



<b>NURŞİN AYDIN</b>	<b>DICLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.</b>	<b>DOKTORA TEZİ</b>	<b>DIYARBAKIR-2023</b>
---------------------	---	---------------------	------------------------



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DICLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RUMİNANT ABOMASUM'LARINDA BAZI İNTERMEDİYER  
FİLAMANLARIN DAĞILIMI**

Nurşin AYDIN  
DOKTORA TEZİ

VETERİNER HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. M. Aydın KETANİ

DİYARBAKIR-2023





TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
DICLE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RUMİNANT ABOMASUM'LARINDA BAZI İNTERMEDİYER  
FİLAMANLARIN DAĞILIMI**

Nurşin AYDIN  
DOKTORA TEZİ

VETERİNER HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. M. Aydın KETANİ

DİYARBAKIR-2023



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**DİCLE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ONAY**

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Nurşin AYDIN'ın hazırladığı “RUMİNANT ABOMASUM’LARINDA BAZI İNTERMEDİYER FİLAMANLARIN DAĞILIMI” başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih:22/06/2023

**İmza**

Danışman Prof. Dr. M. Aydın KETANİ \_\_\_\_\_

**Jüri Üyeleri**

Jüri Başkanı Prof. Dr. Şahin ASLAN \_\_\_\_\_

Üye Prof. Dr. M. Aydın KETANİ \_\_\_\_\_

Üye Prof. Dr. Turgay DEPREM \_\_\_\_\_

Üye Prof. Dr. Mehmet KILINÇ \_\_\_\_\_

Üye Prof. Dr. M. Erdem AKBALIK \_\_\_\_\_

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ....../.../20.. tarih ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Mahmut BALKAN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü





**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**DICLE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

22/06/2023

Nurşin AYDIN

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerinin aktarımı ile beni yönlendiren danışmanım sayın Prof. Dr. M. Aydın KETANÍ'ye, tavsiye ve bilgileri ile her türlü konu ve durumda yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Berna GÜNEY SARUHAN, Prof. Dr. Hakan SAĞSÖZ, Prof. Dr. M. Erdem AKBALIK ve Dr. Öğr. Üyesi Uğur TOPALOĞLU'na

Faydalı tavsiyeleri ile bana katkıda bulunan Doç. Dr. Zelal KARAKOÇ'a, çalışmamın laboratuvar aşamasında desteğini esirgemeyen ve lisansüstü eğitim sürecini paylaşmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Dr. Fatma ÇELENK ve Veteriner Hekim Şerife YAY'a

Hayatım boyunca her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm başta annem ve babam olmak üzere canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından **SBE.21.008** numaralı proje ile desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

<b>BEYAN</b> .....	i
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	ii
<b>KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ</b> .....	vi
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	viii
<b>TABLOLAR LİSTESİ</b> .....	xii
<b>1. ÖZETLER</b> .....	1
1.1. Türkçe Özet .....	1
1.2. Abstract .....	2
<b>2. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	3
<b>3. GENEL BİLGİLER</b> .....	6
3.1. Abomasum.....	6
3.1.1. Abomasum embriyolojisi.....	7
3.1.2. Abomasum anatomisi .....	9
3.1.3. Abomasum histolojisi .....	10
3.2. İntermediyer Filamanlar ve Alt Üniteleri .....	12
3.2.1. Sitokeratinler (CK) .....	16
3.2.1.1. CK8-CK18: .....	17
3.2.1.2. CK19: .....	17
3.2.2. Vimentin .....	18
3.2.3. Desmin .....	20
3.2.4. Periferin .....	21
3.2.5. Nestin .....	22
3.3. Laminin .....	24
<b>4. GEREÇ ve YÖNTEMLER</b> .....	26
4.1. Doku Temini ve Histolojik Doku Takibi .....	26
4.2. İmmunohistokimyasal Analiz.....	26
4.3. İmmunohistokimyasal Boyanma Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	29
<b>5. BULGULAR</b> .....	30
5.1. Histolojik Bulgular .....	30
5.2. İmmunohistokimyasal Bulgular .....	34
5.2.1. İnek .....	34

5.2.1.1. CK8 .....	34
5.2.1.2. CK18 .....	35
5.2.1.3. CK19 .....	36
5.2.1.4. Vimentin.....	37
5.2.1.5. Desmin .....	38
5.2.1.6. Periferin.....	39
5.2.1.7. Nestin .....	40
5.2.1.8. Laminin .....	41
5.2.2. Koyun.....	43
5.2.2.1. CK8 .....	43
5.2.2.2. CK18 .....	45
5.2.2.3. CK19 .....	46
5.2.2.4. Vimentin.....	47
5.2.2.5. Desmin .....	48
5.2.2.6. Periferin.....	49
5.2.2.7. Nestin .....	50
5.2.2.8. Laminin .....	52
5.2.3. Keçi .....	54
5.2.3.1. CK8 .....	54
5.2.3.2. CK18 .....	55
5.2.3.3. CK19 .....	56
5.2.3.4. Vimentin.....	57
5.2.3.5. Desmin .....	58
5.2.3.6. Periferin.....	59
5.2.3.7. Nestin .....	60
5.2.3.8. Laminin .....	62
5.3. İstatistiksel Bulgular .....	64

<b>6. TARTIŞMA</b> .....	66
<b>7. SONUÇ</b> .....	80
<b>8. KAYNAKÇA</b> .....	81
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b> .....	95
<b>10. EKLER</b> .....	96
EK-1. Yayımlanan Makale Bilgisi .....	96
<b>11. ORJİNALLİK RAPORU</b> .....	98



## KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

<b>ALS</b>	Amiyotrofik Lateral Skleroz
<b>BOS</b>	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>CMT2B</b>	Charcot-Marie-Tooth tip 2B
<b>DAB</b>	3'3-diaminobenzidine hydrochloride
<b>EMT</b>	Epitelyal-Mezenkimal Geçiş
<b>FGF</b>	Fibroblast Büyüme Faktörü
<b>GAG</b>	Glikozaminglikan
<b>GFAP</b>	Glial Fibriler Asidik Protein
<b>GIP</b>	Gastrik İnhibitör Peptit
<b>HCC</b>	Hepatosellüler Karsinom
<b>HCl</b>	Hidroklorik asit
<b>HD</b>	Hirschsprung Hastalığı
<b>IF</b>	İntermediyer Filaman
<b>IL-6</b>	İnterlökin-6
<b>LIF</b>	Lösemi İnhibe Edici Faktör
<b>MSC</b>	Mezenkimal Kök Hücreler
<b>MSS</b>	Merkezi Sinir Sistemi
<b>NF</b>	Nörofilament
<b>NGF</b>	Sinir Büyüme Faktörü
<b>PBS</b>	Fosfatlı Tuz Çözeltisi
<b>PSS</b>	Periferik Sinir Sistemi

**SGN**

Spiral Gangliyonik Nöron

**SPC**

Sfingosilfosforilkolinin

**ULF**

Birim Uzunlukta Filaman

**VIP**

Vazoaktif İntestinal Peptit



## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1.** Üç hücre iskeleti polimer tipinin her birinin yaklaşık çapının, alt birim paketinin ve filament konfigürasyonunun şematik diyagramı (30). ..... 12

**Şekil 2.** İnek abomasum'unun histolojik yapısı için Crossman'ın üçlü boyaması. A; kardia bölgesi, B-C; piloris bölgesi, E; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, lm; lamina muskularis, D; damar, SB; submukoza, YH; yağ hücresi, M; tunika muskularis, Ok: parietal hücre. Bar: (A) 25 µm, (B, C, E) 100 µm..... 31

**Şekil 3.** Koyun abomasum'unun histolojik yapısı için Crossman'ın üçlü boyaması. A; geçiş bölgesi (yıldız; kardia bölgesi, daire; fundus bölgesi), B; kardia bölgesi, C; piloris bölgesi, E; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, lm; lamina muskularis, D; damar, SB; submukoza, M; tunika muskularis, Ok: parietal hücre. Bar: (A, B) 100 µm, (C) 25 µm, (E) 50 µm. .... 32

**Şekil 4.** Keçi abomasum'unun histolojik yapısı için Crossman'ın üçlü boyaması. A; fundus bölgesi, B-C; kardia bölgesi, E; piloris bölgesi. g; bez, D; damar, SB; submukoza, M; tunika muskularis, Ok: parietal hücre. Bar: (A, B) 25 µm, (C, E) 100 µm. .... 33

**Şekil 5.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK8 immunreaktivitesinin genel görünümü. A-a; kardia bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi. g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C) 50 µm, (a) 25 µm. .... 34

**Şekil 6.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK18 immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C) 50 µm..... 35

**Şekil 7.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK19 immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A) 25 µm, (B) 50 µm, (C) 100 µm..... 36

**Şekil 8.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde Vimentin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi, E; kas dokusu, a; sinir dokusu. le; lamina epitelyalis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C, E) 50 µm, (a) 25 µm. .... 37

**Şekil 9.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde Desmin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, a-B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi, E; kas

dokusu, b; sinir dokusu. lm; lamina muskularis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir plexusu, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, E) 25 µm, (C, a, b) 50 µm.. 38

**Şekil 10.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde Periferin immunreaktivitesinin genel görünümü. A-a; kardial bölge, B-b; pilorik bölge, C; fundus bölge, E; kas dokusu, e; damar yapısı. le; lamina epitelyalis, g; bez, lm; lamina muskularis, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C, E) 50 µm, (a, b, e) 25 µm. .... 39

**Şekil 12.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde Nestin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardial bölge, B-b; pilorik bölge, C; fundus bölge, a; sinir dokusu, c; kas ve sinir doku, d; damar yapısı. g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C, a, b, c) 50 µm, (d) 25 µm..... 41

**Şekil 13.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde Laminin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardial bölge, B-b-c; pilorik bölge, C; fundus bölge, a; sinir ve kas dokusu, c; damar yapısı, d; tunika muskularis. le; lamina epitelyalis, g; bez, lm; lamina muskularis, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (B, C, c) 50 µm, (A, a, b, d) 25 µm. .... 42

**Şekil 14.** Koyun abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK8 immunreaktivitesinin genel görünümü. A-a; kardial bölge, B; pilorik bölge, C; fundus bölge. le; lamina epitelyalis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, a) 25 µm, (B, C) 50 µm..... 44

**Şekil 15.** Koyun abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK18 immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardial bölge, B; pilorik bölge, C; fundus bölge. le; lamina epitelyalis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C) 50 µm. .... 45

**Şekil 16.** Koyun abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK19 immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardial bölge, B; pilorik bölge, C; fundus bölge. le; lamina epitelyalis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C) 50 µm. .... 46

**Şekil 17.** Koyun abomasum'unun bez ve hücrelerinde Vimentin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardial bölge, B; pilorik bölge, C-c; fundus bölge, E; kas dokusu, b; kas ve sinir doku. le; lamina epitelyalis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (A, c) 25 µm (B, C, E, b ) 50 µm. .... 47

**Şekil 18.** Koyun abomasum'unun bez ve hücrelerinde Desmin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardial bölge, B; pilorik bölge, C-c;

fundus bölgesi, E; kas dokusu, b; kas ve sinir doku, c; damar yapısı. g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, b) 50 µm, (C, c) 25 µm.

..... 48

**Şekil 19.** Koyun abomasum’unda bez ve hücrelerde Periferin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi, E; kas dokusu. le; lamina epitelyalis, g; bez, lm; lamina muskularis, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, İnce ok; parietal hücre. Bar: (A, B) 25 µm, (C, E, a) 50 µm. .... 49

**Şekil 21.** Koyun abomasum’unun bez ve hücrelerinde Nestin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi, a; sinir dokusu, b; damar yapısı, c; kas dokusu. le; lamina epitelyalis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, İnce ok; parietal hücre. Bar: (A, a, c) 25 µm, (B, C, b) 50 µm. .... 51

**Şekil 22.** Koyun abomasum’unun bez ve hücrelerinde Laminin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; piloris bölgesi, C-c-d; fundus bölgesi, a; kas dokusu, b; sinir ve kas doku, c; damar yapısı. Le; lamina epitelyalis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (A, C, c, d) 25 µm, (a, B, b) 50 µm. .... 53

**Şekil 23.** Keçi abomasum’unun bez ve hücrelerinde CK8 immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C) 50 µm. .... 54

**Şekil 24.** Keçi abomasum’unun bez ve hücrelerinde CK18 immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C) 50 µm. .... 55

**Şekil 25.** Keçi abomasum’unun bez ve hücrelerinde CK19 immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B) 25 µm, (C) 100 µm. .... 56

**Şekil 26.** Keçi abomasum’unun bez ve hücrelerinde Vimentin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi, b; kas ve sinir doku. le; lamina epitelyalis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C, E) 50 µm, (b) 25 µm. .... 57

**Şekil 27.** Keçi abomasum'unun bez ve hücrelerinde Desmin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardial bölge, B; piloris bölge, C-a; fundus bölge, E; kas dokusu, a; damar yapısı, b; sinir ve kas dokusu. g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir plexusu, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B) 50 µm, (C, E, a, b) 25 µm. .... 58

**Şekil 28.** Keçi abomasum'unda bez ve hücrelerde Periferin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardial bölge, B; piloris bölge, C; fundus bölge, E; kas dokusu, a; sinir dokusu. le; lamina epitelyalis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, İnce ok; parietal hücre. Bar: (A, a) 25 µm, (B, C, E, b) 50 µm. .... 59

**Şekil 30.** Keçi abomasum'unun bez ve hücrelerinde Nestin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardial bölge, B-b; piloris bölge, C; fundus bölge, a; sinir dokusu, c; kas dokusu, d; damar yapısı. le; lamina epitelyalis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, İnce ok; parietal hücre. Bar: (A, C, c, d) 50 µm, (B, a, b) 25 µm. .... 61

**Şekil 31.** Keçi abomasum'unun bez ve hücrelerinde Laminin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardial bölge, B; piloris bölge, C; fundus bölge, a; kas ve sinir dokusu, c; damar yapısı. g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir plexusu, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, a, C, c) 25 µm. .... 63

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> İntermediyer filaman ailesinin dokulardaki immun ekspresyonu (10) .	13
<b>Tablo 2:</b> Kullanılan antikorlara ait bilgiler tablosu .....	28
<b>Tablo 3.</b> İnek, koyun ve keçi midesinin; kardiya, fundus ve piloris bölümlerinde CK-8/18/19, vimentin, desmin, nestin, periferin ve laminin immunoreaksiyonlarının yoğunluk skorları.....	64



# 1. ÖZETLER

## Ruminant Abomasum'larında Bazı İntermediyer Filamanların Dağılımı

**Öğrencinin Adı ve Soyadı:** Nurşin AYDIN

**Danışmanı:** Prof. Dr. M. Aydın KETANİ

**Anabilim Dalı:** Veteriner Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

### 1.1. Türkçe Özet

**Amaç:** Bu çalışma; inek, koyun ve keçilerin abomasum'larında sitokeratin 8/18/19, vimentin, desmin, periferin, nestin ve laminin proteinlerinin dağılımlarını incelemek ve bu dağılım paterninin türlere göre farklılık arz edip etmeyeceğini ortaya koymak amacıyla tasarlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Diyarbakır bölgesindeki bazı özel kesimhanelerden 24 aylık 24 adet inek, 12 aylık 20'şer adet koyun ve keçi abomasum'u temin edildi. Temin edilen abomasum organlarından kardiya, fundus ve piloris bölgelerinden olmak üzere parçalar alındı. Alınan dokular %10'luk formol-alkol solüsyonunda 18 saat süreyle tespit edildikten sonra rutin histolojik aşamalardan geçirilerek parafinde bloklandı. Hazırlanan parafin bloklarından alınan 5 µm'lik seri kesitlere; genel histolojik yapı için Crossman's Triple boyaması, IF ve laminin dağılımını saptamak için de immunohistokimya boyama yapıldı.

**Bulgular:** Yaptığımız immunohistokimyasal çalışmada analizi yapılan tüm proteinlerin de abomasum'da dağılım gösterdiği ve yoğunluk derecelerinin farklılık arz ettiği görüldü. Sitokeratinlerin görece diğer parametrelerden daha zayıf reaksiyon gösterdiği, en yoğun olarak da periferin proteininin mevcut olduğu gözlemlendi.

**Sonuç:** Sonuç olarak; epitel orijinli sitokeratinlerin, mezoderm hücre kökenli vimentinin, kas hücresi orijinli desminin, periferik sinir sistem hücresi orijinli periferinin, merkezi sinir sistem hücresi kökenli nestinin ve bazal membran glikoproteini lamininin abomasum'da farklı bölgelerde farklı yoğunluklarda olacak şekilde, özellikle de parietal hücrelerde yoğun olarak mevcut olduğu görüldü. Tüm bunlar; abomasum'un, IF'ler ve laminin tarafından desteklendiğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Abomasum, İnek, İntermediyer Filaman, Keçi, Koyun, Laminin

## **Distribution of some intermediate filaments in ruminant abomasum**

**Student's Surname and Name:** AYDIN, Nurşin

**Advisor of Thesis:** Prof. Dr. M. Aydın KETANİ

**Department:** Veterinary Histology and Embryology

### **1.2. Abstract**

**Aim:** This study was designed to examine the distribution patterns of cytokeratin 8/18/19, vimentin, desmin, peripherin, nestin, and laminin proteins in the abomasum of cows, sheep, and goats, and to determine whether these distribution patterns vary among species.

**Material and Method:** 24 cows of 24 months, 20 sheep and goats of 12 months each were obtained from some private slaughterhouses in the Diyarbakir region. Tissue samples were collected from the acquired abomasum organs' cardiac, fundus, and pyloric regions. The collected tissues were fixed in a 10% formalin-alcohol solution for 18 hours, followed by routine histological processing and embedding in paraffin blocks. Serial sections of 5 µm thickness were prepared from the paraffin blocks. Triple staining was performed for general histological analysis, while immunohistochemical staining was conducted to determine the distribution of IF and laminin.

**Results:** According to the immunohistochemical analysis conducted, it was observed that a total of eight parameters showed distribution in the abomasums of all three species, and their intensity levels varied. It was observed that cytokeratins exhibited relatively weaker reactions compared to other parameters, while peripherin protein was found to be present most intensely.

**Conclusion:** In conclusion, it was observed that epithelial-origin cytokeratins, mesoderm cell-derived vimentin, muscle cell-origin desmin, peripheral nervous system cell-origin peripherin, central nervous system cell-origin nestin, and basal membrane glycoprotein laminin were present in different regions of the abomasum with varying intensities, particularly abundantly in the parietal cells. All of these findings indicate that the abomasum is supported by IFs and laminin.

**Key Word:** Abomasum, Cattle, Intermediate Filament, Goat, Laminin, Sheep

## 2. GİRİŞ ve AMAÇ

Sindirim sistemi; ağız ve anüs arasında işleyen ve bir denge üzerine kurulmuş bir döngüdür. Bu sistem, yaşamın idame ettirilebilmesi için gerekli gıdaların alınması ve sonrasında oluşan atıkların toksik etkilerinin engellenmesi için atılması şeklinde işleyen bir mekanizmaya sahiptir. Sırasıyla; ağız, özofagus, mide(ler), bağırsaklar ve anüs olmak üzere pek çok hayati organ ihtiva eder.

Ruminant sindirim sistemi, tüm memeli hayvanların sahip olduğu sistemden oldukça farklı ve esasen daha fonksiyoneldir. Bunun nedeni diğer canlıların sindiremediği düşük kaliteli kaba, lifli gıdaların sindirilmesi ve bu gıdalardan maksimum seviyede faydalanılabilmesidir. Bu nedenle ruminantlar; daha ucuz ve ulaşılabilir besinlerle beslenilebilen ve yüksek verim getirebilen çiftlik hayvanları olarak yüzyıllardır yetiştiricilikleri yapılan canlılardır. Sahip oldukları sistemi diğerlerinin sindirim sisteminden özel kılan esas unsur; birbirleriyle bağlantılı fakat her biri farklı işlevlere sahip olan dört bölmeli mide yapısıdır. Çok boşluklu bir mide yapısına sahip olduğundan ruminant mideleri birleşik mide olarak isimlendirilir. İlk üç bölüm kutan mukozaya sahip iken çalışmamıza konu olan son bölüm ise diğer canlıların, basit mide olarak isimlendirilen ve glandüler mukoza özelliğindeki mide yapısına karşılık gelmektedir (1). Ön mideler olarak isimlendirilen ilk üç bölüm (rumen, retikulum ve omasum) sahip oldukları mikroorganizmalar vasıtasıyla mikrobiyal aktivitenin şekillendiği bölümlerdir. Omurgalılar, bitki hücrelerine ait yapısal duvar kısımlarını parçalayacak selülotik enzimler içermediklerinden mikroorganizmalar ile omurgalı otçullar arasında, bunu sağlayan simbiyotik bir ilişki gelişmiştir (2). Kısacası ruminant mide sistemi; salgı yapmayıp özel bir fermantasyon teknesi olarak işlev gören ön mideler ile klasik anlamda enzimsel sindirim yapan abomasum'dan oluşur (3)

Ruminantların ilkel sindirim sistemi, yapısal ve işlevsel olarak monogastriklerin sindirim sistemine benzerdir (4). Ancak kaba yemle beslemeye geçildiğinde ön midelerin büyüüp gelişmesiyle morfolojik değişiklikler meydana gelir ve böylece ruminant sindirim sistemi fonksiyonelliğini tamamlamış olur (5,6). Bu andan itibaren tüm sindirimin gerçekleştiği yer olmasa da kimyasal sindirim fonksiyonuna sahip olmakla halen oldukça önemli ve işlevseldir. Bunu, mide özsuyu denilen ve sindirim

enzimlerinden oluşmuş bir sıvı ile gerçekleştirir. Mide özsuyu; başlıca abomasum'daki hücrelerden salgılanan hidroklorik asit (HCl), müsin, pepsinojen, intrinsik faktör ve lipaz'dan oluşur ayrıca ön midelerden gelen mikroorganizmaların hücre duvarının yıkımını gerçekleştiren lizozim enzimine de sahiptir (7). Ön midelerde parçalanmış gıda parçacıkları abomasum'a geçerek bu sıvıya maruz kalır (5). Böylece abomasum'da hem mikrobiyal hem besin proteinlerinin hidrolizinin sağlanması ile bu maddeler, bağırsakta gerçekleşecek olan sindirim ve emilim sonucundaki biyoyararlanımlarının artırılması için daha uygun hale getirilmiş olur (5). Mide özsuyu içeriğinin değişmesi bir takım mekanizmalar sayesinde önlenmiştir. Bunlardan ilki abomasum'un proksimalinin çok az motiliteye sahip olmasıdır, bu sayede gelen kütlenin sıvı kısmı katı içeriğin üzerinden hızla duodenum'a geçer (4). Diğeri de bu salgının abomasum'dan gıdanın sürekli geçişi ile korunuyor olmasıdır (5). Bu sürekli geçiş hali, mide boşalmasının bazı hormon ve mekanizmalarla yavaşlatılması ile olur. Örneğin orta derecede duodenal asitleme, sekretin, kolesistokinin, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), gastrik inhibitör peptid (GIP) ve somatostatin gibi hormonlar mide hareketlerini yavaşlatarak midenin boşalmasını geciktiren hormonlardır (4). Özetle organizmada şekillenen tüm olaylar, sistemi sorunsuz bir şekilde ayakta tutma amacına binaen şekillenmektedir.

Hayvansal hücrelerin iskelet yapısı; çapları inceden kalına doğru olarak mikrofilaman, interfilaman (intermediyer filaman) (IF) ve mikrotubulus denen üç ana filamentli ağdan oluşur (8). Mikrofilamanları oluşturan aktin ve mikrotubulusları oluşturan tubulin proteinlerinin aksine IF'leri oluşturan proteinler oldukça çeşitlidir (8,9). Bu çeşitliliğin sebebi buldukları hücre ve sahip oldukları göreve göre özelleşmeleri sebebiyledir (9). Ayrıca IF'ler, mikrofilaman ve mikrotubuluslara nazaran kalıcı ve sağlam yapılardır (9). Bu da birincil görevleri olarak hücre içi olaylarda mekanik etkilere direnç göstermeleri sebebiyledir.

IF'lerin 50'den fazla çeşitli tipi tanımlanmış olup aminoasit dizilimleri baz alınarak sınıflandırma yapılmıştır (9–11). Bu sınıflandırmaya göre tip I, II, III, IV, V ve VI olarak isimlendirilen altı grup oluşturulmuştur. Tip I; asidik keratinleri, tip II; nötral ve bazik keratinleri, tip III; vimentin, desmin, glial fibriler asidik protein (GFAP) ve periferini, tip IV; nörofilamentler (NF) ve alt proteinlerini (NF-L, NF-M, NF-H), a-interneksin, nestin, sinemin ve sinkoilini, tip V; nükleer laminleri ve tip VI;

filensin ve filakinin proteinlerini kapsar. Keratinler epitel kökenli hücrelerden, vimentin mezenkim hücrelerinden, desmin kas hücrelerinden, GFAP astrosit ve schwann hücrelerinden, periferin periferik sinir sistemindeki (PSS) bazı nöronlardan, nörofilament akson ve dendritlerden, laminler çekirdek iç zarından, nestin ise nöral kök hücrelerden eksprese edilmektedir (9–11). IF'lerin mekanik destek sağlayarak yapısal rol oynamak (9), kontraktıl filamanların bağlantı yerlerini oluşturmak (12), hücre göçü (13,14) ve protein sentezinin düzenlenmesinde (14) rol almak, hücre sinyalleme birimleri olarak işlev görmek (8,14), hücre şeklini korumak (15), çekirdek ve bazı organellerin stabilizasyonunu sağlamak (9,15), komşu hücrelerinin birbirleriyle ve ekstrasellüler matriksle haberleşmesini sağlamak (16), bazı filamanların tümöral marker olarak kullanılması (13,16) gibi pek çok önemli görevlere sahip olması araştırılmaya değer bir alan olduğunu göstermektedir.

Abomasumun histolojik ve fizyolojik olarak sağlıklı bir yapıda olması, kimyasal sindirimin kesintisiz devam edebilmesi için gereklidir. Bu sağlıklı yapı, abomasumun iskelet yapısını oluşturan elemanların sağlıklı olmasıyla mümkün hale gelir. IF'ler, bu elemanlardan biridir ve abomasum'daki dağılım ve fonksiyonları anlaşıldığında, sindirim sistemleri açısından ekonomik olarak önemli olan ruminantların abomasum hastalıklarına olan etkisi de anlaşılabilir. Bu bilgi, koruyucu hekimlik uygulamalarının veya potansiyel tedavi stratejilerinin belirlenmesine ve olası ekonomik kayıpların önlenmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle, IF'lerin abomasumda rolünün daha iyi anlaşılması büyük önem taşımaktadır.

Yapılan detaylı literatür taramasında ruminantlarda IF'ler ile ilgili çalışmaların ön mideler ile ilişkili olduğu, abomasum ile ilgili çalışmalarda ise çoğunlukla klinik bir vaka olan deplasman olgusunun işlendiği gözlemlendi. Ayrıca farklı türler ile ilgili olarak da yeterli çalışmalar mevcut olmasına rağmen ruminant abomasum'unun hücresel boyutta yapısal formunu ve bu formu şekillendiren elemanların durumunu ortaya koyan yeterli veriye ulaşılamaması bu çalışmanın yapılmasında etkili olmuştur. Ayrıca abomasum'un üç bölümünün karşılaştırması yapıp üç türde de benzerlik veya farklılık gösterip göstermediği ortaya konmaya çalışılacaktır.

Bu çalışma; inek, koyun ve keçilerin abomasum'undaki bazı IF'lerin immunohistokimyasal dağılımlarını ve bu dağılım paterninin türlere göre farklılık arz edip etmeyeceğini ortaya koymak amacıyla tasarlandı.

### 3. GENEL BİLGİLER

Sindirim sistemi ağızla başlayıp anüsle biten, karaciğer, safra kesesi ve pankreas gibi yardımcı organların dahil olduğu bir sistemdir. Sindirim sisteminde yer alan ana ve yardımcı her organ; katı ve sıvı gıdaların; sindirim yolunda hareket etmesi, parçalanması, emilimi ve ortaya çıkan son ürünlerin ilgili organ ve dokulara gönderilmesinden sorumludur. Sindirim organlarının yanı sıra, sinir sistemi ve hormonlar da sindirim sisteminde rol alan önemli unsurlardır. Sindirim sistemi, ağızla alınan gıdaların yemek borusu (özofagus) ile mideye geçerek oradan ince bağırsak ve kalın bağırsakla devam edip en sonunda da anüs ile dışarı atılması ile işleyen bir mekanizmaya sahiptir (17). Mideden ince bağırsağa geçen yiyecekler burada karaciğer ve pankreastan gelen sindirim sistemi sıvılarıyla karışır ve yiyeceklerin içinden ayrılan besinler ile su, ince bağırsak duvarından emilerek kan yoluyla doku ve organlara aktarılır (18).

Ruminant sindirim sistemi de memelilerin bu sistematiğiyle birkaç farklılık haricinde aynıdır. Örneğin mide yapısı; bileşik ve çok (dört) kompartımanlıdır (18). Özofagustan sonra gelen ve ilk mide olan rumen ile sonrasında gelen retikulum, birleşik halde bulunan iki midedir (19). Rumen, simbiyotik mikroorganizmaların yoğunlukta olduğu ve selülotik besinlerin fermente edilerek uçucu yağ asitlerinin elde edildiği bölümdür. Retikulum; rumen ve omasum arasında bir köprü görevi görmekte ayrıca ruminantlara has olan regürjitasyon adı verilen geniş getirme olayının gerçekleştiği kompartımandır (20). Omasum'un ana işlevi, kimusu retikulum'dan abomasum'a doğru pompalamaktır (19). Abomasum ise tek midelilerin glandüler mide yapısına denk gelen, enzimsel ve kimyasal sindirimin gerçekleştiği kısımdır (18).

#### 3.1. Abomasum

Ruminant mideleri diğer canlıların midelerinden daha hacimli, komplike ve farklı olmakla birlikte diğer canlıların sahip olduğu kimyasal sindirim ihtiyacını da karşılamak zorundadır. Abomasum, bu ihtiyacı karşılamak üzere özelleşmiş ve ruminantların mide takımı içinde glandular mukozaya sahip tek kompartımandır. İlk üç kompartıman mikrobiyal ve fiziksel sindirimi sağlarken abomasum da kimyasal sindirimin gerçekleştiği bölümdür.

### 3.1.1. Abomasum embriyolojisi

Sindirim sistemi taslağının oluşumu, diskus embriyonalisin üç kıvrımının (kranial, lateral ve kaudal) şekillenmesi ve primitif vitellüs kesesinin dorsal kısmının oluşmasıyla başlar. Kranial sindirim kanalı bölümü, ön bağırsak olarak adlandırılır, baş kıvrımı içinde şekillenir ve duvarı endoderm ile örtülüdür (21). Arka bağırsak olarak adlandırılan kısım ise kaudal kıvrımda şekillenen kısımdır. Bunların haricinde orta bağırsak bölümü de ön ve arka bağırsak arasındaki kısım olup vitellus kesesiyle devam eden kısımdır. Orta bağırsak ve vitellus kesesinin bağlantısı, embriyo kıvrımı geliştikçe dar bir kanal şeklinde de olsa bağlantısını sürdürür (21).

Sindirim kanalı, embriyonal dönemde de histolojik dört katmandan oluşur. En iç kısımda bulunan katman tunika mukoza katmanıdır ve endoderm kökenli epitel ile mezoderm kökenli bağ dokudan oluşur. Submukoza, destek veren bağ doku katmanıdır. Tunika muskularis, splenik mezodermden köken alan orta katmandır. Ayrıca her zaman olduğu gibi çoğunlukla düz kastan oluşur. Mezodermal kökenli viseral peritondan oluşan en dış tabaka da tunika seroza olarak isimlendirilir (22).

Bağırsak bölümlerinden şekillenen yapılar;

Ön bağırsak: özofagus, mide ve kranial duodenum (karaciğer ve pankreas bu kısımdan şekillenir)

Orta bağırsak: kaudal duodenum, jejunum, ileum, sekum ve kolon

Arka bağırsak: kolon, kloaka (rektum ve vesika ürineria bu kısımdan şekillenir), urachusun şekillendiği allontoik sap (22).

Mide, ön bağırsağın kaudal bölümünden gelişen bir yapıdır. Mekik biçimindeki dilatasyonlar sonucu esas şeklini alır. Mezogastrium dorsalis ve mezogastrium ventralis bağlantıları ile karın duvarına sabitlenmiştir. Midenin dorsal bölümü ventral bölümünden daha hızlı büyüdüğü için dorsal kısım daha büyük olup ventral kısmını kapsamaktadır. Bu nedenle dorsal kısım kurvatura major, ventral kısım ise kurvatura minor olarak isimlendirilmiştir. Başlangıçta kurvatura major yukarı, kurvatura minor ise aşağı bakar durumdadır. 'C' şeklindeki mide sol tarafa doğru 90°lik bir rotasyon yaparak kurvatura major'u sola kurvatura minor'ü ise sağa bakar duruma getirmiş olur. Başka bir ifade ile kranial kısım dorsal'e, kaudal kısım ise ventrale kayar. İkinci bir rotasyon daha gerçekleştirilerek saat yönünün tersine doğru 45°lik açıyla kaudal kısım

orta düzlemin sağ tarafına yerleşmiş olur. Böylece midenin konumu ve duruşu kesinleşmiş olur (21).



### 3.1.2. Abomasum anatomisi

Abomasum; sindirim kanalının, yemek borusu ve bağırsaklar arasındaki genişlemiş bölümüdür. Duvarındaki bezlerden salınan HCl, pepsin ve renin gibi kimyasal maddeler ile buraya ulaştırılmış gıdaların reaksiyona girdiği yani kimyasal sindirimin gerçekleştiği kısımdır. Mide, beslenme şekline ve alınan gıdalara göre bazı farklılıklar gösterebilir. Bu farklılıklar, midelerin tek veya çok odacıklı olma durumuna göre basit ve bileşik mide olarak sınıflandırılmasında ayrıca bezsiz veya bezli olması durumuna göre de kutan ve glandüler mukozaya olarak da ayrılmasında etkilidir. İnsan, kedi ve köpekte olduğu gibi tek odacıklı ve mukozalı mide tipine; tek odacıklı basit mide denir. At ve domuzlarda olduğu gibi de tek odacıklı çift mukozalı mide tipine; tek odacıklı bileşik mide denir. Ruminantların sahip olduğu mide tipi ise çok odacıklı ve çift mukozaya sahip olmasından kaynaklı çok odacıklı bileşik mide tipidir (23). Genelde mide; karın boşluğunda, atlarda orta çizginin solunda diğer canlılarda ise küçük bir parçası orta çizginin sağına geçmiş şekilde yerleşmiştir. Midenin iki dış bükey yüzü vardır ki bir yüzü diaframa bakar ve facies parietalis olarak, diğeri de bağırsaklara bakar ve facies viseralis olarak adlandırılır. Ayrıca uzun, dıştan kapsayan, solda ve aşağıya dönük olan kurvatura major kenarı ile kısa, içte, sağda ve yukarı dönük olan kurvatura minor kenarlarına sahiptir (24).

Basit mideler, anatomik olarak üç bölgeye ayrılır; yemek borusu ile birleştiği bölge pars kardiaka, en geniş orta alan (gövde olması sebebiyle) korpus ventrikuli, duodenum ile birleştiği ağız kısmı ise pars pilorika olarak isimlendirilir. Ayrıca farklı hayvan türlerinde yerleşim farklılıkları sergileyen fakat genellikle korpus ventrikuli ile pars kardiaka arasında bulunan ve fundus ventrikuli olarak adlandırılan bir alan mevcuttur. Bu alan, abomasum'un omasum'a bakan yüzünde yuvarlak bir kör kese şeklindedir (24). Fundus ventrikuli'nin önemi, midede bulunan üç farklı bez tipinden gerçek mide bezleri olarak kabul edilen glandula gastrica (propria) bezlerini içermesinden kaynaklanır. Diğer bezler; pars kardiaka'da bulunan glandula kardiaka ve pars pilorika'da bulunan glandula pilorikadır. Esasında HCl, propepsin, kimosin ve lipas gibi elzem kimyasalları salgılayan, fundus ventrikülü'deki glandula gastrica bezleridir. Ayrıca kimosin ve pepsinin bir kısmı glandula pilorika tarafından da karşılanmaktadır (24).

Ruminant mideleri yukarıda bahsedildiği gibi dört kompartıman ve farklı mukoza özelliklerine sahip olduğundan çok odacıklı bileşik mide sınıfına dahildir. İlk üç kompartıman (proventrikulus) kutan mukoza, son kompartıman olan abomasum ise glandular mukoza özelliklidir (23,24). Ruminantların asıl midesi olan abomasum tamamen glandular mukoza ile döşelidir. Ayrıca sindirim olayını birim zamanda yüksek bir verimlilikle yapabilmek için abomasum mukozası plika abomasi/gastrika denen dürümler yapar. Mevcut dürümler, mukozanın içeri doğru çöküntü yapmasıyla oluşmaktadır. Çöküntü alanlarına da foveola gastrika denmektedir (24).

