

Histolojide Güncel Yaklaşımlar

Editör

İLKNUR ÜNDAĞ

HASAN HÜSEYİN DÖNMEZ



BİDGE Yayınları

HİSTOLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Editör: DR. ÖĞR. ÜYESİ İLKNUR ÜNDAĞ & PROF. DR.
HASAN HÜSEYİN DÖNMEZ

ISBN: 978-625-372-897-7

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 20.12.2025

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ VE NÖROGENEZ	5
GİZEM SAVUR	5
İLKNUR ÜNDAĞ	5
HİPOKAMPUSUN FONKSİYONEL HİSTOLOJİSİ VE KLİNİK ÖNEMİ.....	30
EMRE TAŞMERTEK	30
YASEMİN ÖZNURLU	30
NÖROİNFLAMATUAR YANITIN DÜZENLENMESİNDE MİKROGLİAL AKTİVASYON	56
MEHMET ÖZ	56
HASAN HÜSEYİN DÖNMEZ	56
TAVUK EMBRİYOLARININ DENEYSEL ÇALIŞMALARDA MODEL OLARAK KULLANILMASI.....	91
YASEMİN ÖZNURLU	91
TUĞBA ÖZAYDIN	91
EMRAH SUR	91
SPERMATOGENEZ.....	108
ZEYNEP YELDA İNCE	108
İLKNUR ÜNDAĞ	108
KÖPEKLERDE OVARİAL SIKLUS VE KLİNİK ÖNEMİ	124
SHADİ ASADABADİ	124

MURAT BOYDAK.....	124
PANETH HÜCRELERİ.....	142
ECEM ARSLAN.....	142
TUĞBA ÖZAYDIN	142

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ VE NÖROGENEZ

GİZEM SAVUR¹
İLKNUR ÜNDAĞ²

Giriş

Merkezi sinir sistemi, organizmanın çevresel uyaranlara yanıt verebilme yetisini sağlayan, yüksek düzeyde özelleşmiş ve organize bir yapıdır. Bu sistemin gelişimi ve işlevselliği, yalnızca yapısal bütünlükle değil, aynı zamanda hücresel yenilenme kapasitesiyle de doğrudan ilişkilidir. Bu bağlamda, nöroenez (nöral kök hücrelerden yeni nöronların türetilmesi ve olgunlaşması süreci) özellikle yetişkin merkezi sinir sisteminde devam edip etmediği yönünden uzun yıllardır tartışılmaktadır. Nöroenezin varlığına yönelik araştırmalar, hem merkezi sinir sisteminin belirli bölgelerinde bu sürecin kanıtlanmasına hem de nörolojik işlevlere olası katkılarının anlaşılmasına yönelik önemli bulgular sunmuştur. Bu seminerde, merkezi sinir sisteminin temel yapısı ve hücresel bileşenleri ile nöroenezin tarihsel gelişimi, saptandığı bölgeler, fizyolojik ve patolojik koşullar altındaki etkileri ele alınacaktır.

¹Veteriner Hekim, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0004-8202-3333

² Dr. Öğr. Üyesi, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-8495-3930

Sinir Sistemi

İnsan vücudu, dış çevreden ve iç ortamdan gelen uyarıları algılayan, ileten ve bunlara yanıt oluşturan karmaşık bir sinir ağına sahiptir. Bu sistem, milyarlarca sinir hücresi (nöron) ile onları destekleyen çeşitli glia hücrelerinden oluşur (Taş 2021).

Nöronlar, büyüklük ve şekil yönünden çeşitlilik göstermesine rağmen, hepsi ortak bir yapıya sahiptir. İçi sitoplazmayla dolu olan nöron gövdesine perikaryon denir. Perikaryondan çıkan kısa uzantılara dendrit, tek bir uzun uzantıya da akson denir. Aksonlar sık sık yanlara doğru çıkıntı şeklinde dallanarak kollateral denen yan kollar yapar. Nöronların birbirleriyle ilişki kurdukları özel birleşme yerlerine sinaps denir. Sinapslarda, biyokimyasal ve biyoelektrik sinyaller bir hücreden diğerine geçer. Sinyal geçiş yönü tek yönlüdür (Akay 2008). Nöronlar çeşitli işlevler üstlenir. Bazı nöronlar duyuşal görevler üstlenirken, bazıları motor fonksiyonlarını yerine getirir. Duyusal nöronlar, çevreden gelen temas, basınç, ısı gibi uyarınları algıyarak merkezi sinir sistemine bilgi iletir. Bu tür nöronların hücre gövdeleri gangliyon adı verilen sinir düğümleri içinde toplanır. Motor nöronlar ise merkezi sinir sisteminden çıkan ve kaslara ulaşan uzun aksonları sayesinde hareketin gerçekleşmesini sağlar. Bu motor nöronlar da periferik sinir sisteminin önemli bir bileşenidir (Rusznak ve ark 2016). Periferik sinir sistemi, çevresel uyarıları toplayarak merkezi sinir sistemine iletmekle görevlidir. Bu sistem, alınan sinyalleri beyinde işlenmesini sağladıktan sonra, cevap sinyallerini kaslara ve bezlere aktarır (Rusznak ve ark 2016). Sonuç olarak nöronlar sinir sisteminin temel birimleri olup vücudun içinden ve dışından gelen uyarılara yanıt vermemizi sağlar. Afferent ve efferent sinirler sayesinde bu iletim düzenli ve etkili bir şekilde meydana gelir (Rusznak ve ark 2016). Sinir sistemi temelde ikiye ayrılır: Merkezi (santral) sinir sistemi: Beyin, beyincik, omurilik ve beyin kökünden meydana gelir. Çevresel (periferik) sinir sistemi: Merkezi sinir sisteminin dışında

kalan sinir dokularını kapsar. Ganglionlar, periferik sinir sonlanmaları ve periferik sinirlerden oluşur. (Taş 2021).

Sinir Hücrelerinin Sınıflandırılması

Hücre uzantılarına göre nöronlar şu şekilde sınıflandırılır: Unipolar nöronlar, bipolar nöronlar, pseudo-unipolar nöronlar, multipolar nöronlar. Unipolar nöronların nöron gövdesinden tek bir uzantı (akson) çıkmaktadır. Bipolar nöronların, perikaryonunun zıt taraflarından bulunan iki hücre uzantısı (bir dendrit-bir akson) vardır. Bu hücreler retinanın orta nöral katmanını, olfaktorik mukozanın duyu hücreleri ile iç kulaktaki spiral ve vestibular gangliyonları oluşturur. Pseudo-unipolar nöronların hücre gövdeleri spinal ve kranial sinirlerinin duysal gangliyonlarında bulunur. Bu tip sinir hücreleri embriyonik olarak bipolar nöronlardan gelişir. İki uzantısından birisi akson olarak merkezi sinir sistemine uzanırken, diğeri ise perifere doğru ilerleyip kas ve deri dokusuna geçerek hücrenin reseptör kısmı haline gelir. Embriyonik gelişim sırasında, iki uzantı da perikaryonun bir tarafına göç eder ve kaynaşarak tek bir uzantı halini alır. Multipolar nöronlar en yaygın sinir hücresi türüdür. Hücreler birden fazla dendrit ve tek bir aksonu olan yıldız benzeri bir görünüm alırlar (Liebich 2023).

Sinir Sisteminin Glia hücreleri

Glia hücreleri sinir dokusunun temel bileşenleridir. Glia hücreleri olmadan sinir hücreleri normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Glia hücreleri perikaryon, dendritler ve aksonlar arasındaki boşlukları doldurarak fiziksel destek sağlarlar. Böylece nöronların organizasyonuna ve mekânsal ayrışmasına katkıda bulunur. Fiziksel bir rehber olarak hareket edip nöron rejenerasyonuna katkıda bulunur. Fagositik aktive gösterir (Liebich 2023). Merkezi Sinir Sisteminde 4 tip glia hücresi bulunur: Astrositler, Oligodendrositler, Mikroglia, Ependim hücreleri,

Periferik Sinir Sisteminde 2 tip glia hücresi bulunur: Schwann hücreleri, Uydu hücreleri (satellit) (Liebich 2023).

- Astrositler

Astrositler uzun dallı uzantılarıyla nöroglia hücrelerinin en büyüğüdür. Çekirdekleri yuvarlak ve merkezde yerleşmiş olup, açık renkli boyanır. Fibrilli astrosit ve proplazmik astrosit olmak üzere iki tipi vardır. Fibrilli astrositlerin uzun, ince ve düz uzantıları vardır. Sitoplazma hacmi daha azdır. Protoplazmik astrositlerde sitoplazma daha fazladır. Fibrilli astrositler ak maddede, protoplazmik astrositler boz maddede daha yoğun bulunur. Hem protoplazmik hem de fibrilli astrositler uzantılarıyla kan damarları duvarına tutunur. Buradan aldıkları besin maddeleriyle sinir hücrelerinin beslenmesini sağlar. Kan-beyin bariyerini oluşumu ve sürdürülmesine katkı sağlar. Hasara uğramış nöral dokudaki onarımda, embriyonik gelişim sırasında nöronların birbirleriyle iletişim kurmasında ve büyümesinde rol oynar (Akay 2008).

- Oligodendrositler

Oligodendrositler astrositlerden biraz daha küçüktür. Uzantıları da diğer nöroglia hücrelerinininkinden daha az sayıda ve kısadır. Çekirdekleri astrosit çekirdeğinden daha küçüktür ve daha koyu boyanır. Oligodendrositler ak maddede miyelinli sinir telleri boyunca görülür. Çünkü merkezi sinir sisteminin miyelin kılıfı bu hücreler tarafından yapılır (Akay 2008).

- Mikroglia

Mikroglialar fagositik hücrelerdir. Merkezi sinir sisteminde sayıları çok olmamakla birlikte hem ak hem de boz madde de yer alır. Dejeneratif hücre parçacıklarını, atık ürünleri ve patojenleri fagositoz ile ortadan kaldırır. Mikroglia, embriyogeneze vitellüs kesesi kökenli myeloid öncüllerden gelişir. Mikroglia hücreleri kan damarlarıyla birlikte merkezi sinir sistemine girer. Mikroglia

hücresinin gövdesi küçük ve silindirik bir yapı gösterir. Bu gövdeye yerleşmiş oval bir çekirdeği vardır (Akay 2008).

- Ependim Hücreleri

Ependim hücreleri merkezi sinir sisteminin beyin omurilik sıvısı ile dolu olan boşluklarını döşer. Kübiğimsi-silindirik hücreler olan ependim hücreleri, beyin omurilik sıvısının taşınmasından sorumludur. Apikal yüzeyinde siller ve mikrovilluslar bulunur. Sahip oldukları apikal silleri aracılığıyla beyin omurilik sıvısını harekete geçirirken, mikrovilluslar da bu sıvının geri emilmesini sağlar (Akay 2008).

- Schwann hücreleri

Periferal sinirlerin aksonlarını çevreleyen myelin kılıfı oluşturur. Schwann hücresinin plazmalemması bir akson boyunca uzandıktan sonra, aksonun etrafını sarar ve myelin kılıfına farklılaşır. Schwann hücreleri aksonları yaklaşık 1 mm'lik bir mesafede çevreler. Ardışık Schwann hücrelerinin uçları, myelin kılıfının kesintiye uğradığı Ranvier düğümünü oluşturur. Schwann hücresinin sitoplazması schwann kılıfını şekillendirirken, dış yüzeyi bazal laminadan oluşur (Liebich 2023).

- Uydu Hücresi (Satellit)

Çevresel gangliyonlardaki nöronların perikaryonları etrafında bulunan küçük kübik hücrelere uydu hücreleri denir. Gangliyonlardaki perikaryonlar etrafında metabolik alışveriş için bir ortam oluşturmaları yanında, elektriksel izolasyon sağlayarak kontrollü bir mikro çevre oluşturlar. Böylece, uydu hücrelerinin işlevsel rolü miyelin oluşturma hariç Schwann hücreleri ile aynıdır (Akay 2008).

Nöroenez

Uzun yıllar boyunca, nöroenezin yalnızca doğum öncesi dönemde gerçekleştiği ve yetişkin beyinde yeni nöron üretiminin mümkün olmadığı düşünülmüştür. Ancak günümüzdeki araştırmalar, bazı beyin bölgelerinde yaşam boyu nöron üretiminin sürdüğüne dair çalışmalar bulunmaktadır. Sinir sistemi kök hücrelerinden nöronların oluşum sürecini içeren nöroenezisin (Dobbing 1970) özellikle hipokampüsteki dentat girusun subgranüler bölgesi ve lateral ventriküllerin subventriküler bölgesinde gözlemlendiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Zhao ve ark 2008). Nöral kök hücreler, embriyonik gelişim sırasında, merkezi sinir sisteminin temel bileşenlerinden biri olan olgun nöronları oluşturacak şekilde çoğalır, göç eder ve farklılaşır (Kempermann 2015). Bu hücreler, sadece yeni nöronları değil aynı zamanda astrositler ve oligodendrositleri de üretebilme yeteneğine sahiptir (Carleton ve ark 2003). Araştırmalara göre, yetişkin insan hipokampüsünde her gün yaklaşık 700 yeni nöron oluştuğu tahmin edilmektedir. Ancak bu yeni hücrelerin beyin işlevleri üzerinde kesin etkileri hala tartışmalı bir konudur (Spalding ve ark 2013).

Tarihsel Bakış

Sinir hücrelerinin hasar gördüğünde yenilenemeyeceği düşüncesi uzun süre bilim dünyasında kabul gördü. Ancak, 20. yüzyılın ikinci yarısında yapılan araştırmalar, bu görüşe meydan okuyarak nöroenezin yaşam boyu devam edebileceğine dair bilgiler sunuldu. 1962 yılında Joseph Altman erişkin beyinlerde yeni nöronların oluştuğunu gösteren ilk bilimsel kanıtları sundu. 1969'da ise, yeni doğan hücrelerin belirli yolları takip ederek göç ettiğini ortaya koyarak rostral migrasyon akımını tamamladı. Altman, çalışmalarında yetişkin sıçanlara bölünen hücrelerin DNA'sına dahil olan radyoaktif bir etiket enjekte etti. Daha sonra yapılan analizlerde, bu etiketin yeni oluşan hücrelerde yer aldığı ve bunların aslında

nöronlar olduğu belirlendi. Ancak, dönemin teknolojik sınırlamaları ve beynin sabit bir devre sistemi olduğu yönündeki yaygın inanış nedeniyle bu bulgular başlangıçta yeterince ilgi görmedi (Altman 1962). 1980’lerde Fernando Nottebohm, Altman’ın yaklaşımını kullanarak kuş beyinlerinde yeni hücrelerin oluşumunu inceledi. Yaptığı deneylerde, bu hücrelerin yalnızca yeni doğmuş olmakla kalmayıp aynı zamanda elektriksel sinyalleri iletebildikleri gösterdi. Bu da onların fonksiyonel nöronlar olduğunu kanıtladı (Kumar ve ark 2019). Erişkin nörojenine dair kesin kanıtlar ancak 1990’lı yıllarda gelişen yeni etiketleme ve görüntüleme teknikleriyle kabul görmeye başladı. Araştırmacılar, yetişkin fare beyinlerinde kök hücreler keşfetti ve bu hücrelerin yeni nöronlara dönüşebildiğini gösterdi. Böylece, yetişkin beyinde nörojenin varlığı kesinleşti ve bu süreç öğrenme, hafıza ve sinir sisteminin yenilenmesi açısından büyük bir araştırma haline geldi (Cooper-Kuhn ve Kuhn 2002). 1996 yılında sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalar, nörojenin sürecinin yaş ilerledikçe belirgin şekilde yavaşladığını ancak tamamen durmadığını ortaya koydu. 1998 yılına gelindiğinde ise bilim insanları, ilk kez yetişkin insan beyinde de nörojenin gerçekleştiğini kanıtlamayı başardılar (Eriksson ve ark 1998). Bu keşif, nörojenin yalnızca varlığını ortaya koymakla kalmayıp aynı zamanda işlevsel nöronların üretildiğini de gösterdi. Bu durum, bilim insanlarını nörojenin bilişsel süreçlerde nasıl bir rol oynadığı, zihinsel sağlık üzerinde etkileri ve yaşlanma sürecinde nörojenin artırılıp arttırılmayacağı gibi sorunlara yönlendirdi (Eriksson ve ark 1998). 2005 yılında yapılan bir araştırma, fiziksel aktivitenin nörojenin üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösterdi. Yaşlı fareler üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada, düzenli egzersiz yapan farelerin, hareketsiz kalanlara kıyasla daha yüksek nörojenin seviyelerine sahip olduğu gözlemlendi. Ayrıca, egzersiz yapan farelerin mekansal öğrenme testlerinde genç farelerle benzer performans sergilediği belirlendi (Murciano ve ark 2002). 2011

yılında Sanai ve arkadaşları, beyinde rostral göç akımının keşfini bildirmiş ve bunun, insanda koku nörogenezi ile ilişkili olabileceğini önermiştir. Bu süreç, insan beyninden alınan postmortem dokularda da gösterilmiştir. Rostral göç akımı, öncü nöron hücrelerinin subventriküler bölgeden nöral epitelyuma taşınmasını sağlar. Rostral göç akımı, yavru ve fetal hayvanlarda belirgin bir şekilde gözlenirken, yetişkin insan beyinde varlığı hala tartışmalıdır. Başka bir çalışmada, insan striatumunda postmortem örneklerde nörogenez gözlemlenmiş; yeni oluşan internöronların neokortekse göç ettiği ve genomik DNA'daki nükleer bomba testlerinden kaynaklanan radyoaktif karbon (C14) konsantrasyonlarıyla ölçüm yapıldığı bildirilmiştir. Ancak bu sonuçların desteklenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Kumar ve ark 2019). 1962'de Joseph Altman'ın yetişkin beyinde nörogenez olabileceğini öne sürmesinden bu yana, gelişen teknolojiler sayesinde bu sürecin mekanizmaları daha ayrıntılı bir şekilde araştırılmıştır. Günümüzde bilim insanları, yaşlanmaya bağlı bilişsel gerilemeyi önlemek ve zihinsel sağlığı korumak için nörogenez sürecini destekleyecek yeni stratejiler geliştirmeye devam etmektedir (Kumar ve ark 2019).

Nörogenezin Gerçekleştiği Bölgeler

Beyinde yeni nöronların oluşum süreci olan nörogenez, çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Yetişkin bireylerde nörogenez açısından iki temel bölge bulunmaktadır: Bunlardan biri lateral ventriküllere yakın olan subventriküler bölge diğeri ise hipokampusun subgranüler zonu olarak adlandırılan bölgedir. Günümüzde yapılan araştırmalar, beslenme düzeni ve enerji dengesi gibi çevresel unsurların hipotalamus aracılığıyla nörogenezi düzenleyebildiğini ortaya koymaktadır (Recabal ve ark 2017). Genel olarak, nöronların yaşam boyunca üretildiği bilinmektedir. Ancak, bazı özel durumlarda (örneğin, uzun süreli açlık gibi) bu süreç

yalnızca belirli koşullarda ortaya çıkabilmektedir (Cameron ve Mckay 2001).

Subventriküler Bölge

Subventriküler bölge, beynin yan boşluklarının iç duvarında yer alan ve yeni hücre üretme kapasitesine sahip bir bölgedir. Bu bölgede yer alan kök hücreler, ventrikülleri döşeyen ependimal hücreler ile doğrudan temas halindedir. Bu kök hücrelerin astrositlere birçok ortak özellikleri bulunmaktadır. Örneğin bu hücreler GFAP (Glial Fibriler Asidik Protein) adındaki bir proteini taşır. Ayrıca, PSA-NCAM adlı bir hücre adezyon molekülünü ifade eden proteinleri üretirler. Bu molekül, hücrelerin birbirine tutunmasını ve sinir sistemi içindeki hareketlerini kolaylaştırır (Lim ve Alvarez-Buylla 2016). Yetişkin bir fare beyinde, bu bölgede günlük olarak 50.000 nöron üretilmektedir (Winner ve ark 2002). Bu hücrelerin yalnızca %40'ı olfaktör bulbusa ulaşabilmektedir. Beyinde farklı bölgeler arasındaki nöron göçü, yaklaşık 30 mikrometre/saniye hızla gerçekleşmektedir (Doetsch ve Alvarez-Buylla 1996). Subventriküler bölgeden doğan yeni nöronlar, öncelikle radyal migrasyon ile ilerler ve 5–10 gün içinde tanjansiyel göç ile daha ileri bölgelere ulaşır. (Hatanaka ve ark 2016). Yapılan bazı çalışmalarda, Subventriküler bölgeden çıkan genç nöronların PSA-NCAM eksprese ettiği ve rostral migrasyon yolu boyunca organize bir şekilde ilerlediği gösterilmiştir (Bonfanti ve Theodosis 1994, Chazal ve ark 2000). Nöronlar, olfaktör bulbusa vardıklarında, özel katmanlara yerleşerek nihai farklılaşmalarını tamamlarlar (Sun ve ark 2010). Astrositlerin bu süreçte önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Rostral migrasyon boyunca ilerleyen astrositler, öncül hücrelerin olgunlaşmasını desteklemekte ve bazı hücrelerin granül hücreleri (%95) ve periglomerüler hücreler (%5) olarak farklılaşmasına yardımcı olmaktadır (Lois ve Alvarez-Buylla 1994).

Hücre Tipi ve Fonksiyonları

Rostral Migrasyon sisteminde üç temel hücre grubu bulunmaktadır:

- Tip A Hücreleri: Sitoplazmalarında bol miktarda ribozom ve mikrotübül içeren, göç sürecinde aktif rol alan hücrelerdir (Codega ve ark 2014).
- Tip B hücreleri: Embriyonik dönemdeki radyal glial hücrelerden türeyen ve asimetrik bölünme ile yeni öncül hücreler oluşturan hücrelerdir (Kheirbek 2015).
- Tip C hücreleri: Bölünme hızları yüksek olan ve nöroblastları oluşturan kısa ömürlü öncül hücrelerdir (Alvarez-Buylla ve ark 1998, García-Verdugo ve ark 1998).

Bu hücrelerin oluşturduğu dinamik sistem, nörogenez sürecinin devamlılığını sağlamaktadır. Özellikle, Tip B hücreleri bölünerek hem yeni tip B hücrelerini hem de proliferatif Tip C hücrelerini oluştururlar. Subventriküler bölge'deki nöral kök hücre havuzunun korunmasında kritik rol oynamaktadır (Alvarez-Buylla ve ark 1998, García-Verdugo ve ark 1998). Tip B1 hücrelerinin apikal yüzeyinde birincil bir silyum bulunur. Bu apikal yüzeyler, çok sayıda silli ependimal hücreden oluşan bir "yelken" in merkezinde bulunur. Tip B1 hücrelerinin yapısı ve mekânsal düzenlenmesine göre üç alt bölgeye ayrılabilir: Bölge 1, tip B1 hücrelerinin apikal uzantısını ve ependimal hücrelerinin gövdesini içerir; bölge 2, tip C ve A hücreleriyle temas halinde olan çoğu tip B1 hücresinin hücre gövdesini içerir ve bölge 3, kan damarlarında uç ayakları olan B1 hücresinin bazal uzantısını içerir (Kriegstein ve Alvarez-Buylla 2009). Tip C hücreleri, göç eden sinir hücreleri olan tip A hücrelerini oluşturur (Kriegstein ve Alvarez-Buylla 2009). Beyinde, subventriküler ve subgranüler bölgede yer alan Tip C ve Tip A

hücreleri, mikrotübüllerle ilişkili doublecortin proteinin seviyelerine bakılarak ayırt edilebilir (Zhang ve Jiao 2015). Doublecortin proteini aynı zamanda sinir hücresi oluşum sürecinin bir belirteci olarak değerlendirilebilir. Tip A hücreleri, zar yapıları sayesinde belirli bir düzen içinde sıralanarak göç yolları oluşturur (Jankovski ve Sotelo 1996). Bu süreçte Tip B hücreleri, Tip A hücrelerini çevreleyerek destekleyici bir ortam sağlar. Rostral migrasyon sisteminde yer alan bu hücreler, belirli bir dizilim içinde taşınır (Tavazoie ve ark 2008). Hücrelerin zincir halinde ilerlemesi, çok sayıda sinir öncülünün uygun bölgelere ulaşmasını mümkün kılar. Göç eden nöroblast hücreleri, çevrede bulunan ve parankim tarafından salınan tenascin-R gibi ekstrasellüler matriks proteinleriyle izole edilmiş bir ortamda hareket eder (Chiquet-Ehrismann ve Tucker 2011). Rostral migrasyon sistemini çevreleyen tip B hücreleri, nöroblastların beyin parankiminden ayrılmasını sağlayarak hareket etmeleri için uygun bir ortam oluşturur (O'Rourke ve ark 1995). Bu yapılar, mikroglia hücreleri ve kılcal damarların yüzeyindeki endotelial hücreler ile etkileşime girer (Dennie ve ark 2016). Kan damarlarının bazal laminası ve astrositler, bu süreci destekleyen bağlantılar sağlar (Dennie ve ark 2016). Göç eden nöroblastlar, gittikleri bölgede farklılaşarak yeni nöronlar oluşturur ve mevcut sinir ağına entegre olur. Ancak, duyuşal girdilerle uyumlu olmayan nöroblastlar uzun süre hayatta kalmayı başaramazlar (Simard ve ark 2003). Yapılan çalışmalar, nöron oluşumunu düzenleyen morfogenetik proteinlerin (Bone morphogenetic protein, BMP) etkinliğini Noggin proteinin baskıladığını ortaya koymuştur (Choe ve ark 2016). BMP, astrogenezi teşvik ederken, nörogenezi engelleyici bir rol oynar. Ependimal hücreler tarafından üretilen Noggin'in, sinir kök hücrelerinin korunmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (Garzón-Muvdi ve Quiñones-Hinojosa 2010). Bu etkileşimler sayesinde nörogenezin devamlılığı astrositlerin salgıladığı sinyaller aracılığıyla desteklenmektedir (Cole ve ark 2016).

Yetişkin bir fare beyininde, bu bölgede günlük olarak 50.000 nöron üretilmektedir (Winner ve ark 2002). Bu hücrelerin yalnızca %40'ı olfaktör bulbusa ulaşabilmektedir. Beyinde farklı bölgeler arasındaki nöron göçü, yaklaşık 20–100 µm/saat hızla gerçekleşmektedir (Doetsch ve Alvarez-Buylla 1996). Subventriküler bölgeden doğan yeni nöronlar, öncelikle radyal migrasyon ile ilerler ve 5-10 gün içinde tanjansiyel göç ile daha ileri bölgelere ulaşır (Hatanaka ve ark 2016). Yapılan bazı çalışmalarda, Subventriküler bölgeden çıkan genç nöronların PSA-NCAM eksprese ettiği ve rostral migrasyon yolu boyunca organize bir şekilde ilerlediği gösterilmiştir (Bonfanti ve Theodosis 1994, Chazal ve ark 2000). Nöronlar, olfaktör bulbusa vardıklarında, özel katmanlara yerleşerek nihai farklılaşmalarını tamamlarlar (Sun ve ark 2010). Astrositlerin bu süreçte önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Rostral migrasyon boyunca ilerleyen astrositler, öncül hücrelerin olgunlaşmasını desteklemekte ve bazı hücrelerin granül hücreleri (%95) ve periglomerüler hücreler (%5) olarak farklılaşmasına yardımcı olmaktadır (Lois ve Alvarez-Buylla 1994).

Subgranüler Bölge

Yetişkin beyininde sinir hücresi üretiminin gerçekleştiği bir diğer önemli alan, subgranüler bölgedir (Riquelme ve ark 2008). Subgranüler bölge, hipokampus hilumuyla dentat girus arasında uzanır. Beynin bu bölgesinde tıpkı subventriküler bölgede olduğu gibi yeni nöronların primer prekürsörlerini tip B hücreleri oluşturur (Ihrle ve Alvarez-Buylla 2008). Erişkin hipokampal nörogenez sadece bir tip nöron üretir: dentat girustaki granül hücreleri. Bugüne kadar, fizyolojik koşullar altında diğer nöronal hücre tiplerinin üretilebileceğine dair kesin bir kanıt yoktur, ancak henüz doğrulanmamış bazı iddialar ortaya atılmıştır (Rietze ve ark 2000). Granül hücreleri, dentat girusun uyarıcı ana nöronlarıdır ve aksonları dentat girusu CA3'e bağlayan yosunsu lif yolunu oluşturan dentat girusta yeni uyarıcı granül hücreleri üretir. Astrositik özelliklere

sahip, nöral kök hücre belirteçlerini ifade eden ve nadiren bölünen radyal glia benzeri öncül hücrelerden (tip 1 hücreler) kaynaklanır. Önce glial (tip 2a) ve sonra nöronal (tip 2b) fenotipe sahip ara progenitör hücrelere yol açarlar. Göç eden nöroblast benzeri bir aşamadan (tip 3) geçerek, yeni doğan, soy-bağılı hücreler hücre döngüsünden çıkar ve olgunlaşma aşamasına girer, bu aşamada dendritlerini moleküler katmana ve aksonlarını CA3'e uzatırlar (Kempermann ve ark 2015). Öğrenme ve hafıza süreçlerinde etkili olan hipokampal CA3 bölgesine ulaşan bu hücreler, mossy fibriller adı verilen aksonal uzantılar oluşturarak sinir ağına bağlanır (Abbott ve Nigussie 2020). Hipokampusta yeni üretilen nöronların var olan sinir devrelerine entegre olduğu bilinmektedir (Laplagne ve ark 2006). Subgranüler bölge'deki astrositler, SVZ'deki sinir kök hücrelerinden farklı olarak PSA-NCAM ekspresyonu gerçekleştirmez. Hipokampusta nörogenez süreci, yaş, stres ve çevresel faktörlerden etkilenebilir (Navarro-Sanchis ve ark 2017). Öte yandan, korteks, omurilik ve beyincikte bulunan astrositlerin, doğum sonrası erken dönemde nörojenik özellikler sergilediği deneylerle gösterilmiştir (Kazanis 2012). İnsan beyinde bazı bölgelerde nörogenez devam ederken, omurilikte gliojenik süreçlerin baskın olduğu tespit edilmiştir (Rusznák ve ark 2016). Subventriküler bölge'de oligodendrosit transkripsiyon faktörü 2 gibi belirgin genlerin, nörogenez ve gliogenez süreçlerinde önemli bir role sahip olduğu ortaya konmuştur. Oligodendrosit transkripsiyon faktörü 2'nin, nörogenezin sona erdiği bölgelerde aktifleşerek glial hücre farklılaşmasını yönlendirdiği gösterilmiştir (Lu ve ark 2001).

Nörogenez Sürecinin Aşamaları:

Nörogenezis, temelde dört temel aşamayı oluşturmaktadır. Bunlar sessiz yetişkin nöral kök hücrelerin (NSC'ler) gelişimi ve proliferasyonu, özelleşmiş hücre tipine dönüşümü, olgunlaşmamış öncül nöronların diferansiye olabilme, matürasyon ve hayatlarını

sürdürmeleri ile beyin dokusuna entegrasyonudur (Liu ve Song 2016).

Nöral kök hücrelerin çoğalması

Bu evrede, merkezi sinir sistemi içerisinde yer alan ve kendini yenileme kapasitesine sahip nöral kök hücreler mitotik olarak bölünerek sayıca artar. Bu çoğalma, ilerleyen aşamalarda farklılaşma gösterecek öncü hücrelerin temel kaynağını oluşturur.

Ön hücrelerin farklılaşması

Proliferatif hücreler, belirli sinir hücresi alt tiplerine (örneğin; nöron, astrosit, oligodendrosit) yönelerek fenotipik özellikler kazanır. 1 hafta sürer. Bu süreç, hücrelerin işlevsel birer sinir hücresine dönüşümünü sağlar.

Yeni nöronların hedef bölgelere göçü

Farklılaşan nöronlar, nörogenezisin gerçekleştiği mikrobölgelerden (örneğin; subgranüler zon) işlev görecekları spesifik beyin bölgelerine yönlendirilir. Hücrelerin bu göçü, gelişimsel sinir plastisitesi ve devre organizasyonu açısından kritiktir. 2-3 hafta arası sürer.

İşlev kazanmaları ve ağlara entegrasyonu

Göç eden nöronlar olgunlaşarak akson ve dendrit uzantılarını geliştirir, ardından çevrelerindeki mevcut sinaptik ağlarla bağlantı kurar. CA3 bölgesine entegre olur. Bu entegrasyon süreci sonucunda yeni nöronlar sinir iletimi bilişsel işlevler açısından aktif hale gelir. Yaklaşık 4 hafta sürer.

Nörogenezin Hafıza ve Öğrenme Üzerine Etkileri

Nörogenez, sinir hücrelerinin yenilenmesi ve yeni bağlantılar kurması sayesinde organizmaların çevresel koşullara uyum sağlamasında kritik bir rol oynar. Yaşam boyu süren öğrenme

süreçleri ve bellek kapasitesi, nöroenezin etkisi altındadır. Ancak, yaş ilerledikçe bu süreç yavaşlar ve sinir hücrelerinin onarım mekanizmaları zayıflar. Bu durumun bir istisnası, insanlarda yaklaşık 2 yaş civarında ortaya çıkan ve “Beyin Büyüme Atılımı” olarak adlandırılan yoğun gelişim dönemidir. Bu evrede sinir sisteminin yapısal ve işlevsel olgunlaşması hız kazanır ve yaklaşık 2 yaşına kadar sürer. Sinir ağlarının gelişimi, aksonal uzamalar, sinaps oluşumu, glia hücrelerinin artışı, myelinleşme süreçleri ve nöratransmitter sistemlerinin olgunlaşması bu dönemde hızla ilerler (Burns 1984).

Nöroenez Etkileyen Faktörler

Olumlu Faktörler

- Egzersiz

Fiziksel aktivite, örneğin hayvan modellerinde gönüllü tekerlekli koşu, öncül hücre çoğalması ve nöroenez üzerinde akut bir yukarı-düzenleyici etkiye sahiptir, ancak bu etki egzersizin devam etmesiyle azalır. Bu aktivite yaşlı hayvanlarda sadece akut olarak nöroenez teşvik etmekle kalmamıştır. Daha uzun süreler boyunca uygulandığında, kemirgenlerde yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan hipokampüsteki öncü hücre proliferasyonunda yaşa bağlı dramatik azalmayı da önlemiştir (Kronenberg ve ark 2006). Sonuç olarak öğrenme ve hafıza, düzenli fiziksel aktivite ve daha yüksek düzeyde yetişkin nöroenez ile birlikte bilişsel işlevi koruyarak başarılı yaşlanmayı teşvik ettiği öne sürülebilir. Tersine, karmaşık ve yeni durumları öğrenmede yaşa bağlı olarak artan zorluklar, kısmen yetişkin nöroenezinin tükenmesinden kaynaklanıyor olabilir (Klempin ve Kempermann 2007). Fiziksel aktivitenin ve bilişsel eğitimin, beyin kan dolaşımı ile hafıza üzerindeki etkilerini inceleyen araştırmalarda, katılımcılar iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada, katılımcılar 12 hafta boyunca, haftada üç saat olacak şekilde eğitim almıştır. Birinci grup fiziksel egzersiz

yaparken, ikinci grup ise bilişsel eğitim programına dahil edilmiştir. Çalışmanın başında, süreç boyunca ve sonunda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile fizyolojik ölçümler gerçekleştirilmiştir. Bilişsel eğitim alan grupta, beyin fonksiyonlarında iyileşme ve beyin kan akışında artış gözlenirken, fiziksel egzersiz yapan grupta hafıza gelişiminin daha belirgin olduğu rapor edilmiştir. Sonuçlar, her iki eğitimin de faydalı olduğunu, ancak fiziksel ve bilişsel eğitimin birlikte uygulanmasının daha olumlu etkiler yaratabileceğini ortaya koymuştur (Chapman ve ark 2016). Ayrıca, uzun süreli egzersiz yapmanın bilişsel işlevleri geliştirdiği belirlenmiştir. Örneğin, 6 ay boyunca düzenli olarak koşu bandında yürüyüş ve aerobik egzersizler yapan bireylerde, özellikle bilişsel gerileme yaşayan kişilerde bilişsel işlevlerin iyileştiği gözlemlenmiştir (Heath ve ark 2016). Ayrıca Alzheimer hastalığı olmak üzere demans hastalığının ortaya çıkmasının ve ilerlemesinin riskini azalttığı da bilinmektedir (Laurin ve ark 2001).

Olumsuz Faktörler

- Yaşlanma

Yaşlanma ile birlikte beyin hücrelerinin sayısı ve sinir iletimi azalır. Bu durum, bilişsel işlevlerde yavaşlamaya, hafıza kaybına ve reaksiyon sürelerinde uzamaya yol açar. Alzheimer hastalığı ve demans gibi nörodejeneratif hastalıkların riski de artar. Beyin hacmi yaşla birlikte azalır ve nöronal kayıplar meydana gelir. Sinir iletiminin yavaşlaması ve reflekslerin zayıflaması da yaşlı bireylerde sıkça gözlenen nörolojik değişiklikler arasındadır (Weaver ve ark 2004).

- Stres

Yaşlanmanın yanı sıra, hipokampal nörojenezi olumsuz yönde düzenleyen bir diğer dışsal faktör de strestir (Dhanabalan ve ark 2018).

- Alkol

Kronik alkol kullanımının hipokampüste yol açtığı nörodejenerasyon ve hacim kaybı, bilişsel işlevlerde bozulmalara zemin hazırlayabilir. Alkolün doğrudan nöron ölümüne neden olduğuna dair kesin kanıtlar henüz olmasa da, mevcut bulgular nöroenez sürecinin alkolden olumsuz etkilendiğini işaret etmektedir. Bir araştırmaya göre, alkol bağımlarının dentat girus bölgesinde, normal bireylere kıyasla daha az sayıda kök/öncü hücre ve olgunlaşmamış nöron tespit edilmiştir. Bu durum, alkolün hipokampal nöroenezini baskıladığını düşündürmektedir. Elde edilen sonuçlar, uzun süreli alkolizmin neden olduğu nöroenezdeki aksaklıkların, hipokampusu dentat girus bölgesindeki granül hücrelerinin kaybıyla da ilişkili olabileceğini göstermektedir (Dhanabalan ve ark 2018).

Sonuç ve Tartışma

İnsan beyni de dahil olmak üzere yetişkin memeli beyinde nöroenezin keşfi, beyin sınırlı rejeneratif kapasitesi olduğu yönündeki yaygın inancı karşı durduğu için çok dikkat çekmiştir. Yetişkin hipokampal nöroenez, hayvanın genetik yapısı, hayvanın yaşı, yaşadığı ortam gibi birçok faktörden etkilenebilir. Yeni doğan nöronların sayısı, hayatta kalma, farklılaşma ve hatta katman seviyelerinde düzenlenir.

Erişkinlerde nöroenezin öğrenme ve hafıza oluşumuna etki mekanizmasını anlamak ve nöroenezini etkileyen faktörleri araştırmak yeni klinik kognitif güçlendiriciler geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Yetişkin insanlarda nöroenezin mekanizmasının tam olarak anlaşılması ve yetişkinlerde nöroenezini tetikleyecek mekanizmaların çözülmesi Parkinson, Alzheimer ve iskemik felçler gibi bir çok hastalığın tedavisinde çığır açacak yeni tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasını sağlayacaktır.

Bunun için yetişkin nörojenesis üzerine yeni çalışmaların yapılması son derece elzemdir.

Kaynakça

Abbott LC, Nigussie F, 2020. Adult neurogenesis in the mammalian dentate gyrus. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 49, 1, 3-16.

Akay MT, 2008. Genel Histoloji, Ankara, Palme yayıncılık.

