

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ-EMBRYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN DÖNEMİNDEN ERİŞKİNLİĞE KADAR OLAN DÖNEMDE
RAT TESTİSLERİNDE SPERMATOGONİAL KÖK HÜCRE SAYISINDA VE
DAĞILIMINDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

EMEL TÖLÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

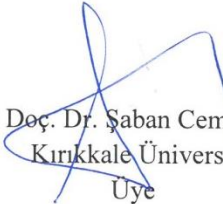
DANIŞMAN
Prof. Dr. MURAT TOSUN
Tez No: 2017-011


2017-AFYONKARAHİSAR

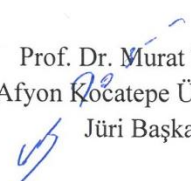
KABUL ve ONAY

Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Histoloji-Embriyoloji (Tıp) Programı
çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri üyeleri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.


Tez Savunma Tarihi: 12 / 05 / 2017


Yrd. Doç. Dr. Şaban Cem SEZEN
Kırıkkale Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Artay YAĞCI
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Murat TOSUN
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Jüri Başkanı

Tıp Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Emel TÜLÜ'nün
"Yenidoğan Döneminden Erişkinliğe Kadar Olan Dönemde Rat Testislerinde Spermatogonial
Kök Hücre Sayısında ve Dağılımında Görülen Değişikliklerin İncelenmesi" başlıklı tezi
30.05/2017 günü saat 16:00 'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili
maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini bana aktaran, tez konumun seçilmesi, yürütülmesi ve tamamlanmasında yardımlarını esirgemeyen Danışman Hocam Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Murat TOSUN'a; Tez sürecimde Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki çalışmalarına katkıda bulunan Laborant ve Veteriner Sağlık Bölümü hocalarından Yrd. Doç. Dr. Hasan Hüseyin DEMİREL'e; Yüksek lisans eğitimim ve tez süreci içinde karşılaştığım soru ve sorunların çözümü için elinden gelen desteği gösteren Hocam Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Öğretim Görevlisi Sayın Yasemin YÜKSEL'e; Yüksek lisans eğitimime ve laboratuvar uygulamalarım katkılarından dolayı Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Öğretim Görevlisi Sayın Dr. Esra ASLAN'a ; ve Sevgili eşim Tuncer TÜLÜ'ye desteği için, çocuklarıma da sabır ve sevgileri için en içten duygularıyla teşekkür ve saygılarımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Erkek Genital Sistem Anatomisi	2
2.2. Erkek Genital Sistem Histolojisi	9
2.2.1 Testislerin Histolojisi	9
2.2.2. Spermatogenez:	13
2.2.3. Erkek Genital Sisteminin İletici kısımlarının Histolojisi:.....	16
2.2.3.1. Tubuli Recti;.....	16
2.2.3.2. Duktuli Efferentes;	16
2.2.3.3. Duktus Epididymis;.....	16
2.2.3.4. Duktus Deferens;.....	17
2.2.3.5. Üretra;.....	18
2.2.3.6. Vesikula Seminalis;.....	18
2.2.3.7. Prostat;.....	19
2.2.3.8. Bulboüretal Bezler;	20
2.2.3.9. Penis;	21
2.3. Erkek Genital Sistem Embriyolojisi	22
2.3.1. İndifferent Dönemde Testislerin Gelişimi:	22
2.3.2. Testis Belirleyici Faktör (TDF)	23
2.3.3. İleri Haftalarda Testislerin Gelişimi:	24
2.3.4. Erkek Genital Sisteminin İletici Kısımlarının Embriyolojisi:	25
2.3.4.1. Duktuli Efferentesin Gelişimi;	25
2.3.4.2. Duktus Epididimisin Gelişimi;.....	25
2.3.4.3. Duktus Deferensin Gelişimi;	25
2.3.4.4. Duktus Ejakulatoriusun Gelişimi;	25

2.3.4.5. Dış Genital Organların Gelişimi;	26
2.4. Erkek Genital Sistem Fizyolojisi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Etik Kurul	29
3.2. Deney Hayvanları	29
3.3. Deney.....	29
3.3.1. Deney Hayvanlarının Beslenmesi ve Saklanması:.....	29
3.3.2. Deneyin Yapılışı:	30
3.4. Histolojik Değerlendirme	30
3.4.1. Histolojik Takip	30
3.4.2. Hematoksilen-Eozin Boyama:	31
3.4.3. İmmunohistokimyasal Boyama:	32
3.4.4. Preparatların Değerlendirilmesi ve Görüntü Analizi	33
3.4.5. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	49
7. ÖZET.....	50
8. SUMMARY	50
9. KAYNAKLAR.....	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

a	: Arteria
AEC	: 3-amino-9-etilkarbozol
BPH	: Bening prostat hiperplazisi
°C	: Santigrad derece
cm	: Santimetre
ER	: Granüler endoplazmik retikulum
FSH	: Folikül stimulan hormon
gl	: Glandula
gr	: Gram
HCG	: Human chorionic hormon
HRP	: Horsedish peroksidaz kit
LH	: Lüteinleştirici hormon
m	: Musculus
MIS	: Müller inhibe edici faktör
n	: Nervus
PAF	: Prostatik asit fosfataz
PSA	: Prostat spesifik antijen
SPSS	: Statistical package for the social sciences
TBS	: Tris tampon çözeltisi
TDF	: Testis belirleyici faktör
v	: Vena
vv	: Venae

ŞEKİLLER

- Resim 1.** Erkek Genital Sistemi Organları (Paulsen ve Waschke, 2014).
- Resim 2.** Testislerin Histolojik Yapısı (Gartner ve Hiatt, 2009).
- Resim 3.** Sertoli hücrelerinin grafik ve fotografik görünümleri
- Resim 4.** Seminifer tübül içinde yer alan hücreler
- Resim 5.** Primordial germ hücrelerinin genital kabartıya göçü (Sadler, 2005).
- Resim 6.** Testislerin embriyolojik dönemde gelişimi (Sadler, 2005).
- Resim 7.** 24 saatlik ratlar.
- Resim 8.** 30 günlük ratın batın bölgesinden testislerin eksizyonu.
- Resim 9A.** 1 günlük rat testislerinin genel histolojik özellikleri, hematoxilen-eozinx100.
- Resim 9B.** 1 günlük rat testislerinde DDX ekspresyonu, Anti-VASA (Santacruz). x100.
- Resim 9C.** 1 günlük rat testislerinde c-kit ekspresyonu, Anti C-KİT (Santacruz). x100.
- Resim 10A.** 10 günlük rat testislerinin genel histolojik özellikleri, hematoxilen-eozinx100.
- Resim 10B.** 10 günlük rat testislerinde DDX ekspresyonu, Anti-VASA (Santacruz). x100.
- Resim 10C.** 10 günlük rat testislerinde c-kit ekspresyonu, Anti C-KİT (Santacruz). x100.
- Resim 11A.** 20 günlük rat testislerinin genel histolojik özellikleri, hematoxilen-eozinx100.
- Resim 11B.** 20 günlük rat testislerinde DDX ekspresyonu, Anti-VASA (Santacruz). x100.
- Resim 11C.** 20 günlük rat testislerinde c-kit ekspresyonu, Anti C-KİT (Santacruz). x100.
- Resim 12A.** 30 günlük rat testislerinin genel histolojik özellikleri, hematoxilen-eozinx100.
- Resim 12B.** 30 günlük rat testislerinde DDX ekspresyonu, Anti-VASA (Santacruz). x100.
- Resim 12C.** 30 günlük rat testislerinde c-kit ekspresyonu, Anti C-KİT (Santacruz). x100.
- Resim 13A.** 60 günlük rat testislerinin genel histolojik özellikleri, hematoxilen-eozinx100.
- Resim 13B.** 60 günlük rat testislerinde DDX ekspresyonu, Anti-VASA (Santacruz). x100.
- Resim 13C.** 60 günlük rat testislerinde c-kit ekspresyonu, Anti C-KİT (Santacruz). x100.

TABLolar

Tablo 1. DDX ve c-kit ekspresyonlarının postnatal dönemde değişimi.

Tablo 2. İmmunopozitif hücrelerin gruplara göre dağılımı ve diğer tanımlayıcı parametreler

Tablo 3. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkların gösterildiği SPSS Post Hoc (Tukey) tablosu ve One Way ANOVA testi sonuçları.



1. GİRİŞ

Canlıların yaşam döngüleri incelenirken, genital sistemin incelenmesi her zaman diğer sistemlerden ayrı tutulmuş ve daha detaylı olarak çalışılmıştır. Bu konularda yapılan çalışmalar toplumsal ve etik sınırlamalardan dolayı halen istenilen düzeyde değildir. Erişkin canlılarda spermatogenesisin sürdürülebilmesi için mutlak surette testislerde yer alan kök hücrelerden yeni spermatozoidlerin oluşturulması şarttır. İntrauterin hayatta başlayan bu spermatojenik kök hücrelerden spermatozoidlerin oluşumu, günümüzde üzerinde çalışmalar olmasına rağmen halen net olarak aydınlatılamamıştır. İntrauterin hayatta pluripotent kök hücrelerden gelişen multipotent karakterli kök hücreler spermatogonial kök hücrelerdir. Bu hücrelerin gelişimi uzun yıllardır araştırılmaktadır. Fakat özellikleri ve gelişimleri ile ilgili henüz net bulgular elde edilememiştir.

Bizim çalışmamızın amacı spermatogonial kök hücrelerin, doğumdan hemen sonraki döneminden başlayıp ergin döneme dek farklı periodlarda gelişimlerini incelemektir. Bu amaçla ratların testisleri doğumdan sonraki 24. saatte, 10. Günde, 20. Günde, 30. Günde ve 60. Günde çıkartılarak, histokimyasal ve immunohistokimyasal olarak primer antikolarla boyanacaktır. Böylece testislerdeki spermatogonial kök hücrelerin varlığı araştırılarak, ışık mikroskobu ve görüntü analiz programı ile sayımlar yapılacaktır. Elde edilecek sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilecektir. Bu çalışmada kullanılacak özel markerlar ile spermatogonial kök hücrelerin gelişimsel süreçteki gösterdiği değişiklikler doğru bir şekilde değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erkek Genital Sistem Anatomisi

Erkekte üreme organları, temel üreme organı (gonad, testis) ile iletici yollar (Viae genitales), eklenti bezler ve penisten oluşur (Yıldırım, 2012).

Üreme organları, yerleşim yerlerine göre iç ve dış üreme organları olarak iki grupta incelenir. Testisler, üretraya kadar olan genital yollar ile eklenti bezler iç genital organlar olarak incelenir. Perinide yer alan organlar ise dış genital organlar olarak incelenir (Sancak ve Cumhuriyet, 2008).

Erkek üreme sisteminin iç genital organları;

1) Spermatozoonların iletildiği iletici yollar (genital yollar)

- Testis
- Epididymis – Ductus Epididymis
- Ductus Deferens (vas deferens)
- Ductus Ejaculatorius
- Urethra Masculina

2) Salgılarını genital yollara boşaltan ve ejakulat oluşumuna katkı sağlayan genital bezler (eklenli genital bezler)

- Vesicula Seminalis
- Prostat
- Gl. Bulbourethralis

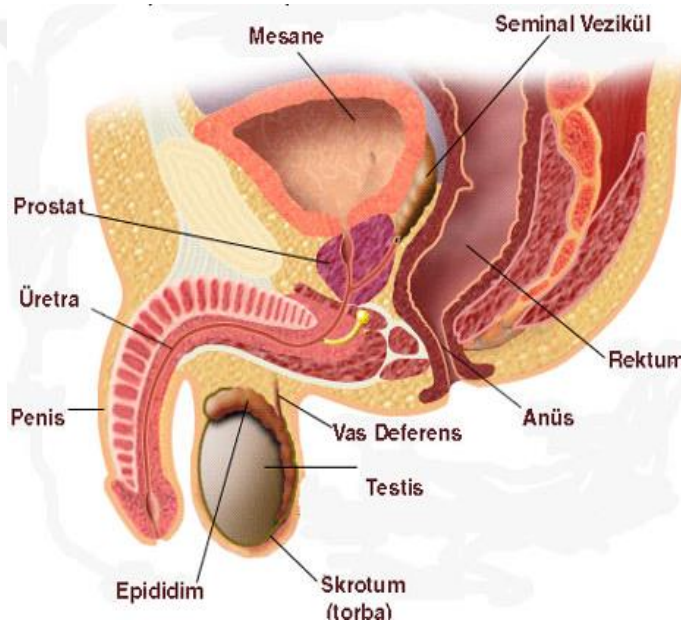
Erkek üreme sisteminin dış genital organları;

- Penis
- Scrotum (Marieb ve ark., 2008).

Erkek üreme sisteminin temel fonksiyonu sperm üretip, bu spermeleri dışı vaginasına iletmektir. Bu işlemi yapabilmesi için 4 farklı tipte yapıya sahiptir. Bu yapılar testisler, yardımcı kanallar, yardımcı bezler ve penistir. Testisler, sperm ve primer erkek cinsiyet hormonu olan testosteronu üretirler. Yardımcı kanallar,

testislerdeki ya da yardımcı bezlerdeki salgıları depolayıp penise taşırlar. Yardımcı bezler ise spermin penise taşınması için uygun ortamı oluşturacak olan sıvıyı üretirler. Bu sıvı ve spermler semen adını alır ve penis, semeni vaginaya taşımaya aracılık eder (Sancak ve Cumhuri, 2008; Williams ve ark., 1989; Aktümsek, 2004).

Testisler temel üreme organı olup, gövdenin dışında perinede scrotum denilen torba içinde yer alan bir çift organdır. Her bir testise gelip giden damar ve sinirler ile ductus deferens'i taşıyan funiculus spermaticus adı verilen kordon ile asılıdırlar. Oval şekilli 4-5 cm yüksekliğinde, 2,5-3 cm eninde ve 2-3 cm kalınlığında olup,



Resim 1. Erkek Genital Sistemi Organları (Paulsen ve Waschke, 2014).

Testisler genellikle daha aşağıda (1 cm kadar) bulunur. Testisler basınca karşı çok duyarlıdırlar ve bası ile fonksiyonlarını yitirirler. Aşırı düzeydeki ısı farklılıklarından da etkilenirler. Normal karın içi sıcaklıkta fonksiyon gösteremezler. 2-3°C kadar daha düşük ısıda spermium üretirler (Arıncı ve Elhan, 2001).

Testisler, doğumdan önce yaşamın ilk iki ayında (embriyonal dönemde) karın içinde 3-5. lumbal vertebraların iki yanında, böbreklerin altında ve karın arka duvarına asılı durumdadırlar. Gelişme evrelerinde (dördüncü aydan itibaren) aşağıya

ağırlığı yalnızca 10-14 gr'dır. Facies medialis ve facies lateralis olmak üzere iki yüzü; margo anterior ve margo posterior olmak üzere iki kenarı; extremitas superior ve extremitas inferior olmak üzere iki ucu vardır. Scrotum içinde hareketli ve sarkık olarak dururlar. Sol

doğru inerler. Yedinci ayda kasık kanalı hizasında bulunurlar. Doğum döneminde (son iki ay içinde) yer değiştirmeleri hızlanır, kanaldan geçerler ve skrotuma inerler (descensus testis). Karın boşluğundan skrotuma geçme işlemleri gubernaculum testis adı verilen fetal döneme ait fibröz bir yapının öncülüğünde başlatılır. Peritonun parmak şeklindeki küçük bir çıkıntısını oluşturan processus vaginalis, gubernaculum testisi izleyerek karın ön duvarından kese içine kadar ulaşır. Tunica vaginalis testis, processus vaginalis'in kalıntısıdır (Snell, 2004).

Tunica vaginalisin visseral yaprağının iç tarafında tunica albuginea denilen sağlam bir zar testisleri kuşatır. Elastikiyeti ve genişleme özelliği yoktur. Testisin arka yüzünden girerek önce vertikal bir bölme oluşturur, buna mediastinum testis denilir. Mediastinum testisten başlayan septula testis isimli uzantılar dış kenarlara doğru uzanarak her bir testisi yaklaşık 250-300 kadar lobüle (lobulus testis) ayırır. Her bir lobülde testisin parankim dokusunu oluşturan 1-4 adet kanalcık (tubuli seminiferi concorti) bulunur. Testisin temel parankim yapısını oluşturan tubulus seminiferus (seminifer tübül) denilen küçük borucuklar şeklindeki bezler, spermatozoonların üretildiği yerlerdir. Seminifer tübüllerin lümen membranının zemininde yer alan Sertoli hücreleri (sustentacular hücre) spermiumların beslenmelerini sağlayan, fagositoz yapan ve inhibin denilen hormonu salgılayan hücrelerdir. Ayrıca Leydig hücreleri adını alan seminifer tübüllerin arasındaki bağ dokuda yer alan bu hücreler, erkeklik hormonu olan testosteron ile birlikte östrojen gibi etki gösteren östradiol hormonunu da sentezlerler. Bu hücrelerin çalışması hipofiz tarafından denetlenir. Bu hücrelerin çalışması ile pubertal dönemdeki erkeğe ait cinsiyet belirtileri ortaya çıkar. Bunlar; yüz, koltuk altı ve pubis kıllarının gelişmesi, gırtlak ve paranasal sinüslerin genişlemesi, kasların ve kemiklerin irileşmesidir (Moore ve Dalley, 1995; Özden,2003).

Spermatidlerin gelişmesi (spermatogenesis) ve spermatidlerin spermatozoaya olgunlaşması (spermiogenesis) işlemleri iki aylık bir süreçte ve tubuli seminiferi concortiler içinde gerçekleşir. Tubuli seminiferi concortilerin birleşmesi ile sayısı 25 kadar olan tubuli seminiferi rectiler başlar. Bunlar mediastinum testiste bir araya gelerek rete testisi oluştururlar. Rete testise ulaşan spermatozoonlar,

buradan çıkan 15-20 adet ductuli efferentes testis ile ductus epididymise ulaştırılır (Drake ve ark., 2011; April, 1998).

Testisleri besleyen damar, karın içinde aorta abdominalisten ayrılan aorta testicularistir. Böbreklerin alt tarafından başlayarak m. psoas majorün ön yüzünde seyrederek aşağıya doğru iner, anulus inguinalis profundusdan geçerek funiculus spermaticus içindeki yerini alır ve torba içine kadar uzanır. Mesorchiumdan testise girer. Venöz dönüşü sağlayan damarlar vena testicularislerdir. Sağda vena cava inferiora; solda vena renalis dökülürler. Damarın başlangıcı funiculus spermaticus içindeki venöz ağdır (plexus pampiniformis). Bu venöz ağ ters yönde çalışan ısı düzenleyici bir sistemdir. Testis ısısının vücut ısısından daha düşük olmasını ayarlar. Testisin lenfatik akımı vena testicularisi izleyerek doğrudan doğruya para-aortik lenf damarlarına ulaşır. Testisin sinirleri köken olarak 10.-11. medulla spinalis segmentlerinden gelirler (Odar, 1986; Dere, 1999).