### **3.1.3. Abomasum histolojisi**

Kompartıman sayısı ve mukoza tipine göre mideler basit ve bileşik olmak üzere ikiye ayrılır. Bileşik mideler de bileşik tek boşluklu ve bileşik çok boşluklu mideler olmak üzere ikiye ayrılır. Ruminantlar, bileşik çok boşluklu mideler tipine sahiptir. Buna göre ruminant mideleri, kutan mukoza (bezsiz mukaza tipi)' ya sahip rumen, retikulum ve omasum ile glandular mukoza (bezli mukoza tipi)'ya sahip abomasum'dan oluşur. Abomasum diğer canlıların basit mide tipine karşılık gelen esas mide bölümüdür (18,25).

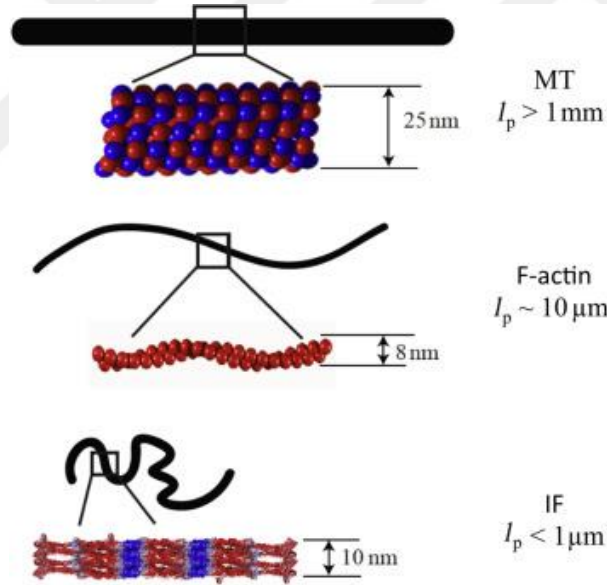
Lumenli organlarda olduğu gibi abomasum duvarı da histolojik olarak dört katmandan oluşmaktadır; tunika mukoza, submukoza, tunika muskularis, ve tunika seroza. İlk katman olan tunika mukoza kendi içinde üç katmandan oluşur. İlki, lumen ile ilişkide olan ve tek katlı prizmatik epitel hücrelerinden oluşan lamina epitelyalis'tir. Bu katman, plika abomasi'lerin oluşturduğu ve foveola gastrika (hem yüzey hem foveola epitel hücreleri; mide mukozasını, mide bezlerinin salgıladığı sindirim enzimlerinden korumak için glikozaminglikan (GAG) türünde muköz bir salgı üretmektedir) olarak isimlendirilen çöküntülerin üzerini de örtmektedir. Epitel katın hemen altında ve bezlerle donatılmış lamina propriya katmanı bulunur. Bu katman, her birinde farklı bezlerin bulunduğu üç bölümde incelenir; Özofagustan mideye geçiş bölgesi olan kardial bölüme, midenin en geniş kısmı olan fundus bölgesi ve duodenuma geçmeden önceki yani midenin son bölümü olan piloris bölgesi. Kardial bölgesi domuzlar hariç çok dar bir alandır. Bu bölgedeki kardial bezleri aynı tip ve seröz tipte salgı yapan hücrelerden oluşur. Ayrıca kardial bölgesinde lenf folikülleri de görülebilmektedir. Fundus bölgesi, esas ve sindirim enzimlerinin çoğunluğunun

salgılandığı bölümdür. Buradaki bezler de fundus bezleri olarak adlandırılır ve üç tip hücreden oluşur. Bezin boyun kısmında bulunan kollum hücreleri, tipik müköz hücreler olup kök hücre olarak işlev görürler. Fundus bölgesinin esas ve yoğunlukta olan hücreleri, prensipal hücrelerdir. Bunlar; pepsin, renin, pepsinojen ve parietal hücrelerle birlikte intrinsik faktör salgırlar. Son hücre tipi de bezlere dıştan eklenik olarak konumlanan ve oldukça iri olan parietal hücrelerdir. Bazılarının boyun kısımları araya sızarak bezin lümenine açılır. En önemli görevleri HCI salgılamaktır. Böylece salgılanan HCI, prensipal hücrelerden salgılanan pepsinojeni pepsine dönüştürerek proteinlerin sindirimini sağlamış olur. Ayrıca prensipal hücrelerle birlikte B12 emilimini sağlayan intrinsik faktörünü de salgırlar. Son bölüm duodenuma komşu olan piloris bölgesidir. Buradaki hücreler de aynı yapıyı gösterirler ancak fundus bölgesinin aksine piloriste tek tük parietal hücreler bulunmaktadır. Buradaki prensipal hücreler de belli dönemlerde miktarları değişiklik gösterecek şekilde renin ve pepsinojen salgılamaktadır. Fakat çoğunlukla kuvvetli alkali özellikli müköz salgı yaparlar. Tunika mukozanın son katmanı lamina muskularistir ve lamina propriyadaki bezler bu katmana kadar devam edebilmektedir. Ayrıca düz kas hücrelerinin oluşturduğu ince bir katman şeklindedir. Tunika mukozadan sonraki ikinci büyük katman, submukozadır ve elastik liflerden oluşan bağ doku katmanıdır. Sonrasında içte sirküler dışta longitudinal seyirli düz kas hücrelerinin oluşturduğu kalın bir katman olan tunika muskularis bulunur. En nihayetinde de organı en dıştan saran ve gevşek bağ dokudan oluşan, esasında da peritonun viseral yaprağından köken alan tunika seroza bulunmaktadır (25,26).

Sindirim için bu denli önem arz eden bezler ile bezleri oluşturan hücrelerin, bünyelerinde bulundurdukları ve stabilizasyon sağlama, mekanik kuvvet oluşturma, sinyal iletimi, bağlanma bölgesi oluşturma gibi pek çok önemli görevi olan IF'lerin buradaki miktar ve işlevlerinin anlaşılması oldukça önemlidir.

### 3.2. İntermediyer Filamanlar ve Alt Üniteleri

Hücre iskeletini oluşturan elemanlardan aktin filamanları sadece aktin polimerlerinden, mikrotübüller ise sadece tubulin polimerlerinden oluşmuşken IF'ler farklı pek çok protein ailesinden oluşmuştur. Ayrıca insanlarda yaklaşık 70 gen tarafından kontrol edilen ve hücre seçici olarak eksprese edilen büyük bir stoplazmik ve nükleer protein ailesidir (12,13). Yaklaşık 50'den fazla IF proteini tanımlanmış olup amino asit dizilimlerine göre altı grupta sınıflandırılmıştır (10). Tip I; asidik keratinleri, tip II; nötral ve bazik keratinleri, tip III; vimentin, desmin, GFAP ve periferini, tip IV; NF (NF-L, NF-M, NF-H dahil),  $\alpha$ -interneksin, nestin, sinemin ve synkoilini, tip V; nükleer laminleri ve tip VI; filensin ve fakinin proteinlerini kapsar (11,27–29).



**Şekil 1.** Üç hücre iskeleti polimer tipinin her birinin yaklaşık çapının, alt birim paketinin ve filament konfigürasyonunun şematik diyagramı (30).

**Tablo 1.**İntermediyer filaman ailesinin dokulardaki immun ekspresyonu  
(10)

<b>SINIF</b>	<b>PROTEİN</b>	<b>EKSPRESYON BÖLGESİ</b>
<b>Tip I</b>	Asidik keratinler	Epitelyal alan
<b>Tip II</b>	Nötral ve bazik keratinler	Epitelyal alan
<b>Tip III</b>	Vimentin	Mezenkimal hücreler
	Desmin	Kas hücreleri
	GFAP	Glial hücre
	Periferin	PSS
<b>Tip IV</b>	Nörofilamentler	Nöron
	NF-L	
	NF-M	
	NF-H	
	a-interneksin	Çoğu nöronlarda
	Nestin	Nöral kök hücre
	Sinemin	Kas hücreleri
	Synkoilin	İskelet ve kalp kası
<b>Tip V</b>	Nükleer lamin	Çekirdek iç zarı
<b>Tip VI</b>	Filensin	Lens
	Fakinin	Lens

Tip V nükleer lamin haricindeki diğer tüm IF proteinleri normal şartlarda stoplazmiktirler (bazı çalışmalar kanser gibi bazı vakalarda lamin dışındaki diğer IF'lerin de çok düşük seviyelerde de olsa çekirdekte bulunabileceğini ortaya koymuştur.) (12,27,31). Stoplazmik IF'ler sitoplazmada çekirdeğin etrafında kafes veya halka benzeri bir yapı şeklinde bulunur ve oradan çevreye doğru uzanır. Böylece hem hücre korteksinde oluşan dış kuvvetlerin çekirdeğe iletilmesine katkı sağlar hem de aşırı kuvvet uygulanmasını engelleyerek nükleer rüptür ve DNA hasarını önlemiş olur (32). Ayrıca sitoplazmik ve nükleer IF'ler, hücre içi organizasyonu sağlamanın ve hücre bütünlüğünü korumanın yanında hücre döngüsünün sekteye uğramasını engellemek ve hatta hücrenin hayatta kalımında destek sağlamaktadır (32).

Moleküler düzeyde tüm IF'ler, bir amino-terminal (baş) alan , bir merkezi (çubuk) alan ve de bir karboksil-terminal (kuyruk) alanına benzer düzeyde sahiptir. Merkezi alan nispeten korunurken sınıflar arasındaki farklar, baş ve kuyruk alanlarındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Stoplazmik IF proteinlerin öncüllerinin oluşumu aşamalı bir süreçtir. Buna göre önce paralel olarak hizalanmış çubuk alanları birbirine bağlanarak dimerler oluşturur. Oluşan iki dimer de bu sefer anti-paralel bir hizada yine çubuk alanlarından yarı kademeli bir şekilde bir tetramer oluşturur. Oluşan tetramerlerden sekiz tanesi, birim uzunlukta bir filaman (ULF) oluşturmak için paralel şekilde sıralanır. Nükleotitden bağımsız ve apolar bir yapı oluşturmak üzere ULF'ler, uçtan uca birbirleriyle birleşerek en nihayetinde IF öncüllerini oluştururlar. IF öncülleri de mikrotübül ve mikrofilamanlarca ağ oluşturmak üzere hücrenin gerekli yerlerine taşınırlar (27,33,34).

IF proteinlerinin fonksiyonları, mekanik destek sağlamanın (35) çok ötesindedir. Pek çok çalışma, IF proteinlerinin; hücre göçü (12,30,36) ve adezyonunda (30,35) rol aldığını aynı zamanda protein sentezinin modülasyonunu (12,35) sağlayarak sinyal iletim birimi (12,31,35) gibi hizmet verdiklerini ortaya koymuştur. Bu fonksiyonların haricinde organellerin biyogenezi, konumlandırılması ve işlevinde de önemli rollere sahiptir (32,33,35). IF ağlarının bu konudaki rolleri; stoplazmik viskoziteyi etkileyerek organel dinamiklerini şekillendirmek, aynı zamanda organellerle doğrudan etkileşime girebildiklerinden hücre içi organizasyonunda da doğrudan söz sahibi olmaları olarak açıklanabilir (32,36). Bu nedenle IF proteinlerinde meydana gelecek herhangi bir mutasyon, hem organellerin dağılımını etkiler hem de sinyal yollarında bozulmalar

olacağı için organellerin fonksiyonlarında kayıplara da sebebiyet verir. Hücre farklılaşması, büyümesi, çoğalması ve ölümü olgularında rollerinin olması, mekanik streslere karşı direnç oluşturan hücresel elastikiyet ve sertliğe katkıda bulunması diğer önemli fonksiyonlarından (31,33,35,36). Direnç oluşturma konusunda yapılan bir çalışmada; vimentin eksprese eden fibroblastların sitoplazmasının, vimentin eksik fibroblastlara kıyasla daha sert olduğu ve baskılayıcı strese karşı daha dirençli olduğu bulgusu elde edilmiştir (33). Genel olarak canlı organizmaların hem gelişim safhasında hem de sonraki süreçlerinde maruz kalabilecekleri fiziksel, kimyasal veya biyolojik zorluklar karşısında hücre ve doku bütünlüğünün zarar görmesini engellerler (32).

IF proteinleri, sayılan bunca önemli fonksiyonunun yanında istenmeyen bazı patolojik olgulara da sebebiyet verebilmektedir. Bunlar genetik veya farmakolojik olarak bozulduklarında yani mutasyonlar geçirdiklerinde veya hücreler tarafından aşırı eksprese edildiklerinde ortaya çıkmaktadır (30,36). Bu olgular, örneğin kardiyomiyopatiler, epidermolizis büllosa simpleksi de dahil epidermal hastalıklar, muskuler distrofi, nörodejeneratif hastalıklar, lens ve karaciğer bozuklukları olarak sıralanabilir (13,30,35). Kısacası IF proteinleri sağlıkta ve hastalıkta oldukça kritik düzenleyicilerdir.

### 3.2.1. Sitokeratinler (CK)

Keratinler, memeli hücre iskeletini oluşturan elemanlardan biri olan IF'lerin en büyük ve en karmaşık alt grubu olarak karşımıza çıkmaktadır (37,38). Epitel hücrelerinden çeşitli gelişim ve farklılaşma aşamalarında eksprese edilirler (8,38). Amino asit dizisi ve homolojisi, nispi yükü, boyutu ve birleşme afinitelerine dayalı olarak, tip I ve tip II olmak üzere iki alt aileden oluşmaktadır (39,40). Tip I keratinler, küçük ve asidik özellikli iken tip II keratinler, daha büyük ve bazik özelliklidir (41). Tip I keratinler CK9 ve CK20 arasındaki keratinleri, tip II keratinler ise CK1 ve CK8 arasındaki keratinleri kapsamaktadır (42). Keratinler, en az birer tane tip I ve tip II keratinin bir araya gelerek heteropolimerler oluşturma şartıyla filamentler oluşturabilirler (8,39,42,43). Örneğin normal yetişkin karaciğerinde hepatositler CK8 ve CK18'i, kolangiositler ise bunlara ek olarak CK7 ve CK19' u da birlikte eksprese etmektedir (43,44).

Genel itibariyle keratinler, basit epitel kökenli olsalar da çok katlı epitelde eksprese edilen keratinler de mevcuttur (42). Örneğin CK20'nin, epiderminin merkel hücrelerinden eksprese edildiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (8). Ayrıca epiderminin keratinleri, basit epitel kökenli keratinlere kıyasla daha iyi tanımlanmıştır (39). Keratinlerin biyolojik fonksiyonları; ilk olarak epidermolizis bülloza simpleksi gibi çeşitli deri hastalıklarının, epidermal keratinlerin mutasyonundan kaynaklandığı ortaya konunca anlaşılmıştır (37,39). Bu tabloda; bozulan filaman düzeneği, mekanik stabilitenin bozulmasına dolayısıyla ayrılmaların ve kabarcıkların oluşmasına sebebiyet vermiştir (39). Deri hastalıklarının haricinde keratinlerin aşırı ekspresyonları, tümör ve kanser vakalarının da göstergesidir (38,45). Bu nedenle de epitelyal tümörlerin tanısı için immunohistokimyasal markerlar olarak kullanılmaktadır (38,46). Bunun nedeni keratin ekspresyon paterninin, tümöral dokular tarafından korunuyor olmasıdır (38,46). Nitekim iki boyutlu jel elektroforezin kullanıldığı Hepatosellüler Karsinomlu (HCC) bir çalışmada CK8 ve CK18'in varlığı ortaya konmuştur (46).

IF olarak toplanmayan keratinlerin, apoptoz ve sinyal iletimi gibi durumlarda yer alan pek çok hücresel protein ile etkileşime girebildiklerine dair bazı bulgular mevcut olduğundan keratinlerin sadece mekanik stabiliteyi sağlamakla kalmayıp aynı

zamanda farklı iskelet dışı görevlerde de bulunabildiği anlaşılmaktadır (43,47). Örneğin CK8/18/19'un plasental ve trofoblastik bariyer fonksiyonunu sağlaması (48), genel keratinlerin epitel polaritesi ve membran trafiğinde rol oynaması (49), CK8/18'in karaciğeri strese ve yaralanmaya karşı koruması (50), CK8'in apoptozdan korunmayı sağlaması (51) gibi işlevsel rolleri sayılabilir ve bunlar özel fizyolojik koşullar altında ortaya çıkmaktadır (47).

### **3.2.1.1. CK8-CK18:**

CK8 tip II, CK18 ise tip I keratin grubundandır. Normal olarak hepatositler tarafından birlikte eksprese edilmektedirler (38,44). Ayrıca yine hemen hemen tüm basit/glandüler mukazal özellikli epitellerin ürettiği keratin çiftidir (38,42). Ek olarak yetişkin hepatositlerin ifade ettiği tek keratin çiftidir (38). Ve hepatositlerin sitoplazmasında eşit molar oranlarda birleşerek filament ağı oluştururlar (43). Dolayısıyla bu keratin çifti, filamentlerin mekanik özelliklerini belirlemek gibi bir işleve de sahiptir (52).

Plasental ve trofoblast bariyerinin korunması, karaciğer yaralanmalarına karşı koruyuculuk, apoptozun engellenmesi gibi fonksiyonlara sahiptirler (47). Ayrıca CK8 ve CK18 yine ayrı bir öneme sahiptir ki bu, omurgalı embriyogenezinde ilk ortaya çıkan sitokeratinler olmalarından ötürüdür (39).

### **3.2.1.2. CK19:**

Tip I keratin grubuna dahildir. Hepatositler ve renal proksimal tübüler hücreler hariç safra kesesi ve pankreas gibi basit duktal epiteller, kolon ve gastrik foveolar epitel ile çoğu basit epitelyal hücreler tarafından eksprese edilmektedir (37,38,43,44,47). Yetişkin hepatositlerinden eksprese edilmezken HCC tablolarında güçlü bir CK19 ekspresyonunun mevcudiyeti bir tümör olgusunun söz konusu olduğunu ortaya koymaktadır (38,47).

Tek başına CK18 veya CK19'un yokluğu birbirlerini telafi etmelerinden dolayı fizyolojik olarak anormal bir durum oluşmaz (47,53). İkisinin eksikliğinde ise trofoblast kırılabilirliği ve erken embriyonik ölüm şekillendiği ortaya konmuştur (47,54).

Tüm keratinler arasından CK19'un özel bir durumu bulunmaktadır ki bu bir kuyruk alanının ve onun ekspresyon modelinin olmaması durumudur(37,47). Bu, hem sık sık CK8 ve CK18 ile ifade edilmesinden kaynaklı basit epitelyal keratin olarak hem de saç follikül hücreleri ve epidermiste eksprese edilmesinden kaynaklı epidermal keratin olarak sınıflandırılmasına neden olan durum olabilir (37). Bu durum, CK19'u benzersiz bir polipeptit haline getirmektedir.

### **3.2.2. Vimentin**

Vimentin, IF'lerin tip III sınıfına ait bir proteindir (8,42,55). Esas olarak mezenkimal kökenli hücreler başta olmak üzere fibroblastlar, endotel hücreler, sertoli hücreleri, makrofajlar, nötrofiller ve lenfositlerden kısacası orijini çeşitli birçok hücre tipinden eksprese edilmektedir (14,41,56). Ayrıca IF proteinleri içinde en yaygın şekilde dağıtılan ve en yüksek oranda korunan ara filamandır (8,55,56). Mikro yapısı açısından vimentin; monomeri sarmal olmayan N ve C terminal uç alanları ile bir amino başı, alfa sarmal alanının merkezi yapısı ve kuyruk alanı tarafından kuşatılmış yüksek düzeyde korunmuş bir  $\alpha$ -sarmal çubuk alanına sahip 466 amino asit içeren bir polipeptittir (55,56). Ayrıca iki vimentin monomeri birlikte translasyona uğrayarak bir dimer oluşturup vimentinin temel alt birimini oluşturur (56). Vimentin CK'ler gibi sadece heteropolimer birleşikler değil aynı zamanda homopolimer bileşikler de oluşturabilirler (55). Yani aynı sınıfı paylaştığı diğer tip III proteinler ve farklı tip (örneğin tip IV) proteinlerle de birleşebilirler (42,55). Hetero ve homopolimerik oluşumlar, IF ailesinin tüm üyeleri için geçerli bir durumdur. Bu sayede oluşumlar; integral proteinlerin fosforilasyon durumu tarafından stabilizasyonu kontrol edilen, oldukça kararlı polimerlerin oluşumuna katkıda bulunmuş olur (55). Fakat vimentinin dahil olduğu tip III filamanlar, keratinler ile heteropolimerler oluşturamazlar, aynı hücrede her biri farklı iki IF ağı oluşturur (42). Fakat farklı bir çalışmada da sadece %25-30 homoloji paylaştıkları bildirilmiştir (8). Yine de bu durum daha çok karsinojenik tablolarda kendini gösterir. Karsinomlar; bunu, invazyon ve metastaz evrelerinde embriyonik gelişim ve yara iyileşmesi için önemli ve gerekli olan epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) olarak adlandırılan sistemi kendi yararına olacak şekilde kullanarak yaparlar (57). EMT, bazı değişikliklerin sonucunda epitel hücrelerinin epitelyal özelliklerinin mezenkimal özelliklere evrilmesi durumudur

(58).Bu sistem sayesinde sabit ve kompakt özellikteki epitel hücrelerinin adeta bir köken hücre gibi hareket edip organizmada gerekli durumlarda ilgili yerlere göç edip farklı dokuları oluşturabilen hareketli ve daha az kompakt olan mezenkim hücrelerine dönüşmesi mümkün olmaktadır. Dolayısıyla hücrelerin kazanmış olduğu göç etme özelliği, karsinomların metastaz yapabilmeleri için aradıkları bir fırsat olmaktadır. Bu durumda buradaki karsinomik hücreler kem keratini hem de vimentini birlikte eksprese etmeye başlar ki bu durum tek bir tanesini eksprese eden tümörjenik hücrelerden daha kötü bir prognoza ve daha yüksek bir metastaz olasılığına sahiptir (57).

Vimentin, hücre içinde bulunduğu gibi ve hücre dışı matriste de bulunur fakat hücre dışındaki rolü, hücre içi rolleri kadar iyi aydınlatılamamıştır (16,55). Yine de aktif makrofaj ve astrositler tarafından salgılandığı ve aterosklerozda bir rolü olduğu ayrıca von-Willebrand faktör ile etkileşime girdiği yapılan bir çalışmayla ortaya konmuştur (16). Hücre içinde ise esas olarak çekirdek etrafında yoğunlaşmış apikal bölgeye doğru yayılan bir seyir gösterir (41,57).

Bulunduğu hücrelerde pek çok önemli rollere sahiptir. Organellerin yerini sabitlemek (41,56,57), hücreye esneklik sağlamak (41), hücre içinde kolesterol taşınmasını sağlamak (41), spermatogenezi korumak (15,41), hücreleri strese karşı korumak (16,57), hücre esnekliğini arttırmak (56), hücre fonksiyonunu düzenlenmek (56), hücre migrasyonu-farklılaşması-proliferasyonu-adezyonu ve invazyonuna katılmak (56,59), meme bezi, sinir sistemi ve anjiyogenezin gelişimine katılmak (56), sinyal iletimine aracılık etmek (57),son çalışmalardaki bulgulara göre nükleer şekil ve hacmi düzenlemek ayrıca kanserli hücrelerin istilası esnasında çekirdeği DNA hasarından korumak (59) gibi çok önemli fonksiyonları mevcuttur (15,16,41,56,57,59).

Fizyolojik özelliklerinin yanında patojenik tablolarda da (özellikle karsinojenik ve tümörjenik) aşırı eksprese edilmesinden dolayı patojenik fonksiyonlara da sahiptir. Örneğin pek çok çalışma, vimentinin EMT'yi modüle etmek vasıtasıyla tümörlerin oluşumu ve gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (16,55–57,59). Yine vimentinin aşırı ekspresyon tablosu; prostat kanseri, meme kanseri, endometrial kanser, pankreas kanseri, mide kanseri, kolorektal kanser, katarakt, crohn hastalığı, ateroskleroz, romatoid artirit gibi olgularda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur

(16,55). Bu sonuçlara bakılarak vimentinin kanser tabloları için bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür (55).

### 3.2.3. Desmin

Desmin, tip III filaman sınıfına dahil olup çizgili, düz ve kalp kasından ayrıca endotel hücrelerinden eksprese edilen ve 470 aminoasitten oluşan bir proteindir (8,34,60). Somitlerde tespit edilmiş olması, yetişkin kas dokusunda olduğu gibi embriyogenez aşamasındaki kas dokusu için de belirteç olduğunu göstermektedir (61). Fakat erken dönemde düşük seviyelerde eksprese edilirken hücrelerel farklılaşma ilerledikçe ifade seviyeleri de artış göstermektedir (61,62). İlk araştırmalara göre desmin filament ağının temel fonksiyonu mekanik ve yapısal destek sağlamak iken sonraki çalışmalar miyogenez, kas kasılması, mitokondriyal fonksiyon gibi çeşitli biyolojik süreçlerde rol aldığını göstermiştir (34). Örneğin miyofibriler hücrelerin mimari ve fonksiyonel yapısını koruyup dışarı kaynaklı mekanik stresi hücre içerisine eşit şekilde dağıtır (63–65). Hatta vimentin ile nestin birlikte iskelet miyofibrillerinin yapımı ve restorasyonunda da önemli bir rol oynamaktadır (60,66). Kaslarda özellikle Z bandını çevreleyip sarkomer yapısının korunmasını sağlar (67). Bu durum, desminin kasların kasılması ve gevşemesi sırasında görevli tüm miyofilamentleri mekanik olarak bütünleştiren bir filaman olduğu sonucunu doğurmaktadır (34). Desmin IF'leri; miyofibrilleri birbirine, çekirdeğe, mitokondriye ve sarkolemmaya bağlamak üzere Z diskleri etrafında üç boyutlu bir yapı oluşturur (32,63). Böylece hem sarkomerlerin yapısal bütünlüğünü sağlamış hem de organel konumlandırılmasında görev almış olur (60,67,68). Ayrıca mitokondri ve sarkomer bağlantısını sağlaması; kas fonksiyonu ve özellikle kalp ile oksidatif kaslar gibi yoğun ATP ihtiyacı olan organlar için, bu organlardaki hücrelerin enerji taleplerini optimize etmesi açısından önemlidir (34,69).

Desmin, kalp içi elektrik sinyallerinin iletiminde de rol oynar (60). Bunu hem mitokondri ile olan ilişkisi ile hem de sinoatriyal düğüm, atriyoventriküler düğüm ve his-purkinje sistemini kapsayan kardiak iletim sisteminde ifade edilen kilit bir IF proteini olmasıyla sağlamaktadır (34,35,60). Desmin-null fareler ile yapılan çalışmalarda mitokondrinin parçalanmış olduğu, interkalat disklerin morfolojisinde değişikliklerin olduğu ve kardiyomiyopati tablosundan dolayı ölümlerin şekillendiği bulgularının elde edilmesi de bunu desteklemektedir (9,60). Ayrıca yine bu farelerle

yapılan başka çalışmalara göre kas dokularında kusurların meydana geldiği ve sağlıklı farelerle karşılaştırıldığında egzersiz dayanıklılık testlerinde yetersiz kaldıkları ortaya konmuştur (31). Bu sonuçlar, desmin IF ağının kardiyomiyositlerin yapısal ve mekanik bütünlüğünü koruduğunu ve ne denli önemli olduğunu ortaya koymaktadır (60). Ayrıca kaslar ve kalp için önemli olan kalsiyumun homeostazını ve hücrel sinyalleşmeyi de modüle eder (60).Özetle tüm bu veriler; desminin, kasların yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü için ne ifade ettiğini ortaya koymaktadır.

#### **3.2.4. Periferin**

Periferin; PSS'den ve merkezi sinir sistemi (MSS)'nin periferine doğru çıkıntı yapan nöronlarından eksprese edilen bir tip III IF proteindir (27,70,71). İlk olarak kemirgen periferik nöroblastoma hücre hattından iki boyutlu jel elektrofores ile tanımlanmıştır (72). Vimentin, desmin gibi bazı IF proteinleri detaylı tanımlanmış olsa da periferin hakkında henüz çok az şey bilinmektedir. Yine de kendi sınıfından olan diğer tip III IF'ler ile %70'ten fazla olacak şekilde sekans hemolojisi paylaştığı bilinmektedir (8,27). Ayrıca PSS nöronlarında spesifik olarak ifade edilen tek IF proteindir (27,73). Postnatal fare kokleasında bulunan ve elektromotil dış saç hücrelerine bağlanarak innerve eden tip II spiral gangliyon nöronları (SGN) da periferini selektif olarak ifade ederler (74). Bu durum, periferinin duyu nöronlarından da ifade edildiğini destekler nitelikte olması açısından önemlidir.

Gelişim aşamasında bol miktarda periferin eksprese edilir ve bu ekspresyon tablosu; sinir büyüme faktörü (NGF), lösemi inhibe edici faktör (LIF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve interlökin-6 (IL-6) faktörleri tarafından düzenlenmektedir (27). Periferin ekspresyon tablosu, omurgalılarının gelişen sinir sisteminde yer alan aksonların gelişiminin farklı aşamaları ile ilişkilendirilmiştir (73). Memeliler (75), amfibiler (76) ve balıklarla (77) yapılan çalışmalar da; erken gelişen sinir sistem nöronlarında aksonal yapıların şekillenmesi, büyümesi ve korunmasında periferin ekspresyonunun dikkat çekici bir şekilde artışı olduğu verilerini ortaya koymakla bu sonucu desteklemektedir (73). Ayrıca nöronal farklılaşma davranışlarının incelenmesinde yaygın olarak kullanılan bir hücre hattı olan PC12 hücrelerinin , NGF tarafında nörit oluşumunun uyarılmasının ardından periferini, artmış seviyelerde

eksprese ettiği gösterilmiştir (27,73). Bu da nörinlerin oluşunu ve korunmasında periferinin gerekli olduğu sonucunu doğurur.

Periferin, nörin büyümesi ve stabilitesini, aksonal iletim ve miyelinasyonunu sağlamasının yanında önemli başka rollere de sahiptir. Veziküllerin taşınımı, sinyal iletimi, DNA ve RNA işleme, protein katlanması ve mitokondriyal metabolizmada yer alan proteinlerle etkileşime girmek bu fonksiyonlar arasında sayılabilir (27).

İleri evrelerde, yani aksonların olgunlaşmasıyla periferin yerini NF üçlü proteine (NF-L, NF-M, NF-H) bırakır fakat yaralanmalardan sonra meydana gelen rejenerasyon sürecinde periferinin güçlü bir şekilde eksprese edildiği gözlemlenmiştir (71,73,78). Ayrıca yenilenen ve periferin açısından zengin aksonlar normal aksonlara oranla daha küçük çaptadır (73). Olgun aksonlarda periferinin azalıp NF proteinlerinin artmasının nedeni sahip oldukları C-terminal alanlarının yapısından kaynaklanıyor olabilir. NF proteinleri kendi aralarında çapraz köprülenmede yer aldığı düşünölen oldukça uzun C-terminal alanına sahipken periferin çok daha kısa bir C ucuna sahiptir (73). Bu durumda NF proteinleri mekanik gerilime karşı artan bir dirençle karşılık verebiliyorken periferin bu konuda yetersiz kalıyor olabilir.

### **3.2.5. Nestin**

Nestin, pek çok çalışmaya göre düşük amino asit dizisi homolojisi nedeniyle tip VI IF grubuna dahil edilmiş, nöroepitelyal kök hücrelerden eksprese edilen bir proteindir (8,79,80). Fakat son zamanlarda yapılmış birkaç çalışmaya göre de tip IV olarak sınıflandırılmıştır (27,29,31). İlk olarak, 1985 yılında keşfedilmiş ve memelilerde nöral gelişim üzerine yapılan çalışmalarda tanımlanmıştır (79,81). Başlangıçta nöroepitelyal kök hücrelerinde tanımlanmış olsa da sonraki çalışmalar; omurilik, gastrik mukoza, bağırsak, kemik iliği, kalp, iskelet kası, akciğer, karaciğer, pankreas, böbrek, testis, saç, cilt, kıl folikülleri, kan damarlarının endotel hücreleri gibi dokularda da progenitör hücreler tarafından eksprese edildiğini ortaya koymuştur (82–84). Nestin ekspresyonu, genellikle farklılaşmanın erken aşamalarında yoğun şekilde gerçekteşir ve farklılaşma süreci tamamlandıķça azalıp en nihayetinde nestin, yerini o dokuya özgü IF proteinine bırakır (10,79). Dolayısıyla postnatal dönemde nestin ekspresyonunda progresif bir azalma vardır (81).

Morfolojik yapısı diğer IF proteinleri ile benzerdir fakat baş alanı olan N-terminal ucu oldukça kısa, kuyruk alanı olan C-terminal ucu ise son derece uzundur (81,82). Kısa N-terminal ucu nedeniyle filament ağı oluşturmak için homodimer oluşturamayıp bunun yerine diğer IF proteinleriyle heterodimerler oluştururlar (31,80). Kuyruk alanının uzun olmasının nedeni olarak da mikrofilament ve mikrotübüllerle etkileşime girebilmesi gösterilmiştir (81). Nestinin sahip olduğu bu morfolojik farklılık, bölünme ve göç etme faaliyeti gösteren kök hücreler için bir gereksinim olarak gösterilebilir. Ayrıca diğer hücre iskeleti elemanlarıyla etkileşime girebilmesi nestinin hücre yapısını stabilize etmeye ve hücre içi dinamiklerin koordinasyonunu sağlamaya katkıda bulunabileceğini gösterir. Bunu destekleyen çalışmalara göre nestin de diğer IF proteinleri gibi hücre şeklinin organizasyonu ve yapısal bütünlüğünün korunmasında aynı zamanda hücre migrasyonu, proliferasyonu ve apoptoz süreçlerinde rol sahibidir ve hücre sinyal yollarına katılım gösterir (10,79,83). Bunu da perinükleer alanda birikim göstererek ve dalgavari bir modelle sitoplazma içerisinde yayılarak sağlar (79).

Nestin; tüm bunların yanında aktif proliferasyon, yara iyileşmesi ve doku yenilenmesinde de görev almaktadır (82). Çünkü yetişkinlerde, MSS'nin yaralanmasından sonra oluşan gliyal skarda, hasarlı iskelet kas dokusunun yenilenmesi sürecinde ve MSS tümörleri gibi reaktif koşullar altındaki dokuların küçük bir alt kümesinde nestinin eksprese edildiği bulunmuştur (84). Aynı şekilde sinir sistem yaralanmalarından sonra astrositlerin yeniden aktivasyonu esnasında hücrelerin, nestini yeniden eksprese ettiği gözlenmiştir (85). Hatta bu nedenlerden ötürü nestin ifade eden hücrelerin, hasar olgularından sonra proliferasyon, farklılaşma ve göç etmek için yeniden etkinleştirilebilecek rezerv hücreler olarak işlev görebileceği düşünülmektedir (86).

Genel olarak kanser tablolarında nestin, teşvik edici bir rol oynamaktadır ve bu, bir çok çalışma ile ortaya konmuştur (79,82,87). Bu çalışmalardan birinde nestinin, hücre sertliğine aracılık ederek yani hücre sertliğini azaltarak kanser hücrelerinin metastazını arttırdığı ortaya konmuştur (79). Ayrıca nestinin; astrositom, ependimoma, glioblastoma, melanom, pankreas kanseri, mide kanseri, prostat kanseri, oral skuamöz hücreli karsinom, meme kanseri ve epitelyal tümörlerde ifade edildiği ve bu olguların bir belirteci olarak rol aldığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (82–84).

### 3.3. Laminin

Lamininler, hemen hemen tüm hayvanlarda, dokuları şekillendiren hücrelerin bazal membranlarının temelini oluşturan ve yapışma molekülleri olarak bilinen bir glikoprotein ailesi üyesidir (88–90). Hücre iç ve dış bölümlerini köprü görevi görerek bağlayan ayrıca hücreSEL davranışları belirleyen sinyalleri iletici hücreSEL ağlar ve hücre dışı polimerler için olmazsa olmaz yapı taşlarıdır (91). Her laminin; bir uzun, üç kısa kol olmak üzere dört kolun şekillendirdiği ve  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  zincir alt birimlerinin birleşmesiyle oluşan bir heterotrimerdir (88,91). Memelilerde, genellikle beş  $\alpha$ , dört  $\beta$  ve üç  $\gamma$  alt biriminden oluşur ve her laminin bu alt birimlerin farklı kombinasyonlarıyla oluşmaktadır (92,93). Oluşan kombinasyonlar yapısal olarak hem ortak hem benzersiz önemli işlevlere sahiptir ve bu durum, kurucu alanların sayısı, boyut ve organizasyonu sebebiyledir (89,91). Oluşan her bir laminin izoformu da zincir bileşimine göre tasarlanıp isimlendirilmektedir örneğin;  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$  ve  $\gamma 1$  zincir alt birimlerinden oluşan heterotrimer, laminin111 olarak belirlenir (89,91).