Altman J, 1962. Are new neurons formed in the brains of adult mammals? *Science*, 135, 3509, 1127-8.

Alvarez-Buylla A, García-Verdugo JM, Mateo AS, Merchant-Larios H, 1998. Primary neural precursors and intermitotic nuclear migration in the ventricular zone of adult canaries. *Journal of Neuroscience*, 18, 3, 1020-37.

Bonfanti L, Theodosis D, 1994. Expression of polysialylated neural cell adhesion molecule by proliferating cells in the subependymal layer of the adult rat, in its rostral extension and in the olfactory bulb. *Neuroscience*, 62, 1, 291-305.

Burns E, 1984. Some effects of malnutrition on synaptic systems: An intergration of morphologic neurochemical and neurophysiologic data. *Current Topics in Research on Synapses*. Alan R Liss, Inc., New York, 2, 59-91.

Cameron HA, McKay RD, 2001. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *Journal of comparative neurology*, 435, 4, 406-17.

Carleton A, Petreanu LT, Lansford R, Alvarez-Buylla A, Lledo P-M, 2003. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nature neuroscience*, 6, 5, 507-18.

Chapman SB, Aslan S, Spence JS, Keebler MW, DeFina LF, Didehbani N, Perez AM, Lu H, D'Esposito M, 2016. Distinct brain and behavioral benefits from cognitive vs. physical training: a

randomized trial in aging adults. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 338.

Chazal G, Durbec P, Jankovski A, Rougon G, Cremer H, 2000. Consequences of neural cell adhesion molecule deficiency on cell migration in the rostral migratory stream of the mouse. *Journal of Neuroscience*, 20, 4, 1446-57.

Chiquet-Ehrismann R, Tucker RP, 2011. Tenascins and the importance of adhesion modulation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3, 5, a004960.

Choe Y, Pleasure SJ, Mira H, 2016. Control of adult neurogenesis by short-range morphogenic-signaling molecules. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8, 3, a018887.

Codega P, Silva-Vargas V, Paul A, Maldonado-Soto AR, DeLeo AM, Pastrana E, Doetsch F, 2014. Prospective identification and purification of quiescent adult neural stem cells from their in vivo niche. *Neuron*, 82, 3, 545-59.

Cole AE, Murray SS, Xiao J, 2016. Bone morphogenetic protein 4 signalling in neural stem and progenitor cells during development and after injury. *Stem cells international*, 2016, 1, 9260592.

Cooper-Kuhn CM, Kuhn HG, 2002. Is it all DNA repair?: methodological considerations for detecting neurogenesis in the adult brain. *Developmental Brain Research*, 134, 1-2, 13-21.

Dennie D, Louboutin J-P, Strayer DS, 2016. Migration of bone marrow progenitor cells in the adult brain of rats and rabbits. *World Journal of Stem Cells*, 8, 4, 136.

Dhanabalan G, Le Maître TW, Bogdanovic N, Alkass K, Druid H, 2018. Hippocampal granule cell loss in human chronic alcohol abusers. *Neurobiology of Disease*, 120, 63-75.

Dobbing J, 1970. Undernutrition and the developing brain: the relevance of animal models to the human problem. *American Journal of Diseases of Children*, 120, 5, 411-5.

Doetsch F, Alvarez-Buylla A, 1996. Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 25, 14895-900.

Erdemci F, Aşır F, Taş F, 2021. Nörobilim Alanında Multidisipliner Yaklaşımlar. Taş F (ed). Ankara, İksad.

Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn A-M, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH, 1998. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature medicine*, 4, 11, 1313-7.

García-Verdugo JM, Doetsch F, Wichterle H, Lim DA, Alvarez-Buylla A, 1998. Architecture and cell types of the adult subventricular zone: in search of the stem cells. *Journal of neurobiology*, 36, 2, 234-48.

Garzón-Muvdi T, Quiñones-Hinojosa A, 2010. Neural stem cell niches and homing: recruitment and integration into functional tissues. *Ilar Journal*, 51, 1, 3-23.

Hatanaka Y, Zhu Y, Torigoe M, Kita Y, Murakami F, 2016. From migration to settlement: the pathways, migration modes and dynamics of neurons in the developing brain. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 92, 1, 1-19.

Heath M, Weiler J, Gregory MA, Gill DP, Petrella RJ, 2016. A six-month cognitive-motor and aerobic exercise program improves executive function in persons with an objective cognitive impairment: a pilot investigation using the antisaccade task. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54, 3, 923-31.

Ihrie RA, Alvarez-Buylla A, 2008. Cells in the astroglial lineage are neural stem cells. *Cell and tissue research*, 331, 179-91.

Jankovski A, Sotelo C, 1996. Subventricular zone-olfactory bulb migratory pathway in the adult mouse: cellular composition and specificity as determined by heterochronic and heterotopic transplantation. *Journal of comparative neurology*, 371, 3, 376-96.

Kazanis I, 2012. Can adult neural stem cells create new brains? Plasticity in the adult mammalian neurogenic niches: realities and expectations in the era of regenerative biology. *The Neuroscientist*, 18, 1, 15-27.

Kempermann G, 2015. Activity dependency and aging in the regulation of adult neurogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7, 11, a018929.

Kempermann G, Song H, Gage FH, 2015. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7, 9, a018812.

Kheirbek MA, 2015. Finding the roots of adult neurogenesis. *Cell*, 161, 7, 1500-2.

Klempin F, Kempermann G, 2007. Adult hippocampal neurogenesis and aging. *European archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257, 271-80.

Kriegstein A, Alvarez-Buylla A, 2009. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annual review of neuroscience*, 32, 1, 149-84.

Kronenberg G, Bick-Sander A, Bunk E, Wolf C, Ehninger D, Kempermann G, 2006. Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus. *Neurobiology of aging*, 27, 10, 1505-13.

Kumar A, Pareek V, Faiq MA, Ghosh SK, Kumari C, 2019. Adult neurogenesis in humans: a review of basic concepts, history, current research, and clinical implications. *Innovations in clinical neuroscience*, 16, 5-6, 30.

Laplagne DA, Espósito MS, Piatti VC, Morgenstern NA, Zhao C, Van Praag H, Gage FH, Schinder AF, 2006. Functional convergence of neurons generated in the developing and adult hippocampus. *PLoS biology*, 4, 12, e409.

Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K, 2001. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Archives of neurology*, 58, 3, 498-504.

Liebich H-G, 2023. Veteriner Histoloji Evcil Memeliler ve Kuşlar, p.

Liu H, Song N, 2016. Molecular mechanism of adult neurogenesis and its association with human brain diseases. *Journal of central nervous system disease*, 8, *JCNSD*. S32204.

Lois C, Alvarez-Buylla A, 1994. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science*, 264, 5162, 1145-8.

Lu QR, Cai L, Rowitch D, Cepko CL, Stiles CD, 2001. Ectopic expression of *Olig1* promotes oligodendrocyte formation and reduces neuronal survival in developing mouse cortex. *Nature neuroscience*, 4, 10, 973-4.

Murciano A, Zamora J, López-Sánchez J, Frade JMa, 2002. Interkinetic nuclear movement may provide spatial clues to the regulation of neurogenesis. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 21, 2, 285-300.

Navarro-Sanchis C, Brock O, Winsky-Sommerer R, Thuret S, 2017. Modulation of adult hippocampal neurogenesis by sleep: impact on mental health. *Frontiers in neural circuits*, 11, 74.

O'Rourke NA, Sullivan DP, Kaznowski CE, Jacobs AA, McConnell SK, 1995. Tangential migration of neurons in the developing cerebral cortex. *Development*, 121, 7, 2165-76.

Recabal A, Caprile T, García-Robles MdA, 2017. Hypothalamic neurogenesis as an adaptive metabolic mechanism. *Frontiers in neuroscience*, 11, 190.

Rietze R, Poulin P, Weiss S, 2000. Mitotically active cells that generate neurons and astrocytes are present in multiple regions of the adult mouse hippocampus. *Journal of Comparative Neurology*, 424, 3, 397-408.

Riquelme PA, Drapeau E, Doetsch F, 2008. Brain micro-ecologies: neural stem cell niches in the adult mammalian brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363, 1489, 123-37.

Rusznák Z, Henskens W, Schofield E, Kim WS, Fu Y, 2016. Adult neurogenesis and gliogenesis: possible mechanisms for neurorestoration. *Experimental neurobiology*, 25, 3, 103.

Simard M, Arcuino G, Takano T, Liu QS, Nedergaard M, 2003. Signaling at the gliovascular interface. *Journal of Neuroscience*, 23, 27, 9254-62.

Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, Boström E, Westerlund I, Vial C, Buchholz BA, 2013. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 153, 6, 1219-27.

Sun W, Kim H, Moon Y, 2010. Control of neuronal migration through rostral migration stream in mice. *Anatomy & cell biology*, 43, 4, 269-79.

Tavazoie M, Van der Veken L, Silva-Vargas V, Louissaint M, Colonna L, Zaidi B, Garcia-Verdugo JM, Doetsch F, 2008. A specialized vascular niche for adult neural stem cells. *Cell stem cell*, 3, 3, 279-88.

Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ, 2004. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7, 8, 847-54.

Winner B, Cooper-Kuhn CM, Aigner R, Winkler J, Kuhn HG, 2002. Long-term survival and cell death of newly generated neurons in the adult rat olfactory bulb. *European Journal of Neuroscience*, 16, 9, 1681-9.

Zhang J, Jiao J, 2015. Molecular biomarkers for embryonic and adult neural stem cell and neurogenesis. *BioMed research international*, 2015, 1, 727542.

Zhao C, Deng W, Gage FH, 2008. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*, 132, 4, 645-60.

HİPOKAMPUSUN FONKSİYONEL HİSTOLOJİSİ VE KLİNİK ÖNEMİ

EMRE TAŞMERTEK³
YASEMİN ÖZNURLU⁴

Giriş

Hipokampus, memelilerin tümünde temporal lobun medialinde yerleşim gösteren ve çoğu türde lateral ventrikülün temporal boynuzuna komşu olan bir yapıdır. Singulat girus, hipotalamus ve amigdala birlikte “Limbik sistem”i oluşturmaktadır. Öğrenme, hafıza konsolidasyonu, mekânsal oryantasyon ve duygusal yanıtların düzenlenmesi gibi önemli görevleri vardır. Beynin filogenetik olarak en eski bileşenlerinden birini temsil eden arşikorteks olarak da adlandırılan hipokampus, hem makroskobik hem de mikroskobik düzeyde kolaylıkla tanımlanabilir ve ayırt edilebilir bir yapıya sahiptir (Johnston ve Amaral 2004).

İnsanda hipokampüse ilişkin ilk tanımlama 1587 yılında Venedikli anatomist Julius Caesar Aranzi tarafından yapılmış,

³Veteriner Hekim, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D., ORCID: 0009-0008-7308-8839

⁴ Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D., ORCID: 0004-0002-6296-3107

“ventriculus lateralis’in cornu temporale’sinin alt kısmına uzanan yükselti” şeklinde tanımlanmıştır. Aranzi bu yapıyı ilk olarak ipek böceğine benzetsede daha sonra bu yapıyı denizatına benzetmiştir. Hippocampus terimi Yunanca kökenli olup hippos (at) ve campus (deniz) sözcüklerinin birleşmesinden meydana gelmektedir. 1732 yılında Danimarkalı anatomist Jacob Winsløw ise hipokampusun dış yüzünü koç boynuzuna benzetmiş ve 10 yıl sonra Parisli cerrah Rene Jacques Croissant de Garengo eski Mısır tanrılarında Amon’un boynuzlarına ithafen “cornu Ammonis” tabirini kullanmıştır (Pearce 2001). Söz konusu yapı 1895’ten beri Nomina Anatomica’da hippocampus olarak adlandırılmış ve güncel literatürde de bu şekilde kabul edilmiştir.

Hipokampusun Embriyolojisi

Hipokampus (Cornu Ammonis – CA alanları, dentat girus ve subikulumdan oluşur), telensefalonun medial duvarından, yani medial palliumdan gelişir. Bu bölge, nöral tüpün ön kısmının (prosensefalon) gelişimi sırasında oluşan dorsal telensefalik vezikülün medial kenarında yer alır.

Erken embriyogeneizde, telensefalon vezikülünün medial duvarı diğer kortikal bölgelere göre daha fazla kalınlaşır. Bu bölge daha sonra hipokampal plak (hipokampal plate) olarak isimlendirilir. Hipokampal plak, nöral progenitör hücrelerden köken almaktadır. Embriyonik gelişimin erken dönemlerinde (insanda yaklaşık 30-40.gün, tavuk embriyosunda 5-6. gün, sıçanda 14-16. gün), nöronal proliferasyon ve radial glia temelli göç süreci başlar. Göç eden nöronlar, hipokampal tabakalanmayı (laminasyon) oluşturur. Böylece hipokampusün üç ana alanı (dentat girus, cornu ammonis ve subikulum) belirginleşmeye başlar. CA alanları piramidal nöronlar tarafından oluşturulur. Bu nöronlar, ventriküler zonun yüzeyine dik doğrultuda göç ederek stratum pyramidale ve stratum oriens katmanlarını meydana getirir. Dentat girus, CA alanlarından

farklı olarak granül hücrelerden oluşmaktadır ve bu hücrelerin nörojenezi doğum sonrası dönemde de devam eder (Humphrey 1967, Altman ve ark 1990, Kier ve ark 1997, Bergqvist ve ark 1998, Eriksson ve ark 1998).

Hipokampusun Anatomisi

Hipokampus beynin temporal lobunun medialinde talamusun üstünde yer alan, C şeklindeki yapısı ile dikkat çeken gri cevher bölümüdür. Limbik sisteme ait bir yapıdır.. İnsanlar ve diğer memelilerde beynin her iki yanında simetrik olarak yer alan iki hipokampus bulunur. İnsanlarda kıvrımlı bir şekle sahip olup anatomik olarak bir denizatını andırırlar. Makroskobik olarak baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç kısma ayrılır (Arıncı 2014). Kemirgenlerde ise hipokampus, neokorteksin hemen altında, büyük ve kaju şeklinde bir yapıdır (Knierim 2015). Hipokampusun ön yüzü geniş ve düz yapıda olup Pes Hippocampi olarak adlandırılır. Ön bölümde pençeyi andıran iki veya üç adet yüzlek çıkıntı bulunur. Bu çıkıntılar ise Digitationes Hippocampi olarak adlandırılır. Alt bölümünde ise bir yarık bulunur bu yarığa sulcus hippocampi denir. Bu yarık uncusta kaybolur.

Hipokampusun Fizyolojisi

Hipokampus öğrenme ve bellek üzerinde görev alan bir yapıdır. Öğrenme ve bellek, insan ve hayvanların kendi yaşamlarını idame ettirebilmelerini ve varoluşsal fonksiyonlarının işleyişini sağlamaları için son derece önemlidir. Öğrenme, canlının deneyimleri sonucunda bilgi, beceri veya davranışlarında kalıcı değişiklikler yapma sürecidir (Keleş ve Çepni 2006). Bellek ise kazanılan bazı bilgilerin kalıcı depolanma işlemi ve bu bilgilerin daha sonrası için yeniden kullanılabilmesi olarak tanımlanır (Ziylan 2001, Widmaier 2019). Fizyolojik olarak bellek açık bellek (deklaratif) ve örtük bellek (non-deklaratif) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Açık bellek genel anlamda bilinç ve farkındalıkla

ilgili olmakla birlikte; canlının bulunduğu ortamları ve yaşadığı olaylarla ilgili nesnel bilgileri içermektedir. Non-deklaratif bellek ile hipokampüs arasında direkt bir ilişki yoktur.

Deklaratif bellek; Epizodik bellek, semantik bellek ve uzamsal bellek olmak üzere üç farklı alt bölüme ayrılır. Semantik bellek, dünyanın en büyük dağının Everest olduğunu bilmek gibi temel gerçekliklerle ilişkilidir. Epizodik bellek ise yaşantılarla, yer ve zamana dayalı bilgilerle ilişkilidir (Karabekiroğlu ve ark 2005). Uzamsal bellek, canlının çevresindeki mekânsal düzenlemeleri algılama, konumları hatırlama ve bu bilgilere dayanarak yön bulma yetisi ile ilişkilidir.

Non-deklaratif bellek; algısal becerilerin ve motor becerilerin gelişiminde rol oynar ve dört alt bölüme ayrılır. Prosedürel bellek striatumla ilişkilidir ve bir kez öğrenildiğinde bilinçsiz ve otomatik hale gelen yetenekleri ve şartlanmış davranışları kapsar. Öncülleme, neokorteks ile ilişkilidir ve önceden öğrenilen nesne ve sözcüklerin ayırt edilmesine katkı sağlar. İlişkisel öğrenme, amigdala ve serebellum ile ilişkilidir, kişiler ve nesneler üzerinden anlam ilişkisi kurulmasına olanak sağlar. Non-asosiyatif öğrenmede ise refleks yolları rol oynamaktadır.

Zamansal olarak bellek, kısa süreli bellek ve uzun süreli bellek olmak üzere ikiye ayrılır. Kısa süreli bellek, yeni bilgilerin saniyelerce ve dakikalarca tutulduğu bellek türüdür. Kısa süreli belleğe gelen bir bilgi tekrar edilmezse veya kodlanıp uzun süreli belleğe aktarılmazsa çok hızlı bir şekilde silinmektedir (Senemoğlu 2007). Uzun süreli bellek, öğrenilen bilgilerin aylar, yıllar hatta ömür boyu muhafaza edilebildiği bellek türüdür. Uzun süreli bellek sekonder ve tersiyer bellek olmak üzere ikiye ayrılır. Sekonder bellek, bilgilerin yıllarca saklanabildiği bellek türüdür, bu bellekte ayrıntılardan ziyade genellemeler ön plandadır. Tersiyer bellek, kapasite sınırı olmayan, depolanan bilgiler arasında güçlü bağlantılar

kuran bellektir. Bu bellekte depolanan bilgiler sözel olarak edinilen bilgiler dışında görsel olarak edinilen bilgileri de kapsar. Bilgilerin tersiyer belleğe aktarımı oldukça zordur ancak aktarıldığında, o bilgiler bir ömür boyu hatırlanabilmektedir (Altmışdört 2013).

Nöromediyatör mekanizmaların öğrenme ve bellek üzerine etkisi oldukça fazladır. Asetilkolin, bilişsel fonksiyonlar üzerinde önemli etkileri olduğu bilinen nörotransmitterlerdendir. Asetilkolin'in öğrenme ve bellek üzerindeki etkileri karmaşıktır. Yapılan çalışmalar da kolinerjik reseptör aktivitesinin epizodik bellek ve uzamsal bellek üzerinde etkin olduğunu ancak prosedürel bellek üzerinde bir etkisinin olmadığını göstermiştir (Linstow ve ark 2007).

Glutamat, santral sinir sisteminde bol miktarda bulunan uyarıcı bir aminoasittir. Öğrenme ve bellek sürecinde önemli etkileri olduğu bildirilmiştir (Fazekas ve ark 2022). Glutamat, nörogenez ve sinaptogenezde rol oynamaktadır. Glutamat eksikliğine bağlı olarak nöronal dejenerasyonlar gelişmektedir ki bu nedenle glutamatın Alzheimer ve Parkinson hastalığı ile bazı epileptik nöbetlerin etiolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir (Rodríguez-Moreno ve Sihra 2011).

Nitrik oksit, endojen sinyal molekülü olarak bilinen ve nitrik oksit sentaz enzimi aracılığıyla sentezlenebilen bir moleküldür. (Brunton ve ark 2018). Nitrik oksit dopamin ve noradrenalinin sinaptik iletiminden de sorumludur. Bu nedenle öğrenme ve bellek üzerine etkisi dolaylı olarak da ortaya çıkmaktadır (Savaş ve ark 2002).

GABA, sentral sinir sisteminde bulunan ana nörotransmitterlerden biridir. Yapılan çalışmalarda öğrenme ve bellek üzerinde önemli etkileri olduğu saptanmıştır (Heaney ve Kinney 2016). GABA, postsinaptik reseptörlere bağlanarak beyinde oluşturduğu inhibisyon etkisi ile epileptojenik aktivite ve hafıza gibi

önemli düzenleyici işlevlere hizmet etmektedir (Tekedereli ve Baydan 2024).

Dopamin, öğrenme ve bellek için önemli modölatörlerden biridir. Hipokampus üzerine etkili olan dopaminerjik nöronlar ödüllendirici öğrenmeyi düzenlemektedir. Dopaminin belleğin silinmesi ile ilgili olduğu bildirilmiştir (Díaz ve ark 2021).

Serotonin, sentral sinir sisteminde yer alan önemli nöromodölatör ve nörotransmitterdir. Aynı zamanda öğrenme ve bellek üzerinde etkili olan monoamin türüdür ve beyin sapında yer alan raphe nükleuslarında bulunan serotonerjik nöronlar tarafından sentezlenmektedir (Tekedereli ve Baydan 2024).

Hipokampusun Histolojisi

Cornu Ammonis'in baş harflerini temsilen "CA" olarak da ifade edilebilen hipokampus, hücre tiplerindeki değişikliklerden dolayı sıçanlarda CA1, CA2 ve CA3 olarak isimlendirilen üç ayrı bölgeden, insanlarda ise CA1, CA2, CA3 ve CA4 gibi dört farklı bölümden oluşmaktadır. Hipokampus histolojik olarak birbiriyle bağlantılı halde olan 7 tabakadan meydana gelir. Hipokampusa ait tabakalar ventriküler yüzeyden başlayarak dışa doğru; (Songur ve ark 2001).

- Alveus katmanı: Alveus tabakası en derinde yer alan tabakadır. Hipokampuse ait piramidal hücre aksonları bu katmanda bulunur. Fimbria ve fornixe uzanan aksonlar alveusdan ilerler.
- Stratum oriens katmanı: Piramidal hücrelerin bazal dentritleri ve internöronların konumlandığı tabakadır. Bu tabakada bulunan nöron aksonlarının çoğu alveus liflerine uzanırken diğer hücre aksonları stratum molekülaireye kadar uzanır.

- Stratum pyramidale katmanı: Bu tabakada büyük piramidal hücreler bulunmaktadır. Buradaki piramidal hücrelerin taban kısmı hipokampusun ventriküler yüzeyine dönük olarak bulunur. Piramidal hücrelerin hem apikal hem de bazal kısımlarından çıkan dentritik uzantıları bulunur. Apikal kısımdan çıkan dentritik uzantılar stratum radiatum, stratum lakunosum ve stratum molekülare tabakalarıyla, bazal kısmından çıkan dentritik uzantılar ise kendinden önceki stratum oriens ve alveus tabakalarıyla ilişki içerisinde.
- Stratum lucidum katmanı: Hipokampusta bulunan en ince tabakalardan biridir ve sadece hipokampusun CA3 bölgesinde bulunur. Hücresel yönden zengindir ve motor tip piramidal hücrelerden oluşur. Hipokampusun CA3 bölgesinde bulunan piramidal hücreler ile dentat gyrusta bulunan granüler hücreler arasında bağlantı sağlayan yosunsu (Mossy) lifler burada da bulunur.
- Stratum radiatum katmanı: Bu katman stratum oriens tabakasıyla benzerlik gösterir. Kommissural ve septal liflere sahip bir tabakadır. Ayrıca bu tabakada Schaffer kollateral lifleri mevcuttur, bu lifler CA3 ve CA2'den CA1'e uzanan liflerdir.
- Stratum lakünozum katmanı: Çok ince bir tabaka olduğundan dolayı bazı araştırmacılar tarafından stratum molekülare ile birlikte anılırlar. Schaffer kollateral lifler bu tabakada da mevcuttur, ayrıca yüzeysel tabakadan entorinal kortekse uzanan perforan lifleride içerebilirler.
- Stratum molekülare katmanı: En yüzeyde bulunan tabakadır. Bu tabakada perforan lifler ve piramidal hücreler bulunur. Farklı araştırmacılar, stratum lakünozum ve molekülareyi tek bir katman olarak

değerlendirip, stratum lakünozum-molekölare olarak isimlendirmişlerdir.

Hipokampusun Klinik Önemi

Yaşlanma ve Stres

Yaşla birlikte ortaya çıkan hastalıklar birçok bilişsel işlev üzerinde ciddi etkilere sahiptir. Ancak normal yaşlanmada dahi bilişsel işlev ve bellek kayıpları meydana gelmektedir. Hipokampusun bellekte merkezi bir rol oynadığı düşünüldüğünden, yaşla birlikte gelen bu bellek hasarının hipokampal bozulmadan kaynaklabileceği olasılığı araştırmacılar tarafından büyük ilgi görmüştür. Hipokampus yüksek miktarda glukokortikoid reseptörleri içerdiği için, diğer beyin bölgelerine nazaran strese daha duyarlıdır (Joëls 2008). Stresle ilgili steroidler hipokampusu, bazı hipokampal nöronların uyarılabilirliğini azaltarak, dentat girusta yeni nöronların oluşumunu engelleyerek ve hipokampusun CA3 bölgesindeki piramidal hücrelerin dendritlerinde atrofiye neden olarak üç farklı şekilde etkilemektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, doğumdan hemen sonra yaşanan stresin hipokampal işlevleri yaşam boyunca kalıcı olarak etkileyebileceği bildirilmiştir (Garcia-Segura 2009).

Nörodejeneratif Hastalıklar

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer; merkezi sinir sisteminde görülen, hafıza kaybı, düşünce değişikliği ve beynin normal fonksiyonlarının bozulmasına neden olan kronik seyreden nörolojik bir hastalıktır. Merkezi sinir sistemindeki kolinerjik ve glutamat iletim sistemlerinde ki eksiklikler hafıza kaybı gibi bilişsel işlev bozukluklarıyla birlikte Alzheimer ile de yakından ilişkili olarak kabul edilmiştir (Chen ve ark 2022). Alzheimer hastalığında hipokampusun CA1, CA2 ve CA3 alanlarındaki piramidal hücrelerin sayısında azalma olduğu

bildirilmiştir (Padurariu ve ark 2012) . Özellikle CA3 ve dentat girusdaki hasarlanmalarda daha önceden yeri bilinen objelerin yerleri değiştirildikten sonra bunların yeni konumlarının algılanmasında problemler meydana geldiği bildirilmiştir (Moser ve ark 2008, Moser ve ark 2015). Bu durum CA1 hasarlarında görülmemiştir.

Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH), orta beynin substantia nigra bölgesinde nöronal Lewy cisimciklerinin bulunması ile karakterize ve dopaminerjik nöron kaybına neden olan bir hastalıktır (Das ve ark 2019). PH hastalarında bilişsel problemler çok sayıda alanda görülebilmekle birlikte, en sık rapor edilenlerden biri epizodik bellek bozukluğudur ve bu bozukluk yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Das ve ark 2019). Epizodik bellek bozukluğu, hastalığın ileri evrelerinde yaygın olarak görülmektedir. Hipokampusun CA2, CA3 ve subikulum bölümleri temel olarak epizodik bellek ile ilişkilidir. PH da bu bölümlerde meydana gelen nörodejenarasyonlar bellek kaybı ile ilişkilendirilmiştir (Das ve ark 2019). Bellek bozuklukları ilerlerse hastalara PH demansı (PHD) tanısı konmaktadır. PH demansının gelişiminde temel itici gücün Lewy cisimciklerinin subkortikal bölgelerden limbik ve kortikal alanlara yayılımı olduğu düşünülmüştür.

Lewy Cisimcikli Demans

Lewy cisimcikli demans (LBD), parkinsonizmden önce, onunla eş zamanlı ya da motor semptomların başlangıcından itibaren 1 yıl içinde ortaya çıkan görsel halüsinasyonlar ve bilişsel dalgalanmalarla karakterize bir hastalıktır. Lewy cisimcikli demans hem nörobiyolojik hem de klinik özellikleri bakımından Parkinson hastalığı demansı ile benzerlik göstermektedir ancak tüm Lewy cisimcikli demans hastalarında parkinsonizm gelişmeyebilir (Walker ve ark 2015).

Psikiyatrik Hastalıklar

Şizofreni

Şizofreni bir dizi belirti ve semptomun birleşiminden meydana gelen ve genellikle erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkan işitsel halüsinasyonlarla kendi gösteren bir hastalıktır. Başlangıçta şizofreninin patofizyolojisi prefrontal kortekse odaklanmış olsa da son 20 yıldır hipokampus de dikkate alınmaktadır. Şizofrenide görülen yeni bilgilerin öğrenilmesinde güçlük epizodik bellek ile ilişkilendirilmiştir (Hawkins ve ark 1997, Rushe ve ark 1999). Hayvan modellerinde neonatal dönemde ventral hipokampal lezyon oluşturulması şizofrenideki bilişsel işlev bozukluklarına benzer bir tabloya yol açtığı bildirilmiştir (Chambers ve ark 1996, Bachevalier ve ark 1999). Şizofreni hipokampal hacimde azalmaya neden olmaktadır.

Depresyon

Depresyon farklı şiddetlerde ortaya çıkan yaygın, sakatlayıcı ve potansiyel olarak ölümcül olan bir bozukluktur (Stringaris 2017). Depresyon, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin disregülasyonunu bozarak hipokampal hasar ve nöronal ölümlere neden olur (Sawyer ve ark 2012).

Epilepsi

Epileptik nöbetler hipokampal alanda hasarlara yol açmaktadır. Nöbetlerin hipokampüsteki nörogenezi etkilediği bildirilmiştir (Anand ve Dhikav 2012, Mazher ve Hassan 2021, Chauhan ve ark 2022). Temporal lob epilepsilerinde sıklıkla hipokampal sklerozis görüldüğü ve hipokampus'un CA1 bölgesinin bu lobu etkileyen epilepsileri tetiklediği düşünülmektedir (Anand ve Dhikav 2012, Mazher ve Hassan 2021, Chauhan ve ark 2022).

Temporal lob epilepsisine sahip hastalar üzerine yapılan çalışmalarda hipokampusun CA1 ve CA4 alanlarının epilepsiden etkilenen ana bölgeler olduğu bununla birlikte CA1 bölgesinde %80'e yakın nöron kaybı olduğu bildirilmiştir (Ono ve ark 2021). CA1 bölgesinde meydana gelen ara nöron ve akson kayıpları neticesinde GABAerjik nöronların inhibisyonunun azaldığı ve bunda epilepsiyi tetiklediği bildirilmiştir (Morin ve ark 1998, Jiang ve ark 2012, Liu ve ark 2014). Yapılan çalışmalarda kalbidin salgısının az salgılanması sonucunda dentat gyrusta bulunan granüler hücrelerin yeterince olgunlaşmadığı bildirilmiştir. Dentat gyrusta meydana gelen bu değişiklik CA3/CA4 bölgelerinde ki nöronal iletimin değişmesine sebep olmaktadır (Takeda ve ark 2014, Tai ve ark 2018). Epilepsi ile ilişkisi olduğu ileri sürülen bir diğer etken BDNF' dir. BDNF merkezi sinir sisteminde nöronların hayatta kalması, gelişmesi ve farklılaşmasından sorumlu nörotrofik faktördür. 2006 yılında yapılan bir çalışmada BDNF ve TrkB protein seviyelerinin CA3 alanında olması gerekenden 2 ile 3 kat kadar arttığı bunun sonucunda da CA3 bölgesinde hipereksitabilite meydana geldiği bildirilmiştir (Dinocourt ve ark 2006).

Metabolik Hastalıklar

Diyabet

Normal glikoz metabolizması ve insülin düzeyi, beynin fonksiyonlarını sağlıklı bir şekilde yerine getirebilmesi için oldukça önemlidir. Bu nedenle glikoz metabolizmasında meydana gelen bozulmaların bilişsel fonksiyonları etkilediği bildirilmiştir (Small ve ark 2000). İnsülin eksikliğinde beynin insülin sinyalizasyonunda azalma meydana geldiği ve bu sebeple insülinin bilişsel problemlere yol açtığı literatürde bildirilmiştir (Jolivald ve ark 2008).

NMDA reseptörleri genel olarak nöronlar tarafından eksprese edildiği ve bu reseptörün aktivasyonunun birçok santral sinir sistemi işlevi için gerekli olduğu bilinmektedir (Traynelis ve

ark 2010). NMDA reseptörleri depresyon, nörotransmitter madde salınımını uyarma ve inhibe etme, hücrelerin sağkalımı veya ölümü gibi olaylarda rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda NMDA reseptörlerinin ekstrasöronal dokularda da mevcut olabileceği gösterilmiştir (Nishikawa ve ark 1982). NMDA reseptörü pankreasın Langerhans adacığındaki hücrelerinde de bulunmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda öğrenme ve NMDA reseptör ilişkisi incelendiğinde, bir ay süren diyabetin bu reseptör kompleksi üzerinde etkisi olmadığı, ancak üç-dört ay kadar süren, uzamış diyabetik hastalarda bu reseptör kompleksinin etkilenmesine bağlı olarak öğrenme ve hafıza eksikliklerine yol açtığı ileri sürülmüştür (Gardoni ve ark 2002, Wisniewski ve ark 2003).

Diyabet hastalığında görülen öğrenme ve hafızadaki bozulmalar sadece diyabetin yapmış olduğu bozukluklardan biri değil aynı zamanda merkezi sinir sisteminde meydana gelen fonksiyonel değişikliklerden de kaynaklandığı bildirilmiştir (Cukierman ve ark 2005). BDNF bir salgı proteini olup beyinde ve perifer kan dolaşımında bulunmaktadır (Binder ve Scharfman 2004). BDNF'nin sahip olduğu mRNA'ların büyük bir kısmı hipokampüste bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda hipokampüse bağlı öğrenme ve hafızadaki problemlerin nörogenezdeki aksaklıklarla ilgili olduğu ve BDNF'in bir hafıza belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (Wang ve ark 2004). Uzun süreli hiperglisemi, hipokampüste insülin sinyal iletim ağını bozar ve hipokampüste glikoz homeostazisinde değişimlere neden olur. (Akarsu ve Dar 2021). Ye ve ark (2011) diyabetin nöronlarda apoptozisi uyardığını aynı zamanda Bax'ın sitoplazmadan mitokondriye geçişini uyardığını bildirmişlerdir. Bax proteini, mitokondriden sitoplazmaya sitokrom-c nin salınımını uyarmaktadır (Ye ve ark 2011). Sitokrom-c'nin mitokondriden sitoplazmaya salınması ile hipokampusun CA1 bölgesindeki piramidal nöronların apoptozisine neden olabileceği ve bunun

sonucu olarak da hipokampusteki nöron sayısında azalma meydana gelebileceği bildirilmiştir (Ye ve ark 2011).

Diğer Hastalıklar

İskemik ve Hipoksik Hasar

İskemik ve hipoksik beyin hasarı, beyin gelişimini bozan öğrenme bozuklukları, epilepsi ve nöbetler gibi çeşitli bozukluklara yol açan nörolojik bir bozukluktur (Fan ve ark 2009). Yapılan çalışmalarda hipokampusun CA1 bölgesindeki piramidal nöronlarının uzun süreli iskemide en çok hasar gören nöronlar olduğu saptanmış ve bu durum bellek bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (Petito ve ark 1987). Kısa süreli iskemilerde dahi hipokampus CA1 bölgesindeki nöronlarının etkilenebildiği bildirilmiştir (Schmidt-Kastner ve Freund 1991).

Travmatik Beyin Hasarı

Travmatik beyin hasarı (TBI), her yaştan bireyi ve dünya genelinde yaklaşık 10 milyon kişiyi etkileyen, ölüm ve sakatlıkların yaygın nedenlerinden biridir (Blennow ve ark 2016). Travmatik beyin hasarından sonra en sık bildirilen bilişsel sorunlardan biri hafıza bozukluklarıdır. Bu bozukluklar hem bellek kodlamasının doğrudan etkilenmesi hem de dikkat ve konsantrasyon gibi ikincil süreçlerin zayıflaması sonucu gelişebilir. Özellikle deklaratif (açık) bellek kayıpları, TBI hastalarının önemli bir kısmında görülmektedir. Bu durumun başlıca nedeni, hipokampusun travmatik hasara karşı yüksek duyarlılığıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında, orta ve ağır TBI hastalarının büyük kısmında hipokampal atrofi saptanmıştır. Bu atrofi, uzun dönemli bellek yetersizliklerinin ve yaşam kalitesindeki düşüşlerin en önemli nedenlerinden biri olarak görülmektedir (Atkins ve ark 2012).

Tümörler

Tümör, hücrelerin normal büyüme ve bölünme kontrol mekanizmalarının bozulması sonucu, anormal ve aşırı hücre çoğalması ile oluşan kitle veya doku artışıdır (Robbins ve ark 2010). Periferik tümörlerin doğrudan hipokampus-bağımlı davranışlar üzerindeki etkisi ve bu etkiye aracılık eden mekanizmalar tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte sistemik inflamasyon, metabolik stres, hormon dengesizlikleri ve nörotrofik faktör düzeylerindeki değişiklikler yoluyla hipokampal yapı ve işlevi önemli ölçüde etkileyebileceği bildirilmiştir. Bu etkiler, genellikle duygudurum değişiklikleri (ör. depresyon benzeri davranışlar) ve bilişsel yetersizlikler (özellikle bellek bozuklukları) şeklinde klinik düzeyde gözlemlenmektedir (Yang ve ark 2014).

Veteriner Hekimlikte Hipokampusun Önemi

Hipokampus, veteriner hekimlikte hem davranışsal nörobilim hem de klinik nöropatoloji açısından merkezi öneme sahip bir yapıdır.

Davranış ve Öğrenme Açısından Önemi

Hipokampus, mekansal bellek, davranış ve öğrenme gibi önemli bilişsel işlevlerle ilişkilendirilen bir yapıdır. Bu işlevler evcil hayvanların çevresine uyum sağlaması, öğrenme süreci ve stres-uyarı sistemleriyle başa çıkması açısından son derece önemlidir. Veteriner hekimlikte davranış ve öğrenme temelde hayvan eğitimleriyle ilişkilendirilmiştir. Özellikle pozitif pekiştirmeye dayalı öğrenme hipokampal nörotransmitter sistemlerini aktive ederek özellikle glutamat ve asetilkolin gibi öğrenme ve bellek üzerine etkisi olan nörotransmitter düzeylerinde artışa yol açar. Buna karşın, stres veya korku durumlarında artan kortizol düzeyleri hipokampüste nöronal plastisiteyi baskılar ve öğrenme performansını düşürebilir (Fazekas ve ark 2022).

Klinik ve Patolojik Açından Önemi

Nörolojik ve Davranışsal Hastalıklar: Veteriner hekimlikte birçok bakteri, parazit ve virüs merkezi sinir sistemini etkileyerek davranışsal ve duygusal değişikliklere yol açabilmektedir.

Toxoplasma Gondii

T. gondii zorunlu hücre içi protozoondur ve yaşam döngüsünü konak hücreler içinde sürdürür (Kochanowsky ve Koshy 2018). Kemirgenler ve insanlar da dahil olmak üzere ara konaklar, kontamine gıdalar veya toprak yoluyla enfekte olurlar. Akut enfeksiyonun ardından parazit, bradizoit formuna dönüşerek kas, retina ve özellikle beyinde kalıcı kistler oluşturur (Alvarado-Esquivel ve ark 2015). Yapılan çalışmalar hem insanlarda hem de hayvan modellerinde *T. gondii*'nin merkezi sinir sistemi üzerinde etkilerinin olduğunu göstermektedir. Kemirgen modellerinde, kronik *T. gondii* enfeksiyonunun davranışsal sonuçları çok daha belirgindir. Enfekte hayvanlarda anksiyete ve depresyon benzeri davranışlar, hiperaktivite, hafıza bozuklukları ve korku/yeniliğe karşı değişmiş tepkiler gözlenmiştir bunlara sitokin üretimi (ör. TNF- α , IFN- γ) ve kan-beyin bariyerinin bozulması gibi nöroenflamatuvar süreçler eşlik etmektedir. Bu parazit kistlerinin özellikle limbik sistem ve kortikal bölgeler üzerinde yoğunlaşması, davranış ve duygu düzenleme bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (Diniz ve ark 2024).