Epididymis, testisin üst-arka kenarına yaslanmış yarımay şeklindeki kıvrımlı 5-6 cm uzunluğunda tek bir kanaldır. Aslında 5-7 metrelik sıkı sarmal oluşturmuş kanal yumağıdır. Epididymisi oluşturan bu kanala ductus epididymis denilir. Anatomik olarak üç bölüme ayrılır: caput, corpus ve cauda epididymis (baş, gövde ve kuyruk bölümleri). Testisten gelen ductuli efferentes testisler mesonefrik kanalın bir bölümünü oluşturan caput epididymise açılırlar. Kuyruk bölümüne doğru kıvrımlar azalır ve kanal giderek kalınlaşır. Caput epididymisin ön ucundan aşağıya doğru sarkan küçük oluşum wolf kanalının bir artığı olan appendix epididymisdir. Testiste üretilen spermiumlar için bir depo yeri görevindedir. Spermiumlar testiste üretildikleri zaman hareket yetenekleri yoktur, yani ovumu dölleyemezler. Hareket etme yeteneğini epididymiste kazanırlar. Prostat salgısının eklenmesiyle hareketlilik son şeklini alır. Spermiumların ovumu dölleyebilecek şekilde hareket yeteneği kazanmalarına kapasitasyon adı verilir (Gövsä Gökmen, 2003; Tosun, 1998; Moore ve Dalley, 1995).

Ductus deferens, ductus epididymisten sonra gelen ve yalnızca iletim işlevi olan bölümdür. 40-50 cm uzunluktadır. Musküler duvar yapısı nedeniyle kordon

benzeri bir yapısı vardır. Geçiş yaptığı bölüme göre dört parçaya ayrılır. Birinci parçası, epididymisin arkasında kalır. İkinci parçası, funiculus spermaticus denilen kordon içinde yer alır. Üçüncü parça, kasık kanalı içinden geçen bölümüdür. Dördüncü parçası ise kasık kanalının iç tarafında kalan ve vesicula seminalise kadar süren son bölümüdür. Pelvis majorde fascia transversalis içinde; pelvis minor'de ise fascia endopelvica içinde yer alır. Ductus deferensin genişlemiş olan son bölümü ampulla ductus deferentis adını alır. Burası prostat bezinin taban kısmı yakınında bulunur ve ejakulasyon öncesinde spermin depolandığı bir bölgedir. Ampulla ductus deferentisin daralan ucu vesicula seminalisin iç tarafında onun boşaltıcı kanalı ile birleşerek ductus ejaculatoriusu oluşturur. Yapısı, üç tabakalı kas dokusu içerir. Kanalin lümeni oldukça dardır. Eski ve yanlış bir isimlendirme ile damara benzetilerek vasa deferens adı da verilmiştir. Penis kökünün iki tarafında yüzeyseldir ve deri altındadır. Elle muayene edilebilir. Ductus ejaculatorius, ductus deferens ile ductus excretoriusun birleşmesi sonucu oluşan 2 cm uzunluğunda dar (0,5 mm) ve ince duvarlı bir kanaldır. Prostat bezinin parankim dokusu içinden geçerek colliculus seminalislerde pars prostatica urethraya açılır. Urethranın bundan sonraki bölümü idrar ve semen nakli için kullanılacak şekilde çift fonksiyonludur. Parasempatik etki sekresyona neden olur. Ductus deferens boyunca yavaş peristaltik dalgalar oluşur. Spermatozoalar epididymisten depolanmak üzere ampullaya ulaştırılır. Sempatik etki ise kanalın düz kaslarında kuvvetli kasılmalara böylece ejakulasyona yol açar. Funiculus spermaticus, testisin damarlarını, sinirlerini ve ductus deferensini içeren, canalis inguinalis ile testis arasında uzanan kordondur. Sağ ve solda birer tanedir. Testisleri skrotum içinde asılı tutar (Snell, 2004; Kuran, 1983).

Urethra 18-20 cm uzunluğunda olup erkekte erkek üreme sisteminin son kısmıdır. Mesaneden prostat bezini geçip penis içine uzanır ve intramuralis (preprostatik), prostatik, membranöz ve spongios olmak üzere 4 bölümden meydana gelir. Mesanedeki ostium urethra internumdan başlar ve penis ucundaki ostium urethra externumda sonlanır. Urethrayı kayganlaştıran gl. Bulbourethralis, membranöz parçasının yan taraflarına yerleşmiştir (Karateke, 2013).

Genital eklenti bezleri, ürettikleri salgıları boşaltma kanalları aracılığı ile genital yollara akıtan bezlerdir. Bu bezlerin salgıları spermiumların beslenmeleri ve

hareket olanaklarının artırılması yanında, ejakulatin sulandırılması ve vaginanın asiditesinin nötralizasyonunda rol oynar (Drake ve ark., 2011; Yıldırım, 2012).

Vesicula seminalis; kıvrımlı, tek bir kanalı olan bir bezdir. İdrar kesesinin arka yüzü ile rektumun ön yüzü arasında, sağ ve solda birer tane olan ve 4-5 cm uzunluğundaki küçük bir bezdir. Kıvrımları açılırsa 10-15 cm uzunluğa ulaşır. Alt ucu, salgısını akıttığı düz ve dar bir kanal şeklindedir ve ductus excretorius adını alır. Bir depo yeri değildir. Meninin dışarı atılması sırasında kasılmalar yapar. Salgısı, früktoz ve kolin içermesi nedeniyle sperm hücrelerinin hareketliliğini artırır, yaşamsal enerjilerini sağlar. Meninin yarısından fazlasını bu bezin salgısı oluşturur. Spermatozoaların hareketli olmaları için gerekli enerjiyi üretmek için karbonhidrata ihtiyaçları vardır. Vücutta früktoz üreten tek yer seminal bezlerdir. Früktoz yokluğunda spermeler ovuma ulaşarak onu dölleyemezler ve fertilizasyon gerçekleşemez (Sancak ve Cumhuriyet, 2008; April, 1998).

Prostat bezi, mesanenin yanında ve ürogenital diyafragma oturan bir apeksi bulunan ve üretranın proksimal parçasını çevreleyen ters koni biçiminde fibromuscular ve glandüler bir organdır. Fibröz bağ dokusu ve düz kastan zengin ince fakat sıkı bir kapsülle sarıdır. Prostat bezinin üst, alt, ön, arka ve inferolateral bölümleri vardır. Ancak yapısında bulunan lobüller birbirinden kesin olarak ayrılamaz. En önemli bölüm lobus medius dediğimiz ductus ejaculatorius ile proksimal üretra arasındaki bölümdür. Prostat bezinin salgısı sitrik asit ve asit fosfataz içeren süt benzeri bir yapıdadır. Bu salgı alkali nitelikte olup vaginanın asiditesini nötralize etmesine yardımcı olmaktadır. Prostat bezini a. vesicalis inferior ve a. rectalis media besler. Plexus venosus prostaticus çok sayıda veni toplayıp v. iliaca internaya drene olur. İnnervasyonunu plexus hypogastricus inferior sağlar (Snell, 2004; Moore ve Dalley, 1995; Karateke,2013).

Glandula bulbourethralis; 1cm çapında, bir çift bezdir. Prostatın aşağısında, membranöz üretranın iki yanında, ürogenital diyafragma içinde yer alır. Sempatik lifleri L1-2; parasempatikleri S2-4 segmentlerinden gelir. Akıttığı kanallarına ductus gl. Bulbourethralis denilir, 2-3 cm uzunluğundadır. Üretranın pars spongiosasının ilk

bölümüne açılırlar. Koyu, mukoid ve alkali bir salgısı vardır. Ejakulasyondan önce salgılanır ve üretra mukozasındaki idrar artıklarının nötralizasyonunu sağlar (Sancak ve Cumhuriyet,2008; Dere, 1999).

Penis içinde yer alan üretra gerektiğinde ejakulatın, gerektiğinde de mesanede biriken idrarın atıldığı ortak yoldur. Corpus penis ve radix penis olmak üzere 2 bölümü vardır. Corpus penis, ereksiyonda kanla dolarak genişleme özelliğine sahip üç erektil oluşumun bir araya gelmesiyle şekillenir. Bunlar sağ ve sol corpus cavernosum penisler ile bunlar arasındaki olukta yer alan corpus spongiosum penisidir. Corpus penisin uç kısmında corpus spongiosum penis genişleyerek corpora cavernosa, penisi örten glans penisi oluşturur. Dışardan görülmeyen penisin tutunup sabitliğini sağlayan bölümüne radix penis denir. Penis, a. pudenda interna ve a. pudenda internadan kaynak alan arterlerle kanlanır. Özellikle a. pudenda internadan gelen a. dorsalis penis, a. profunda penis, a. bulbi penis ve a. ürethralis önemlidir. Venleri ise vv. profunda penis, vv. dorsales superficiales penis ve v. dorsalis profunda penistir. İnervasyonu ise n. pudendus yolu ile olur (Drake ve ark., 2011; Snell, 2004; Gövsa Gökmen, 2003).

Scrotum; iki uyluk arasında symphysis pubica'dan aşağıya doğru sarkan içinde testis, epididymis ve funiculus spermaticus'un bir bölümünü içeren bir torbadır. Büyüklüğü ve şekli yaşa göre değişkendir. Yeni doğan döneminde sert ve pubise yakın konumda iken erişkinde daha yumuşak ve büyük; yaşlılarda gevşek ve sarkık bir hal alır. Doğumdan önceki dönemde testisler kasık kanalı içinde buraya taşındıkları için karın ön duvarını oluşturan tüm tabakalar (kaslar, fasyalar), scrotum'un yapısında çok ince lifler şeklinde yer alırlar. Deriye yapışık durumda bulunan tunica dartos tabakası fascia superficialisin yüzeysel ve derin yapraklarının kaynaşması ile oluşur ve içinde m. dartos denilen düz kas lifleri bulunur. Bu kas lifleri ısı regülasyonunda en önemli faktördür. Elastik liflerden zengin, yağ dokusundan yoksun olan bir tabakadır. Scrotumu dış yüzü üzerinde ikiye ayıran deri kabartısı raphe scroti adını alır. Sağ ve sol taraf liflerinin orta hatta kaynaşmasıyla oluşur. Bu yapı, scrotumun iç yüzünde yer alan ve organın iki bölüme ayrılmasını

sağlayan septum scrotinin oluşumuna da katılır. Scrotum derisi çok incedir ve melanin pigmenti fazlalığı nedeniyle kahverengidir. Üzerinde az sayıda kıl folikülü ile ter bezleri bulunur. Yağ dokusu içeriği düşüktür. Bu özelliği ısı regülasyonunda önemli bir rol oynar. Yağ bezlerinin salgısı özel bir kokuya sahiptir. Scrotum ısı normal vücut iç ısından 3-4° düşüktür (33,9°C). Bu farklılığın nedeni gamet hücrelerinin gelişmesi için uygun ortamın sağlanmasıdır. Dış ortam sıcak ise m. dartosun etkisiyle deri gevşer ve alanı genişletmek amacıyla düzleşir. Tersine dış ortam soğuk ise m. dartos kasılarak deriyi büzer. Scrotumu besleyen damarlar a. pudenda internadan, a. pudenda externadan, a. epigastrica inferiordan, a. cremasterica, a. testicularisten gelirler. Arterler ile aynı isimli venler tarafından drene edilirler. Lenf akımı yüzeysel kasık lenf düğümlerine doğrudur. Innervasyonu sağlayan sinir lifleri n. ilioinguinalisden, n. perinealesden, n. genitofemoralis ve n. pudendustan gelirler (Marieb ve ark., 2008; Drake ve ark., 2011; April, 1998).

2.2. Erkek Genital Sistem Histolojisi

2.2.1 Testislerin Histolojisi

Testisler hem endokrin, hem de ekzokrin fonksiyon yapan bir çift bezdir. Endokrin olarak testosteron hormonu üretir. Ekzokrin olarak ise erkek olgun gamet hücresi olan spermatozoon'u üretir (Ovalle ve Nahirney, 2009).

Normal spermatogenez için gerekli olan 34-35°C'yi sağlamak amacıyla testisler karın boşluğu dışında, vücut ısından 2-3°C daha düşük ısıda olan skrotum içerisinde yer almaktadırlar. Skrotum içerisinde asılı vaziyette bulunan testisler dıştan testiküler kapsül ile sarılıdır. Testiküler kapsül 3 tabakadan meydana gelir.

a) Tunika Vaginalis: En dışta bulunan ve düzleşmiş mezotelyal hücrelerden oluşan tek bir tabakadır. Kapalı seröz kesenin visseral tabakası peritondan köken alır. Testisin ön ve yan yüzeylerini çevreler. Ayrıca yüzeyde skrotum üzerinde uzanarak tunika vaginalisin paryetal tabakasını oluşturur. Tunika

vaginalisin visseral tabakası bir bazal lamina üzerine oturmuştur. Visseral ve pariyetal tabakalar arasındaki seröz boşluk testisin serbestçe hareketine izin verir.

b) Tunika Albuginea: En belirgin tabakadır ve bazal lamina ile tunika vaginalisten ayrılmıştır. Tunika albuginea düz kas hücreleri içeren yoğun fibroelastik bağ dokusu yapısındadır. Testisin epididimise komşu olduğu posterior yüzeyde bu düz kas hücreleri daha yoğun halde bulunurlar.

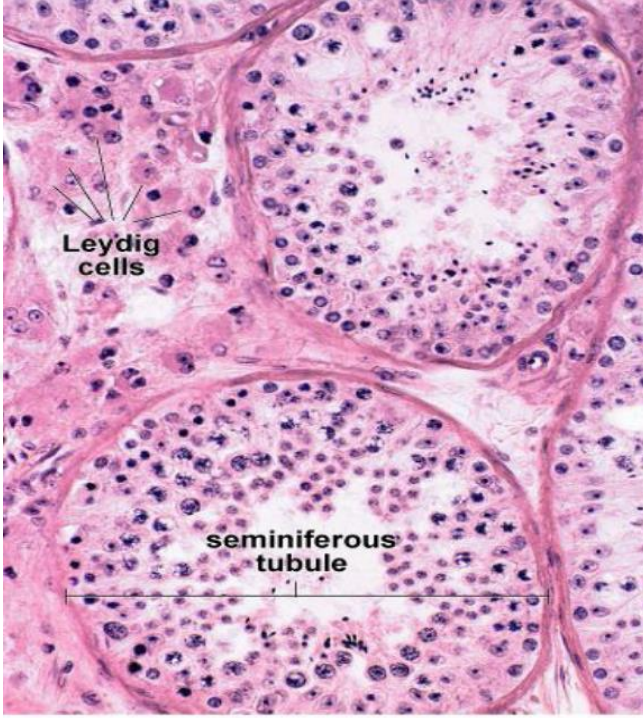
c) Tunika Vasküloza: Testiküler kapsülün en iç tabakası olan tunika vasküloza ince bir areolar bağ dokusu içerisine gömülmüş olan kan damarları ağlarından oluşmuştur (Erkoçak, 1982, Eşrefoğlu, 2009).

Tunika albuginea testisin posterior yüzeyinde kalınlaşır ve mediastinum testis olarak organ içerisine sokulur. Mediastinum testisten kapsüle doğru ince, fibröz uzantılar halinde testisin iç kısmını sayıları 250 kadar olan piramidal kompartmanlara böler. Bu bölmelere lobuli testis (testis lobülleri) adı verilir. Testis lobüllerinin apeksleri mediastinuma doğrudur. Her bir lobülde sayıları 1-4 arasında değişen oldukça kıvrıntılı seminifer tübüller içerir. Seminifer tübüllerin mediastinum testiste yer alan düz kısımlarına tubulus recti (düz tübüller) denir. Tubulus recti mediastinum testiste rete testis denilen anastomoz gösteren kanallar sistemi ile devam eder. Stroma içerisinde damarlar, sinirler ve başlıca interstisyel hücreler (Leydig hücreleri) olmak üzere pek çok tip hücreler bulunur. Leydig hücreleri büyük olup çoğunlukla gruplar halinde düzenlenmişlerdir. Endokrin fonksiyonlarından dolayı oldukça önemli hücrelerdir (Junquera ve Carneiro, 2006).

Seminiferöz tüplerin duvarında, bazal membran üzerine oturmuş iki tür hücre bulunur. Bunlar;

- a) Sertoli hücreleri (besleyici ve destekleyici hücreler)
- b) Spermatogenik hücreler (germ hücreleri) dir (Kierszenbaum, 2006).

Sertoli hücreleri sayıları az olup spermatogenik hücreler arasında düzenli aralıklarla yerleşmişlerdir. Uzun piramit biçimlidirler, tabanları bazal membran üzerine oturur, apeksleri ise tüp lümenine kadar uzanır. Hücre sınırları belirsizdir,

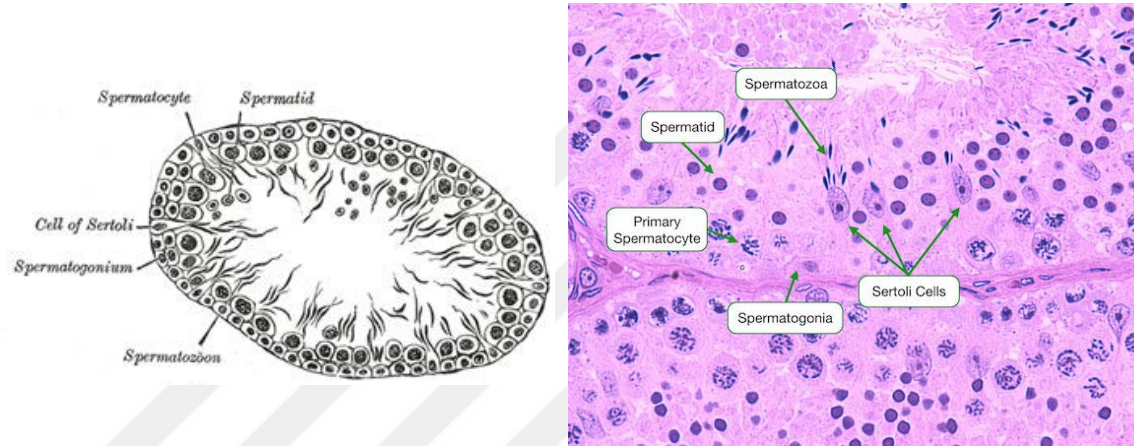


Resim 2. Testislerin Histolojik Yapısı (Gartner ve Hiatt, 2009).

