



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ-EMBRYOLOJİ ANABİLİM DALI
VHE-YL**

RATLARDA KASTRASYONUN BÖBREK HİSTOLOJİSİNE ETKİSİ

Fahri ŞİMŞEK

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mustafa SANDIKÇI**

AYDIN-2009

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Fahri ŞİMŞEK tarafından hazırlanan “*Ratlarda Kastrasyonun Böbrek Histolojisine Etkisi*” başlıklı tez, 15.06.2009 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

Unvanı, Adı ve Soyadı :

Üniversitesi :

İmzası:

1. Doç.Dr.Mustafa SANDIKÇI

ADÜ-Veteriner Fakültesi

2. Prof. Dr. Ülker EREN

ADÜ-Veteriner Fakültesi

3. Prof. Dr. Erdoğan GÜRSOY

ADÜ-Tıp Fakültesi

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu (tezin türü) tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun
..... Sayılı kararıyla (tarih) tarihinde onaylanmıştır.

Doç. Dr. Muharrem BALKAYA
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Androjenler böbrek üzerinde çeşitli etkileşimler yaparak, erkeklerde kadınlara oranla daha fazla kardiyovasküler ve renal hasara yol açmaktadır. Bu çalışmada genç erişkin dönemde kastrasyon yapılan ratların böbrek dokusunda meydana gelen histolojik ve morfometrik farklılıklar araştırılmıştır. Elde edilen bulgular androjenler üzerine yapılan araştırmalarda referans olarak kullanılabilir.

Araştırma, “Ratlarda Kastrasyonun Böbrek Histolojisine Etkisi” isimli ve SAE–08007 kodlu proje olarak, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenerek gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
1.1 Böbreklerin Embriyonal Gelişimi	1
1.2 Böbreklerin Histolojisi	3
1.2.1 Korpuskulum reni	4
1.2.2 Tubulus proksimalis	5
1.2.3 Henle kulpu	5
1.2.4 Tubulus distalis	6
1.2.5 Toplayıcı borucuklar	6
1.3 Regülasyon Olayları	6
1.3.1 Miyojen mekanizma	8
1.3.2 Humoral mekanizma	9
1.3.3 Sinirsel mekanizma	9
1.3.4 Hormonal düzenleme	9
1.4 Androjenlerin Böbreklere Etkisi	10
1.4.1 Kardiyovasküler ve renal hastalıklarda androjelerin rolü	10
1.4.2 Böbrekte renin-anjiyotensin sistemi ve androjenlerin etkisi	11
1.4.3 Proksimal tubul geri emilimi ve androjenler	12
1.4.4 Böbreklerde androjen reseptörlerinin rolü	12
2. GEREÇ VE YÖNTEM	14
2.1 Gereç	14
2.2 Yöntem	14
2.3 İstatistiksel Analiz	15
3. BULGULAR	16
4. TARTIŞMA	26
5. SONUÇ	29

	Sayfa
ÖZET	30
SUMMARY	31
KAYNAKLAR	32
ÖZGEÇMİŞ	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH:	Adenokortikotrop hormon
ADH:	Anti diüretik hormon
ANG :	Anjiyotensin
DHT:	dihidrotestosteron
DHEA:	dehidroepiandrosterone
GFR:	Glomerular filtrasyon oranı
PAS:	Periodic Acid Schiff
RAS :	Renin-angiotensin sistemi
PRA:	plazma renin aktivitesi
SHR :	Spontan Hipertansif rat

ÇİZELGELER

	Sayfa
Çizelge 1. Ratların kastrasyondan 1 ve 2 ay sonraki canlı Ağırlıkları	17
Çizelge 2. Kastrasyondan 1 ay sonra rat böbreklerinde birim alanda korpuskulum renis ve tubulus proksimalis sayıları	18
Çizelge 3. Kastrasyondan 1 ay sonra rat böbreklerinde korpuskulum renis, tubulus proksimalis, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çapları	18
Çizelge 4. Kastrasyondan 2 ay sonra rat böbreklerinde birim alanda korpuskulum renis ve tubulus proksimalis sayıları	19
Çizelge 5. Kastrasyondan 2 ay sonra rat böbreklerinde korpuskulum renis, tubulus proksimalis, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çapları	19
Çizelge 6. Kastrasyondan 1 ve 2 ay sonra alınan örnekler birlikte değerlendirildiğinde, rat böbreklerinde birim alanda korpuskulum renis ve tubulus proksimalis sayıları	20
Çizelge 7. Kastrasyondan 1 ve 2 ay sonra alınan örnekler birlikte değerlendirildiğinde, rat böbreklerinde korpuskulum renis, tubulus proksimalis, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çapları	20

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Nefron ve toplayıcı borucuklar.	4
Şekil 2. Renal korpuskül ve regülasyonda görevli yapılar.	7
Şekil 3. Kontrol gurubu bir ratın böbrek kesiti (3 aylık rat).	18
Şekil 4. Kastre edilmiş bir ratın böbrek kesiti (3 aylık rat, operasyondan 1 ay sonra).	18
Şekil 5. Kastre edilmiş bir ratın böbrek kesiti (4 aylık rat, operasyondan 2 ay sonra).	19
Şekil 6. Kontrol grubu bir ratın böbrek kesiti (4 aylık rat).	19
Şekil 7. Kastre edilmiş bir ratın böbrek kesiti (4 aylık rat, operasyondan 2 ay sonra).	20
Şekil 8. Kontrol gurubu bir ratın böbrek kesiti (4 aylık rat)	20
Şekil 9. Kontrol grubu bir ratın böbrek kesiti (3 aylık rat).	21
Şekil 10. Kastre edilmiş bir ratın böbrek kesiti (3 aylık rat, operasyondan 1 ay sonra).	21
Şekil 11 Kontrol grubu bir ratın böbrek kesiti (3 aylık rat).	22
Şekil 12. Kastre edilmiş bir ratın böbrek kesiti (3 aylık rat, operasyondan 1 ay sonra).	22

1. GİRİŞ

1.1. Böbreklerin Embriyonal Gelişimi

Üriner sistem, genital sistem ile birlikte intermedier mezoderm ve ona komşu mezodermal sölomik epitelden köken almaktadır. Abdomenin dorso laterali boyunca mezodermin meydana getirdiği kabartılar ürogenital kıvrım (ürogenital plak) olarak adlandırılmaktadır. Üriner sistemde böbreklerin gelişimindeki klasik yaklaşım, ürogenital kıvrım boyunca kranialden kaudale doğru pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere üç kademeli bir gelişim göstermesidir. Pronefroz en ilkel böbrek tipidir. İlkel balık ve amphioxusda fonksiyoneldir. Pronefrozun dejenerasyonu ile kaudalde gelişen mezonefroz kurbağada ve mezonefrozun dejenerasyonu ile onun kavudalinde gelişen metanefroz kanatlı, memeli hayvan ve insanda fonksiyoneldir (Hassa ve Aştı 1997).

Pronefroz: İlk böbrek olarak da adlandırılan bu yapı 7. ve 14. somitler düzeyinde 7-8 çift tüpçük şeklindedir. Aynı bölgede intermedier mezodermde kaudale doğru uzanan bir kanal (pronefrik kanal) ortaya çıkar. Evcil hayvanlarda pronefrik kanal fonksiyonel değildir. Sadece koyunda pronefrik tüpçükler iyi gelişmiştir. Pronefrik kanal ile bağlantı kurmuşlardır. Kısa bir süre için kalıcıdır, daha sonra mezonefrik tüpçüklere bağlantı fonksiyonu yapar. Fonksiyonel bir pronefrik tüpçüğün vücut boşluğuna bakan bölümünde sıvıyı çeken silyumlu bir nefrostom, artık materyali kandan nefrostoma ileten glomus olarak adlandırılan kapillar damar yumağı ile yakın ilişkidir (Hassa ve Aştı 1997, Özer ve ark 2005).

Mezonefroz: Orta safha böbrek yapısı 9.ve 26. somitler düzeyinde 70-80 çift mezonefrik tüpçük şekillenir ve pronefrik kanalın kaudaline bağlanır. Bu andan itibaren pronefrik kanal mezonefrik kanal olarak adlandırılır. Mezonefrik tüpçük diğer taraftan dorsal aorta ile bağlantılıdır. Mezonefroz içinde bir damar pleksusu oluşturur. Mezonefroz tipi böbrek yapısal ve fonksiyonel özellikleri yönünden erişkin böbrek özelliklerine sahiptir. Mezonefrik tüpçükten gelişen kadeh şekilli bir bowman kapsülü ile içerisinde kapillar damar yumağı glomerulus oluşur. Mezonefrozun dejenerasyonu insanda 4.-8. haftalarda, atlarda 8.-9. ve sığırlarda 10. haftada gerçekleşir (Hassa ve Aştı 1997, Özer ve ark 2005).

Metanefroz: Son böbrek olarak da adlandırılan yapı 26. ve 28. somitler düzeyinde embriyonun pelvik bölgesinde, embriyo 6-7 cm uzunlukta iken başlar. Metanefrik divertikülüm, mezonefrik kanalın kaudalinde bir evaginasyon olarak şekillenmeye başlar divertikülüm kranio-dorsal yönde gelişir. Prolifere olan bu kitle metanefrogenik kitledir, divertikülüm olarak büyür ve genişleyerek pelvisi oluşturur. Toplayıcı tubuller metanefrik mezoderimde (metanefrik mezenşim) içi boşluklu bir hücre kümesi (renal vezikül) meydana getirirler. Vezikül bir tüp şeklinde uzunlamasına büyür, metanefrik tüpçükleri şeklendirir. Metanefrik mezanşimal hücrelerin kümeleşmesi bazal membranda spesifik bir glikoprotein üretilmesine bağlıdır. Mezonefroz tip böbrek metanefrogenezisi için metanefrik mezenşim ve metanefrik divertikülümün karşılıklı etkileşimine ihtiyaç duyar. Metanefrik mezenşimin olmaması durumunda üriner tomurcuğu dallanmaz. Üriner tomurcuğun olmaması halinde de metanefrik mezanşimal hücreler epitelyal tubul hücrelerine değişmez. Metanefrik tubul belli bir uzunluğa ulaştıktan sonra bir ucu ile toplayıcı tubule bağlanırken diğer ucu genişleyip kadeh şeklinde invagine olur ve glomeruler kapsülü oluşturur. Kadeh şeklindeki yapının içini prolifer olmuş damar pleksüsü doldurur. Glomerular kapsül ve kapillar pleksus birlikte renal korpüskül olarak adlandırılır. Tubulun devam eden büyümesi sırasında toplayıcı kanal ve glomerulus arasında sekresyon tubulunun diğer bölümleri de şekillenir (Hassa ve Aştı 1997, Özer ve ark 2005).

Oluşumunu tamamlayan bir nefronun renal korpüskülü böbreğin kortikal kısmında uzanmış ve kıvrımlanmış tubul kısımları da böbreğin korteks kısmında yer alır. İlk renal korpüsküller böbreğin korteks-medulla birleşme noktasında oluşur ve fetal dönemde dejenere olurlar. Fetal gelişimin daha sonraki dönemlerinde şekillenen nefronlar kortikal bir yayılım gösterirler. Nefrogenezis doğumla birlikte ya da türe bağımlı olarak doğumdan kısa bir süre sonra biter. Köpeklerde doğumdan sonraki ilk birkaç hafta içinde de nefronlar oluşmaya devam eder. Böbrek hastalıklarında yıkılan nefronların yerine yenileri tekrar yapılamaz. Bunun yerine kalan nefronlar hacimlerindeki artış ile bu yükü kompanse etmeye çalışırlar. Metanefrik böbrek fütusta fonksiyoneldir. Üreterin tıkanması veya atrofisi halinde böbreğin şişmesi fonksiyonel olduğunun kesin kanıtıdır (Özer ve ark 2005).

