

BİDGE Yayınları

Hastalıklarda Histolojik Değerlendirmeler

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Günsel Kirman

ISBN: 978-625-372-536-5

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2024

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



İçindekiler

Type I ve Type II Diabetes Mellitus	4
Günsel KİRMAN	4
Laboratuvar Hayvanları	22
Nuray VAROL KAYAPUNAR	22
Hemoroit	39
Seda ORHANGAZİ	39
Halil Cumhuri YILMAZ	39
Mecit YÖRÜK	39
Ratlarda Üreme Ve Üreme Özellikleri.....	60
Günsel KİRMAN	60
Rekombinant ve Üriner FSH'ın Endometriyal Reseptiviteye etkisi	70
Hayrunnisa YEŞİL SARISMAZ	70
Seminifer Tübülde Yer Alan Adeziv Bağlantılar	87
İlknur ÜNDAĞ	87
Hasan Hüseyin DÖNMEZ	87
Epitel Doku Histolojisi.....	108
Seçil Nazife PARLAK	108

BÖLÜM I

Type I ve Type II Diabetes Mellitus

Günsel KİRMAN

Giriş

Diabetes Mellitus (DM), hipergliseminin eşlik ettiği karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında meydana gelen bozukluklar sonucunda oluşan metabolik bir hastalıktır. Dolayısıyla insülin sekresyonunda, yanıtında veya her iki durumda aksaklığa neden olur. Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) bağışıklık aracılı veya idiopatik, Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ise insüline bağımlı olmayan nedenlerden meydana gelmektedir. Hipergliseminin karakterize olduğu DM’de insülin eksikliği ya da insülin direnci söz konusudur (Baynes, 2015).

DM’nin belirtileri arasında sık idrara çıkma, diyabetik ketoasidoz (DKA), açlık, artan susuzluk ve hiperosmolar koma sayılabilir. Ayrıca uzun vadede böbrek yetmezliği, felç, ayak

ülserleri, diyabetik kalp hastalığı ve gözlerin görmesinde hasar şeklinde komplikasyonlar görülmektedir (Tao, Shi & Zhao, 2015).

DM'un ilk olarak 1979 yılında National Diabetes Data Group (NDDG) tarafından sınıflandırılmış şeması yayınlanarak farmakolojik tedavi açısından iki ana bölümde toplanmıştır. Bunlar; insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) ve İnsülin bağımlı diabetes mellitus (IDDM)'dur. (Ghizoni & ark., 2012).

Hiperglisemi

Kan şekerinin yüksek seviyede olmasıdır. Uzun süreli komplikasyonlara neden neden olabilir. Hipergliseminin semptomları aniden ortaya çıkmaz. genellikle saatler veya günler içinde gelişir. Uzun yıllar yüksek kan şekere sahip olan bireylerde sinirlerde nöropati, gözlerde retinopati, böbreklerde nefropati ve kalpte uzun vadeli komplikasyon görülebilir.

Hipoglisemi

Hipoglisemi, kan şekeri seviyesinin <70 mg/dl olmasıdır. Diyabet tedavisinin yan etkisi şeklinde görülebilir. Ancak dışardan glikoz alımıyla normale dönebilmektedir. Semptomları arasında nadiren de olsa nöbet ya da bilinç kaybı ve kafa karışıklığı görülebilir (American Diabetes Association. (2009) .

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre dünya genelinde 2014 yılında 422 milyondan fazla yetişkinin DM hastası olduğu tespit edilmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), bu sayının 2040 yılına kadar 642 milyona çıkacağını tahmin etmektedir. Yine IDF'nin tahminlerine göre 2045 yılına kadar DM prevalansında %1,1 gibi önemli bir artış yaşanacağı belirtiliyor. 2020 yılında T1DM'li hasta sayısı 0-19 yaş grubu için 1.105.500 milyon iken,

yeni teşhis edilmiş çocuk ve genç ergen vakalarının 132.600 olduğu belirtilmektedir. Bu da yıllık artışın yaklaşık %3 olabileceğini göstermektedir (Lovic & ark., 2020).

1.T1DM (Mutlak İnsülin Eksikliğine Yol Açan β -Hücre Hasarı)

T1DM'nin, direkt olmasa da ünsilin üretiminden sorumlu pankreastaki β hücrelerinin bağışıklık sistemiyle bağlantılı bozulmalar sonucu meydana geldiği sanılmaktadır.

Daha önceleri T1DM'nin çoğunlukla çocuk ve ergenlerde görülebilen bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Fakat son zamanlarda semptomların görülmesinde yaşı sınırlayıcı bir kriter olmadığı görülmüştür. Hastalığın başlangıcında görülen polifaji, poliüri ve polidipsi ki bunlar klasik üçlü semptomlardır ve ayrıca hiperglisemi çoğunlukla çocuk ve ergenlerde görülmesinin yanısıra az da olsa yetişkinlerde de görülmektedir.

Tip 1 diyabetin acil bir şekilde ekzojen insülin replasmanına gerek duyulması onun bir özelliğidir. Ayrıca ömür boyu tedavi gerektiren bir diyabet türüdür (American Diabetes Association, 2014).

1.1.İmmün Aracılı Diyabet

Diyabet hastalarının %5-10'unu oluşturur ve pankreasın β hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkımından dolayı meydana gelir. β hücresi yıkımı bebek ve çocuklarda daha hızlı yetişkinlerde ise yavaş gerçekleşir. İlk belirti olarak ketoasidoz gözlemlenebilir. Bazı hastalarda ise stres ya da enfeksiyon durumunda hızlı bir şekilde ve şiddetli hiperglisemi ve/veya ketoasidoza dönüşebilen orta derecede açlık hiperglisemisi gelişir. Bazı yetişkinlerde ise β hücre fonksiyonu ketoasidozu önlemeyi sağlayacak kadar uzun yıllar

koruyabilir. Ancak bu bireyler hayatta kalabilmek için sonunda insüline bağımlı olarak yaşamaya başlarlar (American Diabetes Association, 2014).

2.T2DM (İnsülin Eksikliği - İnsülin Direnci İnsülin Salgılama Bozukluğu)

T2DM'de insülin direnci ve hastalığın başlangıç döneminde hiperinsülinemi patofizyolojisini gösterir. Sonrasında pankreastaki β hücrelerinde meydana gelen insülin üretim kapasitesindeki sürekli meydana gelen düşüş takip eder. Tanıda %40-80 oranında β hücresi işlevinin kaybolması yeterli bir glisemik kontrol ya da remisyon, β -hücre kütesinin ve fonksiyonunun geri kazandırılmasını sağlayabilir.

T2DM, küresel bazda tüm diyabet vakalarının %90'ını teşkil eder. Çocuk, genç ve yetişkinlerde özellikle 40 yaşına kadar hastalığa eğilim oldukça hızlıdır. Bu neden erken teşhis ve tedavi hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların önüne geçer. Ayrıca ölüm riskini de en aza indirir. Diyabet hastalarının %90-95'ini oluşturur. İnsülin direnci ve genetik yatkınlığı olan bireylerde görülür. Bu bireyler başlangıç itibariyle insülin tedavisine ihtiyaç duymazlar. Spesifik etiyoloji bilinmemektedir. β -hücrelerinde otoimmün yıkım söz konusu değildir. Bu tip diyabette hastaların çoğunda obezite görülür (Ahmad & ark., 2022).

3.Diabetes İnsipidus (DI)

Poliüri ve polidipsi sendromunun bulunduğu DI, günlük su tüketiminin 3 litrenin üzerinde tüketilmesi olarak polidipsi ve günlük vücut ağırlığının kg başına 50 mililitreden fazla idrara çıkma olarak

belirlenen hipotonik poliüri ile karakterizedir. DI'nın farklı nedenlerden kaynaklanan formları söz konusudur. Birincil formu poliürinin görüldüğü merkezi ve renal kökenli olanıdır. Merkezi DI, nörojenik ya da hipotalamik DI olarak ta adlandırılır. Nedeni ise hipotalamik-nörohipofiz sisteminde oluşan ozmotik uyarıya yetersiz salgılanma şeklinde yanıt oluşması ve arginin vazopressin (AVP) sentezinin yetersizliğidir.

ikincil formu ise birincil formuna bağlı olarak gelişen polidipsi kaynaklıdır. Üçüncü ve çok nadir olarak görülen formu ise Gebelik DI'dır ve gebelik sürecinde oluşabilir. Diğer bir formu ise daha az yaygın olan kalıtsal formlar olup AVP2'de meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Nefrojenik DI'da ise, böbreklerde AVP'ye verilen tepkinin yetersiz olması ile ya AVP reseptörü 2'deki (AVPR2) ya da aquaporin 3'deki (AQP2)3'te meydana gelen mutasyonlar kaynaklıdır.

Antidiüretik bir hormon olan arginin vazopressinin etkisiyle yoğunlaştırılmamış idrarın fazla miktarda atılması sonucu meydana gelen ve halk arasında şekersiz şeker hastalığı olarak bilinen bir hastalıktır. Nedenleri arasında salgılamada bozukluk (nörohipofizeal diyabetes insipidus), böbrek yanıtında meydana gelen bozukluk (nefrojenik diyabetes insipidus), normalden üzerinde yüksek sıvı alımı (primer polidipsi) ya da hormon metabolizmasında meydana gelen artış (gestasyonel diyabetes insipidus) sayılabilir. (Christ-Crain & ark.,2019).

4.Diğer Spesifik Diyabet Türleri

4.1.β-Hücrelerinin Genetik Kusurları

Diyabetin formlarının çeşitliliği, β hücre fonksiyonundaki monogenetik kusurlarla bağlantılıdır. Diyabetin bu formları genellikle genç yaşta ki bu 25 yaşından önce hipergliseminin başlamasıyla gerçekleşir. Gençlerde olgunluk yaşıyla başlayan diyabet (MODY) olarak adlandırılır. İnsülin salgılanmasındaki hata çok azdır veya sekresyonunda herhangi bir aksaklık yoktur. Sebebi genellikle otozomal dominant kalıtımla ilişkilidir. Şimdiye kadar farklı kromozomlardaki altı genetik lokusta anormallikler olduğu kanıtlanmıştır. Bunların içinde en yaygın olanı hepatosit nükleer faktör (HNF)-1α olan hepatik transkripsiyon faktöründeki 12. kromozomda meydana gelen mutasyondur. İkinci sırada ise, kromozom 7p üzerindeki glukokinaz genindeki mutasyonlardır ki burada hatalı bir glukokinaz molekülü yer alır. Glukokinaz, glikozu glikoz-6-fosfata dönüştürerek β hücrelerinin insülin salgılanmasını uyararak β hücresi için “glikoz sensörü” olarak görev yapar. Dolayısıyla glukokinaz geninde meydana gelen herhangi bir hata sonucunda, insülin düzeyinin normal salgılanması için plazma glukoz düzeylerinin artması gerekmektedir. β hücrelerinin genetik kusurları arasında daha seyrek olarak, NeuroD1, insülin promotör faktörü (IPF)-1, HNF-4a, HNF-1β gibi transkripsiyon faktörlerinde meydana gelen mutasyonlar söz konusudur.

Mitokondriyal DNA'daki nokta mutasyonları da diyabetle ilişkilidir. En yaygın mutasyon ise, tRNA lösin geninin 3.243. pozisyonunda oluşmaktadır,

Bazı hastalarda genetik olarak proinsülin'in insüline dönüştürülememesiyle diyabet meydana gelmektedir. Bu durumda hafif derecede glikoz intoleransı ortaya çıkar. Bazen de bazı hastalarda reseptör bağlanma noktalarının bozulması sonucu genetik diyabet oluşur.

4.2.İnsülin Bağlı Genetik Kusurlar

İnsülin reseptöründeki mutasyonlar sonucu hiperinsülinemi, orta düzeyde hiperglisemiye kadar değişen ve bazen şiddetli diyabete kadar varabilen metabolik anormallikler oluşabilmektedir. Bu bireylerde akantozis nigricans gelişebilir. Kadınlarda yumurtalıklarda büyüme, kist olabilir. Önceleri bu sendrom tip A insülin direnci olarak adlandırılmaktaydı. Rabson-Mendenhall ve Leprechaunism sendromu, insülin reseptör geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu insülin reseptör fonksiyonunda değişikliklere neden olan aşırı insülin direnciyle karakterize iki ayrı pediatrik sendromdur. Rabson-Mendenhall sendromu bebeklik döneminde ölüme yol açarken, Leprechaunism sendromu ise epifiz bezi hiperplazisi, tırnak ve diş anormalliklerine neden olmaktadır.

4.3.Ekzokrin Pankreasta Meydana Gelen Hastalıklar

Pankreasta oluşan enfeksiyon, travma, pankreatit, pankreas karsinomu veya pankreatektomi diyabete neden olabilmektedir. Pankreas kanseri kökenli diyabet dışında, diyabetin oluşması için pankreas hasarının büyük olması gerekmektedir.

4.4.Endokrinopatiler

Kortizol, epinefrin, büyüme hormonu, glukagon gibi bazı hormonlar insülin etkisine karşı yani antagonize çalışırlar. Bu hormonların aşırı salgılanması sonucu diyabet şekillenebilir. Bu da

çoğunlukla daha önceden insülin sekresyonundaki bozukluğa sahip bireylerde predispoze sonucu gerçekleşmektedir. Hormon salgılanmasındaki artışın normale döndürülmesiyle hiperglisemi de düzelir.

4.5.İlaç veya Kimyasal Kökenli Diyabet

Bazen alınan ilaçlar insülin sekresyonunda bozukluklar oluşturabilir. Tek başına ilaçlar diyabete neden olmazken insülin direncine sahip bireylerde diyabet hızını arttırabilirler. Örneğin intravenöz pentamidin ve Vacor (bir fare zehiri) gibi bazı toksinler pankreasın β hücrelerini tamamen ortadan kaldırabilirler. Yine nikotinik asit ve glukokortikoidler insülin etkisini bozabilen ilaçlar arasındadır. α -interferon kullanan hastalarda şiddetli insülin eksikliği ve diyabet geliştiği kanıtlanmıştır.

4.6.Enfeksiyonlar

Bazı virüslerin β hücrelerini bozduğu bilinmektedir. Konjenital kızamıkçık hastalarında HLA ve T1DM'ye ait karakteristik bağışıklık belirteçleri söz konusudur. Adenovirüs, coxsackievirüs B, kabakulak, sitomegalovirüs gibi. Virüsler diyabeti tetikleyen enfeksiyonlar arasında sayılabilir.

4.7.İmmün Aracılı Diyabet Formları

Bu kategoride bulunan iki durumdan biri olan sert adam sendromu, kaslarda sertlik ve ağrılı spazmlarla karakterize merkezi sinir sistemine ait otoimmün bir rahatsızlıktır. Bu hastalardan bazılarında zamanla diyabet gelişir.

Diğer bir durum ise anti-insülin reseptör antikollarının insülin reseptörüne bağlanması sonucu oluşan diyabettir. Bazen bu

reseptörler insülin agonisti şeklinde işlev yaparak hipoglisemiye de neden olabilmektedir.

4.8.Diyabetle İlişkili Diğer Genetik Sendromlar

Down sendromu, Turner sendromu ve Klinefelter sendromu kromozomal anormalliklerin bulunduğu bireylerde, artan diyabet insidansı da eşlik etmektedir. Diğer bir sendrom olan Wolfram sendromu, insülin eksikliğinin bulunduğu diyabet ile otopsi sonucu β hücrelerinin görülmemesi ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır (Gavin & ark.,2003) .

5.Gestasyonal Diabetes Mellitus (GDM)

GDM, gebelik sürecinde başlayan ya da hamileliğin başlangıcında fark edilen farklı derecelerdeki glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Bu tür vakaların çoğu doğum sonrası düzelmektedir. Fakat bu vakaların hamilelik öncesinde mevcut olup olmadığı ya da doğum sonrası devam edip etmediği de belirlenmelidir (American Diabetes Association, 2010).

Hipeglisemi durumunda beyin bu durumu algılar ve sinirsel uyarılarla pankreası uyararak vücudun fizyolojik fonksiyonlarının normale dönmesini sağlar.

6.Patofizyoloji

6.1.T1DM

T1DM, pankreasta T hücreleri tarafından insülin üreten hücreler ve adacıklara sızan makrofajların neden olduğu otoimmün kaynaklı yıkıma yol açan metabolik bir hastalıktır.

%85 hastaların dolaşımında adacık hücre antikorları mevcuttur. Bu hastalar insülin tedavisi gördükleri için anti-insülin

antikorlarına da sahiptirler. Pankreas β hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu insülin sekresyonunda eksiklik meydana gelir ve bunun sonucunda da aşırı glukagon salgısı oluşur. Ayrıca pankreasın α hücrelerinin fonksiyonunda da anormallikler vardır. Fizyolojik koşullarda hiperglisemi söz konusu olduğunda glukagon salgısı azalır fakat bu sekresyon baskılanmaz. Sonuçta anormal şekilde yükselen glukagon seviyesi insülin eksikliğine yol açarak meydana gelen metabolik bozuklukları artırır.

İnsülin eksikliği nedeniyle kontrol edilemeyen lipolize yol açarak yüksek miktarlarda serbest yağ asitlerinin oluşmasına neden olur. Bu durum glikoz kullanımını bozar.

6.2.T2DM

Pankreasın fonksiyon bozukluğu sonucu insülin sekresyonu sekteye uğrar.

İnsülin direncinin söz konusu olduğu durumlarda ise β -hücreleri insülini arttırmaya yönelik çalışır ve sonuçta aşırı miktarda insülin sekresyonu meydana gelir.

Fizyolojik koşullarda hem açlık hem de tokluk durumlarında plazma insülin konsantrasyonu genel olarak artma eğilimindedir. Fakat diyabet durumunda plazma insülin konsantrasyonu yetersizdir.

6.2.1.Komplikasyonlar

1- Akut komplikasyonlar

- a) Hiperglisemik krizler
- b) Diyabet Ketoasidozu (DKA)
- c) Hipoglisemi

d) Hiperglisemik hiperozmolar durum (HHS)

2- Kronik komplikasyonlar

a) Mikro vasküler komplikasyonlar

1. Diyabetik retinopati

2. Diyabetik nöropati

3. Diyabetik nefropati

b) Makrovasküler komplikasyonlar

c) Diğer komplikasyonlar ve ilişkili durumlar

1 .Bozulmuş büyüme ve gelişme

2. İlişkili otoimmün durumlar

a) Vitiligo

b) Hipertiroidizm

c) Nekrobiyoz lipoidika diyabetikorum

d) Hipotiroidizm

e) Diyabetli hastalarda görülen enfeksiyonlar

f) Lipodistrofi (lipoatrofi ve lipohipertrofi)

g) Çölyak hastalığı

h) Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı

ı) Primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı)

i)Sınırlı eklem hareketliliği

j) Ödem (Baynes, 2015) .

7.Diyabet Taraması

Semptom göstermeyen ve diyabet olduğunun farkında olmayan bireylerde yapılan test diyabet taraması olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca prediyabetli yani diyabet riski yüksek olan bireylerde ve düşük şiddette disglisemiye sahip T2DM riski altında olan bireylerde de yapılmaktadır. Bu taramalar prediyabetli bireylerin diyabete doğru ilerlemesini engellemek ve diyabet komplikasyonlarını azaltmak amacıyla etkili müdahalelerde bulunulması açısından önemlidir. Bu taramalar sayesinde prediyabetli kişilerde gerekli müdahalelerin yapılması, T2DM'nin önlenmesi ve hastalığın başlamasının geciktirilmesi sağlanabilmektedir (Ekoe & ark., 2018).

Adacık Hücre Otoantikörleri

Otoimmünite, kendiliğinden toleransın ortadan kalkması ve bunu takiben tehlike sinyallerinin salınması sonucu T ve B hücrelerinin aşırı tepkisine yol açan çok faktörlü ve karmaşık olaylar zinciridir. Hem çevresel hem de genetik faktörler hastalığın patogeneğinde kaynaktırlar. Otoimmün tutulum, reaktif T hücrelerinin kendiliğinde veya dolaşımdaki otoantikörlerin hedef organlarda meydana getirdiği lenfositik infiltrasyonun kalıcı olarak gözlenmesi sonucu oluşur. Klinik tanı öncesi veya hastalık sırasında otoantikörler belirlenebilir. Otoantikörlerin patogenezdeki rolü tartışılrsa da, bunların varlığı humoral bağışıklık tepkisinin düzensizliğini gösterir. T1DM'de otoantikörleri düzenleyen mekanizmalar da iyi anlaşılmamıştır. İnsülin ve karboksipeptidaz hariç bütün adacık antijenleri hücre içindedir ve normal koşullarda hücre yüzeyinde salgılanmaz. Bunların salgılanması için hücrelerde hücre aracılı otoimmün hasarı meydana gelmesi gerekir. Dört ana

otoantikör mevcuttur. Bunlar; insülin otoantikörleri (IAA), adacık hücresi sitoplazmik otoantikörleri (ICA), adacık antijen-2 antikörü (IA-2A), glutamid asit dekarboksilaz antikörü (GADA)'dur (Lampasona & Liberati., 2016).

8.1.Şeker Hastalığı

Kalite güvenceli laboratuvar yöntemleri HbA1c ve venöz plazma glikozu ölçümünde kullanılır. Tanıda altın standart venöz plazmada glikoz ölçümünün yapılmasıdır. Buna göre:

HbA1c %6,5 veya daha büyükse $\geq$ %6,5 ,rastgele plazma glukozu 200 mg/dl veya daha büyükse,açlık plazma glukozu 126 mg/dl veya daha büyükse ve Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) venöz plazmada 2 saatlik glukoz 200 mg/dl veya daha büyükse diyabet teşhisi konur.

HbA1c ölçümünün uluslararası standartlaştırılmayı sağladığından 2010 yılından beri diyabet tanısında kullanılması önerilmektedir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar, HbA1c $\geq$ %6,5 özgüllüğünün diyabet teşhisinde kesinlik söz konusu olduğunu göstermiştir.

8.2.Bozulmuş Açlık Glukozu

Venöz plazmada 100-125 mg/dl'den (5,6 mmol-6,9 mmol/l) açlık glikoz seviyeleri için IFG.

8.3.Bozulmuş Glikoz Toleransı

75 g oral glikoz tolerans testinde dL başına 140 ile 199 mg (7,8 ile 11,0 mmol) iki saatlik glikoz seviyeleri bozulmuş glikoz toleransı olarak kabul edilir. Glikoz için verilen bu seviyeler standardın

üzerinde olmasına karşın diyabet tanısı için normal seviyenin altında değerlerdir (Rao, Disraeli & McGregor, 2004).

8.4.Gestasyonel Diyabet

Tanı genellikle oral glikoz tolerans testi (OGTT) kullanılarak yapılır, ancak dünyanın bazı bölgelerinde tam OGTT gerektiren kadınları taramak için açlık gerektirmeyen bir glikoz yükleme testi (GCT) kullanılır (McIntyre & ark., 2019).

9.Tanı

9.1.Diyabet Tanısı İçin Testler

9.1.1.Kan Şekeri Ölçümleri

Diyabet tanısı, üç yöntemle kan şekerinin ölçülmesine dayanmaktadır.

- 1) Hastanın açlık kan şekeri dL başına 126 mg ya da daha fazlaysa diyabet olduğu belirlenir. Bu teşhisin konulabilmesi için hastadan kan almadan sekiz saat önce aç kalması gerekir. Açlık kan şekeri değerlerinde yüzde 12 ila 15'lik bir değişikliğin olması gerekmektedir.
- 2) Rastgele kan şekeri düzeyinin ölçülmesi sonucu dL başına 200 mg olması ve poliüri, kilo kaybı, yorgunluk, polidipsi gibi diyabetin klasik semptomlarının görülmesiyle teşhis konulabilir.
- 3) Temel testlerden biri olan oral glukoz tolerans testinde ise hastaya 75 g glikoz yüklemesi uygulanmadan önce yine sekiz saatlik bir açlık uygulanır. iki saat sonra kan alınır. Serum kan

şekeri düzeyinin dL başına 199 mg'dan yüksek ise diyabet teşhisi konur.

2003 yılında ADA, bozulmuş açlık glikozu tanısı için eşiği, dL başına 100 ila 125 mg (L başına 5,6 ila 6,9 mmol) arasındaki açlık glikoz seviyesini içerecek şekilde düşürdü. Bozulmuş glikoz toleransı, 75 gramlık bir yüklemeden iki saat sonra kan şekeri düzeyinin dL başına 140 ila 199 mg (L başına 7,8 ila 11,0 mmol) arasında olması olarak tanımlanmaya devam etmektedir. Bu kriterlerden herhangi birini karşılayan hastaların diyabete ilerleme riski önemli ölçüde yüksektir ve bu hastaların risklerini azaltmak için kilo verme ve egzersiz gibi etkili stratejiler konusunda danışmanlık almaları gerekir.

Son zamanlarda A1C ölçümü diyabet taraması ve teşhisi için ADA tarafından onaylanmıştır. A1C ölçümünün en önemli avantajı açlık gerektirmediği için uygulanması kolaydır. Bu testle A1C düzeyinin yüzde 6,5'in üzerinde olması hastanın diyabet olduğunu göstermektedir ((Kerner & Brückel, 2014).

10.Tedavi

10.1.İnsülin ve İnsülin Analogları

T1DM ve T2DM hastalarda insülin sekresyonundaki bozukluk nedeniyle vazgeçilmez tedavilerden biri endojen insülin tedavisidir. Bu tedaviyle protein, yağ ve şeker metabolizması düzenlenerek kan şekeri düzeyi normal sınırları içinde tutulmaktadır.

Farmakodinamik özelliklerine göre insülin analoglarının etki mekanizmaları üç bölümde incelenir. Bunlar, hızlı etkili, uzun etkili ve önceden karıştırılmış insülin analogları.

Hızlı etkili analogların, insülin emilimini hızlandırmak, postprandiyal glikoz artışını etkili şekilde en düşük seviyeye düşürmek ve ekzojen insülin konsantrasyonlarına uzun süre ihtiyaç duyulması nedeniyle hipoglisemi riskini en aza indirmek amacıyla üretilmiştir. Bu insülin analogları özellikle yemek sonrası hiperglisemili hastalar için kullanılmaktadır.

10.2.İnsülin Dışı Hipoglisemik Ajanlar

İnsülin dışı hipoglisemik ilaçlar, başlangıç olarak yoğun olmayan egzersiz ve diyetle kan şekeri düzeylerini sabitlemeye yönelik kullanılmaktadır. Bu amaçla piyasada ticari olarak, tiazolidindion, biguanid, sülfonilüre gibi preparatlar yer almaktadır.

10.3.İnsülin Hassaslaştırıcıları

Bunlar Adenozin 5'-monofosfat protein kinaz (AMPK) ve Protein tirozin fosfataz 1B (PTP 1B)'dır.

Adenozin 5'-monofosfat protein kinaz (AMPK), karaciğer, beyin, kalp, ve iskelet kasları gibi doku ve hücrelerde eksprese olan bir serin/treonin kinazdır. AMPK, karaciğer ve iskelet kaslarında glikoz alımı ve lipidlerin oksidatif metabolizmasında etkindir. Ayrıca glikojenezi baskıladığı için insülin direncini iyileştirir.

Protein tirozin fosfataz 1B (PTP 1B) ise, leptin sinyal iletimi, pankreas β hücreleri ve endoplazmik retikulum stresi sonucu kan şekeri seviyesinde etkilidir. Diğer bir fonksiyonu da pankreatik β -hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmasını sağlayarak apoptoza engel olur.

