

Güncel Fizyoloji- Histoloji-Embriyoloji Çalışmaları II

Editör

Mümin Alper ERDOĞAN

© Copyright 2021

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-625-8430-11-0

Kitap Adı

Güncel Fizyoloji-Histoloji-Embriyoloji Çalışmaları II

Editör

Mümin Alper ERDOĞAN

ORCID iD: 0000-0003-0048-444X

Yayın Koordinatörü

Yasin DİLMEN

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No

47518

Baskı ve Cilt

Vadi Matbaacılık

Bisac Code

MED075000

DOI

10.37609/akya.933

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖN SÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 30 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 2000 kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan **“Bilimsel Araştırmalar Kitabı”** serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl mart ve eylül aylarında gerçekleştirilecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Deney Hayvanlarında Oluşturulan Anksiyete Modelleri.....	1
	<i>Pınar ÇAKAN</i>	
Bölüm 2	İyon Kanalları ve Kanalopatiler.....	15
	<i>Mümin Alper ERDOĞAN</i>	
Bölüm 3	Polikistik Over Sendromunda Oksidatif Stres ve İnfertilite İlişkisi	61
	<i>Erdem TOKTAY</i>	
Bölüm 4	Oksidatif Stres ve Ülseratif Kolit Patofizyolojisi	71
	<i>Ferhat ŞİRİNYILDIZ</i>	
Bölüm 5	Uzayda İnsan: Mikrogravitenin Solunum Fizyolojisi Üzerine Etkileri.....	85
	<i>Ferhat ŞİRİNYILDIZ</i>	
Bölüm 6	Sağlıksız Uykunun Bedeli: Diabetes Mellitus.....	99
	<i>Elif Ezgi GÜREL</i>	
Bölüm 7	Vitamin D ve Epilepsi İlişkisi	117
	<i>Recep AKKAYA</i> <i>Birnur AKKAYA</i>	
Bölüm 8	Isı-Şoku Proteinlerinin Erkek Üreme Sistemindeki Düzenleyici Rolü	127
	<i>Ali Tuğrul AKIN</i>	
Bölüm 9	Hücre Çekirdeği (Nukleus).....	143
	<i>Özge GÖKTEPE</i>	
Bölüm 10	Hücre Sitoplazması.....	153
	<i>Gözde Özge ÖNDER</i>	
Bölüm 11	Ovaryum Kök Hücreleri	167
	<i>Ebru ALİMOĞULLARI</i>	
Bölüm 12	Erkek Üreme Sistemi.....	183
	<i>Bahar KARTAL</i>	
Bölüm 13	Kadın ve Erkek İnfertilitesi	201
	<i>Hazal DEMİR</i>	
Bölüm 14	Yardımcı Üreme Teknikleri	221
	<i>Serdar YİĞİT</i>	
Bölüm 15	Bazal Çekirdeklerin Fonksiyonel Anatomisi ve Histolojisi	233
	<i>Eda Duygu İPEK</i> <i>Tuğba ÇELİK SAMANCI</i>	

YAZARLAR

Dr. Öğretim Üyesi Pınar ÇAKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0002-4071-5807

Doç. Dr. Mümin Alper ERDOĞAN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0003-0048-444X

Dr. Öğr. Üyesi Erdem TOKTAY

Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0002-0715-2707

Arş. Gör. Dr. Ferhat ŞİRİNYILDIZ

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0001-8800-9787

Dr. Öğretim Üyesi Elif Ezgi GÜREL

Trakya Üniversitesi, Keşan Hakkı Yörük Sağlık Yüksekokulu, Acil Yardım ve Afet Yönetimi
Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0002-8130-7893

Prof. Dr. Recep AKKAYA

Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler, Biyofizik Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0002-3477-7198

Prof. Dr. Birnur AKKAYA

Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0003-1879-8965

Arş. Gör. Dr. Ali Tuğrul AKIN

Erciyes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü
ORCID iD: 0000-0002-1408-8571

Özge GÖKTEPE

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0002-8205-2132

Dr. Öğr. Üyesi Gözde Özge ÖNDER

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0002-0515-9286

Yazarlar

Arş. Gör. Dr. Ebru ALİMOĞULLARI

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0002-9557-3631

Dr. Öğr. Üyesi Bahar KARTAL

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0001-9691-9270

Msc Hazal DEMİR

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0001-6645-4353

Arş. Gör. Dr. Serdar YİĞİT

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0001-5631-2335

Arş. Gör. Dr. Eda Duygu İPEK

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0002-9851-6157

Arş. Gör. Dr. Tuğba ÇELİK SAMANCI

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
ORCID iD: 0000-0002-5063-8104

Bölüm 1

DENEY HAYVANLARINDA OLUŞTURULAN ANKSİYETE MODELLERİ

Pınar ÇAKAN¹

GİRİŞ

Anksiyete bozuklukları Batı dünyasında en sık görülen mental hastalıklardır ⁽¹⁾. Anksiyete bozukluklarının fiziksel belirtileri, vücuttaki hemen hemen her organı etkileyen adrenalin ve kortizol gibi stres hormonlarının salgılanmasından kaynaklanır ⁽²⁾. Tedavi edilmeyen anksiyete bozuklukları, artan kan basıncı, kalp çarpıntısı, göğüs ağrısı, hızlı nefes alma veya nefes darlığı, terleme, artan kas gerginliği veya sinirlilik ve mide bulantısı veya ishale yol açan bağırsak kan akışının azalması ile sonuçlanabilen depresyona yol açabilir ⁽²⁾.

Anksiyolitik veya anksiyojenik aktivite için yeni bileşikler taramak, anksiyetenin nörobiyolojisini araştırmak ve yabancı kokulara maruz kalma gibi diğer oluşumların etkisini değerlendirmek için hayvanlarda anksiyete testleri kullanılır ⁽³⁾. Bu bölüm, en sık kullanılan hayvan kaygı testleri için bilgiler sunar. Bir hayvan kaygı modelinin buluşsal değeri, yeni teşhis ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi de dahil olmak üzere, kaygının nörobiyolojik bağıntılarının ve klinik etkinin daha iyi anlaşılmasına odaklanır ⁽⁴⁾. Hayvan modelleri biyomedikal araştırmalar için esastır, özellikle kaygı gibi karmaşık, poligenik özelliklerin modellenmesi gerekir ⁽⁴⁾. İnsanlardan farklı olarak, duygusal durumlarını kendi kendine rapor edemeyen veya anketlere uyamayan deneklerde kaygıyı kesin olarak belirlemek önemsiz olmaktan uzak olsa da, hayvan modelleri, duyguları üreten substratın avantajını sağlar ⁽⁴⁾. Anksiyete ile ilgili davranış için hayvan modelleri, hayvanlardaki kaygının insanlarda kaygıyla karşılaştırılabilir olduğu varsayımına dayanmaktadır ⁽⁵⁾. Endişeli olmak, özellikle tehlike veya tehditle karşı karşıya kalındığında, tanıdık olmayan bir ortama uyum sağlayan bir tepkidir ⁽⁵⁾. Bununla birlikte, kaygının patolojik varyantları, etkilenenlerin günlük yaşamını güçlü bir şekilde engelleyebilir ⁽⁵⁾. Normal kaygının altında yatan nörobiyolojik mekanizmaların yanı sıra patolojik varyasyonlarını çözmek için hayvan modelleri vazgeçilmez araçlardır ⁽⁵⁾. İdeal

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, pınar.cakan@sbu.edu.tr

tik tünel (5×7×10 cm) karanlık kutuyu aydınlatılmış kutudan ayırır ⁽¹⁶⁾. Deneyin başlangıcında, aydınlatılmış kutuya tünele bakan bir fare yerleştirilir ⁽¹⁶⁾. Hayvan ilk kez karanlık kutuya girdiğinde kayıt başlatılır ⁽¹⁶⁾. Deney aparatına yerleştirilen kameralar aracılığıyla 5 dakika süreyle kayıt altına alınır ⁽²⁾. Labirenti temizlemek için testler arasında olası nonspesifik kokuları en aza indirmek için %70 etil alkol kullanılır ⁽⁵⁶⁾. Davranış puanlamalarında karanlık odaya girme gecikmesi, geçiş sayısı, hareket, arka ve duvar arkası sayıları, esneme duruşları, tımarlama, karanlık ve aydınlık odalarda geçirilen süre dikkate alınır ⁽⁵⁶⁾.

4.3.Kuyruktan Asma Testi

Bu modelde hayvanlar kuyruklarından havada asılmakta ve hayvanın hareketsiz kalıncaya kadar geçirdiği süre değerlendirilmektedir ⁽¹²⁾. Toplam süresi 6 dakika olan test, ajitasyon ve hareketsizlik dönemlerine bölünebilir ⁽⁵⁷⁾. Bu model anti-depresanların etkinliklerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır ^(57,58). Hem sıçan hem de farelerde uygulanabilir bir yöntem ⁽⁵⁹⁾. Ancak bu yöntemin sıçanlarda kullanımı önerilmemektedir ⁽⁵⁹⁾.

SONUÇ

Halihazırda mevcut olan çok sayıda stres ve kaygı hayvan modelleri bulunmaktadır. Bu, belirli bir deney için en uygun modelin seçiminde dikkatli olunması gerektiği anlamına gelir. İdeal olarak, bu seçim, test edilen hipoteze, deneyin tasarımına, araştırmacının deneyimine ve modelin sınırlamaları hakkındaki bilgisine dayanmalıdır. Ayrıca araştırmalarda kullanılacak deney hayvanının türü ve cinsiyetine göre model seçimine de dikkat edilmelidir. Yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçları ve yerel laboratuvar koşullarının neden olduğu yanlılığı kontrol edebilen prosedürlere özel dikkat gösterilmelidir. Dezavantajlarına rağmen, hayvan modelleri kaygı ve stresle ilişkili bozuklukların nörobiyolojisinin araştırılması için paha biçilmez araçlardır.

KAYNAKÇA

1. Porter RHP, Jaeschke G, Spooren W, et al. Fenobam: A clinically validated nonbenzodiazepine anxiolytic is a potent, selective, and noncompetitive mGlu5 receptor antagonist with inverse agonist activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;315(2):711-721.
2. Kumar V, Bhat ZA, Kumar D. Animal models of anxiety: A comprehensive review. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2013;68(2):175-183.
3. File SE, Lippa AS, Beer B, Lippa MT. Animal Tests of Anxiety. *Curr Protoc Pharmacol.* 2004;27(1).
4. Landgraf R. Animal models of anxiety. In: *Stress.* Vol 6. Stress; 2003:73-75.
5. Ohl F. Animal models of anxiety. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;169(169):35-69.
6. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. *Eur J Pharmacol.* 2003;463(1-3):3-33.

7. Vilela-Costa HH, Maraschin JC, Casarotto PC, et al. Role of 5-HT1A and 5-HT2C receptors of the dorsal periaqueductal gray in the anxiety- and panic-modulating effects of antidepressants in rats. *Behav Brain Res.* 2021;404.
8. Akkol EK, İlhan M, Karpuz B, Genç Y, Sobarzo-Sánchez E. Sedative and anxiolytic activities of *Opuntia ficus indica* (L.) mill.: An experimental assessment in mice. *Molecules.* 2020;25(8):1844.
9. Lieben CKJ, Oorsouw K Van, Deutz NEP, Blokland A. Acute tryptophan depletion induced by a gelatin-based mixture impairs object memory but not affective behavior and spatial learning in the rat. *Behav Brain Res.* 2004;151(1-2):53-64.
10. Miyagawa H, Hasegawa M, Fukuta T, Amano M, Yamada K, Nabeshima T. Dissociation of impairment between spatial memory, and motor function and emotional behavior in aged rats. *Behav Brain Res.* 1998;91(1-2):73-81.
11. Liu Y, Fu SC, Leong HT, Ling SKK, Oh JH, Yung PSH. Evaluation of animal models and methods for assessing shoulder function after rotator cuff tear: A systematic review. *J Orthop Transl.* 2021;26:31-38.
12. Aykaç A, Süer K, Taşkıran C. Anksiyete araştırmalarında kullanılan sıçan davranış modelleri. *Marmara Med J.* 2015;28(1).
13. Küçük A, Gölgeci A. Anxiety Models in Experimental Animals and Evaluation of Anxiety. *J Heal Sci.* 2005;14(3):209-217.
14. Bourin M, Petit-Demoulière B, Nic Dhonnchadha B, Hascöet M. Animal models of anxiety in mice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007;21(6):567-574.
15. Lister RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berl).* 1987;92(2):180-185.
16. Griebel G, Belzung C, Perrault G, Sanger DJ. Differences in anxiety-related behaviors and in sensitivity to diazepam in inbred and outbred strains of mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2000;148(2):164-170.
17. Wahlsten D, Metten P, Phillips TJ, et al. Different data from different labs: Lessons from studies of gene-environment interaction. *J Neurobiol.* 2003;54(1):283-311.
18. Jones N, King SM. Influence of circadian phase and test illumination on pre-clinical models of anxiety. *Physiol Behav.* 2001;72(1-2):99-106.
19. Rodgers RJ, Shepherd JK. Influence of prior maze experience on behaviour and response to diazepam in the elevated plus-maze and light/dark tests of anxiety in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 1993;113(2):237-242.
20. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lippinen JA, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV - Heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;113(1):210-220.
21. Kumar V, Bhat ZA, Kumar D, Khan NA, Chashoo IA. Evaluation of anti-inflammatory potential of leaf extracts of *Skimmia anquetilia*. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(8):627-630.
22. Kulkarni SK, Singh K, Bishnoi M. Elevated zero maze: A paradigm to evaluate antianxiety effects of drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2007;29(5):343-348.
23. Jones N, Duxon MS, King SM. 5-HT2C receptor mediation of unconditioned escape behaviour in the unstable elevated exposed plus maze. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;164(2):214-220.
24. Magaji MG, Iniaghe LO, Abolarin M, Abdullahi OI, Magaji RA. Neurobehavioural evaluation of resveratrol in murine models of anxiety and schizophrenia. *Metab Brain Dis.* 2017;32(2):437-442.
25. van Mark A, Weiler SW, Schröder M, et al. The impact of shift work induced chronic circadian disruption on IL-6 and TNF- α immune responses. *J Occup Med Toxicol.* 2010;5(1):18.
26. Frye CA, Petralia SM, Rhodes ME. Estrous cycle and sex differences in performance on anxiety tasks coincide with increases in hippocampal progesterone and 3 α ,5 α -THP. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000;67(3):587-596.
27. Van Gaalen MM, Steckler T. Behavioural analysis of four mouse strains in an anxiety test battery. *Behav Brain Res.* 2000;115(1):95-106.

28. Brown GR, Nemes C. The exploratory behaviour of rats in the hole-board apparatus: Is head-dipping a valid measure of neophilia? *Behav Processes*. 2008;78(3):442-448.
29. Begni V, Sanson A, Pfeiffer N, et al. Social isolation in rats: Effects on animal welfare and molecular markers for neuroplasticity. *PLoS One*. 2020;15(10 October).
30. Toth I, Neumann ID. Animal models of social avoidance and social fear. *Cell Tissue Res*. 2013;354(1):107-118.
31. Panksepp J. The ontogeny of play in rats. *Dev Psychobiol*. 1981;14(4):327-332.
32. Hol T, Van Den Berg CL, Van Ree JM, Spruijt BM. Isolation during the play period in infancy decreases adult social interactions in rats. *Behav Brain Res*. 1999;100(1-2):91-97.
33. Osborne AL, Solowij N, Babic I, Huang XF, Weston-Green K. Improved Social Interaction, Recognition and Working Memory with Cannabidiol Treatment in a Prenatal Infection (poly I:C) Rat Model. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(7):1447-1457.
34. Wilson CA, Koenig JI. Social interaction and social withdrawal in rodents as readouts for investigating the negative symptoms of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(5):759-773.
35. Bevins RA, Besheer J. Object recognition in rats and mice: A one-trial non-matching-to-sample learning task to study "recognition memory." *Nat Protoc*. 2006;1(3):1306-1311.
36. David DJ, Samuels BA, Rainer Q, et al. Neurogenesis-Dependent and -Independent Effects of Fluoxetine in an Animal Model of Anxiety/Depression. *Neuron*. 2009;62(4):479-493.
37. Neis VB, Moretti M, Rosa PB, et al. The involvement of PI3K/Akt/mTOR/GSK3 β signaling pathways in the antidepressant-like effect of AZD6765. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020;198. doi:10.1016/j.pbb.2020.173020
38. Dulawa SC, Hen R. Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: The novelty-induced hypophagia test. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(4-5):771-783.
39. Powell TR, Fernandes C, Schalkwyk LC. Depression-Related Behavioral Tests. *Curr Protoc Mouse Biol*. 2012;2(2):119-127.
40. Nakamura-Maruyama E, Kai R, Himia N, et al. Ryanodine receptors are involved in the improvement of depression-like behaviors through electroconvulsive shock in stressed mice. *Brain Stimul*. 2021;14(1):36-47.
41. Blasco-Serra A, González-Soler EM, Cervera-Ferri A, Teruel-Martí V, Valverde-Navarro AA. A standardization of the Novelty-Suppressed Feeding Test protocol in rats. *Neurosci Lett*. 2017;658:73-78.
42. Sudakov SK, Nazarova GA, Alekseeva E V, Bashkatova VG. Estimation of the level of anxiety in rats: Differences in results of open-field test, elevated plus-maze test, and Vogel's conflict test. *Bull Exp Biol Med*. 2013;155(3):295-297.
43. Basso AM, Gallagher KB, Mikusa JP, Rueter LE. Vogel conflict test: Sex differences and pharmacological validation of the model. *Behav Brain Res*. 2011;218(1):174-183.
44. Harte SE, Meyers JB, Donahue RR, Taylor BK, Morrow TJ. Mechanical conflict system: A novel operant method for the assessment of nociceptive behavior. *PLoS One*. 2016;11(2).
45. Martin JR, Ballard TM, Higgins GA. Influence of the 5-HT_{2C} receptor antagonist, SB-242084, in tests of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;71(4):615-625.
46. Bourin M, Masse F, Dailly E, Hascoët M. Anxiolytic-like effect of milnacipran in the four-plate test in mice: Mechanism of action. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005;81(3):645-656.
47. Gunn A, Bobeck EN, Weber C, Morgan MM. The influence of non-nociceptive factors on hot-plate latency in rats. *J Pain*. 2011;12(2):222-227.
48. Suh HH, Fujimoto JM, Tseng LF. Different radiant heat intensities differentiate intracerebroventricular morphine- β -endorphin-induced inhibition of the tail-flick response in the mouse. *Eur J Pharmacol*. 1992;213(3):337-341.
49. Farbstein D, Hollander N, Peled O, et al. Social isolation in mice: behavior, immunity, and tumor growth. *Stress*. 2021;24(2):229-238.
50. Wyszogrodzka E, Dyr W, Siwińska-Ziółkowska A, Mierzejewski P. Higher sensitivity to ethanol's aversive properties in WLP (Warsaw Low Preferring) vs. WHP (Warsaw High Preferring) rats. *Alcohol*. 2021;90:67-73.

51. Li XL, Aou S, Hori T, Oomura Y. Spatial memory deficit and emotional abnormality in OLETF rats. *Physiol Behav.* 2002;75(1-2):15-23.
52. Fu YW, Peng YF, Huang XD, et al. Lycium barbarum polysaccharide-glycoprotein preventative treatment ameliorates aversive. *Neural Regen Res.* 2021;16(3):543-549.
53. Li S, Liao Y, Dong Y, et al. Microglial deletion and inhibition alleviate behavior of post-traumatic stress disorder in mice. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1).
54. Mahdavi MS, Nasehi M, Vaseghi S, Mousavi Z, Zarrindast MR. The effect of alpha lipoic acid on passive avoidance and social interaction memory, pain perception, and locomotor activity in REM sleep-deprived rats. *Pharmacol Reports.* 2021;73(1):102-110.
55. Sheikholeslami MA, Ghafghazi S, Pouriran R, Mortazavi SE, Parvardeh S. Attenuating effect of paroxetine on memory impairment following cerebral ischemia-reperfusion injury in rat: The involvement of BDNF and antioxidant capacity. *Eur J Pharmacol.* 2021;893.
56. Mohammad Abu-Taweel G, Al-Fifi Z. Protective effects of curcumin towards anxiety and depression-like behaviors induced mercury chloride. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(1):125-134.
57. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 1985;85(3):367-370.
58. Willner P. Animal models as simulations of depression. *Trends Pharmacol Sci.* 1991;12(C):131-136.
59. Başar K, Ertuğrul A. Depresyon Araştırmalarında Kullanılan Hayvan Modelleri. (Klinik Psikiyatr 2005;8:123-134). 2005;8:123-134.

Bölüm 2

İYON KANALLARI ve KANALOPATİLER

Mümin Alper ERDOĞAN¹

GİRİŞ

Hücre membranı non-polar hidrofobik moleküllerin, intraselüler ve ekstraselüler kompartımanlar arasında difüzyonuna olanak sağlar, ve yine bu membran iyon göçüne karşı önemli bir bariyer olarak görev yapar. İyonların bu membrandan düzenli transportuna olanak sağlayabilmek için zaman içinde, özelleşmiş integral membran proteinleri yada protein komplekslerinden yararlanan çeşitli mekanizmalar gelişmiştir ⁽¹⁻⁴⁾.

İki temel hücre membran taşıyıcı sınıfı bulunmaktadır. Bunların birincisi; organik bileşikler (örn: şekerler ve aminoasitler) ve inorganik iyonları kapsayan taşıyıcılar spesifik kargo moleküllerine bağlanırlar ve bu maddeleri membrandan karşıya taşırlar. Taşıyıcı-aracılı transport daha ileri düzeyde, enerji gerektirmeyen ve spesifik iyonlara yada iyon sınıflarına elektrokimyasal gradientlerine göre seçici bir geçiş sağlayan pasif transport; ve iyonları elektrokimyasal gradientlerine karşı taşıyabilmek için genellikle ATP hidrolizi sonucunda elde edilen enerji formunu kullanan aktif transport olarak alt gruplara ayrılabilir. En önemli aktif transport-temelli taşıyıcılar, sodyum-potasyum ve kalsiyum pompalarını kapsayan iyon pompalarıdır (iyon ATPaz'ları olarak da bilinmektedir) ⁽¹⁻⁴⁾.