Laminin  $\alpha 1$  zinciri, çok erken bir evre olan iki hücreli embriyonik evrede ve organogenez evresindeki epitel hücrelerinde ifade edilir ve gelişim ilerledikçe aşamalı olarak kaybolur (88). Laminin  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$  ve  $\gamma 1$  zinciri ile birleşerek Laminin111 heterotrimerini oluşturur ki bu, embriyoda her yerde bulunurken erişkinlerde oldukça sınırlı olacak şekilde sadece birkaç epitel bazal membranda mevcuttur (89,91). Dolayısıyla Laminin111 (Laminin-1/ $\alpha 1\beta 1\gamma 1$ ) prototiptir ve en iyi anlaşılması olan izoform tipidir (91). Laminin  $\alpha 2$  zinciri nöromuskuler (çizgili kas, schwann hücreleri, astrositler) sistemin esas zinciridir (88,89,94). Yetişkin iskelet, çizgili ve kalp kaslarının bazal laminalarında laminin-211 ve laminin-221 formunda bulunmaktadır (90,91). Laminin  $\alpha 3$ , spesifik olarak da laminin332; epidermisin epitel hücrelerinde bulunurken (89,91) laminin  $\alpha 4$  zinciri özellikle de laminin411 ve laminin421, endotel hücrelerinin bazal membranlarında bol olmak üzere iskelet kası, yağ hücreleri, schwann hücreleri ve kemik iliğinde de bulunmaktadır (89,91). Laminin  $\alpha 5$  zinciri iskelet ve kalp kası bazal membranlarında bulunup özellikle laminin511 ve laminin521 izoformları, yetişkin organizmanın epitel dokularında en yaygın ve bol bulunan izoformlardır (91,95). Aynı zamanda gelişim evresinde bulunup kök hücrelerin farklılaşmasında da rol alır (95). Ayrıca  $\alpha 4$  ve  $\alpha 5$  zincirleri birlikte de fonksiyon

göstermekte olup örneğin endotelial laminin olarak vasküler bütünlüğe katkıda bulunmaktadır (94). Yine birlikte gelişim sürecindeki iskelet kası ve periferik sinirde bulunurlar(88). Laminin  $\beta$ 2 zinciri de glomerüler bazal membranın ana laminin zinciri ve ayrıca oküler ve nöromuskuler sinaps gelişiminde rol oynayan bileşendir (96).

Lamininler, kendiliğinden polimerleşme geçirerek kendi kendine birleşip integrin, tip IV kollojen, distroglikan, heparan sülfat ve entaktin/nidojen gibi hücre yüzey reseptör ve matriks makromoleküllerine bağlanarak bazal membranın oluşumunu başlatırlar (88,97,98). Bu lamininlerin ortak, en önemli ve birincil işlevleridir (91). Bunu; büyük ve çözünmez kompleksler oluşturarak matriks organizasyonunu sağlamak amacıyla yaparlar (98). Bu etkileşim ve bağlantılar sonucunda hücreler için oldukça önemli olan pek çok fiziksel tepki oluşmaktadır. Bunlar; hücre farklılaşması, hücre büyümesi, hücre adezyonu, proliferasyon, migrasyon, doku fenotiplerinin korunması, doku yaşamının desteklenmesi, lökosit fagositozunun artırılması, sinir uzantısı büyümesinin uyarılması, anjiyogenez ve hücre içi sinyal yollarının aktivasyonu olarak sayılabilir (97–99). Lamininin; tümör hücrelerinin yayılması gibi patolojik durumlarda ve yara iyileşmesi sırasında da bu etkileri gösteriyor olabileceği düşünülmektedir (98). Ek olarak kas kasılması esnasında sarkolemmaya desteklik sağlamak, nöromuskuler bağlantıların şekillenmesinde aracılık etmek, erken embriyonik gelişim ve organogenez için de gerekli olmak gibi birtakım fonksiyonlara da sahiptir (89,90,93). Ayrıca desidual hücreler tarafından da trofoblast invazyonu esnasında endometriyal ekstraselüler matrikste birikecek şekilde laminin sentezi yapılmaktadır (100). İmplantasyon aşamasında artması da hücrel farklılaşmaya katkıda bulunduğunu gösteriyor olabilir.

Tüm bu merkezi biyolojik fonksiyonlar, laminin hakkında detaylı bir şekilde yapısal veriler elde etmenin önemini ve gerekliliğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla gelişim ve hastalıkta çok önemli rollere sahip oldukları gerçeği herkesçe kabul edilmektedir.

## 4. GEREÇ ve YÖNTEMLER

### 4.1. Doku Temini ve Histolojik Doku Takibi

Diyarbakır bölgesindeki bazı özel kesimhanelerden 24 aylık 20 adet inek, 12 aylık 20'şer adet koyun ve keçi abomasum'u temini yapıldı. Alınan abomasum'lar önce makroskopik muayene edilerek sağlıklı oldukları teyit edildi. Daha sonra kardiya, fundus ve piloris bölgelerinden parçalar alındı. Temizlenerek alınmış dokular %10'luk formol-alkol solüsyonunda 18 saat süreyle tespite maruz bırakıldı. Bu aşamadan sonra klasik formalin tespitinde yapılanın aksine çeşme suyu, %70 ve %80'lik alkollere maruz bırakılmadan

Birer saat %96'lık alkol, Absol I, Absol II ve Absol III'e,

12'şer saat Metilbenzoat I, II ve III'e,

45 dakika Benzol I ve II'ye,

15 dakika Benzol+Parafin karışımına,

Son olarak en az üç saat olmak üzere temiz parafin solüsyonuna maruz bırakıldı.

Tüm bu dehidrasyon, şeffaflaştırma ve sertleştirme amacıyla yapılan işlemlerden sonra parafine gömme yapılarak bloklar elde edildi. Elde edilen parafin bloklardan Leica RM-2125 Rotary mikrotomunda 5 µm'lik kesitler alındı. Alınan kesitler adezivli lamlara yapıştırılarak immunohistokimya boyaması için hazır hale getirildi.

### 4.2. İmmunohistokimyasal Analiz

İmmunohistokimya analizinin indirek strepavidin-biyotin yöntemi; abomasum'da, İntermediyer filamanlardan olan CK (8,18 ve 19), desmin, laminin, vimentin, periferin ve nestinin; varlığı, yoğunluğu ve lokalizasyonu açısından incelenmek üzere uygulandı. İşlemler sırasıyla;

- Köprülere dizilmiş olan lamlar deparafinizasyon amacıyla 5'er dakikalık sürelerle iki adet xylolden, rehidrasyon amacıyla da 3'er dakikalık sürelerle Absol, %96'lık, %80'lik ve %70'lik alkollerden geçirilerek distile suya kadar getirildi.

- Distile suda bir dakikalık muameleden sonra kesitler; 20 dk'lık süreyle, endojen peroksidaz aktivitesini bertaraf etmek için metanolla hazırlanmış %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile muamele edildi.
- Bu aşamadan sonra kesitler yıkama amacıyla 5'er dakika süreyle üç kez 0.01 M Fosfatlı Su Çözeltilisi (PBS) ile muamele edildi.
- Yıkama işleminin ardından kesitler retrieval işlemi (antijen maskelenmesinin ortadan kaldırılması) için Tris-EDTA Buffer (10 mm Tris base, 1 mm EDTA solution, %0.05 Tween 20, pH 9) solüsyonunda 95°C'de 10 dk kaynatılarak soğumaya bırakıldı. Tekrar PBS ile yıkama yapıldı.
- Anti-spesifik bağlanmaları engellemek amacıyla Ultra V Blok solüsyonunda 10 dk inkübe edildi.
- Sonrasında preparatlar primer antikolar (CK 8 ve 18-Peripherin-Nestin; 1/100, CK 19-Desmin-Vimentin-Laminin; 1/25 oranında sulandırıldı) ile bir gece +4° C de inkübe edildi (Tablo 2). Tekrar PBS ile yıkama yapıldı.
- Yıkanan kesitler 20 dk boyunca oda sıcaklığında biyotinlenmiş sekonder antikor (Histostain Plus Bulk Kit, Zymed) ile inkübe edildi. Tekrar PBS ile yıkama yapıldı.
- Yıkamadan sonra dokular streptavidin peroksidaz solüsyonuyla (Histostain Plus Bulk Kit, Zymed) 20 dk boyunca muamele edildi. Tekrar PBS ile yıkama yapıldı.
- Antijen-Antikor ilişkisini görünür kılmak için kesitler, kontrollü bir şekilde 3'3-diaminobenzidine hydrochloride (DAB) ile muamele edildikten sonra reaksiyon oluşumunu tamamlayanlar distile suyuna alındı.
- Çekirdek boyası amacıyla kesitler 2 dk boyunca Mayer's Hematoksilen'e maruz bırakılıp ardından berraklaşmaya kadar akar suda yıkandı.
- Ardından preparatlar çıkış için önce alkol sonra da xylol serilerinden geçirilip entellanla kapatıldı.
- Laboratuvar işlemleri tamamlanmış doku kesitleri, incelenmek üzere dijital bir kamera (NIS Elements Imaging Software-version 3.10) sistemine sahip DS-Ri1 kamera ataçmanlı Nikon Eklipse E400 (Tokyo, Japonya) araştırma mikroskobu ile fotoğraflandı.

**Tablo 2:**Kullanılan antikorlara ait bilgiler tablosu

<b>Antikorun Adı</b>	<b>Antikorun Türü</b>	<b>Katalog Numarası</b>
<b>Anti-Cytokeratin 8 (C-43)</b>	Mouse monoclonal	Abcam, ab2530
<b>Anti-Cytokeratin 18 (C-04)</b>	Mouse monoclonal	Abcam, ab668
<b>Anti-Cytokeratin 19</b>	Mouse monoclonal	Thermo Scientific, A53-B/A2.26 (Ks19.1)
<b>Vimentin</b>	Mouse monoclonal	Thermo Scientific, MS-129-R7
<b>Desmin (muscle cell marker)</b>	Mouse monoclonal	Thermo Scientific, Ab-1
<b>Peripherin</b>	Rabbit polyclonal	Thermo Scientific, PA1-10018
<b>Anti-Nestin- C-terminal</b>	Rabbit polyclonal	Abcam, Ab227777
<b>Laminin</b>	Rabbit polyclonal	Novus Biologicals, NB300-144

### 4.3. İmmunohistokimyasal Boyanma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

İmmunohistokimyasal boyanma, yoğunluk (intensity score) yöntemi kullanılarak semikantitatif olarak değerlendirildi. Yoğunluk skorunda, hücrelerdeki pozitif boyanma yoğunlukları değerlendirildi.

İmmunohistokimyasal boyanma sonuçlarındaki skorlama işlemi aşağıdaki gibi yapıldı.

#### **Yoğunluk skoru;**

(-): Negatif (yüksek büyütmede hiçbir hücrede boyanma yok)

(+): Zayıf (sadece yüksek büyütmede görülen boyanmış hücreler)

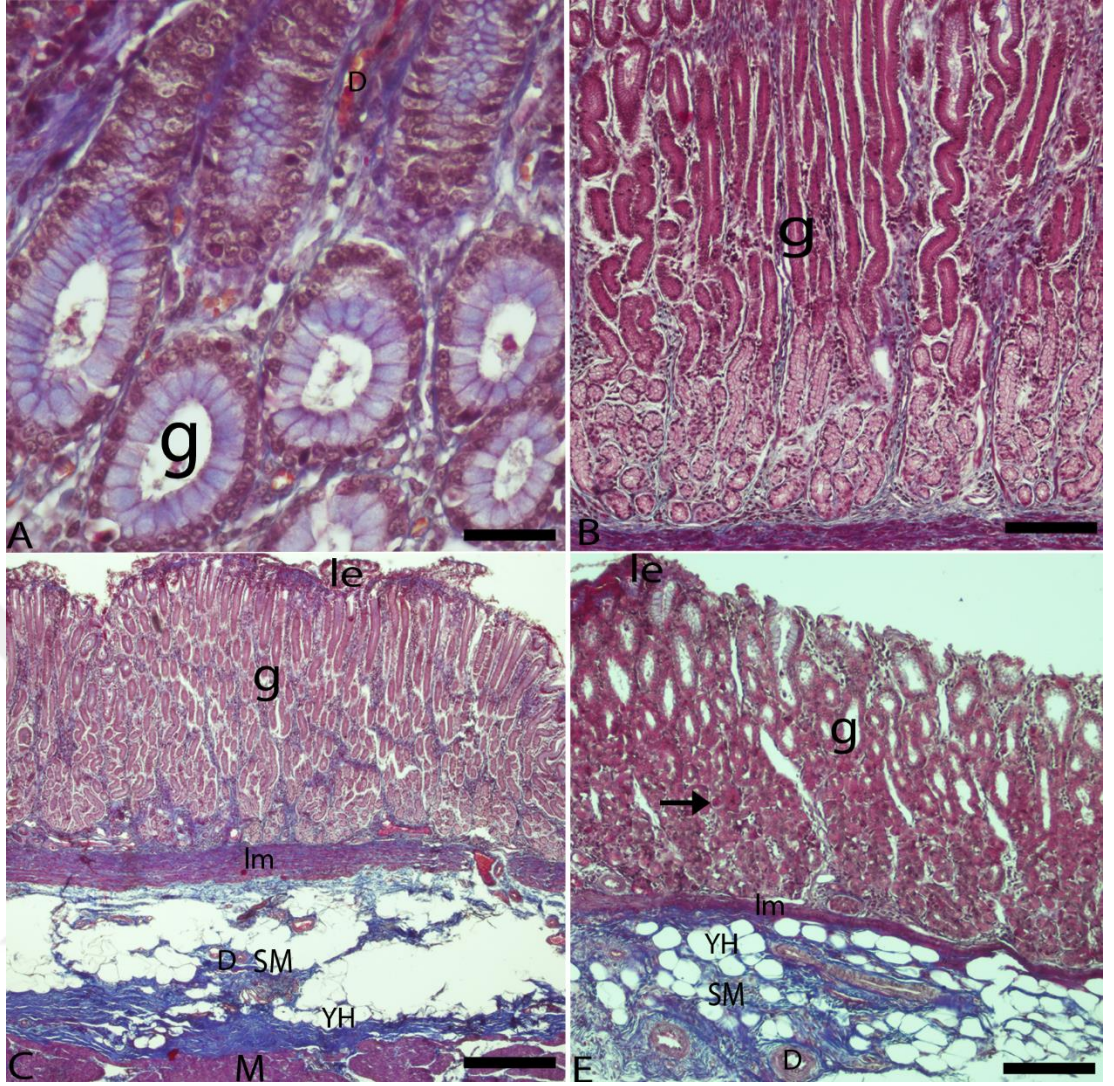
(++): Orta (düşük büyütmelerde kolaylıkla görülen boyanmış hücreler)

(+++): Güçlü (çok düşük büyütmelerde görülen boyanmış hücreler)

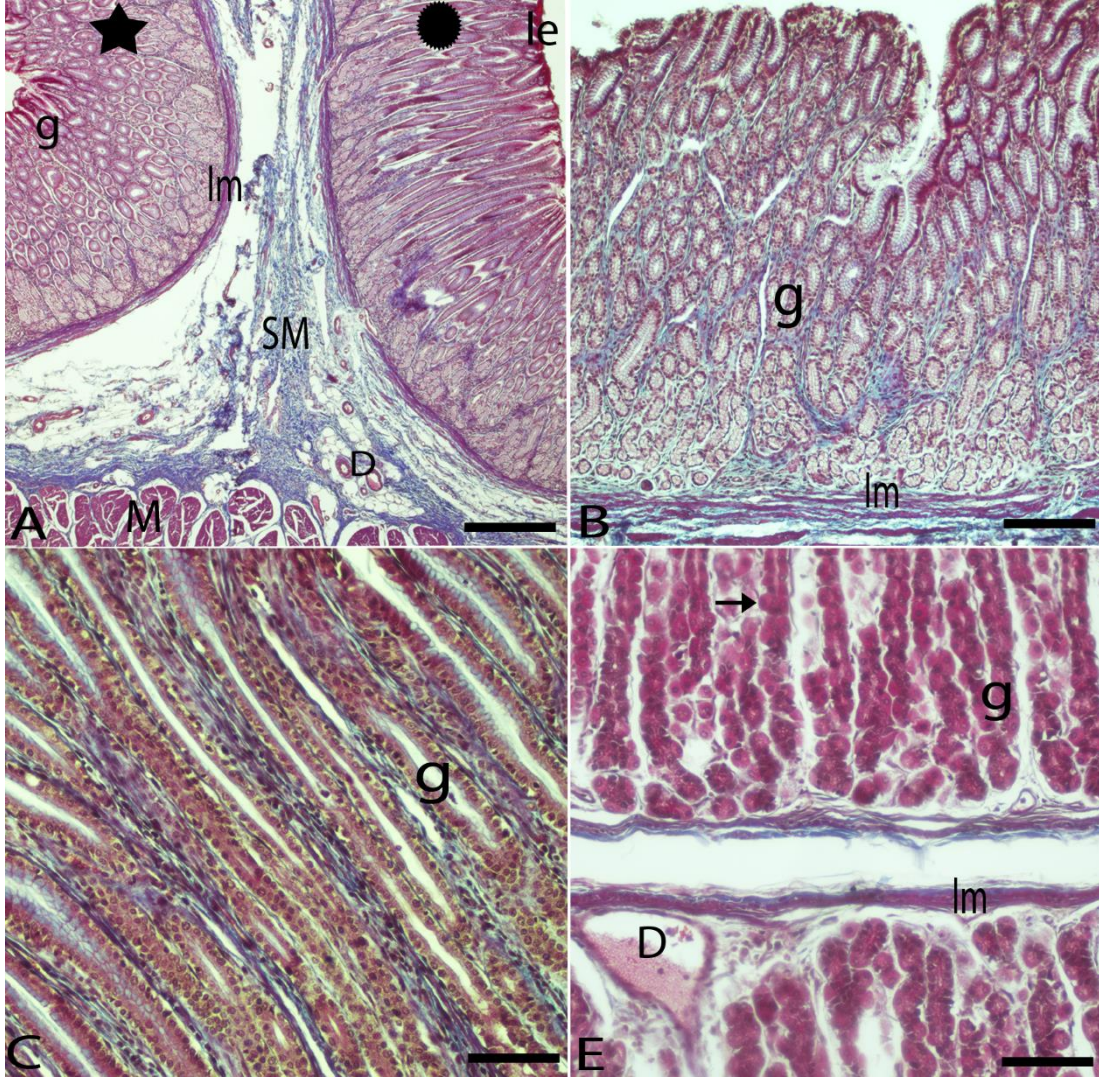
## 5. BULGULAR

### 5.1. Histolojik Bulgular

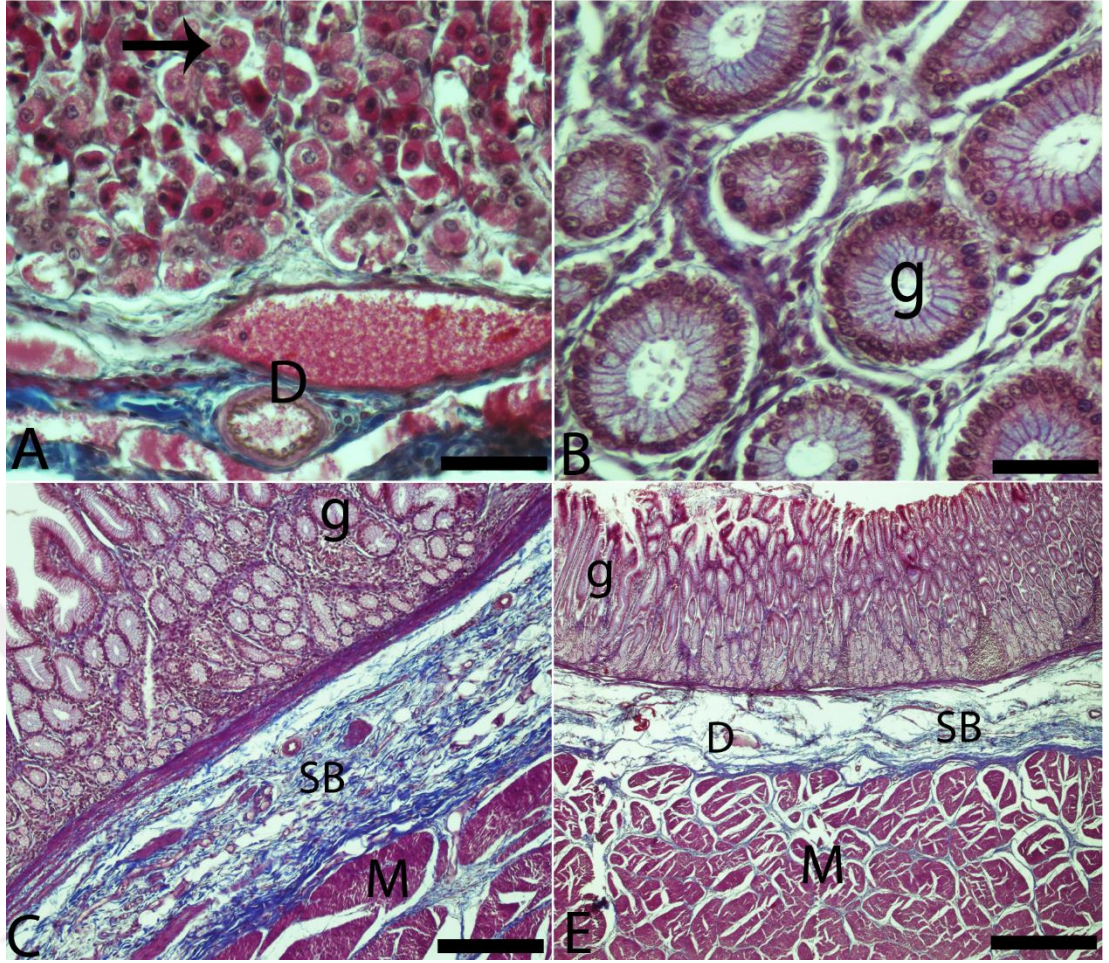
Mevcut çalışmamızda, abomasum ile yapılmış diğer çalışmaların elde ettiği bilgiler ile çelişen bir bulgu elde edilmedi. Buna göre üç türde de (inek, koyun, keçi) histolojik olarak dört katmandan oluşan ve tek katlı yüksek prizmatik epitel ile örtülü bir duvar yapısı söz konusu idi (Şekil 4-C/E). Organın; kardial, fundus ve piloris bölgelerinin de bilindiği şekilde mevcut olduğu ve her bölümün lamina propria kısmının yoğun şekilde bezler ile bezeli olduğu görüldü (Şekil 2-C/E, Şekil 3-A/B, Şekil 4-C/E). Kardial bölgesindeki bezler, tek tip seröz tipte salgı yapan hücrelerden oluşan tübüler bezlerdir (Şekil 2-A, Şekil 3-A/B, Şekil 4-B/C). Fundus bölgesindeki bezler kollum, prensipal ve pariyetal hücreler olarak isimlendirilmiş üç farklı tip hücrelerden oluşur. Kollum hücreleri, bezlerin epitel ile birleşik yüzey yerlerinde bulunan hücreler; prensipal hücreler, yaygın olarak bulunan esas hücreler ve pariyetal hücreler ise prensipal hücrelere dıştan eklenik şekilde bulunan iri hücreler olarak görüldü (Şekil 3-E, Şekil 4-A). Piloris bölgesinde ise genellikle prensipal hücreler mevcut iken nadiren pariyetal hücreler görüldü ve bezleri oluşturan hücreler bezler boyunca aynı yapıyı gösterdi (Şekil 3-C). Submukoza, gevşek bağ dokudan oluşup bol elastik iplik, damar, sinir telleri ve yağ hücreleri ile bezeli idi (Şekil 2-C/E, Şekil 3-A, Şekil 4-C/E). Tunika muskularis katmanı içte sirküler dışta longitudinal seyirli iki katmandan oluşmuştu (Şekil 2-C, Şekil 3-A, Şekil 4-C/E). Dıştan organı saran tunika serosa katmanı da gevşek bağ doku yapısıyla mevcut idi.



**Şekil 2.** İnek abomasum'unun histolojik yapısı için Crossman'ın üçlü boyaması. A; kardia bölgesi, B-C; pilorus bölgesi, E; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, lm; lamina muskularis, D; damar, SB; submukoza, YH; yağ hücresi, M; tunika muskularis, Ok: parietal hücre. Bar: (A) 25 µm, (B, C, E) 100 µm.



**Şekil 3.** Koyun abomasum'unun histolojik yapısı için Crossman'ın üçlü boyaması. A; geçiş bölgesi (yıldız; kardya bölgesi, daire; fundus bölgesi), B; kardya bölgesi, C; pilorus bölgesi, E; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, lm; lamina muskularis, D; damar, SB; submukoza, M; tunika muskularis, Ok: parietal hücre. Bar: (A, B) 100 µm, (C) 25 µm, (E) 50 µm.



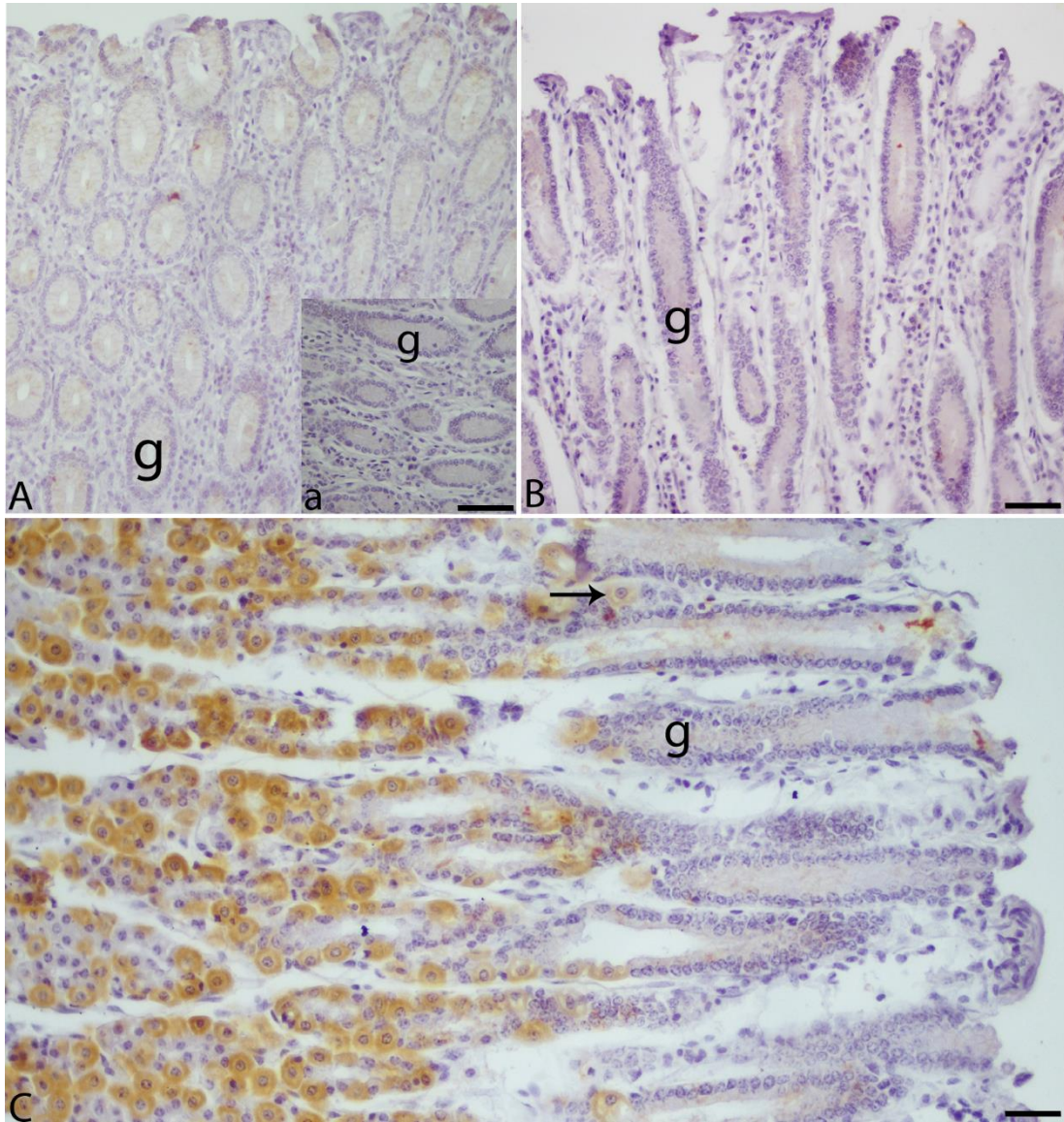
**Şekil 4.** Keçi abomasum'unun histolojik yapısı için Crossman'ın üçlü boyaması. A; fundus bölgesi, B-C; kardia bölgesi, E; pilorus bölgesi. g; bez, D; damar, SB; submukoza, M; tunika muskularis, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B) 25 µm, (C, E) 100 µm.

## 5.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

### 5.2.1. İnek

#### 5.2.1.1. CK8

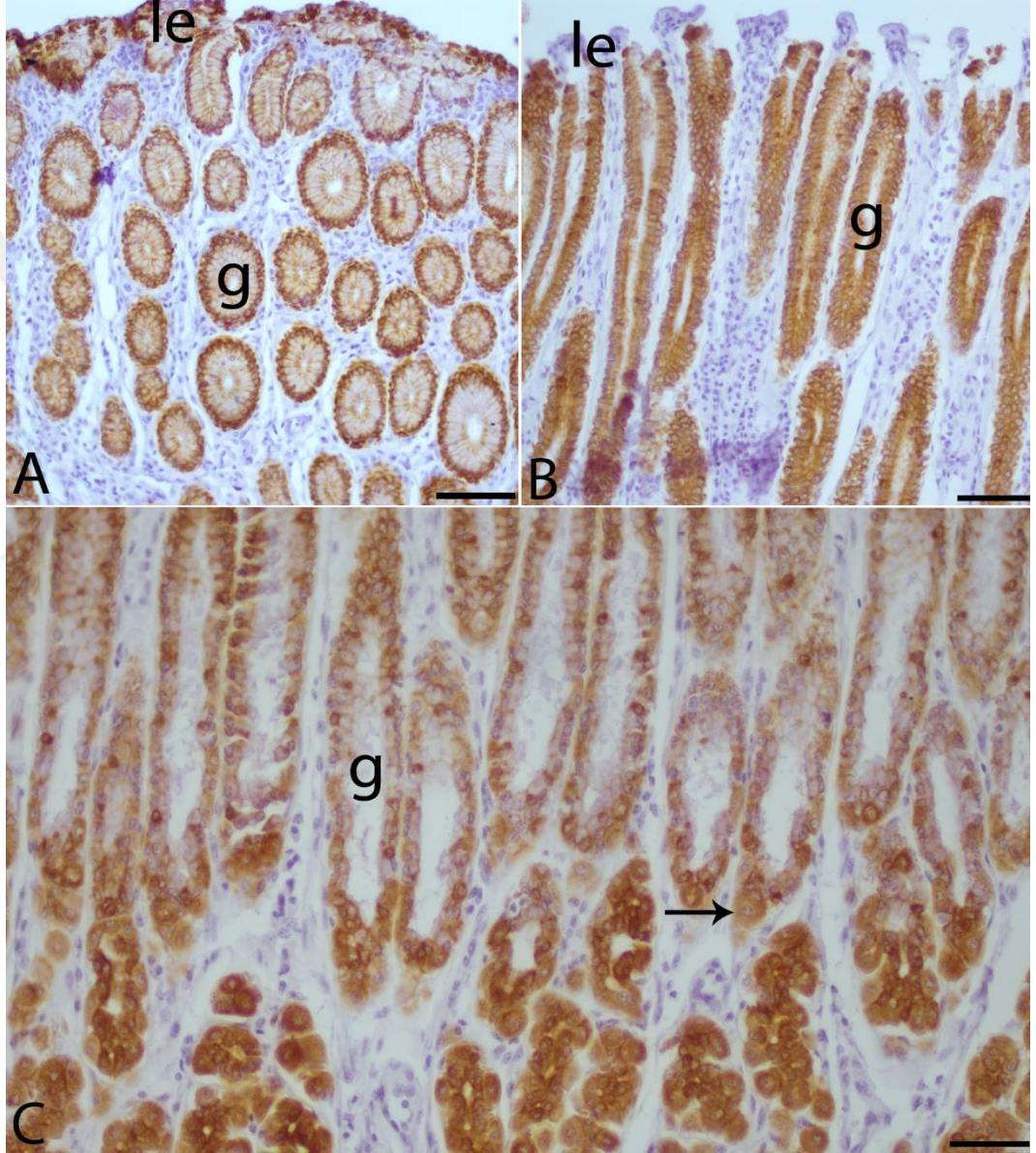
Kardia ve piloris bölgelerinde reaksiyon mevcut değil idi (Şekil 5-A/B). Fundus bölgesinde ise parietal hücrelerde orta derecede reaksiyon mevcut idi (Şekil 5-C) (Tablo 3).



**Şekil 5.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK8 immunreaktivitesinin genel görünümü. A-a; kardial bölge, B; piloris bölge, C; fundus bölge. g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C) 50 µm, (a) 25 µm.

### 5.2.1.2. CK18

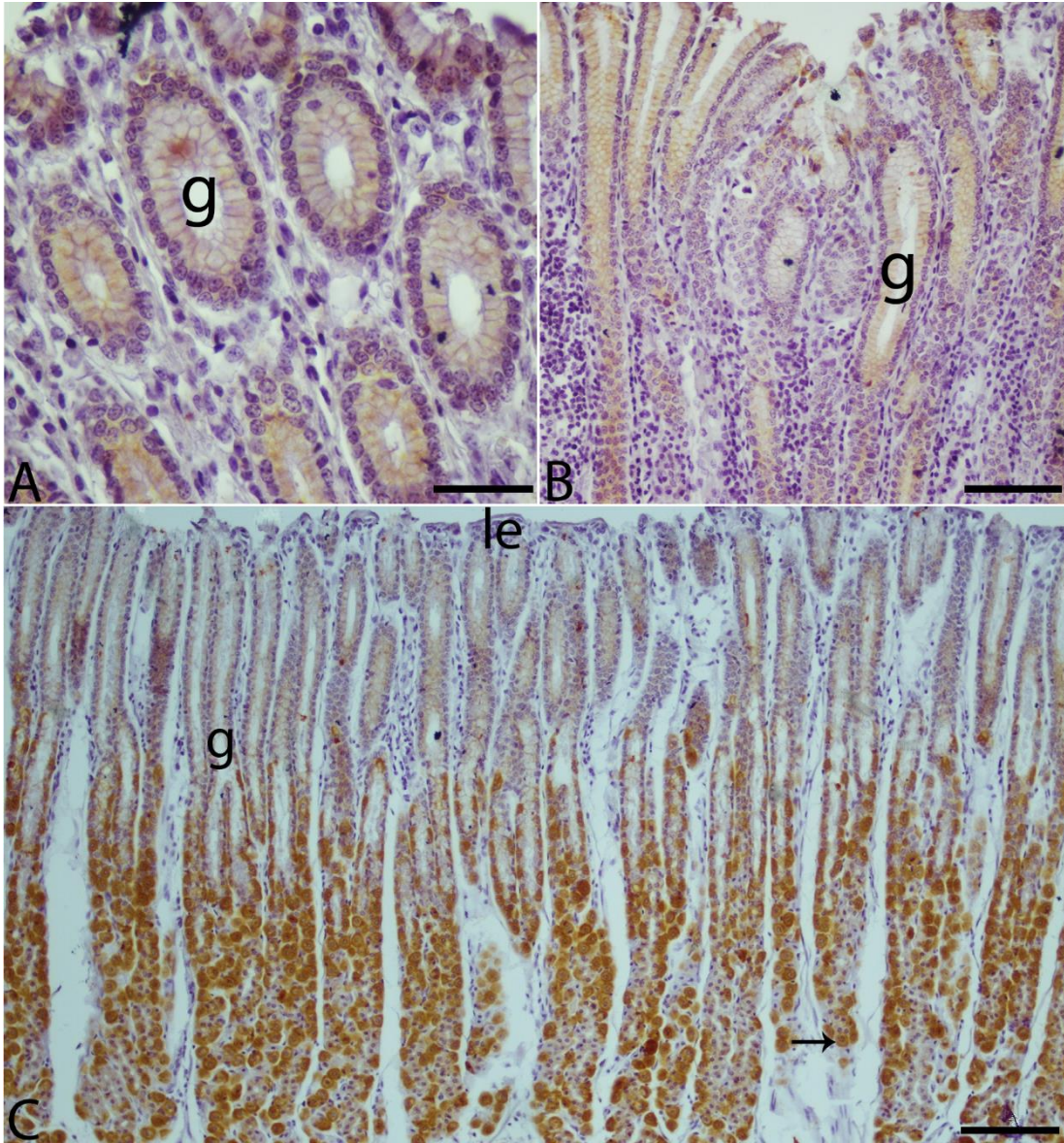
Midenin tüm bölümlerinde çok yoğun boyanmalar mevcut idi. Parietal hücrelerdeki reaksiyon şiddeti prensipal hücelere kıyasla daha fazla idi (Şekil 6-C) (Tablo 3). Ayrıca kollum hücrelerinde de diğer CK8 ve CK19 parametrelerinin aksine ekspresyona rastlanıldı (Şekil 6-A).



