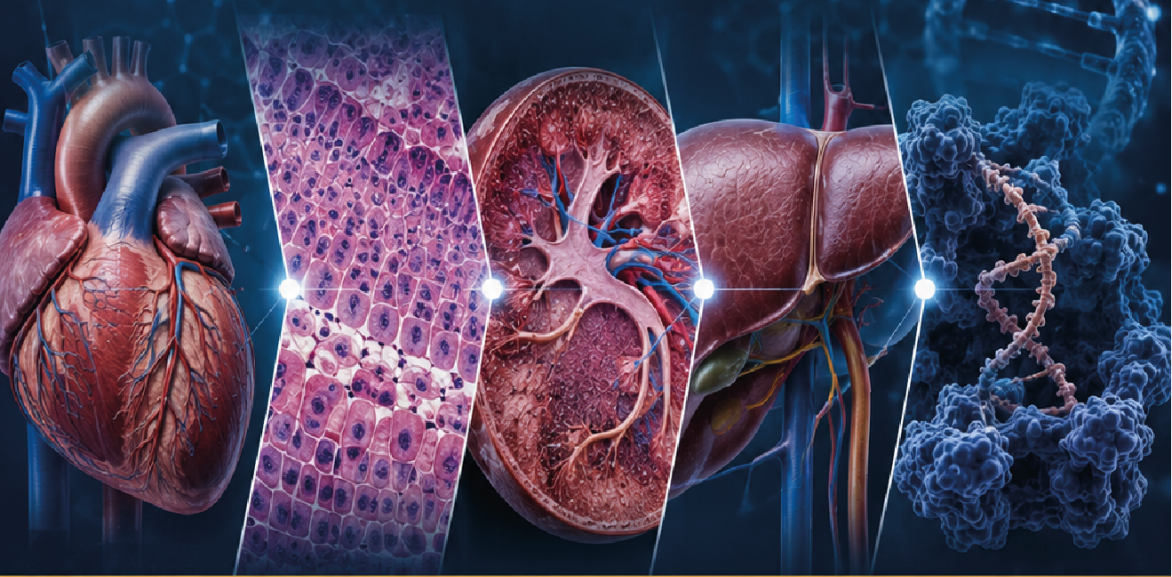


ORGANLARIN YAPISAL, FONKSİYONEL VE MOLEKÜLER ORGANİZASYONU

EDİTÖR:
BUKET BAKIR



BİDGE Yayınları

Organların Yapısal, Fonksiyonel ve Moleküler Organizasyonu

Editör: BUKET BAKIR

ISBN: 978-625-8821-28-4

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-06-25

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



ÖNSÖZ

Histoloji ve moleküler biyoloji alanındaki hızlı gelişmeler, organların yalnızca yapısal özelliklerinin değil, aynı zamanda fonksiyonel organizasyonlarının ve mekanizmalarının da bütüncül olarak değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Kitapta yer alan bölümler, organların normal yapısını, koruyuculuğunu ve işleyişini açıklamanın yanısıra, sağlık ve hastalık süreçlerinin anlaşılmasına katkı sağlayan moleküler temelleri de ortaya koymaktadır.

Bu kitabın, tıp, veteriner hekimlik, sağlık bilimleri alanlarında eğitim gören öğrenciler ile araştırmacılara ve akademisyenlere yararlı bir kaynak olması temennisiyle....

Editör

Prof. Dr. Buket BAKIR

İÇİNDEKİLER

MİDE MUKOZAL BARİYERİ, BARİYERİN YAPISINI ETKİLEYEN UNSURLAR	1
---	---

*FATMA CEMRE KETANİ, ALİ OSMAN KESKİN, MUZAFFER AYDIN
KETANİ*

BÖBREĞİN HİSTOLOJİK YAPISI VE FONKSİYONEL ORGANİZASYONU	23
--	----

GÜNSEL KIRMAN

SRY VE ÖTESİ: İNSAN TESTİS ONTOGENEZİNİN MOLEKÜLER VE EPİGENETİK TEMELLERİ	32
---	----

NUR ELAGÜL TOMBUL

YARA İYİLEŞMESİNDE EPİDERMAL GROWTH FAKTÖR (EGF)'ÜN ROLÜ VE TÜKÜRÜK BEZİ İLE OLAN İLİŞKİSİ ..	52
--	----

ALİ OSMAN KESKİN, MUZAFFER AYDIN KETANİ

BÖLÜM 1

Mide Mukozal Bariyeri, Bariyerin Yapısını Etkileyen Unsurlar

Fatma Cemre Ketani¹

Ali Osman KESKİN²

M. Aydın KETANİ³

Giriş

Mide mukozal bariyeri, mide lümeninde bulunan hidroklorik asit (HCl), pepsin ve diğer potansiyel zararlı ajanlara rağmen gastrik mukozanın bütünlüğünü koruyan, yapısal ve fonksiyonel bileşenlerden oluşan karmaşık bir savunma sistemidir. Bu bariyer hem insan hem de hayvanlarda (özellikle deneysel modellerde rat, köpek ve domuz) sindirim sisteminin fizyolojik devamlılığı açısından kritik öneme sahiptir. Mukozal bariyerin bozulması; akut ve kronik gastrit, peptik ülser ve neoplastik süreçlerin patogenezisinde temel bir basamak olarak kabul edilir. Mide mukozası bariyeri, mide iç yüzeyini koruyan ve mide asidinin

¹ Doktora Öğrencisi, Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002- 5218-722

² Yüksek Lisans Öğrencisi, Dicle Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi Histoloji Embriyoloji Orcid: 0000-0002-0371-9366

³ Prof. Dr, Dicle Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi Histoloji Embriyoloji, Orcid: 0000-0002-1546-9747

(Hidroklorik asit – HCl) ve sindirim enzimlerinden özellikle pepsinin mide dokusuna zarar vermesini engelleyen çok katmanlı bir savunma sistemidir. Mide mukozal bariyerinin fizyolojisinin anlaşılması hem klinik tıpta hem de veteriner hekimlik uygulamaları açısından önemlidir. Asit baskılayıcı ajanlar (proton pompa inhibitörleri, H₂ reseptör antagonistleri) ve mukozal koruyucu ilaçlar (sukralfat, misoprostol) bu bariyerin korunmasını veya yeniden yapılandırılmasını hedeflemektedir. Deneysel hayvan modellerinde mukozal bariyer çalışmaları, gastrik patolojilerin patofizyolojisinin aydınlatılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır¹. Mide, yiyecekleri parçalamak için çok güçlü asitler ve sindirim enzimleri üretir. Ama bu asitler o kadar güçlüdür ki, kendi dokusunu da parçalayabilir. Bundan dolayı mide kendini bu saldırıdan korumak için özel bir savunma sistemi kurmuştur. Mide mukoza bariyeri, asidin lümeninden mukozaya ve Na iyonlarının mukozaya interstisyel aralıktan lümene geçmesini engelleme özelliği olarak tanımlanabilir²

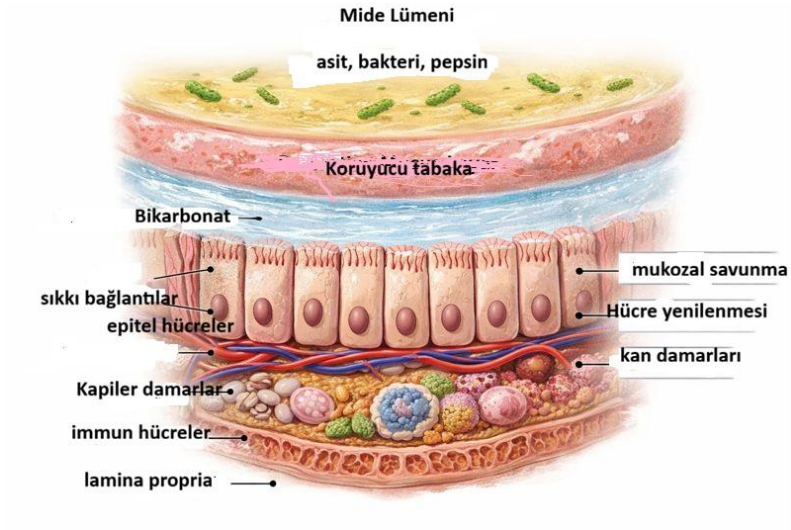
Bu bariyer, mideyi kendi salgılarının yıkıcı etkisinden korur. İşte bu bariyerin temel bileşenleri; gastrik epitel hücreleri, mide içeriklerinden gelen penetrasyona karşı bir bariyer oluşturmak için hidrojen iyonları kullanır. Hücreler hidrofobiktir, asit iticidir ve mukus salgılar³. Gastrik Mukozal Kan Akımı; Gastrik mukozal kan akışı, mukozanın savunma işleyişinden sorumludur. Mukozal oksijenasyona ve bikarbonat iletimine izin veren benzersiz bir vasküler besleme yoluyla elde edilir. Bikarbonat, mukozal yüzeye girebilecek herhangi bir hidrojen iyonunu nötralize ederek pH seviyesini yaklaşık 7,2'de tutar⁴. Mide Mukusu; Öncelikle mukus boyun hücreleri tarafından salgılanır ve mide mukozasının yüzeyinde koruyucu bir tabaka oluşturarak, yüzeydeki bikarbonatın tutulmasına yardımcı olurken mide astarını yağlar. Mukozal prostaglandinler ve sitoproteksiyon, vücuttaki belirli maddelerin hasarla karşı karşıya kalsalar bile yapısal bütünlüğünü koruyabilme yeteneğini ifade eder. Prostaglandinler, hemorajik hasarı azaltmaya

veya ortadan kaldırmaya yardımcı oldukları için en iyi bilinen sitoprotektanlardan bazılarıdır ⁵. Mukozal bariyerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü çeşitli endojen ve eksojen faktörler tarafından bozulabilmektedir. Bunların başlıcaları; nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), alkol, toksik kimyasallar, sigara, nikotin, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, stres, şok ve iskemi'dir ⁶. Eğer bu bariyer bozulursa, mide asidi ve pepsin mide dokusuna zarar verebilir (Resim-1) ülser ile ilişkisi ve gastritis, peptik ülser gibi hastalıklara neden olur.

Mide Mukozasının Yapısı

Gastrik mukoza; yüzey epiteli, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç ana tabakadan oluşur. Yüzey epiteli tek katlı prizmatik epitel hücrelerinden meydana gelir ve bu hücreler yoğun mukus sekresyonu ile karakterizedir. Lamina propria; bağ dokusu elemanları, gastrik bezler, kapiller ağ ve immün hücre popülasyonlarını içerir. Muskularis mukoza ise mukozanın lokal hareketlerine katkı sağlayarak sekresyon ve yüzey yenilenmesini destekler. Epitel hücreleri arasında yer alan sıkı bağlantılar (tight junctionlar), hidrojen iyonlarının paracellular geçişini sınırlandırarak asidin epitel altı lamina propriaya difüzyonunu engeller. Bu yapı, mukozal bariyerin temel hücresel komponentlerinden biridir (Resim-1).

Resim 1. Mide mukozal bariyerinin şematik görünümü



Kaynak: ChatGBT’de çizilmiştir.

Mide mukusu, yüzey epitel hücreleri, mukozal boyun hücreleri ve diğer mide bezi hücrelerinin salgı ürünlerinden oluşur. Bu mukus, amino şeker, heksoz ve sialik asit kalıntıları içeren nötr uzun zincirli glikoproteinlerden oluşur. Yüzey hücreleri tarafından üretilen yüksek viskoziteli mukus, epitelin üzerinde yer alan tabakayı oluşturur. Bunun üzerine, mide bezleri tarafından üretilen daha az viskoz bir tabaka yerleşir (Resim-2).

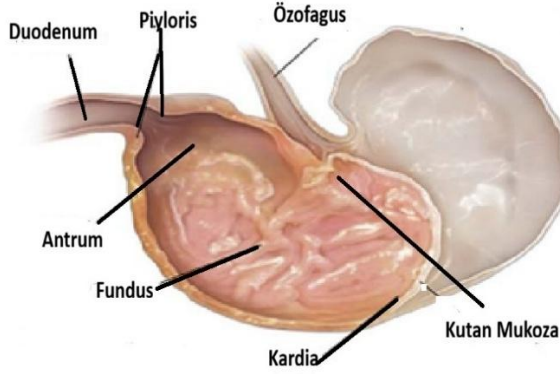
Resim 2. Mide mukozasının taramalı elektron mikroskobu görüntüsü (köpek; 1500x)



Kaynak: Liebich HG. Veterinary Histology of Domestic Mammals and Birds: Textbook and Colour Atlas. Fifth edition. 5M Publishing Ltd; 2019.

Mide mukozasının koruyucu işlevi, mukoza tabakasının karbondioksit salgılamasıyla ortaya çıkan serbest H^+ iyonlarının tamponlanmasını içerir. Normal fizyolojik koşullar altında, mide mukozası mide asidinin denatüre edici etkilerine karşı etkili bir bariyer oluşturur. Asit üretimini teşvik eden faktörler bu dengeyi bozabilir ve sonuçta mide mukozasının kendi kendini sindirmesine yol açabilir. Mide mukusunun üretimi sinirsel, hormonal ve bağışıklık mekanizmaları tarafından düzenlenir⁷. Fundus bölgesi kardiyanın soluna doğru olan kısımdır. Bu bölüm ratlarda özofagusun devamı gibi kutan mukoza ile kaplıdır⁸. Bu yüzden deneysel ülser modelinde biyopsi kardiya ileri bölgeden alınmamalıdır (Resim-3).

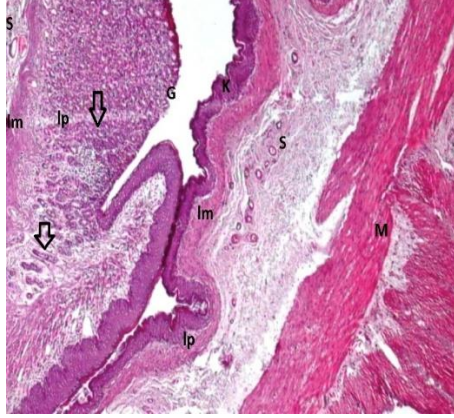
Resim-3: Rat midesinin makroskopik görünümü.



Kaynak: Montine KS, Treuting PM, Dintzis SM, eds. Comparative Anatomy and Histology: A Mouse, Rat and Human Atlas. Second edition. Academic Press, an imprint of Elsevier; 2018.

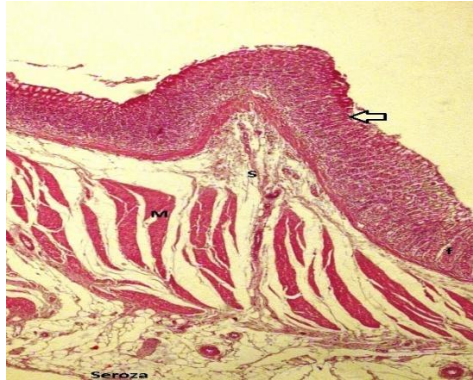
Mide histolojik olarak dört bölgeye ayrılır; kardiya, fundus, korpus ve pilor. Bu histolojik ayırım genel yerleşime ve gastrik mukozanın içerdiği bez tiplerine göre yapılmıştır. Kardiya bölgesi, özofagustan sonra midenin ilk başlangıç bölümüdür. Kardiya bezlerini içerir. Ancak ratlarda kardia bölümü genellikle kutan epitel ile örtülüdür, adeta özofagusun devamı gibi bir görünüm sergiler (Resim-4,5).

Resim-4: Rat midesinin mikroskopik görünümü. Özofagus mide kardiya geçişi. G; glandular mukoza, K. Kutan mukoza, lp: lamina propria, oklar: gastrik bezler, lm: lamina muskularis mukoza, S: Tunika submukoza, M: Tunika muskularis. Bayama: Hematoksilen-Eozin, Büyütme X200.



Kaynak: (Yazar M. Aydın KETANİ'nin arşivinden alınmıştır).

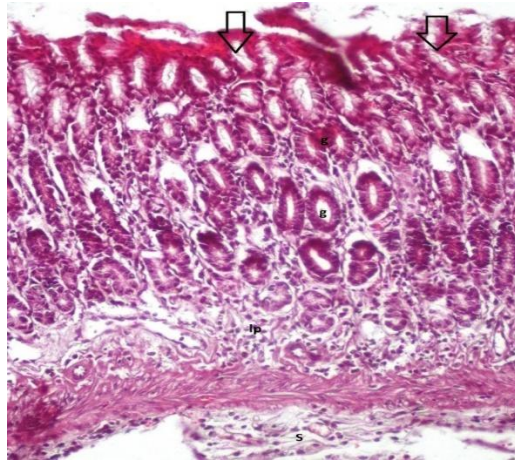
Resim-5: Rat midesinin mikroskopik görünümü. Ok: gastrik mukozanın yüzey epiteli, f: foveola gastrika, S: Tunika submukoza, M: Tunika muskularis. Bayama: Hematoksilen-Eozin, Büyütme X200.



Kaynak: (Yazar M. Aydın KETANİ'nin arşivinden alınmıştır).

Ratlarda alkol uygulamasına bağlı deneysel gastritis oluştuluş ve mide yüzey epitelinde bozulma, lamina propriada yoğun lenfosit infiltrasyonu izlenmiřtir⁹ (Resim-6).

Resim-6: Ratlarda alkol uygulamasına bağlı deneysel gastritis oluştuluşu midenin mikroskopik görünümü. lp: lamina: gastrik mukozanın yüzey epitelinde bozulma ve dökülme, g: gastrik bezler, lp: lamina propriada lenfosit infiltrasyonu. Bayama: Hematoksilen-Eozin, Büyütme X200.



Kaynak: (Yazar M. Aydın KETANİ'nin arşivinden alınmıştır).