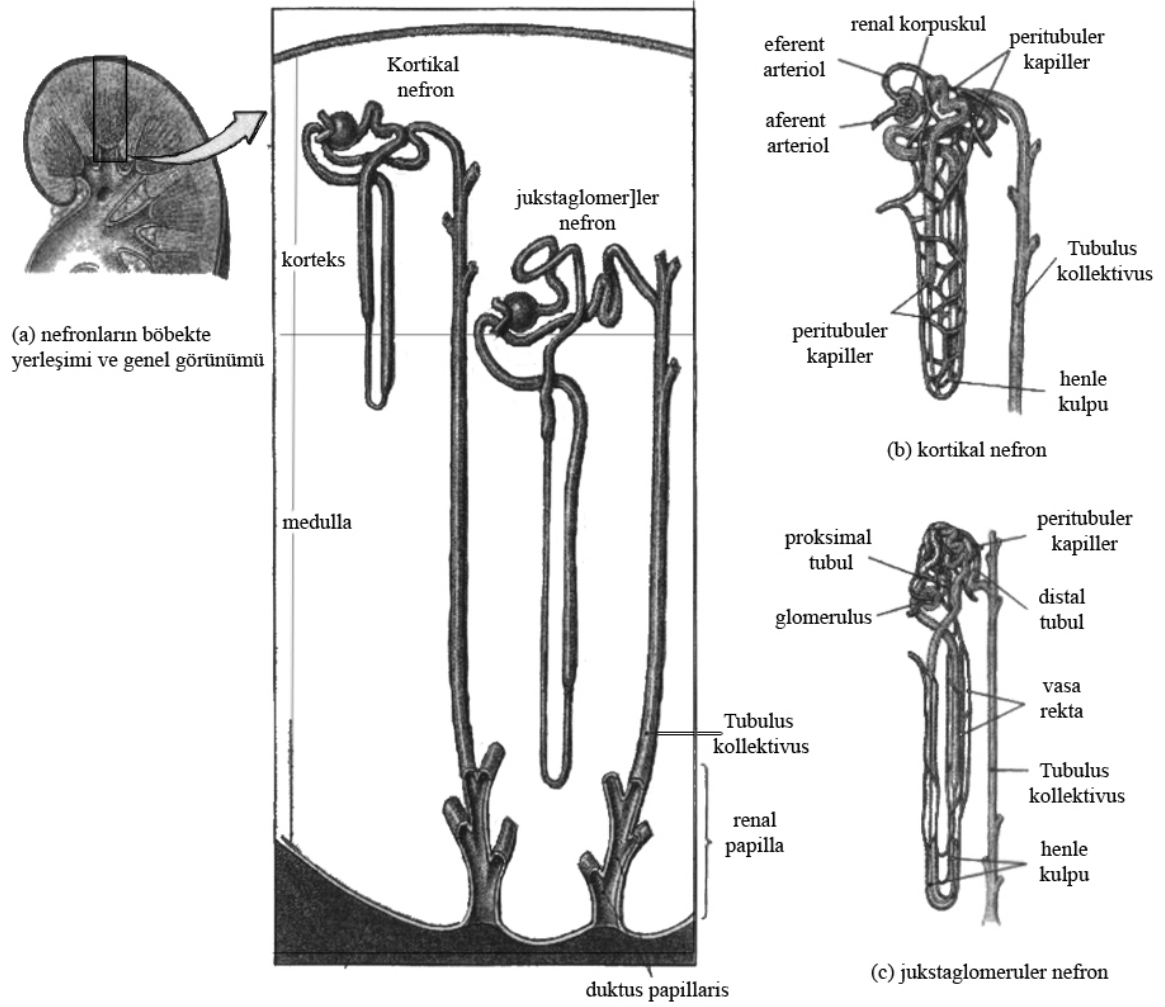
Embriyonel dönemde böbrek birbirine paralel ayrı lopçuklar (renkulus = pramitler) halinde oluşur. Doğumdan sonra bu lopçuklar kısa sürede gelişerek oluşumlarını tamamlar. Bu gelişme durumuna göre farklı böbrek yapıları ortaya çıkar. Dış yüzü düz tek papillalı

böbrek (küçük gevişgenler, etçiller, tek parmaklılar), dış yüzü yarıklı çok papillalı böbrek (büyük gevişgenler) ve dış yüzü düz çok papillalı böbrek (insan, domuz) gibi (Tanyolaç 1999).

1.2. Böbreklerin Histolojisi

Böbrekler sağlı sollu olarak karın boşluğunun arka kısmında yerleşik bir çift organdır. Böbrek ince fakat kollajen fibrinlerden zengin olduğu için sağlam fibröz bir kapsül ile örtülmüştür. Kapsülde az sayıda elastik fibrilde bulunur. Yaşla birlikte kapsülün kalınlığı ve elastik fibrillerin sayısı artar. Kapsülün organdan kolayca soyulması arada septum olmadığını gösterir. Fibröz kapsül böbreğin hilus denilen iç bükey kısmından organın içine girer. Hillustan arteria renalis girer, vena renalis ve üreter çıkar. Üreterin üst ucu hilusu dolduran bir genişleme (pelvis renalis) gösterir. Bütün bu bağ doku kısımları intersitisyum olarak isimlendirilir. İç kısımda ise nefron ve toplayıcı borucukların olduğu bölge paranşim olarak adlandırılır (Özer ve ark. 2006). Paranşim üniteleri ve intersitisyum böbrekte kendine özgü bir yayılım gösterirler. Buna göre böbrekte iki bölge ayırt edilir. Bunlar korteks ve medulladır. Korteks içerdiği oluşumun iyi boyanması nedeniyle koyu, medulla ise içerdiği birbirine paralel borucuklar nedeniyle çizgili ve açık renkte boyanır. Korteks ve medulla arasındaki sınır iki elin parmakları birbirine geçmiş gibi girintili çıkıntılıdır. Nefron ve toplayıcı borucuklar bölümlemesi içinde yer alan üniteler şunlardır (Banks 1986, Tanyolaç 1999, Martini ve ark 2005, Aytekin ve Solakoğlu 2006).

- Nefron(Şekil 1)
 - Korpuskulum renis (Malpigi cisimciği)
 - Tubulus proksimalis
 - Henle kulpu
 - Tubulus distalis
 - Tubulus konnektivus
- Toplayıcı borucuklar (Şekil 1)
 - Tubulus kollektivus
 - Duktus papillaris



Şekil 1. Nefron ve toplayıcı borucuklar (Martini ve ark 2005. s:725).

1.2.1. Korpuskulum renis (malpigi cisimciği): Nefronun başlangıç kısmı olan malpigi cisimciği kortekste bulunur. Her korpuskulum renis ortada yerleşik damar yumağı (glomerulus) ve çevrede bulunan membranöz yapıdan (bowman kapsülü) oluşur. Sayıları kedilerde 200-300 bin, insanda 1-4 milyon arasındadır (Özer ve ark. 2006). A.interlobularis korteks içine sağlı sollu dallanarak her biri aferent arteriolü yapar. Aferent arteriol özel arteriyel kılcalı dönüşür ve kendi üzerine kıvrımlar oluşturarak glemerulus denilen yapıyı oluştururlar. Damar ağının devamında glemerulustan eferent arteriol adıyla Bowman kapsülünü terk ederek tubuluslar ve henle kulpuna doğru uzanır (Paker 1990). Malpigi cisminde iki kutup vardır. Aferent arteriolun girip, eferent arteriolun çıktığı vasküler kutup (damar kutbu) ile proksimal tubul lümeni ve bowman kapsül aralığının bağlandığı bölge idrar kutbu olarak adlandırılır (Tanyolaç 1999, Martini ve ark 2005).

Bowman kapsülü iki yapraklıdır. Glomerüle bakan visseral yaprak (glomerüler epitel), dış duvarı ise paryetal yapraktır (kapsüler epitel). Paryetal yaprak, retiküler fibrilleri içeren ince bir bazal laminaya oturmuş tek katlı yassı epitel hücrelerinden oluşur. İdrar kutbunda yassı epitelyum proksimal tubulus epiteline dönüşür. Visseral yaprak ise kalın bazal bir laminaya oturmuş podosit (episit) denilen hücrelerden oluşur. Podosit hücrelerin sitoplazmalarından radier olarak uzanan primer uzantıların olması nedeniyle yıldız şeklindedir (podos=ayak). Primer uzantılardan ayrılan çok sayıda sekonder uzantı (pedisel) arasında yarık şeklinde filtrasyon aralıkları bulunur (Şekil 2) (Paker 1990).

1.2.2. Tubulus proksimalis: Bowman kapsülünün pariyetal yaprağının devamı şeklinde (yassı epitel) idrar kutbundan başlar kübik epitel ile devam eder. Bu kısma boyun denilse de gerçek bir daralma yoktur. Nefronun en uzun, en kıvrımlı ve çapı en geniş kısmı pars kontortus (kontortus=kıvrımlı) ve pars rekta kısımları vardır. Pars kontortus böbreğin kapsüller yüzeyine doğru geniş bir ans yapar. Preparatlarda oblik ya da transvers kesitleri görülür. Ultrafiltratın reabsorbsiyonunun $\frac{3}{4}$ lük kısmını sağlayan bölümdür. Bunun duvarını oluşturan ve asit boyalarla koyu eosinofilik boyanan tek katlı tepesi kesik pramid yada kübik hücrelerdir. Sitoplazmamada bol miktarda peroksizom ve lizozom bulunur (Paker 1990). Hücrelerin apikal yüzleri emilim yüzeyini arttırmak için mikrovillustur. Bazallerinde ise bazal labirintler (membran katlantıları) vardır. Özellikle su, glikoz, küçük moleküllü proteinler ve bazı iyonların geri emilimini sağlar. (Tanyolaç 1999, Martini ve ark 2005). Pars rekta ise başlangıç kısmı spiral daha sonra düz seyreden elektron mikroskobu incelemelerinde mikrovillusların daha kısa boylu ve az sayıda olduğu görülür. Bu bulgular pars rektanin transellüler transportta pars kontortus kadar katılmadığına işaret etmektedir. Pars rekta henle ansının inen kolunu oluşturur (Paker 1990).

1.2.3. Henle kulpu (tubulus intermedius): Proksimal ve distal tubuller arasında yer alan U harfi biçiminde tubuler bölümdür. İnen henle (proksimal tubulun pars rektası), ince kısım (henle ansı) ve çıkan henle (distal tubulun pars rektası) olarak üç kısımda incelenir. Böbreğin medulla kısmında bulunurlar. İnen henlenin duvarı tek katlı yassı hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin membranı fazla miktarda su geçişi için elverişlidir. Çıkan henlenin ise çapı daha geniştir ve duvarı kübik epitel hücrelerinden oluşur. İnen henlenin tersine su yerine suda eriyen maddeler (tuz, üre vb.) için geçirgendir (Tanyolaç 1999, Martini ve ark 2005).

1.2.4. Tubulus distalis: Çıkan henlenin devamı şeklinde kortekse girer, burada kıvrım oluşturarak (tubulus konkortus distalis) kendi malpigi cisimciğine yaklaşır, aferent arteriole dirseklendiği yerde yüksek prizmatik epitel hücreleri bir plak şeklinde makula densayı oluştururlar.. Tubulus proksimalisten daha kısadır ve histolojik kesitlerde asit boyalar ile daha açık şekilde boyanır ve lümeni seyrek mikrovillusludur. Tubulus distalisi oluşturan hücreler iyon geçişine elverişli bazal membran girintilerine ve mitokondriumlara sahiptir. Distal tubul aynı zamanda tubuldeki idrara hidrojen ve amonyum iyonları salar. Bu etkinlik kandaki asit-baz dengesinin korunmasında önemlidir. Tubulus distalisler kısa bağlantı kolları (tubulus konnektivus) ile toplayıcı borucuklara bağlanır (Tanyolaç 1999, Martini ve ark 2005).

1.2.5. Toplayıcı borucuklar: Tubulus kollektivus ve duktus papillaris olarak iki kısımda incelenir. Tubulus kollektivus, medullanın korteksine komşu olan medullar radyustan başlar. Başlangıçta basık prizmatik pelvis renalise doğru yüksek prizmatik hücreler vardır. Sitoplazmaları az sayıda organel içerir ve elektron geçirgendir. Özellikle su reabsorbsiyonunda görevli yapıdır. Toplayıcı kanalların epiteli arka hipofiz tarafından salınan arginin vazopressin ya da anti diüretik hormona (ADH) tepki verirler.

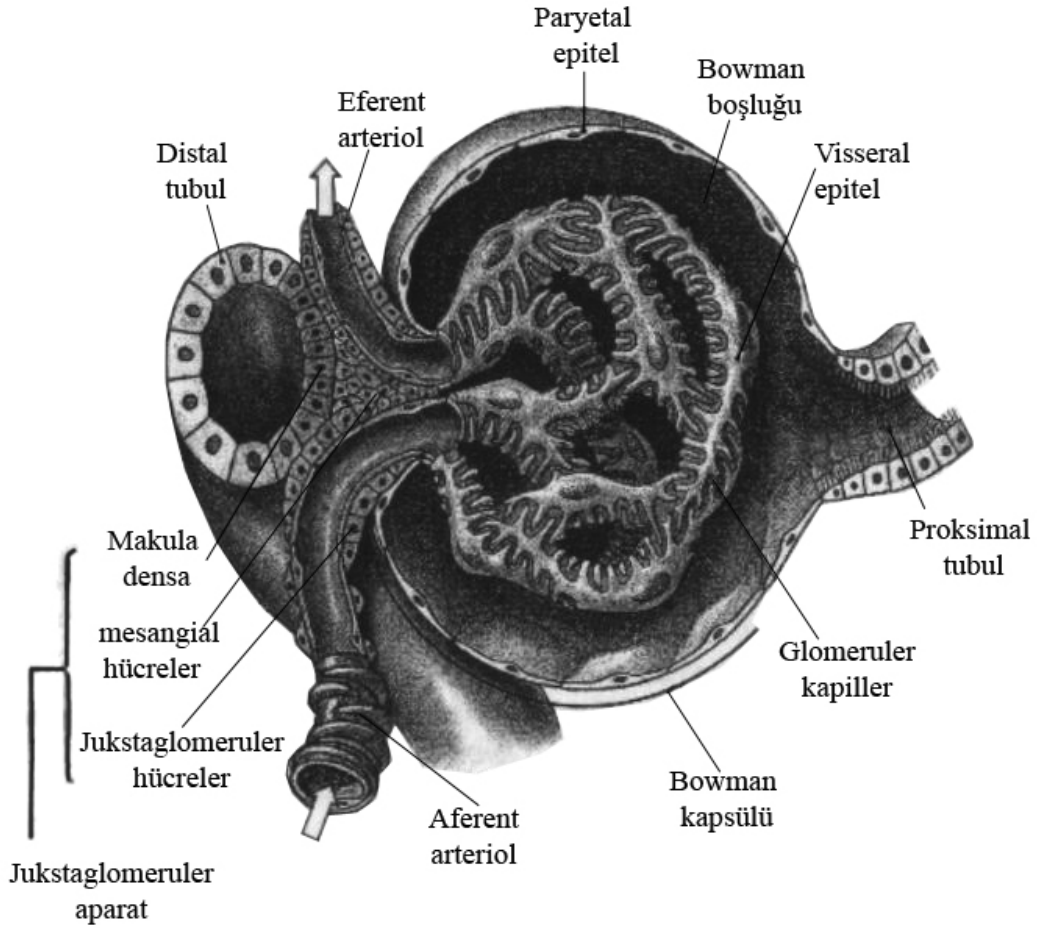
Ark biçimli kolektör tubuller boşaltıcı duktus sisteminin başlangıcını oluşturur. Bunları düz seyirli kolektör tubuller kanallar izler. Böylece ark biçimli kolektör kanallar, tubulus konkortus distalisleri düz seyirli kolektör kanala bağlar. Duktus papillaris, tubulus kollektivusların birleşmesi ile şekillenir. Yüksek prizmatik epitel yapıda büyük gevişgetirenlerde değişken epitel yapıdadır. Mikroviluslar çok kısa boylu ya da hiç olmadığından lümen düzgündür. Oluşan idrar duktus papilaristen kaliks renalise ve/veya pelvis renalise ve oradan ureterlerle idrar kesesine aktarılır (Tanyolaç 1999, Paker 1990, Jonqueira ve Carneiro 2005).