**Şekil 6.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK18 immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C) 50 µm.

### 5.2.1.3. CK19

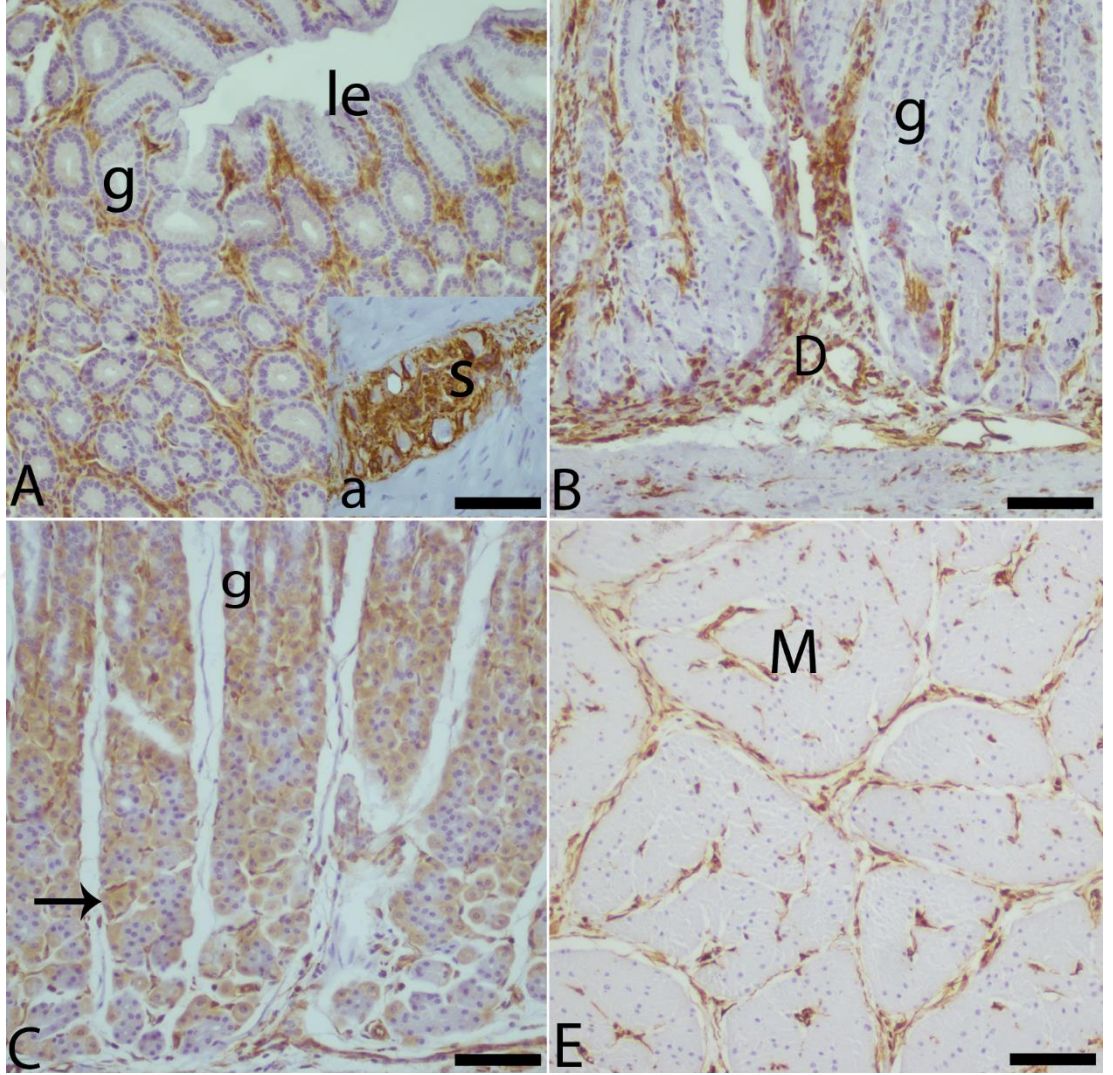
Yoğun reaksiyonlar genelde abomasum bölgelerinin perifer kısımlarına yakın bezlerde mevcut idi (Şekil 7- C). Kardial ve pilorik bölgelerde dikkate değer bir ekspresyon gözlenmezken (Şekil 7-A/B) fundus bölgesinde; çoğunlukla parietal hücrelerde yoğun boyanma, tek tük olacak şekilde de prensipal hücrelerde hafif derecede boyanmalar gözlemlendi (Şekil 7-C) (Tablo 3).



**Şekil 7.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK19 immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardial bölge, B; pilorik bölge, C; fundus bölgesi. le; lamina epithelialis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A) 25 µm, (B) 50 µm, (C) 100 µm.

#### 5.2.1.4. Vimentin

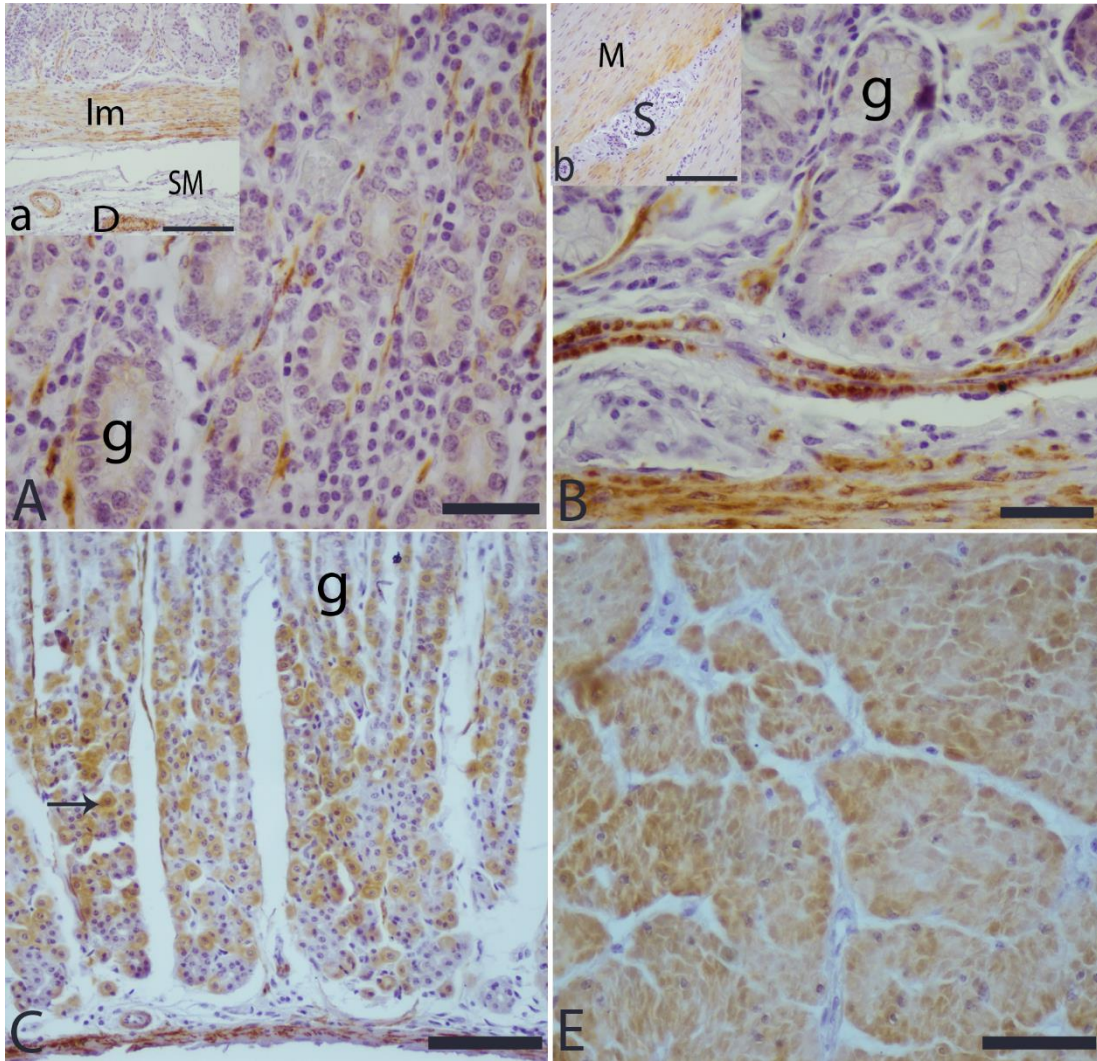
Fundus bölgesindeki parietal hücreler hariç hücresel düzeyde reaksiyon mevcut değildi (Şekil 8-A/B/C). Bağ dokuda (Şekil 8-A/B) daha yoğun olacak şekilde kas (Şekil 8-E), sinir plexusları (Şekil 8-A) ve damarlarda (Şekil 8-B) da boyanmalar mevcut idi (Tablo 3).



**Şekil 8.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde Vimentin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; pilorus bölgesi, C; fundus bölgesi, E; kas dokusu, a; sinir dokusu. le; lamina epitelyalis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C, E) 50 µm, (a) 25 µm.

### 5.2.1.5. Desmin

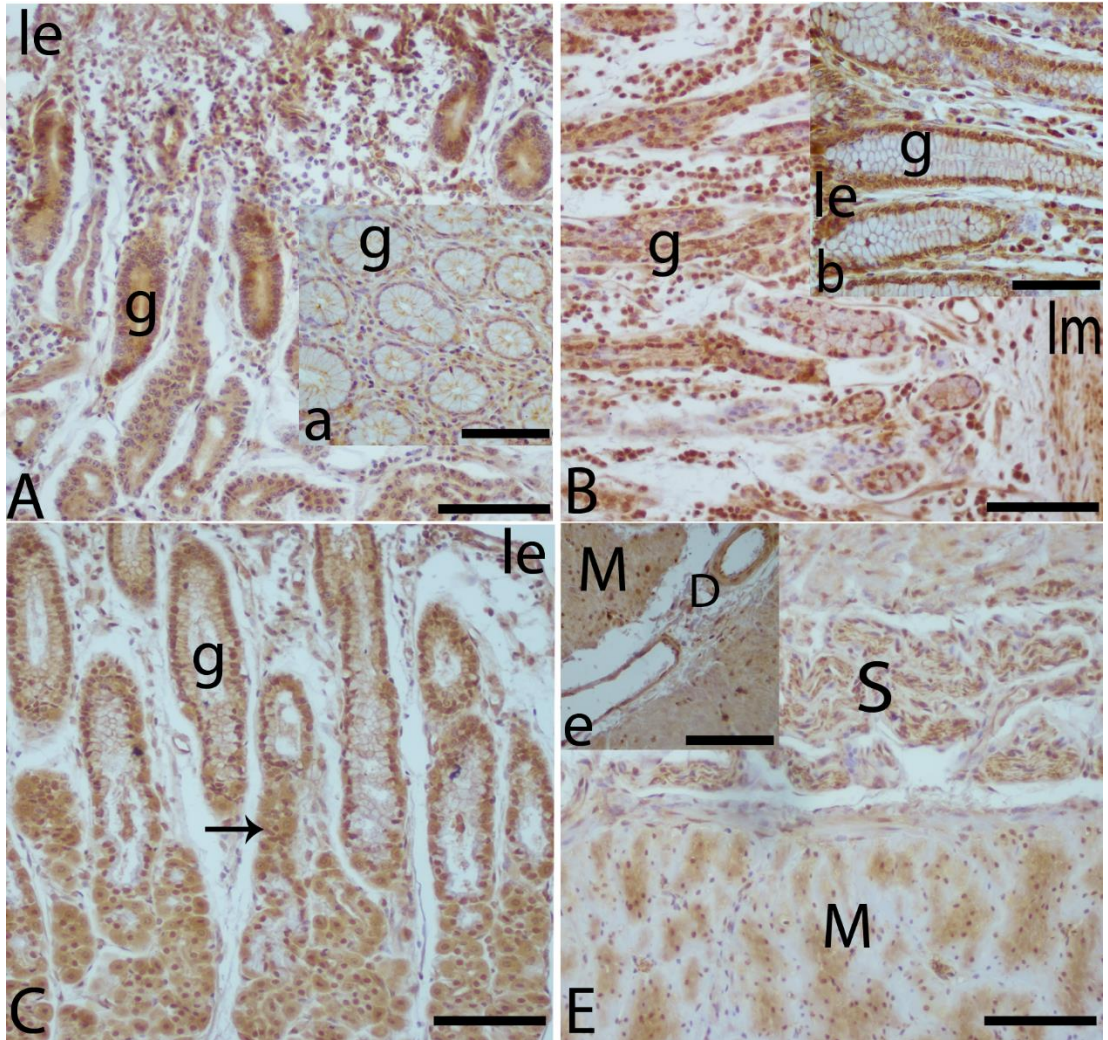
Kardia ve piloris bölgelerinde sadece kaslar ve bazı damarlar (Şekil 9-A/B/a) boyandığı halde fundus bölgesinde bunlara ilaveten parietal hücrelerde (Şekil 9-C) de orta derecede reaksiyonlar mevcut idi (Tablo 3). Bezler arasında kalan kas dokularında boyanmalar mevcut iken bu durum sinir plexuslarında söz konusu değil idi (Şekil 9-b).



**Şekil 9.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde Desmin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, a-B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi, E; kas dokusu, b; sinir dokusu. Im; lamina muskularis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir plexusu, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, E) 25 µm, (C, a, b) 50 µm.

### 5.2.1.6. Periferin

Kardia bölgesinde epitel katmanı altında bulunan bezlerdeki boyanma lamina muskularis katmanı üzerindeki bezlere kıyasla daha yoğundu (Şekil 10-A/a). Fundus bölgesinde epitelden muskuler katmana doğru yoğun bir reaksiyon devam etti (Şekil 10-C). Pilonis bölgesinde kollum hücrelerinde daha yoğun boyanma olmakla birlikte periferie yakın bezlerde de yoğun boyanmalar gözlemlendi (Şekil 10-B/b). Genel olarak bağ doku, kaslar, sinir plexusları, arter, ven ve kılcallar da dahil hücrelerde çok yoğun reaksiyonlar mevcut idi (Şekil 10-e/E) (Tablo 3).

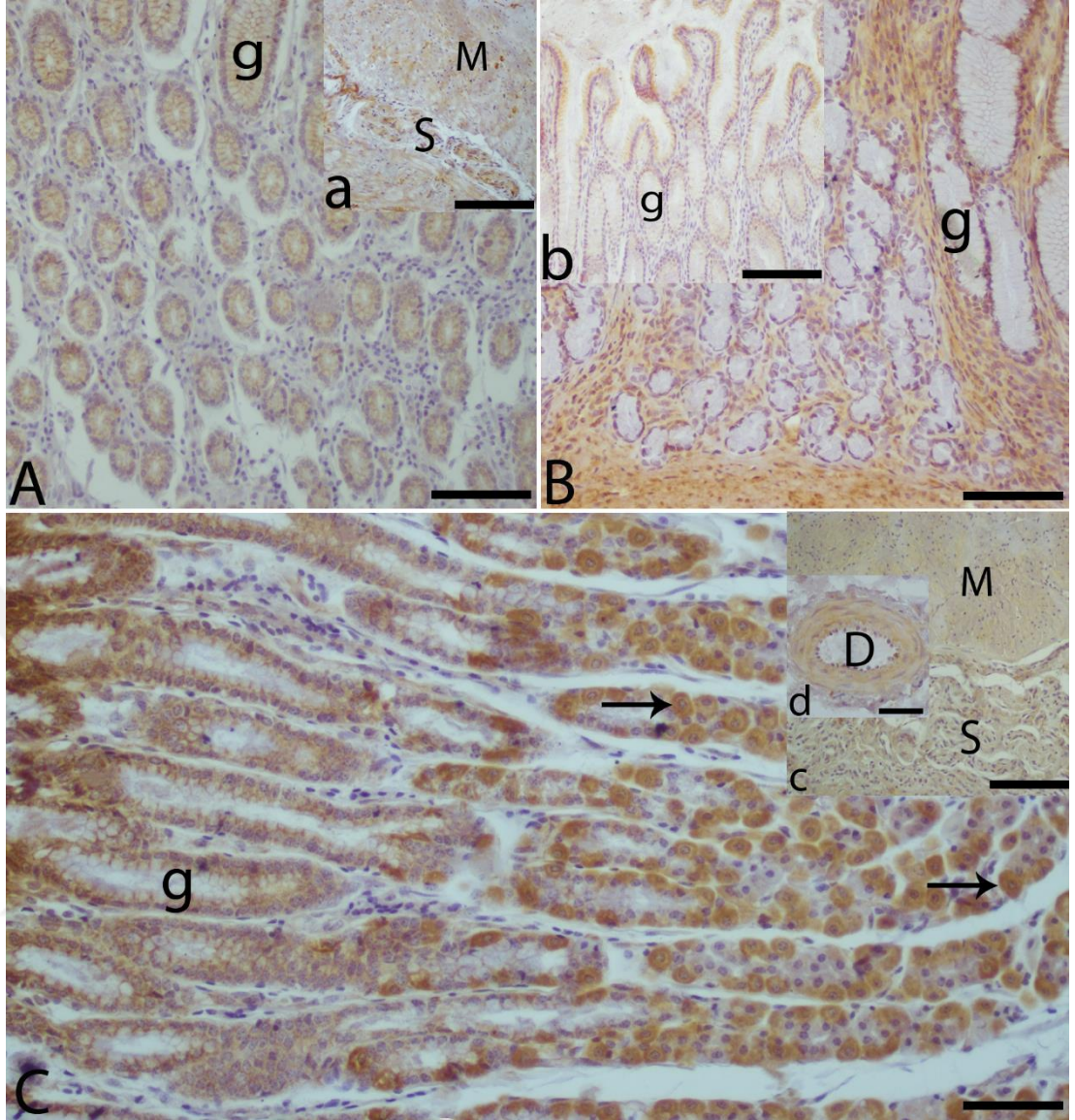


**Şekil 10.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde Periferin immunreaktivitesinin genel görünümü. A-a; kardia bölgesi, B-b; pilonis bölgesi, C; fundus bölgesi, E; kas dokusu, e; damar yapısı. le; lamina epitelyalis, g; bez, lm; lamina muskularis, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C, E) 50 µm, (a, b, e) 25 µm.

### 5.2.1.7. Nestin

Kardia bölgesindeki hücrelerde zayıf derecede boyanma mevcut idi (Şekil 12-A). Fundus bölgesinde; parietal hücrelerde yoğun, prensipal hücrelerde ise zayıf derecede reaksiyonlar mevcut idi (Şekil 12-C). Pilonis bölgesinde kollum hücrelerinde (Şekil 12-b) daha yoğun, prensipal hücrelerde (Şekil 12-B) ise hafif reaksiyonlar mevcut idi. Kaslar ve arterler orta yoğunlukta reaksiyon gösterir iken (Şekil 12-d/c) sinir plexuslarından bazıları yoğun bazıları da hafif reaksiyonlar gösterdi (Şekil 12-a) (Tablo 3).



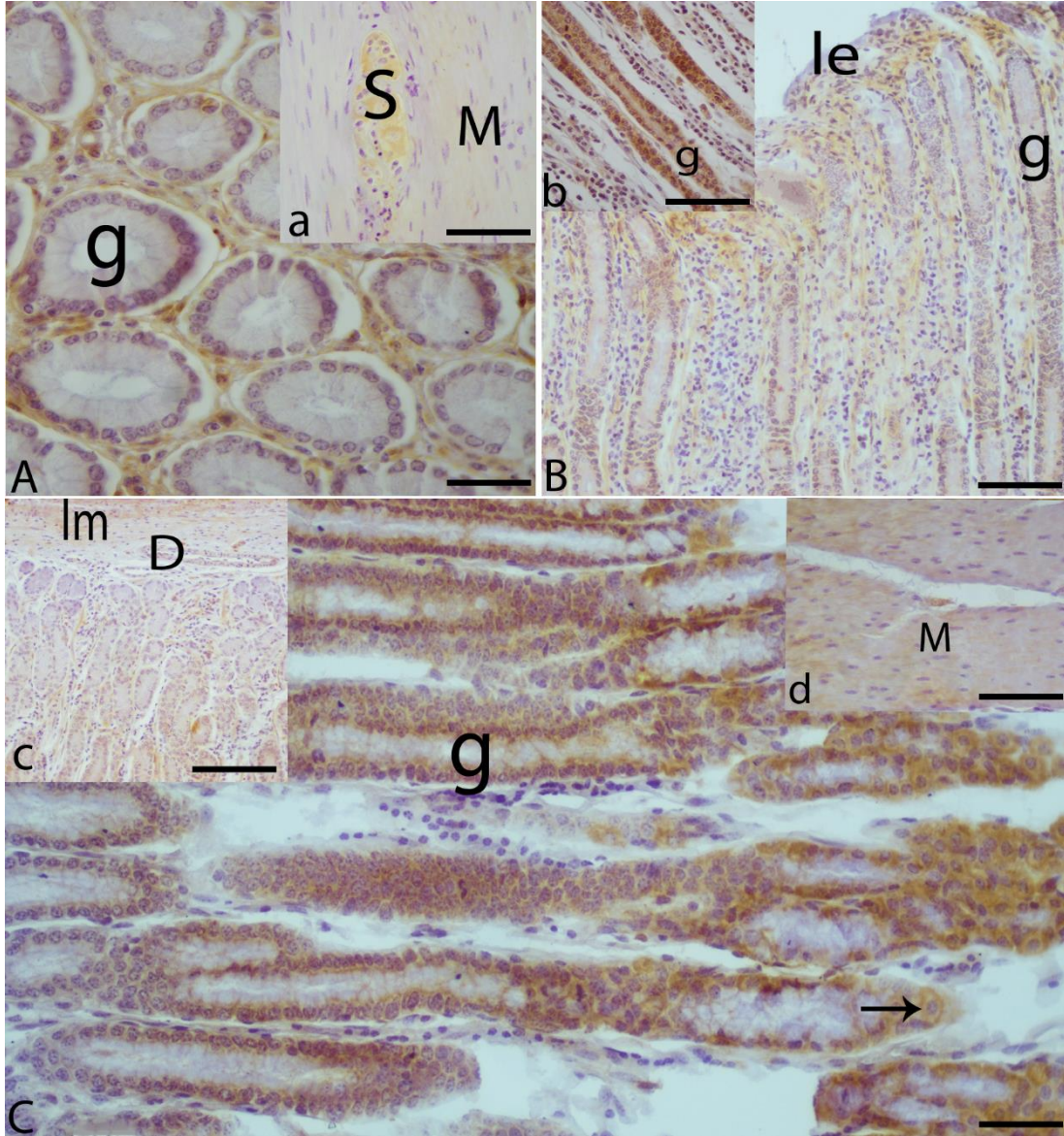


**Şekil 11.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde Nestin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardya bölgesi, B-b; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi, a; sinir dokusu, c; kas ve sinir doku, d; damar yapısı. g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C, a, b, c) 50 µm, (d) 25 µm.

#### 5.2.1.8. Laminin

Kardia bölgesindeki bez epitel hücrelerinde reaksiyon mevcut değil iken bağ dokuda orta derecede reaksiyonlar mevcut idi (Şekil 13-A). Fundus bölgesindeki epitel katmana yakın bezlerde hafif stoplazmik boyanmalar, lamina muskularis katmanına yakın bezlerin parietal hücrelerinde ise çok yoğun ekspresyonlar mevcut idi (Şekil 13-C). Prensipal hücrelerin de bazısında stoplazmik bazısında nükleer boyanma hafif

derecede mevcut idi (Şekil 13-C). Pilonis bölgesinde epitel katmanının hemen altında yerleşmiş bezlerin kollum hücrelerinde bazısında hafif (Şekil 13-B) bazısında yoğun (Şekil 13-b) stoplazmik boyanma mevcut idi. Lamina muskularis katmanının üstünde yerleşmiş bezlerde ise reaksiyon söz konusu değil idi (Şekil 13-B). Bağ doku, kasların bir kısmı ve sinir plexuslarında hafif derecede reaksiyonlar mevcut idi (Şekil 13-A/a/c/d) (Tablo 3).

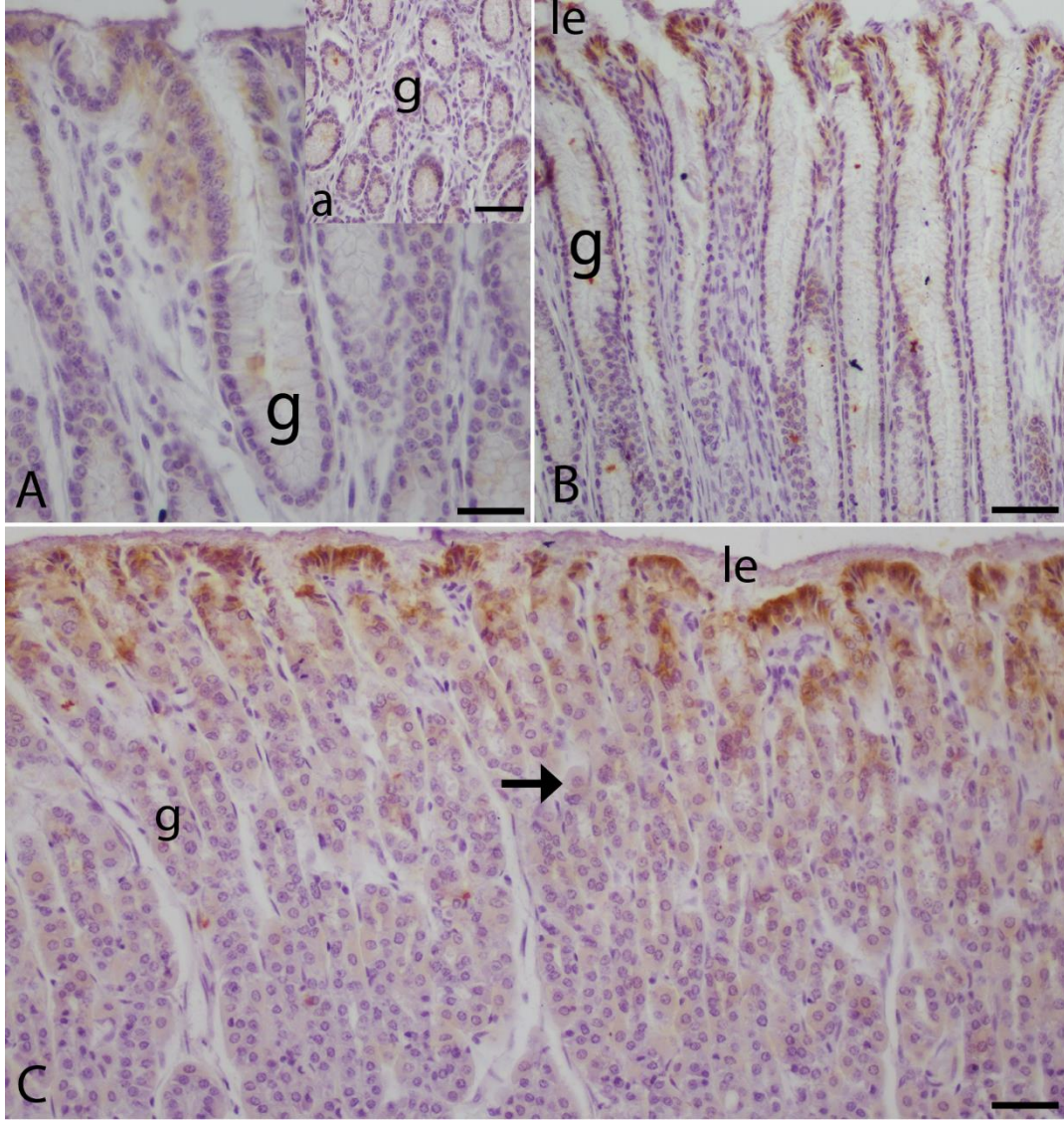


**Şekil 12.** İnek abomasum'unun bez ve hücrelerinde Laminin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B-b-c; pilorus bölgesi, C; fundus bölgesi, a; sinir ve kas dokusu, c; damar yapısı, d; tunika muskularis. le; lamina epitelyalis, g; bez, lm; lamina muskularis, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (B, C, c) 50 µm, (A, a, b, d) 25 µm.

## 5.2.2. Koyun

### 5.2.2.1. CK8

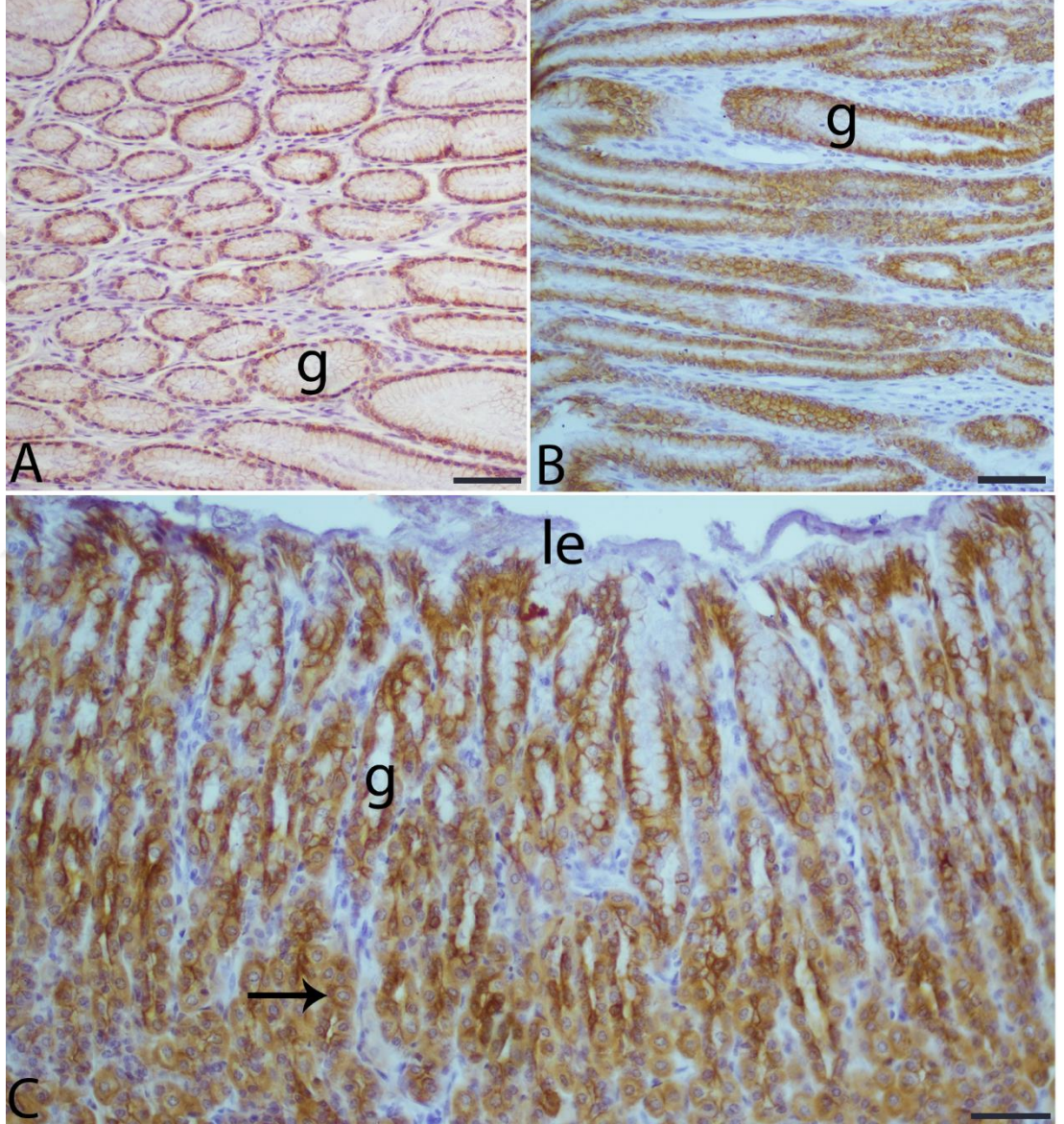
Genel itibariyle lamina epitelyalis katmanının altına yerleşmiş bezlerde şiddetli ve aşağı doğru azalan reaksiyonlar mevcut idi (Şekil 14-A/B/C). Kardias bölgesinde (bazı bezlerdeki kollum hücrelerinde dikkate alınmayacak düzeydeki reaksiyonlar haricinde) boyanma mevcut değildi (Şekil 14-A/a). Pilonis bölgesinde kollum hücrelerinde yer yer reaksiyonlar mevcuttu (Şekil 14-B). Fundus bölgesinde kollum hücrelerinde ve prensipal hücrelerin çok az bir kısmında hafif derecede, parietal hücrelerde ise yoğun derecede reaksiyon durumu söz konusu idi (Şekil 14-C) (Tablo 3).



**Şekil 13.** Koyun abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK8 immunreaktivitesinin genel görünümü. A-a; kardia bölgesi, B; pilorus bölgesi, C; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, a) 25 µm, (B, C) 50 µm.

### 5.2.2.2. CK18

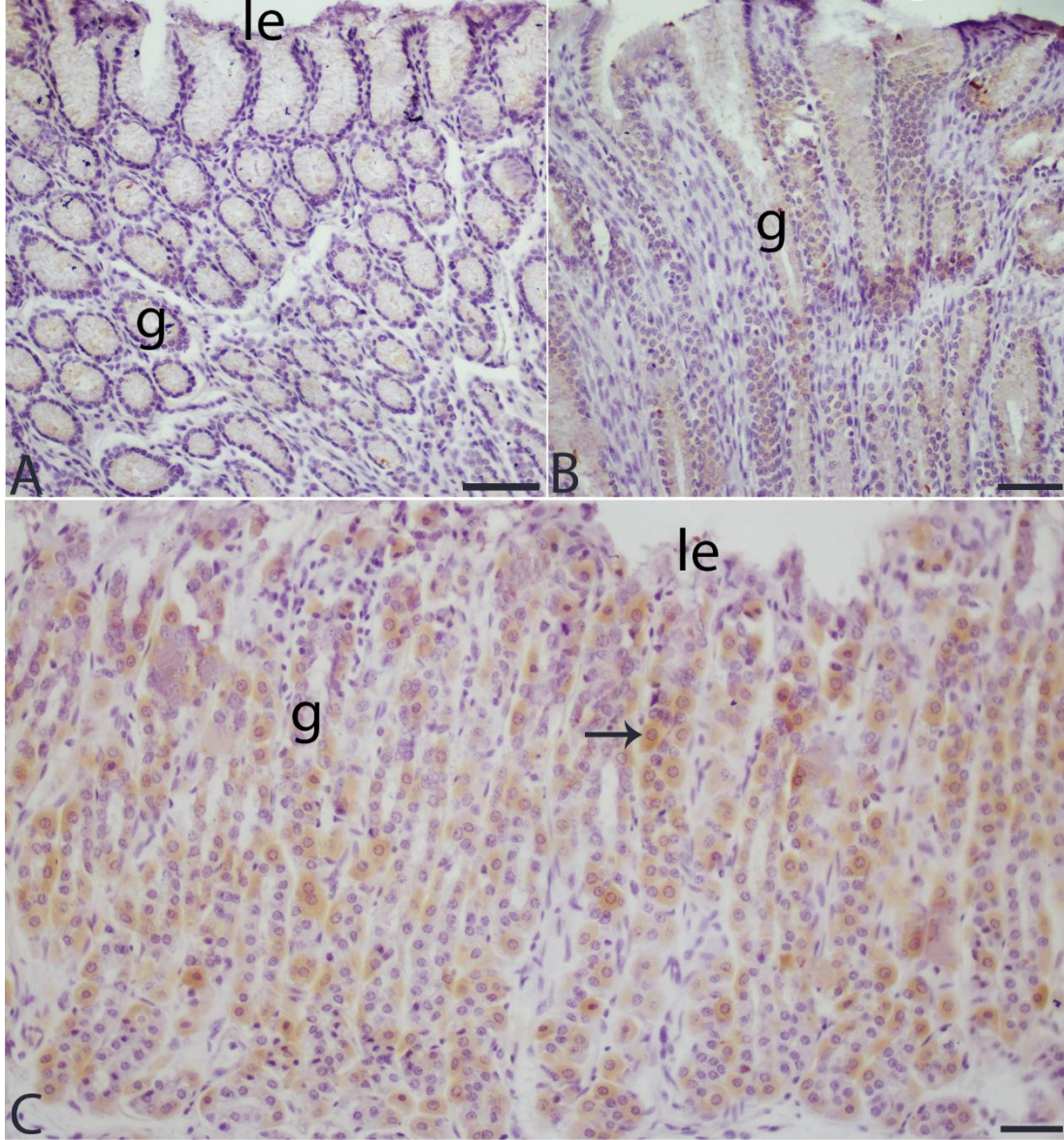
Fundus bölgesinde özellikle parietal hücreler olmak üzere yoğun bir reaksiyon gözlemlendi (Şekil 15-C). Kardias ve piloris bölgelerinde de fundus bölgesine kıyasla daha az yoğun bir reaksiyon mevcut idi (Şekil 15-A/B). Ayrıca kollum hücrelerindeki yoğun boyanmalar da dikkati çekti (Şekil 15-B/C) (Tablo 3).