Mukus bariyerinin in vivo koruyucu etkinliğini belirleyen temel faktörlerden biri, yapışkan ve sert mukus tabakasının kalınlığıdır. Mukus tabakasının kalınlığı, salgılanması ile sindirim süreci ve özellikle midedeki lüminal pepsin kaynaklı proteolitik bozunma yoluyla mekanik olarak aşınması arasındaki dinamik dengenin sonucudur. sıçan midesinde in vivo olarak, sabitlenmemiş mukoza kesitlerinde ölçülen mukus tabakası kalınlığı, topikal prostaglandinler, karbakol (intraperitoneal) ve sekretin (intravenöz) ile üç katına kadar artmaktadır.¹⁰. Bileşen msinlerin salgılanması, bu sürecin hücre içi kontrolü, sinirsel, hormonal ve parakrin uyarılara verilen yanıt ve iltihap aracılarının etkisi üzerine çok

sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, hücre kültürü dahil olmak üzere çeşitli in vitro ve in vivo modeller kullanılmıştır ve bu konuda birçok derleme bulunmaktadır¹¹.

Mukus–bikarbonat tabakası, mide mukozal bariyerinin fizyolojik açıdan en önemli savunma hattını oluşturur. Yüzey mukus hücreleri tarafından salgılanan viskoelastik mukus tabakası, epitel yüzeyini tamamen kaplar. Bu tabaka içerisinde epitel hücrelerinden salgılanan bikarbonat (HCO_3^-) iyonları, epitel yüzeyinde nötr veya hafif alkali bir mikroçevre oluşturur. Bu mekanizma sayesinde mide lümeninde pH 1–2 düzeylerinde seyrederken, epitel hücre yüzeyinde pH yaklaşık 6–7 arasında korunur. Mukus tabakası aynı zamanda pepsinin epitel hücre membranlarıyla doğrudan temasını engelleyerek proteolitik hasarı sınırlar¹². Endojen prostaglandinler (özellikle PGE_2 ve PGI_2), mide mukozal bariyerinin korunmasında merkezi role sahiptir. Bu mediyatörler, mukus ve bikarbonat sekresyonunu artırmakta, mukozal kan akımını desteklemekte ve parietal hücrelerden asit sekresyonunu inhibe etmektedir¹³. Deneysel araştırmalarda, nitrik oksit (NO) ise vazodilatör etkisiyle mikro sirkülasyonu düzenler, epitel bütünlüğünü korur ve inflamatuvar hasarı sınırlandırdığı ortaya konulmuştur¹⁴. *Helicobacter pylori*, gastrik mukozal bariyerin bozulmasında önemli bir patojendir. Üreaz enzimi aracılığıyla lokal pH değişikliklerine neden olurken, inflamatuvar sitokin salınımını artırarak epitel hücre hasarına yol açar. Uzun süreli enfeksiyon, kronik gastrit, atrofi ve intestinal metaplazi gelişimiyle ilişkilidir¹⁵. Kullanılan her ilaç kendi etki mekanizmasına bağlı olarak yapacağı sağaltımın yanında yan etkilerini de beraberinde getirir. Tedavide kullanılan bazı ilaçlar yan etkileri sebebiyle canlının çeşitli doku, organ veya sistemlerinde olumsuz etkilere sebebiyet verebilir.

Mide Mukozasını Etkileyen İlaçlar

Shunlei Jiang ve arkadaşlarının yaptıkları 21.191 hastayı kapsayan farmakovijilans çalışmasına göre nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, immünosupresanlar, antikoagülan ve antiplateletler gastrointestinal ülserlerle sıkça ilişkilendirilen ilaçlar arasında tespit edilmiş olup yaptıkları regresyon analizine göre ise sevelamer ve asetilsalisilik asit gastrointestinal ülser vakalarının en sık görülmesinde en güçlü ilişkiye sahip iki ilaç olarak görülmüştür ¹⁶. Sevelamer tüm gastrointestinal sistemi etkileme potansiyeli bulundurmasının yanı sıra çeşitli faktörler nedeniyle kolon mukozası üzerindeki etkisi daha belirgin olabilmektedir ¹⁷. Asetilsalisilik asit (aspirin) ile olan toksisite ise üst gastrointestinal sistemde lokal tahrişe ve prostaglandin inhibisyonuna dayanmaktadır. Kullanımı perforasyon, kanama, ülser oluşumuna neden olabileceğinden mide ile ilişkili hastalıklara ve yaralanmalara neden olabilmektedir. Asetilsalisilik asidin gastrointestinal sistemde ülser gibi yan etkiler bakımından NSAİİ ilaçlar arasında ilk sırada yer almaktadır ¹⁶.

Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar

İnflamasyonu ve ağrıyı azaltması için kullanılan nonsteroid antienflatuvar ilaçlar (NSAİİ) gerek beşerî hekimlikte gerek veteriner hekimliğinde sıkça kullanılmaktadır. İnflamasyonun indüklenmesinde etkin bir rol oynayan prostaglandinlerin sentezlenmesini sağlayan siklooksijenaz (COX) enziminin aktivitesini inhibe eden NSAİİ'ler; inflamasyon, ateş ve ağrının sağaltımında dünya çapında sıkça kullanılan ilaçlardandır ¹⁸.

NSAİİ'lerin terapötik kullanımının ve yan etkilerinin ortaya çıkması esasında NSAİİ'lerin etki mekanizmasından kaynaklanır ¹⁹. NSAİİ'lerin çeşitli sistemler üzerindeki olumsuz etkileri membran fosfolipitlerinden araşidonik asidin prostaglandinlere ve ilgili mediatör maddelerinin metabolizmasını başlatabilen COX-1 ve COX-2 yoluna dayanır ²⁰. COX-1 ve COX-2 COX enziminin iki

izoformudur. Bağırsak ve böbrek gibi vücudun birçok dokusunda bulunan COX-1; hemostaz, böbreği hipotansif hasardan koruma, gastrointestinal mukoza korumayı düzenleyen prostaglandinleri; COX-2 ise hasarlı ve iltihaplı dokularda inflamasyon sürecinde Prostaglandin E2 (PGE2) ile birlikte diğer prostaglandinlerin indüklenmesini katalizler ²¹. Prostaglandinler yaralanmaya, zararlı etkenlere ve enfeksiyona karşı önemli mediatör maddeler olduğu için enfeksiyonlu dokuda belirgin bir şekilde artarak inflamasyonun temel belirtileri olan ağrı, ateş, kızarıklık, ödemin ortaya çıkmasını sağlar. Bu yönüyle NSAİİ kullanımıyla prostaglandin üretiminin azalması sonucu inflamatuvar yanıt baskılanarak endikasyon sağlanmış olur. Ne var ki prostaglandin üretiminin azalmasıyla gastrointestinal sistem ve renal sistem üzerinde çeşitli olumsuz etkiler de meydana gelebilmektedir ¹⁹. NSAİİ'lerin yan etkileri olarak gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, kardiyovasküler yönden taşıdıkları riskler, renal ve hepatik hasar oluşturabilmeleri sayılabilir ²². NSAİİ'lerin midede neden olduğu hasarın mekanizması, lokal ve sistemik etkilere bağlı olarak iki bölümde incelenebilir. Özellikle asidik yapıda olan NSAİİ'ler epitel hücrelerini doğrudan öldürebilir. Bu sitotoksik etkiye neden olan mekanizmalardan biri epitel hücrelerinin içine hapsolan iyonize asidik kalıntılara sahip NSAİİ'lerin su çekerek osmotik lizise neden olması ve mitokondrideki oksidatif fosforilasyonun bozulmasıyla adenosin trifosfat (ATP) üretimini azaltarak enerji üretim mekanizmasının bozulması sonucu mukozanın epitel hücre ölümünü gerçekleştirmesidir. NSAİİ'ler ayrıca mukus ve bikarbonat sekresyonunu azaltması sonucu epitelyumu korumada görevli olan mukozaya komşu pH gradyanının etkinliğini azaltıp yüzey aktif fosfolipit tabakasını da bozabilir. Mukozal yüzeyin hidrofobikliğini azaltıp asit geçirgenliğini artıran NSAİİ'ler, mukus bariyerine zarar vererek mukozanın lümen asidine karşı dayanıksızlığından dolayı daha çabuk hasar görmesine sebebiyet verecektir ^{19,23}. Midenin asidik ortamında düşük çözünürlükteki asetilsalisilik asit, kristal

formda mukozaya yerleşip gömülerek lokal hücresel hasara ve akut yaralanmaya neden olur. Yüksek dozlarda İbuprofenin midede yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşması mideye doğrudan asidik tahriş yaparken COX inhibisyonu ile birlikte bu etki gastrosistemik ülser oluşumunu artırabilir²⁴. NSAİİ'lerin mide ülserine neden olan en önemli sistemik etkilerinden biri prostaglandin sentezini inhibe etmesidir²³. Prostaglandinler, gastrointestinal sisteme kan akışını artırarak ve mide hidroklorik asidinin aşındırıcılığına karşı koruyan bikarbonattan zengin mukus salgılayarak mukoza dokusunun yapı bütünlüğünü korur¹⁹. COX-1 yolunun inhibisyonuyla gastrointestinal koruyucu mekanizmalar kaybolur; bağırsaktaki alkali koruyucu bariyerin bozulup mide asidi mukozaya geri yayılır, hücreler ve kan damarları zarar görür, gastritis ile ülserasyon şekillenir²¹. NSAİİ kaynaklı gastrointestinal bozuklukların insidansını değerlendirmek isteyen bir çalışmada COX seçici olmayan NSAİİ'lerin daha sık fakat genelde daha hafif gastrointestinal vakalarla ilişkili olduğu COX-2 seçici NSAİİ'lerin ise daha az sıklıkta olmasına rağmen daha şiddetli gastrointestinal vakalarla ilişkili olduğu ortaya konmuştur²⁵. Diklofenak mukoza onarımını bozarak ülser iyileşmesini engellerken Naproksen mukozanın kendini onarmasını azaltır¹⁶. NSAİİ kaynaklı ülser kanaması kısmen NSAİİ'lerin trombositler üzerindeki etkinliğinden kaynaklanabilir. Tromboksanlar, COX-1 yolundaki prostaglandinler üzerinden trombosit tarafından üretilip salınımı pıhtılaşma sürecinde gerçekleşir ve trombosit agregasyonun güçlü bir uyarıcısı olmakla birlikte vazokonstriktör özelliğine sahiptir. COX-1 seçici NSAİİ'ler trombosit ve tromboksan sentezini baskıladığından dolayı trombosit agregasyonunu azaltmış olur. COX-2 inhibitörleri ise kısmen trombosit agregasyonuna inhibitör etkisi olmadığından gastrointestinal kanamanın az olması sonucu daha az mide toksisitesi özelliğine sahiptir²³. Fakat COX-2 seçici NSAİİ'ler COX-2 yolunu inhibe ettiklerinde prostasiklin (PGI₂) üzerinden arterlerin genişlemesi engellendiği için arterler daralır, COX-1 yolu açık

olduğu için de araşidonik asidin COX-1 yolundan daha çok metabolizma olmasıyla trombosit ile tromboksan sentezi inhibe edilmediğinden pıhtılaşma artar. Daralan damarlar ve artan pıhtılaşma, kardiyovasküler sistemde çeşitli komplikasyonlara yol açabilir ²⁰. Ayrıca trombositler ülser iyileşmesinde önemli bir etken olduklarından NSAİİ'lerin kullanımına bağlı olarak ülser iyileşmesinin engellenmesi de kısmen NSAİİ'lerin trombositler üzerindeki inhibisyonundan kaynaklanmaktadır ²³. Asetilsalisilik asidin trombosit COX-1'i geri dönüşümsüz asetilasyonu ülser kanama riskini ve şiddetini büyük ölçüde artırırken Naproksenin tromboksan A2'yi inhibe etmesiyle hemorajik ülser riskini artırır ¹⁶.

Kortikosteroid İlaçlar

Glukokortikoidler tedavide birçok yan etkisi olabilen çift taraflı bir kılıç olarak sıklıkla tanımlanan ilaç grubu olmakla beraber yan etkilerinden biri de gastrointestinal komplikasyonlardır. Glukokortikoidler araşidonik asit sentezini azaltmasıyla fosfolipaz A2'yi inhibe ederek prostaglandini azaltır. Bu da mide asidinin artışına, mukus sayısının ve mukozanın direncinin azalışına neden olmakla birlikte gastroduodenal ülser riskini arttırarak gastrointestinal sistemde kanama ve mukozanın perforasyon olmasına sebebiyet verebilir. Fakat bu komplikasyonlar ile glukokortikoidler arasındaki ilişki tartışmalıdır ²⁶. Kortikosteroidler, doğrudan ülserasyon etkisine sebebiyet vermek yerine NSAİİ'lerin neden olduğu ülserlerin iyileşme sürecini yavaşlatabilir. Yüksek dozda uzun süreli kortikosteroid kullanımı mide koruyucu kullanımını gerekli kılarken NSAİİ'ler ile kortikosteroidlerin kombine eş zamanlı kullanımları gastroduodenal mukozada harabiyet oluşturmada sinerjik etki göstermesinden dolayı mide koruyucusuna ihtiyaç duyulmaktadır ²⁷. Narum ve arkadaşlarının yaptıkları bir araştırmada kortikosteroidlerin yalnızca hastanede yatan hastalar için gastrointestinal kanama ve perforasyon riskinde artışla ilişkili olduğu bulunup ayakta tedavi görenler için istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır ²⁸. Butler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ise yoğun bakımdaki yetişkin hastalarda gastrointestinal kanamanın görülme sıklığının düşük olduğunu vurgulayarak kortikosteroidlerin klinik olarak önemli gastrointestinal kanama görülme sıklığını artırabileceğini fakat herhangi bir şiddetteki gastrointestinal kanamayı artırmayacağını belirtmiştir ²⁹. Kortikosteroid ve NSAİİ'lerin kombine kullanımları peptik ülser oluşumunda riski arttırdığı için dikkatli olunması gerekir ³⁰. Bu iki ilaç grubu birlikte alındığında peptik ülser riskinin 4 kat arttığı görülmüştür ²⁶.

Antiplateletler ve Antikoagülanlar

Antiplateletler kardiyovasküler olaylarda endike olup bu grubun gastrointestinal kanamaya sebep olması bilinen bir yan etkisidir. Antiplateletlerin etki mekanizması farklı ajanlara bağlı olarak farklılık gösterebilir. Örneğin bir antiplatelet olan klopidoğrel P2Y12 reseptörünün rekabetçi geri dönüşümsüz blokajına sebep olup anjiyogenezi azaltarak ülser iyileşmesini geciktirirken aspirin koruyucu COX enziminin geri dönüşümsüz asetilasyonuna ve inhibisyonuna sebep olarak etkinlik gösterir ³¹. 2019 yılında sağlıklı köpekler üzerine yapılan bir çalışmada; 2 mg/kg günde bir aspirin uygulanması sonucu gastrointestinal erozyon ve ülserasyon gözlenmişken aspirinin prednizon ile birlikte uygulanması sadece prednizon alan köpeklere göre endoskopik mukozal lezyon skorunun 4 ve üzeri olma olasılığını iki katından fazla artırmıştır. Birlikte yaptıkları sağlıklı köpekler üzerinden yaptıkları başka bir çalışmada ise klopidoğrel uygulaması gastrointestinal kanama ile ilişkili bulunmamıştır. Sadece prednizon uygulanan köpekler ile prednizon/klopidoğrel kombinasyonu uygulanması gastrointestinal kanama skorları açısından bir farklılığa yol açmadığı için köpeklerde immün aracılı hemolitik anemilerde aspirin yerine klopidoğrel kullanımına öncelik verilmesi desteklenmiştir ³². Lanas ve arkadaşlarının yaptıkları bir vaka-kontrol çalışmasında antikoagülanlar, düşük doz aspirin ve antiplateletler üst ve alt

gastrointestinal kanama ile ilişkilendirilmiştir. Gastrointestinal kanama riski antikoagülanlar için düşük doz aspirine veya aspirin dışındaki diğer antiplateletlere göre 2 kat daha yüksek bulunmuştur. NSAİİ kullanımında ise NSAİİ'lerin kullanımıyla üst gastrointestinal kanama riski alt gastrointestinal kanama riskine göre daha yüksek görülmüştür. Antikoagülan kullanımı gastrointestinal kanama için en güçlü risk faktörü gibi görüldüğü belirtilirken proton pompa inhibitörlerinin kullanımı üst gastrointestinal kanama riskini azalttığı fakat alt kanama riskini azaltmadığı tespit edilmiştir ³³.

Diğer Preparatlar

Oral potasyum klorür (KCl) takviyelerinin üst gastrointestinal sistemdeki güvenliği değerlendirmek isteyen bir çalışmada deneklerden bazıları mide motilitesini yavaşlatmayı indüklemek amaçlı antikolinerjik ilaç kullanmıştır. Deneklerden balmumu matrisli tablet kullananlarda üst mukoza hasarı daha sık görülmüş olup daha ciddi ve sık görülen lezyonlar yavaşlamış motilite ile ilişkilendirilmiştir. Balmumu matrisli tabletlerde görülen üst mukoza hasarının insidansı diğer sıvı veya mikro enkapsüle KCl formlarına göre daha sık görülmüştür ³⁴. Yapılan başka bir çalışmada ise oral KCl ve antikolinerjik ilaçların eş zamanlı uygulandığı hastalarda üst gastrointestinal kanama riskini yaklaşık olarak 2,5 kat arttığı görülmüştür ³⁵. Nagano ve arkadaşlarının sıçan mide epitelyal hücre hattı üzerinde yaptıkları bir çalışmada bifosfonatların doza bağımlı olarak mide ve ince bağırsak epitel hücrelerinde hücresel hasara, hücresel lipid peroksidasyonuna ve süperoksit üretimine neden olduğu görülmüştür. Mide ve ince bağırsak epitel hücrelerinde asetilsalisilik asit ön uygulaması ile sinerjik olarak artan bifosfonat maruziyetiyle hücresel hasarın indüklendiği tespit edilmiştir. Bifosfonatlardan alendronat veya risedronatın asetilsalisilik asit ile birlikte uygulanması, bu bifosfonatların tek başına uygulandığı hücrelere kıyasla önemli ölçüde daha fazla hasara yol açtığı ortaya konmuştur ³⁶. Bifosfonatla tedavide edilen hastalarda üst

gastrointestinal mukozal hasar sık veya şiddetli bulunmazken bifosfonatların antikoagülanlar ve NSAİİ'ler ile birlikte kullanımı hem hastalarda görülen semptomları hem de mukoza hasarını artırmıştır ³⁷. Oral yolla demir hapi kullanımının, mukozayı aşındıran kahverengi siyah kristal hemosiderin biriktirmesine bağlı olarak kimyasal yanıkların neden olmasıyla mukozada odaklanmış aşındırıcı bir hasara neden olduğu tespit edilmiştir. Bu durum sıvı demir takviyesi alanlarda görülmemiş olup demir hapi kaynaklı gastritin konsantrasyondan kaynaklı olduğu üzerinde durulmuştur ve bu durumun tablet veya hap formunda kullanıma bağlı olarak ortaya çıktığı belirtilmiştir ³⁸. Kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi, hedefli ilaç (akıllı ilaç) ile ilişkili en yaygın görülen ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen yan etkilerden biri olan mukozit; inflamatuvar veya ülseratif lezyonlara neden olur. Mukozit, gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını etkileyebilir ³⁹.