Canine distemper virus (CDV)

Paramyxoviridae familyasına ait Morbillivirus türüdür. CDV özellikle merkezi sinir sistemine tropizm gösterir ve ensefalit, nöbet, davranış değişiklikleri gibi nörolojik belirtilerle karakterizedir (Summers ve Appel 1994). Viral antijenlerin hipokampusun özellikle CA1 ve dentat girus bölgelerinde nöronal dejenerasyona neden olduğu bildirilmiştir (Headley 2004).

Köpek bilişsel bozukluğu (CDS)

İnsanlarda olduğu gibi evcil hayvanlarda da demans benzeri sendromlar görülmektedir. Genellikle 8 yaşın üzerindeki yaşlı köpeklerde ortaya çıkan insanlarda görülen Alzheimer hastalığına çok benzer şekilde hafıza, kafa karışıklığı, kaygı ve oryantasyon bozukluğu ile ilgili sorunlara yol açan nörodejeneratif ve geri dönüşümsüz bir bozukluktur. Klinik olarak bilişsel işlevlerde azalma, günlük rutinlerinde önemli değişiklikler ve davranışlarda oryantasyon bozukluğu, sosyal etkileşimlerde azalma, uyku-uyanma döngülerinde değişiklikler, ev alışkanlıklarının kaybı, zayıf iletişim, artan anksiyete ve aktivite düzeylerinde değişiklikler dahil olmak üzere değişiklikler ile karakterizedir. Histopatolojik olarak CCD'nin en belirgin özelliği, hipokampus ve serebral kortekste β -amiloid (A β) birikimi ile birlikte reaktif astrositoz (GFAP pozitif astrosit artışı) ve nöronal kayıplardır. Köpeklerde demansa yol açan kesin neden henüz bilinmemekle birlikte bu rahatsızlığın yaşanmaya bağlı olarak meydana gelen fiziksel ve kimyasal değişimlerle ilişkili olduğu kabul edilmektedir (Raouf ve ark 2021).

Epilepsi

Kedi ve köpeklerde idiyopatik ya da primer epilepsi genetik yatkınlık dışında altında yatan bir sebep olmadan meydana gelen epilepsi türüdür. İdiopatik epilepsi olgularında hipokampusun CA1 bölgesinde nöronal dejenerasyon ve gliyozis rapor edilmiştir (Rıhtım ve Aslan 2020).

Araştırma ve Deneysel Model Olarak Önemi

Hipokampusun öğrenme ve bellek süreçlerindeki merkezi rolü, onu nörobilim alanında en yoğun araştırılan yapılardan biri haline getirmiştir (Deshmukh ve Knierim, 2012). Ayrıca nörodejeneratif hastalık mekanizmalarının modellenmesi, ilaç toksisitelerinin değerlendirilmesi, beslenme nörobiyolojisi ve yaşlanma araştırmaları gibi geniş bir çalışma alanında hipokampusu deneysel bir referans bölge olarak öne çıkarmaktadır. (Johnston ve

Amaral 2004). Hayvan modelleri, insan yaşlanmasının temel özelliklerini yansıtarak, önleyici veya tedavi edici müdahalelerin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu bağlamda Alzheimer gibi nörolojik hastalıkların patofizyolojik mekanizmalarının araştırılması ve bu hastalığa yönelik tedavi geliştirilmesi amacıyla kemirgen modelleri sıklıkla kullanılmaktadır (Head 2013).

Kaynakça

Akarsu N, Dar KA, 2021. STZ ile Uyarılmış Diyabetik Sıçanlarda Hipokampus ve Öğrenme Üzerine Krokinin Etkileri *İstanbul Ü. Fen Bil. Enst. Doktora Tezi*.

Altman A, Nadel B, Falash Z, Levin N. Somatic Embryogenesis in Celery: Induction, Control and Changes in Polyamines and Proteins. *Progress in Plant Cellular and Molecular Biology: Proceedings of The VIIth International Congress on Plant Tissue and Cell Culture*, Amsterdam, The Netherlands, 24–29 June 1990, 454-9.

Altmışdört G, 2013. Dil Edinimi ve Dil Öğrenimi Olgusuna Beyin ve Dil Gelişimi Açısından Bir Bakış. *Ege Eğitim Dergisi*, 14, 2, 41-62.

Alvarado-Esquivel C, Sánchez-Anguiano LF, Mendoza-Larios A, Hernández-Tinoco J, Pérez-Ochoa JF, Antuna-Salcido EI, Rábago-Sánchez E, Liesenfeld O, 2015. Prevalence of Toxoplasma Gondii Infection in Brain and Heart by Immunohistochemistry in a Hospital-Based Autopsy Series in Durango, Mexico. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 5, 2, 143-9.

Anand KS, Dhikav V, 2012. Hippocampus in Health and Disease: An Overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 15, 4, 239-46.

Arıncı E, 2014. Anatomi 5. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2014, P.

Atkins C, Kang Y, Furones C, Truettner J, Alonso O, Dietrich W, 2012. Postinjury Treatment with Rolipram Increases Hemorrhage after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neuroscience Research*, 90, 9, 1861-71.

Bachevalier J, Alvarado MC, Malkova L, 1999. Memory and Socioemotional Behavior in Monkeys After Hippocampal Damage Incurred in Infancy or in Adulthood. *Biological Psychiatry*, 46, 3, 329-39.

Bergqvist I, Eriksson B, Eriksson M, Holmberg D, 1998. Transgenic Cre Recombinase Expression in Germ Cells and Early Embryogenesis Directs Homogeneous and Ubiquitous Deletion of Loxp-Flanked Gene Segments. *FEBS Letters*, 438, 1-2, 76-80.

Binder DK, Scharfman HE, 2004. Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors (Chur, Switzerland)*, 22, 3, 123.

Blennow K, Brody DL, Kochanek PM, Levin H, Mckee A, Ribbers GM, Yaffe K, Zetterberg H, 2016. Traumatic Brain Injuries. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 1, 1-19.

Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, 2018. *As Bases Farmacológicas Da Terapêutica De Goodman E Gilman-13*, Artmed Editora, P.

Chambers RA, Moore J, Mcevoy JP, Levin ED, 1996. Cognitive Effects of Neonatal Hippocampal Lesions in a Rat Model of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 15, 6, 587-94.

Chauhan P, Philip SE, Chauhan G, Mehra S, 2022. The Anatomical Basis of Seizures.

Chen Z-R, Huang J-B, Yang S-L, Hong F-F, 2022. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules*, 27, 6, 1816.

Cukierman T, Gerstein H, Williamson J, 2005. Cognitive Decline and Dementia in Diabetes—Systematic Overview of Prospective Observational Studies. *Diabetologia*, 48, 2460-9.

Das T, Hwang JJ, Poston KL, 2019. Episodic Recognition Memory and The Hippocampus in Parkinson's Disease: A Review. *Cortex*, 113, 191-209.

Díaz FC, Caffino L, Fumagalli F, 2021. Bidirectional Role of Dopamine in Learning and Memory-Active Forgetting. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 131, 953-63.

Diniz DG, De Oliveira JH, Guerreiro LC, De Menezes GC, De Assis AC, Duarte TQ, Dos Santos IB, Maciel FD, Soares Glds, Araújo SC, 2024. Contrasting Disease Progression, Microglia Reactivity, Tolerance, and Resistance to Toxoplasma Gondii Infection in two Mouse Strains. *Biomedicines*, 12, 7, 1420.

Dinocourt C, Gallagher SE, Thompson SM, 2006. Injury-Induced Axonal Sprouting in The Hippocampus is Initiated by Activation of TRKB Receptors. *European Journal of Neuroscience*, 24, 7, 1857-66.

Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn A-M, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH, 1998. Neurogenesis in the Adult Human Hippocampus. *Nature Medicine*, 4, 11, 1313-7.

Fan X, Heijnen CJ, Van Der Kooij MA, Groenendaal F, Van Bel F, 2009. The Role and Regulation of Hypoxia-Inducible Factor-1 α Expression in Brain Development and Neonatal Hypoxic–Ischemic Brain Injury. *Brain Research Reviews*, 62, 1, 99-108.

Fazekas CL, Szabó A, Török B, Bánrévi K, Correia P, Chaves T, Daumas S, Zelena D, 2022. A New Player in The Hippocampus: A Review on VGLUT3+ Neurons and Their Role in the Regulation of Hippocampal Activity and Behaviour. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 2, 790.

Garcia-Segura LM, 2009. Hormones and Brain Plasticity, Oxford University Press, P.

Gardoni F, Kamal A, Bellone C, Biessels G, Ramakers G, Cattabeni F, Gispen W, Di Luca M, 2002. Effects of Streptozotocin-Diabetes on The Hippocampal NMDA Receptor Complex in Rats. *Journal of Neurochemistry*, 80, 3, 438-47.

Hawkins KA, Sullivan TE, Choi EJ, 1997. Memory Deficits in Schizophrenia: Inadequate Assimilation or True Amnesia? Findings From the Wechsler Memory Scale--Revised. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 22, 3, 169.

Head E, 2013. A Canine Model of Human Aging and Alzheimer's Disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1832, 9, 1384-9.

Headley SA, & Grandi, F., 2004. Neuropathology of Natural Cases of Canine Distemper Virus Infection: Distribution and Cellular Localization of Viral Antigen. *Veterinary Pathology*, 41(1), 1–9.

Heaney CF, Kinney JW, 2016. Role of GABAB Receptors in Learning and Memory and Neurological Disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 63, 1-28.

Humphrey T, 1967. The Development of The Human Hippocampal Fissure. *Journal of Anatomy*, 101, Pt 4, 655.

Jiang M, Zhu J, Liu Y, Yang M, Tian C, Jiang S, Wang Y, Guo H, Wang K, Shu Y, 2012. Enhancement of Asynchronous Release From Fast-Spiking Interneuron in Human and Rat Epileptic Neocortex. *Plos Biology*, 10, 5, E1001324.

Joëls M, 2008. Functional Actions of Corticosteroids in The Hippocampus. *European Journal of Pharmacology*, 583, 2-3, 312-21.

Johnston D, Amaral DG, 2004. Hippocampus. *Oxford University Press*.

Jolival C, Lee C, Beiswenger K, Smith J, Orlov M, Torrance M, Masliah E, 2008. Defective Insulin Signaling Pathway and Increased Glycogen Synthase Kinase-3 Activity in The Brain of Diabetic Mice: Parallels With Alzheimer's Disease and Correction By Insulin. *Journal of Neuroscience Research*, 86, 15, 3265-74.

Karabekiroğlu K, Gımsal A, Berkem M, 2005. Psikiyatrik Bozukluklarda Bellek Sorunları. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 6, 3, 188-96.

Keleş E, Çepni S, 2006. Beyin ve Öğrenme. *Journal of Turkish Science Education*, 3, 2, 66-82.

Kier EL, Kim JH, Fulbright RK, Bronen RA, 1997. Embryology of The Human Fetal Hippocampus: MR Imaging, Anatomy, and Histology. *American Journal of Neuroradiology*, 18, 3, 525-32.

Knierim JJ, 2015. The Hippocampus. *Current Biology*, 25, 23, R1116-R21.

Kochanowsky JA, Koshy AA, 2018. *Toxoplasma Gondii*. *Current Biology*, 28, 14, R770-R1.

Linstow, Roloff E, Harbaran D, Micheau J, Platt B, Riedel G, 2007. Dissociation of Cholinergic Function in Spatial and Procedural Learning in Rats. *Neuroscience*, 146, 3, 875-89.

Liu Y-Q, Yu F, Liu W-H, He X-H, Peng B-W, 2014. Dysfunction of Hippocampal Interneurons in Epilepsy. *Neuroscience Bulletin*, 30, 985-98.

Mazher KM, Hassan RM, 2021. Histological, Histochemical, and Immunohistochemical Studies of Hippocampus in Male New Zealand Rabbits. *The Anatomical Record*, 304, 2, 393-9.

Morin F, Beaulieu C, Lacaille J-C, 1998. Cell-Specific Alterations in Synaptic Properties of Hippocampal CA1 Interneurons After Kainate Treatment. *Journal of Neurophysiology*, 80, 6, 2836-47.

Moser EI, Kropff E, Moser M-B, 2008. Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System. *Annu. Rev. Neurosci.*, 31, 1, 69-89.

Moser M-B, Rowland DC, Moser EI, 2015. Place Cells, Grid Cells, and Memory. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7, 2, A021808.

Nishikawa T, Morita K, Kinjo K, Tsujimoto A, 1982. Stimulation of Catecholamine Release From Isolated Adrenal Glands By Some Amino Acids. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 32, 2, 291-7.

Ono SE, Mader-Joaquim MJ, De Carvalho Neto A, De Paola L, Dos Santos GR, Silvado CES, 2021. Relationship Between Hippocampal Subfields and Verbal and Visual Memory Function in Mesial Temporal Lobe Epilepsy Patients. *Epilepsy Research*, 175, 106700.

Padurariu M, Ciobica A, Mavroudis I, Fotiou D, Baloyannis S, 2012. Hippocampal Neuronal Loss in The CA1 and CA3 Areas of Alzheimer's Disease Patients. *Psychiatria Danubina*, 24, 2., 152-8.

Pearce JM, 2001. Ammon's Horn and The Hippocampus. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71, 3, 351-.

Petito CK, Feldmann E, Pulsinelli WA, Plum F, 1987. Delayed Hippocampal Damage in Humans Following Cardiorespiratory Arrest. *Neurology*, 37, 8, 1281-.

Raouf S, Aağan U, Uzun B, Dalgın D, 2021. The Insidious Disorder Hiding Behind Aging: Canine Cognitive Disorder. *Van Veterinary Journal*, 32, 3, 125-9.

Rıhtım MA, Aslan Ö, 2020. Köpek ve Kedilerde Epilepsi. *Journal of Health Sciences/Sağlık Bilimleri Dergisi*, 29, 3.

Robbins SL, Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, 2010. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Elsevier Saunders, Philadelphia.

Rodríguez-Moreno A, Sihra TS, 2011. Metabotropic Actions of Kainate Receptors in The Control of Glutamate Release in The Hippocampus. *Kainate Receptors: Novel Signaling Insights*, 39-48.

Rushe T, Woodruff P, Murray R, Morris R, 1999. Episodic Memory and Learning in Patients With Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 35, 1, 85-96.

Savaş HA, Herken H, Yürekli M, Uz E, Tutkun H, Zoroğlu SS, Özen ME, Cengiz B, Akyol Ö, 2002. Possible Role of Nitric Oxide and Adrenomedullin in Bipolar Affective Disorder. *Neuropsychobiology*, 45, 2, 57-61.

Sawyer K, Corsentino E, Sachs-Ericsson N, Steffens DC, 2012. Depression, Hippocampal Volume Changes, and Cognitive Decline in A Clinical Sample of Older Depressed Outpatients and Non-Depressed Controls. *Aging & Mental Health*, 16, 6, 753-62.

Schmidt-Kastner R, Freund T, 1991. Selective Vulnerability of The Hippocampus in Brain Ischemia. *Neuroscience*, 40, 3, 599-636.

Senemoğlu N, 2023. Gelişim Öğrenme Ve Öğretim Kuramdan Uygulamaya. 9. Baskı, Anı Yayıncılık, Ankara

Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, Huang S-C, Komo S, Bookheimer SY, Lavretsky H, Miller K, Siddarth P, Rasgon NL, 2000. Cerebral Metabolic and Cognitive Decline in Persons At Genetic Risk For Alzheimer's Disease. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 97, 11, 6037-42.

Songur A, Özen OA, Sarsılmaz M, 2001. Hipokampus. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 21, 5, 427-31.

Stringaris A, (2017). What Is Depression?, Wiley Online Library. 58: 1287-9.

Summers BA, Appel M, 1994. Aspects of Canine Distemper Virus and Measles Virus Encephalomyelitis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 20, 6, 525-34.

Tai X, Bernhardt B, Thom M, Thompson P, Baxendale S, Koepp M, Bernasconi N, 2018. Neurodegenerative Processes in Temporal Lobe Epilepsy With Hippocampal Sclerosis: Clinical, Pathological and Neuroimaging Evidence. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 44, 1, 70-90.

Takeda A, Tamano H, Ogawa T, Takada S, Nakamura M, Fujii H, ando M, 2014. Intracellular Zn²⁺ Signaling in the Dentate Gyrus Is Required For Object Recognition Memory. *Hippocampus*, 24, 11, 1404-12.

Tekedereli ŞÇ, Baydan E, 2024. Kedi ve Köpek Davranış Bozukluklarına Farmakolojik Yaklaşım. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 15, 2, 96-112.

Traynelis SF, Wollmuth LP, Mcbain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R, 2010. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. *Pharmacological Reviews*, 62, 3, 405-96.

Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D, 2015. Lewy Body Dementias. *The Lancet*, 386, 10004, 1683-97.

Wang R, Dineley K, Sweatt J, Zheng H, 2004. Presenilin 1 Familial Alzheimer's Disease Mutation Leads to Defective Associative

Learning and Impaired Adult Neurogenesis. *Neuroscience*, 126, 2, 305-12.

Widmaier, 2019. Vander's Human Physiology 15th Edition, New York, Mac Graw Hill Medical, P. 248-256.

Wisniewski K, Fedosiewicz-Wasiluk Mg, Holy Z, Car H, Grzêda E, 2003. Influence of NMDA, A Potent Agonist of Glutamate Receptors, On Behavioral Activity in 4-Week Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Polish Journal of Pharmacology*, 55, 3, 345-52.

Yang M, Kim J, Kim J-S, Kim S-H, Kim J-C, Kang M-J, Jung U, Shin T, Wang H, Moon C, 2014. Hippocampal Dysfunctions in Tumor-Bearing Mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 36, 147-55.

Ye L, Wang F, Yang R-H, 2011. Diabetes Impairs Learning Performance and Affects The Mitochondrial Function of Hippocampal Pyramidal Neurons. *Brain Research*, 1411, 57-64.

Ziylan Y, 2001. Kontrol Sistemleri Sindirim Ve Boşaltım Fizyolojisi. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Temel Ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.

NÖROİNFLAMATUAR YANITIN DÜZENLENMESİNDE MİKROGLİAL AKTİVASYON

**MEHMET ÖZ⁵
HASAN HÜSEYİN DÖNMEZ⁶**

Giriş

Merkezi sinir sisteminde (MSS) yer alan nöronal popülasyonların süregelen ve geri dönüşümsüz biçimde azalmasıyla seyreden nörodejeneratif hastalıklar, bilişsel süreçlerden davranışsal düzenlemelere ve istemli motor performansa kadar uzanan geniş bir nörofizyolojik yelpazede işlevsel bozulmalara yol açan, klinik açıdan son derece yıkıcı patolojiler olarak tanımlanmaktadır (Lamprey ve ark., 2022). Bu hastalık grubu, yalnızca bireysel düzeyde ağır nörolojik yeti kayıplarına yol açmakla kalmayıp, aynı zamanda sağlık sistemleri, bakım modelleri ve toplumsal üretkenlik üzerinde derin ve uzun vadeli bir baskı oluşturarak küresel ölçekte hızla genişleyen bir morbidite yükü ortaya çıkarmaktadır. Bu kapsam içinde Alzheimer hastalığı (AH) ile Parkinson hastalığı

⁵Doç. Dr., Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-4167-2623

⁶Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-4664-8489

(PH), kronik nöroinflamatuvar süreçlerin ve hücresel enerji metabolizmasındaki aksaklıkların patobiyolojik temellerini anlamak açısından en kapsamlı şekilde karakterize edilmiş, epidemiyolojik yaygınlığı yüksek iki temel nörodejeneratif örüntü olarak öne çıkmaktadır (Kostrzewska ve ark., 2025). Nörodejeneratif hastalıkların insidansındaki belirgin artış, mortaliteyi, engellilik düzeylerini ve sağkalım beklentisini doğrudan etkileyen bu patolojilerde erken, güvenilir ve yüksek özgüllüğe sahip tanısal yaklaşımların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Kesin tanının sağlanması, yalnızca hastalığın doğal seyrinin doğru biçimde öngörülmesine katkı sunmakla sınırlı olmayıp, aynı zamanda bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulması, bakım süreçlerinin rasyonelleştirilmesi ve uygun adayların klinik araştırmalara sistematik olarak yönlendirilmesi açısından da kritik bir bileşendir. Buna karşılık yanlış veya gecikmiş tanı, hem hastaların gereksinim duyduğu etkin tedaviye erişimini sekteye uğratmakta hem de sağlık kaynaklarının yanlış yönlendirilmesine, gereksiz maliyet yüküne ve bilimsel araştırmalarda metodolojik sorunlara neden olabilmektedir (Hansson, 2021).

Nörodejeneratif hastalıkların ilerleyişinde nöroinflamasyonun belirleyici bir rol oynadığı artık geniş ölçüde kabul görmekte olup, bu süreç özellikle merkezi sinir sisteminde ortaya çıkan hücresel hasara karşı gelişen immün yanıtın niteliğiyle yakından ilişkilidir. Nöroinflamasyon, merkezi sinir sisteminde meydana gelen yaralanma veya stres durumlarında nöroglial hücrelerin aktive olarak bölgeye göç etmesiyle şekillenen kompleks bir inflamatuvar süreçtir. Bu yanıtın merkezinde yer alan mikrogliya hücreleri, inflamatuvar sinyallerin düzenlenmesinde temel aracı birim olarak işlev görmektedir. Fizyolojik koşullarda dinlenme hâlindeki mikrogliya hücrelerinin uyarılma sonrasında iki farklı fenotipe yönelmesi, inflamatuvar yanıtın seyrini belirleyen kritik bir mekanizmadır. Bu fenotiplerden biri, proinflamatuvar özellik

gösteren “birinci tip aktive mikroglia” (M1) fenotipidir ve bu hücreler yüksek düzeyde proinflatuar sitokin üretimi ile inflammatuar yanıtı şiddetlendirerek nöronal hasarı artırabilmektedir. Buna karşılık “ikinci tip aktive mikroglia” (M2) fenotipi anti-inflatuar ve doku onarıcı özellikler taşımakta; artmış fagositik aktivite, iyileştirici mediatörlerin üretimi ve hasarlı nöronal yapıların yeniden düzenlenmesine katkı sağlayarak nöroprotektif bir etki oluşturmaktadır. Böylece mikroglial fenotip değişimlerinin dengesi, nöroinflamatuvar sürecin nörodejeneratif hastalıklardaki patolojik ilerleyişine yön veren temel belirleyicilerden biri hâline gelmektedir (Yu ve ark., 2025).

Bu doğrultuda, nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkışı ve ilerleyişinde merkezi bir yere sahip olan kronik nöroinflamatuvar süreçlerin hangi biyokimyasal sinyaller, hücresel etkileşim ağları ve doku mikro çevresi dinamikleri üzerinden şekillendiğinin ayrıntılı biçimde anlaşılması; özellikle mikroglia kaynaklı immün yanıtın, fenotipik dönüşümler, sitokin profillerindeki değişimler, nöronal hasar yanıtının modülasyonu ve sinaptik bütünlüğün sürdürülmesi gibi çok katmanlı mekanizmalar aracılığıyla nörodejeneratif patolojileri nasıl etkilediğinin sistematik olarak incelenmesi, yazının devam eden bölümlerinde kapsamlı bir şekilde ele alınacak ve mikroglial aracılı inflamasyonun hastalığa özgü rolü çok yönlü bir perspektiften tartışılacaktır.

Nöroinflamatuvar Yanıtlarda Mikroglialın Önemi

MSS’nin dokuya özgü makrofaj popülasyonunu oluşturan mikroglia, embriyogenez sırasında yolk kesesindeki progenitörlerden köken almasıyla diğer miyeloid hücrelerden ayrılır. MSS genelinde yaygın ve stratejik bir dağılım sergileyen bu hücreler, dolaşımdaki miyeloid öncülerden bağımsız olarak otonom bir kendi kendini yenileme mekanizmasına sahiptir. Bu özellik, mikroglialın fizyolojik koşullar altında homeostatik dengesini ve

popölasyon stabilitesini korumasını sağlayan temel bir dinamiktir. MSS’de yerleşik olarak bulunan ve nöronal çevrenin immün gözetmenleri işlevini üstlenen mikrogliya hücreleri, beyin homeostazının sürdürölmesinde kritik öneme sahiptir. Bu hücreler, yalnızca hasarlı veya ölmekte olan hücresel materyali fagosite ederek sinir dokusunun temizlenmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda sitokinler, kemokinler ve diğer inflamatuvar mediatörler aracılığıyla nöroinflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde merkezi bir rol üstlenir. Mikrogliyal aktivitenin bu çok yönlü işlevleri, sinaptik plastisitenin korunması, nöronal bütönlüğün desteklenmesi ve merkezi sinir sisteminde homeostatik dengeyi sağlamak açısından hayati önem taşımakta olup hem fizyolojik hem de patolojik koşullar altında sistemin dinamik adaptasyon yeteneğini belirleyen temel bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır (Isik ve ark., 2023). Mikrogliya, merkezi sinir sisteminde bağışıklık dengesinin sağlanmasıda temel düzenleyici hücreler olarak işlev görür ve morfolojik açıdan periferik makrofajlarla birçok benzerlik taşır. Bu hücreler, sinir dokusundaki patolojik değişiklikleri sürekli izlemekle kalmaz; aynı zamanda merkezi sinir sistemine nüfuz eden patojenleri, anormal veya hasar görmüş hücreleri ve biriken metabolik atıkları etkin biçimde tespit ederek fagositik mekanizmalar aracılığıyla temizlerler. Bu çok yönlü izleme ve müdahale kapasitesi, mikrogliyanın hem homeostatik dengeyi koruma hem de nörodejeneratif süreçlerde erken yanıt mekanizmalarını yönlendirme yeteneğinin temelini oluşturur (Andoh ve Koyama, 2021). Yaşlanma süreci ile birlikte mikrogliya hücreleri sıklıkla uzun süreli ve tekrarlayan bir “aşırı aktivasyon” hâline geçer; bu durum, merkezi sinir sisteminde düşük düzeyli ancak sürekli bir kronik inflamatuvar ortamın oluşmasına zemin hazırlar. Yaşlanmış mikrogliya, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinleri sürekli olarak salgılar ve bu sitokinlerin sürekli varlığı, başlangıçta nispeten hafif inflamatuvar yanıtlar olarak

görünse de, zaman içinde sinir dokusunda kümülatif hasar birikimine yol açarak nöronal fonksiyonların bozulmasına katkıda bulunabilir. Bu mekanizma, yaşlanmanın merkezi sinir sistemi üzerindeki duyarlılığını ve nörodejeneratif hastalıkların ortaya çıkma olasılığını artıran kritik bir hücrel temel olarak değerlendirilmektedir (Liu ve ark., 2022).

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, merkezi sinir sistemine ulaşan patojenlere ve çevresel tehditlere karşı en hızlı yanıtı oluşturan birincil savunma mekanizması olarak konumlanmakta olup, bu çerçevede mikrogliya hücrelerinin uyarılması başlangıç düzeyinde koruyucu bir işlev üstlenmektedir. Bununla birlikte, mikrogliyal aktivitenin uzamış veya kontrolsüz bir biçimde devam etmesi, homeostatik sınırların aşılmasına ve sonuç olarak merkezi sinir sistemi dokusunda geri dönüşü olmayan yapısal ve fonksiyonel kayıpların ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilmektedir. Süreğen inflamatuvar durumun nöronal plastisite üzerinde bozucu etkiler yarattığı, öğrenme ve bellek süreçlerini olumsuz yönde etkilediği ve nörodejeneratif hastalıklarda gözlenen yaygın hücrel hasarın temel patolojik sürücülerinden biri olduğu giderek daha net biçimde gösterilmektedir. Bu nedenle, mikrogliyal aktivitenin yalnızca koruyucu veya patolojik rollerini tanımlamak yetersiz kalmakta; son araştırmalar, bu hücrelerin çok daha karmaşık ve heterojen işlevler üstlendiğini ortaya koymaktadır. Nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıklarda mikrogliyal aktivitenin moleküler imzalarının karşılaştırılması, ortak hücre yüzey belirteçleri ile tanımlanabilen, ancak farklı sitokin profilleri ve immünolojik işlevlerle ayrıışan çeşitli mikrogliyal alt popülasyonların varlığına işaret etmektedir. Bu heterojen alt kümelerin, doku hasarının ilerlemesinde rol oynayan proinflamatuvar süreçlere katkı sunabildiği gibi, onarım ve iyileşme mekanizmalarını destekleyen düzenleyici işlevler üstlenebildiği de anlaşılmakta; böylece mikrogliyal yanıtın nörodejenerasyon bağlamındaki etkilerinin tek yönlü değil, çok

boyutlu ve bağlama duyarlı bir nitelik taşıdığı ortaya çıkmaktadır (Ajami ve ark., 2018).

Kan-beyin bariyeri (KBB), merkezi sinir sistemini dolaşımdaki patojenler ve toksik maddelerden koruyan seçici bir filtre işlevi görür ve beyin homeostazının sürdürülmesinde merkezi bir rol oynar. Bu bariyer ile mikroglia arasındaki etkileşim çift yönlüdür; mikroglialar, homeostatik koşullarda endotel hücrelerindeki sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu artırarak bariyer bütünlüğünü desteklerken, kan dolaşımından gelen sitokin ve çözünür faktörlere de yanıt verir. Ancak kronik inflamasyon, bağırsak disbiyozu veya merkezi kaynaklı stres durumları endotel fonksiyonunu bozabilir ve mikroglial aktivasyonu tetikleyerek TNF- α , IL-1 β , reaktif oksijen türleri ve matris metalloproteinazlar gibi mediyatörlerin aşırı üretimine yol açar. Bu süreç sıkı bağlantıların zayıflamasına ve KBB geçirgenliğinin artmasına neden olarak çevresel inflamatuvar faktörlerin merkezi sinir sistemine sızmasına izin verir ve kendini sürdüren bir inflamatuvar döngü oluşmasına zemin hazırlar. Mikroglia, merkezi sinir sisteminin yerleşik makrofajları olarak hem koruyucu hem de patolojik roller üstlenir. Fizyolojik koşullarda homeostazın sürdürülmesine katkıda bulunurken, doku hasarı, stres veya işlev bozukluğu gibi durumlarda aktive olur. Erken aktivasyon aşamasında, patojen (PAMP) ve hasar (DAMP) ile ilişkili moleküler paternleri tanıyarak fagositik ve lizozomal yolları etkinleştirir, hücre kalıntıların ve nörotoksik agregatların temizlenmesini sağlar. Ancak kronik ve düzensiz aktivasyon, proinflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine yol açarak nörotoksik etki yaratır ve fagositöz kapasitesini azaltır. Bu durum, Alzheimer, Parkinson, multipl skleroz ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini belirgin biçimde etkiler (Del Moro ve ark., 2025).

Akut nöroinflamasyon, patojenlere karşı savunmayı güçlendirmek, hücresel debris temizliğini hızlandırmak ve doku onarım süreçlerini desteklemek gibi temel koruyucu işlevler üstlenir. Ancak bu yanıtın süreklilik kazanması veya aşırı düzeyde aktive olması durumunda, başlangıçta adaptif olan inflamatuvar süreç kronik bir niteliğe dönüşür ve nöronal bütünlüğü tehdit eden patolojik mekanizmaları tetikler. Bu geçiş özellikle iskemik ataklar, neoplazmatik oluşumlar, fiziksel travma ya da çeşitli endojen ve ekzojen stresörler altında belirginleşir. Böyle durumlarda, mikroglia öncülüğündeki yerleşik MSS hücreleri ile KBB'yi aşarak bölgeye ulaşan periferik immün hücreler senkron bir biçimde aktive olur. Bu aktivasyon, proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve proteolitik enzimlerin yoğun salınımıyla karakterize bir yanıt oluşturarak nöroinflamasyonu derinleştirir ve sinir dokusunda hem yapısal deformasyonlara hem de ilerleyici fonksiyon kayıplarına zemin hazırlayan dejeneratif bir süreci hızlandırır (Kölliker-Frers ve ark., 2021). MSS'nin birincil immün efektörleri olan mikroglia ve astrositler; Toll benzeri reseptörler (TLR), ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) ve siklik GMP-AMP sentaz (cGAS) gibi özelleşmiş yüzeyel veya sitozolik patern tanıma reseptörleri (PRR'ler) aracılığıyla patolojik uyaranları dedekte etme yeteneğine sahiptir. Bu algılama süreci, immün hücre rekrütmanını sağlamak ve patojenik unsurları elimine etmek amacıyla proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, biyoaktif lipid medyatörleri ve nitrik oksit (NO) gibi moleküllerin sekresyonunu tetikler. Esasen, akut inflamatuvar yanıt nöroprotektif ve homeostatik bir savunma mekanizması olarak evrimleşmiş olsa da MSS'de çözümlenemeyen ve kronikleşen inflamasyon, paradoksal bir şekilde nörotoksisiteyi indükleyerek nörodejeneratif süreçleri hızlandıran bir zemin oluşturur. Dolayısıyla, söz konusu glial aktivasyon sensörleri ve bunların alt akışındaki medyatörler, patolojik döngüyü kırmak adına potansiyel terapötik hedefler olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda,

ilgili sinyal yollarını yöneten moleküler mekanizmaların derinlemesine aydınlatılması, nörodejeneratif hastalıklara yönelik rasyonel ve hedefe özgü anti-inflamatuvar stratejilerin geliştirilmesi için elzemdir (W. Zhang ve ark., 2023).

Sonuç olarak, nöroinflamatuvar kaskatın tetiklenmesi ve kronikleşerek şiddetlenmesindeki dominant rolleri göz önüne alındığında; mikrogliya, nöropatolojik süreçlerin kilit taşı olarak öne çıkmaktadır. Söz konusu hücresel mekanizmaların, geniş bir yelpazedeki nörodejeneratif hastalıkların ve serebral disfonksiyonların gelişimsel temellerine doğrudan katkı sağladığı ve hastalığın ilerleyişini (progresyonunu) hızlandırdığı açıkça görülmektedir.

Mikroglial Aktivasyonun Tanımlanması ve Moleküler Özellikleri

Gözetim (dinlenim) fenotipinden reaktif fenotipe geçiş: Fizyolojik koşullar altında mikrogliya, 'M0' olarak tanımlanan ve nöronal sağlığı koruyan homeostatik bir gözetim fenotipinde bulunur. Bu hücreler, dinamik olarak hareket eden uzantıları aracılığıyla MSS parankimini sürekli tarayarak potansiyel hasar belirtilerini izlerler. Ancak, lipopolisakkaritler (LPS) veya spesifik sitokin uyarıcılarıyla karşılaşılması durumunda, mikrogliya, TLR gibi sensörler aracılığıyla patolojiyi algılar ve fonksiyonel bir polarizasyon sürecine girer. Genellikle uyarımı takip eden ilk saatlerde ortaya çıkan bu aktivasyon, mikrogliyanın klasik (M1) veya alternatif (M2) fenotiplere dönüşmesiyle sonuçlanır. Mikroglial polarizasyon süreci, indükleyici uyarının niteliğine göre şekillenir: LPS ve İnterferon- γ (IFN- γ) gibi proinflamatuvar ajanlarca indüklenen 'klasik aktivasyon' (M1); ve IL-4 ile IL-13 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle yönlendirilen 'alternatif aktivasyon' (M2). Proinflamatuvar medyatörlerin sekresyonu ile karakterize edilen ve immün yanıtın ilk savunma hattını oluşturan M1 fenotipi,

oksidatif ve nitrozatif stresi tetikleyerek doku hasarına katkıda bulunabilir. Buna karşın, M2b ve M2c gibi alt sınıfları da içeren M2 fenotipi; anti-inflamatuar sitokinler ve nörotrofik faktörler salgılayarak inflamasyonun rezolüsyonunu, doku onarımını ve nöronal rejenerasyonu destekleyen nöroprotektif bir rol üstlenir ki bu antagonist işlevlerin her ikisi de nörodejeneratif süreçlerin etiyopatogenezinde belirleyici bir paya sahiptir. Bu durum, mikroglianin hastalık seyri üzerinde hem yıkıcı hem de onarıcı etkiler gösterebildiği, literatürde sıklıkla 'iki ucu keskin kılıç' metaforuyla tanımlanan paradoksal bir rol üstlendiğini göstermektedir (Franco ve Fernández-Suárez, 2015; Colonna ve Butovsky, 2017; Guo ve ark., 2022).

Mikroglial aktivasyonda oksidatif stresin rolü: NADPH oksidaz (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz) ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) kaynaklı ROS/NO (reaktif oksijen türleri/nitrik oksit) üretimiyle tanımlanan M1 mikroglia, nöroinflammatuar hasarın ana kaynağıdır. Buna zıt olarak M2 mikroglia, salgıladığı nörotrofik faktörler aracılığıyla nöroproteksiyon sağlar; doku onarımını ve nöronal sağkalımı teşvik ederek inflammatuar süreci dengeler (Colonna ve Butovsky, 2017). Ayrıca mikrogliada meydana gelen mitokondriyal disfonksiyonun, çoklu mekanizmalar aracılığıyla oksidatif stresin güçlü bir indükleyicisi olduğu iyi dokümanite edilmiştir. Yapısal bütünlüğü bozulan mitokondriler, biyoenerjetik yetmezlik (azalmış ATP sentezi) ve elektron transport zincirindeki artmış elektron sızıntısı ile karakterize edilen bir profil sergileyerek, aşırı ROS üretimine zemin hazırlar. Artan ROS yükü ile endojen antioksidan savunma mekanizmaları arasında ortaya çıkan bu redoks dengesizliği, sadece hücrel hasarı tetiklemekle kalmaz, aynı zamanda mitokondriyal bozulmayı daha da derinleştiren patolojik bir kısır döngüyü besler (Z. Zhang ve ark., 2023). Güncel literatürdeki multi-omik çalışmalar, mikroglial mitokondriyal Kompleks I disfonksiyonunun, ters

elektron taşınımı mekanizması üzerinden patolojik bir ROS artışına yol açtığını ve bu durumun nöroinflamatuvar yanıtın merkezinde yer aldığını göstermektedir (Ündağ ve Dönmez, 2023). Deneysel veriler, Kompleks I'nin indüklenebilir inhibisyonunun nörotoksik etkileri azalttığını ve bilişsel performansı iyileştirdiğini göstererek, bu yolağın potansiyel bir terapötik hedef olabileceğine işaret etmektedir. Ancak, mitokondriyal metabolizma ile immün yanıt arasındaki bu bağlantı tanımlanmış olmasına rağmen; Kompleks I aktivitesindeki sapmalara zemin hazırlayan moleküler tetikleyiciler ve yukarı akış sinyal yolları hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. Bu nedenle, altta yatan düzenleyici mekanizmaların deşifre edilmesi, nöroinflamasyonun kontrol altına alınması adına elzemdir (Peruzzotti-Jametti ve ark., 2024).