10.4.İnsülin Salgılayıcılar

G proteinine bağlı reseptör 40 (GPR40) diğer bir adıyla serbest yağ asidi reseptörü-1 (FFAR-1), insanlarda FFAR-1 genlerinin kodladığı G proteinine bağlı reseptörler ailesindendir. FFAR-1 pankreas β hücrelerinden insülin salgılanmasını direkt uyarır. Ayrıca gastrointestinal sistemin enteroendokrin hücrelerine de etki ederek insülinin salgılanmasını indirek sağlar.

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), proglukagon geninin kodladığı, rektum ve kolondaki bağırsak L hücrelerinin salgıladığı endojen bir glukagondur. Şekerli diyabet tedavisinde farklı mekanizmalar yoluyla etki gösterir. GLP-1, pankreas β hücrelerinin apoptozunu baskılar. Pankreas duktal hücrelerinin pankreas β hücrelerine dönüşmesini uyarır. Aynı zamanda pankreas β hücrelerinin çoğalmasına ve farklılaşmasına yardımcı olur. GLP-1 ayrıca pankreas β hücrelerinden glukagon salgılanmasını baskılar.

Dipeptidil peptidaz-4, CD26 hedef dizisini de kapsayan çok sayıda düzenleyici peptidi parçalayan ve etkisizleştiren bir enzimdir. DPP-4 inhibitörleri glikoz düzeyini düşürür. DPP-4, glisemik kontrolü normale dönüştüren, β -hücre fonksiyonunu koruyan bir enzimdir.

10.5.Glikoz Düzenleyicileri

Sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörü, insülin sekresyonunu uyaran hipoglisemik bir ilaçtır. Bu etkiyi glikozun böbrek tübüllerinden tekrar engelleyerek fazla glikozun idrarla atılmasını sağlayarak yapar.

11 β -hidroksisteroid dehidrojenaz (11 β -HSD), inert ve biyoaktif glukokortikoidler arasındaki dönüşümü katalizleyen

NADP(H)'ye bağımlı bir enzimdir. Glukokortikoidler, adrenal sistem tarafından salgılanan steroid hormonlardır ve homeostazın kontrol mekanizmasında önemli bir yer tutarlar. Ancak normalden fazla salgılandığında insülini antagonize ederek doku ve organların insülin duyarlılığını düşürebilir. Sonuç olarak insülin direncinin gelişmesine yol açabilir. Hücresel glikoz alımını azaltarak, glukoneogenezi destekleyerek kan şekeri seviyesini anormalleştirebilir. 11 β -HSD1 inhibitörleri, glukokortikoidlerin bu olumsuz etkilerini azaltmak için insülin duyarlılığını arttırmak ve glukoneojenezi baskılamak ve tüm bunların sonucunda kan şekeri değerlerini normal sınırlarına ulaşmasını sağlamak için kullanılır.

10.6.Gen terapisi

İnsülin ve analogları ile insülin dışındaki hipoglisemik ilaçlarla tedavi hipoglisemi semptomlarını azaltabilmekte fakat adacık hücre fonksiyon bozukluğunu ortadan kaldıramamaktadır. Bu nedenle gen tedavisi alternatif yöntemlerden biridir. Gen terapisi, belirli hastalığa sahip hastalar da o hastalığı önlemek ya da tedavi etmek amacıyla hastalarda eksojen genlerin uygun alıcı hücrelere aktarılmasıdır. Amaç hastalığın temel nedenini ortadan kaldırmak olduğu için diyabet hastalarında umut vaat eden bir yöntemdir.

Gen terapisindeki en büyük sıkıntı, tam olgunlaşmış β hücrelerinin elde edilememesinden kaynaklanır. Bu yüzden, β hücre farklılaşmasında etkin rol oynayan gen düzenleyici mekanizmaların anlaşılması gerekmektedir (Zhao & ark., 2020).

BÖLÜM II

Laboratuvar Hayvanları

Nuray VAROL KAYAPUNAR¹

Giriş

Tıbbın ilerlemesinde, geçmişten günümüze kadar gelen tüm bilimsel araştırmalarda çeşitli yöntemler kullanılarak araştırmalar yapılmaktadır. Tıp, veteriner bilimleri ile birlikte hayvanları içeren biyomedikal araştırmalar, tarım ve biyolojik birimlerde yapılan *invitro* testler ile birlikte gerektiğinde insanlardaki hastalıkları taklit eden ve bu hastalıkların teşhis ve tedavisine katkıda bulunan laboratuvar hayvanlarının kullanımı da oldukça yaygındır.

Laboratuvar hayvanların kullanımında birçok model bulunmaktadır. Araştırma modeli için seçilecek olan deney hayvanı araştırma konusuna en uygun olanı ve araştırmada kullanılacak olan denek sayısı minimum olarak belirlenmelidir. Bu koşullar

¹ Veteriner Hekim, Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD, vetnkvk@gmail.com

sağlanmadığında araştırma başarısız sonuçlanacaktır. Aynı zamanda zaman kaybı ve ekonomik kayıp olacaktır. Bu anlamda deneye başlamadan önce uyulması gerekli iki temel prensip vardır. Bunlardan birincisi deneyin ve laboratuvar hayvanların standardizasyonu için planlama yapılmalıdır (Kayapunar & Aydın, 2021).

1.Hayvan deneylerinin gelişimsel süreci.

İnsanlığın varoluşundan itibaren ilk olarak hayvanların anatomik yapısı merak konusu olmuştur. Konuyla ilgili ilk çalışmalar M.Ö. 400 yıllarında Hipokrates (MÖ, 460-370) ve Aristoteles'e (MÖ, 384-322) aittir (Altuğ, 2009; Franco, 2013). Daha sonra Galen'in (MS, 129-189) çeşitli hayvanlar üzerinde yaptığı sayısız çalışmaları ile 22 ciltten oluşan çok kapsamlı bir bilgi birikimi sunmuştur (Altuğ, 2009). Tüm bu bilgi birikimleri kapsamında hayvan deneylerinin başlangıcı 17.yüzyılda İngiltere ve Fransa'da uygulanmaya başlamıştır (Olsson & ark., 2002).

Hayvan temelli araştırmalar genel olarak bilimsel bilginin ilerlemesine önemli katkılarda bulunmuştur. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar hayvan biyolojisi ve fizyolojisi hakkında temel bilgiler sağlamıştır; bu bilgiler de insan biyolojisi için önemli bir öneme sahiptir. İnsan hastalıklarının hayvan modelleri insan hastalıklarının patofizyolojisi, tedavisi ve teşhisinin birçok yönü hakkında paha biçilmez bilgiler sağlamıştır. Dahası, hayvan çalışmalarından elde edilen deneysel sonuçlar birçok önemli klinik denemenin temelini oluşturmuş ve gelecekteki terapötik müdahalelere katkı sağlayacaktır. Bu, bilimsel araştırmaların bir dizi hayvan türünün genetik kodunun çözülmesini sağlayarak gitgide

daha fazla genin tanımlanmasını ve işlevinin belirlenmesine yardımcı olacaktır (Hau & ark., 2004).

2.Hayvan hakları gelişimi ve tarihçesi

İnsanoğlu var olduğu günden bu yana kendi vücudunun anatomisini ve fizyolojisini anlamak için hayvanların üzerinde çeşitli uygulamalar yapmıştır. İlk uygulamalar temel ihtiyaçları doğrultusunda ve genellikle kullanılan hayvanlar kendi çiftliklerinde veya rastgele farklı yerlerde yetiştirilen hayvan popülasyonu oluştuyordu. Bu durumda da elde edilen sonuçlarda bir tutarlılık söz konusu değildi (Çobanoğlu & Aydoğdu, 2009). Yapılan deneylerde standart sonuçlara ulaşmanın benzer türde hayvan kullanılması gerekliliğini ortaya çıkardı. Deney hayvanlarının yetiştirilmesi, beslenmesi ve çevre koşulları ele alındı. Bilimsel araştırmalarda deney hayvanı kullanımına yönelik olarak çıkarılan ilk yasa 1876 yılında İngiltere’de “Cruelty to Animal Act, Hayvanlara İnsancıl Davranma Yasası” ismi ile yürürlüğe girmiştir. Bu çıkan yeni yasayla beraber canlı hayvan deneylerinin ancak, bilimsel araştırma için faydalı ise devlet kontrolü altında ve anestezi kullanılarak yetkili kişiler tarafından yapılması gerektiği belirtilmiştir (Başagaç, 2009). 1959'da W.M.S. Russell ve R.L. Burch, insancıl deneysel teknikler ile ilgili kitaplarını yayınladılar (Russell & Burch, 1959). Bu kitap ile 3R kuralı olarak bilinen “reduction, refinement ve replacement ile ilgili deneysel araştırmalar hakkında tavsiyeler içeren ve günümüzdeki kanun ve yönetmeliklere referans oluşturan bilim insanları, mümkün olduğunda canlı hayvanlar üzerindeki deneyleri yerine alternatif diğer yöntemlerle yapabilmeyi, her deneyde geçerli sonuçlar elde etmek için gereken hayvan sayısını azaltmayı ve kullanılan hayvanlara verilen

rahatsızlığı en aza indirmek için teknikleri iyileştirmeyi hedeflemelidir (Hau & ark., 2004; Tannenbaum & Bennett, 2015).

Replacement, Türkçe karşığı değiştirmedir. Hayvanların kullanılmasını önleyen yöntemleri ifade eder. Bu terim mutlak değiştirmeleri ve aynı zamanda göreceli değiştirmeleri içermektedir.

Refinement; iyileştirme, hayvan refahını artırmak ve acıyı en aza indirmek veya ortadan kaldırmak için deneysel prosedürlerde yapılan değişiklikleri ifade eder. Bunun için araştırmacılar çalışmada alınabilecek tüm önlemleri önceden planlamalıdır.

Reduction; azaltma, deneysel süreçte kullanılacak olan deney hayvanı sayısını minimum düzeyde tutulması gerektiğini gösteren stratejileri içerir. Böylece uzun vadede kullanılacak deney hayvanı sayısı düşmektedir (Russell & Burch, 1959).

Tüm bu stratejileri içeren deney planı uygulaması beraberinde yeni teknolojilerin uygulanmasına, deney prosedürünün analiz edilmesine, deneye uygun istatistiksel yöntemlerin kullanılmasına olanak sağlar (Visscher, 1971).

1975'te Laboratuvar Hayvan Araştırmaları Enstitüsü (ILAR) Washington, D.C.'de Araştırma, Geliştirme, Eğitim ve Testte Hayvanların, Hücrelerin, Modellerin ve Sistemlerin Geleceği başlıklı uluslararası bir sempozyum düzenledi. Bu sempozyumun odak noktası iki konuyu ele almaktı: (1) hücre, doku ve organ kültürlerinin kullanımı ve sınırlamaları ayrıca (2) istatistik ve bilgisayar teknolojisinin uygulanması (Gardell, 1979). Bu görüşe göre deney prosedürü 3S kuralı, iyi bilim, iyi sağduyu ve iyi duyarlılık konularına göre ele alınmalı. İlk S- İyi Bilim, tüm araştırmaların hedefi iyi bilim yapmak olduğunu ve iyi bilim

yapmanın özünün yeni bilgi ve ilerlemeye katkıda bulunmak için bilime güvenmek olduğunu özetler. İyi Sağduyu, bilimin, bilimsel soruyu yanıtlamak için mevcut uygun modeli kullanmasını sağlar; bunlar ister bilgisayar altyapılı kaynaklar ister *in vitro* veya *in vivo* modeller olsun. Son olarak, İyi Duyarlılık, deneysel çalışmaya özen gösterilmei olarak açıklanabilir (Smith & Hawkins, 2016).

Bir diğer ilke 2019 yılında Hayvan Araştırmaları Etiği İlkeleri (Beauchamp ve DeGrazia, 2019; DeGrazia ve Beauchamp, 2019) adlı kitaplarında yazdıklarıdır. Bu ilke 3R'yi tamamlayıcı olarak görülebilir ve toplumun değer verdiği iki yönü dengeleyen önemli bir uzantı görevi görebilir: birincisi sosyal fayda ikincisi hayvan refahı. Her biri üç ilkeye ayrılmıştır.

Sosyal fayda ilkeleri:

İlke 1: Alternatifsiz yöntem, “Hayvan deneklerinin kullanımı ve çözümü toplumsal yarar olasılığı sunan bir araştırma sorununu ele almanın tek etik olarak kabul edilebilir yolu olmalıdır.” der. Bu ilke, Yerine Koyma ilkesi olan 3R ile örtüşmektedir.

İlke 2: Beklenen net yarar, “Bir araştırma çalışmasından toplumsal yarar olasılığı, beklenen maliyetlerinden ve insanlara yönelik risklerinden daha ağır basmalıdır.” der. Bu ilke, fayda & zarar konusuna rehberlik etmek için hayvan araştırmalarının faydalarının dikkate alınmasını getirir. Yazarlar, bunun mümkünse elde edilebilecek faydanın büyüklüğünü ve faydayı üreten (veya üretemeyen) karşılaştırılabilir araştırmalarla ilgili olarak faydayı elde etme olasılığını tahmin etmek için kanıta dayalı bir yaklaşım gerektirdiğini belirtmektedir.

İlke 3: Zararı haklı çıkarmak için yeterli değer, “Bir araştırma çalışmasından insan toplumu için net bir fayda olasılığı, hayvan deneklerine yönelik beklenen zararları haklı çıkarmak için yeterince değerli olmalıdır.” der. Bu prensip, araştırmanın faydalarının fayda & zarar konusuna göre, hayvana yönelik beklenen zararları dengeleyecek şekilde genişletir.

Hayvan refahı ilkeleri:

İlke 4: Gereksiz zarar yok, "Belirli bir zarar bilimsel amaçlar için gerekli olmadıkça ve ahlaki olarak haklı gösterilmedikçe hayvan deneklerine zarar verilmemelidir." der. Bu ilke, fayda & zarar konusuna göre hayvan refahı yönlerini de dahil eder ve bir dereceye kadar, Azaltma (uygun sayıda hayvan kullanma) dahil olmak üzere, 3R'nin İyileştirme ilkesiyle örtüşmektedir.

İlke 5: Temel ihtiyaçlar, “Belirli temel ihtiyaçların karşılanmaması bilimsel amaçlar için gerekli ve ahlaki olarak haklı gösterilmediği sürece, bir hayvan deneğinin temel ihtiyaçlarının çalışmaları yürütülmesinde karşılanması gerektiğini” belirtir.

Beauchamp ve DeGrazia (Beauchamp & DeGrazia, 2019) şunları da belirtiyor: "Normalde, yeterli bir neden olmadan ister insan ister hayvan olsun, bir bireye zarar vermek yanlıştır.

İlke 6: Zararın üst sınırları, "Deney hayvanının uzun bir süre boyunca şiddetli acı çekmesine neden olunmamalıdır. Nadir, olağanüstü durumlarda, araştırma kritik derecede önemli sosyal ve bilimsel amaçlar için gerekliyse ve ahlaki olarak haklı çıkarsa istisnalar haklı çıkarılabilir." der. Bu ilke, araştırma çalışmalarındaki hayvanlar için insani son noktaların tanımlanmasına yardımcı olur; bu son noktalar beklenen son noktalar veya beklenmeyen olumsuz

etkiler meydana gelirse uygulanacak olanlardır. 'Beklenmeyen' olumsuz etkilerin bile araştırmadan kaynaklanma olasılığı makul olan ancak çoğu durumda ortaya çıkması beklenmeyenler olarak önceden tanımlanabileceğini unutmayın (Petkov & ark., 2022). Şekil 1

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2665945X2200033X> 'den değiştirilerek alınmıştır.



Şekil 1. Basel Bildirgesi ve birleştirilmiş etik ilkeler kümesi.

İnsanların sahip olduğu herhangi bir hak varsa ki bu insanoğlunun ortak paydasıdır ve böyle olmasına çaba gösterilir, tüm bu haklara hayvanlar da sahiptir (Gülmez, 2001). Hayvan hakları denilince; sürdürülebilir bir ekoloji için makro ve mikro çevrelerin dengesinin korunmasında hayvanların sağlıklı ve doğal yaşam alanlarında hayatlarını devam ettirebilmelerinin sağlanması akla gelmelidir. İnsanların doğası gereği olduğu gibi hayvanlar da düşünür, hisseder ve acı çekerler. İnsan elinde olan yetkinin getirdiği hak ve sorumluluk ile diğer canlıları da korumak zorundadır. Bu amaçla uluslararası toplum, bu değerlendirmelerin bir sonucu olarak 15 Ekim 1978’ de Paris’te Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesini

ortaya çıkarmıştır. Bu bildiri resmî gazetede yayınlandığı gibi kısaca şu şekilde özetlenebilir (Erişim: https://tr.wikipedia.org/wiki/Evrensel_Hayvan_Refah%C4%B1_Bildirgesi).

Tablo 1. Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi

Madde 1 Bütün hayvanlar yaşam önünde eşit doğar ve aynı var olmak hakkına sahiptir.
Madde 2 Bütün hayvanlar saygı görme hakkına sahiptir; bir tür hayvan olan insan, öbür hayvanları yok edemez, bu hakkı çığneyerek onları sömüremez, bilgilerini hayvanların hizmetine sunmakla görevlidir; bütün hayvanların insanlarca gözetilme, bakılma ve korunma hakları vardır.
Madde 3 Hiçbir hayvana kötü davranılamaz, acımasız ve zalimce işlem yapılamaz; bir hayvanın öldürölmesi zorunlu olursa bu bir anda, acı çekirtmeden ve korkutmadan yapılmalıdır.
Madde 4 Yabani türden olan bütün hayvanlar, kendi özel ve doğal çevrelerinde, karada, havada veya suda yaşama ve üreme hakkına sahiptir; Eğitim amacı ile olsa bile, özgürlükten yoksun kılmanın her çeşidi bu hakka aykırıdır.
Madde 5 Geleneksel olarak insanların çevresinde yaşayan bütün hayvanlar uyumlu biçimde türüne özgü yaşam koşulları ve özgürlük içinde yaşama ve üreme hakkına sahiptir; İnsanların kendi çıkarları için bu uyumda ya da bu koşullarda yapacakları her türlü değişiklik bu haklara aykırıdır.
Madde 6 İnsanların yanlarına aldıkları bütün hayvanlar, doğal ömür uzunluklarına uygun sürece yaşama hakkına sahiptir; bir hayvanı terk etmek acımasızca ve insanlık dışı bir davranıştır.
Madde 7 Bütün alışan hayvanlar iç süresinin yoğunluğunun sınırlandırılması, onarıcı ve güçlerini artırıcı beslenme ve dinlenme hakkına sahiptir.

Madde 8 Hayvanlarda fiziksel ya da psikolojik bir acı çektiren deneyler yapmak, hayvan haklarına aykırıdır; tıbbi bilimsel, ticari ve başka biçimlerdeki her türlü deneyler için de böyledir.
Madde 9 Hayvan beslemek için yetiştirilmişse; bakılmalı, barındırılmalı, taşınmalı, ölümü de korkutmadan ve acı çektirmeden yapılmalıdır.
Madde 10 Hayvanlardan insanın eğlencesi olsun diye yararlanılmaz; hayvanların seyrettirilmesi ve hayvanlardan yararlanılan gösteriler hayvan onuruna aykırıdır.
Madde 11 Zorunluluk olmaksızın bir hayvanın öldürülmesi demek olan her davranış, bir "biocide" yani yaşama karşı suçtur.
Madde 12 Çok sayıda yabani hayvanın öldürülmesi demek olan her davranış bir "genocide" yani türe karşı suçtur; doğal çevrenin kirletilmesi ve yıkılıp yok edilmesinin sonu "genocide", soykırıma varır.
Madde 13 Hayvanın ölüsüne de saygı göstermek gerekir; hayvan haklarına saldırıyı göstermek amacı gütseler bile hayvanların öldürüldüğü şiddet sahneleri sinema ve televizyonlarda yasaklanmalıdır.
Madde 14 Hayvanları savunma ve koruma kuruluşları, hükümet düzeyinde temsil olunmalıdır; hayvan hakları da insan hakları gibi yasa ile korunmalıdır.

Tablo II. Hayvan Deneyleri Etik Yasası

Madde 1 İnsan ve hayvanların yararı ile sağlığın korunması, en iyi yöntemlerin bulunması ve biyolojik bilgilerimizin artması gibi amaçlar için tam, sağlam ve değişik tür hayvanlarda deneye başvurmak zorunludur.
Madde 2 Matematik ve bilgisayar modelleri ile in vitro biyolojik sistem araştırmaları gibi yöntemler daima doğruluğu kanıtladıktan sonra deney hayvanına uygulanmalıdır.
Madde 3 Hayvan üzerindeki deneyler yalnızca insan veya hayvan sağlığında ve biyolojik bilgilerin artması söz konusu olduğunda uygulanmalıdır.
Madde 4 Deney için seçilen hayvanlar uygun tür ve nitelikte olmalı, sayıları bilimsel sonucu verebilecek minimumu aşmamalıdır.
Madde 5 Araştırmacılar ve yardımcıları hayvanlara daima duyarlı işlem yapmalı; onları en az ağrı, sıkıntı verecek şekilde kullanarak, yerinde ve yararlı olmalarını sağlamalıdır.
Madde 6 Araştırmacılar, insanda ağrıyla sonuçlanan işlemlerin omurgalı hayvan türlerinde de ağrıya neden olacağı kuramına uygun olarak, hayvanlarda ağrıya neden olmayacak şekilde çok iyi bir bilgi ve algılama sahibi olmalıdırlar.
Madde 7 Hayvanda ağrı, geçici veya minimal sıkıntı yaratabilecek her işlem uygun veteriner hekimlik yöntemlerine bağlı kalarak sedasyon, analjezi veya anestezi altında yapılmalıdır; Kimyasal ajanlara paralize edilmiş hayvanlarda cerrahi operasyonlar veya ağrılı girişimler yapılmamalıdır.
Madde 8 Yedinci maddedeki koşula aykırı durumlarda araştırma kararı yalnız araştırmayı yapan tarafından verilmemeli, 4., 5. ve 6. maddelere uygun olarak bir yetkili kurula bırakılmalıdır; bu aykırılıklar yalnız eğitim veya demonstrasyona yönelik olamaz.
Madde 9 Deney bitiminde veya uygun durumlarda deney sırasında şiddetli veya sürekli ağrı çeken, sıkıntı veya yetersizlik

gösteren ve ilaçla tedavisi mümkün olmayan hayvanlar ağrı duymayacak şekilde öldürülmelidir.
Madde 10 Biyomedikal araştırma için kafeste bulundurulan hayvanlara mümkün olabilen en iyi koşulu sağlamalıdır; Normal koşullarda hayvan laboratuvarı deneyimli bir veteriner gözetiminde olmalıdır; Gerektiğinde veteriner bakımı arttırılmalıdır.
Madde 11 Araştırma kurum başkanları, planlanan araştırmada yetkili personeli ve bunların hayvan deneylerinde yeterli deneyimi olup olmadığını denetleyebilmelidir; elverişli kullanım koşulları yaratılmalı ve ilgililere kendilerine emanet edilen hayvanların doğru ve verimli kullanılmasını öğretilmelidir (Hayvanları Koruma Kanunu erişim: https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=5199&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5).

1982’de “Council for International Organizations of Medical sciences (CIOMS)” adlı bağımsız bir kuruluş olan ve Dünya Sağlık Örgütünün de desteklediği 1984’de tamamlanan çalışmanın sonucunda Avrupa Tıp Araştırma Konseyi tarafından onay alan yazı “Hayvan Deneyleri Etik Yasası” ismi ile yayınlanmıştır. Bu yazıda bilimsel amaçlar doğrultusunda deney hayvanı kullanımının temelde hiç istenmediği, imkân ve koşullar dahilinde varsa farklı yöntemlerin kullanılmasının daha uygun olacağı ve bugünkü imkanlarımızla deneylerde hayvan kullanımının kaçınılmazlığı vurgulanmıştır (Uzel, 1994).

Türkiye’de ise 2004 yılında, Çevre ve Orman Bakanlığı tarafından yayımlanan 5199 sayılı Hayvanları Koruma Kanunu’nun 9. Maddesinde hayvan deneyleri ile ilgili kısmında belirtildiği gibi; bilimsel amaçlar doğrultusunda kullanmak şartı ile yerine kullanılabilecek başka bir seçenek olmaması durumunda

hayvanların ancak kendi kuruluşlarında bulunan etik kurulların izni ile bilimsel araştırmalarda deney hayvanı olarak kullanılabileceği, deneylerin hayvanları koruyacak şekilde planlanması ve kullanılan hayvanların uygun şartlar altında bakılması ve barındırılması gerektiği belirtilmiştir (Erişim : <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2004/07/20040701.htm#2>).

2004 yılında, Tarım ve Kyışleri Bakanlığı tarafından “Deneyssel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Korunması, Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney Yapacak Olan Laboratuvarların Kuruluş, alışma, Denetleme, Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik” yayımlanarak Türkiye’de bilimsel araştırmalarda deney hayvanı kullanımı yasal güvence altına alınmıştır (T.C. Resmî Gazete, erişim: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/12/20111213-4.htm>). Deneyssel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Korunması, Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney Yapacak Olan Laboratuvarların Kuruluş, alışma, Denetleme, Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik. Tarih: 16 Mayıs 2004, Resmî Gazete Sayı: 25464.

Deneye Uygun Hayvan Modeli Seçimi

Bilimsel alışmalar için başka seçeneğimiz yok ise deney hayvanı kullanımı ve bazı *in vitro* alışmalardan sonra araştırmanın ileriki aşamaya geçebilmesi için deney hayvanı kullanımını zorunlu kılmaktadır. Deney hayvanını seçerken hayvanın fizyolojik koşulları ile insanlar arasındaki benzerlikler dikkate alınır. İnsana benzerlik anlamında koşullar dikkate alındığında bundan sonraki adım tür seçimi yaparken maliyet, zaman ve deneyi sonuçlandırma önceden

yapılmış benzer çalışmalarla karşılaştırma yapılarak seçilmelidir (Barbee & Turner, 2019).

Deney hayvanı seçiminde dikkat edilmesi gereken başka bir nokta seçilen hayvanın barınma, beslenme ve bakım aşamalarında uygun ekipman ve bu alanda eğitim almış bir personel varlığı ile doğru planlanmalıdır. Deneyde kullanılacak olan hayvan sayısı minimum düzeyde olacak şekilde istatistiksel yönden hesaplanmalı ve fazla hayvan kullanımından kaçınılmalıdır.

Deney hayvanı kullanımı genelde araştırmanın ilk basamağını oluşturmaktadır. Bir türü seçerken diğer türlere göre daha faydalı olabileceği net bir şekilde ortaya konmalıdır. Sonuç olarak araştırmacılar, deney hayvanını seçerken geçerli sonuçlar elde etme olasılığı en yüksek olan, hedeflenen hastalık sürecine benzerliği olan, hedeflenen davranışa yatkınlığı olan, kullanılacak deneysel parametreler için uygun büyüklükte olan deney hayvanı türünü seçmelidirler (Kayapunar & Aydın, 2021).

KAYNAKÇA

Barbee, R. W., & Turner, P. V. (2019). Incorporating Laboratory Animal Science into Responsible Biomedical Research. *ILAR journal*, 60(1), 9–16. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilz017>.

Başağaç G [Animal experiments and scientific researches]. Arda B, editör. Bilim Etiği ve Bilim Tarihi. Genişletilmiş 2. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Basım Evi; 2009; 46-67. <https://doi.org/10.30569/adiyamansaglik.482098>.