1.3. Regülasyon Olayları

Böbreklerdeki regülasyon olaylarını miyojen yanıt, humoral regülasyon ve sinirsel mekanizma olarak üç başlık halinde inceleyebiliriz. Aferent arteriol duvarındaki yastıkçıklar, tubulus distalisteki makula densa ile aferent ve eferent arterioller arasındaki mezangium hücreleri böbrekte regülasyonda görevli morfolojik yapılardır. Bu yapılar birbirlerinden ayrı olarak değerlendirildiği gibi tümüne birlikte jukstaglomerüler aygıt da

(Juxtaglomerular Apparatus) denir (Banks 1986, Paker 1990, Tanyolaç 1999, Martini ve ark 2005).

Damar kutbunda aferent ve eferent arterioller ile tubulus kontortus distalis arasında bulunan işlevleri iyi anlaşılmamış açık renk boyanan, glomerül dışı mezangial hücreler veya lacis hücreleri adı verilen hücreler bulunur (Jonqueira ve Carneiro 2005).



Şekil 2. Renal korpuskül ve regülasyonda görevli yapılar (Martini ve ark 2005. s:726).

• **Yastıkçıklar;** aferent arteriolün glomerula girmeden hemen önce media tabakasında düz kas hücreleri (juksta=yakın) diferensiye olarak jukstaglomerular hücrelere dönüşür. Bunların bol miktarda endoplazma retikulumu, iyi gelişmiş golgi kompleksi ve sitoplazması salgı granülleri ile doludur. Bu bölgede m.elastika interna kaybolur. Bu hücreler ile kan arasında endotel ve bazal lamina bulunur, diğer taraftan distal tubulun makula densası ile sadece ince bir bazal lamina ile ayrılır. Poligonal (myoepiteloid) jukstaglomerular hücreler renin hormonu taşırlar ve uyarılmaları halinde bu hormonu kana verirler.

• **Macula Densa;** tubulus kontortus distalisin kortekste ilerleyişı sırasında kendi malpigi cisimciğinin damar kutbunda, özellikle aferent arteriole dirseklendiği kısımda kübik prizmatik yapıdaki tubulus duvarı diferensiye olarak yüksek prizmatik yapı kazanır ve bir disk şeklini alır. Çekirdekler birbirine çok yakın konumdadır ve koyu boya alırlar. Bazal lamina yoktur. Organelleri azalmış ve bazal membran kıvrımları azdır. Bu hücrelerin golgi aparatı jukstaglomeruler hücrelere doğru yöneliktir, oysaki diğer tubul hücrelerinin golgi aparatı tubul boşluğuna yöneliktir. Bu yapı kemoreseptörük olup tubulus sıvısındaki Na ve Cl iyon değişimlerini algılar.

• **Mesangium hücreleri;** aferent ve eferent arterioller arasında bulunan mezantere benzer yapıdaki ve glomerulusa yapısal destek sağlayan hücrelerdir. Hücrelere mezangial hücre(mesos=arasında, angeion=damar) denir. Bu hücreler komşu kapiller endotelleri arasında bulunur. Çekirdeklerinin çok koyu boyanması nedeniyle endotel hücrelerinden ayırtedilebilirler. Kısa sitoplazmik uzantıları vardır. Uzantıları endotel hücresi ve bazal lamina arasındaki aralığa sokulabilir, nadiren de uzantı kapiller lümene ulaşır. Dıştan glikoprotein bir tabaka ile kuşatılmıştır. Bu tabaka endotel bazal laminayla kaynaşır. Bu hücreler fagositik özellikte, anjiyotensin II (ANG II) reseptörleri taşırlar ve kasılabilme özellikleri vardır. Ayrıca hücre dışı matriksi sentezler, endositoz gerçekleştirir ve glomerul bazal membranı tarafından yakalanmış olan normal ve patolojik (immunkompleks) molekülleri uzaklaştırır.

1.3.1. Miyojen mekanizma:

Miyojen mekanizmada damar duvarı yastıkçıkları görevlidir. Böbrekte lokalize reninin %90'ından fazlası jukstaglomerular hücrelerde bulunur. Taşıdıkları renin hormonunun kana vermesi ile karaciğerden salınan anjiyotensinojeni (α -2 globulin) ANG I 'e dönüştürür ve ANG I dolaşımila akciğer kapıllarlarında dönüştürücü enzim kininaz II ile iki aminoasitini kaybederek etkin etkin vazopresif bir oktapeptit olan ANG II'ye dönüştürülür. ANG II yine kan dolaşımı ile ANG II reseptörlerinin olduğu damarları etkiler ve vazokonstrüktör etki yaparak glomerular filitrasyon hızı düşürülerek miyojen yanıt oluşturulur hem de adrenal kortekste üretilen aldosteron salgısını artırır (Banks 1986, Yılmaz 1999, Martini ve ark 2005).

1.3.2. Humoral mekanizma:

Kemoreseptorik yapıda olan makula densa hücreleri görevlidir. Tubulus sıvındaki Na ve Cl konsantrasyon değişimlerine duyarlı olan makula densa iyon azalması durumunda aferent arteriölün vazodilatasyonu ile her bir glomerulusun kendine ait tubüllerin reabsorbe kapasitesine göre filtrat miktarını ayarlamasını sağlar. Böylece perfüzyon hızı arttıkça makula densanın Cl yoğunluğu artar, Cl yoğunluğunun azalması durumunda ise komşu olan jukstaglomerular hücreleri renin salgılama yönünde uyarılır. Bu sayede kan akışını düzenleyen anjiyotensin sisteminin (miyojen mekanizma) devreye girmesini sağlar (Banks 1986, Yılmaz 1999).

1.3.3. Sinirsel mekanizma:

Otonom sinir sisteminin sempatik refleksi etkilidir. Eferent arteriole ulaşan sempatik refleksler akım koşullarına ve glomerulus kılcalındaki basınca etki edebilirler ve bunun sonucunda glomeruler akım koşulları değişir (Banks 1986, Tanyolaç 1999).

1.3.4. Hormonal düzenleme:

• **Aldosteron:** Hipofiz ön lobundan salınan adrenokortikotrop hormon (ACTH) etkisiyle böbrek üstü bezin zona glomeruloza katında yapılır. En önemli etkisi distal tubuldeki ve toplayıcı borucuklardaki Na, Cl ve K derişimlerini kontrol ederek, Na tutulumunu ve az miktarda Cl ve K atılımını sağlar. Anjiyotensin II nin adrenal kortekse etkisi ile aldosteron organizmada Na ve CL tutulumunu sağlar. Bu artış sıvı hacmini artırır (özellikle kan plazma hacmini), kan hacmindeki artışa bağlı olarak kan basıncında da yükselme olur. Kan hacmini azaltan diğer nedenlere bağlı olarak (Na kaybı, dehidratasyon vb.) kan basıncının düşmeside renin anjiyotensin II-aldosteron düzeneğini devreye sokarak kan hacminin ve basıncının dengede tutulmasında katkıda bulunur (Yılmaz 1999, Aytekin ve Solakoğlu 2006).

• **Anti Diüretik Hormon:** ADH hipotalamustaki nükleuslarda yapıp noreohipofizden kana verilir. Hormon özellikle aldosteronla birlikte tubuluslarda suyun geri emilimini ve idrarın yoğunluğunu sağlar. Eğer su alımı sınırlı ise ADH salınır ve toplayıcı kanalların lümen zarında yer alan zar içi tanecikler su emilimi için kanallar oluşturabilecek şekilde suya geçirgen hale gelirler ve böylece vücutta tutulmuş olan su glomerül süzüntüsünden emilip kan kapillerlerine aktarılır. Eksikliğinde ise diürez oluşarak diabetes insipitus benzeri hastalıklar oluşturur (Yılmaz 1999, Aytekin ve Solakoğlu 2006).

• **Androjenler:** Testosteron, dihidrotesteron ve androstenedion testisin intersitisyel ya da Leydig hücrelerinden salınan androjenlerdir. Adrenal korteksin zona retikülaris tabakasından ise dehidroepiandrosteron ve androstenedion sentezlenir. Plazmadaki testosteronun %85'i testislerden gelir. Testosteron testislerde depolanmaz. Sentezden hemen sonra salınır. Salınan testosteron %97-99 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Testosteron en çok seks hormonu bağlayan globüline bir miktarda albumine bağlanır. Yıkım esas olarak karaciğerde olur. Testosteron önce androstenedion'a çevrilir daha sonra bundan androsteron ve ondanda etiokonolon oluşur. Bunlarda glukronat ve sülfat ile konjuge edilerek idrarla atılırlar. İdrardaki 17 ketosteroidlerin %30'u testosteron kaynaklıdır. %70'i ise adrenal korteks androjenlerinin yıkımı ile oluşur.

Fetal hayatta testosteron; epididimis vas deferens ve seminal veziküllerin gelişimi için gereklidir. Dihidrotestosteron fetal hayatta penis, penil üretra, prostat ve skrotum gelişimi için gereklidir. Ca, Na, K, Cl ve fosfat retansiyonuna neden olurlar. Kemik matriksini artırır, epifiz plaklarının kapanmasına neden olur. Testosteron eritropoezi ve trombosit agregasyonunu artırır (Yılmaz 1999, Aytekin ve Solakoğlu 2006).

1.4. Androjenlerin Böbreklere Etkisi

1.4.1. Kardiyovasküler ve renal hastalıklarda androjelerin rolü

Erkeklerde böbrek hastalıklarına yakalanma riski aynı yaştaki kadınlardan daha fazladır (Wiinberg ve ark 1995). Kronik böbrek hastalıklarının ilerleme oranı erkeklerde kadınlardan daha hızlıdır. Örneğin, glomerulonefrit ve hipertansif glomerulosklerozisin sebep olduğu böbrek yetmezliğinin insidansı erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (Reckelhoff ve ark 2000). Ayrıca normal ya da hipertansif erkek hayvanlar da böbrek hastalıkları açısından büyük bir risk altındadır ve böbrek hasarı hızlı ilerler (Silbiger ve ark 1995).

Böbrek hastalıkları insidansının erkeklerde daha yüksek olmasının mekanizması bilinmemesine rağmen testosteron gibi androjenlerin bu olayda önemli rollerinin olduğu bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur (Reckelhoff ve ark 2005). Normal tansiyonlu Sprague-Dawley ve Wistar ratlarda erkeklerin kastasyonu yaşa bağlı olarak gelişen glomerular sklerozisi önlemektedir (Goldstein ve ark 1988).

Hayvanlara androjen uygulamaları kardiyovasküler ve renal hastalıkların ilerlemesini kolaylaştırmaktadır. Örneğin, normal tansiyonlu ovarektomize dişiler ve kastre edilmiş erkekler testisteron uygulamaları kan basıncını kontrol gurubu erkeklerle aynı seviyelere yükseltmektedir (Oudar ve ark 1991). Reckelhoff ve ark.'nın (1998) yaptığı bir çalışmada 17-19 haftalık erkek ve dişi Spontane Hipertansif Rat (SHR), ovarektomize dişi ve kastre edilmiş erkek SHR'lere 5 hafta boyunca kronik testosteron uygulanmıştır. Böbrek perfüzyon basınçları karşılaştırıldığında, kronik testosteron verilen sağlam erkekler ve ovarektomize dişilerin sağlam dişiler ve kastre edilmiş erkeklerden daha az sodyum ve su attıklarını belirlemişlerdir. Erkeklerde hipertansiyon ve glomeruler hasarın ilerlemesinde bir aracı olarak testosteron gibi androjenlerin muhtemel etkilerine rağmen, testosteronun kan basıncını artırma ve böbrek fonksiyon kayıplarına sebep olma mekanizması hala bilinmemektedir (Reckelhoff ve Granger 1999).