Morfolojik transformasyon: MSS'nin birincil yerleşik immün efektörleri olan mikrogliya, parankima genelinde homojen ve mozaik benzeri bir dağılım sergileyerek sürekli bir bağışıklık gözetimi (immünosurveians) faaliyeti yürütür. Fizyolojik koşullar altında, küçük bir hücre gövdesi ve geniş alana yayılan dallanmış (ramifiye) uzantıları ile karakterize edilen bu 'gözetim' fenotipi, hücrelerin stratejik konumları sayesinde mikro çevreyi dinamik olarak taramasına olanak tanır. Patojenik invazyon, doku hasarı veya homeostatik sapmalara ait moleküler ipuçlarının dedekte edilmesiyle birlikte mikrogliya, stereotipik bir aktivasyon programını devreye sokar. Bu süreç; hücre gövdesinin (soma) hipertrofisi ve distal uzantıların hızla geri çekilmesi (deramifikasyon) ile seyreden dramatik bir morfolojik yeniden şekillenmeyi içerir ve nihayetinde hücrenin fagositik kapasitesi yüksek amiboid bir yapıya bürünmesiyle sonuçlanır (Szalay ve ark., 2016).

Sinyal yolları: Mikroglial hücrelerde yüksek oranda eksprese edilen ve transmembran desen tanıma reseptörleri ailesine mensup olan TLR2 ve TLR4, nöroinflamatuvar yanıtın şekillenmesinde kritik bir rol oynar. Özellikle gram-negatif

bakteriyel duvar bileşeni olan LPS, CD14 ve LPS bağlayıcı protein aracılığıyla TLR4'e bağlanarak güçlü bir proinflamatuvar sinyalizasyonu ve M1 polarizasyonunu başlatır. Bu ligasyonun ardından TLR4, sitozolik adaptör protein MyD88'i rekrüte ederek interlökin-1 (IL-1) reseptör ilişkili kinaz (IRAK) ailesinin oto fosforilasyonunu ve takiben tümör nekroz faktörü reseptörüyle ilişkili faktör 6 (TRAF6) ile etkileşimini tetikler. Oluşan sinyal kompleksi, TAK1 (dönüştürücü büyüme faktörü-beta-aktifleştirilmiş kinaz 1) aktivasyonu üzerinden ilerleyerek nükleer faktör-Kappa B (NF- κ B) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yollarını harekete geçirir; bu durum, proinflamatuvar gen ekspresyonunun transkripsiyonel düzeyde artırılmasıyla sonuçlanır (Lehnardt ve ark., 2003; Kawai ve Akira, 2007; Subhramanyam ve ark., 2019).

İmmün homeostazın ve inflamatuvar yanıtların orkestrasyonunda kritik bir kavşak noktası olan Janus Kinaz/Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörleri (JAK/STAT) yolağı, mikrogliyal aktivasyon durumlarını belirleyen temel moleküler mekanizmalardan biridir (Ruganzu ve ark., 2021). Sitokin reseptörlerinden alınan ekstrasellüler uyarıları doğrudan gen transkripsiyonuna dönüştüren bu sinyal transdüksiyon kaskadı, mikrogliyanın fenotipik kaderini çizen çift yönlü bir regülasyon mekanizması sergiler. Bu bağlamda, STAT ailesi üyelerinden STAT1 ve STAT3'ün aktivasyonu, nörotoksik M1 fenotipinin indüklenmesinde ve proinflamatuvar sitokin/kemokin üretiminin artırılmasında merkezi bir rol üstlenirken; buna tezat oluşturacak şekilde IL-4 uyarımıyla tetiklenen STAT6 aktivasyonu, onarıcı M2 fenotipine geçişi destekleyen genetik programı devreye sokmaktadır (Lan ve ark., 2017).

Mikrogliyal plastisite ve polarizasyon süreçlerinde fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) sinyalizasyonu, hücresel fonksiyonel çıktıyı belirleyen merkezi bir moleküler anahtar olarak

işlev görmektedir. Bu sinyal yolunun etkisi, sürece dâhil olan PI3K izoformlarının türüne bağlı olarak bifazik bir karakter sergiler ve mikrogliyal yanıtın niteliğini belirler. Literatürdeki güncel veriler, PI3K aktivasyonunun mikrogliyal fenotip üzerindeki etkisinin izoform-selektif bir ayırım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle PI3K γ izoformu, Akt/mTOR ve NF- κ B eksenleri üzerinden sinyal ileterek pro-inflamatuar genlerin transkripsiyonunu artırır; bunlar arasında IL-1 β , TNF- α ve IL-6 öne çıkar. Bu süreç, mikrogliyaların nörotoksik M1 fenotipine yönelmesine ve sonuç olarak kronik nöroinflamasyonun sürdürülmesine zemin hazırlar. Klinik ve prelinik çalışmalar, PI3K γ dominant aktivasyonunun, özellikle sinaptik kayıp, nörodejeneratif değişiklikler ve bilişsel disfonksiyon gibi nöroinflamatuvar patolojilere katkıda bulunduğunu göstermektedir. Buna karşılık, PI3K δ izoformu, IL-4 ve nörotrofik faktörlerin varlığında aktive olduğunda, Arginaz-1 (Arg1) ve diğer onarıcı moleküllerin üretimini destekleyerek, mikrogliyaların nöroprotektif M2-benzeri fenotipe yönelmesine katkı sağlar. Bu durum, inflamatuvar yanıtın dengesini sağlama ve doku onarımını destekleme açısından kritik öneme sahiptir. Sonuç olarak, PI3K sinyalizasyonu tek başına M1 veya M2 fenotipini indükleyen bir yol olarak değerlendirilmemelidir. Aksine, izoform spesifik aktivasyon profili, mikrogliyal yanıtın yönünü belirleyen çift yönlü bir regülatör olarak işlev görür. Kronik nöroinflamatuvar durumlarda gözlenen patolojik sonuçlar, PI3K γ aktivasyonunun M1 lehine olan dengesizliğini yansıtarak terapötik hedeflerin belirlenmesinde izoform-selektif stratejilerin önemini vurgular (Maziz ve ark., 2025).

Mikroglia ve astrositler arasındaki etkileşim: Merkezi sinir sistemi patolojilerinde, parankimal hasara veya çevresel stresörlere ilk yanıtı veren mikroglia, hızla proinflamatuvar (M1) bir fenotip kazanarak sitokinler (IL-1 β , TNF- α), kemokinler ve ROS sekrete eder. Özellikle mikroglia kökenli IL-1 α , TNF- α ve C1q (komplement proteinler) moleküllerinin sinerjistik etkisi, istirahat

halindeki astrositleri nörotoksik karakterli 'A1' reaktif durumuna dönüştürmek için yeterlidir (Clark ve ark., 2019). Bu dönüşümü takiben, reaktif astrositler pasif birer izleyici olarak kalmaz; aksine ATP, glutamat, HMGB1 (Yüksek mobilite grup kutusu 1) ve çeşitli inflamatuvar medyatörler (IL-6, NO) salgılayarak mikrogliyal aktivasyonu daha da şiddetlendirir. Hücreler arasındaki bu karşılıklı ve maladaptif iletişim, inflamatuvar yanıtın sönümlenmesini engelleyerek, kronik nöroinflamasyonu ve sekonder nöronal hasarı besleyen bir geri besleme döngüsü oluşturur (Liu ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2025).

Hem mikrogliya hem de astrositler fonksiyonel polarizasyon (M1/A1 ve M2/A2) sergilese de; immün yanıtın birincil başlatıcısı olmaları nedeniyle mikrogliya, terapötik müdahaleler için daha stratejik bir hedeftir. Özellikle TLR4 ligandlarına (LPS vb.) karşı astrositik yanıtın tek başına zayıf olduğu (düşük NO ve sitokin üretimi); ancak mikrogliya aktivasyonu ile salınan TNF- α gibi çözünür mediatörlerin varlığında tam bir proinflamatuvar kapasite kazandığı gösterilmiştir. Bu bulgular, nöroinflamatuvar kaskadda astrosit aktivasyonunun büyük ölçüde mikrogliya'ya bağımlı olduğunu kanıtlamakta; dolayısıyla PAMP/DAMP aracılı M1 fenotipinin hedeflenmesinin, ikincil nöronal hasarı önlemede etkili yaklaşım olduğunu ortaya koymaktadır (Jha ve ark., 2019; Matejuk ve Ransohoff, 2020; Gao ve ark., 2023).

Mikrogliyal Yanıtın Fonksiyonel ve Patofizyolojik Sonuçları

Merkezi sinir sisteminin birincil immün mimarları olan mikrogliya, fizyolojik kararlı denge koşullarında nöral homeostazın korunması için elzemdir. Bununla birlikte, literatürdeki geleneksel ve indirgemeci 'ikili aktivasyon' (M1/M2) modelinin aksine; son dönemde gerçekleştirilen yüksek çözünürlüklü transkriptomik ve fonksiyonel analizler, mikrogliyal kimliğin çok daha karmaşık olduğunu kanıtlamıştır. Bu çalışmalar, mikrogliyanın katı kategoriler

yerine; lokal mikroçevresel ipuçları tarafından hassas bir şekilde modüle edilen, dinamik ve bağlama özgü bir fenotipik süreklilik üzerinde yer aldığını ortaya koymaktadır (Paolicelli ve ark., 2022). Söz konusu spektrumun homeostatik ucunda, tarihsel olarak dinlenme olarak etiketlenen ancak esasen metabolik ve fiziksel açıdan oldukça aktif olan hücreler yer alır. Küçük bir soma hacmi ve sürekli hareket halindeki dallanmış uzantılarıyla karakterize edilen bu fenotip, 'dinlenme' tanımının aksine, MSS mikroçevresini kesintisiz bir immünoşurveyans (bağışıklık gözetimi) faaliyetiyle tarar. Mikroglia bu süreçte nöronal ağlar ve sinapslarla doğrudan fiziksel temas kurarak sinaptik yeniden şekillenmeyi yönetir, doku onarımını destekler ve periferik immün sinyallere karşı tetikte bekler. Ancak, AH ve PH gibi nörodejeneratif patolojilerin yarattığı kronik inflamatuvar ortamda bu denge bozulur. Hasar sinyallerine veya nörotoksik agregatlara yanıt olarak mikroglia, reaktif bir transformasyon geçirir. Bu kapsamlı biyolojik yeniden programlama süreci; in situ proliferasyon (yerel çoğalma), kemotaksis (hasar bölgesine göç), antijen sunumu, fagositoz kapasitesinin artırılması ve geniş bir yelpazedeki biyoaktif sinyal moleküllerinin sekresyonunu içeren çok katmanlı bir yanıtı kapsar (Kaur ve ark., 2019). Geleneksel nörobiyoloji literatüründe, ramifiye (dallanmış) morfoloji hatalı bir yaklaşımla 'pasif/dinlenme' durumuyla; soma hacmi artmış ve uzantıları kısalmış 'amiboid' morfoloji ise doğrudan proinflamatuvar aktiviteyle eşleştirilmiştir. Ancak güncel veriler, bu morfo-fonksiyonel ikiliğin gerçeği yansıtmadığını kanıtlamaktadır. Örneğin, amiboid formun her zaman 'maksimum fagositik kapasite' anlamına geldiği varsayımı artık geçerliliğini yitirmiştir. Aksine, erişkin nörojenezi süreçlerinde, ramifiye yapıdaki mikrogliaların terminal uzantıları veya geçişli dalları aracılığıyla aktif ve hassas bir fagositoz gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Buna tezat oluşturacak şekilde, epilepsi gibi bazı patolojik durumlarda, klasik 'aktif/amiboid' morfolojiye sahip hücrelerin paradoksal bir biçimde

azalmış fagositik etkinlik sergileyebildiği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, mikroglial morfolojinin, hücrenin fonksiyonel durumunu (özellikle fagositik potansiyelini) tahmin etmede tek başına yeterli bir belirteç olmadığını ortaya koymaktadır (Paolicelli ve ark., 2022). Mikroglial plastisitenin anlaşılmasında gözden kaçırılmaması gereken bir diğer kritik boyut, fenotipik dönüşümün yalnızca zamansal bir evrim değil, aynı zamanda belirgin bir mekânsal heterojenite sergilemesidir. Hasar yanıtı homojen bir süreç değildir; aksine, lezyonun anatomik konumu mikroglial kaderi tayin eder. Örneğin, masif hücresel yıkımın ve yoğun DAMP salınımının gerçekleştiği lezyon episentrinde bulunan mikroglia popülasyonları, sürekli ve şiddetli proinflamatuvar sinyallere maruz kalarak nörotoksik bir profil kazanır. Buna tezat oluşturacak şekilde, hasarın daha hafif seyrettiği peri-lezyonel (çevresel) parankimde veya distal beyaz cevher yolaklarındaki mikroglia; miyelin debrisinin fagositik klirensine odaklanan ve nörotrofik faktörler salgılayarak nöronal sağkalımı destekleyen, onarıcı bir fenotip benimser. Bu topografik çeşitlilik, dokunun yaralanmaya karşı tek tip bir tepki vermek yerine; hasarın şiddetine göre derecelendirilmiş, lokalize ve bağlama özgü bir savunma stratejisi geliştirmesine olanak tanır (Cavalcanti ve ark., 2025).

Alzheimer hastalığında mikroglia: Alzheimer Hastalığı'nın nöropatolojik profili, temel olarak iki karakteristik lezyonla tanımlanır: Amiloid Prekürsör Proteini'nin (APP) amiloidojenik yolla proteolitik yıkımı sonucu oluşan ekstrasellüler Amiloid-beta ($A\beta$) plakları ve hiperfosforile tau proteininin mikrotübüler yapıyı bozmasıyla şekillenen intrasellüler nörofibriler yumaklar (NFT'ler). Her ne kadar bu proteinopatik birikimler hastalığın temel etiyolojik faktörleri olarak kabul edilse de, bu patolojik kaskadı başlatan moleküler tetikleyiciler henüz tam olarak aydınlatılamamış olup, süreç karmaşık bir bilinmezliğini korumaktadır. Zamansal açıdan bakıldığında, $A\beta$ agregasyonu klinik

semptomların ortaya çıkışından on yıllar önce, prodromal evrede başlayan öncü bir olaydır ve genellikle tau patolojisi bu birikimi takip eder. İmmünolojik bağlamda, biriken A β agregatları güçlü birer 'Hasar İlişkili Moleküler Desen' (DAMP) gibi davranarak; mikrogliyal yüzeyde bulunan TLR'ler, RAGE ve NOD-benzeri reseptörler (NLR'ler) ile etkileşime girer. Bu ligand-reseptör etkileşimi, mikrogliayı güçlü bir şekilde aktive ederek, bölgeye daha fazla glial hücre toplayan (kemotaksis) sitokin/kemokin yanıtını başlatır. Mikroglia ve astrositler, başlangıçta bu nörotoksik yükü fagosite ederek nöronal bütünlüğü korumaya çalışsa da agregatların klirensindeki (temizlenmesindeki) yetersizlik, süreci 'başarısız fagositoz' durumuna sürükler. Sonuç olarak, çözömlenemeyen bu immün aktivasyon; sitokinler, kemokinler, ROS ve NO salınımının sürekli hale geldiği kronik bir inflamatuvar döngü yaratarak nörotoksisiteyi ve hastalığın ilerleyişini hızlandırır (Jack ve ark., 2013; Heneka ve ark., 2014; Hansen ve ark., 2018; Otani ve Shichita, 2020).

Parkinson hastalığında mikroglia: Alzheimer Hastalığı'ndan sonra en sık görölen ikinci nörodejeneratif bozukluk olan PH, klinik olarak bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite ve postural instabilite gibi kardinal motor semptomların yanı sıra; hiposmi, otonomik disfonksiyon (kabızlık), uyku bozuklukları ve depresyonu içeren geniş bir motor dışı semptom yelpazesi ile karakterizedir. Hastalığın nöropatolojik imzası, Substantia Nigra pars compacta (SNpc) bölgesindeki dopaminerjik nöronların progresif kaybı ve Lewy cisimcikleri içinde α -sinüklein (α -syn) proteinlerinin anormal agregasyonudur. Fizyolojik koşullarda çözünür monomerik formda bulunan α -syn, patolojik süreçte toksik özellik kazanan oligomerik yapılara dönüşerek nörodejenerasyonu tetikler. Bu patogeneizde mikroglia, nöroinflamatuvar yanıtın merkezi orkestratörü olarak kritik bir rol üstlenir. Post-mortem analizler ve tek çekirdek RNA dizileme çalışmaları, PH hastalarının orta beyin

kesitlerinde oligodendrosit popülasyonunda azalma ile eş zamanlı olarak, reaktif mikroglia sayısında belirgin bir artış (mikroglıyo) olduğunu doğrulamaktadır. Reaktif hale gelen mikroglia, hasar bölgesine göç ederek proinflatuar bir sekretom oluşturur; nitekim hasta serum ve BOS örneklerinde IL-1 β , IL-6, IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinlerin ve CD4+ lenfositlerin yüksek titrelerde bulunması, sistemik ve santral bir immün aktivasyonu işaret eder. Özellikle, substantia nigra mikroglialarında saptanan NLRP3 (NLR ailesi pirin alanı içeren 3) inflamazom aktivasyonundaki artış, yanlış katlanmış proteinlere karşı gelişen stres yanıtının kronikleşerek nörodejeneratif süreci hızlandıran sitokin fırtınasına katkıda bulunduğunu göstermektedir (Nagatsu ve ark., 2000; Imamura ve ark., 2003; Gordon ve ark., 2018; Smajić ve ark., 2022).

Amniyotrofik lateral sklerozda mikroglıya: Merkezi sinir sistemi homeostazının temel düzenleyicileri olan mikroglia; miyelin döngüsünün sürdürölmesi (fagositoz), nöronal popölasyonun kontrolöl, sinaptik devrelerin şekillendirilmesi (sinaptik budama) ve nöronal aktivitenin düzenlenmesi gibi çok yönlöl ve yaşamsal işlevler üstlenir. Ancak ALS patogenezinde mikroglia, hastalığın ilerleyişine bağılı olarak belirgin bir fenotipik değışim geerir. Hastalığın erken dönemlerinde mikroglia, mutant SOD1 veya TDP-43 protein agregatlarını fagosite ederek ortadan kaldırmaya çalışır ve IGF-1, GDNF gibi nörotrofik faktörler salgılayarak motor nöronları destekleyen koruyucu bir yanıt oluşturur. Bununla birlikte, patoloji ilerledikçe bu koruyucu fenotip, giderek nörotoksik bir profile dönüşür. Daha kronik aşamalarda mikroglia; reaktif oksijen türleri, proinflatuar sitokinler ve nitrik oksit üreterek oksidatif stresi artırır. Ayrıca salgıladığı moleköller aracılığıyla astrositleri nörotoksik “A1 fenotipine” yönlendirir ve inhibitör sinapslarda aşırı veya hatalı sinaptik budamaya neden olarak motor nöron dejenerasyonunu hızlandıran yıkıcı bir süreci tetikler (You ve ark., 2023).

Nöroinflamasyonda Mikroglia Aktivasyonunun Bazı Belirteçleri

Deneysel nöroinflamasyon modellerinde mikroglial aktivasyonun değerlendirilmesi, nörodejeneratif süreçlerin hücresel dinamiklerini anlamak için kritik öneme sahiptir. Iba1 (İyonize kalsiyum bağlayıcı adaptör molekülü 1), mikroglial popülasyonun hem yoğunluğunu hem de aktivasyona bağlı morfolojik değişimlerini yüksek özgüllük ve duyarlılıkla görselleştiren başlıca immünohistokimyasal belirteçtir. Dinlenim halindeki ramifiye morfolojiden aktivasyona özgü amöboid/bushy fenotipe uzanan yapısal spektrumun tek bir belirteçle izlenebilmesi, Iba1'i nöroinflamasyon araştırmalarında yaygın kullanılan bir standart haline getirmiştir. Bununla birlikte, Iba1'in tüm mikroglial fenotipleri eşit şiddette işaretlemesi ve aktivasyon derecesini tam yansıtmaması nedeniyle, CD68 (Farklılaşma kümesi 68), TMEM119 (transmembran protein 119) veya P2RY12 gibi tamamlayıcı belirteçlerle kombine edilmesi, mikroglial yanıtın daha kapsamlı karakterizasyonunu sağlar.

Mikroglial popülasyonun immünohistokimyasal karakterizasyonunda Iba1, uzun yıllardır en sık başvurulmuş belirteç konumundadır. Ancak bu yaygın kullanım, belirteğin bazı temel sınırlamalarının gözden kaçırılması anlamına gelmemelidir. TMEM119 veya P2RY12 gibi rezidan mikroglial özgüllüğü yüksek homeostatik belirteçlerin aksine, Iba1 ekspresyonu mikroglia ile sınırlı kalmayıp periferik kökenli makrofajlar tarafından da yoğun biçimde gösterilmektedir. Bu durum, özellikle kan-beyin bariyeri bütünlüğünün bozulduğu patolojik koşullarda, infiltratör monosit/makrofaj popülasyonlarının mikroglial hücrelerden ayırt edilmesini güçleştirmektedir (Köhler, 2007; Buckman ve ark., 2014).

Literatürde Iba1, sıklıkla "mikroglial aktivasyon belirteci" olarak tanımlanmakta ve nöroinflamatuvar yanıtın semikantitatif değerlendirmesinde referans gösterilmektedir. Bununla birlikte, Iba1 ekspresyon düzeyi ve immünreaktivite yoğunluğunun, mikroglialın işlevsel polarizasyon durumunu (M1/pro-inflamatuvar, M2/anti-inflamatuvar) veya aktivasyon aşamasını güvenilir biçimde yansıtmadığı gösterilmiştir. Iba1, ramifiye fenotipten hiper-ramifiye, amöboid ve distrofik morfolojilere kadar tüm mikroglial morfolojik spektrumu neredeyse eşit yoğunlukta işaretlemektedir. Bu karakteristik özellik, bir yandan mikroglial popülasyonun tamamının görselleştirilmesine olanak tanırken, diğer yandan işlevsel heterojenliğin ve aktivasyon derecesinin belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır (Zemtsova ve ark., 2011; Gao ve ark., 2014).

Deneyssel nöroinflamasyon modellerinde patogenezin aydınlatılması, mikroglial aktivitenin çok boyutlu karakterizasyonuna dayanmaktadır. Bu bağlamda Iba1, mikroglial hücrelerin hem sayısal artışını (proliferasyon) hem de gözcü fenotipten reaktif duruma geçişte sergiledikleri yapısal transformasyonları yüksek özgüllükle yansıtan temel belirteç konumundadır. Ramifiye uzantıların kısalmasından hücre gövdesinin hipertrofisine kadar uzanan morfolojik sürekliliği kesintisiz izleyebilme kapasitesi, Iba1'i nörobilim araştırmalarında mikroglial yanıtın takibi açısından temel bir referans noktası haline getirmektedir. Ancak, Iba1'in sağladığı bu yapısal bütünlük, belirtecin ontojenik ve fonksiyonel özgüllükten yoksun olması nedeniyle metodolojik bir sınırlılık barındırmaktadır. Iba1, parankimal mikroglialların yanı sıra kan-beyin bariyeri hasarı sonucu dokuya sızan periferik monosit/makrofaj soyunu da ayırt etmeksizin işaretlemekte ve hücrelerin immünofenotipik durumunu (pro-inflamatuvar veya anti-inflamatuvar) yansıtmada yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, mikroglial yanıtın salt yapısal analizden öte, fonksiyonel bir bağlama oturtulabilmesi amacıyla analizlere CD68

dahil edilmelidir (Zotova ve ark., 2013). Lizozomal membranlarda lokalize bir glikoprotein olan CD68, özellikle fagositoz gerçekleştiren hücrelerdeki yüksek ekspresyonu ile mikrogliyal aktivasyonun fagositik boyutunu somutlaştırmaktadır (Zotova ve ark., 2010).

Bununla birlikte, CD68'in de pan-makrofaj karakteri taşıması ve aktive mikrogliaların morfolojik olarak periferik makrofajlara benzemesi, infiltrasyonun yoğun olduğu lezyon bölgelerinde hücresel kökenin tayinini zorlaştırmaktadır (Karperien ve ark., 2013). Bu metodolojik sınırlılık, mikrogliyal popülasyonun kesin tanımı için Iba1 ve CD68'in sunduğu morfolojik ve fagositik verilerin, TMEM119 veya P2RY12 gibi rezidan mikrogliya-spesifik homeostatik belirteçlerle desteklendiği çok parametreliliği bir yaklaşıma zorunlu kılmaktadır. Nitekim TMEM119'un mikrogliyal hücrelerde stabil ve spesifik bir ekspresyon profili sergilediği gösterilmiştir. Bu özgün moleküler imza, TMEM119'un yerleşik mikrogliaları, dokuya sızan (infiltrate) periferik makrofajlardan ayırt etmede güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Her ne kadar şiddetli inflamasyon koşullarında TMEM119 ekspresyonunun azalabileceği bildirilse de; Iba1, CD68 ve TMEM119'un birlikte değerlendirildiği bu üçlü panel, nöroinflamatuvar patolojinin uzaysal ve zamansal haritalanmasında en güçlü metodolojik stratejiyi oluşturmaktadır (Bennett ve ark., 2016; Bonham ve ark., 2019; Schwabenland ve ark., 2021). Benzer şekilde, parankimal mikrogliaya özgü G-protein-bağımlı purinerjik bir reseptör olan P2RY12, nöron-mikrogliya iletişimindeki rolünün yanı sıra dokuya yerleşik homeostatik fenotipin belirlenmesinde kritik bir diğer belirteçtir (Hollopeter ve ark., 2001; Cserép ve ark., 2021). Hasara verilen erken yanıtta süreç uzantılarını tetikleyen P2RY12'nin, aktivasyonun ilerleyen evrelerinde aşağı regüle olması, bu proteinin aktif mikrogliyalardan ziyade dinlenme halindeki popülasyonun

teyidinde güvenilir bir referans olduğunu göstermektedir (Koizumi ve ark., 2013; Amadio ve ark., 2014; Mildner ve ark., 2017).

Mikroglial Hedefli Tedaviler ve Gelecek Perspektifleri

Mikrogliaların patolojik uyarılara karşı sergilediği işlevsel plastisite, bu hücrelerin nöroinflamatuvar süreçlerde hem doku hasarını başlatan hem de rejeneratif yanıtları destekleyen ikili bir rol üstlenmesini sağlamaktadır. Bu dinamik polarizasyon sürecinde, özellikle hipokampus ve beyaz cevher gibi nörodejenerasyona duyarlı bölgelerde eksprese edilen TREM2 (Miyeloid hücrelerde eksprese edilen tetikleyici reseptör 2), DAP10/12 adaptör proteinleri aracılığıyla hücre içi sinyal kaskadlarını modüle ederek mikroglial fenotipik geçişi pro-inflamatuar M1 durumundan anti-inflamatuar/onarıcı M2 fenotipi yönünde düzenleyen kritik bir reseptördür. TREM2 aktivasyonu, bir yandan nörotoksik protein agregatlarının fagositik eliminasyonunu kolaylaştırırken, diğer yandan pro-inflamatuar sitokin salınımını sınırlandırmaktadır. Bu çift yönlü düzenleyici fonksiyon, TREM2'yi nörodejeneratif hastalıklarda kronik nöroinflamasyonun terapötik modülasyonu açısından potansiyel bir hedef olarak konumlandırmaktadır (Forabosco ve ark., 2013; Gratuze ve ark., 2018; Li ve ark., 2023).

Mikroglial aktivasyon kaskadının tetiklenmesiyle parankimal dokuda akümüle olan proinflamatuvar sitokin yükünün, bu yıkıcı mediatörleri spesifik olarak nötralize etme kapasitesine sahip biyolojik ajanlar kullanılarak baskılanması, nöroinflamatuvar hasarın önlenmesi veya hafifletilmesi adına öncelikli bir terapötik strateji olarak benimsenmiştir. Bu yaklaşımla uyumlu olarak, söz konusu biyolojik ajanların glial kökenli inflamatuvar yanıtları modüle etmek suretiyle, Alzheimer Hastalığı patolojisinde ve modellemelerde umut vadeden iyileşmeler sağladığı rapor edilmiştir (Tobinick, 2009; Christ ve ark., 2025; Zheng ve ark., 2025). Nörodejeneratif patolojilerin etiyolojisinde, hücrel redoks

dengesinin bozulması ve buna bağılı gelişen oksidatif stres merkezi bir rol oynamaktadır. Bu patolojik kaskadın kırılmasında antioksidan ajanlar; biriken serbest radikalleri nötralize ederek mikrogial hücrelerin hiper-aktif durumunu baskılayabilmekte ve böylece kronikleşmiş nöroinflamatuvar yanıtın neden olduğu aberan aktivasyonu hafifletebilmektedir (Woodburn ve ark., 2021).

Fitoterapötik kökenli biyoaktif bir ajan olan ve başlıca Berberis türlerinden izole edilen berberin, klasik antimikrobiyal özelliklerinin ötesinde, nörodejeneratif süreçlerdeki pleiotropik etkileriyle de öne çıkmaktadır. Fareler üzerinde yürütölen deneysel çalışmaları, bu izokinolin alkaloidinin MAPK/NF-κB sinyalizasyon eksenini hedef alarak mikrogial aktivasyon dinamiklerine müdahale edebildiğini göstermiştir. Bulgular, berberinin mikrogial hücreleri pro-inflamatuar (M1) durumdan anti-inflamatuar (M2) fenotipe geçmeye teşvik ederek immün yanıtı yeniden şekillendirdiğini ve nöroinflamatuvar hasarı sınırlandırdığını belgelemektedir (Feng ve ark., 2026).

Parkinson Hastalığı murin modellerinde siprofolün terapötik potansiyelinin araştırıldığı kapsamlı in vivo analizde; motor koordinasyon becerileri, nigrostriatal dopaminerjik nöron sağkalımı ve nöroinflamatuvar profil üzerindeki etkiler farklı dozaj rejimleri altında değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, özellikle düşük doz siprofol uygulamasının, mikrogial aktivasyon kaskadının kritik bir bileşeni olan NLRP3 inflamazom kompleksini selektif olarak inhibe ettiğini ortaya koymuştur. Bu moleküler baskılama mekanizması sayesinde siprofolün, PH patolojisine karşı kayda değer bir nöroprotektif kalkan oluşturduğu ve nörodejeneratif süreci hafiflettiği rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2026).

Geleneksel olarak glutamaterjik sistem üzerindeki düzenleyici etkileriyle tanınan memantin, son dönemde immün-aracılı nöropatolojilerin hedeflenmesinde de potansiyel bir aday

olarak öne çıkmaktadır. Memantin ile yürütülen deneysel analiz, bu ajanın TLR4 sinyalizasyonunu modüle ederek mikroglial hücrelerin pro-inflamatuar fenotipe geçişini engellediğini göstermektedir. Özellikle sinükleinopati zemininde geliştirilen transgenik modellerde gözlemlenen bu etki, kortikal mikrogliozisin azalması ve sitokin üretiminin zayıflaması ile karakterize edilen terapötik bir tablo sunmaktadır (Choi ve ark., 2025).

Scutellaria baicalensis kaynaklı fitokimyasal bir ajan olan baicalein, sergilediği pleiotropik nöroprotektif özellikler sayesinde, anestezi kaynaklı gelişimsel nörotoksisitenin önlenmesinde potansiyel bir terapötik aday olarak öne çıkmaktadır. Sıçanlar üzerinde yürütülen mekanistik çalışmalar, neonatal sevofluran maruziyetinin TLR4/NF- κ B yolağı aracılı nöroinflammatuar bir yanıtı indüklediğini ve bu durumun uzun vadeli bilişsel yıkıma zemin hazırladığını belgelemektedir. İlginç bir biçimde, akut veya kronik baicalein tedavisi, mikroglial hücrelerin aberan aktivasyonunu modüle ederek sitokin salınımını aşağı regüle etmekte ve anesteziye bağlı gelişen bilişsel bozuklukların geri döndürülmesinde dikkate değer bir etkinlik sergilemektedir (Niu ve ark., 2025).

Literatürde, mikroglial aktivasyon kaskadının altında yatan moleküler mekanizmaların bir veya birkaçını spesifik olarak hedefleyerek nöroinflammatuar komplikasyonları önlediği öne sürülen çok sayıda farmakolojik ajan ve biyoaktif molekül araştırılmış; bu ajanların etkinliği deneysel çalışmalarda güçlü kanıtlarla desteklenmiştir. Buna rağmen, nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde merkezi bir immünomodülatör rol üstlenen mikrogliaların, membran reseptörlerinden lizozomal süreçlere uzanan karmaşık mekanizmalarının aydınlatılması, hastalığın prognozunu iyileştirecek yenilikçi terapötik hedeflerin belirlenmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Ancak, deneysel modellerin insan hastalığındaki fenotipik heterojenliği yansıtmada yetersiz kalması ve genetik varyasyonlara bağlı translasyonel

zorluklar, mikrogial modülasyonun klinik uygulamaya aktarılmasını kısıtlayan temel faktörler olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda, homeostatik bağışıklık fonksiyonlarını koruyarak patolojik aktivasyonu seçici biçimde hedefleyen stratejilerin geliştirilmesi, nörodejeneratif süreçlerin tedavisindeki mevcut sınırlamaların aşılması ve yaşam kalitesinin artırılması adına nihai hedef olmalıdır.

Kaynakça

Ajami, B., Samusik, N., Wieghofer, P., Ho, P. P., Crotti, A., Bjornson, Z., Prinz, M., Fantl, W. J., Nolan, G. P. ve Steinman, L. (2018) "Single-cell mass cytometry reveals distinct populations of brain myeloid cells in mouse neuroinflammation and neurodegeneration models.", *Nature neuroscience*, 21(4), 541-551.

Amadio, S., Parisi, C., Montilli, C., Carrubba, A. S., Apolloni, S. ve Volonté, C. (2014) "P2Y(12) receptor on the verge of a neuroinflammatory breakdown.", *Mediators of inflammation*, 2014, 975849.

Andoh, M. ve Koyama, R. (2021) "Microglia regulate synaptic development and plasticity.", *Developmental neurobiology*, 81(5), 568-590.

Bennett, M. L., Bennett, F. C., Liddel, S. A., Ajami, B., Zamanian, J. L., Fernhoff, N. B., Mulinyawe, S. B., Bohlen, C. J., Adil, A., Tucker, A., Weissman, I. L., Chang, E. F., Li, G., Grant, G. A., Hayden Gephart, M. G. ve Barres, B. A. (2016) "New tools for studying microglia in the mouse and human CNS.", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(12), E1738-46.

Bonham, L. W., Sirkis, D. W. ve Yokoyama, J. S. (2019) "The Transcriptional Landscape of Microglial Genes in Aging and Neurodegenerative Disease.", *Frontiers in immunology*, 10, 1170.

Buckman, L. B., Hasty, A. H., Flaherty, D. K., Buckman, C. T., Thompson, M. M., Matlock, B. K., Weller, K. ve Ellacott, K. L. J. (2014) "Obesity induced by a high-fat diet is associated with increased immune cell entry into the central nervous system.", *Brain, behavior, and immunity*, 35, 33-42.

Cavalcanti, R. R., Almeida, F. M., Martinez, A. M. B. ve Freria, C. M. (2025) “Neuroinflammation: targeting microglia for neuroprotection and repair after spinal cord injury.”, *Frontiers in immunology*, 16, 1670650.

Choi, H., Hwang, S., Cho, H., Ahn, S., Yun, H.-Y. ve Song, J. S. (2025) “Memantine modulates neuroinflammation and motor coordination in a Parkinson’s disease model.”, *Brain research*, 1869, 150034.

Christ, R., Siemes, D., Zhao, S., Widera, L., Spangenberg, P., Lill, J., Thiebes, S., Bottek, J., Borgards, L., Pinho, A. G., Silva, N. A., Monteiro, S., Jorch, S. K., Gunzer, M., Siebels, B., Voss, H., Schlüter, H., Shevchuk, O., Chen, J. ve Engel, D. R. (2025) “Inhibition of tumour necrosis factor alpha by Etanercept attenuates Shiga toxin-induced brain pathology.”, *Journal of neuroinflammation*, 22(1), 33.

Clark, D. P. Q., Perreau, V. M., Shultz, S. R., Brady, R. D., Lei, E., Dixit, S., Taylor, J. M., Beart, P. M. ve Boon, W. C. (2019) “Inflammation in Traumatic Brain Injury: Roles for Toxic A1 Astrocytes and Microglial-Astrocytic Crosstalk.”, *Neurochemical research*, 44(6), 1410-1424.

Colonna, M. ve Butovsky, O. (2017) “Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration.”, *Annual review of immunology*, 35, 441-468.

Cserép, C., Pósfa, B. ve Dénes, Á. (2021) “Shaping Neuronal Fate: Functional Heterogeneity of Direct Microglia-Neuron Interactions.”, *Neuron*, 109(2), 222-240.

Feng, Y., Wei, Z., Li, R., Shi, Q. ve Cai, J. (2026) “Effects and mechanism of berberine in ameliorating microglia-mediated

hypothalamic inflammation by downregulating the MAPK and NF- κ B pathway.”, *Journal of ethnopharmacology*, 355(Pt B), 120695.

Forabosco, P., Ramasamy, A., Trabzuni, D., Walker, R., Smith, C., Bras, J., Levine, A. P., Hardy, J., Pocock, J. M., Guerreiro, R., Weale, M. E. ve Ryten, M. (2013) “Insights into TREM2 biology by network analysis of human brain gene expression data.”, *Neurobiology of aging*, 34(12), 2699-2714.

Franco, R. ve Fernández-Suárez, D. (2015) “Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system.”, *Progress in neurobiology*, 131, 65-86.

Gao, C., Jiang, J., Tan, Y. ve Chen, S. (2023) “Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets.”, *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 359.

Gao, Y., Ottaway, N., Schriever, S. C., Legutko, B., García-Cáceres, C., de la Fuente, E., Mergen, C., Bour, S., Thaler, J. P., Seeley, R. J., Filosa, J., Stern, J. E., Perez-Tilve, D., Schwartz, M. W., Tschöp, M. H. ve Yi, C.-X. (2014) “Hormones and diet, but not body weight, control hypothalamic microglial activity.”, *Glia*, 62(1), 17-25.

Gordon, R., Albornoz, E. A., Christie, D. C., Langley, M. R., Kumar, V., Mantovani, S., Robertson, A. A. B., Butler, M. S., Rowe, D. B., O'Neill, L. A., Kanthasamy, A. G., Schroder, K., Cooper, M. A. ve Woodruff, T. M. (2018) “Inflammasome inhibition prevents α -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice.”, *Science translational medicine*, 10(465), 4066.

Gratuze, M., Leyns, C. E. G. ve Holtzman, D. M. (2018) “New insights into the role of TREM2 in Alzheimer’s disease.”, *Molecular neurodegeneration*, 13(1), 66.

Guo, S., Wang, H. ve Yin, Y. (2022) “Microglia Polarization From M1 to M2 in Neurodegenerative Diseases.”, *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 815347.

Hansen, D. V, Hanson, J. E. ve Sheng, M. (2018) “Microglia in Alzheimer’s disease.”, *The Journal of cell biology*, 217(2), 459-472.

Hansson, O. (2021) “Biomarkers for neurodegenerative diseases.”, *Nature medicine*, 27(6), 954-963.

Heneka, M. T., Kummer, M. P. ve Latz, E. (2014) “Innate immune activation in neurodegenerative disease.”, *Nature reviews. Immunology*, 14(7), 463-77.

Hollopeter, G., Jantzen, H. M., Vincent, D., Li, G., England, L., Ramakrishnan, V., Yang, R. B., Nurden, P., Nurden, A., Julius, D. ve Conley, P. B. (2001) “Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs.”, *Nature*, 409(6817), 202-207.

Imamura, K., Hishikawa, N., Sawada, M., Nagatsu, T., Yoshida, M. ve Hashizume, Y. (2003) “Distribution of major histocompatibility complex class II-positive microglia and cytokine profile of Parkinson’s disease brains.”, *Acta neuropathologica*, 106(6), 518-526.

Isik, S., Yeman Kiyak, B., Akbayir, R., Seyhali, R. ve Arpaci, T. (2023) “Microglia Mediated Neuroinflammation in Parkinson’s Disease.”, *Cells*, 12(7), 1012.