İkincisi ise iyon kanalları plazma membranı içinde porlar şekillendirir ve pasif taşıyıcılara benzer şekilde, iyonların akışına, genellikle sodyum, potasyum, kalsiyum ve klor gibi inorganik iyonların elektrokimyasal gradientleri doğrultusundaki akışına olanak sağlar. Aksine sınırlı akış kapasitesine sahip taşıyıcılardan, tek bir iyon kanalı saniyede 1 ila 100 milyon iyonun hücre membranından geçişine izin verebilir. İyon kanalları yüklü moleküllerin gelişi güzel serbest geçişine olanak tanıyan membrandaki basit porlardan değildirler; çeşitli derecelerde iyon seçiciliği gösterirler. Bazıları geçiş için geniş iyon sınıflarına (katyonlar gibi) izin verirken, diğerleri tek bir iyonik türe ait transmembran geçişi etkili şekilde sınırlamaktadır. İyon kanalı-aracılı transport, membran potansiyeli (voltaj), protein etkileşimleri, posttranslasyonel modifikasyon (örn: protein kinazlar tarafından

¹ Doç.Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, alpero86@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Petkov GV (2009). *Chapter 16 Ion Channels*, Hacker M, Bachmann K, Messer W, *Pharmacology Principles and Practice*, Elsevier, pp:387-427, California.
2. Ganong WF (1999). *Review of Medical Physiology*, 19th Ed, Appleton & Lange, pp:28-31.
3. Johnson LR (2003). *Essential Medical Physiology*, 2nd Ed, Lippincott-Roven, pp:46-49.
4. Cooper GM, Hausman RE (2006). *The Cell: A Molecular Approach*, 4th Ed, Sinauer Associates, pp:540-557.
5. Huxley A (2002). *From overshoot to voltage clamp*. Trends in Neurosciences, 25, 553-558.
6. MacKinnon R, Jiang Y, Lee A, Chen J, Ruta V, Cadene M, Chait BT (2003). *X-ray structure of a voltage-dependent K⁺ channel*, Nature, v423, 33-41
7. Agre P (2004). *Nobel Lecture. Aquaporin water channels*. Bioscience Reports, 24(3), 127-163.
8. Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, Lazdunski M, McKinnon D, Pardo LA et al. (2005). *International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels*. Pharmacological Reviews, 57(4), 473-508.
9. Gadsby DC, Vergani P, Csana'dy L (2006). *The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis*. Nature, 440, 477-483.
10. Chung SH, Andersen OS, Krishnamurthy V (2007). *Biological Membrane Ion Channels: Dynamics, Structure, and Applications*. Springer.
11. Strichartz GR, Ty MT (2004). *Chapter 5 Principles of Cellular Excitability and Electrochemical Transmission*, Golan DE, Armstrong EJ, Galanter JM, *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*, Lippincott Williams, pp:59-67.
12. Nelson DL, Cox MM (2004). *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th Ed, W.H. Freeman, pp:408-429.
13. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2003). *Essential Cell Biology*, 2nd Ed, Garland Science Taylor & Francis Group, pp:402-423.
14. Nau C (2008). *Voltage-Gated Ion Channels*, Schüttler J, Schwilden H, *Modern Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology*, v182, Springer, 85-92, Berlin.
15. Storey KB, Storey JM (2001). *Cell and Molecular Responses to Stress*, v2, Elsevier, Amsterdam.
16. Roux B (2005). *Ion Conduction and Selectivity in K⁺ Channels*. Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct, 34, 153-71.
17. Scholz (2002). *Mechanisms of local anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels*. British Journal of Anaesthesia, 89, 52-61.
18. Trigg DJ, Gopalakrishnan M, Rampe D, Zheng W (2006). *Voltage-Gated Ion Channels as Drug Targets*. Methods and Principles in Medicinal Chemistry, v29, Wiley-Vch Verlag, Weinheim.
19. Camerino DC, Tricarico D, Desaphy JF (2007). *Ion Channel Pharmacology*, The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, v4, 184-198
20. Garcia ML (2004). *Ion channels: Gate expectations*. Nature 430, 153-155
21. Narahashi T, Moore JW, Scott WR (1964). *Tetrodotoxin blockage of sodium conductance increase in lobster giant axons*. The Journal of General Physiology, v47, 965-974.

22. Anderson PAV, Greenberg RM (2001). *Phylogeny of ion channels: clues to structure and function*, Comparative Biochemistry and Physiology, v129, 17-28
23. Desai BN, Clapham DE (2005). *TRP channels and mice deficient in TRP channels*. Pflugers Archiv: European Journal of Physiology, 451(1), 11-18.
24. Neher H, Sakmann B (1992). *The patch-clamp technique*, Sci. Am. v266, 44-51
25. Ashcroft FM (2000). *Ion Channels and Disease: Channelopathies*. New York: Academic Press.

Bölüm 3

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA OKSİDATİF STRES VE İNFERTİLİTE İLİŞKİSİ

Erdem TOKTAY¹

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PCOS), özellikle erken üretkenlik döneminde karşılaşılan en yaygın endokrin sistem problemlerinden birisidir ⁽¹⁾. İlk kez 1935’li yıllarda Stein ve Leventhal ⁽²⁾ tarafından tanımlanan PCOS, ovaryumda 2 ila 9 mm arasında değişen 10 küçük folikül kistinin geliştiği bir durumdur ⁽³⁾. Amerika ulusal sağlık örgütünün açıklamış olduğu tanı kriterlerine göre üreme çağındaki kadınların % 4-10’un etkilendiğini ileri sürmüştür ⁽¹⁾.

PCOS oluşumunda androjen üretimi artışı, yağ doku birikim anormallikleri, insülin direnci, oksidatif stres ve genetik gibi pek çok faktörün etkisi olduğu düşünülmektedir. Ancak PCOS’lu bireylerde bu problemlerden her hangi birinin bu sendromu oluşturmak için yeterli olmadığı, genellikle bu etkiyi birlikte oluşturdıkları düşünülmektedir ⁽⁴⁾. Her ne kadar PCOS’ta anovulasyon, hiperandrogenizm ve çok sayıda kistik folikül varlığı gibi durumları gözlenirse de her hastada bu bulgular izlenmeyebilir. Bazı bireylerde normal androjen seviyeli, kistik foliküllü overler gözlenirken, bazılarında ise hiperandrojen seviyeli normal overler gözlenmektedir. Bu durum PCOS’ta tanıda kafa karışıklığı oluşturmuştur. Ayrıca PCOS’lu bireylerde sıkça rastlanan bozulmuş glukoz toleransı ⁽⁵⁾, tip II diyabet sıklığı ⁽⁶⁾, hipertansiyon ve dislipidemi ve endotel disfonksiyon ⁽⁷⁾ gibi bulgular, tanı konusundaki tartışmayı daha da karmaşıktır. 1990 yılında Amerikan ulusal sağlık enstitüsünün (NIH-1990) PCOS için tanımladığı kriterlere kadar belirgin bir tanı kriteri bulunmamaktaydı. Avrupa insan üreme ve embriyoloji topluluğu ile Amerika üreme tıp topluluğu arasındaki karşılıklı diyaloglar sonucunda Rotterdam (2003) kriterlerinde karar kılındı ⁽⁸⁾. Son tanı kriterine göre PCOS’un yeni tanımı, (i) oligo-ve/veya anovülasyon, (ii) hiperandrojenizm, (iii) ultrasonografide polikistik overlerin varlığına göre karar verme yönündedir ^(9, 10).

PCOS’ta tanı sonrası hasta profili tedavide yönlendiricidir. PCOS hastaları için tanı kriterlerinden birisi, ovulasyonla sonuçlanmayan ovulasyon bozukluğudur.

¹ Dr. Öğr. Üyesi Erdem TOKTAY, Kafkas Üniversitesi, erdemtoktay@gmail.com

bağlı nedenlerde yer almaktadır. Bu tür vakaların tedavisinde yardımcı üreme teknikleri (ÜYTE) bireylerde fertilitenin sağlanması için bir yoldur. ÜYTE merkezine başvuran bireylerde aile hikâyesinin dinlenmesi PCOS geçmişi olan kişilerde ovulasyon indüksiyonunda aşırı yanıt veren hasta sınıfına alınarak etkin tedavi için bazı öneri ve kriterler sonunda tedavi protokolüne geçilir. Anlaşılacağı üzere ÜYTE merkezlerinde infertilitenin giderilmesinde PCOS dikkate alınması gereken bir hasta grubudur. PCOS'lu ya da PCOS geçmişli bireylerden toplanan oositlerin oksidatif hasara maruz kalmış foliküllerin elde edildiği düşünüldüğünde ÜYTE merkezlerinde başarı yüzdesi ile yakından ilgili olduğu anlaşılabacaktır. Bu konu ile ilgili araştırmalarda PCOS kaynaklı oksidatif stresin oosit kalitesinde rolü olduğunu öne sürmüşlerdir ^(43, 44). Ruder ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yine bu ilişki üzerine durulmuş ve oksidatif stres kaynaklı infertilite için antioksidan içeren gıda takviyelerinin faydalı olabileceğine vurgu yapılmıştır ⁽⁴⁵⁾.

SONUÇ

Polikistik over sendromunda ortaya saçılan serbest radikaller, ovaryum içinde tüm hücrel yapılar için bir tehdit oluşturmaktadır. Kronik PCOS'ta bu oksidatif stres çok daha yoğun hasar oluşturmaktadır. Bu hasardan ovaryumda bulunan foliküller ve folikül içindeki oositlerde etkilenmektedir. Anlaşılacağı üzere PCOS'a bağlı infertilitede yalnızca endokrin problemler değil bunun yanında oksidatif stres kaynaklı problemlerinde yeri büyüktür. Toplumda PCOS'lu bireylerin erken teşhisi ve tedavisi oksidatif stres maruziyetini azaltabilir ve bu yolla gelecekte muhtemel ortaya çıkabilecek infertilite durumlarının önüne geçebilir. Etkin tedavi süreci uzman bir hekim tarafından tedavi uygulanmalı ve takip edilmelidir. Tedavi sürecinde antioksidan alınımlı oksidatif stresin giderilmesinde yardımcı olabilir.

KAYNAKÇA

1. Azziz, R., K.S. Woods, R. Reyna, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89(6); 2745-9. DOI: 10.1210/jc.2003-032046.
2. Stein, I.F. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*, 1935; 29; 181-191.
3. Balen, A. and M. Rajkowska. Polycystic ovary syndrome--a systemic disorder? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2003; 17(2); 263-74. DOI: 10.1016/s1521-6934(02)00119-0.
4. El Hayek, S., L. Bitar, L.H. Hamdar, et al. Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Front Physiol*, 2016; 7; 124. DOI: 10.3389/fphys.2016.00124.
5. Legro, R.S., A.R. Kunesman, W.C. Dodson, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome:

- a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84(1); 165-9. DOI: 10.1210/jcem.84.1.5393.
6. Dahlgren, E., S. Johansson, G. Lindstedt, et al. Reprint of: Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril*, 2019; 112(4 Suppl1); e162-e170. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.084.
 7. Khan, K.A., S. Stas and L.R. Kurukulasuriya. Polycystic ovarian syndrome. *J Cardio-metab Syndr*, 2006; 1(2); 125-30; quiz 131-2. DOI: 10.1111/j.1559-4564.2006.05675.x.
 8. Bani Mohammad, M. and A. Majdi Seghinsara. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017; 18(1); 17-21. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.1.17.
 9. Rotterdam, E.A.-S.P.C.W.G. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2004; 81(1); 19-25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
 10. Rotterdam, E.A.-S.P.c.w.g. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 2004; 19(1); 41-7. DOI: 10.1093/humrep/deh098.
 11. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril*, 2006; 86(5 Suppl 1); S187-93. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.08.023.
 12. Pavone, M.E. and S.E. Bulun. Clinical review: The use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98(5); 1838-44. DOI: 10.1210/jc.2013-1328.
 13. DeUgarte, C.M., A.A. Bartolucci and R. Azziz. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*, 2005; 83(5); 1454-60. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.070.
 14. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, A.a.o. and M. Practice Committee of the American Society for Reproductive. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril*, 2017; 108(3); 426-441. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.026.
 15. Yildiz, B.O. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100(3); 794-802. DOI: 10.1210/jc.2014-3196.
 16. Steingold, K., D. De Ziegler, M. Cedars, et al. Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987; 65(4); 773-8. DOI: 10.1210/jcem-65-4-773.
 17. Jones, D.P. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008; 295(4); C849-68. DOI: 10.1152/ajpcell.00283.2008.
 18. Mohammadi, M. Oxidative Stress and Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Review. *Int J Prev Med*, 2019; 10; 86. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_576_17.
 19. Pisoschi, A.M. and A. Pop. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*, 2015; 97; 55-74. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.
 20. Sies, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*, 2015; 4; 180-3. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
 21. Gonzalez, F., N.S. Rote, J. Minium, et al. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91(1); 336-40. DOI: 10.1210/jc.2005-

- 1696.
22. Kolesnikova, L.I., S.I. Kolesnikov, M.A. Darenskaya, et al. Activity of LPO Processes in Women with Polycystic Ovarian Syndrome and Infertility. *Bull Exp Biol Med*, 2017; 162(3); 320-322. DOI: 10.1007/s10517-017-3605-5.
23. Zhang, D., W.Y. Luo, H. Liao, et al. [The effects of oxidative stress to PCOS]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2008; 39(3); 421-3.
24. Barondeau, D.P., C.J. Kassmann, C.K. Bruns, et al. Nickel superoxide dismutase structure and mechanism. *Biochemistry*, 2004; 43(25); 8038-47. DOI: 10.1021/bi0496081.
25. Roberts, V.A., C.L. Fisher, S.M. Redford, et al. Mechanism and atomic structure of superoxide dismutase. *Free Radic Res Commun*, 1991; 12-13 Pt 1; 269-78. DOI: 10.3109/10715769109145795.
26. Flohe, L. Glutathione peroxidase. *Basic Life Sci*, 1988; 49; 663-8. DOI: 10.1007/978-1-4684-5568-7_104.
27. Murri, M., M. Luque-Ramirez, M. Insenser, et al. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2013; 19(3); 268-88. DOI: 10.1093/humupd/dms059.
28. Baskol, G., E. Aygen, F. Erdem, et al. Assessment of paraoxonase 1, xanthine oxidase and glutathione peroxidase activities, nitric oxide and thiol levels in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012; 91(3); 326-30. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01337.x.
29. Savic-Radojevic, A., I. Bozic Antic, V. Coric, et al. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on glutathione peroxidase activity in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*, 2015; 14(1); 101-8. DOI: 10.14310/horm.2002.1525.
30. Minich, D.M. and B.I. Brown. A Review of Dietary (Phyto)Nutrients for Glutathione Support. *Nutrients*, 2019; 11(9). DOI: 10.3390/nu11092073.
31. Sabuncu, T., H. Vural, M. Harma, et al. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem*, 2001; 34(5); 407-13. DOI: 10.1016/s0009-9120(01)00245-4.
32. Azouz, A.A., S.E. Ali, R.M. Abd-Elsalam, et al. Modulation of steroidogenesis by Acaeta racemosa and vitamin C combination, in letrozole induced polycystic ovarian syndrome rat model: promising activity without the risk of hepatic adverse effect. *Chin Med*, 2021; 16(1); 36. DOI: 10.1186/s13020-021-00444-z.
33. Wu, G., X. Hu, J. Ding, et al. The effect of glutamine on Dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary syndrome rats. *J Ovarian Res*, 2020; 13(1); 57. DOI: 10.1186/s13048-020-00650-7.
34. Carvour, M., C. Song, S. Kaul, et al. Chronic low-dose oxidative stress induces caspase-3-dependent PKCdelta proteolytic activation and apoptosis in a cell culture model of dopaminergic neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci*, 2008; 1139; 197-205. DOI: 10.1196/annals.1432.020.
35. Salehi, E., R. Aflatoonian, A. Moeini, et al. Apoptotic biomarkers in cumulus cells in relation to embryo quality in polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, 2017; 296(6); 1219-1227. DOI: 10.1007/s00404-017-4523-5.
36. Song, Y., W. Ye, H. Ye, et al. Serum testosterone acts as a prognostic indicator in polycystic ovary syndrome-associated kidney injury. *Physiol Rep*, 2019; 7(16); e14219. DOI: 10.14814/phy2.14219.

37. Lee, H., J.Y. Oh, Y.A. Sung, et al. The prevalence and risk factors for glucose intolerance in young Korean women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, 2009; 36(2); 326-32. DOI: 10.1007/s12020-009-9226-7.
38. March, W.A., V.M. Moore, K.J. Willson, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*, 2010; 25(2); 544-51. DOI: 10.1093/humrep/dep399.
39. Zuo, T., M. Zhu and W. Xu. Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers. *Oxid Med Cell Longev*, 2016; 2016; 8589318. DOI: 10.1155/2016/8589318.
40. Messinis, I.E., C.I. Messini, G. Anifandis, et al. Polycystic ovaries and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2015; 29(4); 479-88. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.11.001.
41. Urman, B. and K. Yakin. Ovulatory disorders and infertility. *J Reprod Med*, 2006; 51(4); 267-82.
42. Ali, A.T. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Ceska Gynekol*, 2015; 80(4); 279-89.
43. Gongdashetti, K., P. Gupta, R. Dada, et al. Follicular fluid oxidative stress biomarkers and ART outcomes in PCOS women undergoing in vitro fertilization: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*, 2021; 19(5); 449-456. DOI: 10.18502/ijrm.v19i5.9254.
44. Lai, Q., W. Xiang, Q. Li, et al. Oxidative stress in granulosa cells contributes to poor oocyte quality and IVF-ET outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Front Med*, 2018; 12(5); 518-524. DOI: 10.1007/s11684-017-0575-y.
45. Ruder, E.H., T.J. Hartman and M.B. Goldman. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2009; 21(3); 219-22. DOI: 10.1097/gco.0b013e-32832924ba.

Bölüm 4

OKSİDATİF STRES VE ÜLSERATİF KOLİT PATO FİZYOLOJİSİ

Ferhat ŞİRİNYILDIZ¹

GİRİŞ

İnflamatuar bağırsak hastalığı (İBH), gastrointestinal sistem içinde kronik veya tekrarlayan immün aktivasyon ve inflamasyon ile karakterizedir. İBH, Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) şeklinde iki başlıkta toplanmaktadır. CH'nin etkileri gastrointestinal yolun spesifik bir kısmı ile ilişkili olmasa da, ÜK, rektum ve kolondaki lokalizasyonu ile karakterize edilir. Bu karakterizasyon hastalık ile mücadele için son derece önemlidir. İBH'nin belirsiz etiyolojik temeli olmasına rağmen, CH ve/veya ÜK'li hastalarda inflamatuvar kaskadın patojenezi ve ilerlemesi genellikle genetik faktörlere, mikrobiyotaya ve çevresel faktörlere bağlanır.¹ Özellikle gelişmiş ülkelerde İBH prevalansı ve insidansı artmasına rağmen (150-250/100.000 nüfus), bu hastalık nadiren ölümcüldür. Bununla birlikte, neden olduğu ağrı, kusma, ishal ve diğer sosyal olarak kabul edilemez semptomlar nedeniyle yaşam kalitesini büyük ölçüde azaltabilir. Kolorektal kanser riskinin artması (yılda %0,5'ten %20'ye kadar), özellikle ÜK durumunda İBH'nin ciddi bir komplikasyonudur.²

İnflamatuar bir bağırsak hastalığı olan ÜK, gerek hazır gıdalara yönelim, gerek ise pişirme ve hazırlama yöntemleri nedeniyle, esas olarak batı ülkelerindeki nüfusu etkilemektedir. Batı yaşam tarzının benimsenmesi nedeniyle artık dünyanın geri kalanında yaygın hale gelmiştir.³ ÜK cinsiyete bağlı olarak seyir değişikliği göstermez, erkekleri ve kadınları eşit olarak etkileyen ve kalıtsal genetik özelliklerle bağlantılı gibi görünen kronik bir gastrointestinal bozukluktur. Genellikle kolonun bir kısmını veya tüm kolonu kesintisiz olarak etkiler ve iltihaplanma tipik olarak mukoza ile sınırlıdır.⁴ Genellikle erken erişkinlik döneminde semptomları gözlenmeye başlar ve uzun süreli sorunlara yol açan semptomlarla yaşam boyu süren bir etkiye sahiptir. ÜK'den muzdarip hastalarda kolorektal kanser gelişme riski daha yüksektir.⁵

¹ Arş. Gör. Dr., ADÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D., ferhat.sirinyildiz@gmail.com

edilmesi gerekmektedir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, oksidatif stres ve antioksidan güç dengesinin önemini göstermektedir. İnfamasyon süreçlerinin oksidatif stresten ayrı düşünülemeyeceği net şekilde anlaşılrsa da altta yatan mekanizmaların daha detaylı şekilde incelenmesi gerekmektedir. Bu çalışmaların da sağlık, beslenme, mühendislik gibi çok farklı alanların birliktelikleri ile anlam kazanacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Corridoni D, Arseneau KO, Cominelli F. Inflammatory bowel disease. *Immunol Lett.* 2014; 161(2), 231–235.
2. May D, Pan S, Crispin DA. Investigating neoplastic progression of ulcerative colitis with label-free comparative proteomics. *J Proteome Res.* 2010; 10(1), 200–209.
3. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006; 3, 390–407.
4. Abraham C, Cho J. Mechanisms of disease: inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2009; 361, 2066–2078.
5. Saleh M, Trinchieri G. Innate immune mechanisms of colitis and colitis-associated colorectal cancer. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11, 9–20.
6. Seril DN, Liao J, Yang GY, et al. Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models. *Carcinogenesis.* 2003; 24, 353–362.
7. Westbrook AM, Wei B, Braun J, et al. Intestinal inflammation induces genotoxicity to extraintestinal tissues and cell types in mice. *Int J Cancer.* 2011; 129, 1815–1825.
8. Gopabandhu J, Priyanka PT, Balanarsimha S. Oxidative stress in ulcerative colitis: an old concept but a new concern. *Free Rad Res.* 2012; 46(11), 1339–1345.
9. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev.* 2014; 94, 909–950.
10. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem.* 2007; 39(1), 44–84.
11. Navarro-Yepes J, Zavala-Flores L, Anandhan A, et al. Antioxidant gene therapy against neuronal cell death. *Pharmacol Ther.* 2014; 142(2), 206–230.
12. Sas K, Robotka H, Toldi J, et al. Mitochondrial, metabolic disturbances, oxidative stress and kynurenine system with focus on neurodegenerative disorders. *J Neurol Sci.* 2007; 257, 221–239.
13. Poljsak B, Suput D, Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; Article ID 956792.
14. Pietta PG. Flavonoids as Antioxidants. *J Nat Prod.* 2000; 63, 1035–1042.
15. Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors. *Free Rad Biol Med.* 2004; 36, 718–744.
16. Singh U, Jailal I. Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiol.* 2006; 13, 129–142.
17. Smith MA, Rottkamp CA, Nunomura A, et al. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1502, 139–144.
18. Ramakrishna BS, Varghese R, Jayakumar S, et al. Circulating antioxidants in ulcerative colitis and their relationship to disease severity and activity. *J Gastroenterol hepatol.* 1997; 12, 490–494.