Beauchamp, T. L., & DeGrazia, D. (2019). *Principles of animal research ethics*. Oxford University Press.

Çobanoğlu, N., & Aydoğdu, İ. (2009). Tıp araştırmaları ve hayvan hakları açısından hayvan deneyleri etik kurulları. *Sağlıklı Bilimlerinde Süreli Yayıncılık-2009*, 7. Ulusal Sempozyum, Araştırma ve Yayın Etiği, 12(62).

DeGrazia, D., & Beauchamp, T. L. (2019). Beyond the 3 Rs to a more comprehensive framework of principles for animal research ethics. *ILAR journal*, 60(3), 308-317.

Erişim:
https://tr.wikipedia.org/wiki/Evrensel_Hayvan_Refah%C4%B1_Bildirgesi.

Franco NH. Biyomedikal Araştırmada Hayvan Deneyleri: Tarihsel Bir Bakış Açısı. *Hayvanlar*. 2013; 3(1):238-273. <https://doi.org/10.3390/ani3010238>.

Gardell, C. Y. R. (1979). The Future of Animals, Cells, Models and Systems in Research, Development, Education and Testing. *The Canadian Veterinary Journal*, 20(4), 119.

Gülmez, M. (2001). *İnsan hakları ve demokrasi eğitimi: egemenlik insanındır*. Türkiye ve Orta Doğu Amme İdaresi Enstitüsü.

Hau, J., Schapiro, S.J., & Van Hoosier Jr., G.L. (Eds.). (2004). Handbook of Laboratory Animal Science: Animal Models, Volume III (2nd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781420039627>.

Hayvan Koruma Kanunu. Resmî Gazete 24.06.2004 Sayı: 5199
(<https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=5199&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5>).

Kayapınar, N. V., & Aydın, H. E. (2021). Experimental models used in neurosurgery practice and selection of an appropriate model: Türkiye klinkeri journal of medical sciences. [Nöroşirurji Pratiğinde Kullanılan Deney Modelleri ve Uygun Model Seçimi] *Türkiye Klinikleri.Tip Bilimleri Dergisi*, 41(1), 86-94. <https://doi.org/10.5336/medsci.2020-80465>.

Olsson, A. S., Robinson, P., Pritchett, K., & Sandøe, P. (2002). Animal research ethics. *Hau J, Van Hoosier Jr GL, Handbook of Laboratory Animal Science*, 1, 13-31.

Petkov, C. I., Flecknell, P., Murphy, K., Basso, M. A., Mitchell, A. S., Hartig, R., & Thompson-Iritani, S. (2022). Unified ethical principles and an animal research ‘Helsinki’ declaration as

foundations for international collaboration. *Current Research in Neurobiology*, 3, 100060. DOI: [10.1016/j.crneur.2022.100060](https://doi.org/10.1016/j.crneur.2022.100060).

Russell, W. M. S., Burch, R. L., & Hume, C. W. (1959). *The principles of humane experimental technique* (Vol. 238). London: Methuen.

Smith AJ, Hawkins P. Good Science, Good Sense and Good Sensibilities: The Three Ss of Carol Newton. *Animals*. 2016; 6(11):70. <https://doi.org/10.3390/ani6110070>.

T.C. Resmî Gazete. Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deney Hayvanlarının Korunması, Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney Yapacak Olan Laboratuvarların Kuruluş, Çalışma, Denetleme, Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik. Tarih: 16 Mayıs 2004, Resmî Gazete Sayı: 25464.

Tannenbaum, J., & Bennett, B. T. (2015). Russell and Burch's 3Rs then and now: the need for clarity in definition and purpose. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* Bennett: *JAALAS*, 54(2), 120–132.

Uludağ Ö. Hayvan Deneyi Çalışmalarında Etik Kuralların Tarihçesi ve Önemi. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* Nisan 2019;5(1):1401-1413. <https://doi.org/10.30569/adiyamansaglik.482098>.

UZEL, İ. (1994). Hayvan deneyleri etik yasası. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics-Law and History*, 2(2), 75-79.

Visscher, M. B. (1971). The Animal Welfare Act of 1970: More species are protected, protection is extended, and experimental

design is not interfered with. *Science*, 172(3986), 916-917.
DOI: [10.1126/science.172.3986.916](https://doi.org/10.1126/science.172.3986.916).

BÖLÜM III

Hemoroit

Seda ORHANGAZİ¹
Halil Cumhur YILMAZ²
Mecit YÖRÜK³

1. Giriş

Hemoroitler, tüm sağlıklı bireylerde bulunurlar ve üst rektal arter ile üst, orta ve alt rektal venler arasındaki anastomozları çevreleyen yastıklardır (Sun & Migaly, 2016). Bu yastıklar, gevşek bağ dokusu, düz kaslar, arteriyel ve venöz damarlar tarafından oluşturulan anal mukozanın belirginleşmiş çıkıntılarıdır (Lohsiriwat, 2015). Bununla birlikte, "hemoroit" terimi genellikle normal

¹ Arş. Grv., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.B.D., Van/TÜRKİYE, Orcid: 0009-0005-9871-569X, sedaorhangazi@yyu.edu.tr

² Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.B.D., Van/TÜRKİYE, Orcid: 0000-0003-3958-7948, halilcumhuryilmaz@yyu.edu.tr

³ Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.B.D., Van/TÜRKİYE, Orcid: 0000-0001-6820-8105, mecityoruk@yyu.edu.tr

anatomik yapı yerine semptomatik hemoroit hastalığının patolojik sürecini tanımlamak için kullanılır (Sun & Migaly, 2016). Hemoroidal hastalık, normal anal yastıkların semptomatik olarak genişlemesi ve/veya distal yer değiştirmesiyle karakterize edilen yaygın bir anorektal hastalıktır (Lohsiriwat, 2013). Hemoroitler, anormal venöz dilatasyon, vasküler tromboz, kolajen liflerin ve fibroelastik dokunun dejenerasyonu, distorsiyon ve rektal sub-epitelyal kasın yırtılması gibi anal yastık destek dokusunda meydana gelen bozulma veya değişikliklerden kaynaklanır. Ayrıca kan damarı duvarlarında ve bağ dokusunda da şiddetli inflamasyona rastlanmaktadır (Kusumawati & ark., 2022).

Antik Çağ'dan beri insanları rahatsız eden Hemoroit, tıp tarihinde en iyi tanımlanan hastalıklardan biridir. Semptomatik hemoroit hastalığına ilişkin eski referanslar binlerce yıl öncesine dayanır ve İncil'in yanı sıra eski Mısır, Babil ve Yunan yazılarında da bahsedilmektedir. Hemoroitle ilgili bilinen ilk söz MÖ 1700 yılındaki bir Mısır papirüsünde şu tavsiye ile geçmektedir: "Akasya yapraklarından oluşan bir merhemi öğütüp karıştırmalısın... ve anüsün içine koymalısın ki, hemen iyileşsin" (Ganz, 2013). Yunanca kökenli "haema (kan)" ve "rhoos (akış)" sözcüklerinden türetilen hemoroit terimi ise ilk kez Hipokrat (MÖ 460) tarafından anüsten gelen damarsal kanamayı tanımlamak için kullanılmıştır (Dönmez & ark., 2020). Ayrıca, Hipokrat "Hemoroit Üzerine" adlı eserinde hastalığın patofizyolojisi ve tedavisinden bahsetmiştir (Margetis, 2019). Hemoroitlere yönelik eski tedaviler arasında ise sıcak demirle dağlama, sülük uygulaması ve Hipokrat'ın önerisi olan "iğneyle tutturma ve çok kalın, büyük bir yün iplikle bağlama" bulunmaktadır (Ng, Holzgang & Young, 2020).

Hemoroit; patolojik bir durum değildir ancak şikayetlere yol açmaya başlamışsa tıbbi tedaviye başlamak gerekmektedir (Suprijono, 2009). Ancak hastalar utanç duygusu nedeniyle; reçetesiz ilaçlar, bitkisel ürünler ve etnik tıp gibi yöntemlere başvurarak semptomlarını hafifletme eğilimindedir (Dönmez & ark., 2020). Anti-inflamatuar ve antioksidan bileşenler içeren bazı bitki özleri, hemoroit tedavisi için potansiyele sahiptir ve aynı zamanda vasküler tonusu artırma, kapiller akışı iyileştirme, bağ dokusunu güçlendirme ve perivasküler mikrosirkülasyonu artırma özellikleri göstermiştir (Kusumawati & ark., 2022). Hemoroitlere karşı en yaygın olarak kullanılan bitkisel ürünler arasında; Kasap süpürgesi (*Ruscus aculeatus*), at kestanesi (*Aesculus hippocastanum*), taş kökü (*Collinsonia canadensis*), cadı findığı (*Hammamelis virginiana*), arnika (*Arnica* spp.), meşe (*Quercus* spp.), papatya (*Matricaria recutita*), gotu kola (*Centella asiatica*), calendula (*Calendula officinalis*) ve psyllium (*Plantago ovata*) bitkisi örnek verilebilir. Ancak, bunların çoğunun etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmamıştır (Abascal & Yarnell, 2005).

2. Epidemiyoloji

Hemoroit ile ilgili semptomlar Batı yarımkürede ve diğer sanayileşmiş toplumlarda çok yaygındır (Hawkins & ark., 2024). Hemoroit, genel popülasyonda %40'a varan prevalansı ile en sık görülen anorektal patolojidir ve en yüksek insidans 45-65 yaş arasında görülmektedir (Talaie & ark., 2022). 50 yaşın üzerindeki nüfusun %50'sinin hemoroitten muzdarip olduğu tahmin edilmektedir (Suprijono, 2009).

Yaygın risk faktörleri arasında gebelik, kabızlık/kronik ishal, iç rektal prolapsus, yaşlanma, obezite, depresif ruh hali, uzun süreli

zorlama, düşük lifli diyet, baharatlı yiyecekler, alkol tüketimi, kronik öksürük, zorlayıcı egzersizler, ağır kaldırma, uzun süreli ayakta kalma, aile öyküsü vb. durumlar yer almaktadır. Kadınlarda, ana risk faktörleri gebelik, doğum sayısı, kabızlık, kronik venöz hastalık ve artmış vücut kitle indeksi iken; erkeklerde, kabızlık, artmış vücut kitle indeksi ve kronik venöz hastalık olarak sıralanmıştır (Fişere & ark., 2021).

3. Hemoroitlerin Anatomisi ve Histolojisi

Hemoroitler genellikle anal kanal boyunca üç sütun halinde (sol lateral, sağ anterior ve sağ posterior konumlarda) uzanan oldukça damarlı submukozal yastıkçıklardır. Bu vasküler yastıklar elastik bağ doku ve düz kas dokusundan oluşur; ancak bazıları kas duvarı içermediği için bu yastıklar, arterler veya venler yerine sinüzoitler olarak kabul edilebilirler (Sanchez & Chinn, 2011).

Hemoroitlerin bağ dokusu lifleri, submukoza liflerinin uzantılarıdır ve esas olarak kolajen yapıdadırlar. Bununla birlikte genç yaş gruplarının submukozasında, çok sayıda elastik lifler de görülür (Haas, Fox & Haas, 1984). Yastıklar, uygun anatomik pozisyonlarına sabitlenmelerine yardımcı olan düz kas stroması ve elastik doku (bazen Treitz kası olarak da adlandırılır) tarafından desteklenir. Treitz kası; hemoroit yastıklarını iç sfinktere sabitleyen anal submukozal kas ve yastıkları kaslara bağlayan ve iç sfinktere nüfuz eden mukozal asıcı bağ (Park bağı) olmak üzere iki ana bölümden oluşur (Ng, Holzgang & Young, 2020).

İnternal hemoroidal pleksusu oluşturan damarlar, anal lümeni üçlü bir yarığa dönüştüren ve anal kapanmaya yardımcı olan yastıkların boyutunda değişikliklere izin veren karmaşık

dilatasyonlardan oluşur (Ng, Holzgang & Young, 2020). Hemoroidler, anal sfinkter kaslarını koruma ve karın içi basıncın arttığı anlarda (örneğin, öksürme, hapsirme) anal kanalın kapanmasını sağlama gibi önemli bir fizyolojik rol oynarlar (Sanchez & Chinn, 2011). Karın içi basıncındaki artış, inferior vena kavadaki basıncın artmasına neden olarak bu vasküler yastıkların tıkanmasına ve sızıntının önlenmesini sağlar. Bu dokunun ayrıca anal kanaldaki dışkıyı, sıvıyı ve gazı ayırt etmede yardımcı olduğuna inanılmaktadır (Sanchez & Chinn, 2011). Ancak anormal genişlemeleri hemoroidal hastalığa neden olur (Ng, Holzgang & Young, 2020).

Hemoroidler, dentat çizgiyle olan ilişkilerine göre dış veya iç olarak sınıflandırılmakla birlikte iç ve dış hemoroidler birbirleriyle iletişim halindedir ve sık sık bir arada bulunurlar (Hawkins, 2024). Dış hemoroidler dentat çizginin altında yer alır ve embriyonik olarak ektodermden gelişirler. Bunlar skuamöz epitelden oluşan anoderm ile kaplıdır ve perianal deriyi besleyen somatik sinirler tarafından innerve edilirler. Dolayısıyla ağrıya neden olurlar (Sun & Migaly, 2016). Dış hemoroidler, rektal venler aracılığıyla pudental damarlara ve ardından iç iliak venlere drenaj yaparlar (Sanchez & Chinn, 2011). İç hemoroidler, dentat çizginin üzerinde yer alır ve endodermden gelişirler. Kolumnar epitel ile kaplıdırlar, visseral sinir lifleri ile innerve edilirler ve bu nedenle ağrıya neden olamazlar (Sun & Migaly, 2016). Bunlar, iç rektal venler aracılığıyla iç iliak damarlara drenaj yapar (Sanchez & Chinn, 2011). İç hemoroidler geleneksel olarak prolapsus derecesine göre I'den IV'e kadar derecelendirirler (Mott, Latimer & Edwards, 2018). Birinci derece hemoroidler anal kanala doğru çıkar ancak kanaldan dışarı doğru

prolapsus yapmazlar. İkinci derece hemoroitler kanaldan dışarı doğru prolapsus yapar ancak spontane bir şekilde küçülürler. Üçüncü derece hemoroitler kanaldan dışarı doğru prolapsus yapar ve elle redüksiyon gerektirir; dördüncü derece hemoroitler ise küçültülemezler (Sanchez & Chinn, 2011).

4. Hemoroitlerin Patofizyolojisi

Semptomatik hemoroit hastalığının tam patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, anal yastıkçıkların destek dokuları bozulduğunda hemoroitlerin ortaya çıktığını öne süren kayan anal kanal astarı teorisi yaygın olarak kabul edilmektedir. (Sun & Migaly, 2016). Destek bağ dokusunda meydana gelen değişiklikler ve anal yastıklar içindeki anormal kan dolaşımı sonucunda, kayan anal yastıkların anormal genişlemesi ve hemoroit pleksusunun bozulması meydana gelir (Lohsiriwat, 2015).

Histopatolojik incelemede anal yastıkçıklarda görülen değişiklikler arasında anormal venöz dilatasyon, vasküler tromboz, kolajen liflerinde ve fibroelastik dokularda dejeneratif süreç ve anal subepitelyal kasın distorsiyonu ve yırtılması yer alır. Şiddetli vakalarda, vasküler duvarı ve çevresindeki bağ dokusunu içeren belirgin bir inflamatuvar reaksiyon, mukozal ülserasyon, iskemi ve tromboz ile ilişkilendirilmiştir (Sun & Migaly, 2016).

İç hemoroit patogeneğinde yaygın olarak kabul edilen bir teori, Treitz kasının parçalanarak anal yastığın sarkmasına yol açmasıdır. Anal yastıklar böylece aşırı derecede kanla dolması engellenemez ve prolabe olmuş yastıkta venöz dilatasyon bozukluğu gerçekleşir. Bunun sonucunda iç hemoroidal pleksusun genişlemesi ve stazı birlikte sıvı transüdayonu gözlenir. Vasküler yastıkların tıkanması,

ağrı ve anal spazma neden olur. Bu durum, prolaps ve vasküler yastıkların ilerleyerek şişmesiyle kötüleşen bir döngüye yol açar (Ng, Holzgang & Young, 2020).

5. Hemoroidlerin Semptomları ve Tanısı

Hemoroidi olan kişilerin yaklaşık %40'ı belirti göstermez (Sun & Migaly, 2016). Semptomatik hemoroidler, rektal kanama, lezyonun sarktığı hissi, anal ağrı, anal tahriş ve/veya anal kirlenme gibi çeşitli semptomlarla ortaya çıkabilir (Ng, Holzgang & Young, 2020). Ancak bu semptomlar hemoroidal hastalığa özgü değildir ve anal fissür, fistül, kaşıntı, kondilom ve hatta anal kanser gibi birçok başka anorektal patoloji, sıklıkla hemoroidler ile karıştırılır (Sun & Migaly, 2016; Ng, Holzgang & Young, 2020). Çoğu zaman, bir hastanın semptomunu/semptomlarını hemoroidlere bağlamak ancak bu diğer patolojilerden ayırt edildikten sonra güvence altına alınabilir (Sun & Migaly, 2016).

Hemoroidin en sık görülen semptomu, genellikle ağrısız olan ve dışkılama ile ilişkili olan rektal kanamadır. Kanama, sert dışkıların dışkılanması sırasında damar duvarında ortaya çıkan mikrot travmayla ilişkilendirilir ve besleyici arteriyollere geriye doğru aktarılan hemoroidal pleksusun tıkanmasıyla daha da şiddetlenir. Hemoroid kanaması bu nedenle arteriyel kökenlidir ve parlak kırmızıdır (Ng, Holzgang & Young, 2020). Kan dışkılamamanın sonunda dışkıyı kaplar ve tuvalet kağıdında bulunabilir, klozete damlayabilir veya hatta dramatik bir şekilde tuvalet klozetinin üzerine püskürebilir. Bir diğer sık görülen semptom ise doku prolapsusudur. Prolaps iç hemoroidler; hafif dışkı inkontinansı, mukus boşalması, perianal doluluk hissi ve perianal cildin tahrişi ile birlikte olabilir. İç hemoroidlerde ağrı, dış hemoroidlere göre daha az

yaygındır. Ancak, prolabe olup strangüle olan iç hemoroidlerde, ilişkili iskemi sonucunda gelişen gangrenöz değişiklikler durumunda ağrı görülebilir (Sun & Migaly, 2016).

Dış hemoroidler ise iç hemoroidlerin aksine daha çok ağrı ile ilişkilendirilir (Sun & Migaly, 2016). Tromboze dış hemoroid, anal sınırdaki subkutan dış hemoroidal pleksusla sınırlı, iyi tanımlanmış küçük bir nodül olarak ortaya çıkar. Hastalar genellikle anal kenarda, anoderm ve somatik ağrı lifleriyle zengin bir şekilde innerve edilen perianal deri ile kaplı, akut derecede hassas, sert bir şişlik tarif ederler. Ağrı saatler içinde giderek artar ve birkaç gün boyunca sabit kalır, ardından ağrı yavaş yavaş hafifler (Ng, Holzgang & Young, 2020).

Hemoroid tanısı için ayrıntılı bir anamnez, rektal muayene ve anoskopiyi içeren kapsamlı bir fizik muayene gerektirir. Hemoroidten açıkça parlak kırmızı kan görülmediği sürece, rektal kanaması olan tüm hastalara, özellikle de kolorektal kanser riski taşıyanlara esnek sigmoidoskopi veya kolonoskopi planlanmalıdır (Lohsiriwat, 2015).

6. Hemoroidlerin Tedavisi

Hemoroid tedavisi sadece şikayetleri ortadan kaldırmak amacıyla yapılır (Talaie & ark., 2022). Tedavi seçenekleri hemoroidlerin türüne ve şiddetine, hastanın tercihlerine ve hekimlerin uzmanlığına bağlıdır. Dış hemoroidler akut tromboz oluşturmadıkça veya hastada rahatsızlık yapmadıkça özel bir tedavi gerektirmez. Düşük dereceli iç hemoroidler diyet ve yaşam tarzı değişikliği, tıbbi tedavi ve/veya lastik bant ligasyonu ve skleroterapi gibi muayeneyi tabanlı prosedürlerle etkili bir şekilde tedavi

edilir. Bu tedavilere yanıt vermeyen düşük dereceli hemoroitlerde, yüksek dereceli hemoroitlerde ve strangüle olmuş hemoroitlerde ise cerrahi yöntemler tercih edilmektedir (Lohsiriwat, 2015).

6.1. Diyet ve Yaşam Tarzı Değişikliği

Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri genellikle hemoroitli hastalar da dahil olmak üzere çoğu anorektal rahatsızlığı olan hastalara yapılan birinci basamak öneriler arasındadır (Ganz, 2013). Hemoroitlerin birinci basamak konservatif tedavisinde; yüksek lifli bir diyet (günde 25 ila 35 gr), lif takviyesi, artan su alımı, düzenli egzersiz, dışkılama sırasında ıkmaktan kaçınmak veya tuvalette geçirilen süreyi en aza indirmek ve günde birkaç kez rahatlatıcı oturma banyosu yapmak yer alır (Ganz, 2013; Sun & Migaly, 2016; Mott, Latimer & Edwards, 2018). Yapılan çalışmalar diyet lifi (gıdada veya müsilaj olarak) takviyesinin kanamayı ve semptomların tekrarlamasını yarı yarıya azalttığını göstermiştir. Akut atakların tedavisinde ve tekrarlamının önlenmesinde kullanımı önerilmektedir (Higuero & ark., 2016).

6.2. Tıbbi Tedavi

Tıbbi tedavinin temel amacı, hemoroitlere sebep olan durumu iyileştirmekten ziyade hemoroitlerin akut semptomlarını kontrol altına almaktır. Semptomatik hemoroitler için çeşitli modern ilaçlar ve geleneksel tedavi yöntemleri mevcuttur; bunlar hap, fitil, krem gibi farklı formlarda bulunmaktadır. Ancak, yayınlanmış literatürde semptomatik hemoroitler için topikal tedavinin gerçek etkinliğini destekleyen yeterli kanıtlar bulunmamaktadır (Lohsiriwat, 2015).

Topikal reçetesiz hemoroit ilaçları arasında; büzücüler (cadı findığı), koruyucular (çinko oksit), dekonjestanlar (fenilefrin),

kortikosteroidler ve topikal anestezikler bulunmaktadır (Mott, Latimer & Edwards, 2018). Oral preparatlar arasında, hemoroit tedavisinde en sık kullanılan flebotonik ajanlar flavonoidlerdir. Flavonoidlerin vasküler tonusu artırabileceği, venöz kapasiteyi azaltabileceği, kılcal geçirgenliği azaltabileceği, lenfatik drenajı kolaylaştırabileceği ve anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Lohsiriwat, 2015). Perera ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada flebotoniklerin kanama, kaşıntı, akıntı ve genel semptomlarda iyileşme üzerinde potansiyel iyileştirici etki sağladığını göstermiştir. Bununla birlikte, flebotoniklerin hemoroidektomi sonrası semptomları hafiflettiğini de göstermişlerdir.

Hemoroit tedavisinde NSAID'ler, kortizon ve türevleri, merkezi ve periferik analjeziklerin etkinliğini değerlendiren bilimsel veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, trombozlu hemoroitler nedeniyle yaşanan ağrı için bunların reçete edilmesi önerilmektedir (Higuero & ark., 2016). %0,4'lük bir merhem olan topikal nitrogliserin, tromboze hemoroitlerin neden olduğu rektal ağrıyı azaltmak amacıyla reçete edilmektedir. Anal sfinktere uygulanan tek bir botulinum toksini enjeksiyonun da tromboze dış hemoroitlerin ağrısını etkili bir şekilde azalttığı bilinmektedir (Mott & ark., 2018).

6.3. Cerrahi Olmayan, Muayenehane Tabanlı Prosedürler

İç hemoroidler için lastik bant ligasyonu, enjeksiyon skleroterapisi ve kızılötesi koagülasyon en yaygın prosedürlerdir. Genel olarak, her prosedürün hedefleri vaskülariteyi sınırlamak, gereksiz dokuyu azaltmak ve prolapsusu en aza indirmek için hemoroidal rektal duvar fiksasyonunu arttırmaktır (Sun & Migaly, 2016).

6.3.1 Lastik bant ligasyonu

Lastik bant ligasyonu (RBL), ikinci derece hemoroidler için tercih edilen tekniktir ve en çok tercih edilen cerrahi olmayan müdahaledir (Ng, Holzgang & Young, 2020). Diğer cerrahi olmayan yöntemler olan skleroterapi ve kızılötesi koagülasyon ile karşılaştırıldığında RBL yöntemi, uzun vadeli etkinlik açısından daha üstündür ve tedavi daha az seansta etki eder. Ancak tedavi sonrası ağrı oranı skleroterapi ve kızılötesi koagülasyona göre daha yüksektir (Albuquerque, 2016).

RBL'nin amacı; hemoroidal dokuyu çıkarmak, fibroze ve kalan mukozanın fiksasyonunu sağlayarak kanama ve prolapsus semptomlarını hafifletmektir (Iyer & ark., 2004). Bu amaç doğrultusunda, bir proktoskop aracılığıyla tüm hedef dokular üzerine birer lastik bant uygulanır (Brown, 2017; Ng, Holzgang & Young, 2020). Bu bant, hemoroidin kan akışını kısıtlayarak iskemik hale gelmesine neden olur ve yaklaşık 1-2 hafta sonra dokunun dökülmesini gerçekleştirir. Uygulanması kolay olmasına rağmen ciddi ağrı riskini azaltmak için bantların doğru yerleştirilmesine özen gösterilmesi gerekmektedir (Brown, 2017). Komplikasyonlar çok nadirdir, ancak bunlar arasında ağrı, idrar retansiyonu, gecikmiş kanama ve çok nadiren perineal sepsis bulunur (Sun & Migaly, 2016).

6.3.2 Enjeksiyon skleroterapisi

Enjeksiyon skleroterapisi, sklerozan ajanların lokal olarak dokuya enjekte edilmesidir (Hawkins & ark., 2024). Skleroterapi, I. ve II. derece iç hemoroidli hastalar için önerilir ve antikoagülan kullanan hastalar için iyi bir seçenek olabilir (Sun & Migaly, 2016).

Bu işlem, hemoroit dokusunun iltihaplanmasına ve fibrozisinin oluşmasına neden olur, böylece skarlaşma ve ardından mukozanın submukoza sabitleşmesi gerçekleşir (Hawkins & ark., 2024).

Enjeksiyon skleroterapisi, her 3 hemoroit bölgesine 2–3 ml sklerozan (genellikle badem yağına %5 fenol) enjekte edilmesine olanak tanıyan, özel olarak tasarlanmış bir Gabriel şırıngası kullanılarak gerçekleştirilir. Sklerozan, pembe rektal mukoza ile yastığın morumsu mukozasının birleştiği yerde bulunan hemoroidin sapı etrafındaki submukozaya enjekte edilir (Ng, Holzgang & Young, 2020).

Skleroterapinin komplikasyonları arasında hafif rahatsızlık veya kanama bulunur. Ancak, yanlış uygulanan enjeksiyonlar nedeniyle çok nadiren rektal fistüller veya perforasyon meydana gelebilir (Sun & Migaly, 2016).