çünkü bunların lateral uzantıları spermatogenik seri hücrelerini çevreler. Üçgen şeklinde olan nukleuslarının bir kısmı bazalde ve hücre uzun eksenine paralel konumdadır, ökromatiktir bu nedenle 2-3 adet nukleolus rahatlıkla seçilir. Apikal sitoplazma spermatid'lerin gömülmesine uygun girinti ve çıkıntılara sahiptir. Sitoplazmaları bol mitokondri, az sayıda granüllü ER, iyi gelişmiş golgi aygıtı, bol lizozom ve salgı granülleri içerir. Tüp duvarında bazal membran üzerine sadece sertoli hücreleri ve spermatogenik serinin ilk ferdi olan spermatogonium'lar oturur. Bitişik sertoli hücreleri birbirlerine spermatogonialar seviyesinde zonula okludenslerle bağlanmışlardır. Spermatogenez sırasında spermatogoniumlardan oluşan spermatogenik seriye ait hücreler sertoli hücrelerinin yan duvarları boyunca kayarak lümene doğru ilerlerler. Sertoli hücreleri arasında zonula okludenslerin bulunuşu intratübüler ve ekstratübüler aralıklar arasında makromoleküllerin geçişini önler. Böylece intratübüler aralıkta bulunan germ hücrelerinin proteinleri kana ulaşmaz ve bunlara karşı antikor yapılmaz. Peritübüler doku ve sertoli hücreleri etrafındaki zonula okludensler birlikte kan-testis bariyerini oluştururlar. Sertoli hücreleri arasında gap junction tipi birleşmeler de vardır. Bu yolla hücrelerin iyonik ve kimyasal alışverişleri sağlanır. Bu da seminifer epitelyum siklusunun koordinasyonunda önemlidir (Tekelioğlu, 2002; Kierszenbaum, 2006). Olgun testiste bölünme göstermeyen sertoli hücreleri ısı, radyasyon, toksik, enfeksiyon ve

beslenme yetersizliği gibi etkenlere karşı oldukça dayanıklıdır. Sertoli hücrelerinin başlıca görevleri şunlardır:

a) Gelişen spermatogenik seri hücrelerin beslenme ve korunmaları; bu hücreler sertoli hücrelerinin sitoplazmik dallanmaları ile beslenirler ve desteklenirler. Çünkü spermatozoid I ve II, spermatid ve spermatozoonlar kan testi bariyerinden dolayı kan desteğinden izole edilmişlerdir. Bunların beslenmesini Sertoli hücreleri ayarlar. Ayrıca bu hücreler farklılaşırken ortaya çıkan proteinler vücut için yabancı olduğundan bunlara karşı beklenen otoimmün reaksiyonların gelişmesini önler.



Resim 3. Sertoli hücrelerinin grafik ve fotografik görünümü

b)Fagositoz; spermiyogenezis sırasında ortaya çıkan artık cisimleri ortadan kaldırır.

c)Sekresyon; sertoli hücreleri sürekli olarak tübül içerisine genital kanallar yönünde akan ve sperm transportu için kullanılan bir sıvı salgırlar. Androjen bağlayıcı proteinler, testosteronu bağlayarak tüp içinde birikmesini sağlar, bu spermatozoonların olgunlaşması için gereklidir. Ayrıca FSH salgılanmasını baskılayan inhibin adlı bir polipeptid salgırlar.

d)Embriyonal dönemde; müller kanallarının gerilemesini sağlayan anti –müllerian hormon salgırlar (Kierszenbaum, 2006; Gartner ve Hiatt, 2009).

Spermatogenik hücreler (Germ hücreleri) seminifer tübülün bazal membranı ile lümeni arasına yerleşmiş 4-8 katlı hücre serileridir. Bu hücreler çoğalıp farklılaşarak (spermatogenez olayı) spermatozoonları oluştururlar. Spermatogenik seride şu hücreler bulunur:

a) Spermatogoniumlar: Bazal membran üzerine oturmuşlardır. Puberte başlayana kadar tüpün duvarında sadece bu hücreler vardır. Puberteden itibaren hormonal etki ile çoğalarak diğer tip hücrelere dönüşürler. Kendisinden gelişen hücrelere göre daha küçük olan spermatogonium'ların iki tipi vardır:

1. Tip A (stem cell); çekirdeği ovaldir. Mitozla çoğalınca yarısı tip A olarak kalır,
2. Tip B'ye diğer yarısı dönüşüm gösterir. Tip A'lardan daha büyüktür, çekirdekleri çok yuvarlaktır, koyu boyanır. Mitozla çoğalarak büyürler ve spermatozoidlere dönüşürler.

b) Spermatozoid I (primer spermatozoid): Küre veya oval biçimlidir. Duvardaki en büyük hücredir. Birinci mayotik bölünmenin profaz evresine girer ve bu durumlarını uzun süre muhafaza ederler, bu nedenle kesitlerde sıkça görülürler. 46 kromozom (diploid) taşırlar.

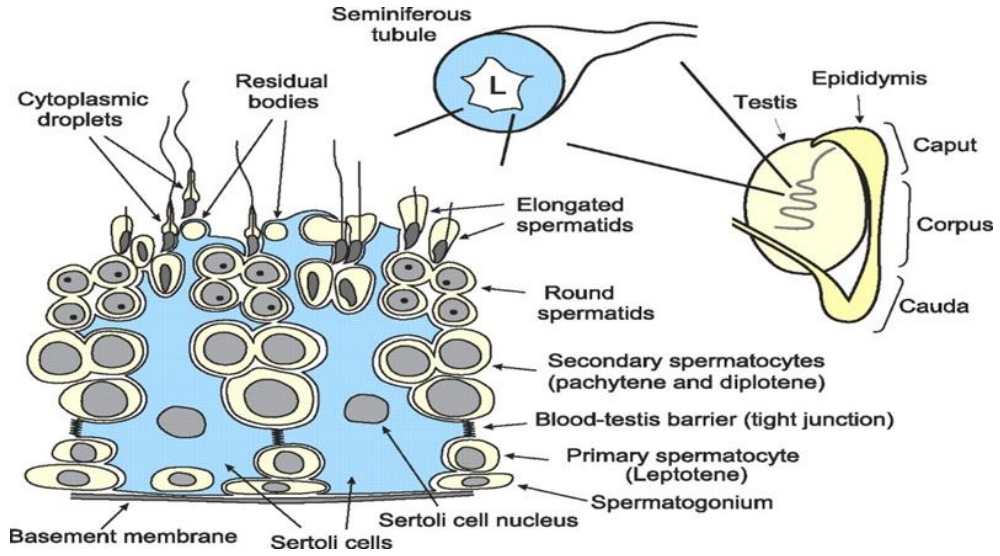
c) Spermatozoid II (Sekonder spermatozoid): Primer spermatozoidin mayotik bölünmesi sonucu oluşan, onun yarısı büyüklüğünde, 23 kromozomlu (haploid) hücrelerdir. Kısa süre sonra hemen ikinci mayotik bölünmeye uğradıklarından kesitlerde seyrek görünürler. Bunların bölünmesiyle spermatid'ler oluşur.

d) Spermatid: Spermatozoid II'nin yarısı büyüklüğünde, haploid kromozomlu, birbirleriyle sitoplazmik bağlantı yapan sinsityal hücre kümesi oluştururlar (Eşrefoğlu, 2009; Junquera ve Carneiro, 2006; Tosun,1998; Karateke, 2013).

2.2.2. Spermatogenez:

Spermatogoniumlardan spermatid oluşumuna kadar geçen evre spermatogenezis olarak adlandırılır. Spermatidlerin sertoli hücresi püsküllerine gömülerek farklılaşmaları olayına ise spermiyogenezis adı verilir. Yeni oluşmuş spermatid; merkezi konumlu yuvarlak bir nükleusa, iyi gelişmiş golgi aygıtına, çok sayıda mitokondriyonlara ve bir çift sentriole sahiptir. Spermiyogenezisle tüm bu yapılarda değişiklikler meydana gelir. Spermatidler sertoli hücrelerinin luminal yüzlerindeki sitoplazma girintilerine (püsküllerine) gömülerek hem ondan beslenirler hem de farklılaşmalarını tamamlarlar. Spermiyogenezis olayındaki farklılaşmalar şu sırayı takip eder:

1. Golgi aygıtından sentezlenen karbonhidratlardan zengin granüller (preakrozomal granüller) birbirleriyle birleşerek, etrafları membranla sarılı tek ve iri bir granül oluştururlar. Buna akrozomal granül (akrozomal vezikül) adı verilir. Akrozomal vezikül çekirdek dış zarına yapışır, onu bir kep gibi sarar ve akrozom adını alır. Akrozom birçok hidrolitik enzim içerir. Bu enzimler fertilizasyon sırasında korona radiata hücrelerinin birlerinden ayrılmasında ve zona pellusidanın yumuşatılmasında işler görür.
2. Çekirdeğin bir kutbunda akrozom şekillenirken diğer kutbunda, bir çift olan sentriol bölünerek iki çift olur (proksimal ve distal sentriol çiftleri). Proksimal sentriolden bir flagellum gelişir ve uzar. Uzaklıkça etrafında fibriler bir kılıf oluşur ve spermatozoonun kuyruk kısmını oluşturur. Bunun proksimal bölümü etrafına mitokondrionlar düzenli şekilde dizilerek orta parçayı şekillendirirler. Distal sentriol ise orta parçanın sonlarına doğru göç ederek, kuyruğun başlangıcında flagellumu bir halka gibi kuşatır (anulus).
3. Sitoplazmanın bir kısmı kuyruk yönünde kayarak orta parçayı kuşatır. Geri kalan kısmı ise dışarı atılır. Sertoli hücreleri tarafından fagosite edilip ortadan kaldırılır. Farklılaşma ilerledikçe sitoplazma fazlası atılmaya devam eder. Sitoplazma sadece çekirdek, orta parça ve kuyruğun pars prensipalisini saracak kadar kalmaktadır.
4. Çekirdek kromatini yoğunlaşır ve çekirdek yassı oval bir biçim alır ve spermatozoonun baş kısmını oluşturur. Spermatidler olgunlaşınca spermatozoon (spermium) adını alır ve tübülün lümenine serbest bırakılırlar. Bunlar morfolojik olarak olgun fakat fonksiyonel olarak olgunlaşmamışlardır, hareketsizdirler, dölleme yetenekleri yoktur. Olgunlaşmalarını kısmen epididymiste tamamlarlar. Olgunlaşmanın son adımı olan kapasitasyon ejakülasyondan sonra, dişi vücudunda fertilizasyondan az önce enzimatik değişiklikler sonunda tamamlanır. Kapasitasyon yaklaşık 7 saat sürer, morfolojik bir değişim değildir. Seminifer tüplerde böylece üretilen, salgılanan spermatozoonlar sertoli hücreleri ve rete testis hücreleri tarafından yapılan testiküler sıvı içinde dışarıya doğru taşınır.



Resim 4. Seminifer tübül içinde yer alan hücreler

Seminifer tübüllerin dışındaki myoid hücrelerin ve diğer kanalların duvarındaki düz kas yapısında bu taşınmada katkısı vardır. Olgun spermatozoonların baş-boyun, orta parça ve kuyruk gibi bölümleri vardır (Demir,1995; Erbenği, 1985; Beresford, 1977).

Testiste seminifer tüpler arasındaki interstisyum gevşek bağ dokusundan oluşur. Burada bol kan ve lenf kapillerleri, fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri, retiküler iplikler ve farklılaşmamış mezenşimal hücreler bulunur. Kapillerler pencere tiptedir. Puberteden sonra interstisyel hücreler Leydig hücrelerine dönüşür. Leydig hücreleri farklanarak erken fetal hayatta testosteron salgılamaya başlarlar. Testosteron embriyonik dönemde erkek fetüste gonad gelişimi için esastır. Pubertede ise sperm üretiminin başlaması, aksesuar bezlerin sekresyonu ve sekonder seks karakterlerinin gelişiminden sorumludur. Yetişkinde spermatogenezin, aksesuar bezlerin, genital kanalların ve sekonder seks karakterlerinin devamlılığı için gereklidir. Erkek fetüste erken dönemde farklılayan leydig hücreleri fetal hayatın 5. ayında inaktif konuma geçer. İnaktif leydig hücrelerini fibroblastlardan ayırmak zordur. İnaktif durumdaki leydig hücreleri pubertede salınan gonadotropinlerin etkisiyle tekrar aktifleşir ve androjen salgılamaya başlarlar (Eşrefoğlu, 2009; Ovalle ve Nahirney, 2009; Junqueira ve Carneiro, 2006).

2.2.3. Erkek Genital Sisteminin İletici kısımlarının Histolojisi:

2.2.3.1. Tubuli Recti;

Her lobuli testisin tepesinde seminifer túbüller düzleşerek túbüli rektilerle devam ederler. Geçiş bölgelerine yakın spermatogenik hücreler kademeli olarak azalır, nihayet ortadan kalkar, tüp duvarında sadece sertoli hücreleri kalır, nihayet o da tek katlı kübik epitele dönüşür. Tubuli rektiler çok kısıdırlar. Rete testis; mediastinum testis içinde bulunan, birbirleriyle anostomozlaşarak ağ yapmış kanallardır. Duvarları tek katlı kübik veya yassı epitellerle çevrilidir. (Tekelioğlu, 2002; Paker, 1993; Dağdeviren ve Biricik, 2007a).

2.2.3.2. Duktuli Efferentes;

Rete testisleri epididymise bağlayan 10-15 kadar 2 cm uzunluğunda, 50 mikron çapında spiral seyirli kanallardır. Duvarlarında silindirik ve kübik iki tip hücre bulunur. Çok nadiren lümene ulaşmayan bazal yuvarlak hücrelere de rastlanır. Bu nedenle epiteline yalancı çok katlı epitel de denebilir. Epididymise bağlantı yerinde sadece silindirik hücreleri içerir. Silindirik hücrelerin çoğu kinosilyalıdır, sillerin vuruş yönü epididymise doğrudur. Kübik hücrelerde silyalar azdır, mikrovilluslara sahiptirler, bu absorpsiyon özelliklerine işaret eder, bol lizozom içerirler. Lümendeki sıvıyı ve partikülleri absorbe ederler. Kanalın luminal yüzeyi epitel yüksekliklerinin farklılığından dolayı girintili çıkıntılıdır. Kanal dıştan ise gayet düzgün bir bazal membran ile sınırlanmıştır. Dıştaki bağ doku içinde düz kas lifleri kanalı sirküler şekilde sarmıştır. Bu kanalların içleri kesitlerde genellikle boş görünür (Junqueira ve Carneiro, 2006; Gartner ve Hiatt, 2009; Erkoçak, 1982).

2.2.3.3. Duktus Epididymis;

Duktuli efferentes'ler epididymis adlı organın baş (caput) kısmını oluştururlar. Bunların birleşmesiyle oluşan tek bir kanal olan duktus epididymis ise yaklaşık 5-6 metre uzunluğundadır ve kısa bir mesafe içerisinde kendi üzerinde birçok kıvrım yaparak parmak kalınlığındaki epididymisin korpus ve caudasını şekillendirir. Çok

kıvrımlı olduğundan enine kesitlerde çok sayıda kesitine rastlanır. Duktuli efferenteslerden ayırmada en önemli kriter hem iç hem de dış yüzünün oldukça düzgün oluşudur. Epiteli yalancı çok katlı prizmatiktir. Bazal membran üzerine oturmuş olan konik veya yuvarlak hücreler lümene erişemez, prizmatik hücreler ise lümene ulaşır. Silindirik hücrelerin hepsi aynı boydadır, hareketsiz silyaları vardır. Bunlar silyadan çok mikrovillus özelliklerine sahiptir, testiküler sıvının %99'unu absorbe ederler. Bu hücreler aynı zamanda spermatozoonların olgunlaşmalarını sağlayan, diğer taraftan kapasitasyonu inhibe eden bir madde olan gliserofosforil-kolin salgısı da üreterek lümene verirler. Bazal membran düzgün sınırlıdır. Dışındaki lamina propriya gevşek bağ dokusudur, longitudinal düz kas lifleri içerir. Bol kan ve lenf damarlarına sahiptir. Epididymis spermatozoonların depo edildiği ve olgunlaştığı yerdir (Ovalle ve Nahirney, 2009; Tekelioğlu, 2002; Williams ve ark., 1989).

2.2.3.4. Duktus Deferens;

Duktus epididymis kuyruk kısmından sonra duktus deferens ile devam eder. Testisin arka kenarı boyunca aşağıya inen duktus deferens, kanalis inguinalisi geçerek pelvisin yan duvarları boyunca üretraya doğru ilerler. Üretranın prostatik kısmında sonlanır, prostata girmeden önce ampulla duktus deferens adı verilen genişlemeyi yapar. Ampulla daralarak ince duktus ejakulatoriusu oluşturur. Sağlı sollu olan iki duktus ejakulatorius prostat içinde seyrederek sonra üretraya açılırlar. Tam gergin duruma getirilmiş duktus deferensler yaklaşık 50 cm uzunluktadır. Duvarı kalın, lümeni dar muskuler tübüler bir yapıdadır. Duvarı üç tabakadan ibarettir:

- Tunika mukoza: Mukoza longitudinal kıvrımlar yaptığından lümeni yıldız şeklindedir.
 - Lamina epitelyalis yalancı çok katlı silindirikdir, bazı hücreler stereosilya içerir.
 - Lamina propriya elastik lifler ve kan damarlarından zengin bağ dokusudur.

- Tunika muskularis: En kalın tabakadır, iç ve dışta longitudinal ortada sirküler seyirli düz kaslardan yapılmıştır.

- Tunika adventisya: Bol kan damarı, sinir içeren fibroelastik bağ dokusudur.

Ampulla duktus deferensin lümeni daha geniş, epiteli daha kalın, mukozası daha fazla kıvrımlıdır. Epiteli kübik/silindirik, salgılayıcı tiptedir. Duktus ejakulatorius yaklaşık 2 cm uzunluktadır, mukozası çok incedir, epiteli tek katlı veya yalancı çok katlı silindiriktir. Üretraya yakın bölümü çok katlı değişken epiteldir (Eşrefoğlu, 2009; Paker, 1993; Carlos ve ark., 1993).

2.2.3.5. Üretra;

Prostatik üretra, membranöz üretra ve kavernöz üretra olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Prostatik üretrada epitel, çok katlı değişici iken üretranın diğer kısımlarında çok katlı prizmatik veya yalancı çok katlı prizmatiktir. Yapısında intraepitelyal bezler bulunur ve bu bezlerden kanal içine mukus salgılanır. Üretra duvarı kalın bir düz kas tabakasından oluşmuş olup membranı müköz yapıdadır. Kas tabakası, özellikle prostatik ve membranöz kısımda bulunur. İçte uzunlamasına, dışta dairesel kas tabakası bulunur. Lamina propria ise gevşek elastik fibrillerden oluşur. Kavernöz üretrada düz kas tabakası bulunmaz (Williams ve ark., 1989; Karaöz, 2002; Dağdeviren ve Biricik, 2007a).

2.2.3.6. Vesikula Seminalis;

Mesanein arkasında yer alan, oldukça kıvrıntılı seyreden, yaklaşık uzunlukları 15 cm'ye ulaşan bir çift tübüler bezdir. Kanalları duktus deferensin ampullası ile birleşerek duktus ejakulatoryusu oluşturur. Vesikula seminalis ductus deferensin dışa doğru bir evaginasyonu sonunda geliştiğinden yapısı ona çok benzer. Duvarı tunika mukoza, tunika muskularis ve tunika adventisyadan ibarettir. Tunika mukozası lümene doğru uzayan birçok kıvrım ve dallanmalar yapar, kesitte bunlar bal peteği görünümü verir. Lamina epitelyalis yalancı çok katlıdır. Lümene ulaşamayan bazal hücreler ve lümene ulaşan kübik veya silindirik hücreler vardır. Lümene ulaşan hücrelerin sınırları çok belirgin olup sitoplazmalarında salgı

granülleri ve sarı bir pigment bulunur. Pigment görülmesi puberte ile başlar ve yaşa paralel olarak artar. Bazal hücreler organelce fakirdir. Yüzeysel hücreler ise bol mitokondri, golgi aygıtı, granüler ER, salgı granülleri ve mikrovilluslar içerir. Vesikula seminalisin salgısı; sarı renkte, yapışkan, hafif alkali, C vitamini ve fruktozdan zengin, koagülasyon enzimi ve prostoglandinlerden zengin bir sıvıdır. C vitamini ve fruktoz spermatozoonların beslenmesi, prostoglandinler ise fertilizasyon için gereklidir. Epitelyal salgı faaliyetleri testosteron hormonu kontrolü altındadır. Lamina propriya; elastik liflerden ve damardan zengin gevşek bağ dokudur, az sayıda düz kas lifleri içerir. Tunika muskularis; duktus deferense göre daha incedir. İçte sirküler dışta longitudinal iki tabakalıdır. Ejakülasyon sırasında kasılması sonucu lümendeki salgı boşalır. Tunika adventisyası elastik iplikli ince bir bağ dokusudur (Eşrefoğlu, 2009; Ovalle ve Nahirney, 2009; Tekelioğlu, 2002).

