

157375

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TESTİSTE SPERMATOGENİK HÜCRELERDE β_1
İNTEGRİNLER VE FİBRONEKTİN DAĞILIMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EMEL AKDENİZ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN

Ankara-2004

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
II.	GENEL BİLGİLER	
	1. Testislerin embriyolojisi.....	4
	2. Testislerin anatomisi.....	13
	3. Testislerin histolojisi.....	19
	4. Testislerin fizyolojisi.....	38
	5. Hücre adhezyon molekülleri.....	44
	a. Kadherinler.....	44
	b. İmmunglobulin süper ailesi	45
	c. Selektinler.....	45
	d. İntegrinler.....	46
	6. Fibronektin.....	53
III.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	59
IV.	BULGULAR.....	62
V.	TARTIŞMA ve SONUÇ.....	92
VII.	ÖZET.....	109
VIII.	SUMMARY.....	110
IX.	KAYNAKLAR.....	111
X.	ÖZGEÇMİŞ.....	129

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimine başlamamda büyük katkıları bulunan ve benim için iyi bir eğitim öğretim ortamı sunan ve aynı zamanda tez danışmanlığımıda yapan Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Deniz Erdoğan'a, öz Türkçe kullanmamdaki duyarlılığımı artıran Prof.Dr. M. Tahir Hatiboğlu'na ve Anabilim dalımızın diğer üyeleri, Prof.Dr. Celal Ilgaz, Prof.Dr.Candan Özoğul, Doç.Dr. Suna Ömeroğlu'na çok teşekkür ederim. Ayrıca yüksek lisans eğitimine birlikte başladığım ancak amansız bir hastalık sonucu kaybettiğimiz hocam Prof. Dr. Müfide Görgün'ü rahmetle anıyorum.

Çalışmalarım sırasında büyük desteklerini gördüğüm Arş. Gör. Çiğdem Elmas ve Uzm.Dr. Neşe Lortlar olmak üzere bölümde görevli tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte master eğitimi aldığım Fatma ve Eser'e, deneylerim sırasındaki yardımlarından ötürü teknisyen Recep Orhan'a ve Anabilim dalı sekreteri Şemsi Öztürke teşekkür ederim. Tez çalışmam boyunca hep yanımda olan dostum Müfide ve aileme ; her türlü zorlukta bana güç veren nişanlım Dr. Ahmet Nacar'a sonsuz teşekkür ediyorum.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşam olgun bir spermiyum ve ovum'un birleşmesi ile başlar. Bunu izleyen çok karmaşık gelişim olayları sonucu yeni bir canlı oluşur. Bu süreçteki ilk ve belki de en önemli aşama olgun gametlerin biçimlenmesidir. Spermatogenezis, erkek germ hücresi , oogenezis ise dişi germ hücresi gelişimini tanımlamaktadır.¹¹⁴

Spermatogenezis, puberte sonrası seminifer tübüllerde, ilkel germ hücreleri olan spermatogonyumlardan başlayarak olgun spermiyum oluşuncaya değin geçen çoğalma, büyüme, olgunlaşma ve farklılaşma evrelerini içeren gelişim sürecidir.¹²⁹ Spermatogenezis'de hücreler arası bağlantı ve iletişim son derece önemlidir. Bunu sağlayan ise; gelişim evrelerindeki germ hücreleri yüzeyinde bulunan adhezyon molekülleri ve hücre dışı matriks bileşenleri arasındaki etkileşimlerin olduğu düşünülmektedir.^{14,37,77,120}

Hücre adhezyon molekülleri, hücre yüzeyinde bulunan hücrelerin birbirine ve hücre dışı matrikse bağlanmasını sağlayan protein molekülleridir. Etkilerini bağlanma bölgeleri aracılığı ile gerçekleştirirler.⁹ Adhezyon molekülleri kadherinler, selektinler, immunglobulin süper ailesi ve integrinler olarak dört esas grupta toplanan, karmaşık bir ligant – reseptör topluluğudur. Esas işlevleri hücrelerin birbirleriyle ve hücre dışı matriks ile adhezyonu ve etkileşimini sağlamaktır. Embriyonik gelişim, doku düzenlenmesi, immün hücre aktivasyonu, yara iyileşmesi, hücre göçü gibi pek çok yaşamsal olayda önemli rol oynarlar.^{5,32,58}

Hücre dışı matriks, yapısal bütünlüğün sağlanmasında esas role sahip, özelleşmiş, dinamik bir yapıdır. Bileşenleri olan fibronectin, laminin, tip 4 kollajen, vitronectin, tenaskin ve pentaktin hücre dışı matriks ve hücreler arasında tutunmayı sağlayan iplikçi glikoproteinlerdir. Bunlar diğer hücre dışı bileşenleri ve hücre adhezyon molekülleri için bağlanma bölgeleri taşırlar. Bağlanma bölgeleri RGD olarak adlandırılan, arjinin-glisin-aspartik asitten oluşan özel bir amino asit dizilimidir.^{13,55,110,112}

Hücre dışı matriks'in önemli bir bağlayıcı bileşeni olan fibronectin birbirine benzer, molekül ağırlıkları yaklaşık 22000 dalton olan iki büyük alt birimin disülfid bağlarıyla, 'V' şeklinde bir makromolekül biçimlendirmesiyle oluşur. 10 değişik izoformu vardır. Ayrıca plazma ve hücre sel fibronectin olarak iki şekilde bulunur. Plazma fibronectin'i, kanda ve diğer vücut sıvılarında bulunup, yara iyileşmesi, fagositoz ve pıhtılaşmada işlevseldir. Bu şekli karaciğerde hepatositlerce sentezlenir. Suda çözünen plazma fibronectin'i adhezyon reseptörleriyle etkileşmezken, suda çözünmeyen hücre sel fibronectin, yüksek tutunucu özelliktedir. Hücre sel fibronectin, düz kas dokusu ve bazal membranlarda bulunur. Fibroblast, kondrosit ve endotel hücrelerince sentezlenir. Fibronectin hücre ve matriks adhezyonun sağlanmasının yanında hücre göçü, embriyogenezis, yara iyileşmesi, hemostazis, trombozis gibi olaylarda da etkindir.^{4,24,35, 59,62,111}

Hücre dışı fibronectin fibrilleri ile hücre içi aktin filamanları arasındaki etkileşimler hücre zarındaki integrin reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir. Tutunma özelliğindeki hücreler, yüzeylerinde bulunan integrin reseptörleri (genelde $\alpha_5\beta_1$)

ile fibronectinin orta bölgesindeki RGD amino asit dizilimini tanıyıp fibronectine yapışmaktadır.^{2,30,32,34}

İntegrinler, 1980'den bu yana böceklerde, nematodlarda ve omurgalı hayvanlarda tanımlanmıştır. Dağılımları türden türe değişen, heterodimerik, integral transmembran glikoproteinleridir. Tüm insan hücrelerinde bulunan integrinler, hücre dışı adhezyon moleküllerinin, hücre iskeletine tutunmasını sağlar. Kovalent olmayan bağlarla birbirine bağlanan farklı α ve β alt birimlerinden oluşurlar. Şu ana değin, 16 α ve 8 β alt zinciri tanımlanmıştır. Doğal olarak oluşan 24 farklı integrin vardır. $\beta 1$ ve $\beta 3$ alt grupları fibronectin, kollajen, laminin ile gerçekleşen adhezyondan yükümlü iken $\beta 2$ alt grubu daha çok hücre-hücre tutunurluluğu ile ilgilidir. $\alpha 3\beta 1$ ve $\alpha 6\beta 1$ integrin lamininlerce, $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 5\beta 1$ integrin fibronectinlerce çok iyi tutulur; $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 2\beta 1$ ve $\alpha 3\beta 1$ integrinler ise kollajen reseptörüdür. İntegrinler hücre -hücre ve hücre matriks bağlanması yanında hücre içine bilgi iletilmesine de yardımcı olurlar.^{9,13,25,32,75,105}

Spermatogenezis süreci içinde gözleyebildiğimiz hücre-hücre bağlanması, hücreler arasında sinyal iletimi, farklılaşma ve hücre göçü gibi işlevlerin, sağlıklı bir şekilde yürütülmesi için bu iki grup molekül doğrudan birbiriyle etkileşim içinde olmalıdır. Bu nedenlerle bu çalışmada etkileşimin iki önemli bileşeni olan fibronectin ve $\beta 1$ integrinin spermatojenik hücrelerdeki dağılımları incelendi. Bulgular literatür verileri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

II. GENEL BİLGİLER

1. TESTİSLERİN EMBRİYOLOJİSİ

Cinsiyetin farklanması bir kısmı da otozomal birçok geni içeren karmaşık bir süreçtir. Kromozomal cinsiyet, fertilizasyon sırasında haploit spermiyumun yeni organizmaya aktaracağı kromozomun (X yada Y) türüne bağlıdır. Cinsiyeti farklandıran anahtar ise, kısa kolu üzerindeki testis belirleyici faktör SRY (y kromozomunun cinsiyeti belirleyen bölgesi) genini taşıyan Y kromozomudur. Y kromozomunun SRY bölgesinin üretimini sağladığı testis farklandırıcı faktör TDF (Testis Determining Factor = testis belirleyici faktör)'nin varlığı erkek gonadın farklanmasında doğrudan etkilidir. Bu faktörün yokluğu yada hatalı olması dişi gonadın gelişmesine neden olur.

Genetik açıdan cinsiyeti belirleyen düzenek döllenme anında işlemeye başlar. XX yada XY genotiplerinden birine sahip erkek ve dişi embriyonlar 1. ve 6. haftalar arasında fenotipik olarak birbirinden ayırt edilemez; bu evre farklanmamış evre olarak adlandırılır. İnsan embriyosunda yaklaşık 7-10 günde sonlanır. Farklanmamış evrede erkek yada dişiliğe ait yapılar anatomik olarak belirgin değildir. Bu evredeki gonadlar farklanmamış gonad olarak adlandırılır. Erkek ve dişi gonadlara ait yapısal özellikler ancak yedinci haftadan sonra gözlenebilir. Fenotipik farklanma 20. haftada tamamlanır.^{6,26,80,96,108,114}

Farklanmamış genital kanalların erkek yada dişi genital sisteme dönüşümü, gonadlarca (dişide ovaryum, erkekte testis) belirlenir.¹⁰⁸

Gonadlar üç kaynaktan köken alırlar:

1. Karın arka duvarının mezoteli,
2. Mezotelin altındaki mezenşim (embriyonik bağ dokusu),
3. Primordiyal germ hücreleri⁸⁴

Farklılaşmamış gonadlar, testis ya da ovaryum yönünde farklılaşabilme erkine sahiptirler. Gonadal gelişimin ilk aşamaları, 5. haftada mezonefrozun medialinde, mezodermal epitelde kalınlaşma ile başlamaktadır. Bu epitel ve altındaki mezenşimin çoğalmasıyla bir kabartı oluşur. Buna gonadal ya da genital kabartı denir.^{84,114}

Kalınlaşan kölom epiteli, ilkel germ hücrelerini buraya çeken TGF beta ailesinden bir kemotaktik faktör salgılar ve bu hücrelerin çoğalmasını indükler. Kölom epiteli altındaki mezenşime doğru dallanan parmak şeklinde epitel kordonlarını oluşturur. Primer seks kordonları denilen bu kordonlar altındaki mezenşim içerisine doğru büyürler. Farklanmamış gonad, dışta korteks ve içte medulla katmanlarından oluşur.^{84,108}

Seks kromozom içeriğinde bir Y kromozomu taşıyan embriyonda farklanmamış gonadın medullası testise farklanırken, korteks bir grup kalıntı dışında geriler ve dejenere olur.⁸⁴

Her iki cinsin ilkel seks hücreleri olan primordial germ hücreleri 4. haftadan önce, yaklaşık 10. torakal segment düzeyinde, vitellus kesesinin allantoise yakın bölümünde, embriyonun 4 somitli evredeyken (yaklaşık 21-22 günlük embriyon) boyutları ve kromatin içerikleri yönünden somatik hücrelerden ayrılarak endodermal hücreler arasında ortaya çıkarlar. Bunlar 25-30 mikron çapında oldukça büyük hücrelerdir. Yuvarlak ve büyük bir çekirdek, belirgin bir

yada birkaç çekirdekçik, iki sentriyolü çevreleyen iyi gelişmiş bir Golgi kompleksi, tübüler kristal mitokondriyonlar, granüllü endoplazmik retikulum tubulusları, serbest ribozomlar ve bol glikojen tanecikleri içerirler. Sitoplazmalarında çok miktarda lipit bulunduğu granüllü bir görünümündedirler. Kenar sitoplazmalarında alkalen fosfataz tepkimesi gösterirler. Yalancı ayak benzeri düzensiz uzantıları vardır. Embriyonun katlanmaları sırasında vitellus kesesinin dorsal parçası embriyonun içinde kalırken primordial germ hücreleri arka bağırsağın dorsal mezenterisi boyunca amebot hareketlerle vitellus kesesinden gonadal kabartılara göç ederler. 4. haftanın başında ilkel gonadlara ulaşırlar. 6. haftada birincil seks kordonlarının içine girerler. Primordiyal germ hücrelerinin eşdeğer köken ve göçleri diğer memeli türlerinde ve kuşlarda da gösterilmiştir.^{15,67, 84,108,114}

Primordiyal germ hücreleri, gerek göçleri sırasında gerekse ilkel gonadlara ulaştıklarında mitoz bölünmelerle çoğalırlar. Bu mitotik erk, göç ve gonadlarda erken şekillenme sırasındaki primordiyal germ hücrelerinin basit bölünmelerinden farklıdır. Küçük gruplar halinde germ hücre toplulukları şekillenir.

İnsan prospermatogonezisinde germ hücreleri önce önce primordiyal aşamayı geçerek hızla çoğalan 3 haftalık bir sürece girer, ancak bu çoğalma süreci basit bir mitozdan sonra aniden durur ve hücre prospermatogonyum aşamasına girer.

Genel histolojik kesitlerde fark edilen gonadın erkeğe farklılaşmasının ilk işaretleri testiküler kordonların görülmesidir. Bu kordonlar primordiyal germ

hücrelerinin indüksiyon etkisi ile gelişir. Primordiyal germ hücreleri kordonları doldurur. Kordonların farklılaşması embriyon 13mm'den 20mm CR uzunluğuna ulaştığında gözlenir. ^{15,36,49,52,84}

Testislerin gelişimi bir seri genin indüksiyonu ile sağlanır. TDF (testis belirleyici faktör) primer seks kordonlarını uyarır ve kordonların farklılaşmamış gonad medullasının derinlerine doğru uzamasına neden olur. Kordonlar burada dallanarak birbiriyle anastomozlar yaparlar ve rete testis oluşur. Seks kordonları, kalın fibröz bir kapsül olan tunika albuginea geliştikten sonra yüzey epiteli ile olan bağlantılarını yitirirler. Yüzey epiteli ile bağlantılı olan çok sayıdaki seks kordonları ise seminifer yada testiküler kordon olarak adlandırılır.⁸⁴ Seminifer tübüllerin lümeni ilk olarak pubertede spermatogenezin başlaması ile ortaya çıkar. Kordonlarca sarılan germ hücreleri spermatogonyumları oluşturur. Spermatogonyumlar proliferasyona ara verir ve pubertaya dek dinlenme evresinde kalırlar. ¹⁰⁸

Mezonefroz kaudalde mezonefroz mezenteri içinde yer alan ligamentöz yola doğru uzanır ve vücut duvarına yayılır. Mezonefroz gerileyerek küçüldükten ve gonad primordiyumu büyüdüktan sonra bu ligamentöz yol gonadın inferior ligamenti halini alır. Bu ligament genital kanalları çaprazlar ve vücut ön duvarının dışarıya doğru yaptığı cep içinde sonlanır. Bu cep labioskrotal kabartı olarak adlandırılan deri kabarıklığına girer, labioskrotal kabartı daha sonraki evrelerde erkekte skrotumu, dişide labium majörleri oluşturur. Gonad damarları superior gonadal ligamanı oluşturan üst ligamentöz yol içinde yer alır. Testis büyür, gerileyen mezonefrozdan ayrılır ve kendi mezenteri olan

mesorsiyum ile desteklenir. K6lom epiteli içindeki germ h6creleri 6l6r ve epitel, testisin periton 6rt6s6n6 yapar. Seminifer kordonlar seminifer t6b6llere, tubuli rekti ve rete testise farklanırlar. Seminifer t6b6ller Leydig h6crelerini oluşturacak olan mezenşim b6lmeleri ile birbirlerinden ayrılmışlardır. Bu h6creler, erkekte 8. haftadan başlayarak seks hormonu olan testosteronu salgırlar. Bu, erkek genital organlarının oluşumunu ve erkek fenotipi belirler. F6tal intersitisyel doku yaşamın 14. ve 18. haftaları s6resince farklanmasının b6y6k b6l6m6n6 tamamlar. 18. haftadan sonra Leydig h6creleri sayısı azalmaya başlar. 7. ayda b6y6k azalma g6r6l6r. Doğumdan sonraki birkaç ay içinde insan testisinin intersitisyel dokusu Leydig h6crelerinden oldukça yoksundur. Pubertede Leydig h6creleri mezenşim h6crelerinden yeniden farklanarak sayıca artarlar. Testosterona ek olarak genital kanalların gelişmesini uyaran ve baskılayan maddeler de Leydig h6crelerince salgılanır. Bunlar mezonefrik kanalların gelişmesini uyarırlar. Buna karşın paromezonefrik kanalların gelişimini baskırlar.^{80,84,90,94,108}

Seminifer t6b6l duvarı iki h6cre tipi içerir:

1) Destek yada sertoli h6creleri: Y6zey epitelinden gelişirler. Germ kordonlarının somatik h6creleri sertoli h6crelerini yaparlar. Bu h6creler spermatogonyumları besler ve gelişimlerinin y6n6n6 belirler.¹⁰⁸

2) Spermatogonyumlar: Germ h6crelerinden gelişirler.

Gelişim ilerledikçe y6zey epiteli farklılaşıp gelişkin testisin dış y6z6ndeki mezoteli yapar. Rete testis ise efferent kanalları oluşturacak olan 15-20

kadar mezonefrik t b lle devam eder. Bu kanallar daha sonra duktus epididimisi yapacak olan mezonefroz kanalı ile birleşirler.

Dişi ve erkek embriyonlarda iki çift genital kanal vardır:

1.Mezonefrik kanal (Wolf) kanalı. Erkek genital sistemin gelişmesinde esas işlevi görür.

2.Paramezonefrik (Müller) kanalları. Dişi genital sistemin gelişmesinde rol oynarlar.

Farklanmamış evrelerde bu iki genital kanal çifti de bulunur. Her mezonefrik kanalın proksimal kısmı epididimisi oluşturmak üzere büküntülü hale gelir. Mezonefroz dejenere olduğunda kanal kalıntıları duktus deferens ve ejakülatör kanalı yapar. Dişide bu kanallar kaybolur.^{84,114,130}

Androjenler, Leydig hücrelerince salgılanır. Mezonefrik kanallar erkek kanallarını oluşturmak için uyarır. Müller kanallarının gelişimini baskılayan madde 6-7. haftada sertoli hücrelerince oluşturulur ve paramezonefrik kanalların gelişimini baskılar. Mezonefroz dejenere olurken testis yanında bazı mezonefrik tübüller (epigenital tübüller) rete testis kordonlarıyla ilişki kurarak duktuli efferentesleri oluştururlar. Bunlarda mezonefrik kanala açılırlar. Testisin kaudal kutbundaki boşatım kanalları (paragenital tübüller) rete testis kordonlarıyla birleşmez. Bunların kalıntıları topluca paradidimis olarak bilinir. Testosteron etkisiyle mezonefrik kanalın bir bölümü duktus epididimis'e dönüşür. Bu erkek cins organlarının gelişimini etkiler. Hedef hücrelerin sitoplazmasındaki 5  redüktaz enzimi testosteronu dihidrotestosterona(DHT) indirger. DHT, sitoplazma

androjen reseptörüne bağlanır ve çekirdekte bağlanma bölgelerine reseptör-ligand kompleksi şeklinde taşınır. Epididimisin distalinde mezonefrik kanallar kalın bir düz kas katı ile sarılır ve duktus deferensi oluştururlar. Mezonefrik kanalın vezikula seminalis kanalı ile üretra arasında kalan bölümü ejakülatör kanalı yapar.¹⁸ Birleşen paramezonefrik kanallardan geriye sadece utrikulus kalır ve bu da gelişim sonunda prostat içinde yer alır.^{84,108,114}

Testisin İnişi

Doğum öncesi evrede karın içinde gelişimini sürdüren testisler, doğuma yakın inguinal kanaldan geçerek skrotuma inerler ve burada funikulus spermatikus ile asılı halde yerleşirler.