19. Maulik N, McFadden D, Otani H, et al. Antioxidants in longevity and medicine. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; Article ID 820679.
20. Gutteridge JMC. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection, *Chem Biol Interact*. 1994; 91, 133–140.
21. Sequeira S, Rao AV, Rao A. Increased oxidative stress and altered antioxidants status in patients with chronic allergic rhinitis. *Adv Biosci Biotechnol*. 2012; 3, 951–956.
22. Marple BF. Allergic rhinitis and inflammatory airway disease: interactions within the unified airspace. *Am J Rhinol Allergy*. 2010; 24, 249–254.
23. King MR, Ismail AS, Davis LS, et al. Oxidative stress promotes polarization of human T cell differentiation toward a T helper 2 phenotype. *J Immunol*. 2006; 176, 2765–2772.
24. Murr C, Schroecksnadel K, Winkler C, et al. Antioxidants may increase the probability of developing allergic diseases and asthma. *Med Hypotheses*. 2005; 64, 973–977.
25. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2004; 6, 265–278.
26. Mirshafiey MM. The role of reactive oxygen species in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2008; 7, 195–202.
27. Rosillo MA, Sanchez-Hidalgo M, Cardeno A, et al. Dietary supplementation of an ellagic acid-enriched pomegranate extract attenuates chronic colonic inflammation in rats. *Pharmacol Res*. 2012; 66, 235–242.
28. Yao J, Wang JY, Liu L, et al. Anti-oxidant effects of resveratrol on mice with DSS-induced ulcerative colitis. *Arch Med Res*. 2010; 41, 288–294.
29. Jena G, Triverdi PP. A review of the use of melatonin in ulcerative colitis: experimental evidence and new approaches. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20(3), 553–563.
30. Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World J Gastroenterol*. 2018; 24, 5–14.
31. Tatiya-aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018; 30, 1–10.
32. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13, 13–27.
33. Haritunians T, Taylor KD, Targan SR, et al. Genetic predictors of medically refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16, 1830–1840.
34. Ho GT, Soranzo N, Nimmo ER, et al. ABCB1/MDR1 gene determines susceptibility and phenotype in ulcerative colitis: discrimination of critical variants using a gene-wide haplotype tagging approach. *Hum Mol Genet*. 2006; 15, 797–805.
35. Daniel F, Lorient MA, Seksik P, et al. Multidrug resistance gene-1 polymorphisms and resistance to cyclosporine A in patients with steroid resistant ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13, 19–23.
36. Hindryckx P, Jairath V, D'haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13(11), 654–664.
37. Michail S, Durbin M, Turner D, et al. Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18, 1799–1808.
38. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014; 8, 443–468.

39. Daffra P, Aldecoa I, Ordas I, et al. The presence of the Epstein–Barr virüs is associated to a higher colectomy requirement in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015; 9, 121.
40. Hamouda HE, Zakaria SS, Ismail SA, et al. p53 antibodies, metallothioneins, and oxidative stress markers in chronic ulcerative colitis with dysplasia. *World J Gastroenterol*. 2011; 17, 2417–2423.
41. Wu CC, Chen JS, Wu WM, et al. Myeloperoxidase serves as a marker of oxidative stress during single haemodialysis session using two different biocompatible dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20, 1134–1139.
42. Morgenstern I, Raijmakers MTM, Peters WHM, et al. Homocysteine, cysteine, and glutathione in human colonic mucosa: elevated levels of homocysteine in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2003; 48, 2083–2090.
43. El-Sayed ZA, Farag DH, Eissa S. Tumor suppressor protein p53 and anti-p53 auto-antibodies in pediatric rheumatological diseases. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003; 14, 229–233.
44. Rogler G, Brand K, Vogl D, et al. Nuclear factor kappa B is activated in macrophages and epithelial cells of inflamed intestinal mucosa. *Gastroenterology*, 1998; 115, 357–369.
45. Andresen L, Jorgensen VL, Perner A, et al. Activation of nuclear factor kappaB in colonic mucosa from patients with collagenous and ulcerative colitis. *Gut*, 2005; 54, 503–509.
46. Pathak SK, Sharma RA, Steward WP, et al. Oxidative stress and cyclooxygenase activity in prostate carcinogenesis: targets for chemopreventive strategies. *Eur J Cancer*. 2005; 41, 61–70.
47. Khor TO, Huang MT, Kwon KH, et al. Nrf2-deficient mice have an increased susceptibility to dextran sulfate sodium-induced colitis. *Cancer Res*. 2006; 66, 11580–11584.
48. Okada Y, Tsuzuki Y, Miyazaki J, et al. Propionibacterium freudenreichii component 1.4-dihydroxy-2-naphthoic acid (DHNA) attenuates dextran sodium sulphate induced colitis by modulation of bacterial flora and lymphocyte homing. *Gut*, 2006; 55(5), 681–688.
49. Kaser A, Lee AH, Franke A, et al. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell*, 2008; 134, 743–756.
50. Grisham MB. Role of reactive oxygen metabolites in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 1993; 9, 971–980.
51. Atreya R, Neurath MF. Involvement of IL-6 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and colon cancer. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005; 28, 187–196.
52. Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell*, 2010; 140, 845–858.
53. Guan G, Lan S. Implications of antioxidant systems in inflammatory bowel disease. *Biomed Res Int*. 2018; Article ID 1290179.
54. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1830(5), 3217–3266.
55. Rocha M, Apostolova N, Herance JR, et al. Perspectives and potential applications of mitochondria-targeted antioxidants in cardiometabolic diseases and type 2 diabetes. *Med Res Rev*. 2014; 34(1), 160–189.
56. Vucetic M, Cormerais Y, Parks SK, et al. The Central Role of Amino Acids in Cancer Redox Homeostasis: Vulnerability Points of the Cancer Redox Code. *Front Oncol*. 2017; 7, 319.

57. Stehle JH, Saade A, Rawashdeh O, et al. A survey of molecular details in the human pineal gland in the light of phylogeny, structure, function and chronobiological diseases. *J Pineal Res.* 2011; 51(1), 17–43.
58. Baliga MS, Joseph N, Venkataranganna MV, et al. Curcumin, an active component of turmeric in the prevention and treatment of ulcerative colitis: preclinical and clinical observations. *Food Function*, 2012; 3(11), 1109–1117.
59. Sido B, Hack V, Hochlehnert A, et al. Impairment of intestinal glutathione synthesis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 1998; 42, 485–492.
60. Zhang MH, Wang HG, Shi YT, et al. Efficacy of serum total bilirubin in predicting the severity of ulcerative colitis: a crosssectional study. *Ann Clin Lab Sci.* 2020; 50, 228–232.
61. Knaus UG, Hertzberger R, Pircalabioru GG, et al. Pathogen control at the intestinal mucosa: H₂O₂ to the rescue. *Gut Microbes*, 2017; 8, 67–74.

Bölüm 5

UZAYDA İNSAN: MİKROGRAVİTENİN SOLUNUM FİZYOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Ferhat ŞİRİNYILDIZ¹

GİRİŞ

Günümüzde insanoğlunun görülemeyeceği kıta, yaşamını sürdüremeyeceği yeryüzü parçası yoktur. Zekâsının getiri olarak, bir canlı türü olarak düşünüldüğünde *Homo sapiens*, dünya üzerinde, yeryüzü koşullarında yaşamaya adapte olmuş bir türdür. Bu adaptasyon, insanın yaşadığı koşullara karşılık meydana gelen genetik, çevresel ve fizyolojik uyumun bir bütünüdür. Buna karşın, dünya üzerindeki hayatımızın en temel elemanlarından bir tanesi olan yerçekiminin varlığı ve etkileri unutulmaya yatkındır. Dolayısıyla yerçekiminin ortadan kalkmasının akciğer üzerindeki etkileri ve solunum fizyolojisi üzerine etkilerini düşünmek ve araştırmak da yakın bir geleceğe kadar önceliğe sahip olmamıştır. Bu çalışmanın amacı, özellikle uzay araştırmaları ve atmosfer dışı seyahatler bağlamında, solunum sistemi ve akciğerler özelinde solunum fizyolojisindeki değişiklik ve adaptasyonları ortaya koymaktır. Bu amaç doğrultusunda uzay yolculuğuna çıkmış araştırmacılar da yapılan analizler ile, simülasyon verileri gibi bilimsel çalışmalardan elde edilen veriler toplanmış ve derlenmiştir. Sonuç olarak, her ne kadar uzun süreli mikrograviteye maruziyet konusunda bilgi eksiklikleri olsa da, yerçekimi şartlarına dönen kişilerin akciğerlerinin adaptasyon sağladığı saptanmıştır. Bunun yanında, çeşitli solunum hastalıklarına sahip kişilerin bu süreçlerden nasıl etkileneceği, adaptasyon sürecinin hangi oranda ve nasıl gerçekleşeceği konusunda bilimsel bilgi mevcut değildir.

UZAY KOŞULLARI VE İNSAN

Uzay araştırmalarının insan sağlığı boyutu özellikle mikrogravitenin kardiyovasküler sistem ve sinir sistemi üzerine olan etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Solunum sistemi üzerine yapılan çalışmaların da bir kısmını kardiyovasküler ve sinir sistemi çalışmaları oluşturmaktadır. Bununla beraber, yeryüzü koşullarında dahi, özellikle akciğerler diğer organ ve dokularda olmayan karakteristik özelliklere sa-

¹ Arş. Gör. Dr., ADÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D., ferhat.sirinyildiz@gmail.com

Çalışmalar, kısmi veya sıfır yerçekiminde akciğer fonksiyonunda değişiklikler olsa da, akciğerin bu yeni ortamda iyi çalışmaya devam ettiğini gösteriyor. Muhtemelen interstisyel ödem şeklinde olan akciğerdeki su içeriğinin sıfır yerçekiminde hafifçe yükselebileceğini gösteren sınırlı kanıt vardır. Bu, gaz değişiminde herhangi bir bozulmaya yol açmıyor gibi görünmektedir. Uzun uçuşu operasyonları açısından, uzay aracı dışı aktivite, kabin ortamından giysinininkine giden mutlak basınçtaki değişiklik nedeniyle potansiyel olarak büyük bir zorluk sunar. Bununla birlikte, mevcut kanıtlar, UÜ'deki mevcut azot giderme protokollerinin akciğer için olumsuz sonuçlardan kaçınmada etkili olduğunu göstermektedir. Bir keşif habitatının atmosferinin uygun mühendisliği, akciğeri etkileme potansiyeline sahip olacak önemli bir dekompresyon stresi riskini büyük ölçüde azaltabilir ve FIO_2 'deki gerekli artış muhtemelen akciğer tarafından iyi tolere edilebilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, yeryüzü şartlarına adapte olmuş olan solunum sistemi, yapısal ve fonksiyonel olarak görevini başarılı şekilde kesintisiz bir biçimde yaşamın sonuna dek gerçekleştirmektedir. Bununla beraber, gerek intrinsek, gerekse ekstresek koşullardaki değişimler diğer sistemleri olduğu gibi solunum sistemini de etkilemektedir. Buna karşın özellikle yerçekimi koşullarına müdahale edememe durumu, bu konu üzerinde gerçekleştirilecek deneysel çalışmaları engellemektedir. Bu yüzden veriler, daha önce yerçekimsiz ortamda bulunmuş kişilerden alınan veriler ile sınırlı kalmaktadır. Özellikle çeşitli hastalık durumları, yaş, cinsiyet, kondisyon farklılıkları gibi durumlarda solunum sisteminin nasıl etkileneceğini anlayabilmek için bilimsel çalışmaların çoğaltılması ve sistematik şekilde derlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. Prisk GK. Microgravity and the respiratory system. *Eur Clin Respir J*. 2014;43(5):1459-1471.doi:10.1183/09031936.00001414.
2. Weibel ER. Morphometry of the human lung. NewYork: *Academic Press*, 1963.
3. Ochs M, Nyengaard JR, Jung A, Knudsen L, Voigt M, Wahlers T, et al. The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(1):120-124.doi: 10.1164/rccm.200308-1107OC.
4. Prisk GK. Effects of partial gravity on the function and particle handling of the human lung. *Curr Pathobiol Rep*. 2018;6(3):159-166.doi:10.1007/s40139-018-0174-x.
5. Wilson TA, Liu S. Effect of acceleration on the chest wall. *J Appl Physiol*. 1994;76: 1242-1246.doi:10.1152/jappl.1994.76.3.1242.
6. West JB. Respiratory physiology-the essentials. Baltimore, *Lippincott Williams & Wilkins*, 2012.
7. Glaister D. The effect of positive centrifugal acceleration upon the distribution of

- ventilation and perfusion within the human lung, and its relation to pulmonary arterial and intraoesophageal pressures. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1967;168:311–334. doi:10.1098/rspb.1967.0068.
8. Sawin CF, Nicogossian AE, Rummel JA, Michel EL. Pulmonary function evaluation during the Skylab and Apollo-Soyuz missions. *Aviat Space Environ Med.* 1976;47:168–172.PMID:1252210.
 9. Haefeli-Bleuer B, Weibel ER. Morphometry of the human pulmonary acinus. *Anat Rec.* 1988;220:401–414.doi:10.1002/ar.1092200410
 10. Baranov VM, Tikhonov NA, Kotov AN. The external respiration and gas exchanges in space missions. *Acta Astronaut.* 1992;27:45–50.doi:10.1016/0094-5765(92)90174-H.
 11. Prisk GK, Fine JM, Cooper TK, West JB. Vital capacity, respiratory muscle strength and pulmonary gas exchange during long-duration exposure to microgravity. *J Appl Physiol.* 2006;101:439–447.doi:10.1152/japplphysiol.01419.2005.
 12. Elliott AR, Prisk GK, Guy HJB, West JB. Lung volumes during sustained microgravity on spacelab SLS-1. *J Appl Physiol.* 1994;77:2005–2014.doi:10.1152/jappl.1994.77.4.2005.
 13. Prisk GK, Guy HJB, Elliott AR, West JB. Inhomogeneity of pulmonary perfusion during sustained microgravity on SLS-1. *J Appl Physiol.* 1994;76:1730–1738.doi:10.1152/jappl.1994.76.4.1730.
 14. Prisk GK, Guy HJB, Elliott AR, Deutschman RA, West JB. Pulmonary diffusing capacity, capillary blood volume and cardiac output during sustained microgravity. *J Appl Physiol.* 1993;75:15–26.doi:10.1152/jappl.1993.75.1.15
 15. Prisk G, Fine J, Cooper T, West JB. Lung function is unchanged in the 1 g environment following 6-months exposure to microgravity. *Eur J Appl Physiol.* 2008;103:617–623. doi: 10.1007/s00421-008-0754-2.
 16. Conkin J, Klein JS, Acocck KE. Description of 103 cases of hypobaric sickness from NASA sponsored research (1982–1999). Houston, TX: Johnson Space Center; 2003. Report No. NASA/ TM-2003-212052. https://ston.jsc.nasa.gov/collection/s/TRS/_techrep/TM-2003-212052.pdf (viewed November 2021).
 17. Cotes JE. Lung function assessment and application in medicine; 5th ed. Boston: Oxford Blackwell Scientific Publications, 1993: 251–262.
 18. Prisk GK, Fine JM, Cooper TK, West JB. Pulmonary gas exchange is not impaired 24 h after extravehicular activity. *J Appl Physiol.* 2005;99:2233–2238.doi:10.1152/japplphysiol.00847.2005.
 19. Linnarsson D, Carpenter J, Fubini B, Gerde P, Karlsson LL, Loftus DJ, et al. Toxicity of lunar dust. *Planet Space Sci.* 2012;74:57–51.doi:10.1016/j.pss.2012.05.023.
 20. Alving, K, E Weitzberg, JM Lundberg. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J.* 1993;6: 1368–1370.
 21. Karlsson LL, Kerckx Y, Gustafsson LE, Hemmingsson TE, Linnarsson D. Microgravity decreases and hypergravity increases exhaled nitric oxide. *J Appl Physiol.* 2009;107(5):1431–1437.doi:10.1152/japplphysiol.91081.2008.
 22. Linnarsson D, Karlsson LL. Combined Effects of Microgravity and Reduced Gas Density on an Exhaled Biomarker for Airway Inflammation. *The Impact of Lunar Dust on Human Exploration*, 2020;2141:5022.
 23. Graf JC. Lunar soils grain size catalog. Report No. NASA-RP-1265. NASA, 1993. <https://ntrs.nasa.gov/archive/nasa/casi.ntrs.nasa.gov/1993012474.pdf> (viewed November 2021).

24. Prisk GK. Pulmonary challenges of prolonged journeys to space: taking your lungs to the moon. *Med J Aust.* 2019;211(6):271-276.doi:10.5694/mja2.50312.
25. Karmali F, Shelhamer M. The dynamics of parabolic flight: flight characteristics and passenger percepts. *Acta Astronaut.* 2008;63:594-602.doi:10.1016/j.actaastro.2008.04.009
26. Hoffman RA, Billingham J. Effect of altered G levels on deposition of particulates in the human respiratory tract. *J Appl Physiol.* 1975;38:955-960.doi:10.1152/jappl.1975.38.6.955.
27. Lam CW, Scully RR, Zhang Y, Renne RA, Hunter RL, McCluskey RA, et al. Toxicity of lunar dust assessed in inhalation-exposed rats. *Inhal Toxicol.* 2013;25:661-678.doi:10.3109/08958378.2013.833660.
28. Guy HJ, Prisk GK, Elliott AR, West JB. Maximum expiratory flow-volume curves during short periods of microgravity. *J Appl Physiol.* 1991; 70: 2587-2596.doi:10.1152/jappl.1991.70.6.2587
29. Elliott AR, Prisk GK, Guy HJ, Kosonen JM, West JB. Forced expirations and maximum expiratory flow-volume curves during sustained microgravity on SLS-1. *J Appl Physiol.* 1996; 81: 33-43.doi: 10.1152/jappl.1996.81.1.33.
30. Prisk GK, Fine JM, Elliott AR, West JB. Effect of 6 degrees head-down tilt on cardiopulmonary function: comparison with microgravity. *Aviat Space Environ Med.* 2002;73 8-16.PMID:11817623.
31. Dutrieue B, Verbanck S, Darquenne C, Prisk GK. Airway closure in microgravity. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005;148:97-111.doi:10.1016/j.resp.2005.05.015.
32. Guy HJ, Prisk GK, Elliott AR, Deutschman RA, West JB. Inhomogeneity of pulmonary ventilation during sustained microgravity as determined by single-breath washouts. *J Appl Physiol.* 1994; 76: 1719-1729.doi:10.1152/jappl.1994.76.4.1719.
33. Verbanck S, Linnarsson D, Prisk GK, Paiva M. Specific ventilation distribution in microgravity. *J Appl Physiol.* 1996;80:1458-1465.doi:10.1152/jappl.1996.80.5.1458.
34. Lauzon AM, Elliott AR, Paiva M, West JB, Prisk GK. Cardiogenic oscillation phase relationships during single-breath tests performed in microgravity. *J Appl Physiol.* 1998;84:661-668.doi:10.1152/jappl.1998.84.2.661.
35. Elliott AR, Prisk GK, Schöllman C, Hoffman U. Hypercapnic ventilatory response in humans before, during, and after 23 days of low level CO₂ exposure. *Aviat Space Environ Med.* 1998;69:391-396.PMID:9561287.
36. Prisk GK, Elliott AR, West JB. Sustained microgravity reduces the human ventilatory response to hypoxia but not hypercapnia. *J Appl Physiol.* 2000;88:1421-1430.doi: 10.1152/jappl.2000.88.4.1421.
37. Sá RC, Prisk GK, Paiva M. Microgravity alters respiratory abdominal and rib cage motion during sleep. *J Appl Physiol.* 2009;107:1406-1412.doi:10.1152/japplphysiol.91516.2008.

Bölüm 6

SAĞLIKSIZ UYKUNUN BEDELİ: DİABETES MELLİTUS

Elif Ezgi GÜREL¹

Uyku, duygusal, fiziksel, bilişsel, duygusal anlamda sağlıklı olmak için gerekli olan, genel inaktif davranış paterni ile karakterize biyolojik ve davranışsal bir süreçtir. Uyku ile ilgili ilk eserlerin yazılmaya başlandığı 1800'lü yıllarda, uykunun ölüme benzer ancak geri dönüşümlü pasif bir süreç olduğu düşünülürken sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ile uykunun aktif bir yenilenme dönemi olduğu ortaya konulmuştur ¹.

Uyku istendiği takdirde ötelenebilir ancak tamamen ortadan kalkması düşünülemez. Modern yaşamın bir getirisi olarak uyku süresi son yıllarda tüm dünyada azalmıştır². Vardiyalı çalışma sistemi, internet kullanımı, iş ve okul yaşamında yetişmesi gereken görevler, sosyal yaşam ya da çeşitli patolojik nedenlerle ihtiyaç duyulandan kısa sürelerde uyku uyunması uyku yoksunluğuna sebep olur. USA ulusal uyku vakfı verilerine göre preadölesanların %75'i, geç adölesanların %45'i uyku eksikliği yaşamaktadır³. Birleşik devletlerde yaklaşık 50 ila 70 milyon insanın uyku ile ilgili bir rahatsızlığı olduğu ve çalışan yetişkinlerin yaklaşık %30'unun ihtiyaç duyduğu süreden daha kısa uyku uyudukları ortaya konulmuştur ⁴.

Uyku kaybı, akut ve kronik uyku kaybı olmak üzere 2 şekilde görülür. İş yetiştirme gerekliliği, vardiyalı işler veya uzun mesai saatlerine sahip meslek gruplarında genellikle akut uyku kaybı görülmektedir. İnsomnia, obstrüktif uyku apne sendromu gibi uyku bozuklukları ya da çeşitli ağrılı sendromlar gibi patolojik sebeplerle veya kişilerin yaşam tarzı tercihlerine bağlı olarak kronik uyku yoksunluğu ortaya çıkmaktadır.

Uyku süre ve gereksinimleri kişiden kişiye değişir; yetişkinler için 7-9 saat arası uyku süresi önerilmektedir. Birleşik Devletlerde sivillerin %30'u (40,6 milyon çalışan) 6 saat ve altı süre uyuduklarını bildirmişlerdir⁴.