2.2.3.7. Prostat;

Pelviste mesanenin altında yer alarak üretranın ilk parçasını sarar. Sayıları 15 ila 30 arasında değişen boşaltıcı duktuslar aracılığı ile prostatik üretraya drene olan 30-50 kadar bileşik tübüloalveolar bezlerin bir araya gelmesi ile oluşur. Bezler 3 konsantrik tabaka şeklinde düzenlenmiştir; Mukozal, submukozal ve periferik bezler. Mukozal bezler direkt üretraya drene olurken submukozal ve periferik bezler prostatik sinuslara drene olurlar. Yetişkin prostat parankiması anatomik ve klinik açıdan 4 kısımdan oluşur:

1. Santral (merkezi) zon: Ejakulator duktusu sarar, bez dokusunun %25'ini içerir. Prostatın karsinom ve inflamasyona dirençli bölgesidir. Son çalışmalarda, bu zonun embriyolojik açıdan gelişen prostata mezonefrik duktusun inklüzyonuyla meydana geldiği ileri sürülmüştür.

2. Periferik zon: Prostat bez dokusunun %70'ini içerir. Merkezi zonu sarar ve bezin posterior ve lateralini işgal eder. Prostatik karsinomların ve inflamasyonların çoğu bu zonda gelişir.

3. Transisyonel zon: Prostatik üretrayı sarar, prostatik bez dokusunun %5'ini ve mukozal bezleri içerir. Yaşlılıkta bu bölgedeki parankim hücreleri hiperplaziye uğrar

ve epitel hücrelerinde nodular kitleler oluşur. Dolayısıyla gelişen bu nodüller prostatik üretraya baskı yaparak ürinasyonu zorlaştırır. Bu durum benign prostatik hiperplazisi (BPH) olarak bilinir.

4. Periüretral zon: Mukozal ve submukozal bezleri içerir. BPH'nin ileri aşamasında bu zonda patolojik büyüme izlenir. Bu büyüme üretral basınca neden olur ve mesaneden idrar sızması gerçekleşir. Bütün bez bir miktar düz kas lifleri içeren fibroelastik bir kapsül ile sarılıdır. Kapsül içinde yaygın bir ven ağı bulunur. Bezin bileşenleri fazla miktardaki dens stroma içerisine gömülüdür. Stroma periferde kapsül ile devam eder. Fibroelastik stroma içerisinde ayrıca pek çok miktarda düz kas lifleri de bulunur. Bu kas lifleri ejakülasyon sırasında kasılarak prostat salgısının boşalmasını sağlarlar. Salgı alveolleri ve tübülleri oldukça düzensiz olup, büyüklük ve şekil bakımından da oldukça farklılık gösterir. Alveoller geniş bir lümene sahiptir. Sitoplazmada çok miktarda salgı granülleri lizozomlar ve lipid damlacıkları görülür. Duktuslar da düzensiz lümene sahiptir ve daha küçük salgı tübüllerini andırırlar. Seminal veziküller gibi prostat bezinin gelişimi ve fonksiyonel aktivitesi de testosterona bağlıdır. Prostat salgısı ince kıvamlı sütümsü bir sıvı olup hafifçe asidiktir. Özellikle fibrinolizin olmak üzere proteolitik enzimlerden zengindir. Fibrinolizin semenin pıhtılaşmasına engel olur. Fazla miktarda prostatik asit fosfataz (PAF) içerir. Prostatik kansinomlarda sıklıkla bu enzim salınımında artma olur ve enzimin kandaki konsantrasyonu artar. Boyanmış kesitlerde salgı asidofil, granüler yığını şeklinde izlenir. Ayrıca sitrik asit ve prostat spesifik antijen (PSA) de salgırlar. Prostat kanseri durumunda serum PSA konsantrasyonu artar. Salgı içerisinde sıklıkla sferik veya ovoid şekilli sert prostatik cisimcikler görülür. Yoğunlaşmış salgılar olan bu cisimcikler kalsifiye olabilirler ve prostat taşları (corpora amylacea) olarak bilinirler (Junqueira ve Carneira, 2006; Eşrefoğlu, 2009; Karaöz, 2002).

2.2.3.8. Bulboüretral Bezler;

Her biri bir bezelye büyüklüğünde olan bir çift organ olup, membranöz üretranın arkasında, bağ dokusu içerisinde yerleşim gösterir. Her biri bileşik tübüloalveolar bir bezdir ve uzun duktusları penil üretranın proksimal kısmına drene olur. Bulboüretral bezler ince bir bağ dokusu kapsülü ile sarılmıştır, bunun dışında

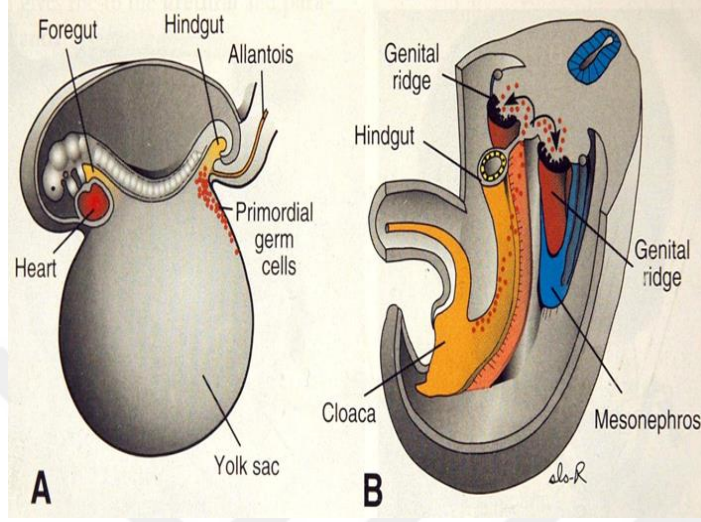
çizgili kas lifleri yer alır. Septumlar bez içerisine sokularak organı lobüllere böler. Bağ dokusundan oluşan septumların yapısında pek çok miktarda elastik lifler, çizgili kas lifleri ve düz kas lifleri bulunur. Bezlerin son salgılayıcı kısımları alveolar, sakkular ya da tübüler olabilir. Epitelde kübik veya prizmatik olmak üzere farklılık gösterir. Çekirdekler bazalde yerleşmiştir. Salgı duktusları üretradakine benzer şekilde psödostratifiye epitel ile döşelidir ve epitelde yamalar şeklinde müköz hücreler bulunabilir. Bezler sirküler düzenlenmiş düz kas liflerinden oluşan bir tabaka ile sarılmıştır, bu tabaka bütünlük göstermez. Salgı berrak, yapışkan ve müközdür. Galaktoz, galaktozamin ve siyalik asitten zengindir (Carlos ve ark., 1993; Parker, 1993; Erkoçak,1982).

2.2.3.9. Penis;

Üriner sistemin ve erkek genital sistemin son parçası olup idrarın ve semenin vücut dışına atılmasını sağlayan organdır. En dıştan deri ile sarılmıştır. Penis derisi oldukça incedir, altında damar ve sinirden zengin gevşek bir bağ dokusu bulunur. Deri glans penis üzerinde geriye çekilebilen bir kıvrım (prepisyum, sünnet derisi) yapar. Penis derisi küçük ter bezleri, seyrek yağ bezleri ve kıl follikülleri içerir. Distal bölüm derisi kıl follikülü içermez. Deri ve alttaki gevşek bağ dokusunun altında 1 mm kalınlığında, kollajen-elastik ve düz kas liflerinden yapılmış tunika albuginea tabakası vardır. Tunika albuginea da lifler; içte sirküler, dışta longitudinal seyreden iki tabaka oluşturmuştur. Tunika albuginea penisin esas gövdesini yapan üç adet erektil dokuya sıkıca yapışmıştır. Bu erektil dokular dorsalde iki tane corpus cavernosum penis ile ventralde bir tane corpus cavernosum urethra (corpus spongiosum) dır. Korpus kavernozum uretrayı saran tunika albuginea daha incedir. Korpus kavernozum uretranın ortasından üretra geçer. Korpus kavernozum uretra önde şişkinleşerek glans penis'i yapar. Tunika albuginea glans penis üzerinde devam etmez. Korpus kavernozum penisleri birbirinden ayıran septum pektiniformis adlı bağ doku septası proksimalde daha belirgindir, distale doğru inildikçe azalır. Korpus kavernozum peniste erektil doku; içi kesintisiz endotellerle döşeli düzensiz boşluklardan ibarettir (Erbengi,1985; Ovalle ve Nahirney, 2009; Gartner ve Hiatt, 2009).

2.3. Erkek Genital Sistem Embriyolojisi

2.3.1. İndifferent Dönemde Testislerin Gelişimi:



Resim 5. Primordial germ hücrelerinin genital kabartıya göçü (Sadler, 2005).

Embriyonun cinsiyeti döllenme yolu ile belirlenmesine rağmen 7. haftadan önce her iki cinstede genital sistem morfolojik olarak benzerdir. Genital sistemin bu başlangıç periyoduna farklılaşmamış dönem denir (Sadler, 2005).

Üreme sisteminin gelişiminde ilk dönem olan indifferent dönemde gerek erkek ve gerekse dişi üreme sisteminin embriyolojik gelişim özellikleri tamamen aynıdır. Nitekim embriyonun geliştiği ilk 6 haftayı içine alan bu dönemde daha embriyonun cinsiyeti morfolojik olarak henüz belirlenmemiş durumdadır. Embriyonun incelendiğinde gerek erkek ve gerekse dişi genital sistemin iletici yollarını oluşturacak her iki kanal olan Mezonefrik ve Paramezonefrik kanallar embriyoda bu dönemde bir arada bulunurlar. Embriyo kural olarak öncelikle dişi geliştirmek üzere programlanmıştır. Bu nedenle ilerleyen dönemde paramezonefrik kanalların gelişim yönü cinsiyet hakkında belirleyici rol oynamaya başlar (Petorak, 1986).

Gonadlar 3 farklı yapıdan oluşmaktadır. Bunlar:

1. Posteriyör abdominal duvarın mezodermal epiteli,
2. Altındaki mezenşim (embriyonik bağ dokusu),
3. Primordial germ hücreleri.

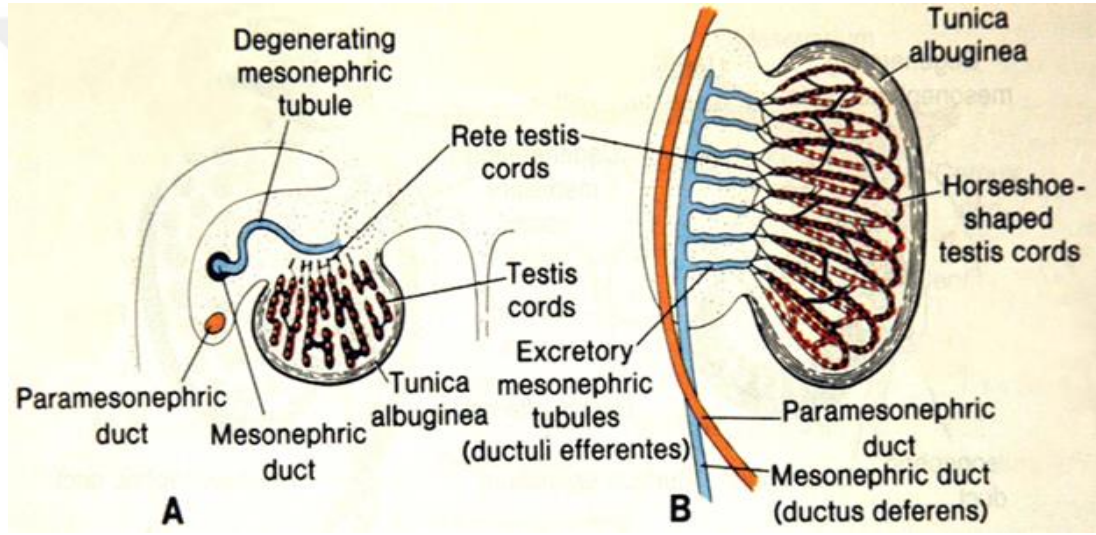
Epiblast kökenli primordiyal germ hücreleri 3. haftada vitellus kesesine göç eder. 4. haftanın başında vitellus kesesinin endoderminde ilk kez primordiyal germ hücreleri gözlenir. 5. haftanın sonuna gelindiğinde embriyonun katlanmasıyla birlikte vitellus kesesindeki primordiyal germ hücreleri ameboid hareketlerle arka barsağın dorsal mezenteriy boyunca farklılaşmamış gonadlara göç ederler. 5. haftada mezonefrozun medialinde ara mezoderm kökenli ilkel gonadlar yer alır. İlkel gonadlara primordiyal germ hücreleri göç ederler. Bu göçle birlikte hem epitel hücrelerinde (intraembriyonik sölom) hem de ilkel gonadlardaki mezenşimde mitotik aktivite başlar. Epitel hücreleri önce parmak şeklini alır. Bu parmak şeklindeki yapılar mezenşim içine doğru girerek kısa süre sonra farklılaşmamış gonadları oluşturur. 6. haftada primordiyal germ hücreleri sölom epitelinin invaginasyonu ile oluşan parmak şeklindeki ilkel gonad kordonlarına ulaşırlar. İlkel gonad kordonları erkeklerde testis kordonlarını (medüller kordonları) oluşturur ve sertoli hücrelerine gelişir (Moore ve Persaud, 2002; Dağdeviren ve Biricik, 2007b).

2.3.2. Testis Belirleyici Faktör (TDF)

Testis farklılaşmasını sağlar. Bu düzenleyici unsurun etkisi altında, birincil cinsiyet kordonları seminifer tübüllere farklılaşır. Y kromozomunun olmaması, over gelişimiyle neticelenir. Y kromozomu varlığında Sry geni tarafından uyarılan TDF gonadal kabartının testis yönünde farklılaşmasını sağlar ve intraembriyonik sölom kökenli ilkel cinsiyet kordonları kalınlaşır ve testis veya medulla kordonları meydana gelir. Medulla kordonları yüzey epiteliyle bağlantılıdır. Medulla kordonları ilkel gonadların medullasına doğru ilerler. Medulla kordonlarından sertoli hücreleri gelişir. Ara mezodermin mezenşim hücrelerinden ise leydig hücreleri, kan damarları ve bağ dokusu gelişir. Medulla kordonlarının içi puberteye kadar testesterondan zengin sıvıyla doludur. Pubertede medullar kordonlardaki sıvı drene olur ve lümen kazanırlar. Bu şekilde medullar kordonlar seminifer tübül adını alırlar ve erkek boşaltım kanallarına açılırlar. İntrauterin yaşamın 12. haftasında kalın ve fibröz bir kapsül olan tunika albuginea gelişir. Bu şekilde medulla kordonları yüzey epiteli ile bağlantısını keser.

2.3.3. İleri Haftalarda Testislerin Gelişimi:

Ultrasonografik olarak 12. haftada kalın tunika albugineanın oluşması testislerin geliştiğini gösteren önemli bir kanıttır. Testisin hilus bölgesine yakın kalın olan testis kordonları inceliyor parçalanarak rete testisleri oluştururlar. 16. haftaya gelindiğinde geriye kalan testis kordonları birleşerek at nalı şeklindeki tubuli rektleri yaparlar. Testisin gelişimini tamamlamaya yakın olduğu dönemde yüzey epiteli yassılaşıyor erişkinde testisin dış yüzünü döşeyen tek katlı mezotelyumu oluşturur. Fetal dönemde büyüyen testis gerileyen mezonefrozdun ayrılır ve mezorkiyum denilen kendi mezenteri ile asılı durur (Moore ve Persaud, 2002; Kayalı ve ark., 1992).



Resim 6. Testislerin embriyolojik dönemde gelişimi (Sadler, 2005).

Erkeklerde dış genital organların gelişmesi için fetal testislerdeki Leydig hücreleri tarafından salgılanan testosteron ve sertoli hücrelerinden salgılanan MIS (Müller inhibe edici faktör)'e ihtiyaç vardır. Plasentadan salgılanan HCG'nin etkisiyle leydig hücrelerinden testosteron ve androstenedion salgılanır. Androstenedion ve testosteron penisin büyümesini, penil uretranın gelişmesini, skrotum şişkinliklerinin birleşmesini, prostat, seminal vezikül ve bulboüretal bezlerin gelişmesini sağlar. Buna karşın sertoli hücrelerinden salgılanan MIS ise Müller kanalının gelişiminin baskılanmasını sağlar.

2.3.4. Erkek Genital Sisteminin İletici Kısımlarının Embriyolojisi:

2.3.4.1. Duktuli Efferentesin Gelişimi;

Testislere yakın mezonefroz kanalının bir kısmı dejenere olur. Geriye kalan bazı mezonefrik kanallar kalıcı epigenital tübüleri oluşturur. Bu epigenital kanallar ise duktuli efferentesleri oluşturur. Yaklaşık 10-12 tanedir ve testis ile duktus epididimisi birbirine bağlar.

2.3.4.2. Duktus Epididimisin Gelişimi;

Dejenere olmadan geriye kalan mezonefroz kanalı duktuli efferenteslerle birleşir ve duktus epididimisi oluşur. Duktus epididimisi spermilerin depolandığı ve spermilerin büyük ölçüde hareket kazandığı yerdir. Spermilerin baş ve kuyruk olmak üzere iki önemli kısmı vardır.

2.3.4.3. Duktus Deferensin Gelişimi;

Epididymis kuyruğundan seminal vezikül tomurcuğuna kadar mezonefroz kanalı kalın bir kas tabakası kazanır ve duktus deferensini oluşturur. Her bir duktus deferensin kaudal ucundan yanlara doğru çıkan tomurcuklar seminal vezikülü (glandula vezikuloza) oluştururlar. Seminal vezikülün salgısı sarı, yapışkan, fruktozdan zengin, hafif alkali yapıya sahiptir. Bu salgı globulin, askorbik asit ve prostaglandinleri içerir ve spermilerin beslenmesi için önemlidir.

2.3.4.4. Duktus Ejakulatoriusun Gelişimi;

Seminal vezikül ile üretra arasındaki mezonefroz kanal parçasından duktus ejakulatorius gelişir (Şeftalioğlu, 1998; Sadler, 2005; Tosun, 1998; Tekelioğlu, 1995).

2.3.4.5. Dış Genital Organların Gelişimi;

Farklılaşmamış evre gelişimin ilk 3. haftası olup primitif çizgiden köken alan mezenşim hücrelerinin göç edip kloakal katlantıyı oluşturduğu ve her iki cinstede dış genital organların kökenini aldığı evredir. Kloakal katlantılar, kloakal membranın baş kısmında birleşerek genital tüberkülü oluştururlar. 6. haftada kloakal membran ürogenital ve anal membrana ayrılır, kloakal katlantı da önde üretral katlantı, arkada anal katlantılara bölünür. Bu sırada üretral katlantının her iki yanında genital kabartılar oluşur. Bu kabartılar erkekte skrotal şişkinliği oluşturur (Petorak, 1986; Karateke, 2013).