Testislerin karın içi yerleşim bölgelerinden, ön karın duvarı boyunca skrotuma kadar olan inişlerinde inguinal kanallar bir yol oluştururlar. Inguinal kanallar seksüel gelişimin yapısal olarak farklanmamış aşamasında her iki cinstede gelişirler. İkinci ayın sonuna doğru, testis ve mezonefroz karın arka duvarına ürogenital mezenter ile bağlıdır. Mezonefrozun dejenerasyonu, bu bağlar gonadın mezenteri haline gelirler. Bu mezenter kaudalde bir ligament biçimlendirir ve kaudal genital ligament olarak isimlendirilir. Mezonefrozun dejenere olmasıyla birlikte karnın her iki yanında testislerin kaudal kutbundan uzanan, hücre dışı matriksten zengin, yoğun mezenşimal bir yapı olan gubernakulum denilen bir ligament biçimlenir. Bu gonadların inferior kutuplarından aşağı doğru uzanır. Testisin aşağı inişinden önce bu mezenşimal bant, inguinal bölgede internal ve eksternal karın oblik kaslarının arasında sonlanır. Daha sonra testis inguinal halkaya doğru inmeye başlarken,

gubernakulumun karın dışı kısmı oluşur ve inguinal bölgeden skrotal şişkinliğe doğru büyür. Testisler inguinal kanaldan geçerken, gubernakulumun karın dışı kısmı skrotomun tabanına değer. Gubernakulum kızlarda da oluşur; ancak artık bir yapı halinde kalır.

Testislerin aşağı inişinden bağımsız olarak kölom boşluğu peritonu da karın ön duvarının orta çizgisinin her iki yanına doğru birer cep oluşturur. Vaginal uzantı olarak bilinen bu periton cepleri, gubernakulum testisin skrotal şişkinliğe doğru olan seyrini izlerler.

Karın içi göç gubernakulumun ekstraabdominal parçasının uzamasıyla gerçekleşir. Testislerin büyümesi ve mezonefrik böbreklerin atrofisi, testislerin karın arka duvarı boyunca kaudal yönde hareketine olanak verir. Müller kanallarının gelişimini baskılayan salgı ile uyarılan paramezonefrik kanalların atrofisi, testislerin derin inguinal halkaya doğru hareketini sağlar. Vaginal uzantının büyümesi testislerin inguinal kanal boyunca skrotuma ilerlemelerinde öncüllük eder. Gubernakulumun karın dışı kısmının gerilemesinde testisin skrotum içine doğru olan inişini tamamlamasını sağladığı sanılmaktadır.

İniş sırasında testisler, aorta tarafından beslenmeyi sürdürür ve testiküler damarlar skrotum içindeki testislere kadar uzanırlar.

Testislerin inguinal kanallardan skrotuma inişi genellikle 26. haftada başlar ve 2-3 gün sürer.

Testisler periton ve vaginal uzantı dışından pubik kemiğin üstünden geçerek, doğumda skrotal bölgeye inmiş olurlar. Daha sonra testis vaginal

uzantının bir katlantısıyla sarılır. Testisi saran bu peritoneal katmana tunika vajinalis'in visseral katmanı, peritoneal kesenin diğer kısımlarına da tunika vajinalisin pariyetal katmanı denir. Vaginal uzantı lümeni ile peritoneal boşluğu birbirine bağlayan bu dar kanal doğumda yada doğumdan kısa bir süre sonra kapanır.

Testisler, vaginal uzantıdan köken alan kat dışında, içinden geçtiği karın ön duvarına ait katmanlarla da örtülüdür. Fasiya transversalis internal spermatik fasiyayı, internal oblik kas kremaster adalesini ve fasiyasını; ve eksternal oblik kas da eksternal spermatik fasiyayı oluşturur. Transversus abdominis kası bu bölgenin üzerinde arkus yaptığı ve göç yolu üzerinde bulunmadığı için, bir kat oluşturmaz.^{35,84,107,114}

2. TESTİSLERİN ANATOMİSİ

Yetişkinde testisler, vücut boşluğu dışında funiculus spermaticus'a asılı olarak, deri ve fibromuskuler bir torba olan scrotum içerisinde yerleşmiş ve birbirlerinden septum scroti ile ayrılmış oval şekilli bir çift organdır.^{50,107} Scrotum, erkek dış genital organlarından penisin arka alt yanında symphysis pubica'nınaltında ve iki uyluk arasında yer alır. Scrotum embriyolojik olarak sağlı sollu bir çift olup gelişim sürecinde orta hatta kaynaşır. Bu kaynaşma yerine raphe scroti denir. Raphe scroti ön tarafta penis'in alt yüzündeki, arkada ise perineum'daki kaynaşma yeri ile birleşir. Funiculus spermaticus yaklaşık 15-20 cm uzunluğundadır. Sol funiculus spermaticus biraz daha uzundur bu nedenle sol testis, sağ testis'ten biraz daha aşağıdadır. Funiculus spermaticus'u içten dışa doğru fascia spermatica interna, m. cremaster ile fascia cremasterica ve fascia spermatica externa sarar.^{7,41} Kadında ovaryumlara karşıt gelen organdır. Testis'lerin scrotum içindeki duruşları vertikal olmayıp, organın uzun eksenini yukarıdan aşağı ve önden arkaya eğik durumdadır.⁵⁰

Scrotum (testis torbası) deri ve eklerinden yapılmış bir kesedir. İçinde testis, epididymis, ductus deferens'in bir kısmı ve bu organlara gelen damar ve sinirler bulunur. Büyüklüğü ve şekli yaşa göre değişir. Scrotum'un duvarı dıştan içe doğru cutis (deri), tunica dartos, m.obliquus externus abdominis'den köken alan fascia spermatica externa, m. obliquus internus abdominis'ten köken alan fascia cremasterica ile sarılı m. cremater, fascia transversalis'den köken alan fascia spermatica interna ve en içte de peritoneum'un lamina parietalis'inden (periorchium) oluşur.^{7,125} Cutis diğer bölgelerin derisinden farklıdır, çok incedir,

epidermis hücreleri pigment içerdiği için daha koyudur ve bol miktarda ter bezi içerir. Tunicadartos'ta bulunan düz kasların kasılması nedeniyle de buruşuk bir görünümündedir. Erişkinde deri altı bağdokusunda ter bezleri ve seyrek kıl folikülleri bulunur, yağ dokusu izlenmez. Derialtının altında bulunan tunica dartos katmanında çok miktarda düz kas hücreleri ve elastik teller görülür. Bunlar sempatik sinirlerce desteklenir.¹²³ Scrotum sıcaklığa duyarlıdır. Sıcaklığı sabit tutmak için soğukta büzülür, sıcakta ise kas telleri gevşer ve sarkar.^{5,18} Scrotum içi sıcaklık karın boşluğu sıcaklığından 2-3 derece düşüktür.

Testisler embriyonal yaşamda karın boşluğunda, bel omurlarının iki yanında gelişmeye başlarlar. Gebeliğin 7. ayında scrotum'a inerler. Testisin arteri a. testicularis, ilk gelişme yeri olan bel bölgesinde aorta abdominalis'ten çıkar ve aşağıya testis'e doğru uzanır.

Spermatik kordlar aracılığıyla scrotum'a asılı bulunan testis'ler skrotal ligamentler ve gubernakulum kalıntıları yardımıyla scrotumda hareket serbestliğine sahiptirler.^{35, 50, 85, 107}

Testislerin her biri 4-5 cm uzunluğda, 2-3 cm eninde, 2-3 cm kalınlığında ve 10 -14 gr ağırlığındadır. Bir testisin iki kenarı, (margo anterior ve posterior) iki yüzü (facies lateralis ve medialis) ve iki ucu (extremitas superior ve inferior) bulunur.²⁹ Margo anterior, peritoneum viscerale'nin uzantısı olan epiorchium ile kaplıdır. Margo posterior'un medial bölümünde corpus epididymis oturur. Margo posterior'un orta kısmında, testis damar ve sinirleri ile sperm kanallarının geçtiği mediastinum testis denilen yapı bulunur. Extremitas superior

üst uç olup caput epididymis'e yerleşmiştir. Ekstremitas inferior testisin alt ucu olup cauda epididymis ile örtülüdür.⁵⁰

Testis dıştan içe tunica vaginalis, testisin lamina visceralis'i, tunica albuginea ve tunica vasculosa olarak üç tabaka ile sarılıdır.

Lamina visceralis (epiorchium) : Testisin büyük kısmını örten bu yaprak, epididymis'in yerleşim gösterdiği arka kenarının medial bölümünü örtmez . Lamina visceralis, epididymis ve testisin arka yüzünden lamina parietalis olarak fascia spermatica internanın iç yüzüne geçer. Testisin üst ucu ile epididymis arasında uzanan tunicavaginalis bölümüne lig.epididymis superius ; testisin alt ucu ile epididymis arasında uzanan tunicavaginalis bölümüne lig. epididymis inferius adı verilir.^{7,31,50}

Lamina parietalis (periorchium): Peritoneum'un fascia spermatica interna'yı döşeyen kısmıdır. Funiculus spermaticus'un ön ve iç kısmında yukarıya doğru biraz uzar. Bu nedenle lamina visceralis'ten daha geniştir. Lamina parietalis'in iç yüzü düzdür ve mezotel ile döşelidir.⁷

Testis dıştan tunica albuginea denilen mavimsi beyaz renkli sıkı fibröz bağ dokusu yapısında bir zarla sarılmıştır. Tunica albuginea'nın üst yüzü peritoneum uzantısı olan tunicavaginalis testis ile örtülmüştür. Testis içine uzanan septula testis adlı bölmeler, testiste lobülü testisi oluştururlar.^{35,50,107}

Tunica vasculosa: Tunica albuginea'nın iç yüzünde bulunan damar ağı tabakasıdır. Damarlar arasında kalan aralıkları da gevşek bağ dokusu doldurur. Tunica vasculosa, tunica albuginea'nın iç yüzünü ve tüm bölmelerin yüzlerini döşer. Böylece testisin içindeki tüm lobülü testis'i sarmış olur. Herbir testiste

sayıları 200-300 arasında değişen lobulü testislerin büyüklükleri bulundukları yere göre farklıdır. Testisin kenarında yerleşmiş olan lobulü testis yapılarına karşın, testisin ortasındaki lobulü testis yapıları daha büyük ve uzundur. Her bir lobçuk içinde 1-4 arası kıvrıntılı tübül bulunur. Bu yapılara tubuli seminiferi contorti denir. Lobçukların mediastinum testis'e bakan tepe kısmında bu tüpler gittikçe düzleşir, birbirleriyle birleşip tubuli seminiferi recti'yi oluştururlar. Tubuli seminiferi recti'ler mediastinum testis içine girerek arkaya ve yukarı doğru uzanır. Birbiriyle anastomoz yaparak rete testis denilen ağı oluştururlar. Rete testis mediastinum testis'in üst bölümünde ductuli efferentes denilen kanallara dönüşür. Bu kanallar testis'in arka kenarının üst kısmından tunica albuginea'yı delerek dışarı çıkarlar. Ductuli efferentes testis'ler, caput epididymis'de ductus epididymis denilen kanala açılır.^{7,50}

Testis ve epididymis, aorta'nın dalı olan a. testicularis'den beslenirler. Bu arter 2. lumbal vertebra seviyesinde aorta abdominalis'ten ayrılır ve karın arka duvarında aşağı doğru uzanır. Daha sonra canalis inguinalisten geçerek testis ve epididymis'i besler.¹²⁵

Testis ve epididymis'in venleri testis'in arka kenarından çıkarak, funiculus spermaticus'u saran plexus pampiniformis adı verilen geniş bir ven ağı oluşturur. Plexus pampiniformis yukarıya doğru çıkarken hacmini azaltarak annulus inguinalis profundus seviyesinde tek bir vena testicularis haline dönüşür. V. testicularis karın arka duvarı üzerinde yukarıya doğru uzanarak solda v. renalis, sağda ise v. cava inferiora dökülür.

Testis'in lenfatik drenajı yüzeysel ve derin olarak iki grupta toplanır. Yüzeysel tunica vaginalis'in üzerinde, derindeki ise epididymis ve testis'in içinde bulunur. Bunlar 4-8 damar şeklinde funiculus spermaticus ile birlikte karın boşluğuna girerler. V. testicularis'i izleyerek birinci lumbal vertebra seviyesinde aortanın her iki yanında bulunan lenf nodüllerine (nodi lymphatici lumbales= paraaortik lenf nodülleri) açılırlar.^{7,41}

Testis'i inerve eden sinirler medulla spinalis'in T10-11. segmentlerinden gelir. Bu sinirler plexus aorticus ve plexus renalis içinden geçer ve testisleri besleyen damarların çevresinde organa ulaşır. Sensitif lifler de sempatik sinirlere eşlik eder.^{11,41}

Testis'in üst ucunda yukarıdan aşağıya doğru uzanan küçük ve yassı bir oluşum olan appendix testis bulunur. Bu Müller kanalının abdominal ucunun artığıdır. Testis'in ön kenarının üst kısmında ise yukarıdan aşağıya doğru appendix epididymis uzanır. Bu da Müller kanalının kalıntısıdır.

Epididymis (erbeziüstü), her bir testis'in arka kenarına yarım ay şeklinde abanmış iki küçük organdır. Yaklaşık 4cm uzunluğundadır. Epididymis'i oluşturan kanalın toplam uzunluğu ise yaklaşık 6m dir. Üç parçası vardır. Baş (caput epididymis), gövde (corpus epididymis) ve kuyruk (cauda epididymis). Epididymis'in baş kısmı testisin üst ucuna dayanır. Gövde testisin arka kenarı üzerindedir. Kuyruk kısmı ise alt ucu üzerinde bulunur. Epididymis'in üç önemli işlevi vardır: Spermi ejakülasyona hazırlar ve olgun hale gelene değin depolar, spermiyumların testis'ten ductus ejaculatorius'a geçişi için bir kanal sistemi

olarak hizmet görür, duvarlarındaki sirküler düz kas liflerinin peristaltik kasılmalarıyla olgun spermiyumların penise ulaşmasını sağlar.

Testis'in dip kısmında yer alan kuyruğun kıvrımlı yapısı gittikçe kaybolarak yukarı doğru aniden kıvrılıp uzayıp genişleyen ductus deferens'i oluşturur.

Ductus deferens, epididymis'in alt ucundan başlar vesikula seminalis kanalının birleşme yerinde sonlanır. Sağ ve sol iki borudur. 2mm çaplı, 40cm uzunluğunda geniş lümenli, kalın duvarlı bir kanaldır. Epididymis'in kuyruk parçasından başlayıp kasık bölgesinde inguinal kanaldan pelvis boşluğuna girer. Bu boşluktaki parçasına pars pelvica denir. Bu parça oldukça uzundur. Ductus deferens vesicula seminalis'in kanalı ductus excretorius ile birleştikten sonra ductus ejaculatorius adını alır.

Ampulla ductus deferentis'in daralmış olan ucu, prostat'ın tabanına doğru vesicula seminalisin ductus excretorius'u ile birleşek ductus ejaculatorius'u oluşturur. Yaklaşık 2 cm'dir. Urethra'nın pars prostatica'sında colliculus seminalis'in her iki yanına açılır. ^{7,11,35,41,50,52,85,123}

3. TESTİSLERİN HİSTOLOJİSİ

Genital sistem, eşey hücrelerinin üretildiği ana organlar, hücreleri ileten kanallar ile bu kanallara açılan yardımcı bezlerden ve dış genital organlardan oluşur.

Erkek üreme sistemine (organa genitalia masculina) ait organlar eşey hücrelerini üreten testisler, bu hücreleri ileten boşaltım kanalları ile sisteme ait bezler ve penistir. Tubuli rekti ve rete testis, testis içi boşaltım kanallarını oluştururken duktus epididimis, duktus deferens, duktus ejakulatoryus ve hem genital hem de idrar boşaltım yolu uretra testis dışı boşaltım kanallarını oluşturur. Bu yollara salgılarını akıtan bir çift vesikula seminalis, prostat ve bir çift bulbouretral bez olarak üç yardımcı (aksesuar) bez vardır.^{29,30,65,91,129,130}

Testisler, bileşik tübüler ekzokrin ve endokrin salgı yapan bir çift bezdir. Testislerin ekzokrin ürünü eşey hücreleri olan spermiyumlar, endokrin ürünü ise Leydig hücrelerince oluşturulan testosterondur.^{29,130}

Herbir testis periton kökenli, seröz bir kese olan tunika vaginalis içinde bulunur. Testis en dışta tunika vaginalis'in visseral yaprağı olan tunika albugenia denilen kalın, sıkı, düzensiz bağ dokusu kapsülünce çevrelenmiştir. Tunika albuginea, dinamik bir kapsül olup, periyodik kasılma erkindedir. Bu kapsülün iç kısmı tunika vaskülosa adı verilen kan damarlarından zengin gevşek bir bağ dokusu katmanıdır. Tunika vaskuloza, organın içine doğru uzanır ve testisin intersitisyel dokusunu oluşturur. Testisin arka yüzeyi boyunca tunika albuginea organın parankiması içine sokularak, üçgen biçimli bir kalınlaşma

yapar. Buna mediastinum testis denir. Kan ve lenf damarları ve genital boşaltım kanalları mediastinum'dan testise girer ve çıkar.

Herbir testis, kapsülden ışnsal olarak çıkan sıkı bağ dokusu bölmeleri (septula testis) ile yaklaşık 250 lobüle (lobuli testis) bölünmüştür. Lobüllerin tabanları testisin dış yüzüne, tepeleri ise mediastinum testise bakar. Septalar tam olmadığından, piramit şekilli bu testis lobülleri bibiriyle ilişkidir. Her bir lobül, seminifer tübül (tubulus seminiferi convolutus, tubulus seminiferus contortus) denilen; kör bir uçla başlayıp, sayıları 1-4 arasında değişen oldukça kıvrımlı tübüller içerir. ^{29,30,35,49,62,107,134} Tübüller, mediastinum yakınında sonlanırken lümenleri daralır ve düzleşirler. Bu bölüme düz tübül yada tubuli rekti (tubulus seminiferi recti) denir. Testis içi boşaltım yollarından olan tubuli rekti; seminifer tübülleri, mediastinumda anastomozlaşmış bir kanallar sistemi olan rete testis'e bağlar. Tubuli rekti'nin, seminifer tübüle komşu olan yarımında sadece Sertoli hücreleri yer alırken, rete testise yakın bölümü kübik epitelle döşelidir. Kübik epitel hücreleri kısa ve mikrovillusludur. Genellikle tek uzun bir silya içerirler. Epitel bir bazal lamina üzerine oturur ve dıştan düz kas hücrelerini içeren gevşek bağ dokusu ile sarılıdır. Rete testis'i döşeyen kübik epitel hücreleri de düz tübüllerde olduğu gibi mikrovilluslu ve tek uzun bir silya kapsar. Epitel hücreleri ince bir bazal lamina üzerine otururlar ve dıştan mediastinum testisin bol damarlı bağ dokusu ile sarılırlar. Rete testis, sıvının epididimise akmasına engel olmakla bilikte, spermiyumların geçişini engellemez. Buradan duktuli efferentes denilen, yaklaşık 10-12 adet kanal tunika albuginea'yı geçerek testis dışına çıkar. Epitel silyalı ve silyasız kübik hücrelerden oluşmuştur. Hücreler bir bazal lamina

üzerine otururlar. Bazal lamina altında gevşek bağ dokusu ve enine düzenlenmiş, ince bir düz kas katmansı yer alır. İleri derecede kıvrıntılı olan bu kanallar birbiriyle birleşirler ve tek bir kanal olan duktus epididimisi oluştururlar. Bu kanal spermiyumların toplanma ve depo yeridir. Epididimis, sterosilyalı yalancı çok katlı epitelle döşelidir. Epitelde kısa bazal hücreler ve uzun sterosilyalı prizmatik hücreler bulunur. Epitelin boyu kuyruk bölümüne doğru kısalmır. Epitelin yerleştiği bazal laminanın altında ince bir lamina propriya, en dışta ise enine düzenlenmiş ince bir düz kas katmanı bulunur. Duktus deferensle birleşmeden önce kas katmanı içte uzunluğuna, ortada enlemesine, dışta uzunluğuna yerleşik liflerden oluşur. Organda kesitlerde, girintili çıkıntılı bir lümen yapısı izlenir. Epididimis kuyruğundan sonra kanal duvarı kalın kas yapılı bir tüp halini alır. Duktus deferens olarak adlandırılan bu kanalın distal ucu veziküla seminalisten'lerden gelen bir kanal ile birleşir, sonra prostat bezini geçerek uretraya açılır. Prostat'a girmeden önce duktus deferens genişleyerek ampulla denilen bölümü oluşturur. Ampulla'nın son kısmında kanala veziküla seminalisler katılır. Bundan sonra duktus deferens prostat'a girerek ve prostatik uretraya açılır. Prostat'a katılan segmente duktus ejakülatoryus denir. Duktus deferens sterosilyalı yalancı çok katlı prizmatik epitelle döşelidir. Kas katmanı içte uzunlamasına, ortada enlemesine ve dışta uzunlamasına seyirli kaslardan oluşur. Duktus ejakülatoryus, proksimalde tek yada yalancı çok katlı prizmatik epitel, distalde ise değişici epitel ile döşelidir. Epitel hücreleri, salgılama işlevi ile yükümlüdür. 29,35,62,65,107,130,134

Seminifer Tübüller

Spermium'ların üretildiği, spermatogenezis'in olaylandığı yerler olan seminifer tübüllerin her biri yaklaşık 30-70 cm uzunlukta ve 150-250 µm çapındadır. Her iki testiste ortalama 1000 kadar bulunur. Tübüllerin toplam uzunlukları yaklaşık 0.5 km kadardır. Testisin %92 'sini oluşturlar.