6.3.3 Kızılötesi koagülasyon

Kızılötesi koagülasyon, kızılötesi ışık dalgalarının hemoroidal dokulara doğrudan uygulanmasıdır ve I. ve II. derece iç hemoroitler için kullanılabilir. Bu prosedürü gerçekleştirmek için, kızılötesi koagülasyon aplikatörünün ucu genellikle iç hemoroidin tabanına 2 saniye boyunca temas ettirilir ve hemoroit başına üç ila beş kez uygulanır. Kızılötesi ışık dalgalarını ısıya dönüştüren cihaz, solgun bir mukoza olarak görüntülenen hemoroidin nekrozuna neden olur. Zamanla, etkilenen mukoza skarlaşır, sarkmış hemoroit mukozasının düzelmesini sağlamaktadır. Bu prosedür güvenilirdir ve komplikasyon olarak sadece düşük derecede bir ağrı ve kanama bildirilmiştir. (Sun & Migaly, 2016). RBL yöntemine bir potansiyel

bir alternatif olmasına rağmen, ekipman maliyeti yüksektir ve öğrenme süreci daha uzundur (Brown, 2017).

6.4 Cerrahi İşlemler

Ameliyat dışı yaklaşımlar başarısız olduğunda veya komplikasyonlar meydana geldiğinde ameliyat gereklidir (Lohsiriwat, 2012). Ayrıca, hastanın cerrahi gerektiren eş zamanlı başka anorektal rahatsızlıkları varsa veya hastanın tercihi nedeniyle hemoroitler için bir operasyon yapılabilir (Lohsiriwat, 2015).

6.4.1 Hemoroidektomi

Eksizyonel hemoroidektomi; tekrarlayan, oldukça semptomatik III. veya IV. derece hemoroitler için en etkili cerrahi yöntemdir. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, hemoroidektomi daha ağırlıdır ve daha fazla kan kaybı ve iyileşme süresi daha uzundur, ancak önemli ölçüde daha düşük nüks oranlarına sahiptir (Mott, Latimer & Edwards, 2018). Perianal anestezi infiltrasyonu altında güvenli bir şekilde uygulanabilen bir ayakta cerrahi prosedür olarak gerçekleştirilebilir (Lohsiriwat, 2012).

Hemoroidektomi, kapalı hemoroidektomi veya açık hemoroidektomi yoluyla uygulanmaktadır (Mott, Latimer & Edwards, 2018). Açık hemoroidektomi (Milligan-Morgan yöntemi), en yaygın kullanılan tekniktir ve hemoroitleri tedavi etmek için en etkili cerrahi teknik olarak kabul edilir (Agbo, 2011). Bununla birlikte, bu operasyonun bazı dezavantajları vardır. Bunlar arasında; duyarlı anodermin bir kısmının çıkarılması (yerine skar dokusu geçmesi) ve yoğun, uzun süreli postoperatif ağrı bulunur. Bu dezavantajlar, birçok hastanın uzun bir süre işten uzak kalmasına neden olur. Ayrıca, en önemli komplikasyonlar postoperatif kanama

ve anal darlık olarak belirtilmektedir (Altomare & Giuratrabocchetta, 2013). Kapalı (Ferguson yöntemi) hemoroidektomi ise açık (Milligan-Morgan) hemoroidektomi ile eşit derecede etkili ve güvenilirdir (Ho & Büttner, 2007). Ancak, Ferguson yöntemi, uzun süreli hasta memnuniyeti ve kontinans açısından Milligan-Morgan yöntemine üstünlük göstermiştir (Jóhannsson & ark., 2006). Bununla birlikte, her iki teknikte şiddetli postoperatif ağrıya yol açabilir (Lohsiriwat, 2015).

6.4.2 Zımbalı hemoroidopeksi

Prolapsus ve hemoroitler için zımbalanmış hemoroidopeksi, geleneksel hemoroidektomiye bir alternatif olarak tanıtılmıştır (Tjandra & Chan, 2007). Geleneksel cerrahi tekniklerinden farklı olarak, bu prosedür ile sarkmış hemoroidal dokuyu çıkarmayı değil, yeniden konumlandırmayı amaçlanmaktadır (Ommar & ark., 2011). Bu yöntemde doğrudan hemoroitleri çıkarmak yerine, mukozanın fazlalığı kesilir. Hemoroit yığınlarının üstündeki fazlalık rektal mukozayı kesmek için dairesel bir zımba cihazı kullanır. Bu yöntemle, sarkan hemoroitler yeniden konumlandırılır ve küçülür (Lohsiriwat, 2015).

Nisar ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada, zımba ile hemoroidopeksi'nin hemoroidektomiye kıyasla daha az ağrılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca daha kısa hastanede kalış süresi, ameliyat süresi ve normal aktiviteye dönüş süresi olduğunu belirtmişlerdir. Ancak yapılan çalışmada zımbalı hemoroidopeksin, kendine özgü potansiyel komplikasyonlara sahip olduğu ve hemoroidektomiye kıyasla daha az etkili bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır.

6.4.3 Doppler rehberliğinde hemoroidal arter ligasyonu

Üst hemoroidal arterin terminal dallarının Doppler kılavuzluğunda bağlanmasına dayanan bu teknik, hemoroidektomiye alternatif olarak 1995 yılında tanıtılmıştır. Doppler kılavuzluğunda hemoroidal arter ligasyonu tekniğinde hemoroidal arterlerin tanımlanmasına ve sütur ligasyonuna izin veren bir Doppler dönüştürücüsü taşıyan özel bir proktoskop kullanır (Felice & ark., 2005). Doppler rehberliğinde hemoroidal arter ligasyonu, semptomatik hemoroitlerin tedavisi için minimal invaziv bir tekniktir ve genellikle II ve III derece hemoroitler için başarılı bir şekilde uygulanmıştır, ancak IV derece hemoroitler için daha az etkili olmuştur (Faucheron & Gangner, 2008).

Doppler rehberliğinde hemoroidal arter ligasyonu için bildirilen erken komplikasyonlar nadirdir ve önemsiz niteliktedir. Hastaların çoğu ameliyat günü ayakta tedavi olarak taburcu edilebilir (Faucheron & ark., 2011). Daha kısa ameliyat süresi ve daha az ameliyat sonrası ağrı ile II-III. derece hemoroitler için eksizyonel hemoroidektomiye iyi bir alternatif olarak gösterilmiştir (Lohsiriwat, 2015).

Sonuç

Hemoroitler, tüm sağlıklı bireylerde bulunan normal yapılardır, ancak çeşitli faktörlerin etkisiyle semptomatik hemoroitlere neden olarak anormal hale gelebilirler. Birinci ve ikinci derece hemoroitler genellikle konservatif ve cerrahi olmayan prosedürler ile tedavi edilebilirken daha ileri derece hemoroitler cerrahi müdahale gerektirir. Hemoroit tedavisindeki ilerlemelere rağmen, muayenehane tabanlı prosedürler ve cerrahi yöntemlerin

uygulanmasından sonra ağrı ve hastalığın tekrarlamaşı, hemoroidlerin tedavisindeki en zorlu sorunlar olmaya devam etmektedir. Sonuç olarak, gelecekteki araştırmalar ve hemoroidlerin yeni yönetimi, bir işlemiden sonra ağrının nasıl en aza indirileceğine ve tekrarlayan hemoroidlerin nasıl önleneyeğine odaklanmalıdır.

KAYNAKÇA

Abascal, K., & Yarnell, E. (2005). Botanical treatments for hemorrhoids. *Alternative & Complementary Therapies*, 11(6), 285-289. [Doi: 10.1089/act.2005.11.285](#)

Agbo, S. P. (2011). Surgical management of hemorrhoids. *Journal of surgical technique and case report*, 3(2), 68. [Doi: 10.4103/2006-8808.92797](#)

Albuquerque, A. (2016). Rubber band ligation of hemorrhoids: A guide for complications. *World journal of gastrointestinal surgery*, 8(9), 614. [Doi: 10.4240/wjgs.v8.i9.614](#)

Altomare, D. F., & Giuratrabocchetta, S. (2013). Conservative and surgical treatment of haemorrhoids. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 10(9), 513-521. [Doi: 10.1038/nrgastro.2013.91](#)

Dönmez, C., Yalçın, F. N., Boyacıoğlu, Ö., Korkusuz, P., Akkol, E. K., Nemutlu, E., Balaban, YH, Çalışkan, U. K. (2020). From nutrition to medicine: assessing hemorrhoid healing activity of *Solanum melongena* L. via in vivo experimental models and its major chemicals. *Journal of Ethnopharmacology*, 261, 113143. [Doi: 10.1016/j.jep.2020.113143](#)

Faucheron, J. L., & Gangner, Y. (2008). Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation for the treatment of symptomatic hemorrhoids: early and three-year follow-up results in 100 consecutive patients. *Diseases of the colon & rectum*, 51(6), 945-949. [Doi: 10.1007/s10350-008-9201-z](#)

Faucheron, J. L., Poncet, G., Voirin, D., Badic, B., & Gangner, Y. (2011). Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation and rectoanal repair (HAL-RAR) for the treatment of grade IV hemorrhoids: long-term results in 100 consecutive patients. *Diseases of the Colon & Rectum*, 54(2), 226-231. Doi: 10.1007/DCR.0b013e318201d31c

Felice, G., Privitera, A., Ellul, E., & Klaumann, M. (2005). Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation: an alternative to hemorrhoidectomy. *Diseases of the colon & rectum*, 48(11), 2090-2093. Doi: 10.1007/s10350-005-0166-x

Fišere, I., Groma, V., Goldiņš, N. R., Gardovskis, A., & Gardovskis, J. (2021, February). Worldwide Disease—Haemorrhoids. How Much Do We Know?. In *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences*. (Vol. 75, No. 1, pp. 1-10). Doi: 10.2478/prolas-2021-0001

Ganz, R. A. (2013). The evaluation and treatment of hemorrhoids: a guide for the gastroenterologist. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(6), 593-603. Doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.020

Haas, P. A., Fox, T. A., & Haas, G. P. (1984). The pathogenesis of hemorrhoids. *Diseases of the colon & rectum*, 27, 442-450. Doi: 10.1007/BF02555533

Hawkins, A.T., Davis, B.R., Bhama, A.R., Fang, S.H., Dawes, A.J., Feingold, D.L., Amy, L.L & Paquette, I.M, (2024). The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of hemorrhoids. *Diseases of the*

Colon & Rectum, 67(5), 614-623. Doi: 10.1097/DCR.00000000000003276

Higuero, T., Abramowitz, L., Castinel, A., Fathallah, N., Hemery, P., Duhoux, C. L., Pigot, F., Pillant-Le Moul, H., Senéjoux, A., & Siproudhis, L. (2016). Guidelines for the treatment of hemorrhoids. *Journal of visceral surgery*, 153(3), 213-218. Doi: 10.1016/j.jvisc Surg.2016.03.004

Ho, Y. H., & Buettner, P. G. (2007). Open compared with closed haemorrhoidectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Techniques in coloproctology*, 11, 135-143. Doi: 10.1007/s10151-007-0343-0

Iyer, V. S., Shrier, I., & Gordon, P. H. (2004). Long-term outcome of rubber band ligation for symptomatic primary and recurrent internal hemorrhoids. *Diseases of the colon & rectum*, 47, 1364-1370. Doi: 10.1007/s10350-004-0591-2

Jóhannsson, H. Ö., Pahlman, L., & Graf, W. (2006). Randomized clinical trial of the effects on anal function of Milligan–Morgan versus Ferguson haemorrhoidectomy. *Journal of British Surgery*, 93(10), 1208-1214. Doi: 10.1002/bjs.5408

Lohsiriwat, V. (2012). Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World journal of gastroenterology: WJG*, 18(17), 2009. Doi: 10.3748/wjg.v18.i17.2009

Lohsiriwat, V. (2013). Approach to hemorrhoids. *Current gastroenterology reports*, 15, 1-4. Doi: 10.1007/s11894-013-0332-6

Lohsiriwat, V. (2015). Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(31), 9245. Doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9245

Margetis, N. (2019). Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Annals of gastroenterology*, 32(3), 264. Doi: 10.20524/aog.2019.0355

Mott, T., Latimer, K., & Edwards, C. (2018). Hemorrhoids: diagnosis and treatment options. *American family physician*, 97(3), 172-179.

Nasseri, Y. Y., Krott, E., Van Groningen, K. M., Berho, M., Osborne, M. C., Wollman, S., ... & Wexner, S. D. (2015). Abnormalities in collagen composition may contribute to the pathogenesis of hemorrhoids: morphometric analysis. *Techniques in coloproctology*, 19, 83-87. Doi: 10.1007/s10151-014-1238-5

Ng, K. S., Holzgang, M., & Young, C. (2020). Still a case of “no pain, no gain”? An updated and critical review of the pathogenesis, diagnosis, and management options for hemorrhoids in 2020. *Annals of coloproctology*, 36(3), 133. Doi: 10.3393/ac.2020.05.04

Nisar, P. J., Acheson, A. G., Neal, K. R., & Scholefield, J. H. (2004). Stapled hemorrhoidopexy compared with conventional hemorrhoidectomy: systematic review of randomized, controlled trials. *Diseases of the colon & rectum*, 47(11), 1837-1845. Doi: 10.1007/s10350-004-0679-8

Ommer, A., Hinrichs, J., Möllenberg, H., Marla, B., & Walz, M. K. (2011). Long-term results after stapled hemorrhoidopexy: a

prospective study with a 6-year follow-up. *Diseases of the colon & rectum*, 54(5), 601-608. Doi: 10.1007/DCR.0b013e3182098df2

Perera N., Liolitsa D., Iype S., Croxford A., Yassin M., Lang P., Ukaegbu O., & van Issum, C. (2012). Phlebotonics for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev.* (8). Doi: 10.1002/14651858.CD004322.pub3

Sanchez, C., & Chinn, B. T. (2011). Hemorrhoids. *Clinics in colon and rectal surgery*, 24(01), 005-013. Doi: 10.1055/s-0031-1272818

Sun, Z., & Migaly, J. (2016). Review of hemorrhoid disease: presentation and management. *Clinics in colon and rectal surgery*, 29(01), 022-029. Doi: 10.1055/s-0035-1568144

Suprijono, M. A. (2009). Hemorrhoid. *Majalah Ilmiah Sultan Agung*, 44(118), 23-38.

Talaie, R., Torkian, P., Moghadam, A. D., Tradi, F., Vidal, V., Sapoval, M., & Golzarian, J. (2022). Hemorrhoid embolization: A review of current evidences. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 103(1), 3-11. Doi: 10.1016/j.diii.2021.07.001

Tjandra, J. J., & Chan, M. K. (2007). Systematic review on the procedure for prolapse and hemorrhoids (stapled hemorrhoidopexy). *Diseases of the colon & rectum*, 50(6), 878-892. Doi: 10.1007/s10350-006-0852-3

BÖLÜM IV

Ratlarda Üreme Ve Üreme Özellikleri

Günsel KİRMAN

1.Ratlarda Üreme

Sıçanların fizyolojik özelliklerinin insanlara benzemesi nedeniyle yıllardır biyomedikal araştırmalarda deneysel bir model olarak kullanılmıştır. Embriyonik kök hücre hatlarından [germ](#) hattı yetenekli olanları, transkripsiyon aktivatörü benzeri efektör nükleazları, [kümelenmiş düzenli aralıklarla kısa palindromik tekrarlar](#) ([CRISPR](#))/Cas9 teknolojisi ve çinko parmak [nükleazları](#) gibi tasarlanmış nükleaz tabanlı genomik düzenleme araçlarının kullanılabilmesine olanak sağlamasından dolayı belirlenen değişikliklere sahip sıçan modellerinin oluşturulmasında oldukça hızlı bir ivme kazanılmıştır. Söz konusu sıçan modellerinin kullanımı yoluyla in vitro kültür ortamlarının oluşturulması ve embriyo transferi yöntemleriyle sıçan embriyosu elde edilerek sıçan modeli oluşturulmasının verimliliğini ve

etkinliğini arttırmak mümkün olabilir (Men, H., Stone, B. J., & Bryda, E. C. (2020).

Organizmaların üremesi ve varlığını sürdürmesi için dışı üreme sisteminin fonksiyonu temeldir. En önemli organlarından biri uterustur. Fonksiyonel açıdan embriyonun implantasyonu, barındırılması, gelişmesi, beslenmesi için gerekli şartları sağlamak gibi görevleri bulunur. Bu fonksiyonları gerçekleştirmek için Folikül Uyarıcı Hormon(FSH), Lüteinize Edici Hormon(LTH), progesteron, östrojen, prolaktin, testosteron gibi birtakım seks hormonlarına ihtiyaç duyar.

Kemirgenler poliöstrik hayvanlardır. Ovaryum ve uterus döngüleri proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus evrelerinden oluşur. Gerek seks hormonlarının sentezi gerekse bu hormonların endometriyum ile miyometriyumdaki hedef hücrelerine etkisi hipofiz hormonları kontrolü altında olur.

Laboratuvar hayvanları ile insan uterusları morfolojik, hormonal ve spesifik fonksiyonlar açısından büyük benzerlikler gösterir. Farklılıkları ise östrus döngüsüne sahip olmaları, uteruslarının bicornuat oluşu ve adet görmenin olmayışıdır. Ratlar, primatlarda dışı üreme sisteminin moleküler fonksiyonunu belirlemek için memeliler arasında en fazla tercih edilen hayvanlardır (Sikora, K. & ark. (2021).

2.Döllenme

Döllenme, dışı ve erkek gamet hücrelerinin birleşmesi sonucu yeni birey oluşması olayıdır. Böylece hem ebeveynlerin genlerinin yavruya aktarımı hem de gelişim süreci başlamış olur. Döllenme sürecinin izlenmesinde sürecin zamanlamasının en iyi biçimde

belirlendiği model sıçanlardır. Kızgınlığın veya davranışsal östrusun dolayısıyla östrus döngüsünün zamanında başladığının en uygun referans noktası dişi sıçanlarda gözlenir. Tipik belirtiler arasında lordozla pudendal bölgeye manipölasyon yapıldığında tepki verilmesi, gözlenebilen kulak titremesi sayılabilir. Kızgınlıktan 11 ile 13 saat sonra ovölasyon gerçekleşir. Bazen birkaç saat daha erken de ovölasyon söz konusu olabilmektedir (Erb, C. (2006).

3.Oositlerin Yapısı

Yenidoğanda ovaryumlar, belli bir sayıda oogoniumlarla donatılmıştır. Üreme dönemi boyunca gerek ovölasyonla gerekse atrezi nedeniyle bu sayı zamanla azalır. İntrauterin hayatta oositler mayoz bölünmenin profaz aşamasında beklerler. Puberte ile oositler büyümeye başlar ve vücudun en büyük hücreleri haline gelirler. İnsanda oositlerin çapı 100 µm, farede ise 80 µm"ye kadar ulaşır. Büyüme evresinde oositlerden salgılanan glikoproteinler zona pellucida (ZP) olarak adlandırılan hücre dışı matrisi meydana getirir. ZP farede üç tane (ZP1-ZP3(ZP4 psödogen)), insanda ise dört ZP glikoproteininden (ZP1 ila ZP4) oluşur.

4.Memeli Yumurta ve Spermatozoa Özellikleri

Ovölasyonla atılan oosit II'nin etrafı esasını hiyaluronik asitin oluşturduğu ekstraselüler materyale gömülü şekilde bulunan küçük kümümlüs hücreleriyle sarılmıştır. Bu hücre tabakası, zona pellucida proteinlerinin oluşturduğu zona pellucida ile oositten ayrılır.

4.1.Döllenmede Spermatozoada Meydana Gelen Morfolojik ve Fizyolojik Değişiklikler

Gerek doğal gerekse in vitro fertilizasyonla oviduct'a bırakılan spermatozoada, hücre içi Ca^{2+} seviyesinin yükselmesi, bazı proteinlerin fosforilasyonu, kolesterolün membrandan uzaklaştırılması, PKA ve PKC'nin aktivasyonunu kapsayan birtakım değişiklikler gözlenir. Aynı zamanda sperm baş kısmında akrozom reaksiyonu olarak adlandırılan ve çeşitli protein ve enzimlerin salgılandığı bir reaksiyon meydana gelerek morfolojik bir değişim olur. Bu reaksiyon sayesinde spermatozoa oositle temasa girip kaynaşır. Akrozomal vezikül iç akrozomal membran (IAM) ve dış akrozomal membran (OAM) olmak üzere bir çift zarla çevrilidir. Akrozom hemen ve yavaşça salınan proteinleri içerir ve bu içerik, sperm plazma membranı (PM) ve OAM'nin akrozomal başlık alanı içinde birden fazla yerde kaynaşarak akrozom reaksiyonu sırasında ekzositoza uğratır. Akrozom reaksiyonunda SNARE proteinleri ve fosfolipaz C (PLC δ 4) yer alır ve kapasitasyon belirteci olarak kabul edilir.

5.Spermatozoa

Testislerde saniyede 1000'e yakın spermatozoa üretilmektedir. Üretilen spermatozoonlar epididimise transfer edilip çeşitli proteinleri alarak olgunlaşırlar, aynı zamanda depolanırlar. Fakat oositi döleyecek kapasiteye henüz sahip değillerdir. Bunun için kapasitasyonun gerçekleşmesi gerekir.

Kapasitasyon esnasında spermatozoanın baş, akrozom, boyun ve kuyruk kısımlarında fizyolojik değişiklikler gerçekleşir. Başarılı bir kapasitasyon için glikoz gereklidir. Yalnızca spermatozoanın

hareketi için değil oositin d llenmesinde de etkin rol oynar. Hücre içi Ca^{2+} , kolesterol ve bikarbonat gibi faktörler de kapasitasyonda etkilidirler. Kapasitasyonunu elde etmiş spermatozoa yüksek bir aktivasyon göstererek ZP'yi delemek güce ulaşır.

Kapasitasyon sonrasında akrozom reaksiyonu denilen sperm oosite girişi için gerekli ve son adım söz konusudur. Sperm başının apikal ucunda hyolurinizaz, akrozin gibi litik enzimler ile Zp bağlayıcı proteinler yer alır. Bunlar aracılığıyla plazma zarı ile dış akrozomal zar kaynaşarak akrozom içerikleri ekzositoz yoluyla ortama salınır. Amaç spermatozoa'nın ZP'yi açmasıdır (Okabe, M. (2013).

Spermiler tarafından oositlerin döllenmesi çok hücreli organizmalarda eşeyli  remeyele gerçekleşir. Memeli ve memeli olmayanlarda spermle oositin birleşmesi birtakım adımlardan oluşmaktadır. Türlere has hücresel tanıma, enzim katalizli modifikasyonlar, hücre içi ve hücreler arası zar füzyonları bu adımlar arasında sayılabilir (Wassarman, P. M. (1987).

6.Döllenmiş Yumurtada Bölünme ve Blastosist Oluşumu Sürecinde Hücreler

Döllenmiş yumurtanın sitoplazması incelendiğinde kendine özgü ince bir yapıdan özgünlüğünü kaybederek daha genel bir forma dönüşür. Endoplazmik retikulum, döllenme esnasında dallanmış tübüler agregatlar şeklinde tamamı agranüler sarnı lardan meydana gelir. Poliribozomlar bulunmaz. Poliribozomlar, 8 blastomerli evrede görülür ve bu da sitoplazmanın erken blastosist oluşumunda belirgin bir bileşendir. Tübüler agregatlar erken blastosist aşamasında dağılmış ve granüler endoplazmik retikulum iplikçikleri

fazla sayıdadır. Golgi genelde agranüler endoplazmik retikulumun çevresinde sistetal kümeler halinde yer alır. Bu kümeler blastosistin oluşmasıyla büyüyerek jukstanuclear pozisyona sahip olurlar. Bölünmenin erken dönemlerinde uzun plaklar sitoplazmada yığınlar halindedirler. Hem organeller hem de organelleri çevreleyen sitoplazma ooplazmadan farklılaştıkça, plak içeren bölgeler inklüzyon granülleri ve organellerden yoksun hale gelir ve keskin çizilmiş alanlara farklılaşırlar (Schlafke, S., & Enders, A. C. (1967).

Hücre bölünmesi ve büyüme kontrollü gelişimsel süreçlerdir. Büyüme ile farklılaşma arasındaki etkileşim organizmanın son şeklini ve büyüklüğünü almasında bir göstergedir. Hücre bölünmesi ve kütsel artışı birlikte büyümeyi ifade eder ve normal bir gelişim için her ikisinin birlikte entegre olması gerekir. Ökaryotik hücrelerin çoğunda, DNA sentezi başlamadan önce G1 fazında iç ve dış ortamlar izlenerek büyüme düzenlenir. G2 ve S fazlarında uzunluk olarak daha az değişim gözlenir. İlerleme hücre döngüsünün G2 ve S fazları, hücrenin çevresinde meydana gelen değişikliklerden bağımsız gerçekleşir.

Ökaryotlardaki büyümenin düzenlemesi için gerekli hücre döngüsünün bütün evreleri değişime tabidir. Bu değişimler enbriyogenez esnasında görülür ve çoğalma ile büyüme arasındaki ilişkiyi doğrudan gösteren bir yoldur.

Kemirgenlerde gastrulasyon evresinin başlangıcı, iki faktörle ilişkilidir. Bunlar embriyodaki farklılaşmanın başlaması ve çoğalma ve büyüme oranında belirgin artış görülmesidir. Memeliler arasında gastrulasyon evresinde, ektodermal ve mezodermal hücrelerin en

hızlı bölünme geçirdiği canlı ratlardır (Auley, A. M., Werb, Z., & Mirkes, P. E. (1993).

7.İmplantasyon

Gebeliğin gerçekleşmesi için kritik adımlardan biri de implantasyondur. Uterusun sağlıklı bir şekilde hazırlanması, farklılaşması, blastosist yapışması, invazyon ve plasenta oluşumu gibi hücrel ve moleküler mekanizmalar gerektirir. İmplantasyonun başarılı bir şekilde gerçekleşmesi için embriyoya hazır bir endometriyum varlığı, blastosist aşamasına gelmiş normal ve işlevsel bir embriyo ve embriyonik ve maternal dokular arasındaki senkronize diyalogu sağlayacak bir plasentanın bulunması gereklidir. Seks steroidlerinin bu olaylarda etkisi bulunur. Çok sayıda büyüme faktörleri ile sitokinler, embriyo implantasyonu ve plasantasyonun karmaşıklığından dolayı implantasyon sürecinde etkin rollere sahiptirler. Sitokinlerin ekspresyonunda ya da etkisinde meydana gelecek bir bozuklukta insan ve farelerde implantasyonda az ya da çok başarısızlığa ve anormal plasantasyona yol açar.

interlökin (IL)-11, koloni uyarıcı faktörler, Gp130 sitokin ailesinin üyeleri, lösemi inhibitör faktörü, dönüştürücü büyüme faktörü- β süper ailesi ve IL-1 ve IL-15 implantasyonun başarısında önemli yer alırlar. Ayrıca kemokinler hem trofoblast farklılaşmasında hem de implantasyon bölgesine belli başlı lökosit gruplarının ulaşmasında önem taşırlar (Guzeloglu-Kayisli, O., Basar, M., & Arici, A. (2007).