Normal tansiyonlu ratlarda yaşlanma ile glomerular filtrasyon oranında (GFR) bir azalma görülmüştür. Bunun aksine, benzer yaşlardaki hiç çiftleşmemiş dişilerde böbrek fonksiyonu korunmaktadır (Reckelhof ve ark 1992). Hiç çiftleşmemiş dişiler ve 10 haftalık iken kastre edilmiş erkekler kontrol erkeklerde gözlenen morfolojik hasardan korunmuşlardır (Reckelhof 1997). Bu bilgiler; östrojenin yaş ile ilgili böbrek hasarlarına karşı koruyucu olmadığını fakat androjenlerin böbrek hasarlarını her nasılsa artırdığını ortaya koymaktadır.

1.4.2. Böbrekte renin-anjiyotensin sistemi ve androjenlerin etkisi

Androjenler renin-angiotensin sisteminin (RAS) modülasyonunda rol oynar. Normal ve hiper tansiyonlu ratların böbreklerinde androjenlerin anjiyotensinojenin regülasyonunu sitümüle ettiğini göstermişlerdir. Chen ve ark (1992) SHR'lerin böbreğinde renin mRNA'sının androjenler tarafından düzenlendiğini rapor etmişlerdir. Yine moleküler çalışmalarda anjiyotensinojen mRNA'sının erkek ratlarda dişilerden daha yüksek olduğu, kastrasyonun bu seviyeyi azalttığı ve testosteron uygulamasının ise artırdığı bildirilmiştir (Ellison ve ark 1989). Bu bilgiler androjenlerin RAS'ı stimüle ettiğini akla getirmektedir. Baltatu ve ark (2002) ise aşırı aktif RAS'a sahip hipertansiyonlu REN-2 Rat modellerinde androjen reseptör antagonizmi aracılığıyla renal hasarın azaltılabileceğini rapor etmişlerdir.

Androjenlerin sistemik RAS'ı nasıl etkilediği ile ilgili bilgiler açık değildir. İnsanlarda plazma renin aktivitesi (PRA) erkeklerde menapoz öncesi dönemdeki

kadınlardan daha yüksektir (James ve ark 1986). Yapılan başka çalışmalarda, erkek ratlarda kastrasyon ile PRA'nın azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca kastre edilmiş erkek Sprague–Dawley ratlarda, derialtı yolla implante edilmiş testosteron peletlerinin kronik olarak (2 hafta) uygulanması ile testosteron ve PRA seviyeleri arasında doğru bir korelasyonun olduğunu göstermişlerdir (Reckelhoff ve Granger 1999). İnsanlarda yapılan çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir. Fakat Quan ve ark'nın (2004) yaptığı çalışmada, kronik dihidrotestosteron (DHT) uygulamalarının serum ANG II seviyelerini düşürdüğü belirlenmiştir. Östradiolun çeşitli dokularda (böbrek ve damarlar) AT1 reseptörlerinin sentezini düzenlerken, androjenlerin erkek genital dokularında AT1 reseptörlerinin ortaya çıkarılmasını artırdığı belirlenmiştir (Nickenig ve ark 1998, Harrison-Bernard ve ark 2003). Bu yüzden böbreklerde AT1 reseptörleri ekspresyonu üzerine androjenlerin etkisi çalışılmaktadır (Leung ve ark 2002). ANG II'nin değişik dozları genç erişkinlere (insan) verildiği zaman erkekler ve kadınlarda kan basıncında bir artış ve renal plazma akışında bir azalma görülmüştür. Bu bilgiler androjenlerin ve ANG II 'nin böbrek fonksiyonlarının gerçekleşmesinde önemli bir göreve sahip olduğunu desteklemektedir (Miller ve ark 1999).

1.4.3. Proksimal tubul geri emilimi ve androjenler

Androjenlerin böbreklerde proksimal sodyum geri emilimi üzerine direkt bir etkiye sahip olması mümkündür. Böbreklerde androjenlerin düzenleyici etkileriyle ilgili en önemli bulgulardan bir tanesi Quan ve ark'nın çalışmasıdır (2004): Sprague-Dawley ratlarda DHT'un 10 günlük enjeksiyonunun proksimal tubullerde geri emilim volümünde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Bu işlem RAS 'ın bloke edilmesinin azaltılması ile gerçekleşir. Kan basıncı DHT uygulanmış ratlarda yüksektir. Bu bilgiler, kronik durumlarda androjenlerin, Na ve H₂O geri emiliminde artışlara ve kan basıncındaki yükselmelere sebep olan ANG II ile Na/H değişimini düzenleyebileceklerini akla getirmektedir (Quan ve ark 2004).

1.4.4. Böbreklerde androjen reseptörlerinin rolü

Androjen reseptörlerinin varlığı insan böbreklerinin proksimal tubul ve kortikal toplayıcı kanallarında belirlenmiştir (Hennington ve ark 1997). Androjen ve östrojen reseptörlerinin böbrek fonksiyonlarını düzenlediğine ilişkin bilgiler yetersizdir. Fakat böbreklerin testosteron yapımında görev alan enzimleri ve androjen reseptörlerini eksprese

ettiği bildirilmiştir. Örneğin, Quinkler ve ark (2003) menapoz sonrası tümör nefrektomi ile aldıkları dokularda Tip-1 5 α redüktaz gibi enzimleri belirlemişlerdir. Kolesterolde elde edilen işaretli pregnenolonun dehidroepiandrosterone (DHEA)'a çevrildiği, işaretli DHEA'nın ise androstenedion aracılığı ile testosteron ve DHT'a dönüştüğü bildirilmiştir. Ancak söz konusu bu enzimler aracılığıyla erkeklerin böbreklerinde androjenlerin üretilip üretilmediği belirlenememiştir (Reckelhoff ve ark 2005). Bu hipotezin desteği doğrultusunda erkek ratlarda, toplayıcı kanal hücrelerinin primer kültürlerine radyoaktif olarak işaretli testosteron ve androstenedion uygulandığında kültürlerde 5 α dihidrotestosteron ve 5 α androstanedion üretilmiştir (Kimura ve ark 1993).

Androjen reseptörlerinin böbreklerde var olduğu gerçeği bu reseptörlerin KJ29 un nükleer fraksiyonlarında bulunmasından dolayıdır (KJ29 proksimal tubul hücrelerinin morfolojik ve fonsiyonel özelliklerini gösteren böbrek carsinoma hücreleridir). Bu hipotezi daha fazla desteklemek için androjen reseptörlerinin böbrek proksimal tubullerinin çekirdeklerinde lokalize oldukları imminositokimyasal olarak da belirlenmiştir. Ayrıca androjen reseptör antagonisti olan flutamide 'in kontrol erkek SHR'lerde kan basıncını azalttığı, dişi ya da kastre edilmiş erkek SHR'lerin kan basıncı seviyesine indirdiği bildirilmiştir. Nefronun bölümlerinde androjen reseptörlerinin yerlerini belirlemek için daha dikkatli çalışmalar gereklidir ve androjen reseptörlerinin basınç–natriürezis ilişkisini duyarsızlaştırmada aracılık edebileceği düşünülmektedir (Reckelhoff ve Granger 1999).

Böbrekler üzerine testosteronun etkisi hakkında bütün bu bilgilere rağmen testosteronun böbrek histolojisi ve histokimyası üzerinde nasıl bir etkisinin olduğu ile ilgili sınırlı sayıda çalışmaya (Reckelhoff 1997, Murata ve ark 2006) rastlanmıştır. Sunulan çalışmada; kastrasyondan 4 ve 8 hafta sonra erkek ratların böbreklerinde morfometrik ölçümler (korpuskulum renis, proksimal tubul, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çapları; birim alanda korpuskulum renis ve tubulus sayıları) yapılarak böbrek histolojisinde meydana gelen değişimlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu çalışmada Pamukkale Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden sağlanan 36 adet 2 aylık genç erişkin erkek Sprague-Dawley rat kullanıldı. Ratlar 2 kontrol (n=16) ve 2 deney (n=20) olmak üzere toplam 4 guruba ayrıldı. Deney gurubundaki ratlara kastrasyon işlemi yapıldı. Kontrol gurubundaki ratlara ise herhangi bir işlem yapılmadı. Ratlar araştırma süresince 12 saat aydınlık/ karanlık ortamda, konvansiyonel koşullarda ve *ad libitum* su ve yem ile beslendi.

2.2. Yöntem

Kastrasyon yapılacak gruptaki 20 hayvan intraperitoneal xylazine + ketamin (ksilazin hidroklorür 40 mg/kg + ketamin hidroklorür 50 mg/kg *Bayer*) ile anestezi edilerek kastrasyon işlemi gerçekleştirildi. Bu hayvanlar kastrasyon işleminden sonra 1 ile 2 ay boyunca söz konusu konvansiyonel koşullarda beslendi. Böbrek örnekleri almak amacıyla öldürülecek hayvanlar bir gece öncesinden aç bırakıldı. Eter ile sedasyonu sağlanan ratlara servikal dislokasyon yapılmadan önce tartılarak canlı ağırlıkları belirlendi. Kastrasyon işleminden 1 ay ile 2 ay sonra 10'ar adet kastre edilmiş ve 8'er adet de kontrol grubu hayvana % 0.9 NaCl ve takiben % 10 tamponlu nötr formalin verilerek perfüzyon işlemi yapıldıktan sonra sağ böbrekleri çıkarıldı. Alınan böbrek örnekleri % 10 tamponlu nötr formalinde 24 saat tespit edildi. Rutin doku takibinden sonra parafinde bloklandı.

Hazırlanan bloklardan 200 µm arayla 5 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Kesitler Periodic Acid Schiff (PAS) reaksiyonu yöntemi ile boyandı. Ayrıca her bloktan alınan ikişer kesit de genel histolojik inceleme için Crosman'ın üçlü boyama yöntemi ve hematoxilen-eozin metotları ile boyandı.

Bloklardan seri olarak alınan 6 kesitin her birinde rastgele 5'er adet enine kesilmiş korpuskulum renis, tubulus proksimalis, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çapları ışık mikroskobu (Leica DMLB) ve buna bağlı Görüntü Analiz Sistemi (Leica Q Win Standart) ile ölçüldü. Ayrıca her kesitte iki farklı alanda olmak üzere 580 000 µm² birim alanda glomerulus sayıları ve 36 000 µm² birim alanda tubulus sayıları belirlendi. İncelenen kesitlerin gerekli görülen bölgelerinden kamera (Leica DC-200) ile fotoğraflar çekildi.

2.3. İstatistiksel Analiz

Kastrasyon yapılan ve yapılmayan hayvanların; korpuskulum renis, tubulus proksimalis, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çapları ile birim alanda korpuskulum renis ve tubulus proksimalis sayıları arasındaki istatistiksel farklılığı belirlemek için Student's t-testi uygulandı. Bu amaçla SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, for Windows 11,5) paket programı kullanıldı.

3. BULGULAR

Kastrasyondan 1 ve 2 ay sonraki dönemlerde ratların canlı ağırlıklarına ait ortalama değerler Çizelge 1’de verilmiştir. Her iki dönemde de hayvanların canlı ağırlıklarının kontrol gruplarından istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü.

PAS metoduyla hazırlanan kesitlerde yapılan histolojik incelemelerde, organın korteksinde yer alan proksimal tubulleri oluşturan hücrelerin apikal yüzlerinde yer alan mikrovilluslu fırça kenarların hem kastrasyon yapılan hem de kontrol grubu ratlarda PAS pozitif olduğu görüldü (Şekil 3). Kastrasyondan hem 1 ay hem de 2 ay sonraki dönemlerde, proksimal tubulleri oluşturan hücrelerin sitoplazmalarında yoğun bir şekilde PAS pozitif sitoplazmik granüllerin varlığı dikkati çekti (Şekil 4, 5). Kontrol grubunda ise, söz konusu PAS pozitif granüllerin bu hücrelerde çok seyrek olarak bulunduğu görüldü (Şekil 6). Fakat distal tubulleri oluşturan hücrelerin sitoplazmalarında PAS pozitif granüllerin görülmediği tespit edildi. Ayrıca hem kastrasyon yapılan hem de kontrol grubu rat böbrek kesitlerinde bütün tubullerin, henlelerin ve toplayıcı borucukların bazal membranlarının PAS pozitif boyandıkları görüldü (Şekil 7, 8). Korpuskulum renislerde Bowman kapsülünün parietal yaprağı ve kapillarların bazal laminaları ile mesangial hücrelerin stoplazmalarının hem kontrol hem de kastrasyon yapılan hayvanlarda PAS pozitif boyandığı görüldü (Şekil 9, 10).