Seminifer tübüllerin duvarı dışta, tunika vaskülozadan köken alan bol damar ve sinir ağlarından zengin tunika (lamina) propria denilen bağ dokusu katmanıyla sarıdır. Tüp için kalın bir seminifer yada germinal epitel (epitelyum germinativum) bulunur . epitel iyi gelişmiş bir bazal lamina'ya oturmuştur. Lamina propriya'nın ortalama kalınlığı 8-10 µm kadardır. Bağ dokusu fibroblastlardan zengindir ve katlar halinde düzenlenmiş silindirik biçimli tip I kollajen liflerden oluşur. Bazal laminaya yapışık bulunan en içteki katman 3-5 sıralı düzenlenmiş düz kas özelliği gösteren myoit hücrelerden yapıldır. Lamina propriya spermatogenezisin sürekliliği için önemli role sahiptir.

Tübüller arasındaki gevşek bağ dokusunda, intertisiyel hücreler olarak dabilinen ve testosteron sentezi yapan Leydig hücre kümeleri, ince kollajen ve retiküler lifler fibroblastlar, mast hücreleri ,az sayıda makrofaj, lenfatik kapillerler, kan damarları ve sinirler bulunurlar. Testis lobüllerini dolduran seminifer tübüller ile leydig hücreleri, testisin parenkimasını oluşturlar.^{29,30,35,130}

Seminifer epitel başlıca iki hücre tipi içermektedir. Bunlar Sertoli hücreleri ile çeşitli olgunlaşma aşamalarında bulunan, spermatogenik seriyi oluşturan hücrelerdir. Spermatogenik seri hücreleri bazal lamina ve tübül lümeni arasını dolduracak şekilde 4 ile 8 kat şeklinde düzenlenmişlerdir.^{35,62}

Sertoli Hücreleri

Sertoli hücreleri, destekleyici yada sustenteküler hücreler olarak da bilinirler. Bazal membran üzerine oturan, uzun piramidal şekilli, apikal ve yan yüz farklılaşmalarına içeren hücrelerdir. Sertoli hücrelerinin germ hücrelerine oranı, puberte öncesi evrede, doğum öncesi ve pubertaya karşın $\frac{1}{10}$ daha yüksektir. Pubertede Sertoli hücre oranı azalır. Bu hücreler puberteden sonra çoğalmazlar.^{35,60,107,134}

Sertoli hücrelerinde çekirdek bazalde yerleşik, oval şekilli ve heterokromatiktir. Ortada yerleşik, iri büyük bir çekirdekcik içerir. Çekirdekcik ile birlikte çekirdek zarı altında kümelenmiş iki belirgin kromatin yoğunlaşması çoğu memelide özel bir görünüm olan üçlü görünüşü oluşturur. Sertoli hücrelerinin sitoplazması granülsüz endoplazmik retikulum tubulusları ile doludur. Granüllü endoplazmik retikulum azdır. Bol miktarda mitokondriyon, iyi gelişmiş Golgi kompleksi, lipid damlacıkları ve endolizozomların oluşturduğu çok sayıda veziküller kapsar. Hücre iskeleti eşey hücrelerine desteklik yapar ve vimentin, düşük molekül ağırlıklı sitokeratin 18 ve 19, çok iyi gelişmiş aktin filamanları ağı, ara filamanlar ve mikrotubuluslardan oluşur. Sertoli hücrelerinin çekirdeklerinin çevresi 7-9 nm'lik fibröz elemanlar ile kuşatılmıştır. Sitoplazmalarında ayrıca içerikleri ve işlevleri henüz tanımlanmamış olan Charcot-Bottcher kristaloidleri denilen inklüzyon cisimcikleri vardır.^{35,107,130}

Sertoli hücreleri uzun apikal ve lateral uzantıları ile çevrelerindeki spermatogenik hücrelere uzanıp ve bunlar arasındaki boşlukları doldururlar. Hücre yan yüz zarları, karmaşık içe katlanmalar oluşturur. Bu nedenle hücre yan

sınırları ışık mikroskobu ile ayırt edilemez. Lümeneye bakan apikal hücre membranları da oldukça katlantılı olup seminifer lümen içine çıkıntılar yaparlar.^{35,107}

Komşu Sertoli hücrelerinin yan yüzleri birbirleriyle sıkı bağlantılar (zonula okludens) yapar. Böylece seminifer tübüller, bazal ve adluminal olarak iki bölmeye (bölme) ayrılırlar. Bazal bölme kan damarlarının lümenini, interstisyel boşlukları ve spermatogonyumlarca doldurulan bölgeleri kapsar. Sıkı bağlantının alt kısmında yer alan bazal bölme dardır. Lümeneye yakın olan adluminal bölmeyi çevreler. Bölmeler spermatogenezis için bir mikro çevre sağlarlar. Bu hücreler, aralarındaki sıkı bağlantılar nedeniyle lümen içi yapıları bağ dokusunun etkisinden koruyan kan-testis bariyerini oluştururlar. Böylece gelişmekte olan eşey hücreleri bağışıklık sistemi hücreleriyle karşı karşıya gelmez. Bu bağlantı birimleri yardımıyla tubulus içi uyum sağlanır. Bu hücrelerin yan yüzlerinde bulunan oluklu bağlantılar da iyon ve kimyasal alışverişi sağlar.^{29,30,35,62,65}

Sertoli hücreleri arasındaki bağlantı birimlerinde diğer epitel hücreleri arasında görülmeyen tipik özellikler vardır. Bu özellikler ; yan yana gelen membranların birleşmesiyle elli yada daha fazla birbirine koşut hattın oluşması, sıkı bağlantı bölgesinde plazma membranına paralel yassılaştırmış endoplazmik retikulum sisternalarının bulunması , plazma membranı ile endoplazmik retikulum sisternaları arasında altıgen şeklinde düzenlenmiş aktin filamanlarının yer almasıdır.^{107, 139}

Sertoli hücre sayısı ile günlük spermiyum üretimi arasında da pozitif bir ilişki vardır.¹²

Sertoli hücrelerinin işlevlerinin çoğu, seminifer epitel bölmelenmesiyle ile doğrudan ilgilidir. Salgıları ile spermatogenik hücrelerin farklılaşması ve gelişmeleri için bir mikroçevre oluştururlar.¹⁵ Sertoli hücrelerinin işlevlerini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz

Gelişmekte olan eşey hücrelerine fiziksel destek ve besin sağlamak; seminifer tübül duvarında bazal bölmeden lümene kadar uzanan ve sitoplazmaları boyunca yakın ilişkide bulunduğu germinal hücrelere hem destek olurlar hem de bazal lamina ile ilişkisi olmayan ve damarlardan uzak olan bu germinal hücrelere peritübüler kapillerden alınan besleyici maddeleri taşırlar.

Sertoli hücreleri tüm seminifer epitel tabasının kalınlığı boyunca uzandığından tübülün yapısal düzenlenmesinin sağlanmasında da etkili olurlar.¹⁰⁷

Farklılaşmasını bitiren spermiyumların lümene verilmesinde düz endoplazmik retikulum membranları, mikrotubulus ve mikrofilamanlarıyla rol oynarlar.

Spermiyogenezis sırasında arta kalan sitoplazmanın fagositozunu sağlarlar.

Kan-testis bariyerinin oluşturulması ve gelişmekte olan gametlerin immünolojik olarak tanınmasını engellerler.

Androjen Bağlayıcı Protein (ABP), Anti-Müllerien Hormon (AMH), İnhibin ve testiküler transferrin'i sentezler ve salgırlar. Androjen bağlayıcı protein, Leydig hücrelerinden salgılanan testosteronu bağlayarak kıvrıntılı

seminifer tübül lümenine ve oradan da epididimise iletilmesine yardımcı olur. Plazma transferrini ile gelen demir, Sertoli hücrelerinin bazalindeki reseptörlere bağlanır ve testiküler transferrin ile germ hücrelerine iletilir.^{29,35,130}

Sertoli hücreleri, spermatogonik hücrelere karşın, enfeksiyon, kötü beslenme ve X ışınları gibi çeşitli etkenlere karşı daha dayanıklıdır. Kültür çalışmalarında, hormonların etkisiyle bu hücrelerden 10 dan fazla protein yapısında salgı yapıldığı gösterilmiştir.¹³⁰

Spermatogenik Hücreler ve Spermatogenezis

Germ hücreleri yada spermatogenik hücreler, Sertoli hücreleri ile birlikte seminifer tübül epitelini oluşturan, düzenli olarak çoğalan ve olgun spermiyumlara farklanan hücrelerdir.¹⁰⁷ Olgunlaşma aşamalarındaki bu hücreler bazaldan lümene doğru spermatogonyum, primer spermatosit, sekonder spermatosit, spermatit ve spermiyum olarak sıralanır.²⁹

Spermatogenezis, spermatogonyumdan başlayarak olgun spermiyum oluşuncaya değin geçen çoğalma, büyüme, olgunlaşma ve başkalaşım evrelerini içeren bir gelişim sürecidir.¹²⁹ Testiste spermatogenezis hormonal denetim altında gerçekleşir. Spermatogenezis hipofizden salgılanan FSH (folikül stimule eden hormon) tarafından denetlenirken, Leydig hücre işlevi yine hipofizden salgılanan LH (lüteinize eden hormon) tarafından kontrol edilmektedir. Bununla birlikte spermatogenezisin s rekliiliği için testosterona gereksinim vardır.¹⁴¹

Puberteyle birlikte olgun spermiyumların üretimine başlanır ve bir testiste günlük ortalama 50-150 milyon spermiyum üretilir. Olgunlaşma insanlarda

70 ± 4 günlük bir süreçte tamamlanır. Seminifer epitel döngüsü ; epitelde belli bir hücre evresinin ardışık iki görünümü arasında oluşan olgunlaşma değişiklikleri dizisini tanımlar. Bu döngü insanlarda her seminifer tübülde eş zamanlı olarak gerçekleşmeyip, bir dalgalanma halinde olaylanır. Bazı tübüllerde lumende serbest spermiyumlara rastlanırken bazılarında çok diğesinde yalnızca spermatit görmek olasıdır. Bu durum ise; her bölgesinde spermatogenezis'in farklı aşamasının izlendiği seminifer tübüllerin düzensiz görünümüne yol açar. Sıçanlarda ise döngü eş zamanlı olarak şekillenir. Her hayvan türünde spermatogenezis evrelerinin sayısı farklıdır ve bu, farede 12, sıçanda 14, insanda ise 6 tanedir.^{107,130}

Spermatogenezis üç evreye ayrılır.

1. Spermatogonyal evre (Spermatositogenezis) (Yun. Spermiyuma; tohum + kytos; hücre + genesis ;üretim⁶²): Spermatogonyumlar, mitoz bölünmelerle sayılarını artırır ve primer spermatositlere farklırlar.

2.Spermatosit evresi (Mayoz bölünme): Primer spermatositler ardı ardına iki mayoz bölünme geçirerek kromozom sayısını ve DNA miktarını indirgerler ve haploid hücreler olan spermatitler oluşur.

3.Spermatit evresi (Spermiyogenezis): Spermatitler olgun spermiyumlara dönüşürler.¹⁰⁷

Spermatogenezis süreci, erkeklerde puberteyle başlar ve yaşlılığa değin sürer. Çeşitli gelişim aşamalarındaki germ hücreleri, seminifer epitelde belirli bir düzenle yerleşmişlerdir³⁵

İlkel germ hücresi olan spermatogonyumlar, bazal lamina üzerine yerleşmiş, yaklaşık 12µm çapında, oldukça küçük diploit germ hücreleridir. Spermatogenik serinin kök hücrelerini oluştururlar. Puberteye değin bekleyip bu evrede testosteron hormonunun etkisiyle aktive olup hücre döngüsüne girerler. Spermatogonyumlar çok sayıda bölünmeler geçirerek spermatogonyum jenerasyonlarını oluştururlar. İnsan spermatogonyumları, alışıla gelmiş histolojik preperasyonlardaki görünüşleri esas alınarak üç tipte sınıflandırılırlar.^{62,107,130}

Bunlar

Koyu A tipi (Ad) spermatogonyumlar; Küçük , 12 µm çapında, yuvarlak şekilli hücrelerdir ³⁵ . Oval şekilli heterokromatik bir çekirdeğe sahiptirler. Bu spermatogonyumlar seminifer epitelin kök hücreleridir ¹⁰⁷. Mitozla çoğalarak diğer koyu A tipi spermatogonyumları ve açık A tipi spermatogonyumları oluştururlar. ³⁵

Açık A tipi (Ap) spermatogonyumlar; Oval şekilli, açık boyanan öromatik çekirdeğe sahiptirler.

Açık A tipi spermatogonyumlar A₁ , A₂ , A₃ ve A₄ olarak dört jenerasyon halinde gözlenirler. A₄ tipi spermatogonyumlar yine bölünerek ve A ve B arasında geçit bir tip oluştururlar. Bunlar ara (intermediyer) spermatonyumlardır ve B tipi spermatogonyumlara dönüşürler. ²⁹

B Tipi spermatogonyumlar : ortada yerleşik bir çekirdekcik çevresinde, büyük yoğunlaşmış yoğunlaşmış kümeler oluşturan kromatin, yuvarlak bir çekirdek içerirler. Mitoz bölünme ile primer spermatositleri oluştururlar.¹⁰⁷

Ad spermatogonyumlar bölünüp iki Ap spermatogonyumları oluştururken bölünen bu hücreler arasında ince sitoplazmik köprüler bulunur. Bu köprüler Ap spermatogonyumlardan oluşan tüm hücrelerin her bir mitotiz ve mayoz bölünmelerinde biçimlenir. Bunun nedeni, mitoz ve mayoz bölünmeler sırasında çekirdek bölünmesine, sitoplazma bölünmesinin kısmen eşlik etmesidir. Seminifer tübül içindeki tüm bölünme evreleri ve farklılaşmalar aynı hücre gruplarında aynı zamanda gerçekleşmediğinden, bölünen sitoplazmalar tamamen ayrılamazlar ve hücreler arası köprücüklerle eş hücreler birbirine bağlı kalırlar.²⁹

Bu sitoplazma sürekliliği, farklı spermiumların lümene atılmasına değin sürer. Böylelikle spermatogenik hücreler birbiriyle iletişim halinde kalırlar ve seminifer tübülün bir bölümündeki spermiumların gelişmesinde eş zamanlılık görülür. Spermiumların seminifer tübül lümenine salınmaları sırasında bu köprüler artık cisimler olarak geride kalırlar. Sonradan Sertoli hücrelerince fagosite edilirler. A tipi spermatogonyumların B'lere dönüşmesiyle spermatogonyal evre sonlanır.¹⁰⁷

B tipi spermatogonyumlar mitotik bölünmelerle primer spermatosit'leri oluştururlar. Böylece spermatositogenezis tamamlanır ve mayoz bölünme evresi başlar.

Primer spermatositler serinin en sık görünen ve en iri hücreleridir. 18 mikrometre büyüklüğünde, veziküler görünümlü belirgin bir çekirdek içerirler. Primer spermatositler başlangıçta 46 kromozom sayısına ve 2n DNA kapsamına sahiptirler. Kısa sürede 1. mayozun profaz evresine girerler ve DNA'ları replike olarak 4n DNA'ya çıkar. Profaz yaklaşık 3 hafta (22 gün) sürer. Bu uzun profaz

sürecine koşut olarak profaz tüm evrelerini, bolca izlemek olasıdır. Leptoten evresinde, kromozomlar uzun silindirik iplikcikler şeklinde izlenir. Zigoten’de, homolog kromozomlar yan yana gelirler. Pakiten evresinde, kısa kalın ve belirgin hale gelen kromozomlar dört kromatidden oluşan tetratları yaparlar. Diploten’de, homolog kromozomlar arasında Crossing-over denilen gen alışverişi gerçekleşir. Pakiten evresi mayozun en uzun aşamasıdır ve insanlarda yaklaşık 16 gün sürer. Yaklaşık 22 gün süren profaz aşamasından sonra çekirdek zarı ortadan kalkar ve homolog kromozomlar Metafaz I de ekvatoryal düzlemde dizilirler. Anafaz I’de kutuplara çekilen ve birbirinden ayrılan iki kromatidli kromozomlar, Telofaz I’de haploid sayıda kromozoma içeren sekonder spermatitleri yaparlar. Hızla birinci mayoz bölünmelerini tamamlayarak DNA içeriklerini yarıya indiren ve iki yavru hücre oluşur oluşmaz komşu Sertoli hücrelerinin arasında bazal bölmeden lümene, (adluminal bölme) doğru yer değiştirmeye başlarlar.

Oluşan sekonder spermatositler oldukça küçük hücrelerdir ve yeniden DNA sentezi yapmadan hemen 2. mayoz bölünmenin profazına girdiklerinden, seminifer epitelde sık izlenemezler. Ortalama 8 saatlik bir yaşam süreleri vardır. Sekonder spermatositteki kromatidler bölünme sonunda ayrılarak her biri bir spermatite gider. Herbir sekonder spermatosit 22 otozomal ve X yada Y kromozomlarına sahiptir.^{35,107,130}

Spermatitler seminifer tübül lümenine yakın luminal bölmede yer alırlar. İkinci mayoz bölünme sonunda spermatitler görülürler ve Sertoli hücrelerinin apikal sitoplazma girintilerine gömülü, kuyrukları lümene uzanmış olarak dururlar. Spermatit kümeleri arasında sitoplazmaların süreklilik göstermesi,

farklılaşmaların eş zamanlı olarak gerçekleşmesinde işlevseldir. Spermatitler oluştuklarında yuvarlak bir çekirdek ve çok iyi gelişmiş Golgi kompleksi ile dikkat çekerler²⁹. Yuvarlak spermatitler yaklaşık 8 µm çapında haploit hücrelerdir. Spermatitler bol miktarda granüllü endoplazmik retikulum tubulusları ve mitokondriyonlar içerirler. Golgi kompleksleri iyi gelişmiştir. Spermiyumlara dönüşürken bol hidrolitik enzim depolayarak, organellerinin miktarını azaltırlar. Sitoplazmalarının bir kısmı dökülür, filagellum ve ilgili yapı şekillenir.

Spermiyogeneziste , önce yuvarlak spermatitler uzayarak uzamış spermatitleri yaparlar. Spermiyogenezis lümene yakın sitoplazma köprüleriyle birbirine bağlı spermatit hücre gruplarının, spermiyum oluşturmak için geçirdiği bir seri değişikliktir. Bu süreçte akrozom (akron: ekstrimite + soma: gövde) oluşur, çekirdek yoğunlaşır ve uzar, flagellum gelişir, sitoplazmanın çoğu kaybolur.⁶² Elektron mikroskobunda ayrıntılı olarak Golgi, şapka, akrozom ve olgunlaşma evresi olarak dört gelişim aşaması izlenir.

Golgi evresi : Küçük yuvarlak şekilli spermatitlerin sitoplazmalarında bulunan iyi gelişmiş granüllü endoplazmik retikulumda üretilen hidrolitik enzimler, Golgi kompleksine gelir. Golgi kompleksinin taşıyıcı yüzünden zarla çevrili küçük öncül akrozomal granüller olarak sitoplazmaya verilirler. Öncül akrozomal granüller PAS(+) boyanırlar. Bu granüller birbirleriyle birleşerek akrozom vezikülünü yaparlar. İçlerindeki elektron yoğun olarak boyanan enzimler ise akrozom granülünü oluşturur. Bu vezikül çekirdek zarına yapışır, bu yapışma yeri ileride oluşacak olan spermiyumun çekirdeğinin tepesini işaret eder. Bu

sırada sentrioller hücrenin karşıt kutuplarına doğru hareket ederler. Bunlar arka arkaya duran proksimal ve distal sentriolleri yaparlar. Proksimal sentriol, çekirdeğin arka kutbundaki derin bir yarığa gömülür. Spermiyumun boyun kısmında yer alır, aksiyal filamanı bir halka gibi kuşatır ve böylece annulus oluşur. Distal sentriol bir bazal cisim gibi işlev görür. Spermiyumun kuyruğunun merkezindeki aksonemi ve merkezi fibrilleri oluşturur.