Sonuç Mide mukozal bariyeri; mukus–bikarbonat tabakası, epitel hücreleri, sıkı bağlantılar, mikro sirkülasyon ve lokal mediyatörlerin koordineli etkileşimiyle oluşan dinamik bir savunma sistemidir. Bu bariyerin fizyolojik bütünlüğü hem insan hem de hayvanlarda mide sağlığının korunması için vazgeçilmezdir. Bariyer mekanizmalarının bozulması ciddi gastrik hastalıklara zemin hazırladığından, tıp ve veteriner fizyolojisi açısından oldukça önemli öneme sahiptir

Kaynakça

1. Paredes SD, Hernández-Cortés J, Falahat F, Rancan L, Arias-Díaz J, Vara E. Somatostatin Mitigates Gastric Mucosal Damage Induced by LPS in a Male Wistar Rat Model of Sepsis. *Biomolecules*. 2025;15(4):508. doi:10.3390/biom15040508
2. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 2002;415(6870):389-395. doi:10.1038/415389a
3. De Smet K, Contreras R. Human Antimicrobial Peptides: Defensins, Cathelicidins and Histatins. *Biotechnol Lett*. 2005;27(18):1337-1347. doi:10.1007/s10529-005-0936-5
4. Eckmann L. Defence molecules in intestinal innate immunity against bacterial infections: *Current Opinion in Gastroenterology*. 2005;21(2):147-151. doi:10.1097/01.mog.0000153311.97832.8c
5. Müller CA, Autenrieth IB, Peschel A. Intestinal epithelial barrier and mucosal immunity: Innate defenses of the intestinal epithelial barrier. *CMLS, Cell Mol Life Sci*. 2005;62(12):1297-1307. doi:10.1007/s00018-005-5034-2
6. Almadi MA, Lu Y, Alali AA, Barkun AN. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2024;404(10447):68-81. doi:10.1016/S0140-6736(24)00155-7
7. Liebich HG. *Veterinary Histology of Domestic Mammals and Birds: Textbook and Colour Atlas*. Fifth edition. 5M Publishing Ltd; 2019.
8. Montine KS, Treuting PM, Dintzis SM, eds. *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse, Rat and Human Atlas*. Second edition. Academic Press, an imprint of Elsevier; 2018.
9. Karakoç Z, Oruç İ, Çeken–Toptancı B, Baksi N, Ketani MA. The protective effect of Pomegranate extract against the

experimental gastric ulcer induced by ethanol in rats. *RC FCV-LUZ*. 2024;XXXIV(1):1-7. doi:10.52973/rcfev-e34322

10. Allen A, Carroll NJH. Adherent and soluble mucus in the stomach and duodenum. *Digest Dis Sci*. 1985;30(S11):55S-62S. doi:10.1007/BF01309386

11. Forstner G. Signal Transduction Packaging and Secretion of Mucins. *Annu Rev Physiol*. 1995;57(1):585-605. doi:10.1146/annurev.ph.57.030195.003101

12. Sellers LA, Allen A, Bennett MK. Formation of a fibrin based gelatinous coat over repairing rat gastric epithelium after acute ethanol damage: interaction with adherent mucus. *Gut*. 1987;28(7):835-843. doi:10.1136/gut.28.7.835

13. Komoike Y, Nakashima M, Nakagiri A, Takeuchi K. Prostaglandin E Receptor EP1 Subtype but Not Prostacyclin IP Receptor Involved in Mucosal Blood Flow Response of Mouse Stomachs following Barrier Disruption. *Digestion*. 2003;67(4):186-194. doi:10.1159/000072057

14. İzgut-Uysal, VN, Derin, N, Kaputlu, İ. Effect of Nitric Oxide Synthase Inhibition on the Gastric Mucosal Barrier in Rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2001;12(3):263-270. doi:10.1515/JBCPP.2001.12.3.263

15. Naumann M, Ferino L, Sharafutdinov I, Backert S. Gastric Epithelial Barrier Disruption, Inflammation and Oncogenic Signal Transduction by *Helicobacter pylori*. In: Backert S, ed. *Helicobacter Pylori and Gastric Cancer*. Vol 444. Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer Nature Switzerland; 2023:207-238. doi:10.1007/978-3-031-47331-9_8

16. Jiang S, Wang M, Ren X, et al. Risk factors for drug-related gastrointestinal ulcer:a retrospective pharmacovigilance

study. *Front Pharmacol.* 2026;17:1784428.
doi:10.3389/fphar.2026.1784428

17. Elkalashy A, Rainwater RR, Ali U, Elbahnasawy E, Singh M, Karakala N. Gastrointestinal Mucosal Cell Injury Caused by Sevelamer Crystals: Case Series and Literature Review. *Journal of Renal Nutrition.* 2025;35(5):628-635.
doi:10.1053/j.jrn.2025.01.008

18. Tsutsumi S, Gotoh T, Tomisato W, et al. Endoplasmic reticulum stress response is involved in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis. *Cell Death Differ.* 2004;11(9):1009-1016. doi:10.1038/sj.cdd.4401436

19. Islam H, Siddiqui A, Islam R, et al. NSAID-induced Gastric Ulcer Disease: A Deleterious Connection. *Discovery Medicine.* 2024;36(188):1789.
doi:10.24976/Discov.Med.202436188.165

20. Ong CKS, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Medicine & Research.* 2007;5(1):19-34.
doi:10.3121/cmr.2007.698

21. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Animals. Accessed April 13, 2026.
<https://www.msdsvetmanual.com/pharmacology/inflammation/nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-in-animals?query=cox%201>

22. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical Pharmacology.* 2020;180:114147.
doi:10.1016/j.bcp.2020.114147

23. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and Gastric Mucosal Protection: Why Doesn't the Stomach Digest Itself?

Physiological Reviews. 2008;88(4):1547-1565.
doi:10.1152/physrev.00004.2008

24. Jiang S, Wang M, Ren X, et al. Risk factors for drug-related gastrointestinal ulcer:a retrospective pharmacovigilance study. *Front Pharmacol*. 2026;17:1784428. doi:10.3389/fphar.2026.1784428

25. Kei M, Uesawa Y. Comprehensive Analysis of Gastrointestinal Injury Induced by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Using Data from FDA Adverse Event Reporting System Database. *Pharmaceuticals*. 2025;18(8):1204. doi:10.3390/ph18081204

26. Liu P, Li G, Yang Q, Cao K, Wang J. Risk factors for gastrointestinal complications during glucocorticoid therapy in internal medicine inpatients: a real-world retrospective analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2025;26(1):37. doi:10.1186/s40360-025-00871-w

27. Guslandi M. Steroid ulcers: Any news? *WJGPT*. 2013;4(3):39. doi:10.4292/wjgpt.v4.i3.39

28. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(5):e004587. doi:10.1136/bmjopen-2013-004587

29. Butler E, Møller MH, Cook O, et al. The effect of systemic corticosteroids on the incidence of gastrointestinal bleeding in critically ill adults: a systematic review with meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2019;45(11):1540-1549. doi:10.1007/s00134-019-05754-3

30. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid Use and Peptic Ulcer Disease: Role of Nonsteroidal

Anti-inflammatory Drugs. *Ann Intern Med.* 1991;114(9):735-740. doi:10.7326/0003-4819-114-9-735

31. Gosavi S, Krishnan G, Acharya RV. Aspirin vs Clopidogrel: Antiplatelet Agent of Choice for Those With Recent Bleeding or at Risk for Gastrointestinal Bleed. *Cureus*. Published online April 20, 2023. doi:10.7759/cureus.37890

32. Whittemore JC, Mooney AP, Price JM, Thomason J. Clinical, clinicopathologic, and gastrointestinal changes from administration of clopidogrel, prednisone, or combination in healthy dogs: A double-blind randomized trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2019;33(6):2618-2627. doi:10.1111/jvim.15630

33. Lanás Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, et al. Risk of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Antiplatelet Agents, or Anticoagulants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2015;13(5):906-912.e2. doi:10.1016/j.cgh.2014.11.007

34. McMahon FG, Ryan JR, Akdamar K, Elian A. Effect of potassium chloride supplements on upper gastrointestinal mucosa. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;35(6):852-855. doi:10.1038/clpt.1984.124

35. Gueta I, Markovits N, Halkin H, Loebstein R. Concomitant oral potassium chloride and anticholinergic therapy is associated with upper gastrointestinal bleeding: A cohort study. *Brit J Clinical Pharma.* 2021;87(4):2064-2069. doi:10.1111/bcp.14616

36. Nagano Y, Matsui H, Shimokawa O, et al. Bisphosphonate-induced gastrointestinal mucosal injury is mediated by mitochondrial superoxide production and lipid peroxidation. *J Clin Biochem Nutr.* Published online 2012. doi:10.3164/jcbn.12-41

37. Yamamoto K, Kishino M, Nakamura S, Tokushige K. Symptoms and Upper Gastrointestinal Mucosal Injury Associated

with Bisphosphonate Therapy. *Intern Med*. 2019;58(8):1049-1056. doi:10.2169/internalmedicine.1271-18

38. Hashash JG, Proksell S, Kuan SF, Behari J. Iron Pill-Induced Gastritis. *ACG Case Reports Journal*. 2013;1(1):13-15. doi:10.14309/crj.2013.7

39. Basile D, Di Nardo P, Corvaja C, et al. Mucosal Injury during Anti-Cancer Treatment: From Pathobiology to Bedside. *Cancers*. 2019;11(6):857. doi:10.3390/cancers11060857

BÖLÜM 2

BÖBREĞİN HİSTOLOJİK YAPISI VE FONKSİYONEL ORGANİZASYONU

GÜNSEL KIRMAN¹

Özet

Böbrekler, metabolik atıkların uzaklaştırılması, vücudun sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesinin korunması, kan basıncının düzenlenmesi ve hormon üretimi gibi yaşamsal görevleri olan kompleks organlardır. Histolojik olarak böbrek parankimi korteks ve medulla olmak üzere iki temel bölümden oluşur. Böbreğin fonksiyonel birimi olan nefron; renal korpüskül, proksimal tübül, Henle kulpu ve distal tübül segmentlerinden meydana gelir. Bu bölümde böbreğin makroskopik organizasyonu, nefronun histolojik bileşenleri, jukstaglomerüler aparat, temel fizyolojik fonksiyonlar ve sık görülen renal patolojiler genel hatlarıyla ele alınmıştır.

Giriş

Vücudun homeostazının korunmasında böbrekler merkezi bir role sahiptir. Böbrekler kanın filtrasyonu, metabolik atıkların uzaklaştırılması, elektrolit ve su dengesinin sürdürülmesi gibi temel fonksiyonların yanı sıra renin, eritropoietin ve aktif D vitamini metabolitlerinin üretimine de katkı sağlar. Bu nedenle böbreğin histolojik organizasyonunun anlaşılması, hem normal fizyoloji hem

de renal patolojilerin değerdendirilmesi açısından önem taşır (Mukoyama & Nakao, 2005; Wadei & Textor, 2012).

Böbreğin Makroskopik Anatomisi

Üriner sistem iki böbrek, iki üreter, mesane ve üretradan oluşur. Böbrekler çoğu memelide retroperitoneal yerleşimli, fasulye şeklinde çift organlardır. Karın arka duvarında vertebral kolonun iki yanında bulunurlar ve sol böbrek genellikle sağ böbreğe göre daha yukarı konumdadır. Makroskopik olarak böbrek parankimi yüzeyel korteks, derin medulla, renal papilla ve renal pelvis ile ilişkili yapılar halinde değerdendirilir (Moinuddin & Dhanda, 2015; Radi, 2019).

Böbrek korteksi renal korpskller, proksimal ve distal kıvrımlı tübüller ile kortikal toplayıcı kanalları içerir. Korteksin medulla yönünde uzanan bölümleri renal kolonları oluşturur. Bu alanlar damar ve tübül yapılarının düzenli yerleşimi nedeniyle böbreğin fonksiyonel organizasyonunda önemli bir konuma sahiptir.

Böbrek medullası, tabanları kortekse ve apeksleri renal papillaya bakan renal piramitlerden oluşur. Medullada Henle kulpları, toplayıcı kanallar ve papiller kanallar yer alır. Toplayıcı kanalların birleşmesiyle oluşan papiller kanallar renal papillaya açılır ve idrarın küçük kalikslere geçişini sağlar (Lpez et al., 2015).

Böbreğin Histolojik Yapısı

Böbreğin temel fonksiyonel birimi nefrondur. Normal bir böbrekte yaklaşık bir milyon nefron bulunur. Her nefron filtrasyonun gerçekleştiği renal korpüskül ile geri emilim ve sekresyonun gerçekleştiği tübüler sistemden oluşur. Nefron segmentlerinin hücresel özellikleri, böbreğin filtrasyon ve homeostatik düzenleme görevlerine doğrudan uyum göstermektedir (Madrado-Ibarra & Vaitla, 2023).

Renal Korpüskül ve Glomerül

Renal korpüskül, glomerül adı verilen kapiller damar yumağı ile bunu çevreleyen Bowman kapsülünden meydana gelir. Afferent arteriyol aracılığıyla glomerüle giren kan, filtrasyon bariyerinden süzülür ve efferent arteriyol ile glomerülden ayrılır. Filtrasyon sonucu oluşan ultrafiltrat Bowman boşluğuna, oradan da proksimal tübüle geçer (Zhang et al., 2013).

Bowman kapsülü iki yapraktan oluşur. Parietal yaprak tek katlı yassı epitelden meydana gelirken, visseral yaprak glomerüler kapillerleri saran podositlerden oluşur. Podositlerin ayakları çıkıntıları filtrasyon yarıklarını meydana getirir. Bu yapı, glomerüler filtrasyon bariyerinin seçici geçirgenliğinde kritik öneme sahiptir (Murray & Paolini, 2023).

Proksimal Kıvrımlı Tübül

Proksimal kıvrımlı tübül, Bowman kapsülünden sonra başlayan ve kortekste yer alan nefron segmentidir. Epitel hücreleri tek katlı kübik yapıdadır ve apikal yüzlerinde belirgin fırçamsı kenar oluşturacak şekilde mikrovilluslar bulunur. Bu özellik, filtratla temas yüzeyini genişleterek su, elektrolit, amino asit ve glikoz gibi maddelerin geri emilimini kolaylaştırır (Madrado-Ibarra & Vaitla, 2023).

Proksimal tübül hücrelerinin bazal sitoplazmasında çok sayıda mitokondri ve membran katlantısı yer alır. Bu düzenlenme aktif taşımayı destekler. Proksimal tübüllerin çevresindeki peritübüler kapillerler, geri emilen maddelerin dolaşıma kazandırılmasında görev alır.

Henle Kulpu

Henle kulpu inen ve çıkan kolları bulunan, ince ve kalın segmentlerden oluşan bir nefron bölümüdür. İnce segmentler tek katlı yassı epitel ile döşelidir ve histolojik kesitlerde kapillerlerle

karıştırılabilir. Kalın segmentler ise daha belirgin sitoplazmalı kübik epitel hücrelerinden meydana gelir. Henle kulpu, medulladaki ozmotik gradientin oluşturulmasında ve idrarın yoğunlaştırılmasında önemli rol oynar (López et al., 2015).

Distal Tübül

Distal tübül, Henle kulpunun çıkan kalın kolundan sonra gelen ve distal kıvrımlı tübül, bağlantı tübülü ve kortikal toplayıcı tübülün başlangıç kısmı ile ilişkili segmentleri kapsayan bölümdür. Distal tübül hücreleri proksimal tübüle göre daha az mikrovillus içerir ve lümenleri daha belirgin görünür. Bu segment sodyum, klorür, potasyum, kalsiyum ve magnezyum dengesinin düzenlenmesinde görev alır (Reilly & Ellison, 2000).

Toplayıcı Kanallar

Toplayıcı kanallar nefronlardan gelen filtratı korteksten medullaya ve renal papillaya doğru taşır. Bu kanalların epiteli ana hücreler ve interkale hücrelerden oluşur. Ana hücreler su ve sodyum dengesinin düzenlenmesinde, interkale hücreler ise asit-baz homeostazında etkilidir. Böylece toplayıcı kanal sistemi, idrarın son bileşiminin belirlenmesinde temel rol oynar.

Böbrekte Jukstaglomerüler Aparat

Jukstaglomerüler aparat; jukstaglomerüler hücreler, makula densa hücreleri ve ekstraglomerüler mezangial hücrelerden oluşan özelleşmiş bir düzenleyici yapıdır. Bu aparat, glomerüler filtrasyon hızı ile kan basıncının düzenlenmesinde görev alır. Jukstaglomerüler hücreler afferent arteriyol duvarında yer alır ve renin salgılama kapasiteleriyle renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonunda rol oynar (Kosovic et al., 2020).

Makula densa, distal tübülün afferent arteriyol ile komşuluk gösteren kısmında yer alan özelleşmiş epitel hücrelerinden oluşur. Tübül sıvısının sodyum klorür içeriğindeki değişiklikleri algılayarak

glomerüler kan akımını ve renin salınımını düzenler. Bu geri bildirim mekanizması, böbreğin perfüzyon basıncı ve filtrasyon hızındaki değişikliklere uyum sağlamasına yardım eder.

Böbreğin Fonksiyonları

Böbreklerin temel fonksiyonlarından biri kanın filtre edilmesi ve metabolik atıkların vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Glomerüler filtrasyon sonucunda oluşan ultrafiltrat, nefron tübülleri boyunca geri emilim ve sekresyon süreçlerinden geçerek idrarın son bileşimini oluşturur.