İmplantasyon, döllenme sonucu meydana gelen birtakım olaylardır. Plasentanın oluşumunun yanı sıra blastosistin uterus mukozasına gömülmesiyle neticelenir. Bu esnada morula

endometrial boşluğa girer ve blastosist meydana gelerek endometrium yüzey epiteli ile teması gerçekleşir. Yavaş yavaş blastosist stromaya implante olmaya başlar. Plasentanın meydana gelişıyla implantasyon süreci tamamlanmış olur. Tüm bu olaylar birtakım karmaşık biyokimyasal, hormonal ve yapısal etkileşimlerin sonucunda meydana gelir. Maternal ve embriyonik faktörler olan büyüme faktörleri, prostaglandinler ve sitokinler blastosistin endometriyuma kabulünü düzenler. Penetrasyonla blastosist endometriyuma gömülürken lüminal epitel hücreleri bazal membranlarından ayrılarak trofoblastlar tarafından fagosite edilir. Endometriyuma gömülme gerçekleştikten sonra embriyonik ve maternal bölgelerde hücresel değişiklikler olur (Gürsoy, E., Bulut, H. E., & Basımoğlu-Koca, Y. (1998).

Kaynaklar

Men, H., Stone, B. J., & Bryda, E. C. (2020). Media optimization to promote rat embryonic development to the blastocyst stage in vitro. *Theriogenology*, 151, 81-85.

Sikora, K., Lyndin, M., Hyriavenko, N., Lyndina, Y., Sikora, V., & Romaniuk, A. (2021). Morphological features of the rat uterus. *Pol Merkur Lekarski*, 49(294), 420-425.

Westwood, F. R. (2008). The female rat reproductive cycle: a practical histological guide to staging. *Toxicologic pathology*, 36(3), 375-384.

Erb, C. (2006). Embryology and teratology. In *The laboratory rat* (pp. 817-846). Academic Press.

Okabe, M. (2013). The cell biology of mammalian fertilization. *Development*, 140(22), 4471-4479.

Schlafke, S., & Enders, A. C. (1967). Cytological changes during cleavage and blastocyst formation in the rat. *Journal of Anatomy*, 102(Pt 1), 13.

Auley, A. M., Werb, Z., & Mirkes, P. E. (1993). Characterization of the unusually rapid cell cycles during rat gastrulation. *Development*, 117(3), 873-883.

Guzeloglu-Kayisli, O., Basar, M., & Arici, A. (2007). Basic aspects of implantation. *Reproductive biomedicine online*, 15(6), 728-739.

Gürsoy, E., Bulut, H. E., & Basımoğlu-Koca, Y. (1998). Blastocyst Implantation in Rats: A Morphological Approach. *Okajimas folia anatomica japonica*, 74(6), 293-315.

BÖLÜM V

Rekombinant ve Üriner FSH'nın Endometriyal Reseptiviteye etkisi

Hayrunnisa YEŞİL SARISMAZ¹

Giriş

Günümüzde infertilite en büyük klinik problemlerden birisidir. Öyle ki, %10-15 oranında yeni çift kısa süre içerisinde infertilite tanısı almaktadır(Sharma, Biedenharn, Fedor, & Agarwal, 2013). Kadın infertilitesinin en sık nedenleri tubal-peritoneal, ovulatuvar ve açıklanamayan sebepler şeklindedir (Barbieri, 2019). Bir gonadotropin olan FSH, LH ile birlikte hipofizden salgılanan over fonksiyonunu düzenleyen; normal büyüme, cinsel gelişim ve üreme için gerekli olan bir hormondur. Hipotalamusta üretilen ve dolaşımdaki östrojen ve progesteron seviyelerine yanıt olarak salınan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) kontrolü

¹ Dr. Öğr. Üyesi , Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Bölümü, Mainsa/Türkiye, Orcid0000-0002-9790-172, sarsmaznisa@gmail.com

altındadır. FSH, overyan foliküller üzerindeki reseptörler ile etkileşime girer ve olgunlaşan foliküllerin başlıca sağkalım faktörüdür (Leão & Esteves, 2014). LH ve FSH pulsatil hipotalamik GnRH salınımına yanıt olarak, hipofiz bezindeki gonadotrop hücrelerden salgılanır ve üreme organlarında hormon ve gamet üretiminin kontrolünü sağlarlar(Işıldak & Yıldız, 2006).

Overlerin klomifen sitrat ve gonadotropinlerle uyarılmasına ovulasyon indüksiyonu veya kontrollü ovaryen stimülasyon denir(Revelli et al., 2006). Kontrollü overyan hiperstimülasyon, in vitro fertilizasyon ve embriyo transferi tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Eksojen gonadotropinlerin uygulanmasıyla foliküler güçlendirme ve verimi arttırmış oositler elde edilir. Bu amaçla, farklı FSH preparatları, değişken klinik sonuçları olan çeşitli yumurtalık stimülasyon rejimlerinde uygulanmıştır (van Wely, Yding Andersen, Bayram, & van der Veen, 2005).

Yakın zamana kadar terapötik kullanım için ana eksojen FSH kaynağı postmenopozal kadınların idrarından elde edilmekteydi. Rekombinant DNA teknolojisinin ortaya çıkmasıyla, iki saf FSH preparatı mevcut hale gelmiştir: LH aktivitesi veya yabancı insan proteinleri olmayan follitropin-alfa ve follitropin-beta'nın rekombinant FSH'nin saflığının ve in vivo biyoaktivitesinin, idrardan türetilen FSH'ye göre güvenlik, verimlilik ve tolere edilebilirlik avantajları sağladığı düşünülmektedir(Chang, Hsieh, Hsu, & Lin, 2011; Pacchiarotti, Aragona, Gaglione, & Selman, 2007). Ancak buna rağmen üriner FSH tercih edilebilmektedir. uFSH ile daha fazla fertilize ovum, daha yüksek fertilizasyon oranı, daha yüksek kalitede embriyolar ve daha fazla dondurulmuş embriyo elde edildiğine dair IVF siklusları üzerinde yapılmış çalışmalar

mevcuttur(Calongos, Hasegawa, Komori, & Koyama, 2008; Meden-Vrtovec, Mocnik-Roznik, Tomazevic, & Virant-Klun, 2003). Araştırmacıların hemfikir olduğu konu ise, rFSH ile ovulasyon indüksiyonu maliyetinin uFSH ile yapılandan daha fazla olduğudur(Valdez-Morales et al., 2013).

Endometrial reseptivite, implantasyon penceresi döneminde blastokist ile uterus arasındaki karşılıklı etkileşimdir. Bu reseptivite, yapışan bir embriyo için bir bariyer görevi görebilen inhibitör bileşenlerin kaybı ve yapışma ligandlarının elde edilmesini içerir. Embriyo implantasyonu, birçok türde üreme sürecinin en kritik basamağını temsil eder. Başarılı implantasyon için, alıcı bir endometriyum, blastokist gelişim aşamasında normal ve fonksiyonel bir embriyo ve ayrıca maternal-embriyonik dokular arasında senkronize bir diyalog gereklidir. İmplantasyon süreci üç aşamada sınıflandırılabilir: yerleştirme, yapışma ve invajinasyon. İmplantasyon başarısızlığı tıbbi açıdan çözülmemiş bir sorun olmaya devam etmektedir ve sağlıklı kadınlarda infertilitenin başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir. İmplantasyon başarısızlıklarının yaklaşık üçte ikisinden yetersiz uterin reseptivite sorumluyken, embriyonun kendisi bu başarısızlıkların sadece üçte birinden sorumludur(Association & Medicine, 2006).

İmplantasyon başarısızlığının üçte birinden embriyonun, üçte ikisinden ise endometriyal reseptivitenin sorumlu olduğu düşünülmektedir(Franasiak et al., 2014). Endometriyal reseptivite (ER) ile ilgili çalışmalar ilk olarak 1937 yılında yapılmış olup 80 yılı aşkın süredir yoğun bir şekilde devam etmektedir(Rock & Bartlett, 1937). Ancak yapılan çalışmalara ve elde edilen bilgilere rağmen klinik kullanıma ve tedavi yöntemlerine yansımaları sınırlı olmuştur.

Uterin polip, leiomyoma, adezyon, septum, endometriozis ve hidrosalpiks gibi kontrollü overyan hiperstimulasyon (COH) öncesi klinik olarak saptanabilen bozuklukların endometriyal reseptiviteyi bozduğu bilinmektedir(Ariel Revel, 2012). Ancak özellikle klinik olarak saptanabilen patolojisi olmayan ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan hastalar için bu sorunun altında yatan mekanizmaları anlamak çözüm sunabilmek açısından oldukça önemlidir.

2001 yılında Ravhon ve arkadaşlarının yapmış oldukları retrospektif klinik çalışmada, uFSH ve rFSH uygulanan hastalarda implantasyon ve gebelik oranlarını benzer bulmuşlardır (Ravhon et al., 2001). Pacchiarotti ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış oldukları prospektif randomize çalışmada, uFSH ve rFSH kombinasyonu ile sadece rFSH verilen grupların sonuçları karşılaştırıldığında ise kombine verilen grupta oosit maturasyonu, embriyo yarıklanması, implantasyon ve gebelik oranlarını önemli oranda arttırdığı sonucuna ulaşmışlardır (Pacchiarotti, Aragona, Gaglione, Selman, & Genetics, 2007). 2015'te Liu ve arkadaşlarının, 37 yaş üstü kadınlarda rFSH ve uFSH'ı kıyasladıkları prospektif randomize kontrollü çalışmada uFSH grubunda istatistiksel anlamlı oranda daha yüksek grade (dereceli) embriyo elde edildiği ve transfer edilebilecek embriyonun kalmama olasılığının daha düşük olduğu bulunmuş. Ancak bu farklar haricinde implantasyon ve gebelik oranlarında fark saptanmamış ve her iki gonadotropinin klinik etkinliğinin eşdeğer olduğu belirtilmiş (Liu, Hao, Wang, & sterility, 2015). Ancak yapılan bu klinik çalışmaların histopatolojik olarak desteklenmediğine dikkat etmek gerekmektedir. Ayrıca artifisyonel reproduktif teknolojilerdeki (ART) ilerlemelere rağmen

fertilize embriyonun implantasyon başarısızlığı halen infertil çiftler için önemli bir sorun oluşturmaktadır(Cakmak & Taylor, 2011). ART sikluslarında elde edilen kaliteli embriyolara nazaran implantasyon ve canlı doğum oranlarının düşük kalması endometriyumun önemini ortaya çıkarmaktadır(Sharkey & Smith, 2003). Bu nedenle preimplantasyon dönemi mekanizmalarını ve dolayısıyla implantasyon başarısızlığının altında yatan mekanizmaları anlamak yeni tedavi alternatiflerini geliştirerek bu durumun üstesinden gelmeyi sağlayacaktır.

Endometrial reseptivite, endokrin, parakrin ve otokrin faktörler kompleksi tarafından düzenlenir. Zamana duyarlı ve belirli bir sürenin sonunda sona eren implantasyon penceresi (WOI) ile karakterizedir. Literatürde ER ile ilgili yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlar alındığı görülmektedir. Paulson ve ark. nın 1990'da endometriyal reseptiviteyi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada oosit donasyonu ve kontrollü overyan hiperstimulasyonu yapılan hastalarının sonuçları incelenmiş. Çalışma sonucunda oosit donasyonu yapılan olgularda implantasyon oranlarının daha yüksek olduğu ve kontrollü overyan stimülasyonunun ER'yi baskıladığı sonucuna ulaşılmış(Paulson, Sauer, & Lobo, 1990). Simon ve ark COH tedavilerindeki yüksek düzeydeki estradiolün (E2) WOI nin yer değiştirmesine ve dolayısıyla implantasyon başarısızlığına neden olduğunu savunmaktadır(Simon, Cano, Valbuena, Remohi, & Pellicer, 1995). COH tedavilerinin sadece hormonal etkilerle değil, endometriyal sıvı transportunda görevli moleküllerde değişikliklere neden olarak implantasyon üzerine olumsuz etkiye sahip olduğu da gösterilmiştir(Lindsay & Murphy, 2014). Bu nedenle art tedavisinin segmentasyonu ve dondurulmuş embriyo transferi (FET) yapılması

WOI de kayma olmamasına ve daha doğala yakın bir endometriyal ortam sağlamada önemli olduğu düşünülmektedir(Montoya-Botero & Polyzos, 2019).

ER üzerine olumsuz etkilerden temel olarak luteinizan hormon (LH) sorumlu tutulmakla birlikte(Balen, Tan, & Jacobs, 1993; Homburg & Jacobs, 1989) FSH'ın da bu etkiye sahip olduğu düşünülmektedir(de Ziegler et al., 2004). Kim YJ ve ark'nın rFSH ve uFSH'ın endometriyal stromal hücre proliferasyonu üzerine etkilerini in vitro olarak inceledikleri çalışmada FSH'ın in vitro kültürde fare uterus endometrial stromal hücrelerinin proliferasyonunu inhibe edebildiğini ve rFSH'ın inhibitör etkisinin daha güçlü olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak bu hücrelerin in vitro kültürü için optimal endokrin ortam sağlanması gerektiği de ayrıca vurgulanmıştır (Kim et al., 2019). Adonakis ve ark. human menopozal gonadotropin (HMG) ve FSH tedavilerinin ER üzerine olumsuz etkilerinin benzer olduğunu bulmuşlardır (Adonakis & Fleming, 1998). Benzer şekilde Sendag ve ark nın 2010 yılında sıçanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada HMG ve rFSH ın ER üzerine etkileri incelenmiş ve her iki tedavi grubunda doğal siklusla gebe kalan gruba kıyasla ER belirteçlerinin daha düşük olduğu saptanmış(Sendag, Akdogan, Ozbilgin, Giray, & Oztekin, 2010). Bizim çalışmamız ile karşılaştırdığımızda ise sendag ve ark nın çalışmasına benzer şekilde laminin ve integrin değerlerinin uFSH grubunda spontan gebelik elde edilen gruba göre daha düşük olduğu ancak farklı olarak rFSH grubunda ise incelenen ER belirteçlerinin istatistiksel anlamlı oranda daha yüksek olduğunu saptadık. Elde ettiğimiz sonuçlara göre uFSH ın ER yi rFSH grubuna göre olumsuz etkilemekte olduğu aşıkardır ancak rFSH grubunda ER

belirteçlerinin diğer tüm gruplardan yüksek saptanması literatür verileri ile kısmen olarak çelişmektedir. Benzer şekilde Taylor ve ark nın 2003 yılında yapmış oldukları çalışmada, rFSH ile yapılan COH tedavisinin endometriyal Hoxa 10 ekspresyonunu etkilemediği ve bu nedenle COH tedavilerinin ER'yi olumsuz etkilemediği sonucuna ulaşmıştır(Taylor, Daftary, & Selam, 2003).

ER'deki baskılanmanın önüne geçebilmek amacıyla değişik KOH tedavi protokolleri de incelenmiştir. Yüksek overyan yanıt veren hastalarda yapılan bir çalışmada, folikül stimulan hormon (FSH) ile kademeli azaltma rejiminin kullanılmasıyla preimplantasyon döneminde E2 düzeyleri düşürüldüğünde endometrial reseptivitenin iyileştirilebileceği belirtilmiştir. Bu çalışmaya göre daha hafif kademeli protokollerde daha düşük E2 seviyeleri görülmüş ve daha yüksek oranda gebelik elde edilmiştir(Simón et al., 1998). Endometriyal reseptiviteye zarar veren tek faktörün yüksek e2 seviyeleri olmadığı, suprafizyolojik dozda verilen gonadotropinlerin sebep olduğu erken dönemde artan progesteron ve testosteron da bu etkiye katkı sağladığı düşünülmektedir(de Ziegler et al., 2004). Ancak levi ve ark. 2001 yılında yayınladıkları retrospektif çalışmada aksi yönde görüş bildirmiş ve IVF sikluslarında uygulanan COH sonucu oluşan suprafizyolojik E2 düzeylerinin ER'yi olumsuz etkilemediğini belirtmişlerdir (Levi, Drews, Bergh, Miller, & Scott Jr, 2001).

Literatürde COH sırasında kullanılan farklı moleküllerin ve kombinasyonların endometriyal reseptivite üzerine etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Rackow ve ark COH tedavilerine eklenen GnRH antagonistlerinin, endometriyal hoxa 10 ekspresyonunu baskıladığını ve doğal siklusa nazaran er üzerine

olumsuz etkisi olduğunu belirtmişlerdir(Rackow, Kliman, & Taylor, 2008). Orvieto ve ark, gnRH agonist ve gnRH antagonistlerinin er üzerine etkilerini karşılaştırılmış ve agonist uygulanan grupta daha kalın endometriyum ve daha yüksek gebelik oranları olduğu saptanmış. Bu sonucun agonist grubun ER üzerine antagonistlere kıyasla daha olumlu etkileri olduğu şeklinde yorumlanmış(Orvieto et al., 2008). Ancak yapılan çalışmanın retrospektif olması ve histopatolojik olarak desteklenmemiş olması sonucun bu yönde yorumlanmasını sınırlandırmaktadır. Aynı zamanda çalışma detaylı olarak incelendiğinde gruplar arasında stimülasyon süresi (agonist grupta daha uzun) ve pik estradiol (E2) düzeylerinde (agonist grupta daha yüksek) anlamlı fark olduğu görülmektedir. ER üzerine olumsuz etkileri olduğu geçmiş çalışmalarda gösterilmiş olan stimülasyon süresi uzunluğunun (WOI'de kayma nedeniyle) ve yüksek E2 düzeylerinin agonist grupta saptanması elde edilen klinik sonuçların histopatolojik incelemelerle korele edilmesi gerektiğini göstermektedir.

COH planlanan hastalarda ER üzerine olumlu etkisi olabilecek kombinasyonlar gerek in vivo gerekse in vitro olarak araştırılmaya devam etmektedir. Bu alanda yapılmış çalışmalara baktığımızda, Xiao ve arkadaşları 2022'de yapmış oldukları çalışmaya göre; Yikang kaynatma tedavisinin, integrin $\alpha V\beta 3$ ekspresyonunu düzenleyebildiğini ve LIF ekspresyonunu yukarı doğru düzenleyerek hücrelerin yapışmasını artırabileceğini savunmuşlardır. Araştırmacılar bu durumun farelerde embriyo implantasyonunu iyileştirdiğini savunmaktadır(Xiao et al., 2022). Hosseini ve arkadaşlarının 2021 de, fare embriyolarının erken gelişimindeki en önemli besleyici faktörlerden biri olan LIF'in insan

endometriyal epitel hücrelerinde (hEEC) etkisi değerlendirdikleri çalışmalarında, embriyolarla ortak kültür sırasında hEEC'ler tarafından LİF salgılanmasına rağmen, bu faktörün miktarının yetersiz olduğunu farkederek, kültür ortamına LİF eklenmesinin embriyoların gelişim potansiyelini artırabileceğini belirtmişlerdir(Hosseini et al., 2021). Zarei ve arkadaşları 2020 de yapmış oldukları çalışmada, LİF ve vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGFA) ekspresyonlarının, diyabetik sıçanlarda implantasyon sırasında azaldığı görülmüş ve bu durumun diyabetle ilişkili infertilite alakalı olabileceği düşünülmüş. Araştırmacılar ayrıca pioglitazonun, VEGFA ve LİF ekspresyonlarını metforminden daha verimli bir şekilde referans değerlerine geri döndürebilmekte olduğunu vurgulamışlardır(Zarei, Aboutorabi, Rashidi, Eskandari, & Nikpour, 2020). Hayvan deneylerinde embriyo kültür medyumuna heparanaz eklenmesinin implantasyon oranlarını artırdığı ve organ kültürlerinde nitrik oksit'in mmp2 artışına sebep olarak implantasyon oranlarını artırdığı gösterilmiştir(Novaro et al., 2002; Ariel Revel et al., 2005). Benzer şekilde 40 yaş üzeri art uygulanan infertil hastalarda tedavi rejimine growth hormon eklenmesinin implantasyon ve gebelik oranlarını artırdığı yapılan klinik çalışmada belirtilmektedir(Lan et al., 2019). Suprafizyolojik düzeylerdeki hormonların ER yi olumsuz etkilediğine dair histopatolojik çalışmalar olmasına rağmen 2024 yılında yayınlanan retrospektif klinik gözlemsel bir çalışmaya göre FSH tedavisine HMG veya rLH eklenmesinin çocuk sahibi olma olasılığını artırdığı savunulmaktadır(Liang et al., 2024). Literatürde bu gibi farklı sonuçların elde edilmesi infertilite tedavilerinin etkileri ve mekanizmaları konusunda aydınlatılamamış halen çok konu

olduğunu ve COH tedavilerinin ER üzerine etkilerinin irdelenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Sonuç

Fertilizasyonun başarılı bir şekilde oluşması, tek başına sağlıklı bir gebelik elde etmek için yeterli değildir. İmplantasyonun başarılı olabilmesi, reseptif endometriyum ve sağlıklı embriyo arasındaki etkileşime bağlıdır. Başarılı implantasyon mekanizmaları halen net olarak anlaşılamamıştır. Bu sürecin net olarak ortaya konulabilmesi için klinik ve histopatolojik analizlerin bir arada yapıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca yapmış olduğumuz çalışmamızın sadece infertilite tedavilerine yönelik değil, kontrasepsiyon mekanizmaları ve endometriyumu hedef alan yeni kontraseptif yöntemlerin geliştirilmesi konusunda da katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

Adonakis, G., & Fleming, R. (1998). Luteinizing hormone increases estradiol secretion but has no effect on progesterone concentrations in the late follicular phase of in vitro fertilization cycles in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone. *J Fertility sterility*, 69(3), 450-453.

Association, M. I. B. P. P. C. o. t. A. U., & Medicine, P. C. o. t. A. S. f. R. (2006). Report on optimal evaluation of the infertile male. *J Fertility Sterility*, 86(5), S202-S209.

Balen, A. H., Tan, S. L., & Jacobs, H. S. (1993). Hypersecretion of luteinising hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *J BJOG: An International Journal of Obstetrics Gynaecology*, 100(12), 1082-1089.

Barbieri, R. L. (2019). Female infertility. In *Yen and Jaffe's reproductive endocrinology* (pp. 556-581. e557): Elsevier.

Cakmak, H., & Taylor, H. S. (2011). Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *J Human reproduction update*, 17(2), 242-253.

Calongos, G., Hasegawa, A., Komori, S., & Koyama, K. (2008). Comparison of urinary and recombinant follicle-stimulating hormone in in vitro growth, maturation, and fertilization of mouse preantral follicles. *J Fertility sterility*, 89(5), 1482-1489.

Chang, C.-C., Hsieh, Y.-Y., Hsu, K.-H., & Lin, C.-S. (2011). Effects of gonadotropins (Gonal-F and Puregon) on human

endometrial cell proliferation in vitro. *J Taiwanese Journal of Obstetrics Gynecology*, 50(1), 42-47.

de Ziegler, D., Mattenberger, C., Schwarz, C., Ibecheole, V., Fournet, N., & BIANCHI-DEMICHELI, F. (2004). New Tools for Optimizing Endometrial Receptivity in Controlled Ovarian Hyperstimulation: Aromatase Inhibitors and LH/minihCG. *J Annals of the New York Academy of Sciences*, 1034(1), 262-277.

Franasiak, J. M., Forman, E. J., Hong, K. H., Werner, M. D., Upham, K. M., Treff, N. R., & Scott, R. T., Jr. (2014). The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril*, 101(3), 656-663.e651. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.11.004

Homburg, R., & Jacobs, H. (1989). Etiology of miscarriage in polycystic ovary syndrome. *J Fertility sterility*, 51(1), 196-197.

Hosseini, A., Movaghar, B., Abkenari, S. A., Nazari, H., Bakhtiyari, M. J. R., & Medicine, D. (2021). Leukemia inhibitory factor enhanced the developmental and implantation compatibility of mouse embryos in co-culture with human endometrial epithelial cells. 5(04), 199-205.

İşıldak, M., & Yıldız, O. B. (2006). Gonadotropinler ve hastalıkları. *J Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2(37), 45-51.

Kim, Y. J., Kim, Y. Y., Song, D. Y., Lee, S. H., Park, C. W., Kim, H., . . . Medicine, R. (2019). Proliferation profile of uterine endometrial stromal cells during in vitro culture with gonadotropins:

Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone. *16*, 131-139.

Lan, K.-C., Lin, P.-Y., Chang, Y.-C., Chen, Y.-J., Tsai, Y.-R., Mohamed, I. S. I., & Kang, H.-Y. (2019). Growth hormone supplementation may improve the pregnancy rate and endometrial receptivity among women aged more than 40 years undergoing in vitro fertilization. *J biomedical journal*, *42*(6), 411-416.

Leão, R. B. F., & Esteves, S. C. J. C. (2014). Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. *69*(4), 279-293.

Levi, A. J., Drews, M. R., Bergh, P. A., Miller, B. T., & Scott Jr, R. T. (2001). Controlled ovarian hyperstimulation does not adversely affect endometrial receptivity in in vitro fertilization cycles. *J Fertility sterility*, *76*(4), 670-674.

Liang, Y., Hou, X., Chen, H., Yang, R., Wang, R., Mao, R., . . . Cheng, J. (2024). Assisted Reproductive Technology Outcomes in Women with Normal Ovarian Response Receiving Recombinant Luteinizing Hormone/Human Menopausal Gonadotropin: An Observational Study. *J International Journal of Women's Health*, 1103-1111.

Lindsay, L. A., & Murphy, C. R. (2014). Ovarian hyperstimulation affects fluid transporters in the uterus: a potential mechanism in uterine receptivity. *J Reproduction, Fertility Development*, *26*(7), 982-990.

Liu, X., Hao, C., Wang, J. J. I. j. o. f., & sterility. (2015). Efficacy of highly purified urinary FSH versus recombinant FSH in

Chinese women over 37 years undergoing assisted reproductive techniques. 8(4), 385.

Meden-Vrtovec, H., Mocnik-Roznik, S., Tomazevic, T., & Virant-Klun, I. (2003). Recombinant FSH vs. urinary FSH for ovarian stimulation in in vitro fertilization. *J The Journal of Reproductive Medicine*, 48(10), 799-803.

Montoya-Botero, P., & Polyzos, N. P. (2019). The endometrium during and after ovarian hyperstimulation and the role of segmentation of infertility treatment. *J Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism*, 33(1), 61-75.

Novaro, V., Pustovrh, C., Colman-Lerner, A., Radisky, D., Nostro, F. L., Paz, D., . . . González, E. (2002). Nitric oxide induces gelatinase A (matrix metalloproteinase 2) during rat embryo implantation. *J Fertility sterility*, 78(6), 1278-1287.

Orvieto, R., Meltzer, S., Rabinson, J., Zohav, E., Anteby, E. Y., & Nahum, R. (2008). GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: the role of endometrial receptivity. *J Fertility Sterility*, 90(4), 1294-1296.

Pacchiarotti, A., Aragona, C., Gaglione, R., & Selman, H. (2007). Efficacy of a combined protocol of urinary and recombinant follicle-stimulating hormone used for ovarian stimulation of patients undergoing ICSI cycle. *J Journal of Assisted Reproduction Genetics*, 24, 400-405.

Pacchiarotti, A., Aragona, C., Gaglione, R., Selman, H. J. J. o. A. R., & Genetics. (2007). Efficacy of a combined protocol of

urinary and recombinant follicle-stimulating hormone used for ovarian stimulation of patients undergoing ICSI cycle. 24, 400-405.

Paulson, R. J., Sauer, M. V., & Lobo, R. A. (1990). Embryo implantation after human in vitro fertilization: importance of endometrial receptivity. *J Fertility Sterility*, 53(5), 870-874.

Rackow, B. W., Kliman, H. J., & Taylor, H. S. (2008). GnRH antagonists may affect endometrial receptivity. *J Fertility sterility*, 89(5), 1234-1239.