Kastrasyon işleminden 1 ay sonra genç erişkin yaştaki ratlardan alınan böbrek numunelerinde birim alanda korpuskulum renis ve tubulus proksimalis sayılarına ait ortalama değerler Çizelge 2’de, korpuskulum renis, tubulus proksimalis, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çaplarına ait ortalama değerler ise Çizelge 3’de verilmiştir. Kastrasyon yapılan hayvanlarda birim alandaki korpuskulum renis sayısının kontrollere göre arttığı ($P<0,001$) (Şekil 11, 12), tubulus proksimalis sayısının ise değişmediği görüldü. Öte yandan korpuskulum renis çapı, henle kulpu çapı ve toplayıcı borucuk çaplarının kastrasyon yapılan ratlarda kontrol grubundakilere göre azaldığı ($P<0,001$), tubulus proksimalis çaplarının ise değişmediği görüldü.

Kastrasyon işleminden 2 ay sonra alınan böbrek numunelerinde ise birim alanda korpuskulum renis ve tubulus proksimalis sayılarına ait ortalama değerler Çizelge 4’de, korpuskulum renis, tubulus proksimalis, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çaplarına ait ortalama değerler ise Çizelge 5’de verilmiştir. Kastrasyon yapılan hayvanlarda birim

alandaki korpuskulum renis ve tubulus proksimalis sayılarının değişmediği görüldü. Bununla birlikte korpuskulum renis çapı ($P<0,05$) ve toplayıcı borucuk çaplarının ($P<0,01$) kastrasyon yapılan hayvanlarda arttığı, tubulus proksimalis ($P<0,001$) ve henle kulpu çapının ($P<0,05$) ise kastrasyon yapılan ratlarda azaldığı dikkati çekti.

Kastrasyon işleminden 1 ve 2 ay sonra alınan örnekler birlikte değerlendirildiğinde, birim alanda korpuskulum renis ve tubulus proksimalis sayılarına ait ortalama değerler Çizelge 6'da, korpuskulum renis, tubulus proksimalis, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çaplarına ait ortalama değerler ise Çizelge 7'de gösterilmiştir. Bu değerlendirmeye göre; kastrasyon yapılan hayvanlarda birim alandaki korpuskulum renis sayısının kontrollere göre arttığı ($P<0,001$), tubulus proksimalis sayısının ise değişmediği dikkati çekti. Öte yandan korpuskulum renis çapı ($P<0,05$), tubulus proksimalis çapı ($P<0,001$), henle kulpu çapı ($P<0,001$) ve toplayıcı borucuk çaplarının ($P<0,01$) kastrasyon yapılan ratlarda kontrol gurundakilere göre azaldığı görüldü.

Çizelge 1. Ratların kastrasyondan 1 ve 2 ay sonraki canlı ağırlıkları ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$).

Grup	Kontrol (n=8)	Kastrasyon (n=10)	P
1. ay	257,25±8,85	249,30±4,62	ÖD
2. ay	298,50±3,27	282,40±6,84	ÖD

ÖD: Önemli Değil

Çizelge 2. Kastrasyondan 1 ay sonra rat böbreklerinde birim alanda korpuskulum renis ve tubulus proksimalis sayıları ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$).

Parametre	Kontrol (n=96)	Kastrasyon (n=120)	P
Korpuskulum Renis Sayısı	10,20±0,17 ^a	11,41±0,14 ^b	***
Tubulus Proksimalis Sayısı	21,83±0,26	21,77±0,21	ÖD

a, b : Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

***: P<0,001

ÖD: Önemli Değil

Çizelge 3. Kastrasyondan 1 ay sonra rat böbreklerinde korpuskulum renis, tubulus proksimalis, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çapları ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$).

Parametre	Kontrol (n=240)	Kastrasyon (n=300)	P
Korpuskulum Renis Çapı	86,97±0,45 ^a	83,51±0,38 ^b	***
Tubulus Proksimalis Çapı	28,94±0,22	28,49±0,17	ÖD
Henle Kulpu Çapı	18,19±0,18 ^a	16,79±0,16 ^b	***
Toplayıcı Borucuk Çapı	24,19±0,25 ^a	21,73±0,18 ^b	***

a, b : Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

***: P<0,001

ÖD: Önemli Değil

Çizelge 4. Kastrasyondan 2 ay sonra rat böbreklerinde birim alanda korpuskulum renis ve tubulus proksimalis sayıları ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$).

Parametre	Kontrol (n=96)	Kastrasyon (n=120)	P
Korpuskulum Renis Sayısı	11,25±0,19	11,50±0,14	ÖD
Tubulus Proksimalis Sayısı	22,22±0,22	22,56±0,21	ÖD

ÖD: Önemli Değil

Çizelge 5. Kastrasyondan 2 ay sonra rat böbreklerinde korpuskulum renis, tubulus proksimalis, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çapları ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$).

Parametre	Kontrol (n=240)	Kastrasyon (n=300)	P
Korpuskulum Renis Çapı	85,98±0,49 ^a	87,58±0,38 ^b	*
Tubulus Proksimalis Çapı	30,46±0,19 ^a	29,51±0,18 ^b	***
Henle Kulpu Çapı	17,47±0,15 ^a	16,92±0,16 ^b	*
Toplayıcı Borucuk Çapı	21,62±0,21 ^a	22,55±0,19 ^b	**

a, b : Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

***: P<0,001

**: P<0,01

*: P<0,05

Çizelge 6. Kastrasyondan 1 ve 2 ay sonra alınan örnekler birlikte değerlendirildiğinde, rat böbreklerinde birim alanda korpuskulum renis ve tubulus proksimalis sayıları ($\bar{X} \pm S^-$).

Parametre	Kontrol (n=192)	Kastrasyon (n=240)	P
Korpuskulum Renis Sayısı	10,72±0,13 ^a	11,45±0,10 ^b	***
Tubulus Proksimalis Sayısı	22,03±0,17	22,17±0,15	ÖD

a, b: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

***: P<0,001

ÖD: Önemli Değil

Çizelge 7. Kastrasyondan 1 ve 2 ay sonra alınan örnekler birlikte değerlendirildiğinde, rat böbreklerinde korpuskulum renis, tubulus proksimalis, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çapları ($\bar{X} \pm S^-$).

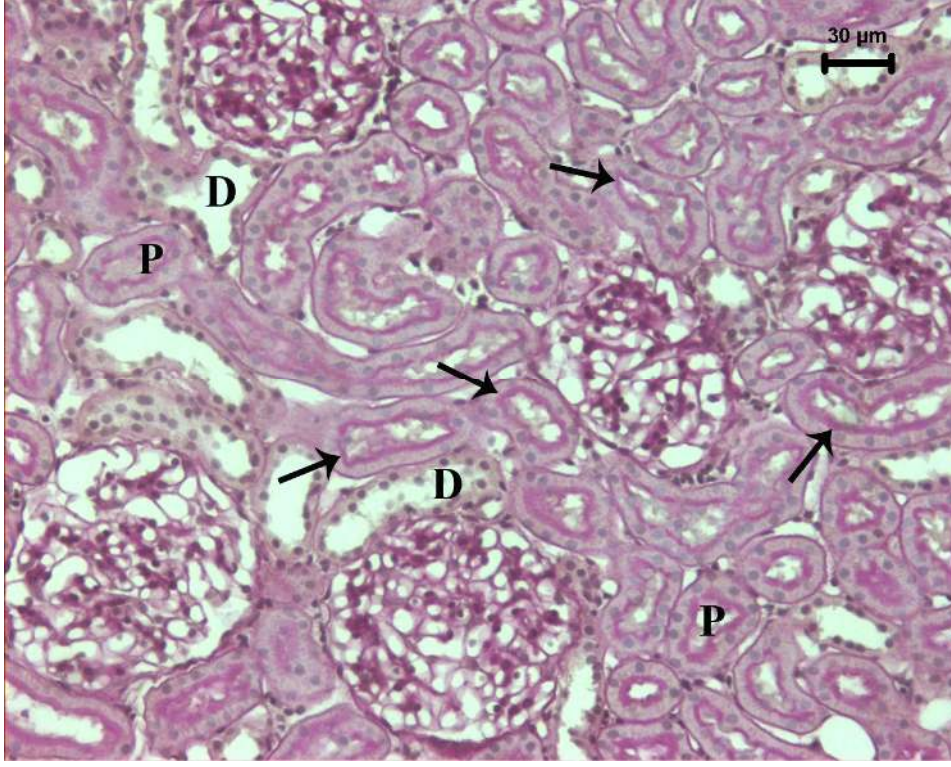
Parametre	Kontrol (n=480)	Kastrasyon (n=600)	P
Korpuskulum Renis Çapı	86,48±0,33 ^a	85,54±0,28 ^b	*
Tubulus Proksimalis Çapı	29,70±0,15 ^a	29,00±0,12 ^b	***
Henle Kulpu Çapı	17,83±0,12 ^a	16,86±0,11 ^b	***
Toplayıcı Borucuk Çapı	22,90±0,17 ^a	22,14±0,13 ^b	**

a, b: Aynı satırda farklı harf taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir.