Böbrekler elektrolit ve su dengesinin korunmasında da kritik öneme sahiptir. Sodyum, potasyum, klorür, kalsiyum ve magnezyum gibi iyonların geri emilimi ve atılımı nefron segmentleri boyunca düzenlenir. Tübüler akış hızındaki değişiklikler ve makula densa aracılı tübüloglomerüler geri bildirim, bu düzenlemenin önemli bileşenlerindendir (Verschuren et al., 2020).

Asit-baz dengesinin korunması böbreğin bir diğer önemli görevidir. Böbrekler filtre edilen bikarbonatın büyük bölümünü geri emerek ve yeni bikarbonat üreterek metabolik asit yükünün dengelenmesini sağlar. Asit atılımı titre edilebilir asit ve amonyum şeklinde gerçekleşir (Hamm et al., 2015).

Böbrekler aynı zamanda endokrin fonksiyonları olan organlardır. Renin salgısı kan basıncı düzenlenmesinde, eritropoietin üretimi eritrosit yapımında, aktif D vitamini sentezi ise kalsiyum-fosfor metabolizmasında önemlidir (Mukoyama & Nakao, 2005).

Böbrek Histopatolojisine Genel Bakış

Böbrek hastalıkları histopatolojik olarak çoğunlukla glomerüler, tübüler, interstisyel veya vasküler hasar paternleri ile ortaya çıkar. Glomerülonefrit, diyabetik nefropati, akut tübüler nekroz ve kronik böbrek hastalığı renal patolojilerin sık karşılaşılan örnekleri arasında yer alır.

Glomerülo nefrit, glomerüllerde inflamasyonla seyreden ve sıklıkla immün mekanizmaların rol aldığı bir hastalık grubudur. Antikorlar, kompleman sistemi, sitokinler, kemokinler ve inflamatuvar hücreler glomerüler hasarın gelişiminde etkili olabilir. Hastalığın ilerlemesi proteinüri, hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili olabilir (Chadban & Atkins, 2005).

Diyabetik nefropati, diyabetin önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve son dönem böbrek yetmezliğinin başlıca nedenleri arasında yer alır. Erken dönemde albüminüri ve hiperfiltrasyon görülebilir; ilerleyen süreçte glomerüler ve tübüler hasar ile böbrek fonksiyonlarında azalma gelişir (Sagoo & Gnudi, 2019).

Akut tübüler nekroz, akut böbrek hasarının önemli nedenlerinden biridir. Histolojik olarak tübül epitel hücrelerinde hasar, dökülme ve lümende hücre sel artıklar görülebilir. Klinik bulgular ve laboratuvar verileri tanıda önemli yer tutar (Abdulkader et al., 2008).

Kronik böbrek hastalığı, böbrekte üç ay veya daha uzun süre devam eden yapısal ya da fonksiyonel bozukluklarla karakterizedir. Glomerüler skleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis kronik hasarın histopatolojik göstergeleri arasında yer alır. Hastalığın ilerlemesi kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini artırır (Kalantar-Zadeh et al., 2021; Webster et al., 2017).

Araştırma Perspektifleri

Güncel renal araştırmalar, böbrek hastalıklarının moleküler ve hücre sel mekanizmalarını daha ayrıntılı açıklamaya yönelmiştir. Oksidatif stres, inflamasyon, hücre ölümü, fibrozis ve hücreler arası sinyal yolları renal patolojilerin anlaşılmasında öne çıkan araştırma alanlarıdır. Bu nedenle böbreğin normal histolojik yapısının bilinmesi, deneysel ve klinik renal çalışmaların yorumlanması açısından temel bir gerekliliktir.

Sonuç

Böbrek, korteks ve medullada organize olan nefronlar aracılığıyla filtrasyon, geri emilim, sekresyon ve idrarın yoğunlaştırılması gibi temel işlevleri gerçekleştirir. Renal korpüskül, tübüler segmentler, toplayıcı kanallar ve jukstaglomerüler aparatın histolojik özellikleri böbreğin fizyolojik görevleriyle yakından ilişkilidir. Bu yapıların normal organizasyonunun anlaşılması, böbrek hastalıklarının histopatolojik değerlendirilmesinde ve deneysel araştırmaların planlanmasında önemli bir temel oluşturur.

Kaynakça

Abdulkader, R. C., Libório, A. B., & Malheiros, D. M. (2008). Histological features of acute tubular necrosis in native kidneys and long-term renal function. *Renal Failure*, 30(7), 667-673.

Ammirati, A. L. (2020). Chronic kidney disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(Suppl 1), s03-s09.

Chadban, S. J., & Atkins, R. C. (2005). Glomerulonephritis. *The Lancet*, 365(9473), 1797-1806.

Hamm, L. L., Nakhoul, N., & Hering-Smith, K. S. (2015). Acid-base homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(12), 2232-2242.

Kalantar-Zadeh, K., Jafar, T. H., Nitsch, D., Neuen, B. L., & Perkovic, V. (2021). Chronic kidney disease. *The Lancet*, 398(10302), 786-802.

Kosovic, I., Filipovic, N., Benzon, B., Bocina, I., Glavina Durdov, M., Vukojevic, K., & Saraga-Babic, M. (2020). Connexin signaling in the juxtaglomerular apparatus (JGA) of developing, postnatal healthy and nephrotic human kidneys. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8349.

López, J. I., Larrinaga, G., Kuroda, N., & Angulo, J. C. (2015). The normal and pathologic renal medulla: A comprehensive overview. *Pathology - Research and Practice*, 211(4), 271-280.

Madrazo-Ibarra, A., & Vaitla, P. (2023). Histology, nephron. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Moinuddin, Z., & Dhanda, R. (2015). Anatomy of the kidney and ureter. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 16(6), 247-252.

Mukoyama, M., & Nakao, K. (2005). Hormones of the kidney. In *Endocrinology: Basic and Clinical Principles* (pp. 353-365). Humana Press.

Murray, I. V., & Paolini, M. A. (2023). Histology, kidney and glomerulus. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Radi, Z. A. (2019). Kidney pathophysiology, toxicology, and drug-induced injury in drug development. *International Journal of Toxicology*, 38(3), 215-227.

Reilly, R. F., & Ellison, D. H. (2000). Mammalian distal tubule: Physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. *Physiological Reviews*, 80(1), 277-313.

Sagoo, M. K., & Gnudi, L. (2019). Diabetic nephropathy: An overview. *Diabetic Nephropathy: Methods and Protocols*, 3-7.

Verschuren, E. H., Castenmiller, C., Peters, D. J., Arjona, F. J., Bindels, R. J., & Hoenderop, J. G. (2020). Sensing of tubular flow and renal electrolyte transport. *Nature Reviews Nephrology*, 16(6), 337-351.

Wadei, H. M., & Textor, S. C. (2012). The role of the kidney in regulating arterial blood pressure. *Nature Reviews Nephrology*, 8(10), 602-609.

Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic kidney disease. *The Lancet*, 389(10075), 1238-1252.

Zhang, J. L., Rusinek, H., Chandarana, H., & Lee, V. S. (2013). Functional MRI of the kidneys. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 37(2), 282-293.

BÖLÜM 3

SRV VE ÖTESİ: İNSAN TESTİS ONTOGENEZİNİN MOLEKÜLER VE EPIGENETİK TEMELLERİ

Nur ELAGÜL TOMBUL¹

Giriş

Testisler, erkek üreme sistemine ait endokrin ve ekzokrin fonksiyonların koordineli bir şekilde düzenlendiği bir çift üreme organıdır. Temelde spermatogenezden ve androjenlerin üretiminden sorumlu olan testislerin gelişim süreci; yaşamın başlangıcında Y kromozomunu taşıyan olgun bir spermin, olgun bir oositi fertilize etmesi ve genetik erkek cinsiyetinin belirlenmesi ile tetiklenir. Döllenmeyi takiben oluşan zigotun segmentasyon evrelerinden geçerek konseptusa dönüşmesi ve hücrelerin farklılaşmaya başlaması ile öncelikle erkek üreme sisteminin hücreleri, ardından bu hücrelerin organize olması ile sistemin kanal yapıları ve organları morfolojik olarak ortaya çıkar. Bu gelişim süreçleri, üreme sağlığı üzerinde belirleyici rol oynayan kompleks moleküler ve epigenetik mekanizmaları içerir. Bu derleme, bahsedilen mekanizmaların testis ontogenezi sürecindeki rolünü özetlemeyi amaçlamaktadır.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilimdalı, ORCID: 0000-0001-5962-5935

TESTİS ONTOGENEZİ VE MOLEKÜLER SİNYAL YOLLARI

Cinsiyetin belirlenmesi ve SRY geninin aktivasyonu

Fertilizasyon aşamasında embriyo genotipi belirlenmiş olsa da gebeliğin 6. haftasının sonuna kadar cinsiyetin fenotipik yansımada bir belirti gözlenmez. Bu dönem, genital gelişimin farklanmamış evresi olarak tanımlanır. Fenotipik farklılaşma süreci, öncelikle gonadların gelişimi ile başlar, ardından genital kanalların ve primordiyaların gelişimi ile devam eder (Ray & Racine, 2025).

Y kromozomu taşıyan olgun spermin, olgun oositi fertilize etmesi ile erkek cinsiyetinin gelişimi için ilk genetik aktivasyon başlar. Y kromozomu üzerinde (Yp11.2) konumlanan ve cinsiyet belirleyici bölge olarak bilinen SRY geninin ekspresyonu ile testis belirleyici faktör (TBF) sentezlenir. Testis gelişiminde belirleyici tek faktör olan bu gen sayesinde, fetüs erkek fenotipinde gelişir (Titi-Lartey & Khan, 2023).

Somatik hücre farklılaşması ve seminifer kordonların gelişimi

Embriyonik dönem dördüncü haftanın başında vitellüs kesesi duvarında ara mezoderm içerisinde primordiyal germ hücreleri (PGH) diferansiye olur ve dorsal mezenter yoluyla mezonefrik böbreklerin ventromedial yüzeyindeki alana doğru sölomik epitelin yakınına aktif migrasyon gerçekleştirerek burada bir çift genital kabartı oluştururlar. Homeobox gen ailesine ait transkripsiyon faktörleri özellikle ara mezodermin stabilizasyonu ve ürogenital kabartıların morfolojik oluşumunda önemlidir. Bu haliyle henüz farklılaşmamış olan gonadların bir korteks ve bir medullası bulunur. Genital kabartıların erken dönem gelişiminde, sölomik epitel hücre bağlantılarının kurulması ve mezodermin indüksiyonunda rol oynayan EMX2, PBX1 ve CBX2 genleri birlikte ifade edilmektedir. Altıncı haftada sölomik epitelden farklılaşan hücreler, PGH gelişimi için gerekli olan gonadların somatik hücrelerini oluşturur. Somatik

hücrelerin sayıca artması için NR5A1 geni tarafından kodlanan Steroidojenik faktör 1 (SF1)'in düzenlenmesinde görevli LHX9 ve WT1 etkileşime girer. WT1 geni ürogenital kabartıların gelişiminde birincil rol oynamasa da üzerindeki bir mutasyon, Wilms tümörü ve/veya nefrotik sendromla ilişkili gonadal disgeneze yol açabilmektedir.

46,XY genotipine sahip olan gonadların medulla bölümü TBF etkisinde testise farklılaşırken korteks kısmı bazı rudimenter kalıntılar bırakarak dejenere olur. Bu aşamada cinsiyetin belirlenmesi, antagonist bir mücadeleyi temsil eder; SRY ve SOX9'un gelişile birlikte dişi yönlü gelişimi destekleyen RSPO1 (R-spondin 1) ve WNT4/ β -catenin sinyal yolağı aktif olarak baskılanır. SRY geni, SRY-Kutu Transkripsiyon Faktörü-9 (SOX9) adı verilen bir transkripsiyon faktörünü kodlar ki bu da gonadlardaki somatik öncül hücrelerden Sertoli hücrelerine farklılaşmanın başlamasını sağlar. SOX9 proteininin biyolojik aktivitesi için sitoplazmada sentezlendikten sonra nükleusa taşınması kritik bir adımdır; bu süreçte importin- β ve calmodulin proteinleri SOX9'un nükleer lokalizasyonunu sağlayarak hedef genleri aktive etmesine olanak tanır. Ayrıca bu farklılaşmaya, SF1 de sinerjik katkıda bulunur. Sertoli hücreleri farklılaştıkça LHX9'un ifadesi azalır. Gonadlarda yeterli hücre yoğunluğu ve yeterli SOX9 transkripsiyonu seviyelerine ulaşıldığında, testislerin morfolojik değişimi başlar. Bu değişim; testiküler kordonların ve çevresindeki bağ doku yapılarının ve hücrelerinin (Leydig hücreleri ile peritübüler miyoid hücreler) gelişimi ve germ hücrelerinin mitotik duraklatılması (arrest) gibi olayları içerir. SOX9 transkripsiyonunu maksimize etmek için, SF1 ve SRY genleri birlikte çalışır. Sertoli hücrelerinin farklılaşmasıyla birlikte parakrin bir sinyal molekülü olan DHH (Desert Hedgehog) salgılanır; DHH, fetal Leydig hücrelerinin proliferasyonunu ve steroidojenik kapasitesini artırarak interstisyel alanın gelişimini destekler (Argentario vd., 2003; Clark,

Garland, & Russell, 2000; Lavery vd., 2012; Ray & Racine, 2025; Titi-Lartey & Khan, 2023).

Öte yandan SRY, glia-aktif edici faktör-9 (FGF9) ile SOX9 arasındaki ileri-besleme (feed-forward) mekanizmasında da rol alır. FGF9'un aktivasyonunu artırırken dişi cinsiyet gelişimini destekleyen WNT4'ün inhibisyonuna da yol açar. Böylece FGF9'un erkek cinsiyet gelişimini uyarması sağlanır (Kim vd., 2006; Ray & Racine, 2025). Ayrıca SF1 ve SOX9 da birlikte çalışarak dişi cinsiyetinin gelişimini engellemek için anti-Müllerian hormon (AMH) sentezini düzenler (De Santa Barbara vd., 1998; Ray & Racine, 2025).

Testislerin morfolojik değişimi miyoid hücrelerin, Sertoli ve primordiyal germ hücrelerini çevreleyip seminifer kordonları oluşturması ile devam eder (Skinner & Anway, 2005). Burada Sertoli hücreleri, primordiyal germ hücreleri ile hücre-hücre etkileşimine girerek onların hem daha fazla mitoz bölünme geçirmelerine hem de mayoz bölünmeye girmelerine engel olur ve bunu puberteye kadar sürdürür. Bu inhibisyonun moleküler temelinde, Sertoli hücreleri tarafından üretilen CYP26B1 enzimi yer alır. CYP26B1, mayoz bölünmeyi tetikleyen retinoik asidi (RA) enzimatik olarak degrade ederek germ hücrelerini “mitotik arrest” (G0/G1 evresi) durumunda tutar ve erken oogeneze benzeri bir farklılaşmayı engeller (Bowles vd., 2018). Hücre etkileşimleri için özellikle mitojenle aktifleştirilen protein kinaz (MAPK), AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β)/Smad sinyal yolları; hem sıkı hem de tutturucu bağlantıların düzenlenmesi, germ hücrelerinin mitoz ve mayoz bölünmelerinin regülasyonu ve Sertoli hücrelerinin proliferasyonunda rol alır. MAPK ailesinden özellikle p38 MAPK, kan-testis bariyerinin kurulması ve sürdürülmesi açısından ZO-1 (zonula okludens-1) ve diğer okludinler üzerinde kilit role sahiptir (Ni, Hao, & Yang, 2019). Testis mikroortamında enerji metabolizmasının düzenlenmesi ve germ hücreleri ile olan

bağlantı komplekslerinin kararlılığının sürdürülmesinde AMPK sinyal yolu, Sertoli hücrelerinde destekleyici olarak da çalışır. Sertoli-Sertoli ve Sertoli-germ hücresi arasındaki bağlantıları desteklemenin yanı sıra TGF- β /Smad sinyal yolu, spermatositlerin seminifer tübüllerin bazal bölümünden lümeneye doğru ilerleyişinde yani spermatogenezin sürdürülmesinde önemli bir noktada yer alır. Sonuçta Sertoli hücreleri ile çevrelenmiş PGH popülasyonunu barındıran seminifer kordon gelişimi gerçekleşmiş olur. Bu kordonları çevreleyen peritübüler miyoid hücreler ile Sertoli hücreleri arasında da parakrin etkileşim vardır ve bu sayede kordonların bazal membranı oluşturulmaktadır (Lui, Lee, & Cheng, 2003; Ni vd., 2019).

Vaskülarizasyon ve testis mimarisinin oluşumu

SRY/SOX9 sinyal yolu, WNT4/Follistatin (FST) yolağını aşağı regüle ederek folikül uyarıcı hormon (FSH) indükleyicisi olan Aktivin B ve vasküler endotelial faktör (VEGF) gibi faktörlerin erkek gonadlarının vaskülarizasyonunu tetiklemesine izin verir. Testis primordiyumunun mezonefrik olmayan tarafında sölomik epitelin altında, VEGF indüksiyonu ile bu bölgeye endotelial hücreler göç eder ve arteriyel bir damar gelişir (sölomik damar). Testis gelişiminin en erken morfolojik belirteçlerinden biri olan bu arter sayesinde testisin vaskülarizasyonu başlar. Buradaki mezoderm hücreleri de seminifer kordonların ve kan damarlarının arasını doldurup interstisyel alanı oluşturur. SF1'i ifade eden bir diğer hücre alt grubu da gonadlardaki steroidojenik hücre popülasyonudur. Bu hücreler embriyonik sekizinci haftanın başlarında, seminifer kordonlar oluşuktan sonra sölomik epitel ve mezonefrozdaki göç edip gonadlara katılarak interstisyel alandaki testosteron üretiminden sorumlu olan Leydig hücrelerine/interstisyel hücrelere kaynaklık eder. Bu hali ile interstisyel alan; bağ dokusu, kan damarları ve Leydig hücrelerini ihtiva eder (Ni vd., 2019; Yao, Aardema, & Holthuisen, 2006). Ayrıca Leydig hücrelerinin

farklılaşmasında, üzerinde Sertoli hücrelerinin de etkisi olduğu bazı sinyal yolları da bulunmaktadır: SRY antagonisti olan DAX1 ve WNT4 aşağı düzenlenirken özellikle hücre farklılaşmasında ARX, FGF9 ve DHH gibi sinyal yolları rol alır (Clark vd., 2000; Jordan vd., 2001; Kitamura vd., 2002).