Ravhon, A., Lavery, S., Aurell, R., Trew, G., Margara, R., Winston, R. J. F., & sterility. (2001). Clinical experience with recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and urinary FSH: a retrospective case-controlled analysis. 75(5), 920-925.

Revel, A. (2012). Defective endometrial receptivity. *J Fertility sterility*, 97(5), 1028-1032.

Revel, A., Helman, A., Koler, M., Shushan, A., Goldshmidt, O., Zcharia, E., . . . Vlodavsky, I. (2005). Heparanase improves mouse embryo implantation. *J Fertility sterility*, 83(3), 580-586.

Revelli, A., Poso, F., Gennarelli, G., Moffa, F., Grassi, G., & Massobrio, M. (2006). Recombinant versus highly-purified, urinary follicle-stimulating hormone (r-FSH vs. HP-uFSH) in ovulation induction: a prospective, randomized study with cost-minimization analysis. *J Reproductive biology endocrinology*, 4, 1-7.

Rock, J., & Bartlett, M. K. (1937). Biopsy studies of human endometrium: criteria of dating and information about amenorrhea, menorrhagia, and time of ovulation. *J Am Med Assoc*, 108(24), 2022-2028. doi:10.1001/jama.1937.02780240014006

Sendag, F., Akdogan, A., Ozbilgin, K., Giray, G., & Oztekin, K. (2010). Effect of ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin and recombinant follicle stimulating hormone on the expression of integrins alpha (3), beta (1) in the rat endometrium during the implantation period. *J European Journal of Obstetrics Gynecology Reproductive Biology*, 150(1), 57-60.

Sharkey, A. M., & Smith, S. K. (2003). The endometrium as a cause of implantation failure. *J Best practice research Clinical obstetrics gynaecology*, 17(2), 289-307.

Sharma, R., Biedenharn, K. R., Fedor, J. M., & Agarwal, A. (2013). Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol*, 11, 66. doi:10.1186/1477-7827-11-66

Simon, C., Cano, F., Valbuena, D., Remohi, J., & Pellicer, A. (1995). Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentrations in high and normal responder patients. *J Human Reproduction*, 10(9), 2432-2437.

Simón, C., Velasco, J. J. G., Valbuena, D., Peinado, J. A., Moreno, C., Remohí, J., & Pellicer, A. (1998). Increasing uterine receptivity by decreasing estradiol levels during the preimplantation period in high responders with the use of a follicle-stimulating hormone step-down regimen. *J Fertility sterility*, 70(2), 234-239.

Taylor, H. S., Daftary, G. S., & Selam, B. (2003). Endometrial HOXA10 expression after controlled ovarian hyperstimulation with recombinant follicle-stimulating hormone. *J Fertility sterility*, 80, 839-843.

Valdez-Morales, F., Gamboa-Domínguez, A., Vital-Reyes, V., Hinojosa-Cruz, J., Mendoza-Rodríguez, C., García-Carrancá, A., & Cerbón, M. (2013). Differential expression of functionality markers in mid-secretory endometrium of infertile women under treatment with ovulation-inducing agents. *J European Journal of Obstetrics Gynecology Reproductive Biology*, 171(1), 67-72.

van Wely, M., Yding Andersen, C., Bayram, N., & van der Veen, F. (2005). Urofollitropin and ovulation induction. *J Treatments in endocrinology*, 4, 155-165.

Xiao, X., Liang, S.-L., Liu, Y.-H., Wang, J., Huang, Q., Chen, H.-L., . . . Ying, X.-Y. J. T. I. (2022). Yikang decoction facilitates embryo implantation in mice with implantation dysfunction via upregulation of LIF expression. 75, 101662.

Zarei, R., Aboutorabi, R., Rashidi, B., Eskandari, N., & Nikpour, P. J. I. J. o. R. B. (2020). Evaluation of vascular endothelial growth factor A and leukemia inhibitory factor expressions at the time of implantation in diabetic rats following treatment with Metformin and Pioglitazone. 18(9), 713.

BÖLÜM VI

Seminifer Tübülde Yer Alan Adeziv Bağlantılar

İlknur ÜNDAĞ¹
Hasan Hüseyin DÖNMEZ²

Giriş

Seminifer tübüller yaklaşık 150 mikrometre çapında, 80 cm uzunluğunda kıvrıntılı tübüllerdir. U şeklindeki kör uçlu seminifer tübüller lümenleri daralır, kıvrımları azalır ve tübülü rekti denilen düz tübüller haline gelirler. Tübülü rekti, seminifer tübülleri rete testise bağlayan kısımdır. Seminifer tübül epiteli, çeşitli hücre popülasyonlarını barındıran çok katlı bir yapıya sahiptir. Bu epitel bazal lamina ile çevrilidir. Bazal laminaya yakın olan bölgede düz kas özelliğinde, kasılma hareketleri ile spermilerin rete testise iletilmesinden sorumlu miyoid hücreler bulunur. Seminifer tübüller

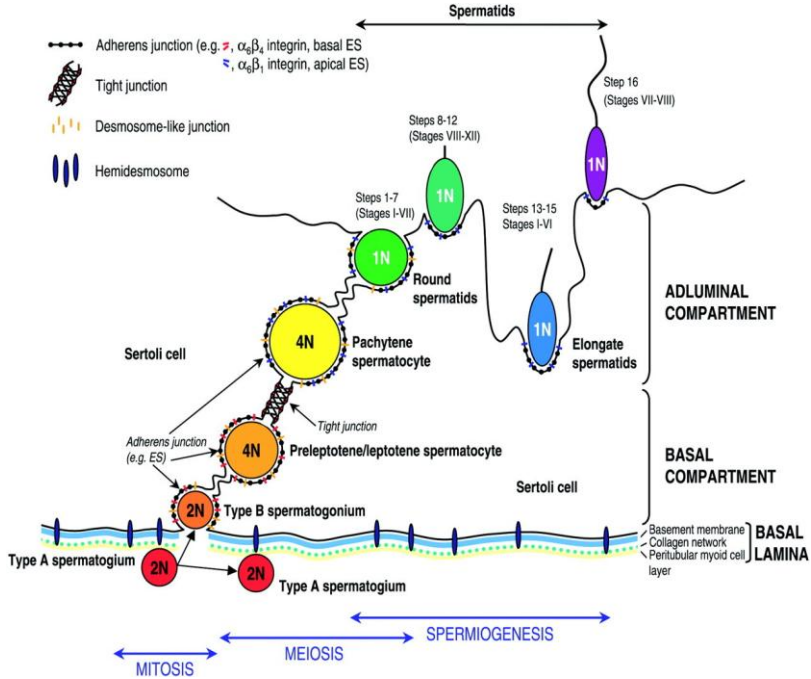
¹ Dr. Öğr. Üyesi, Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya/Türkiye, Orcid: 0000-0001-8495-3930, ilknur-undag@selcuk.edu.tr

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya/Türkiye, Orcid: 0000-0003-4664-8489, hdonmez@selcuk.edu.tr

arasında yer alan bağ dokuda ise androjen sentezini gerçekleştiren Leydig hücreleri, kan damarları, lenfatik kanallar, sinüzoidler ve makrofajlar bulunmaktadır. Seminifer tübül epitel somatik hücre ve spermatojenik hücre olarak adlandırılan iki hücre popülasyonunu içerir. Epitelde yer alan somatik hücreler sertoli hücreleri iken spermatojenik hücreler çeşitli gelişim aşamasındaki germ hücreleridir. Sertoli hücreleri epitelde bazale yerleşmiş ve apikale doğru uzantısı olan piramid şeklindeki hücrelerdir. Bu hücreler puberteye kadar germinal epiteldeki baskın hücrelerdir. Puberteden sonra epitelde bulunan hücrelerin sadece %10'u sertoli hücreleridir. Sertoli hücre yüzeyi girintili çıkıntılı şekildedir ve bu kısımlarda spermatojenik hücrelerle ilişki içindedir. Spermatojenik hücrelerin beslenmesi, desteklenmesi ve korunması sertoli hücreleri tarafından sağlanır. Ayrıca sertoli hücreleri dejenere olan spermatojenik hücrelerin ve gelişim aşamasında spermatojenik hücre artıklarının fagosite edilmesinden de sorumludur. Sertoli hücreleri androjen bağlayıcı protein sentezini de gerçekleştirir (Ergün, 2008; Houda ve ark., 2021; Parvinen, 1982; Sertoli, 2018).

Sertoli hücrelerinin aralarında bulunan sıkı bağlantı kompleksleri bu bölgede bir bariyer yapısını oluşturur. Kan-testis bariyeri olarak adlandırılan bu bariyer germ hücrelerini sistemik sirkülasyondaki belirli antiijenlerden ayrı tutarak immünolojik bir bariyer oluşturur ve bu bariyer sayesinde germ hücreleri korunmuş bir ortamda yer alırlar (Fijak & Meinhardt, 2006; Ündağ, 2023). Adeziv bağlantılar mekanik strese uğrayan birçok dokuda bolca bulunur. Bu bağlantılar hücrelerin birbirleriyle veya ekstrasellüler matriks ile hücre iskeleti elemanlarıyla bağlanmasını sağlarlar. Adeziv bağlantılar; adherens bağlantılar, noktasal bağlantılar,

desmozomlar, hemidesmozomlar olarak 4'e ayrılır. İki hücrenin bir birine bağlanmasını adherens bağlantılar ve desmozomlar sağlar, hücre ile ekstrasellüler matriksin bağlanmasını ise noktasal bağlantılar ve hemidesmozom bağlantıları sağlar. Adherens bağlantılar ve noktasal bağlantılar aktin filamentleri ile ilişkili iken desmozom ve hemidesmozomlar ara filamentler ile ilişkilidir. Seminifer tübül epitelinde tight junctionlar sadece sertoli hücreleri arasında bulunur. Adherens bağlantılar hem sertoli-sertoli hücreleri arasında hemde sertoli-germ hücreleri arasında bulunur (Şekil 1) (Cheng & Mruk, 2002; Domke ve ark., 2014; Inagaki ve ark., 2006).



Şekil 1: Seminifer tübülde yer alan bağlantı kompleksleri ve yerleşimleri (Cheng & Mruk, 2002).

Seminifer tübülde yer alan adherens bağlantılar

Adherens bağlantılar mekanik strese uğrayan birçok dokuda bolca bulunur. Bu bağlantılar hücrelerin birbirleriyle veya ekstrasellüler matriks ile hücre iskeleti elemanlarıyla bağlanmasını sağlarlar. İki hücrenin bir birine bağlanmasını adherens bağlantılar ve desmozomlar sağlar, hücre ile ekstrasellüler matriksin bağlanmasını ise noktasal bağlantılar ve hemidesmozom bağlantıları sağlar. Adherens bağlantılar ve noktasal bağlantılar aktin filamentleri ile ilişkili iken desmozom ve hemidesmozomlar ara filamentler ile ilişkilidir (Cheng & Mruk, 2002; Wong, Mruk, & Cheng, 2008).

Adherens bağlantılar bir hücreyi başka bir hücreye veya ekstrasellüler matrikse hücre iskeleti elemanları ile bağlayıp doku bütünlüğünü sağlayan bir ağ oluşturur. Memeli epitelinde Adherens bağlantılar, doku bütünlüğünü koruyan çeşitli hücre içi adaptör proteinleri aracılığıyla integral membran proteinlerini aktin mikrofilament ağına bağlayan yapışkan yapılardır. Testisteki adherens bağlantılarının dinamik yapısı sayesinde spermatogenezis sırasında germ hücre geçişine izin verilir. Adherens bağlantıları sinyal iletiminde de görev alırlar. Kaderin, katenin ve p120ctn çoğalma, farklılaşma ve hareket gibi olayları düzenleyen çift yönlü sinyal ileticileridir aynı zamanda trasnkripsiyonel aktivasyona da neden olabilirler. Sertoli ve germ hücreleri arasındaki adherens bağlantılar diğer epitellerde yer alan bağlantılardan morfolojik olarak farklıdır. Testise özgü modifiye adherens bağlantılar ektoplazmik özelleşmeler ve tubulobulbar komplekstir. (Cheng & Mruk, 2002; Lee & Cheng, 2005; Wong ve ark., 2008).

Ektoplazmik özelleşmeler

Ektoplazmik özelleşmeler yalnızca testiste bulunan modifiye adherens bağlantıdır. Bağlantı bölgelerinde aktin filamentleri ile ilişkidir. Ektoplazmik özelleşmeler spermiyasyonda, spermatidlerin translokasyonunda ve diğer bağlantı komplekslerinin olası stabilizasyonunda önemli rol alır. Sıçan testisinde ektoplazmik özelleşmeler ilk kez spermiyogenezin VIII. basamağında spermatitler uzamaya başladığında görülür daha sonra seminifer epitelde kaybolurlar. Bunun yanında sertoli-sertoli hücreleri arasında da ektoplazmik özelleşmeler görülür. Germ hücresi ile sertoli hücresi arasında bulunan ektoplazmik özelleşme, olgunlaşmamış spermatitlerin lümene dökülmesini engeller. Bu dönemde sertoli hücreleri ve spermatitler arasındaki ektoplazmik özelleşmelerin dezmozom benzeri bağlantıların yerini aldığı düşünülmektedir (Lee & Cheng, 2004; Wong ve ark., 2008).

Ektoplazmik özelleşmelerin biyokimyasal içerikleri tam olarak bilinmiyor. Yapılan çalışmalarda bazal ektoplazmik özelleşmeler ve apikal ektoplazmik özelleşmeler olarak 2 tip ektoplazmik özelleşme gösterilmiştir. Bazal ektoplazmik özelleşmeler, Sertoli hücreleri arasında kan-testis bariyerinde bulunurken apikal ektoplazmik özelleşmeler ise sertoli hücreleri ve uzayan spermatidler arasında bulunur. En çok çalışılan apikal ektoplazmik özelleşme proteini $\alpha 6\beta 1$ integrinlerdir. Bir diğer apikal ektoplazmik özelleşme proteini $\alpha 4\beta 1$ integrindir. $\alpha 4\beta 1$ integrin seminifer epitelde bazal ektoplazmik özelleşmede de bulunur. Nektin-afadin-ponsin kompleksi daha çok apikal ektoplazmik özelleşmelerde bulunurken, kaderin-katenin kompleksi ise bazal ektoplazmik özelleşmelerde gösterilmiştir. Ektoplazmik

özelleşmelerde β integrin, FAK (Focal Adhesion Kinase), aktin, α -aktinin, myosine 7a, fimbrine, espin, vinculin, paxilline, gelsolin, nektin, testin gibi bağlantı proteinleride bulunmaktadır (Chung, Vizcarra, & Wolgemuth, 2020; Lui, Mruk, Lee, & Cheng, 2003; Wong ve ark., 2008; Yang ve ark., 2022).

Tubulobulbar kompleks

Bir diğer testise özgü modifiye adherens bağlantısı tubulobulbar komplekstir. Sertoli hücreleri arasında sıkı bağlantı kompleksinin bulunduğu bölgede ve sertoli ile seminifer tübül lümenine salınmaya hazır haldeki elongate spermatitler arasında bulunurlar. Tubulobulbar kompleks aktinler tarafından çevrili bir çift tübül yapısındadır. Apikal tubulobulbar kompleks spermiyasyonun VII. basamağından birkaç gün öncesine kadar gözlenmezler, VIII. Basamaktan sonra ise sertoli hücre lizozomları tarafından sindirilirler. Bazal tubulobulbar komplekslerde spermiyasyonun II-V. basamaklarında oluşurlar, en çok IV-V. en az VI-VIII. basamaklarda görülürler (Upadhyay, Kumar, Ganeshan, & Balasinor, 2012; Vogl, J'nelle, & Du, 2013).

Tubulobulbar kompleksin fonksiyonunun gelişmemiş elongate spermatidlerin tübül lümenine bırakılmasını engellemek olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda spermatid sitoplazmasının yaklaşık %70'inin tubulobulbar kompleks varlığında azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle de bu yapıların spermatid sitoplazmasının ortadan kaldırılmasına yardım ettiği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmayla fazla akrozomal içeriğin tubulobulbar kompleks sayesinde azaldığı gösterilmiştir (Guttman, 2004; Lui ve ark., 2003; Wang ve ark., 2022).

Adherens Bağlantı Proteinleri

Testiste bulunan adherens bağlantı proteinlerinden en önemlileri; kaderin-katenin, nektin-afadin, testin ve adherens bağlantı sinyal molekülleridir (Cheng & Mruk, 2002).

1. Kaderin-katenin

Kaderinler hücre morfolojisini, mimarisini ve fonksiyonunu etkileyen kalsiyum bağımlı hücre adezyon molekülleri ailesine ait 115-130 kDa molekül ağırlığına sahip transmembran proteindir. Bilinen 30'dan fazla kaderin vardır (Cheng & Mruk, 2002; Mruk & Cheng, 2004). Desmozomlar adezyon bölgelerinde ara filamanları bağlarken kaderinler de aktinleri birbirine bağlar. Çoğu kaderin birkaç kısımdan oluşan bir glikoproteindir. Bu kısımlar; iki sitoplazmik kısım, bir transmembran kısım, beş kalsiyum bağlı kısımdır (Cheng & Mruk, 2002). Kaderinler klasik kaderinler ve desmozomal kaderinler olarak 2'ye ayrılır. Klasik kaderinler hücre hücre bağlantısında aktin ile bağliırken desmozomal kaderinler ise intermediyer filamentlerle bağlidir (Payan-Carreira & Santos, 2020).

Klasik kaderinler

Klasik kaderinlere epitelyal kaderinler (E-kaderin), nöral kaderinler (N-kaderin), Plasental kaderinler (P-kaderin) ve karaciğer hücre adezyon molekülü (L-cam) dâhildir. Kaderinler adherens bağlantı bölgelerinde intrasellüler terminal karboksil (COOH-terminal) grubu ile beta (β) ve gama (γ) kateninler ile bağlantı kurarlar ve bu şekilde kaderin-katenin kompleksini oluştururlar. Bu kompleks fonksiyonel hücre adeziv birimidir. İki kaderin ekstrasellüler terminal amino grubu (NH₂-terminal) ile homotipik olarak komşu hücre iletişimde bulunabilirler. Kaderin ve katenin

etkileşimi için Ca^{+2} gereklidir ve GTPaz aktivitesi ile düzenlenirler. Kalsiyum eksikliğinde kaderinler inaktive olup proteolize karşı açıktır (Brasch ve ark., 2011; Cheng & Mruk, 2002; Gumbiner, 2016).

Desmozomal Kaderinler

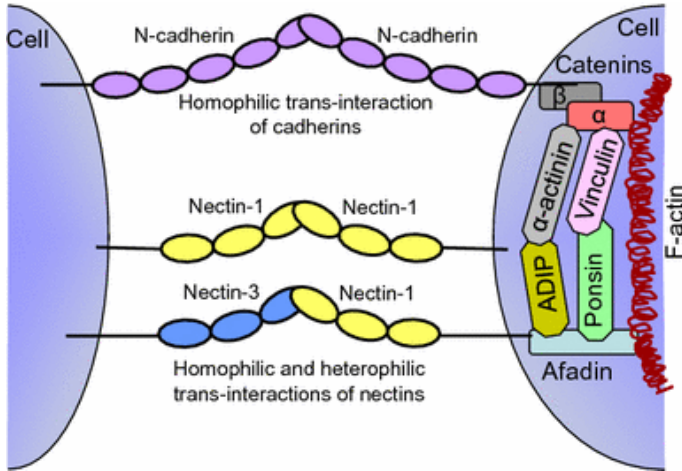
Majör desmozomal kaderinler desmozomlar olarak isimlendirilen hücre-hücre ara filamente dayanan, adherens bağlantılarda hücre adezyonuna katılan desmogleinler ve desmogleinlerdir. Klasik kaderinlere benzer şekilde, desmozomal kaderinler, varsayımsal kalsiyum bağlama bölgeleri içeren beş homolog ekstraselüler bölgeye, tek bir transmembran bölgeye ve bir karboksi-terminal sitoplazmik kuyruğa sahiptir. Bilinen altı desmoglein (yani 1a, 1b, 2a, 2b, 3a ve 3b) ve üç desmoglein (yani 1, 2 ve 3) bulunur. Diğer desmozomal proteinler desmoplaktin 1 ve 2'dir. En büyük desmozomal kaderinler desmoglein 2 ve desmoglein 2'dir ; bunlar basit epitel, miyokard ve birçok hücre kültürü dâhil olmak üzere tüm desmozom içeren dokularda ortak olan temel desmozomal kaderinlerdir. Buna karşılık, epidermal izoformlar desmoglein 1 ve 3 ile desmoglein 1 ve 3, çoğunlukla çok katlı yassı epitellerle sınırlıdır. Kaderinler sitoplazmik kısımlarından kateninler ile bağlıdır. Alfa katenin, beta katenin, gama katenin ve p120 katenin olarak isimlendirilen 4 tip katenin bulunur. Beta ve gama kateninler kaderinlerin sitoplazmik kısmıyla bağlantılıdır. Alfa katenin ise alfa-aktinin, vinculin, ZO-1 gibi aktin bağlayıcı proteinlerle ya da direk aktinin kendisi ile aktin hücre iskeletine kaderini bağlar. Alfa-katenin sırasıyla kaderinle bağlı olan beta ya da gama-katenin ile bağlanır. Bu şekilde kaderin-katenin kompleksini hücre iskeletine bağlar. Vinculin ile ilişkili alfa-

katenin spektrin ile de ilişkilidir. Bir diğer katenin p120 katenindir. p120 katenin kaderinlerle bağlantılı SRC substrat olduğu kabul edilmektedir, fakat alfa katenin ile ilişkili değildirler. Yapılan birkaç çalışmada E-kaderin ile p120 katenin arasındaki bağlantı adherens bağlantısının formasyonu için gerekli olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak p120'nin fosforilasyon durumu da bağlantıyı etkileyebiliyor. Genelde fosforilasyondaki azalma daha sıkı hücre bağlantısına neden olurken fosforilasyondaki artış da bağlantının daha gevşek olmasına neden olur (Buxton ve ark., 1993; Cheng & Mruk, 2002; Koch, Goldschmidt, Zimbelmann, Troyanovsky, & Franke, 1992; Mruk & Cheng, 2004; Wheeler ve ark., 1991; Whittock & Bower, 2003).

2. Nectin-Afadin

Nectin'ler Ca^{+2} bağımsız immunoglobulin benzeri hücre adezyon molekülüdür. Nectin başta poliovirüs reseptör ilişkili protein olarak bilinirdi fakat daha sonra ismi nektin olarak değiştirilmiştir. Nektin-1, nektin-2, nektin-3, ve nektin-4 olmak üzere dört üyeden oluşan bir ailedir. Nektinler üç Ig-benzeri alan içerir. Bunlar; bir ekstrasellüler bölge, tek bir transmembran bölge ve son bir sitoplazmik bölgedir. Nektin'ler kaderin'den bağımsız ya da kaderin işbirliği ile hareket ederek çeşitli hücre-hücre bağlantılarının oluşumuna katkıda bulunurlar ve homofilik ve heterofilik trans-etkileşimleri ile hücre-hücre adezyonu sağlarlar. Hücre-hücre yapışmasında heterofilik trans-dimer formunun, homofilik trans-dimer formundan daha güçlü olduğu belirlenmiştir. Heterofilik etkileşimler nektin-2-nektin-3, nektin-1-nektin-3, nektin-1-nektin-4 arasında gerçekleşir. Nektin-1, nektin-2 ve nektin-3 fibroblastlar, epitelial hücreler ve nöronları içeren çeşitli hücre

tiplerinde eksprese edilmektedir. Nektin-4 ise başlıca plasentada eksprese edilmektedir. Yapılan çalışmalarla testiste nektin-1 ve nektin-4 zayıf eksprese olduğu, nektin-2'nin orta dereceli eksprese olduğu ve nektin-3'ün ise yoğun şekilde eksprese olduğu gösterilmiştir. Spesifik olarak nektin-2 sertoli, germ ve leydig hücrelerinde eksprese olurken nektin-3'ün ekspresyonu sertoli hücresi ile sınırlıdır. Nektinin sitoplazmik bölgesine afadin, aktin bağlar. Nektin ile aktinin bağlanması afadin aracılığı ile gerçekleşir. Afadinin I-afadin ve S-afadin olarak 2 formu vardır. I-afadinin ekspresyon yaygın iken S-afadin sadece nöral dokularda bulunur. Ponsin de vinkulin'e I-afadin bağlayıcı bir proteindir ve vinkulin vasıtası ile nektin-afadin kompleksinin kaderin-katenin kompleksine bağlanmasını sağlar (Şekil 2) (Akkuş & Sönmez; Cheng & Mruk, 2002; Ikeda ve ark., 1999; Kurita, Ogita, & Takai, 2011; Samanta & Almo, 2015; Takai & Nakanishi, 2003).



Şekil2:Hücre-hücre bağlantısı bölgesinde nektinler ve kaderinlerin etkileşimi. Hem nektin-afadin hem de kaderin-katenin

sistemleri birlikte çalışır ve F-aktin ile etkileşime girer (Samanta & Almo, 2015).

3. Testin

Testin ilk olarak sertoli hücrelerinin bulunduğu kültür ortamında tespit edilmiş daha sonra saflaştırılmış adezyon bağlantısı ile ilişkili bir proteindir. Testinin iki moleküler çeşiti vardır bunlar; testin I ve testin II dir. Testin-I 37 kDa ağırlığında glikoprotein iken testin-II ise 40 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Testin testesterona duyarlı sertoli hücre salgı glikoproteini olduğu için salgılandıktan sonra hemen sertoli germ hücresi adezyon bağlantılarında sertoli hücre yüzeyine yerleşir. Testinin yapılan çalışmalar sertoli hücre yüzeyine reseptör benzeri bir proteinle bağlandığını göstermiştir. Bu bağlanma özellikle ektoplazmik özelleşmelerin bulunduğu bölgede gerçekleşir. Seminifer epitelde testin sadece sertoli hücreleri tarafından sentezlenir. Yapılan çalışmalarda sıçan testisinden izole edilen germ hücrelerinin testini salgılamadığı gösterilmiştir. Testin sertoli hücre membranı ile ilişkilirken sitoplazmadaki varlığı neredeyse tespit edilemeyecek düzeydedir. Ayrıca epididimiste, rete testiste ve seminifer tübül sıvısında bulunmaz. Ektoplazmik özelleşmeler ve tubulobulbar kompleksler gibi testinde sertoli germ hücresi adezyon bağlantılarında bulunur spermiyasyondan hemen önce yüksek düzeyde eksprese edilir. Bu şekilde ektoplazmik özelleşmeler bölgesinde spermiyasyondan hemen önce geçici fakat şiddetli birikimi bunun adezyon bağlantısı dinamiklerinde sinyalizasyon görevi olduğunu düşündürmektedir (Ciaputa ve ark., 2023; Popiel, Kobierzycki, & Dziğciel, 2019; Zong, Bardin, Phillips, & Cheng, 1992; Zong ve ark., 1994).