Şapka (başlık) evresi: Akrozom granülü çekirdeğin ön kutbunda kalırken, akrozom vezikülü genişleyerek çekirdeğin ön yarısına yayılır. Çekirdeğin ön kısmını kaplayan bir başlık oluşur. Akrozom hyaluronidaz, asit fosfataz, proteaz, nöraminidaz ve hidrolitik enzimler içerir.

Akrozomal evre : Akrozom granülü vezikülün içini doldurur. Böylece akrozomun yapımı tamamlanmış olur. Çekirdek koyu kromatin kapsamıyla türe özgü şeklini alır. Örneğin çekirdek kobaylarda disk biçimli, insanda ise armut şeklindedir. Distal sentriolden çıkan ve uzayan fibril demeti aksonemi yapar. Buna koşut hücre şeklide uzar ve mitokondriyonlar çekirdeğin hemen altında aksonemi silindir şeklinde sarar ve filagellum şekillenir. Filagellum hareketi, mikrotübüller , ATP, ve dinein denilen ATPaz erkine sahip bir proteinin etkileşmesi sonucu oluşur⁶².

Olgunlaşma evresi : Spermatit sitoplazması uzayan spermiyumun şekline uyarak onu dıştan sarar. Sitoplazmadaki mitokondriyonlar kuyruğun proksimal kısmı çevresinde spiral biçiminde bir düzenlenim oluştururlar¹³⁰

Spermiyumlar sertoli hücrelerinden ayrılarak lümene verilirler. Artan sitoplazma artıkları Sertoli hücrelerince fagosit ediliirler. Lümene verilen

spermiyum henüz dölleme yeteneğine sahip değildir ve kendi başına hareket edemez . Fertilizasyon için gereken olgunlaşma ve hareket erki epididimiste gerçekleşir.

Türler arasında, olgunlaşmış spermiyum yapısında bazı ayrımlar görülsede, tümünde esasta aynı ana yapılar bulunur. Bunlar baş ,boyun ve kuyruktur.²⁹

İnsan spermiyumunun boyu yaklaşık 65 mm'dir. Çekirdek ve akrozomu içeren bir baş baş ve kuyruğu birleştiren kısa bir boyun parçası ve hareketi sağlayan uzun bir kuyruktan kısmından oluşur. Kuyruk, bağlayıcı parça (boyun), orta parça, esas parça ve son parçadan yapılıdır.

Baş (Caput): Büyük ölçüde çekirdek materyalinden oluşur. Heterokromatin kapsamı nedeniyle yoğun görülür. İnsanda açık renk çekirdek vakuolleri içerir. Yoğun kromatin yapısı içindeki kromatinden yoksun aydınlık bölgeler çekirdek vakuolleri olarak adlandırılır.²⁹ Başın büyüklüğü ve biçimi memelilerde değişkenlik gösterir. İnsanda 4-5 mikrometre uzunluğunda ve 2,5-3 mikrometre genişliğindedir. 2/3 ön kısmında, Golgi kompleksinden köken alan özel bir lizozomal yapı olan akrozom yer alır. Akrozom, zar ile sarılıdır ve glikoprotein yapısındadır. Aril sülfataz, aril amidaz, aspartil amidaz, hyaluronidaz, akrosin, asit fosfataz, kollagen benzeri peptidaz, özgün olmayan esterazlar ve nörominidaz gibi enzimler içerir. Spermiyum, dölleme sürecinde korona radyata ve zona pellusida engellerini bu enzimlerle aşarak oosite girer. Ancak bu girişte birbirini izleyen önemli olaylar gerçekleşir. Spermiyum plazma zarı glikoproteinlerle kaplıdır, bunun uzaklaştırılması gerekir. Dişi genital yolunu

geçerken spermiyumlarda şekillenen bu olay, kapasitasyon olarak adlandırılır ve başarılı bir döllenme için esas koşuldur. Kapasitasyonun gerçek yeri tuba uterinalardır. Kapasitasyon süresi türlere göre spermiyumun dışı genital kanalında kalış süresine bağlıdır. Kapasitasyon, farede 1 saat, sığırdı 3 saat, Rhesus maymunları ve insanda 5-6 saat sonra tamamlanır. Kapasitasyonun gerçekleşmesinde glikoz aminoglikanlar, kateşolaminler ve albumin rol alır. Albumin, spermiyum hücre zarının lipit bileşimin değiştirerek kalsiyum iyonlarının geçişini kolaylaştırır. Böylece plazmalemma ile dış akrozom zarı yer yer kaynaşır. Bu olaya akrozom reaksiyonu denir. Bu zarların kaynaşmaları sonucu delikler ve aralarında veziküller şekillenir. Akrozomal enzimler porlardan dışarıya boşalır. Vezikül yapılanma başlangıçta akrozomun sadece küçük bir bölgesindedir. Ancak zona pellusidanın yüzeyindeki özel reseptörlere spermiyumun bağlanmasından sonra, kalsiyum iyonlarının spermiyumlara alınması hızlanır ve akrozom reaksiyonu tam olarak gerçekleşir. Spermiyum ve zona pellusida arasındaki etkileşme türe özgü bir olaydır. Spermiyumlar zona pellucidanın yüzeyindeki özel reseptörlere bağlanırlar. Akrozom reaksiyonunun tamamlanmasından sonra spermiyum başının ön bölgesindeki iç akrozomal zar, sınırlayıcı bir yüzey oluşturur. Bu zar, proteaz akrosin denilen tripsin benzeri bir enzim içerir. Spermiyum bu enzimiyle zona pellusidadaki glikoproteinleri parçalayarak oosit II nin plazma zarına ,horizontal doğrultuda ve başın tüm yüzeyi ile sokulur ve spermiyum kuyruk hareketiyle oosite girer.

Boyun: Spermiyumun hareket merkezi olarak kabul edilen boyun parçası kısadır; başı kuyruğa bağlar. Bir çift sentriol içerir. Proksimal sentriyolden

çıkan mikrotübülüsler 9+2 (kinosilyum) şeklinde düzenlenerek aksonemi yaparlar. Aksonemin çevresi yoğun fibroz yapıda halkalarla çevrilidirler, yine bu bölgede sitoplazma artığı şeklinde evrela sitoplazma bölümleri gözlenir.

Kuyruk: İnsanda 55 mikrometre uzunluğundadır. Aksonem yapısı boyundan başlayıp kuyruğun son kısmına değin uzanır.

Orta parça (Pars intermedia): Aksonem, onun çevresinde 9 adet dış lifler, bunun da dışında kuyruğa enerji sağlamak için spiral şeklinde saran uzunlamasına mitokondriyonlar yer alır. İnsanda ortalama uzunluğu 5-7 mikrometredir. Orta parçanın bitiminde annulus denilen plazma zarının altındaki fibröz kalınlaşma bu mitokondriyonların esas parçaya geçmesine engel olur.

Esas parça (Pars principalis): kuyruğun en uzun bölümüdür. Aksonem ve dış lifler burada da sürer. Bunların dışında enine bir parçayı çevreleyen fibröz yapıda halkalar (fibröz kılıf) vardır.

Son parça (Pars terminalis): Sadece aksonem içerir. Kısa bir sonlanma bölümüdür.¹³⁰

Sonuçta bir spermatogonyumdan 4 olgun spermiyum oluşur. Bu süreç yaklaşık 70 gün sürer. Spermatit spermiyogenezis aşamasını Sertoli hücrelerinin apikal sitoplazma katlantılarında geçirir. Olgun spermiyum spermiyasyon denilen olayla tübül lümenine verilir.³⁵

Genital boşaltım yolları tübül lümeninden başlayak sırasıyla; tubuli rekti, rete testis, duktuli efferentes, duktus epididimis, duktus deferens, duktus ejakulatoryus ve üretradır.⁶⁵

İnterstisyel Doku ve Leydig Hücreleri

İlk kez, Franz Leydig tarafından memeli testislerinde gösterilmiştir. Ergin insan testisinde toplam testis hacminin % 35'ini interstisyel doku, % 12'sini Leydig hücreleri oluşturur.¹⁵ Seminifer tübüller arasındaki gevşek bağ dokusundan yapılı, bol damarlı bir katman olan tunika vaskulozada dağılmış olarak fibroblastlar, mast hücreleri ve diğer bağ dokusu yapıları ve erkek cinsiyete farklılaşmayı sağlayan ve testosteron salgılayan Leydig hücreleri bulunur. Leydig hücre sayısı türe koşut olarak değişkenlik gösterir.

İnsanlarda tek tek ya da küçük gruplar halinde damarlara yakın (tunika albuginea, epididimis, spermiyumatik kordon ve mediastinumda¹³⁰) yerleşirler. Leydig hücreleri çok köşeli, yaklaşık 15 µm çapında ve genelde tek çekirdekli hücrelerdir. Çekirdek çoğunlukla eksantrik duruşlu olup bir yada iki çekirdekçik kapsar. Çekirdek kromatinden yoksundur. Bu nedenle soluk boyanır. Eozinofilik sitoplazmalarında tübüler kristal mitokondriyonlar yanında bol granülsüz endoplazmik retikulum tubulusları ve iyi gelişmiş Golgi kompleksi bulunur. Böylece tipik steroid üreten hücrelerin yapısal özelliklerini taşırlar. Bu hücrelerde ayrıca az miktarda granüllü endoplazmik retikulum tubulusları, lizozomlar, peroksizomlar ve bol lipid damlacıkları vardır. Salgı vezikülleri bulunmaz. Üretilen testosteron, gereksinime göre sentezlenerek bekletilmeden kana verilir. Ayrıca Reinke kristalleri denilen kristalize proteinler de sitoplazmada görülür. İnsana özgü renksiz Reinke kristalleri azokarminle boyanır. Elektron mikroskopunda düzgün kristal kafesler şeklinde izlenir. Önemi bilinmemektedir. Yaşlılıkta sayıca artan Reinke kristallerinde bazı infertilite olgularında artış

görülür. Enine kesitlerde normal bir erişkinde kıvrıntılı seminifer tübül başına 5 Leydig hücresi sayılır. Leydig hücrelerinin sayıları ergenlikle artarken ileri yaşlarda azalır.^{29,35,130}

Leydig hücrelerinin asıl işlevi testosteron salgılamak olmasına karşın histokimyasal çalışmalarla bu hücrelerde kolesterol, askorbik asit, lipazlar, esteraz , lösin-aminopeptidaz, süksinik dehidrogenaz, sitokromoksidaz, oksitosin, inhibine, FSH, çok sayıda düzenleyici peptidler, aktivine gibi maddelerin de varlığı ortaya konulmuştur.¹⁵

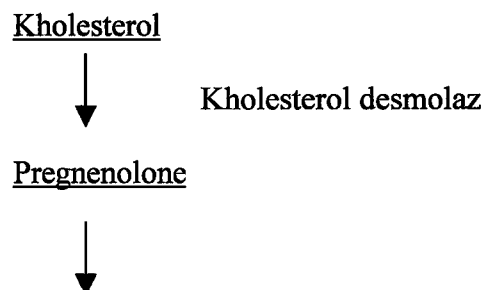


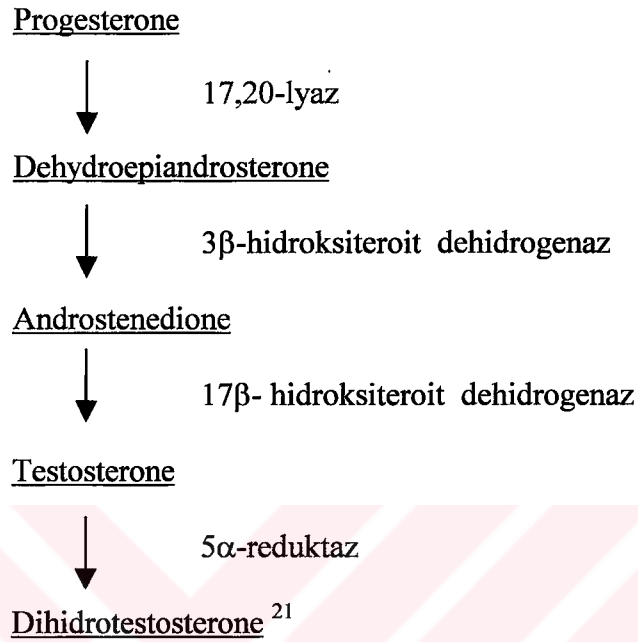
4.TESTİSLERİN FİZYOLOJİSİ

Endokrin birer bez olan gonadların ana işlevleri germ hücrelerinin gelişim ve olgunlaşmalarını desteklemektir. Erkek gonadlar olan testislerin iki önemli işlevi vardır:

1. Seks hormonları yada androjenlerin sentezlenmesi (steroidogenezis)
2. Erkek gametleri olan spermiyumların üretilmesi (spermatogenezis, gametogenezis)

Testisin iç salgılama işlevi Leydig hücrelerinin testosteron, dihidrotestosteron, androstenedion gibi genelde androjenler olarak tanımlanan erkek seks hormonlarının salgılanmasıdır. Androjen terimi, maskülinizan etkileri olan steroidleri tanımlamak için kullanılır. Androjenler, testosteron ve testisler dışında vücudun farklı bölgelerinde de üretilen erkek seks hormonlarıdır. Testosteron, androjenlere göre daha fazla bulunduğu en önemli testis hormonudur. Hem testislerde hemde adrenal bezlerde kolesterolden yada doğrudan asetil koenzim A'dan başta testosteron olarak östrojen dahil diğer hormonlar sentezlenir. Testosteron'un büyük bir kısmı hedef dokularda daha aktif olan dihidrotestosterona dönüşür. Testosteron sentezinin biosentetik aşamaları şöyle gerçekleşir.^{21,27,35,45,89,130}



17 α -hidroksilaz

Testosteron testislerden salgılandıktan sonra, yaklaşık % 97 'si zayıf bağlarla plazma albumini yada sıkı şekilde seks hormonu bağlayan globulin olarak adlandırılan bir β globulinle bağlanır. Bağlı hormonun dolaşım sisteminde kalış süresi 30 dakika-1 saat olabilir. Bu süre sonunda testosteron ya dokularda tutulur yada inaktif ürünlere dönüşerek vücuttan atılır. Dokularda tutunmayan testosteron, karaciğerde başlıca androsteron ve dehidroepiandrosterona dönüşür. Aynı anda her iki yapı glukuronoidlerle yada sülfatlarla birleşerek bağlı hale getirilir . Bunlarda safra içinde sindirim kanalına verilirler yada idrarla böbreklerden atılırlar. ⁴⁵

Testosteron protein sentezini artırır, yıkımını azaltır; büyüme hızını etkiler. Kemik büyümesini durdurur. Testosteron esas etki yeri olan prostat ve diğer birkaç dokuda 5-alfa redüktaz enzimi aracılığı ile, dihidrottestosterona dönüşür ve sitoplazmik reseptör proteinine bağlanır. Reseptör-hormon kompleksi

daha sonra çekirdeğe gider, burada bir çekirdek proteiniyle bağlanarak DNA_RNA kayıt işlemini uyarır. RNA polimeraz aktifleşir ve prostat hücrelerinde RNA içeriği artar, bunu hücresel protein artışı izler. Böylece testosteron vücudun her yerindeki protein sentezini artırmakla birlikte bu artış daha özgün olarak ikincil seks özelliklerinin gelişmesinden sorumlu olan hedef organ ve dokularda görülmektedir.^{45,89}

Testosteron yüksek yerel etkiyle seminifer tübüllerde spermiyomatogenezis, etkilerken, kana verilerek (endokrin etkiyle) hedef organları (iskelet kası v.b) ve erkek üreme sistemi yardımcı bezlerinin (prostat, vesicula seminalisler, bulboüretral bezler) işlevini de etkiler^{21,130,144}.

Erkek cins organlarının tümünün yapısı ve işlevleri testosteron varlığına bağlıdır. Testosteron, erkeğe özgü ikincil cinsiyet özelliklerinin (pubik kıllanma, sakal-bıyık, erkeğe özgü ses, kaslı vücut şekli) ortaya çıkmasından sorumludur.^{8,25}

Fetal yaşam süresince testisler, plasentada oluşturulan koryonik gonadopinlerle uyarılarak orta düzeyde testosteron salgılar. Bu hormon, fetal gelişim sürecinde ve doğumdan sonra 10 hafta değin vücutta bulunur. Çocukluk çağında yaklaşık 10-13 yaşına değin testosteron üretilmez. Puberte evresinde testosteron yapımı hızla artar. 50 yaşından sonra testosteron yapım hızı düşmeye başlar, 80 yaşında en üst düzeyin %20–50'sine iner.⁴⁵

Her iki cinste de seksüel işlevler hipotalamo-hipofizer sistemin denetimi altında olaylanır. Hipotalamik nöronların arkuat çekirdeklerinde yüksek yoğunlukta sentezlenen gonodotropin serbestleştirici hormon (GnRH),

hipotalamik hipofizer portal kan yoluyla, hipofiz bezinin ön lobuna taşınır ve luteinize edici hormonun (LH) ve Folikülleri uyaran hormonun (FSH) salgılanmasını uyarır. GnRH, 1-3 saatte birkaç dakika süreyle salgılanır. LH ve FSH hipofiz ön lobunda gonadotrop olarak adlandırılan hücrelerden salgılanırlar. Glikoprotein yapısında hormonlardır. LH ve FSH testislerdeki hedef dokular üzerinde siklik adenoazin monofosfat ikinci haberci sistemini aktive ederler. Bu sistem daha sonra hedef hücrelerdeki özgül enzim sistemlerinin aktive olmasını sağlar. LH Leydig hücrelerinde kendisine ait reseptörlere bağlanarak etki gösterir. Her ne kadar Leydig hücreleri testisin genel oylumunda küçük bir yer tutsa da, steroidojenik erkleri çok yüksektir. Adenohipofizden LH salgısı sürekli değil, geceleri 90 dakikalık aralıklar şeklinde olur. LH dışında prolaktin ve LHRH da doğrudan Leydig hücrelerini etkileyerek testosteron salgılanmasını etkiler. Salgılanan testosteron miktarı uyarıcı LH miktarıyla doğru orantılıdır. Testosteronun miktarının yüksek olması negatif geri bildirim etkisi ile hipotalamus ve hipofiz ön lobu salgısını azaltarak testosteron sentezini baskılar ve hormon düzeyi normale getirilir. Buna karşıt, olarak testosteronun çok az olması koşulunda hipotalamustan yüksek düzeyde GnRH salgılanır. Hipofiz ön lobundan LH ve FSH salgılanması artar ve testiküler testosteron salgısı yükselir.

21,45,130

LH dışında spermatogenezisin başlaması ve sürmesinde adenohipofizden salgılanan bir diğerk hormon FSH da etkilidir. FSH, Sertoli hücrelerini etkileyerek adenilat siklaz yapımını uyarır ve sonuçta cAMP artışına yol açar. Aynı zamanda androjen bağlayıcı protein (ABP) salgılanmasını sağlar.

