20. Çimen A. Anatomi, ikinci baskı, Uludağ Üniv. basımevi, 1991: 401-404
21. Odar İV. Anatomi Ders Kitabı, ikinci cilt, onbirinci baskı, Elif matbaacılık a. komandit şirketi, 1979: 255-258
22. Ulutaş İ. Anatomi Ders Kitabı (dolaşım sistemi ve iç salgı bezlerinin anatomisi): iç salgı bezleri, dördüncü baskı, Refko, İzmir, 1984: 260-265
23. Kazancıgil A, Devrim S. Endokrinoloji, genital sistem ve çoğalma: adrenokortikal hormonlar. İçinde: Kazancıgil A ed. Fizyoloji, cilt III, Güven kitabevi, Ankara, 1978: 353-379
24. Greiner JW, Kramer RE, Colby HD. Changes in adrenocortical function in male and female guinea-pigs during maturation. J Endocr, 1976, 70: 127-134
25. Martin KO, Black VH. δ^4 -hydrogenase in guinea pig adrenal: evidence of localization in zona reticularis and age-related change. Endocrinology, 1982, 110 (5): 1749-1757
26. Rebuffat P, Belloni AS, Rocco S, Andreis PG, Neri G, Malendowicz LK, Gottardo G, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. The effects of ageing on the morphology and function of the zonae fasciculata and reticularis of the rat adrenal cortex. Cell Tissue Res, 1992, 270 (2): 265-272
27. 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: 457-469
28. 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): 573-582
29. 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

30. 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: 443-449
31. 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
32. 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: 141-145
33. 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): 519-522
34. 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
35. 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): 525-533
36. Nikicz 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: 459-462
37. Mazzocchi G, Malendowicz LK, Robba C, Rebuffat P, Gottardo G, Meneghelli V, Nussdorfer GG. 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
38. 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: 378-381
39. 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): 651-657

40. Stachowiak A, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Ovariectomy-induced changes in the adrenal cortex of spontaneously hypertensive rats. *Histol Histopathol*, 1991, 6 (2): 257-259
41. Nowak M, Rebuffat P, Mazzocchi G, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Gestational changes in hamster adrenal cortex: morphometric and ultra-structural stereologic studies. *Cell Tissue Res*, 1989, 256: 241-246
42. Nowak M, Nussdorfer GG, Nowak KW, Mazzocchi G, Malendowicz LK. Gestational changes in hamster adrenal cortex: stereologic and functional studies. *Res Exp Med*, 1990, 190: 163-171
43. Martin KO, Black VH. Effects of age and adrenocorticotropin on microsomal enzymes in guinea pig adrenal inner and outer cortices. *Endocrinology*, 1983, 112 (2): 573-579
44. 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): 173-179
45. Holmes PV, Dickson AD. X-zone degeneration in the adrenal glands of adult and immature female mice. *J Anat*, 1971, 108(1): 159-168
46. 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: 101-117
47. 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: 168-175
48. Weiss M, Carson RS. Induction of adrenocortical special zone in the male possum (*Trichosurus vulpecula*). *Comp Biochem Physiol*, 1987, 86 A (2): 361-365
49. Lesniewska B, Miskowiak B, Nowak M, Malendowicz LK. Sex differences in adrenocortical structure and function: XXVII. The effect of ether stress on ACTH and corticosterone in intact, gonadectomized, and testosterone- or estradiol-replaced rats. *Res Exp Med*, 1990, 190: 95-103
50. 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
51. Sheridan MN, Belt WD. Fine structure of the guinea pig adrenal cortex. *Anat Rec*, 1964, 149: 73-98
52. 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