Uyku yoksunluğu veya bozulmuş uyku bilişsel fonksiyonlar başta olmak üzere immün sistemi, psikolojik yapıyı ve yeme davranışını bozar^{5,6,7}. Uyanık kaldığı sürece yemek için daha fazla zaman olması, uyku yoksunluğuna bağlı hormonal değişimler, bozulan enerji dengesi nedeniyle enerji harcanmasında azalma insülin direnci ile sonuçlanır. Bozulan yeme davranışı zaman içerisinde kalp-damar

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Trakya Üniversitesi, gurelelifezgi@gmail.com

diyabete eğilimi arttırdığını göstermiştir. Diyabetin sağlık sistemlerine maliyeti artan hasta oranı ile birlikte giderek yükselmektedir. Elde edilen veriler ışığında uyku hijyeninde yapılacak düzenlemeler diyabet gelişim riskini azaltmaya katkı sağlayabilir.

KAYNAKÇA

1. Türk Uyku Tıbbı Derneği (2011). Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları. (Hakan Kaynak, Sadık Ardiç, Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.
2. Van Cauter E, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *Eur Journal of Endocrinol.* 2008;159:59–66.
3. Miguez MJ, Bueno D, Perez C. Disparities in sleep health among adolescents: the role of sex, age and migration. *Sleep Disorders.* 2020;(5):1-6.
4. U.S. Department of Health and Human Services Centers for diseases control and prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2012;61:16.
5. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, et. al. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med.* 2008;9;(Suppl 1):23-28.
6. Troynikov O, Watson CG, Nawaz N. Sleep environments and sleep physiology: *J Therm Biol.* 2018;78:192-203.
7. Maryam Mosavat M, Mirsanjari M, Arabiat D. The role of sleep curtailment on leptin levels in obesity and diabetes mellitus. *Obes Facts.* 2021;14:214–221.
8. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, et. al. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* 2007;11(3):163-178.
9. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep.* 2010;33(5):585-592.
10. AlDabal L, BaHammam A. Metabolic, endocrine and immune consequences of sleep deprivation. *Open Respir Med J.* 2011;5:31-43.
11. Liu R, Li Y, Mao Z, et. al. Gender-specific independent and combined dose-response association of napping and night sleep duration with type 2 diabetes mellitus in rural Chinese adults: the RuralDiab study. *Sleep Med.* 2018;45:106-113.
12. Brzecka A, Natalia M, Nikolenko VN. Sleep disturbances and cognitive impairment in the course of type 2 diabetes-a possible link. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19:78-91.
13. Olgun N, Çelik S. (2017). Endokrin sistem ve ilişkili bozukluklar. Fatma Eti Aslan, Nermin Olgun (Ed.), *Fizyopatoloji* (413-456) Ankara: Akademisyen Kitabevi.
14. Hall JE. (2017) *Tıbbi Fizyoloji.* (Berrak Çağlayan Yeğen, Çev. Ed.) İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri.
15. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. (2019) *Ganong'un tıbbi fizyolojisi.* (Erdal Açar-İnci Alican, Çev. Ed.) İstanbul: Güneş tıp kitabevleri Ltd. Şti.
16. Preston PP, Wilson TE. (2014). *Lippincott Fizyoloji.* (Ümmühan İşcioğlu-Alkaç, M. Numan Ermutlu, Bayram Yılmaz, Çev. Ed.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.
17. Yiğit G. *Hematoloji ve endokrin fizyolojisi.* (2011). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.
18. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. *Diyabet tanı ve tedavi rehberi.* Türk Diyabet Vakfı (2017) İstanbul: Baskı Armoni Nüans Baskı Sanatları A.Ş. ISBN 978-975-98038-2-7.
19. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği *Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu.* (2020) *Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu* (14. Baskı). Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. ISBN: 978-605-4011-40-7.
20. International Diabetes Federation (2019). *IDF Diabetes Atlas, 9th edn.* (Available from: Accessed November 24, 2019, https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf).

21. Awad SF, Al-Mawali A, Al-Lawati JA, et. al. Forecasting the type 2 diabetes mellitus epidemic and the role of key risk factors in Oman up to 2050: Mathematical modeling analyses J Diabetes Investig. 2021;12:1162– 1174.
22. İmamoglu Ş, Ersoy Özyardımcı C. (2009). Diabetes mellitus Multidispliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem (3. Baskı). İstanbul: Deomed Yayıncılık.
23. Peever JH, McGinty D. (2007). Why do we sleep? Gilles Lavigne, Barry J Sessle, Manon Choinière, Peter J Soja (Ed.) Sleep and Pain (3-21). Seattle, USA: IASP: International Association for the Study of Pain Press.
24. Ogilvie RD. The process of falling asleep: physiological review. Sleep Med Rev. 2001;5:247-267.
25. Mahowald MW, Schenck CH. Insights from studying human sleep disorders. Nature. 2005;437:1279-1285.
26. Heller HC. (2005). Temperature, thermoregulation and sleep (Vol.4) In: Kryger MH, Roth Dement WC (Eds). Principles and Practices of Sleep Medicine (292-304) Philadelphia: Elsevier Saunders.
27. Borbely AA, Achermann P. (2005). Sleep homeostasis and models of sleep regulation (Vol.4). In: Kryger MH, Roth Dement WC (Eds). Principles and Practices of Sleep Medicine (405-417) Philadelphia: Elsevier Saunders.
28. Le Bon O. Relationships between REM and NREM in the NREM-REM sleep cycle:a review on competing concepts. Sleep Med. 2020;70:6-16.
29. Saper CB, Scammell TB, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature. 2005;437:1257-1263.
30. Mc Ginty D, Szymusiak R. Brain structures and mechanism involved in the generation of NREM sleep: focus on the preoptic hypothalamus. Sleep Med. 2001;5:323-342.
31. Coleman CG, Lydic R, Baghdoyan HA. M2 muscarinic receptors in the pontine reticular formation of C57BL/6J mice contribute to rapid eye movement sleep generation. Neuroscience. 2004;126:821-830.
32. Chase MH, Morales FR. (2005). Control of motoneurons during sleep. In: (Vol.4) In: Kryger MH, Roth Dement WC (Eds). Principles and Practices of Sleep Medicine (154-168) Philadelphia: Elsevier Saunders.
33. Basner M, Rao H, Goel N. Sleep Deprivation and Neurobehavioral Dynamics. Curr Opin Neurobiol. 2013;23(5):854–863.
34. Brady E.M, Bodicoat DH, Hall AP, et. al. Sleep duration, obesity and insulin resistance in a multi-ethnic UK population at high risk of diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2018;139:195-202.
35. Vanini G. Sleep deprivation and recovery sleep prior to a noxious inflammatory insult influence characteristics and duration of pain. Sleep. 2016;39:1.
36. Moraleda-Cibrián M, O'Brien LM. Sleep duration and body mass index in children and adolescents with and without obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2014;18:555–561.
37. Patel SR, Malhotra A, Gao X. et.al A Prospective Study of Sleep Duration and Pneumonia Risk in Women. Sleep. 2012;35(1):97-101.
38. Zhai Z, Liu X, Zhang H, et. al. Associations of midpoint of sleep and night sleep duration with type 2 diabetes mellitus in Chinese rural population: the Henan rural cohort study. BMC Public Health. 2021;21:879.
39. Makino S, Hirose S, Kakutani M, et. al. Association between nighttime sleep duration, midday naps, and glycemic levels in Japanese patients with type 2 diabetes. Sleep Med. 2018;44:4-11.
40. Su J, Tao R, Zhou JY, et. al. Relationship between sleep status and the risk of diabetes in adults. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2017;38(5):597-601.
41. Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, et. al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(6), 2963-2968.
42. Zhu B, Hersherberger PE, Kapella MC, et. al. The Relationship Between Sleep Disturbance and Glycemic Control in Adults With Type 2 Diabetes: An Integrative Review. J Clin Nurs. 2017; 26(23-24): 4053–4064.

43. Zubair U, Majid F, Siddiqui AA, et. al. Sleep abnormalities among patients with and without diabetes using pittsburg sleep quality index and epworth sleepiness scale. *Cureus*. 2018;10(2):e2151.
44. Telford O, Diamantidis CJ, Bosworth HB, et. al. The relationship between Pittsburgh Sleep Quality Index subscales and diabetes control. *Chronic Illn.*, 2019;15(3),210-219.
45. Kline CE, Hall MH, Buysse DJ. et. al. Poor sleep quality is associated with insulin resistance in postmenopausal women with and without metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018;16(4),183-189.
46. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest*, 2010;137(1),95-101.
47. Zhang J, Lam SP, Li SX, et. al. The longitudinal course and impact of non-restorative sleep: a five-year community-based follow-up study. *Sleep Med*. 2012; 13(6), 570-576.
48. Lin CL, Chien WC, Chung CH, et. al. Risk of type 2 diabetes in patients with insomnia: A population-based historical cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34:1.
49. Tschepp J, Lauer CJ, Wilde-Frenz J. et. al. No impaired glucose tolerance in primary insomnia patients with normal results of polysomnography. *Front Neurol*. 2017;8:303.
50. Resnick H.E, Redline S, Shahar E, et. al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26(3):702-709.
51. Thorpy M. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):687-701.
52. Khaire SS, Gada JV, Utpat KV, et. al. A study of glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus with obstructive sleep apnea syndrome using a continuous glucose monitoring system. *Clin Diabetes Endocrinol* 2020;6:10.
53. Aronsohn R, Whitmore H, Van Cauter E, et. al. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(5):507-13.
54. Ip MSM, Lam B, Ng MMT, et. al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:670-676.
55. Louis, M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J Appl Physiol* 2009;106(5):1538-1544.
56. Xu H, Liang C, Zou J, et. al. Interaction between obstructive sleep apnea and short sleep duration on insulin resistance: a large-scale study. *Xu et al. Respir Res*. 2020;21:151.
57. Nena, E, Steiropoulos P, Papanas N, et. al. Sleepiness as a marker of glucose deregulation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(1):181-186.
58. Slater G, Steier J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders. *J Thorac Dis*. 2012;4(6):608-616.
59. Mirghani H. Restless legs syndrome among Sudanese patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Cureus*. 2020;12:8:e9635.
60. Harashima S, Nishimura A, Osugi T, et. al. Restless legs syndrome in patients with type 2 diabetes: effectiveness of pramipexole therapy. *BMJ Support Palliat Care*. 2016;6:89-93.
61. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et. al. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4510 – 4515.
62. Vgontzas A, Legro R, Bixler E, et. al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:517-520.
63. Modarresnia L, Golgiri F, Madani NH, et al. Restless legs syndrome in Iranian people with type 2 diabetes mellitus: the role in quality of life and quality of sleep. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(2):223-228.
64. Ancoli-Israel S, Bliwise LD, NørgaardJP. The effect of nocturia on sleep. *Sleep Med Rev*. 2011;15(2): 91-97.
65. Hang Choi EP , Fai Wan EY, Yan Kwok JY, et.al. The mediating role of sleep quality in the association between nocturia and healthrelated quality of life. *Choi et al. Health Qual Life Outcomes*. 2019;17:181.

Bölüm 7

VİTAMİN D VE EPİLEPSİ İLİŞKİSİ

Recep AKKAYA¹
Binnur AKKAYA²

GİRİŞ

Epilepsi, dünya nüfusunun yaklaşık olarak % 0.5-1'ini etkileyen en yaygın nörolojik bozukluklardan biridir⁽¹⁾. Hastalık, spontane olarak ortaya çıkan tekrarlayan nöbetlerle karakterizedir. Beyindeki uyarıcı ve inhibe edici sinirsel aktivite arasındaki dengenin bozularak, uyarıcı nöronların lehine kayması sonucu nöbet oluştuğu bilinmektedir⁽²⁾.

Antiepileptik ilaçlar (AEİ) hastalığın seyri üzerine etki göstermeyip, yalnızca nöbeti baskılamaya yönelik olarak kullanırlar. Bununla birlikte, mevcut AEİ'lar hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde etkisizdir. İlaça dirençli grup olarak tarif edilen bu hasta grubunda cerrahi tedavi, alternatif bir seçenek olarak yer almaktadır. Dahası, gerek hastalığın kendisinden kaynaklanan gerekse AED'ların kombine olarak kullanıldığı olgularda ortaya çıkan bilişsel bozukluklar çözülmesi gereken ayrı bir problem olarak yer almaktadır⁽³⁾. Bu nedenle, epilepsi ile mücadelede etkin alternatif tedaviler için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kolkalsiferol (vitamin D3), deri üzerinde 290-315 nm dalga boyundaki mor ötesi radyasyonunun etkisi altında 7- dehidrokolesterol'den üretilir ve bu da endojen D vitamini üretiminin ana kaynağıdır⁽⁴⁾. Epilepsi ve D vitamini arasındaki ilişki, hem klinik olarak hem de deneysel olarak çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur. Mevsimsel değişimle birlikte ortaya çıkan D vitamini seviyelerindeki dalgalanmaların, nöbetlerin görülme sıklığını etkilediği ve epileptik nöbetlerin Ocak ayında zirve yaptığı rapor edilmiştir⁽⁵⁾. Birçok klinik ve deneysel çalışmada D vitamininin antikonvülsan etkileri olduğunu bildirilmiştir. Pilot bir çalışmada, antiepileptik ilaçlarla birlikte D vitamini desteği, ilaca dirençli epilepsili hastalarda nöbetleri azaltmıştır⁽⁶⁾. Bunun yanında, D vitamininin antikonvülsan aktivitesi epilepsinin farklı hayvan modellerinde, örneğin sıçanlarında lityum-pilokarpın-

¹ Prof. Dr., Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler, Biyofizik A.B.D. SİVAS (Orcid: 0000-0002-3477-7198), recepakkaya5835@gmail.com – rakkaya@cumhuriyet.edu.tr

² Prof. Dr., Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik A.B.D. SİVAS (Orcid: 0000-0003-1879-8965), pergamonchem@gmail.com – bakkaya@cumhuriyet.edu.tr

oksidatif stresi azaltarak antioksidan özelliği olabileceği, bunun da hem antikonvülsan etkiye hem de bilişsel fonksiyonlardaki düzelmeye katkı sağlayabileceği ileri sürülmüştür.

Bununla birlikte, epilepside D vitamini takviyelerinin hastalığa etkisine ilişkin az sayıda klinik veri mevcuttur. Christiansen ve arkadaşları tarafından yapılan bir pilot klinik çalışmada, D vitamini takviyelerinin ilaca dirençli epilepsili hastalarda nöbet sıklığını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiş, bunu magnezyum veya kalsiyum seviyelerinden bağımsız olarak gerçekleştirdiği sonucuna varılmıştır⁽³¹⁾. Benzer olarak, Hallo ve arkadaşları epilepsili hastalara D vitamini takviyesinin nöbetleri azalttığı sonucuna varmışlardır⁽³¹⁾. Sonuç olarak, mevcut kanıtlar epilepsili hastalarda D vitamini desteğinin nöbetlerin mevcut antiepileptik ilaçlara göre daha iyi kontrol edebileceği hipotezini desteklemektedir.

SONUÇ

Yapılan çalışmalar sonucunda epileptik davranış parametreleri değerlendirildiğinde, Vitamin D ilavesi epileptik davranışı azalttığı sonucuna varılmaktadır. Epilepsi ve D vitamini arasındaki ilişki, hem klinik olarak hem de deneysel olarak D vitamininin antikonvülsan etkileri olduğunu bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçlarla birlikte D vitamini kombinasyonu, ilaca dirençli epilepsili hastalarda nöbetleri azaltmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol.* 2006;5:148-157.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-478.
3. Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition *Epilepsy Behav.* 2003;4:25-38.
4. Glerup H, Mikkelsen, K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J. Intern. Med.* 2000;247:(2):260-268.
5. Clemens Z, Holló A, Kelemen A, Rásonyi G, Fabó D, Halász P, Janszky J, Szűcs A. Seasonality in epileptic seizures. *J. Neurol. Transl. Neurosci.* 2013;1:1016-1018.
6. Holló A, Clemens Z, Kamondi A, et al. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: a pilot study *Epilepsy Behav.* 2012;24:131-133.
7. Mahfoz AM, Abdel-Wahab AF, Afify MA, Shahzad N, Ibrahim IA, ElSaw NA et al. Neuroprotective effects of vitamin D alone or in combination with lamotrigine against lithium-pilocarpine model of status epilepticus in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2017;390:(10):977-985.
8. Kalueff AV, Minasyan A, Tuohimaa P. Anticonvulsant effects of 1, 25- dihydroxyvitamin D in chemically induced seizures in mice. *Brain Res. Bull.* 2005;67:(1-2):156-160.
9. Abdel-Wahab AF, Afify MA, Mahfoz AM, Shahzad N, Bamagous GA, Al Ghamdi SS. Vitamin D enhances antiepileptic and cognitive effects of lamotrigine in pentylenetetrazole-kindled rats *Brain Res.* 2017;1673:78-85.

10. Byrne J.H, Voogt M, Turner K.M, Eyles D.W, McGrath J.J, et al. The impact of adult vitamin D deficiency on behaviour and brain function in male Sprague-Dawley rats. *PLoS One* 2013;8:(8): 715-793.
11. Taylor L, Mulligan K, The effects of serum vitamin D levels on cognition in a geriatric sample. *Arch Clin. Neuropsychol.* 2014; 29;(6):508-513.
12. Breitling LP, Perna L, Muller H, Raume E, Kliegel M, Brenner H. Vitamin D and cognitive functioning in the elderly population in Germany. *Exp. Gerontol.* 2012;47:(1):122-127.
13. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology, *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-42.
14. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. *Epilepsia* 2017;58:(4):531-542.
16. Dorandeu F, Barbier L, Dhote F, Testylier G, Carpentier P. Ketamine combinations for the field treatment of soman-induced self-sustaining status epilepticus. *Chem Biol Interact* 2013;203:154-159.
17. Ortuno-Sahagun D, Gonzalez RM, Verdaguer E, Huerta VC, Torres-Mendoza BM, Lemus L, Rivera-Cervantes MC, Camins A, Zarate CB. Glutamate excitotoxicity activates the MAPK/ERK signaling pathway and induces the survival of rat hippocampal neurons in vivo. *J Mol Neurosci* 2013;52:366-377.
18. Curtis DR, Felix D, McLellan H. GABA and hippocampal inhibition. *Br J Pharmacol* 1970;40:881-883.
19. Connors BW. Initiation of synchronized neuronal bursting in neocortex. *Nature* 1984;310:685-687.
20. Miles R, Wong RKS. Inhibitory control of local excitatory circuits in the guinea pig hippocampus. *J Physiol* 1987;388:611-629.
21. Khazipov R. GABAergic Synchronization in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6:(2):022764.
22. Pitkänen A, Lukasiuk K, Dudek FE, Staley KJ. *Cold Spring Harb erspect Med.* 2015;5:(10):a022822.
23. Rauca C, Zerbe R, Jantze H. Formation of free hydroxyl radicals after pentylene tetrazol induced seizure and kindling. *Brain Res* 1999;847:347-351.
24. Moreira ES, Brasch NE, Yun J. Vitamin B12 protects against superoxide-induced cell injury in human aortic endothelial cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2011;51:876-883.
25. Guyton AC, Hall JE *Tıbbi Fizyoloji. 1. Baskı (Çev. H Çavuşoğlu), İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1996;2:904-910.*
26. McCann JC, and Ames BN, Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction *FASEB J*, 2008;22:(4):982-1001.
27. Christakos S. et al. Vitamin D: metabolism. *Rheum Dis Clin North Am*, 2012;38:(1):1- 11.
28. Vuolo L. et al. Vitamin D and cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;21:3:58.
29. Rohe B. et al. Regulation of expression of 1,25D3-MARRS/ERp57/PDIA3 in rat IEC6 cells by TGF beta and 1,25(OH)2D3. *Steroids* 2007;72:(2):144-150.
30. Annweiler C, DJ Llewellyn and Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2013; 33:(3):659-674.
31. Sanchez B et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 administration to 6-hydroxydopamine lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. *J Neurosci Res*, 2009;87:(3):723-732.

Bölüm 8

ISI-ŞOKU PROTEİNLERİNİN ERKEK ÜREME SİSTEMİNDEKİ DÜZENLEYİCİ ROLÜ

Ali Tuğrul AKIN¹

GİRİŞ

Spermatogenez, olgunlaşmamış erkek germ hücrelerinin olgun spermilere farklılaştığı bir süreç olarak kabul edilir ve mitoz, mayoz ve hücre farklılaşması gibi karmaşık olayları içermektedir. Spermatogenez, spermatogonyal hücrelerin mitoz bölünmeler geçirerek sayılarını arttırmasıyla başlar. Daha sonra sayıları artan spermatogonyumlar olgun spermatogonyumlara farklılaşır ve bölünerek primer spermatositleri oluşturur. Spermatositler, spermatidleri oluşturmak için krosoverin de katıldığı bir süreç olan mayoz bölünmeye uğrar. Spermatitler, flagellum gelişimi, akrozom oluşumu ve genetik materyalin çekirdeğe yoğunlaştırılması dahil olmak üzere çeşitli modifikasyonlara uğrayarak hareketli spermatozoaya farklılaşır. Bu sürece spermiyogenez adı verilir ve spermatozoanın geçirdiği bu değişiklikler yumurtaya ulaşmak ve döllenmeyi sağlamak için hayati önem taşımaktadır ⁽¹⁾.

ISI-ŞOK PROTEİNLERİ (HEAT-SHOCK PROTEİN, HSP)

HSP ekspresyonları spermatogenez sırasında sürekli olarak devam eden önemli bir olaydır. Birçok hücre tipinde olduğu gibi, HSP'ler de ısı stresi gibi stres koşullarına hızlı bir yanıt olarak testis dokusunda ifade edilirler. Isı stresi ile indüklenen HSP'ler, birçok hücrede ısı kaynaklı denatürasyonu ve proteinlerin agregasyonunu geciktirmek için katlanmamış veya yanlış katlanmış proteinlere bağlanarak hücresel proteinlerin geri dönüşü olmayan hasardan korunmasında kilit bir rol oynar. HSP'ler stres kaynaklı işlevlerine ek olarak birçok süreçte aktif rol oynamaktadırlar. Bu süreçler, yeni oluşan hücre içi proteinlerin katlanması ve düzeltilmesini ve bunların sitoplazmada taşınmasını içerir. Bu nedenle, bazı HSP'ler testis dokusunda sürekli bir şekilde eksprese edilirken, diğerleri yüksek sıcaklıkta veya hücre büyümesi ve gelişimi sırasında eksprese edilir ve normal hücre fonksiyonlarına katılır ^(2, 3). Spermatogenez sürecinde, germ hücrelerindeki protein ifa-

¹ Araştırma görevlisi doktor, Erciyes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, atugrul@erciyes.edu.tr

tivitinin tüm sürecini takiben, inhibe edilen proteinin işlevi hakkında faydalı bir bilgi sağlamalıdır. Ayrıca, erkek üreme sistemindeki HSP'lerin ekspresyon seviyeleri daha sonraki çalışmalarda iyi karakterize edilmelidir. HSP'lerin testise olan özgüllüğü ve ekspresyon seviyelerinin gelişimsel düzenlemeleri, bu HSP'lerin işlevleri hakkında fikir vermektedir.