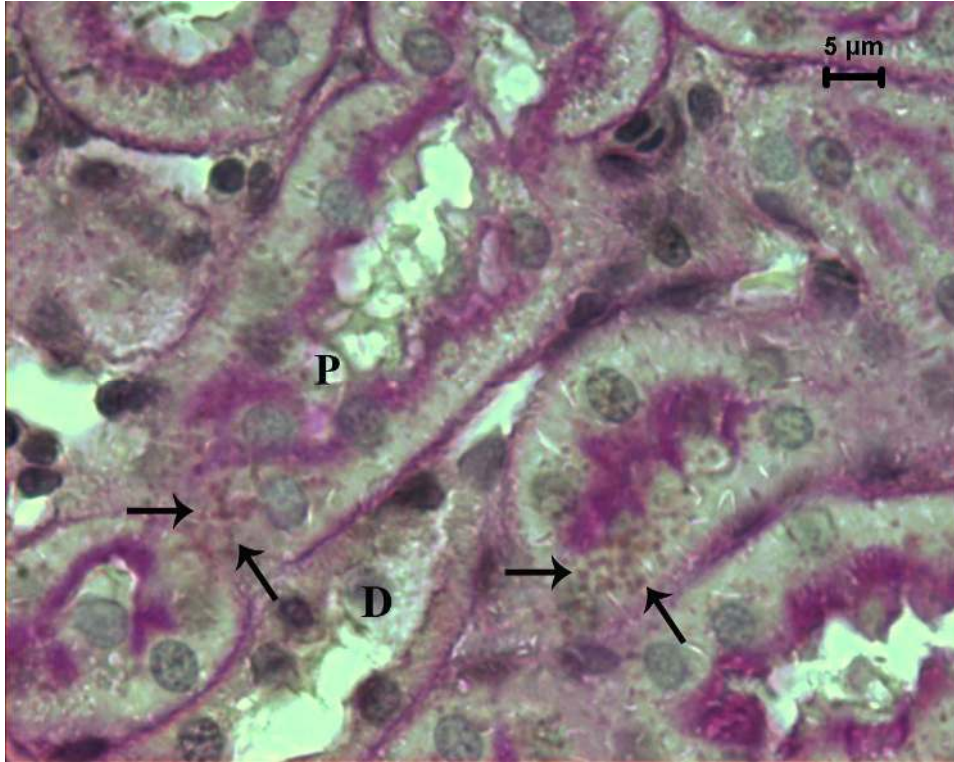
***: P<0,001

**: P<0,01

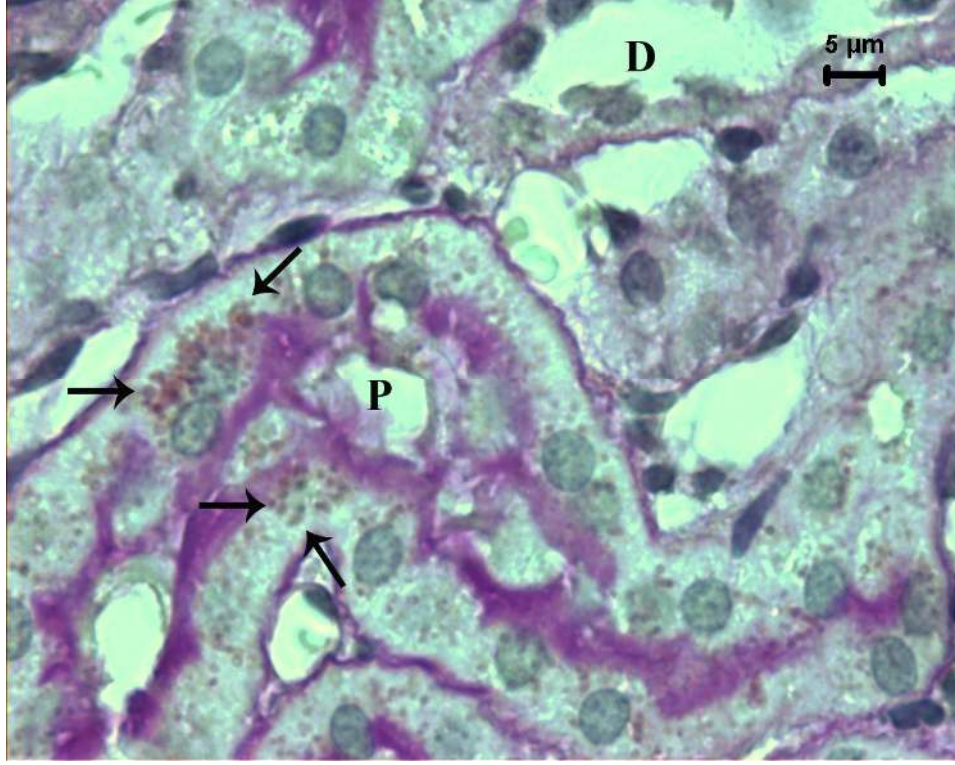
*: P<0,05



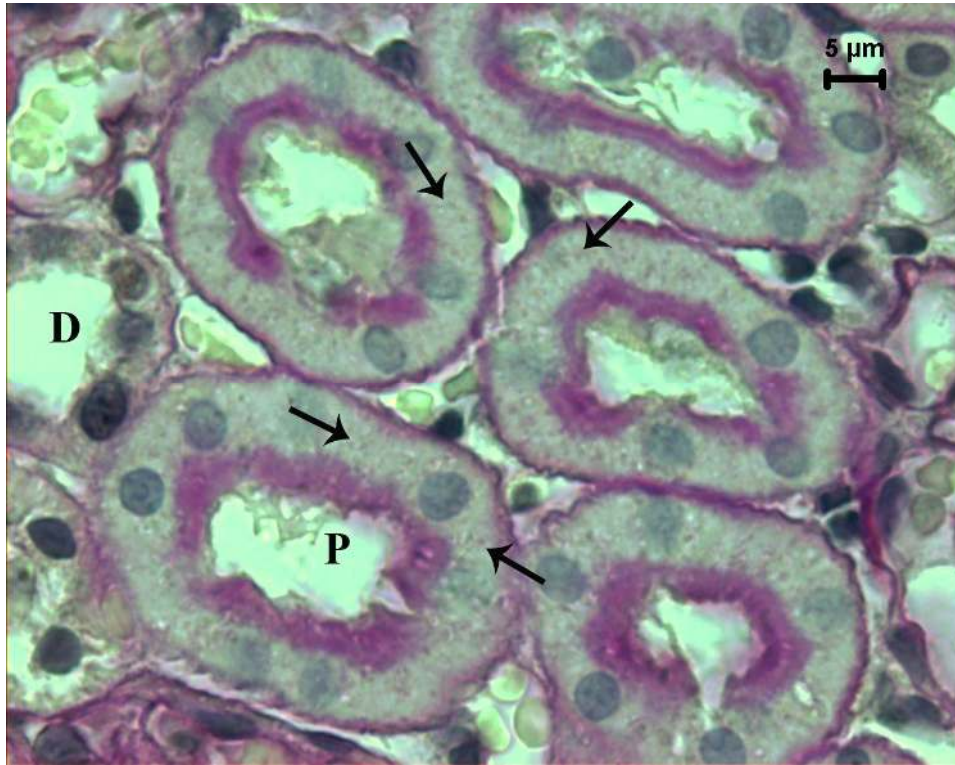
Şekil 3. Kontrol gurubu bir ratın böbrek kesiti (3 aylık rat). Oklar: Proksimal tubulleri oluşturan hücrelerin apikal yüzlerinde yer alan PAS pozitif mikrovilluslu fırça kenarlar, P: Tubulus Proksimalis, D: Tubulus Distalis, PAS.



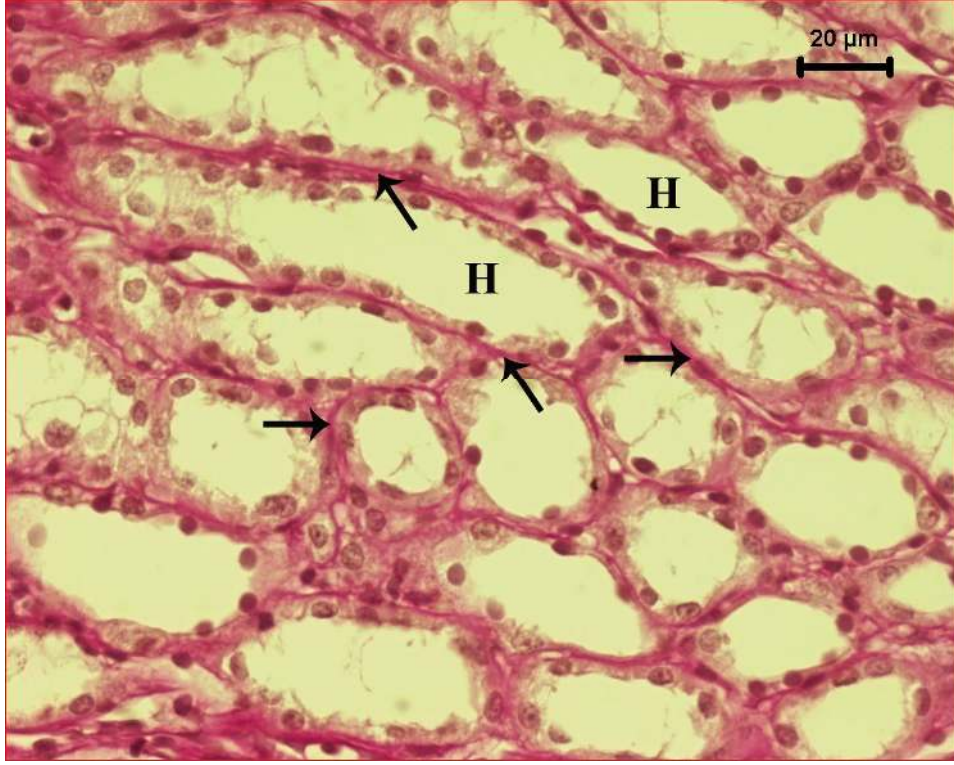
Şekil 4. Kastre edilmiş bir ratın böbrek kesiti (3 aylık rat, operasyondan 1 ay sonra). Oklar: Proksimal tubulleri oluşturan hücrelerinin sitoplazmalarında yoğun PAS pozitif granüller, P: Tubulus Proksimalis, D: Tubulus Distalis, PAS.



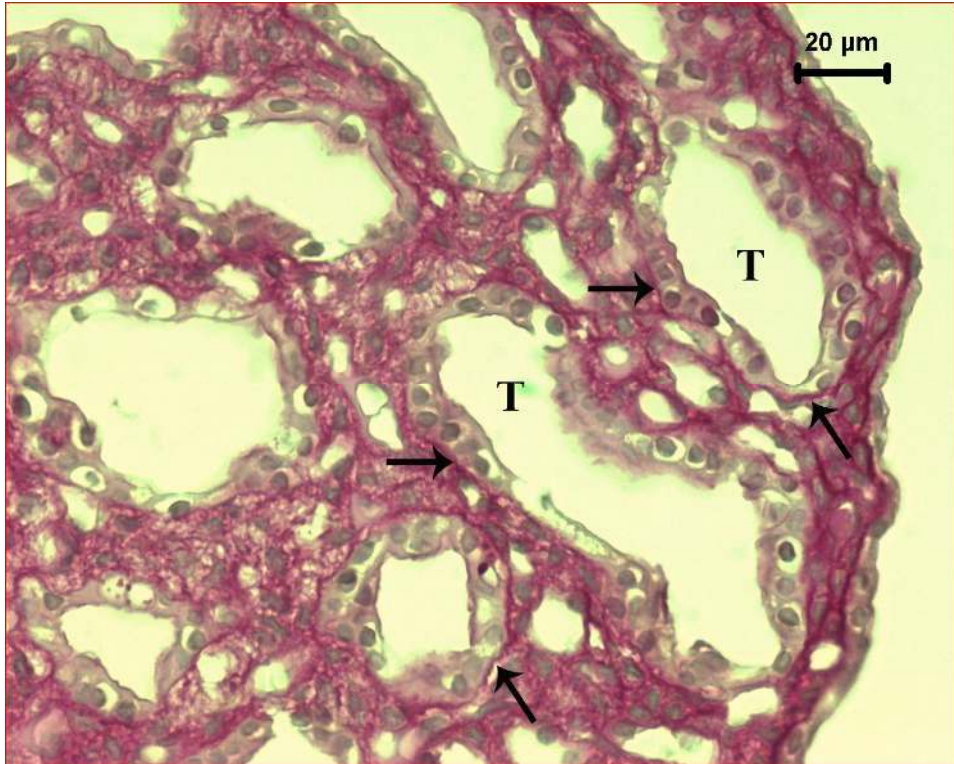
Şekil 5. Kastre edilmiş bir ratın böbrek kesiti (4 aylık rat, operasyondan 2 ay sonra). Oklar: Proksimal tubulleri oluşturan hücrelerinin sitoplazmalarında yoğun PAS pozitif granüller, P: Tubulus Proksimalis, D: Tubulus Distalis, PAS.



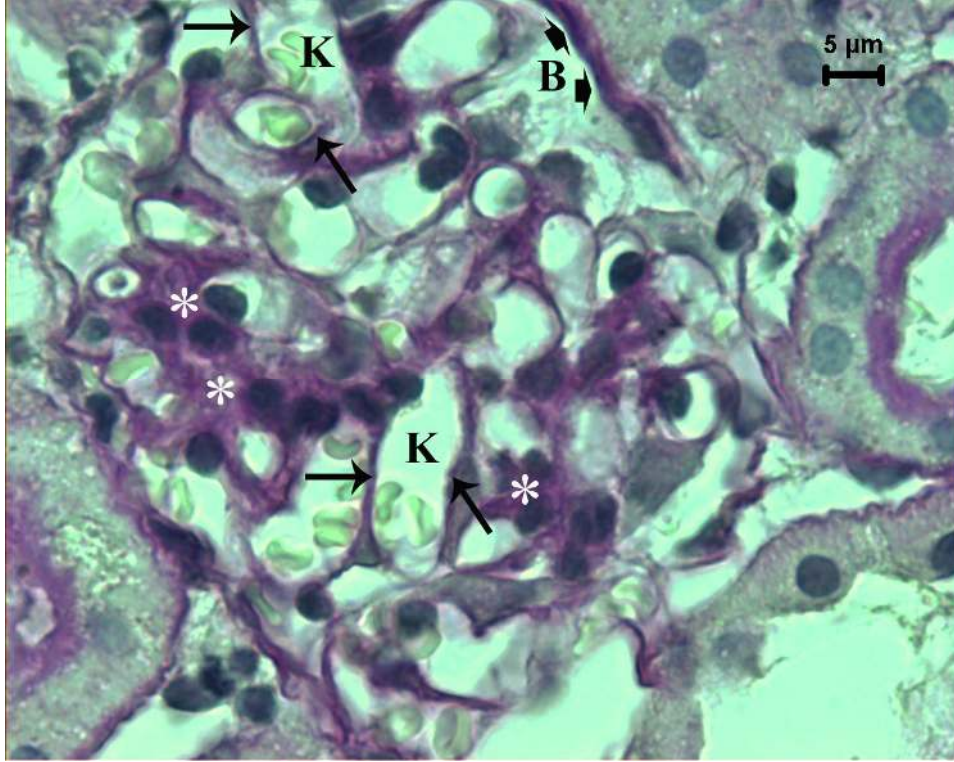
Şekil 6. Kontrol grubu bir ratın böbrek kesiti (3 aylık rat). Oklar: Tubulus hücrelerinin sitoplazmalarında seyrek PAS pozitif granüller, P: Tubulus Proksimalis, D: Tubulus Distalis, PAS.



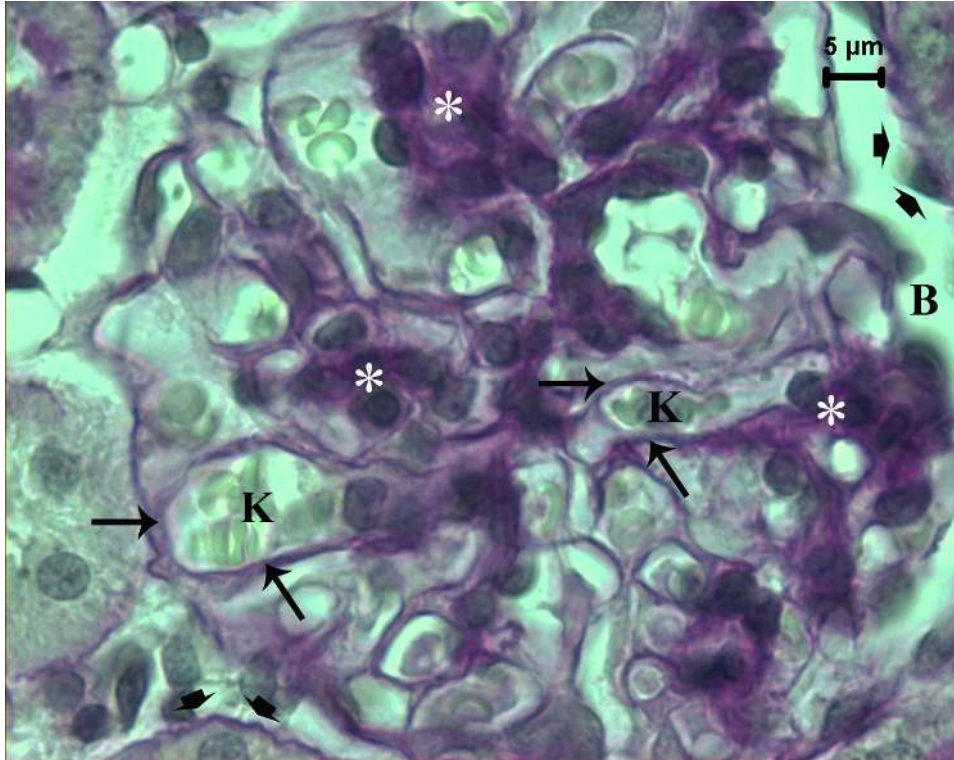
Şekil 7. Kastre edilmiş bir ratın böbrek kesiti (4 aylık rat, operasyondan 2 ay sonra). Oklar: Henlelerin PAS pozitif bazal membranları, H: Henle Kulpu, PAS.