**Şekil 14.** Koyun abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK18 immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardias bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C) 50 µm.

### 5.2.2.3. CK19

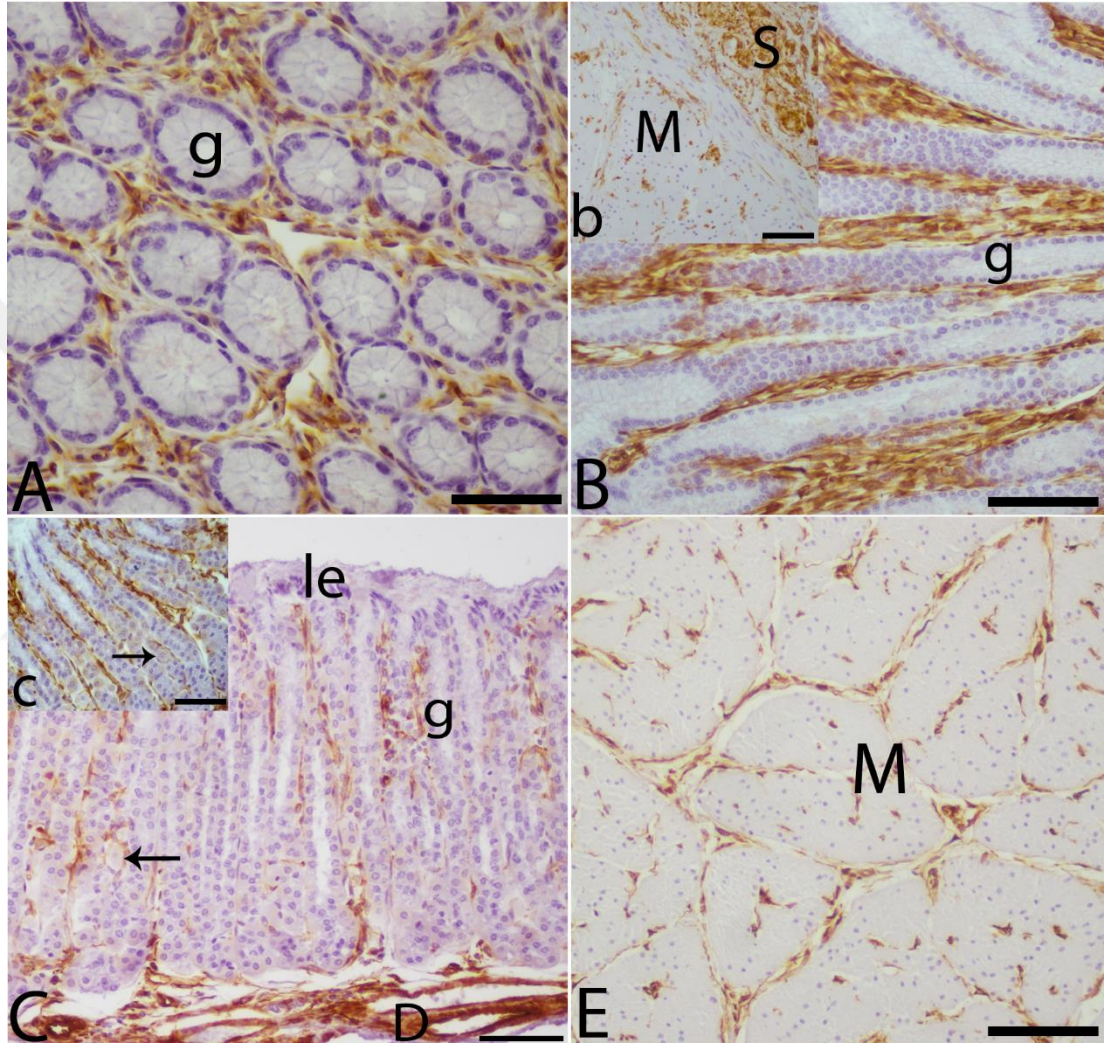
Kardia ve piloris bölgelerinde hiçbir boyanma mevcut değil iken fundus bölgesinde parietal ve bazı prensipal hücrelerde oldukça zayıf olarak nitelendirilebilecek bir reaksiyon şekillenmiş idi (Şekil 16-A/B/C) (Tablo 3).



Şekil 15. Koyun abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK19 immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C) 50 µm.

#### 5.2.2.4. Vimentin

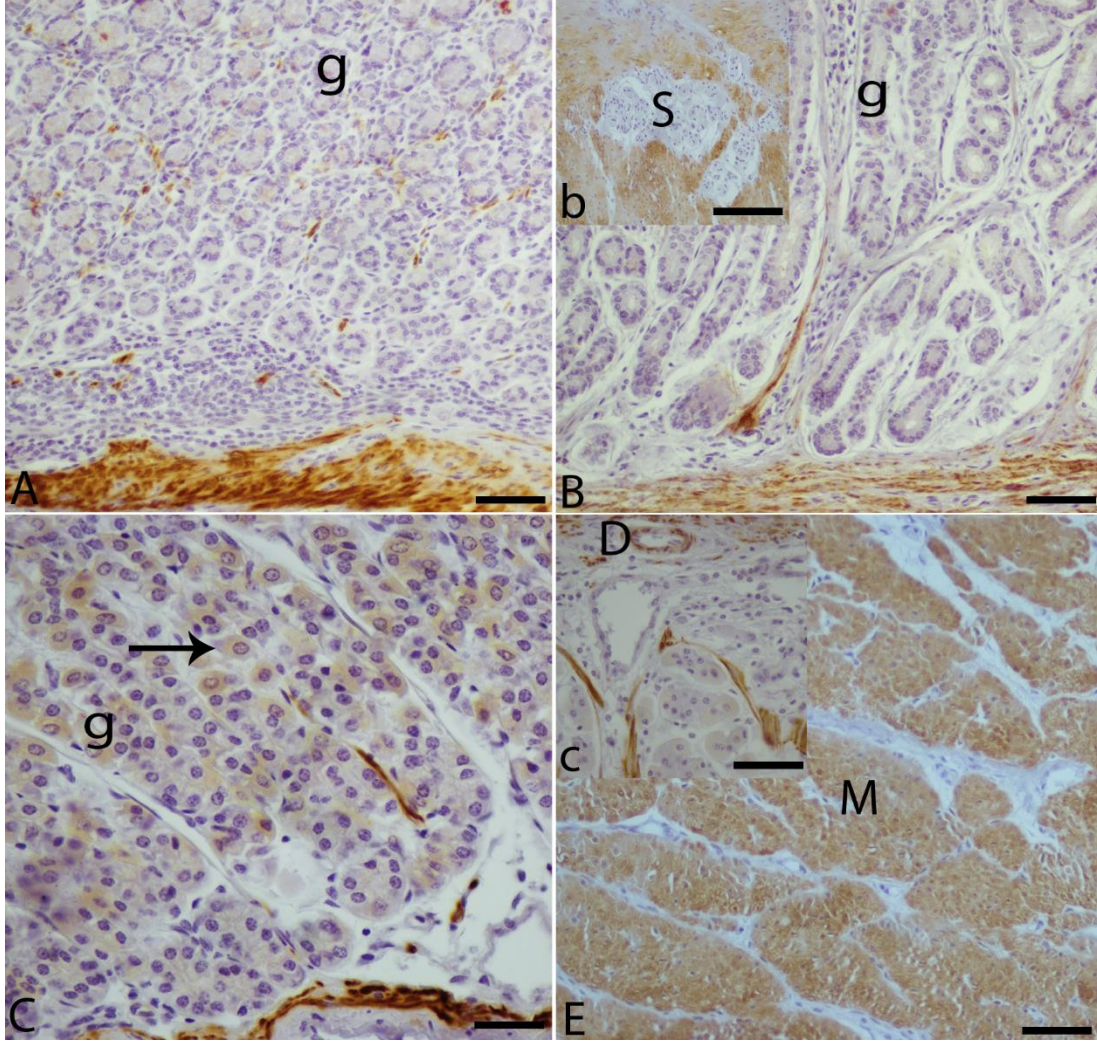
Tüm bölümlerde geçerli olmak üzere bezlerde boyanmalar mevcut değil idi (Şekil 17-A/B/C). Bağ doku, kas, sinir ve damarlarda yoğun ekspresyon mevcut idi (Şekil 17-A/B/b/C/c/E) (Tablo 3).



Şekil 16. Koyun abomasum'unun bez ve hücrelerinde Vimentin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; pilorus bölgesi, C-c; fundus bölgesi, E; kas dokusu, b; kas ve sinir doku. le; lamina epitelyalis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S;sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (A, c) 25 µm (B, C, E, b ) 50 µm.

### 5.2.2.5. Desmin

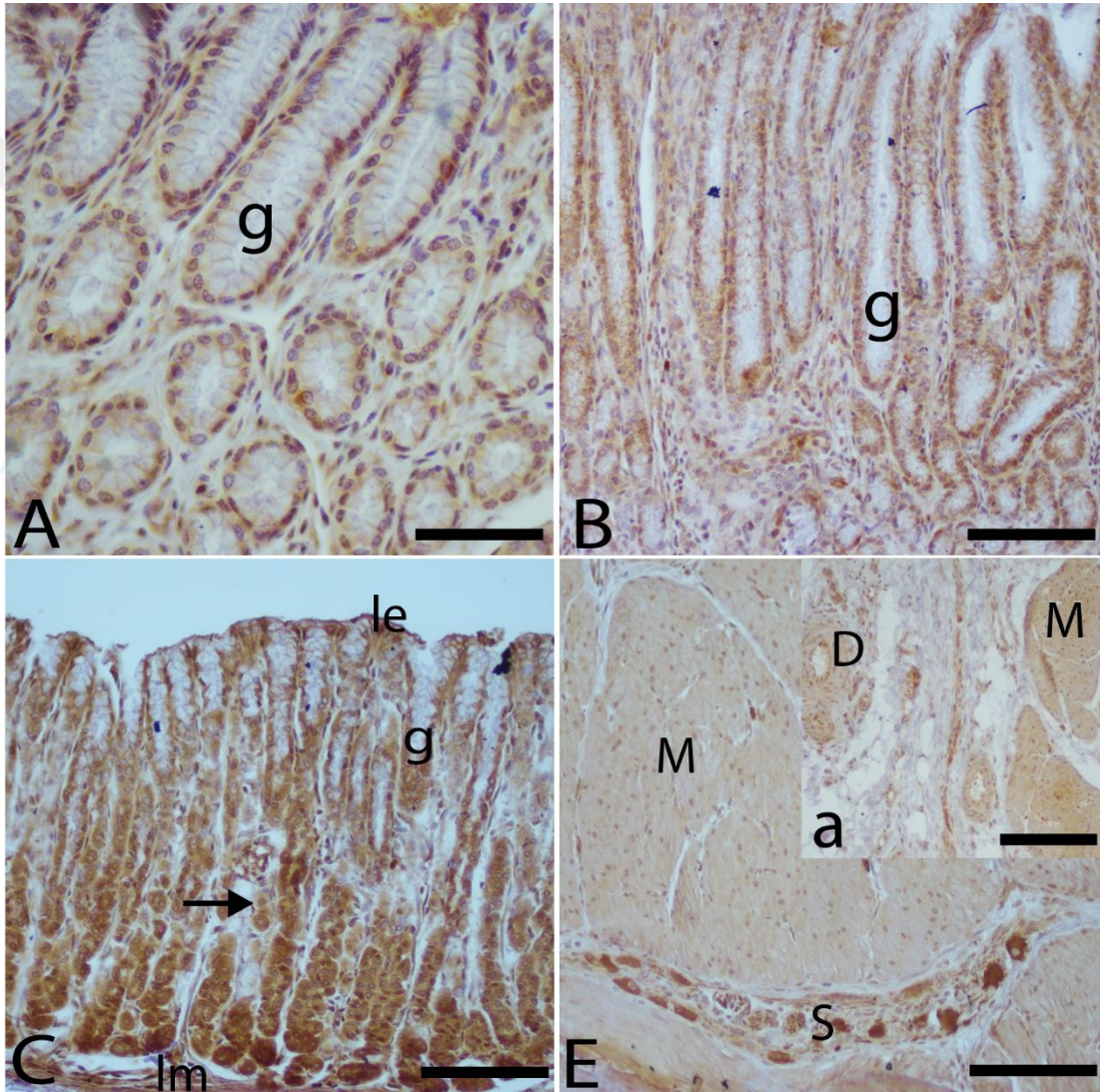
Kaslar ve bazı damarlar haricinde (Şekil 18-b/c/E) üç bölgede de hiçbir oluşumda ekspresyon mevcut değil idi (Şekil 18-A/ B/ C) (Tablo 3).



Şekil 17. Koyun abomasum'unun bez ve hücrelerinde Desmin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardial bölge, B; piloris bölge, C-c; fundus bölge, E; kas dokusu, b; kas ve sinir doku, c; damar yapısı. g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, b) 50 µm, (C, c) 25 µm.

#### 5.2.2.6. Periferin

Kardia bölgesinde hafif derecede boyanmalar söz konusu idi (Şekil 19-A). Fundus bölgesinde epitelden muskuler katmana doğru yoğun bir reaksiyon devam etti (Şekil 19-C). Pilonis bölgesinde ise yine epitelden muskuler katmana doğru olacak şekilde azalan bir yoğunlukla devam eden reaksiyonlar söz konusu idi (Şekil 19-B). Genel olarak bağ doku, kaslar, sinir plexusları ve damarlar da dahil hücrelerde çok yoğun reaksiyonlar mevcut idi (Şekil 19-a/C/E) (Tablo 3).

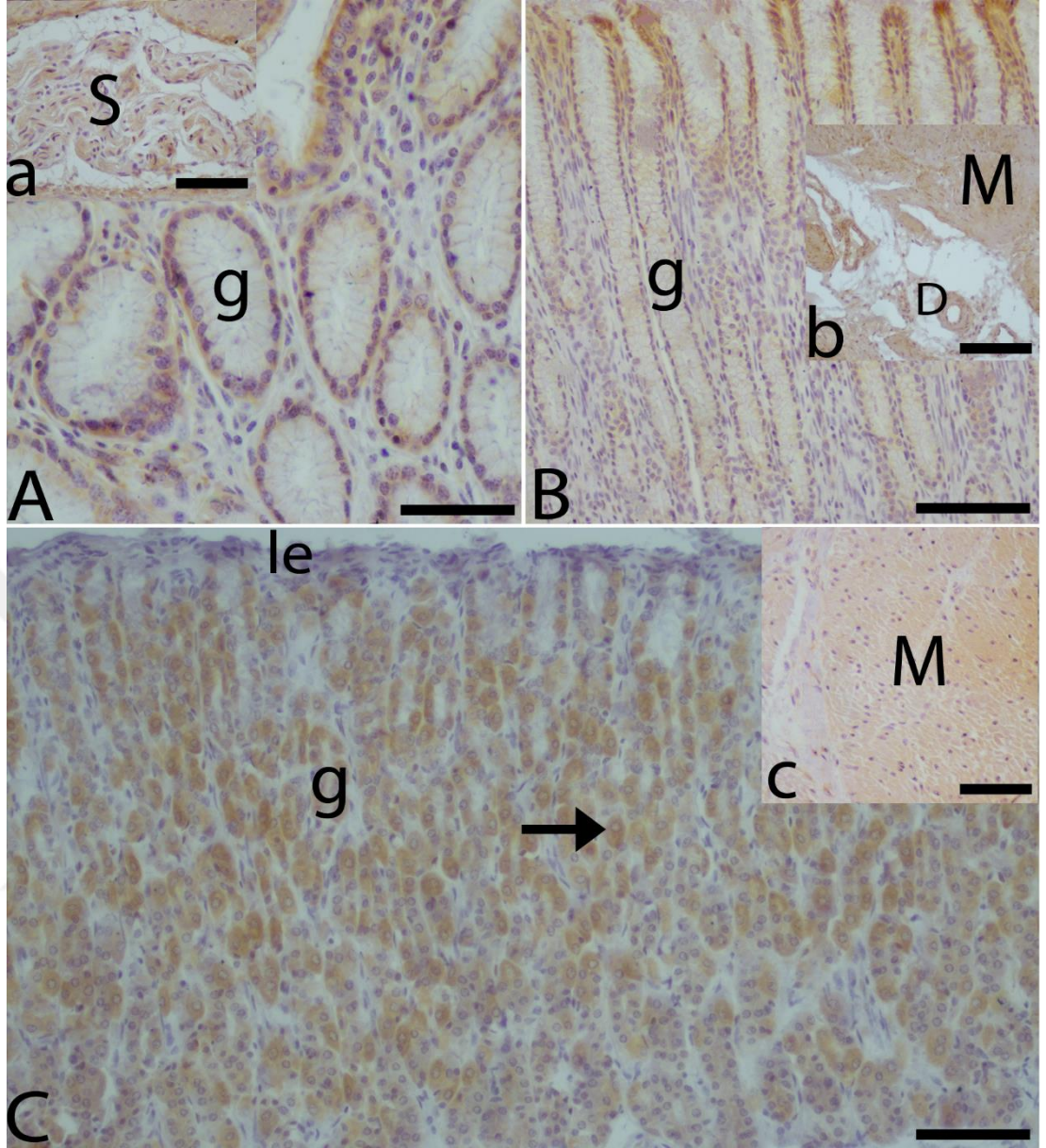


**Şekil 18.** Koyun abomasum'unda bez ve hücrelerde Periferin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; pilonis bölgesi, C; fundus bölgesi, E; kas dokusu. le; lamina epitelyalis, g; bez, lm; lamina muskularis, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, İnce ok; parietal hücre. Bar: (A, B) 25 µm, (C, E, a) 50 µm.

### 5.2.2.7. Nestin

Kardia bölgesinde, epitel katın altında bulunan bezlerde zayıf derecede diğer bezlerde ise dikkate alınmayacak düzeyde boyanmalar söz konusu idi (Şekil 21-A). Fundus bölgesinde; parietal hücrelerde yoğun, prensipal hücrelerde ise zayıf derecede reaksiyonlar mevcut idi (Şekil 21-C). Pilonis bölgesinde kollum hücrelerinde daha yoğun, prensipal hücrelerde ise hafif reaksiyonlar mevcut idi (Şekil 21-B). Kaslar ve damarlar yoğun reaksiyon gösterir iken (Şekil 21-b/c) sinir plexusları hafif reaksiyonlar gösterdi (Şekil 21-a) (Tablo 3).



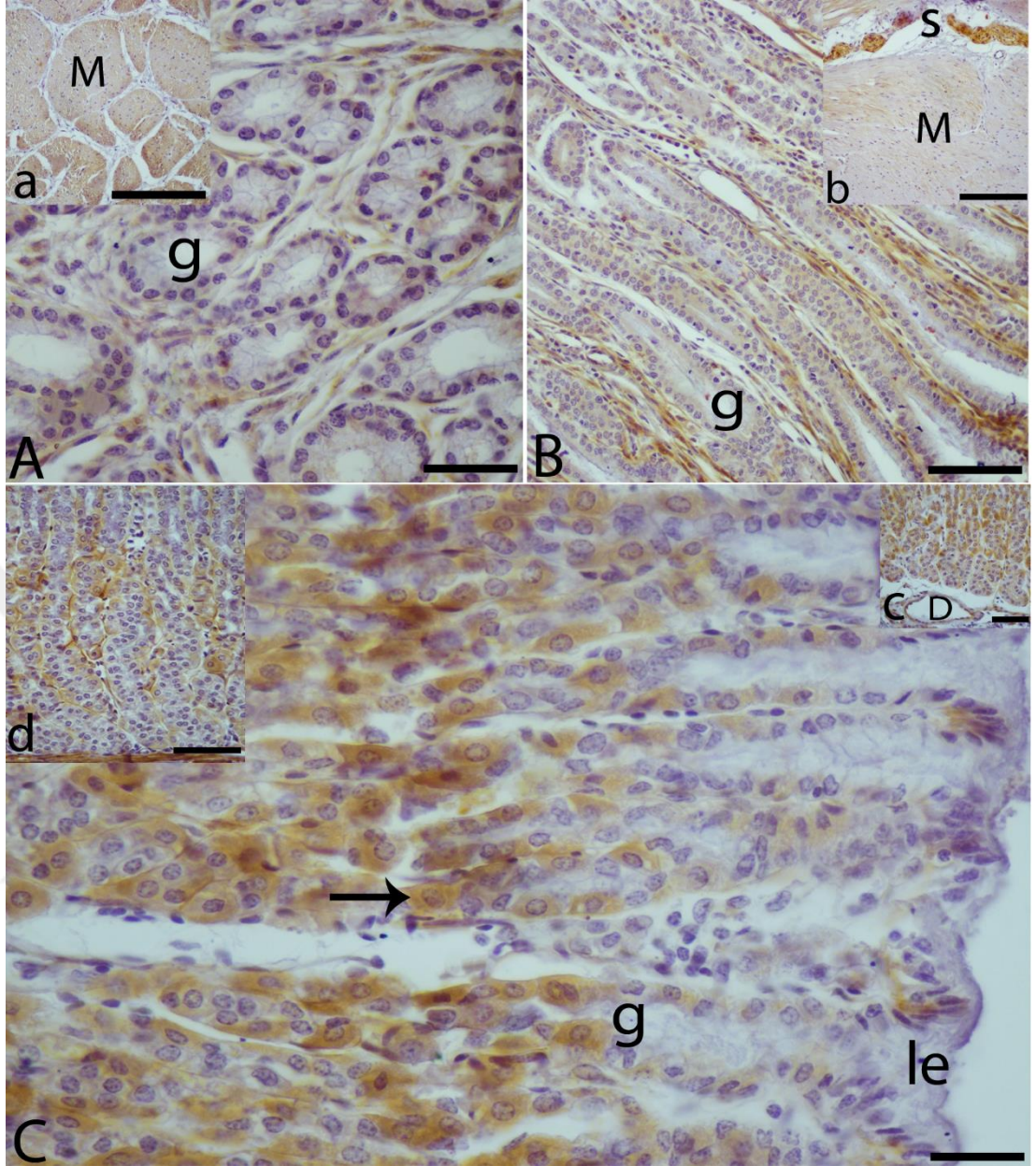


**Şekil 19.** Koyun abomasum'unun bez ve hücrelerinde Nestin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardya bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi, a; sinir dokusu, b; damar yapısı, c; kas dokusu. le; lamina epitelyalis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, İnce ok; parietal hücre. Bar: (A, a, c) 25  $\mu$ m, (B, C, b) 50  $\mu$ m.

#### 5.2.2.8. Laminin

Kardia bölgesindeki bezlerde boyanma mevcut değil idi (Şekil 22-A). Fundus bölgesinde; parietal hücrelerde orta derecede reaksiyonlar, kollum hücrelerinde ve prensipal hücrelerde hafif stoplazmik bir boyanma mevcut idi (Şekil 22-C). Pilonis bölgesindeki prensipal hücrelerde birkaç hayvan hariç genelde çok çok hafif bir stoplazmik boyanma mevcut idi (Şekil 22-B). Bağ doku boyanması kardiada hafif iken diğer iki bölgede yoğun şekilde idi hatta pilonis bölgesinde oldukça dikkat çekici idi (Şekil 22-A/B/C). Kas, sinir plexusu ve damarlarda üç bölge için geçerli olacak şekilde orta derecede reaksiyonlar mevcut idi (Şekil 22-a/b/c) (Tablo 3).



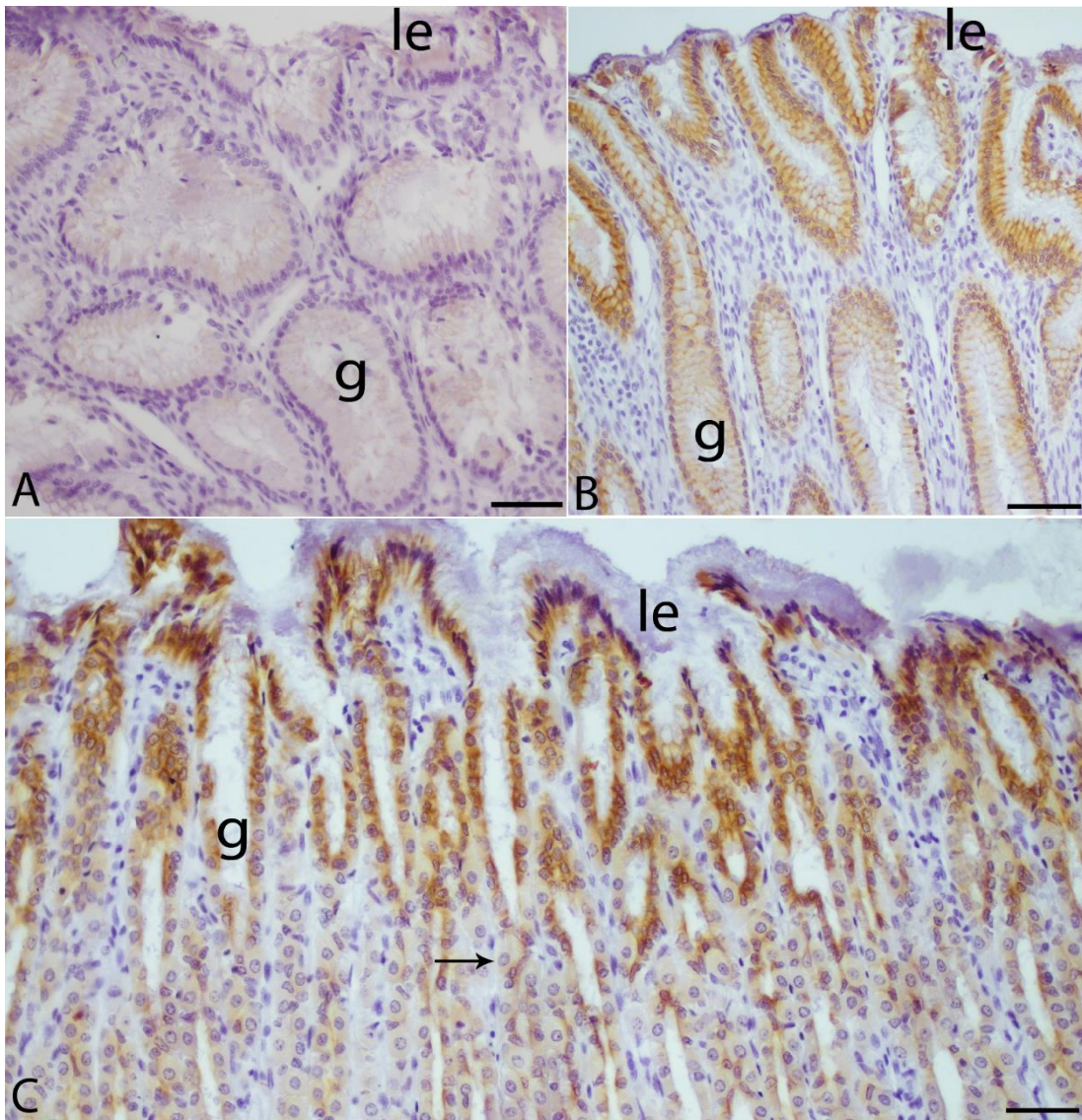


**Şekil 20.** Koyun abomasum'unun bez ve hücrelerinde Laminin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardya bölgesi, B; pilorus bölgesi, C-c-d; fundus bölgesi, a; kas dokusu, b; sinir ve kas doku, c; damar yapısı. Le; lamina epitelyalis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (A, C, c, d) 25  $\mu$ m, (a, B, b) 50  $\mu$ m.

### 5.2.3. Keçi

#### 5.2.3.1. CK8

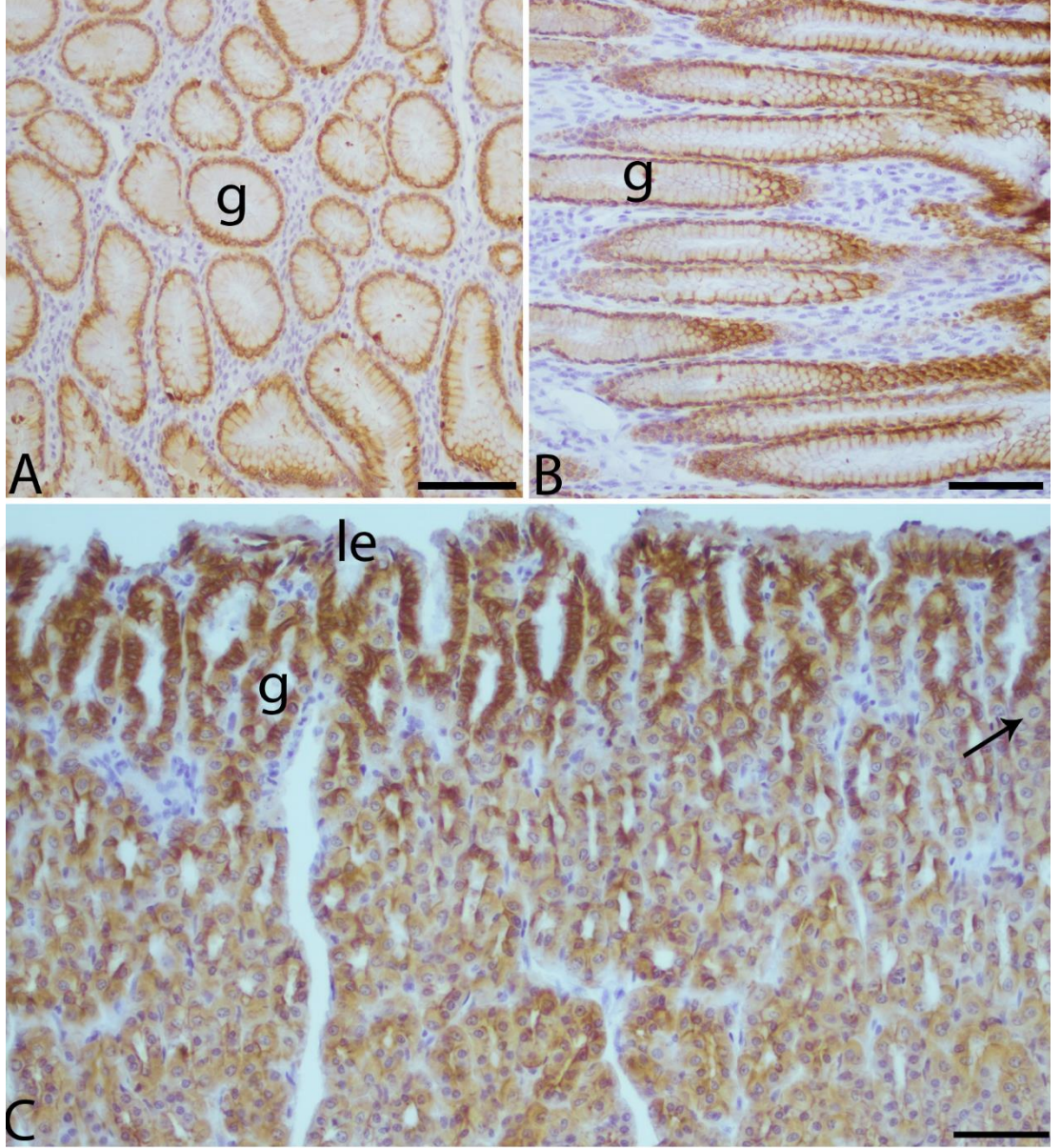
Kardia bölgesinde zayıf derecede reaksiyon mevcut idi (Şekil 23-A). Fundus ve piloris bölgelerinin kollum hücrelerinde yoğun ve perifere doğru azalan bir reaksiyon mevcut idi (Şekil 23-B/C). Ayrıca parietal ve prensipal hücrelerde zayıf derecede boyanmalar olduğu gözlemlendi (Tablo 3).



**Şekil 21.** Keçi abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK8 immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardya bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C) 50 µm.

### 5.2.3.2. CK18

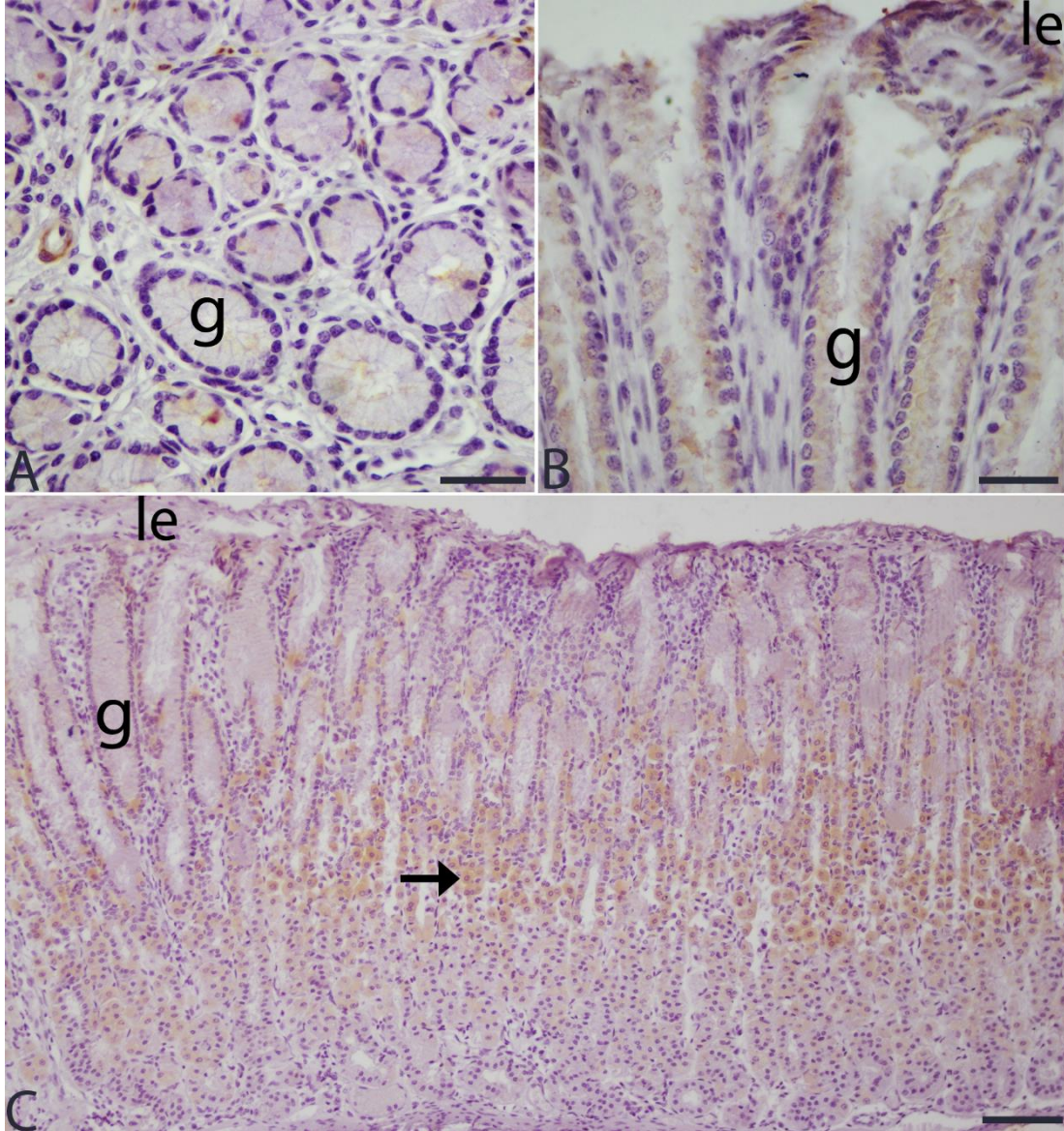
Genel olarak ekspresyon epitelden muskuler katmana doğru azalmakta idi. Kardia ve piloris bölgelerinde tüm alanlarda hemen hemen eşit düzeyde bir reaksiyon mevcut idi (Şekil 24-A/B). Fundus bölgesinde; kollum hücrelerinde, parietal ve prensipal hücelere kıyasla daha yoğun bir reaksiyon mevcut idi (Şekil 24-C) (Tablo 3).



**Şekil 22.** Keçi abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK18 immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi. le; lamina epitelyalis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C) 50 µm.