KAYNAKÇA

1. Sarge KD and Cullen KE. Regulation of hsp expression during rodent spermatogenesis. *Cell Mol Life Sci* 1997; 53: 191-197. 1997/02/01. DOI: 10.1007/pl00000591.
2. Nixon B, Bromfield EG, Cui J, et al. Heat Shock Protein A2 (HSPA2): Regulatory Roles in Germ Cell Development and Sperm Function. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2017; 222: 67-93. 2017/04/09. DOI: 10.1007/978-3-319-51409-3_4.
3. Santiago J, Santos MAS, Fardilha M, et al. Stress response pathways in the male germ cells and gametes. *Mol Hum Reprod* 2020; 26: 1-13. 2019/12/10. DOI: 10.1093/molehr/gaz063.
4. Carrageta DF, Bernardino RL, Soveral G, et al. Aquaporins and male (in)fertility: Expression and role throughout the male reproductive tract. *Arch Biochem Biophys* 2020; 679: 108222. 2019/12/10. DOI: 10.1016/j.abb.2019.108222.
5. Mäkelä JA and Hobbs RM. Molecular regulation of spermatogonial stem cell renewal and differentiation. *Reproduction* 2019; 158: R169-r187. 2019/06/28. DOI: 10.1530/rep-18-0476.
6. Scieglinska D and Krawczyk Z. Expression, function, and regulation of the testis-enriched heat shock HSPA2 gene in rodents and humans. *Cell Stress Chaperones* 2015; 20: 221-235. 2014/10/26. DOI: 10.1007/s12192-014-0548-x.
7. Dun MD, Aitken RJ and Nixon B. The role of molecular chaperones in spermatogenesis and the post-testicular maturation of mammalian spermatozoa. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 420-435. 2012/04/24. DOI: 10.1093/humupd/dms009.
8. Lavoie JN, Hickey E, Weber LA, et al. Modulation of actin microfilament dynamics and fluid phase pinocytosis by phosphorylation of heat shock protein 27. *J Biol Chem* 1993; 268: 24210-24214. 1993/11/15.
9. Walsh A, Whelan D, Bielanowicz A, et al. Identification of the molecular chaperone, heat shock protein 1 (chaperonin 10), in the reproductive tract and in capacitating spermatozoa in the male mouse. *Biol Reprod* 2008; 78: 983-993. 2008/02/16. DOI: 10.1095/biolreprod.107.066860.
10. Yamano Y, Ohyama K, Ohta M, et al. Expression of small stress protein hsp20 gene in the maturing rat testis. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 1181-1184. 2005/12/06. DOI: 10.1292/jvms.67.1181.
11. Li L, Han ZY, Li CM, et al. Upregulation of heat shock protein 32 in Sertoli cells alleviates the impairments caused by heat shock-induced apoptosis in mouse testis. *Cell Stress Chaperones* 2013; 18: 333-351. 2012/11/29. DOI: 10.1007/s12192-012-0385-8.
12. Li L, Li CM, Wu J, et al. Heat shock protein 32/heme oxygenase-1 protects mouse Sertoli cells from hyperthermia-induced apoptosis by CO activation of sGC signalling pathways. *Cell Biol Int* 2014; 38: 64-71. 2013/09/17. DOI: 10.1002/cbin.10177.
13. Tian X, Zhao L, Song X, et al. HSP27 Inhibits Homocysteine-Induced Endothelial Apoptosis by Modulation of ROS Production and Mitochondrial Caspase-Dependent Apoptotic Pathway. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 4847874. 2016/05/18. DOI: 10.1155/2016/4847874.

14. Wang S, Hou L, Wang M, et al. Selenium-Alleviated Testicular Toxicity by Modulating Inflammation, Heat Shock Response, and Autophagy Under Oxidative Stress in Lead-Treated Chickens. *Biol Trace Elem Res* 2021 2021/01/17. DOI: 10.1007/s12011-021-02588-3.
15. Li J, Qi X, Jiang B, et al. Phosphorylated Heat Shock Protein 27 Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Thp1 Cells by Promoting TLR4 Endocytosis, Ubiquitination, and Degradation. *Inflammation* 2019; 42: 1788-1799. 2019/06/16. DOI: 10.1007/s10753-019-01041-x.
16. Chebotareva N, Bobkova I and Shilov E. Heat shock proteins and kidney disease: perspectives of HSP therapy. *Cell Stress Chaperones* 2017; 22: 319-343. 2017/04/15. DOI: 10.1007/s12192-017-0790-0.
17. Ewing JF and Maines MD. Distribution of constitutive (HO-2) and heat-inducible (HO-1) heme oxygenase isozymes in rat testes: HO-2 displays stage-specific expression in germ cells. *Endocrinology* 1995; 136: 2294-2302. 1995/05/01. DOI: 10.1210/endo.136.5.7720678.
18. Maines MD and Ewing JF. Stress response of the rat testis: in situ hybridization and immunohistochemical analysis of heme oxygenase-1 (HSP32) induction by hyperthermia. *Biol Reprod* 1996; 54: 1070-1079. 1996/05/01. DOI: 10.1095/biolreprod54.5.1070.
19. Middendorff R, Kumm M, Davidoff MS, et al. Generation of cyclic guanosine monophosphate by heme oxygenases in the human testis--a regulatory role for carbon monoxide in Sertoli cells? *Biol Reprod* 2000; 63: 651-657. 2000/07/25. DOI: 10.1095/biolreprod63.2.651.
20. Erdmann K, Grosser N and Schroder H. L-methionine reduces oxidant stress in endothelial cells: role of heme oxygenase-1, ferritin, and nitric oxide. *Aaps j* 2005; 7: E195-200. 2005/09/09. DOI: 10.1208/aapsj070118.
21. Gabunia K, Ellison SP, Singh H, et al. Interleukin-19 (IL-19) induces heme oxygenase-1 (HO-1) expression and decreases reactive oxygen species in human vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2012; 287: 2477-2484. 2011/12/14. DOI: 10.1074/jbc.M111.312470.
22. Goldbaum O and Richter-Landsberg C. Stress proteins in oligodendrocytes: differential effects of heat shock and oxidative stress. *J Neurochem* 2001; 78: 1233-1242. 2001/10/02. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00507.x.
23. Morse D and Choi AM. Heme oxygenase-1: the "emerging molecule" has arrived. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 8-16. 2002/07/02. DOI: 10.1165/ajrcmb.27.1.4862.
24. Burger D, Xiang F, Hammoud L, et al. Role of heme oxygenase-1 in the cardioprotective effects of erythropoietin during myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H84-93. 2008/11/11. DOI: 10.1152/ajpheart.00372.2008.
25. Kiemer AK, Gerwig T, Gerbes AL, et al. Kupffer-cell specific induction of heme oxygenase 1 (hsp32) by the atrial natriuretic peptide--role of cGMP. *J Hepatol* 2003; 38: 490-498. 2003/03/29. DOI: 10.1016/s0168-8278(03)00056-4.
26. Kirkby KA and Adin CA. Products of heme oxygenase and their potential therapeutic applications. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F563-571. 2006/02/08. DOI: 10.1152/ajprenal.00220.2005.
27. Meccariello R, Cobellis G, Berruti G, et al. Mouse sperm cell-specific DnaJ first homologue: an evolutionarily conserved protein for spermiogenesis. *Biol Reprod* 2002; 66: 1328-1335. 2002/04/23. DOI: 10.1095/biolreprod66.5.1328.

28. Abubaker J, Tiss A, Abu-Farha M, et al. DNAJB3/HSP-40 cochaperone is downregulated in obese humans and is restored by physical exercise. *PLoS One* 2013; 8: e69217. 2013/07/31. DOI: 10.1371/journal.pone.0069217.
29. Mitsugi R, Itoh T and Fujiwara R. Expression of Human DNAJ (Heat Shock Protein-40) B3 in Humanized UDP-glucuronosyltransferase 1 Mice. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 14997-15008. 2015/07/07. DOI: 10.3390/ijms160714997.
30. Beck FX, Neuhofer W and Müller E. Molecular chaperones in the kidney: distribution, putative roles, and regulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F203-215. 2000/08/05. DOI: 10.1152/ajprenal.2000.279.2.F203.
31. Hartl FU and Martin J. Molecular chaperones in cellular protein folding. *Curr Opin Struct Biol* 1995; 5: 92-102. 1995/02/01. DOI: 10.1016/0959-440x(95)80014-r.
32. Meinhardt A, Seitz J, Arslan M, et al. Hormonal regulation and germ cell-specific expression of heat shock protein 60 (hsp60) in the testis of macaque monkeys (*Macaca mulatta* and *M. fascicularis*). *Int J Androl* 1998; 21: 301-307. 1998/11/07. DOI: 10.1046/j.1365-2605.1998.00125.x.
33. Paranko J, Seitz J and Meinhardt A. Developmental expression of heat shock protein 60 (HSP60) in the rat testis and ovary. *Differentiation* 1996; 60: 159-167. 1996/06/01. DOI: 10.1046/j.1432-0436.1996.6030159.x.
34. Lachance C, Bailey JL and Leclerc P. Expression of Hsp60 and Grp78 in the human endometrium and oviduct, and their effect on sperm functions. *Hum Reprod* 2007; 22: 2606-2614. 2007/08/03. DOI: 10.1093/humrep/dem242.
35. Boilard M, Reyes-Moreno C, Lachance C, et al. Localization of the chaperone proteins GRP78 and HSP60 on the luminal surface of bovine oviduct epithelial cells and their association with spermatozoa. *Biol Reprod* 2004; 71: 1879-1889. 2004/08/03. DOI: 10.1095/biolreprod.103.026849.
36. Asquith KL, Baleato RM, McLaughlin EA, et al. Tyrosine phosphorylation activates surface chaperones facilitating sperm-zona recognition. *J Cell Sci* 2004; 117: 3645-3657. 2004/07/15. DOI: 10.1242/jcs.01214.
37. Niemi M and Ikonen M. Steroid-3beta-ol-dehydrogenase activity in foetal Leydig's cells. *Nature* 1961; 189: 592-593. 1961/02/18. DOI: 10.1038/189592a0.
38. Brodsky JL and Chiosis G. Hsp70 molecular chaperones: emerging roles in human disease and identification of small molecule modulators. *Curr Top Med Chem* 2006; 6: 1215-1225. 2006/07/18. DOI: 10.2174/156802606777811997.
39. Hartl FU, Bracher A and Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature* 2011; 475: 324-332. 2011/07/22. DOI: 10.1038/nature10317.
40. Kampinga HH and Craig EA. The HSP70 chaperone machinery: J proteins as drivers of functional specificity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11: 579-592. 2010/07/24. DOI: 10.1038/nrm2941.
41. Mayer MP and Bukau B. Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 670-684. 2005/03/17. DOI: 10.1007/s00018-004-4464-6.
42. Vos MJ, Hageman J, Carra S, et al. Structural and functional diversities between members of the human HSPB, HSPH, HSPA, and DNAJ chaperone families. *Biochemistry* 2008; 47: 7001-7011. 2008/06/19. DOI: 10.1021/bi800639z.
43. Murphy ME. The HSP70 family and cancer. *Carcinogenesis* 2013; 34: 1181-1188. 2013/04/09. DOI: 10.1093/carcin/bgt111.

44. Dix DJ, Allen JW, Collins BW, et al. Targeted gene disruption of Hsp70-2 results in failed meiosis, germ cell apoptosis, and male infertility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 3264-3268. 1996/04/16. DOI: 10.1073/pnas.93.8.3264.
45. Son WY, Han CT, Hwang SH, et al. Repression of hspA2 messenger RNA in human testes with abnormal spermatogenesis. *Fertil Steril* 2000; 73: 1138-1144. 2000/06/17. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)00496-9.
46. Zhu D, Dix DJ and Eddy EM. HSP70-2 is required for CDC2 kinase activity in meiosis I of mouse spermatocytes. *Development* 1997; 124: 3007-3014. 1997/08/01.
47. Feng HL, Sandlow JI and Sparks AE. Decreased expression of the heat shock protein hsp70-2 is associated with the pathogenesis of male infertility. *Fertil Steril* 2001; 76: 1136-1139. 2001/12/04. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)02892-8.
48. Paul C, Teng S and Saunders PT. A single, mild, transient scrotal heat stress causes hypoxia and oxidative stress in mouse testes, which induces germ cell death. *Biol Reprod* 2009; 80: 913-919. 2009/01/16. DOI: 10.1095/biolreprod.108.071779.
49. Rockett JC, Mapp FL, Garges JB, et al. Effects of hyperthermia on spermatogenesis, apoptosis, gene expression, and fertility in adult male mice. *Biol Reprod* 2001; 65: 229-239. 2001/06/23. DOI: 10.1095/biolreprod65.1.229.
50. Allen JW, Dix DJ, Collins BW, et al. HSP70-2 is part of the synaptonemal complex in mouse and hamster spermatocytes. *Chromosoma* 1996; 104: 414-421. 1996/03/01. DOI: 10.1007/bf00352265.
51. Dix DJ, Allen JW, Collins BW, et al. HSP70-2 is required for desynapsis of synaptonemal complexes during meiotic prophase in juvenile and adult mouse spermatocytes. *Development* 1997; 124: 4595-4603. 1997/12/31.
52. Yamada P, Amorim F, Moseley P, et al. Heat shock protein 72 response to exercise in humans. *Sports Med* 2008; 38: 715-733. 2008/08/21. DOI: 10.2165/00007256-200838090-00002.
53. Zapryanova S, Rashev P, Zasheva D, et al. Electrophoretic and immunocytochemical analysis of Hsp72 and Hsp73 expression in heat-stressed mouse testis and epididymis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 168: 54-59. 2013/01/29. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.021.
54. Tavaría M, Gabriele T, Kola I, et al. A hitchhiker's guide to the human Hsp70 family. *Cell Stress Chaperones* 1996; 1: 23-28. 1996/04/01. DOI: 10.1379/1466-1268(1996)001<0023:ahsgtt>2.3.co;2.
55. Asea A. Mechanisms of HSP72 release. *J Biosci* 2007; 32: 579-584. 2007/05/31. DOI: 10.1007/s12038-007-0057-5.
56. Ruchalski K, Mao H, Singh SK, et al. HSP72 inhibits apoptosis-inducing factor release in ATP-depleted renal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 285: C1483-1493. 2003/08/22. DOI: 10.1152/ajpcell.00049.2003.
57. Xu M, Wright WD, Higashikubo R, et al. Intracellular distribution of hsp70 during long duration moderate hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1998; 14: 211-225. 1998/05/20. DOI: 10.3109/02656739809018226.
58. Daugaard M, Rohde M and Jäättelä M. The heat shock protein 70 family: Highly homologous proteins with overlapping and distinct functions. *FEBS Lett* 2007; 581: 3702-3710. 2007/06/05. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.05.039.
59. Radons J. The human HSP70 family of chaperones: where do we stand? *Cell Stress Chaperones* 2016; 21: 379-404. 2016/02/13. DOI: 10.1007/s12192-016-0676-6.

60. Takahashi S, Andreoletti G, Chen R, et al. De novo and rare mutations in the HSPA1L heat shock gene associated with inflammatory bowel disease. *Genome Med* 2017; 9: 8. 2017/01/28. DOI: 10.1186/s13073-016-0394-9.
61. Ciftci H, Celepkolo B, Dilmec F, et al. Genetic polymorphisms of hspa1b and hspa1l in infertile men. *J Pak Med Assoc* 2015; 65: 701-704. 2015/07/15.
62. Huusko JM, Karjalainen MK, Graham BE, et al. Whole exome sequencing reveals HSPA1L as a genetic risk factor for spontaneous preterm birth. *PLoS Genet* 2018; 14: e1007394. 2018/07/13. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007394.
63. Williams PA, Kobilnyk HE, McMillan EA, et al. MAPKAP kinase 2-mediated phosphorylation of HspA1L protects male germ cells from heat stress-induced apoptosis. *Cell Stress Chaperones* 2019; 24: 1127-1136. 2019/10/24. DOI: 10.1007/s12192-019-01035-6.
64. Wang X, Xie W, Yao Y, et al. The heat shock protein family gene Hspa1l in male mice is dispensable for fertility. *PeerJ* 2020; 8: e8702. 2020/04/02. DOI: 10.7717/peerj.8702.
65. Miao RQ, Fontana J, Fulton D, et al. Dominant-negative Hsp90 reduces VEGF-stimulated nitric oxide release and migration in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 105-111. 2007/11/03. DOI: 10.1161/atvbaha.107.155499.
66. Öztürk E, Kaymak E, Akin AT, et al. Thymoquinone is a protective agent that reduces the negative effects of doxorubicin in rat testis. *Hum Exp Toxicol* 2020; 39: 1364-1373. 2020/05/13. DOI: 10.1177/0960327120924108.
67. Wang W, Peng Y, Wang Y, et al. Anti-apoptotic effect of heat shock protein 90 on hypoxia-mediated cardiomyocyte damage is mediated via the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36: 899-903. 2009/03/21. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05167.x.
68. Minami Y, Kawasaki H, Miyata Y, et al. Analysis of native forms and isoform compositions of the mouse 90-kDa heat shock protein, HSP90. *J Biol Chem* 1991; 266: 10099-10103. 1991/06/05.
69. Moore SK, Kozak C, Robinson EA, et al. Murine 86- and 84-kDa heat shock proteins, cDNA sequences, chromosome assignments, and evolutionary origins. *J Biol Chem* 1989; 264: 5343-5351. 1989/04/05.
70. Ohsako S, Bunick D and Hayashi Y. Immunocytochemical observation of the 90 KD heat shock protein (HSP90): high expression in primordial and pre-meiotic germ cells of male and female rat gonads. *J Histochem Cytochem* 1995; 43: 67-76. 1995/01/01. DOI: 10.1177/43.1.7822767.
71. Ecroyd H, Jones RC and Aitken RJ. Tyrosine phosphorylation of HSP-90 during mammalian sperm capacitation. *Biol Reprod* 2003; 69: 1801-1807. 2003/08/02. DOI: 10.1095/biolreprod.103.017350.
72. Gruppi CM and Wolgemuth DJ. HSP86 and HSP84 exhibit cellular specificity of expression and co-precipitate with an HSP70 family member in the murine testis. *Dev Genet* 1993; 14: 119-126. 1993/01/01. DOI: 10.1002/dvg.1020140206.
73. Naaby-Hansen S and Herr JC. Heat shock proteins on the human sperm surface. *J Reprod Immunol* 2010; 84: 32-40. 2009/12/08. DOI: 10.1016/j.jri.2009.09.006.
74. Gau BH, Chu IM, Huang MC, et al. Transcripts of enriched germ cells responding to heat shock as potential markers for porcine semen quality. *Theriogenology* 2008; 69: 758-766. 2008/02/09. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2007.11.020.
75. Liu X, Wang X and Liu F. Decreased expression of heat shock protein A4L in spermatozoa is positively related to poor human sperm quality. *Mol Reprod Dev* 2019; 86: 379-386. 2019/01/15. DOI: 10.1002/mrd.23113.

76. Liu XX, Shen XF and Liu FJ. Screening targeted testis-specific genes for molecular assessment of aberrant sperm quality. *Mol Med Rep* 2016; 14: 1594-1600. 2016/07/01. DOI: 10.3892/mmr.2016.5434.
77. Polier S, Dragovic Z, Hartl FU, et al. Structural basis for the cooperation of Hsp70 and Hsp110 chaperones in protein folding. *Cell* 2008; 133: 1068-1079.
78. Nonoguchi K, Itoh K, Xue JH, et al. Cloning of human cDNAs for Apg-1 and Apg-2, members of the Hsp110 family, and chromosomal assignment of their genes. *Gene* 1999; 37: 21-28.
79. Held T, Barakat AZ, Mohamed BA, et al. Heat-shock protein HSPA4 is required for progression of spermatogenesis. *Reproduction* 2011; 142: 133-144. 2011/04/14. DOI: 10.1530/rep-11-0023.
80. Zhang XS, Lue YH, Guo SH, et al. Expression of HSP105 and HSP60 during germ cell apoptosis in the heat-treated testes of adult cynomolgus monkeys (*macaca fascicularis*). *Front Biosci* 2005; 10: 3110-3121. 2005/06/23. DOI: 10.2741/1767.
81. Yamagishi N, Ishihara K, Saito Y, et al. Hsp105 but not Hsp70 family proteins suppress the aggregation of heat-denatured protein in the presence of ADP. *FEBS Letters* 2003; 555: 390-396. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(03\)01292-4](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(03)01292-4).
82. Brochieri L, Conway de Macario E and Macario AJ. hsp70 genes in the human genome: Conservation and differentiation patterns predict a wide array of overlapping and specialized functions. *BMC Evol Biol* 2008; 8: 19. 2008/01/25. DOI: 10.1186/1471-2148-8-19.
83. Giffin L, Yan F, Ben Major M, et al. Modulation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus interleukin-6 function by hypoxia-upregulated protein 1. *J Virol* 2014; 88: 9429-9441. 2014/06/13. DOI: 10.1128/jvi.00511-14.