Erkekte dış genital organların gelişimi, fetal testislerden salınan androjen hormonunun etkisi altında olup, fallus adını alan genital tüberkülün hızlı uzamasıyla bilinir. Bu uzama sırasında fallus üretral katlantıları öne doğru çeker ve üretral oluğun lateral duvarları oluşur.

Bu oluk, uzayan fallusun kuyruk kısmına gelir ama glans olarak bilinen uç kısmına kadar gelemez. Bu oluğun epitelyal yüzeyi endodermal kökenli olup, üretral plağı oluşturur. 3. ayın sonunda iki üretral katlantı bu üretral plak üstüne kapanarak penil üretra oluşur. Üretranın en distal kısmı, 4. ayda glansın ucundaki ektodermal hücrelerin içe doğru penetre olmasıyla kısa bir epitelyal kordon oluşturur. Bu kordonun içinin daha sonra boşalmasıyla eksternal üretral meatus meydana gelir. Erkekteki genital şişkinlikler başlangıçta inguinal bölgede yerleşmiştir ve gelişimin ileri dönemlerinde kaudal yönde ilerleyip her şişkinlik kendi tarafındaki hemiscrotumu oluşturur. İki hemiscrotum birbirinden septum scrotum ile ayrılmıştır (Sadler, 2005; Karateke, 2013).

2.4. Erkek Genital Sistem Fizyolojisi

Erkek üreme sisteminin rolü; sperm üretmek ve bunu döllenme sağlanması için dişi vajenine iletmektir. Testisler, sperm hücrelerinin üretildiği ve testosteron adı verilen erkeklik hormonunun salgılandığı yapılardır. Erkek çocukta ergenlik dönemine girene kadar nispeten düşük miktarlarda salgılanan testosteron hormonu

ergenlikle birlikte daha hızlı salgılanmaya başlar ve erkek çocukta ses kalınlaşması, sakal-bıyık çıkması, vücut kaslarının gelişmesi, vücutta erkek tipi kıllanmanın ortaya çıkması gibi erkeksi özelliklerin ortaya çıkmasını sağlar. Sperm üretimi de ergenliğin başlamasıyla kısa sürede başlar. Erişkin bir erkekte de testosteron, erkek cinsiyete özgü özelliklerin devamını ve sürekli olarak sperm üretimini sağlar. Testiste bulunan ve sperm üretiminde görev alan seminifer tübüller beyindeki hipofiz bezinin salgıladığı FSH hormonunun verdiği emirle sperm hücrelerini üretirler. Testisler yine hipofiz bezinden salgılanan ve LH adı verilen hormonun etkisiyle testosteron hormonu üretirler (Bozdoğan,2000; Çimen, 2009).

Skrotumun sperm işlevlerini korumak açısından çok önemli bir özelliği vardır. Sperm hücreleri ısı değişikliklerinden olumsuz etkilenirler ve işlevlerini en iyi şekilde yerine getirebilmeleri için vücut ısısından yaklaşık 2 derece daha düşük bir ortamda bulunmaları gerekir. Torbanın içindeki ısı vücut ısısından daha düşüktür ve soğukta büzülerek ısı kaybını önler. Sıcakta ise aksine sperm hücrelerinin aşırı ısıya maruz kalmalarını önlemek için gevşer (Guyton ve Hall, 2006).

Spermatogenez; aktif seksüel yaşam sürecinde, ön hipofiz gonadotropik hormonlarının uyarısı sonucunda testislerdeki seminifer tüplerde gerçekleşen ve yaşam boyu süren sperm oluşma olayıdır. Testosteron, LH, FSH ve östrojenler spermatogenezde etkili olan hormonlardır. Seminifer tübüllerin lümeninden tabanına doğru, spermatogenezin çeşitli evrelerinde farklı hücreler bulunmaktadır. Tübülün çevresini saran seröz zara dayanan, en tabandaki hücreler spermatogonialardır. Bunlar mitozla çoğalarak sürekli yeni spermatogoniaları üretirler. Her bir spermatogonia, daha sonraki evrelerde mayozla çoğalarak sonuçta olgun sperm hücrelerini oluşturur. Mayoz bölünmenin iki esas evresinde, birinci mayoz ve ikinci mayoz, oluşan hücreler sırasıyla, primer spermatozoid, sekonder spermatozoid olarak adlandırılırlar. Primer spermatozoid $2n$ sayıda kromozom içerirken, sekonder spermatozoid n sayıda kromozom içerir. Daha sonraki aşamada, sekonder spermatozoid olgun sperm hücrelerine dönüşür (Bozdoğan, 2000; McLaughlin ve ark., 2010).

Sperm hücresi yaklaşık santimetrenin 250'de bir kadar uzunlukta çıplak gözle görülemeyecek kadar ufak bir hücredir. Hücrenin baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç ayrı kısmı vardır. Bunlar;

- Baş kısmı sperm hücresinin yumurta hücresi içine girme işlevini yürütür. Bu amaçla bu kısımda yumurta hücresinin dış tabakasını eritip delebilen maddeler bulunur.

- Gövde kısmı sperm hücresinin 23 kromozomdan oluşan genetik materyalini içerir. Burada ayrıca sperm hücresinin canlı kalması ve hareket etmesi için gerekli olan enerji sağlayıcı maddeler depolanmıştır.

- Kuyruk kısmı sperm hücresinin hareketli olmasını sağlar. Kırbaç hareketleriyle ilerleyen sperm hücresi bu şekilde yumurta hücresini bulmaya çalışır (Noyan, 1993; Guyton ve Hall, 2006).

Sperm akrozomunda fazla miktarda hiyalüronidaz ve proteolitik enzimler depolanır. Hiyalüronidaz, granüloza hücrelerindeki hücreleri bir arada tutan hiyalüronik asit polimerlerini monomerlerine ayırır. Proteolitik enzimler ise yumurtaya bağlı olan yapısal elemanların proteinlerini sindirir. Ovum fallop tüplerine atıldığında etrafında çok sayıda granüloza hücre tabakası bulunur ve sperm ovuma ulaşmadan önce bu tabakayı geçmek zorundadır. Sonrasında ise ovumun çevresindeki zona pellusidayı delmelidir. Bu enzimler spermin ovuma ulaşması için önemli enzimlerdir. İlk sperm ovuma girdikten sonra, oosit zarından kalsiyum salınmaya başlar ve buna bağlı kortikal granüller oositten boşluğa bırakılır. Bu granüller daha fazla spermin oosite girmesini engeller (Guyton ve Hall, 2006; Karateke, 2013).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Çalışmamız kapsamında öncelikle Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu'ndan (AKÜHADYEK) etik çalışma onayı alındı(12/02/2015-4953302/05).

3.2. Deney Hayvanları

Çalışmamızda ağırlıkları yaşına göre değişen toplam 30 adet Sprague - Dawley tipi erkek ratlar kullanılmıştır. Bu hayvanlar öncelikle yaşlarına göre her grupta 6 hayvan olacak şekilde aşağıdaki gösterildiği üzere 5 gruba ayrılmıştır;

Grup 1. Doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde testisleri çıkarılan hayvanlar (n=6)

Grup 2. Doğumdan sonraki 10. günde testisleri çıkarılan hayvanlar (n=6)

Grup 3. Doğumdan sonraki 20. günde testisleri çıkarılan hayvanlar (n=6)

Grup 4. Doğumdan sonraki 30. günde testisleri çıkarılan hayvanlar (n=6)

Grup 5. Doğumdan sonraki 60. günde testisleri çıkarılan hayvanlar (n=6)

3.3. Deney

3.3.1. Deney Hayvanlarının Beslenmesi ve Saklanması:

Anne ratlar $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ve % 45-55 nem olan ortamda 12/12 ışık siklusu göz önünde bulundurularak polikarbon kafeslerde Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nde beslendi ve büyütüldü. Doğum sonrası dönemde yavru ratların bakımları da annelerinin yanında aynı koşullarda sağlandı. 20 günü dolduran yavru ratlar annelerinin yanından alınıp, ayrı kafeslerde bakımları yapıldı.

3.3.2. Deneyin Yapılışı:

Yavru ratlar operasyon öncesi özel odaya alındı. Ortamdaki hazırlıklar tamamlandıktan sonra ratlar herhangi bir kimyasal ajan kullanılmaksızın eter yardımıyla bayıltıldı. Bayıltılan ratların, cerrahi operasyon esnasında olası ani hareketlerle sterilizasyonu bozmamaları için ekstremitelelerinden ameliyat masasına sırt üstü sabitlenmeleri sağlandı. Batın traş edilip, povidone-iodine solüsyonu ile silindikten sonra, ratların alt abdominal bölgesine kesi uygulanarak her iki testis çıkartıldı. Eksizyonla alınan dokular fiksasyonu sağlamak için Bouin solüsyonu içine konuldu. Hayvanlara eksizyon dışında kan alma, biyopsi alma vb. herhangi bir müdahale yapılmadı. Eksizyon sonrası hayvanlar sakrifiye edilip, özel atık poşetleriyle Deney Hayvanları Ünitesine teslim edilerek imha edilmeleri sağlandı.



Resim 7. 24 saatlik ratlar.



Resim 8. 30 günlük ratın batın bölgesinden testislerin eksizyonu

3.4. Histolojik Değerlendirme

3.4.1. Histolojik Takip

Alınan testisler Bouin fiksatifine konularak dokunun büyüklüğüne göre 3-5 gün fikse edildi. Bouin solüsyonu tercih nedeni ise dokular formaldehitte retrakte

olduğu için olası histolojik değerlendirme hatalarını engellemekti. Fiksasyon sırasında insülin iğnesiyle 4 farklı kutuptan, tunica albuginea tabakası delinerek fiksatifin içeri geçmesi kolaylaştırıldı. Dokular Bouin solüsyonundan arındırılmak için 24 saat çeşme suyunda yıkandı. Sırasıyla % 70, % 80, % 90lık alkollerde ve 2 kez saf alkolde 45'er dakika bekletildi. Sonrasında Xylene solüsyonunda 15 dk. ve 30 dk. bekletildi. Daha sonra 65 °C lik etüvde 2 saat bekletildi. Ve parafin bloklara gömüldü. Bu bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitlerden rutin boyama için normal lam üstüne, immunohistokimyasal incelemeler için polilizinli lam üzerine kesitler alındı. Normal lamlara alınan kesitler deparafinize edildikten sonra genel değerlendirme için Hematoksilen-Eozin ile boyandı. Polilizinli lamlar üzerine alınan kesitler Anti c-kit ve Anti-DDX4/MVH ki VASA ile aynı proteindir, (spermatogonial germ cell marker) ile immunohistokimyasal olarak boyandı. Boyanan kesitler ışık mikroskobu altında incelendi.

3.4.2. Hematoksilen-Eozin Boyama:

Deparafinizasyon

- Dokular parafinden temizlenmeleri için bir gece 65 °C lik etüvde bekletildi.
- Sabah 2 saat Xylene solüsyonunda bekletilerek preparatlar temizlendi.
- Rehidratasyon
 - Saf alkolde 1 dakika
 - %90 alkolde 1 dakika
 - %80 alkolde 1 dakika
 - %70 alkolde 1 dakika
 - Çeşme suyunda yıkama
- Boyama
 - Hematoksilen 4 dakika
- Akarsuda bolca yıkandı.
 - Eozin 1,5 dakika
- Dehidratasyon
 - %70 alkolde yıkama

- %80 alkolde yıkama
- %90 alkolde yıkama
- Saf alkolde yıkama
- Xylene solüsyonunda bekletildi.
- Entellan ile kapatıldı.

3.4.3. İmmunohistokimyasal Boyama:

- Deparafinizasyon
 - Dokular parafinden temizlenmeleri için bir gece 65 °C lik etüvde bekletildi.
 - Sabah 2 saat Xylene solüsyonunda bekletilerek preparatlar temizlendi.
- Rehidratasyon
 - Saf alkolde 1 dakika
 - %90 alkolde 1 dakika
 - %80 alkolde 1 dakika
 - %70 alkolde 1 dakika
 - Çeşme suyunda yıkama
- Antijen Retrieval:
 - Antikorların alındığı firmanın önerileri doğrultusunda her iki boyama lamlarında sitrat buffer (pH 6.0) ile mikrodalgada 20 dakika kaynatıldı.
 - Sitrat buffer içinde dışarıda 20 dakika soğutuldu.
- TBS ile 2 kez yıkandı.
- 12 dakika %3 Metanol + Hidrojen peroksitte bekletilerek preparatlardaki peroksidaz aktivitesinin kaldırılması sağlandı.
- TBS ile 2 kez yıkandı.
- Hidrofobik kalem (PAP-PEN) ile dokuların çevresi çizildi.
- Sekonder HRP kit içindeki, Protein blok damlatılıp oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi ve zemin boyamasının giderilmesi sağlandı.
- TBS ile yıkandı.
- İşaretleme

- Her iki primer antikorda 1:50 oranda sulandırılarak lamaların üzerine damlatıldı.
- Parafilmle lamaların üzeri kapatıldı.
- Buzdolabında 1 gece inkübe edildi.
- Parafilmeler kaldırılıp oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi.
- TBS ile 3 kez yıkandı.
- Antijen Antikor Reaksiyonunu Belirleme
 - Complement solüsyonu damlatılıp oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi.
 - TBS ile 2 kez yıkandı.
 - HRP conjugate damlatılıp oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi.
 - TBS ile 4 kez yıkandı.
- Renklendirme
 - AEC single solüsyon damlatılıp oda sıcaklığında 10-12 dakika bekletildi.
 - Distile suyla 2 kez yıkandı.
- Zıt Boyama
 - Mayers Hematoksilen’de 45 saniye bekletilerek zıt boyama yapıldı.
 - Çeşme suyu ile 2 kez yıkandı.
- Kapatma
 - Su bazlı kapatma solüsyonu ile kapatılması.

3.4.4. Preparatların Değerlendirilmesi ve Görüntü Analizi

Hematoksilen Eozin ile boyanan preparatlar Işık Mikroskobu (Eclipse E 600-Nikon, Japan) altında genel doku özellikleri yönünden değerlendirildi. Değerlendirmede tüm gruplardaki intratübüler ve ekstratübüler alanda yer alan tüm hücreler incelendi ve dağılımları değerlendirildi.

Immunohistokimyasal boyamaların mikroskop altındaki değerlendirmesinde ise anti C-kit boyaması yapılan tüm kesitlerde immunopozitif hücre sayımında x20 objektif büyütme altında tüm kesit düzleminde 10 farklı alandaki birbirinden farklı

12 seminifer tübüldeki immunopozitif hücreler sayıldı ve ortalamaları istatistiksel değerlendirme için kullanıldı. Diğer yandan VASA boyaması yapılan kesitlerdeki immunopozitifliğin bazı gruplarda çok yoğun olması nedeniyle her kesitte birbirinden bağımsız 12 ayrı seminifer tübül içindeki immunopozitif hücreler sayıldı ve elde edilen rakamlar istatistiksel değerlendirme için kullanıldı. Tüm görüntü analizi süreçlerinde Nikon NIS 4.2 Image Analysis Software kullanıldı.

3.4.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS for Windows 21.0 Ticari İstatistiksel Veri Analizi Programında analiz edildi. Veri analizinde gruplarda yer alan immunopozitif hücre sayılarının değişimindeki farklılığı analiz etmek için One Way ANOVA (Post Hoc Tukey) testi kullanıldı. Elde edilen verilerden grafik oluşturmak için Microsoft Office 2016 Excel programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Yapılan Hematoksilen Eozin boyama sonucu kesitler ayrı ayrı ışık mikroskobu altında değerlendirildiğinde 1 günlük ratların seminifer tübüllerinde sadece Tip A ve B spermatogoniaların olduğu ve herhangi bir spermatid veya spermatozoa olmadığı tespit edildi. Sertoli hücrelerinin erişkin gruplardaki görünümün aksine belirgin bir şekilde intratübüler alanı doldurdıkları gözlemlendi. Tübüllerin çaplarının diğer gruplara göre küçük oldukları gözlemlendi. İntertübüler mesafede Leydig hücrelerinin belirgin şekilde mevcut oldukları tespit edildi (**Resim 9A**).

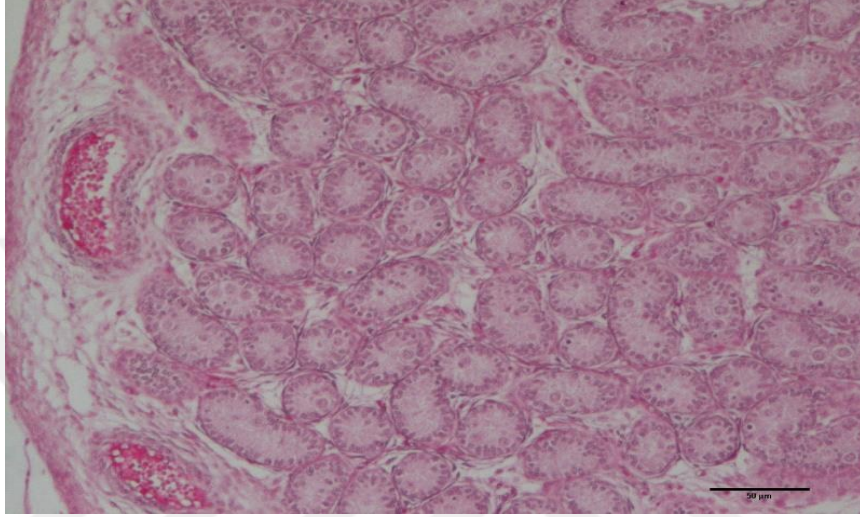
10 günlük ratların değerlendirilmesinde ise halen 1 günlük ratların testislerine benzer şekilde bir histolojik görünüm olduğu tespit edildi. Tübül çaplarındaki hafif artış dikkati çeken tek nokta olarak değerlendirildi (**Resim 10A**).

20 günlük ratların değerlendirilmesinde ise tübül çaplarındaki artışın belirginleştiği intratübüler alanda spermatogonia sayısında belirgin artış görüldüğü ve paralel olarak Sertoli hücre sayısında relatif olarak azalma varmış gibi görüldüğü tespit edildi. X100 objektif büyütmede Sertoli hücrelerinin hala tübül içinde bolca olduğu ama artan spermatogonia sayısına bağlı olarak daha silik bir görünüm arz ettikleri belirlendi. Leydig hücrelerinin intertubuler alanda bolca olduğu bağ dokunun bu bölgede biraz belirginleştiği dikkati çekmekteydi (**Resim 11A**).