4. Vezatin-miyosin VII

Vezatin-miyosin VII kompleksi aktin bağlayan hücre adezyon molekülüdür. Vezatin bir transmembran proteindir. Aktin ile myosin VIIA'yı veya kaderin-katenin kompleksini bağlar. Vezatinin 3 kısmı vardır bunlar; bir kısa ekstrasellüler kısım, bir transmembran kısım ve bir uzun intrasellüler kısım. Uzun intrasellüler kısım myosin VIIA'ya bağlanan kısımdır. Miyosin VIIA 250 kDa moleküler ağırlığında böbrek beyin testis gibi çeşitli organlarda bulunan motor proteindir. Testiste ekspresyonu fazladır ve sertoli-germ hücre ektoplazmik özelleşmeleri ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada vezatinin testiste ifade edildiği, ancak beklendiği gibi Sertoli hücrelerindeki ektoplazmik özelleşmede ifade edilmediği bildiriliyor. Aksine, vezatin yalnızca haploid germ hücrelerinin akrozomunda bulunduğu, ışık ve elektron mikroskobu uygulanan immünohistokimya analizleriyle ortaya konulmuştur. Olgun spermde, vezatinin hem akrozomda hem de dış akrozomal membranda olduğu gösterilmektedir (Cheng & Mruk, 2002; Hyenne ve ark., 2007; Kussel-Andermann ve ark., 2000; Kussel-Andermann ve ark., 2000).

Seminifer tübülde yer alan noktasal bağlantılar

Noktasal bağlantılar hücre ve ekstrasellüler matriksi birbirine bağlayan aktin temelli hücre bağlantı kompleksidir. Neredeyse bütün epitel türlerinde bulunurlar ve oldukça dinamik yapıya sahiptirler. Noktasal bağlantılar fibroblast ve makrofajlarda olduğu gibi hücre hareketinde ve sinyal iletiminde görev alırlar. Transmembran proteinlerinin büyük kısmını α integrinler ve β integrinler oluşturur. Bunun dışında vinculin, talin ve pavinin proteinlerini de içerir. Farklı

epitellerde noktasal bağlantı bölgesinde tespit edilmiş proteinlerin seminifer tübül epitelinde ektoplazmik özelleşme bölgesinde yer aldığı belirlenmiştir. Bu durum bu proteinlerin ektoplazmik özelleşmelerin yapıştırıcı fonksiyonlarına katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür (Burridge, Molony, & Kelly, 1987; Burridge ve ark., 1990; Cheng & Mruk, 2002).

Desmozomlar

Desmozomlar bağlantı bölgelerinde ara filamanları kullanan hücre-hücre adezyon bağlantılarıdır. Doku bütünlüğünün sürdürülmesinde görevlidir. Desmogleinler ve desmoplaktinler olarak iki bölgeden oluşurlar. Sitoplazmik plaklara ara filamanlar tutunur ve düzenli bir ağ oluştururlar. Yapılan birçok çalışmada desmozomların testisteki varlığı kabul edilmiş fakat biyokimyasal yapısı tam olarak anlaşılmamıştır. Bunun yanı sıra yapılan farklı bazı çalışmalarda ise seminifer tübül epitelinin desmozomlar, desmozom benzeri bağlantılar veya desmozoma özgü herhangi bir işaretleyici molekül içermediğini ve tübüllerin ve kanalların yapışma bağlantılarının temelde farklı olduğunu bildirilmiştir (Cheng & Mruk, 2002; Domke ve ark., 2014; Mruk & Cheng, 2004).

Hemidesmozomlar

Testiste seminifer tübüllerin etrafında bazal membran yapısı bulunmaktadır. Memeli testislerindeki bazal membran çoğunlukla tip IV kollajen, laminin, entaktin ve heparan sülfat proteoglikanlarından oluşur. Bu bazal membran seminifer tübül epitelinde bulunan sertoli hücrelerini ve germ hücrelerini destekler. Hemidesmozomlar desmozomlardan farklı olarak bazal lamina ile sertoli hücresinin bazal kısmı arasında bulunur. Hemidesmozomlar

ara filamentlere bağlanır. Hücre-matris ara yüzünde ara filament tabanlı hemidesmozom, integrinler ile lamininler veya kolajenler arasında kurulan bağlantı yoluyla hücreler ve ekstraselüler matriks arasında yapışma sağlar. Testisteki bileşimi ve işlevi tam olarak bilinmemektedir. Hemidesmozomların yapısında $\beta 1$ -integrin ve $\alpha 2$ -laminin bulunduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışma ile sertoli hücre epitelinde $\beta 1$ -integrin'in baskılanmasının yalnızca hemidesmozom işlevini bozmakla kalmadığı tight junction bariyer işlevinin bozulmasına da yol açtığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar hemidesmozomdaki $\beta 1$ -integrin fonksiyonunun bozulmasının tight junctionların bariyer fonksiyonunu etkileyeceğini ve kan-testis bariyeri ile hemidesmozomdaki bağlantılar arasında fizyolojik bir bağlantının bulunduğunu göstermektedir. (Cheng & Mruk, 2009; Cheng ve ark., 2011; Yan, Mruk, Wong, Lee, & Cheng, 2008).

Sonuç

Erkeklerde germ hücrelerinin çoğalıp olgunlaşıp salınması testislerde seminifer tübüllerde gerçekleşmektedir. Seminifer tübül duvarını oluşturan germ hücreleri arasında bazale oturmuş halde sertoli hücreleride bulunmaktadır. Bu hücreler çeşitli bağlantı kompleksleri ile iletişim içindedir. Bu bağlantılardan olan adeziv bağlantılar hücrelerin birbirleriyle veya ekstrasellüler matriks ile adezyonunu sağlarlar. Bu bağlantıların yapısal özelliklerinin belirlenmesi yapılacak olan çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

Akkuş, D., & Sönmez, M. F. (2012). Hücre Adezyon Molekülü: Nektin. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21(3), 205-211.

Brasch, J., Harrison, O. J., Ahlsen, G., Carnally, S. M., Henderson, R. M., Honig, B., & Shapiro, L. (2011). Structure and binding mechanism of vascular endothelial cadherin: a divergent classical cadherin. *Journal of molecular biology*, 408(1), 57-73.

Burridge, K., Molony, L., & Kelly, T. (1987). Adhesion plaques: sites of transmembrane interaction between the extracellular matrix and the actin cytoskeleton. *Journal of cell science*, 1987(Supplement_8), 211-219.

Burridge, K., Nuckolls, G., Otey, C., Pavalko, F., Simon, K., & Turner, C. (1990). Actin—membrane interaction in focal adhesions. *Cell Differentiation and Development*, 32(3), 337-342.

Buxton, R., Cowin, P., Franke, W., Garrod, D., Green, K., King, I., . . . Stanley, J. (1993). Nomenclature of the desmosomal cadherins. *The Journal of cell biology*, 121(3), 481-483.

Cheng, C. Y., & Mruk, D. D. (2002). Cell junction dynamics in the testis: Sertoli-germ cell interactions and male contraceptive development. *Physiological reviews*, 82(4), 825-874.

Cheng, C. Y., & Mruk, D. D. (2009). An intracellular trafficking pathway in the seminiferous epithelium regulating spermatogenesis: a biochemical and molecular perspective. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 44(5), 245-263.

Cheng, C. Y., Wong, E. W., Lie, P. P., Li, M. W., Mruk, D. D., Yan, H. H., . . . Lui, W.-y. (2011). Regulation of blood-testis

barrier dynamics by desmosome, gap junction, hemidesmosome and polarity proteins: An unexpected turn of events. *Spermatogenesis*, 1(2), 105-115.

Chung, S. S., Vizcarra, N., & Wolgemuth, D. J. (2020). Filamentous actin disorganization and absence of apical ectoplasmic specialization disassembly during spermiation upon interference with retinoid signaling. *Biology of Reproduction*, 103(2), 378-389.

Ciapura, R., Nowak, M., Dzimira, S., Brambilla, E., Kandefer-Gola, M., Tomaszek, A., . . . Grieco, V. (2023). Study on the expression of testin in the testes of dogs. *Journal of Veterinary Research*.

Domke, L. M., Rickelt, S., Dörflinger, Y., Kuhn, C., Winter-Simanowski, S., Zimbelmann, R., . . . Franke, W. W. (2014). The cell-cell junctions of mammalian testes: I. The adhering junctions of the seminiferous epithelium represent special differentiation structures. *Cell and tissue research*, 357, 645-665.

Ergün, L. (2008). Erkek genital sistem. *Özer A. Ankara: Nobel Yayın*, 251-268.

Fijak, M., & Meinhardt, A. (2006). The testis in immune privilege. *Immunological reviews*, 213(1), 66-81.

Gumbiner, B. M. (2016). Classical cadherins. *The Cadherin Superfamily: Key Regulators of Animal Development and Physiology*, 41-69.

Guttman, J. A. (2004). Evidence That Tubulobulbar Complexes in the Seminiferous Epithelium Are Involved with

Internalization of Adhesion Junctions. *Biology of Reproduction*, 71(2), 548-559. doi:10.1095/biolreprod.104.028803

Houda, A., Nyaz, S., Sobhy, B. M., Bosilah, A. H., Romeo, M., Michael, J. P., & Eid, H. M. (2021). Seminiferous tubules and spermatogenesis. *Male Reproductive Anatomy*.

Hyenne, V., Harf, J. C., Latz, M., Maro, B., Wolfrum, U., & Simmler, M.-C. (2007). Vezatin, a ubiquitous protein of adherens cell–cell junctions, is exclusively expressed in germ cells in mouse testis. *Reproduction*, 133(3), 563-574.

Ikedo, W., Nakanishi, H., Miyoshi, J., Mandai, K., Ishizaki, H., Tanaka, M., . . . Yoshida, H. (1999). Afadin A Key Molecule Essential for Structural Organization of Cell–Cell Junctions of Polarized Epithelia during Embryogenesis. *The Journal of cell biology*, 146(5), 1117-1132.

Inagaki, M., Irie, K., Ishizaki, H., Tanaka-Okamoto, M., Miyoshi, J., & Takai, Y. (2006). Role of cell adhesion molecule nectin-3 in spermatid development. *Genes to cells*, 11(9).

Koch, P. J., Goldschmidt, M. D., Zimbelmann, R., Troyanovsky, R., & Franke, W. W. (1992). Complexity and expression patterns of the desmosomal cadherins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(1), 353-357.

Kurita, S., Ogita, H., & Takai, Y. (2011). Cooperative role of nectin-nectin and nectin-afadin interactions in formation of nectin-based cell-cell adhesion. *Journal of Biological Chemistry*, 286(42), 36297-36303.

Kussel-Andermann, P., El-Amraoui, A., Safieddine, S., Hardelin, J.-P., Nouaille, S., Camonis, J., & Petit, C. (2000). Unconventional myosin VIIA is a novel A-kinase-anchoring protein. *Journal of Biological Chemistry*, 275(38), 29654-29659.

Küssel-Andermann, P., El-Amraoui, A., Safieddine, S., Nouaille, S., Perfettini, I., Lecuit, M., . . . Petit, C. (2000). Vezatin, a novel transmembrane protein, bridges myosin VIIA to the cadherin–catenins complex. *The EMBO journal*.

Lee, N. P., & Cheng, C. Y. (2004). Ectoplasmic specialization, a testis-specific cell–cell actin-based adherens junction type: is this a potential target for male contraceptive development? *Human reproduction update*, 10(4), 349-369.

Lee, N. P., & Cheng, C. Y. (2005). Protein kinases and adherens junction dynamics in the seminiferous epithelium of the rat testis. *Journal of cellular physiology*, 202(2), 344-360.

Lui, W. Y., Mruk, D. D., Lee, W. M., & Cheng, C. Y. (2003). Adherens junction dynamics in the testis and spermatogenesis. *Journal of andrology*, 24(1), 1-14.

Mruk, D. D., & Cheng, C. Y. (2004). Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Endocrine reviews*, 25(5), 747-806.

Parvinen, M. (1982). Regulation of the seminiferous epithelium. *Endocrine reviews*, 3(4), 404-417.

Payan-Carreira, R., & Santos, D. (2020). Cadherin-Mediated Cell Adhesion within the Seminiferous Tubules.

Popiel, A., Kobierzycki, C., & Dziğgiel, P. (2019). The role of testin in human cancers. *Pathology & Oncology Research*, 25(4), 1279-1284.

Samanta, D., & Almo, S. C. (2015). Nectin family of cell-adhesion molecules: structural and molecular aspects of function and specificity. *Cellular and molecular life sciences*, 72, 645-658.

Sertoli, E. (2018). The structure of seminiferous tubules and the development of [spermatids] in rats. *Biology of Reproduction*, 99(3), 482-503.

Takai, Y., & Nakanishi, H. (2003). Nectin and afadin: novel organizers of intercellular junctions. *Journal of cell science*, 116(1), 17-27.

Upadhyay, R. D., Kumar, A. V., Ganeshan, M., & Balasinor, N. H. (2012). Tubulobulbar complex: cytoskeletal remodeling to release spermatozoa. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10, 1-8.

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

Vogl, A. W., J'nelle, S. Y., & Du, M. (2013). New insights into roles of tubulobulbar complexes in sperm release and turnover of blood-testis barrier. *International review of cell and molecular biology*, 303, 319-355.

Wang, L., Zhang, R., Wu, B., Yu, Y., Li, W., Li, S., & Liu, C. (2022). Autophagy mediated tubulobulbar complex components degradation is required for spermiation. *Fundamental Research*.

Wheeler, G., Parker, A., Thomas, C., Ataliotis, P., Poynter, D., Arnemann, J., . . . Rees, D. (1991). Desmosomal glycoprotein DGI, a component of intercellular desmosome junctions, is related to the cadherin family of cell adhesion molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(11), 4796-4800.

Whittock, N. V., & Bower, C. (2003). Genetic evidence for a novel human desmosomal cadherin, desmoglein 4. *Journal of investigative dermatology*, 120(4), 523-530.

Wong, E. W., Mruk, D. D., & Cheng, C. Y. (2008). Biology and regulation of ectoplasmic specialization, an atypical adherens junction type, in the testis. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1778(3), 692-708.

Yan, H. H., Mruk, D. D., Wong, E. W., Lee, W. M., & Cheng, C. Y. (2008). An autocrine axis in the testis that coordinates spermiation and blood–testis barrier restructuring during spermatogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(26), 8950-8955.

Yang, Y., Yao, M., Zeng, J., Zheng, D., Li, Q., Ni, Y., & Xiao, X. (2022). FYN regulates cell adhesion at the blood-testis barrier and the apical ectoplasmic specialization via its effect on Arp3 in the mouse testis. *Frontiers in Immunology*, 13, 915274.

Zong, S., Bardin, C., Phillips, D., & Cheng, C. (1992). Testins are localized to the junctional complexes of rat Sertoli and epididymal cells. *Biology of Reproduction*, 47(4), 568-572.

Zong, S., Zhu, L., Grima, J., Aravindan, G., Bardin, C., & Cheng, C. (1994). Cyclic and postnatal developmental changes of

testin in the rat seminiferous epithelium—an immunohistochemical study. *Biology of Reproduction*, 51(5), 843-851.

BÖLÜM VII

Epitel Doku Histolojisi

Seçil Nazife PARLAK¹

Giriş

Epitel doku, vücudumuzun dış ve iç yüzeyini örten doku türüdür (Ross & Pawlina, 2006). Arayüz görevi gören epitel dokuda şekil ve görev bakımından birbirine benzer hücreler sık bir şekilde paketlenmiştir. Hücreler bir arada bağlantı birimleri ve yapışma molekülleri ile tutulurlar. Epitel dokuya ait hücrelerin şekilleri polihedraldir. Epitel doku hücrelerine özgü olan bu yapı diğer dokularda görülmez. Hücrelerin arasında çok az ekstraselüler matrix vardır (Alters, 2000) ve bu matrix interselüler substans olarak da isimlendirilir. Ekstraselüler matrix; liflerden (kolajen, elastik, retiküler lifler) ve temel madde (ground substance) den oluşur (Aiyelabegan & Sadroddiny, 2017).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Ağrı/Türkiye, Orcid : 0000-0001-9577-986X, E-mail: seeparlak@gmail.com

Epitel doku, embriyolojik dönemde ektoderm, mezoderm ve endoderm tabakaları olan her üç ana germ yaprağından köken alır. Ektoderm tabakasından deri, meme bezleri, dişler, tırnaklar, saç, ağız içi epiteli gibi dokular gelişir. Endoderm tabakasından, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem epiteli, tiroid bezi ve karaciğer epiteli gibi dokular gelişir. Mezoderm tabakasından ise gonadlar, ürogenital sistem ve kardiyovasküler sistem epiteli (endotel) gibi dokular gelişir (Mitchell & Sharma, 2012).

Epitel dokusu tüm vücut yüzeyini ve boşluklarını (eklem kıkırdakları ve boşlukları hariç) örter. Deri, yemek borusu, anüs vb. organların üzerini örterek altında yatan dokuları zararlı maddelere, iritanlara, sürtünmelere ve temasa karşı korur (Alters, 2000). Örneğin vücudumuzun dış kısmı çok katlı keratinize yassı epitel ile kaplıdır. Epidermis olarak isimlendirilen bu epitel dokusu koruyucu bir bariyer oluşturur. Epitel dokusu fiziksel ve kimyasal bir engel oluşturur (Guillot & Lecuit, 2013). Epitel doku organizmanın dış ve iç ortamının ayıran bir bariyer oluşturur. Oluşan bu bariyer seçici geçirgen özelliktedir. Epitel dokusu, besinlerin, suyun ve iyonların emilimini sağlar. Epitel dokusu, dokular arasında besin maddelerinin ve iyonların değişimini kolaylaştırır. Solunum sistemindeki gazlar için kanal görevi görür. Solunum sisteminde dış ortam ile iç ortam arasında O^2 - CO^2 gazı alışverişini, solunum ile içeri alınan havanın nemlendirilmesi ve filtre edilmesini sağlar (Rackley & Stripp, 2012). Böbrek epiteli kanın filtrelenmesini sağlar. Mide kriptte epitelinde alınan yiyecek ve içeceklerin sindirilmesi için asit salgılayan hücreler varken yüzey epitelinde epitelin korunması için mukus salgılayan hücreler vardır. Karaciğer

epiteli protein sentezi, lipit ve alkol metabolizması vb. çok önemli roller üstlenir. Hipofiz bezinin ön kısmı, tiroid bezi ve paratiroid bezi gibi endokrin organların ana komponentini epitel hücreleri oluştururlar (Gartner, 2020). Ter, gözyaşı, tükürük, süt, vb. ya da pankreas enzimleri vb. salgıları üreten ekzokrin salgı bezlerinin de ana komponentini epitel hücreleri oluştururlar. Epitel dokusu ayrıca bağışıklıkta rol oynar ve özel duyuşal işlevleri görür (Kierszenbaum & Tres, 2015).

Bazal membran epitel dokularının altında olan aselüler (hücreşiz) bir yapıdır. Bu yapı bağ doku ve epitel hücrelerinin salgıladığı extraselüler matrikslerden oluşur. Epitel dokusu ile bağ dokuyu birbirine bağlayan bir yapıştırıcı gibi görev yapar. Epitel dokusu hücreleri bazal membran sayesinde altındaki bağdokuya sıkıca bağlıdır.

Bazal membran, ışık mikroskopik görüntülemelerde epitel dokusunun altında çizgi şeklinde izlenen aselüler bir yapıdır (Merker, 1994). PAS (+) boyama ile ışık mikroskopik görüntülemelerde kolaylıkla ayırt edilir. Bu yapı epitel dokunun bağ dokuya dokuyu sabitletmesini sağlar. Ayrıca bağ dokusundaki damarlardan metabolit, molekül ve iyon değişimine aracılık eder. Elektron mikroskopik düzeyde bazal membranın bazal lamina ve retiküler laminadan olmak üzere iki yapıdan oluştuğı görölmüşdür (Mutgan, Jandl, & Kwapiszewska, 2020). Bazal lamina epitel hücrelerinin salgıladığı ekstraselüler matrixtir. Tüm epitel hücreleri alttaki bağ dokusuna kendi oluşturdıkları bazal lamina aracılığı ile bağlanırlar. Retiküler lamina ise bağ doku hücrelerinin salgıladığı extraselüler matrixdir. Bazal lamina kendi içinde lamina lucida ve lamina densa yapılarından oluşur. Lamina lucida epitel

hücrelerinin lamininlere integrinlerle bağlandığı ve elektron mikroskopta açık görülen alandır. Lamina densa ise elektron mikroskopta koyu görünen alandır. Lamina densanın içerisinde tip IV kollajenler bulunur. Lamina retikularis ise bağdokuda fibrositlerin ürettiği retiküler liflerin ve retiküler liflerin arasından geçerek lamine densaya bağlantı yapan tip VII demirleyici liflerin bulunduğu yapıdır (Merker, 1994). Sadece iki bazal laminanın birleşmesi ile oluşan bazal mebranlar da vardır ve normal bazal laminaya göre bir tık kalın olurlar (Vracko, 1974). Bu şekilde oluşmuş bazal membran yapıları akciğer ve böbrek dokularında izlenir. Akciğer dokularının alveollerinde tip 1 pnömositlerin ve kılcal damarların endotellerinin bazal laminalarının kaynaşmasıyla, böbrek dokularının glomerüllerinde ise podositlerin bazal laminalarının ve kılcal damarların bazal laminalarının kaynaşmasıyla oluşan bazal membranlar izlenir (Vracko, 1974).

Bazal membranın üzerindeki epitel hücreleri yüksek mitotik özelliğe sahiplerdir (Kierszenbaum & Tres, 2015). Bu özellik epitel dokusunun kendini yenileyici bir karakteri olduğunu gösterir. Bununla birlikte epitel hücrelerinin ömrü sınırlıdır. Epitel dokusunu sınırlı ömrü ve hızlı yenilenmesi arasında bir denge vardır. Düzenli ve kontrollü giden bu dengede epitel hücreleri vakti geldiğinde programlanmış bir hücre ölümüne (apoptoza) girerler. Ölen hücrenin yeri yetişkin kök hücrelerden gelişen yeni bir hücre ile doldurulur. Yetişkin kök hücreler dokularda belirli nişlerde bulunurlar. Bu yerler dokudan dokuya farklılık gösterir. Örneğin çok katlı yassı epitelde bazal membran hemen üzerindeki bazal katmanı proliferatif olan tek katmandır. Çok katlı yassı epitel

dokularında tepedeki hücreler bir taraftan apoptoza uğrayarak ve dökülerek uzaklaşan epitel katmanını oluşturur. Diğer taraftan bazal kısımda bulunan hücrelerin mitotik aktivitesi ile yeni hücreler oluşur. (Slack, 2000). Midede yetişkin kök hücreleri mide kript epitelinin boyun bölgesinde bulunur. Bronşların ve bronşiollerin epitelinde Clara hücreleri kök hücre görevini yapar. Epitel hücreleri sürekli tahrişe maruz kalırsa yüksek mitotik aktivite gelişir. Bu duruma bağlı epitel hücrelerde apoptoz ve yenilenme oranındaki denge bozulur ve epitelial kanserler ortaya çıkar (Eisenhoffer & Rosenblatt, 2013). Bazal membranın yüksek mitotik özellikteki bazal hücrelerin çoğalarak bağ doku içine geçmesini engellemektir. Bazal membranın bu fonksiyonu bozulduğunda da kanser ortaya çıkar (Chen, You, Jiang, & Wang, 2017). Kanserlerin genelde köken aldığı doku türü yüksek mitotik özelliğinden dolayı epitel dokusudur.

Epitel dokusu karakteristik başka bir özelliği avasküler olmasıdır yani damarsızdır. Metabolit ihtiyacını ve O² ihtiyacını bazal membran aracılığı ile bağ dokudaki damarlardan difüzyon yolu sağlarlar (Chruścik, Kauter, Windus, Whiteside, & Freeman, 2022). Epitel dokusu beslenme, yenilenme, onarım, madde değişimi, bağışıklık fonksiyonları vb. açısından bağ dokusuna muhtaçtır. Kan kaynağına bağımlı olmaları nedeniyle epitel dokuya kan akışı bozulursa apoptoza veya nekroz gelişebilir ve patolojik değişiklikler oluşabilir (Becker et al., 2010) .

Tüm epitel hücreleri bir bazal membran veya bazal lamina üzerinde bulunurlar. Epitel hücrelerinin apikal, lateral ve bazal olmak üzere üç kutbu vardır. Hücrelerin dışa lümene bakan serbest yüzleri (hücrelerin tepe kısımları) apikal yüzeyleridir. Hücrelerinin

birbirine bitişik olan komşu yüzeyleri lateral yüzeyleridir. Bazal membrana bakan yüzleri ise hücrelerin bazal yüzeyleridir (McCaffrey & Macara, 2011). Bazı epitel hücrelerinde, hücrelerin apikal yüzeyleri fonksiyonlarına göre özelleşmişlerdir. Apikal yüzey özelleşmeleri diye tanımlanan bu özelleşmeler; mikrovillus (çoğulu mikrovilli), silyum (çoğulu silya), sterosilya ve keratinizasyon olarak isimlendirilirler (Satir, 1977).

Mikrovilluslar, epitel hücrelerin apikal yüzeyinden uzanan parmaksı çıkıntılardır. İçlerinde aktin filamentleri bulunur ve hareketsizlerdir (Sauvanet, Wayt, Pelaseyed, & Bretscher, 2015). Aktin filamentleri sitoplazmada yine aktin filamentlerinden oluşan terminal ağa tutunurlar. Bu filamentler plazma membranına miyozin 1 ve kalmodulin, birbirlerine fimbrin ve villin, terminal webe ise miyozin 2 ve fodrin molekülleri ile bağlanırlar. Mikrovilluslar hareketsizlerdir kısmına bir parantez açmak lazım çünkü bu yapıların içerisinde aktinlerin dışında miyozinlerde olduğu için aktin miyozin etkileşimi ile sınırlı seviyede kasılma gevşeme hareketleri yaparlar. Süreklilik arz eden bu durum hücrelerin daha çok sıvıyla temasını ve emilim fonksiyonlarının artırılmasını sağlar. Ancak kinosilya ile kıyaslanınca mikrovilli ve sterosilya yapıları hareketsiz olarak nitelendirilirler. Mikrovillusların üzerinde karbonhidrattan zengin glikokaliks vardır ve glikokaliks yapısı PAS (+) boyanmasını sağlar (Ensari & Marsh, 2018). Histoloji kesitlerde, ışık mikroskopik görüntülerinden dolayı, mikrovilluslara çizgili kenar ya da fırça kenar benzetmeleri yapılır. Mikrovillus yapıları emilimin olduğu bağırsakların epitellerinde ve böbreklerin proksimal tübüllerinde izlenirler.

Silyum, tüy benzeri apikal yüzey özelleşmesidir. Mikrovilluslardan daha uzun ve kalın apikal sitoplazmik uzantılardır. Silyumlarda aksonem denilen 9+2 şeklinde formülize edilen mikrotübül yapıları bulunur (Eley, Yates, & Goodship, 2005). Aksonemler merkezde iki tam dairesel, dışarıda ise halka oluşturacak şekilde dokuz çift biri tam, diğeri tam olana bitişik yarım daire şeklinde mikrotübüllerden oluşurlar. Mikrotübüller α ve β tübülünler olarak isimlendirilen protein yapıları ihtiva ederler. Aksonemlerdeki 9 çiftli yapı birbirlerine iç kolda dynein dış kolda nexin denilen proteinler ile bağlanmaktadır. Bazal cisimcikler aksonemlerin tutunduğu sentriyoller ile aynı yapıyı sergileyen 9 adet üçlü mikrotübüllerden oluşan yapılardır (Marshall, 2008). Bazal cisimciklerin merkezinde aksonemlerdeki gibi ikili dairesel mikrotübül yapıları yoktur. Bir aksonem sadece bir bazal cisimciğe tutunur. Aksonem yapısındaki dynein proteinleri ATPazları kullanarak ve mikrotübüller arasında geçici köprüler kurarak silyumların hareketinin başlamasında ve bitmesinde etkin rol oynarlar (Takeda & Narita, 2012). Silyumların hareketini aksonemler ve bazal cisimcikler birlikte sağlarlar. Silyumların hareketi ile aşağıdan yukarıya doğru trake ve bronş gibi yapılardan ağız boşluğuna solunum yollarından içeri giren ve goblet hücrelerinin salgıladığı mukus salgısına yapışan toz vb. partiküller mukusla birlikte iletilirler. Tuba uterinada ve uterusun epitelinin bir kısmında bulunan silyumlar ise yumurtaların ve embriyonun istenen hedef bölgeye varmasını sağlarlar (Hunter, 2012).