Bölüm 9

HÜCRE ÇEKİRDEĞİ (NUKLEUS)

Özge GÖKTEPE¹

Memeli eritrositleri hariç tüm hücrelerde bulunan çekirdek (nukleus) ilk olarak **Robert Brown** (1831) tarafından keşfedilmiştir. Nukleus hücrenin morfolojik ve biyolojik bakımdan kontrol merkezidir. Biyokimyasal reaksiyonları ve hücre çoğalmasını kontrol eder. Hücrenin yaşaması için mutlaka gereklidir. Genel olarak hücrenin şekline uyum sağlar ve büyük, yuvarlak ve oval şeklindedir. Nukleusun büyüklüğü hücre türlerinde farklıdır. Az sitoplazmalı hücrelerde küçük, bol sitoplazmalı hücrelerde büyüktür. Bazik boyalarla boyandığında (Hematoksilen) mavi-mor renk alır. Çoğunlukla her hücrede tek nukleus bulunur. Fakat bazı patolojik durumlarda nukleus sayısı artar. Karaciğer hücreleri ve Leyding hücreleri 2, osteoklastlarda (dev kemik hücreleri) 5-10 adet nukleus bulunabilir. İnsanda en büyük nukleus spinal ganglion hücrelerde ve osteositte bulunur.⁽¹⁾

Nukleusun yapısı hücrenin interfazda veya bölünme halinde bulunuşuna göre farklılık gösterir. İnterfaz halindeki hücre nukleusunda dört bölge bulunur:

1- Nukleus Zarı (karyolemma): Hücrenin sitoplazma ve nukleus içeriğini birbirinden ayırır ve nukleusun sitoplazmadan ayrı bir biyokimyasal bölüm olmasını sağlar. Nukleus zarı **iç** ve **dış zar** olmak üzere iki zar tarafından kuşatılmıştır. Bunların yapısı hücre zarına benzer olup her birinin kalınlığı 70-100 Å kadardır. İki zar arasında **perinuklear aralık** bulunur. Dış zar ER ile devam eder ve sitoplazma tarafında ribozom bulunur. İç zarda ise ribozom bulunmaz. İç zarın altında zara desteklik veren **nuklear lamina** adında fibröz bir ağ yapı bulunur. Bu yapının kromozomlar için tutunma bölgesi oluşturduğu ve mitoz bölünme sonunda oluşan yavru hücrelerde nuklear zarı organize ettiği bilinmektedir. Nukleer zarda bulunan **porlar** yardımıyla sitoplazma ve nukleus arasında madde alış-verişi yapılır. Eletron mikroskobunda por kompleksi, merkezi bir kanal etrafında yer alan 8 protein biriminden oluşmuştur. Porun sitoplazmik ve nuklear yüzeyinde filamentler uzanır sitoplazma tarafındaki filamentler serbest uzanırken, nukleer yüzeydeki filamentler '**nuklear sepet**' denen yapıyı oluşturur. Zarda bulunan porların sayısı hücrenin aktivitesine göre artış gösterir. Bu porlar küçük polar moleküllerin dışında makromoleküllerinde geçişine izin verir⁽²⁾

¹ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, ozgeozcoban@erciyes.edu.tr, 0000-0002-8205-2132.

rın birbirinden ayrılması gerçekleşir. Mayoz sırasında oluşan bir hata sonucu bazen ayrılma olayı gerçekleşmez. Bu olaya ise **ayrılmama (nondisjunction)** adı verilir.

I. Telofaz: Haploid sayıdaki kromozomlar karşılıklı kutuplara ulaştıklarında telofaz başlar. Nukleus zarı yeniden oluşur ve sitokinez gerçekleşir. Haploid sayıda kromozom taşıyan iki yavru hücre oluşur. Kromozomlar hala 2 kromatidli oldukları için DNA miktarı diploiddir. Oluşan iki yavru hücre ayrı ayrı II. Mayoz bölünme geçirir ^(1,4)

II. Mayoz bölünme: İki bölünme arasında DNA sentezi olmaz. II. Mayoz bölünme tıpkı mitoz bölünme gibi gerçekleşir.

II. Profaz: İki yavru hücrenin kromozomları tekrar yoğunlaşır, iğ iplikleri ortaya çıkar, çekirdek zarı erir.

II. Metafaz: Kromozomlar ekvatorial düzlemde dizilirler, iğ iplikleri kromozomlara doğru uzanır.

II. Anafaz: İkişer kromatidli kromozomların kromatidleri birbirinden ayrılarak kutuplara doğru çekilirler.

II. Telofaz: Kutuplara çekilen kromozomlar açılır, iplikler haline geçer. Çekirdek zarı ve nukleolus oluşur. Sitoplazma bölünür ve sonunda 4 tane haploid miktarda DNA ve haploid sayıda kromozom taşıyan hücre oluşur. Haploid erkek üreme hücresi aynı yapıya sahip olup **spermatid** adını alır. Dişide ise; sitoplazma bölünmesi eşit değildir. Haploid (n) kromozomlu 1 tane büyük **ovum** ile 3 tane küçük **kutup hücresi** oluşur ve kutup hücreleri daha sonra ölürler.

Mayoz bölünme ile ebeveynlerden gelen gametlerde genetik değişikliklerin oluşmasının nedeni; hem homolog kromozomların gametlere rastgele dağılması hem de krosing-over olayından kaynaklanmaktadır ^(1,2,4)

KAYNAKÇA

1. Özdamar, S. (2001). Hücre. Histoloji ve embriyoloji ders notları. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi.
2. Ross, M. H. & Pawlina, W. (2014). Histoloji Konun Anlatımı ve Atlas. (Barış BAYKAL, Çev. Ed.). Ankara: Palme Yayıncılık.
3. Ovalle, W. K. & Nahirney, P. C. (2009). Netter Temel Histoloji. (Sevda MÜFTÜOĞLU, Figen KAYMAZ, Pergin ATILLA, Çev. Ed.). Ankara : Güneş Tıp Kitabevleri.
4. Eşrefoglu, M. (2009). Genel Histoloji. Malatya: Medipress Matbaacılık Yayıncılık.
5. Abraham L., Kierszenbaum, AL. (2006). Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. Eritel. (Ramazan Demir, Çev Ed.), (s.3-35). Ankara: Palme Yayıncılık.
6. Klug, W. S., Cumming, M. R., Spencer, C.A. (2009). Genetik Kavramlar. Genler, Kromozomlar ve Kalıtım. (Cihan Öner, Sibel Sümer, Reyhan Öner, Ay Ögüş, Leyla Açık, Çev Ed.), (s.17-36). Ankara: Palme Yayıncılık.

Bölüm 10

HÜCRE SİTOPLAZMASI

Gözde Özge ÖNDER¹

Hücre, yaşam için gerekli olan biyolojik olayların gerçekleştiği canlının en küçük birimidir. Görünüm olarak birbirinden farklılık göstermesine rağmen tüm hücreler büyür, gelişir ve çoğalırlar. Çok hücreli organizmalar milyonlarca hücreden oluşurken bazı organizmalar tek bir hücreden ibarettir. Hücrenin varlığı ilk kez 1665 yılında **Robert Hooke** tarafından anlaşılmıştır. Şişe mantarından aldığı kesitleri mikroskopta incelemiş ve kesitin boşluklardan oluştuğunu görmüştür ve bu boşluklarda **hücre** adını vermiştir.⁽¹⁾ 17. yüzyılda **Anthony van Leeuwenhoek** tarafından bakteri küçüklüğünde cisimleri görebilecek mikroskop geliştirilmiştir.⁽²⁾ Günümüzde hücreleri incelemek için gelişmiş pek çok çeşitli mikroskop kullanılmaktadır. Hücreleri daha iyi incelemek için hücre kültürleri yapmak, doku şeklinde ise ince kesitlere ayırmak gerekir. Hücreyi organellerine ayırıp görüntüleyebilmek için çeşitli santrifüjleme tekniklerinin ve özel boyamaların yapılması gerekmektedir. Bunlardan bazik boyalardan olan **Hematoksilen** ile hücrenin çekirdeğini maviye, asidik boyalardan **Eozin** ile hücrenin sitoplazması pembeye boyanır.⁽³⁾

Canlılar tek hücreli ve çok hücreli olmak üzere iki gruba ayrılırlar. En ilkel yapıları hücreler, **prokaryotik hücrelerdir** (örnek; bakteriler, mavi-yeşil algler). Prokaryotik hücreler zarla çevrili bir çekirdeğe sahip değildir, o nedenle kalıtsal materyal olan DNA hücre sitoplazmasında **nükleoid** adı verilen bölgede serbest olarak bulunur. Prokaryotlar ribozom haricinde organel bulundurmazlar ve bulundukları ortama oldukça kolay uyum sağlarlar.⁽⁴⁾

İleri yapı gösteren **ökaryotik hücrelerde ise** prokaryotların aksine bunlarda DNA materyali nükleus zarı ile çevrelenmiştir ve çok değişik organelleri mevcuttur. Ökaryotik hücreler üstlenecekleri görevlere göre farklı şekiller alırlar. Buna uygun olarak da yapılarında farklılıklar görülür. Örneğin, kas hücrelerinin kasılma yeteneği gösterebilmeleri, sinir hücrelerinin çevreden gelen uyarıları alıp cevap verebilmeleri gibi. Prokaryotlarda tüm olaylar sadece sitoplazmada geçtiği halde, ökaryotlarda hücrenin metabolik olayları sitoplazmada, DNA ile ilgili olay-

¹ Dr. Öğr. Üyesi. Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye, gozdekorkmaz@erciyes.edu.tr.

modifikasyonlardan(intron çıkarımı, ekzon birleşmesi ve 5' ucuna metil guanozin şapka eklenmesi) sonra pre mRNA, olgun mRNA'ya dönüşür ve sitoplazmaya geçer. Daha sonra translasyon gerçekleşir. Bunun için mRNA'da kodlanan mesaj ribozom tarafından polipeptide çevrilmek üzere okunur. Hücre dışına salgılanacak proteinler **sinyal sekansları** sayesinde GER'e yönlendirilirler. Sinyal sekansının olmadığı durumlarda mRNA serbest ribozomlara yönelir ve sentezlenen proteinler sitoplazmada kalır. ⁽³⁾

1.2.7. Sentrozom

Mikrotübüllerden oluşmuş 0.15 mikron çapında, 0.3-0.5 mikron uzunluğunda silindirik yapılardır. Sitoplamada bulunduğu alana **mikrotübül organize edici merkez (sentrozom, sentrosfer)** adı verilir. Sentrozom, uzun eksenler ile birbirine dik durumda bulunan bir sentriol çiftine ise **diplozom** adı verilmektedir. Her bir sentriyol ise kısa silindir şeklinde düzenlenmiş dokuz adet üçlü mikrotübül-den oluşmaktadır. Sentrozom, mikrotübüllerin kaynaklandığı bölgeler olup, mikrotübüllerin yönü, sayısı ve organizasyonunu burası kontrol etmektedir. ⁽¹⁾

Hücre bölünmesinden önce interfazın S fazında her bir sentriyol kendini duplike eder. Mitoz sırasında ise sentriyol çiftleri hücrenin karşı kutuplarına doğru hareket eder ve gelişen mitoz içcikleri için organizasyon merkezleri olarak görev yaparlar. Sentriyollerin duplikasyonu ikiye bölünerek oluşmaz. Mevcut sentriyollerin indüklemesi ile sitoplazmadan gerekli moleküller sentriyolün etrafında birikir. Bu taslağa **prosentriyol** denir. Daha sonra uygun mikrotübül organizasyonu gelişerek yeni sentriyolün sentezi tamamlanmış olur. ⁽⁵⁾

Sentriyollerin bir diğer görevi de; hücrede uzanan sil, kamçı gibi sitoplazmik çıkıntıların gelişimi için gerekli bazal cisimciklerini oluşturmaktır. Prosentriyol olgunlaşarak hücre zarının apikal kısmının yakın bölgelerine göç eder ve yerleştiği yerde bazal cisimcikleri oluşturacak çok sayıda sentriyol öncülü meydana getirir. Mikrotübüller bazal cisimcikten apikale doğru gelişip uzayarak olgun silyumu oluştururlar. ⁽³⁾

KAYNAKÇA

1. Eşrefoğlu, M. (2009). Genel Histoloji. Malatya: Medipress Matbaacılık Yayıncılık.
2. Cooper, G. M. & Hausman, R. E. (2006). Hücre, Moleküler Yaklaşım. (Meral Sakızlı, Neşe Atabey, Çev. Ed.).İzmir: İzmir Tıp Kitabevi.
3. Ross, M. H. & Pawlina, W. (2014). Histoloji Konun Anlatımı ve Atlas. (Barış BAYKAL, Çev. Ed.). Ankara: Palme Yayıncılık.
4. Campbell, N. A. & Reece J. B. (2006). Biyoloji. (Prof. Dr. Ertunç Gündüz, Prof. Dr. Ali Demirsoy, Prof. Dr. İsmail Türkan, Çev. Ed.). Ankara: Palme Yayıncılık.

Güncel Fizyoloji-Histoloji-Embriyoloji Çalışmaları II

5. Özdamar, S. (2001). Hücre. Histoloji ve embriyoloji ders notları. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi.
6. Ovalle, W. K. & Nahirney, P. C. (2009). Netter Temel Histoloji. (Sevda MÜFTÜOĞLU, Figen KAYMAZ, Pergin ATİLLA, Çev. Ed.). Ankara : Güneş Tıp Kitabevleri.
7. Mescher, A. L. (2015). Junqueira's Temel Histoloji. (Seyhun SOLAKLIOĞLU, Çev.Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
8. Abraham L., Kierszenbaum, AL. (2006). Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. Epitel. (Ramazan Demir, Çev Ed.), (s.3-35). Ankara: Palme Yayıncılık.

Bölüm 11

OVARYUM KÖK HÜCRELERİ

Ebru ALİMOĞULLARI¹

GİRİŞ

KÖK HÜCRENİN TANIMI VE KÖK HÜCRE TİPLERİ

Organizmayı meydana getiren hücreler büyüme, bölünme ve çoğalma özellikleri doğrultusunda birbirinden farklıdır ⁽¹⁾. Canlı vücutta, kendini yenileyen, uzun süre bölünebilen ve vücudun ihtiyacına göre değişik hücre türlerine farklılaşabilen, hücrelere ‘kök hücreler’ denir ⁽²⁾. Farklılaşmamış kök hücrelerin başlıca üç özelliği vardır bunlar, başlangıçtaki hücrenin özelliklerini taşıyan en az bir benzer hücre oluşturabilme (self-renewal), tek bir hücreden birden fazla hücre serisine farklılaşabilme (multi-lineage differentiation) ve bir dokunun işlevsel olarak yeniden yapılandırılmasıdır ⁽³⁾. Kök hücreler, genlerin kontrolünde aldıkları sinyaller ile birçok dokuya kaynaklık etmelerine rağmen, spesifik bir hücrenin işlevini yerine getiremezler.

Laboratuvar şartlarında kök hücreler uzun sürede çoğaltılabilirler. Okarma ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kök hücre serilerinin 300-400 döngüde çoğaltıldıklarını saptanmıştır ⁽⁴⁾. Kök hücrelerin sınırsız bölünme yetenekleri vardır ve bu yetenek telomeraz enzim aktivitesi sonucunda gerçekleşmektedir. Telomeraz enzimi, doğrusal kromozomların ucunda bulunan, tekrarlanan ‘TTAG-GG’ DNA dizileridir ve telomerlerin kısalmasını önler. Telomerlerin uzunluğu ile hücrelerin bölünme kapasiteleri paraleldir. Kök hücrelerde de çok aktif telomeraz enzim aktivitesi ve buna bağlı olarak uzun telomer zinciri bulunmaktadır. İnsan germ, tümör ⁽⁵⁾, embriyonik ⁽⁶⁾ ve erişkin kök hücre ⁽⁷⁾ hatlarında yüksek telomeraz enzim aktivitesi saptanmıştır.

Bölünme ve farklılaşma özellikleri temel alınarak kök hücreler, totipotent, pluripotent ve multipotent olarak ayrılırlar ⁽⁸⁾. Sperm ve ovumun fertilizasyonu oluşan zigot, vücuttaki tüm hücrelere farklılaşabilecek potansiyele sahip olan ilk embriyonik hücredir. Bu hücre ‘totipotent hücre’ olarak adlandırılır. Totipotent hücre terimi, erken embriyonik dönemdeki embriyonun, 5. gününe kadar olan

¹ Arş. Gör. Dr., AnkaraYıldırım Beyazıt Üniversitesi Histoloji A.B.D. Mail: ebrualimogullari@gmail.com.

KAYNAKÇA

1. Kierszenbaum, A. L. *Histoloji ve Hücre Hücre Biyolojisi-Patolojiye Giriş*. Palme Yayıncılık, Çev. Ed: Prof. Dr. Ramazan Demir, Mosby Inc., .2006. 618s.
2. Odorico, J. S., Kaufman, D. S., and Thomson, J. A. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cells*. 2001, 19: 193-204.
3. Weissman, I. L. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*, 2000. 100: 157-168.
4. Okarma, T. B., Human primordial stem cells. *Hastings Cent. Rep.*, 1999.29(2):30.
5. Aragona, M., Maisano, R., Panetta, S., Giudice, A., Morelli, M., La Torre, I., La Torre, F. Telomere length maintenance in aging and carcinogenesis. *Int J Oncol.*, 2000. 17(5): 981-989.
6. Hoffman, L. M., Carpenter, M. K. Human embryonic stem cell stability. *Stem Cell Rev.*, 2005. 1(2): 139-144.
7. Tam, W. L., Ang, Y. S., Lim, B. The molecular basis of ageing in stem cells. *Mech. Ageing Dev.*, 2007. 128(1): 137-148.
8. Weissman, I. L. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic barriers and opportunities. *Science*, 2000. 287: 1442-1446.
9. Chapman, R., Frankel, M. S., Garfinkel, M. S. Stem cell research and applications: Monitoring the frontiers of biomedical research. *Am. Assoc. Adv. Sci. Inst. Civil. Soc.*, 1999. 34: 405-416
10. Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S., and Jones, J. M. (1998) Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, Nov 6; 282 (5391):1145-1147.
11. Can, A. (2009) *Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar*, TÜBA, Ankara, 113s.
12. Can, A., Karahüseyinoğlu, S. (2009) Kök Hücre: Biyolojik ve Klinik Yaklaşım. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, *Sağlıkta Birikim Dergisi*, Cilt 1, Sayı 5, 57-65s.
13. Grove, J. E., Bruscia, E., and Krause, D. S. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. *Stem Cell.*, .2004. 22: 487-500.
14. Schwab, K. E., Chan, R. W. S., and Gargett, C. E. (2005) Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertil Steril*. 84: 1124-1130.
15. Masson, S., Harrison, D. J., Plevris, J. N., and Newsome, P. N. (2004) Potential of hematopoietic stem cell therapy in hepatology: *A critical review*. *Stem Cell.*, 22: 897-907.
16. Cuneo, S., Rangel, R., Ruvalcaba, L., Chanona, J., Batiza, V., Bermudez, A., Gallardo, E., Muniz, M. (2004) Stem cells from umbilical cord blood as a source for future genetic and therapeutic uses in patients from IVF donation programs. *International Congress Series*; 1271: 167-170.
17. Vats, A., Bielby, R. C., Tolley, N. S., Nerem, R., and Polak, J. M. (2005) Stem cells. *Lancet.*, 366: 592-602.
18. Kerr, C. L., Gearhart, J. D., Elliott, A. M., Donovan, P. J. Embryonic germ cells: when germ cells become stem cells. *Semin. Reprod. Med.*, 2006. 24(5): 304- 313.
19. Weissman, I. L. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*, 2000, 100: 157-168.
20. Watt SM. ,Gullo F ,von der Garde H. ,et al. The angiogenicproperties of mesenchymal stem/stromal cells and their therapeutic potential. *Brit. Med. Bulletin* 2013;108:24-53.