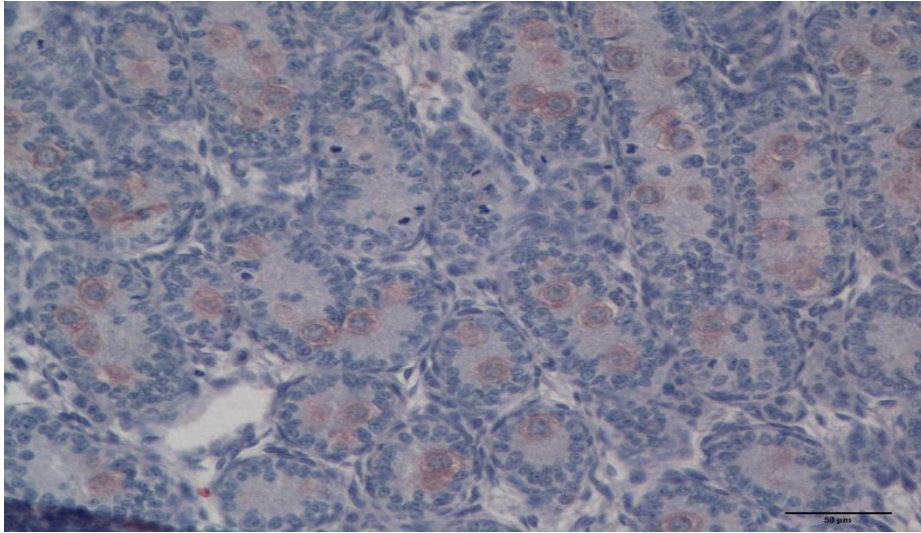
30 günlük ratların değerlendirilmesinde ise tübül çaplarında artışın belirginleştiği intratübüler alanda bol A ve B tipi spermatogonia yanında spermatidlerinde mevcut olduğu tespit edildi. Sertoli hücreleri görünümleri yine silikleşmiş haldeydi. Lümenin oluştuğu ve belirginleştiği gözlemlendi. İntertubuler alanda bağ dokusu artışı ve Leydig hücre sayısında değişim olmadığı gözlemlendi. Genel görünüm itibarıyla adolesan bir testis histolojik görünümü olduğu tespit edildi (**Resim 12A**).

60 günlük rat testislerinde tübüllerin belirgin şekilde büyük ve oval veya yuvarlak şekilli oldukları, Tip A ve B spermatogoniaların belirgin şekilde gözlemlendiği

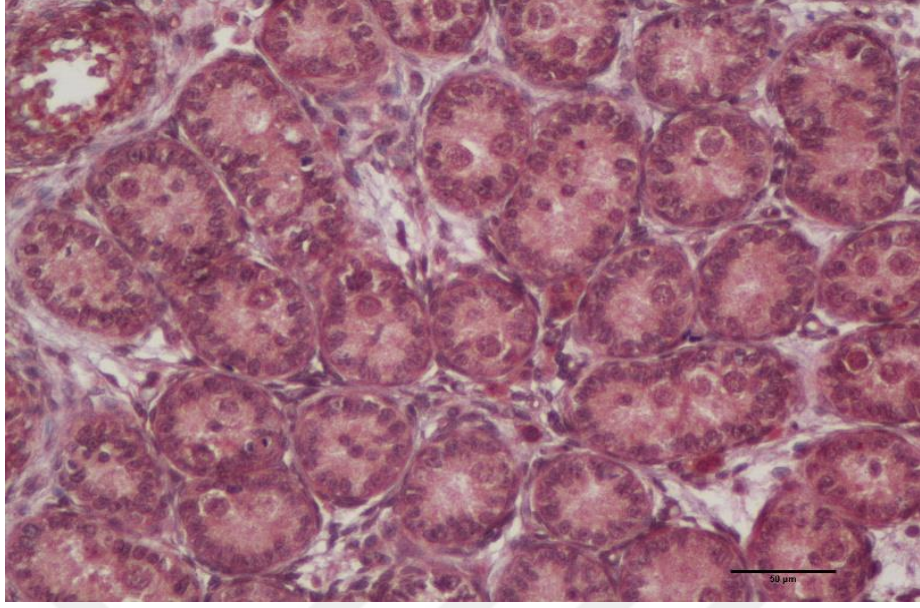
Sertoli hücrelerinin zorlukla gözlemlendiği ama sayılarında değişimin olmadığı ve tübül içinde bolca oldukları tespit edildi. Tübül içinde spermatidlerin yanısıra olgun spermilerin lümen çevresinde dizili oldukları tespit edildi. İntertübüler alanda bol bağ dokusu lifleri damarlar ve ara madde içinde Leydig hücreleri olduğu gözlemlendi (**Resim 13A**).



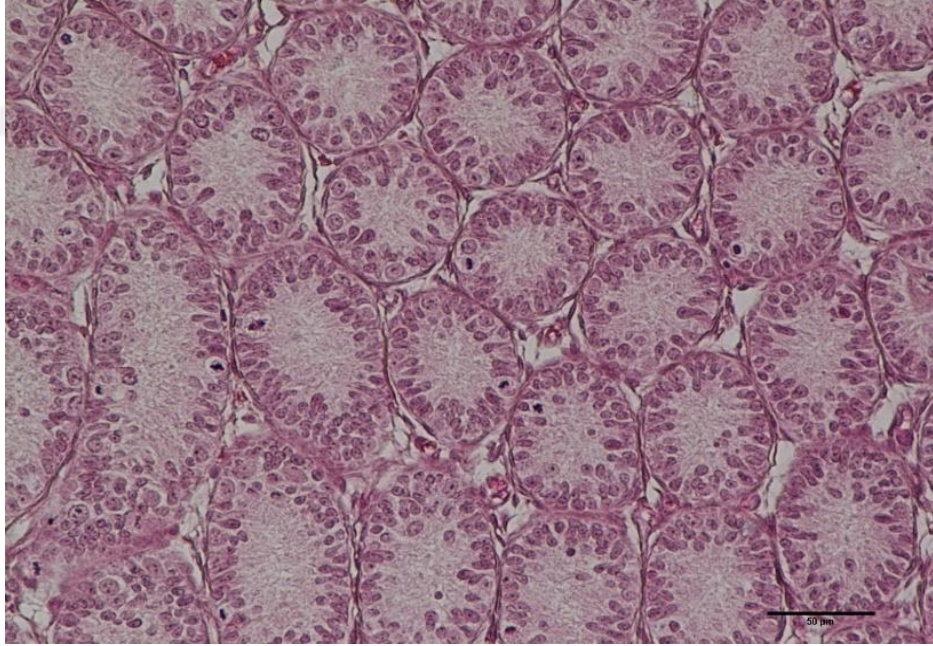
Resim:9A. 1 günlük rat testislerinin genel histolojik özellikleri. Hematoksilen Eozin.x100.



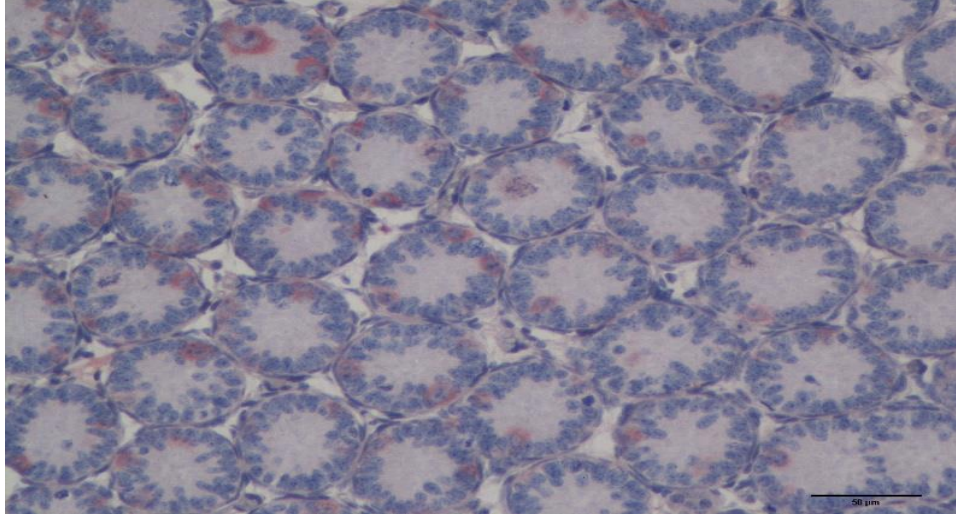
Resim:9B. 1 günlük rat testislerinde DDX ekspresyonu Anti-VASA (Santacruz).x100



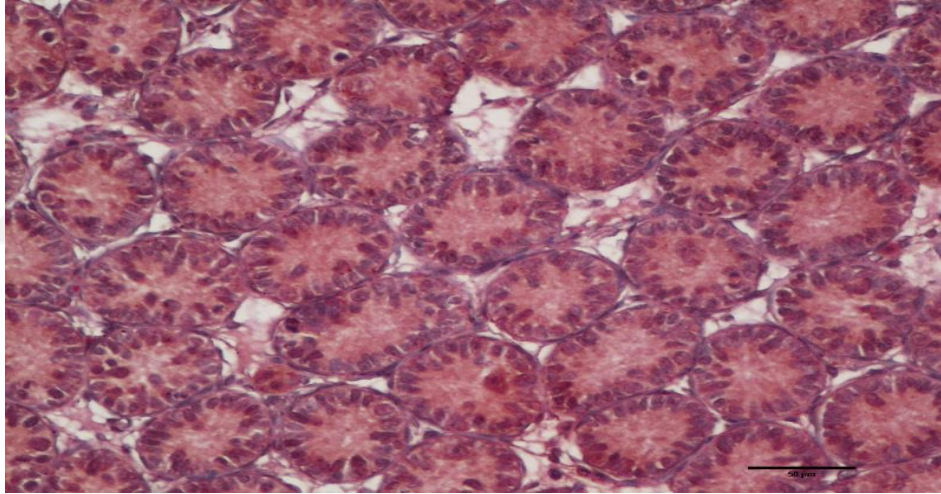
Resim:9C. 1 günlük rat testislerinde c-kit ekspresyonu. Anti C-KİT (Santacruz). x100



Resim:10A. 10 günlük rat testislerinin genel histolojik özellikleri. Hematoksilen Eozin.x200.



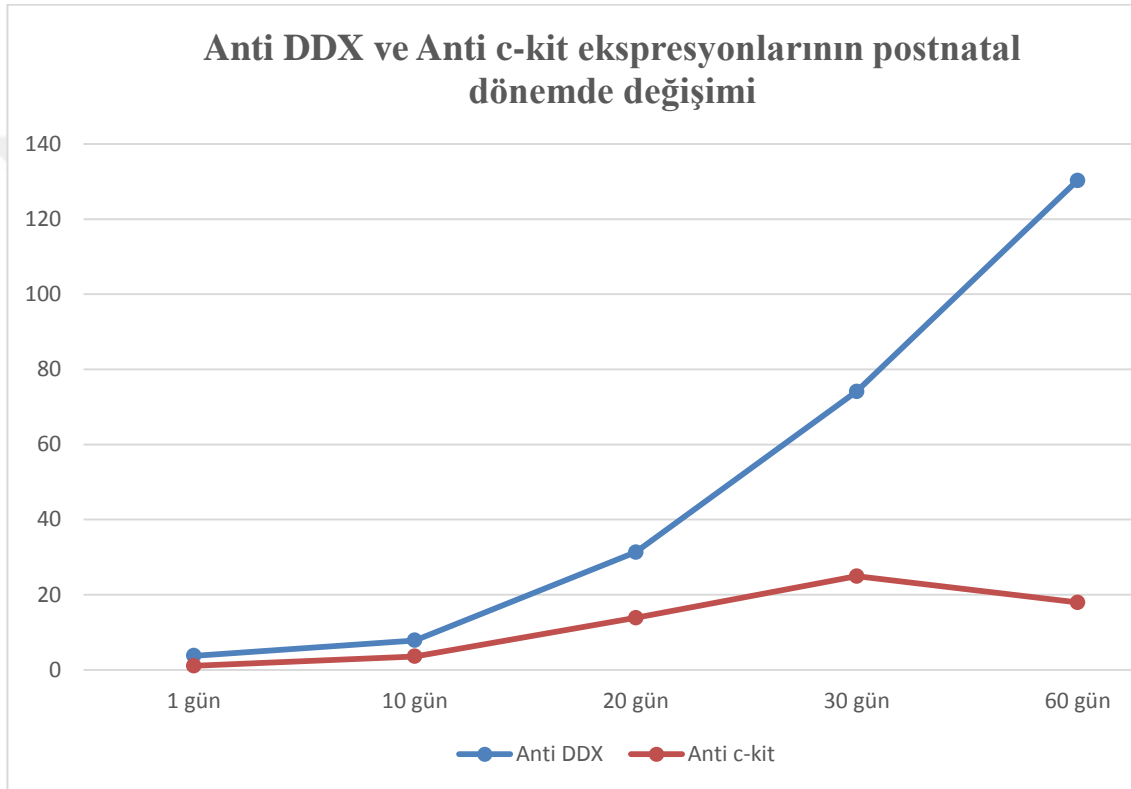
Resim:10B. 10 günlük rat testislerinde DDX ekspresyonu Anti-VASA (Santacruz).x100



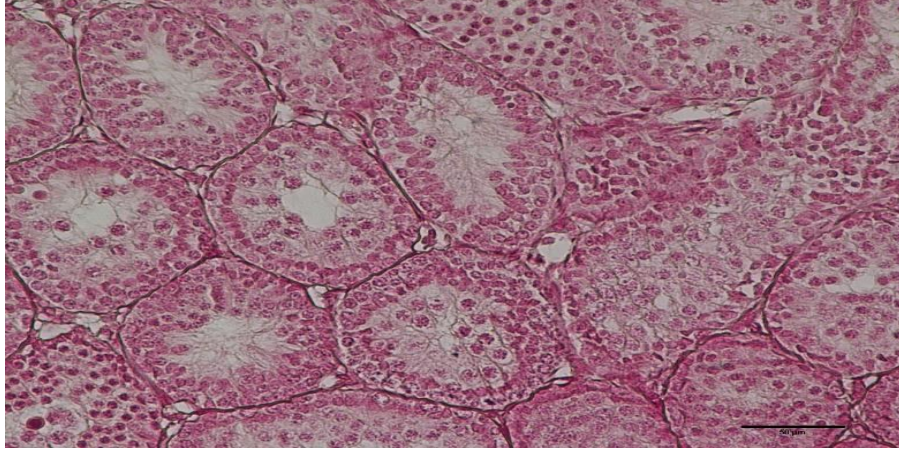
Resim:10C. 10 günlük rat testislerinde c-kit ekspresyonu. Anti C-KIT (Santacruz). x100

Anti DDX antikorlar ile yapılan immunohistokimyasal boyama sonucu elde edilen spermatogonial germ hücrelerinin boyanmasında ise 1 günlük testislerde DDX ekspresyonunun (**Resim:9 B**) oldukça düşük düzeyde olduğu, bu ekspresyon düzeyinin 10 günlük ratlarda (**Resim:10 B**) biraz artış gösterdiği ancak 20 günlük ratlarda (**Resim:11 B**) ekspresyonun 3 katına kadar çıktığı, 30 günlük rat testislerinde (**Resim:12B**) 20 günlük ekspresyon düzeyine göre 2 kat daha arttığı ve 60 günlük testislerde (**Resim:13 B**) ekspresyonunun 2 katına kadar daha artış gösterdiği gözlemlendi.

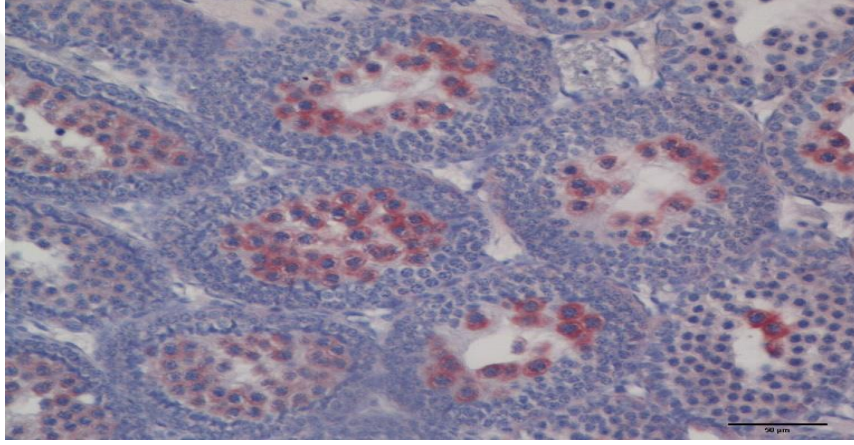
Diğer yandan c-kit ekspresyonu değerlendirmesinde rat testislerinde seminifer tübüllerde c-kit ekspresyonunun 1 günlük rat testislerinde (**Resim:9 C**) çok düşük düzeyde olduğu ve 10 günlük ratlarda (**Resim:10 C**) bu düzeyin 2 katına kadar çıktığı, 20 günlük ratlarda (**Resim:11 C**) 10 günlük ratlara göre 3 kat daha fazla olduğu görüldü. Bununla birlikte 30 günlük rat testislerinde (**Resim:12 C**) c-kit ekspresyonunun 2 kata kadar artışından sonra azalma göstererek 60 günlük ratlarda (**Resim:13C**) yarıya kadar azaldığı gözlemlendi.



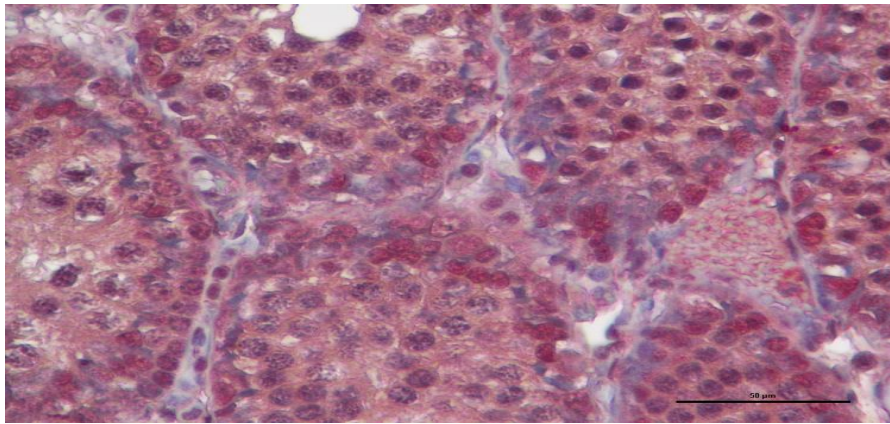
Tablo 1. DDX ve c-kit ekspresyonlarının postnatal dönemde değişimi



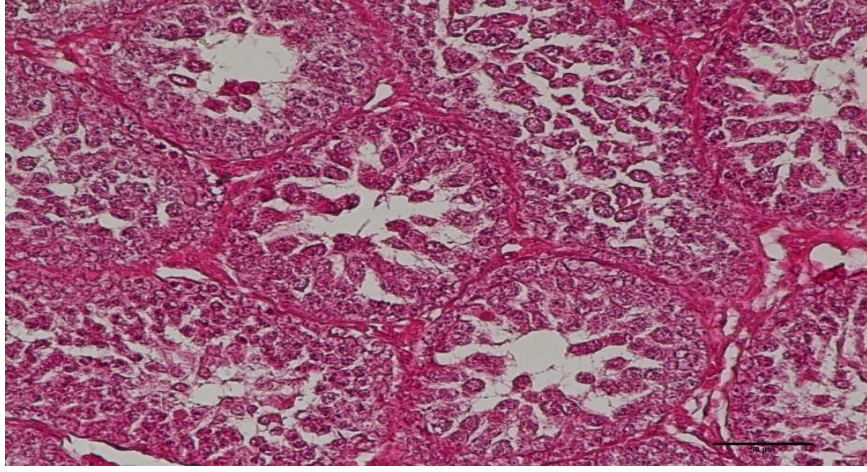
Resim:11A.20 günlük rat testislerinin genel histolojik özellikleri. Hematoksilen Eozin.x200.