ABP, testosteron ile bağlanır ve bunu seminifer tübül lümenine taşır. Böylece spermatogenezisin için gerekli oranda testosteron yerel etkisi sağlanır. Bu etki spermatogenezisin başlaması için gereklidir. Spermiyumların azalması FSH salgısını uyarır. FSH salgılanması Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin hormonuyla durdurulur. Östrojenler, kadın cinsiyet hormonları, ABP' yi bağlayarak spermatogezisi azaltır.^{45,62,130,137}

Testislerin dış salgısı, bir holokrin salgı ürünü olan spermiyumlardır. Günlük ortalama spermiyum yapımı insanda iki testisten ortalama 200 milyondur. Bu büyük bir miktar gibi görünse de diğer türlerle karşılaştırıldığında düşük sayılır. İnsanda her iki testis 800-1200 adet seminifer tübül içerir. Bunların her biri 30-70 cm uzunluğundadır. Duktus deferens (yaklaşık %10) veziküla seminalis (yaklaşık %60), prostat bezi (yaklaşık %30), mukus bezleri, bulboüretal bezlerden gelen salgıların oluşturduğu ejakülat miktarı ise 2-5 ml dir. Ejakülat 40-100 milyon/ml spermiyumiyum içerir. Bu sayı 20 milyonun altına düşerse kısırlıktan söz edilir. Veziküla seminalis ve mukus bezlerinden gelen sıvılar semen'e mukoit bir kıvam verir. Prostat sıvısında bulunan pıhtılaşma enzimi , veziküla seminalisten gelen fibrinojeni etkileyerek zayıf bir pıhtı oluşturur. Bu olay uterus serviksinde, vajinanın derinliklerinde semenin tutunmasına yardım eder. Semen bileşiminin pH'sı yaklaşık 7,5 kadardır.^{35,45,63,130,137}

Sertoli hücrelerinden spermiyumların genital yollarda yaşaması, beslenmesi ve seminifer tübül lümeninden testis dışı kanallara iletilmesine yardımcı glutamat, inositol, potasyum iyonlarından zengin bir salgı üretilir.^{35,130}

Normal olarak hareketli spermiyumlar, kuyruklarının hareket yeteneği ile sıvı ortamda yaklaşık 1-4 mm hızla ilerleyebilir. Spermiyum aktivitesi ejakülatta olduğu gibi, nötral ve hafif alkalik ortamda büyük bir artış gösterir; ancak orta derecede asidik ortamda büyük ölçüde baskılanır. Kuvvetli asit ortam spermiyumların hızla ölümüne neden olur. Spermiyum aktivitesi ısı artışı ile belirgin artış gösterir, ancak bu koşullarda metabolizma hızı da yükselerek spermiyumun ömrünü kısaltır. Spermiyumlar genital kanallarda birkaç hafta canlı kalabildikleri halde, kadın genital kanalında sadece bir yada iki gün yaşar.^{45,50,63}

Testosteron üretimi normal vücut sıcaklığında olaylandığı halde normal spermiyum üretimi yaklaşık 35 °C de gerçekleşir. 37 °C olan vücut içi sıcaklığının altındaki sıcaklıklarda olaylanan spermatogezisin düzenlenmesinde ısı çok önemlidir. Testiküler ısı yaklaşık 35 °C dir. Bu bir birkaç düzenekle denetlenir. Zengin venöz bir pleksus (pampiniform pleksus) her bir testiküler arterin çevresini sarar. Bu testiküler ısının sürdürülmesinde önemli olan karşı bir ısı akımı sağlar. Diğer etkenler; skrotumdaki terin buharlaşması ile ısı kaybı ve spermiyumatik kordondaki kremaster kaslarının kasılması ile testislerin daha yüksek bir ısıda kalabileceği inguinal kanallara çekilmesidir.^{21,50,62,95}

5.HÜCRE ADHEZYON MOLEKÜLLERİ

Hücrelerin yerleşimi, dokuların gelişimi ve farklanması; genetik faktörlerin yanında hücrelerce salınan büyüme faktörleri ve sitokinler gibi otokrin ve parakrin etkili pek çok madde, hücre adezyon molekülleri ve hücre dışı matriks molekülleri arasında etkileşim sonucu gerçekleşir.^{14,48,87,103}

İnsan vücudundaki pek çok biyolojik olayın oluşmasında görev alan adhezyon molekülleri hücrenin yüzeyinde bulunan, hücrelerin birbirlerine ve hücre dışı matrikse bağlanmasını sağlayan karmaşık bir ligand-reseptör topluluğudur. Dört ana grupta incelenirler:

- a.Kadherinler
- b.Selektinler
- c.İmmunglobulin süper ailesi
- d.İntegrinler^{5,9,56,58,112}

Hücreler diğer hücrelere bağlanmalarını hücre adhezyon molekülleri yada hücre dışı bağlayıcı proteinler ile gerçekleştirirler.

Kadherin, integrinler, ve selektinler kalsiyum bağımlı hücre adhezyon molekülleri (HAM) ; İmmunoglobulinler ise kalsiyum bağımsız HAM dır.⁵⁸

a. KADHERİNLER

Homofilik transmembran glikoproteinleridir. Klasik kadherinlerin, başlıca ~~klasik~~ tipleri N-nöral, P-plasental, E-epitelyal, D-desmozomal kadherinler'dir. Embriyonik gelişim ve doku düzenleniminde önemli rol oynarlar. Klasik kadherinlerin omurgalılarda şimdiye değin 20 tipi tanımlanmıştır. Hücre

dışı, transmembran ve hücre içi bölgeleri bulunur. Hücre dışı bölümü 100 aminoasitlik 'lik 5 kadherin yinelenmesinden oluşur. Bunlardan üçüne kalsiyum bağlanırken diğer ikisi hızlı proteoliz için kalsiyum içermez. Kadherinler homojenik tipte bağlanma gösterirler. Bu molekülü yüzeyinde taşıyan iki hücre birbirine sitoplazmik bölümlerini ortaklaşa kullanarak bağlanırlar. Kadherin ile sitoplazmik moleküller arası iletişim, hücre zarı altında bulunan katenin molekülü ile gerçekleşmektedir. Üç tip katenin molekülü vardır. Bunlardan γ ve β katenin, kadherinin sitoplazmik kısmına, α katenin bu moleküllerle hücre iskeletindeki aktin mikrofamentleri arasında bağlantı sağlar^{58,115, 121,122,128}

b. İMMUNOGLOBULİN AİLESİ

Kalsiyum bağımsız transmembran glikoproteinleridir. Antijen tanıma, kompleman reaksiyonlarında, hücre-hücre ve hücre-matriks bağlanmasında görev alırlar. Endotel, lenfositler, monositler ve makrofajlarda yoğun olarak eksprese olurlar. İmmunglobulin süper ailesi:

1. Hücreler arası adhezyon molekülleri: ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), ICAM-3 (CD 50)'dır . Entaktin sınıfını oluştururlar.
2. Vasküler Hücre Adezyon Molekülleri:VCAM-1 (CD104), CD 106, INCAM-110, PECAM-1 (CD31).
3. Platelet endotel hücre adhezyon molekülü: pECAM-1/CD31
4. MadCAM-1'den oluşur.^{9,58,120}

c. SELEKTİNLER

Kalsiyum bağımlı transmembran lektinleri olan selektin ailesinin L-selektin(CD62L), P-selektin(CD62P), E-selektin (CD62E) olarak üç üyesi

bulunmaktadır. L-selektin lökositlerde; P-selektin ve E-selektin endotel hücrelerinde eksprese olur. P ve E-selektinlerin ligandlarına bağlanmaları için sülfata gereksinimleri vardır. Endotel hücreleri ve lökositlerin yüzeyinde yoğun şekilde bulunmaktadır. Endotel hücre yüzeyinde endotoksin, TNF yada IL-1 uyarısı ile eksprese edilirler. Lökositlerin endotele yaklaşmalarını sağlarlar, Hücre-hücre bağlantısını gerçekleştirmenin dışında polimorfonükleer lökositlerin endotel hücre üzerinde yuvarlanma ve yavaşlama mekanizmalarında, inflamasyonda işlevseldirler.^{5,82,115}

d. İNTEGRİNLER

İntegrin'ler Hynes tarafından 1987 yılında adezyona aracılık eden reseptör olarak tanımlanmıştır.^{57,112}

Hücre içi iskeletini, hücre dışı matrikse bağladığı için isimlerini işlevlerinden alarak integrinler olarak adlandırılmışlardır.³²

α ve β alt birimlerinin kovalent olmayan bağlanmalarıyla oluşan heterodimerik hücre yüzey reseptörleridir. Tüm integrinlerde aynı temel α ve β heterodimerik yapı vardır.^{9,13,32,55}

İnsanda 24 tipi vardır. 18α ve 8β alt birimi vardır. α ve β alt birimlerin kombinasyonu integrinlerin ligand özgünlüğünü belirler.³ $\alpha4$, $\alpha5$, $\alpha8$, $\alpha1b$, αv alt birimlerini içeren integrinler RGD dizilimine sahip olan fibronektin, vitronektin gibi HDM bileşenlerine bağlanır. RGD dizgesi RGD ilişkili reseptörlece tanınır.^{5,9,56,75,111,112}

Bir hücre dışı bölgesi, bir trans membran bölgesi ve bir hücre içi bölgesi (yaklaşık 60 amino asitlik oldukça kısa bir bölgedir.) bulunur.³ Her bir α

birimi yaklaşık 1000-1150 amino asit diziliminden oluşur ve 140-220 kD ağırlığındadır. Hücre dışı kısım 1088 rezidü'den, transmembran kısmı 26 amino asitten , sitoplazmik kısmı 30 amino asitten oluşmaktadır.²⁰ β alt birimi 730-800 amino asit diziliminden oluşur ve 90-130 kD ağırlığındadır. α zincirinin baş bölgesinde homolog yineleyen 7 amino asit içeren özelleşmiş bir bölge vardır. Buraya kalsiyum ve magnezyum gibi divalen metal iyonları bağlanır. Elektron mikroskopta globüler bir baş ve iki bacak görünür. Globüler baş, integrinlerin ligant bağlayıcı bölgesidir.³² İntegrinlerin çoğu α zinciri domain I denen bölgelerini yitirmişlerdir. Bu eksiği disülfid bağlarıyla bağlanarak tamamlarlar. $\beta 1$ zincirinde 48-56 sistein artığı içerir. α ve β zincirlerin her kombinasyonu işlevsel bir reseptör oluşturmaz. Örneğin $\beta 4$ zinciri yalnızca $\alpha 6$ alt zinciri ile heterodimer oluştururken $\beta 1$ zinciri 10 farklı α zincirine bağlanabilir.^{54,55,66,101,104,111}

İntegrinlerin çoğu hücre dışı matriks proteinlerine bağlanırlar. Bu integrinlerin hücre dışı ligantları fibronektin, fibrinojen, laminin, çeşitli kollagenler, entaktin, tenaskin, trombospondin, vitronektin ve von Willebrand faktördür. Hücre içinde sitoplazmada birçok protein kompleksine bağlanırlar. Bu proteinler talin, vinkulin, α -aktinin, tensin ve paksillindir. Diğer integrinler ise hücre membran proteinlerine bağlanarak hücre-hücre etkileşimini sağlarlar.^{1,3,32,112}

Adhezyon, hücrenin tutunması, göçü, büyümesi ve farkanmasında çok önemlidirler. Hücre-hücre ve hücre-matriks adhezyonu olarak iki farklı hücre tutunması vardır. İntegrinler hücre -matriks adhezyonunda primer araçlar iken, hücre-hücre adhezyonunda pek çok molekül ailesi ile birlikte işlevseldir.^{1,54,66,112}

“Çok geç aktive olan antijenler” (VLA) olarak adlandırılan $\beta 1$ alt birimi içeren integrinler; embriyonik gelişim, hücre tutunması, göçü ve farklılaşması, tümör metastazı, hücreler arası sinyal iletimi ve apoptoziste önemlidirler $\alpha 1, \alpha 2 \dots$ gibi 8 farklı α zinciri ile dimer oluştururlar. Bu kompleksler hücre dışı matrikste bulunan farklı moleküllere bağlanmaktadır.^{38,39,69}

Normal hücreler kendi çevrelerinde HDM proteinlerini depolarlar. Ve bu proteinlere integrinleri aracılığı ile tutunurlar. Kültür ortamındaki pek çok tümör hücresi matriks depolamada normal hücrelerden daha yetersizdirler. Klasik fibronektin reseptörü olarak bilinen $\alpha 5 \beta 1$ integrin, matriks depolanması için gereklidir. Ve tümör hücrelerinde $\alpha 5 \beta 1$ integrin ekspresyonunun az olduğu gözlenmiştir.¹¹²

$\beta 2$ alt zincirini içeren integrinler Ig süper ailesinin reseptörlerini tanır ve lökosit hareketlerinde rol alır. Enfeksiyonlara karşı konağın savunmasını gerçekleştiren lökosit aktivasyonunda anahtar adhezyon molekülü $\beta 2$ integrinlerdir. Lökositlerin damar dışına çıkmasını, trombosit agregasyonunu ve yara iyileşmesini sağlarlar. Yüzey adhezyon molekülleri ve ligandlarının ekspresyonu ve birbirine olan ilgilerinin artış ve azalışıyla seyreden organize edilmiş bir dizi olay sonucu polimorfonükleer lökositler(PMN) endotel hücre engelini aşarak enfekte dokuya ulaşmaktadır. Integrinler, selektin-ligand ilişkisi sonrası PMN'nin yavaşlayıp endotel hücresi üzerinde yuvarlanmasını izleyerek PMN ve endotel hücre yüzeyi arasındaki kuvvetli adhezyonda rol oynar.^{82,115}

Birçok farklı integrin, fibronektin molekülüne bağlanabilir. Ancak çoğu hücrenin $\alpha 5 \beta 1$ ve $\alpha 4 \beta 1$ integrini fibronektine özel reseptördür.^{1,2}

Hücre yüzeyindeki moleküller hücre dışındaki sinyalleri hücre içine aktarırlar. Son yıllarda integrinlerin transmembran sinyal iletiminde işlevsel oldukları gösterilmiştir.³ Fokal Adezyon Kinaz(FAK) integrin aracılı hücre bağlanmasını aktive eder⁶⁶ İntegrin aracılı sinyal iletimi tirozin kinaz fosforilasyonunu içerir. Tirozin kinaz aktivitesini artıran, 125 kd ağırlığında olan ve pp125FAK veya FAK olarak bilinen fokal adezyon kinaz, hücre adezyon yanıtı için fosforlanan bir sitoplazmik proteindir. Hücre yüzeyinde integrin moleküllerinin kümelenerek bir araya gelmesi integrinlerin pp125FAK molekülüne olan çekiciliklerindendir. Hücre yüzeyinde integrin molekülleri kümelenirken hücre içerisinde tirozinin fosforilasyonu artar, hücre iskeleti molekülleri yeniden düzenlenir. Böylece sinyal iletimi gerçekleşmiş olur. İntegrin aracılı sinyal iletimi çok sayıda molekülün görev aldığı son derece karmaşık bir süreçtir.^{34,47,57,61,75,119}

İntegrinin bağlayıcı işlevinin dinamik olarak düzenlenmesi ‘aktivasyon’ yada ‘iç-dış’ sinyalleme olarak isimlendirilmiştir^{25,,66,101}

$\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 5$ integrinlerin sitoplazmik bölümleri sinyal iletimi mekanizmasının başlatılmasında yeterlidir.¹

Yapılan çalışmalarda, gerekli bilgiyi içeren $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 5$ integrinlerin sitoplazmik bölümlerinin; spesifik hücre içi proteinlerin integrin aracılı tirozin fosforilasyonu için yeterli olduğu ve tirozin fosforilasyonu için transmembran kısımlarına gereksinme duyulmadığı saptanmıştır. Farklı çalışmalarda da beta integrinlerin sitoplazmik kısımlarının işlevlerini alternatif katlanma bölgesinin de

düzenlediği gösterilmiştir. Spesifik beta integrinlerin karboksi terminal kısımları da HDM molekülerini içeren sinyal iletimi mekanizmasında önemlidir. ³

İntegrinler HDM ile etkileşerek yada etkileşmeyerek hücrenin geleceğini tayin eder. Eğer integrin matriks bileşenleriyle iletişim içinde olursa bu bağlanma plazma membranında integrinlerin kümelenmesine neden olur. Bu kümelenme integrinlerin hücre içi yapılarının hücre içindeki sitoplazmik polipeptidlerle etkileşmesini gerçekleştirir. Bu olay ise pek çok hücre içi protein kinaz/ fosfataz ların aktivasyonu, hücre içi pH'nın değişmesi ve kalsiyum iyon içeriğinin değişmesi gibi olay serilerinin gerçekleşmesine önderlik eder. Kısaca bu etkileşim hücresel yaşam için son derece kritiktir. ^{32,34}

İntegrin, ligandına düşük çekicilikli olarak bağlanır. Bu bağlanma hareket için kolaylık sağlar. ⁷³

HDM ve hücre iskeleti elemanları fokal adhezyon ve hemidesmozomlarda birbirleriyle bağlantı kurarlar. Fokal adhezyonlar hücresel aktin ile hemidesmozomlar intermediyer filamentlerle bağlantı kurarlar. ³²

Seminifer epitel yapısal olarak, yüksek düzeyde özelleşmiş aktin ilişkili **ektopik özelleşmeler** olarak isimlendirilen hücre-hücre bağlantıları içerir. Bu bağlantılar spermatogenezis süresince spermatositlerin; epitelin adluminal kompartmanından bazal kompartmana hareketlerinde ve spermilerin serbestleşmesinde işlev görürler. ^{43,44,88,97,113,140}

İntegrin ekspresyon mekanizması normal ve tümör dokusunda birbirinden farklıdır. Normal hücre ve tümör hücresindeki integrin ekspresyonu bakımından ana farklılık şudur; normal hücrede substrata bağlanma önlenirken,

hücre apoptozise gider, tümör hücresinde ise yaşamını sürdürür ve çoğalmaya devam eder. Kanser hücresinde integrin ekspresyonunun kazanılması yada yitilmesi farklı çevredeki hayatsal ve uyumsal bir yerel sonuçtur. İntegrinlerin ekspresyon mekanizması hücreye ve tümör basıncına özgü olarak ilerler. Melanomda $\alpha_v\beta_3$ integrin ekspresyonu tümöröjenik fenotipi gösterir.^{74,93,98,105}

İntegrinlerin önemli ligandlarından birisi de laminin'lerdir. Laminin, tip IV kollagen, nidojen ve perlekanla birlikte bazal membranın en önemli yapılarındandır. 20 yıl önce mürin sarkomunun matriksinde saptanmıştır. 200-400 kdalton ağırlığındadır. α , β ve λ olmak üzere 3 alt birimin disülfid bağlarıyla biraraya gelerek oluşturduğu bir heterotrimerdir. "T" ve "Y" şekillidir. Bir uzun ve iki kısa kolu vardır. Uzun kolu helikal düzenlenme gösteren α ve β zincirlerince oluşturulur. Kısa kolları ise yalnız β zincirlerince oluşturulur^{13,18,19,132,136}

Çok çeşitli moleküller için bağlanma bölgeleri içerir. Bunlar heparin, perlekan, fibulin, tip IV kollagen, diğer lamininler, integrinlerdir^{28,35,76}

İki laminin molekülü N-terminal kısımlarından birbirine bağlanır. Sabit bir ağ yapısı oluşturur. Karboksi terminal kısımları ise reseptör etkileşimlerinin gerçekleştiği serbest bölgeleridir. Laminin polimerizasyonu sonucu sinyal iletimi (tirozin kinaz aktivasyonu) olur; hücre iskeleti yeniden düzenlenir; ve tip IV kollagen polimerizasyon sinyalleri başlatılır⁷⁶

Laminin 1 ilk ve en iyi tanımlanmış laminin'dir ve klasik laminin olarak bilinir. Laminin-1'deki zincirler $\alpha 1$, $\beta 3$ ve $\lambda 2$ 'dir. Bugüne değin 5 α , 3 β ve 3 gama zinciri tanımlanmıştır. 12 tipi bulunmuştur.¹³

Laminin λ 1 zinciri pekçok laminin heterotrimerinin en önemli zinciridir. Bu zincire sahip olmayan mutant fareler bazal lamina yapamamaktadır⁴

$\alpha 3\beta 1$ ve $\alpha 6\beta 1$ integrinler ve daha zayıf olarak $\alpha 1\beta 1$ ve $\alpha 2\beta 1$ integrinler laminin reseptörü olarak işlevseldir⁹

Tüm laminin zincirlerinde ortak bir yapı vardır. Tümünde zincir polimerizasyonunda görev alan bir bölge ve nidojen bağlanma alanları vardır. Nidojen laminini tip IV kollageni bağlar. Bazı yapılar ise zincirlere özgüdür. α zincirinde daha büyük bir “C” terminal bölgesi vardır. Burası integrinler için pek çok bağlanma bölgesi kapsar. Tüm epitelyal hücreler, düz kas, iskelet kası, kalp kası hücreleri, sinirler ve kemik iliği hücrelerince ve nöroretinada sentezlenirler. Hücre adhezyonu, göçü ve farklılaşmasında görev alırlar. Etkilerinin çoğunu integrinler aracılığıyla yaparlar. İntegrin tanıma bölgeleri çoğunlukla α zincirindedir.^{13,19,28,76,136}

Laminin’lerin asıl görevi, hücreler ile HDM arasındaki etkileşime aracılık etmektir. Laminin-1 epitelyal hücrelerin farklılaşmasında etkindir. Laminin-2, nöral hücrelerden nörit uzamasını sağlarlar. Laminin-5, hücre adhezyonu ve göçünde önemlidir. Epididimis’in bazal hücreleri laminin-5’e tutunurlar ve hemidesmozom oluşumuna katkıda bulunurlar. Laminin-5 ve 10 genellikle vasküler bazal membranda bulunur ve platelet, lökosit ve endotel hücre adhezyonunda etkindir.^{13,101}

6. FIBRONEKTİN

Fibronectin, hücre yüzeyinde ve vücut sıvılarında bulunan büyük bir glikoproteindir. Hücre dışı matriksin en iyi tanımlanmış ve en önemli bileşeni olan fibronectin, kollagen gibi iplikli proteinlere olan bağlanma eğilimleri nedeniyle fibro+nektin isimlerinden türemiştir. Kan ve diğer çoğu dokudaki esas proteinlerden biridir. Hücreler ve diğer pek çok makromoleküller arasındaki etkileşimde rol oynadıklarından yaygın olarak çalışma konusu olmuşlardır.^{8,24,143}