Jack, C. R., Wiste, H. J., Lesnick, T. G., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Vemuri, P., Pankratz, V. S., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Mielke, M. M., Lowe, V. J., Boeve, B. F. ve Petersen, R. C. (2013) “Brain β -amyloid load approaches a plateau.”, *Neurology*, 80(10), 890-896.

Jha, M. K., Jo, M., Kim, J.-H. ve Suk, K. (2019) "Microglia-Astrocyte Crosstalk: An Intimate Molecular Conversation.", *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 25(3), 227-240.

Karperien, A., Ahammer, H. ve Jelinek, H. F. (2013) "Quantitating the subtleties of microglial morphology with fractal analysis.", *Frontiers in cellular neuroscience*, 7, 3.

Kaur, D., Sharma, V. ve Deshmukh, R. (2019) "Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease.", *Inflammopharmacology*, 27(4), 663-677.

Kawai, T. ve Akira, S. (2007) "Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors.", *Trends in molecular medicine*, 13(11), 460-469.

Koizumi, S., Ohsawa, K., Inoue, K. ve Kohsaka, S. (2013) "Purinergic receptors in microglia: functional modal shifts of microglia mediated by P2 and P1 receptors.", *Glia*, 61(1), 47-54.

Kostrzewska, P., Kuca, P., Witek, P., Małyszko, J., Madetko Alster, N. ve Alster, P. (2025) "SGLT-2 Inhibitors in the Prevention and Progression of Neurodegenerative Diseases: A Narrative Review.", *Neurology and therapy*, 14(6), 2295-2312.

Köhler, C. (2007) "Allograft inflammatory factor-1/Ionized calcium-binding adapter molecule 1 is specifically expressed by most subpopulations of macrophages and spermatids in testis.", *Cell and tissue research*, 330(2), 291-302.

Kölliker-Frers, R., Udovin, L., Otero-Losada, M., Kobiec, T., Herrera, M. I., Palacios, J., Razzitte, G. ve Capani, F. (2021) "Neuroinflammation: An Integrating Overview of Reactive-Neuroimmune Cell Interactions in Health and Disease.", *Mediators of inflammation*, 2021, 9999146.

Lamprey, R. N. L., Chaulagain, B., Trivedi, R., Gothwal, A., Layek, B. ve Singh, J. (2022) "A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics.", *International journal of molecular sciences*, 23(3),1851.

Lan, X., Han, X., Li, Q., Yang, Q.-W. ve Wang, J. (2017) "Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral haemorrhage.", *Nature reviews. Neurology*, 13(7), 420-433.

Lehnardt, S., Massillon, L., Follett, P., Jensen, F. E., Ratan, R., Rosenberg, P. A., Volpe, J. J. ve Vartanian, T. (2003) "Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway.", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(14), 8514-8519.

Li, Y., Xu, H., Wang, H., Yang, K., Luan, J. ve Wang, S. (2023) "TREM2: Potential therapeutic targeting of microglia for Alzheimer's disease.", *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 165, 115218.

Liu, T.-W., Chen, C.-M. ve Chang, K.-H. (2022) "Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease.", *International journal of molecular sciences*, 23(8), 4148.

Liu, W., Tang, Y. ve Feng, J. (2011) "Cross talk between activation of microglia and astrocytes in pathological conditions in the central nervous system.", *Life sciences*, 89(5-6), 141-146.

Matejuk, A. ve Ransohoff, R. M. (2020) "Crosstalk Between Astrocytes and Microglia: An Overview.", *Frontiers in immunology*, 11, 1416.

Maziz, M. N. H., Chakravarthi, S., Aung, T., Htoo, P. M., Shwe, W. H., Gupalo, S., Udayah, M. W., Singh, H., Kabir, M. S., Thangarajan, R. ve Kodali, M. (2025) "Microglia-Mediated Neuroinflammation Through Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling Causes Cognitive Dysfunction.", *International journal of molecular sciences*, 26(15), 7212.

Mildner, A., Huang, H., Radke, J., Stenzel, W. ve Priller, J. (2017) "P2Y12 receptor is expressed on human microglia under physiological conditions throughout development and is sensitive to neuroinflammatory diseases.", *Glia*, 65(2), 375-387.

Del Moro, L., Brunetta, E., Gershwin, M. E. ve Selmi, C. (2025) "Microglia and myeloperoxidase in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases.", *Current opinion in immunology*, 97, 102660.

Nagatsu, T., Mogi, M., Ichinose, H. ve Togari, A. (2000) "Cytokines in Parkinson's disease.", *Journal of neural transmission. Supplementum*, (58), 143-151.

Niu, Y., Zeng, Q., Yang, Y., Liu, W., Zhang, H., Chen, S. ve Li, X. (2025) "Baicalein alleviates long-term cognitive impairments induced by repeated neonatal sevoflurane exposure via inhibition of cortical microglial TLR4/NF- κ B signaling.", *Brain, behavior, & immunity - health*, 50, 101126.

Otani, K. ve Shichita, T. (2020) "Cerebral sterile inflammation in neurodegenerative diseases.", *Inflammation and regeneration*, 40(1), 28.

Paolicelli, R. C., Sierra, A., Stevens, B., Tremblay, M.-E., Aguzzi, A., Ajami, B., Amit, I., Audinat, E., Bechmann, I., Bennett, M., Bennett, F., Bessis, A., Biber, K., Bilbo, S., Blurton-Jones, M., Boddeke, E., Brites, D., Brône, B., Brown, G. C., Butovsky, O.,

Carson, M. J., Castellano, B., Colonna, M., Cowley, S. A., Cunningham, C., Davalos, D., De Jager, P. L., de Strooper, B., Denes, A., Eggen, B. J. L., Eyo, U., Galea, E., Garel, S., Ginhoux, F., Glass, C. K., Gokce, O., Gomez-Nicola, D., González, B., Gordon, S., Graeber, M. B., Greenhalgh, A. D., Gressens, P., Greter, M., Gutmann, D. H., Haass, C., Heneka, M. T., Heppner, F. L., Hong, S., Hume, D. A., Jung, S., Kettenmann, H., Kipnis, J., Koyama, R., Lemke, G., Lynch, M., Majewska, A., Malcangio, M., Malm, T., Mancuso, R., Masuda, T., Matteoli, M., McColl, B. W., Miron, V. E., Molofsky, A. V., Monje, M., Mracsko, E., Nadjar, A., Neher, J. J., Neniskyte, U., Neumann, H., Noda, M., Peng, B., Peri, F., Perry, V. H., Popovich, P. G., Pridans, C., Priller, J., Prinz, M., Ragozzino, D., Ransohoff, R. M., Salter, M. W., Schaefer, A., Schafer, D. P., Schwartz, M., Simons, M., Smith, C. J., Streit, W. J., Tay, T. L., Tsai, L.-H., Verkhratsky, A., von Bernhardi, R., Wake, H., Wittamer, V., Wolf, S. A., Wu, L.-J. ve Wyss-Coray, T. (2022) “Microglia states and nomenclature: A field at its crossroads.”, *Neuron*, 110(21), 3458-3483.

Peruzzotti-Jametti, L., Willis, C. M., Krzak, G., Hamel, R., Pirvan, L., Ionescu, R.-B., Reisz, J. A., Prag, H. A., Garcia-Segura, M. E., Wu, V., Xiang, Y., Barlas, B., Casey, A. M., van den Bosch, A. M. R., Nicaise, A. M., Roth, L., Bates, G. R., Huang, H., Prasad, P., Vincent, A. E., Frezza, C., Viscomi, C., Balmus, G., Takats, Z., Marioni, J. C., D’Alessandro, A., Murphy, M. P., Mohorianu, I. ve Pluchino, S. (2024) “Mitochondrial complex I activity in microglia sustains neuroinflammation.”, *Nature*, 628(8006), 195-203.

Ruganzu, J. B., Zheng, Q., Wu, X., He, Y., Peng, X., Jin, H., Zhou, J., Ma, R., Ji, S., Ma, Y., Qian, Y., Wang, Y. ve Yang, W. (2021) “TREM2 overexpression rescues cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice by reducing neuroinflammation via the

JAK/STAT/SOCS signaling pathway.”, *Experimental neurology*, 336, 113506.

Schwabenland, M., Brück, W., Priller, J., Stadelmann, C., Lassmann, H. ve Prinz, M. (2021) “Analyzing microglial phenotypes across neuropathologies: a practical guide.”, *Acta neuropathologica*, 142(6), 923-936.

Smajić, S., Prada-Medina, C. A., Landoulsi, Z., Ghelfi, J., Delcambre, S., Dietrich, C., Jarazo, J., Henck, J., Balachandran, S., Pachchek, S., Morris, C. M., Antony, P., Timmermann, B., Sauer, S., Pereira, S. L., Schwaborn, J. C., May, P., Grünewald, A. ve Spielmann, M. (2022) “Single-cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a Parkinson-specific neuronal state.”, *Brain : a journal of neurology*, 145(3), 964-978.

Subhramanyam, C. S., Wang, C., Hu, Q. ve Dheen, S. T. (2019) “Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases.”, *Seminars in cell & developmental biology*, 94, 112-120.

Szalay, G., Martinecz, B., Lénárt, N., Környei, Z., Orsolits, B., Judák, L., Császár, E., Fekete, R., West, B. L., Katona, G., Rózsa, B. ve Dénes, Á. (2016) “Microglia protect against brain injury and their selective elimination dysregulates neuronal network activity after stroke.”, *Nature communications*, 7, 11499.

Tobinick, E. (2009) “Perispinal etanercept for neuroinflammatory disorders.”, *Drug discovery today*, 14(3-4), 168-77.

Ündağ, İ., Dönmez, HH. (2023). Protective Effect of Nigella Sativa Oil on Hippocampus in Acrylamide-Induced Toxicity in Rats. *Pakistan Veterinary Journal*, 43(3), 616-622.

Wang, Y., Li, M., Li, Y., Guo, J., Huo, X., Gao, J. ve Wang, H. (2026) “Low-dose ciprofol attenuates motor dysfunction in PD mice by

inhibiting NLRP3 inflammasome activation.”, Behavioural brain research, 496, 115826.

Woodburn, S. C., Bollinger, J. L. ve Wohleb, E. S. (2021) “The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress.”, Journal of neuroinflammation, 18(1), 258.

You, J., Youssef, M. M. M., Santos, J. R., Lee, J. ve Park, J. (2023) “Microglia and Astrocytes in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Disease-Associated States, Pathological Roles, and Therapeutic Potential.”, Biology, 12(10),1307.

Yu, J., Bao, X., Shan, C., Yu, Z., Yu, Y., Wang, H. ve Zhang, Y. (2025) “Traditional Chinese medicine’s holistic approach: regulating microglia-driven neuroinflammation for the resolution of Alzheimer’s disease.”, Frontiers in cellular neuroscience, 19, 1691253.

Zemtsova, I., Görg, B., Keitel, V., Bidmon, H.-J., Schrör, K. ve Häussinger, D. (2011) “Microglia activation in hepatic encephalopathy in rats and humans.”, Hepatology (Baltimore, Md.), 54(1), 204-15.

Zhang, H., Zhang, X., Chai, Y., Wang, Y., Zhang, J. ve Chen, X. (2025) “Astrocyte-mediated inflammatory responses in traumatic brain injury: mechanisms and potential interventions.”, Frontiers in immunology, 16, 1584577.

Zhang, W., Xiao, D., Mao, Q. ve Xia, H. (2023) “Role of neuroinflammation in neurodegeneration development.”, Signal transduction and targeted therapy, 8(1), 267.

Zhang, Z., Huang, Q., Zhao, D., Lian, F., Li, X. ve Qi, W. (2023) “The impact of oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction on diabetic microvascular complications.”, Frontiers in endocrinology, 14, 1112363.

Zheng, Y., Xu, W., Suo, Z., Qu, Y., Lin, L., Zhang, E., Han, D., Wu, M., Li, H., Zheng, H., Xiao, T. ve Ni, C. (2025) “Inflammation associated microglial expansion disrupts hippocampal glial network communication, driving postoperative neurocognitive impairment.”, *Journal of neuroinflammation*, 22(1), 256.

Zotova, E., Bharambe, V., Cheaveau, M., Morgan, W., Holmes, C., Harris, S., Neal, J. W., Love, S., Nicoll, J. A. R. ve Boche, D. (2013) “Inflammatory components in human Alzheimer’s disease and after active amyloid- β 42 immunization.”, *Brain : a journal of neurology*, 136(Pt 9), 2677-2696.

Zotova, E., Nicoll, J. A., Kalaria, R., Holmes, C. ve Boche, D. (2010) “Inflammation in Alzheimer’s disease: relevance to pathogenesis and therapy.”, *Alzheimer’s research & therapy*, 2(1), 1.

TAVUK EMBRİYOLARININ DENEYSEL ÇALIŞMALARDA MODEL OLARAK KULLANILMASI

**YASEMİN ÖZNURLU⁷
TUĞBA ÖZAYDIN⁸
EMRAH SUR⁹**

Giriş

İnsanlar ve hayvanlar arasındaki anatomik ve fizyolojik benzerlikler, araştırmacıları çeşitli mekanizmaların araştırılması ve yeni tedavilerin değerlendirilmesinde öncelikle hayvan modellerinin kullanılmasına yönelmiştir. Deneysel manipülasyon teknikleri ilk olarak amfibi embriyoları kullanılarak geliştirilmiştir. Kemirgenler, deneysel çalışmalarda en yaygın kullanılan memeli türüdür. Özellikle sıçanlar, fareler, çöl fareleri, kobaylar ve hamsterlar kullanılarak birçok kapsamlı araştırmalar yürütülmüştür. Diğer yaygın deney organizmaları arasında meyve sinekleri, zebra balığı

⁷Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D.,
Orcid: 0000-0002-6296-3107

⁸Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D.,
Orcid: 0000-0002-4552-5658

⁹Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D.,
Orcid: 0000-0002-3513-7424

ve fırın mayası bulunur (Ribatti ve Annese 2023). Biyomedikal araştırmalarda kanatlı modeli de sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle tavuk embriyoları deneysel embriyoloji, gelişimsel biyoloji, toksikoloji, farmakoloji ve teratoloji çalışmalarında uzun süredir yaygın olarak kullanılan pratik ve etik açıdan avantajlı bir deneysel modeldir (Sur ve Celik 2003, Öznurlu ve Öznurlu 2016, Yılmaz ve Öznurlu 2019, Çetin ve Özaydın 2021, Öznurlu ve ark 2021, Bölükbaş ve Öznurlu 2022, 2023, Ribatti ve Annese 2023, Izgi ve Sur 2024, Bölükbaş ve ark 2025).

Antik çağlardan itibaren embriyolojik gözlemler için tercih edilen tavuk embriyosu özellikle insan gelişiminin anlaşılmasında, morfolojik değişimlerin izlenmesinde ve moleküler düzeydeki mekanizmaların çözülmesinde önemli katkılar sağlamıştır. İnsan gelişimini incelemek için tavuk embriyosunu bir model sistem olarak kullanan ilk embriyologlar Eski Mısırlılar ve Yunanlı araştırmacılarıdır. Aristoteles, “Hayvanların Nesli” adlı eserinde (MÖ 343–350), yaşamın oluşumunu incelemek amacıyla tavuk embriyolarını gözlemlemiş ve gelişimsel süreçleri ayrıntılı biçimde tanımlamıştır (Kravchenko ve ark 2023). Aristoteles’in gözlemleri, embriyolojinin başlangıç noktası olarak kabul edilmiştir. Aristoteles tavuk embriyosunda özellikle göz gelişimi üzerinde yoğunlaşmış ve gelişimin farklı evrelerinde morfolojik değişimleri tanımlamıştır. 17. yüzyılda ise Marcello Malpighi kitabında embriyonun yumurtanın içinde ilk gelişmesinden, civcivin şekilleninceye kadarki evrelerini adım adım izleyip açıklamıştır. 19. yüzyılda Christian Pander tavuk embriyosu ile yaptığı çalışmalarla erken embriyonik gelişimde üç temel embriyonik yaprağın (endoderm, ektoderm, mezoderm) keşfine öncülük etmiştir (Adelmann, 1966). Tavuk embriyo gelişimi Malpighi, Lillie ile Hamburger ve Hamilton olmak üzere birçok embriyolog tarafından izlenmiştir (Malpighi 1672, Lillie ve Hamilton 1952, Hamburger ve Hamilton 1951). Embriyolojik çalışmalar ilerledikçe, fertil tavuk yumurtası

kullanılarak daha karmaşık histolojik çalışmalar yürütülmüş ve Mathias Marie Duval 1889'da tavuk embriyo morfolojisini tanımladığı atlası “Atlas d'embryologie”yi yayınlamıştır (Duval 1889, Kain ve ark 2014, Ribatti ve Annese 2023). 1951'de ise Viktor Hamburger ve Howard Hamilton, diğer araştırmacıların fotoğraf ve çizimlerini birleştirerek bir embriyonik evreleme serisi oluşturmuşlardır. Hamburger-Hamilton evreleri, embriyo gelişimindeki evreleri gösteren bir görüntü dizisidir. Görüntüler döllenmiş bir yumurta ile başlayıp tamamen gelişmiş bir civciv ile biten tavuk embriyo gelişimini gösteren 46 kronolojik evreden (kuluçka süresi yerine evre numaralarına dayalı) oluşmaktadır (Hamburger ve Hamilton 1951). Hamburger Hamilton skalası günümüzde hala embriyolojik çalışmalar için temel referanslardan biridir (Sur ve Celik 2003, Öznurlu ve Öznurlu 2016, Yılmaz ve Öznurlu 2019, Çetin ve Özaydın 2021, Öznurlu ve ark 2021, Bölükbaş ve Öznurlu 2022, 2023, Ribatti ve Annese 2023, İzgi ve Sur 2024, Bölükbaş ve ark 2025).

Tavuk Embriyosunun Deneysel Model Olarak Kullanılmasının Avantajları

Tavuk embriyolarının çalışmalarda deneysel model olarak kullanılmasının birçok avantajı bulunmaktadır. Yumurtaların yıl boyunca yerel veya bölgesel tedarikçilerden kolaylıkla ve düşük maliyetle temin edilebilmesi, tavuk embriyosunun gelişim aşamalarının detaylı biçimde tanımlanmış olması, kısa gelişim süresi sayesinde sonuçların hızla elde edilebilir olması ve embriyonun maternal organizmanın etkisi olmaksızın gelişmesi deneysel çalışmalarda model olarak kullanılmasının avantajları arasındadır (Timmer ve ark 2001, Nakamura ve ark 2004, Uchikawa ve ark 2004, Rashidi ve Sottile 2009, Ribatti ve Crivellato 2012, Arabacı ve ark 2025). Ayrıca çok sayıda yumurta materyalinin kullanılabilmesi toksisite çalışmalarında istatistiksel analizlerde memeli türlerle yapılacak çalışmalara karşı bir avantaj sağlamaktadır. Bu sayede

memelilerdeki toksikolojik çalışmalarda kullanılacak olan denek sayısı ile deneme sayısını azaltmakta, canlı bir organizmaya verilebilecek ağrı ve acıyı da en aza indirgeyerek, etik kurallara ve yasal kısıtlamalar ile hayvan haklarına da aykırı dūřmemektedir (Jelinek ve ark 1985, Veselý ve Vesela 1991, Sarnella ve ark 2024, Arabacı ve ark 2025).

Tavuk embriyosunu deneysel çalışmalarda tercih edilen bir hayvan modeli yapan özellikler arasında filogenetik olarak zebra balığı ve nematod solucanları gibi diğerk alternatif modellere kıyasla memelilere daha yakın olması da önemli bir etkindir. İyi gelişmiş ve tanımlanmış merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler ve solunum sistemlerine sahiptirler. Ayrıca boyutlarının manüplasyonlar için uygun olması, 21 günlük kısa bir kuluçka sürelerinin olması ve hem in ovo hem de ex ovo kuluçka aşamalarında kolayca erişilebilir olması önemli avantajlar sunmaktadır. Gelişimi kolayca takip edilebildiğinden mikrocerrahi ve görüntüleme operasyonları için de oldukça faydalıdır. Ayrıca, her bir fertil yumurtanın bağımsız ve pahalı tesis veya ekipmana ihtiyaç duymadan uygun koşullarda bir embriyoya dönüşebilir olması tavuk embriyosunun alternatif bir model organizma olarak kullanılmasına olan ilginin artmasına neden olmuştur (Bjørnstad ve ark 2015, Arabacı ve ark 2025).

Tavuk embriyosunun model olarak kullanıldığı çalışmalardan elde edilen bulgular insan ve memeli hayvanlara da uyarlanabilmektedir. Jelinek (1977) döllu tavuk yumurtalarının kullanıldığı ve Tavuk Embriyo Toksisitesi Belirleme Testi (Chicken Embryotoxicity Screening Test-CHEST I ve CHEST II) olarak isimlendirilen bir yöntem geliştirmiş ve bu yöntem çok sayıda kimyasal maddenin embriyotoksik ve teratojenik etkilerinin belirlendiğı birçok çalışmada kullanılmıştır. CHEST I' de embriyotoksik doz sınırlarını belirlemek için yumurtaya enjekte edilecek maddenin geometrik dizi halinde hazırlanan farklı konsantrasyonları erken dönemde fertil yumurtalara verilir. CHEST

I ile embriyotoksik doz sınırları saptanan bir maddenin CHEST II ile teratojenik etkileri belirlenmektedir. CHEST’de belirlenen toksik dozun sulandırma oranının 10^{-2} ile çarpılmasıyla oluşan değerin, memelilerde annenin canlı ağırlığının kg’ mı başına alması gereken toksik doz olduğu bildirilmektedir (Jelinek 1977).

Fertil Tavuk Yumurtalarına Enjeksiyon

Deneysel model olarak tavuk embriyolarının kullanılacağı çalışmalarda, embriyotoksik ve teratojenik etkileri belirlenecek kimyasalın dozu, yumurtaya enjeksiyon zamanı, yumurtaya verilış yolu, enjeksiyon hacmi ve kullanılacak olan çözücü ya da taşıt madde oldukça önemlidir (Jelinek ve ark 1985, Prelusky ve ark 1987, Kandil ve Sur 2018, Çetin ve Özaydın 2021, Bölükbaş ve Öznurlu 2023).

Embriyotoksik etkisi belirlenecek olan maddenin farklı dozları fertil tavuk yumurtasına enjekte edilmelidir. Brown ve ark (1986) etkisi belirlenecek maddenin en az 3 farklı dozunun denenmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Jelinek (1977) ise etkisiz en yüksek doz ile etkili en düşük doz arasındaki dozların denenmesi gerektiğini vurgulamıştır. Genellikle yapılan çalışmalarda etken maddenin dozu arttıkça embriyolar üzerindeki embriyotoksik ve teratojenik etkisinin de arttığı gösterilmiştir (Sur ve Celik 2003, Öznurlu ve Çelik 2004, Öznurlu ve ark 2012, Öznurlu ve Öznurlu 2016, Bölükbaş ve Öznurlu 2023).

Test edilecek maddenin genotoksik, embriyotoksik ya da teratojenik etkili olup olmadığının araştırılmasında maddenin özellikleri ve dozu kadar enjeksiyon zamanının da oldukça önemli olduğu vurgulanmaktadır. Eğer bir maddenin embriyotoksik etkileri belirlenmek isteniyorsa erken embriyonik dönemde, test edilen maddenin karaciğerde metabolize edilmesi sonucu oluşacak metabolitlerinin etkilerinin belirlenmesi hedefleniyorsa geç embriyonik dönemde enjeksiyon yapılmasının daha uygun olacağı

bildirilmektedir (Jelinek ve ark 1985, Prelusky ve ark 1987, Kandil ve Sur 2018, Çetin ve Özaydın 2021, Bölükbaş ve Öznurlu 2023).

Deneysel çalışmalarda etkisi belirlenecek olan maddenin fertil tavuk yumurtasına verilmesinde en sık tercih edilen yerler hava kamerası, yumurta sarısı, albumin ve koryoallantoik membrandır (Li ve ark 2015, Kandil ve Sur 2018, Yılmaz ve Öznurlu 2019, Çetin ve Özaydın 2021, Bölükbaş ve Öznurlu 2023, Kravchenko ve ark 2023). Verrett ve ark (1964) yumurta sarısına yapılan enjeksiyonun, hava kamerasına yapılan nazaran daha az toksik etkiye sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Uygulama kolaylığı açısından değerlendirildiğinde bir çok çalışmada hava kamerasına enjeksiyon yönteminin tercih edildiği dikkati çekse de (Stoloff ve ark 1972, Kemper ve Luepke 1986, Sur ve Celik 2003), Drake ve ark (2006)'nın *in vitro* embriyo kültürü, yumurta kabuğunda pencere açma yöntemi ve yumurta sarısına enjeksiyon yöntemini karşılaştırdıkları çalışmalarında embriyoya verilen hasarın en aza indirgendiği ve test edilecek etken maddenin en homojen dağılımının gerçekleştiği yöntemin yumurta sarısına enjeksiyon yöntemi olduğu ortaya konmuştur. Tüm bu bilgilere karşın etken maddenin veriliş yolu belirlenirken, çalışmanın amacı ile söz konusu etken madde ve taşıyıcı olarak kullanılan maddelerin kimyasal yapılarının da göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir. Yumurta sarısının kanatlılar tarafından alınan lipofilik maddelerin atılım yolu olduğu bilinmektedir (Berg ve ark 1999). Bunun yanı sıra etanol gibi hidrofilik teratojenler ile bazı hidrofobik teratojenlerin de dağılımı ve etkilerinin test edilmesinde en uygun yöntemin yumurta sarısına enjeksiyon yöntemi olduğu bildirilmektedir (Drake ve ark 2006). Genel bir yaklaşım olarak kronik maruziyetin belirleneceği çalışmalarda çoğunlukla yumurta sarısına enjeksiyon tercih edilirken; test edilecek maddenin ve çözücü solüsyonun yumurta sarısı gibi yağ oranı yüksek bir ortamla uyum sağlamadığı durumlarda da hava kamerasına enjeksiyon tercihi daha doğru olacaktır. Ayrıca

yumurtaya enjeksiyon yöntemi ile yapılan çalışmalardan elde edilecek sonuçların memelilere de uyarlanabildiği noktasından hareketle; memelilerde anneden plasenta yoluyla yavruya geçen maddelerin yavru üzerindeki etkilerinin kanatlı yumurtasına enjeksiyon yöntemi kullanılarak test edildiği çalışmalarda en ideal modelleme yönteminin yumurta sarısına enjeksiyon olduğu açıktır. Zira yumurta sarısı bir dereceye kadar memelilerdeki plasentanın gördüğü fonksiyonu yerine getirmekte, içerdiği anne kaynaklı besin maddeleri ile yavrunun besin kaynağı olarak işlev görmektedir (Bauer ve ark 2013). Hatta kuluçkadan çıkmadan kısa bir süre önce yavrunun karın boşluğu içerisine alınan yumurta sarısı, kuluçka sonrası birkaç gün yavrunun besin ihtiyacını karşılamaktadır (Bhanja ve ark 2009). O nedenle memelilerde plasenta yoluyla gebelik gibi uzun bir süre boyunca anneden yavruya geçen maddelerin fertil tavuk yumurtası kullanılarak test edileceği çalışmalarda yumurta sarısına enjeksiyon yönteminin tercih edilmesinin uygun olduğu düşünülmektedir (Jessl ve ark 2018).

Fertil tavuk yumurtalarının kullanıldığı deneysel embriyotoksisite çalışmalarında kullanılacak çözücü veya taşıt maddenin belirlenmesi önemlidir. Çalışmalarda bu amaçla lipofilik özellikte maddeler, çeşitli solventler, serum fizyolojik ve distile su kullanılmaktadır (Özparlak ve ark 2008, Kandil ve Sur 2018, Çetin ve Özaydın 2021, Bölükbaş ve Öznurlu 2023). Dean ve ark (2016) çözücü veya taşıt maddeler belirlenirken etkisi belirlenecek etken maddenin bu maddeler içerisindeki çözünürlüğü, özgül ağırlığı ve dozunun önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bunun yanında çözücü veya taşıt maddelerin toksisitesi, pıhtılaştırıcı etkisi, uygulama yolu ve embriyonik gelişim aşaması da dikkate alınmalıdır (Ameenuddin ve Sunde 1984, Henshel ve ark 2002).

Tavuk embriyosunun kullanılacağı deneysel çalışmalarda yumurtaya enjekte edilecek test solüsyonunun hacmi de önemlidir. Etkisi belirlenecek maddenin çok düşük hacimde yumurtaya enjekte

edilmesi maddenin kristalleşerek yumurtaya geçişinin azalmasına neden olabilir. Yüksek hacimde enjekte edilmesi ise embriyoda hipoksiye yol açabilir (Dean ve ark 2016). Çalışmalarda çoğunlukla 20, 50 ve 100 µL enjeksiyon hacmi tercih edilmektedir (Korhonen ve ark 1982, Özparlak 2015, Öznurlu ve ark 2021).

Tavuk Embriyosunun Gelişimi

Tavuk embriyosunun genel gelişimi, organ ve sistemlerinin oluşumu hakkında ayrıntılı bilgiler Viktor Hamburger ve Howard Hamilton (Hamburger ve Hamilton 1951) tarafından verilmiştir. Tavuk embriyosunun gelişimi hızlı bir süreçtir ve toplam 21 günlük kuluçka gününe karşılık gelmektedir. İki araştırmacı günümüzde hala yaygın olarak kullanılan Hamburger ve Hamilton skalasını üç ana gelişim evresi halinde tanımlamışlardır. Bu evreler erken dönem (7. güne kadar), orta ya da ara dönem (8 ile 14. gün arasında) ve geç dönem (15- 21. gün arasında) olarak sınıflandırılmaktadır. İlk iki aşamada, organ ve sistemlerin oluşumu ve ardından büyümesi ve olgunlaşması gibi önemli olaylar meydana gelmektedir. Kuluçkanın ilk 23-24. saatinden sonra ilk ekstraembriyonik kan damarları vitellus kesesinde görülebilir. İlk kalp atışları yaklaşık 33-38. saatler arasında tespit edilebilir; 51-56. saatler de ise tüm ana damarlar oluşmuş ve stabil bir dolaşım sistemi gelişmiştir. Amniyon kesesi 50. saat, allantois kesesi ise 70. saatte (3. gün) gelişmeye başlar. Allantoisin koryonla birleşerek koryoallantoik membranı (CAM) oluşturması 6-7. günde tamamen görülebilmektedir (Tong ve ark 2013, Arabacı ve ark 2025).

Tavuk embriyosunda sinir sisteminin gelişimi kademeli bir süreçtir. Kuluçkanın beşinci gününden itibaren embriyonun spontan hareketleri başlamaktadır. Bununla birlikte, embriyogenezisin bu aşamasında sinir sistemi hala daha az gelişmiş olduğundan, embriyonun nosiseptif algılama olasılığı oldukça düşüktür. Tavuk embriyosunda nosisepsiyon (ağrı algısı), elektroensefalik kayıtlarla

(EEG) kuluçkanın 11-13. günlerinde başladığı ileri sürülmüştür (Kollmansperger ve ark 2023, Arabacı ve ark 2025). İnsanlarda ağrı tespiti için önemli olan öz bildirim hayvanlarda mümkün olmadığından, mevcut çalışmalar kalp atış hızı ve kan basıncındaki değişiklikler gibi dolaylı yöntemler kullanılarak yapılmaktadır (Arabacı ve ark 2025). Weiss ve ark (2023), 7-18. günler arasındaki embriyolarda gaga tabanına uygulanan nosiseptif mekanik uyarıya karşı kan basıncı ve kalp atım hızı değişikliklerini incelemiş ve 16-18. günlerde anlamlı farklılıklar saptamışlardır.

Kuluçkanın 12. gününde hipotalamo-hipofizer aksın gelişiminde belirgin bir artış görülür. Nörobilim çalışmalarının en önemli unsurlarından biri olan kan-beyin bariyeri (BBB), 14. gün civarında olgunlaşmaya başlar ve insan kan beyin bariyeriyle büyük benzerlikler gösterir (Ribatti ve ark 1993, Haritova ve ark 2010, Saunders ve ark 2014, Arabacı ve ark 2025). Prasek ve ark (2013) da tavuk embriyosunda inkübasyonun 15. gününden sonra kan beyin bariyerinin tamamen gelişmiş olması ve görevini yapması nedeniyle nörotoksiste çalışmalarını değerlendirmek için uygun bir model olacağını bildirmiştir.

Kuluçkanın son evresinde (14. günden itibaren) amniyotik sıvıda azalma meydana gelir. Kuluçkanın 18. gününde embriyonun büyümesi neredeyse tamamlanır. Tavuk embriyosunda çıkım davranışı genellikle kuluçkanın 16. veya 17. gününde başlar. Bu dönemde embriyo yavaş yavaş tipik çıkım pozisyonunu alır; 18. günde boyun bükülmüş, baş sağ kanadın altına konumlanmış ve hava kamarasının altına yerleşmiş durumdadır. Kuluçkanın 19. gününde vitellus kesesi vücut boşluğuna çekilmeye başlar ve embriyo yumurtanın büyük kısmını kaplar. Daha sonraki süreçte vitellus kesesi tamamen vücut içine çekilir. Başın güçlü hareketleriyle kabuk altı zarını deler (internal pipping). Bu aşamada daha önce temel solunum yüzeyi olan koryoallantoik zar gerilemeye başlar ve embriyo akciğer solunumuna geçer. İnternal piping'i genellikle

geçici bir hareketsizlik dönemi izler; bu dönemde zaman zaman güçlü tüm vücut ve baş hareketleri görülebilir (Tong ve ark 2013).

Kireç kabuğun kırılması (external pipping), civcivin üst gagasındaki sivri keratinize yapı (yumurta dişi) ve boynun dorsalindeki özel çıkım kasının yardımıyla kabukta bir açıklık oluşturmasıyla gerçekleşir. Bu aşamadan sonra çıkım davranışlarının başlayacağı 20. veya 21. güne kadar yeni bir kısa dinlenme dönemi daha görülebilir. Daha sonra civciv, baş ve gaga ile kabuğa ardışık darbeler uygulayarak kabukta açılan deliği genişletir. Bunu, ayaklarla kabuk iç yüzeyine yapılan itme hareketleriyle sağlanan kısmi vücut rotasyonları destekler. Tüm bu süreç sonunda kabuğun üst kısmı gevşer ve civciv tarafından itilerek uzaklaştırılır; böylece çıkım tamamlanır (Tong ve ark 2013).

Kaynakça

Adelmann HB 1966. Marcello Malpighi and the Evolution of Embryology. Cornell UP: Ithaca, NY, USA.

Ameenuddin S, Sunde M, 1984. Sensitivity of chick embryo to various solvents used in egg injection studies. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 175, 2, 176-8.

Arabacı O, Dančišinová Z, Paulsen RE, 2025. The Chicken Embryo: An Alternative Animal Model in Development, Disease and Pharmacological Treatment. Pharmacology Research & Perspectives, 13, 2, e70086.

Bauer R, Plieschnig JA, Finkes T, Riegler B, Hermann M, Schneider WJ, 2013. The developing chicken yolk sac acquires nutrient transport competence by an orchestrated differentiation process of its endodermal epithelial cells. Journal of Biological Chemistry, 288, 2, 1088-98.

Berg C, Halldin K, Fridolfsson A, Brandt I, Brunström B, 1999. The avian egg as a test system for endocrine disrupters: effects of diethylstilbestrol and ethynylestradiol on sex organ develop. Science of the Total Environment, 233, 1, 57-66.

Bhanja S, Anjali Devi C, Panda A, Shyam Sunder G, 2009. Effect of post hatch feed deprivation on yolk-sac utilization and performance of young broiler chickens. Journal of Animal Science, 22, 8, 1174-9.

Bjørnstad S, Austdal LPE, Roald B, Glover JC, Paulsen RE, 2015. Cracking the egg: potential of the developing chicken as a model system for nonclinical safety studies of pharmaceuticals. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 355, 3, 386-96.

Bölükbaş F, Öznurlu Y, 2022. The determination of the effect of in ovo administered monosodium glutamate on the embryonic

development of thymus and bursa of Fabricius and percentages of alpha-naphthyl acetate esterase positive lymphocyte in chicken. *Environmental Science and Pollution Research*, 29, 30, 45338-48.

Bölükbaş F, Öznurlu Y, 2023. Determining the effects of in ovo administration of monosodium glutamate on the embryonic development of brain in chickens. *Neurotoxicology*, 94, 87-97.

Bölükbaş F, Yavuz O, Öznurlu Y, Özaydın T, Sur E, 2025. The effects of in ovo administered of monosodium glutamate on the liver development in chicken embryos. *Journal of Molecular Histology*, 56, 4, 244.

Çetin S, Özaydın T, 2021. The effects of bisphenol A given in ovo on bursa of Fabricius development and percentage of acid phosphatase positive lymphocyte in chicken. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 31, 41688-97.

Dean KM, Baltos LD, Carro T, Iwaniuk AN, Bohannon ME, Ottinger MA, 2016. Comparison of vehicle mortality following in ovo exposure of Japanese quail (*Coturnix japonica*) eggs to corn oil, triolein and a fatty acid mix. *Endocrine Disruptors*, 4, 1, e1224022.

Drake VJ, Koprowski SL, Lough JW, Smith SM, 2006. Gastrulating chick embryo as a model for evaluating teratogenicity: a comparison of three approaches. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 76, 1, 66-71.

Duval MM, 1889. *Atlas d'embryologie: text-band*. (No Title).

Hamburger V, Hamilton HL, 1951. A series of normal stages in the development of the chick embryo. *Journal of morphology*, 88, 1, 49-92.

Haritova AM, Schrickx J, Fink-Gremmels J, 2010. Expression of drug efflux transporters in poultry tissues. *Research in Veterinary Science*, 89, 1, 104-7.

Henshel DS, DeWitt J, Troutman A, 2002. Using chicken embryos for teratology studies. *Current protocols in toxicology*, 14, 1, 13.4. 1-4. 9.

Izgi M, Sur E, 2024. Determination of the embryotoxic effects of propofol injected into eggs on the cerebellum and spinal cord using histologic methods: an animal study. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 54, 1, 1-15.

Jelínek R, 1977. The chick embryotoxicity screening test (CHEST). *Methods in prenatal toxicology*, 381-6.

Jelinek R, Peterka M, Rychter Z, 1985. Chick embryotoxicity screening test--130 substances tested. *Indian journal of experimental biology*, 23, 10, 588-95.

Jessl L, Lenz R, Massing FG, Scheider J, Oehlmann J, 2018. Effects of estrogens and antiestrogens on gonadal sex differentiation and embryonic development in the domestic fowl (*Gallus gallus domesticus*). *PeerJ* 6, e5094.

Kain KH, Miller JW, Jones-Paris CR, Thomason RT, Lewis JD, Bader DM, Barnett JV, Zijlstra A, 2014. The chick embryo as an expanding experimental model for cancer and cardiovascular research. *Developmental Dynamics*, 243, 2, 216-28.

Kandil B, Sur E, 2018. The light microscopic investigation of the effects of in-ovo administered bisphenol A (BPA) on the development of testes. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 65, 3, 273-81.

Kemper F, Luepke N, 1986. Toxicity testing by the hen's egg test (HET). *Food and Chemical Toxicology*, 24, 6-7, 647-8.

Kollmansperger S, Anders M, Werner J, Saller AM, Weiss L, Süß SC, Reiser J, Schneider G, Schusser B, Baumgartner C, 2023. Nociception in chicken embryos, Part II: Embryonal development of electroencephalic neuronal activity in ovo as a prerequisite for nociception. *Animals*, 13, 18, 2839.