53. Black VH. The development of smooth-surfaced endoplasmic reticulum in adrenal cortical cells of fetal guinea pigs. *Am J Anat*, 1972, 135:381-418
54. Belloni AS, Mazzocchi G, Mantero F, Nussdorfer GG. The human adrenal cortex: ultrastructure and base-line morphometric data. *J Submicrosc Cytol*, 1987, 19 (4): 657-668
55. Mazzocchi G, Belloni AS, Rebuffat P, Robba C, Neri G, Nussdorfer GG. Fine structure of the rabbit adrenal cortex and the effects of short-term ACTH administration. *Cell Tissue Res*, 1979, 201 (2): 165-179
56. Black VH, Mierlak J, Katz T, Miao P, Huima T, McNamara N. Isolated guinea pig adrenocortical cells in vitro: Morphology and steroidogenesis in control and ACTH-treated cultures. *Am J Anat*, 1982, 165 (3): 225-248
57. Magalhaes MM, Magalhaes MC. Effects of orchidectomy on the adrenal macrophage system. *Anat Rec*, 1980, 198 (2): 209-218
58. Magalhaes MM, Magalhaes MC. Effects of ovariectomy and estradiol administration on the adrenal macrophage system of the rat. *Cell Tissue Res*, 1984, 238:559-564
59. Surleff SV, Papadimitriou JM. The mononuclear phagocytes of the rat adrenal. *Am J Pathol*, 1981, 104 (3): 258-271
60. Black VH. Lipoprotein requirements for secretion of ultraviolet-absorbing corticosteroids by guinea pig adrenocortical cells in vitro: Inner versus outer cortices; zona glomerulosa versus zona fasciculata. *Endocrinology*, 1987, 120 (2): 640-650
61. Hinson JP, Vinson GP, Whitehouse BJ, Price G. Control of zona glomerulosa function in the isolated perfused rat adrenal gland in situ. *J Endocr*, 1985, 104: 387-395
62. Miskowiak B, Kasprzak A, Malendowicz LK. Comparative stereological studies on the effects of long term CRF and ACTH treatment on the cortex of the suprarenal gland. *J Anat*, 1986, 146: 167-172
63. Roebuck MM, Jones CT, Robinson JS, Mitchell MD, Thorburn GD. ACTH control of steroid secretion from adrenal cells of the developing Rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Acta endocr*, 1984, 105: 545-551
64. Mazzocchi G, Malendowicz LK, Rebuffat P, Robba C, Gottardo G, Nussdorfer GG. Short- and long-term effects of ACTH on the adrenal zona glomerulosa of the rat: a coupled stereological and enzymological study. *Cell Tissue Res*, 1986, 243: 303-310
65. Andreis PG, Neri G, Rebuffat P, Gottardo G, Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Stereological and functional investigations on isolated adrenocortical cells. III. Zona glomerulosa cells of chronically ACTH-treated rats. *J Anat*, 1990, 168: 199-207

66. Riondel AM, Rebuffat P, Mazzocchi G et al. Long-term effects of ACTH combined with angiotensin II on steroidogenesis and adrenal zona glomerulosa morphology in the rat. *Acta Endocr (Copenh)*, 1987, 114: 47-54
67. Nussdorfer GG, Mazzocchi G, Robba C, Belloni AS, Rebuffat P. Effects of ACTH and dexamethasone on the zona glomerulosa of the rat adrenal cortex: an ultrastructural stereologic study. *Acta Endocr*, 1977, 85: 608-614
68. Andreis PG, Rebuffat P, Belloni AS et al. Stereological and functional investigations on isolated adrenocortical cells: zona fasciculata / reticularis cells of chronically ACTH-treated rats. *Cell Tissue Res*, 1989, 258: 43-51
69. Malendowicz LK, Nussdorfer GG, Markowska A, Nowak KW. Analysis of the preventive action of ACTH on dexamethasone-induced adrenocortical atrophy in the rat. *Cytobios*, 1992, 71: 191-199
70. Stachowiak A, Nussdorfer GG, Malendowicz LK. Proliferation and distribution of adrenocortical cells in the gland of ACTH- or dexamethasone-treated rats. *Histol Histopathol*, 1990, 5 (1): 25-29
71. Mazzocchi G, Nussdorfer GG. Chronic angiotensin treatment stimulates the growth and the 11 β -hydroxylase activity of rat fasciculata cells. *Exp Clin Endocrinol*, 1986, 87: 157-161
72. Brody RI, Black VH. Differential ACTH response of immunodetectable HMG CoA reductase and cytochromes P450 (17 α) and P450 (21) in guinea pig adrenal outer zone cell types, zona glomerulosa and zona fasciculata. *Endocr Res*, 1991, 17: 195-208
73. Black VH, Brody RI, Martin KO. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in outer versus inner cortices of the guinea pig adrenal: effects of adrenocorticotropin and dexamethasone. *Endocrinology*, 1988, 122: 296-305
74. Brody RI, Black VH. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase and cholesterol ester hydrolase in the outer and inner cortices of the guinea pig adrenal: effects of adrenocorticotropin and dexamethasone. *Endocrinology*, 1988, 122: 1722-1731
75. Nussdorfer GG, Armato U, Mazzocchi G, Andreis PG, Draghi E. Investigations on the turnover of adrenocortical mitochondria. IX. A stereological study of the effects of chronic treatment with ACTH on the size and number of mitochondria from adult human adrenocortical cells cultured in vitro. *Cell Tissue Res*, 1977, 182: 145-150