220-250 bin daltonluk benzer iki polipeptit zincirinin bağlanmasıyla oluşurlar. Fibronectin molekülü asimetrik ve dimerik bir glikoproteindir. Elektron mikroskop görüntüsü 'V' harfine benzer. Her bir alt birimin karboksit terminal uç kısımları bir çift disülfid bağıyla bağlanmıştır. Bu alt birimlerde yaklaşık 2000 amino asit ve % 4-5 oranında karbohidrat bulunur. Temel şekerler mannoz, galaktoz, N-asetilglukozamin, sialik asittir. 'V' harfinin her bir kolu yaklaşık 60 nm uzunluğundadır, bu kollar arasında yaklaşık 70°'lik bir açı bulunur.^{59,102,111,143}

Fibronectin polipeptit zincirlerinin düzenlenimi, farklı işlevsel özellikleriyle yineleyen modüllerin çizgisel serileri olarak özelleşmiştir. Fibronectin içerdiği çok sayıda bağlanma bölgesi ile karmaşık bir moleküler yapıya sahiptir. Bu bağlanma bölgeleri şekilde gösterilmektedir.^{8,10,99,111}

Fibronectin aminoasit dizilimi, kısa bağlayıcı dizilimler aracılığı ile birbirine bağlanan, üç çeşit homolog yinelenmeler yada modüller gösterir. Fibronectin 1, fibronectin 2, fibronectin 3 olarak tanımlanan 12 adet tip I, 2 adet tip II, 15 adet tip III modül bulunmaktadır. Her bir modül bağımsız katlanmış bir

birim oluşturur. Modüller homologdur ve diğ r proteinlerde de bulunmaktadır. Özellikle tip III, en yaygın bulunandır. Hayvansal proteinlerin %2 sinde ve bitkilerde de bulunmaktadır.^{99,100,135}

Fibronektin modüllerinin amino asit dizilimleri yüksek oranda korunmuştur. Diğ r türlerdeki benzerleri çok az farklılık gösterir. Buna karşın verilen bir protein içerisindeki aynı tipin farklı modülleri arasındaki benzerlik çok azdır.    modülde korunmuş birkaç adet öz artık içerir. Tip I ve tip II modüllerinin her biri işlev ve durağanlık için çok önemli olan 4 korunmuş sisteinden oluşan 2 disülfit bağı içerir. Tip III modüller disülfit bağından yoksundur. Fibronektin modülleri bağımsız olarak katlanmıştır ve böylece komşularından ayrılmaktadır. Bu modüller hücre yüzeylerine, kollagene, heparin ve fibrine bağlanacak şekilde daha büyük fonksiyonel birimlere ayrılabilirler.^{59,99}

F1 modülü, yaklaşık 45 aminoasitten oluşur. NH₂-terminal ve COOH-terminal bölgeleriyle son bulur. Her bir F1 modülü diğ r tüm fibronektin modülleri gibi anti paralel beta katmanlarından yapılmıştır. Her F1 modülü 2 disülfit köprüsü ile sağlamlaştırılır. 29kDa'luk N-terminal bölgesindeki ilk 5 F1 modülü HDM yapımında önemlidir. 4. ve 5. F1 modülleri ile birlikte 10, 11, ve 12. F1 modülleri fibrine bağlanarak hemostazis ve trombozis sırasında kanın pıhtılaşmasında işlev görür. İki adet F2 modülünü kuşatan F1 modülleri ise kollageni bağlar.¹⁰

F2 modülü, yaklaşık 60 aminoasitlik uzunluktadır. Merkezinde 4 beta zinciri içerir. İki anti paralel beta zinciri tepede kat halini alırlar. Katlantılar taban kısmında dikey olarak yerleşmiştir. Bu beta tabakalarının katlantıları iki disülfit

bağı tarafından sabitlenir, ancak disülfid bağları beta zincirlerinin arasında bulunmaz. Modülün kenarındaki boşluk aromatik ve hidrofobik artıkları oluşturur. Buraya kollagen'in lösün veya izolösün dizilimleri bağlanmaktadır.

F3 modülü yaklaşık 90 amionasit uzunluğundadır. Diğer fibronektin modülleri gibi tip 3 modülde de beta katmanları merkezde kısmen diğerinin üzerini örtmüştür. Tepe levhasında 4 anti paralel beta zinciri bulunur. Taban katı ise 3 zincirlidir. F1 ve F2 modüllerinin tersine disülfid bağları F3 modülünün yapısını sabitlenmezler. F3 modülünün yapısını hidrofobik etkileşimler sağlamlaştırır. Arg-Gly-Asp'tan oluşan aminoasit dizilimi integrin bağlanma bölgesidir. Bu tripeptit proteinden dışarı çıkıntı yaparak F3 modülüne yapışma aktivitesi kazandırır.^{70,79,100}

Fibronektin HDM ve hücre iskeleti elemanları; kanın pıhtılaşma düzeneğinin fibrinolitik, akut faz ve komplement sistem bileşenleri; çeşitli bakteri, fagosit, nöron ve fibroblast ürünleriyle etkileşime girer. Bu ürünler jelatin, denature kollagenler, tip 4 kollagen, fibrin, fibrinojen, heparin, proteoglikanlar, hücreler, bakteriler (*Staphylococcus aureus*, *Treponema pallidum*), aktin, vinkulin, alfa aktinin, myozin, tropomiyozin, DNA, hyaluronik asit, ganglionlar, asimetrik asetil kolinesteraz, komplementin C1q bileşeni, trombospondin, viral glikoproteinler, amiloit bileşeni P, IgG'dir. Aynı zamanda gangliosidler, şekerler ve Ca iyonları gibi küçük moleküllere de bağlandığı rapor edilmiştir.^{24,111}

Fibronektin, in vivo vücut sıvılarında, yumuşak bağ doku matriksinde ve bazal laminada tanımlanmıştır.⁴²

Fibronectin, in vitro pek çok hücre tarafından sentezlenir. Fibroblast ve endotel hücreleri fibronectinin ana üretici hücreleri iken; bazı epitelyal hücreler de düşük miktarda fibronectin sentezlerler. Bu hücreler:⁵⁹

Fibroblast: Onkogenik transformasyon sonrasında genellikle düşer

Endotelyal hücreler: İnvitro büyük oranda sentezlenir, sentezlenme hızı yüksektir.

Kondrositler: Miktarı farklanma ile ters ilişkilidir.

Myoblast ve myotübüller: Myotübüllerde myoblastlardan daha az sentezlenir.

Makrofajlar: Çoğu veya tümü tarafından sentezlenir

Hepatositler: Plasma fibronectininin çoğunu veya tümünü sentezler.

Amniotik hücreler: Amniyotik fibronectin yüksek oranda glikolizlenmiştir.

Glial hücre çizgisi: İn vivo sentezlemezler

İntestinal epitelyal hücreler: Sadece az bir miktar sentezlenir

Meme epitelyal hücreler: Metaztatik hücrelerde sentez azalır.

Teratokarsinomalar: Farklanma ile değişir

Erken embriyonik dokular: Üç germ tabakası tarafından da sentezlendiği bildirilmiştir.¹⁴³

Hücrel fibronectin ve plazma fibronectini olarak iki tip fibronectin vardır. Her ikisi de kromozom 2 de yerleşmiş bir genin ürünüdür.²³ Hücrel ve plazma fibronectinin aminoasit ve karbohidrat içeriği, sekonder ve tersiyer yapıları, denaturantlara olan yanıtları, ve triptofanil floresan ölçümleri birbirine

benzer. Sudaki çözünürlükleri ve moleküler ağırlıkları farklıdır. Multimer yapıdaki hücre dışı matriksin anahtar bileşeni olan hücresel fibronectin'in de kendi içinde pek çok tipi vardır. Plazma fibronectini ise bir disülfid bağı içeren dimer yapısındadır.¹⁴³

Plazma fibronectinin en önemli kaynağı hepatositlerdir. Aynı zamanda makrofajlar ve endotel hücrelerince de sentezlenmektedir. Plazma fibronectini suda çözünür özellikte bir protein olup, plazmada ve diğer vücut sıvılarında (amniyotik sıvı, seminal sıvı, eklem sıvısı, serebrospinal sıvı) bulunur. Plazmadaki yoğunluğu 300 mikrog/ml'dir. Yara iyileşmesinde plazma fibronectini başlangıç pıhtısının oluşumunun bir bileşenidir. Fibronectinin suda çözünmeyen şekli olan hücresel fibronectin ise gevşek bağ dokuda ve bazal membranlarda bulunur. Kollajen, fibrin, proteoglikan gibi diğer HDM bileşenlerine bağlanır. En çok epitelyal hücrelerce olmak üzere fibroblastlar, kondrositler, monositler ve makrofajlar tarafından sentezlenir.^{22,23,24,59,133}

Plazma fibronectin'in yoğunluğu ve doku fibronectin'in dağılımı hastalık durumuna göre değişiklik gösterir.²⁴

Biyofizyolojik çalışmalar fibronectinin bükülebilir bir yapısı olduğunu göstermektedir. Ancak yapısında sabit sıkı globüler yapılar bulunmaktadır. EM sonuçları ise bükülebilirliğini ve uzanan yapısını göstermekle birlikte globüler kısımlar bu teknikle henüz gösterilememiştir.^{70,78,111}

Fibronectin, hücre yüzeyinde Arginin-Glisin-Asparagin diziliminden oluşan ve RGD olarak adlandırılan özelleşmiş bir aminoasit dizgesi tarafından

tanınır. RGD'nin tanınması hücre-matriks adhezyonunda anahtar bir rol oynar.

24,111,142,143

Son yıllarda yapılan laboratuvar çalışmalarında fibronectin'in yapısı, işlevi, ekspresyonu hakkında pek çok bilgi edinilmiştir. Hücre adhezyonu, morfolojisi, hücre iskeleti düzenlenimi, hücre göçü, kemotaksis, fagositoz, hemostaz, embriyonik farklılaşma, onkojenik dönüşüm, yara iyileşmesi, inflamasyon, bazı patolojik bakterilerin adhezyon ve invazyonu gibi pek çok fizyolojik ve patolojik olayda çok önemli bir substrat olarak etkin rol oynar.^{59,70,73}

Fibronectin, hücre göçüne aracılık eder. Embriyogenez süresince hücrelerin hedef dokulara göçünde sürükleyici molekül olarak öncülük yapar. Yara iyileşmesinde ve inflamasyonda önemli roller oynar. Göç baskılayıcı faktör aracılığıyla optimal makrofaj immobilizasyonu için fibronectine gereksinim vardır. Makrofaj ve monositlerce hücre büyüme faktörlerinin üretimini uyarır. Normal ve neoplastik hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda fibronectinin genelde daha az bulunduğu ve inflamasyon ve fibrozis bölgelerinde yerleştiği gözlenmiştir.^{24,73}

Hücre dışı fibronectin, fibrilinin oluşumunu hücre içi aktin filamentleri düzenler. Fibroblastlarca salgılanan fibronectin molekülleri hücre içi aktin stress liflerinin etkisiyle fibril şeklini alırlar. Aktin filamentlerinin düzenlenimini bozan sitokalsin adlı ilacın uygulanması fibronectin fibrillerinin de hücre yüzeyinden çözülmesine neden olmuştur.⁴

III.GEREÇ ve YÖNTEM

Çeşitli embriyolojik gelişim evrelerindeki testis dokularında laminin reseptörü olan $\beta 1$ integrin ve fibronektin dağılımını göstermek için doku örneklerine indirek iki aşamalı immün boyama yapıldı. Bu erekle alınan kesitlere öncelikle primer antikora bağlı olarak enzim uygulandı ve doudaki antijenik yapılar açığa çıkarıldı. Sonra primer antikor uygulanarak antikorun doku antijenine tutunması sağlandı. Daha sonra biyotinlenmiş sekonder antikor, bu bileşkeye bağlandı. Son olarak gözle görülebilir son ürünün ortaya çıkarılması için ortama substrat eklendi.

Dokuların elde edilmesi:

Çalışmamızda Wistar cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, yaşlarına bağlı olarak yenidoğan, 3, 10, 15, 21 günlük, 1, 2 aylık ve ergin olmak üzere 8 gruba ayrıldı. Sıçanlar, doğdukları ilk gün yenidoğan olarak kabul edildi ve sırasıyla diğer gruplar oluşturuldu. Deney süresince laboratuvarın sıcaklığı ortalama 22 ± 2 °C, nisbi nemi ortalama % 50 ± 5 olarak ayarlanmıştır. Zaman ayarlayıcı kullanılarak fotoperiyot 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanmıştır. Çalışmada, ızgara kapaklı, cam kafesler kullanılmıştır. Tüm hayvanların laboratuvar koşullarından en iyi şekilde yararlanmasını sağlamak için her kafesin yeri haftalık olarak değiştirilmiştir. Deney süresince hayvanlara içme suyu olarak çeşme suyu verilmiştir. Deneyde Korkutelim Yem A.Ş.'den elde edilen pelet sıçan yemleri kullanılmıştır.

İmmünohistokimyasal yöntem:

Testis dokuları %10'luk nötral formalinde 72 saat süreyle tespit edildi. Daha sonra dokular alışılagelmiş ışık mikroskop izleme yönteminden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı. Bu bloklardan 4-5 mikrometre kalınlığındaki kesitler polilizinli adhesivli lamlara alındı.

İmmün boyamada kullanılan kimyasal maddeler:

Dokudaki fibronektinin ve laminin reseptörü olan $\beta 1$ integrinin saptanması için Neomarkers marka Fibronectin Ab-11 (FBN 11, mouse Mab MS-1351-R7, Lot: 1351R106, Neomarkers, Fremont, CA) ve Santa Cruz marka Laminin $\beta 1$ (C-19, cat # SC-6018, lot # E030, goat polyclonal IgG, Santa Cruz Biotechnology) kullanıldı.

PBS tampon için: 8,79 gm NaCl, 0,275 gm KH_2PO_4 ve 1,135 gm Na_2HPO_4 1000 distile su içinde çözüldü.

Primer antikor Fibronektin kullanıma hazırды.

Primer antikor laminin PBS içinde 1/100 sulandırıldı.

Biyotinlenmiş sekonder antikor (goat-antipolyvalent, cat: TP-060-BN, Lot: PBN21021, Labvision, 47790 Westinghouse, Fremont, CA 94539) kullanıma hazırды.

Streptavidin Peroxidase (cat: TS-060-HR, lot: SHR20921) kullanıma hazırды.

1 ml AEC substrat'a (cat: TA-060-HAS, lot: HAS20702) 1 damla AEC Chromogen (cat: TA-004-HAC, lot: HAC21029) damlatılarak AEC hazırlandı.

Hidrojen peroxit (cat: TA-004-HP, lot: AHP21003) kullanıma hazırды.

ULTRA V Blok (cat: TA-060-UB, lot: AUB21021) kullanıma hazırды.

Boyama yöntemi:

Kesitler 37 derecelik etüvde 1 gece bekletildikten sonra parafinden arınması 30 dak. ksilol içinde bekletildi. Daha sonra sırasıyla absölü, %96 ve %80'lik alkollerde 10'ar dakika bekletilerek ksilol uzaklaştırıldı. 10 dak. distile suda yıkandı. Antijenik uçların açığa çıkarılması için finronektinle boyanacak dokular sitrat tamponuna (180 ml distile su içine 20 ml sitrat tamponu koyarak hazırlandı) konuldu ve mikrodalga fırında 20 dak etkin bırakıldı. Lamininle boyanacak kesitlere proteaz damlatıldı ve 37 derecelik etüvde 20 dak tutuldu. Daha sonra oda ısında soğutulan dokular önce distile su ile 10 dak ve sonra da PBS ile 3x3 dak yıkandı. İnkübasyon kabına dizilen kesitler hidrojen peroxite 15 dak etkin bırakıldıktan ve PBS ile yıkandıktan sonra Ultra V Blok ile 5 dak etkin bırakıldı. Aralarda PBS ile yıkamak şartıyla sırasıyla primer antikor (1 saat), biyotinlenmiş sekonder antikor (20 dak), streptavidin peroxidase (20 dak) ve AEC (15 dak) damlatıldı. Yine PBS ile yıkanan kesitler Mayer's Hematoksilen'de 2 dak bekletildi. Akar suda 5 dak bekletildi ve UltraMount ile kapatıldıktan sonra Olympus BO2 foto ışık mikroskopta incelenerek fotoğrafları çekildi.

IV. BULGULAR

Gelişim dönemlerindeki testis dokularında laminin reseptörü olan $\beta 1$ integrin ve fibronektin dağılımı immünohistokimyasal yöntemlerle ışık mikroskobu düzeyinde incelendi.

Fibronektin grubu:

Yenidoğan grubunda testiste, seminifer tübüllerin henüz tam olarak oluşmadığı ancak hücrelerin biraraya gelerek seminifer tüpleri andırırcasına gruplar oluşturduğu ilgiyi çekti. Tüpler arası interstisyel doku çeşitli hücrelerle doldurulmuştu. Bu hücrelerde ve hücreler arası aralıklarda yaygın kuvvetli fibronektin tutulumu dikkat çekiciydi. Seminifer tüpleri oluşturacak hücre gruplarında da bazalden başlayarak kuvvetliden orta ve zayıfa değişen tutulum belirgin olarak görüldü. (Resim 1)

Büyük büyültmelerde orta dereceli peritübüler tutulum ve yaygın kuvvetli interstisyel tutulum belirgindi. Seminifer tüpler genelde tek sıra hücre gruplarından oluşmuştu ve çevrede peritübüler hücreleri yapacak olan hücrelerin yassı şekilde tübülü çevrelediği dikkati çekti. Bu alanda fibronektin tutulumu genelde orta dereceliydi. (Resim 2)

3 günde, seminifer tüplerde hücre diziliminin genelde yine tek sıra ve lümenlerin kapalı olduğu ayırdedildi. Hücrelerde belirgin bir fibronektin tutulumu saptanmadı. Sadece peritübüler bölgede ve interstisyel alanda tutulum yaygındı. (Resim 3)

Büyük büyültmelerde seminifer tüplerde piramidal şekilli Sertoli hücreleri ve aralarında spermatogonyumlar belirgindi. Ancak bunlarda fibronektin tutulumu yoktu, yalnızca tüp bazal laminasının olduğu bölgede peritübüler hücre çevresinde orta dereceli tutulum; interstisyel alanlarda ise hücre çevrelerinde ve aralarda tutulum belirgindi. (Resim 4)

10. günde, küçük büyültmelerde seminifer tüplerin hücre katmanlarının biraz daha kalınlaştığı, ancak lümenin hala kapalı olduğu ayırdediliyordu. Seminifer tüpler arasındaki bölgede yaygın orta dereceli fibronektin tutulumu saptandı. Yine damar duvarlarında ve testis tunika albugenia'sında orta dereceli tutulum belirlendi. (Resim 5)

Büyük büyültmeli incelemelerde iki yada üç katlı seminifer epitel ve germ hücreleri arasında piramidal şekilli Sertoli hücreleri izlendi. Lümenler hala kapalıydı. Peritübüler alanda ortadan zayıfa değişen, interstisyel bölgede de oldukça kuvvetli fibronektin tutulumu görüldü. (Resim 6)

15. günde, seminifer tüplerde epitelin oldukça kalınlaştığı ayıredildi. Epitelde spermatogonyumlar, Sertoli hücreleri ve primer spermatositler belirgindi. Peritübüler alanda ve interstisyel dokuda yaygın kuvvetli fibronektin tutulumu gözlemleniyordu.. (Resim 7)

21. günde, seminifer epitel daha da kalınlaşmış ve lümenler yer yer açılmaya başlamıştı. Seminifer epitelde fibronektin tutulumunun hiç olmadığı saptandı. Buna karşın peritübüler alan ve interstisyel bölgede fibronektin tutulumu oldukça yaygındı. (Resim 8) Aynı görünüm büyük büyültmelerde de ayırdediliyordu. (Resim 9)

1. ayda, seminifer epitel oldukça kalın olarak izleniyordu. Peritübüler hücrelerde ve interstisyel alanda yaygın kuvvetli fibronektin tutulumu belirgindi. (Resim 10)

Myoid hücre çevresi, bazal membran ve interstisyel alanda yaygın fibronektin tutulumu gözlemlendi. Seminifer tüp lümenlerinin yer yer açıldığı dikkati çekti. (Resim 11)

2. ayda, puberteyi simgeleyen seminifer tüplerde spermatit ve olgun spermiumların biçimlendiği ayırdedildi. Özellikle seminifer epitel hücre katmanlarında hücreler çevresinde ortadan zayıfa değişen fibronektin tutulumu belirgin olarak ayırdedildi. İnterstisyel dokuda da tutulum oldukça yaygındı. (Resim 12)