Kordonların farklılaşması sürerken etrafındaki kalın bağ doku tabakası, sölomik epitelden ayrılarak testis primordiyumunu çevreleyen tunika albuginea'yı oluşturur. Gonadal kordonların dış kısımları seminifer tübülleri, iç kısımları da hiluma doğru birleşip ağ yaparak rete testis'i oluşturur (Carlson, 2015; P A, Arbor, & Krishan, 2023).

Seminifer tübüller puberteye kadar solid haldedir; yalnızca Sertoli hücreleri ve primordiyal germ hücrelerini içerir. Spermatogenez süreci başlamamıştır. Puberte ile birlikte tübüller kanalize olup lümen kazanır ve spermatogenez başlar (Gilbert, 2000; P A vd., 2023). Embriyonik dönemde özellikle Sertoli hücrelerinden salgılanan AMH ve Leydig hücrelerinden salgılanan testosteron, Müllerian kanalların gerilemesini sağlayıp Wolffian kanalların gelişimini destekler (Ray & Racine, 2025). Seminifer tübüller daha sonra rete testis ile birleşip efferent duktuslar ile bağlantı kurar. Böylelikle testis içi sperm boşaltım yolları oluşturulur.

Testislerin skrotuma inişi

Abdomen içinde gelişen testisler, gebeliğin 7.-9. ay aralığında skrotuma iner. Testislerden skrotuma kadar posterior duvar boyunca uzanan fibröz doku bandı olan gubernakulum, bu yolculukta yol gösterici olup testislerin skrotumda sabitlenmesini sağlar. Bu süreç, özellikle Leydig hücrelerinden salgılanan insülin benzeri peptit 3 (INSL3) ve testosteron tarafından kontrol edilir. INSL3, gubernakulumun büyümesini uyararak iniş sürecini başlatır. Gubernakulumun ortaya çıkışı, testislerin inişi için başlangıç sinyali niteliğinde bir olaydır (Bay, Main, Toppari, & Skakkebaek, 2011;

Rodprasert, Virtanen, Mäkelä, & Toppari, 2020). Bununla birlikte periton iç basıncı da testislerin hareketine yardımcıdır (Logsdon, Sampaio, & Favorito, 2020). Testislerin skrotuma inişi sonrasında periton, tunika vaginalis tabakasını oluşturur ve geri kalan kısımları oblitere olur. Fetal dönemin 9. ayında testisler tamamen skrotal keseye girmiş olmalıdır ancak yenidoğanların %3'lük kısmında ilk üç ay içerisinde de bu olay gerçekleşebilir. Testislerin inişi ile beraber kan damarları ve duktus deferens de sürüklenerek etrafı peritonun fasiyal uzantıları ile çevrelenir (Leslie, Sajjad, & Villanueva, 2024; P A vd., 2023; Toth & Lappin, 2023).

Gelişimsel ve moleküler patolojiler

Testis ontogenezini yöneten moleküler sinyal yollarında görev alan kritik genlerde meydana gelen mutasyonlar, Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (DSD - Disorders of Sex Development) ile sonuçlanan ciddi klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olur. Bu bağlamda 46,XY gonadal disgenezi; SRY, SOX9, NR5A1 (SF1) ve WT1 gibi testis belirleyici genlerdeki inaktive edici mutasyonlar sonucunda bipotansiyel gonadın testis yönünde farklılaşamamasıyla karakterizedir. Sertoli hücre gelişiminin bozulmasına bağlı olarak AMH üretilemez ve Müllerian kanallar gerileyemezken, Leydig hücre fonksiyonunun yetersizliği androjen eksikliğine yol açar ve dişi fenotip ortaya çıkar. Buna karşılık Androjen Duyarsızlığı Sendromu (AIS), testislerin morfolojik olarak geliştiği ve testosteron ürettiği, ancak hedef dokuların bu hormona yanıt veremediği durumlardır. Bu patolojinin temelinde, Androjen Reseptör (AR) genindeki mutasyonlar yatmaktadır. AR yolağının çalışmaması nedeniyle Wolffian kanalları gelişemezken AMH etkisiyle Müllerian yapılar geriler ve dış genital yapı dişi fenotipe yönelir. Testis inişi sürecinde ise Leydig hücrelerinden salgılanan INSL3 ve reseptörü RXFP2, özellikle transabdominal fazda gubernakulum gelişimini düzenlerken, inguinokrotal faz androjen bağımlıdır. Bu yolaktaki bozukluklar kriptorşidizme (inmemiş testis) yol açarak infertilite ve

testiküler germ hücreli tümör riskinde artış ile ilişkilidir (Titi-Lartey & Khan, 2023).

TESTİS ONTOGENEZİNİN EPIGENETİK REGÜLASYONU

Epigenetik yeniden programlama, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları

Testis ontogenezi, yalnızca genetik bir dizilimin varlığına değil bu genlerin (özellikle SRY ve SOX9) doğru kronolojik pencerede ifade edilmesini sağlayan epigenetik modifikasyonlara da bağlıdır. Epigenetik düzenleme; DNA dizisinde bir değişiklik meydana getirmeksizin, kromatini yeniden modelleyerek genlerin transkripsiyonel durumunu (aktif/sessiz) belirleyen bir kontrol mekanizmasıdır. Gonadal farklılaşma sürecinde bu mekanizmalar; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve kodlamayan RNA'lar (ncRNA) aracılığıyla hücre kaderinin tayininde ve somatik hücrelerin (Sertoli ve Leydig) farklılaşmasında kritik rol oynar (Güneş & Kulaç, 2013).

Erkek yönünde farklılaşmanın başlaması için en temel süreçlerden biri, PGH migrasyonu sırasında gerçekleşen genom genelinde epigenetik yeniden programlamadır (reprogramming). Bu evrede, ebeveynlerden aktarılan DNA metilasyon izleri silinerek genom temizlenir ve ardından cinsiyete özgü yeni metilasyon paternleri inşa edilir (Sasaki & Matsui, 2008). Özellikle SRY geninin promoter bölgesindeki DNA demetilasyonu, gen ekspresyonunun artışı ile ilişkilidir ve bu epigenetik düzenleme, testis gelişiminin başlatılmasında kritik rol oynar. Buna karşılık, yüksek metilasyon düzeyleri SRY ekspresyonunu baskılayarak testis gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir; ancak bu süreç, diğer epigenetik ve transkripsiyonel mekanizmalarla birlikte düzenlenir (SanMiguel & Bartolomei, 2018).

Bir diğer önemli düzenleyici mekanizma ise histon modifikasyonlarıdır. Özellikle KDM3A (Jmjd1a) adlı histon

demetilaz enziminin, SRY lokusundaki baskılayıcı H3K9me2 seviyesini azaltarak kromatin yapısını gevşetir ve böylece transkripsiyonu destekler. Deneysel modeller, KDM3A eksikliğinin SRY ifadesini kritik eşiğin altına düşürerek XY bireylerde dişi fenotipine doğru bir kaymaya neden olabileceğine işaret etmektedir (Kuroki vd., 2013). Bu epigenetik dinamikler, genetik talimatların fiziksel bir organ yapısına dönüşmesini sağlayan moleküler köprülerdir; testis gelişiminin başlatılmasında belirleyici olup bu süreçteki bozukluklar gonadal gelişim anomalilerine katkıda bulunabilmektedir (Cui vd., 2025; Güneş & Kulaç, 2013).

Kodlamayan RNA'ların (miRNA ve piRNA) düzenleyici fonksiyonları

Testis ontogenezinde epigenetik düzenleme sadece DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları ile sınırlı kalmaz; kodlamayan RNA'lardan mikroRNA'lar (miRNA) ve Piwi-etkileşimli RNA'lar (piRNA), gelişimsel programın yürütülmesinde kritik regülatörler olarak işlev görür (Güneş & Kulaç, 2013).

miRNA'lar, hedef mRNA'ların 3' UTR bölgelerine bağlanarak onların translasyonunu baskılayan veya yıkımını sağlayan kısa RNA dizileridir. miRNA biyogenezinde anahtar rol oynayan Dicer1 enziminin inaktivasyonu, testis gelişimi açısından önemli bir yere sahiptir. Sertoli hücrelerinde spesifik olarak Dicer1 geni susturulduğunda; bu hücrelerin matüre olamadığı, seminifer tübül yapısının organize edilemediği ve ilerleyen dönemde Sertoli hücrelerinin kitlesel kaybına bağlı olarak tam kısırılık (infertilite) geliştiği deneysel modeller ile açıklanmıştır (Björkgren & Sipilä, 2015). Özetle miRNA'lar, bipotansiyel gonadın somatik hücrelerinin kaderini belirlemede rol oynar ve Dicer1 aracılığıyla bu hücrelerin istenmeyen genetik programlamalara (örn: ovaryum hücreleri özelliklerine) kaymasını önleyen moleküler bariyerler oluşturur (Real vd., 2013).

piRNA yolağı ise, özellikle erkek germ hücre hattının gelişiminde (spermatogenez öncesi PGH aşamasında) büyük bir öneme sahiptir. Bu RNA'lar, Piwi-ailesi proteinleri (MIWI, MILI, MIWI2) ile kompleks oluşturarak işlev görürler. Epigenetik yeniden programlama sırasında (metilasyon silinmesi aşamasında), genomdaki “sıçrayan genler” olarak bilinen transpozonlar aktif hale gelerek genomik instabiliteye yol açabilirler. piRNA'lar, bu transpozonları sekans spesifik olarak tanıyıp susturarak (de novo DNA metilasyonunu yönlendirerek) germ hücrelerinin genomik bütünlüğünü korumaktadır (Aravin vd., 2008). Bununla birlikte piRNA veya Piwi proteinlerinin yokluğunda germ hücrelerinin, gelişimin erken evrelerinde yani erken mayoz aşamalarında ilerlemeleri durdurulabilir (mayotik arrest) (Bak, Yoon, & Choi, 2011) ve germ hücre kaybı ile birlikte spermatogenez ciddi şekilde bozulabilir; bu da testislerin fonksiyonel olarak yetersiz ve hipoplastik (küçük ve fonksiyonel olmayan) bir yapıya sahip olması ile sonuçlanabilir.

Genomik damgalama

Genomik damgalama (imprinting), belirli genlerin sadece anneden veya sadece babadan gelen kopyasının ifade edildiği, diğer kopyasının ise epigenetik olarak susturulduğu bir fenomendir. Testis gelişimi sırasında PGH'ler, bu damgaların silindiği ve yeniden inşa edildiği kritik bir döngüden geçer (Sasaki & Matsui, 2008). PGH'ler embriyonik gelişim sırasında genital kabartılara ulaştığında, ebeveynlerinden miras aldıkları tüm metilasyon izleri (imprintler) silinir. Bu temizlik, germ hücrelerinin totipotens benzeri bir duruma dönmesini sağlar. Germ hücrelerinde babaya özgü imprint metilasyonunun kurulması DNMT3A, DNMT3B ve DNMT3L (DNMT: DNA metiltransferaz) tarafından yürütülür ve bu enzimlerin yokluğunda bu metilasyon işaretleri oluşamaz (Kaneda vd., 2004). Bununla birlikte erkeklerde genomik damgalama süreci doğum öncesi (prenatal) dönemde, fetusteki prospermatogonia

aşamasında başlar ve büyük ölçüde doğum öncesinde tamamlanır. Buna karşılık, dişilerde damgalama doğum sonrası oosit olgunlaşması aşaması sırasında gerçekleşir (Barlow & Bartolomei, 2014).

H19/Igf2 lokusu, imprinting mekanizmaları arasında en iyi karakterize edilmiş bölgelerden biridir. Bu bölgede DNA metilasyonu, genlerin hangi ebeveynden ifade edileceğini belirler. Paternal alelde metilasyon nedeniyle bir transkripsiyon faktörü olan CTCF (CCCTC-binding factor) bağlanamaz ve büyüme faktörü olan Igf2 (İnsülin benzeri büyüme faktörü 2) geni aktif olur. Maternal alelde ise CTCF bağlanarak Igf2'yi baskılar ve H19'un ifade edilmesini sağlar (Monnier vd., 2013). Eğer bu damgalama süreci bozukluğa uğrarsa (örn: metilasyonun gerçekleşmemesi), fetusun büyüme hızı ve testislerin gelişimi sekteye uğrayabilir. Bu durum, aşırı büyüme veya büyüme geriliği ile seyreden imprinting hastalıklarının (Beckwith-Wiedemann veya Silver-Russell Sendromu gibi) moleküler temelini oluşturur (Demars, Le Bouc, El-Osta, & Gicquel, 2011; Griffeth, Bianda, & Nef, 2014; Ortega, Saeed, White, Tajanlangit, & Gallicano, 2026).

Genomik imprinting hataları, özellikle damgalı (imprinted) bölgelerdeki DNA metilasyon farklılıklarıyla ilişkilendirilmiş olup testiküler germ hücrelerinde işlevsel olarak anlamlı değişikliklere ve üretim süreçlerinin bozulmasına neden olabilir. Bu durum da hipospermatogenez veya germ hücre gelişiminde duraklama ile sonuçlanabilir; dolayısıyla spermatogenez ve testis fonksiyonunu etkiler (Di Persio vd., 2021; Marques, Carvalho, Sousa, & Barros, 2004).

Çevresel faktörler ve transgenerasyonel epigenetik kalıtım

Testis gelişimi sırasında kurulan epigenetik programlama süreci genetik modifikasyonların dışında çevresel etkenlere karşı da son derece hassastır. Özellikle gebelik döneminde maruz kalınan

polikarbonat plastiklerin ana maddesi Bisfenol-A (BPA) ve esneklik sağlayıcı fitalatlar (DEHP, DBP) gibi güçlü Endokrin Bozucu Kimyasallara (EDC-Endocrine Disrupting Chemicals) maruz kalmak, genetik dizilimi değiştirmeden epigenetik düzenlemeleri hedef alarak testis gelişimini bozabilir. Bipotansiyel gonadın fetal gelişim sırasında bu kimyasallardan oluşan bir karışıma maruz kalması, PGH’lerde “epimutasyon” adı verilen DNA metilasyon anomalileri oluşturur. Bu hücresel düzeydeki epigenetik hasar, Sertoli ve Leydig hücrelerinin fonksiyonlarını ve androjen/ östrojen sinyal yollarını hatalı programlayarak germ hücreleri ile olan sağlıklı etkileşimlerin bozulmasına yol açabilir. Gestasyonel dönemde plastik türevlerine maruz kalan annelerin erkek yavrularında bu epimutasyonlar; klinik olarak Testiküler Disgenезis Sendromu (TDS) ile ilişkilendirilen inmemiş testis (kriptorşidizm), hipospadias, düşük semen kalitesi, testis kanseri risk artışı ve pubertal gelişim anomalileri gibi fenotiplerin moleküler temelini oluşturmaktadır (Manikkam, Tracey, Guerrero-Bosagna, & Skinner, 2013; Skakkebak, Rajpert-De Meyts, & Main, 2001).

Endokrin bozucuların testis epigenetiği üzerindeki en çarpıcı etkisi, yarattıkları hasarın maruz kalınan bireyle sınırlı kalmayıp sonraki nesillere aktarılabilmesidir. Bu fenomene Transgenerasyonel Epigenetik Kalıtım denir. Alanında çığır açan bir çalışmada, anti-androjenik bir fungusit olan Vinklozolin (Vinclozolin) gestasyonel dönemdeki farelere verilmiştir. Vinklozolin, embriyonik testislerdeki germ hücre dizisinin DNA metilasyon paternini (epigenomunu) kalıcı olarak değiştirmiştir. Sonuç olarak, anne karnında doğrudan maruz kalan nesilde (F1) azalan spermatogenetik kapasite ve artan germ hücre apoptozu görölmüştür. Daha da önemlisi, bu infertilite fenotipi ve anormal metilasyon paternleri, doğrudan maruziyetin olmadığı nesillerde (özellikle F3 ve sonrası) yalnızca erkek germ hattı üzerinden aktarılmıştır. Bu durum, çevresel bir toksinin testis gelişimini epigenetik olarak yeniden

programlayabileceğini ve bu programın evrimsel bir miras gibi nesilden nesile aktarılabilmesini göstermektedir (Anway, Cupp, Uzumcu, & Skinner, 2005).

SONUÇ

Testis ontogenezi; genetik talimatların, hücrel etkileşimlerin ve epigenetik regülasyonların kusursuz bir uyum içinde çalıştığı, biyolojinin en karmaşık gelişimsel süreçlerinden biridir. Y kromozomundaki SRY geninin tetikleyici rolüyle başlayan bu serüven; SOX9, FGF9 ve SF1 gibi kilit moleküllerin antagonist dişi yollarını bastırmasıyla testis mimarisinin kurulmasını sağlar. Ancak bu anatomik ve hücrel farklılaşma, yalnızca DNA dizilimine bağlı statik bir süreç değildir. Bipotansiyel gonadın erkek yönünde karakterize olması, primordiyal germ hücrelerinin mayoz bölünmesinin doğru zamanda durdurulması ve Sertoli-Leydig hücre fonksiyonlarının kazanılması; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, ncRNA etkileşimleri ve genomik imprinting gibi dinamik epigenetik mekanizmaların kontrolü altındadır. Güncel literatür, embriyonik dönemde kurulan bu hassas epigenetik dengenin, endokrin bozucu çevresel faktörlere karşı son derece savunmasız olduğunu ve bu hasarların Testiküler Disgenezis Sendromu gibi patolojilere zemin hazırlayarak nesiller arası aktarılabilmesini açıkça göstermektedir. Sonuç olarak testis gelişiminin moleküler ve epigenetik kodlarının tam olarak çözülmesi; yalnızca gelişimsel biyoloji ve embriyoloji açısından değil, artan erkek infertilitesinin teşhisi, idiyopatik üreme bozukluklarının tedavisi ve cinsiyet gelişim bozukluklarının klinik yönetimi açısından da önem taşımaktadır.