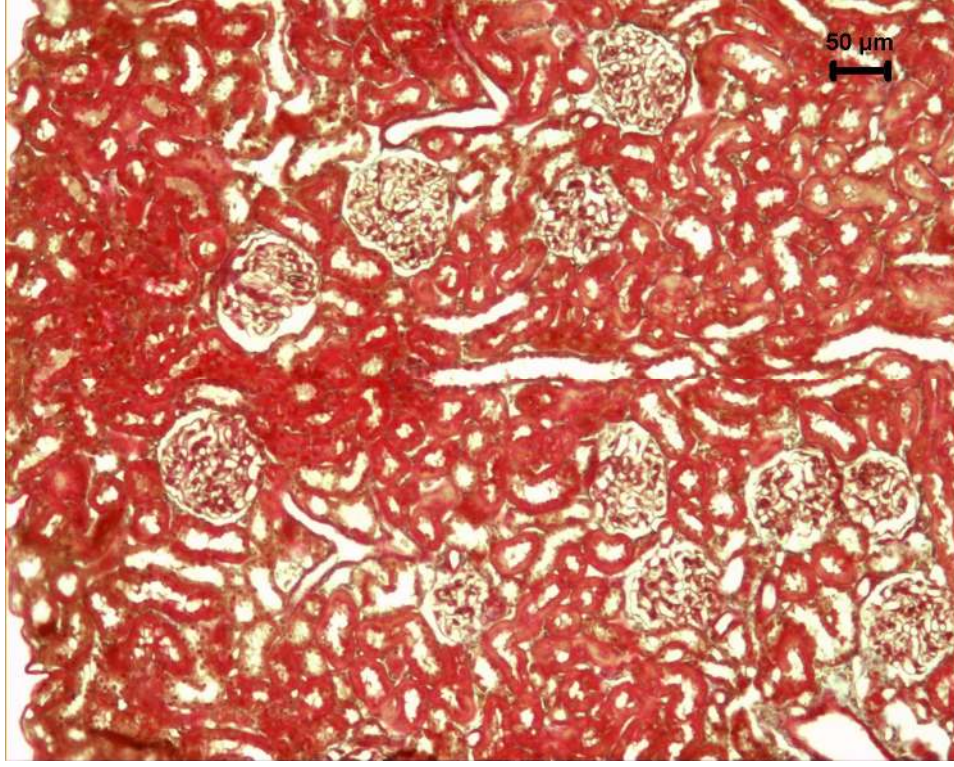
Şekil 8. Kontrol gurubu bir ratın böbrek kesiti (4 aylık rat). Oklar: Tubulus kolektivusların PAS pozitif bazal membranları, T: Tubulus Kollektivus, PAS.



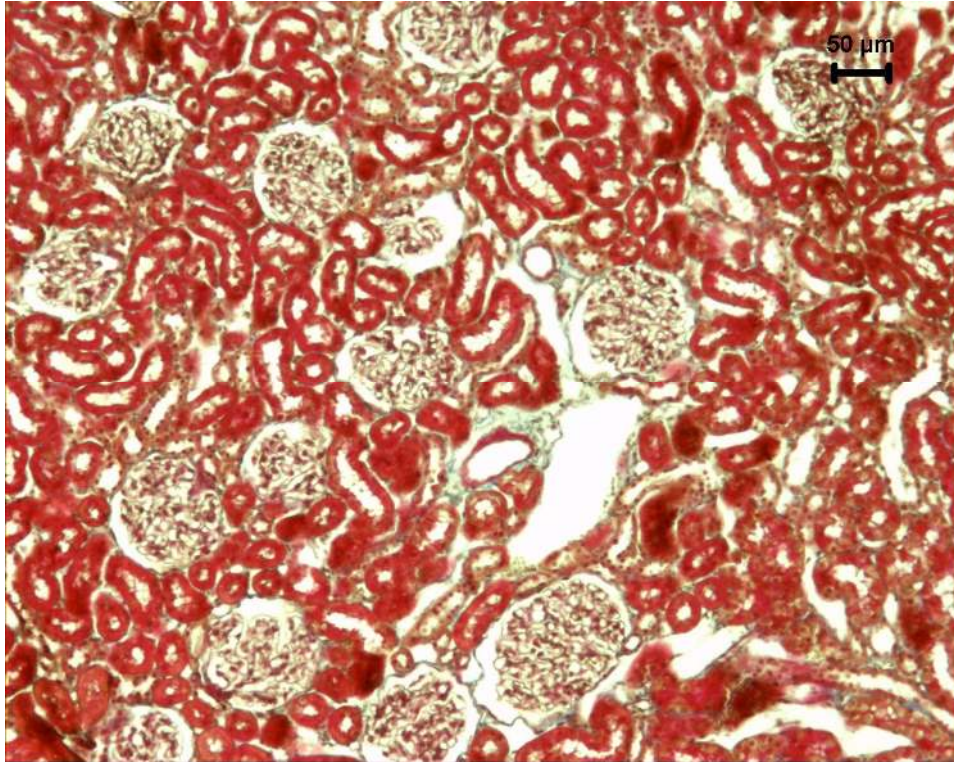
Şekil 9. Kontrol grubu bir ratın böbrek kesiti (3 aylık rat). Oklar: Glomerulusu yapan kapıllarların PAS pozitif bazal laminaları, Yıldızlar: Mesangial hücrelerin PAS pozitif stoplazmaları, Kalın oklar: bowman kapsülünün PAS pozitif parietal yaprağı, B: Bowman kapsülü, K: Kapıllar, PAS.



Şekil 10. Kastre edilmiş bir ratın böbrek kesiti (3 aylık rat, operasyondan 1 ay sonra). Oklar: Glomerulus kapıllarlarının PAS pozitif bazal laminaları, Yıldızlar: Mesangial hücrelerin PAS pozitif stoplazmaları, Kalın oklar: bowman kapsülünün PAS pozitif parietal yaprağı, B: Bowman kapsülü, K: Kapıllar, PAS.



Şekil 11. Kontrol grubu bir ratın (3 aylık) böbrek kesiti, Üçlü Boyama.



Şekil 12. Kastre edilmiş bir ratın (3 aylık, operasyondan 1 ay sonra) böbrek kesiti, Üçlü Boyama.

4. TARTIŞMA

Böbrek hastalıkları insidansının erkeklerde daha yüksek olmasının mekanizması bilinmemesine rağmen testosteron gibi androjenlerin bu olayda önemli rollerinin olduğu bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur (Wiinberg ve ark 1995, Reckelhoff ve ark 2005). Baylis (1994) ile Ji ve ark (2004) araştırmalarında ratlara kastrasyon işlemini 8 haftalık genç erişkin dönemde uyguladıkları ve doku örneklerini kastrasyondan 6 ve 8 hafta sonra toplandıklarını bildirmişlerdir. Sunulan çalışma daha önce yapılan bu araştırmalar dikkate alınarak ratlar 8 haftalık iken kastre edilmişlerdir. Kastrasyondan 4 ile 8 hafta sonra doku örnekleri toplanarak androjenlerin eksikliğinin böbrek üzerindeki histomorfometrik etkileri incelenmiştir.

Sunulan çalışmada, genç erişkin erkek Sprague-Dawley ratlardan (2 aylık) kastrasyon işlemi ile testisleri uzaklaştırıldıktan 1 ve 2 ay sonra böbrek numuneleri alındı. Alınan böbrek kesitleri incelendiğinde, kastrasyondan hem 1 ay hem de 2 ay sonraki dönemlerde, proksimal tubulleri oluşturan hücrelerin sitoplazmalarında kontrollere göre yoğun bir şekilde PAS pozitif sitoplazmik granüllerin varlığı dikkati çekti. Murata ve ark. (2006), 1 aylıkken orchiectomi ve ovariectomi yaptıkları erkek ve dişi Sprague-Dawley ve F344/N ratlardan 2 ay sonra aldıkları böbrek örneklerinde proksimal tubul hücrelerinin sitoplazmalarında PAS pozitivite farklılıklarını incelemişlerdir. Bu araştırmacılar kastrasyonun (erkeklerde orchiectomi) proksimal tubul hücrelerindeki PAS pozitif granüllerin sayısını artırdığını, fakat ovariectominin böyle bir etki göstermediğini bildirmişlerdir. Öte yandan Zabel ve Schiebler (1980) yaptıkları histokimyasal ve elektron mikroskopik incelemelerde 3 aylık ratların kastrasyonundan 20 ve 30 gün sonra proksimal tubul hücrelerinde lizozomal enzim aktivitelerinin azaldığını fakat lizozom sayılarının arttığını, ayrıca bu hücrelerin bazal bölgelerinde lipid damlacıklarının varlığını göstermişlerdir. Yabuki ve ark (1999a) ise kastrasyon yapılmamış farelerin böbrek proksimal tubul hücrelerinde ultrastruktürel olarak elektron yoğun granüller veya miyelin figürleri halinde görülen bu PAS pozitif granüllerin sekonder lizozomlar olabileceğini bildirmişlerdir. Bu bilgiler ışığında, testosteronun lizozomal enzim aktivitesini artırdığı, kastrasyon sonucu testosteronun eksikliğinde sindirilememiş karbonhidratları ihtiva eden sekonder lizozomların sitoplazmada biriktiği hipotezini akla getirmektedir. Bununla birlikte Parmentier ve ark (1983) ile Naruse ve ark (1985) rat ve insan testisindeki Leydig hücrelerinde renin hormonunun varlığını ortaya koymuşlardır. Kastrasyonla birlikte bu

durumun böbrek dokusunda nasıl bir etkisinin olabileceği hakkında daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Wistar ratlarda (Murata ve ark 2006) ve farelerde (Yabuki ve ark 1999b) böbreklerin renal korpusküllerinde sıklıkla kübik pariyetal hücre katmanının görüldüğü -emilim yüzeyini artırmak amacıyla var oldukları sanılmaktadır-, ovariectomili Wistar ratlarda ise (Murata ve ark 2006) kübik pariyetal hücre katmanlı renal korpusküllerin sayısının arttığı bildirilmiştir. Sprague-Dawley ratlardan ise kübik pariyetal hücre katmanına sahip korpusküllerin ender olarak görüldüğü ve orchiectominin bu korpusküllerin sayısını etkilemediği fakat ovariectominin kübik pariyetal hücre katmanlı korpuskül sayısını artırdığını tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada ise, incelenen seri kesitlerde söz konusu kübik pariyetal hücre katmanına sahip renal korpuskule hem kontrol hem de kastrasyon yapılan hayvanların böbreklerinde rastlanmamıştır.

Murata ve ark (2006), 1 aylıkken orchiectomi ve ovariectomi yaptıkları erkek ve dişi Sprague-Dawley, Wistar ve F344/N ratlardan 2 ay sonra aldıkları böbrek örneklerinde renal korpuskül çaplarının kontrollere göre değişmediğini bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada ise kastrasyondan 1 ay sonra renal korpuskül çaplarının daraldığı fakat kastrasyondan 2 ay sonraki ölçümlerde ise genişlediği görüldü. Yabuki ve ark (1999b) 1 aylıkken orchiectomi yaptıkları farelerden 2 ve 3 ay sonra aldıkları böbrek örneklerinde renal korpuskül çaplarının kontrollere göre daraldığını, orchiectomili farelere testosteron uyguladıkları grupta ise renal korpusküllerin çaplarının arttığını tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada kastrasyondan 1 ay sonra elde edilen korpuskulum renis, henle kulpu ve tolayıcı borucuk çaplarına ait değerler arasında pozitif bir korelasyon varken kastrasyondan 2 ay sonra elde edilen değerler arasında benzer bir ilişki görülmedi. Araştırmada, kastrasyondan 1 ay sonra korpuskulum renis çaplarının azalması şu şekilde açıklanabilir: Bilindiği üzere androjenler arterial kan basıncını artırarak aferens arteriol vazodilatasyonu ve glomerular hipertansiyona sebep olmaktadır (Reckelhoff ve Granger 1999). Ayrıca androjenlerin glomerular filtrasyon oranını da arttırdığı bildirilmektedir (Reckelhoff ve ark 1992). Kastrasyonla birlikte azalan kan androjen seviyesi dolayısıyla aferens arteriol vazodilatasyonu ve glomerular hipertansiyon ortadan kalkacağı için, ayrıca glomerular filtrasyon oranının azalması ile birlikte korpuskulum renis çaplarının da azalabileceğini akla getirmektedir.

Yapılan literatür taramalarında ratlarda ve farelerde kastrasyonun proksimal tubul, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çapları ile birim alanda renal korpuskül ve proksimal tubul sayılarını nasıl etkilediği hakkında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu morfolometrik değerler ilk kez bu çalışma ile gerçekleştirilmiştir.