Yine seminifer tüplere ait bazal laminada ve myoid hücre katmanında yaygın tutulum görüldü. (Resim 13)

Erişkinde, seminifer tüp bazal membranında, myoid hücre katmanında ve interstisyel dokuda fibronektin tutulumunun kuvvetle yaygın olduğu saptandı. (Resim 14)

Yine fibronektin tutulumunun seminifer epitelde de bazı alanlarda Sertoli hücrelerinde zar ve sitoplazma tutulumunun belirginliği, yine bütün hücre katmanlarında da zayıf sitoplazmik fibronektin tutulumunun varlığı ilginçti. (Resim 15)

Laminin Grubu:

Yenidoğanda, testis dokusunda $\beta 1$ integrin tutulumunun son derece az olduğu ve bunun da interstisyel dokunun bazı bölümlerinde görüldüğü dikkati çekti. (Resim 16-17)

3. günde, $\beta 1$ integrin dağılımının daha çok interstisyel bağ dokusu düzeyinde olduğu, tüp bazal laminalarında ise ortadan zayıfa değişen düzeyde tutulduğu belirlendi. (Resim 18-19)

10. günde, $\beta 1$ integrin tutulumu, seminifer tüpler arasındaki bağ dokuda, bazal lamina ve myoid epitel hücre düzeyindeydi. Germinal epitelde tutulumun hiç olmadığı ayırdedildi. (Resim 20-21)

15. günde, germinal epitelde özellikle Sertoli hücrelerinde ve spermatogonyumlarda zayıf tutulum ayırdedilirken peritübüler alanda ve interstisyel dokuda yaygın tutulum belirgindi. (Resim 22)

21. günde, küçük büyültmelerde seminifer tüp epitelinde olgunlaşan hücrelerin $\beta 1$ integrini zarsal düzeyde tuttuğu ve bu tutulumun orta dereceli olduğu saptandı. Buna karşılık bazal laminada ve interstisyel dokuda kuvvetli tutulum ayırdediliyordu. (Resim 23)

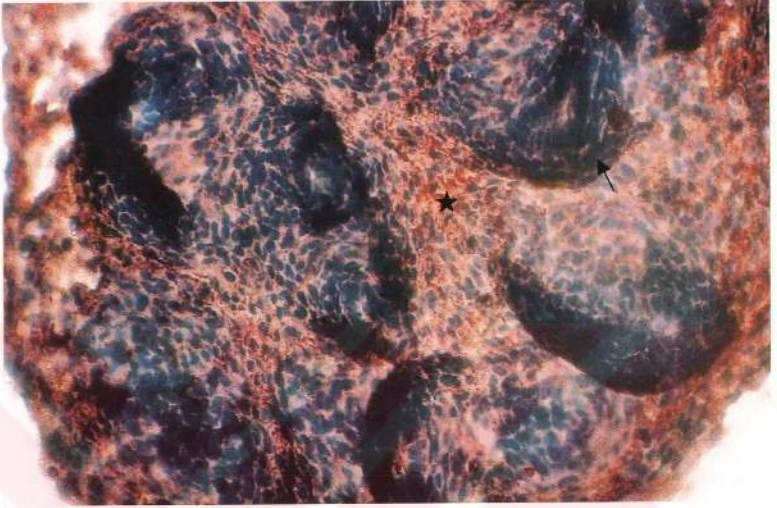
Büyük büyültmelerde, bazal membrandaki orta dereceli tutulum ve myoid hücre katmanında kuvvetli tutulum ayırdedilirken, interstisyel dokuda bazı hücrelerde sitoplazmik ve zar düzeyinde tutulum yaygındı. (Resim-24)

1. ay bulguları 21. gün bulgularıyla eşdeşti. (Resim 25-26)

2. ayda, seminifer epitelde tutulumun bazalden apikale doğru yaygınlaştığı ve olgun spermiyumlarda da tutulumun belirginliği dikkati çekiyordu. Yine ara dokuda kuvvetli $\beta 1$ integrin tutulumu yaygındı. Büyük büyültmelerde seminifer tübül bazal laminasında ve interstisyel dokuda kuvvetli tutulum ayırdediliyordu. (Resim 27-28)

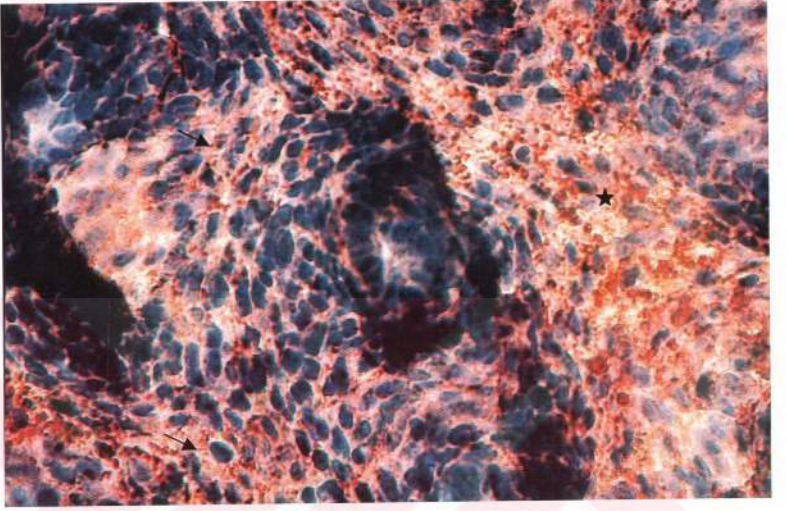
Erişkinde, küçük büyültmelerde seminifer tüp epitelinde bazalden apikale doğru hücreler olgunlaştıkça ve tüpün döngüye giren bazı hücrelerinde $\beta 1$ integrin tutulumunun oldukça kuvvetli olduğu ve bunun lümene doğru zayıfladığı dikkati çekti. (Resim 29)

Büyük büyültmelerde tüp duvarında spermatogonyumlarda $\beta 1$ integrin tutulumunun son derece yaygın ve kuvvetli olduğu; bunun sitoplazmik ve zar düzeyinde olduğu dikkati çekti. (30-31)



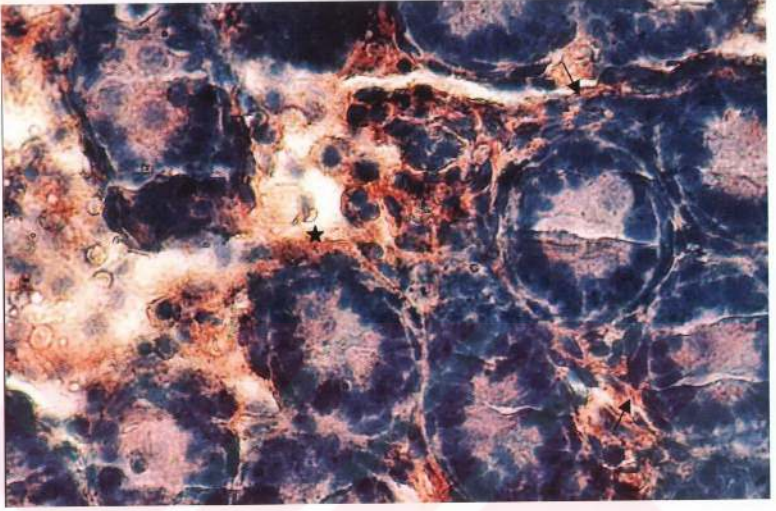
Resim 1: Yenidoğan testis dokusunda interstisyel dokuda kuvvetli(*), ve seminifer tüpleri oluşturacak hücre gruplarında orta dereceli (†) fibronektin tutulumu izleniyor.

İmmünoperoxidaz, Hematoksilen, X200



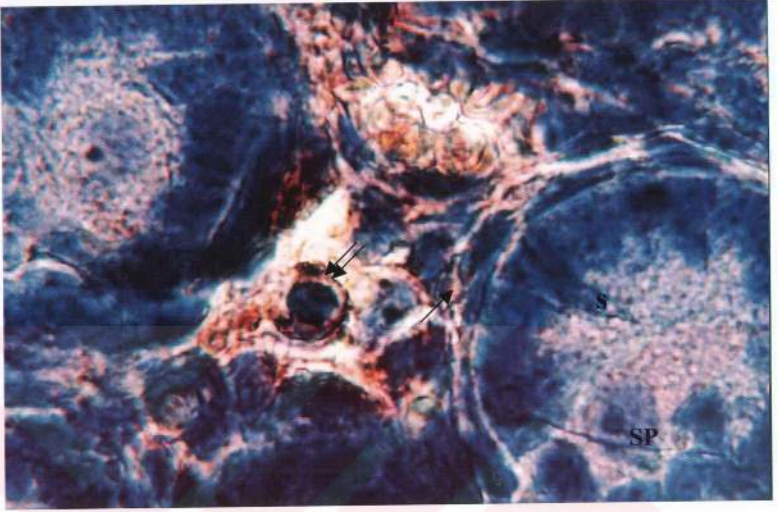
Resim 2: Aynı gruba ait büyük büyütmeli resimde orta dereceli peritübüler tutulum(↑), ve yaygın kuvvetli interstisyel tutulum(*) dikkati çekiyor.

İmmünperoxidaz, Hematoksilen, X400



Resim 3: 3.günde peritübüler bölgede(†) ve interstisyel alanda(*) tutulum yaygındı.

İmmünperoxidaz, Hematoksilen, X400



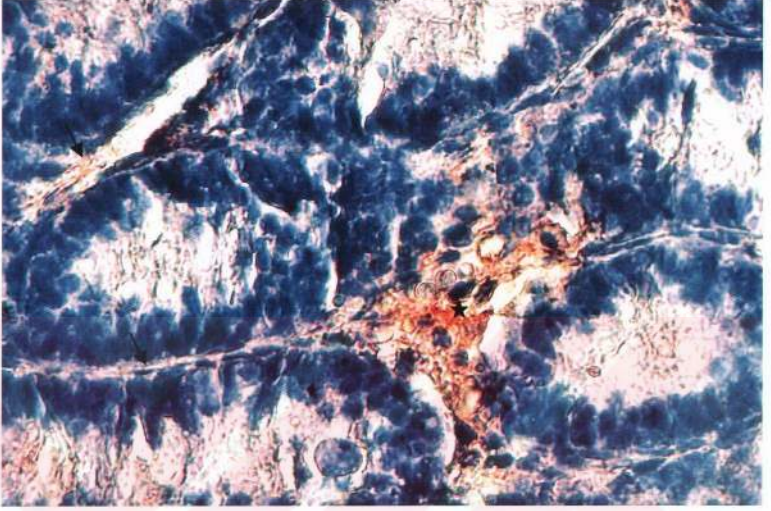
Resim 4: Büyük büyültmelerde seminifer tüplerde piramidal şekilli Sertoli hücreleri(S) ve aralarında spermatogonyumlar(SP); tüp bazal laminasının olduğu bölgede peritübüler hücre çevresinde orta dereceli tutulum(↑) interstisyel alanlarda ise hücre çevrelerinde belirgin tutulum(↑↑) izleniyor.

İmmünperoxidaz, Hematoksilen, X1000



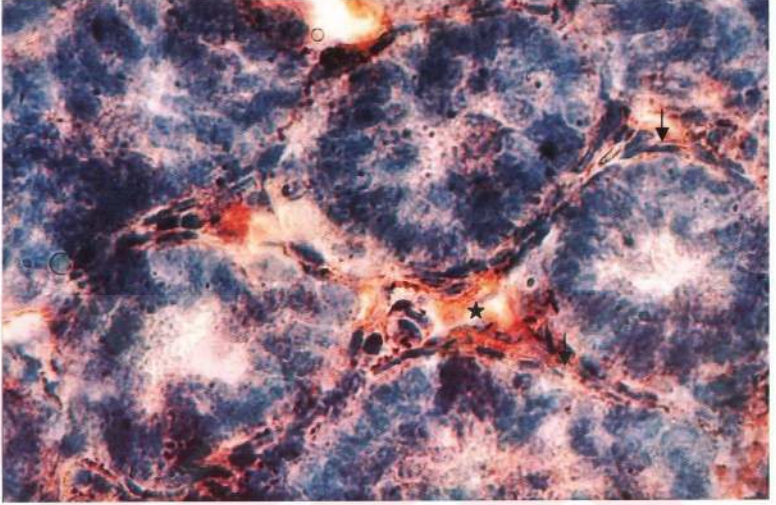
Resim 5: 10. günde, seminifer tüpler arasındaki bölgede yaygın orta dereceli (↑) ve damar duvarlarında(*) ve testis tunika albugenia'sında orta dereceli fibronektin tutulumu(↑↑) görülüyor.

İmmünoperoxidaz, Hematoksilen, X100



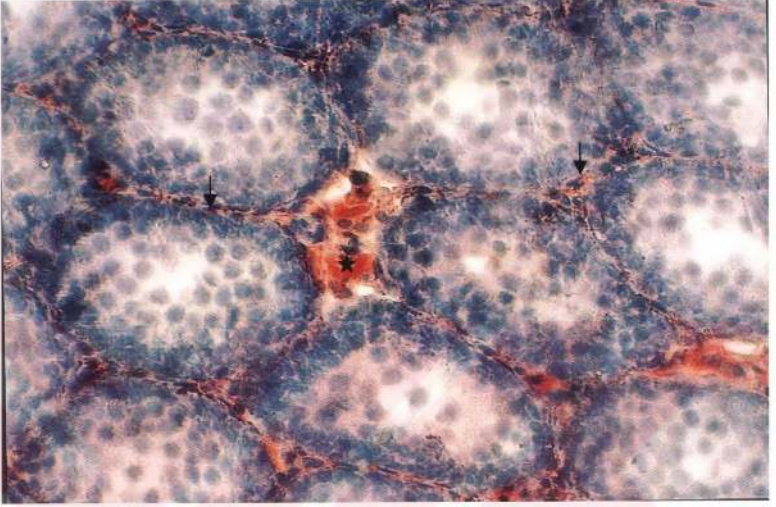
Resim 6: Aynı gruba ait büyük büyültmelerde, peritübüler alanda ortadan zayıfla değişen(†), interstisyel bölgede de oldukça kuvvetli(*) fibronektin tutulumu dikkati çekiyor.

İmmünperoxidaz, Hematoksilen, X400



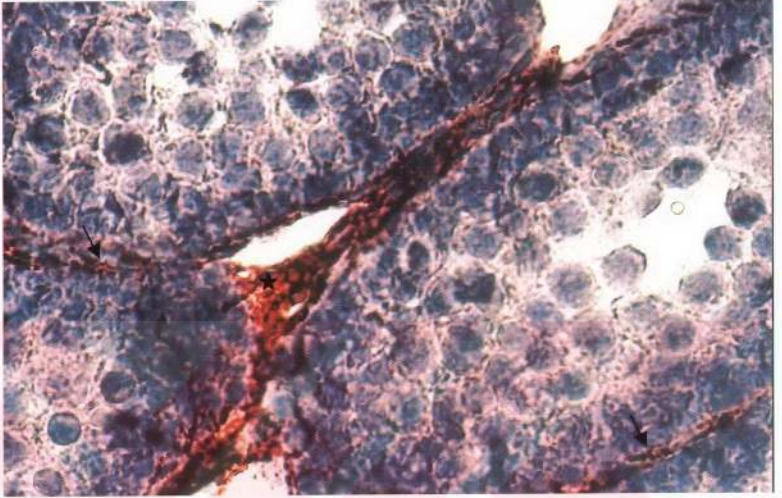
Resim 7: 15.günde, peritübüler alanda(↑) ve interstisyel dokuda(*) yaygın kuvvetli fibronektin tutulumu ayırdediliyor.

İmmünperoxidaz, Hematoksilen, X400



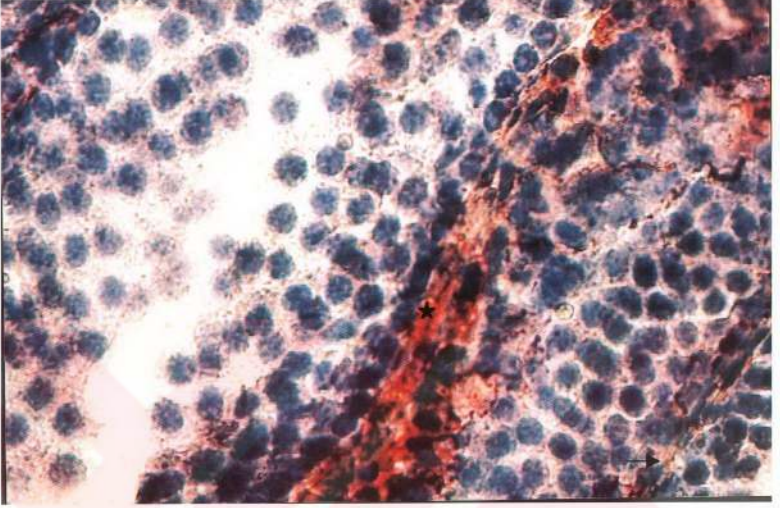
Resim 8: 21. günde peritübüler alanda(↑) ve interstisyel dokuda(*) yaygın fibronektin tutulumu izleniyor.

İmmünoperoxidaz, Hematoksilen, X200



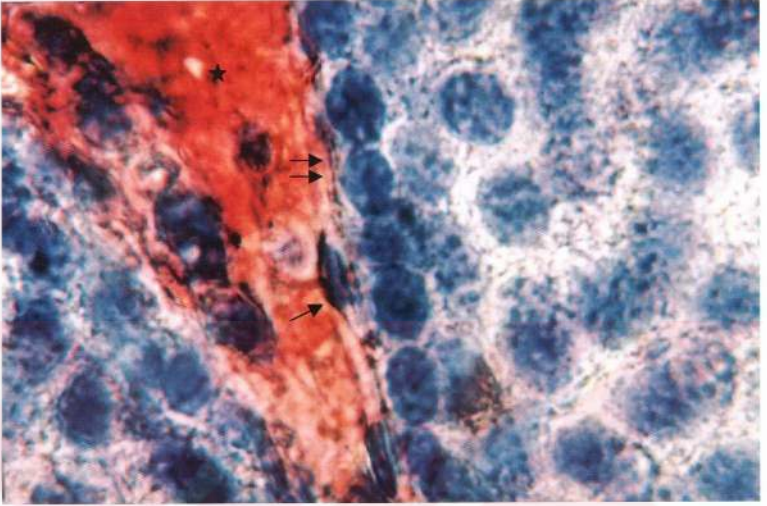
Resim 9: Aynı gruba ait büyük büyültmelerde, peritübüler alanda(1) ve interstisyel dokuda(*) yaygın fibronektin tutulumu izleniyor.

İmmünperoxidaz, Hematoksilen, X400



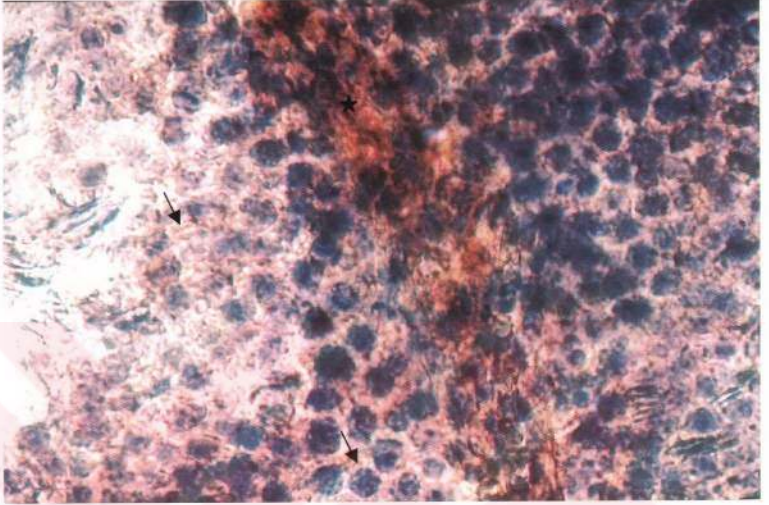
Resim 10: 1.ayda peritübüler alanda(↑) ve interstisyel dokuda(*) yaygın fibronektin tutulumu izleniyor.