Korhonen A, Hemminki K, Vainio H, 1982. Application of the chicken embryo in testing for embryotoxicity: thiurams. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 63-9.

Kravchenko S, Myasnikova V, Sakhnov S, 2023. The Chick Embryo and Its Structures as a Model System for Experimental Ophthalmology. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 174, 4, 405-12.

Li M, Pathak RR, Lopez-Rivera E, Friedman SL, Aguirre-Ghiso JA, Sikora AG, 2015. The in ovo chick chorioallantoic membrane (CAM) assay as an efficient xenograft model of hepatocellular carcinoma. *Journal of visualized experiments: JoVE*, 104, 52411.

Lillie FR, Hamilton HL. 1952. *Lillie's Development of the Chick: An Introduction to Embryology*, Third ed., Rinehart and Winston, Holt, 1952.

Malpighi M, 1672. De formatione pulli in ovo, *R. Soc. Exp. Morphol.* 78, 269–289.

Nakamura H, Katahira T, Sato T, Watanabe Y, Funahashi J-i, 2004. Gain-and loss-of-function in chick embryos by electroporation. *Mechanisms of development*, 121, 9, 1137-43.

Oznurlu Y, Celik I, Sur E, Ozaydın T, Oğuz H, Altunbaş K, 2012. Determination of the effects of aflatoxin B1 given in ovo on the

proximal tibial growth plate of broiler chickens: histological, histometric and immunohistochemical findings. *Avian pathology*, 41, 5, 469-77.

Öznurlu M, Öznurlu Y, 2016. Determination of embryotoxic and teratogenic effects of flunixin meglumine given early stage in ovo.

Öznurlu Y, Çelik İ, 2004. Effects of in ovo Administrated Aflatoxin B1 on the Embryonic Development of Proximal Tibial Growth Plate in Broiler Chickens. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 20, 4, 99-108.

Öznurlu Y, Özaydın T, Sur E, Özparlak H, 2021. The effects of in ovo administered bisphenol A on tibial growth plate histology in chicken. *Birth Defects Research*, 113, 15, 1130-9.

Özparlak H, 2015. The use of chick embryos in embryotoxicity and teratogenicity tests. *Selcuk University Journal of Science Faculty*, 40, 13-22.

Özparlak H, Çelik İ, Sur E, Telatar T, Aydın MF, Öznurlu Y, 2008. Farklı Konsantrasyonlardaki Asetonun Embriyotoksik Etkilerinin Tavuk Yumurtası Testiyle Belirlenmesi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 8, 1, 7-16.

Prasek M, Sawosz E, Jaworski S, Grodzik M, Ostaszewska T, Kamaszewski M, Wierzbicki M, Chwalibog A, 2013. Influence of nanoparticles of platinum on chicken embryo development and brain morphology. *Nanoscale research letters*, 8, 1, 251.

Prelusky DB, Hamilton RM, Foster BC, Trenholm LH, Thompson BK, 1987. Optimization of chick embryotoxicity bioassay for testing toxicity potential of fungal metabolites. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 70, 6, 1049-55.

Rashidi H, Sottile V, 2009. The chick embryo: hatching a model for contemporary biomedical research. *Bioessays*, 31, 4, 459-65.

Ribatti D, Annese T, 2023. Chick embryo in experimental embryology and more. *Pathology-Research and Practice*, 245, 154478.

Ribatti D, Crivellato E, 2012. Vascular development. *Inflammatory Diseases of Blood Vessels*, 1-14.

Ribatti D, Nico B, Bertossi M, 1993. The development of the blood-brain barrier in the chick. Studies with Evans blue and horseradish peroxidase. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 175, 1, 85-8.

Sarnella A, Ferrara Y, Terlizzi C, Albanese S, Monti S, Licenziato L, Mancini M, 2024. The Chicken Embryo: An Old but Promising Model for In Vivo Preclinical Research. *Biomedicines*, 12, 12, 2835.

Saunders NR, Dreifuss J-J, Dziegielewska KM, Johansson PA, Habgood MD, Møllgård K, Bauer H-C, 2014. The rights and wrongs of blood-brain barrier permeability studies: a walk through 100 years of history. *Frontiers in neuroscience*, 8, 404.

Stoloff L, Verrett MJ, Dantzman J, Reynaldo EF, 1972. Toxicological study of aflatoxin P1 using the fertile chicken egg. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 23, 3, 528-31.

Sur E, Celik I, 2003. Effects of aflatoxin B1 on the development of the bursa of Fabricius and blood lymphocyte acid phosphatase of the chicken. *British Poultry Science*, 44, 4, 558-66.

Timmer J, Johnson J, Niswander L, 2001. The use of in ovo electroporation for the rapid analysis of neural-specific murine enhancers. *Genesis*, 29, 3, 123-32.

Tong Q, Romanini C, Exadaktylos V, Bahr C, Berckmans D, Bergoug H, Eterradosi N, Roulston N, Verhelst R, McGonnell I, 2013. Embryonic development and the physiological factors that coordinate hatching in domestic chickens. *Poultry Science*, 92, 3, 620-8.

Uchikawa M, Takemoto T, Kamachi Y, Kondoh H, 2004. Efficient identification of regulatory sequences in the chicken genome by a powerful combination of embryo electroporation and genome comparison. *Mechanisms of development*, 121, 9, 1145-58.

Verrett MJ, Marliac J-P, McLaughlin Jr J, 1964. Use of the chicken embryo in the assay of aflatoxin toxicity. *Journal of the Association of Official Agricultural Chemists*, 47, 6, 1003-6.

Vesely D, Vesela D, 1991. Use of chick embryos for prediction of embryotoxic effects of mycotoxins in mammals. *Veterinarni Medicina*, 36, 3, 175-81.

Weiss L, Saller AM, Werner J, Süß SC, Reiser J, Kollmansperger S, Anders M, Potschka H, Fenzl T, Schusser B, 2023. Nociception in chicken embryos, Part I: Analysis of cardiovascular responses to a mechanical noxious stimulus. *Animals*, 13, 17, 2710.

Yılmaz D, Öznurlu Y, 2019. Yumurtaya verilen bisfenol anın, tavuklarda timusun gelişimi ve perifer kan alfa naftil asetat esteraz pozitif lenfosit oranı üzerindeki etkilerinin histolojik ve enzim histokimyasal metodlarla belirlenmesi. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 35, 3, 144-51.

SPERMATOGENEZ

ZEYNEP YELDA İNCE¹⁰

İLKNUR ÜNDAĞ¹¹

Giriş

Spermatogenez, testisteki seminifer tübüller içinde yer alan germ hücrelerinin, spermatogonyal kök hücre düzeyinden olgun spermatozoona kadar ilerleyen, mitotik, mayotik ve postmayotik farklılaşma basamaklarını içeren son derece organize bir süreçtir (Jan ve ark., 2017; Griswold, 2018). Bu süreç boyunca spermatogonyumlar, kendini yenileme ve farklılaşma arasında karmaşık bir denge kurarak gelişimsel kaderlerini belirlerken, primer ve sekonder spermatositler ardışık mayoz bölünmeler aracılığıyla kromozom yükünü haploid düzeye indirger. Bunu takiben, spermatidler spermiogenez olarak tanımlanan terminal maturasyon evresinde yoğun bir morfolojik ve yapısal yeniden düzenlenme geçirerek fonksiyonel spermatozoona dönüşür (Rowley ve ark., 1971; Zickler & Kleckner, 2015). Spermatogenez, yalnızca germ hücre döngüsünün içsel kinetiklerine indirgenemeyecek kadar

¹⁰ Araştırma Görevlisi, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Histoloji ve Embriyoloji, ORCID: 0009-0003-0584-5942

¹¹ Dr. Öğr. Üyesi, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-8495-3930

kompleks bir biyolojik süreç olup, Sertoli hücreleri, Leydig hücreleri, peritübüler miyoid hücreler ve interstisyel mikroçevrenin bütünleşik yapısal ve parakrin katkıları ile şekillenir (Griswold, 2018; Thumfart & Mansuy, 2023). Seminifer epitelde her bir gelişim basamağının belirli bir mekânsal ve zamansal dizilim içerisinde ortaya çıkması, germ hücre maturasyonunun yüksek derecede organize bir epitel siklusuna tabi olduğunu ve bu siklusun seminifer tübüller boyunca koordineli olarak ilerleyen, ardışık gelişimsel kümeler şeklinde düzenlendiğini ortaya koymaktadır (Jan ve ark., 2017). Güncel araştırmalar, spermatogenezin sürdürülebilir başarısının; germ hücrelerine özgü transkriptomik programların dinamik düzenlenmesi, spermatogonyal kök hücre nişinin yapısal ve işlevsel bütünlüğü, Sertoli hücrelerinden salınan büyüme faktörleri ile eksozomal yüklerin koordinasyonu ve bunları şekillendiren hassas endokrin ve parakrin sinyal ağlarının etkileşimine bağımlı olduğunu göstermektedir (Fayomi & Orwig, 2018; Tian ve ark., 2024).

Spermatogenez ve Fazları

Morfolojik özellikleri ve hücresel işlevleri temel alındığında spermatogenez üç temel gelişimsel fazda ele alınmaktadır. Spermatogonyal faz (spermatositogenez), spermatogonyumların mitotik çoğalmasını ve farklılaşmaya yönlendirilecek hücre hatlarının belirlenmesini içermektedir. Bunu izleyen spermatosit fazı (mayoz), primer spermatositlerden başlayan ve iki ardışık mayotik bölünme sonucunda haploid spermatidlerin oluşumu ile tamamlanan bir süreçtir. Son aşama olan spermatid fazı (spermiogenez) ise haploid spermatidlerin morfolojik yeniden şekillenmeler geçirerek olgun spermatozoonlara dönüştüğü terminal farklılaşma evresini ifade etmektedir (Griswold, 2018; Jan ve ark., 2017).

Bu üç faz lineer bir ilerleme modeli sergilese de, seminifer epitelin yapısal organizasyonu nedeniyle aynı seminifer tübül

kesitinde farklı gelişim evrelerindeki germ hücre topluluklarının eş zamanlı olarak izlenebilmesi mümkündür. Bu durum, spermatogenezin üst üste binen ve yüksek derecede düzenlenmiş bir siklus dinamiği içerisinde gerçekleştiğini göstermektedir (Rowley ve ark., 1971; Fayomi & Orwig, 2018).

Spermatogonyal faz: Spermatogonyal faz, erkek germ hücrelerinin yenilenme kapasitesinin sürdürüldüğü ve farklılaşma programının başlatıldığı ilk evredir (de Rooij & Russell, 2000). Bu dönem, seminifer tübüllerin bazal kompartmanında yer alan spermatogonyal hücrelerin mitozla çoğalmasını, bir kısmının kök hücre havuzunu koruyacak şekilde kendini yenilemesini, diğerlerinin ise gelişimin ileri basamaklarına yönelerek farklılaşmasını içeren dinamik bir süreçtir (Kierszenbaum & Tres, 2016).

Histolojik açıdan spermatogonyumlar, bazal lamina boyunca dizilmiş, nispeten büyük çekirdekli ve az sitoplazmalı hücreler olarak izlenir ve hem morfolojik hem de immünohistokimyasal özelliklerine göre farklılaşmamış kök hücre niteliği taşıyanlar ile farklılaşma yoluna giren tipler şeklinde sınıflandırılır (Rowley ve ark., 1971; Fayomi & Orwig, 2018). Böylece spermatogonyal faz, kök hücre rezervinin devamı ile farklılaşmaya gidecek hücrelerin üretimi arasında ince bir denge kuran proliferatif bir evreyi temsil eder (Rowley ve ark., 1971; Schrans-Stassen ve ark., 1999).

Spermatogonyal Fazın Hücre Tipleri: Seminifer tübüllerin bazal kompartmanında yer alan spermatogonyumlar, morfolojik görünüşleri ve biyolojik rollerine göre üç ana gruba ayrılır: Tip A koyu spermatogonyum, Tip A açık spermatogonyum ve Tip B spermatogonyum. Bu hücre tipleri hem mikroskopik yapı hem de işlev açısından birbirlerinden belirgin şekilde ayrılır (Huckins, 1971).

- Tip A Koyu Spermatogonyum

Tip A koyu spermatogonyum, spermatogenik soyun kök hücre rezervini temsil eden hücre grubudur. Normal koşullarda daha az bölünürler; fakat ihtiyaç hâlinde diğer spermatogonyal hücre tiplerine dönüşerek soyun devamlılığını sağlarlar (de Rooij & Russell, 2000).

Morfolojik özellikleri: Bu hücrelerde çekirdek yoğun kromatin içeriği nedeniyle koyu görünür, sitoplazmaları ise sınırlıdır ve bazal laminaya yakın konumda yerleşir (Huckins, 1971).

Biyolojik rol: Tip A koyu spermatogonyumların yavaş döngülü proliferasyon özellikleri, testiküler hasar sonrası spermatogenik hattın yeniden oluşturulmasında kritik öneme sahiptir. Bu nedenle gonad hasarı sonrası onarımın temel hücre kaynağını oluştururlar (Oatley & Brinster, 2012).

- Tip A Açık [ing. Type A pale(Ap)] Spermatogonyum

Tip A açık spermatogonyum, spermatogenik hattın aktif proliferasyon ve farklılaşma sürecini başlatan hücre grubunu temsil eder. Bu hücreler, spermatogonyal fazın ilerleyici basamağını oluşturur ve soyun devamı için gerekli yeni hücre popülasyonlarını üretir (Clermont, 1972).

Morfolojik özellikler: Tip A koyu spermatogonyuma kıyasla çekirdekleri daha açık renkli ve kromatin dağılımı daha seyrek, bu nedenle ışık mikroskopunda daha soluk görünürler. Çekirdek yapıları daha belirgin sınırlarla çevrilidir ve kolaylıkla ayırt edilebilir durumdadır (Kierszenbaum & Tres, 2016).

Biyolojik rol: Tip A açık spermatogonyumlar ardışık mitozlarla birbirine sitoplazmik köprülerle bağlı klonal hücre zincirleri oluşturur. Bu bağlantılar hücrelerin eş zamanlı gelişim ve metabolik koordinasyonunu sağlar; böylece daha ileri evre

spermatozitlerin senkronize şekilde olgunlaşması mümkün olur (Franca & Russell, 2008).

Bu hücre popülasyonu sonunda farklılaşarak Tip B spermatogonyumlara dönüşür ve spermatogenik sürecin bir sonraki basamağını başlatır.

- **Tip B Spermatogonyum**

Tip B spermatogonyum, spermatogenik hatta mitotik fazdan mayotik faza geçiş basamağını temsil eden hücre grubudur. Tip B spermatogonyumlar, spermatogonyal fazın ileri aşamasında yer alır ve spermatogenik hattın sonraki adımlarına ilerleyecek hücre popülasyonunu meydana getirir (Clermont, 1972).

Morfolojik özellikler: Tip B spermatogonyumların çekirdeği daha yuvarlak belirgin sınırlara sahip olup, kromatin dağılımı homojen bir görünüm sergiler. Sertoli hücreleriyle kurdukları ilişkiler Tip A hücrelerine kıyasla daha belirgindir ve hücrel destek mekanizmaları bu dönemde daha yoğun şekilde etkindir (Kierszenbaum & Tres, 2016).

Biyolojik rol: Tip B spermatogonyumlar son mitozlarını tamamladıktan sonra birincil spermatozitelere farklılaşır ve böylece mayoz sürecine giriş yaparlar. Bu olay, spermatogonyal çoğalmanın tamamlanarak spermatozit aşamasının başlatıldığı kritik bir geçiş basamağıdır (Franca & Russell, 2008).

Spermatogonyal Fazın Düzenlenmesi

Spermatogonyal faz, yalnızca hücre çoğalmasının gerçekleştiği bir basamak değil, aynı zamanda hücre kaderinin belirlendiği kritik bir karar evresidir. Bu dönemde spermatogonyal hücreler; ya kök hücre havuzunu koruyacak şekilde kendini yenileme yoluna ya da farklılaşarak spermatozit hattına ilerleme sürecine yönlendirilir. Bu karşılıklı denge, erkek fertilitésinin

sürdürülmesi açısından hayati öneme sahiptir (Oatley & Brinster, 2012).

- Kök Hücre Rezervinin Korunması

Spermatogonyal kök hücrelerin varlığını sürdürebilmesi, hem hücre içi hem de mikroçevre kaynaklı sinyaller ile sağlanır. Sertoli hücreleri, spermatogonyumların çoğalmasını ve kader seçimini yönlendiren çeşitli parakrin faktörleri salgılar. Bu faktörler arasında glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) ve fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF2) gibi moleküller yer alır ve özellikle Tip A koyu spermatogonyumların yenilenme kapasitesini destekler (Oatley & Brinster, 2012). Bu sayede testis, spermatogenik süreç boyunca sabit bir kök hücre kaynağı muhafaza eder.

- Farklılaşma Yöneliminin Başlatılması

Yenilenme süreci kadar önemli olan diğer yönelim ise spermatogonyumların farklılaşarak Tip A açık ve Tip B hücrelerine dönüşmesi, ardından birincil spermatosit aşamasına ilerlemesidir. Bu farklılaşma programı büyük ölçüde retinoik asit (RA) sinyal mekanizması ile uyarılır. RA, testiste hem Sertoli hücreleri hem de germ hücreleri tarafından düzenlenen bir molekül olup, spermatogonyumların mayoz girişine hazırlık sürecini aktive eder (Chen et al., 2024). Böylece hücreler spermatogenik yolculuğun bir sonraki basamağı olan mayotik faza yönlendirilir.

- Testis Mikroçevresinin Rolü

Spermatogonyal hücre kaderinin belirlenmesinde yalnızca büyüme faktörleri değil, aynı zamanda testisin mikromorfolojisi ve hücresel mimarisi de etkilidir. Sertoli hücreleri, bariyer oluşturan bağlantı kompleksleri ve besleyici etkileşimleriyle germ hücrelerinin gereksinim duyduğu nişi sağlar. Ayrıca interstisyel alanda yer alan Leydig hücrelerinin testosteron üretimi, peritübüler miyoid hücrelerin matriks düzenleyici etkileri ve tübül

mikroçevresinde bulunan bağ dokusu unsurları spermatogonyal hücrelerin davranışını şekillendiren sinyaller üretir.

Bu nedenle spermatogonyal fazın düzenlenmesi, parakrin faktörler, hormonlar, hücre-hücre temasları ve ekstraselüler matriks üzerinden iletilen sinyallerin bütünleşik etkisiyle y r t len çok boyutlu bir süreçtir.

Bu düzenleme mekanizmalarının nihai amacı, üreme yaşamı boyunca yeterli kök hücre rezervinin korunması ve olgun sperm üretiminin s rekliiliğini sağlamak arasında hassas bir denge kurmaktır. Mekanizmalardaki aksaklıklar infertilite, spermatogenik duraksama veya testiküler yenilenme kapasitesinin azalmasına yol açabilir (Oatley & Brinster, 2012).

Klinik  nemi

Spermatogonyal fazın hücre alt tiplerinin işlevsel özellikleri, erkek üreme sağlığı ve klinik uygulamalar açısından önemli yansımalar taşır. Özellikle Tip A koyu spermatogonyumlar, testiste uzun süreli kök hücre rezervinin ana kaynağı oldukları için, kemoterapi, radyoterapi veya çevresel toksik maruziyet sonrası spermatogenik hattın yeniden kurulmasında kritik rol oynar. Bu hücrelerin korunması veya geri kazanılması, kanser tedavileri sonrası erkek infertilitesinin onarılmasında temel bir hedef olarak değerlendirilir.

Buna karşılık Tip A açık ve Tip B spermatogonyumlar, farklılaşma yoluna yönelmiş hücre topluluklarını temsil eder ve bu özellikleri nedeniyle testiküler kök hücre nakli, spermatogonyal kültür sistemleri ve in vitro sperm üretimi gibi deneysel ve klinik yaklaşımların odağını oluşturur (Oatley & Brinster, 2012). Bu araştırmalar, doğal spermatogenez mekanizmalarının anlaşılması ve infertilite tedavilerinde yeni biyoteknolojik yaklaşımların geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

1. Spermatosit Fazı (Mayoz)

Spermatosit fazı, erkek gametlerinin diploid spermatogonyal kök hücrelerden haploid spermatidlere dönüşümünü sağlayan ve genetik materyalin yeniden dağılımına olanak veren mayotik bölünmelerin gerçekleştiği evredir (Clermont, 1972). Bu faz, spermatogenez sürecinin hem en uzun hem de en karmaşık basamağıdır, çünkü kromozomal eşleşme, rekombinasyon, bölünme ve kromozom ayrılması gibi gelişimsel olarak kritik olayları içerir (de Rooij & Russell, 2000).

Spermatogonyal fazın sonunda farklılaşan B tipi spermatogonyumlar, son mitotik bölünmelerini tamamlayarak birincil spermatositlere dönüşür (França & Russell, 2008). Birincil spermatositler, seminifer epitelin bazal kompartmanından adluminal kompartmana doğru göç eder ve burada ilk mayotik bölünmeyi (mayoz I) başlatırlar (Kierszenbaum & Tres, 2016). Bu süreç, spermatosit fazının başlangıcıdır.

Birincil spermatositler, mayoz I'in profaz aşamasının çok uzun olması nedeniyle seminifer epitel boyunca en büyük ve en uzun süre gözlenen germ hücreleridir (Clermont, 1972). Bu hücreler, çekirdeklerinin belirgin yapısı ve kromatin yoğunlaşma karakteristiği ile histolojik olarak tanınabilir.

Birincil spermatositler, mayoz I'in profaz evresi boyunca kromozomların eşleşmesi (sinapsis), genetik çeşitlilik sağlayan crossing-over ve homolog kromozomlar arasında genetik materyal değişimi gibi temel olayların gerçekleştiği karmaşık bir süreçten geçer (Handel & Schimenti, 2010). Bu uzun profaz dönemi; leptoten, zigoten, pakiten, diploten ve diakinez olmak üzere beş alt evre içerir ve spermatositlerin bu aşamalarda uzun süre kalması, seminifer epitelde büyük çekirdekli hücreler şeklinde izlenme nedenini oluşturur (Kierszenbaum & Tres, 2016). Profaz I'in tamamlanmasının ardından homolog kromozom çiftlerinin ayrılması

ile hücre ikincil spermatositlere bölünerek mayozun bir sonraki aşamasına geçer.

Mayoz I'in tamamlanmasıyla oluşan ikincil spermatositler, çok kısa bir süre içerisinde ikinci mayotik bölünmeye girerek spermatosit fazının ilerleyici basamağını oluşturur (França & Russell, 2008). Bu hücreler kısa ömürlü olmaları, seminifer epitelin adluminal bölgesinde konumlanmaları ve hızlı şekilde mayoz II'ye geçmeleri nedeniyle histolojik preparatlarda nispeten daha az ve zor seçilebilir hücreler olarak tanımlanırlar (Kierszenbaum & Tres, 2016). Mayoz II'in gerçekleşmesi ile ikincil spermatositler haploid spermatid popülasyonuna dönüşür.

Kan-Testis Bariyeri ve Spermatosit Fazının Konumu:

Birincil spermatositlerin bazal kompartmandan adluminal kompartmana ilerleyebilmesi, kan-testis bariyerinin geçici olarak yeniden düzenlenmesini gerektirir; bu süreçte Sertoli hücreleri arasındaki özel bağlantı kompleksleri açılıp yeniden kapanarak spermatositlerin bariyerin ötesine geçişine olanak tanır (Cheng & Mruk, 2012). Bu dinamik süreç, spermatositlerin otoimmün reaksiyonlardan korunmasını ve epitel içindeki hücresel düzenin sürdürülmesini sağlar.

Spermatosit fazında meydana gelen düzenleme bozuklukları, rekombinasyon hataları, homolog kromozom ayrılma kusurları ve apoptoz gibi süreçlerle sonuçlanabilir ve bu durumlar erkek infertilitesi ile ilişkili olabilir (Handel & Schimenti, 2010; Ündağ ve Dönmez, 2023). Ayrıca kemoterapi ve radyoterapi gibi tedaviler, birincil spermatositlerin hassas yapısını hedef alarak mayotik duraksama ve germ hücre kaybına yol açabilir; bu nedenle spermatosit fazı klinik infertilite mekanizmalarının önemli bir odak noktasıdır (Oatley & Brinster, 2012).

Mayotik bölünmenin tamamlanmasıyla birlikte diploid hücrelerden haploid spermatidlerin oluşması, spermatogenezin

genetik çeşitliliği sağlayan temel çıktısını temsil eder. Bu aşamayla birlikte olgun spermatozoa oluşumu için gerekli hazırlık basamakları tamamlanmış olur ve spermatosit fazı, gamet olgunlaşması ve genetik yeniden programlamanın temelini oluşturan kritik bir evre olarak değerlendirilir (França & Russell, 2008).

2. Spermatid Fazı (Spermiogenez)

Spermatid fazı ya da spermiogenez, mayoz sonucunda oluşan haploid yuvarlak spermatidlerin, işlevsel spermatozoonlara dönüştüğü terminal farklılaşma evresidir (Griswold, 2018). Bu basamak, artık hücre bölünmesi içermez; bunun yerine hücre şekli, nükleer mimari, organel organizasyonu ve yüzey yapılarının yeniden düzenlenmesi ile karakterizedir (Fayomi & Orwig, 2018). Başka bir ifadeyle spermiogenez, “genetik olarak tamamlanmış ancak yapısal olarak olgunlaşmamış” spermatidlerin, hareket ve dölleme kapasitesi kazanacak biçimde yeniden programlandığı süreçtir (Eddy, 2006; O’Donnell, 2014).

Bu evrede spermatidler, çekirdek yoğunlaşması, akrozom gelişimi, flagellum oluşumu ve fazla sitoplazmanın ortadan kaldırılması gibi belirgin morfolojik dönüşümler geçirir (Griswold, 2018; O’Donnell, 2014). Yuvarlak spermatidler, sürecin başlangıcında küresel ve gevşek kromatinli bir yapıya sahipken; ilerleyen evrede çekirdekleri halkasal formda yoğunlaşır ve daha aerodinamik bir şekle dönüşür (Fayomi & Orwig, 2018). Bu sırada histonların büyük kısmı protaminlerle değiştirilerek kromatinin yüksek derecede kompaktlaşması sağlanır; bu durum, sperm DNA’sının daha stabil ve taşınmaya uygun hâle gelmesini mümkün kılar (Eddy, 2006; Ward, 2010).

Akrozomal yapı ise Golgi kompleksinde oluşan veziküllerin çekirdeğin ön kutbunda birleşmesiyle şekillenir ve bu organel, daha sonra zona pellucida penetrasyonu için gerekli hidrolitik enzimleri içerecek şekilde olgunlaşır (Griswold, 2018; O’Donnell, 2014). Aynı

dönemde, sentriol kaynaklı mikrotübül düzenekleri gelişerek flagellum iskeletini ve hareket mekanizmasını oluşturur (Fawcett, 1975; Eddy, 2006). Flagellum yapısı, baş bölgesine sıkıca eklenmiş proksimal ve distal sentriollerden başlar ve aksonemal 9+2 mikrotübül düzenini içerir; bu yapı sperm motilitesinin temelini oluşturur (Fawcett, 1975).

Spermiogenez boyunca sitoplazmik artıklar ortadan kaldırılır ve artık maddeler Sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir. Böylece hem hücre yapısı sadeleşir hem de metabolik yük azaltılır (O'Donnell, 2014; Kierszenbaum & Tres, 2016). Sürecin sonunda oluşan ancak henüz hareket yeteneği kazanmamış spermatozoonlar, seminifer tübüllerden epididimise taşınarak burada son işlevsel olgunlaşma basamaklarını geçirir.

Genel olarak spermiogenez, genetik içeriğin aktarımı ve oositle etkileşim için gerekli yapısal özelliklerin geliştirildiği; baş, orta kısım ve flagellumun şekillendiği özgün bir hücresel dönüşüm basamağıdır (Fayomi & Orwig, 2018; Ward, 2010).

Olgun (Matür) Sperm Yapısı

Olgun spermatozoon, erkek gametlerinin döllenme kapasitesine sahip terminal gelişim ürünüdür ve yapısal organizasyonu, genetik materyalin taşınmasını ve oositle etkileşimi mümkün kılacak şekilde özelleşmiştir (Eddy, 2006). Sperm üç ana bölümden oluşur: baş, orta parça ve kuyruk, her biri fonksiyonel olarak farklı görevler yürütür ve gelişim süreci boyunca spermiogenez ile şekillenir (Kierszenbaum & Tres, 2016).

- **Sperm Baş Bölgesi**

Baş kısmı, haploid çekirdeği ve akrozomu içerir. Çekirdek, yoğun şekilde paketlenmiş kromatin yapısıyla oosit içine genetik materyalin aktarılmasını sağlar (Ward, 2010). Bu yoğunlaşma, histonların yerini protaminlerin almasıyla gerçekleşir ve DNA'yı

kompakt, stabil ve oksidatif strese dirençli hale getirir (Ward, 2010). Başın ön bölümünde yer alan akrozom, zona pellucida bariyerini aşmayı sağlayan hidrolitik enzimleri içeren veziküler bir yapıdır; döllenme öncesinde gerçekleşen akrozomal reaksiyon ile bu enzimler salınır ve sperm-oosit etkileşimi kolaylaştır (O'Donnell, 2014).

- Orta Parça

Başın hemen arkasında yer alan boyun bölgesi, proximal ve distal sentriolleri içerir ve kuyruğun başlangıç noktasını oluşturur (Fawcett, 1975). Bunun altında yer alan orta parça, mitokondriyel spiral kılıf ile karakterizedir (Eddy, 2006). Mitokondriler, ATP üretimi yoluyla kuyruğun hareketi için gerekli enerjiyi sağlar; bu nedenle orta parça, spermin motilitesinin enerji merkezidir (O'Donnell, 2014). Mitokondri dizilimi, kuyruk yapısını çevreleyen spiral bir düzen gösterir ve bu organizasyon, hücrel hareketliliğin devamlılığını destekler.

- Kuyruk (Flagellum)

Kuyruk, spermin ilerlemesini sağlayan motor yapıdır. İç kısmında yer alan aksonem, 9 çift periferik + 1 merkezi mikrotübül düzenine sahiptir ve bu yapı dynein motor proteinleri aracılığıyla dalga benzeri hareket üretir (Fawcett, 1975). Kuyruk ayrıca parçalar hâlinde organize edilmiş kılıflar içerir: orta parçada mitokondriyel kılıf, esas kuyruk segmentinde fibröz kılıf ve terminal bölümde membranla çevrili ince yapı bulunur (Kierszenbaum & Tres, 2016). Bu düzen, spermin hem mekanik stabilitesini hem de hareketini optimize eder.

Tüm bu yapısal organizasyon, spermin genetik materyali güvenli biçimde taşıırken, oosite ulaşma ve onunla bütünleşme yeteneğini kazanmasını sağlar. Ancak matür spermatozoon, testiste tamamen işlevsel hâle gelmiş değildir; epididim yolculuğu sırasında

kapasitasyon, membran akışkanlığı artışı ve akrozomal reaksiyon hazırlığı gibi işlevsel olgunlaşma adımları tamamlanır (O'Donnell, 2014). Bu nedenle olgun sperm, yapısal olgunluk testiste, fonksiyonel olgunluk ise epididimiste kazanılan iki aşamalı gelişim ürünüdür.

Sonuç olarak matür sperm yapısı, çekirdeğin kompaktlaşması, akrozomun hazırlanması, enerji üreten orta parçanın şekillenmesi ve hareket sağlayıcı kuyruğun organizasyonu ile tanımlanan, döllenme sürecine özgü karmaşık ve son derece özelleşmiş bir morfolojik organizasyondur (Eddy, 2006; Ward, 2010).

Kaynakça

Busada JT, Geyer CB. The Role of Retinoic Acid (RA) in Spermatogonial Differentiation. *Biol Reprod.* 2016 Jan;94(1):10. doi: 10.1095/biolreprod.115.135145. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26559678; PMCID: PMC4809555.

Cheng CY, Mruk DD. The blood-testis barrier and its implications for male contraception. *Pharmacol Rev.* 2012 Jan;64(1):16-64. doi: 10.1124/pr.110.002790. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22039149; PMCID: PMC3250082.

Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev.* 1972 Jan;52(1):198-236. doi: 10.1152/physrev.1972.52.1.198. PMID: 4621362.

de Rooij, D. G., & Russell, L. (2000). Spermatogonyum biyolojisi üzerine derlemeler. *Journal of Andrology*, 21(6), 776–798.

Eddy, E. M. (2006). The spermatozoon. *Knobil and Neill's physiology of reproduction*, 1, 3-54.

Fawcett, D. W. (1975). Ultrastructure and function of the Sertoli cell. *Handbook of physiology*, 5, 24-55.

Fayomi, A. P., & Orwig, K. E. (2018). Spermatogonial stem cells and spermatogenesis in mice, monkeys and men. *Stem Cell Research*, 29, 207–214.

Griswold MD. (2018). Spermatogenezin 50 yılı: Sertoli hücreleri ve germ hücreleriyle etkileşimleri. *Biol Reprod*, 99:87–100.

Handel, M. A., & Schimenti, J. C. (2010). Genetics of mammalian meiosis: Regulation, dynamics and impact on fertility. *Nature Reviews Genetics*, 11, 124–136.

Hess RA, Renato de Franca L. Spermatogenesis and cycle of the seminiferous epithelium. *Adv Exp Med Biol.* 2008;636:1-15. doi: 10.1007/978-0-387-09597-4_1. PMID: 19856159.

Huckins C. The spermatogonial stem cell population in adult rats. I. Their morphology, proliferation and maturation. *Anat Rec.* 1971 Mar;169(3):533-57. doi: 10.1002/ar.1091690306. PMID: 5550532.

Jan, S. Z., Vormer, T. L., Jongejan, A., ve ark. (2017). Unraveling transcriptome dynamics in human spermatogenesis. *Development*, 144, 3659–3673..

Kierszenbaum, A. L., & Tres, L. L. (2016). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. Elsevier.

Mescher A.L. (2019) *Junqueira Temel Histoloji Konu ve Atlas (14)* Ankara: Güneş Kitabevleri

O'Donnell, L. (2014). Mechanisms of spermiogenesis and spermiation and how they are disturbed. *Spermatogenesis*, 4(2), e979623.

Oatley JM, Brinster RL. The germline stem cell niche unit in mammalian testes. *Physiol Rev.* 2012 Apr;92(2):577-95. doi: 10.1152/physrev.00025.2011. PMID: 22535892; PMCID: PMC3970841.

O'Donnell L. Mechanisms of spermiogenesis and spermiation and how they are disturbed. *Spermatogenesis*. 2015 Jan 26;4(2): e979623. doi: 10.4161/21565562.2014.979623. PMID: 26413397; PMCID: PMC4581055.

Rowley, M. J., Berlin, J. D., & Heller, C. G. (1971). The ultrastructure of four types of human spermatogonia. *Zeitschrift für Zellforschung*, 112, 139–157.

Schrans-Stassen, B. H., van de Kant, H. J., de Rooij, D. G., & van Pelt, A. M. (1999). Differential expression of c-kit in undifferentiated and differentiating type A spermatogonia in mice. *Endocrinology*, 140, 5894–5900.

Thumfart, K. M., & Mansuy, I. M. (2023). What are Sertoli cells? Historical, methodological and functional aspects. *Andrology*, 11, 849–859.

Tian, H., Wang, X., Li, X., Song, W., Mi, J., & Zou, K. (2024). Regulation of spermatogonial stem cell differentiation through paracrine and autocrine signaling by Sertoli cell–derived exosomes. *Journal of Cellular Physiology*, 239, e31202.

Ündağ, İ., Dönmez HH. (2023). Expression of Zonula Occludens-1 and Claudin-1 Proteins in Japanese Quails Testis. *Veterinary Sciences and Practices*, 18(2), 58-64.

Ward WS. Function of sperm chromatin structural elements in fertilization and development. *Mol Hum Reprod*. 2010 Jan;16(1):30-6. doi: 10.1093/molehr/gap080. Epub 2009 Sep 11. PMID: 19748904; PMCID: PMC2790366.

Zhao Y, Deng S, Li C, Cao J, Wu A, Chen M, Ma X, Wu S, Lian Z. The Role of Retinoic Acid in Spermatogenesis and Its Application in Male Reproduction. *Cells*. 2024 Jun 24;13(13):1092. doi: 10.3390/cells13131092. PMID: 38994945; PMCID: PMC11240464.

Zickler, D., & Kleckner, N. (2015). Recombination, pairing, and synapsis of homologs during meiosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7, a016626.

KÖPEKLERDE OVARİAL SIKLUS VE KLİNİK ÖNEMİ

SHADİ ASADABADİ¹²
MURAT BOYDAK¹³

Giriş

Köpeklerde ovarial siklus, dişi üreme sisteminde belirli aralıklarla gerçekleşen ve doğurganlık potansiyelini doğrudan etkileyen bir dizi hücrel ve dokusal değişimden oluşmaktadır. Bu süreç; folikül gelişimi, ovulasyon, korpus luteum oluşumu ve regresyon gibi ardışık aşamalardan meydana gelmekte olup, her evrede ovaryumda karakteristik hücrel adaptasyonlar izlenmektedir. Foliküllerin primordial aşamadan graaf folikül aşamasına kadar ilerlemesi, hücrel düzeydeki morfolojik ve biyokimyasal süreçlerin koordinasyonu ile sağlanmakta; granüloza ve teka hücrelerinin proliferasyonu, farklılaşması ve hormonal sekresyonları, siklusun düzenli ilerleyişinde temel rol oynamaktadır.

¹²Vet. Hek. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Histoloji ve Embriyoloji, ORCID: 0009-0009-5510-9605

¹³Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-3251-1177

Hücresel düzeyde değerlendirildiğinde, ovaryal siklusta oositler, granüloza hücreleri, teka hücreleri ve luteal hücreler arasındaki dinamik etkileşimler ön plana çıkmaktadır. Foliküler faz sırasında granüloza ve teka hücrelerinden artan östrojen üretimi, östrusun başlamasını desteklerken; ovulasyon sonrasında bu hücrelerin luteinize olmasıyla birlikte progesteron salınımında belirgin bir artış gözlenmektedir. Bu hücresel ve hormonal değişimler, köpeklerde üreme sağlığının korunması ve fertilitite oranlarının sürdürülebilirliği açısından kritik öneme sahiptir. Ancak ovaryal siklusun herhangi bir aşamasında meydana gelen hücresel veya biyokimyasal bozukluklar, infertilite, siklus düzensizlikleri ve diğer üreme sistemi patolojilerine zemin hazırlayabilmektedir. Köpeklerde uzayan proöstrus, split östrus, luteal yetmezlik veya ovaryal kist oluşumu gibi durumlar, doğrudan ovaryal siklusun hücresel ve hormonal regülasyonundaki aksaklıklar ile ilişkilendirilmektedir.

Veteriner hekimlik uygulamalarında, köpeklerde ovaryal siklusun hücresel ve moleküler mekanizmalarının detaylı bir şekilde anlaşılması; üreme bozukluklarının erken tanı ve tedavisinde, fertilititeyi artırıcı stratejilerin geliştirilmesinde ve genel üreme sağlığının korunmasında önemli katkılar sağlamaktadır.