21. Shinin V, Gayraud-Morel B, Gomès D, Tajbakhsh S. Asymmetric division and co-segregation of template DNA strands in adult muscle satellite cells. *Nat Cell Biol* 2006;8:677-687.
22. Can, A. (2008) Haematopoietic stem cell niches: Interrelations between structure and function. *Trans. Apheresis Sci.* 8; 2 1-2 8.
23. Deveci E. Kök hücreler. https://www.dicle.edu.tr/Dosya/2018-09/kok-hucre,-tip-1,2012_1052.PDF
24. Moore KL, Persaud TVN. *Ürogenital Sistem*. In: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. editor. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. 6. baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2002; 323-329.
25. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. Tercüme: Başaklar AC. Langman Medikal Embriyoloji. Ankara. Palme Yayıncılık, 2005; 3-31.
26. Özkara A. *Genel Embriyoloji Ders Notları*. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.
27. Yüncü M. *Genel Embriyoloji Ders Notları*. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.
28. Ünal B. *Genel Embriyoloji Ders Notları*. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.
29. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human Clinically Oriented Embryology. Pennsylvania, *Elsevier Science*, 2003; 15-41.
30. Larsen WJ, Sherman LS, Potter SS, Scott WJ. Human Embryology. 3 rd Edition. *Churchill Livingstone*, 2001; 3-575.
31. Sırmalı ŞA. *Genel Embriyoloji Ders Notları*. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, 2003.
32. Ross MH, Pawlina W. *Histology, a Text and Atlas*. 6 th Ed., Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
33. Boubekri A, Gernigon-Spychalowicz T, Khammar F, Exbrayat JM. Histological and immunohistological aspects of the ovarian cycle of the algerian wild sand rat, *Psammomys obesus* Cretzschmar, 1828. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 2007; 45(1):41-49.
34. Allen E. Oogenesis during sexual maturity. *Am J Anat* 1923;31:439-81.
35. Zou K, Yuan Z, Yang Z, et al. Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol* 2009;11:631-6.
36. White YA, Woods DC, Takai Y, et al. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 2012;18:413-21.
37. Hummitzsch K, Anderson RA, Wilhelm D, et al. Stem cells, progenitor cells, and lineage decisions in the ovary. *Endocr Rev* 2015;36: 65-91.
38. Zou K, Hou L, Sun K, et al. Improved efficiency of female germline stem cell purification using fragilis-based magnetic bead sorting. *Stem Cells Dev* 2011;20:2197-204.
39. Dunlop CE, Bayne RA, McLaughlin M, et al. Isolation, purification, and culture of oogonial stem cells from adult human and bovine ovarian cortex. *Lancet* 2014;383:s45.
40. Parte S, Bhartiya D, Telang J, et al. Detection, characterization, and spontaneous differentiation in vitro of very small embryonic-like putative stem cells in adult mammalian ovary. *Stem Cells Dev* 2011;20:1451-64.
41. Wolff E, Libfraind LL, Weitzel RP, et al. Oogonial stem cells generate mature oocytes in an autologous Rhesus macaque transplantation model. *Reprod Sci* 2014;21:119.
42. Oatley J, Hunt PA. Of mice and (wo)men: purified oogonial stem cells from mouse and human ovaries. *Biol Reprod* 2012;86:196

43. Lei L, Spradling AC. Female mice lack adult germ-line stem cells but sustain oogenesis using stable primordial follicles. *Proc Natl Acad Sci Usa* U S A 2013;110:8585–90
44. Zhang H, Zheng W, Shen Y, et al. Experimental evidence showing that no mitotically active female germline progenitors exist in postnatal mouse ovaries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109: 12580–5 45: Zarate-Garcia L, Lane SIR, Merriman JA, et al. FACS-sorted putative oogonial stem cells from the ovary are neither DDX4-positive nor germ cells. *Sci Rep* 2016;6:27991
46. Nott TJ, Petsalaki E, Farber P, et al. Phase transition of a disordered nuage protein generates environmentally responsive membraneless organelles. *Mol Cell* 2015;57:936–47.
47. Clarkson YL, McLaughlin M, Waterfall M, et al. Initial characterisation of adult human ovarian cell populations isolated by DDX4 expression and aldehyde dehydrogenase activity. *Sci Rep* 2018;8: 6953.
48. Bukovsky A: Cell commitment by asymmetric division and immune system involvement. *Prog Mol Subcell Biol* 2007;45:179-204. 20
49. Li J, Zhou F, Zheng T, Pan Z, Liang X, Huang J, Zheng L, Zheng Y: Ovarian Germline Stem Cells (OGSCs) and the Hippo Signaling Pathway Association with Physiological and Pathological Ovarian Aging in Mice. *Cell Physiol Biochem* 2015;36:1712-1724. 21
50. Pan Z, Sun M, Li J, Zhou F, Liang X, Huang J, Zheng T, Zheng L, Zheng Y: The Expression of Markers Related to Ovarian Germline Stem Cells in the Mouse Ovarian Surface Epithelium and the Correlation with Notch Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem* 2015;37:2311-2322. 22
51. Ye H, Li X, Zheng T, Hu C, Pan Z, Huang J, Li J, Li W, Zheng Y: The Hippo Signaling Pathway Regulates Ovarian Function via the Proliferation of Ovarian Germline Stem Cells. *Cell Physiol Biochem* 2017;41:1051-1062.
52. Woods DC, Tilly JL. An evolutionary perspective on adult female germline stem cell function from flies to humans. *Semin. Reprod. Med.* 2013c; 31(01):024–032.
53. Woods, DC., Tilly, JL. Germline stem cells in adult mammalian ovaries. In: Sanders, S., editor. Ten Critical Topics in Reproductive Medicine, vol 2013. *Science/AAAS*. Washington, DC: 2013a. p. 10-12.
54. Witschi E. Migration of the Germ Cells of Human Embryos From the Yolk Sac to the Primitive Gonadal Folds (*Washington*). 1948
55. Makabe S, Naguro T, Nottola SA, Pereda J, Motta PM. Migration of germ cells, development of the ovary, and folliculogenesis. *Ultrastruct. Ovary*. Volume 9 of the series Electron Microscopy in Biology and Medicine. 1989:1–27.
56. Xie W, Wang H, Wu J. “Similar morphological and molecular signatures shared by female and male germline stem cells”. *Sci. Rep.* 2014; 4:5580. [PubMed: 24993338].
57. De Felici M. Regulation of primordial germ cell development in the mouse. *Int. J. Dev. Biol.* 2000; 44(6):575–580. [PubMed: 11061420]
58. Zhang H, Panula S, Petropoulos S, Edsgård D, Busayavalasa K, Liu L, Li X, Risal S, Shen Y, Shao J, Liu M, Li S, Zhang D, Zhang X, Raphaela Gerner R, Sheikhi M, Damdimopoulou P, Sandberg R, Douagi I, Gustafsson J, Liu L, Lanner F, Hovatta O, Liu K. Adult Human and mouse ovaries lack DDX4-expressing functional oogonial stem cells. *Nat. Med.* 2015; 21:1116–1118. [PubMed: 26444631].
59. Woods DC, Tilly JL. Isolation, characterization and propagation of mitotically active germ cells from adult mouse and human ovaries. *Nat. Protoc.* 2013b; 8(5):966–988. [PubMed: 23598447].

60. Woods DC, Tilly JL. Reply to Adult human and mouse ovaries lack DDX4-expressing functional oogonial stem cells. *Nat. Med.* 2015b; 21:1118–1121. [PubMed: 26444632].
61. Moore KA, Lemischka IR: Stem cells and their niches. *Science* 2006;311:1880-1885.
62. Sugimura R: Bioengineering Hematopoietic Stem Cell Niche toward Regenerative Medicine. *Adv Drug Deliver Rev* 2016;99:212-220.
63. Hayakawa Y, Ariyama H, Stancikova J, Sakitani K, Asfaha S, Renz BW, Dubeykovskaya ZA, Shibata W, Wang HS, Westphalen CB, Chen XW, Takemoto Y, Kim W, Khurana SS, Tailor Y, Nagar K, Tomita H, Hara A, Sepulveda AR, Setlik W, Gershon MD, Saha S, Ding L, Shen ZL, Fox JG, Friedman RA, Konieczny SE, Worthley DL, Korinek V, Wang TC: Mist1 Expressing Gastric Stem Cells Maintain the Normal and Neoplastic Gastric Epithelium and Are Supported by a Perivascular Stem Cell Niche. *Cancer Cell* 2015;28:800-814.
64. Schewe M, Franken PF, Sacchetti A, Schmitt M, Joosten R, Bottcher R, van Royen ME, Jeammet L, Payre C, Scott PM, Webb NR, Gelb M, Cormier RT, Lambeau G, Fodde R: Secreted Phospholipases A2 Are Intestinal Stem Cell Niche Factors with Distinct Roles in Homeostasis, Inflammation, and Cancer. *Cell Stem Cell* 2016;19:38-51
65. Schofield R: The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 1977;4:7-25.
66. Fuchs E, Tumber T, Guasch G: Socializing with the neighbors: Stem cells and their niche. *Cell* 2004;116:769- 778.
67. Lin HF: The stem-cell niche theory: Lessons from flies. *Nat Rev Genet* 2002;3:931-940.
68. Bukovsky A: Ovarian Stem Cell Niche and Follicular Renewal in Mammals. *Anat Rec* 2011;294:1284-1306.

Bölüm 12

ERKEK ÜREME SİSTEMİ

Bahar KARTAL¹

Erkek üreme sistemi testisler, testis içi ve dışı genital kanallar, yardımcı bezler ve penisten oluşur. Testis içi genital kanallar tubuli rekti ve rete testis ten, testis dışı genital kanallar ise duktuli efferentes, duktus epididimis, duktus deferens ve duktus ejakulatoryusu içermektedir. Aksesuar cinsiyet bezler ise seminal vezikül, prostat ve bulboüretal bezlerden oluşmaktadır. ^(1, 2)

TESTİS

Testis Anatomisi

Testisler skrotum içerisinde yer alan, erkek üreme hücrelerini ve hormonlarını üreten, sağlı sollu yerleşmiş bir çift oval şeklinde organdır. Yetişkin sağlıklı bir bireyde testis yaklaşık olarak 4-5 cm uzunluğunda, 2,5 cm genişliğinde, 3 cm kalınlığında ve 10-14 gram ağırlığındadır.⁽³⁾ Her bir testisin iki kenarı (margo anterior ve posterior), iki yüzü (facies lateralis ve medialis) ve iki ucu (extremitas superior ve inferior) vardır. ⁽⁴⁾

Testisler, funiculus spermaticus ile skrotum içinde asılı halde bulunmaktadır. Sol funiculus spermaticusun daha uzun olması nedeniyle sol testis, sağdakinden biraz daha aşağıda yer almaktadır. Funiculus spermaticus'u içten dışa doğru fascia spermatica interna, muscle cremaster ile fascia cremasterica ve fascia spermatica externa sarar. ⁽⁵⁾

Testisin Histolojisi

Testisler; embriyonik gelişimi, seksüel olgunlaşmayı ve üreme fonksiyonlarını etkileyen ekzokrin ve endokrin aktiviteye sahip bir çift organdır. ⁽⁶⁾ Her iki birim de hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin kontrolü altındadır. İnterstisiyel dokuda bulunan Leydig hücreleri steroidogeneze sorumludur. Testisin ekzokrin fonksiyonu olan spermatozoa üretimi seminifer tübüllerde gerçekleşir. ⁽⁷⁾

Skrotum içinde yer alan testisler, dıştan içe; tunica vaginalis, tunica albuginea ve tunica vaskulosa olarak üç tabakalı bir kapsül ile çevrilidir. ⁽⁸⁾ Tek katlı mezotel-

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Histoloji A.B.D. Mail: bahar.kucukoglu@windowslive.com.

raklama olur. Bu dönemde testisler internal halka düzeyinde kalmaya devam eder. Son evre olan inguinokrotal evrede testisler inguinal kanaldan geçip skrotuma yerleşirler. Bu şekilde iniş 35. hafta sonunda tamamlanır. ⁽²⁶⁾

SONUÇ

Sonuç olarak erkek üreme sistemi testisler, genital kanallar, yardımcı bezler ve penisten oluşmaktadır Erkek üreme sisteminde yer alan yapıların anatomisi, histolojisi ve gelişiminin anlatıldığı bu bölümünün literatüre katkısı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

1. Moore, K.L., Dalley, A.F., 2007. *Kliniğe Yönelik Anatomi*. 4. Baskı, Çev. Şahinoğlu, K. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
2. Gartner, L.P., Hiatt, J.L., 2007. *Color Textbook of Histology* (3th ed.). W.B. Saunders Company, Philadelphia.
3. Ovalle, W.K., Nahirney, P.C., 2009. *Netter's Essential Histology*. Çev. Müftüoğlu, S. Kaymaz, F. Atilla, P. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
4. Yücel, H.A., 2003. *Erkek Genital Sistemi*. Gökmen-Gövs, F. (Ed.), Sistematik Anatomi. İzmir Güven Kitabevi, İzmir.
5. Ozan, H., 2004. *Ozan Anatomi*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
6. Kierszenbaum, A.L., 2006. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi-Patolojiye Giriş*. Çev. Demir, R. Palme Yayıncılık, Ankara.
7. Hess RA, Franca LR De. 2008. *Spermatogenesis and Cycle of the Seminiferous Epithelium*. Mol Mech Spermatogenes. 1-15.
8. Moore, K.L., Agur, A.M.L., 2006. *Temel Klinik Anatomi*. 2. Baskı, Çev. Elhan, A. Güneş Kitabevi, Ankara.
9. Sadler, T.W., 2011. *Langman Medical Embryology*. *Langman Tıbbi Embriyoloji* (11th ed.) Çev. Başaklar, A.C. Palme Yayıncılık, Ankara.
10. Junquera, L.C., Carneiro, J., 2009. *Temel Histoloji*. Çev. Aytekin, Y. Solakoğlu, S. 10. Baskıdan Çeviri, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
11. Masami N, Suzuki M, Hamada Y, Hatsuzawa K, Tani K, Yamamoto A, et al. 2003. SVIP Is a Novel VCP/p97-interacting Protein Whose Expression Causes Cell Vacuolation. *Mol Biol Cell*. 14(January):262-73.
12. Ballar P, Zhong Y, Nagahama M, Tagaya M, Shen Y, Fang S. 2007. Identification of SVIP as an Endogenous Inhibitor of Endoplasmic Reticulum-associated Degradation. *The Journal of biological chemistry*, 282(47), 33908-33914.
13. Ross, M.H., Pawlina, W., 2006. *Histology- A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology*. 5.Baskı, *Lippincott W&W*, Philadelphia.
14. Mescher AL. 2019. *Junqueira Temel Histoloji Konu ve Atlas*. 14. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri.
15. Ross, Michael H. Pawlina W. 2017. *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas*. 6. Basım. Barış B, editor. Palme Yayıncılık.
16. Gartner, L.P., Hiatt, J.L., 2016. *BRS Hücre Biyolojisi ve Histoloji*.

17. Özbek E. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Ders Notları
18. Eroschenko V. P. 2013. *Di Fiore Histoloji Atlası*. Güneş Tıp Kitabevleri.
19. Eşrefoğlu M. 2016. *Özel Histoloji*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi.
20. Miller WL, Auchus RJ. 2011. The Molecular Biology , Biochemistry , and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocr Rev*. 2011;32(February):81–151.
21. Tufan A.Ç., Çaylı S, Nakkaş H., Kartal B. 2019. *Işık Mikroskopik Görseller ve Çizimli Anlatımlarla Histoloji Laboratuvarı Kitabı*.Ankara Nobel Tıp Kitabevi.
22. Dudek R. W,. 2015. *BRS Embriyoloji*. Güneş Tıp Kitabevleri
23. Moore, K.L., Persaud, T.V.N. 2009. *Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevleri.
24. Şentürk H.,2004. *Serbest Radikal Hasarın Hepato-Biliyer Sistem Hastalıklarındaki Rolü*. Kocatepe Tıp Dergisi, 5 Ek sayı 1-8.
25. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. *Anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism*. *Endocr Rev* 1997;18:259-80.
26. Ağras K. 2012. *İnmemiş Testiste Embriyoloji ve Testiküler İnış Mekanizmaları*. Turk Urol Sem 2012; 3: 17-22

Bölüm 13

KADIN VE ERKEK İNFERTİLİTESİ

Hazal DEMİR¹

GİRİŞ

Oogenez oogoniumların olgun oositlere dönüşme sürecidir. Spermatogenez ise; spermatogonyumdan spermatozoon (sperm) oluşum aşamasını kapsamaktadır. Oluşan dişi ve erkek gamet hücrelerinin, tuba uterinanın ampulla bölgesinde birbirleriyle kaynaşması sonucunda fertilizasyon gerçekleşmektedir. Ve zigot oluşur. Başarılı bir gebelik oluşması aynı zamanda, fertilite olarakta adlandırılmaktadır. Herhangi bir korunma yöntemi olmaksızın bir yıllık cinsel birlikteliğe rağmen gebe kalamama ise; Dünya Sağlık Örgütü tarafından infertilite olarak kabul edilmektedir. ^(1, 17)

Dişi Gamet Gelişimi

Oogenezis

Dişi ve erkek üreme hücreleri, intrauterin hayatın 3. haftasında vitellus kesesi duvarında beliren ilkel germ hücrelerinden köken alırlar. Bu hücreler vitellüs kesesinden gelişmekte olan gonadlara göç ederek 5. haftanın başında primitif gonadlara ulaşırlar. Oosit gelişim sürecinde; primordiyal germ hücreleri, genetik olarak dişi gonada ulaşır ulaşmaz oogonyumlara farklılaşırlar. Oogonyumlar bir dizi mitoz bölünme geçirdikten sonra sayıları artar ve 3. ayın sonunda kümeler oluştururlar. Bir kümenin içindeki oogonyumların tümü muhtemelen tek bir oogonyumdan köken alırken, yassı şekilli hücreler ovaryumun yüzey epitelinden gelişirler. Oogonyumların çoğu mitozla bölünme geçirdiği sırada, bir kısım oogonyum hücre grubu da büyüyerek primer oositleri oluşturur ve sonra primer oositler DNA'larını bir kat arttırarak, birinci mayoz bölünmenin profaz safhasına girerler. Ve hızla sayıları artan oogonyumlar; gelişimin 5. ayında, 7 000 000'a civarına ulaşır. 7. ay itibarıyla yüzeye yakın birkaç oogonyum dışında çoğunluğu atretik hale gelir. Atretik olmayan primer oositlerin tamamı, birinci mayoz bölünmeye girmiştir. Ve primer oosit, etrafındaki tek katlı yassı epitel hücreleriyle beraber primordiyal folikül olarak tanımlanır. ⁽¹⁾ Doğumla birlikte, tüm primer oositler I.mayoz bö-

¹ Msc, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Histoloji A.B.D. Mail: hazaldemiryarar@gmail.com

SONUÇ

Açıklanamayan infertilite şikayeti ile başvuran çiftlerde tedavi sonrası gebelik şansı ve sonrasında canlı doğum gerçekleşme yüzdesi infertilitenin diğer sebepleri ile başvuran çiftlere oranla biraz daha yüksektir. İki yılı doldurmamış infertil kadınlarda ve eşlik eden yaş 35'ten az olduğu çiftlerde fertilité sorunu tedaviye gerek duyulmadan da olumlu sonuçlanabildiği gözlenmiştir. ⁽⁴²⁾ Açıklanamayan infertilitede yaklaşım, fertilité başarısını artıran protokoller üzerine yoğunlaşmıştır. Tedavi, öncelikle risk oranı düşük ve en az düzeyde zarar veren yöntemlerle başlayıp; başarısızlıkla sonuçlanması durumunda daha detaylı yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması gerektiği belirtilmiştir. ⁽⁴³⁾

KAYNAKÇA

1. Sadler, T.W. Langman's Medical Embryology, (7.baskı),2011.
2. Moore, K.L. and Persaud, T.V.N.İnsan Embriyolojisi, (6.Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002; 225-55.
3. Gartner, L.P. and Hiatt, L.J. Color Text Book of Histology, (2. Edition). London: WB Saunders. 2001; 463-82.
4. Kartal B, Hatipoğlu M.T, Kayışlı U.A, Hamdemir Kılıç S. , Ünsal E.. Özoğlu C., Investigation of endoplasmic reticulum signal proteins in cumulus cells with normal, hyperresponsive, hyporesponsive and polycystic ovary syndromes. Int. J. of Health Serv. Res. and Policy. 2019; 4(2): 74-83.
5. Skinner MK. Regulation of primordial follicle assembly and development. Hum Reprod Update. 2005; 11(5): 461-471.
6. Craig J, Orisaka M, Wang H, Orisaka S, Thompson W, Zhu C, Kotsuji F, Tsang BK. Gonadotropin and intra-ovarian signals regulating follicle development and atresia: the delicate balance between life and death. Frontiers in Bioscience 2007; 12: 3628-3639.
7. Scott L, Finn A, O'Leary T, McLellan S, Hill J. Morphological parameters of early cleavage-stage embryos that correlate with fetal development and delivery: prospective and applied data for increased pregnancy rates. Hum Reprod. 2007; 22: 230-240.
8. Kubelka, M. , Motlik, J. , Fulka, J.J. , Prochazka, R., Rimkevichova, Z. and Fulka, J. Time sequence of germinal vesicle breakdown in pig oocytes after cycloheximide and p-aminobenzamidine block. Gam. Res. 1998; 19, 423-431.
9. Conti, M. Specificity of the Cyclic Adenosine 3',5'-Monophosphate Signal in Granulosa Cell Function. Biology of Reproduction. 2002; 67, 1653-1661.
10. Swain EJ, Smith. Et In-Vitro Maturation of Human Oocytes, Informa Health Care pres. 2007; p: 83-101.
11. Ross MH, Pawlina W. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. 6. Basım. Palme Yayıncılık. 2017.
12. Mescher AL. Junqueira Temel Histoloji Konu ve Atlas. 14. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri; 2019.
13. Kierszenbaum Al. Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. Palme Yayıncılık; 2006.

14. Ford, W.C. World Health Organization (WHO) Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5. Edition. 2010.
15. Committee on Gynecologic Practice of American College of, O., Gynecologists, and M. Practice Committee of American Society for Reproductive, Age-related fertility decline: a committee opinion. Fertil Steril, 2008. 90(5 Suppl): p. S154-5.
16. Gnoth, C., et al., Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum Reprod, 2003; 18(9): p. 1959-66.
17. Kakarla, N. , Bradshaw, K. .Evaluation and Management of the Infertile. Glawm. 2008.
18. Rutstein SO, Shah IH. Infecundity, Infertility, and Childlessness in Developing Countries, DHS Comparative Reports 2004; 10.
19. Boivin J, Griffiths E, Venetis CA. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. BMJ 2011; 342:d223
20. Arıcı A, Attar E, Balaban E, Buyru F ve ark. Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006.
21. Grigorova, M. et al. FSHB promoter polymorphism within evolutionary conserved element is associated with serum FSH level in men. Hum Reprod, 2008; 23(9): p. 2160-6.
22. Unuane, D., et al., Endocrine disorders & female infertility. Clin Endocrinol Metab, 2011; 25(6): p. 861-73.
23. Melmed, S., et al., Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2011; 96(2): p. 273-88.
24. Krassas, G.E., K. Poppe, and D. Glinoer, Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev, 2010; 31(5): p. 702-55.
25. The Rotterdam ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod, 2004; 19(1): p. 41-7.
26. Peritts, E.A. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. Obstet Gynecol Surv, 2001; 56(8): p. 483-91.
27. Homer, H.A., T.C. Li, and I.D. Cooke, The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. Fertil Steril, 2000; 73(1): p. 1-14.
28. D'Hooghe, T.M., et al., Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? Semin Reprod Med, 2003; 21(2): p. 243-54.
29. Geyter CD, Geyter MD, Meschede D, Behre HM. Male reproductive health and dysfunction. Springer –Verlag, 2001; 337-65.
30. Hugues JN. Ovarian stimulation for assisted reproductive Technologies. Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting. Geneva: WHO, 2002; 102-105.
31. Kretser DM, Baker HWG. In Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology. JAMA. 1996; 2031-61.
32. Grigorova, M., et al., Increased Prevalance of the -211 T allele of follicle stimulating hormone (FSH) beta subunit promoter polymorphism and lower serum FSH in infertile men. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95(1): p. 100-8.
33. Ferlin, A., et al., Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. J Clin Endocrinol Metab, 2007; 92(3): p. 762-70.

34. Krausz, C. and S. Degl'Innocenti, Y chromosome and male infertility: update, *Front Biosci*, 2006; 11: p. 3049-61.
35. Von Eckardstein, S., et al., Inverse correlation between sperm concentration and number of androgen receptor CAG repeats in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86(6): p. 2585-90.
36. Umapathy, E., STD/HIV association: effects on semen characteristics. *Arch Androl*, 2005; 51(5): p. 361-5.
37. Rowley, M.J., et al., Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res*, 1974; 59(3): p. 665-78.
38. Vine, M.F., et al., Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 1994; 61(1): p. 35-43.
39. Stillman, R.J., In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance and male and female offspring. *Am J Obstet Gynecol*, 1982; 142(7): p. 905-21.
40. Patrizio, P., et al., Aetiology of congenital absence of vas deferens: genetic study of three generations. *Hum Reprod*, 1993; 8(2): p. 215-20.
41. Anthony V Hirsh. The investigation and therapeutic options for infertile men presenting in assisted reproduction: the Bourn Hall guide the clinical and laboratory practice. Parthenon Publishing. 1999; 27-52.
42. Çetinkaya E, Şatıroğlu H. Açıklanamayan İnfertilitede ART. İnfertilite ve Üreme Tıbbında Güncel Yaklaşımlar XI. TİVAK ve 1. Türk-Fransız İnfertilite ve Üreme Kongresi'nde Sunulan Temel Konular, 2004; 281-287, 2004.
43. Mutlu MF, Baştu E, Öktem M. Açıklanamayan İnfertiliteye Güncel Bakış. *GMJ*, 2013; 24: 29-32.