### 5.2.3.3. CK19

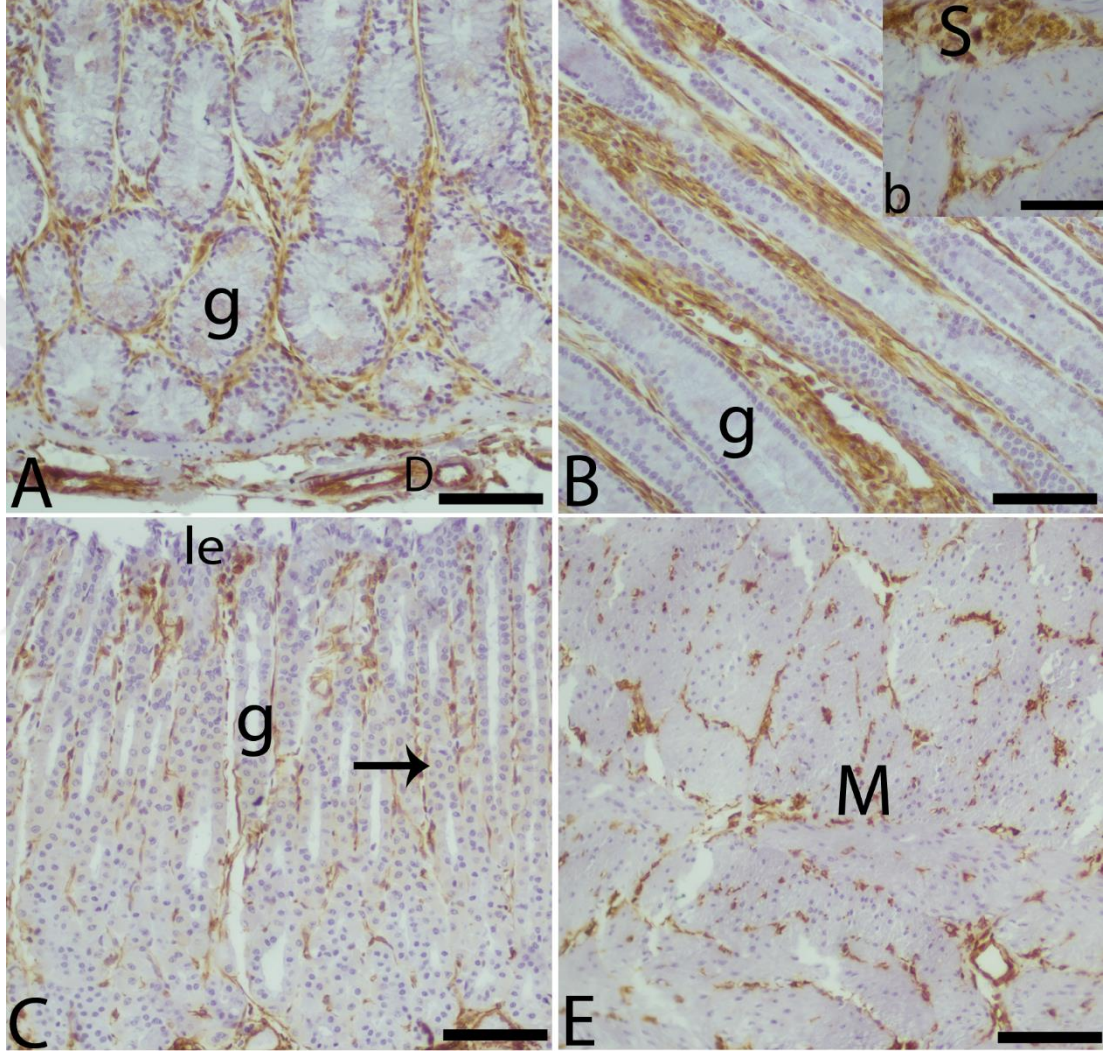
Kardia ve piloris bölgelerinde reaksiyon mevcut değil idi (Şekil 25-A/B). Fundusta ise sadece orta hattaki parietal ve bazı prensipal hücrelerde ekspresyon mevcut idi (Şekil 25-C) (Tablo 3).



**Şekil 23.** Keçi abomasum'unun bez ve hücrelerinde CK19 immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardial bölge, B; piloris bölge, C; fundus bölge. le; lamina epithelialis, g; bez, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B) 25 µm, (C) 100 µm.

#### 5.2.3.4. Vimentin

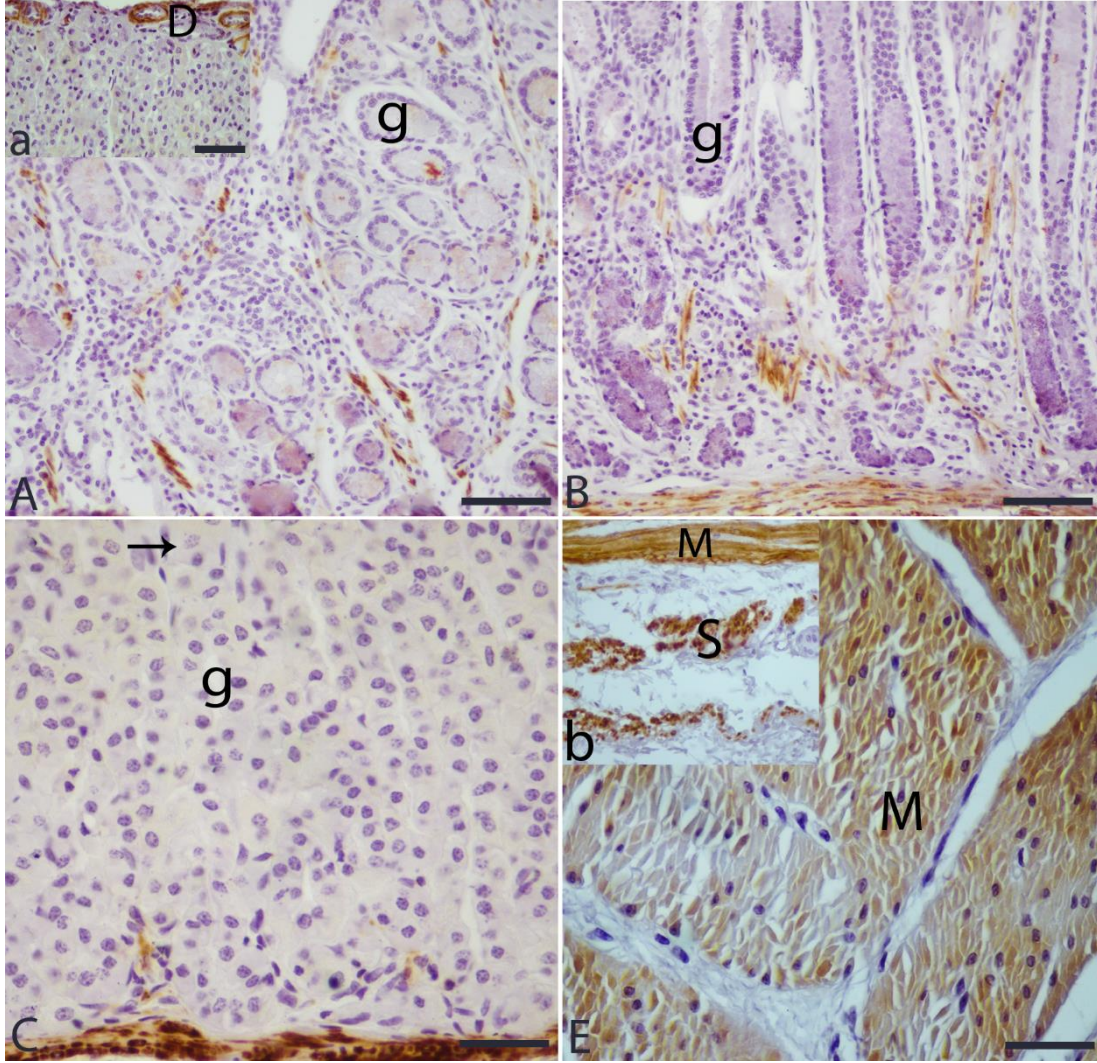
Koyun vimentin bulguları ile benzerlik gösterecek şekilde bezlerde boyanmalar mevcut değil idi (Şekil 26-A/B/C). Bağ doku, kas, sinir ve damarlarda yoğun ekspresyon mevcut idi (Şekil 26-A/B/b/C /E) (Tablo 3).



**Şekil 24.** Keçi abomasum'unun bez ve hücrelerinde Vimentin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardya bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi, b; kas ve sinir doku. le; lamina epitelyalis, g; bez, M; tunika muskularis, D: damar, S; sinir, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, C, E) 50 µm, (b) 25 µm.

### 5.2.3.5. Desmin

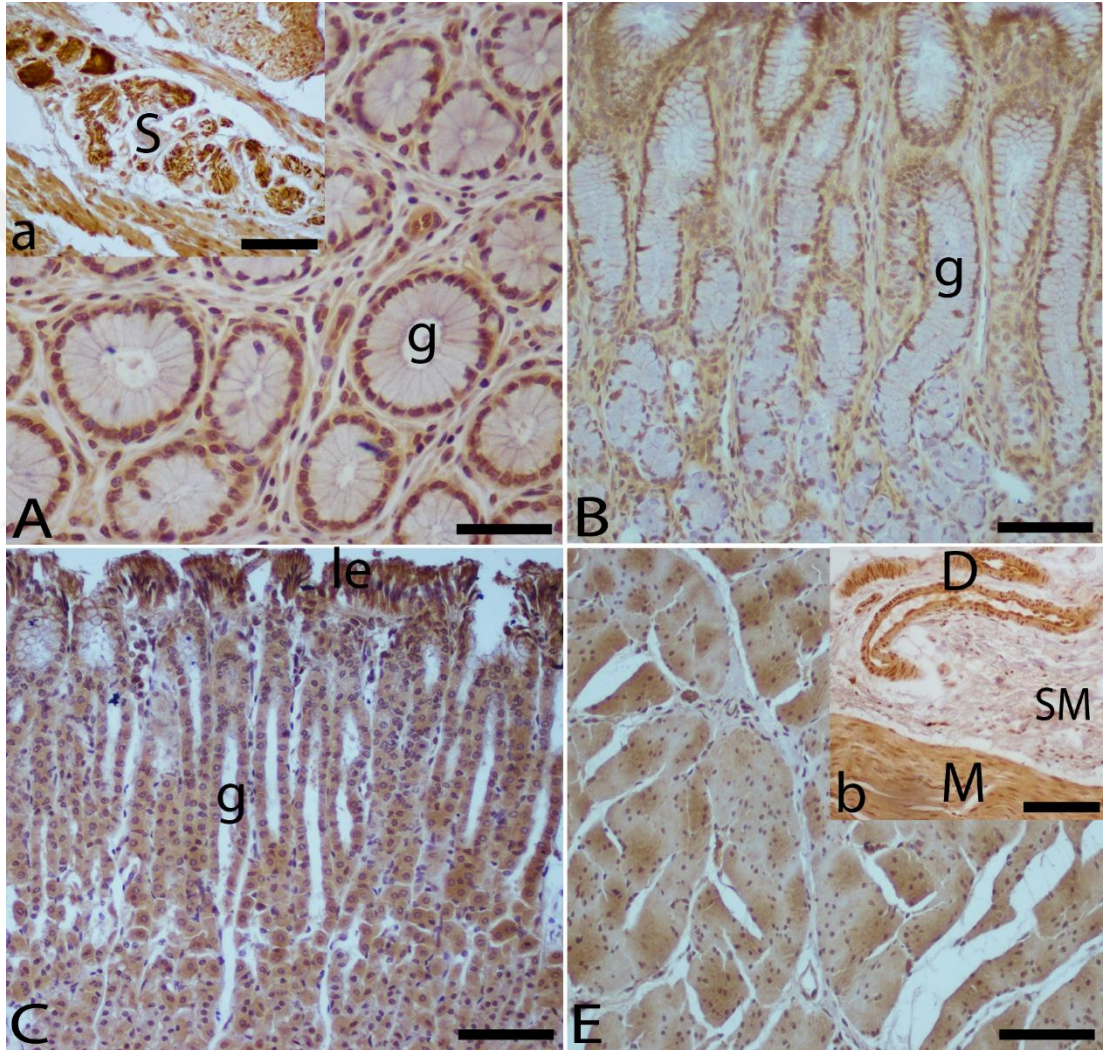
Kaslar, bağ doku ve bazı damarlar haricinde (Şekil 27-a/b/E) üç bölgede de hiçbir oluşumda ekspresyon mevcut değil idi (Şekil 27-A/ B/ C) (Tablo 3).



**Şekil 25.** Keçi abomasum'unun bez ve hücrelerinde Desmin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardya bölgesi, B; piloris bölgesi, C-a; fundus bölgesi, E; kas dokusu, a; damar yapısı, b; sinir ve kas doku. g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir plexusu, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B) 50 µm, (C, E, a, b) 25 µm.

### 5.2.3.6. Periferin

Kardia bölgesinde hafif/orta derecelerde boyanmalar söz konusu idi (Şekil 28-A). Fundus bölgesinde epitelden muskuler katmana doğru yoğun bir reaksiyon devam etti (Şekil 28-C). Pilonis bölgesinde kollum hücrelerinde daha yoğun boyanmalar gözlemlendi (Şekil 28-B). Genel olarak bağ doku, kaslar, sinir plexusları ve damarlarda çok yoğun reaksiyonlar mevcut idi (Şekil 28-a/b/E) (Tablo 3).

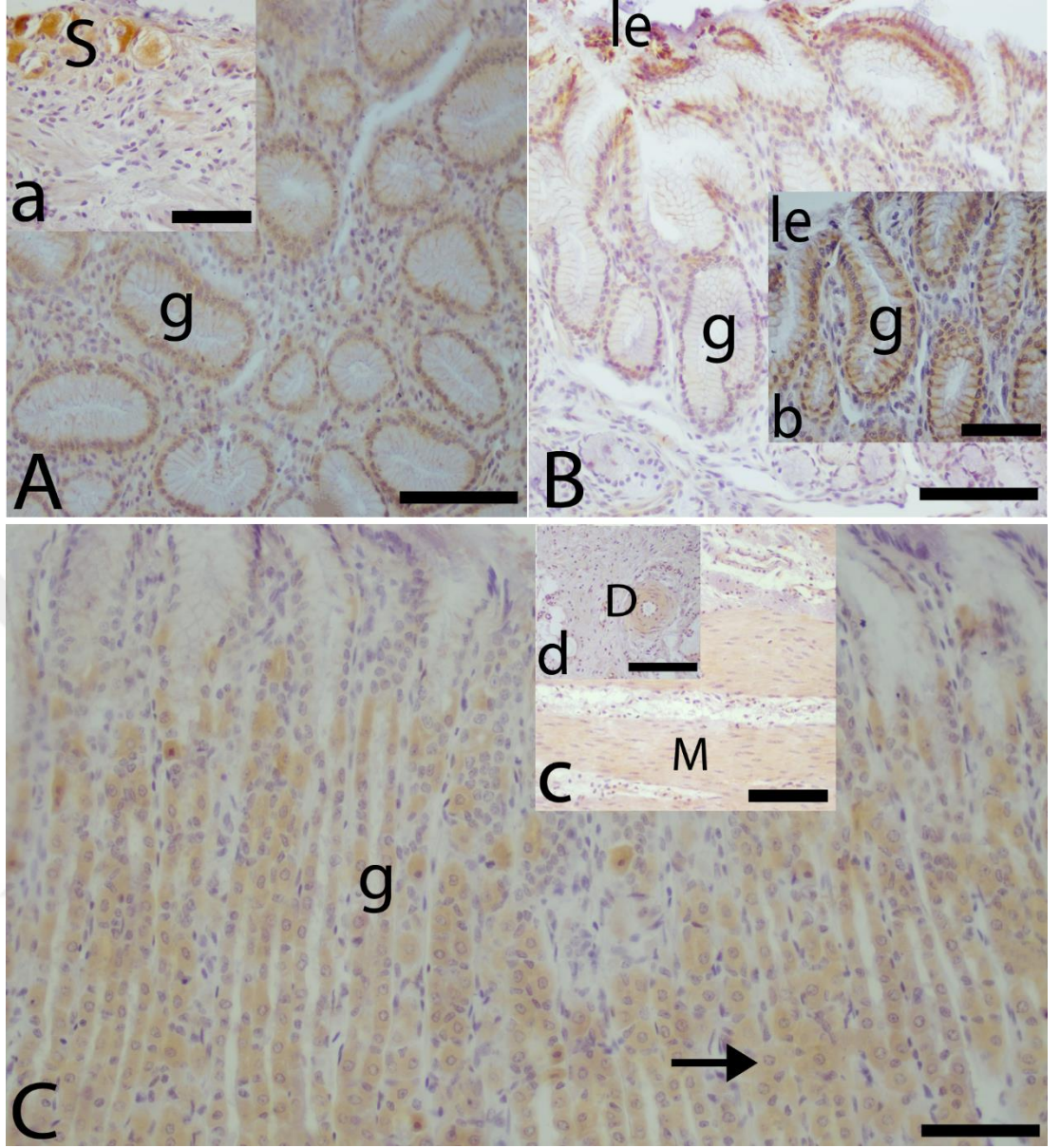


Şekil 26. Keçi abomasum'unda bez ve hücrelerde Periferin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardia bölgesi, B; pilonis bölgesi, C; fundus bölgesi, E; kas dokusu, a; sinir dokusu. le; lamina epitelyalis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, İnce ok; parietal hücre. Bar: (A, a) 25 µm, (B, C, E, b) 50 µm.

### 5.2.3.7. Nestin

Kardia bölgesindeki hücrelerde zayıf derecede boyanma mevcut idi (Şekil 30-A). Fundus bölgesinde; parietal hücrelerde yoğun reaksiyonlar mevcut iken kollum ve prensipal hücrelerde mevcut değildi (Şekil 30-C). Pilonis bölgesinde kollum hücrelerinde hafif/orta, prensipal hücrelerde ise göz ardı edilebilir düzeyde reaksiyonlar mevcut idi (Şekil 30-B). Kaslar ve arterler orta yoğunlukta reaksiyon gösterir iken (Şekil 30-c/d) sinir plexuslarından bazıları yoğun bazıları da hafif reaksiyonlar gösterdi (Şekil 30-a) (Tablo 3).



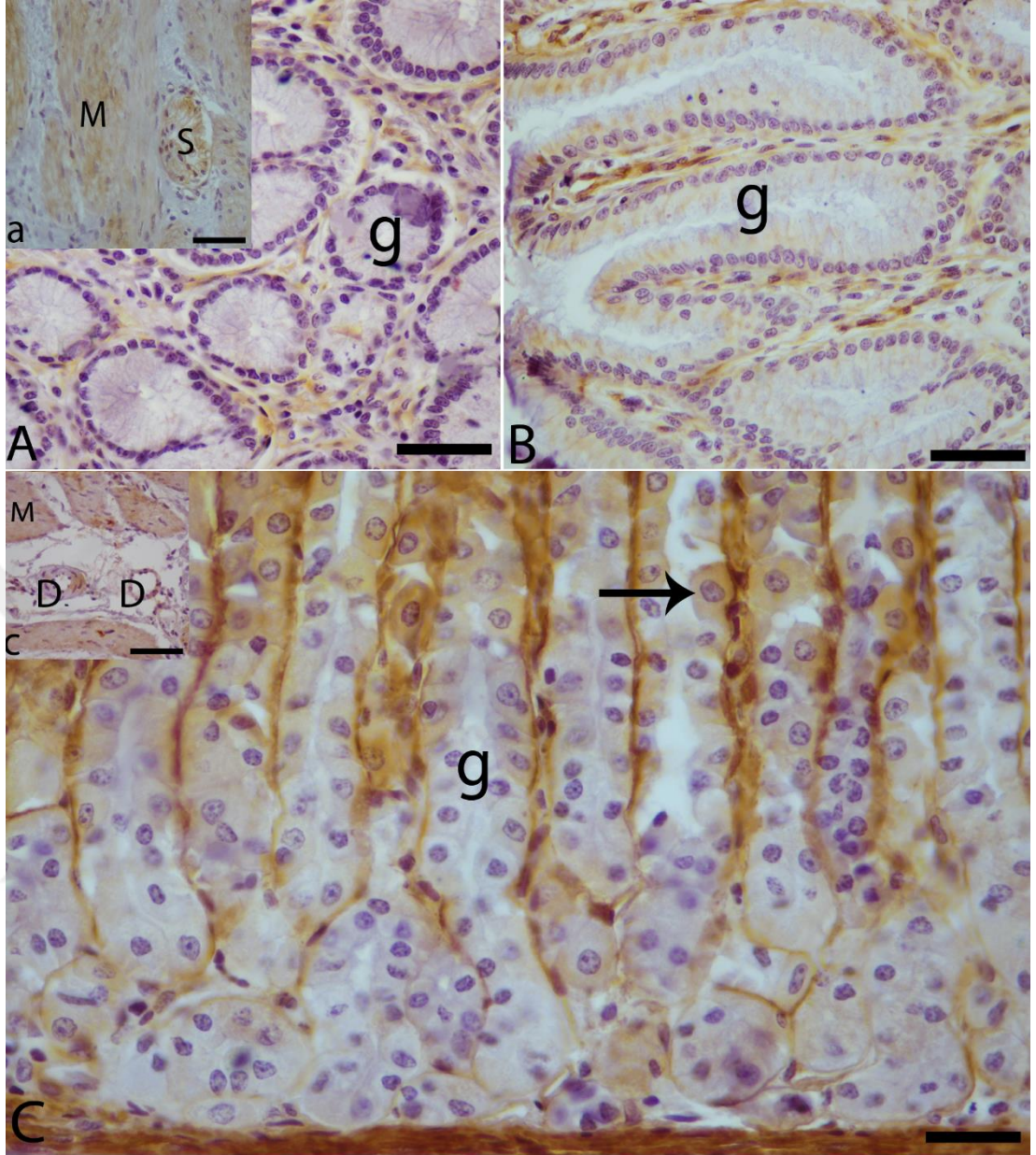


**Şekil 27.** Keçi abomasum'unun bez ve hücrelerinde Nestin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardya bölgesi, B-b; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi, a; sinir dokusu, c; kas dokusu, d; damar yapısı. le; lamina epitelyalis, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir, İnce ok; parietal hücre. Bar: (A, C, c, d) 50 µm, (B, a, b) 25 µm.

### 5.2.3.8. Laminin

Kardia bölgesinde bağ doku boyanması haricinde bezlerde boyanma mevcut değil idi (Şekil 31-A). Fundus bölgesindeki bezlerin parietal hücrelerinde orta derecede, prensipal hücrelerinde ise zayıf boyanma dikkati çekmekte idi (Şekil 31-C). Ancak hücrelerin bazal membranlarındaki boyanma oldukça güçlü idi (Şekil 31-B/C). Pilonis bölgesinde bazı bez epitel hücrelerinde çok zayıf bir stoplazmik boyanma mevcut idi (Şekil 33-B). Bağ dokuda yoğun, kas ve sinir plexuslarında orta, damarların media katmanında ise hafif derecede reaksiyonlar mevcuttu (Şekil 33-a/B/C/c) (Tablo 3).





**Şekil 28.** Keçi abomasum'unun bez ve hücrelerinde Laminin immunreaktivitesinin genel görünümü. A; kardya bölgesi, B; piloris bölgesi, C; fundus bölgesi, a; kas ve sinir doku, c; damar yapısı, g; bez, M; tunika muskularis, D; damar, S; sinir plexusu, Ok; parietal hücre. Bar: (A, B, a, C, c) 25 µm.

### 5.3. İstatistiksel Bulgular

**Tablo 3.** İnek, koyun ve keçi midесinin; kardia, fundus ve piloris bölümlerinde CK-8/18/19, vimentin, desmin, nestin, periferin ve laminin immunoreaksiyonlarının yoğunluk skorları.

İmmunohistokimyasal parametreler	Hayvanlar	Mide bölümleri	Midenin Histolojik Bölümleri						
			LE	YBE	DBE	Bağ doku	Düz kas	Sinir Pleksusları	Kan Damarı
CK8	İnek	Kardia	-	-	-/+	-	-	-	-
	Koyun		-	-	-/+	-	-	-	-
	Keçi		+	+	+	-	-	-	-
	İnek	Fundus	-	-	+/**	-	-	-	-
	Koyun		+++	+++	++	-	-	-	-
	Keçi		+++	+++	+	-	-	-	-
	İnek	Piloris	-	-	-	-	-	-	-
	Koyun		++	++	-/+	-	-	-	-
	Keçi		+++	+++	+	-	-	-	-
CK18	İnek	Kardia	++	++	+/**	-	-	-	-
	Koyun		++	++	+/**	-	-	-	-
	Keçi		++	++	+/**	-	-	-	-
	İnek	Fundus	+++	+++	+++	-	-	-	-
	Koyun		+++	+++	++/**	-	-	-	-
	Keçi		+++	+++	++	-	-	-	-
	İnek	Piloris	+++	+++	+++	-	-	-	-
	Koyun		++	++	++	-	-	-	-
	Keçi		++	++	++	-	-	-	-
CK19	İnek	Kardia	-	-	-/+	-	-	-	-
	Koyun		-	-	-/+	-	-	-	-
	Keçi		-	-	-/+	-	-	-	-
	İnek	Fundus	-	-	-/+	-	-	-	-
	Koyun		-	-	+	-	-	-	-
	Keçi		+	+	-/**	-	-	-	-
	İnek	Piloris	-	-	-	-	-	-	-
	Koyun		-	-	-	-	-	-	-
	Keçi		-	-	-	-	-	-	-
Vimentin	İnek	Kardia	-	-	-/+	++	++	++	++
	Koyun		-	-	-/+	+++	++	++	++
	Keçi		-	-	-/+	+++	++	++	++
	İnek	Fundus	-	-	-/**	++	++	++	++
	Koyun		-	-	-	+++	++	++	++
	Keçi		-	-	-	+++	++	++	++
	İnek	Piloris	-	-	-	++	++	++	++
	Koyun		-	-	-	+++	++	++	++
	Keçi		-	-	-	+++	++	++	++
Desmin	İnek	Kardia	-	-	-	-	+++	-	-
	Koyun		-	-	-/+	-	+++	-	-
	Keçi		-	-	-/+	-	+++	-	-
	İnek	Fundus	-	-	-/**	-	+++	-	-
	Koyun		-	-	-	-	+++	-	-
	Keçi		-	-	-	-	+++	-	-
	İnek	Piloris	-	-	-/+	-	+++	-	-
Koyun	-		-	-	-	+++	-	-	

Nestin	Keçi		-	-	-	-	+++	-	-
	İnek	Kardia	+	+	+	++	++	++	++
	Koyun		+	+	+	++	++	++	++
	Keçi		+	+	+	++	++	++	++
	İnek	Fundus	++	++	+/+++	-	++	++	++
	Koyun		++	++	+/++	-	++	++	++
	Keçi		++	++	+/++	-	++	++	++
	İnek	Piloris	++	++	+/++	-	++	++	++
	Koyun		++	++	+/++	-	++	++	++
Keçi	++		++	+/++	-	++	++	++	
Periferin	İnek	Kardia	+++	+++	+/+++	+++	++	+++	+++
	Koyun		++	++	+	++	+	++	++
	Keçi		++	++	+	++	+	++	++
	İnek	Fundus	+++	+++	+/+++	+++	+++	+++	+++
	Koyun		++	++	+/++	++	++	++	++
	Keçi		++	++	+/++	++	++	++	++
	İnek	Piloris	+++	+++	+/+++	+++	+++	+++	+++
	Koyun		++	++	+/++	++	++	++	++
	Keçi		++	++	+/++	++	++	++	++
Laminin	İnek	Kardia	++	++	-/+	+	+	+	+
	Koyun		-	-	-/+	+	+	+	+
	Keçi		-	-	-/+	++	+	+	+
	İnek	Fundus	+	+	+/+++	-	+	+	+
	Koyun		+	+	+/++	+	+	+	+
	Keçi		++	++	+/++	+	++	++	++
	İnek	Piloris	+/++	+/++	+/++	+	+	+	+
	Koyun		+	+	+	++	+	+	+
	Keçi		+	+	+	+++	+	+	+

CK8: sitokeratin 8, CK18: sitokeratin 18, CK19: sitokeratin 19, LE: luminal epitel, YBE: yüzeysel bez epiteli, DBE: derin bez epiteli.

## 6. TARTIŞMA

İnek, koyun ve keçi gibi ruminantlar, kompleks bir sindirim sistemine sahiptirler. Abomasum, bu ruminantların sindirim sisteminde önemli bir rol oynar ve besinlerin kimyasal sindirimini sağlar. Bu nedenle, inek, koyun ve keçilerin abomasumunun histolojik özelliklerinin karşılaştırılması, bu hayvanların sindirim yeteneklerini ve beslenme alışkanlıklarını daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

Histolojik değerlendirme sonucunda üç türün de (inek, koyun, keçi) abomasum'unun duvar yapısının dört katmanlı olduğu, ilk katman olan mukoza katmanının, derin kıvrımlı foveolar bezler içerdiği tespit edildi. Lamina epitelyalis katmanının yüksek prizmatik epitel hücrelerinden oluştuğu, lamina propriyanın bezlerle kaplı olduğu, lamina muskularis katmanının ise düz kas hücrelerinden oluştuğu, yer yer bezler tarafından kaplanmış olduğu görüldü. Submukoza katmanının ise yoğun şekilde elastik lifler, damarlar, yağ hücreleri ve sinir lifleri içerdiği gözlemlendi. Tunika muskularis katmanının içte sirküler dışta longitudinal kaslardan ve tunika seroza katmanının da gevşek bağ dokudan oluştuğu görüldü. Abomasumun kardial bezlerini oluşturan hücrelerin tek tip mukus hücrelerinden, fundus bezlerini oluşturan hücrelerin ise kollum, prensipal ve pariyetal hücrelerden oluştuğu tespit edildi. Pilonis bölgesindeki bezlerin de üç türde de benzer olacak şekilde tek tip hücrelerden oluştuğu ve oldukça derin seyrettiği gözlemlendi.

IF'ler; hücrelere stresle başa çıkma potansiyeli sağlayan, biyolojik işlevlere katkıda bulunan ve hücre içi iletişimi kolaylaştıran nükleoskeletal yapılardır (13). Genel olarak gelişim esnasında ve maruz kalınan çoklu fiziksel, kimyasal ve biyolojik istenmeyen durumlara karşı hücre ve doku bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynar (32). Ayrıca hücre içinde karmaşık bir ağ oluşturarak ve diğer hücre bileşenleri ile sıkı bağlantılar kurarak hücre içi yapıları destekler (32).

Fizyolojik rol ve gerekliliklerinin yanında anormal ekspresyon veya mutasyon tabloları çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasında etkili olabilmektedir (9,14,80,90). IF'lerin anlaşılması, hastalıkların mekanizma ve potansiyel tedavi stratejilerinin anlaşılması açısından da büyük önem taşır. Örneğin, bazı kanser türlerinde IF proteinlerinde değişiklikler gözlenir ve bu, tümör gelişimi ve metastaz sürecine

katkıda bulunabilir. IF proteinlerinin hedeflenmesi, kanser tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Keratinler, hücre iskeletinin önemli bir bileşenidir ve özellikle epitelyal dokularda bulunurlar(101). Bu keratin genleri, farklı hücre tiplerinde farklı şekilde ifade edilir ve hücre tipine ve dokuya özgü olarak değişiklik gösterir. Zatloukal ve ark. (2004); farklılaşmış hepatositlerin, en basit keratin ifade paternine sahip epitelyal hücreler olduklarını ve normal koşullarda CK8 ve CK18' i ifade ettiklerini bildirmişlerdir (43). Moll ve ark. (1982) da safra kanalının epitel hücrelerinin CK8/18'e ek olarak CK7 ve CK19'u da ifade ettiklerini bu yüzden safra kanal epitelinin daha karmaşık bir ekspresyon paternine sahip olduğunu ifade etmişlerdir (102). Durnez ve ark. (2006) da bu iki çalışmayla paralellik gösterecek şekilde normal hepatositlerin CK8/18'i, kolanjiyositlerin de bunlara ilaveten CK7/19' u ifade ettiklerini ortaya koymuşlardır (45). Ancak Alam ve ark. (2011), CK8/18'in yetişkin çok katlı epitelyal dokularda ifade edilmediğini, bunun aksine skuamöz hücreli karsinomda (SKK) invazyon ve kötü prognoz ile ilişkili olarak düzensiz bir şekilde ifade edildiğini ortaya koymuşlardır (103). Yine Fillies ve ark. (2006) da insan sindirim sisteminde yaptıkları bir çalışmada bunu destekler nitelikte çok katlı epitelde CK8/18'in eksprese edilmediğini ortaya koymuşlardır (104). Boch ve ark. (1997), insan midesinde yaptıkları çalışmada CK8/18/19'un kollum hücrelerinde yoğun eksprese edildiğini ortaya koymuşlardır (105). Kim ve ark. (2004) normal gastrik mukozada; CK7, CK8, CK13, CK18 ve CK19 proteinlerinin foveolar epitel, piloris ve fundus bezlerinde güçlü membranöz boyanma sergilediğini ortaya koymuşlardır (106).

Mevcut çalışmamızda, CK8'in ineklerde daha zayıf olmak üzere genel olarak zayıf/orta bir reaksiyon oluşturduğu, daha çok fundus bölgesindeki parietal hücrelerin boyanmış olduğu gözlemlendi. CK18'in, her üç hayvan türünde de yoğun reaksiyonlar oluşturduğu ve CK19'un ise çok zayıf reaksiyonlar oluşturduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar, keratin ifadelerinin hücre tipine ve dokuya bağlı olarak değişebileceğini ve farklı keratin türlerinin farklı hücre tiplerinde, farklı seviyelerde ifade edilebileceğini göstermektedir. Bu durum, keratinlerin hücre farklılaşması ve spesifik dokusal fonksiyonlarla ilişkili olabileceğini düşündürülebilir. Örneğin, CK8'in ineklerde daha zayıf olması, inek epitelyal hücrelerindeki belirli bir hücre farklılaşması veya dokusal fonksiyonun göstergesi olabilir. CK18'in ise her üç hayvan türünde yoğun reaksiyonlar

oluşturması, bu proteinin daha yaygın olarak ifade edildiği veya daha genel bir hücresel yapıyı desteklediği düşünülebilir. Bu bulgular, diğer çalışmaların sonuçları ile benzerlik gösterecek şekilde keratin ifadelerinin, hücrelerin yapısını ve işlevini etkileyebileceğini ve hücre tipleri ve dokular arasında farklılıklar gösterebileceğini göstermektedir.

Beil ve ark. (2003), yaptıkları bir çalışmayla; yumurtalık kanserli hastalarda bulunan bir lipit olan SPC'nin, CK8/18 filamentlerinin yeniden düzenlenmesini tetiklediğini, böylece hücresel esnekliği arttırdığını ve sınırlı gözeneklerden immun hücrelerin göçünü kolaylaştırdığını gösterdi (52) Böylece aslında keratinlerin, dolaylı olarak metastazı engellediği sonucu elde edilmiş oldu. Zıt sonuçların elde edildiği başka çalışmalarda da tümör veya kanser tablolarında CK8/18'in aşırı ekspresyonunun patojenik hücrelerin gelişimi ve yayılımında teşvik edici bir rol oynayabileceği yönünde bulgular ortaya konmuştur (38). Bunu destekler nitelikte oral tümör materyalli başka bir çalışma, CK8 ve CK18'in olmayışının neoplastik progresyonda bir azalmaya neden olduğunu ortaya koymuştur (103). Ayrıca başka bir çalışmanın sonuçlarına göre de; CK8 ve CK18'in anormal ekspresyonunun, çok katlı epitel hücreleri de dahil olmak üzere pek çok dokuda neoplastik ilerlemeye katkıda bulunduğu düşünülmüştür (103). Bu bulgular; keratin ekspresyonunun, kanser tanısında ve kanser davranışının tahmin edilmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Örneğin; CK7/19 etiketlemesinin, hepatoselüler karsinom ile kolanjiokarsinom arasındaki ayrımı kolaylaştırabileceği ve CK20 ekspresyonunun kolorektal karsinomun hepatik metastazı için karakteristik olduğu belirlenmiştir (38). Başka bir örnek olarak da HCC'de CK19 pozitifliğinin, kötü bir prognoz ve tümör nüksü ile ilişkilendirilebilirliği verilebilir. CK19 ekspresyonunun azalması, epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) ile ilgili genlerin yukarı regülasyonunu tetikleyebilir ve daha agresif bir tümör fenotipini destekleyebilir (38).

CK8 ve CK18 eksikliği, karaciğerde ve yolk kesesinde filamentlerin kaybına neden olabilir. Ayrıca sadece CK8'in yokluğu ise karaciğer ve yolk kesesinde hem CK18 hem de CK19 filamentlerinin tamamen kaybına neden olarak buna dolaylı bir şekilde sebep olmaktadır (53). Fakat ayrı ayrı olmak üzere CK18 ve CK19 eksikliklerinde, birbirlerini telafi ettiklerinden fizyolojik bir anomali gözlenmemektedir (47,53). CK8 ve CK18 mutasyonları; kronik hepatit, kırılğan

hepatositler ve ilaca bağlı karaciğer yaralanmalarına yatkınlık oluşturmak gibi risklere neden olduğundan karaciğer açısından risk oluşturmaktadır (37,53).