Üreme Biyolojisi

Üreme, türün devamlılığını sağlayan temel biyolojik süreçlerden biridir. Dişi ve erkek bireyler, üreme hücrelerinin gelişimini sağlayan gonadlara sahiptir. Erkek gonadlar testis, dişi gonadlar ise ovaryum olarak adlandırılmaktadır. Bu organlarda bulunan germ hücreleri, bölünerek gametleri oluşturur. Erkeklerde spermatozoonlar, dişilerde ise ovumlar meydana gelmektedir. Üreme süreci, erkek ve dişi gametlerin birleşmesiyle başlamakta ve zigot oluşumu ile devam etmektedir. Zigot, ardışık mitoz bölünmeler geçirerek iki, dört ve sekiz hücreli evrelere ulaşmakta, ardından

kompakt bir yapı olan morula evresine ilerlemektedir. Morula, gelişimini sürdürerek blastosist aşamasına ulaşır. Blastosistin zona pellucida zarını yırtarak rahim mukozasına tutunmasıyla implantasyon gerçekleşmekte ve gebelik süreci başlamaktadır. Köpeklerde eşeyli üreme, yavrularda genetik çeşitliliğin sağlanmasında önemli rol oynamaktadır (Hayer 1993, Ündağ ve Dönmez 2023).

Dişi Genital Sistemin Gelişimi

Köpeklerde dişi genital sisteminin gelişimi, embriyonik dönemde gonadların cinsiyet farklılaşması süreci ile başlamaktadır. Embriyonal gelişimin erken evrelerinde hem Müller kanalları hem de Wolff kanalları mevcuttur. Dişi fetüslerde, Müller kanalları birleşerek uterus, uterin tüpler ve üst vajina yapılarını oluşturmaktadır. Bu süreçte Wolff kanalları büyük oranda gerileyerek fonksiyonel özelliklerini kaybeder. Dış genital organların gelişimi ise androjen hormonlarının yokluğu ile yönlendirilir. Bu durumda genital tüberkül klitorise, ürogenital kıvrımlar labia minora'ya ve labioskrotal şişlikler ise labia majora'ya farklılaşır. Köpeklerde dişi genital sisteminin anatomik oluşumları, üreme fonksiyonlarının sürdürülmesi açısından kritik öneme sahiptir (Feldman ve Nelson 1996).

Ovaryum Embriyolojisi

Köpeklerde embriyonik dönemde genetik ve kromozomal cinsiyet farklılaşması, yaklaşık 6 ila 8. haftalar arasında gerçekleşmektedir. Gonad gelişimi, sölom boşluğunun arka duvarında yer alan genital kabartılar içerisinde başlamaktadır. Beşinci hafta civarında, gonad yüzeyini örten dorsal sölom epiteli hücreleri, alttaki mezenşime doğru proliferasyon göstererek primitif seks kordonları olarak adlandırılan destekleyici hücre yapılarını oluşturmaktadır. Gonadın dış bölgesi korteks, iç bölgesi ise medulla olarak tanımlanmaktadır. Altıncı haftadan itibaren medulla ve

korteks yapıları, dişi ve erkek embriyolarda farklı gelişim yollarına girmektedir. XX kromozom yapısına sahip dişi embriyolarda, korteks gelişimini sürdürerek ovaryumu meydana getirirken, medulla gerilemektedir (Yücel 2013).

Köpeklerde embriyonik dönemde genetik ve kromozomal cinsiyet farklılaşması, yaklaşık 6 ila 8. haftalar arasında gerçekleşmektedir. Gonad gelişimi, sölom boşluğunun arka duvarında yer alan genital kabartılar içerisinde başlamaktadır. Beşinci hafta civarında, gonad yüzeyini örten dorsal sölom epiteli hücreleri, alttaki mezenşime doğru proliferasyon göstererek primitif seks kordonları olarak adlandırılan destekleyici hücre yapılarını oluşturmaktadır. Gonadın dış bölgesi korteks, iç bölgesi ise medulla olarak tanımlanmaktadır. Altıncı haftadan itibaren medulla ve korteks yapıları, dişi ve erkek embriyolarda farklı gelişim yollarına girmektedir. XX kromozom yapısına sahip dişi embriyolarda, korteks gelişimini sürdürerek ovaryumu meydana getirirken, medulla gerilemektedir (Yücel 2013).

Primordial germ hücreleri, embriyonik gelişimin dördüncü haftasında, allantoisin başlangıç bölgesine yakın endodermal hücreler arasında oluşmaktadır. Embriyonun katlanması ve ilkel bağırsağın şekillenmesi sürecinde bu hücreler vücut içine taşınır. Ardından, primordial germ hücreleri arka bağırsağın dorsal mezenteriy boyunca göç ederek, gelişmekte olan gonadal kordonlara yerleşir (Yücel 2013).

Dişi köpek embriyolarında gonadal gelişim nispeten daha yavaş seyretmekte olup, ovaryum histolojik olarak onuncu hafta civarında ayırt edilebilir hale gelmektedir. Ovaryum gelişiminde X kromozomu üzerinde yer alan çeşitli genler önemli rol oynamaktadır. İlkel seks kordonları ovaryumun medulla bölgesine kadar uzanarak, "rete ovarii" olarak adlandırılan yapıyı oluşturmaktadır. Rete ovarii, başlangıçta primordial germ hücrelerini

içerir, ancak daha sonra dejenerasyona uğrayarak kaybolur ve yerini ovaryumun medullasını oluşturan vaskülarize stromaya bırakır (Moore ve Persaud 2002).

Erken fetal dönemde, gonad yüzeyini kaplayan epitel hücreleri çoğalarak kortikal kordonları meydana getirir ve primordial germ hücreleri bu kordonların içerisinde yer alır. On altıncı haftada, kortikal kordonlar ayrılarak primordial folikülleri oluşturur. Her bir primordial folikül, merkezinde bir oogonyum ve çevresinde onu saran tek sıralı yassı epitel hücrelerinden meydana gelmektedir. Fetal dönemde oogonyumlar yoğun mitoz bölünme ile çoğalır; ancak doğumdan sonra oogonyumların mitotik aktivitesi durur ve yeni primordial foliküller oluşmaz (Yücel 2013).

Doğum sonrası dönemde ise ovaryumun yüzey epitel düzleşir ve hilus bölgesinde periton mezoteli ile devamlılık gösterir (Moore ve Persaud 2002).

Ovaryum Histolojisi

Köpeklerde ovaryumların yüzeyi, tek katlı yassı veya kübik epitel ile örtülüdür. Bu yüzey epitel, germinal epitel olarak adlandırılmakta olup, ovaryumun koruyucu katmanını oluşturmaktadır. Germinal epitelin hemen altında, ovaryuma beyazımsı bir görünüm kazandıran ve "tunica albuginea" olarak isimlendirilen yoğun bağ dokusu tabakası yer almaktadır. Tunica albuginea'nın altında, oositleri içeren ovaryum foliküllerinin bulunduğu korteks bölgesi yer almaktadır. Korteks, selüler bağ dokusu matriksi içerisinde gömülü foliküllerden oluşur ve ovaryumun periferik alanında bulunur. Korteks bölgesinde farklı gelişim evrelerindeki foliküller izlenebilir. Ovaryumun daha iç kısmında ise medulla bölgesi bulunmaktadır. Medulla, gevşek bağ dokusu yapısında olup zengin bir damar, lenfatik ve sinir ağı içermektedir. Korteks, medullayı çevreleyecek şekilde yerleşmiştir. Ancak korteks ve medulla bölgeleri arasında histolojik olarak

belirgin bir sınır bulunmamaktadır. Bu iki yapı birbirine kademeli olarak geçiş yapmaktadır. Köpeklerde ovaryumun bu histolojik yapısı, üreme işlevlerinin düzenlenmesi ve hormonal aktivitenin srdrlmesi açısından kritik öneme sahiptir (Junqueira 2003).

Oositin Genel Yapısı

Köpeklerde foliküler gelişimin erken safhalarında bulunan oositler, büyük boyutlu ve eksantrik konumlanmış çekirdek yapıları ile karakterize edilir. Bu oositler, belirgin bir ekirdeik ve yaygın kromatin içeriğine sahip veziküler tipte çekirdeğe sahiptir. Birinci mayoz bölünmenin profaz evresinde bulunan oositlerin geniş çekirdeği, germinal vezikül olarak adlandırılmakta olup, ışık mikroskobunda kolaylıkla gözlemlenebilmektedir (Inoue 2007).

Köpek oositlerinde, sitoplazma çevresinde Golgi aygıtı ve bol miktarda mitokondri yer almaktadır. Perinükleer bölgede Golgi aygıtı merkezi konumda bulunmakta; mitokondriler, endoplazmik retikulum, lizozomlar ve granlofibriler yapılarla birlikte kompleks bir organizasyon sergilemektedir. Oositin enerji ihtiyacını karşılamak amacıyla sitoplazmasında glikojen granülleri, lipid damlacıkları ve fibröz yapılar gibi sitoplazmik inklüzyonlar yaygın bir şekilde dağılmıştır (Niimura 2004). Bu sitoplazmik organizasyon, oositin gelişimi ve ilerleyen dönemde embriyonik gelişim için gerekli metabolik rezervlerin oluşturulmasında önemli bir rol oynamaktadır (Moore ve Persaud 2002).

Ovaryum Folikülleri ve Foliküler Gelişim

Köpeklerde ovaryum folikülü, bir ya da daha fazla katman halinde organize olmuş folikül hücreleri veya granüloza hücreleri ile çevrili bir oositten oluşmaktadır. Fetal yaşam sırasında oluşan primordial foliküller, tek sıralı yassı folikül hücreleri ile çevrili primer oositleri içermekte olup, ovaryumun kortikal bölgesinin yüzey katmanlarında yer almaktadır. Primordial folikül içindeki

oosit, büyük bir nükleusa sahip küresel bir hücre yapısındadır. Bu oositler, birinci mayoz bölünmenin profaz evresinde duraklamış haldedir. Sitoplazmada organeller, nükleus çevresinde kümelenme eğilimi göstermekte; mitokondriler, Golgi kompleksleri ve endoplazmik retikulum bu alanda yoğunlaşmaktadır (Junqueira 2003). Foliküler gelişim sürecinde ilk belirgin farklılaşma, primordial folikülün primer foliküle dönüşümü ile başlar. Bu aşamada hem oosit hem de çevresini saran folikül hücreleri ile stromada yapısal değişiklikler meydana gelir. Folikül hücreleri yassı formdan kübik hücre formuna dönüşür (England ve Allen 1989). Primer oositin çevresinde, homojen, koyu boyanan, asidofilik karakterde ve kesintisiz bir yapı gösteren "zona pellucida" oluşur (Moore ve Persaud 2002). Köpeklerde oogenezin erken aşamaları fetal yaşam sırasında gerçekleşmektedir. Bu dönemde oogonyumlar yoğun mitotik bölünmeler ile çoğalır. Doğum sonrasında mevcut oositler, gelişimin birinci mayotik bölünme evresinde duraklama gösterir. Puberte dönemine ulaşıldığında, küçük bir primordial folikül grubunda foliküler büyüme süreci başlar. Gelişim evrelerine göre köpeklerde histolojik olarak üç tip ovaryum folikülü tanımlanmaktadır: Primordial foliküller, Gelişmekte olan foliküller (primer ve sekonder foliküller), Graaf folikülleri (Rehm 2007).

Köpeklerde Seksüel Siklus

Köpeklerde seksüel siklus, üreme sisteminin fizyolojik olarak hazırlandığı, çiftleşme ve gebeliğe olanak sağlayan kompleks bir döngüden oluşmaktadır. Köpekler monoöstrik hayvanlar olarak sınıflandırılmakta olup, yılda genellikle bir veya iki kez östrüs siklusuna girmektedirler. Ancak bu döngüler arasında değişken uzunluklarda anöstrüs evresi bulunmaktadır. Monoöstrik türlerde anöstrüs, siklusun en uzun süren fazını oluşturmaktadır. Köpeklerde östrüs fazı sırasında ovulasyon spontan olarak gerçekleşir. Seksüel siklus, sırasıyla proöstrüs, östrüs, diöstrüs ve anöstrüs evrelerinden oluşmaktadır (Çetin ve Koçak 2019).

Proöstrus: Proöstrus evresi, dişi köpeklerde vajinal kanama ile başlayan ve erkek bireyleri feromonlar, vajinal sekresyonlar ve anal kese salgıları yoluyla cezbeden bir dönemdir. Bu evrede dişi henüz çiftleşmeye kabul göstermez. Ortalama süresi 9 gün olmakla birlikte, 0 ile 21 gün arasında değişebilmektedir (Çetin ve Koçak 2019, Sontaş 2016, Wright ve Watt 1998, Yürüker 2006).

Bu dönemde vulvada belirgin ödem, sıcaklık artışı, genişleme ve kanlı vajinal akıntı gözlemlenir. Dişilerde huzursuzluk, iştahsızlık, su tüketiminde artış ve sık idrara çıkma gibi davranışsal ve fizyolojik değişiklikler meydana gelir (Pretzer 2008).

Östrojen hormonunun baskın olduğu bu fazda, serum progesteron düzeyleri bazal seviyelerde kalırken, proöstrüstan östrüsa geçiş sürecinde LH düzeylerinde artış gözlemlenir (Aires 2021, Niimura 2004).

Uterus yapısı bu dönemde kıvrımlı, büyümüş ve vaskülarizasyonu artmış halde bulunur (Kahn 1994).

Vajinal muayenede vulvada şişkinlik ve kötü kokusuz serosanguinöz bir akıntı gözlemlenmesi normal fizyolojik bulgular arasındadır (Kramer 2005).

Östrus: Östrus evresi, dişi köpeğin çiftleşmeye hazır olduğu dönemi ifade eder. Bu süreçte serum östradiol 17- β seviyeleri düşerken, progesteron düzeyleri yükselmeye başlar (Fırat 2023).

Vulvadaki ödem azalır, akıntı berraklaşır ve saman sarısına dönüşür. Ancak bazı bireylerde kanlı akıntının östrus boyunca devam edebileceği bildirilmiştir (Kustritz 2011, Tural 2012). Östrus süresi genellikle 5 ila 15 gün arasında değişmekte olup, ortalama 9 gün sürmektedir (Çetin ve Koçak 2019).

Bu dönemin başında serum progesteron seviyesi yaklaşık 1 ng/ml iken, ovulasyon süresince 4-10 ng/ml'ye kadar yükselir (

Niimura 2004, Fayrer 1991). Uterus damarlaşması artar, bezlerin kıvrımlı yapısı belirginleşir, endometriyumda proöstrüs dönemine kıyasla daha az ödem bulunur (Kahn 1994).

Diöstrus: Diöstrus evresi, dişi köpeğin artık çiftleşmeye izin vermediği ve korpus luteumun aktif olduğu dönemdir (Gözütok 2017, Tural 2012). Ortalama süresi 75 gün olup, 50 ila 90 gün arasında değişkenlik gösterebilmektedir (Çetin ve Koçak 2019).

Bu evrede progesteron hormonu baskındır. Progesteron düzeyi, diöstrüsün başlangıcını takip eden 2-3 hafta içinde zirveye ulaşarak 15-90 ng/ml arasında değerler gösterir ve dönemin ilerleyen aşamalarında azalmaya başlar (Fayrer-Hosken 1991, Inoue 2007, Kahn 1994, Niimura 2004).

Gebelik oluşmasa bile artan progesteron düzeyleri yalancı gebelik belirtilerine yol açabilir. Diöstrus sürecinde uterus bezlerinin gelişimi sürer, endometriyum ve miyometriyum katmanları kalınlaşır, ödem azalır (Fayrer-Hosken 1991, Kahn 1994, Moore ve Persaud 2002).

Başlangıç aşamasında sütümsü ve kokusuz bir vulvar akıntı görülebilmekle birlikte, ilerleyen günlerde bu akıntı kaybolur (Kramer 2005).

Anöstrus: Anöstrus, köpeklerde östrüs siklusunun dinlenme evresi olarak tanımlanmaktadır. Vulva küçülür ve akıntı genellikle yoktur veya çok az miktarda gözlenir (Inoue 2007).

Ortalama süresi 120 gün olup, 80 ila 240 gün arasında değişebilir (Çetin ve Koçak 2019).

Bu dönemde hormonal düzeylerde büyük dalgalanmalar izlenmez. Serum progesteron düzeyleri 1-2 ng/ml'nin altında kalır. Serum FSH düzeyi hafifçe artmış olup, östrojen düzeylerinde düzensiz dalgalanmalar görülebilir (Fayrer-Hosken 1991, Kahn 1994, Niimura 2004).

Anöstrus döneminde uterus önceki gebelik ya da yalancı gebelik etkilerinden arınır ve yapısal olarak pubertal döneme benzer hale gelir (Feldman ve Nelson 1996, Kalkan ve Öcal 2013).

Ultrasonografik değerlendirmede uterusun homojen bir yapıya sahip olduğu ve lümen içinde içerik bulunmadığı rapor edilmiştir. Bu faz, köpeklerde üreme sisteminin yeniden yapılanarak bir sonraki sıklusa hazırlanmasını sağlar (Aires 2021).

Köpeklerde Reprodüksiyon Alanında Ultrasonografinin Kullanımı

Ultrason, kullanılan ses dalgalarının düşük yoğunluğu ve kolay iletilebilir olması sayesinde, organların iç sınırlarından yansıyor prob cihazına geri dönmesiyle puls-eko tekniği oluşturan bir görüntüleme yöntemidir. Bu teknik, sağlık üzerinde bilinen herhangi bir zararlı etki oluşturmamakta olup, köpeklerde ultrasonografik muayene genellikle kolaylıkla tolere edilmekte ve çoğu durumda sedasyon gerektirmemektedir. Ultrasonografi, güvenli, non-invaziv ve gerektiğinde tekrarlanabilen bir tanı aracı olarak veteriner klinik uygulamalarda yaygın şekilde kullanılmaktadır (Alaçam 1998, Wallace 1992).

Köpeklerde folliküller, ultrasonografi ile yuvarlak hipoekoik ve anekoik yapılar olarak görüntülenebilmektedir (Tural 2012).

Ovaryumlarda folliküler gelişim, proöstrusun 1. gününden itibaren, 7.5 MHz'lik sektör prob kullanılarak yapılan ultrasonografik incelemelerde anekoik yuvarlak yapılar şeklinde tespit edilmiştir (Gözütok 2017).

Folikül büyüklüğünün proöstrus başlangıcından 7. güne kadar yavaş, ardından ovulasyona kadar hızlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (England 1998).

Köpeklerde "akut metritis" vakalarının ultrasonografik değerlendirmesinde, uterusun involüsyon sürecine bağlı olarak

normalden daha büyük olduğu ve içerisinde orta derecede ekojenik sıvı birikimi gözleendiğı belirlenmiştir (Akkuş 2020).

Ayrıca uzun süreli progesteron etkisine bağı gelişen "kistik endometriyal hiperplazi" veya "pyometra", ultrasonografi ile tespit edilebilen en yaygın uterus hastalıkları arasında yer almaktadır (Nak 1999).

Ultrasonografi sayesinde uterusun büyüklüğü, duvar kalınlığı ve içerisindeki sıvı miktarı değerlendirilebilmektedir. Ayrıca bazı olgularda, uterusu biriken sıvının ekojenik karakteri de belirlenebilmektedir. Gerilmiş ve sıvı ile dolu olan uterusun corpus ve cornuları, ultrasonografide mesanenin kraniyal ve dorsalinde yerleşmiş olarak izlenebilmektedir. Ultrasonografik değerlendirmelerde, uterus genellikle düzensiz aralıklı bir yapı göstermekte olup, uterus duvarında ince septalarla ayrılmış çok bölmeli hipoeoik ve anekoik alanlar tespit edilmektedir. Köpeklerde pyometra tanısında ultrasonografi, pratik, duyarlı ve güvenilir bir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (Barr 1988, Barr 1992, Çiftçier ve Uysal 2014, Eşrefoğlu 2004, Junqueira 2003, Kalkan ve Öcal 2013, Mülazımoğlu 2009, Nak 1999, Nak ve Tuna 2001, Ross ve Pawlina 2011).

Uterus Tümörleri ve Fetal Anomalilerin Ultrasonografik Değerlendirilmesi: Uterus tümörleri, ultrasonografik incelemelerde uterus duvarına tutunmuş kitleler şeklinde izlenebilmektedir. Bu kitlelerin ultrasonografik görünümleri, tümörün tipine, mevcut hemoraji ve nekrozisin varlığına bağı olarak önemli ölçüde değişkenlik gösterebilir. Uterusta gözlenen tümör oluşumları, sıvı birikimi eşlik etmediğı durumlarda, kitlenin uterus kökenli olup olmadığının belirlenmesinde tanısız zorluklara yol açabilmektedir (Barr 1988, Junqueira 2003).

Köpeklerde gebelik sırasında fetal anomaliler ultrasonografi kullanılarak tespit edilebilmektedir. Fetal hareketlerde azalma veya

fetal kalp atım hızında düşüş, fetal anomali bulgusu olabileceği gibi, bu parametrelerin tamamen kaybolması fetal ölüme işaret edebilmektedir. Gebelik süresince fetüslerin, gebelik yaşına göre beklenenden daha az gelişmiş olması veya yapısal anomalilerin varlığı da ultrasonografik inceleme ile saptanabilmektedir. Ultrasonografi, bu tür anomalilerin erken tanısında ve gebeliğin sağlıklı ilerleyip ilerlemediğinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Ellen 1986, Kalkan ve Öcal 2013).

Ultrasonografi ile Gebelik Tanısı: Köpeklerde ultrasonografi ile gebelik tanısında karşılaşılan en önemli zorluklardan biri, gerçek gebelik yaşının tayinidir. İlk çiftleşme veya tohumlama tarihi "0. gün" olarak kabul edilse de, gerçek gebelik yaşını kesin olarak belirlemek mümkün olmamaktadır (Akkuş 2020, Junqueira 2003).

İlk ovulasyondan itibaren 15. günde, gebelik keseleri ultrasonografide küresel aneikoik yapılar olarak görüntülenebilmektedir. 20. gün civarında embriyonun uterus duvarına tutunduğu ve hiperekoik bir yapı olarak izlendiği, 22. günde ise embriyonik kalp atımlarının tespit edilebildiği rapor edilmiştir (Akkuş 2020, England 1995, England 1998).

Çiftleşme tarihinin "0. gün" olarak kabul edildiği bir çalışmada, gebeliğin 15. günden itibaren %100 doğruluk oranı ile ultrasonografi ile tespit edilebildiği belirlenmiştir (Ross ve Pawlina 2011).

Köpeklerde gebelik keseleri, amnion içerisinde fetal dokuları içeren yapılar olarak, gebeliğin 24. ile 28. günleri arasında ultrasonografi ile gözlemlenebilmektedir. Bu nedenle, 28. günden önce fetal yapılar ultrasonografide net şekilde görüntülenebiliyorsa, pozitif gebelik tanısı konulabilir. Ancak, son çiftleşme tarihinden itibaren 28. gün dolmadan negatif gebelik tanısı konulmasından kaçınılmalıdır (Barr 1988, Kramer 2005).

Köpeklerde Siklus Bozuklukları

Köpeklerde seksüel siklusun normal seyrinden sapmalar, çeşitli hormonal, gelişimsel veya edinilmiş nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Bu bozukluklar hem fertilitayı olumsuz etkileyebilir hem de bazı patolojik durumların habercisi olabilir (Salmanoğlu 1993).

Sakin Kızgınlık: Sakin kızgınlık, dişi köpeklerde östrüs döneminin dışarıdan fark edilemediği durumu ifade etmektedir. Bu olgularda, tekrarlayan vajinal sitolojik incelemelerde kornifiye epitel hücrelerinin varlığının tespit edilmesi ovaryal aktivitenin sürdüğünü gösterir. Ayrıca, 48 saat arayla alınan kan örneklerinde serum progesteron düzeyinin 2 ng/ml'nin üzerinde olması, aktif ovaryal faaliyetlerin devam ettiğini doğrular. Tedavi yaklaşımında, ovulasyon zamanlamasının doğru belirlenmesi ile çiftleştirme veya tohumlama planlanmakta, gerekirse östrus uyarımı yöntemlerine başvurulmaktadır (Salmanoğlu 1993).

Hormonal Dengesizlikler: Hormonal dengesizlikler, dişi köpeklerde anöstrus, östrus süresinin kısalması veya uzaması, proöstrus süresinin anormal değişimleri, östrusun bölünmesi (split östrus), suböstrus, kistik folikül gelişimi, kistik endometrial hiperplazi ve uterin tümör oluşumu gibi çeşitli siklus bozukluklarına neden olabilmektedir. Özellikle hipotiroidizm, kronik anöstrus ve suböstrus gibi durumların etiyolojisinde önemli bir yer tutar. Hipotiroidizm olgularında sentetik tiroksin tedavisi ile fertilita sağlanabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, infertilite şikayetlerinde tiroid fonksiyonlarının mutlaka değerlendirilmesi önerilmektedir (Salmanoğlu 1993).

Siklusun Şekillenmemesi: Siklusun şekillenmemesi durumunda hipotiroidizm, adrenal disfonksiyon, interseksüalite, ovariohisterektomi, progestin ve androjen uygulamaları veya eksojen glukokortikosteroid kullanımı gibi nedenler dikkate

alınmalıdır. Bu durum özellikle 2 yaşımdan küçük veya 8 yaşımdan büyük köpeklerde daha sık görölmektedir. Doğumsal (hipoplazi) veya edinsel (örneğin tümör kaynaklı) nedenler de siklusun şekillenmemesine yol açabilir. Tanı sürecinde tam kan sayımı, idrar analizi, Brucella canis titresi gibi laboratuvar testleri yapılmalıdır. Ayrıca, tiroid fonksiyonlarının değeriendirilmesi ve interseksüalite şüphesi varsa klitoris veya vulvanın morfolojik muayenesi önem taşımaktadır. Gerekli durumlarda laparotomi ve karyotip analizi gibi ileri tanı yöntemlerine başvurulabilir (Salmanoğlu 1993).

Persistent Östrus (Kalıcı Östrus): Persistent östrus, dişi köpekte östrus davranışlarının normalden uzun sürmesi ve östrojen etkisinin devam etmesi ile karakterize edilen bir durumdur. Bu patoloji sıklıkla östrojen salgılayan granuloza hücre tümörleri veya östrojen salgılayan foliküler kistlere bağılı olarak gelişmektedir. Klinik olarak, dişi köpeğin 21 günden daha uzun süre çiftleşmeyi kabul etmesi persistent östrus göstergesi olarak değeriendirilir. Vajinal sitoloji bulgularında hücrelerin %90'dan fazlasının yüzeysel hücre olması dikkat çekicidir ve persistent östrusun tanısında önemli bir kriterdir. Tanı ve tedavi sürecinde hem klinik belirtiler hem de sitolojik veriler birlikte değeriendirilmelidir (Salmanoğlu 1993).

Kaynakça

Aires, A., Tavares Pereira, G., André, C., Ramada, M., 2021. Reproductive physiology of the female dog. *Theriogenology* 175: 151-161.

Akkuş T. 2020. Bir köpekte gebeliği sonlandırmak için kullanılan Aglepriston (RU 46534), sonraki östrüs sikluslarını ve meme bezi büyümesini etkiler mi? *MAE Vet Fak Derg*, 5(1), 23-27.

Alaçam, E., 1998. Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Ankara.

Barr, F., 1988. Ultrasound diagnosis of pregnancy and pyometra in the bitch and queen. *Journal of Small Animal Practice* 29(10): 555-562.

Barr, F., 1992. Diagnostic ultrasound of the canine uterus. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 22(3): 651-663.

Bigliardi, E., Parmigiani, E., Cavirani, S., Luppi, A., Bonati, L., Corradi, A., 2004. Ultrasonographic and cytologic features of canine pyometra. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 45(4): 319-324.

Çetin, H., Koçak, Ö., 2019. Kedi ve Köpeklerde Üreme Fizyolojisi. Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara.

Çiftçier, H., Uysal, A., 2014. Köpeklerde östrüs döneminin değerlendirilmesi. Fırat Üniversitesi, *Sağlık Bilimleri Dergisi* 28(1): 33-38.

Ellen, Y., Park, K., Palmer, C., 1986. Ultrasonography of the canine uterus during pregnancy. *Veterinary Radiology* 27(1): 2-9.

England, G.C.W., 1995. Ultrasound and radiography of pregnancy in the dog and cat. *Practice* 17(6): 282-288.

England, G.C.W., 1998. Pregnancy diagnosis and management in the bitch. *In Practice* 20(1): 28-35.

England, G.C.W., Allen, W.E., 1989. Ultrasonographic appearance of the ovary of the bitch during oestrus. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* 39: 91-100.

Eşrefoğlu, M., 2004. Histoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

Fayrer-Hosken, R.A., Hill, A.M., Jones, M.L., 1991. Ultrasonographic evaluation of the canine uterus during the postpartum period. *Theriogenology* 36(6): 1021-1027.

Feldman, E.C., Nelson, R.W., 1996. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 2nd ed., Saunders, Philadelphia.

Fırat, İ., 2023. Veteriner Histoloji. Genişletilmiş 5. Baskı, Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara.

Gözütok, A., 2017. Veteriner Jinekoloji. Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara.

Hayer, P.J., Concannon, P.W., Hansel, W., 1993. Hormonal and ultrasonographic changes during proestrus and estrus in the bitch. *Theriogenology*, 39(2): 409-419.

Hayes, F.A., 1934. Sex and fertilization. *Biological Reviews* 9(4): 345-375.

Inoue, N., Kimura, K., Kuwayama, T., Fukuda, A., 2007. Development of mammalian oocytes in vitro. *Reproduction, Fertility and Development* 19(6): 861-870.

Johnston, S.D., Kustritz, M.V.R., Olson, P.N.S., 2001. Canine and Feline Theriogenology. Saunders, Philadelphia.

Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O., 2003. Basic Histology. 10th ed., Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York.

Kahn, W., 1994. Reproductive ultrasound. Veterinary Clinics of North America: *Small Animal Practice* 24(3): 627-651.

Kalkan, C., Öcal, M.R., 2013. Köpeklerde Jinekolojik Hastalıklar. Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara.

Kramer, M., 2005. Diagnostic ultrasound of the canine and feline reproductive tract. Veterinary Clinics of North America: *Small Animal Practice* 35(3): 489-500.

Kustritz, M.V.R., 2011. Clinical Canine and Feline Reproduction: Evidence-Based Answers. Wiley-Blackwell, Ames.

Moore, K.L., Persaud, T.V.N., 2002. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. 7th ed., Saunders, Philadelphia.

Mülazımoğlu, S., 2009. Evcil Hayvanlarda Üreme Fizyolojisi ve Jinekoloji. Nobel Yayıncılık, Ankara.

Nak, D., 1999. Kedi ve köpeklerde pyometranın lizopatolojisi, tanısı ve prostaglandinlerle sağaltımı. *Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi* 5(1-2): 79-84.

Nak, D., Tuna, B., 2001. Kedi ve köpeklerde uterus hastalıklarının ultrasonografik tanısı. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi* 72(2): 34-40.

Nak, D., Mısırlıoğlu, D., Nak, Y., Keskin, A., 2005. Clinical laboratory findings, vaginal cytology and pathology in a controlled study of pyometra in cats. *Australian Veterinary Practitioner*, 35.

Niimura, S., Ishimaru, G., Nishimura, T., 2004. Mammalian oocyte organelles. *International Review of Cytology*, 235: 209-246.

Pretzer, S.D., 2008. Clinical presentation of canine pyometra and mucometra: A review. *Theriogenology*, 70(3): 359-363.

Rehm, S., Stanislaus, D.J., Williams, L.M., 2007. Behavioral indicators of estrus and ovulation in the bitch. *Theriogenology*, 67(3): 454-465.

Ross, M.H., Pawlina, W., 2011. Histology: A Text and Atlas. 6th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Salmanoğlu, B., Altıntaş, A., Fidancı, U.R., 1993. Kedi ve köpeklerde gebelik tanısında ultrasonografinin kullanımı. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 40 (1): 114-119.

Sontaş, B., 2016. Köpeklerde İnfertilite Problemleri ve Yönetimi. Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara.

Tural, M., 2012. Diöstrustaki ve anöstrustaki köpeklerde östrusun uyarılması [Yüksek Lisans Tezi]. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 52s.

Ündağ, İ., Dönmez HH. (2023). Expression of Zonula Occludens-1 and Claudin-1 Proteins in Japanese Quails Testis. *Veterinary Sciences and Practices*, 18(2), 58-64.

Wallace, S.S., Barr, F.J., Ellwood, S.A., 1992. Ultrasonographic appearance of the canine ovary during oestrus. *Veterinary Record* 131(1): 7-9.

Wright, P.J., Watt, B., 1998. Uterine infections in the bitch: Diagnosis and treatment. *In Practice* 20(4): 206-211.

Yücel, N., 2013. Köpeklerde üreme fizyolojisi ve infertilite sorunları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi* 27(1): 13-20.

Yürüker, V., 2006. Veteriner Histoloji Ders Notları. Selçuk Üniversitesi Yayınları, Konya.

PANETH HÜCRELERİ

ECEM ARSLAN¹⁴
TUĞBA ÖZAYDIN¹⁵

Giriş

Sindirim olaylarının büyük ölçüde tamamlandığı bölüm olan ince bağırsaklar duodenum, jejunum ve ileum olarak üç kısımdan oluşur. İnce bağırsak mukozası, yüzey alanını genişleten kript-villus eksenini boyunca tek katlı epitel hücreleriyle kaplıdır (Barreto e Barreto ve ark 2022). Bağırsak epitelini, sindirilmiş besin maddelerinin emilimi, endokrin salgıların üretimi gibi görevlerinin yanı sıra bağırsak lümenlerindeki antijenler için önemli bir fiziksel ve biyokimyasal bariyer oluşturur (Lueschow ve McElroy 2020).

Villuslar besin emilimi için yüzey alanının artmasına olanak sağlayan organın lümenine doğru uzanan parmak şeklinde çıkıntılar, kriptler ise epitelyal invaginasyonlardır. Lieberkühn kriptleri adı verilen epitelyal invaginasyonlarda lokalize kök hücreler (ISC) tarafından 4 tip hücre üretilir. Bu hücreler temas yüzeyinin artmasına katkıda bulunan mikrovilluslara sahip absorptif hücreler

¹⁴Vet. Hek. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0009-0006-9238-564X

¹⁵Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-4552-5658

(enterositler), epitel yüzeyini korumak ve kayganlaştırmak için mukus salgılayan kadeh hücreleri, hormon üreten enteroendokrin hücreler, antimikrobiyal peptitler salgılayan ve kök hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmasında rol alan Paneth hücreleridir (Barreto e Barreto ve ark 2022, Wallaey ve ark 2023). Bu hücrelerden enterositler en kalabalık hücre grubunu oluşturmaktadır ve ömürleri yaklaşık 5 gündür, sürekli yenilenirler. Goblet hücreleri olarak da bilinen kadeh hücreleri enterositler arasına serpiştirilmiş biçimde görünürler (Luvhengo ve Nalisa 2022). Enteroendokrin hücreler ise sayıca azdır. İnce ve kalın bağırsağın uzunluğu boyunca bulunurlar ve küçük sitoplazmik granülleri içerisinde paketlenmiş hormonları salgırlar (Gonzalez ve ark 2015). Ayrıca kemosenör hücreler olan Tuft (püskül) hücreler, bağışıklık sisteminde rol oynayan antijen sunan hücreler olan M (Microfold) hücreleri, çeşitli intraepitelyal lenfosit tipleri dahil olmak üzere diğer bazı epitelyal ve epitelyal olmayan hücre tipleri intestinal epitelde bulunan diğer hücrelerdir (Gassler 2017).

Paneth hücreleri

Paneth hücreleri ince bağırsağın uzun ömürlü salgı epitel hücreleridir. İlk olarak 1872 'de Gustav Schwalbe tarafından keşfedilen bu hücreler, 1888 yılında adını aldığı Avusturyalı fizyolog ve histolog Joseph Paneth tarafından derinlemesine tanımlanmıştır (Clevers ve Bevins 2013, Lueschow ve McElroy 2020, Nikolenka ve ark 2021, Barreto e Barreto ve ark 2022, Cui ve ark 2023a).

İnce bağırsakta Lieberkühn kriptlerinin dip kısmında bağırsak kök hücreleri ile birlikte bulunan Paneth hücreleri piramidal şekillidirler (Clevers ve Bevins 2013, Lueschow ve McElroy 2020, Barreto e Barreto ve ark 2022). Ortalama olarak kript başına 5-15 adet bulunan Paneth hücrelerinin dağılımı canlı türlerine göre farklılık göstermektedir (Ergün ve ark 2009). İnce bağırsağın yanı sıra, mukozal inflamasyona metaplastik bir yanıt sonucu bazen mide

ve kolon da dahil olmak üzere gastrointestinal sistemin başka yerlerinde de bulunabilirler (Clevers ve Bevins 2013).

Paneth hücresi apikal yüzünde mikrovilluslar bulunmaktadır. Ancak bu salgı hücresinin mikrovillusları, enterosit mikrovilluslarına kıyasla genellikle daha kısa, daha az sıklıkta ve daha düzensizdir (Hally 1958). Bu hücrelerin en dikkat çekici özelliği apikal sitoplazmada büyük eozinofilik granüllerin bulunmasıdır (Lueschow ve McElroy 2020, Cui ve ark 2023a). Karşılaştırmalı ultrastrüktürel analiz ile salgı granüllerinin sayısı ve boyutunun çeşitli hayvan türleri arasında farklılık gösterdiği bildirilmiştir (Satoh ve ark 1990). Paneth hücreleri sahip olduğu bol miktarda endoplazmik retikulum (ER), iyi gelişmiş Golgi ağı ve apikal kümelenen salgı granülleri ile salgı hücrelerinin ultrastrüktürel özelliklerine sahiptir (Clevers ve Bevins 2013, Cui ve ark 2023a, Wallaets ve ark 2023).

Paneth hücresi granülleri antimikrobiyal peptitler ve büyüme faktörleri gibi bazı önemli maddeleri içerir (Barreto e Barreto ve ark 2022, Cui ve ark 2023b). Paneth hücresi granüllerinde bulunan bileşenlerden bazıları defensinler/kriptidinler, lizozim, salgısal fosfolipaz A2 (sPLA2), TNF, RegIII, anjiyogenin-4, MMP-7, CD15, CD95 ligandı, ksantin oksidaz, IgA, CRIP, metalotiyonin, adipokinler, serum amiloid A, a-1-antitripsin IL-17A, IL-1b ve lipokinler'dir. Bu bileşenlerden bazıları başka yerde üretilip Paneth hücre granüllerine eklenir. Örneğin IgA, lamina propriadaki plazma hücreleri tarafından üretilir ve Paneth hücre granüllerinde birikir (Lueschow ve McElroy 2020). Paneth hücreleri, asetilkolin agonistler ve bazı mikrobiyal ligandlara yanıt olarak granüllerini ekzositozla kript lümenine salgırlar. Mikrobiyal veya farmakolojik agonistlerle uyarıldığında hem hücre dışı hem de hücre içi kaynaklardan mobilize edilen sitozolik Ca^{+2} miktarının artması granül sekresyonunu sağlar. Ca^{+2} ile aktifleşen potasyum kanalı KCa3.1 bu salgı için Ca^{+2} akışına aracılık eder (Clevers ve Bevins

2013). Paneth hücresi granüler bileşenlerinin salgılanması, bu mediyatörlerin bağırsak homeostazisinin korunması için hayati öneme sahip olmasından dolayı sıkı kontrol altındadır (Lueschow ve McElroy 2020).