Kaynakça

Anway, M. D., Cupp, A. S., Uzumcu, N., & Skinner, M. K. (2005). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science (New York, N.Y.)*, 308(5727), 1466-1469. <https://doi.org/10.1126/science.1108190>

Aravin, A. A., Sachidanandam, R., Bourc'his, D., Schaefer, C., Pezic, D., Toth, K. F., ... Hannon, G. J. (2008). A piRNA Pathway Primed by Individual Transposons Is Linked to De Novo DNA Methylation in Mice. *Molecular Cell*, 31(6), 785-799. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.09.003>

Argentaro, A., Sim, H., Kelly, S., Preiss, S., Clayton, A., Jans, D. A., & Harley, V. R. (2003). A SOX9 Defect of Calmodulin-dependent Nuclear Import in Campomelic Dysplasia/Autosomal Sex Reversal. *Journal of Biological Chemistry*, 278(36), 33839-33847. <https://doi.org/10.1074/jbc.M302078200>

Bak, C. W., Yoon, T. K., & Choi, Y. (2011). Functions of PIWI proteins in spermatogenesis. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 38(2), 61. <https://doi.org/10.5653/cerm.2011.38.2.61>

Barlow, D. P., & Bartolomei, M. S. (2014). Genomic Imprinting in Mammals. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(2), a018382. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018382>

Bay, K., Main, K. M., Toppari, J., & Skakkebaek, N. E. (2011). Testicular descent: INSL3, testosterone, genes and the intrauterine milieu. *Nature reviews. Urology*, 8(4), 187-196. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2011.23>

Björkgren, I., & Sipilä, P. (2015). The role of Dicer1 in the male reproductive tract. *Asian Journal of Andrology*, 17(5), 737-741. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.155542>

Bowles, J., Feng, C. W., Ineson, J., Miles, K., Spiller, C. M., Harley, V. R., ... Koopman, P. (2018). Retinoic Acid Antagonizes Testis Development in Mice. *Cell Reports*, 24(5), 1330-1341. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.111>

Carlson, B. M. (2015). *Human Embryology & Developmental Biology* (5. bs). China: Elsevier.

Clark, A. M., Garland, K. K., & Russell, L. D. (2000). Desert hedgehog (Dhh) gene is required in the mouse testis for formation of adult-type Leydig cells and normal development of peritubular cells and seminiferous tubules. *Biology of reproduction*, 63(6), 1825-1838. <https://doi.org/10.1095/biolreprod63.6.1825>

Cui, Y., Deng, J., Zhang, Y., Du, L., Jiang, F., Li, C., ... He, Z. (2025). Epigenetic regulation by DNA methylation, histone modifications and chromatin remodeling complexes in controlling spermatogenesis and their dysfunction with male infertility. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2025 82:1, 82(1), 343-. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05831-5>

De Santa Barbara, P., Bonneaud, N., Boizet, B., Desclozeaux, M., Moniot, B., Sudbeck, P., ... Berta, P. (1998). Direct interaction of SRY-related protein SOX9 and steroidogenic factor 1 regulates transcription of the human anti-Müllerian hormone gene. *Molecular and cellular biology*, 18(11), 6653-6665. <https://doi.org/10.1128/mcb.18.11.6653>

Demars, J., Le Bouc, Y., El-Osta, A., & Gicquel, C. (2011). Epigenetic and genetic mechanisms of abnormal 11p15 genomic imprinting in Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes. *Current medicinal chemistry*, 18(12), 1740-1750. <https://doi.org/10.2174/092986711795496764>

Di Persio, S., Leitão, E., Wöste, M., Tekath, T., Cremers, J. F., Dugas, M., ... Horsthemke, B. (2021). Whole-genome

methylation analysis of testicular germ cells from cryptozoospermic men points to recurrent and functionally relevant DNA methylation changes. *Clinical Epigenetics* 2021 13:1, 13(1), 160-. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01144-z>

Gilbert, S. F. (2000). *Spermatogenesis*. Geliş tarihi gönderen <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10095/>

Griffeth, R. J., Bianda, V., & Nef, S. (2014). The emerging role of insulin-like growth factors in testis development and function. *Basic and Clinical Andrology* 2014 24:1, 24(1), 12-. <https://doi.org/10.1186/2051-4190-24-12>

Güneş, S., & Kulaç, T. (2013). The role of epigenetics in spermatogenesis. *Turkish journal of urology*, 39(3), 181. <https://doi.org/10.5152/tud.2013.037>

Jordan, B. K., Mohammed, M., Ching, S. T., Délot, E., Chen, X. N., Dewing, P., ... Vilain, E. (2001). Up-Regulation of WNT-4 Signaling and Dosage-Sensitive Sex Reversal in Humans. *American Journal of Human Genetics*, 68(5), 1102. <https://doi.org/10.1086/320125>

Kaneda, M., Okano, M., Hata, K., Sado, T., Tsujimoto, H., Li, E., & Sasaki, H. (2004). Essential role for de novo DNA methyltransferase Dnmt3a in paternal and maternal imprinting. *Nature* 2004 429:6994, 429(6994), 900-903. <https://doi.org/10.1038/nature02633>

Kim, Y., Kobayashi, A., Sekido, R., DiNapoli, L., Brennan, J., Chaboissier, M. C., ... Capel, B. (2006). Fgf9 and Wnt4 act as antagonistic signals to regulate mammalian sex determination. *PLoS biology*, 4(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040187>

Kitamura, K., Yanazawa, M., Sugiyama, N., Miura, H., Iizuka-Kogo, A., Kusaka, M., ... Morohashi, K. I. (2002). Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in

mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nature genetics*, 32(3), 359-369. <https://doi.org/10.1038/ng1009>

Kuroki, S., Matoba, S., Akiyoshi, M., Matsumura, Y., Miyachi, H., Mise, N., ... Tachibana, M. (2013). Epigenetic regulation of mouse sex determination by the histone demethylase Jmjd1a. *Science (New York, N.Y.)*, 341(6150), 1106-1109. <https://doi.org/10.1126/science.1239864>

Lavery, R., Chassot, A. A., Pauper, E., Gregoire, E. P., Klopfenstein, M., de Rooij, D. G., ... Chaboissier, M. C. (2012). Testicular Differentiation Occurs in Absence of R-spondin1 and Sox9 in Mouse Sex Reversals. *PLoS Genetics*, 8(12), e1003170. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003170>

Leslie, S. W., Sajjad, H., & Villanueva, C. A. (2024). Cryptorchidism. Geliş tarihi gönderen <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470270/>

Logsdon, N. T., Sampaio, F. J. B., & Favorito, L. A. (2020). The role of intra-abdominal pressure in human testicular migration. *International Brazilian Journal of Urology : official journal of the Brazilian Society of Urology*, 47(1), 36. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.99.03>

Lui, W. Y., Lee, W. M., & Cheng, C. Y. (2003). TGF-betas: their role in testicular function and Sertoli cell tight junction dynamics. *International journal of andrology*, 26(3), 147-160. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2605.2003.00410.x>

Manikkam, M., Tracey, R., Guerrero-Bosagna, C., & Skinner, M. K. (2013). Plastics Derived Endocrine Disruptors (BPA, DEHP and DBP) Induce Epigenetic Transgenerational Inheritance of Obesity, Reproductive Disease and Sperm Epimutations. *PLoS ONE*, 8(1), e55387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055387>

Marques, C. J., Carvalho, F., Sousa, M., & Barros, A. (2004). Genomic imprinting in disruptive spermatogenesis. *Lancet*, 363(9422), 1700-1702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16256-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16256-9)

Monnier, P., Martinet, C., Pontis, J., Stancheva, I., Ait-Si-Ali, S., & Dandolo, L. (2013). H19 lncRNA controls gene expression of the Imprinted Gene Network by recruiting MBD1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(51), 20693-20698. <https://doi.org/10.1073/pnas.1310201110>

Ni, F. Da, Hao, S. L., & Yang, W. X. (2019). Multiple signaling pathways in Sertoli cells: recent findings in spermatogenesis. *Cell Death & Disease* 2019 10:8, 10(8), 541-. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1782-z>

Ortega, B., Saeed, R., White, S., Tajanlangit, P., & Gallicano, G. I. (2026). H19 and IGF2 imprinting from embryogenesis to oncogenesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 14, 1698015. <https://doi.org/10.3389/fcell.2026.1698015>

P A, A., Arbor, T., & Krishan, K. (2023). Embryology, Sexual Development. StatPearls. Geliş tarihi gönderen <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557601/>

Ray, R., & Racine, C. (2025). Sexual Differentiation. Endotext, 1-83. Geliş tarihi gönderen <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279001/>

Real, F. M., Sekido, R., Lupiánñez, D. G., Lovell-Badge, R., Jiménez, R., & Burgos, M. (2013). A microRNA (mmu-miR-124) prevents Sox9 expression in developing mouse ovarian cells. *Biology of reproduction*, 89(4). <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.110957>

Rodprasert, W., Virtanen, H. E., Mäkelä, J. A., & Toppari, J. (2020). Hypogonadism and Cryptorchidism. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 906. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00906>

SanMiguel, J. M., & Bartolomei, M. S. (2018). DNA methylation dynamics of genomic imprinting in mouse development. *Biology of Reproduction*, 99(1), 252. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioy036>

Sasaki, H., & Matsui, Y. (2008). Epigenetic events in mammalian germ-cell development: reprogramming and beyond. *Nature reviews. Genetics*, 9(2), 129-140. <https://doi.org/10.1038/nrg2295>

Skakkebaek, N. E., Rajpert-De Meyts, E., & Main, K. M. (2001). Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human reproduction* (Oxford, England), 16(5), 972-978. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.972>

Skinner, M. K., & Anway, M. D. (2005). Seminiferous Cord Formation and Germ-Cell Programming: Epigenetic Transgenerational Actions of Endocrine Disruptors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1061, 18. <https://doi.org/10.1196/annals.1336.004>

Titi-Lartey, O. A., & Khan, Y. S. (2023). Embryology, Testicle. StatPearls. Geliş tarihi gönderen <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557763/>

Toth, J., & Lappin, S. L. (2023). Anatomy, Head and Neck, Mylohyoid Muscle. StatPearls. Geliş tarihi gönderen <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545293/>

Yao, H. H. C., Aardema, J., & Holthausen, K. (2006). Sexually dimorphic regulation of inhibin beta B in establishing gonadal

vasculature in mice. *Biology of reproduction*, 74(5), 978-983.
<https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.050286>

BÖLÜM 4

Yara İyileşmesinde Epidermal Büyüme Faktörünün (EGF) Rolü ve Tükürük Bezleri ile İlişkisi

ALİ OSMAN KESKİN¹
MUZZAFER AYDIN KETANİ²

Giriş

Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)

Epidermal büyüme faktörü (EGF), hücre büyümesi, farklılaşması ve hücre çoğalması üzerinde önemli düzenleyici etkileri olan, tek zincirli ve 53 amino asitten oluşan bir polipeptittir. EGF'nin etkileri, hedef hücrelerin yüzeyinde bulunan özgül EGF reseptörüne (EGFR) bağlanmasıyla başlar. EGFR, transmembran yapıda bir tirozin kinaz reseptörüdür ve ligand bağlanmasıyla aktive olur. Bu bağlanma, reseptör üzerindeki tirozin kalıntılarındaki ototofosforilasyonuna yol açarak hücre içi sinyal iletim yollarını tetikler. Bu sinyalleşme mekanizmaları, hücresel yanıtların düzenlenmesinde ve çeşitli fizyolojik süreçlerin kontrolünde kritik rol oynamaktadır. EGF ve EGFR etkileşimi, özellikle gelişimsel

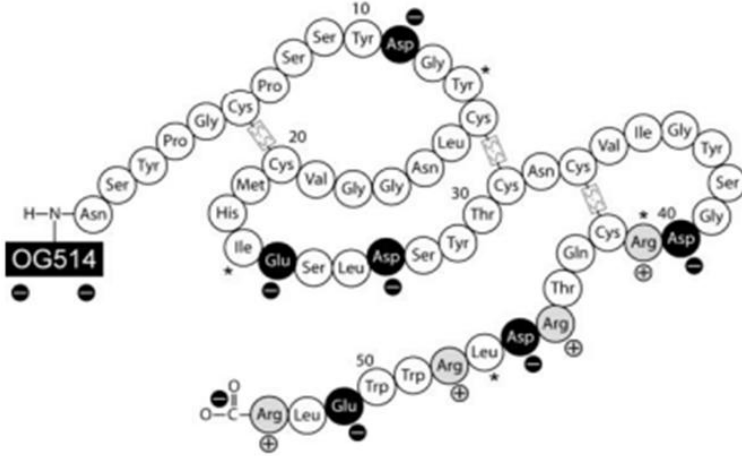
¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Dicle Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi Histoloji Embryoloji Orcid: 0000-0002-0371-9366

² Prof. Dr, Dicle Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi Histoloji Embryoloji, Orcid: 0000-0002-1546-9747

olaylar, doku yenilenmesi ve endokrin sistemdeki hücrel işlevlerin düzenlenmesi açısından önemli bir araştırma konusudur. Yapılan çalışmalar, submandibular tükürük bezlerinin çıkartılması (sialoadenektomi) sonrası plazma EGF düzeylerinin hızla azaldığını ve yaklaşık üç hafta içinde ölçülemeyecek seviyelere düştüğünü göstermiştir; bu durum, dolaşımdaki EGF'nin başlıca kaynağının submandibular bez olduğunu ortaya koymaktadır.^{1,2} Farelerde epidermal büyüme faktörü (EGF), 1217 amino asitten oluşan bir öncül proteinden kaynaklanır. Bu öncül proteinde, EGF ile benzer yapıya sahip yedi ayrı amino asit dizisi bulunmaktadır. İnsanlarda ise EGF, 1207 amino asitten oluşan başlangıç proteininden sentezlenir. EGF ailesine ait proteinler, hücre yüzeyinde bulunan EGF reseptörü (EGFR) ile etkileşime girer. Yaklaşık 170 kDa moleküler ağırlığındaki transmembran glikoprotein olan EGFR, EGF ile bağlanarak hücrel yanıtların başlatılmasını sağlar. EGFR'ler, kan yapıcı kök hücreler hariç neredeyse tüm hücre tiplerinde bulunur ve özellikle deri, karaciğer, tiroid, akciğer, beyin, plasenta ile fetal zar dokularında yoğun olarak gözlenmektedir.

İnsan vücudunda birçok dokuda bulunan EGF, mitojenik aktivite gösteren 453 amino asitlik bir polipeptittir. EGF hem mezodermal hem de ektodermal kökenli hücrelerde mitojenik etki gösterir. Bu etki, hücrelerde iyon alımı, glikoliz, DNA ve RNA sentezi ile protein üretimini artırarak metabolizmayı ve hücre proliferasyonunu destekler.³⁻⁵ Epidermal büyüme faktörü (EGF), laktasyon döneminde özellikle meme bezleri ve prostat bezinde yüksek düzeylerde bulunur. Bunun yanı sıra EGF, tükürük, pankreas ve duodenum salgılarında; ayrıca safra, idrar, prostat sıvısı ve seminal vezikül sıvısında da mevcuttur. Hem farelerde hem de insanlarda EGF'nin süt yoluyla da salgılandığı tespit edilmiştir.⁶

Şekil 1: EGF'nin Molekül yapısı (C: sistein, G: glisin, R: arginin, X: diğer amino asitler).



Kaynak: Savage CR, Hash JH, Cohen S. Epidermal growth factor: location of disulfide bonds. *J Biol Chem.* 1973;248(22):7669-7672.

Epidermal büyüme faktörü ailesindeki tüm büyüme faktörlerinde, özellikle bir glisin ve bir arginin kalıntısı sabit olarak korunur. Ancak bu motifleri taşımalarına rağmen, bazı proteinler büyüme faktörü fonksiyonunu göstermeyebilir. Moleküldeki C1–C3, C2–C4 ve C5–C6 disülfid köprüleri, hem üç boyutlu yapının stabilitesini sağlamak hem de biyolojik etkinliğin ortaya çıkabilmesi için gereklidir.² Epidermal büyüme faktörü (EGF), özellikle tükürük bezleri, böbrek ve tiroid bezlerinde yüksek düzeylerde bulunur. Tükürük ve pankreas bezlerinde yoğun şekilde sentezlenen EGF, ağırlıklı olarak bağırsak lümenine salgınır. Böbreklerden süzülen EGF'nin bir bölümü tekrar dolaşıma katılırken, geri kalanı urogastron formunda idrar yoluyla atılır.^{7,8}

Tükürük Bezleri

Tükürük bezleri, dış salgı (ekzokrin) bezleri arasında yer alır ve dişler ile ağız içi dokularının temizlenmesine yardımcı olur. Ürettikleri tükürüğü, kanallar aracılığıyla ağız boşluğuna iletirler. Tükürük, sindirim sürecinin ağızda başlamasını sağlar. Ayrıca ağız ve diş sağlığının korunmasında önemli bir rol oynar ve birçok farklı görevi yerine getirir.⁹ Ağız boşluğuna salgılanan tükürüğün büyük kısmı sudur ve bu oran yaklaşık %94 ile %99 arasında değişir. Kalan küçük bölüm ise çeşitli inorganik maddeler ile farklı organik bileşenlerden oluşmaktadır. Tükürüğün organik içeriği çeşitli biyomoleküllerden oluşmaktadır. Bu bileşenler arasında en büyük oranı proteinler oluşturur. Bunun yanı sıra lipitler de önemli bir yer tutar ve yağ asitleri, kolesterol ile kompleks lipitleri içerir. Karbonhidratlar ise glukozun yanı sıra glikoproteinler ve glikolipitlerden meydana gelir. Ayrıca üre, amonyak, ürik asit, steroidler ve çeşitli uçucu bileşikler gibi daha küçük molekül ağırlıklı organik maddeler de tükürüğün organik yapısında yer almaktadır.¹⁰ Tükürük üretimi yetişkin sağlıklı bir bireyde günde ortalama 1–1,5 litre kadardır; bu da dakikada yaklaşık 1 ml'ye karşılık gelir. Bezler dinlenme hâlinde iken (uyarılmamış durumda) salgı miktarı oldukça düşüktür ve dakikada 0,001–0,2 ml arasında değişir. Ancak tükürük bezleri uyarıldığında bu değer belirgin şekilde artarak 0,18–1,7 ml/dakika düzeyine ulaşabilir.¹⁰ Tükürüğün pH değeri genellikle hafif asidik ile nötre yakın aralıkta olup ortalama 6,35–6,85 arasında değişir.¹¹ Tükürük bezleri, büyüklük ve yapı özellikleri bakımından büyük ve küçük bezler olarak iki ana kategoriye ayrılır.