Bu alışmalar, keratinlerin kanser gelişimine ve neoplastik ilerlemeye katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Özellikle, CK8 ve CK18'nin anormal ekspresyonunun çeşitli dokularda neoplastik ilerlemeye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, keratin mutasyonlarının çeşitli hastalıklara yol açabileceği veya yatkınlık oluşturabileceği belirlenmiştir. Sonuç olarak, keratin ekspresyonunun kanser tanısı, prognozu ve davranışını tahmin etmede değerli bir araç olabileceği görülmektedir. Ancak, daha fazla araştırma yapılması ve koşullu silme çalışmalarının gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu alışmalar, keratinlerin işlevleri hakkında daha fazla bilgi sağlayacak ve potansiyel terapötik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olacaktır.

Vimentinin, mezenkimal kökenli hücrelerden orijin aldığı yapılmış pek çok çalışmayla ortaya konmuştur (8,42,56,57). Garcia ve ark. (2014) prenatal dönemdeki keçi n midelerinin gelişimi ile ilgili yaptıkları çalışmada, rumen, retikulum ve omasum'da 39. günden itibaren vimentin ekspresyonu saptadıklarını ve 53-64. günlerden itibaren de azalıp sınırlı bir reaksiyon olarak devam ettiğini ifade etmişlerdir (107). Aslan ve ark. (2005), keçi derisi ile yaptıkları çalışmada deri altı bölgesindeki dentritik hücreler ile yağ ve ter hücrelerini çevreleyen miyoepitel hücrelerde çok yoğun boyanmaların ayrıca fibroblast ve damar endotel hücrelerinde de immunreaktivitenin olduğunu ortaya koymuşlardır (108). Mevcut çalışmamızın bulgularında vimentin, sadece fundus bölgesindeki parietal hücrelerde hafif derecede; bağ doku, kas, sinir plexusu ve damarlarda ise orta derecede boyanma gösterdi. Bağ doku ve kaslarda daha iyi derecede bir reaksiyonun oluşması; vimentinin, fibroblast ve endotel hücrelerinden çok yoğun şekilde eksprese edilmesinden kaynaklanıyor olabilir (14). Mezenkimal kökenli hücreler farklılaşma yeteneğine sahip hücreler oldukları için de bezlerde, boyanmaların veya çok yoğun boyanmaların mevcut olmaması durumu beklenen bir olgudur. Çünkü daha çok embriyonik dönemde ve fetal dönemin ilk yarısında yoğun şekilde ifade edilmektedir (55). Yine de organizma yaşamının her evresinde bulunması elzem olan ve IF olarak önemli fonksiyonlara sahip bir proteindir (55). Bu fonksiyonlara genel bilgiler kısmında geniş bir şekilde yer verildi. Vimentin eksikliği olan farelerde, yapılan pek çok çalışmanın sonuçlarına

bakılarak fizyolojik fonksiyonları tespit edilmiştir (14,32,55,59). Esasında eski çalışmalar, vimentin-null farelerden in vitro olarak üretilen fibroblastlarda herhangi bir anoramalitenin (büyüme ve motilite açısından) olmadığı ve yine vimentin-null farelerin vimentini tam olan diğer farelere kıyasla organ ve doku gelişimi, üreme, fizyolojik özellikler gibi durumlarda bariz bir farka sahip olmadığını ortaya koymuşlardır (14,109,110). Fakat daha yeni çalışmalar bu durumun böyle olmadığını, vimentin eksikliğinin; hücrelerin hareket kabiliyetinde azalmalar, kemotaktik göç, gecikmiş yara iyileşmesi gibi durumlara yol açtığını ortaya koymuştur (14,55,59). Satelli ve Shulin (2011), vimentin eksikliğinde hem yetişkin hem embriyonik dönemlerde fibroblastların zayıf kalmasından dolayı göç etme kapasitelerinde bir azalmanın olduğu ve bunun sonucunda da yara iyileşmesinde bozulmalar olduğunu göstermişlerdir (55). Danielsson ve ark. (2018) da vimentin-null farelerde en sık bildirilen kusurlar olarak hücre morfolojisinin kaybını, hücre yapışmasında, polarizasyonunda, sertliğinde ve göçünde ise azalmaların olduğunu ortaya koymuşlardır (16). Ayrıca katarakt, crohn hastalığı, ateroskleroz, hiperaktivite, bozuk denge ve koordinasyon ile artan kaygıya da sebebiyet verebileceğini bildirmişlerdir (16). Birkaç çalışma, vimentin eksikliği olan farelerde arteriyel genişlemenin bozulduğunu ve damar yeniden yapılanmanın değiştiğini ortaya koymuştur (14,55). Yine Battaglia ve ark. (2018), vimentin kaybının anormal meme bezi gelişimine, damar sertliğine ve yara iyileşmelerinde bozulmalara yol açtığını gözlemlemişlerdir (57,111). Strouhalova ve ark. (2020), vimentinin hem perinükleer sertliğe katkı sunarak nükleer bütünlüğü sağladığını hem de ilginç bir şekilde hücre adezyonu esnasında çevresinde halkalar oluşturmak suretiyle hücre çekirdeğini deforme ettiğini de göstermişlerdir (59). Buna benzer bir tutarsızlık, vimentinin hem tümör büyümesi ve in vivo farklılaşma için gerekli olmadığını gösterilmesi hem de bunun aksine bir tümör promotör görevi görebileceğinin gösterilmesi durumunda da bulunmaktadır (55). Bu tutarsızlıklar vimentinin farklı hücrelerde farklı şekil ve derecelerde üretilmesi ve bulunduğu hücreye göre farklı fonksiyonlara sahip olmasıyla açıklanabilir. Örneğin vimentin eksikliğinin pek çok patolojiye sebep olmasının yanında bir çalışmada, aynı eksikliğin enfeksiyon ve inflamasyonu azalttığı bulgusu da ortaya konmuştur (16).

Vimentin ekspresyonunun tümörjenik olgularda aşırı eksprese olduğu eskiden beri yapılmış pek çok çalışmayla ortaya konmuştur (16,42,55,56). Bu çalışmalar sonucunda prostat kanseri, meme kanseri, endometriyal kanser, MSS tümörleri, hepatik kanserler, gastrointestinal sistem tümörleri, pankreas kanseri gibi pek çok kanser/tümör olgularında hep artmış bir vimentin ekspresyonunun olduğu ortaya konmuştur (55,59). Bunun sebebi, muhtemelen vimentinin oluşturduğu ağın hücrelere, esneklik ve hareketlilik sağlaması, böylece kanser hücrelerinin çevre dokulardan ayrılabilip kan damarlarına veya lenfatik sisteme invaze olabilmesi olabilir. Dolayısıyla metastaz yapacak olan karsinomlu hücrelerin, bu durumu bir avantaj olarak kullanmak istemesi olabilir (57). Tüm bu sonuçlar vimentinin, hem kanser hem de farklı maligniteler için klinik açıdan bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (55,59).

Desmin filamanının genel olarak kas ve endotel hücrelerinden eksprese edildiği yapılmış tüm çalışmalarla ortaya konmuştur (8,34,61,68). Yine Aslan ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada derideki arrektor pili kasının düz kas hücrelerinde ve genel olarak da endotel hücrelerinde yoğun reaksiyonların olduğunu ortaya koymuşlardır (108). Benzer şekilde Madekurozwa (2013) da tavuk ovidukt'unda yaptığı çalışmada tunika muskularis ve damarların tunika medya katmanlarında güçlü desmin reaksiyonunun şekillendiğini ortaya koymuşlardır (112). Damar endotel hücrelerinde desminin ifadesi, kan akışını sağlamak ve damarları bu akışta meydana gelen değişikliklere adapte etmek olabileceği düşünülebilir. İnsan, fare, domuz ve at uterusunda yapılan çalışmalarda da miyometriyum'un desmin eksprese ettiği dolayısı ile desminin, doğum evresinde başlayan kas kasılmalarında görevli olabileceği ifade edilmiştir (113–117). Çalışmamız, ruminant abomasum'unda bilindiği kadarıyla desmin ile ilgili yapılmış ilk çalışma olup desminin koyun ve keçilerde sadece kaslarda ve bazı damarlarda ifade edildiğini ortaya koydu. Ayrıca ineklerde bunlara ilaveten parietal hücrelerde de orta derecede bir reaksiyon görüldü. Desminin, miyositler ile ilişkili bir IF proteini olduğu biliniyorken parietal hücrelerinde oluşmuş reaksiyona bakılarak bunların da miyosit karakterli hücreler olabileceği akla gelmektedir. Ayrıca bu durum, desminin farklı türler arasında farklı ifade edilme biçimleri olduğunu da göstermektedir.

Desmin ile ilgili yapılmış tüm çalışmalar bu proteinin, çeşitli hastalıklarla olan ilişkisine değinmiştir. Aslında genel olarak tüm IF proteinlerinde olduğu gibi eski

çalışmalar, desmin eksikliğinde de hücrelerin normal bir şekilde geliştiği ve anatomik olarak belirgin bir kusura sahip olmadığı kanaatini paylaşmışlardır (118). Fakat daha yeni ve desmin-null farelerin kullanıldığı çalışmalarda kardiyomyopati, atrial ve ventriküler aritmiler, kalpte nekroz, fibröz ve en nihayetinde de kardiyak ölüm şekillenen tablolar ortaya konmuştur (34,60,65). Su ve ark. (2022) bozulmuş desmin ağının, elektriksel iletimi yavaşlatabileceğini ve hastaları tekrarlayan aritmiler geliştirmeye yatkın hale getirebileceğini ortaya koymuşlardır (60). Ayrıca desmin proteini, yoğun olarak interkalat disklerde yerleşik olduğundan herhangi bir desmin kaybı, bu disklerdeki boşluk bağlantılarının kullanılabilirliğinin azalmasına neden olabilir. Dolayısıyla bu bağlantıların fonksiyonları (iyon, molekül ve elektriksel sinyallerin iletilmesi vb.) sekteye uğrar. Yine aynı çalışmada, alınan kalp dokusu numuneleri ile yapılan morfolojik analizler sonucunda şişmiş ve parçalanmış anormal mitokondri tablosunun da dahil olduğu hücre hasar bulguları elde edilmiştir (60,119).

Kaslarda da bunlara benzer pek çok sonuçları sunan çalışmalar mevcuttur (31,34,64). Örneğin; desmin mutasyonları, sistemik katabolik yıkım sağlayarak kontraktıl miyofibrillerin yıkımını teşvik ederek kas atrofilerine neden olur (34). Aynı zamanda yumuşak doku tümörleri arasında miyojenik farklılaşmaya sebebiyet verenler için de marker olarak kabul edilir. Bunun nedeni leiomyom, leiomyosarkom, rabdomiyom ve rabdomiyosarkom gibi yumuşak doku tümörlerinde aşırı seviyelerde ifade edilmesi bulgusudur (61). Ayrıca yine epitelloid sarkomlar, periferik sinir kılıf tümörleri, rabdoid tümörler gibi yumuşak doku tümörleri dışındaki neoplazmalar tarafından da eksprese edilebilir (120).

Tüm bu verilerin ışığında bu çalışmada kullanılan materyallerde, desminin varlığının ne derece önem teşkil ettiği anlaşılmaktadır. Kısacası kas dokularında miyofibril stabilitesi için hayati olduğu ve eksikliğinin muhtemelen miyofibrillerin yapısını gevşetebileceği ve kas proteinlerinin parçalanmasına yol açabileceği sonucunu çıkarabilir.

Yapılan tüm çalışmalar; birbirini destekler nitelikte periferinin, selektif olarak periferik sinir nöronlarından ve perifere doğru yayılmış merkezi sinir nöronlarının uzantılarından eksprese edildiği bulgusunu ortaya koymuşlardır (27,70,71). Özellikle de aksonların oluşumu ve rejenerasyonunda görev aldığı elde edilen diğer bir ortak bulgudur (71,73,121,122). Ancak periferin ifadesinin, duyuusal sinir ve beyin

dokularında kanıtı sınırlıdır fakat geç embriyonik ve erken postnatal beyinde en yüksek seviyelerde olduğu da ifade edilmiştir (121,122). Szabolcs ve ark. (1996) bağırsak ile yaptıkları çalışmada ganglionik hücre sitoplazması ve sinir liflerinin pozitif periferin immunreaktivitesi gösterdiğini belirtmişlerdir (123). Holland ve ark (2010) da Hirschsprung hastalığında rektum ile yaptıkları bir çalışmada periferinin submukozal yerleşimli rektal ganglion hücreleri içinde güçlü bir sitoplazmik boyanma gösterdiğini ortaya koymuşlardır (124). Kendi çalışmamızda da abomasum'un üç bölgesinde farklı derecelerdeki reaksiyonları ve sinir plexuslarında yoğun bir şekilde reaksiyonların mevcut olduğunu gösterdik. Bu sonuçlar periferinin, PSS'de ek olarak da bilindiği kadarıyla ilk kez çalışılmış olan abomasum'da hücre düzeyinde boyandığını ve şimdiye kadar bahsedilen fonksiyonları yerine getirmek üzere ifade edildiğini göstermektedir.

Yuan ve arkadaşları (2012), yaptıkları bir çalışmayla periferinin, NF'nin dördüncü alt birimi olduğunu ifade etmişlerdir (122). Bunu da periferinin, NF üçlü proteinler (NF-L, NF-M ve NF-H) ile birlikte buldukları hücrelerde ayrı bir ağ oluşturmak yerine NF proteinleri ile birlikte tek bir filamentöz ağda birleşmelerine dayandırmışlardır (122). Bunu destekler bir çalışma da Romano ve ark. (2022)'na ait olup siyatik aksonlardaki periferin seviyelerinin, NF-L proteinin azalmasından sonra önemli derecede azaldığını ortaya koymaktadır (27). Bu sonuç, periferinin NF proteinleri ile fonksiyonel olarak bağımlı olduğunu ve aslında periferinin NF'nin bir alt birimi olarak dikkate alınabilirliğinin mümkün olduğunu göstermektedir. Fakat pek çok eski ve güncel çalışma, periferinin tek başına bir protein olarak ifade edildiğini ortaya koymuştur (125–128). Örneğin Pruss ve arkadaşları (1981), periferinin de diğer IF proteinleri gibi korunmuş alanın iki özelliğini (antikor tarafından tanınan epitop ve merkezi triptofan kalıntısı) sergilediğini dolayısıyla yeni bir IF protein türünü temsil ettiğini ifade etmişlerdir (126).

Periferin geninden yoksun fareler ile yapılan çalışmalarda; bu farelerin sinirlerindeki, ağrı ile ilgili liflerde azalma dolayısıyla ağrı hissetme kapasitelerinde azalma olması dışında sinir sistemlerinde fenotipik olarak büyük bir gelişimsel kusur olmadığı ifade edilmiştir (121,127). Başka bir çalışma; bu kaybın, periferin kaynaklı değil NF-M ve NF-H'nin kaybindan kaynaklanıyor olabileceğini ve aynı zamanda NF proteinlerinin periferin eksikliğini telafi ediyor olabileceğini ifade etmiştir (121).

Helfand ve ark. (2003) ise periferin-null hücrelerin büyüme konilerini oluşturamadığını ve nöritik süreçleri tam olarak şekillendiremeyip sürdürmediğini ifade etmişlerdir (73). Bununla paralel bir çalışmada, iki noktadan periferinin nörit süreci için vazgeçilmez bir protein olduğu ifade edilmektedir. İlki periferinin gelişim aşaması ve rejenerasyon sürecinde akson oluşumuyla eş zamanlı olarak artış göstermesi, ikincisi de PC12 hücrelerinde periferin susturulmasının, nöritlerin başlatılması ve korunmasını engellediği verileridir (27).

Periferin yapısında şekillenen mutasyonlar, işlevleri henüz tam olarak anlaşılammış olsa da nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir (27). Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), artmış periferin ekspresyonu ile karakterize bir hastalık tablosudur (27,121,127). Dolayısıyla bu hastalık; aşırı periferinin, motor nöron dejenerasyonu üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır (27). Aynı zamanda ALS hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) yüksek periferin seviyeleri tespit edilmiş olduğundan alt motor nöron dejenerasyonunun bir belirteci olarak da kullanılabilir (27,128). Periferik bir nöropati olan Charcot-Marie-Tooth tip 2B (CMT2B) adlı bir nörodejeneratif hastalığa da; endozom, lizozom ve otofagozom gibi hücre içi veziküllerin olgunlaşması ve taşınması için gerekli olan ve GTPaz ailesi üyesi RAB7A proteininin mutasyonu sebep olmaktadır (27,127,129). Mutasyon geçirmiş RAB7A proteininin de periferinle güçlü bir etkileşime girdiği ortaya konmuştur (27). Dolayısı ile periferinin, bu hastalığın şekillenmesi tablosuyla da ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Periferinin, tip 1 diyabet ile de ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu durum, diyabetik hastaların %72'sinin serumunda periferin antikörlerinin tespit edilmesiyle anlaşılmıştır (27). Periferinin bulaşıcı hastalıklarda da rol oynadığına dair bulgular mevcuttur. Lim ve ark. (2021), periferinin viryonlarla kollokalize olduğunu ve pro-viral bir faktör olarak hareket ettiğini göstermiştir (130). Buna binaen; yüzeyde bulunan periferinin nöroblastoma hücre hattında virüs girişini desteklediği, hücre içi periferinin de viral genom replikasyonunda yer aldığı ifade edilmiştir (27,130).

Periferin, belirli durumlar için klinik bir belirteç olarak da kullanılmaktadır. Örneğin, Hirschsprung hastalığı (HD) olarak adlandırılan tabloda; distal bağırsakta, ganglion hücrelerinin konjenital yokluğu söz konusudur ve periferin bu tablo için, enterik nöronların da bir belirteci olduğundan ötürü marker olarak önerilmiştir (131). Eretil disfonksiyonunu tedavi etmek için mezenkimal kök hücrelerin (MSC),

farklılaşma kabiliyetini araştıran bir çalışma, farklılaşmadan sonra bu hücrelerin periferin eksprese ettiğini ortaya koydu (132). MSC'lerin göç kabiliyetini arttırmak; hücre nakli tedavisi için elzemdir ve kemik iliğinden izole edilmiş MSC'lerde periferin susturulması, bu hücrelerin göç etme yeteneğini azaltmıştır (132). Son olarak periferin travmatik beyin hasarının neden olduğu yaygın aksonal hasar için de marker olarak kullanılabilir (27).

Tüm bu veriler, periferini; nörodejeneratif tablolarda, teşhisin doğru şekilde yapılabilirliğinin sağlanması, hastalık takibi ve etkili bir tedavi uygulanması üzerinde olumlu etkisi olabilecek şekilde bir biyobelirteç haline getirir.

Daha önce de bahsedildiği gibi nestin proteini, MSS ve PSS dokuları ile miyojenik ve diğer dokularda gelişimin erken aşamalarında kök hücrelerden eksprese edilen bir IF elemanıdır (10). Hatta farklılaşma ilerledikçe ekspresyon seviyelerinin azaldığı ve yerini o dokuya özgü IF proteinine bıraktığı pek çok çalışmayla ortaya konmuştur (8,10,81,82). Yay ve ark (2013) nestin immunreaktivitesinin vasküler endotel hücrelerde bariz olduğunu ortaya koymuşlardır (133). Dicle ve ark (2017) da deride yapmış oldukları çalışmada nestin ekspresyonunun, epidermin granüler tabakasında kuvvetli ekspresyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır (134). Almqvist ve ark. (2002) ise fetal beyin tümör ile yaptıkları bir çalışmada, telensefalik duvarın ventriküler katmanında yoğun nestin pozitif reaksiyon olduğunu ayrıca vasküler endotel hücrelerin de güçlü bir şekilde nestin eksprese ettiğini bildirmişlerdir (135). Kendi çalışmamızda; kardiyak bölgedeki hücrelerde ve piloris bölgesindeki prensipal hücrelerde hafif, fundus bölgesindeki parietal hücrelerde ise yoğun boyanmaların olduğunu gözlemledik. Abomasum'da şekillenen bu durum; bu hücrelerin, hasara yanıt vermek üzere her an aktive edilebilecek rezerv hücreler olarak hareket edebileceğini gösteriyor olabilir. Buna paralel olarak, Gilyarov (2008); iskemi, travmatik beyin hasarı, inflamasyon, epilepsi gibi çeşitli MSS hastalıklarında artmış nestin ifadesini ortaya koymuş ve bunun, hasarlı faktöre yanıt olarak yeni nöronların oluşumunu ifade eden reaktif nörojeneze dahil bir süreç olduğunu ifade etmiştir (81).

Pek çok araştırmacı; nestini, sinir kök hücrelerinin belirteci olarak kabul ederken (80,83,136,137) bazı araştırmacılar, nestinin bunlar haricinde (örneğin astroglia gibi) farklılaşmış hücrelerden (138–140) de eksprese edildiğini ifade etmektedir. Ayrıca sadece sinir sistemi organlarında değil diğer pek çok doku ve organlardan da eksprese

edildiği için nestinin, sadece nöral kök hücrelerinin belirteci olarak yorumlanamayacağı ifade edilebilir. Szymanska-Chabowska ve ark. (2021), çalışmalarında kullandıkları bir fare modelinde; nestinin, kas öncüllerinde bulunduğunu fakat olgun kas hücrelerinde ayrıca normal ve olgun hiçbir dokuda eksprese edilmediğini ifade etmiştir (79). Yine Gilyarov (2008), çalışmasında nestinin prenatal dönemde beyin kapillar endotel hücrelerinde tespit edildiğini fakat postnatal evrede normal sinir dokularındaki kapillar endotel hücrelerinde bulunmadığını ortaya koymuştur (81). Nitekim Jaramillo-Rangel ve ark. (2021) da dahil olmak üzere pek çok araştırmacı, yetişkin dokularda tanımlanmış nestinin de nöroepitelyal kök hücrelerden eksprese edildiğini ortaya koymuşlardır (10,81,82). Buna göre; mevcut çalışmada, kullanılan yetişkin materyallerdeki nestin pozitif hücrelerin de kök hücre görevi görüyor olması muhtemeldir.

Nestinin ekspresyon seviyeleri ile tümör hücrelerinin; metastaz yapma yeteneği, hastalık tablosunun ilerleme hızı ve hayatta kalma oranının düşüklüğü arasındaki pozitif korelasyonlar, pek çok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur (79,141,142). Bu nedenle araştırmacılar arasında nestinin kanseri teşvik ettiği yönünde genel bir fikir birliği mevcuttur. Örneğin Sharma ve ark. (2019), azalan nestin ekspresyonunun in vivo ksenograft (insan kanser hücrelerinin, farelere transfer edilmesi) tümör oluşumunun azalmasına neden olduğunu ortaya koymuşlardır (87). Yine bu çalışmada; genel olarak IF proteinlerinin özel olarak da nestinin, tümör oluşumunu teşvik etme potansiyeline yani pro-tümörijenik fonksiyonlara sahip olabileceği ve bunların tümör baskılayıcı mekanizmalar tarafından baskılandığı ifade edilmektedir. Bunu destekler nitelikte, özellikle DNA hasarını tespit edip onarımını sağlayan bir tümör baskılayıcı olan p53 proteininin mutasyonu veya kaybında nestin ekspresyonunun arttığı ve tümör tablosu (örneğin HCC ve kolanjiokarsinom) şekillendiği ifade edilmiştir (82,87,143). Yamagishi ve ark. (2019) da, meme kanseri ile ilgili yaptıkları çalışmada; nestin eksprese eden hücreler ile etmeyen hücreleri kıyaslayarak beş yıllık hayatta kalma oranının nestin ekspresyonlu tabloda daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır (80). Aynı çalışma; in vitro olarak prostat ve kolorektal kanser hücrelerinde nestin ekspresyonunun azaltılmasının, hücre göç ve istilasının baskılanmasıyla sonuçlandığını ortaya koymuştur (80,144). Ayrıca nestinin, hücrelerin yumuşamasını sağlayarak metastaz olgusunu kolaylaştırdığı ifade edilmektedir. Nitekim nestinin;

kanserli hücrelerin metastazını sağladığı gerçeği, nestin kuyruk alanının kesilmesi sonucu hücresel sertliği azaltma yeteneğini kaybettiğinin gösterilmesiyle de ortaya konmuştur (80). En nihayetinde tüm bu veriler, nestin hedeflemesinin, kanser ve tümör tablolarının tedavisinde geçerli bir terapötik seçenek olabileceğini göstermektedir.

Çelenk (2022) yaptığı çalışmada dildeki periferik sinirlerde yoğun laminin ekspresyonunun olduğunu ortaya koymuştur (40). Yine Madekurozwa (2013), tavuk ovidukt'unda yapmış olduğu çalışma ile tunika muskularis katmanındaki düz kas hücrelerinin bazal membranında ve damarların medya katmanında laminin ekspresyonunun olduğunu immunohistokimyasal olarak ortaya koymuştur (112). Mevcut çalışmamızda da; laminin glikoproteininin, incelenen üç hayvanda ve midelerin üç bölümünde de mevcut olduğu görüldü. Abomasum'un fundus bölgesindeki parietal hücrelerde daha yoğun olmak üzere diğer hücreler, bağ doku, sinir plexusları ve damarlarda da istenen ve gerekli düzeyde reaksiyonlar gözlemlendi. Bu bulgular; lamininlerin birincil işlevleri olan bazal membran oluşumunun, mevcut çalışmamızın materyali olan ruminant abomasum'ları için de geçerli olduğunu ortaya koymaktadır. Bazal membranların oluşumu, hücre ve dokuların dolaylı olarak da organizmanın bütünlüğünün ve stabilizasyonunun sağlanması için gereklidir. Dolayısıyla bu matriks proteininde gerçekleşecek herhangi bir mutasyon veya kayıp, doku bütünlüklerini ve domino etkisi gibi tüm işleyiş süreçlerini sekteye uğratıp bozacaktır. Colognato ve ark. (2000); insan, fare, nematod ve sineklerdeki genetik bozulmaların karakterizasyonundaki son gelişmelerin, çeşitli hücre tiplerinde laminin alt zincirlerinin gelişim rollerini ortaya çıkardığını ifade etmektedirler (88). Dolayısıyla pek çok çalışma lamininlerin, eksiklik veya mutasyon durumlarında ortaya çıkabilecek tabloları incelemek üzere yapılmıştır (88–90,92). Örneğin; yine Colognato ve ark. (2000)'larının yaptığı çalışmada laminin  $\alpha 2$  zincirinin, kas ve sinir gelişimi bakımından önemli olduğu ve bu zincirin anormallik veya yokluğunun, konjenital muskuler distrofilerin birçoğunda gözlemlendiğini bildirmişlerdir (88). Aynı şekilde başka çalışmaların bulgularında da laminin  $\alpha 2$ -null farelerde, kas ve periferik sinirde ciddi membran hasarları ile kas dejenerasyon ve zayıflığı gözlemlendiği, ciddi konjenital muskuler distrofi ve beyinde anormal miyelinizasyon şekillendiği, sinir iletiminde bozukluklar ve epileptik nöbetler gerçekleştiği ifade edilmiştir (88,90,92). Laminin  $\alpha 3$  eksikliğinde de epidermolizis bullozanın ciddi formlarının olduğu ve hastaların

yaşam kalitesinin önemli ölçüde etkilendiği ortaya konmuştur (89,92). Bu durum laminin  $\beta 3$  ve  $\gamma 2$  alt birimlerinin mutasyonları için de geçerlidir ve bu genetik hastalık (epidermolizis bulloza), deri ve mukozalarda sürekli mekanik stres nedeniyle cilt katmanlarının ayrılmasıyla karakterizedir. Laminin  $\alpha 4$ 'ün eksikliğinde de bazal membranın zayıflaması, vasküler bütünlüğün bozulması ve glomerüllerin yapısal bütünlüğünün bozulması söz konusu olmaktadır (94). Bu durumda, böbrek glomerüllerinin süzme bariyeri zarar görür ve proteinüri ve böbrek hasarı gelişir. Durbeej (2010), yaptığı çalışmayla laminin  $\alpha 3$ ,  $\beta 3$  ve  $\gamma 2$  eksikliği olan farelerin doğuma yakın bir zamanda öldüğünü,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 4$  ve  $\beta 2$  zincirlerindeki kusurların ise doğumdan sonra belirginleştiğini ifade etmiştir (89). Colognato ve ark. (2000), *Xenopus*'ta  $\alpha 6$  integrin ifadesinin azaltılmasının, nöral tüpün kapanmasında başarısızlığa ve sıklıkla nörolasyonda gelişimsel duraksamaya neden olduğunu ifade etmişlerdir (88).

Yapılan çalışmalarda, laminin polimerizasyonunun önemi de vurgulanmaktadır. Polimerizasyon kaybının, bazal membran zayıflamasına ve kas distrofisi, Pierson sendromu, retinopati, böbrek reflüsü, nöropati gibi çeşitli hastalıklara neden olduğu ortaya konmuştur (92,97). Hatta Xu ve ark. (2011)'nin yaptığı çalışmaya göre, laminin polimerizasyonu engellendiğinde; entaktin, tip IV kollajen ve perlekan gibi diğer önemli bileşenlerin varlığı bile yetersiz kalır ve bazal membranın oluşumu bozulabilir (97). Ayrıca laminin polimerizasyonu, kanser metastazında etkili olup bazal membranın sertliğini sağlar ve tümör hücrelerinin invazyonu ile yayılmasını engeller. Dolayısıyla polimerizasyonun azalması; bu mekanizmanın bozulması ve metastaz olgusunun kolaylaşması anlamına da gelmektedir (92).

Lamininlerin integrinler ile etkileşimine bağlı olarak kas ve tendon bağlantısında da rol oynadığı belirtilmiştir. Bu etkileşimdeki bir kusurun, kas kasılması sırasında gereken gerilme kuvvetini etkileyerek kas ve tendon arasındaki bağlantının bozulmasına yol açabileceği düşünülmektedir (90).

Laminin eksikliği veya polimerizasyon bozukluğuyla ilişkili diğer bazı durumlar ve hastalıklar; konjenital miyopati, konjenital böbrek hastalıkları, retinopati, dermatosparaksis olarak sayılabilir (93).

Tüm bu çalışmalar lamininlerin; embriyogenez ve dokuların gelişimi üzerinde kritik roller oynadığını, eksiklik veya anormalliklerinde ciddi hastalıklara ve dokusal

bozukluklara yol açabildiğini göstermektedir. Bu nedenle, lamininlerin doğru yapısının ve fonksiyonunun sağlanması, sağlıklı bir gelişim ve doku homeostazı için son derece önemlidir. Araştırmalar, lamininlerin rolünü daha iyi anlamak ve sayılan tüm bu hastalıklara yönelik tedaviler geliştirmek için devam etmektedir.



## 7. SONUÇ

Bu çalışma; inek, koyun ve keçilerin abomasum'larında bölgelerin ayırımına dikkat edilerek bazı IF ve laminin matriks molekülünün dağılımları incelenmek üzere tasarlandı. Yapılan literatür taramalarında, çalışmaların daha çok fare ve insanlarda, ruminantlarda ise rumene ve abomasum deplasmanına yoğunlaştığı görüldü. Dolayısıyla bu konudaki literatür boşluğuna bir noktada katkıda bulunmak amaçlandı. Çalışmamızın verilerine göre insan midesine denk gelen ve glandüler özellikli abomasum, incelenen tüm parametrelerde yoğunluk dereceleri farklı olacak şekilde reaksiyonlar gösterdi. Özellikle de fundus bölgesinin parietal hücreleri, en yüksek yoğunlukta reaksiyon veren oluşumlar olarak dikkati çekti.

Elde edilen bu bulgular, ruminantların abomasum'larında IF'lerin belirli bir dağılıma sahip olduğunu dolayısı ile bu proteinlerin hücrelerdeki yapısal rolünün, abomasum'un dokusunu desteklemek ve dayanıklılığını sağlamak olduğunu göstermektedir. Ayrıca parietal hücrelerinin incelenen tüm proteinleri eksprese etmesi bu hücrelerin HCI salgılamasının yanında farklı görevlere sahip olabileceğini göstermektedir. Örneğin desmin salgılaması bu hücrelerin miyosit karakterli hücreler olabileceğini, nestin ifade etmesi ise rezerv hücre görevi görüyor olabileceğini düşündürmektedir. İntermediyer filamanların farklı hücre tiplerinde ve farklı bölgelerdeki dağılımı, abomasum'un fonksiyonları üzerinde potansiyel etkilere sahip olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca bu çalışma IF'lerin, abomasum hastalıklarında potansiyel bir rol oynayabileceğini ve bu proteinlerdeki anormallikler, abomasum sağlığını etkileyerek sindirim sistemi bozukluklarına neden olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, IF'ler; abomasum hastalıklarının teşhisi, tedavisi ve önlenmesinde hedeflenmesi gereken bir alan olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmanın, sonraki araştırmalara ışık tutacağı ve IF'lerin abomasum biyolojisi üzerindeki etkilerinin daha kapsamlı bir şekilde incelenmesine olanak sağlayacağı kanaatindeyiz.

## 8. KAYNAKÇA

1. Hamid R, Çınar K. Koyun (*Ovis aries*) Abomazum (Kardiya, Fundus ve Piliorus) Mukozasının Lektin Histokimyasal Yapısı. *SDÜFBED*. 2017;21(2):460–7.
2. Özel OT, Sariçiçek BZ. Ruminantlarda Rumen Mikroorganizmalarının Varlığı ve Önemi (Derleme). *TÜBAV*. 2009;2(3):277–85.
3. Grünberg W, Constable PD. Function and Dysfunction of the Ruminant Forestomach. In: *Food Animal Practice*. Elsevier; 2009. p: 12–9.
4. Relling AE, Mattioli GA. *Fisiologia Digestiva Y Metabolica De Los Rumiantes*. CCB Academic Press. 2013. p:5–72.
5. Masot AJ, Franco AJ, Redondo E. Morphometric and Immunohistochemical Study of the Abomasum of Red Deer During Prenatal Development. *J Anat*. 2007;211(3):376–86.
6. Garcia A, Rodriguez P, Masot J, Franco A, Redondo E. Histomorphometric Study of the Goat Stomach During Prenatal Development. *Anim Sci J*. 2014;85(11):951–62.
7. Liman N, Ergen E, Kavraal UK, Karakoç Z. Koç ve Boğa Abomazumunda Progesteron Reseptörünün İmmunlokalizasyonu. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*. 2019;16(3):162–9.
8. Albers K, Fuchs E. The Molecular Biology of Intermediate Filament Proteins. *Int Rev Cytol*. 1992;134:243–79.
9. Özdil B, Gürel Ç, Kılıç KD, Kuşçu GC, Adalı Y, Aktuğ H. Hücre İçi Trafik ve Hücre Davranış Özellikleri. *Ege Journal of Medicine*. 2017;56(1):102–10.
10. Michalczyk K, Ziman M. Nestin structure and Predicted Function in Cellular Cytoskeletal Organisation. *Histol Histopathol*. 2005;20(2):665–71.
11. Topaloğlu U, Karakoç Z, Akbalık ME, Saruhan B, Aydın N. Farklı Kedi Irklarının Testislerinde Sitokeratin 8'in İmmunohistokimyasal Lokalizasyonu. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*. 2022;15(1):20–4.

12. Omary MB. Intermediate Filament Proteins of Digestive Organs: Physiology and Pathophysiology. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312:628–34.
13. Snider NT, Omary MB. Post-translational Modifications of Intermediate Filament Proteins: Mechanisms and Functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(3):163–77.
14. Wang N, Stamenovic D. Mechanics of Vimentin Intermediate Filaments. *J Muscle Res Cell Motil*. 2002;23:535–40.
15. Beyaz F, Bayram G, Alan E. Vimentin, Sitokeratin,  $\alpha$ -SMA ve Desmin'in Yeni Zellanda Tavşanı Testis ve Epididimisindeki İmmunohistokimyasal Ekspresyonu. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*. 2009;6(2):111–9.
16. Danielsson F, Peterson MK, Araujo HC, Lautenschläger F, Gad Britt AK. Vimentin Diversity in Health and Disease. *Cells*. 2018;7(147):1–38.
17. Özer A. Sindirim Sistemi I: Ağız Boşluğu. In: *Veteriner Özel Histoloji*. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2008. p. 151–60.
18. Özer A. *Veteriner Özel Histoloji*. Özer A, editor. Nobel Yayın Dağıtım. Ankara; 2008, s:1–328.
19. Soest PJ Van. *Nutritional Ecology of the Ruminant*. Cornell University Press; 1994, p:235.
20. Karakoç Z. Boğa ve Koçların Abomasum Müsinlerinin Histokimyasal ve İmmunohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi. D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2014, Diyarbakır (Danışman: Prof. Dr. M. Aydın KETANİ).
21. Çelik İ, Yasemin Ö. Sindirim Sistemi. In: *Veteriner Embriyoloji*. 2011. s: 215–21.
22. Zık B. Sindirim Sitemi. In: Özer A, editor. *Veteriner Embriyoloji*. 2nd ed. UÜ Veteriner Fakültesi Yayınları. Bursa; 2005, s: 238–42.
23. Çakır A. Sindirim Sistemi. In: Hazıroğlu RM, editor. *Temel Veteriner Anatomi*. Anadolu Üniversitesi. Eskişehir; 2013, s; 60–3.
24. Dursun N. *Veteriner Anatomi II*. Medisan Yayınları. Medisan Yayınları. Ankara, 2008, s: 46–52.