Sterosilya oldukça uzun ve bazen dallanan sitoplazmik apikal uzantılardır. İçlerinde aktin filamentleri bulunur ve hareketsizlerdir (Manor & Kachar, 2008). Emilim yüzey alanını artırırılar. Erkek

üreme organlarında duktus epididimiste ve duktus deferensin proksimal parçasında bulunurlar. İç kulakta ise cochleanın duyusal hücrelerinde duyu reseptörü olarak fonksiyonları vardır (GACEK, 1987).

Keratinizasyon, derinin çok katlı yassı epitelinde ve oral mukozanın bir kısmında görülen dokunun apikal yüzey farklılaşmasıdır. Çok katlı yassı epitel dokularında üst tabakalara doğru hücrelerin boyut olarak daha küçüldüğü yassılaştığı gözlenir. Derinin çok katlı yassı epitelinin bazal tarafında prizmatik hücreler bulunur. Ortalara doğru bu hücrelerin boyları kısalarak kübik ve poligonal hücrelere değişirler. Tepelere doğru ise hücrelerin yassı epitel hücrelerine dönüştüğü görülür. Bu şekilde değişim göstermelerinin bir nedeni ise bağdokudan uzaklaştıkça hücrelere ulaşan besin ve O_2 'nin azalmasıdır. En üst tepelere doğru ilerleyen hücrelerin ise içi keratin granülleri ile dolmaya başladığı izlenir. Keratin granülleri hücreyi doldurarak hücre çekirdeğinin yok olmasına neden olur. Çekirdeğin yok olması ile ölen hücreler en üstte keratin tabakasını oluştururlar (Deo & Deshmukh, 2018). Oluşan bu tabaka deriyi temasa, strese vb. korur.

Epitel dokuda hücrelerin apikal yüzey özelleşmeleri dışında yan yüzey özelleşmeleri vardır. Bu özelleşmeler hücre-hücre arası bağlantıları oluştururlar. Epitel dokuda hücre ve hücre arası bağlantı türleri zonula okludens, zonula adherens, desmosom ve gap junction bağlantıları olmak üzere dört tanedir (Giepmans & van IJzendoorn, 2009).

Zonula okludens bağlantıları, hücrelerin lateral yüzeylerinde apikal kısımlarına yakın bulunurlar (Bauer, Zweimueller-Mayer,

Steinbacher, Lametschwandtner, & Bauer, 2010). Sıkı ya da tıkayıcı bağlantılar olarak adlandırılan bu yapılar birbirine komşu olan hücreleri okludin ve claudin molekülleri aracılığı kaynaştırırlar. Her iki hücrenin trilaminar olan hücre zarı birimleri zonula okludensler aracılığı ile en dış laminar birimlerinden birleşerek kaynaşırlar ve pentalaminar zar yapılarını oluştururlar. Bu pentalaminar zar yapıları geçirimsiz bir bariyer oluştururlar. Bu bariyer ise hücreler arası alana (paraselüler alana) makromoleküllerin, iyonların, virüslerin ya da bakterilerin geçişlerini engellerler. Zonula okludensler olmasalardı hücreler arasına zararlı maddeler organizmaya geçerdi. Zonula okludensler ayrıca mekanik bir stabilite sağlarlar (Gonzalez-Mariscal, Quiros, Diaz-Coranguuez, & Bautista, 2006).

Zonula adherensler, zonula okludenslerin altında bulunan ve zonula okludens bağlantılarının stabilizasyonunu sağlayan ve güçlülüğünü artıran yan yüzey özelleşmeleridirler. Zonula adherensler transmembran proteinler olan kadherinler aracılığı ile birbirine geçen parmaklar gibi komşu hücreleri bağlarlar. Kadherinler intraselüler alanda aktin molekülleri ile güçlendirilmişlerdir (Bridges, Nair-Menon, Davis, & Kourtidis, 2022).

Desmosomlar (makula adherensler), birbirine komşu hücreler arasında sıkı nokta bağlantıları yaparlar. İntraselüler alanda aynı seviyede iki tane disk şeklinde desmoplakinlerin ve pakoglobinlerin oluşturduğu yapılar trans membran proteinler olan kadherinlere bağlıdırlar (Kowalczyk & Green, 2013). Hücre içi bağlantı birimi bu disk şeklinde protein yapılar içeriden intermediate filamentler tarafından güçlendirilmişlerdir. Sitokeratin olarak isimlendirilen saç firketesi şeklinde olan bu yapılar hücrelerin iskelet yapısında rol alan

proteinlerdir. Epitel hücrelerinin etkin bir şekilde bağlanmasını sağlarlar. Desmosomlar ayrıca çok çekirdekli hücrelerin yapılanmalarında rol alırlar. Desmosomlar olmasalardı pemfigus vulgaris hastalığı oluşurdu (Holthöfer, Windoffer, Troyanovsky, & Leube, 2007).

Gap junction bağlantıları, iki hücre arasında oluklu bağlantı oluşturan yapılardır. Her iki hücrenin konneksin yapıları birleşerek oluklu bağlantıları oluştururlar (Lautermann et al., 1998). Konneksinler altı tane konneksin olarak isimlendirilen proteinlerinin bir araya gelmesi ile oluşurlar. Bu oluklu bağlantılar kavşaklar oluşturarak hücreler arası madde geçişinin hızlı yapılmasını sağlarlar. Bu sayede hücreler arasında iletişim ve bilgi alışverişini sağlarlar. İyonların, amino asit ve glikoz gibi küçük molekül olan metabolitlerin geçişini sağlayarak iletişim ve bilgi alışverişini sağlarlar (Evans & Martin, 2002).

Hücrelerin bazal membrana bağlanmaları ise bazal yüzeylerinin özelleşmeleri olan hemidesmosomlar aracılığı ile olur. Hemidesmosomlar yapı olarak desmosomlara benzerler. Bu yapılar bazal laminada bulunan lamininlere integrinler aracılığı ile bağlanırlar. İntraselüler alanda desmosomlar gibi intermediate filamentler ile güçlendirilmişlerdir. Hemidesmosomlar olmasa idi büllöz pemfigoid hastalığı olurdu (Nievers, Schaapveld, & Sonnenberg, 1999).

Lateral yan yüzey ve bazal yüzey özelleşmelerinin morfogenezde ve hücreden hücreye tanıma da rol oynayabileceği düşünülmektedir (Morali, Savagner, & Larue, 2013).

Epitel dokusu fonksiyonlarına göre örtü, salgı (glandüler), duyu epiteli ve kassel epitel olmak üzere dört sınıfa ayrılır (Yakushko, 2019). Örtü epiteli sınırlayan ve kaplayan bir epitelidir. Geniş yüzey alanı ile dış ve iç çevre ile sürekli temas halindedir. Glandüler epitel genellikle bağ dokunun içine gömülüdür ve kanallar aracılığı ile örtü epiteline açılırlar. Embriyolojik dönemde örtü epitelinin bazalindeki hücreler bölünüp çoğalırlar, bağ dokunun içerisine girerler ve orada ekzokrin glandüler epitel birimlerini oluştururlar (Campbell, Verbeke, Campbell, & Verbeke, 2021). Ekzokrin salgı epiteli, örtü epiteli ile bağımlı kaybetmemiş yapılardır. Kanallar aracılığı ile salgılarını örtü epitelinin yüzeyine verirler. Salgı birimlerinin küçük yüzey alanı ve lümenleri vardır. Salgı hücrelerinin bir araya gelerek oluşturduğu bu salgı birimler asini ya da tübül olarak isimlendirilirler. Endokrin salgı epiteli ise örtü epiteli ile bağımlı kaybetmiş yapılardır. Bu hücreler kortlar ya da foliküller şeklinde organize olmuştur ve kanal vb. yapıları yoktur. Endokrin epitel hücreleri çok sayıda kılcal damarlar ile çevrelenmişlerdir ve salgılarını kılcal damarlara verirler. Salgı ürünlerini damarlara verirler (Carlson, 2018).

Epitel dokunun sınıflandırılması morfolojik açıdan belirlenir. Hücrelerin katmanlarının sayısı, hücreler çok katlı yapı gösteriyorsa en üst tabakadaki hücrelerin şekilleri ve hücrelerin apikal yüzey özleşmeleri sınıflandırmada belirleyicidirler. Hücreler katman sayısına göre tek katlı, çok katlı ve yalancı çok katlı diye isimlendirilirken, çok katlı yapılarda olanlar en üstteki hücrelerin şekline göre yassı, kübik ve silindirik olarak isimlendirilirken hücreler apikal yüzey özleşmelerine göre de kreatinize/non

kreatinize, silli, silli olmayan, çizgili kenar, fırça kenar vb. isimlendirilirler (Gartner, 2020; Ross & Pawlina, 2006).

Basit (tek katlı) epiteller, epitel hücrelerinin şekillerine göre tek katlı yassı epitel, tek katlı kübik epitel ve tek katlı silindirik epitel olarak isimlendirilirler. Tek katlı yassı epiteller, tek kat oluşturan, sitoplazmaları ve çekirdekleri yassı görünen birbirine bitişik yassı hücrelerin bir araya gelmesi ile oluşurlar. Bu hücrelerin çekirdekleri biraz çıkıntılı izlenirler. Tek katlı yassı epiteller damarların endotellerinde, mezotelde, akciğer dokusunda alveollerinde ve bowman kapsüllerinin parietal zarlarında görülürler (Aiyelabegan & Sadroddiny, 2017; Mutsaers, 2004). Tek katlı kübik epitel, eni ve boyu birbirine yakın hücrelerin oluşturduğu tek katlı epitel dokusudur. Bu hücrelerin çekirdekleri merkezde olur. Genellikle ekzokrin salgı bezlerinin salgı birimlerinin ilk açıldığı kanallar tek katlı kübik epitellerden oluşur. Tiroit dokusu folikülleri ve böbrek dokusu kollektif tübüllerinde tek katlı kübik epitel dokusu izlenir (Rumiani, Abdi, Zolgharnein, Savari, & Morovvati, 2011). Tek katlı piramidal epitel eni geniş apikal kısmı dar olan üçgen şeklinde görünen hücrelerdir. Bu tip hücrelere böbrek proksimal tübüllerinde rastlanır. Tek katlı silindirik epitel boyları enlerinden yüksek ve çekirdekleri bazale yakın olan birbirine bitişik ve tek kat oluşturan hücrelerin bir araya gelmesi ile oluşur. Bu epiteller apikal yüzey özelleşmelerine göre; tek katlı basit silindirik epitel, tek katlı çizgili kenarlı silindirik epitel ve tek katlı silyalı silindirik epitel üç şekilde izlenirler (Gartner, 2020). Mide asidine karşı mukus salgılayan mide yüzey epitel hücreleri tek katlı basit silindirik epiteli oluştururlar. Tek katlı çizgili kenarlı silindirik epitel, emilim yapan bağırsaklarda bulunur. Bu epitel hücrelerinin üzerindeki mikrovilliler çizgili kenar

görüntüsüne yol açar. Tek katlı kinosilyalı silindirik epitel ise tuba uterinada ve uterusun bir kısmında görülür. Yumurta ya da embriyonun yönlendirilmesini sağlar (Ross & Pawlina, 2006).

Yalancı çok katlı silindirik epitel, aslında tek kattan oluşan ancak çok katlı gibi görünen epitel türüdür. Bu epitelde bütün hücreler bazal membran üzerine oturmuşlardır ancak hücreler farklı boylarda olduklarından dolayı çekirdekleri farklı seviyelerde görünür ve bu durum epitelin çok tabakadan oluştuğu izlenimi verir (Kurn & Daly, 2020). Yalancı çok katlı silindirik epitel de apikal yüzey özelleşmesine göre yalancı çok katlı kinosilyalı silindirik epitel ve yalancı çok katlı sterosilyalı silindirik epitel olarak ikiye ayrılır. Yalancı çok katlı kinosilyalı silindirik epitel trake ve bronş gibi büyük solunum borularında görünürken (Kia'i & Bajaj, 2019), yalancı çok katlı sterosilyalı silindirik epitel ise erkek üreme organlarında görünür (Kierszenbaum & Tres, 2015).

Çok katlı epiteller, en üst tabakadaki hücrelerin şekillerine göre çok katlı yassı epitel, çok katlı kübik epitel ve çok katlı silindirik epitel olarak sınıflandırılırlar. Diğer taraftan çok katlı yassı epiteller de apikal yüzey özelleşmesine göre çok katlı keratinize yassı epitel ve çok katlı non-keratinize yassı epitel olarak sınıflandırılırlar. Çok katlı non-keratinize epiteller özofagus, anüs, vajina vb. nemli organlarda görülürken, çok katlı keratinize yassı epitel vücudumuzun dışını saran deride görülürler. Çok katlı kübik epiteller ter bezleri, pankreas ve tükürük bezlerinin büyük boşaltım kanallarında görülürler. Çok katlı silindirik ise epiteller konjonktivada, bazı bezlerin geniş çaplı boşaltım kanallarında ve erkek üretrasında izlenirler (Gunasegaran, 2016).

Bezler hücrelerin sayısına göre tek hücreli ve çok hücreli bezler olarak sınıflandırılırlar. Tek hücreli bezler salgılarını direkt dışarı verirken çok hücreli ekzokrin bezler salgılarını kanallara boşaltırlar ve kanallar yolu ile iletirler.

Tek hücreli bezler için salgı yönü bu bezlerin ekzokrin ya da endokrin olarak tanımlanmasında belirleyicidir. Örneğin tek katlı silindirik epitelde ve yalancı çok katlı silindirik epitelde görülen tek hücreli ekzokrin bez olan Goblet hücreleri salgılarını apikal kısımlarından epitellerin yüzeyine doğru verirler. Enteroendokrin hücreler olarak da isimlendirilen hormon salgılayan APUD hücreler ise salgılarını bazal kısımlarından bağdokuya boşaltırlar. APUD hücreleri solunum, sindirim ve ürogenital organların yüzey ve bez epitellerinde bulunurlar (Panassenko & Abdulrahman, 2014).

Çok hücreli bezlerin sınıflandırılmaları kanalların sayısına göre ya da salgı birimlerinin şekline göre olur. Kanalların sayısına göre basit ya da bileşik diye isimlendirilirken salgı birimlerinin şekline göre tübüler ya da asiner olarak isimlendirilirler (Gartner, 2020).

Basit olarak isimlendirilenler basit tübüler, basit dallı tübüler, basit kıvrımlı tübüler, basit asiner, basit dallı asiner, basit tübüloasiner şeklinde sınıflandırılırlar. Basit tübüler ekzokrin bezlerin kanalları kısa ve tek olur. Tübüler olan salgı birimleri genellikle silindirik hücrelerden ve goblet hücrelerinden oluşur. Kolonlarda bulunan lieberkühn bezleri basit tübüler bezlerdir. Basit dallı tübüler ekzokrin bezlerde kısa bir kanala ve iki ya da daha çok sayıda tübüler salgı birimlerine açılırlar. Bu bezlerde de salgı birimi olan tübüler kısımlar silindirik hücrelerden ve goblet hücrelerinden

oluşur. Midenin fundus bezlerinde, uterus bezlerinde, burun bağ dokusunda buluna bowman bezlerinde ve ince bağırsaklarda bu bezler görünür. Basit kıvrımlı tübüler ekzokrin bezlerde de tek kanalı vardır ve tübüler birimleri uzun, kıvrımlı çok katlı kübik epitelden oluşur. Kanalında da salgı birimindeki gibi çok katlı kübik epitelden vardır ancak hücreleri tübüler hücrelerinden daha küçüktür. Ter bezleri basit kıvrımlı tübüler ekzokrin bezlerdir. Basit asiner ekzokrin bezler, salgı birimleri dairesel olan bezlerdir. Silindirik hücreler ve goblet hücrelerinden oluşurlar. Üretral bezler bu bezlere örnektir. Basit dallı ekzokrin asiner bezler; salgı birimleri daireseldir ve kübik hücrelerden oluşurlar. İki ya da daha fazla asini salgılarını kısa bir kanala iletirler. Sebace bezler bu bezlere örnektir. Bileşik tübüler ekzokrin bezler; tübüler salgı bezleri lob ya da lobüller şekilde paketlenmiştir. Kanallar yüzeye yaklaştıkça giderek büyürler. Duodenal bezler (brunner bezleri) bu bezlere örnektir. Bileşik asiner ekzokrin bezler; asiner salgı birimleri piramidal hücrelerden oluşurlar. Bu salgı birimleri loblar ve lobüller şeklinde organize oluşlardır. Yüzeye yaklaştıkça kanalları büyürler. Parotis ve pankreas bezi bileşik asiner ekzokrin bezlere örnektir. Bileşik tübüloasiner ekzokrin bezler; salgı birimleri tübüllerin ve asinilerin karışımından oluşmaktadır. Bu bezler de loblar ve lobüller şeklinde organize olmuşlardır. Tübüllerin başında yarım ay şeklinde asiniler vardır. Kanallar yüzeye yaklaştıkça kademeli olarak büyür. Submandibular ve sublingual bezler bu bezlere örnektir (Gartner, 2020; Kierszenbaum & Tres, 2015; Ross & Pawlina, 2006).

Bezler salgılama şekline göre ise üçe ayrılır. Merokrin bezler salgılarını salgı vezikülleri aracılığı ile verirler. Hücrelerden herhangi bir kayıp olmaz. Çoğu salgı bezleri (pankreas, parotis,

hipofiz) böyledir. Apokrin salgı bezlerinde hücrelerden salgı ürünü hücrelerin apikal kısmından götürerek ayrılır. Meme bezleri apokrin salgı bezlerine örnektir. Holokrin salgı bezleri; hücrenin kendisi tamamen bir salgı ürünü olarak ayrılır. Yağ bezleri buna örnektir.

Salgı bezleri, salgı ürünlerinin kimyasal özelliklerine göre seröz, muköz ve serömüköz (mikst) bezler olmak üzere üçe ayrılır. Seröz bezler, protein yapıda, sulu ve akışkan salgı üreten bezlerdir. Seröz bezlerin hücreleri muköz bezlerin hücrelerine göre daha küçük görünür. Çekirdekleri hücrelerin bazal yarısında bulunurlar. Parotis bezleri ve pankreas ekzokrin bezleri seröz bezlere örnektir. Muköz bezler, musin salgısı üreten bezlerdir. Salgıları yağlı, viskoz ve yapışkan özelliktedir. Muköz bezlerin hücrelerinin çekirdekleri hücrelerin bazal kısımlarında yassı şekilde izlenirler. Goblet hücreleri ve sublingualis bezleri müköz bezlere örneklerdir. Seromuköz bezler seröz ve muköz salgı yapan bezleri içeren karışık tipteki bezlerdir. Bu bezlerde muköz bezlerin tepe kısımlarını yarımay (Giannuzzi yarımayı) şeklinde seröz hücreler izlenirler. Submandibular bezlerde bu bezlere örneklerdir (Bloom & Maximow, 1952).

Mukus, seröz ve steroid hormon salgılayan hücrelerin belirli spesifik özellikleri vardır. Silindirik goblet (kadeh) hücreleri musin salgılayan hücrelerdir. Apikal kısmı aşırı miktarda musin dolu granüllerden oluşmuştur. Karbonhidrattan zengin olan musin, H&E boyamalarda açık renkte görünür. PAS boyamada fuşya renginde görünür. Seröz salgı yapan hücreler; genellikle kübik ya da piramidal şekillidirler. Bazal kısımları, H&E boyamalarda, granüllü endoplazmik retikulumdan zengin olduğu için bazofilik boyanır. Apikal kısımları ise asidofilik boyanır. Çünkü apikal kısım çok

sayıda protein içeren salgı granülleri vardır. Steroid hormon salgılayan hücreler; dairesel çekirdekleri olan poligonal şekilde hücrelerdir (Bloom & Maximow, 1952).

Kaynakça

Aiyelabegan, H. T., & Sadroddiny, E. (2017). Fundamentals of protein and cell interactions in biomaterials. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 88, 956-970.

Alters, S. (2000). *Biology: understanding life*: Jones & Bartlett Learning.

Bauer, H., Zweimueller-Mayer, J., Steinbacher, P., Lametschwandtner, A., & Bauer, H.-C. (2010). The dual role of zonula occludens (ZO) proteins. *BioMed Research International*, 2010.

Becker, D. L., Cook, J. E., Cormie, P., Green, C. R., Mendoza-Naranjo, A., Phillips, A. R., . . . Thrasivoulou, C. (2010). Enhancing Epithelial Tissue Repair and Reducing Inflammation by Targeting Connexins.

Bloom, W., & Maximow, A. (1952). *A textbook of histology*: WB Saunders.

Bridges, M. C., Nair-Menon, J., Davis, M. E., & Kourtidis, A. (2022). Actin-dependent recruitment of Ago2 to the zonula adherens. *bioRxiv*, 2022.2003.2010.483874.

Campbell, F., Verbeke, C. S., Campbell, F., & Verbeke, C. S. (2021). Embryology, Anatomy, and Histology. *Pathology of the Pancreas: A Practical Approach*, 3-23.

Carlson, B. M. (2018). *Human embryology and developmental biology*: Elsevier Health Sciences.

Chen, T., You, Y., Jiang, H., & Wang, Z. Z. (2017). Epithelial–mesenchymal transition (EMT): A biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis. *Journal of cellular physiology*, 232(12), 3261-3272.

Chruścik, A., Kauter, K., Windus, L., Whiteside, E., & Freeman, C. (2022). 3.2 Epithelial Tissue. *Physiology I*.

Deo, P. N., & Deshmukh, R. (2018). Pathophysiology of keratinization. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 22(1), 86.

Eisenhoffer, G. T., & Rosenblatt, J. (2013). Bringing balance by force: live cell extrusion controls epithelial cell numbers. *Trends in cell biology*, 23(4), 185-192.

Eley, L., Yates, L. M., & Goodship, J. A. (2005). Cilia and disease. *Current opinion in genetics & development*, 15(3), 308-314.

Ensari, A., & Marsh, M. N. (2018). Exploring the villus. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 11(3), 181.

Evans, W. H., & Martin, P. E. (2002). Gap junctions: structure and function. *Molecular membrane biology*, 19(2), 121-136.

GACEK, R. R. (1987). Neurobiology of hearing: the cochlea. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 113(6), 671-671.

Gartner, L. P. (2020). *Textbook of histology e-book*: Elsevier Health Sciences.

Giepmans, B. N., & van IJzendoorn, S. C. (2009). Epithelial cell–cell junctions and plasma membrane domains. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1788(4), 820-831.

Gonzalez-Mariscal, L., Quiros, M., Diaz-Coranguuez, M., & Bautista, P. (2006). *Tight junctions*: Springer.

Guillot, C., & Lecuit, T. (2013). Mechanics of epithelial tissue homeostasis and morphogenesis. *Science*, 340(6137), 1185-1189.

Gunasegaran, J. (2016). *Textbook of Histology and A Practical guide-E-Book*: Elsevier Health Sciences.

Holthöfer, B., Windoffer, R., Troyanovsky, S., & Leube, R. E. (2007). Structure and function of desmosomes. *International review of cytology*, 264, 65-163.

Hunter, R. H. (2012). *The fallopian tubes: their role in fertility and infertility*: Springer Science & Business Media.

Kia'i, N., & Bajaj, T. (2019). Histology, respiratory epithelium.

Kierszenbaum, A. L., & Tres, L. (2015). *Histology and Cell Biology: an introduction to pathology E-Book*: Elsevier Health Sciences.

Kowalczyk, A. P., & Green, K. J. (2013). Structure, function, and regulation of desmosomes. *Progress in molecular biology and translational science*, 116, 95-118.

Kurn, H., & Daly, D. T. (2020). Histology, epithelial cell.

Lautermann, J., ten Cate, W.-J. F., Altenhoff, P., Grümmer, R., Traub, O., Frank, H.-G., . . . Winterhager, E. (1998). Expression of

the gap-junction connexins 26 and 30 in the rat cochlea. *Cell and tissue research*, 294, 415-420.

Manor, U., & Kachar, B. (2008). *Dynamic length regulation of sensory stereocilia*. Paper presented at the Seminars in cell & developmental biology.

Marshall, W. F. (2008). Basal bodies: platforms for building cilia. *Current topics in developmental biology*, 85, 1-22.

McCaffrey, L. M., & Macara, I. G. (2011). Epithelial organization, cell polarity and tumorigenesis. *Trends in cell biology*, 21(12), 727-735.

Merker, H. J. (1994). Morphology of the basement membrane. *Microscopy research and technique*, 28(2), 95-124.

Mitchell, B., & Sharma, R. (2012). *Embryology E-Book: An Illustrated Colour Text*: Elsevier Health Sciences.

Morali, O., Savagner, P., & Larue, L. (2013). Epithelium–Mesenchyme Transitions Are Crucial Morphogenetic Events Occurring During Early Development *Madame Curie Bioscience Database [Internet]*: Landes Bioscience.

Mutgan, A. C., Jandl, K., & Kwapiszewska, G. (2020). Endothelial basement membrane components and their products, matrikines: active drivers of pulmonary hypertension? *Cells*, 9(9), 2029.

Mutsaers, S. E. (2004). The mesothelial cell. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36(1), 9-16.

Nievers, M. G., Schaapveld, R. Q., & Sonnenberg, A. (1999). Biology and function of hemidesmosomes. *Matrix Biology*, 18(1), 5-17.

Panasenko, V., & Abdulrahman, J. I. (2014). Morphological features of unicellular glands of the gastrointestinal tract.

Rackley, C. R., & Stripp, B. R. (2012). Building and maintaining the epithelium of the lung. *The Journal of clinical investigation*, 122(8), 2724-2730.

Ross, M. H., & Pawlina, W. (2006). *Histology*: Lippincott Williams & Wilkins.

Rumiani, E., Abdi, R., Zolgharnein, H., Savari, A., & Morovvati, H. (2011). Ultra Structure of Excretory Organ (Kidney) in Juvenile Grouper, *Epinephelus coioides*. *Journal of the Persian Gulf*, 2(6), 45-52.

Satir, P. (1977). Microvilli and cilia: surface specializations of mammalian cells *The Diversity of Membrane* (pp. 323-353): Elsevier.

Sauvanet, C., Wayt, J., Pelaseyed, T., & Bretscher, A. (2015). Structure, regulation, and functional diversity of microvilli on the apical domain of epithelial cells. *Annual review of cell and developmental biology*, 31, 593-621.

Slack, J. M. (2000). Stem cells in epithelial tissues. *Science*, 287(5457), 1431-1433.

Takeda, S., & Narita, K. (2012). Structure and function of vertebrate cilia, towards a new taxonomy. *Differentiation*, 83(2), S4-S11.

Vracko, R. (1974). Basal lamina scaffold-anatomy and significance for maintenance of orderly tissue structure: a review. *The American journal of pathology*, 77(2), 313.

Yakushko, O. (2019). Histophysiological features of epithelial tissues. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(1 (148)), 217-220.