Bölüm 14

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

Serdar YİĞİT¹

1.GİRİŞ

İnfertilite, bir yıl boyunca herhangi bir korunma yöntemi kullanmadan ve haftada en az 2-3 kez düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınamaması durumudur. İnfertilite, üreme çağında bulunan çiftlerin % 10-15'ini etkilemektedir ⁽¹⁾. Ayrıca hayvanlarda Döllenme Spermatozoa'nın ovuma girmesi ve onunla birleşmesi, anlamına gelir. Evcil hayvanlarda döllenme oranı % 90'ın üzerindedir döllenme düvelerde % 95-100, ineklerde % 83-85 oranında görülmektedir. Buna bağlı olarak 34. günde gebelik oranı fertil düvelerde % 75-86 fertil ineklerde % 69-70, olarak şekillenmektedir. Döllenme ile gebelik oranları arasında meydana gelen yaklaşık %30'luk kayıp dünyada sığır yetiştiricilerinin yıllık 1,4 milyar dolarlık zararına yol açmaktadır⁽²⁾. Fekundabilite, tek menstrüel siklusda gebe kalabilme oranı olarak ifade edilir (Normal çiftlerin % 25'i). Fekundite ise tek menstrüel siklusda canlı doğum elde edilebilme yeteneği olarak ifade edilir. İnfertilitenin birçok sebebi vardır. En önemlileri, günümüzde evlilik yaşının ileri olması, doğum kontrol seçeneklerinin artması, evlendikten sonra gebeliğin ileri yaşlara ertelenmesi, provoke abortusun yasal olması İnfertilitenin nedenleri ve görülme oranı toplumdan topluma değişir. Çiftlerin % 30-40'ında erkek infertilitesi , % 40-50'sinde ise kadın infertilitesi oranları görülürken açıklanamayan infertilite oranı ise % 10-15'dir⁽³⁾.

2. ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİ (ÜYTE) UYGULAMALARI

Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları, overden oosit alınımından sonra yapılan işlemlere verilen isimdir⁽⁴⁾. ÜYTE uygulamalarının hızlı bir şekilde gelişmesi infertil çiftlere umut ışığı olmuştur⁽⁵⁾. İlk olarak 25 Haziran 1978 tarihinde fizyolog Robert Edwards ve jinekolog Patrick Steptoe (In Vitro Fertilization) IVF uygulamaları, Louise Brown isimli bebeğin dünyaya gelmesiyle sonuçlanmış ve bu olaydan sonra üreme alanında çok hızlı gelişmeler olmuştur. Birçok üremeye yardımcı tedavi yöntemleri tanımlanmış ve uygulamalar yapılmıştır. Bu uygulamalar; IVF-ET (In Vitro Fertilization-Embriyo Transfer), GIFT (Gamete Intrafallopian

¹ Arş.Gör.Dr, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji,yiğitserdar85@gmail.com

nuçları kötü olan veya TESE, MESA yoluyla sperm elde edilen infertil çiftler için uygulanır.

ICSI Endikasyonları;

- 1-Konjenital vaz deferenslerin bilateral yokluğu,
- 2-Konjenital veya kazanılmış vaz deferens ve ejakulatuar kanalların tıkanıklığı,
- 3-Testiküller yetmezlik (maturasyon arresti, germ hücre aplazisi) nedeniyle azospermi,
- 4-Ejakulatta nekrozoospermi,
- 5-Fibroz nedeniyle epididimal sperm toplanamaması⁽⁴³⁾.

9. EMBRİYO TRANSFERİ

Embriyo transferi inkübasyonun 3-5.günlerinde yapılmaktadır. 3.günün sonunda 6-8 hücreye sahip ve fragmantasyon görülmeyen embriyo seçilip transfer yapılır. Embriyo transferinde en önemli faktör zamanlama ve tekniktir. Blastokistlerin, 3. gündeki embriyolara göre daha yüksek implantasyon oranlarına sahip olduğunu gösteren çalışmalar da gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾. Bazı çalışmalar ise 3.gün ve 5. gün embriyo transferi yapıldıktan sonra, implantasyon, gebelik, canlı doğum, abortus, çoğul gebelik açısından fark bulunamadığı saptamıştır⁽⁴⁵⁾. Embriyo transferinde amaç: olabildiğince atravmatik ve hızlı şekilde endometriyuma imlantasyonunu sağlamaktır. Mümkün oldukça mukus ve uterin kontraksiyonlarından uzak durulmalıdır. Embriyo transferindeki amaç katater seçimi oldukça önemlidir⁽⁴⁶⁾. Özellikle düşük hacimlerde, yumuşak kateter ile yapılan transferler implantasyon oranını artırmaktadır⁽⁴⁷⁾.

10. SONUÇ

Yardımcı üreme teknikleri çeşitli üreme sıkıntısı yaşayan bireylerin en fazla baş vurduğu bir teknik olmasından dolayı yeniliklere açıktır. Son zamanlarda yeni metotlar ve materyallerin kullanılmasında bu teknikten ileride daha iyi sonuçlar alınmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Fritz M. A, Speroff L. The endocrinology of the menstrual cycle: the interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanisms. *Fertility and sterility*, 1982;38(5), 509-529.
2. Dinç DA. Döl tutmayan(repeat breeder) hayvanlar In Ed.Alaçam,E.Theriogenoloji Nürol Matbaacılık A.Ş. Ankara, 1990; p,233-240.
3. Pincock, S. Robert Edwards. *The Lancet*, 2013; 381(9878), 1620.
4. Aktürk F. Türk toplumunun yardımcı üreme tekniklerine bakışı.Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Afyon,. (Danışman: Doc. Dr. Mehmet Yilmazer). 2006

5. Kuş C. İnfertilite durumunda kadınların yaşam kalitesi ve algıladıkları sosyal desteğin belirlenmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Yrd.Doc. Dr. Nimet Sevgi Gencalp). 2008.
6. Dickens BM, Cook RJ. Multiple Pregnancy: Legal and ethical Issues. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2008;103: 270-2713.
7. Özdeğirmenci O, Dolen İ. Yardımcı üreme teknikleri ve etik, Adan Z'ye yardımcı üreme teknikleri. *Palme Yayıncılık*, 2009;397-405.
8. Ataman H. Doğal ve infertilite tedavisi sonucu oluşan gebeliklerde psiko sosyal bakım gereksinimleri. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. Hediye Arslan). 2007
9. Yahşi S. Primer infertil kadınlarda psikososyal sorunların IVF başarısı üzerine etkileri. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Kocaeli, (Danışman: A. Tamer Eker). 2010
10. Bahar L, Kahraman S, Akkuş M, Baykal T. Fertil kadınlar ve implantasyon başarısızlığı olan infertil kadınlarda endometriumun ince yapı ve immunohistokimyasal değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 2012; 39(2): 269-275.
11. Akın H. Kontrollü overyan hiperstimulasyon uygulanan infertil olgularda GNRH antagonist ve agonist uzun protokollerinin karşılaştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul,. (Danışman: Doc. Dr. Suha Sonmez). 2005
12. Palermo G, Joris H, Derde MP, Camus M, Devroey P & Van Steirteghem A. Sperm characteristics and outcome of human assisted fertilization by subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*, 1993; 59 826-835.
13. Cousineau T, Domar A. Psychological impact of infertility. *Best. Practice&Research*, 2007; 21(2): 293-308.
14. Bakacak ZB. Antimüllerian hormonun IVF sikluslarında over rezervini belirlemedeki rolü. SB. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul. 2005.
15. Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ). Compheell uroloji. Çeviren: Anafarta MK., Yaman MO. *Güneş Kitapevi Ltd. Şti.* 8. Baskı, 2. Cilt, İstanbul.2005;1437-1587.
16. Gezginc K, Cicek NM, Colakoğlu M, Celik C, Capar M, Akyurek C İntrauterin inseminasyon uygulama zamanı ve sayısının gebeliğin oluşumuna etkisi. *Perinatoloji ve Endokrinoloji Derneği, Kadın Doğum Dergisi* 2004; 2(4).
17. Bustillo M, Munabi AK, Schulman JD. Pregnancy after non surgical gamete ultrasound-guided GIFT. *N Engl J Med*, 319:313. 1988
18. Yıldırım M. 2. Baskı. Ankara; Eryılmaz Ofset, *Klinik İnfertilite*.2000; 31-9; 299-306.
19. Jansen, R. P, Anderson J. C, Radonic I, Smit J, & Sutherland P. D. Pregnancies after ultrasound-guided fallopian insemination with cryostored donor semen. *Fertility and sterility*, 1988; 49(5), 920-922.
20. Speroff L, Fritz M. A. Infertilite. Erk. A, Günlalp. S. Eds. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*, 7. Baskı, *Güneş Tıp Kitabevi*, 2007;1013,1014 / 1215-1257.
21. Fritz R, Mukherjee A, Zaghi S, Agalliu I, Jindal S, Tashima A. K, & Davies K. P. Identification and characterization of RSIY-11, a novel seminal peptide derived from semenogelin-1, which acts as a neutral endopeptidase inhibitor modulating sperm motility. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2019; 36(9), 1891-1900
22. Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advances reproductive age. *Am J Obstet Gynecol*.1999; 181: 952- 957.
23. Sauer M. V, Paulson R. J, & Lobo R. A. Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. *The Lancet*, 1993 ;341(8841), 321-323
24. Arici A. and E Oral, M. Diamond, K. Osteen The peritoneal environment in endometriosis, Endometrium and endometriosis *Blackwell Science*.1997; 161- 173,
25. Hock D. L, Sharafi K, Dagostino L, Kemmann E, & Seifer D. B. Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis. *The Journal of reproductive medicine*, 2001; 46(1), 7-10.

26. Fritz M. A, Speroff L, Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, (çev. G. Serdar Günalp) (8. baskı), *Güneş Kitapevi*, Ankara, s. 2014; 1332.
27. Lee RK, Hou JW, Ho HY, Hwu YM, Lin MH, Tsai YC, Su JT, Sperm morphology analysis using strict criteria as a prognostic factor in intrauterine insemination. *Int J Androl*, 2002;25: 277.
28. Swerdloff RS, Wang C. Evaluation of male infertility. Up to date 2007.
29. Randall JM, Templeton A. The effects of clomphina citrate upon ovulation and endocrinology when administired to patients with unexplained infertility. *Hum Reprod*, 1991; 6: 659- 664.
30. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA*, 1992; 268:1275.
31. Coulam C, Adamson S, Annegers j Incidence of prematüre ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67(4):604-6.
32. Coulam CB. Premature gonadal failure. *Fertil Steril*, 1982; 38(6):645-55.
33. Fritz R, Mukherjee A, Zaghi S, Agalliu I, Jindal S, Tashima A. K, & Davies K. P. Identification and characterization of RSIY-11, a novel seminal peptide derived from semenogelin-1, which acts as a neutral endopeptidase inhibitor modulating sperm motility. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2019; 36(9), 1891-1900.
34. Licciardi F, Grifo JA, Rosenwaks Z, Witkin SS. Relation between antibodies to Chlamydia trachomatis and spontaneous miscarriage following in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*, 1992; 9:207.
35. Van der Zwalmen P, Bertin-Segal G, Geerts L, Debauche C, Schoysman R. Sperm morphology and IVF pregnancy rate: comparison between Percoll gradient centrifugation and swip-up procedures. *Hum Reprod*, 1991; 6:581.
36. Prakash P, Leykin L, Chen Z, Toth T, Sayegh R, Schiff I, Isaacson K. Preparation by differential grandient centrifugation is better than swip-up in selecting sperm with normal morphology (strict criteria). *Fertil Steril*.1998; 69:722.
37. Schiewe M. C, Rall W. F, Stuart L. D, & Wildt D. E. Analysis of cryoprotectant, cooling rate and in situ dilution using conventional freezing or vitrification for cryopreserving sheep embryos. *Theriogenology*, (1991); 36(2), 279-293.
38. Gerig NE, Maecham RB, Ohi DA Use of electroejaculation in the treatment of ejaculatory failure secondary to diabetes mellitus. *Urology*.1997; 49:239.
39. Ohi DA, Sonksen J, Menge AC, McCabe M, Keller LM. Electroejaculation versus vibratory stimulation in spinal cord injured men: sperm quality and patient preference. *J Urol*, 1997;157:2147.
40. Lin YH, Huang LW, et al: Intentional cryopreservation of epididymal spermatozoa from percutaneous aspiration for dissociated intracytoplasmic sperm injection cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004; 83(8):745–750.
41. Schlegel PN, Palermo GD, et al: Micropuncture retrieval of epididymal sperm with in vitro fertilization: importance of in vitro micromanipulation techniques. *Urology*, 1995; 46(2):238–241.
42. Esteves SC, Lee W, Benjamin DJ, Seol B, Verza Jr Reproductive potential including neonatal outcomes of men with obstructive azoospermia undergoing percutaneous sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection according to the cause of obstruction. *J Urol*, 2013;189: 232–7.
43. De Vos Van Steirteghem A. Gamete and embryo manipulation. In Strauss FJ, Barbieri RL (eds), Reproductive endocrinology. Pennsylvania: Elsevier Inc. 5th ed pp, 875 – 898. 2004
44. Wilson M, Hartke K, Kiehl M, Rodgers J, Brabec C, Lyles R. Intergration of blastocyst transfer for all patients. *Fertil Steril*, 2002; 77:693.
45. Blake D, Proctor M, Johnson N, Olive D Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002118 .
46. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril*, 2001; 76:863.
47. Mansour RT, Aboulghar MA. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod*; 2002; 17:1149.

Bölüm 15

BAZAL ÇEKİRDEKLERİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Eda Duygu İPEK¹
Tuğba ÇELİK SAMANCI²

BAZAL ÇEKİRDEKLER

Bazal çekirdekler insan beyninde telencephalon'un ak cevheri içerisine gömülü, sağlı sollu yerleşim gösteren, başlıca motor kontrol, motor öğrenme, göz hareketleri, prosedürel öğrenme, davranışlar ve duyguların oluşumunda rol oynayan gri cevher kütleleri olarak tanımlanmaktadır⁽¹⁾. Fonksiyonel nöroanatomik çalışmalar telencephalon harici beyin bölgelerinde bulunan subkortikal çekirdeklerin de fonksiyonel olarak bazal çekirdeklere dahil olduğunu göstermiştir. Corpus amygdaloideum, zona incerta veya claustrum gibi çekirdekler ise farklı bağlantıları nedeniyle bazal çekirdekler içerisinde sınıflandırılmamaktadırlar⁽²⁾. Bazal çekirdekleri oluşturan başlıca yapılar telencephalon ak cevheri içerisine gömülü corpus striatum, mesencephalon'da yer alan substantia nigra ve diencephalon'da yer alan nucleus subthalamicus'tur⁽³⁾.

BAZAL ÇEKİRDEKLERİN ANATOMİSİ

Corpus Striatum

Corpus striatum'un filogenetik olarak erken gelişen ve medialde kalan, putamen ve globus pallidus'tan oluşan bölümüne paleostriatum, lateralde kalan ve gelişimini daha geç tamamlayan, nucleus caudatus'u içeren bölümüne ise neostriatum adı verilmektedir^(4,5).

Bir virgüle ya da 'C' harfine benzetilen nucleus caudatus şekil olarak benzerlik gösterdiği ventriculus lateralis ile yakın komşuluk yapmaktadır. Thalamus'un lateralinde yer alan nucleus caudatus'un ön bölümünde caput nuclei caudati adı verilen genişlemiş kısmı lateral ventrikülün frontal kornusunun dış duvarı ile, corpus

¹ Dr. Araştırma Görevlisi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Aydın, eda.cakir@adu.edu.tr

² Dr. Araştırma Görevlisi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Rize, tugba.celik@erdogan.edu.tr

nöromodülasyonu sağlarken serebral korteks afferentleri eksitator etki göstermektedir ⁽¹⁰⁾.

Nucleus subthalamicus'un eksitator efferent lifleri corpus striatum'a, globus pallidus lateralis ve medialis'e ve substantia nigra pars compacta'ya projekte olmaktadır. Parkinson hastalarında tedavi amaçlı kronik nucleus subthalamicus stimülasyonunun ilgisizlik, depresyon, karar alma ve verme mekanizmasının bozulması gibi semptomlara neden olması, nucleus subthalamicus'un limbik sistemle de bağlantısı olduğunu göstermektedir. Nucleus subthalamicus'un medial ucunun limbik sistemle bağlantısı olan bölüm olduğu bildirilmektedir ^(8,36).

SONUÇ

Bazal çekirdeklerin anatomisi ve içerdikleri nöron tiplerinin bilinmesi birbirleri ile olan fonksiyonel bağlantılarının açığa çıkmasında, fonksiyonel nöroanatomik çalışmaların planlanmasında, nörodejeneratif hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasında ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde oldukça önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

1. Mas NG, Said HM, Tosun M, et al. Anatomical, Biological, and Surgical Features of Basal Ganglia. *Hum Anat - Rev Med Adv*. 2017.
2. Lanciego JL, Luquin N, Obeso JA. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Harb Perspect Med*. 2012;2(12).
3. Erzurumlu R, Şengül G, Ulupınar E. Nöroanatomî. Güneş Tıp Kitabevi; 2019.
4. Postuma RB, Dagher A. Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cereb Cortex* 2006;16(10):1508–21.
5. Robinson JL, Laird AR, Glahn DC, et al. The functional connectivity of the human caudate: An application of meta-analytic connectivity modeling with behavioral filtering. *Neuroimage*. 2012;60(1):117–29.
6. Ghandili M, Munakomi S. Neuroanatomy, Putamen. *StatPearls Publishing*; 2019.
7. Cacciola A, Milardi D, P. Anastas G, et al. A Direct Cortico-Nigral Pathway as Revealed by Constrained Spherical Deconvolution Tractography in Humans. A Direct Cortico-Nigral Pathway as Revealed by Constrained Spherical Deconvolution Tractography in Humans. 2016;376:12.
8. Mavridis I, Boviatsis E, Anagnostopoulou S. Anatomy of the Human Subthalamic Nucleus: A Combined Morphometric Study. *Anat Res Int*. 2013;2013:1–8.
9. Basinger H, Joseph J. Neuroanatomy, Subthalamic Nucleus. *StatPearls* 2020.
10. Emmi A, Antonini A, Macchi V, et al. Anatomy and Connectivity of the Subthalamic Nucleus in Humans and Non-human Primates. *Front Neuroanat*. 2020;14:13.
11. Ernst A, Alkass K, Bernard S, et al. Neurogenesis in the Striatum of the Adult Human Brain. *Cell*. 2014;156(5):1072–83.
12. Kawaguchi Y, Wilson CJ, Augood SJ, et al. Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends Neurosci*. 1995;18(12):527–35.
13. Marín O, Anderson SA, Rubenstein JLR. Origin and molecular specification of striatal interneurons. *J Neurosci*. 2000;20(16):6063–76.
14. Javed N, Cascella M. Neuroanatomy, Globus Pallidus. *StatPearls* 2021.

15. Ide S, Kakeda S, Yoneda T, et al. Internal structures of the globus pallidus in patients with Parkinson's disease: Evaluation with phase difference-enhanced imaging. *Magn Reson Med Sci.* 2017;16(4):304–10.
16. Karain B, Xu D, Bellone JA, et al. Rat Globus Pallidus Neurons: Functional Classification and Effects of Dopamine Depletion. *Synapse* 2015;69(1):41.
17. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientist. *J Neurochem.* 2016;1:325–337.
18. Viñas-Guasch N, Wu YJ. The role of the putamen in language: a meta-analytic connectivity modeling study. *Brain Struct Funct* 2017;222(9):3991–4004.
19. Viñas-Guasch N, Wu YJ. The role of the putamen in language: a meta-analytic connectivity modeling study. *Brain Struct Funct.* 2017;222(9):3991–4004.
20. Gerfen CR, Surmeier DJ. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci* 2011;34:441–66.
21. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):217–38.
22. Maia TV, Frank MJ. From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorder. *Nat Publ Gr.* 2011.
23. Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev.* 2000;80(3):953–78.
24. Driscoll ME, Bollu PC, Tadi P. Neuroanatomy, Nucleus Caudate. *StatPearls* 2021.
25. Tepper JM, Lee CR. GABAergic control of substantia nigra dopaminergic neurons. *Prog Brain Res.* 2007;160:189–208.
26. Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system - III. The monoamine nerve terminal. *Zeitschrift Für Zellforsch Und Mikroskopische Anat.* 1965;65(4):573–96.
27. Sonne J, Reddy V, Beato MR. Neuroanatomy, Substantia Nigra. *StatPearls* 2020.
28. Rafols JA, Fox CA. The neurons in the primate subthalamic nucleus: a Golgi and electron microscopic study. *J Comp Neurol.* 1976;168(1):75–111.
29. Choi EY, Thomas Yeo BT, Buckner RL. The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2012;108(8):2242–63.
30. Higgs MH, Wilson CJ. Unitary synaptic connections among substantia nigra pars reticulata neurons. *J Neurophysiol.* 2016;115(6):2814.
31. Biçeroğlu H, Baydın ŞS. Kaudat Nukleus Bağlantı Yolları Mikrocerrahi Anatomisi'nin Psikiyatrik Önemi: Özgün Kadavra Araştırma Çalışması. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg* 2021;27(1):1–7.
32. Manes JL, Tjaden K, Parrish T, et al. Altered resting-state functional connectivity of the putamen and internal globus pallidus is related to speech impairment in Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2018;8(9):1073.
33. Tomasi D, Volkow ND. Functional connectivity of substantia nigra and ventral tegmental area: maturation during adolescence and effects of ADHD. *Cereb Cortex* 2014;24(4):935–44.
34. Lee HJ, Youn JM, O MJ, et al. Role of Substantia Nigra–Amygdala Connections in Surprise-Induced Enhancement of Attention. *J Neurosci.* 2006;26(22):6077–81.
35. Darras K, Batáry P, Furnas B, et al. Comparing the sampling performance of sound recorders versus point counts in bird surveys: A meta-analysis. *J Appl Ecol.* 2018;55:2575–2586.
36. Manes JL, Parkinson AL, Larson CR, et al. Connectivity of the subthalamic nucleus and globus pallidus pars interna to regions within the speech network: A meta-analytic connectivity study. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(7):3499.