25. Özer A. Veteriner Özel Histoloji. 3rd ed. Nobel Akademi Yayıncılık. Ankara, 2011, s: 1–336.
26. Bacha WJ, Bacha LM. Color Atlas of Veterinary Histology. 3rd ed. 2012, p: 1–356.
27. Romano R, Del Fiore VS, Bucci C. Role of the Intermediate Filament Protein Peripherin in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):2–16.
28. Herrmann H, Strelkov S V., Burkhard P, Aebi U. Intermediate filaments: Primary determinants of cell architecture and plasticity. *J Clin Investig.* 2009;119(7):1772–83.
29. Saez A, Gonzalez-Granado JM. Recent Advances in Intermediate Filaments—Volume 1. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):1–5.
30. Charrier EE, Janmey PA. Mechanical Properties of Intermediate Filament Proteins. In: Omary MB, Liem RKH, editors. *Methods in Enzymology.* USA: Elsevier Inc. Pennsylvania, 2016, p: 35–57.
31. Lowery J, Kuczarski ER, Herrmann H, Goldman RD. Intermediate Filaments Play a Pivotal Role in Regulating Cell Architecture and Function. *JBC.* 2015;290(28):17145–53.
32. Dutour-Provenzano G, Etienne-Manneville S. Intermediate filaments. *Curr Biol.* 2021;31(10):R522–9.
33. Nishimura Y, Kasahara K, Inagaki M. Intermediate filaments and IF-associated proteins: From cell architecture to cell proliferation. *Proc Jpn Acad.* 2019;95(8):479–93.
34. Agnetti G, Herrmann H, Cohen S. New roles for desmin in the maintenance of muscle homeostasis. *FEBS J.* 2022;289:2755–70.
35. Tsikitis M, Galata Z, Mavroidis M, Psarras S, Capetanaki Y. Intermediate filaments in cardiomyopathy. *Biophys Rev.* 2018;10(4):1007–31.
36. Eldirany SA, Lomakin IB, Ho M, Bunick CG. Recent insight into intermediate filament structure. *Curr Opin Cell Biol.* 2021;68:132–43.
37. Magin TM, Schröder R, Leitgeb S, Wanninger F, Zatloukal K, Grund C, et al. Lessons from Keratin 18 Knockout Mice: Formation of Novel

- Keratin Filaments, Secondary Loss of Keratin 7 and Accumulation of Liver-specific Keratin 8-Positive Aggregates. *J Cell Biol.* 1998;140(6):1441–51.
38. Strnad P, Paschke S, Jang KH, Ku NO. Keratins: Markers and Modulators of Liver Disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(3):209–16.
  39. Zatloukal K, Stumptner C, Lehner M, Denk H, Baribault H, Eshkind LG, et al. Cytokeratin 8 Protects from Hepatotoxicity , and Its Ratio to Cytokeratin 18 Determines the Ability of Hepatocytes to Form Mallory Bodies. *Am J Pathol.* 2000;156(4):1263–74.
  40. Çelenk F. İnek Ve Koyun Dilinde İntermediyer Filamanlardan Sitokeratin, Laminin, Desmin ve Vimentinin Diferansiyel Dağılımı D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2022, Diyarbakır (Danışman: Prof. Dr. Berna GÜNEY SARUHAN).
  41. Çelenk F, Güney Saruhan B, Akbalık ME, Topaloğlu U, Aydın N, Bayram B. Yetişkin Boğa ve Koçların Testis ve Epididimal Kanal Ünitesindeki Vimentinin İmmünohistokimyasal Dağılımı. *Dicle Üniv Vet Fak Derg.* 2021;14(2):83–8.
  42. Fuchs E, Weber K. Intermediate Filaments: Structure, Dynamics, Function and Disease. *Annu Rev Biochem.* 1994;63:345–82.
  43. Zatloukal K, Stumptner C, Fuchsbichler A, Fickert P, Lackner C, Trauner M, et al. The Keratin Cytoskeleton in Liver Diseases. *J Pathol.* 2004;204(4):367–76.
  44. Sommerville RI. The Histology of the Ovine Abomasum, and the Relation of the Globule Leucocyte to Nematode Infestations. *Aust Vet J.* 1956;237–40.
  45. Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, et al. The Clinicopathological and Prognostic Relevance of Cytokeratin 7 and 19 Expression in Hepatocellular Carcinoma. A Possible Progenitor Cell Origin. *Histopathology.* 2006;49(2):138–51.

46. Eyken P Van, Sciote R, Paterson A, Callea F, Kew MC, Desmet Valerie J. Cytokeratin Expression in Hepatocellular Carcinoma. *Hum Pathol.* 1988;19(5):562–8.
47. Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: biology and pathology. *Histochem Cell Biol.* 2008;129:705–33.
48. Jaquemar D, Kupriyanov S, Wankell M, Avis J, Benirschke K, Baribault H, et al. Keratin 8 protection of placental barrier function. *J Cell Biol.* 2003;161(4):749–56.
49. Oriolo AS, Wald FA, Ramsauer VP, Salas PJI. Intermediate filaments: A role in epithelial polarity. *Exp Cell Res.* 2007;313(10):2255–64.
50. Zatloukal K, Stumptner C, Lehner M, Denk H, Baribault H, Eshkind LG, et al. Cytokeratin 8 Protects from Hepatotoxicity, and Its Ratio to Cytokeratin 18 Determines the Ability of Hepatocytes to form Mallory Bodies. *Am J Clin Pathol.* 2000;156(4):1263–74.
51. Ku NO, Soetikno RM, Omary MB. Keratin Mutation in Transgenic Mice Predisposes to Fas but Not TNF-Induced Apoptosis and Massive Liver Injury. *Hepatology.* 2003;37(5):1006–14.
52. Beil M, Micoulet A, Von Wichert G, Paschke S, Walther P, Omary MB, et al. Sphingosylphosphorylcholine regulates keratin network architecture and visco-elastic properties of human cancer cells. *Nat Cell Biol.* 2003;5(9):803–11.
53. Tamai Y, Ishikawa TO, Bösl MR, Mori M, Nozaki M, Baribault H, et al. Cytokeratins 8 and 19 in the Mouse Placental Development. *JCB.* 2000;151(3):563–72.
54. Hesse M, Franz T, Tamai Y, Taketo MM, Magin TM. Targeted deletion of keratins 18 and 19 leads to trophoblast fragility and early embryonic lethality. *EMBO J.* 2000;19(19):5060–70.
55. Satelli A, Li S. Vimentin in Cancer and its Potential as a Molecular Target for Cancer Therapy. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68:3033–46.
56. Chen Z, Fang Z, Ma J. Regulatory Mechanisms and Clinical Significance of Vimentin in Breast Cancer. *Biomed Pharmacother.* 2021;133(111068):1–5.

57. Kuburich NA, Hollander P Den, Pietz JT, Mani SA. Vimentin and cytokeratin: Good alone, bad together. *Semin Cancer Biol.* 2022;86:816–26.
58. Demirel PB. Epithelial-Mesenchymal Transition in Normal Development and Carcinogenesis. *Maltepe tıp derg.* 2013;5(3):41–4.
59. Strouhalova K, Prechova M, Gandalovicova A, Brabek J, Gregor M, Rosel D. Vimentin Intermediate Filaments as Potential Target for Cancer Treatment. *Cancers (Basel).* 2020;12(184):1–20.
60. Su W, van Wijk SW, Brundel BJM. Desmin variants: Trigger for cardiac arrhythmias? *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:1–11.
61. Mittal B. Desmin dysregulation in gall bladder cancer. *Indian J Med Res.* 2020;151:273–4.
62. Paulin D, Li Z. Desmin: A major intermediate filament protein essential for the structural integrity and function of muscle. *Exp Cell Res.* 2004;301(1):1–7.
63. Eiber N, Fröb F, Schowalter M, Thiel C, Clemen CS, Schröder R, et al. Lack of Desmin in Mice Causes Structural and Functional Disorders of Neuromuscular Junctions. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:1–10.
64. Capetanaki Y. Desmin Cytoskeleton: A Potential Regulator of Muscle Mitochondrial Behavior and Function. *TCM.* 2002;12(8):339–48.
65. Huang YS, Xing YL, Li HW. Heterozygous desmin gene (DES) mutation contributes to familial dilated cardiomyopathy. *J Int Med.* 2021;49(4):1–7.
66. Sjöberg G, Jiang WQ, Ringertz NR, Lendahl U, Sejersen T. Colocalization of Nestin and Vimentin/Desmin in Skeletal Muscle Cells Demonstrated by Three-Dimensional Fluorescence Digital Imaging Microscopy. *Exp Cell Res.* 1994;214:447–58.
67. Ferry A, Messéant J, Parlakian A, Lemaitre M, Roy P, Delacroix C, et al. Desmin prevents muscle wasting, exaggerated weakness and fragility, and fatigue in dystrophic mdx mouse. *J Physiol.* 2020;598(17):3667–89.
68. Kayman Kürekçi G, Kural Mangit E, Koyunlar C, Unsal S, Saglam B, Ergin B, et al. Knockout of zebrafish desmin genes does not cause

- skeletal muscle degeneration but alters calcium flux. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–15.
69. Neubauer S. The Failing Heart — An Engine Out of Fuel. *N Engl J Med.* 2007;356(11):1140–51.
  70. Kornreich M, Avinery R, Malka-Gibor E, Laser-Azogui A, Beck R. Order and disorder in intermediate filament proteins. *FEBS Lett.* 2015;589(19):2464–76.
  71. Margiotta A, Bucci C. Role of intermediate filaments in vesicular traffic. *Cells.* 2016;5(20):2–22.
  72. Portier MM, De Néchaud B, Gros F. Peripherin, a New Member of the Intermediate Filament Protein Family. *Dev Neurosci.* 1983;6:335–44.
  73. Helfand BT, Mendez MG, Pugh J, Delsert C, Goldman RD. A Role for Intermediate Filaments in Determining and Maintaining the Shape of Nerve Cells. *Mol Biol Cell.* 2003;14:5069–81.
  74. Cederholm JME, Parley KE, Perera CJ, Von Jonquieres G, Pinyon JL, Julien JP, et al. Noise-induced hearing loss vulnerability in type III intermediate filament peripherin gene knockout mice. *Front Neurol.* 2022;13:1–18.
  75. Troy CM, Muma NA, Greene LA, Price DL, Shelanski ML. Regulation of peripherin and neurofilament expression in regenerating rat motor neurons. *Brain Res.* 1990;529:232–8.
  76. Undomatla J, Szaro BG. Differential expression and localization of neuronal intermediate filament proteins within newly developing neurites in dissociated cultures of *Xenopus laevis* embryonic spinal cord. *Cell motil cytoskelet.* 2001;49(1):16–32.
  77. Gervasi C, Stewart CB, Szaro BG. *Xenopus laevis* peripherin (XIF3) is expressed in radial glia and proliferating neural epithelial cells as well as in neurons. *J Comp Neurol.* 2000;423(3):512–31.
  78. Terao E, Janssens S, Van Den Bosch De Aguilar P, Portier MM, Klosen P. In vivo Expression of The Intermediate Filament Peripherin in Rat Motoneurons: Modulation By Inhibitory and Stimulatory Signals. *NeuroSci.* 2000;101(3):679–88.

79. Szymanska-Chabowska A, Filip Ś, Jankowska-polanska B, Mazur G, Chabowski M. Nestin Expression as a Diagnostic and Prognostic Marker in Colorectal Cancer and Other Tumors. *Clin Med Insights Oncol.* 2021;15:1–10.
80. Yamagishi A, Susaki M, Takano Y, Mizusawa M, Mishima M, Iijima M, et al. The Structural Function of Nestin in Cell Body Softening is Correlated with Cancer Cell Metastasis. *Int J Biol Sci.* 2019;15(7):1546–56.
81. Gilyarov A V. Nestin in Central Nervous System Cells. *Neurosci Behav Physiol.* 2008;38(2):165–9.
82. Jaramillo-Rangel G, Chávez-Briones MDL, Ancer-Arellano A, Ortega-Martínez M. Nestin-Expressing Cells in the Lung: The Bad and the Good Parts. *Cells.* 2021;10:1–16.
83. Nowogrodzka K, Jankowska-konsur A. Emerging biomarker in carcinogenesis. Focus on Nestin. *Adv Dermatol Allergol.* 2022;39(6):1001–7.
84. Dhingra S, Feng W, Brown RE, Zhou Z, Khoury T, Zhang R, et al. Clinicopathologic significance of putative stem cell markers , CD44 and nestin , in gastric adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011;4(8):733–41.
85. Bian W, Yang J, Tang K, Jing NH. Nestin Expression During P19 Neuron Differentiation. *Sheng Li Xue Bao.* 1999;51(3):246–52.
86. Perry J, Ho M, Viero S, Zheng K, Jacobs R, Thorner PS. The Intermediate Filament Nestin Is Highly Expressed in Normal Human Podocytes and Podocytes in Glomerular Disease. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10:369–82.
87. Sharma P, Alsharif S, Fallatah A, Chung BM. Intermediate Filaments as Effectors of Cancer Development and Metastasis: A Focus on Keratins, Vimentin, and Nestin. *Cells.* 2019;8(497):1–21.
88. Colognato H, Yurchenco PD. Form and Function: The Laminin Family of Heterotrimers. *Dev Dyn.* 2000;218(2):213–34.
89. Durbeej M. Laminins. *Cell Tissue Res.* 2010;339:259–68.

90. Barraza-flores P, Bates CR, Oliveira-santos A, Burkin DJ. Laminin and Integrin in LAMA2-Related Congenital Muscular Dystrophy: From Disease to Therapeutics. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:1–9.
91. Aumailley M. The laminin family. *Cell Adh Migr.* 2013;7(1):48–55.
92. McKee KK, Hohenester E, Aleksandrova M, Yurchenco PD. Organization of the laminin polymer node. *Matrix Biol.* 2021;98:49–63.
93. Miner JH, Yurchenco PD. Laminin Functions In Tissue Morphogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2004;20:255–84.
94. Gautam J, Cao Y, Yao Y. Pericytic Laminin Maintains Blood-Brain Barrier Integrity in an Age-Dependent Manner. *Transl Stroke Res.* 2020;11:228–42.
95. Arimori T, Miyazaki N, Mihara E, Takizawa M, Taniguchi Y, Cabañas C, et al. Structural mechanism of laminin recognition by integrin. *Nat Commun.* 2021;12:1–13.
96. Falix FA, Bennebroek CAM, van der Zwaag B, Lapid-Gortzak R, Florquin S, Oosterveld MJS. A novel mutation of laminin  $\beta$ 2 (LAMB2) in two siblings with renal failure. *Eur J Pediatr.* 2017;176:515–9.
97. Xu J, Mosher D. Fibronectin and Other Adhesive Glycoproteins. In: Mecham RP, editor. *The Extracellular Matrix: an Overview.* 1st ed. Springer Berlin Heidelberg. USA; 2011, p: 41–75.
98. Kleinman HK, Cannon FB, Laurie GW, Hassell JR, Aumailley M, Terranova VP, et al. Biological Activities of Laminin. *J Cell Biochem.* 1985;27:317–25.
99. Mercurio AM, Shaw LM. Laminin Binding Proteins. *BioEssays.* 1991;13(9):469–73.
100. Korgun ET, Cayli S, Asar M, Demir R. Distribution of laminin, vimentin and desmin in the rat uterus during initial stages of implantation. *J Mol Hist.* 2007;38(4):253–60.
101. Raul U, Sawant S, Dange P, Kalraiya R, Ingle A, Vaidya M. Implications of Cytokeratin 8/18 Filament Formation in Stratified Epithelial Cells: Induction of Transformed Phenotype. *Int J Cancer.* 2004;111:662–8.

102. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of Human Cytokeratins: Patterns of Expression in Normal Epithelia, Tumors and Cultured Cells. *Cell*. 1982;31(1):11–24.
103. Alam H, Kundu ST, Dalal SN, Vaidya MM. Loss of keratins 8 and 18 leads to alterations in  $\alpha 6\beta 4$ -integrin-mediated signalling and decreased neoplastic progression in an oral-tumour-derived cell line. *J Cell Sci*. 2011;124(12):2096–106.
104. Fillies T, Werkmeister R, Packeisen J, Brandt B, Morin P, Weingart D, et al. Cytokeratin 8/18 expression indicates a poor prognosis in squamous cell carcinomas of the oral cavity. *BMC Cancer*. 2006;6(10):1–8.
105. Boch JA, Shields HM, Antonioli DA, Zwas F, Sawhney RA, Trier JS. Distribution of Cytokeratin Markers in Barrett’s Specialized Columnar Epithelium. *Gastroenterol*. 1997;112(3):760–5.
106. Kim MA, Lee HS, Yang H kwang, Kim WH. Cytokeratin Expression Profile in Gastric Carcinomas. *Hum Pathol*. 2004;35(5):576–81.
107. Garcia A, Masot J, Franko A, Gazquez A, Redondo E. Immunohistochemical evaluation of the goat forestomach during prenatal development. *J Vet Sci*. 2014;15(1):35–43.
108. Aslan Ş, Kocamış H, Nazlı M, Gülmez N. Immunohistochemical Distribution of Desmin and Vimentin in the Skin of Zavot Cattle. *Turk J Vet Anim Sci*. 2005;29(2):325–9.
109. Colucci-Guyon E, Portier MM, Dunia I, Paulin D, Pournin S, Babinet C. Mice Lacking Vimentin Develop and Reproduce without an Obvious Phenotype. *Cell*. 1994;79(4):679–94.
110. Holwell TA, Schweitzer SC, Evans RM. Tetracycline regulated expression of vimentin in fibroblasts derived from vimentin null mice. *J Cell Sci*. 1997;110:1947–56.
111. Battaglia RA, Delic S, Herrmann H, Snider NT. Vimentin on the move: New developments in cell migration. *F1000Res*. 2018;7(0):1–10.
112. Madekurozwa MC. An Immunohistochemical Study of the Oviduct in the Domestic Fowl (*Gallus domesticus*). *Anat Histol Embryol*. 2013;42:48–56.

113. Leoni P, Carli F, Halliday D. Intermediate filaments in smooth muscle from pregnant and non-pregnant human uterus. *Biochem J.* 1990;269:31–4.
114. Persson E, Rodriguez-martinez H. Immunocytochemical Localization of Growth Factors and Intermediate Filaments During the Establishment of the Porcine Placenta. *MRT.* 1997;38:165–75.
115. Aupperle H, Schoon D, Schoon HA. Physiological and pathological expression of intermediate filaments in the equine endometrium. *Res Vet Sci.* 2004;76:249–55.
116. Mehaseb MK, Bell SC, Habiba MA. The effects of tamoxifen and estradiol on myometrial differentiation and organization during early uterine development in the CD1 mouse. *Reproduction.* 2009;138:341–50.
117. Taggart MJ, Morgan KG. Regulation of the uterine contractile apparatus and cytoskeleton. *Semin Cell Dev Biol.* 2007;18(3):296–304.
118. Li Z, Mericskay M, Agbulut O, Butler-Browne G, Carlsson L, Thornell LE, et al. Desmin is Essential for the Tensile Strength and Integrity of Myofibrils but not for Myogenic Commitment, Differentiation, and Fusion of Skeletal Muscle. *J Cell Biol.* 1997;139(1):129–44.
119. Agbulut O, Li Z, Périé S, Ludosky MA, Paulin D, Cartaud J, et al. Lack of Desmin Results in Abortive Muscle Regeneration and Modifications in Synaptic Structure. *Cell motil cytoskelet.* 2001;49(2):51–66.
120. Wick M, Hornick J. Immunohistology of soft tissue and osseous neoplasm. In: Dabs D, editor. *Diagnostic immunohistochemistry.* 3rd ed. Philadelphia; 2010. p. 73–129.
121. Barclay M, Julien JP, Ryan AF, Housley GD. Type III intermediate filament peripherin inhibits neuritogenesis in type II spiral ganglion neurons in vitro. *Neurosci Lett.* 2010;478(2):51–5.
122. Yuan A, Sasaki T, Kumar A, Peterhoff CM, Rao M V., Liem RK, et al. Peripherin Is a Subunit of Peripheral Nerve Neurofilaments: Implications for Differential Vulnerability of CNS and Peripheral Nervous System Axons. *J Neurosci.* 2012;32(25):8501–8.

123. Szabolcs MJ, Visser J, Shelanski ML, O'Toole K, Schullinger JN. Peripherin: A Novel Marker for the Immunohistochemical Study of Malformations of the Enteric Nervous System. *Pediatric Pathology & Laboratory Medicine*. 1996;16(1):51–70.
124. Holland SK, Hessler RB, Reid-Nicholson MD, Ramalingam P, Lee JR. Utilization of peripherin and S-100 immunohistochemistry in the diagnosis of Hirschsprung disease. *Mod Pathol*. 2010;23:1173–9.
125. Derouiche I. Conformation of neurofilament heavy chain effect on neurofilament-neurofilament association and bundling. *Biophys J*. 2023;122(3).
126. Pruss RM, Mirsky R, Raff MC, Thorpe R, Dowding AJ, Anderton BH. All Classes of Intermediate Filaments Share a Common Antigenic Determinant Defined by a Monoclonal Antibody. *Cell*. 1981;27:419–28.
127. Lariviere RC, Julien JP. Functions of Intermediate Filaments in Neuronal Development and Disease. *J Neurobiol*. 2003;58(1):131–48.
128. Sabbatini D, Raggi F, Ruggero S, Seguso M, Mandrioli J, Cagnin A, et al. Evaluation of peripherin in biofluids of patients with motor neuron diseases. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(8):1750–4.
129. Tan EHN, Tang BL. Rab7a and Mitophagosome Formation. *Cells*. 2019;8(224):1–15.
130. Lim ZQ, Ng QY, Oo Y, Chu JJH, Ng SY, Sze SK, et al. Enterovirus-A71 exploits peripherin and Rac1 to invade the central nervous system. *EMBO Rep*. 2021;22(6):1–16.
131. Grasset E, Puel A, Charpentier J, Klopp P, Christensen JE, Lelouvier B, et al. Gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice impairs the intestinal daily rhythms of GLP-1 sensitivity. *Acta Diabetol*. 2022;59(2):243–58.
132. Kim JH, Yun JH, Song ES, Kim SU, Lee HJ, Song YS. Improvement of damaged cavernosa followed by neuron-like differentiation at injured cavernous nerve after transplantation of stem cells seeded on the PLA nanofiber in rats with cavernous nerve injury. *Mol Biol Rep*. 2021;48:3549–59.

133. Yay A, Özdamar S, Canöz Ö, Tucer B, Baran M. Nestin Expression in Meningiomas of Different Grades. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg.* 2013;30(3):532–40.
134. Dicle Ö, Özenci ÇÇ, Şahin P, Altınok BN, Çiftçioğlu MA. Liken Planopilarisde CK15, CD34, Nestin ve CD200 Ekspresyonları. *Turk J Dermatol.* 2017;11:70–4.
135. Almqvist PM, Mah R, Lendahl U, Jacobsson B, Hendson G. Immunohistochemical Detection of Nestin in Pediatric Brain Tumors. *J Histochem Cytochem.* 2002;50(2):147–58.
136. Fukuda S, Kato F, Tozuka Y, Yamaguchi M, Miyamoto Y, Hisatsune T. Two Distinct Subpopulations of Nestin-Positive Cells in Adult Mouse Dentate Gyrus. *J Neurosci.* 2003;23(28):9357–66.
137. Savchenko EA, Andreeva NA, Dmitrieva TB, Viktorov I V., Chekhonin VP. Culturing of Specialized Glial Cells (Olfactory Ensheathing Cells) of Human Olfactory Epithelium. *Biol Med.* 2005;1(2):510–3.
138. Holmin S, Von Gertten C, Sandberg-Nordqvist AC, Lendahl U, Mathiesen T. Induction of astrocytic nestin expression by depolarization in rats. *Neurosci Lett.* 2001;314(3):151–5.
139. Clarke SR, Shetty AK, Bradley JL, Turner DA. Reactive astrocytes express the embryonic intermediate neurofilament nestin. *Neuroreport.* 1994;5(15):1885–8.
140. Duggal N, Schmidt-Kastner R, Hakim AM. Nestin expression in reactive astrocytes following focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res.* 1997;768:1–9.
141. Li Q, Liu F, Zhang Y, Fu L, Wang C, Chen X, et al. Association of SOX2 and Nestin DNA amplification and protein expression with clinical features and overall survival in non- small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(23):34520–31.
142. Li S, Lai Y, Fan J, Shen C, Che G. Clinicopathological and prognostic significance of Nestin expression in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2017;17(2):161–74.

143. Tschaharganeh DF, Xue W, Calvisi DF, Evert M, Michurina T V, Dow LE, et al. p53-Dependent Nestin Regulation Links Tumor Suppression to Cellular Plasticity in Liver Cancer. *Cell*. 2014;158(3):579–92.
144. Li J, Wang R, Yang L, Wu Q, Wang Q, Nie Z, et al. Knockdown of Nestin inhibits proliferation and migration of colorectal cancer cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):6377–86.



## 9. ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı</b>		<b>Soyadı</b>	
<b>Doğum Yeri</b>		<b>Doğum</b>	
<b>Uyruğu</b>		<b>Tel</b>	
<b>E-Posta</b>			

### EĞİTİM DÜZEYİ

	<b>Mezuniyet</b>	<b>Mezuniyet Yılı</b>
<b>Doktora/Uzmanlık</b>		
<b>Lisans</b>		
<b>Lise</b>		

### İŞ DENEYİMİ

<b>Görevi</b>	<b>Kurum</b>	<b>Süre</b>

### Yabancı Dil Sınavı

ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	<b>Sayısal</b>	<b>Eşit Ağırlık</b>	<b>Sözel</b>
<b>ALES Puanı</b>			

## 10. EKLER

### EK-1. Yayımlanan Makale Bilgisi



#### Histological Structure of Esophagus and Histochemical Profile of Mucins in Glands in Partridge (*Alectoris chukar*)

Nurşin AYDIN<sup>1,a</sup>, M. Erdem AKBALIK<sup>1,b</sup>, Uğur TOPALOĞLU<sup>1,c</sup>, Bayram BAYRAM<sup>2,d</sup>

<sup>1</sup>Dicle University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Histology and Embryology, Diyarbakır-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Şırnak University, İdil Vocational School, Laboratory and Veterinary Health Program, Şırnak-TÜRKİYE

ORCID: <sup>a</sup>0000-0003-0265-3163; <sup>b</sup>0000-0001-9898-0593; <sup>c</sup>0000-0002-8306-491X; <sup>d</sup>0000-0002-5738-918X

**Corresponding author:** Nurşin AYDIN; E-mail: nursinaydin21@gmail.com

**How to cite:** Aydın N, Akbalık ME, Topaloğlu U, Bayram B. Histological structure of esophagus and histochemical profile of mucins in glands in partridge (*Alectoris chukar*). Erciyes Univ Vet Fak Derg 2022; 19(3):175-181

**Abstract:** Mucins secreted by mucus-producing cells are glycoproteins with many important functions such as antimicrobial effect, lubricity and physical barrier. The structure and function of mucins may be different in various tissues. Therefore, we designed our study to reveal the current state of mucin chemistry in the glands located in the partridge's esophagus. The esophagus of total 10 adult partridges, five female and five male, whose carcasses were slaughtered in a private breeding farm were used. The extracted esophageal tissues were fixed in 10% formal-alkohol. Tissues were blocked following routine histological procedures, and histological and histochemical staining techniques were applied to 5 µm thick sections from the blocks. While distinguishing the cervical and thoracic parts of the esophagus, it was observed that the glands were localized in the lamina propria and had the characteristics of simple alveolar glands or simple branched alveolar glands containing two or three secretory units. It was also determined that esophageal glands contain neutral, acidic (COOH and sulfate groups) and N-acetylsialomucins. Thus, it was concluded that the histological structure of the esophagus and the histochemical properties of mucins were relatively similar to other poultry species.

**Keywords:** Esophagus, histochemistry, mucin, partridge

**Keçlikte (*Alectoris chukar*) Özofagus'un Histolojik Yapısı ve Bezlerdeki Müsinlerin Histokimyasal Profili**

**Öz:** Mukus üreten hücreler tarafından salgılanan müsinler fiziksel bariyer, kayganlık ve antimikrobiyal etki gibi birçok önemli fonksiyona sahip glikoproteinlerdir. Müsinlerin yapısı ve fonksiyonu çeşitli dokularda farklı olabilmektedir. Bu nedenle, çalışmamızı keçlik özofagusunda bulunan bezlerde müsin kimyasının mevcut durumunu ortaya koymak için tasarladık. Karkasları özel bir damazık çiftliğinde kesilen beş dişi, beş erkek toplam 10 adet ergin keçliğin özofagusu kullanıldı. Elde edilen özofagus dokuları %10'luk formal-alkolde tespit edildi. Dokular rutin histolojik prosedürler izlenerek bloklandı ve bloklardan 5 µm kalınlığındaki kesitlere histolojik ve histokimyasal boyama teknikleri uygulandı. Özofagus'un servikal ve torakal bölümlerinin ayrımı yapılırken bezlerin lamina propria'da lokalize olduğu ve basit alveolar bezler ya da iki veya üç salgı birimi içeren basit dallı alveolar bez özelliğinde olduğu görüldü. Ayrıca özofagus bezlerinin nötral, asidik (COOH ve sülfat grupları) ve N-asetilsialomüsinleri içerdiği tespit edildi. Böylelikle, özofagusun histolojik yapısının ve müsinlerin histokimyasal özelliklerinin nisbeten diğer kanatlı türleri ile benzer olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Histokimya, keçlik, müsin, özofagus

#### Introduction

All poultry species have adapted to a wide variety of environments according to the distribution of food sources and nutritional characteristics. Therefore, different dietary habits reflecting the different lifestyles of the poultry caused physiological and histological differences in the structures of the digestive tracts (Koçak et al., 2019; Shojaei et al., 2016). According to the poultry species, the histomorphological structure of a system or organ and the secretion character of the gland localized in the organ vary according to their eating habits, habitat and na-

ture of their lifestyle. This phenomenon is also called adaptation (Shojaei et al., 2016).

The esophagus, one of the important organs of the digestive system, acts as a bridge between the mouth and proventriculus in poultry, and in many species contains a pouch-like dilatation called a crop at the entrance of the thorax (Shojaei et al., 2016). The esophagus, located on the right side of the neck and dorsal to the trachea, is a thin-walled, muscular tube that consists of two parts, cervical and thoracic in birds (Koçak et al., 2019; Shojaei et al., 2016). As in all living things, the esophagus wall consists of three main layers: tunica mucosa, muscularis and adventitia/serosa (Kadhim et al., 2015; Koçak et al., 2019; Taşlıdere et al., 2013). The epithelial layer,

Geliş Tarihi/Submission Date : 14.04.2022

Kabul Tarihi/Accepted Date : 24.05.2022

### Histochemical Characterization of Mucins in the Cervix and Uterus of Cows during the Sexual Cycle

Nursin AYDIN<sup>1\*</sup>, M. Aydın KETANI<sup>1</sup>, Ugur TOPALOGLU<sup>1</sup>, Fatma CELENK<sup>1</sup>,  
Bayram BAYRAM<sup>2</sup>, Timur SAGSOZ<sup>3</sup>

1. Dicle University, Faculty of Veterinary Medicine, Histoloji and Embryology Department 21280 Sur - Diyarbakir.  
2. Sirtak University, İktisadi Meslek Yüksekokulu Laborant and Veterinary Health Program 73300 İslil / Sirtak.  
3. Kocaeli University, Institute of Social Sciences, Umut Tepe Campus 41000 Kartepe - Kocaeli

#### Abstract

In all mammals, including humans, the mucosal surfaces of the gastrointestinal, respiratory, genital and urinary systems are the gateway for infectious agents. Against these factors cause diseases, mucosal surfaces are covered with a slimy substance called mucus, which acts as a physicochemical barrier.

The study was conducted to investigate the types and distributions of mucins secreted in the bovine uterus and cervix during the follicle and luteal phases of the sexual cycle. For this purpose, organs of 23 healthy Holstein cows were used. After the tissues were fixed in 10% neutral formalin, paraffin was embedded following routine histological procedures. In both cervix and the uterus, the mucins were more dominant in luminal epithelial and gland epithelial cells during the luteal phase than those of the follicular phase. Periodic acid Schiff (PAS) and Aldehyde Fuchsin (AF) were dominant in the cervix during the luteal phase. Uterine gland epithelial cells reacted more intensely in both follicular and luteal phases in the Best's Carmine staining. In Periodic acid-Phenylhydrazine-Schiff (PAPS) staining, there was no staining of gland epithelial cells in the uterus during sexual cycle. As a result, bovine cervix and uterine mucosae secreted neutral, sulphated acid mucins, N-acetyl sialomucins and glycogen at varying densities during sexual cycle, while carboxylated acid mucins were not present.

Considering the physiological functions of the mucus, we can say that they are also involved in creating a protective barrier in the cervix and uterine mucosa and during the implantation periods.

Experimental article (J Int Dent Med Res 2022; 15(4): 1869-1874)

Keywords: Cervix, epithelium, histochemistry, mucin.

Received date: 08 January 2022

Accept date: 04 July 2022

#### Introduction

Effective reproduction; egg cell and sperm production depend on the continuity of the optimum conditions of the female genital tract for fertilization, implantation and foetal development<sup>1</sup>. Female genital system in all mammals; it has developed to provide fertilization of oocyte, to feed the fetus after fertilization and to be able to perform histological transformation for the next pregnancy. The female genital canal has physical barriers to minimize bacterial inflow and

colonization. The tight connections between vulvar cells, the epithelial cell barrier and the vaginal, cervical and uterine mucus secretion are some of these physical barriers<sup>2</sup>.

The structure and composition of the cervical mucus are complex<sup>3-5</sup>. It's mucus that consists of a heterogeneous composition of mucins, proteins, water and ions<sup>4</sup>. While thin and aqueous in the follicular phase of the estrus cycle, it becomes thick and viscous in the luteal phase. These changes allow the transport of sperm during estrus, while creating an antimicrobial barrier during pregnancy and the luteal phase of the cycle, providing protection against microorganisms<sup>6-7</sup>. In the uterus, pre-embryonic growth, implantation and early fetal development depends on the secretions of the luminal epithelial and gland epithelial cells of the uterus containing glucose, glycogen, amino acids, fats, ions and hormones<sup>8-11</sup>.

\*Corresponding author:  
Prof. Dr. M. Aydın KETANI  
Dicle University, Faculty of Veterinary Medicine,  
Department of Histology and Embryology,  
21280 Sur-Diyarbakir  
E-mail: maketani@gmail.com, aketani@dicle.edu.tr

## 11. ORJİNALLİK RAPORU

### Turnitin Orjinallik Raporu

İşleme konu: 12-Tem-2023 21:12 +03

NUMARA: 2130195597

Kelime Sayısı: 12732

Gönderildi: 1

Kaynağa göre Benzerlik	
Benzerlik Endeksi	
<b>%3</b>	
Internet Sources:	%2
Yayınlar:	%1
Öğrenci Ödevleri:	%0

RUMİNANT ABOMASUM'LARINDA BAZI  
İTERMEDİYER FİLAMANLARIN DAĞILIMI  
Nurşin Aydın tarafından

1% match (01-Eki-2022 tarihli internet)

[https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/111739/yokAcikBilim\\_10042005.pdf?isAllowed=y&sequence=-1](https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/111739/yokAcikBilim_10042005.pdf?isAllowed=y&sequence=-1)

1% match (04-Ara-2021 tarihli internet)

<http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/6645/%c4%b0NEKLERDE%20GEBEL%c4%b0K%20%isAllowed=y&sequence=1>

1% match (17-Haz-2021 tarihli internet)

<https://www.enterogermina.com.tr/sindirim-sistemi-nedir>

< 1% match (Gozdenur Yesilyurt, Alp Erturk. "Path opening based road extraction for GOKTURK-2 images", 2018 26th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU), 2018)

[Gozdenur Yesilyurt, Alp Erturk. "Path opening based road extraction for GOKTURK-2 images", 2018 26th Signal Processing and Communications Applications Conference \(SIU\), 2018](#)

< 1% match (28-Kas-2022 tarihli internet)

[https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-0716-1771-7\\_1?code=41522c95-87f5-42d6-a9a1-974f51a72691&error=cookies\\_not\\_supported](https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-0716-1771-7_1?code=41522c95-87f5-42d6-a9a1-974f51a72691&error=cookies_not_supported)

< 1% match (28-Haz-2021 tarihli öğrenci ödevleri)

[Submitted to Gazi University on 2021-06-28](#)

< 1% match (24-Eyl-2022 tarihli internet)

<https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/891631>

< 1% match (24-Eyl-2022 tarihli internet)

<https://www.karner.com/Article/FullText/431220>