5. SONUÇ

Yapılan çalışmada, kastrasyondan hem 1 ay hem de 2 ay sonraki dönemlerde, proksimal tubulleri oluşturan hücrelerin sitoplazmalarında kontrol gruplarına göre yoğun bir şekilde PAS pozitif sitoplazmik granüllerin varlığı ortaya kondu. Ayrıca yapılan morfometrik ölçümler sonucu ise kastrasyondan 1 ay sonra alınan örneklerde birim alandaki korpuskulum renis sayısı artarken, korpuskulum renis, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çaplarının daraldığı belirlendi. Kastrasyondan 2 ay sonra yapılan ölçümlerde ise korpuskulum renis ve toplayıcı borucuk çapları artarken, tubulus proksimalis ve henle kulpu çaplarının azaldığı tespit edildi. Renal korpuskül dışındaki bütün morfometrik değerler sunulan çalışmayla ilk kez ortaya konmuştur.

Sonuç olarak, kastrasyonun böbrek histokimyası ve morfometrisi üzerine elde edilen bu veriler böbrekler üzerinde yapılacak bundan sonraki çalışmalara referans oluşturacaktır. Bununla birlikte, erkeklerde böbrek morfolojisinde ve dolayısı ile kardiyovasküler ve renal hastalıklar üzerinde testosteronun fonksiyonel etkisinin önemini belirlemek için daha fazla ve çok yönlü çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.

ÖZET

Araştırmada, genç erişkin dönemde kastrasyon yapılan ratların böbrek dokusunda meydana gelen histolojik ve morfometrik farklılıkların incelenmesi amaçlandı. Materyal olarak 2 aylık 36 adet erkek Sprague-Dawley rat kullanıldı. Ratlar 2 kontrol (n=16) ve 2 deney (n=20) olmak üzere toplam 4 guruba ayrıldı. Deney gurubundaki ratlara kastrasyon işlemi yapıldı. Kontrol gurubundaki ratlara ise herhangi bir işlem yapılmadan eşit ortam koşullarında tutuldu. Kastrasyondan 1 ile 2 ay sonraki dönemlerde hem kontrol hem de deney guruplarından doku örnekleri alındı. Histometrik değişimleri belirlemek amacıyla Periodic Acid Schiff (PAS) boyama metodu uygulandı. Işık mikroskobu (Leica DMLB) ve buna bağlı Görüntü analiz sistemi (Leica Q Win Standart) ile morfometrik ölçümler yapılarak (birim alanda korpuskulum renis ve tubulus sayıları ile korpuskulum renis, proksimal tubul, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çapları) böbrek histolojisinde meydana gelen değişimler incelendi.

Yapılan çalışmada, kastrasyondan hem 1 ay hem de 2 ay sonraki dönemlerde, proksimal tubulleri oluşturan hücrelerin sitoplazmalarında kontrol gruplarına göre PAS pozitif sitoplazmik granüllerin çok yoğun olduğu gözlemlendi. Morfometrik ölçümler sonucu ise, kastrasyondan 1 ay sonra alınan örneklerde birim alandaki korpuskulum renis sayısı kontrollere göre artarken, korpuskulum renis, henle kulpu ve toplayıcı borucuk çaplarının azaldığı saptandı. Kastrasyondan 2 ay sonra yapılan ölçümlerde, korpuskulum renis ve toplayıcı borucuk çapları artarken, tubulus proksimalis ve henle kulpu çaplarının azaldığı görüldü. Sonuç olarak, kastrasyonun böbrek histokimyası ve morfometrisine yönelik oluşturduğu değişimler ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Kastrasyon, böbrek, morfometri, rat.

SUMMARY

In this study, it was aimed to determine the histological and morphological differences in kidney tissue of young adult rats, which have been done orchiectomie. 36 male Sprague-Dawley rats were used as experimental material. The rats were divided into 4 subgroups, 2 control groups (n=16) and 2 experiment groups (n=20). The rats have been done orchiectomie which were in experiment subgroups. Nothing has been done to the rats which were in control subgroups at the same conditions with the experiment subgroups. Kidney tissue samples have been taken from both the control subgroups and experiment subgroups, one and two months after the orchiectomie process. In order to determine histometric changes Periodic Acid Schiff (PAS) proces has been done. Light microscope (Leica DMLB) bounded with Monitor Analysis System (Leica Q Win Standart) has been operated in morphometrical mesuring (the numbers of renal corpuscles per unit area and tubulus quantity, renal corpuscles, proximal tubule, henles loop and collecting tubule diameters) in order to observe the changes in kidney histology.

In this study, comparison between control groups and experiment groups we have observed PAS Positive cytoplasmic granules in the cells which compose the proximal tubules cytoplasm, high concentration in the experiment subgroups after orchiectomie process both one and two months later. The results are higher than the Control subgroups. According to the morphometric measurements, 1 month after then the orchiectomie process while the numbers of renal corpuscles per unit area was increasing, the renal corpuscles, proximal tubule, henles loop and collecting tubule diameters reduced comparatively with the control groups. In the measurements 2 months after then the orchiectomie while the numbers of renal corpuscles per unit area and collecting tubule diameters were increasing, proximal tubule and henles loop diameters reduced. As a result, the effects of the orchiectomie process on the kidney histochemistry and morphometri changes were determined in this study.

Keywords: orchiectomie , kidney ,morphometry ,rat

KAYNAKLAR

Aytekin Y ve Solakoğlu S (Çeviri Editörleri) (2006). *Temel Histoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

Baltatu O, Cayla C, Iliescu R, Andrew D, Jordan C and Bader M (2002) *Abolition of hypertension-induced end organ damage by androgen receptor blockade in transgenic rats harboring the mouse ren-2 gene*. Journal of the American Society of Nephrology,13.

Banks WJ (1986) *Applied Veterinary Histology*. Williams&Wilkins Baltimore USA, S:431-446.

Baylis C (1994) *Age-dependent glomerular damage in the rat. Dissociation between glomerular injury and both glomerular hypertension and hypertrophy. Male gender as a primary risk factor*. The Journal of Clinical Investigation, 94: 1823.

Chen YF, Naftilan AJ and Oparil S (1992) *Androgen-dependent angiotensinogen and renin messenger RNA expression in hypertensive rats*. Hypertension, 19: 456–463

Ellison KE, Ingelbnger JR, Pivor M and Dzau VJ (1989) *Androgen regulation of rat renal angiotensinogen messenger RNA expression*. The Journal of Clinical Investigation, 83 : 1941-5.

Goldstein RS, Tarloff JB and Hook JB (1988) *Age-related nephropathy in laboratory rats*. The FASEB journal, 2 : 2241-51.

Harrison-Bernard L, Schulman I and Raij L (2003) *Postovariectomy hypertension is linked to increased renal AT1 receptor and salt sensitivity*.Hypertension, 42: 1157–1163.

Hassa O ve Aştı RN (1997) *Embriyoloji*. Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd. Şti. Ankara, Sf:129-130.

Hennington BS, Henegar L, Sinning AR, Granger JP and Reckelhoff JF (1997) *Localization of androgen receptors in the kidney of male rats*. Hypertension, 1997; 30: 510

James GD, Sealey JE, Muller F, Alderman M, Madhavan S and Laragh JH (1986) *Renin relationship to sex, race and age in normotensive population*. Journal of Hypertension, 4: S387–S389.

Ji H, Menini S, Mok K, Zheng W, Pesce C, Kim J, Mulroney S, and Sandberg K (2005) *Gonadal steroid regulation of renal injury in renal wrap hypertension*. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 288: F513–F520.

Junqueira LC and Carnerio J (2005) *Basic Histology, text&atlas eleven edition*. McGraw-Hill Companies.

Kimura N, Mizokami A, Oonuma T, Sasano H and Nagura H (1993) *Immunocytochemical localization of androgen receptor with polyclonal antibody in paraffin-embedded human tissues.* Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 41:671–678.

Leung PS, Wong TP, Chung YW and Chan HC (2002) *Androgen dependent expression of AT1 receptor and its regulation of anion secretion in the rat epididymis.* Cell Biology International, 26: 117–122.

Martini FH, Ober WC, Garrison CW, Welch K, Hutchings RT and Ireland K (2005) *Anatomy&Physiology*, Benjamin-Cummings Publishing Company USA. S:712-742

Miller JA, Anacta LA, and Cattran C (1999) *Impact of gender on the renal response to angiotensin II.* Kidney International, 55: 278–285.

Murata N, Yabuki A, Matsumoto M, Nishinakagawa H and Suzuki S (2006) *Strain differences in morphometrical characteristics of rat kidneys.* The Journal of Veterinary Medical Science, 68(11): 1185-1189.

Naruse K, Murakoshi M, Osamura RY, Naruse M, Toma H, Watanabe K, Demura H, Inagami T and Shizume K (1985) *Immunohistological Evidence for Renin in Human Endocrine Tissues.* Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 61, No. 1 172-177.

Nickenig G, Baumer AT, Grohe C, Kahlert S, Strehlow K, Rosenkranz S, Stablein A, Beckers F, Smits JFM, Daemen MJAP, Vetter H and Bohm M (1998) *Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo.* Circulation, 97: 2197–2201.

Oudar O, Elger M, Bankir L, Ganten D, Ganten U and Kriz W (1991) *Differences in rat kidney morphology between males, females, and testosterone- treated females.* Renal Physiol. Biochem, 14: 92-102.

Özer A, Yakışık M, Özfiliz N, Erdost H ve Zık B (2005) *Veteriner Embriyoloji.* Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Bursa Sf: 224-228.

Özer A, Yakışık M, Özfiliz N, Erdost H ve Zık B (2006) *Histoloji Kılavuzu.* Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa.

Quan A, Chakravarty S, Chen JK, Chen JC, Loleh S, Saini N, Harris R, Capdevila J and Quigley R (2004) *Androgens augment proximal tubule transport.* American Journal of Physiology-Renal Physiology, 287: F452–F459.

Quinkler M, Bumke-Vogt C, Meyer B, Bahr V, Oelkers W and Diederich S (2003) *The human kidney is a progesterone-metabolizing and androgen-producing organ.* Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88: 2803–2809.

Paker Ş (1990) *Histoloji.* Uludağ Üniv. Basımevi. Bursa

Parmentier M, Inagami T, Pochet R and Desclin JC (1983) *Pituitary-dependent renin-like immunoreactivity in the rat testis.* Endocrinology, 112(4):1318–1323.

Reckelhoff JF, Samsell L, Dey R, Racusen L and Baylis C (1992) *The effect of aging on glomerular hemodynamics in the rat*. American Journal of Kidney Diseases, 20: 70-5.

Reckelhoff JF (1997) *Age-related changes in renal hemodynamics in female rats: Role of multiple pregnancy and No*. American Journal of Physiology, 272 : R1985-9.

Reckelhoff JF, Zhang H and Granger JP (1998) *Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats*. Hypertension, 31 : 435-9

Reckelhoff JF and Granger JP (1999) *Role of androgens in mediating hypertension and renal injury*. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 26, 127-131.

Reckelhoff JF, Zhang H, and Srivastava K (2000) *Gender differences in the development of hypertension in SHR: role of the renin-angiotensin system*. Hypertension, 35: 480–483.

Reckelhoff JF, Yanes LL, Iliescu R, Fortepiani LA and Granger JP (2005) *Testosterone supplementation in aging men and women: possible impact on cardiovascular-renal disease*. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 289:941-948.

Silbiger SR and Neugarten J (1995) *The impact of gender on the progression of chronic renal disease*. American Journal of Kidney Diseases, 25: 515-33.

Tanyolaç A (1999) *Özel Histoloji*. Yorum Basım Yayın San. Şti. Ankara. Sf:121-30.

Wiinberg N, Hoegholm A, Christensen HR, Bang LE, Mikkelsen KL, Nielsen PE, Svendsen TL, Kampmann JP, Madsen NH and Bentzon MW (1995) *24-h Ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender*. American Journal of Hypertension, 8: 978-86.

Yabuki A, Suzuki S, Matsumoto M and Nishinakagawa H (1999) *Morphometrical analysis of sex and strain differences in the Mouse nephron*. The Journal of Veterinary Medical Science, 61(8): 891–896.

Yabuki A, Suzuki S, Matsumoto M and Nishinakagawa H (1999) *Sexual dimorphism of proximal straight tubular cells in Mouse kidney*. The Anatomical Record, 255:316–323.

Yılmaz B (1999) *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi*. Feryal Matbaacılık. Ankara. Sf:67-71,202-210.

Zabel M and Schiebler TH (1980) *Histochemical, autoradiographic and electron microscopic investigations of the renal proximal tubule of male and female rats after castration*. Histochemistry, 69, 255-276.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Yozgat'ta doğdu. İlköğretimini Yozgat'ta tamamladı. 1998 yılında Boğazlıyan Sağlık Meslek Lisesinden mezun oldu. 2002 yılında Diyarbakır'da sağlık memuru olarak göreve başladı. 2005 yılında Muğla Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Sağlık Memurluğu bölümünden mezun oldu. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı'nda 2006 yılında eğitime başladı. Halen Muğla 112 Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonu'nda görevine devam etmektedir.