Periyodik asit Schiff, eozin, floksin-tartrazin, Blancofor BA boyama gibi çeşitli histokimyasal boyalar, uygun şekilde tespit yapıldığında Paneth hücresi granüllerini yoğun bir şekilde boyar ve omurgalılarıdaki Paneth hücrelerini tanımlamak için sıklıkla kullanılırlar (Fano ve Moretti 1983, Porter ve ark 2002, Wang ve ark 2016, Barreto e Barreto ve ark 2022, Cui ve ark 2023). Ayrıca Paneth hücresi demonstrasyonu için, çoğunlukla lizozim olmak üzere defensinler, tip-2 salgısal fosfolipaz A2 (sPLA2) gibi Paneth hücresine özgü bileşenlere karşı antikorlar kullanılarak immünohistokimya boyama yöntemleri kullanılmaktadır (Porter ve ark 1997, Porter ve ark 2002, Wang ve ark 2016).

Paneth hücrelerinin farklılaşması

Bağırsak epiteli sürekli yenilenen dinamik bir dokudur. Epitel, kriptlerin dip kısmında bulunan bağırsak kök hücrelerinin proliferasyonu ve farklılaşmasıyla sürekli dönüşüme uğrar. Bağırsak kök hücreleri simetrik bölünmelerle çoğalır ve böylece rastlantısal olarak belirlenmek üzere kök olarak kalacak veya progenitör hücreler olacak özdeş yavru hücreler üretirler. Progenitör hücreler, dokuyu oluşturacak olan enterosit (absortif hücreler), M hücreleri, kadeh hücreleri, enteroendokrin hücreler, tuft hücreler ve Paneth hücrelerinin oluşmasını sağlayacak farklılaşma sürecine girerler. Paneth hücresi dışında farklılaşmış hücreler villus epiteli boyunca göç ederler, fizyolojik rollerini yerine getirirler ve ardından villus ucuna ulaştıklarında apoptoz yoluyla ölümler lümen dökülürler. Paneth hücresi ise olgunlaştıkça kriptin tabanına doğru göç ettiği bilinen tek hücre türüdür. Diğer hücre tipleri 4-5 günde bir yenilenirken, Paneth hücreleri 30 gün kadar varlığını sürdürür

(Lueschow ve McElroy 2020, Barreto e Barreto ve ark 2022, Wallaeyns ve ark 2023).

İntestinal kök hücre aktivitesinin en önemli düzenleyicileri Wnt, kemik morfogenetik proteini (BMP), Notch ve epidermal büyüme faktörü (EGF) sinyal yollarıdır. Hücrelerin farklılaşması başlangıçta Notch sinyaliyle kontrol edilir. Notch sinyallerini alan hücreler, atonal BHLH transkripsiyon faktörü 1(ATOHI)'in negatif regülatörü olan HES1'i eksprese eder ve bu, absortif enterositlere farklılaşmaya yol açar. Notch'ten yoksun progenitör hücreler, salgı hücrelerinin ayırt edici özelliği olan ATOHI'i eksprese eder. (Wallaeyns ve ark 2023).

Paneth hücrelerinin farklılaşması Wnt yoluna ve hedeflerinden biri olan Sox9'un ekspresyonuna bağlıdır (Barreto e Barreto ve ark 2022). Wnt sinyali, Paneth hücrelerinin farklılaşmasını ve kriptlere doğru hareketini teşvik ederken, Notch aktivitesi bu hücrelerin olgunlaşmasını antagone eder (Gassler 2017). Düşük Notch kaynağı ile yüksek Wnt konsantrasyonu, salgı progenitör hücrelerinin Paneth hücrelerine farklılaşması için uygun bir ortam yaratır (Barreto e Barreto ve ark 2022). Ayrıca Vidrich ve ark. (2009) ve Brodrick ve ark. (2011), fibroblast büyüme faktörü reseptörü-3 sinyalleme sisteminin, Paneth hücre farklılaşmasıyla ilgili genlerin ekspresyonunu artırırken, absortif hücrelerin belirteçlerini baskıladığını göstermiştir.

Paneth hücrelerinin fonksiyonları

Paneth hücreleri homeostaziye koruyarak bağırsak sağlığının temel taşları olarak işlev görürler.

İşlevleri arasında;

- Bağırsak kök hücre bölmesine niş faktörlerin sağlanması,
- Antimikrobiyal peptidler üreterek mikrobiyotanın bileşiminin düzenlenmesi,

- Fagositoz ve eferositoz yoluyla inflamasyonun azaltılması,
- Bariyer bütünlüğünün korunması bulunmaktadır (Wallaeys ve ark 2023).

Ayrıca Paneth hücreleri CD95 ligandını salgılayarak apoptozu tetikler ve bağırsak epitellerinin yenilenmesini sağlar (Cui ve ark 2023).

Paneth Hücreleri ve Bağırsak Kök Hücre Nişi: Paneth hücreleri granüllerindeki büyüme faktörleri sayesinde bağırsak kök hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol alırlar (Barreto e Barreto ve ark 2022, Cray ve ark 2021, Cui ve ark 2023b). Paneth hücre popülasyonu, epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming growth faktör- α (TGF- α), Wnt ligandları ve Notch ligandları gibi faktörler ile laktat ve siklik ADP riboz gibi metabolitler sağlayarak kök hücre nişini destekler (Barreto e Barreto ve ark 2022).

Wnt/ β -katenin sinyali, aktif intestinal kök hücrelerin kendini yenilemesi ve hayatta kalması için kritik öneme sahiptir. Paneth hücreleri, β -katenin/Tcf sinyalini yönlendirmek için aktif intestinal kök hücrelerdeki Frizzled reseptörlere bağlanan Wnt3a, Wnt 9b ve Wnt11 ligandlarını eksprese ederler (Cray ve ark 2021). Paneth hücresi, Wnt'nin Frizzled reseptörüne ve LRP5-LRP6'ya (lipoprotein receptor-related protein) bağlanarak sitoplazmada β -katenin artışına, T hücre faktörüne (TCF, T-cell factor 4 (Tcf4)-transcription factor) bağlanmaya ve transkripsiyonu düzenlemek için çekirdeğe girişe yol açmasını sağlar (Barreto e Barreto ve ark 2022). Yerel Wnt sinyal gücü, hücre bölünmesiyle kontrol edilir, bu da Frizzled reseptörlerinin membran seyreltilmesiyle sonuçlanır. Farelerde PC'ler Wnt'nin mezenkimal kaynaklarının da olduğu gösterilmiştir. Sonuçta, ince bağırsakta Wnt/ β -katenin sinyalini sağlamak ve

modüle etmek için Paneth hücreleri gerekli olmasa da önemlidir (Cray ve ark 2021).

Notch, kriptlerdeki başka bir sinyal elemanıdır ve aynı zamanda kök hücre kimliğini korumak ile absortif ve sekretorik hücrelerin kaderini yönlendirmek için de gereklidir (Barreto e Barreto ve ark 2022). Notch sinyali olmadığına intestinal kök hücreler salgısal hücrelere farklılaşır. Paneth hücreleri Notch ligandlarının önemli bir kaynağıdır (Cray ve ark 2021). Bu yolun aktivasyonu hücre-hücre temasıyla gerçekleşir ve kriptlerdeki Paneth hücreleri, bitişik kök hücre üzerindeki Notch1 reseptörüne bağlanan DLL1 ve DLL4 ligandlarını eksprese ederek kök hücrelere sinyal verir. Notch sinyali, kök hücreler üzerindeki Notch reseptörlerine (Notch1-N1 veya Notch2 N2) bağlanan Paneth hücreleri üzerindeki Notch ligandları (DLL1 veya DLL4) ile başlatılır. Reseptöre bağlanmasından sonra Notch proteolitik yarıklanmaya uğrar ve serbest kalan intrasitoplazmik parçası çekirdeğe taşınarak transkripsiyon faktörüne bağlanır (Barreto e Barreto ve ark 2022).

Bağırsak kök hücrelerinin kimliğini korumak için gerekli olan Wnt ve Notch'un aksine, epidermal büyüme faktörünü (EGF) sinyalleme işlevi daha çok hücre çoğalmasının düzenlenmesiyle sınırlıdır. Paneth hücresi, EGF reseptörlerine (EGFR) bağlanan EGF üretir ve ERK'ye yönelik mitojen aktive eden protein kinaz kaskadını aktive eder. EGF'nin artan ekspresyonu ve dolayısıyla yol aktivasyonu, kök hücre çoğalmasının artmasıyla ilişkilidir (Barreto e Barreto ve ark 2022).

Son yıllarda yapılan çalışmalar Paneth hücrelerinin intestinal kök hücreleri metabolik olarak desteklediğini göstermektedir. Paneth hücreleri aktif intestinal kök hücrelerine transfer etmek üzere güçlü bir laktat kaynağına sahiptirler (Cray ve ark 2021). İntestinal kök hücrelerde çok sayıda mitokondri bulunur ve mitokondriyal

metabolizma için substrat olarak, Paneth hücre glikolizinden elde edilen laktat kullanılır. Bu nedenle Paneth hücresindeki glikolizin metabolik inhibisyonu veya azalması kök hücre havuzunu etkiler (Barreto e Barreto ve ark 2022).

Paneth hücreleri, hücresel metabolizmanın ana düzenleyicisi olan mTORC1'i inhibe eder ve bu durum, siklik ADP-ribozun (cADPR) üretilmesine ve salgılanmasına yol açar. İntestinal kök hücreler artan cADPR'ye Wnt sinyali yoluyla kendini yenilemeyi artırarak yanıt verir. Buna karşılık, yaşlı farelerde PC'ler mTORC1 sinyalini etkinleştirir ve ardından bir Wnt inhibitörü Notum salgılayarak aISC'nin kendi kendini yenilemesini bastırır. Bu çalışmalar, PC'lerin mTORC1 aktivasyonu/bastırma yoluyla Wnt sinyalleme sinin gücünü nasıl modüle edebildiğini göstermektedir (Cray ve ark 2021).

Mikrobiyota Kompozisyonunun Kontrolü: Bağırsak, ekzojen antijenlerle yakın temas halinde olan bir organdır ve kommensal mikrobiyota, konakçı canlı için diyet bileşenlerinin fermantasyonuyla besin sağlamak gibi birçok önemli rol oynar (Gassler, 2017). Ayrıca mikrobiyota, Paneth hücreleri de dahil olmak üzere mukozal bağışıklık sisteminin gelişimini uyarır (Barreto e Barreto ve ark 2022). Paneth hücreleri, salgıladıkları antimikrobiyal peptitler (AMP) sayesinde mikrobiyotanın bileşiminin düzenlenmesi ve kontrolünde kilit rol almaktadırlar. Böylece homeostazı koruyabilir ve bakterilerin bağırsak bariyerini geçmesini önleyebilirler (Cui ve ark 2023b, Wallaey ve ark 2023, Clevers ve Bevins 2013).

AMP'ler hem patojenik hem de kommensal bakterilerin istilasını önlemeye yardımcı olur. Bakteri, zarflı virüs, protozoa ve mantarlara karşı aktiftir. Tüm AMP'lerde ortak olan özellikler, düşük moleküler kütle, pozitif yük, disülfür bağları gibi özelliklerdir (Koslowski ve ark, 2010). AMP'ler, patojenleri etkisiz hale

getirmelerinin yanı sıra, lökosit kemotaksisi, dendritik hücrelerin aktivasyonu ve kortizol gibi immünomodülatörlerin upregülasyonu yoluyla bağışıklık sistemini de etkileyebilirler (Lueschow ve McElroy 2020).

Paneth hücreleri salgıladıkları AMP'ler ile patojenlere karşı savunma ve mikrobiyotayı düzenleme işlevlerinden dolayı doğal bağışıklığın bir parçası olarak kabul edilirler (Barreto e Barreto ve ark 2022). Paneth hücresinde üretilen AMP'lerin, invazyon ve mikrobiyal bağlanmayı önlemek için mukus içinde biriktiği ve antimikrobiyal fonksiyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Wallaeys ve ark 2023). Defensinler, lizozim ve salgısal fosfolipaz A2 (sPLA2) Paneth hücreleri granüllerinde bulunan antimikrobiyal peptitlerdendir (Porter ve ark 2002, Nakamura ve ark 2020, Cray ve ark 2021, Cui ve ark 2023a).

Defensinler molekül içi disülfid bağlarıyla ilişkili altı sistein içerir. α -defensinler (farelerde kriptdinler olarak da bilinir) α -defensinler olarak iki ana alt tipi vardır. α -defensin Paneth hücreleri ve nötrofillerde üretilir, β -defensinler ise epitel hücreleri tarafından üretilir. Paneth hücrelerinden salgılanan peptitlerin %70'ini oluşturan (Barreto e Barreto ve ark 2022) α -defensinler katyonik ve amfifiliktir ve bakteriyel membrandaki fosfolipidlerle elektrostatik etkileşime yol açar. Bu, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde membran porlarının oluşmasına ve ardından bakteri ölümüne neden olur. Bu peptitler aynı zamanda antiviral, antifungal ve antiprotozoal aktivitelere de sahiptirler (Wallaeys ve ark 2023). Defensinler T lenfositlerin, dendritik hücrelerin, nötrofillerin ve mononükleer hücrelerin işlevini düzenleyerek çeşitli immünomodülatör rol de üstlenebilir ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini düzenleyebilirler (Shi 2007). Paneth hücrelerinin salgı granüllerinden α -defensinlerin salınımı, Gram-negatif veya -pozitif bakteriler, bakteriyel antijenler (LPS, lipoteikoik asit, lipid A ve

muramil dipeptid) ve karbamilkolin ile aktive edilebilir (Wallaeys ve ark 2023).

Lizozim, bakterilerin hücre duvarlarındaki peptidoglikanı spesifik olarak hidrolize eden bir enzimdir (Barreto e Barreto ve ark 2022). Bu enzim Paneth hücrelerinde keşfedilen ilk AMP'dir ve Paneth hücre belirteci olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Wallaeys ve ark 2023). Doğal olarak gastrointestinal sistemde ince bağırsak haricinde mide mukozasının epitel hücrelerinde, metaplastik durumlarda ise IBD ve kolon tümörlerinde eksprese edilmektedir (Rubio ve ark 2011). Ayrıca gözyaşında, anne sütünde ve makrofajlar ile nötrofillerin granüllerinde yaygın olarak bulunmaktadır. C, g ve g2 tipi olmak üzere üç tip lizozim tanımlanmaktadır Bunlardan c tipi makrofajlarda ve ince bağırsakta yüksek oranda eksprese edilirken g tipi kemik iliği ve akciğerde, g2 tipi ise ince bağırsak, karaciğer ve böbrekte eksprese edilmektedir (Wang ve ark 2016).

Lizozim yapısındaki b-1,4-N-asetilmuramoilhidrolaz peptidoglikanların enzimatik hidrolizinden sorumlu glikosidazdır. Bu, özellikle Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarında kararsızlığa neden olur. Katyonik yapı, bakteri zarındaki fosfolipidlerle elektrostatik etkileşime yol açar. Bu hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerin zarlarında gözeneklerin oluşmasına ve ardından bakteri ölümüne neden olur. Lizozim antiviral, antineoplastik ve antioksidan özelliklere de sahiptir (Wallaeys ve ark 2023).

Paneth hücreleri D vitamini reseptörleri (VDR) yoluyla da mukozal bağışıklığın sürdürülmesinde önemli rol oynarlar. Paneth hücrelerinde VDR eksikliği antibakteriyel yeteneklerin bozulmasına neden olur (Barreto ve ark 2022). *Bifidobacterium spp.* ve *Lactobacillus spp.* gibi bazı bakteri gruplarının Paneth hücrelerinde bulunan yakın zamanda keşfedilmiş laktat G-protein-bağlı reseptöre bağlanabilen laktik asit üretimi yapabildiği görülmüştür. Bu laktik

asit sayesinde TCA döngüsü için gereken enerji sağlanmaktadır. Laktik asit ISC'ler tarafından piruvata oksitlenerek ATP ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretir. Ayrıca ISC'lerin kendini yenilemesi, farklılaşması ve kript oluşumunun düzenlenmesi için önemli bir MAP kinaz olan yüksek fosforile P38 seviyelerini korumak için gereklidir (Wallaeys ve ark 2023).

Paneth Hücrelerinde Bakteri Fagositozu ve Eferositoz:

Paneth hücrelerinin dikkat çekici bir diğer işlevi de bağırsak mikroorganizmalarını fagositoz yoluyla sindirebilmeleridir. Yapılan çalışmalarda bağırsaktaki Paneth hücrelerinde hem sağlam hem de kısmen sindirilmiş spiral şekilli bakteri ve trofozoitler gözlenmiştir (Wallaeys ve ark 2023).

Apoptotik hücrelerin fagositler tarafından ortadan kaldırılması olan eferositoz yakın zamanda yeni bir Paneth hücre fonksiyonu olarak tanımlanmıştır. Paneth hücrelerinin komşu apoptotik intestinal epitel hücreleri eferositoz ile ortadan kaldırmaya ve bu şekilde lokal inflamasyonu azaltarak ve bağırsak homeostazisine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (Wallaeys ve ark 2023).

Paneth hücrelerinde endoplazmik retikulum stresi

Paneth hücreleri de dahil olmak üzere salgı hücrelerinde, yeni oluşan salgı proteinleri ve peptitler, endoplazmik retikuluma (ER) katlanmamış polipeptit zincirleri olarak girer ve bu organelde katlanma ve olgunlaşmaya uğrarlar. Salgılanan ürünlerin kalitesini korumak için salgı hücreleri, yeni sentezlenen proteinlerin ER'ye girme hızına yanıt olarak ER'lerinin protein katlama kapasitesini ayarlarlar. ER'ye giren katlanmamış proteinlerin yükü ile ER'nin bu yükü karşılama kapasitesi arasındaki dengesizliğe ER stresi denir. Bu durumda sırasıyla protein sentez hızı azaltılır, ER'ye giren protein yükü azaltılır ve ER'nin katlanmamış proteinleri işleme kapasitesini

arttırılır. Bu adımlar homeostazisi geri getiremezse apoptoz tetiklenir (Clevers ve Bevens 2013).

Paneth hücrelerinde otofaji

Evrimsel olarak korunmuş temel bir hücresel süreç olan otofaji, tüm hücrelerde meydana gelir ve otosindirim yoluyla hücre içi bileşenleri geri dönüştürme işlevi görür. Otofaji, agrega proteinlerin ve hasarlı organellerin hücre replikasyonu ile seyreltilmediği Paneth hücreleri gibi farklılaşmış ve uzun ömürlü hücrelerde özellikle önemlidir (Clevers ve Bevens 2013, Lueschow ve McElroy 2020).

Paneth hücrelerinde otofaji, salgı granüllerinin oluşumu ve ekzositozu, hatalı katlanmış proteinlerin temizlenmesi, mitokondriyal homeostazın korunması, ER stresinin hafifletilmesi, bakteriyel otofaji ve enfeksiyonlardan sonra sitokin aracılı immünopatolojinin sürdürülmesi açısından önemlidir (Wallaeyss ve ark 2023).

Çeşitli hayvan türlerinde Paneth hücrelerinin varlığı

Primatlar, kemirgenler gibi bazı memelilerde Paneth hücreleri bol miktarda bulunur ve gözlemlenmesi kolaydır (Wallaeyss ve ark 2023), ancak evcil kediler ve köpekler de dahil olmak üzere diğer birçok tür için Paneth hücrelerinin varlığı tartışmalıdır ve doğrulanmamıştır (Porter ve ark 2002, Chandra ve ark 2019). Ayrıca Paneth hücrelerinin, hücre şekli, granül sayısı ve bağırsaktaki dağılımı açısından hayvan türlerinin arasında belirgin farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir. Çiftlik hayvanlarında Paneth hücresi tanımlaması ve Paneth hücresi AMPlerinin incelemesi, insan veya fare Paneth hücreleriyle yapılan çalışmaların çok gerisindedir (Cui ve ark 2023a).

Sığırlarda Paneth Hücreleri: Hamilton ve ark (2018) sığır ileal organoidlerini TEM ile incelemişler ve az sayıda yoğun

sitoplazmik granül içeren Paneth hücrelerinin kript bölgesinde nadiren bulunduğu bildirmişlerdir (Hamilton ve ark 2018). Ayrıca araştırmacılar mRNA sekans analizi ile, sığır ince bağırsağında Paneth hücrelerinin varlığını doğrular nitelikte Paneth hücre farklılaşması (Atoh1 ve Sox9) ve Paneth hücre belirteçleri (CD24 ve Lyz1) ile ilgili genlerin sığır ileal organoidlerinde eksprese edildiğini göstermişlerdir. İnsan ve fare Paneth hücreleri, patojenik bakterilerin etkisiz hale getirilmesinden sorumlu bol miktarda α -defensin eksprese ederken, sığır genomunun α -defensin genlerini içermediği bildirilmiştir. Buna karşılık sığır bağırsak organoidlerinde β -defensin genlerinin (Defb ve Defb1) ekspresyonu tespit edilmiş ve bunların α -defensin ile benzer bir rolü olabileceği ileri sürülmüştür (Hamilton ve ark 2018). Kawasaki ve ark (2023) Paneth hücre belirteci LyzC geninin, sığır bağırsak organoidlerinde eksprese edildiğini bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, sığır Paneth hücrelerinin varlığını gösteren in vivo bir kanıt olmamasına rağmen, bağırsak organoidlerinde mRNA sekans analizi sonuçları, sığır Paneth hücrelerinin varlığını göstermektedir. Sığırlarda Paneth hücrelerinin nadir bulunması ve salgı granüllerinin az olması, bu türde Paneth hücrelerinin in vivo olarak gözlemlenmemesinin nedenleri olarak ileri sürülmüştür (Cui ve ark 2023).

Koyunlarda Paneth Hücreleri: Ergün ve ark (2003) koyun ince bağırsağında Paneth hücrelerini kriptlerin dip kısmında bol miktarda asidofilik granülleriyle gözlemlemişler ve Paneth hücresinin en fazla jejunumda bulunduğunu bildirmişlerdir. Bautista ve ark (2024) ise yenidoğan kuzu bağırsağında Paneth hücre dağılımının kemirgenler ve insanlara benzer olduğu ve ileumda en yüksek Paneth hücresi konsantrasyonu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Meyerholz ve ark (2004) fetus, neonatal ve yetişkin koyunların bağırsağında koyun β -defensin-2 ekspresyonunu real-time PCR ve immunohistokimyasal yöntemlerle incelemişler ve koyun β -

defensin-2 (SBD-2) ekspresyonunu, yetişkin koyunların ve neonatal kuzuların jejunumunda ve ileumunda gözlemlemişlerdir. Ayrıca, araştırıcılar yetişkin koyunlarda SBD-2'nin ekspresyonun jejunumdan rektuma doğru kademeli olarak azalmakta olduğunu bildirmişler ve bu durumun koyun Paneth hücrelerinin doku dağılımıyla ilgili olabileceği ileri sürölmüşlerdir. SBD-2 immünohistokimyasal boyaması, pozitif bölgelerin esas olarak insan ve fare Paneth hücrelerine benzer konum ve morfoloji sergileyen koyun kript hücrelerinde bulunduğunu ortaya çıkarmıştır (Meyerholz ve ark 2004). Koyun ince bağırsak organoidleri son yıllarda oluşturulmuş olmasına rağmen, koyun ince bağırsak organoidlerinde Paneth hücrelerinin tanımlanması henüz yapılmamıştır (Cui ve ark 2023a).

Atlarda Paneth Hücreleri: Kaup ve Deegen (1994) atlarda ince bağırsak kriptlerinin dip kısmında Paneth hücrelerinin varlığını ilk kez tanımladılar. Takehana ve ark (1998) atlarda duodenal kriptlerin bazalinde Paneth hücrelerinin karakteristik eozinofilik granöllerini taşıyan ve lizozime reaktivite gösteren çok sayıda hücre gördüklerini bildirmişlerdir. Araştırıcılar elektron mikroskopik gözlemleriyle salgı granöllerinin görünümüne bağlı olarak tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki tip Paneth hücresi tanımlamışlar ve bu iki hücre tipinin sırasıyla genç ve yaşlı Paneth hücre popölasyonunu temsil edebileceğini ileri sürmüşlerdir. Gonzalez ve ark (2015) at ince bağırsağında toluidin mavisi boyamayla güçlü bir pozitivite gösteren büyük granöllerini ile Paneth hücrelerini tanımlamışlar ve TEM ile bu hücreleri büyük elektron yoğun granöller içeren hücreler olarak gözlemlemişlerdir. Rocchigiani ve ark (2022) atlarda Paneth hücrelerinin sadece ince bağırsakta bulunduğunu ve duodenumdaki Paneth hücre sayısının jejunum veya ileumdakinden önemli oranda daha az olduğunu bildirmişlerdir.

Bruhn ve ark (2007), at ince bağırsağında transkripsiyonel analizle α -defensin peptidinin varlığını ve elde edilen amino asit

dizisinin, diğ er Paneth h ucresine özgü  -defensin dizileri ile homolog olduğunu ortaya  ıkar m şlardır. Lizozimin de at Paneth hücrelerinde mevcut olduğu kanıtlanmıştır (Masty ve Stradley 1991). Hücre tipi belirteçlerinin (Lyz ve Sox9) transkripsiyonel analizi ile at ince bağırsak organoidlerinde de Paneth hücrelerin varlığını doğrulanmıştır (Hellman 2021).

Domuzlarda Paneth Hücreleri: Domuz ince bağırsağında Paneth hücresinin bulunup bulunmadığı tartışmalıdır. Myer (1982), Mallory'in fosfotungstik asit hematoksilen ve floksin tartrazinin boyamaları yaparak 5 aylık domuzların jejunal kriptlerinde Paneth hücrelerinin gözlemlediğini bildirmiştir. Araştırıcılar domuzların Paneth hücrelerindeki granül boyutunun, insanlarla veya farelerle karşılaştırıldığında nispeten küçük olduğunu ve Paneth hücre gran llerinin domuzların ince bağırsak kriptlerinde oldukça nadir görülmesinin, Paneth hücrelerinin varlığına ilişkin tartışmanın ana nedeni olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Benzer biçimde Obremski ve ark (2005) HE boyamayla 4 aylık domuzların ince bağırsak kriptlerinde asidofilik gran ller tanımlamışlardır. Bununla birlikte Verdile ve ark (2019) doğumdan sütten kesmeye kadar farklı yaşlardaki domuzlarda ne duodenumda ne de jejunumda tipik Paneth hücre morfolojisini gösteren hücrelerin varlığını g zlemlemediklerini bildirmişlerdir.

6-8 haftalık ve 6 aylık domuzların ince bağırsak kriptalarında lizozim pozitif hücre olmadığını bildirilirken (Gonzales ve ark 2013) 28 günlük ve 5 aylık domuzların bağırsak kriptlerinde lizozim pozitif Paneth hücrelerinin bulunduğu ileri sürülmüştür (Cui ve ark 2023a)

Tavuklarda Paneth Hücreleri: Tavuk bağırsağı epitelinde Paneth hücresinin bulunup bulunmadığı konusunda karşıt çalışmalar bulunmaktadır. 1974 yılında Humphrey ve Turk, ışık mikroskobu bulgularına dayanarak civciv bağırsağı kript epitelinde Paneth hücrelerinin varlığını bildirmişlerdir. Ancak Nile ve ark (2004) tavuk

ince bağırsağında lizozimin villus boyunca enterositler tarafından eksprese edildiğini, bağırsak kriptlerinin bazalinde karakteristik olarak granüllü hücreler ve lizozim ekspresyonunun bulunmadığı ve sonuç olarak Paneth hücrelerinin varlığına dair bir bulguya rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Buna karşılık Wang ve ark (2016) floksin-tartrazin boyama yöntemi ve TEM gözlemleri sonucunda tavuk ince bağırsak kriptleri bazalinde bol miktarda salgı granülü içeren çubuk benzeri şekle sahip hücreler tespit etmişler ve bu hücrelerin Paneth hücreleri olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca araştırmacılar tavuk ince bağırsağında lizozim c geninin bağırsak kriptlerinin bazalinde spesifik olarak eksprese edildiğini bildirmişlerdir (Wang ve ark 2016). Tavuk bağırsağı organoidleri üzerine yapılan çalışmada da tavuk ince bağırsak epitelinde Paneth hücresi belirteci lizozim ekspresyonu belirlenmiştir (Zhao ve ark 2022). Bununla birlikte Bar Shira ve Friedman (2018) civciv bağırsağında, lizozim pozitivitesinin kadeh hücrelerinde ve memelilerde kriptlerde sınırlı olan klasik Paneth hücrelerinden farklı olarak kriptlerin yanı sıra villus boyunca farklı lokasyonlarda yer alan çubuk şeklindeki bağırsak hücrelerinde bulunduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar tavukta yoğun lizozim boyamasının tek bir hücre tipiyle sınırlı olmadığını ve kadeh hücresinin anti-bakteriyel tepkide önemli bir rolü olduğunu ifade etmişlerdir.

Klinik ilişki

Paneth hücrelerinin durumu sayısına, granüllerinin varlığına, konumuna bakılarak değerlendirilir (Luvhengo ve Nalisa 2022). Paneth hücrelerinin sayısı viral enfeksiyon veya besin takviyesi ile artabilirken yetersiz beslenme, yüksek yağlı diyet, yaşlanma, kronik HIV hastalığı Paneth hücre sayısını azaltmaktadır (Luvhengo ve Nalisa 2022).

Açlığın Paneth hücreleri üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada aç bırakılan farelerde lizozim ekspresyonunun azaldığı

bildirilmiştir buna karşı aç bırakılmış fareler ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kript başına düşen Paneth hücre sayısında bir azalma görülmemiştir (Hodin ve ark 2011). Açlık durumunda AMP'lerin sekresyonunda azalma, artan otofaji ve anormal granüllerin oluştuğu gözlenmiştir (Kumar 2023). Yüksek yağlı diyetin, Paneth hücrelerinde AMP ekspresyonunu azalttığı ve bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde değişikliğe yol açtığı ileri sürülmüştür (Guo ve ark 2017). Yapılan bir başka çalışma ile aşırı obez bireylerde yağlı diyet sebebiyle ER stresinin görüldüğü ve Paneth hücre sayısı değişmezken defensin ile lizozim seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (Kumar 2023).

Paneth hücresi morfoloji ve işlev bozuklukları, AMP'lerin ve kök hücre faktörlerinin salgılanmasını azaltabilir ve bakteriyel translokasyonu artırabilir (Wallaey ve ark 2023). Paneth hücrelerini hedef alan patolojiler bu tür savunma aktivitelerini bozabilir ve aynı zamanda kök hücre nişinin korunmasını da etkiler. Crohn hastalığı, nekrotizan enterokolit ve graft-versus-host hastalığı, Paneth hücre popülasyonunun azalmasına ve sonuç olarak etkilenen organizmayı enfeksiyonlara ve disbiyozla yatkın hale getirir. Ayrıca yeni bağırsak hücrelerinin ortaya çıkışı da azalır (Barreto e Barreto ve ark 2022).

Kaynakça

Bar Shira E, Friedman A, 2018. Innate immune functions of avian intestinal epithelial cells: Response to bacterial stimuli and localization of responding cells in the developing avian digestive tract. PLoS One, 13(7), e0200393.

Barreto e Barreto L, Rattes IC, Da Costa AV, Gama P, 2022. Paneth cells and their multiple functions. Cell Biol Int, 46(5), 701-710.

Bautista GM, Cera AJ, Schoenauer RJ, Persiani M, Lakshminrusimha S, Chandrasekharan P, Gugino SF, Underwood MA, McElroy SJ, 2024. Paneth cell ontogeny in term and preterm ovine models. Front Vet Sci, 11:1275293.

Brodrick B, Vidrich A, Porter E, Bradley L, Buzan JM, Cohn SM, 2011. Fibroblast growth factor receptor-3 (FGFR-3) regulates expression of Paneth cell lineage-specific genes in intestinal epithelial cells through both TCF4/ β -catenin-dependent and-independent signaling pathways. J Biol Chem, 286(21), 18515-18525.

Bruhn O, Regenhard P, Michalek M, Paul S, Gelhaus C, Jung S, Kalm E, 2007. A novel horse α -defensin: gene transcription, recombinant expression and characterization of the structure and function. Biochem J, 407(2), 267-276.

Chandra L, Borcharding DC, Kingsbury D, Atherly T, Ambrosini YM, Bourgois-Mochel A, Allenspach K, 2019. Derivation of adult canine intestinal organoids for translational research in gastroenterology. BMC Biol, 17, 1-21.

Clevers HC, Bevins CL, 2013. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts. Annu Rev Physiol, 75, 289-311.

Cray P, Sheahan BJ, Dekaney CM, 2021. Secretory sorcery: Paneth cell control of intestinal repair and homeostasis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 12(4), 1239-1250.

Cui C, Li L, Wu L, Wang X, Zheng Y, Wang F, Peng J, 2023a. Paneth cells in farm animals: current status and future direction. *J Anim Sci Biotechnol*, 14(1), 118.

Cui C, Wang F, Zheng Y, Wei H, Peng J, 2023b. From birth to death: The hardworking life of Paneth cell in the small intestine. *Front Immunol*, 14, 1122258.

Ergün E, Ergün L, Asti RN, Kürüm A 2003. Light and electron microscopic morphology of Paneth cells in the sheep small intestine. *Revue Med Vet*, 154, 351-355.

Ergün E, Ergün L, Özen A, Kürüm A, 2009. Ankara tavşanı ince bağırsağında Paneth hücrelerinin morfolojisi, histokimyası ve ince yapısı üzerinde çalışmalar. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 56(1), 25-30.

Fano RA, Moretti F, 1983. Fluorescent demonstration of the Paneth cell granules. *Appl Pathol*, 1(1), 31-33.

Gassler N, 2017. Paneth cells in intestinal physiology and pathophysiology. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 8(4), 150.

Gonzalez LM, Kinnin LA, Blikslager AT, 2015. Characterization of discrete equine intestinal epithelial cell lineages. *Am J Vet Res*, 76(4), 358-366.

Guo X, Li J, Tang R, Zhang G, Zeng H, Wood RJ, Liu Z, 2017. High fat diet alters gut microbiota and the expression of Paneth cell-antimicrobial peptides preceding changes of circulating inflammatory cytokines. *Mediators Inflamm*, 2017.

Hally AD, 1958. The fine structure of the Paneth cell. *J Anat*, 92(2), 268-277.

Hamilton CA, Young R, Jayaraman S, Sehgal A, Paxton E, Thomson S, Mabbott NA, 2018. Development of in vitro enteroids derived from bovine small intestinal crypts. *Vet Res*, 49, 1-15.

Hellman S, 2021. Generation of equine enteroids and enteroid-derived 2D monolayers that are responsive to microbial mimics. *Vet Res*, 52(1), 108.

Hodin CM, Lenaerts K, Grootjans J, De Haan JJ, Hadfoune MH, Verheyen FK, Buurman WA, 2011. Starvation compromises Paneth cells. *Am J Pathol*, 179(6), 2885-2893.

Humphrey CD, Turk DE, 1974. The ultrastructure of normal chick intestinal epithelium. *Poult Sci*, 53(3), 990-1000.

Kaup FJ, Deegen E, 1994. An ultrastructural study of intranuclear bodies in granular epithelial cells of the equine small intestine.

Koslowski MJ, Beisner J, Stange EF, Wehkamp J, 2010. Innate antimicrobial host defense in small intestinal Crohn's disease. *Int J Med Microbiol*, 300(1), 34-40.

Kumar MS, 2023. Paneth Cell: the missing link between Obesity, MASH and Portal hypertension. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 102259.

Lueschow SR, McElroy SJ, 2020. The Paneth cell: the curator and defender of the immature small intestine. *Front Immunol*, 11, 520583.

Luvhengo TE, Nalisa M, 2022. Paneth Cells: The Gatekeepers of the Gut. In: *Immunology of the GI Tract–Recent Advances*. IntechOpen.

Masty J, Stradley RP, 1991. Paneth cell degranulation and lysozyme secretion during acute equine alimentary laminitis. *Histochemistry*, 95(5), 529-533.

Meyerholz DK, Gallup JM, Grubor BM, Evans RB, Tack BF, McCray PB Jr, Ackermann MR, 2004. Developmental expression and distribution of sheep β -defensin-2. *Dev Comp Immunol*, 28(2), 171-178.

Myer MS, 1982. Paneth cells in the pig – a controversial issue. *J S Afr Vet Assoc*, 53(1), 69.

Nakamura K, Yokoi Y, Fukaya R, Ohira S, Shinozaki R, Nishida T, Ayabe T, 2020. Expression and localization of Paneth cells and their α -defensins in the small intestine of adult mouse. *Front Immunol*, 11, 570296.

Nikolenko VN, Oganessian MV, Sankova MV, Bulygin KV, Vovkogon AD, Rizaeva NA, Sinelnikov MY, 2021. Paneth cells: Maintaining dynamic microbiome-host homeostasis, protecting against inflammation and cancer. *Bioessays*, 43(3), 2000180.

Nile CJ, Townes CL, Michailidis G, Hirst BH, Hall J, 2004. Identification of chicken lysozyme g 2 and its expression in the intestine. *Cell Mol Life Sci*, 61, 2760-2766.

Obremski K, Gajeczka M, Zielonka L, Jakimiuk E, Gajeczki M, 2005. Morphology and ultrastructure of small intestine mucosa in gilts with zearalenone mycotoxicosis. *Pol J Vet Sci*, 8, 301-307.

Pierre N, Salée C, Vieujean S, Bequet E, Merli AM, Siegmund B, Louis E, 2021. Distinctions between ileal and colonic Crohn's disease: from physiology to pathology. *Aliment Pharmacol Ther*, 54(6), 779-791.

Porter EM, Liu L, Oren A, Anton PA, Ganz T, 1997. Localization of human intestinal defensin 5 in Paneth cell granules. *Infect Immun*, 65(6), 2389-2395.

Porter EM, Bevins CL, Ghosh D, Ganz T, 2002. The multifaceted Paneth cell. *Cell Mol Life Sci*, 59, 156-170.

Rocchigiani G, Ricci E, Navarro MA, Samol MA, Uzal FA, 2022. Leukocyte numbers and intestinal mucosal morphometrics in horses with no clinical intestinal disease. *J Vet Diagn Invest*, 34(3), 389-395.

Rubio CA, 2011. Lysozyme-rich mucus metaplasia in duodenal crypts supersedes Paneth cells in celiac disease. *Virchows Arch*, 459, 339-346.

Satoh Y, Yamano M, Matsuda M, Ono K, 1990. Ultrastructure of Paneth cells in the intestine of various mammals. *J Electron Microscop Tech*, 16(1), 69-80.

Shi J, 2007. Defensins and Paneth cells in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13(10), 1284–1292.

Takehana K, Mastly J, Yamaguchi M, Kobayashi A, Yamada O, Kuroda M, Abe M, 1998. Fine structural and histochemical study of equine Paneth cells. *Anat Histol Embryol*, 27(2), 125-129.

Verdile N, Mirmahmoudi R, Brevini TAL, Gandolfi F, 2019. Evolution of pig intestinal stem cells from birth to weaning. *Animal*, 13(12), 2830-39.

Vidrich A, Buzan JM, Brodrick B, Ilo C, Bradley L, Fendig KS, Cohn SM, 2009. Fibroblast growth factor receptor-3 regulates Paneth cell lineage allocation and accrual of epithelial stem cells during murine intestinal development. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 297(1), G168-G178.

Wallaeys C, Garcia-Gonzalez N, Libert C, 2023. Paneth cells as the cornerstones of intestinal and organismal health: a primer. *EMBO Mol Med*, 15(2), e16427.

Wang L, Li J, Li J Jr, Li RX, Lv CF, Li S, Zhang CQ, 2016. Identification of the Paneth cells in chicken small intestine. *Poult Sci*, 95(7), 1631-1635.

Zhao D, Farnell MB, Kogut MH, Genovese KJ, Chapkin RS, Davidson LA, Farnell YZ, 2022. From crypts to enteroids: establishment and characterization of avian intestinal organoids. *Poult Sci*, 101(3), 101642.