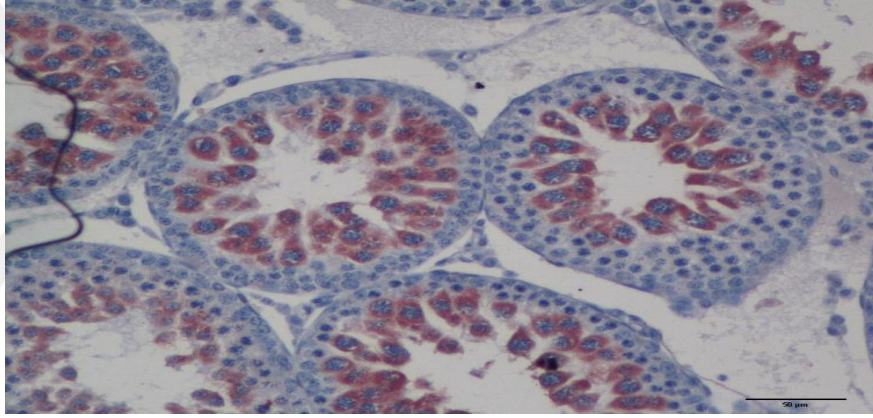
Resim:11B. 20 günlük rat testislerinde DDX ekspresyonu Anti -VASA (Santacruz).x200



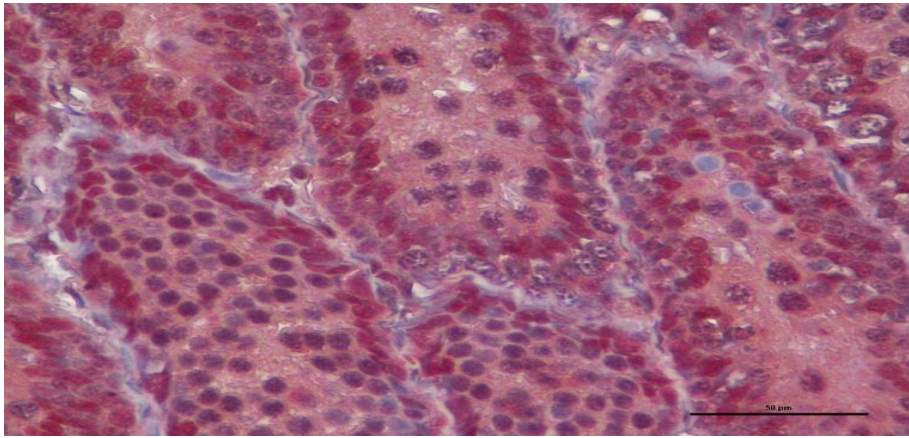
Resim:11C. 20 günlük rat testislerinde c-kit ekspresyonu. Anti C-KİT (Santacruz). X200



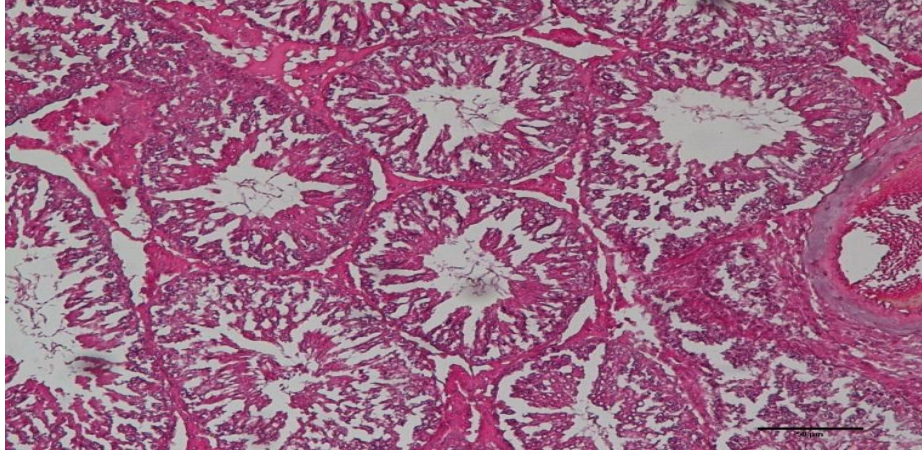
Resim:12A. 30 günlük rat testislerinin genel histolojik özellikleri. Hematoksilen Eozin.x200.



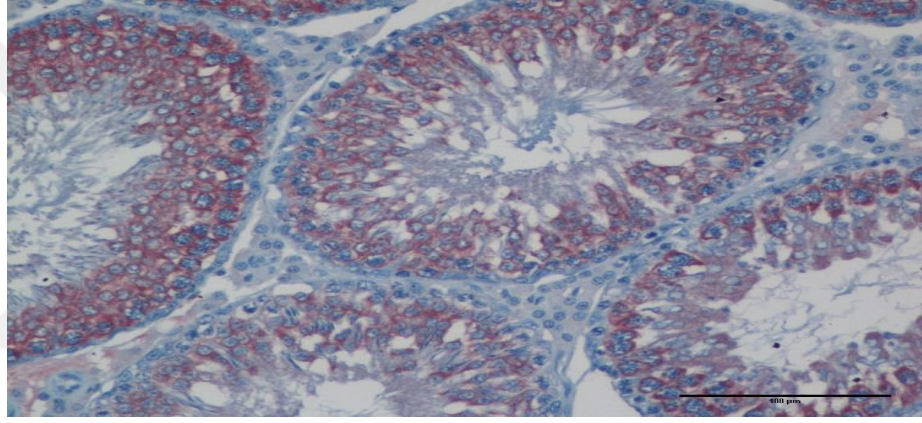
Resim:12B. 30 günlük rat testislerinde DDX ekspresyonu Anti -VASA (Santacruz).x200



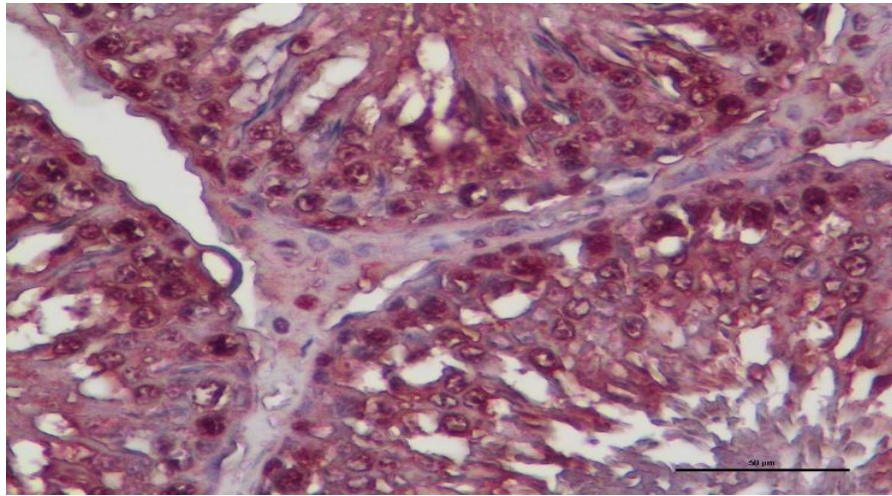
Resim:12C. 30 günlük rat testislerinde c-kit ekspresyonu. Anti C-KIT (Santacruz). X200



Resim:13A. 60 günlük rat testislerinin genel histolojik özellikleri. Hematoksilen Eozin.x100.



Resim:13B. 60 günlük rat testislerinde DDX ekspresyonu Anti-VASA (Santacruz).x100



Resim:13C. 60 günlük rat testislerinde c-kit ekspresyonu. Anti C-KİT (Santacruz). X200

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
CKIT	1 günlük	1,08	,996	,288	,45	1,72	0	3
	10 günlük	3,58	1,564	,452	2,59	4,58	1	6
	20 günlük	13,83	3,996	1,154	11,29	16,37	9	21
	30 günlük	24,92	7,573	2,186	20,10	29,73	12	41
	60 günlük	17,92	4,907	1,417	14,80	21,03	10	27
Total	60	12,27	9,966	1,285	9,69	14,84	0	41
DDX	1 günlük	3,75	1,422	,411	2,85	4,65	2	7
	10 günlük	7,83	2,329	,672	6,35	9,31	4	12
	20 günlük	31,33	11,896	3,434	23,77	38,89	16	48
	30 günlük	74,08	11,790	3,403	66,59	81,57	61	92
	60 günlük	130,25	31,499	9,093	110,24	150,26	82	189
Total	60	49,45	50,336	6,498	36,45	62,45	2	189

A NOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
CKIT	Between Groups	4738,400	4	1184,600	58,732	,000
	Within Groups	1109,333	55	20,170		
	Total	5847,733	59			
DDX	Between Groups	135409,100	4	33852,275	132,219	,000
	Within Groups	14081,750	55	256,032		
	Total	149490,850	59			

Tablo 2. İmmunopozitif hücrelerin gruplara göre dağılımı ve diğer tanımlayıcı parametreler

Multiple Comparisons

Dependent Variable	(I) Groups	(J) Groups	Mean Difference (I - J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
CKIT	1 günlük	10 günlük	-2,500 [*]	1,833	,663	-7,67	2,67
		20 günlük	-12,750 [*]	1,833	,000	-17,92	-7,58
		30 günlük	-23,833 [*]	1,833	,000	-29,00	-18,66
		60 günlük	-16,833 [*]	1,833	,000	-22,00	-11,66
	10 günlük	1 günlük	2,500 [*]	1,833	,663	-2,67	7,67
		20 günlük	-10,250 [*]	1,833	,000	-15,42	-5,08
		30 günlük	-21,333 [*]	1,833	,000	-26,50	-16,16
	20 günlük	1 günlük	12,750 [*]	1,833	,000	7,58	17,92
		10 günlük	10,250 [*]	1,833	,000	5,08	15,42
		30 günlük	-11,083 [*]	1,833	,000	-16,25	-5,91
	30 günlük	1 günlük	-4,083 [*]	1,833	,185	-9,25	1,09
		10 günlük	23,833 [*]	1,833	,000	18,66	29,00
20 günlük		21,333 [*]	1,833	,000	16,16	26,50	
60 günlük	10 günlük	11,083 [*]	1,833	,000	5,91	16,25	
	20 günlük	7,000 [*]	1,833	,003	1,83	12,17	
	1 günlük	16,833 [*]	1,833	,000	11,66	22,00	
	10 günlük	14,333 [*]	1,833	,000	9,16	19,50	
20 günlük	10 günlük	4,083 [*]	1,833	,185	-1,09	9,25	
	30 günlük	-7,000 [*]	1,833	,003	-12,17	-1,83	
	60 günlük	-4,083 [*]	1,833	,000	-9,25	1,09	
DDX	1 günlük	10 günlük	-4,083 [*]	6,532	,970	-22,51	14,34
		20 günlük	-27,583 [*]	6,532	,001	-46,01	-9,16
		30 günlük	-70,333 [*]	6,532	,000	-88,76	-51,91
		60 günlük	-126,500 [*]	6,532	,000	-144,92	-108,08
	10 günlük	1 günlük	4,083 [*]	6,532	,970	-14,34	22,51
		20 günlük	-23,500 [*]	6,532	,006	-41,92	-5,08
		30 günlük	-66,250 [*]	6,532	,000	-84,67	-47,83
		60 günlük	-122,417 [*]	6,532	,000	-140,84	-103,99
	20 günlük	1 günlük	27,583 [*]	6,532	,001	9,16	46,01
		10 günlük	23,500 [*]	6,532	,006	5,08	41,92
		30 günlük	-42,750 [*]	6,532	,000	-61,17	-24,33
		60 günlük	-98,917 [*]	6,532	,000	-117,34	-80,49
30 günlük	1 günlük	70,333 [*]	6,532	,000	51,91	88,76	
	10 günlük	66,250 [*]	6,532	,000	47,83	84,67	
	20 günlük	42,750 [*]	6,532	,000	24,33	61,17	
	60 günlük	-56,167 [*]	6,532	,000	-74,59	-37,74	
60 günlük	1 günlük	126,500 [*]	6,532	,000	108,08	144,92	
	10 günlük	122,417 [*]	6,532	,000	103,99	140,84	
	20 günlük	98,917 [*]	6,532	,000	80,49	117,34	
	30 günlük	56,167 [*]	6,532	,000	37,74	74,59	

*. The mean difference is significant at the 0,05 level.

Tablo 3. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkların gösterildiği SPSS PostHoc (Tukey) tablosu ve One Way ANOVA testi sonuçları.

5. TARTIŞMA

Vücutlarının gelişimini var olduğundan beri gözlemleyen insanoğlu yüzyıllarca süren bu süreçte çevresinde hayvanların ve bitkilerinde gelişimini ve çoğalmasını dikkatli bir şekilde gözlemlemiştir. Bu süreçte bilhassa insanoğlunun gelişimi etik sorunlar nedeniyle oldukça zor olarak gerçekleştirilmiştir. Bu süreçte başta beyin olmak üzere birçok organ ve sistemin gelişimi dikkatle incelenmiştir. Aynı şekilde genital sistemin hem kadınlarda hem erkeklerde gelişimi çok ilgi çeken alanlardan biri olmuştur.

Gelişen yüzyıllar ve teknikler ve bilhassa mikroskopun bulunması ve geliştirilmesi her alanda olduğu gibi genital sistemin gelişimindeki gizemlerin çözülmesinde önemli yol gösterici olmuştur. Gelişen gözlem ve teknolojiler göstermiştir ki erkek genital sistem gelişiminde erkek üreme sistemi hücreleri olan spermatogoniyaların gelişimi oldukça önemli ve karmaşık bir süreçtir. Bu süreç spermatogenezis adını alır. ,

Spermatogenezis; puberte döneminde görülen fizyolojik değişikliklerden bir tanesidir. Her ne kadar seminifer tübüllerde tek bir somatik hücre olarak Sertoli hücreleri olsa da farklı tipte germ hücre serilerinin olması oldukça önemlidir (Hess ve Franca, 2008). Bu hücreler içinde uzamış veya yuvarlak spermatidler, spermatositler ile A ve B tipi spermatogoniyalar bulunur. Puberteye kadar sadece seminifer tübüllerin bazal membranlarında, mayoz bölünmeye girmeden bekleyen spermatogonyalar testosteron salgılanmasında görülen artış ile uyarılarak bölünmelerine başlarlar. Bazal membranda yer alan A tipi spermatogonyalar mayoz bölünmelerine başladıktan sonra, B tipi spermatogonyaya adını alırlar. Spermiyogenez süreci içinde mayoz bölünmelerini tamamlayarak ergin sperm haline gelirler. Bu gelişim süreci içinde spermatogonyalar bazal membrandan lümene doğru hareket gösterirler. Bu süreçte hücrelerin boyutu küçülür ve spermatid aşamasında ince uzun kuyrukları belirgin hale gelir ve baş kısmı fuziform bir hal alır. Lümene dökülmeden önce baş ve boyun kısımları iyice belirginleşir ve kuyruk hareketi başlar (Xia ve ark., 2005).

Spermlerin gelişimi sürecinde oluşan metabolik, moleküler, genetik ve epigenetik anlamda yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda elde edilen bulgular değerlendirildiğinde elde edilen bazı verilerin çalışmamızla uygun veriler içerdiğini gördük. Spermatogenezin ilk basamağı olan spermatogonial germ hücresinden spermatozoa oluşumuna kadar olan süreçteki çalışmalar oldukça fazladır. Yapılan birçok çalışmada insan spermatogonial germ hücreleri ve fare yenidoğan ve yetişkin germ line kök hücrelerinin pluripotent özellikte oldukları ve embriyonik kök hücrelerle benzer özellikler gösterdikleri ortaya konmuştur. Bu hücrelerin hücreSEL ve moleküler karakterizasyonu, insan embriyonik kök hücrelerine pek çok benzerlik göstermekte ve germ line kök hücrelerin immün sistem eksikliği olan farelere transplantasyondan sonra teratom oluşturduğu bilinmektedir. İnsanın embriyonik kök hücrelerinin farklılaşmasını sağlamak için kullanılan koşullar altında yetiştirildiğinde, insan yetişkin germ line kök hücreleri, üç germ tabakasının çeşitli somatik hücrelerine ayrılırlar. Yapılan bir çalışmada hipotetik olarak testis biyopsilerinden elde edilen insan yetişkin germ line kök hücrelerinin üretilmesinin, insan embriyonik kök hücreleriyle ilişkili etik ve immünolojik problemler olmaksızın, hücre bazlı tedaviye basit ve tartışmasız çözüm sağlayabileceği sonucuna varılmıştır. (Conrad ve ark.,2008).

Testislerin embriyonik ve doğum sonrası gelişimi sürecinde önemli yol gösterici ipuçları içinde yer alan moleküller (gen veya protein gibi) içinde spermatogonial germ hücre belirteçleri önem arz eder. Yapılan çalışmalar VASA, Stella, SMAD1, Dazl, GCNF, HSP90 α ve c-kitin spermatogonial germ hücre ve spermatogonia belirteçleri içinde yer aldığını göstermiştir (Zhang ve ark., 2014). Çalışmamızda bu belirteçlerden 2 tanesi olan c-kit ve VASA (AntiDDX4/MVH) kullanılmak suretiyle ratlardaki normal gelişimsel süreçte görülen gelişimsel değişiklikler incelenmiş ve bugüne kadar elde edilen veriler ile karşılaştırılmıştır. Spermatogenez sürecinde etkin VASA proteininin incelendiği bir çalışmada, bu proteinin hem erkek hem de kadınlarda fetal ve erişkin gonadal germ hücrelerinde buldukları ve ayrıca spermatozoidlerde ve olgun oositlerde çok bol miktarda oldukları tespit edilmiştir. Elde edilen bulgular spermatogonial germ hücresi belirteci olarak VASA proteininin kullanılabilirliğini ortaya koymuştur (Castrillon ve ark., 2000). Nitekim yapılan bir çalışma Vasa homolog geninin işlevinin

kaybolmasının erkek rat germ hücrelerinde eksikliğe neden olduğunu ve hücrelerin farklılaşmasında bozukluk oluşturduğunu göstermiştir (Tanaka ve ark., 2000). Yine başka bir çalışmada, VASA protein ekspresyonunun başka bir tür olmakla birlikte aygırların testiküler dokularında spermatogonia, spermatozoid ve yuvarlak spermatozoidlerin belirlenmesinde bir belirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Kim ve ark., 2015).

Memeli gametogenesis çalışmalarının yanı sıra transgenik fare üretimi ve infertilitenin tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesi için erişilebilir bir in vitro model sistemi sağlayan çalışmalar yapılmıştır (Nayem ve ark., 2006).