76. Mazzocchi G, Robba C, Rebuffat P, Belloni AS, Gambino AM, Nussdorfer GG. Investigations on the turnover of adrenocortical mitochondria. VIII. A stereological study of the effect of chronic treatment with ACTH and dexamethasone on the morphology of mitochondria in zona glomerulosa cells of the rat. *Cell Tissue Res*, 1977, 181: 287-298
77. 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
78. 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: 103-107
79. 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: 679-696
80. 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: 105-109
81. 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): 305-312
82. Kelner KL, Pollard HB. Glucocorticoid receptors and regulation of phenylethanolamine-N-methyltransferase activity in cultured chromaffin cells. *J Neurosci*, 1985, 5: 2161-2168
83. Seidl K, Unsicker K. The determination of the medullary cell fate during embryogenesis. *Developmental Biology*, 1989, 136: 481-490
84. Tuffery AA. Laboratory animals: an introduction for new experimenters, John Wiley & Sons Ltd, New York / Toronto / Singapore, 1987: 70
85. Bancroft JD, Cook HC. Manual of histological techniques, Churchill Livingstone, Edinburgh / London / Melbourne / New York, 1984: 19,20,44,74,102,103
86. Drury RAB, Wallington EA. Carleton's histological technique, fourth edition, Oxford University press, New York / Toronto, 1967: 44,45,126-132,201-207,306

87. Black VH, Barilla JR, Russo JJ, Martin KO. A cytochrome P450 immunochemically related to P450_{c,d} (P450I) localized to the smooth microsomes and inner zone of the guinea pig adrenal. *Endocrinology*, 1989, 124 (5): 2480-2493
88. Mazzocchi G, Robba C, Rigotti P, Belloni AS, Gambino AM, Nussdorfer GG. Effect of ACTH on the zona reticularis of the rat adrenal cortex: an ultrastructural stereologic study. *Experientia*, 1976, 32 (2): 244-246
89. 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
90. Wright NA. Cell proliferation in the prepubertal male rat adrenal cortex: an autoradiographic study. *J Endocr*, 1971, 49: 599-609
91. 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: 257-261
92. Cocchia D, Michetti F. S-100 antigen in satellite cells of the adrenal medulla and the superior cervical ganglion of the rat: an immunochemical and immunocytochemical study. *Cell Tissue Res*, 1981, 215 (1): 103-112
93. Lauriola L, Maggiano N, Sentinelli S, Michetti F, Cocchia D. Satellite cells in the normal human adrenal gland and in pheochromocytomas: an immunohistochemical study. *Virchows Arch B Cell Pathol*, 1985, 49 (1): 13-21
94. Hashimoto K, Murakami K, Hattori T, Niimi M, Fujino K, Ota Z. Corticotropin-releasing factor (CRF)-like immunoreactivity in the adrenal medulla. *Peptides*, 1984, 5 (4): 707-711
95. Bruhn TO, Engeland WC, Anthony EL, Gann DS, Jackson IM. Corticotropin-releasing factor in the dog adrenal medulla is secreted in response to hemorrhage. *Endocrinology*, 1987, 120 (1): 25-33
96. 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