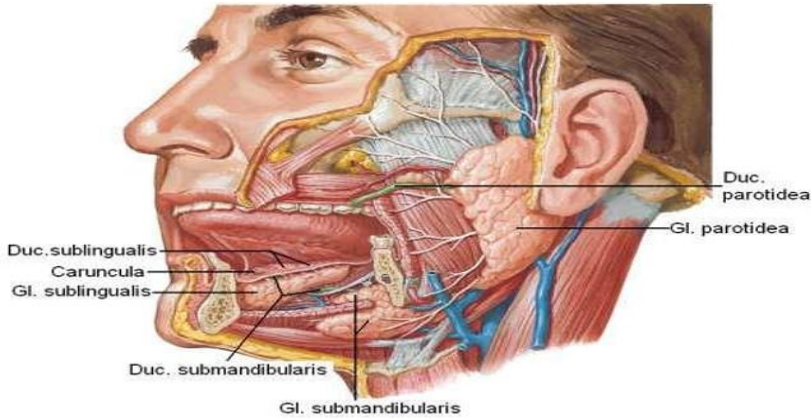
Büyük tükürük bezleri (Major) üç tanedir:

Parotis bezi: Toplam tükürük salgısının yaklaşık %25'ini üretir.

Submandibular bez: Salgının en büyük kısmını oluşturur ve yaklaşık %75'ini sağlar.

Sublingual bez: Toplam salgının yaklaşık %3–4'ünden sorumludur.¹² Küçük tükürük bezleri ise ağız boşluğu içinde yaygın olarak bulunur ve sayıları yaklaşık 700–1000 arasında değişir. Büyük tükürük bezleri, embriyonik dönemin 4.–8. haftaları arasında ektoderm kökenli hücrelerin çoğalmasıyla oluşmaya başlar. Gelişim sürecinde çevredeki mezenkimal doku kalınlaşarak bezin etrafını kapsül biçiminde sarar. Kapsül oluşumu en geç parotis bezinde tamamlandığından, çevrede bulunan lenf düğümlerinin bir kısmı kapsül içinde yer alabilir.¹³

Şekil 2: Tükürük bezleri ve bunlara ait kanalların şematik gösterimi.



Kaynak: Yıldırım. M. İnsan Anatomisi. 7.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2012.

Parotis Bezi

Yapısal olarak piramid görünümlü parotis bezi, tükürük bezleri arasında en büyük olanıdır. Ortalama ağırlığı 25–30 gram civarındadır.¹⁵ Parotis bezinin büyük bölümü (yaklaşık %75'i) m.

masseter kasının üzerinde yer alırken, bezin geri kalan kısmı retromandibular bölgede bulunmaktadır. Parotis bezinin yer aldığı loj belirli anatomik sınırlarla çevrilidir. Bu lojun ön sınırını mandibula ramusu ile *m. masseter* kası oluşturur. Medial tarafta *processus styloideus* ve atlas vertebranın *processus transversus*'u yer alırken, arka sınır *processus mastoideus* ve *m. sternocleidomastoideus* kası tarafından oluşturulur. Lateralde derin boyun fasiyası (*fascia cervicalis profunda*) bulunur ve bu yapı parotis bezinin kapsülünün oluşumuna katkıda bulunur. Üst sınırda dış kulak yolu (*meatus acusticus externus*) ile *processus condylaris* yer alır. Alt sınır ise mandibula açısı (*angulus mandibulae*) ile *m. sternocleidomastoideus* kası arasında bulunan Eisler açısı bölgesi tarafından belirlenir. Parotis bezi, fasiyal sinir tarafından iki loba ayrılır: yüzeysel ve derin. Bu sinir bezin içinden geçer, ancak doğrudan inervasyonunu sağlamaz. Bez, otonom sinir liflerini n. glossopharyngeus üzerinden alır.¹⁶

Submandibuler Bez

Submandibular bez, submandibuler fossa içinde yer alır ve ortalama ağırlığı 7–8 gramdır.¹⁵ Submandibular bez, baskın olarak seröz olmakla birlikte serömüköz salgı da üretir. Submandibular bez, digastrik kasın ön ve arka kısımları ile mandibulanın alt kenarı tarafından sınırlanan Submandibular üçgen içinde yer almaktadır. Mylohyoid kas, bezi yüzeysel ve derin loblar olarak ikiye ayırır.¹⁷ Wharton kanalı, yaklaşık 5 cm uzunluğunda ve 2 mm çapındadır; Submandibular bezin iç yüzünün ortasından başlayarak sublingual bölge boyunca ilerler. Kanal, ilerleyişi sırasında n. hypoglossus ve n. lingualis arasında yer alır ve dil frenulumunun yanlarında bulunan caruncula sublingualis üzerinden ağız boşluğuna açılmaktadır.^{13–15} Submandibular bez üzerine uzun yıllardır araştırmalar yapılmaktadır. Werle ve Doden¹⁸, bu bezde kallikrein bol miktarda bulunduğunu ilk kez ortaya koymuşlardır. Daha sonraki yıllarda bu bezle ilgili çalışmalar hız kazanmış; NGF (Nerve Growth Factor)¹⁹,

EGF (Epidermal Growth Factor)²⁰ ve birçok başka polipeptidin varlığı gösterilmiştir. Biyolojik olarak aktif olan bu maddeler arasında özellikle EGF'nin yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi dikkat çekmektedir.²¹ Submandibular tükürük bezleri, tükürük ve sistemik dolaşıma verilmek üzere çok sayıda biyolojik açıdan aktif peptidin üretimini gerçekleştirir ve bu molekülleri depolar. Bu peptidler arasında epidermal büyüme faktörü (EGF) de yer almaktadır.^{22,23} Fare Submandibular bezi, epidermal büyüme faktörü (EGF) açısından oldukça zengin bir dokudur; bu nedenle fare tükürüğü, Submandibular bezlerden salgılanan yüksek konsantrasyonda EGF içerir.^{24,25} EGF, farklı hücre tipleri üzerinde belirgin bir mitojenik etki gösterdiği için, tükürük bezleri ile ağız mukozasının gelişim ve rejenerasyon süreçlerinde önemli bir rol üstlendiği kabul edilmektedir.^{26,27}

Sublingual Bez

Sublingual bez, tükürük bezleri arasında en küçük boyuta sahip olup, ağız boşluğunda en önde yer almaktadır, ağırlıklı olarak müköz ve serömüköz salgı üretir. Bez, ağız alt tabanında plica sublingualisin altında konumlanır ve arkada bulunan ucu Submandibular bezle temas hâlinindedir. Sublingual bez, 15–20 küçük kanalcıklar şeklinde olup (Rivinus kanalları) plica sublingualise doğru açılırlar; bundan dolayı sublingual bezde sialografi uygulanması genellikle mümkün değil. Bezde ayrıca, En büyük kanal olan Bartolin kanalı, distal konumda bulunur ve ağız boşluğuna ya doğrudan ya da Wharton kanalı aracılığıyla caruncula sublingualis üzerinden açılır.^{9,13,15}

Tükürük Bezlerinin Embriyolojik Gelişimi

Majör ve minör tükürük bezleri embriyolojik olarak ağız mukozası epitelinden köken alır ve gelişimleri 6–7. haftalarda başlar. Primitif ağız boşluğu epitelinden oluşan solid epitelyal tomurcuklar mezenkime doğru büyür ve dallanarak bez taslağını oluşturur.

Parankim oral epitelden gelişirken, bağ dokusu nöral krest kökenli mezenşimden oluşur.

Gl. Parotidea, İnsanda gelişimin 6. haftasında ektoderm kökenli epitel tomurcuklarından gelişir; 10. haftada kanallar belirginleşir ve yaklaşık 18. haftada sekresyon başlar.

Gl. Submandibular 6. haftanın sonunda endodermal epitelden gelişir; asinuslar 12. haftada oluşur, salgı 16. haftada başlar ve gelişim doğum sonrası müköz asinus oluşumuyla devam eder.

Gl. sublingual 8. haftada ortaya çıkar; çok sayıda epitelyal tomurcuktan gelişir ve ağız tabanına ayrı ayrı açılan çoklu kanallar oluşturur. Minör tükürük bezleri de mukozal epitel kökenlidir ve gelişimlerini genellikle intrauterin 3.ayda tamamlar.²⁸

Tükürük Bezi Histolojisi

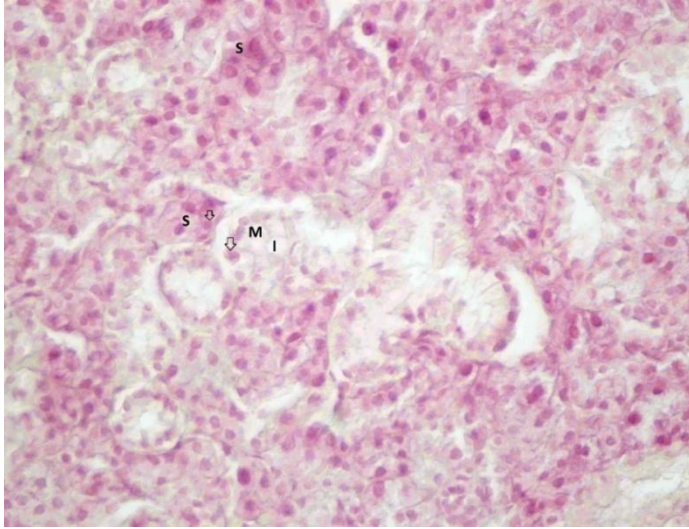
Tükürük bezleri, üç ana hücre tipinden oluşur: asiner hücreler, duktal hücreler ve miyoepitelyal hücreler. Asiner hücreler tükürüğün salgılanmasında doğrudan görev alırken, duktal hücreler salgıyı ileten kanalların yapısını oluşturur. Miyoepitelyal hücreler ise hem asiner hem de duktal hücreleri çevreleyerek kasılma yoluyla tükürüğün bezden ağız boşluğuna taşınmasını sağlar. Bu özellikleri sayesinde miyoepitelyal hücreler, tükürük bezlerinin normal işlevini sürdürebilmesi için kritik bir rol üstlenir. Hematoksilen ve eozin (H&E) boyası ile incelendiğinde, sublingual bez, parotis ve Submandibular bezlere kıyasla daha açık bir renkte görülür. Bunun nedeni, sublingual bez salgısında yoğun olarak bulunan glikolipitlerin sitoplazmada saydam bir görünüm oluşturmalarıdır. Bezdeki kanallar silindirik epitel ile döşelidir ve bazal tabaka miyoepitelyal hücreler tarafından çevrelenmiştir. Asiner hücrelerdeki granüller, enzimler (örneğin tükürük peroksidaz ve tükürük amilaz) ile çeşitli peptitleri (defensinler, aglütininler ve sistatinler dahil) depolar ve salgınım için uygun sinyali bekler. Farklı boyama teknikleri kullanıldığında sublingual bezin yapısal

elemanları belirgin şekilde ayırt edilebilir. Hematoksilen ile boyandığında hücre çekirdekleri koyu mavi-mor renkte görünürken, musikarmin ile sitoplazma gri tonlarda boyanır. (Smooth Muscle Actin) SMA ile yapılan boyamada miyoepitelyal hücreler siyah renkte belirginleşir ve anti-amilaz kullanıldığında ise amilaz içeren granüller kahverengi olarak gözlemlenir. Bu yöntemler, bezin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerinin detaylı bir şekilde incelenmesine olanak sağlar. Tükürük bezlerinde hasar meydana geldiğinde, genellikle silindirik epitel hücreleri kübik bir şekle dönüşür. Hücrelerin dışa doğru şişmesiyle birlikte, çevredeki stroma ve yağ dokusu daha fazla yer kaplamaya başlar.²⁹ Büyük tükürük bezleri, bileşik tübülo-asiner bir yapı sergiler. Bez, asinuslar ve kanallardan oluştuğundan, bir üzüm salkımına benzetilebilir; bu benzetmede salkımın taneleri asinusları, sapları ise kanalları temsil eder.³⁰ Asiner (acinus oluşturan) hücreler ve bez yapıları genel olarak seröz ve müköz olmak üzere iki ana grupta incelenir. Seröz hücreler, akışkanlığı düşük, protein içeriği yüksek bir salgı üretirken; müköz hücreler temel olarak müsin sentezler. Hematoksilen-eozin (H&E) ile boyanmış preparatlarda seröz asinus hücrelerinin sitoplazması daha yoğun ve pembe-mor tonlarda görülür. Buna karşılık müköz hücreler daha açık renkli ve homojen bir boyanma gösterir. Müsin varlığını ortaya koymak için kullanılan özel boyalar da ayırt edicidir: PAS boyası müsinleri kırmızımsı-pembe, Alcian mavisini ise açık mavi renkte gösterir. Ancak bu ayırım her zaman kesin değildir; çünkü PAS ile pozitif boyanan maddeler bazen seröz hücrelerde de bulunabilir. Bu tür durumlarda “seromüköz” tanımı tercih edilir. Seröz hücrelerin sitoplazması granüllü endoplazmik retikulum açısından zengindir ve hücrelerin apikal kısmında eozinofilik salgı granülleri seçilebilir. Serbest ve bağlı ribozomlar H&E boyamada bazofilik (mavi-mor) görünüm oluşturarak sitoplazmaya karakteristik rengini kazandırır. Ayrıca bazal sitoplazma genellikle apikal bölgeye göre daha koyu boyanır. Bazal plazma zarındaki içe kıvrımlar ve bol miktardaki mitokondri, bazı hücrelerde çizgili bir

görünüm oluşturabilir. Seröz hücre çekirdekleri yuvarlak ya da oval şekilli olup hücrenin alt yarısında yerleşmiştir. Müköz hücrelerde ise çekirdekler daha koyu boyanır ve büyük müsin veziküllerinin baskısıyla bazal kısma itilmiş, yassı bir görünüm alır. Işık mikroskobunda hücrelerin apikal yüzeyi H&E kesitlerinde genellikle ince kırmızımsı bir hat şeklinde seçilir. Ancak mikrovilluslar ve seröz hücreler arasındaki hücreler arası kanaliküller gibi ince yapılar ancak elektron mikroskobu ile ayrıntılı olarak gözlemlenebilir. Sıçanlarda bulunan ana tükürük bezleri, dıştan bağ dokusundan oluşan bir kapsülle sarılmış, bileşik tübuloasiner yapıdaki bezlerdir. Bu kapsülden uzanan bağ dokusu bölmeleri bezin içine doğru ilerleyerek lobları, lobülleri ve asiner yapıları birbirinden ayırır. Asiniler arasında sınırlı miktarda bulunan bağ dokusu, hücrelere besin ve oksijen sağlayan kılcal damarlar ile lenfatikler ve sinir liflerini barındırır. Bezin daha büyük kanalları ve ana damarları, bağ dokusu ile çevrili geniş lobar kanallar içinde yer alır. Bu kanallar, önce interlobüler ardından intralobüler kanallara ayrılır. İntralobüler kanallar dallanmaya devam ederek, sonunda salgıyı taşıdıkları asinilerden daha dar çaplı interkale kanallara dönüşür. Parotis ve submandibular bezlerde interkale kanalların birkaç ardışık segmenti bulunabilirken, büyük sublingual bezde bu yapıların sayısı daha sınırlıdır.³¹ Deneysel olarak yapmış olduğumuz bir araştırmada (* Ratlarda Sialoadenektomi ve Eksojen Epidermal Growth Faktör Uygulamasının Sıçan Ovaryum dokusunda Matris Metaloprotein 1, 2 ve 3'ün İmmunohistokimyasal Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması, Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DÜHADEK), 2025/ 19 onaylı araştırma) Epidermal Growth Faktör eksikliği oluşturmak üzere ratların submandibular tükürük bezi çıkartılmış ve rutin histolojik tapler ile incelenmiştir. İncelememizde bezi bazı bölümleri sadece müköz asinilerden oluştuğu bazı bölümlerinde ise hem seröz hemde müköz asinileri gözlemledik (Şekil 3).

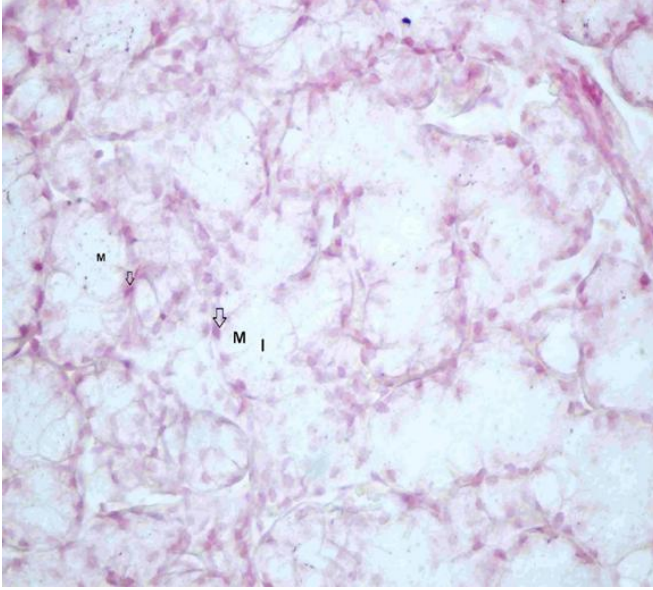
Şekil 3. Ratların Submandibular bezinin histolojik görünümü (*).

S: seröz asini oklar asinler'e ait çekirdekler; M: müköz asini, l: lümen. Boyama: Hematoksilen –Eozin, Büyütme: X40.