Bu bulgular ile güvenilirliği sağlanmış olan VASA proteini ile ilgili çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bulgular kısmındaki grafik resimden ve mikroskopik resimlerden kolayca anlaşılabilir. Görüldüğü üzere 1 günlük ratlarda az sayıda ve hafif VASA ekspresyonları görülmektedir. İlk 10 günlük süreçte giderek artan bir immunopozitivite olmasına karşın, belirgin bir VASA ekspresyon eden spermatogonia sayısında artış gözlenmemiştir. Ancak bu dönemden sonra hızla artmaya başlayan ve oldukça belirgin immunopozitivite gösteren spermatogonialar 20. günde lümenin içerisinde sayısal olarak oldukça artmış olarak gözlenmektedir. Bu süreç daha ileri günlerde daha da belirginleşerek 30. günde daha yoğun ve sayısal olarak daha fazla ve 60. günde genişleyen seminifer tübüllerin etkisiyle de oldukça yüksek seviyelere ulaşmaktadır. Nitekim istatistiksel analizden görüleceği üzere bu artış 1 günlük ve 10 günlük rat testislerinde anlamlı değilken diğer tüm parametreler arasında anlamlı olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular bize VASA'nın belirgin bir spermatogonial germ hücre ve spermatogonia belirteci olduğunu göstermektedir. Bu bulgular daha önce elde edilen verilerle uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda da kullandığımız spermatogonial germ hücre ve spermatogonia belirteci olan bir diğer parametre c-kit olup bu protein üzerinde yapılan çalışmaların sayısı oldukça fazladır. Yapılan bir çalışmada c-kit'in tip A spermatogonialarda ekspresyon olmasına karşın hem farklılaşmış hemde farklılaşmamış hücrelerde ekspresyon oldukları net olarak ayırt edilememiştir. Ancak araştırmacılar farklılaşmakta olan Tip A spermatogoniaların farklılaşmış Tip A spermatogonialara dönüşüm

sürecinde bir belirteç olarak kullanılmasının daha uygun olduğunu ileri sürmektedirler (Schrans-Stassen ve ark., 1999). Bununla birlikte yapılan başka bir çalışmada bu protoonkojen c-kit'in farklılaşmış Tip A spermatogoniaların yaşamlarını sürdürebilmeleri veya çoğalabilmeleri için eksprese olması gerektiğini ortaya koymasına karşın farklılaşmamış Tip A spermatogonia ve spermatojenik kök hücreler için c-kit'e ihtiyaç olmadığı gösterilmiştir (Yoshinaga ve ark., 1991). Bir tirozin kinaz reseptörü olan ve ligandı stem cell faktör olan c-kit'in her iki cinsin gelişiminde etkin rol oynadığı açıkça ortaya konmuştur. Ancak c-kit'in doğum sonrası dönemde spermatogenezis sürecinde oldukça önemli bir etkiye sahip olduğu net olarak değişik çalışmalarla ortaya konmuştur. Erişkin testislerinde c-kit reseptörleri tekrar eksprese olmasına ve farklılaşmamış hücrelerin farklılaşmasına neden olmasına karşın spermatogonial kök hücrelerde bu reekspresyon görülmez. Bu sırada stem cell factor'un Sertoli hücrelerinden artan FSH salgısına bağlı olarak eksprese olduğu görülür (Rossi ve ark., 2000). Yapılan deneysel başka bir çalışmada kan kökenli mezenşimal kök hücrelerin testis transplantı uygulamasında içinde c-kit'inde olduğu VASA, Stella, SMAD1, Dazl, GCNF, HSP90 α gibi spermatogonial germ hücre ve spermatogonia belirteçlerinde transplantasyon sonrası artış olduğu ortaya konmuştur. Bunun transplante olan testis dokusunun bulunduğu dokuda yeni spermatogonialar oluşturduğu yönünde bir öngörü mevcuttur (Zhang ve ark., 2014). Elde edilen sonuçlar bize c-kit'in spermatogenezis sürecinde çok önemli bir reseptör olduğunu ortaya koymaktadır. Dolayısıyla yokluğunda veya azlığında değişik klinik hastalıklar ve hatta infertilite karşımıza çıkabilir. Bununla birlikte c-kit ile ilgili net olmayan konulardan biri Tip A spermatogoniaların farklılaşmış veya farklılaşmamış hangi türünde daha çok eksprese olduğu veya belirgin bir farklılık olup olmadığıdır. Çalışmamızda elde edilen verilere bakıldığında c-kit ekspresyonunun VASA ekspresyonuna göre gelişimsel süreçte daha yatay bir süreç izlediği ve yavaş artışın 30 günlük rat testislerinde belirgin bir düzeye çıktığı görülmektedir. Bununla birlikte bu artışın 20 günlük rat testisleriyle 30 günlük rat testisleri dışında halen aynı VASA değerlendirmesinde olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Bu bulgular gelişimsel süreçte spermatogenesis'in başladığı süreçten sonra giderek artan ekspresyonun adolesan dönemde bir anda belirgin derecede arttığını ve dönemin sonunda 60 günlük ratlarda ilerleyen yaşa bağlı olarak hafif olarak azalmaya

başladığını göstermektedir. Çalışmamızda en yaşlı 60 günlük ratlar olduğu için doğurganlık dönemi dışı veriler elde edilememiştir. Bu bulgulara göre adolesan dönemi içinde hem c-kit hemde VASA ekspresyonunun artmasını bu dönemde belirgin şekilde artan spermatogenez'in bir bulgusu olarak kabul etmekteyiz. Bununla birlikte elde edilen ışık mikroskopik bulgular göstermektedir ki bu artan spermatogenez aniden adolesan dönemde artmamakta daha postnatal 1. günde başlayan c-kit ve VASA ekspresyonu olduğunu göstermektedir. Bu artışlar giderek artmakta ve adolesan dönemde çok belirgin düzeylere ulaşmaktadır. Bu bulgular bize bu 2 proteinin ekspresyonunun ilerleyişini göstermekle birlikte değişen ekspresyonların fizyolojik gonadal gelişim sürecine uygun olması bize bu 2 proteinin bilimsel çalışmalarda spermatogonial germ hücre ve spermatogonia belirteci olarak kullanılabilmesinin uygun olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Yaptığımız çalışmada görüldüğü üzere değişik çalışmalarda spermatogonial germ hücre ve spermatogonia gelişiminde rolü olduğu düşünülen ancak hakkında yapılmış çalışma sayısı bilhassa VASA için az olan bu 2 proteinin postnatal 1. günlük ratlarda eksprese olmaya başladığı ve VASA'da belirgin seviyede bir artış görülmesine karşın c-kit'de daha yatay düzeyde ama her iki protein içinde artan yaşa bağlı olarak anlamlı şekilde artış gösterdiğini ortaya koyduk. Elde ettiğimiz veriler bilhassa hakkında az yayın olan VASA başta olmak üzere her 2 protein açısından literatüre katkı sağlayacak olsa da bu araştırmada elde ettiğimiz bulgulardan biri bu 2 proteininde rat testislerinde spermatogenezis sürecinde gelişimi gösteren tanımlayıcı belirteçler olarak kullanılabilirlerdir.

7. ÖZET

Yenidoğan Döneminden Erişkinliğe Kadar Olan Dönemde Rat Testislerinde Spermatogonial Kök Hücre Sayısında ve Dağılımında Görülen Değişikliklerin İncelenmesi

Erkek genital sistemin gelişiminde, erkek üreme sistemi hücreleri olan spermatogoniaların gelişim sürecine spermatogenezis adı verilir. Spermatojenik kök hücrelerden spermatogoniaların oluşumu intrauterin hayatta başlar. Erişkinlerde spermatogenezisin adolesan dönemde başlatılıp sürdürülebilmesi için testislerde yer alan spermatogonialardan yeni spermatozoaların oluşturulması gereklidir. Çalışmamızın amacı; spermatogonial kök hücrelerin doğumdan hemen sonraki döneminden başlayıp, ergin döneme dek farklı periodlarda gelişimlerini incelemektir.

Çalışmamızda 30 adet Sprague-Dawley türü erkek rat 5 gruba ayrıldı. Ratların testisleri doğumdan sonraki 24. saatte, 10. günde, 20. günde, 30. günde ve 60. günde çıkartıldı. Dokular histolojik takip metodu sonrasında hematoksilin eozin ve immunohistokimyasal olarak c-kit ve Vasa primer antikörlerle boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Spermatogonial kök hücrelerin görüntü analiz programı ile sayımları yapılarak, spermatogonial kök hücrelerin gelişimsel süreçte gösterdiği değişiklikler belirlendi.

Elde edilen sonuçlara göre, c-kit ve Vasa (+)'nın doğum sonrası dönemde eksprese olmaya başladıkları ancak Vasa ekspresyonunun ilerleyen zamana bağlı hızlı bir artış göstermesine karşın c-kit'de daha yatay ama giderek artan bir ekspresyon gözlemlendi. Elde edilen bulgular spermatogenesis süreci değerlendirmesinde bu 2 proteinin belirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Spermatogonial Kök Hücre, İmmünohistokimya, Spermatogenezis, C-Kit, Testis, Vasa.

8. SUMMARY

The evaluation of the number and distribution of spermatogonial stem cells in rat testes from neonatal to adulthood period

In the development of the male genital system, the developmental process of spermatogonia is called spermatogenesis. The formation of spermatogonias from spermatogenic stem cells begins in intrauterine life. In adults, new spermatozoa need to be formed from the spermatogonia in the testes in order to start and maintain the spermatogenesis in the adolescence period. The purpose of our work; Spermatogonial stem cells from the immediate postnatal period to the adult period.

In our study, 30 Sprague-Dawley male rats were divided into 5 groups. The testes of the rats were removed at the 24th hour, 10th day, 20th day, 30th day and 60th days after birth. After histological processing, the slides were stained with both histopathologically, hematoxylin eosin and immunohistochemically stained with c-kit and Vasa primer antibodies and examined under light microscope. Spermatogonial stem cells were counted by image analysis program and the changes of spermatogonial stem cells in developmental stage were determined.

According to the results obtained, a more horizontal but increasing expression was observed in c-kit expression. Although c-kit and Vasa (+) expressions started to become increased in postnatal period, Vasa expression showed a rapid increase depending on the time. The results revealed that these 2 proteins could be used as markers in spermatogenesis process evaluation.

Keywords: Spermatogonial Stem Cell, Immunohistochemistry, Spermatogenesis
C-Kit, Testes, Vasa.

KAYNAKLAR

- Aktümsek A, (2004). Anatomi Ve Fizyoloji (İnsan Biyolojisi), 2.Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.
- April Ew, (1998). Çeviri Ed: Yıldırım M.,Nms Klinik Anatomi, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Arıncı K, Elhan A, (2001). Anatomi, 3. Baskı 2. Cilt Güneş Kitapevi, Ankara.
- Beresford Wa, (1977). Lecture Notes On Histology, Blackwell Scientific Publ. Oxford.
- Bozdoğan Ö, (2000). Fizyoloji, Palme Yayıncılık, Ankara.
- Carlos JI, Carneiro J, Kelley Ro, (1993). Çeviri Ed: Aytekin Y., Solakoğlu S., Temel Histoloji, Barış Kitapevi, İstanbul.
- Castrillon Dh, Quade Bj, Wang Ty, Quigley C, Crum Cp, (2000). The Human Vasa Gene Is Specifically Expressed In The Germ Cell Lineage, Current Issue, Volume 97(17).
- Conrad S, Renninger M, Hennenlotter J, Wiesner T, Just L, Bonin M, Aicher W, (2008). Generation Of Pluripotent Stem Cells From Adult Human Testis, Nature 513(172).
- Çimen V, (2009). Fizyoloji Histoloji & Embriyoloji, Özkan Matbaacılık, Ankara.
- Dağdeviren A, Biricik Ss, (2007a). Fizyoloji Histoloji-Embriyoloji, 3.Baskı, Kelebek Matbaacılık, İstanbul.
- Dağdeviren A,Biricik Ss, (2007b). Fizyoloji Histoloji-Embriyoloji, 3. Baskı, Klinisyen, İstanbul Tıp Kitabevleri.
- Demir R, (1995). İnsanın Gelişimi Ve İmplantasyon Biyolojisi, Palme Yayıncılık, Ankara.
- Dere F, (1999). Anatomi Atlası Ve Ders Kitabı, 2. Cilt, Nobel Tıp Kitabevleri, Adana.
- Drake RI, Vogl W, Mitchell Awm, (2011). Çeviri Ed: Yıldırım M., Grays Anatomi Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin, 2.Baskı, Güneş Tıp Kitapevi.
- Erbengi T, (1985). Histoloji Iı, Beta Basım Yayın Dağıtım A.Ş, Ankara.

- Erkoçak A, (1982). Özel Histoloji, 4.Baskı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi, Ankara.
- Eşrefoğlu M, (2009). Özel Histoloji, Medipress Matbaacılık, Malatya.
- Gartner Lp, Hiatt Jl, (2009). Çeviri Ed: Dağdeviren A., Müftüoğlu Fs., Karabay G., Renkli Histoloji Atlası, 4. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
- Gövsä Gökmen F, (2003). Sistematik Anatomi, İzmir Güven Kitabevi, İzmir.
- Guyton Ac, Hall Je, (2006). Çeviri Editörleri: Çavuşoğlu H., Çağlayan Yeğen B., Tıbbi Fizyoloji, 11.Basım, Yüce Yayınları A.Ş & Nobel Tıp Kitabevleri.
- Hess Ra, Franca Lr, (2008). Spermatogenesis And Cycle Of The Seminiferous Epithelium In: Molecular Mechanisms In Spermatogenesis (Ed: Cheng Cy). Landes Bioscience And Springer Science+Business Medicine Llc, Texas Usa. P:1-14.
- Junqueira Lc, Carneiro J, (2006). Çeviri Ed: Aytekin Y., Solakoğlu S., Temel Histoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Karaöz E, (2002). Özel Histoloji, Sdü Basımevi.
- Karateke H, (2013). Ratlarda Postnatal Dönemde Testis Dokusu İle Kan Testis Bariyerinin Gelişiminin Histomorfometrik Ve İmmunohistokimyasal Değerlendirilmesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi (Tıp) Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi-Afyonkarahisar.
- Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M, (1992). İnsan Embriyolojisi, 7. Baskı, Alfa Basın Yayın Dağıtım.
- Kierszenbaum Al, (2006). Çeviri Editörü: Demir E., Histoloji Ve Hücre Biyolojisi (Patolojiye Giriş), Palme Yayıncılık, Ankara.
- Kim Jy, Jung Hj, Yoon Mj, (2015). Vasa (Ddx4) İs A Putative Marker For Spermatogonia, Spermatoocytes And Round Spermatoids In Stallions, Reprod Domest Anim, Dec;50(6):1032-8.
- Kuran O, (1983). Sistematik Anatomi, Filiz Kitabevi.
- Marieb En, Mallatt Jb, Wilhelm Pb, (2008). Human Anatomy, Fifth Edition, Wm. C. Brown Publishers.
- Mclaughlin Dp, Stamford Ja, White Da, (2007). Çev. Ed: Aktümsek A., Human Physiology (İnsan Fizyolojisi), 1.Baskı, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.

- Moore Kl, Dalley Af, (1995). Clinically Oriented Anatomy, Williams & Wilkins, Int Ed. 1995. İlgili Bölüm No: 3 (The Pelvis And Perineum, Sayfa: 278-281, 307-313)
- Moore Kl, Persaud Tvn, (2002). Çeviri Editörü: Yıldırım M., Dalçık H., Okar İ., İnsan Embriyolojisi, 6. İngilizce Baskıdan Çeviri, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
- Nayemia K, Nolte J, Michelmann Hw, Lee Jh, Rathsack K, Drusenheimer N Et Al. (2006). In Vitro-Differentiated Embryonic Stem Cells Give Rise To Male Gametes That Can Generate Offspring Mice, Developmental Cell, Volume 11, 125-132.
- Noyan A, (1993). Üreme Fizyolojisi, Fizyoloji, 8. Baskı, Meteksan Anonim Şirketi.
- Ovalle Wk, Nahirney Pc, (2009). Çeviri Ed: Müftüoğlu S., Kaymaz F., Atilla P., Netter Temel Histoloji, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara.
- Özden M, (2003). Anatomi Ve Fizyoloji, Ankara.
- Paker Ş, (1993). Histoloji, 2. Baskı, Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi.
- Petorak İ, (1986). Medikal Embriyoloji, Beta Basım.
- Rossi P, Sette C, Dolci S, Geremia R , (2000). Role Of C-Kit in Mammalian Spermatogenesis, J Endocrinol Invest, Oct;23(9):609-15.
- Sadler Tw, (2005). Çeviri Editörü: Başaklar Ac., Langman Medikal Embriyoloji, 9. Baskı, Palme Yayıncılık, Aayıncılık, Ankara.
- Sancak B Ve Cumhuriyet M, (2008). Foksiyonel Anatomi (Baş-Boyun Ve İç Organlar), 4. Baskı, Odtü Yayıncılık, Ankara.
- Schrans-Stassen Bh, Van De Kant Hj, De Rooij Dg, Van Pelt Am, (1999). Differential Expression Of C-Kit In Mouse Undifferentiated And Differentiating Type A Spermatogonia, Endocrinology, Dec;140(12):5894-900.
- Snell Rs, (2004). Çeviri Editörü: Yıldırım M., Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Foksiyonel Anatomi, 6. Edisyon, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Şeftalioğlu A, (1998). Genel & Özel İnsan Embriyolojisi, 3. Baskı, Tıp&Teknik Yayıncılık, Ankara.

- Tanaka Ss, Toyooka Y, Akasu R, Fukui Yk, Nakahara Y, Suzuki R Et Al. (2000). The Mouse Homolog Of Drosophila Vasa Is Required For The Development Of Male Germ Cells, *Genes Development*, 14:841-853.
- Tekelioğlu M, (1995). İnsan Üremesi Ve Gelişmesi, Dumat Ofset Matbaacılık.
- Tekelioğlu M, (2002). Özel Histoloji, İnce Yapı Ve Gelişme, Antıp A.Ş. Yayınları.
- Tosun M, (1998). İnsan Gonadlarının İntrauterin Gelişiminin Histolojik Değerlendirilmesi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji Embriyoloji Tıp Anabilim Dalı, Doktora Tezi-Konya.
- Williams Pl, Bannister Lh, Berry Mm, Collins P, Dyson M, Dussek Je Et Al. (1989), *Grays Anatomy*, 37th Edition, Edinburgh: Churchill Livingstone, Wiley.
- Xia W, Mruk Dd, Lee Wm, Cheng Cy, (2005). Cytokines And Junction Restructuring During Spermatogenesis-A Lesson To Learn From The Testis. *Cytokine Growth Factor Rev.* Aug- Oct;16(4-5):469-493
- Yıldırım M, (2012). İnsan Anatomisi, Yedinci Baskı, Nobel Tıp Kitapevi.
- Yoshinaga K, Nishikawa S, Ogawa M, Hayashi S, Kunisada T, Fujimoto T Et Al. (1991). Role Of C-Kit In Mouse Spermatogenesis: Identification Of Spermatogonia As A Specific Site Of C-Kit Expression And Function, *Development*, Oct;113(2):689-99.
- Zhang D, Liu X, Peng J, He D, Lin T, Zhu J, et Al. (2014), Potential Spermatogenesis Recovery With Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells In An Azoospermic Rat Model. *Int J Mol Sci.* Jul 24;15(8):13151-65.)

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Burdur ilinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Uşak ilinde tamamladıktan sonra, 1994 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu'nda üniversite eğitimine başladım. 1998'de lisans eğitimimi tamamlayarak Dokuz Eylül Üniversitesi Yeni Doğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde hemşire olarak göreve başladım. 1999-2011 yılları arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde hemşire ve sorumlu hemşire olarak farklı birimlerde görev yaptım. Bu arada mesleki tecrübemi artırmak adına ulusal ve uluslararası kongrelere katıldım. 2011'den bu güne Afyonkarahisar Halk Sağlığı Müdürlüğü'nde görev yapmaktayım.