Seröz asinilerin lümenleri belirgin olmamakla beraber, asinilere ait hücrelerin sentral lokalizasyonu, koyu renkte boyanması, müköz asinilerde ise lümen oldukça belirgin, hücrenin bazal lokalizasyonu dikkat çekici idi. Seröz salgı içeriği protein ağırlıklı olmasından koyu renkli boyama özelliği göstermektedir (Şekil 3). Müköz asiniler karbonhidrat salgı içeriğine sahip olmasından kaynaklı açık renkte boyandığı izlenmiştir. Bezın bazı bölümleri sadece müköz asinilerden oluştuğu, soluk olarak boyandığı gözlemlendi (Şekil 4).

Şekil 4. Ratların Submandibular bezinin histolojik görünümü (*).
M: müköz asini, l: lümen, oklar asinler'e ait çekirdek. Boyama:
Hematoksilen –Eozin, Büyütme: X40.



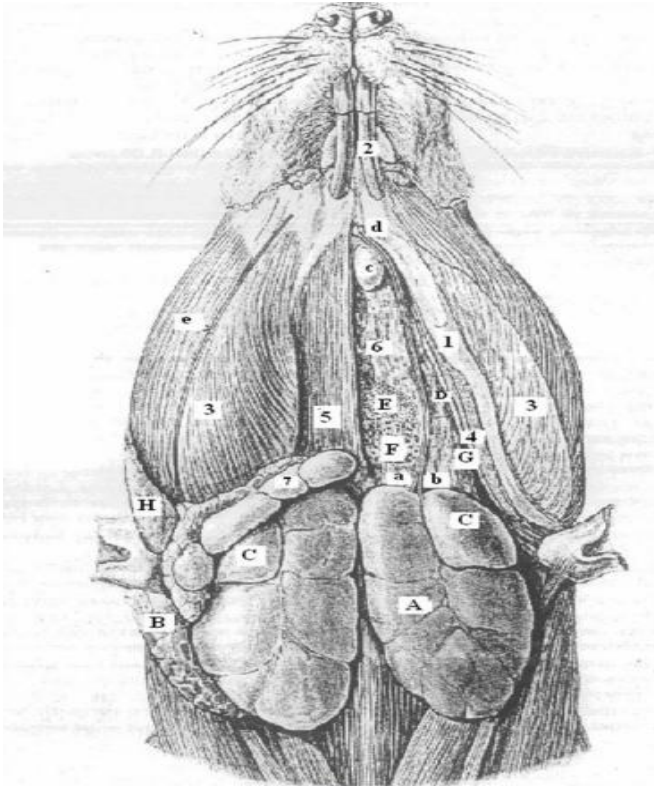
* Ratlarda Sialadenektomi ve Eksojen Epidermal Growth Faktör Uygulamasının Sıçan Ovaryum dokusunda Matriks Metaloprotein 1, 2 ve 3'ün İmmunohistokimyasal Ekspresyon Düzeylerinin Araştırılması, Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DÜHADEK), 2025/ 19 nolu etik kurul onaylı çalışmadan mikrofograflar elde edilmiştir.

Laboratuvar hayvanlarında submandibular tükürük bezi

Fare Submandibular tükürük bezinde, farklı fizyolojik işlevlere sahip **27 çeşit protein** tespit edilmiştir.¹⁸ Proteomik çalışmalar, erkek farelerin Submandibular tükürük bezinde en yüksek miktarda bulunan proteinlerin renin, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve sinir büyüme faktörü (NGF) olduğunu ortaya koymaktadır; bu proteinler bezin hem endokrin hem de parakrin fonksiyonlarında önemli rol oynar.³² Renin, renin-anjiyotensin

--64--

Şekil 5. Büyük tükürük bezlerinin anatomisinin şematik çizimi
 Baiın ventral görünümü. A; Submandibular bez, B; Parotis bez, C;
 Sublingual bez, D; Lingual bez, E; küçük lingual bez- seröz kısmı,
 F; küçük lingual bez- müköz kısmı, G; Commissurae labiorum'daki
 yağ bezleri, H; lakrimal bez, a; mandibular kanal, b; sublingual
 kanal, c; mandibular kanalın geniü kısmı, d; sublingual karinku, e;
 parotis kanalı, 1; mandibul; 2; kısa kesici diüler; 3; maseter kası,
 4; pterygoid kas, 5; miyeloid kas, 6; Dil kası, 7; Mandibularis lenf
 nodu.



Kaynak: (Hebel R, Stromberg MW. *Anatomy of the Laboratuar Rat*. Willims
 Wilkins Co S. Published online 1976:44-46).

Saliva ve salivasyonun önemi

Tükürük; büyük (majör) ve küçük (minör) tükürük bezleri tarafından üretilen, sindirim sürecinin başlatılmasında, ağız içi dengenin korunmasında ve mukozal bağışıklığın sürdürülmesinde önemli işlevler üstlenen biyolojik bir salgıdır. Günlük salgılanma miktarı bireye ve fizyolojik koşullara bağlı olarak ortalama 0,5–1,5 litre arasında değişmektedir. Salgı mekanizmasının sinirsel kontrolü üzerine yapılan ilk sistematik çalışmalar, Rus fizyolog Ivan Pavlov tarafından gerçekleştirilmiş ve koşullu refleks kavramı ortaya konmuştur. Bu bulgular, tükürük sekresyonunun yalnızca periferel uyarılara bağlı olmadığını, aynı zamanda merkezi sinir sistemi tarafından düzenlenen karmaşık bir süreç olduğunu göstermiştir.³⁵ Tükürük sekresyonunun santral regülasyonu, beyin sapında medulla oblongata düzeyinde konumlanan superior ve inferior salivasyon çekirdekleri tarafından sağlanmaktadır. Bu merkezler, otonom sinir sistemi aracılığıyla tükürük bezlerinin sekretuar aktivitesini modüle eder. Parasempatik innervasyon, başlıca n. facialis ve n. glossopharyngeus yoluyla iletilir ve yüksek hacimli, elektrolit açısından zengin, düşük viskoziteli bir sekresyon oluşumunu uyarır. Buna karşılık sempatik stimülasyon, daha düşük hacimli ancak protein konsantrasyonu artmış ve viskozitesi yüksek bir salgı meydana getirir. Parasempatik etkide temel nörotransmitter olan asetilkolin, asiner ve duktal hücre membranlarında bulunan muskarinik M3 reseptörlerini aktive ederek hücre içi kalsiyum düzeyini artırır ve sıvı sekresyonunu tetikler. Salivasyon refleksi; gustatuvar, mekanik (mastikasyon) ve olfaktör afferent uyarıların entegrasyonu sonucunda başlatılan kompleks bir nörofizyolojik yanıt niteliğindedir.³⁶ Tükürük sıvısının yaklaşık %99'unu su oluşturmaktadır. %1'lik kısmı ise çeşitli organik ve inorganik maddelerden meydana gelmektedir. İnorganik fraksiyon; sodyum ve potasyum gibi elektrolitler ile klorür, bikarbonat, kalsiyum ve fosfat iyonlarını içerir. Özellikle bikarbonat tampon sistemi, ağız

ortamındaki pH dengesinin korunmasında ve asidik değişimlerin nötralizasyonunda kritik rol oynar. Organik bileşenler arasında sindirimin başlangıcında görev alan enzimler (alfa-amilaz ve lingual lipaz), antimikrobiyal savunmada etkili proteinler (lizozim ve laktoferrin) ile mukozal bağışıklığın temel unsurlarından biri olan sekretuar IgA yer almaktadır. Bu moleküler içerik; besinlerin kimyasal sindiriminin başlatılması, diş sert dokularının remineralizasyonunun desteklenmesi ve oral mikrobiyal floranın dengede tutulması açısından önemli fizyolojik işlevler üstlenmektedir.^{36,37}

EGF’ nin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkisi

Doku onarımı ve yara iyileşmesi, birbirini izleyen ve büyük ölçüde örtüşen bir dizi karmaşık süreçten oluşur. Bu süreçler arasında hemostaz ve inflamasyon, belirli hücre tiplerinin göçü ve proliferasyonu, anjiyogenez, hücre dışı matriks birikimi ile dokunun olgunlaşması ve yeniden şekillenmesi yer alır. Tüm bu adımlar, yara bölgesinin fonksiyonel ve yapısal bütünlüğünü yeniden kazanmasını sağlar.³⁸ Normal yara iyileşmesi, inflamatuvar hücreler, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleri gibi farklı hücre tiplerinin birbirleriyle koordineli etkileşimini gerektirir. Sürece büyüme faktörleri ve çeşitli enzimler de dahil olur. Birçok büyüme faktörü, yara bölgesinde kemotaksiyi, hücresel proliferasyonu, hücre dışı matriks sentezini ve anjiyogenezi uyarak iyileşme sürecini destekler.^{38,39}

Yara iyileşmesinde rol oynayan çeşitli büyüme faktörleri tanımlanmıştır. Bu faktörlerden Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) üzerine yapılan çalışmalar, topikal uygulamanın yara iyileşmesini olumlu etkilediğini göstermektedir. Araştırmalar, EGF’nin epitel hücre proliferasyonunu uyarak re-epitelizasyonu hızlandırdığını, yara iyileşmesinin erken evrelerinde dermis oluşumuna katkıda bulunduğunu ve özellikle kronik yaraların iyileşmesini

desteklediğini ortaya koymaktadır.⁴⁰ EGF, yara bölgesinde fibroblast sayısını artırır, hücre proliferasyonunu uyaran etkisi sayesinde, EGF yara iyileşme sürecini hızlandırır. Bununla birlikte, bu süreçte yalnızca EGF değil, diğer büyüme faktörlerinin de önemli roller üstlendiği bilinmektedir.^{41,42} Epidermin temel hücresel bileşeni olan keratinositler, yara iyileşmesi sürecinde özellikle re-epitelizasyon aşamasında hayati bir rol oynar. Normal koşullarda, keratinositlerin birkaç katmanı, vücuda dış etkenlere ve patojenlere karşı koruma sağlayan fiziksel bir bariyer işlevi görerek integument sistemini oluşturur.⁴³ Yara oluşumunun ardından keratinositler, deri bariyerinin bütünlüğünü yeniden sağlamak amacıyla göç eder, çoğalır ve farklılaşır. Bu hücrelerin aktivasyonu, başta büyüme faktörleri olmak üzere çeşitli sitokinler ve kemokinler tarafından tetiklenir.^{44,45} Epidermal büyüme faktörü (EGF), deri yaralarının iyileşmesinde en iyi incelenmiş büyüme faktörlerinden biridir. Akut yaralanmalarda, EGF başta trombositler, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından salgılanır ve yara oluşumunu takiben kısa süre içinde düzeyi artar.^{46,47} EGF, epitel hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını teşvik ederek yara bölgesinde yeniden epitelizasyon sürecini desteklemektedir.⁴⁸

Kaynakça

1. Kattaia AA, Selim AO, Selim SA, Abd EL-Baset SA. Epidermal growth factor attenuates lingual papillae lesions in a rat model of sialoadenectomy. *Tissue Cell*. 2020;63:101319.
2. Savage CR, Hash JH, Cohen S. Epidermal growth factor: location of disulfide bonds. *J Biol Chem*. 1973;248(22):7669-7672.
3. Massagué J, Pandiella A. Membrane-Anchoored Growth Factors. *Annu Rev Biochem*. 1993;62(1):515-541. doi:10.1146/annurev.bi.62.070193.002503
4. Burlage FR, Coppes RP, Meertens H, Stokman MA, Vissink A. Parotid and submandibular/sublingual salivary flow during high dose radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2001;61(3):271-274.
5. Mira JG, Wescott WB, Starcke EN, Shannon IL. Some factors influencing salivary function when treating with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981;7(4):535-541.
6. Hirata Y, Orth DavidN. Concentrations of epidermal growth factor, nerve growth factor, and submandibular gland renin in male and female mouse tissue and fluids. *Endocrinology*. 1979;105(6):1382-1387.
7. Kajikawa K, Yasui W, Sumiyoshi H, et al. Expression of epidermal growth factor in human tissues: Immunohistochemical and biochemical analysis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1991;418(1):27-32. doi:10.1007/BF01600241
8. Konturek JW, Brzozowski T, Konturek SJ. Epidermal growth factor in protection, repair, and healing of gastroduodenal mucosa. *J Clin Gastroenterol*. 1991;13:S88-S97.

9. Çuhruk Ç, Yılmaz O. Tükürük Bezi Hastalıkları. In: Çelik O, ed. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. 1. baskı. Turgut Yayıncılık; 2002:573.
10. Yılmaz T. *Ağız ve Diş Biyokimyası*. Ankara Üniversitesi Basımevi; 2012.
11. Ozan H. *Anatomi*. 1. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.; 2004.
12. Hupp JR, Tucker MR, Ellis E. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. In: 6. Baskı. Elsevier Inc; 2014:394-419.
13. Yücetaş Ş. Tükürük Bezi Hastalıkları. In: *Ağız ve Çevre Dokusu Hastalıkları*. Atlas Kitapçılık; 2005:472-495.
14. Yıldırım, M. *İnsan Anatomisi*. 7.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2012.
15. Karasalihoğlu A. Tükürük Bezi Tümörleri. In: *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi Kitabı*. 1992:176.
16. Yıldırım M. *Netter'in Diş Hekimleri İçin Baş ve Boyun Anatomisi*. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi; 2013.
17. Türker M, Yücetaş Ş. *Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi*. 3. Baskı. Özyurt Matbaacılık; 2004.
18. Barka T. Biologically active polypeptides in submandibular glands. *J Histochem Cytochem*. 1980;28(8):836-859. doi:10.1177/28.8.7003006
19. Cohen S, Levi-Montalcini R. A Nerve Growth-Stimulating Factor Isolated From Snake Venom. *Proc Natl Acad Sci*. 1956;42(9):571-574. doi:10.1073/pnas.42.9.571
20. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem*. 1962;237(5):1555-1562.

21. Sakamoto T, Swierczek JS, Ogden WD, Thompson JC. Cytoprotective effect of pentagastrin and epidermal growth factor on stress ulcer formation. Possible role of somatostatin. *Ann Surg.* 1985;201(3):290.

22. Boyer R, Jame F, Arancibia S. Une fonction non exocrine de la glande sous-maxillaire. In: *Annales d'endocrinologie*. Vol 52. 1991:307-322. Accessed March 4, 2026. <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=5214312>

23. Rougeot C, Rosinski-Chupin I, Mathison R, Rougeon F. Rodent submandibular gland peptide hormones and other biologically active peptides. *Peptides*. 2000;21(3):443-455.

24. Byyny Richardl., Orth DN, Cohen S, Doyne ES. Epidermal growth factor: effects of androgens and adrenergic agents. *Endocrinology*. 1974;95(3):776-782.

25. Cohen S, Carpenter G. Epidermal growth factor. *Annu Rev Biochem.* 1979;48:193-216.

26. Inoue H, Kikukuchi K, Nishino M. Effects of epidermal growth factor on the syntheses of DNA and polyamine in isoproterenol-stimulated murine parotid gland. *J Biochem (Tokyo)*. 1986;100(3):605-613.

27. Noguchi S, Ohba Y, Oka T. Effect of salivary epidermal growth factor on wound healing of tongue in mice. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 1991;260(4):E620-E625. doi:10.1152/ajpendo.1991.260.4.E620

28. Moore KL, Persaud TVN. *Klinik Yönleri Ile İnsan Embriyolojisi*. 2nd ed. (Yıldırım M, Dalçık H, eds.). Nobel Tıp Kitabevleri; 2022.

29. Brazen B, Dyer J. Histology, salivary glands. *Nova Southeast Univ*. Published online November 15, 2019. Accessed February 11, 2026. <https://europepmc.org/books/nbk551688>
30. Greenberg MS, Glick M, Ship JA. *Burket's Oral Medicine*. 11. Baskin. BC Decker Inc.; 2008.
31. Maynard RL, Downes N. *Anatomy and Histology of the Laboratory Rat in Toxicology and Biomedical Research*. Academic press, an imprint of Elsevier; 2019.
32. Hirata Y, Orth DN. Concentrations of epidermal growth factor, nerve growth factor, and submandibular gland renin in male and female mouse tissue and fluids. *Endocrinology*. 1979;105(6):1382-1387.
33. Wilson AE, Jawad MS, Vernon MV. Effect of EGF on hormone secretion by term placenta in organ culture. *Am J Obstet Gynecol* 149 5. 1984;579.
34. Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the Laboratory Rat. *Willims Wilkins Co S*. Published online 1976:44-46.
35. Pavlov PI. Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Ann Neurosci*. 2010;17(3):136.
36. Dawes C, Pedersen AL, Villa A, et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol*. 2015;60(6):863-874.
37. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001;85(2):162-169.
38. Singer AJ. 090299 Cutaneous Wound Healing. *N Engl J Med*. Published online 1999.

39. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am.* 1997;77(3):509-528. doi:10.1016/s0039-6109(05)70566-1
40. Nanney LB. Epidermal and dermal effects of epidermal growth factor during wound repair. *J Invest Dermatol.* 1990;94(5):624-629.
41. Rudkin GH, Miller TA. Growth factors in surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1996;97(2):469-476.
42. Baskin LS, Sutherland RS, Thomson AA, et al. Growth Factors in Bladder Wound Healing. *J Urol.* 1997;157(6):2388-2395. doi:10.1016/S0022-5347(01)64786-4
43. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, et al. Epithelialization in Wound Healing: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care.* 2014;3(7):445-464. doi:10.1089/wound.2013.0473
44. Werner S, Grose R. Regulation of Wound Healing by Growth Factors and Cytokines. *Physiol Rev.* 2003;83(3):835-870. doi:10.1152/physrev.2003.83.3.835
45. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008;453(7193):314-321. doi:10.1038/nature07039
46. Shiraha H, Glading A, Gupta K, Wells A. Ip-10 Inhibits Epidermal Growth Factor–Induced Motility by Decreasing Epidermal Growth Factor Receptor–Mediated Calpain Activity. *J Cell Biol.* 1999;146(1):243-254. doi:10.1083/jcb.146.1.243
47. Schultz G, Clark W, Rotatori DS. EGF and TGF- α in wound healing and repair. *J Cell Biochem.* 1991;45(4):346-352. doi:10.1002/jcb.240450407
48. Haase I, Evans R, Pofahl R, Watt FM. Regulation of keratinocyte shape, migration and wound epithelialization by IGF-

1- and EGF-dependent signalling pathways. *J Cell Sci.* 2003;116(15):3227-3238. doi:10.1242/jcs.00610