İmmünoperoxidaz, Hematoksilen, X400



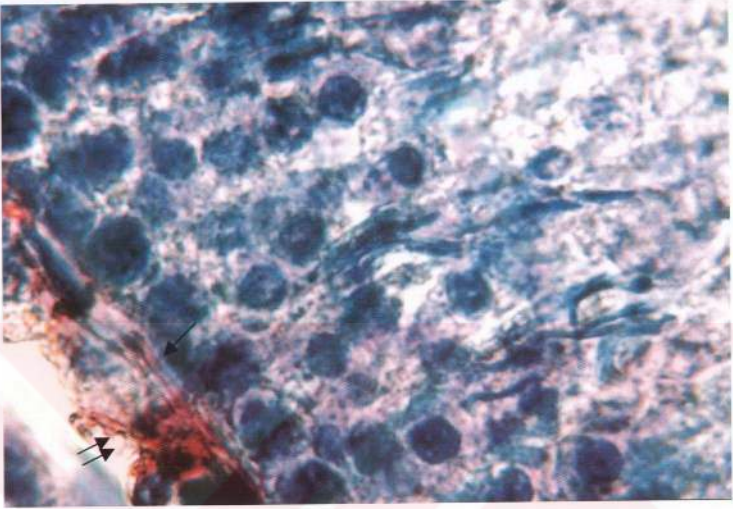
Resim 11: Aynı gruba ait büyük büyültmelerde, myoid hücre çevresi(↑), bazal membran(↑↑) ve interstisyel alanda(*) yaygın fibronektin tutulumu görülüyor.

İmmünperoxidaz, Hematoksilen, X1000



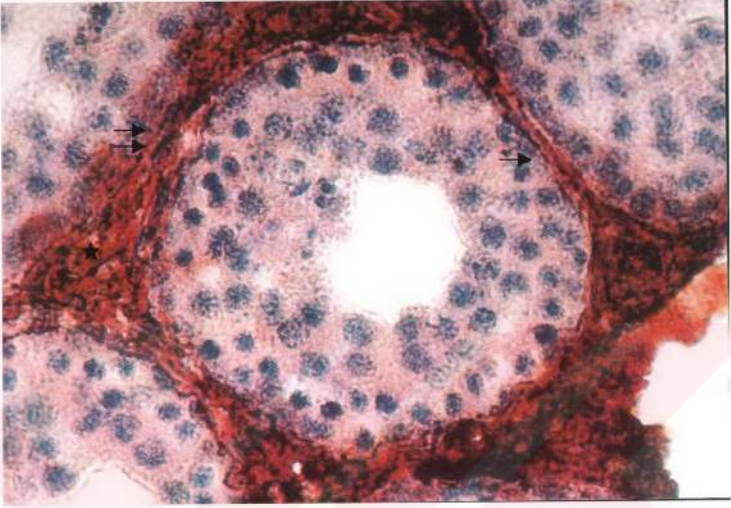
Resim 12: 2.ayda, seminifer epitel hücre katmanlarında hücreler çevresinde ortadan zayıfa değişen(↑) ve interstisyel dokuda(*) yaygın fibronektin tutulumu gözleniyor.

İmmünperoxidaz, Hematoksilen, X400

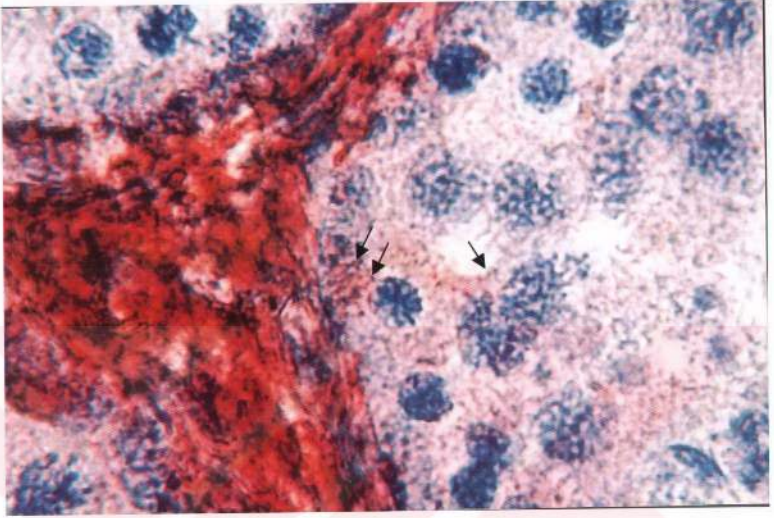


Resim 13: Aynı gruba ait büyük büyültmelerde, seminifer tüplere ait bazal laminada(↑) ve myoid hücre katmanında(↑↑) yaygın tutulum görülüyor.

İmmünoperoxidaz, Hematoksilen, X1000

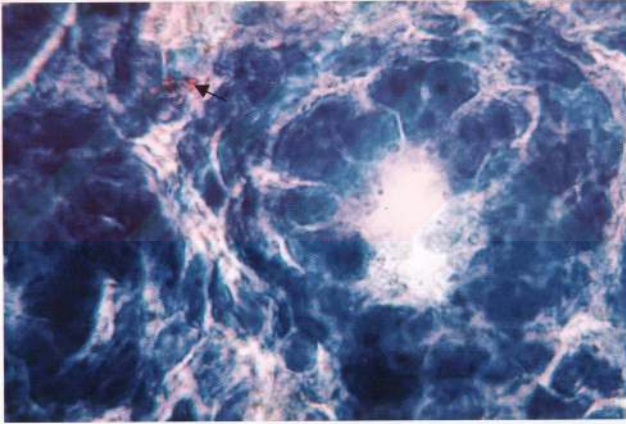
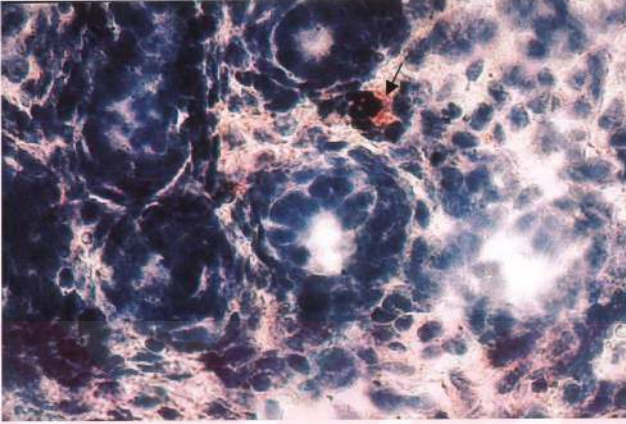


Resim 14: Erişkinde, seminifer tüp bazal membranında(↑), myoid hücre katmanında(↑↑) ve interstisyel dokuda(*) kuvvetli fibronektin tutulumu izleniyor. İmmünoperoxidaz, Hematoksilen, X400

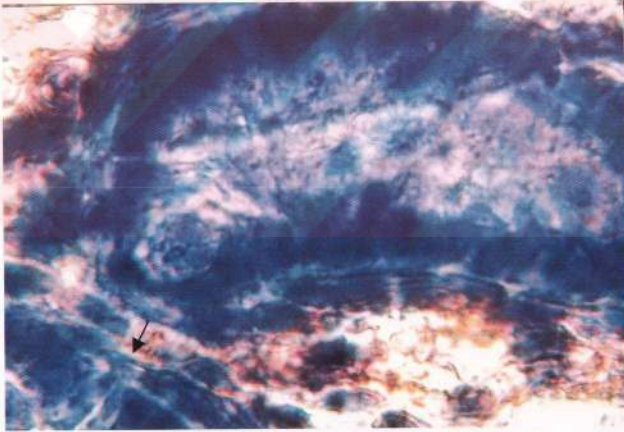
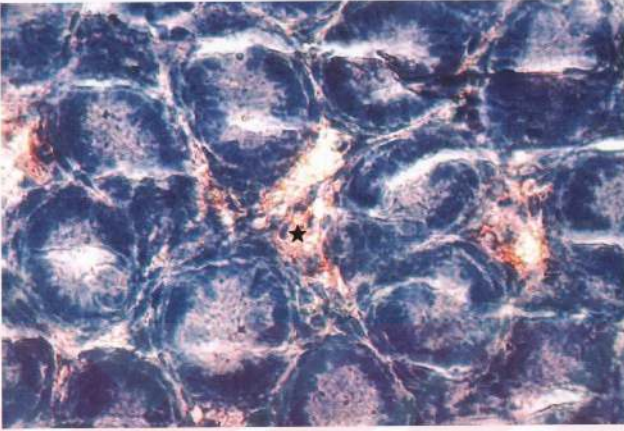


Resim 15: Aynı gruba ait büyük büyültmelerde, Sertoli hücrelerinde zar ve sitoplazmada belirgin(↑↑) ve bütün hücre katmanlarında zayıf sitoplazmik(↑) fibronektin tutulumu ayırdediliyor.

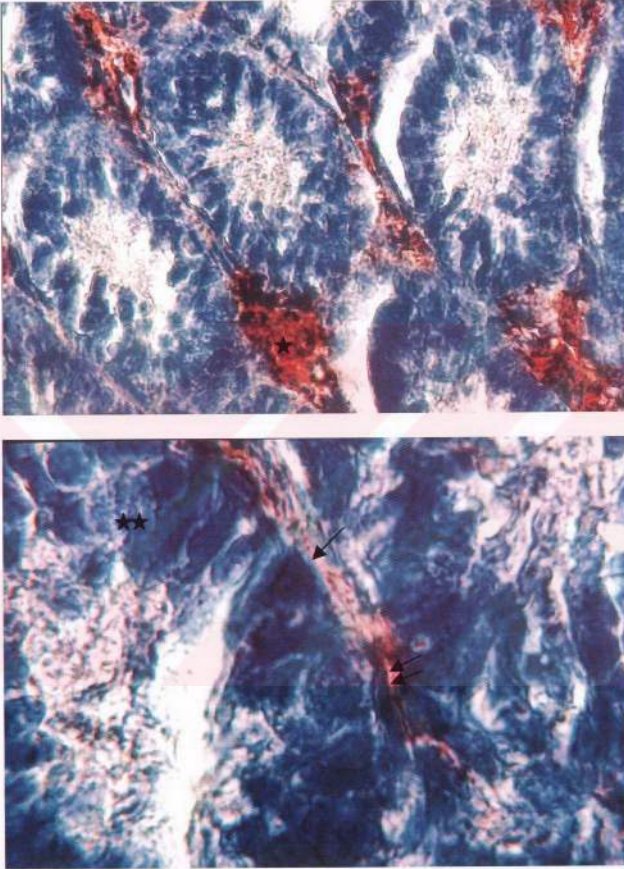
İmmünperoxidaz, Hematoksilen, X1000



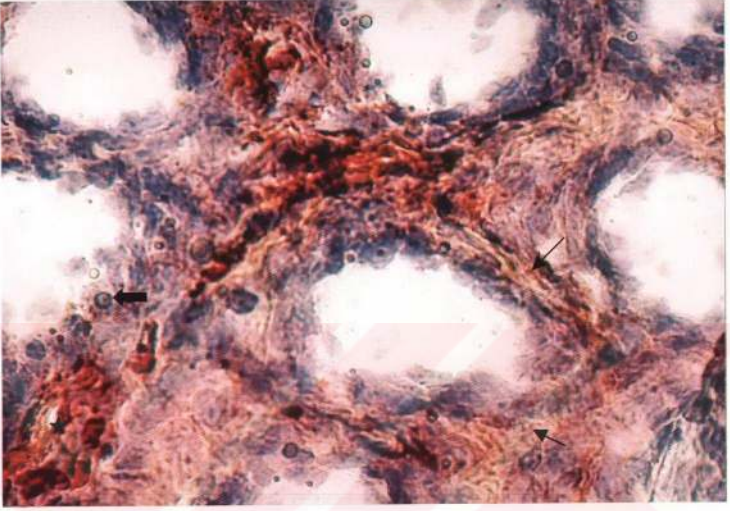
(Resim 16-17) Yenidoğanda, testis dokusunda $\beta 1$ integrin tutulumu sadece interstisyel dokunun bazı bölümlerinde(†) görülüyor.



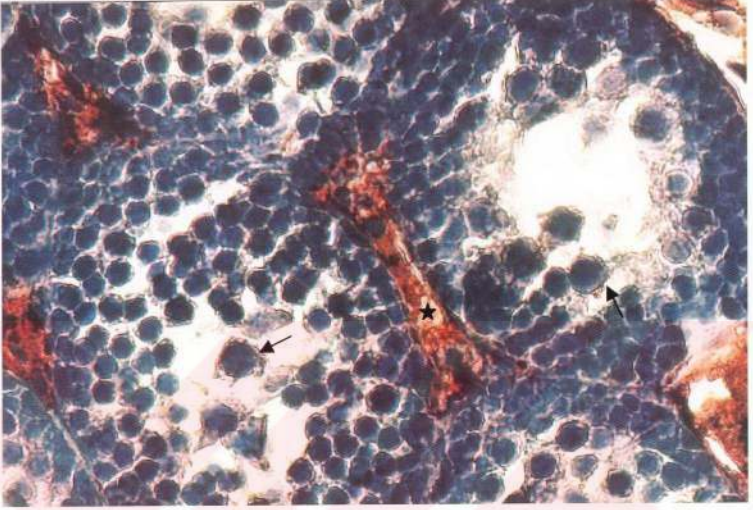
Resim 18-19: 3. günde, $\beta 1$ integrin dağılımının daha çok interstisyel bağ dokusu düzeyinde olduğu (*), tüp bazal laminalarında ise ortadan zayıfa değişen düzeyde tutulduğu(†) görülüyor.



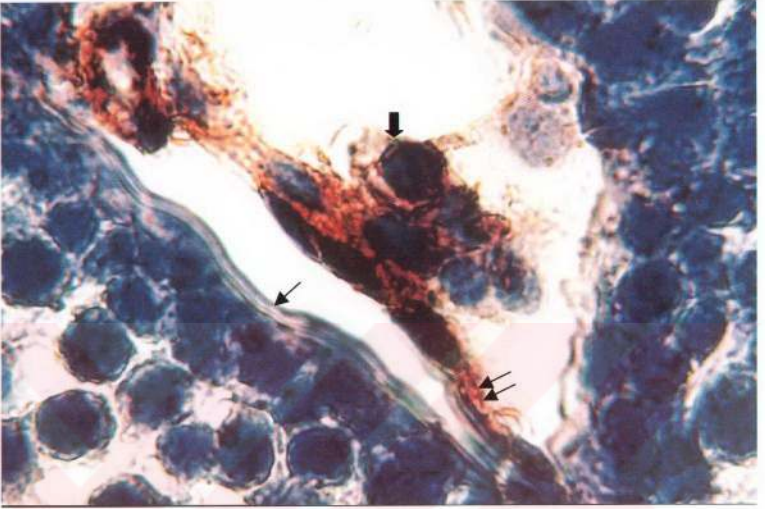
Resim 20-21: 10. günde, $\beta 1$ integrin tutulumu, seminifer tüpler arasındaki bağ dokuda(*), bazal lamina(†)ve myoid epitel hücre(††) düzeyinde izleniyor. Germinal epitelde tutulumun hiç olmadığı(**) ayırdediliyor.



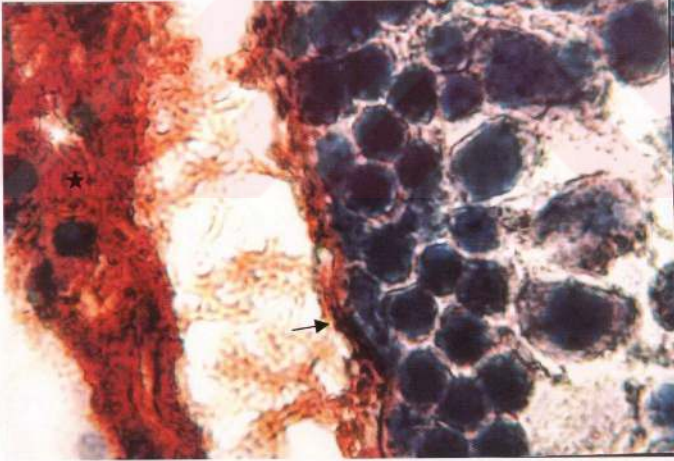
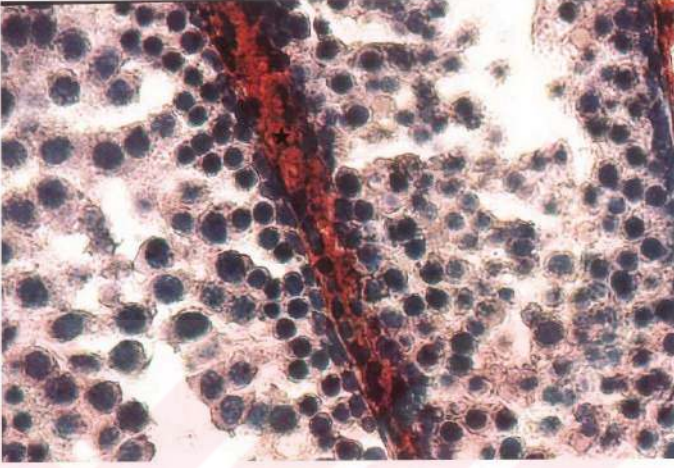
Resim 22: 15. günde, germinal epitelde özellikle spermatogonyumlarda(kalın ok) zayıf tutulum ayırdediliyor. Peritübüler alanda(†) ve interstisyel dokuda(*) yaygın tutulum dikkati çekiyor.



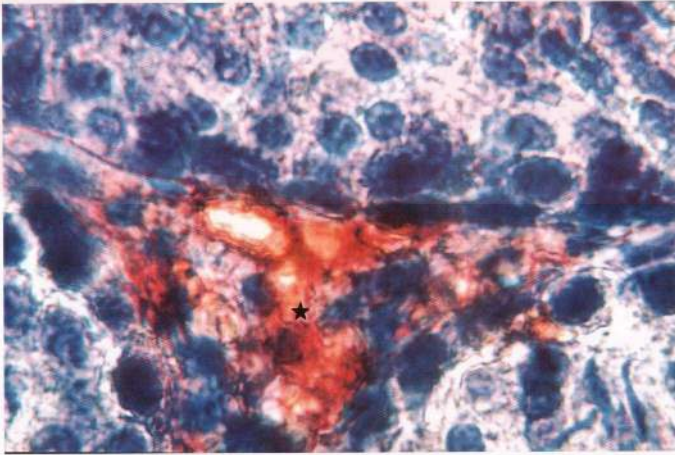
Resim 23: 21. günde, küçük büyültmelerde seminifer tüp epitelinde olgunlaşan hücrelerin $\beta 1$ integrini zarsal düzeyde tuttuğu(†) ve bu tutulumun orta dereceli olduğu görülüyor. Buna karşılık bazal laminada ve interstisyel dokuda kuvvetli tutulum(*) ayırdediliyor.



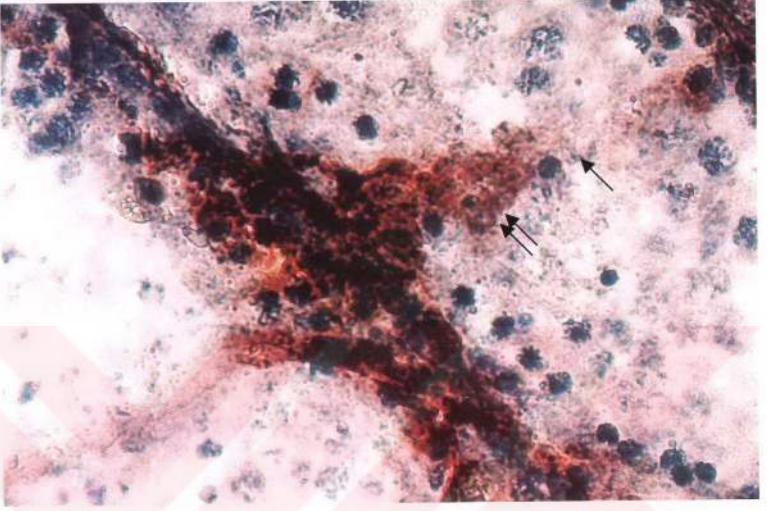
Resim-24: Büyük büyültmelerde, bazal membrandaki orta dereceli tutulum(↑) ve myoid hücre katmanında kuvvetli tutulum(↑↑) izleniyor. İnterstisyel dokuda bazı hücrelerde sitoplazmik ve zar düzeyinde tutulum(kalın ok) görülüyor.



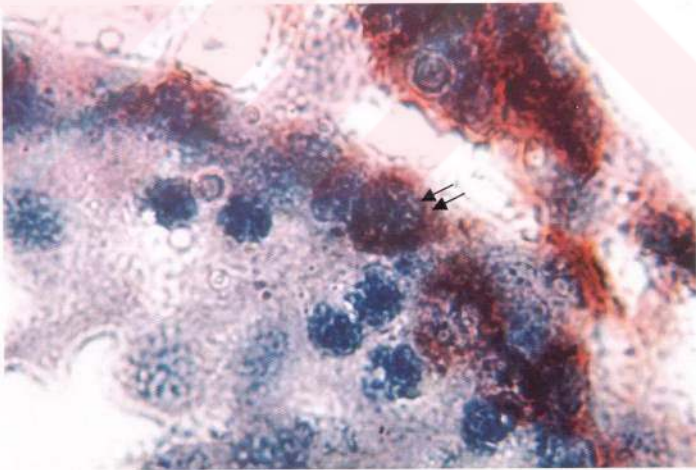
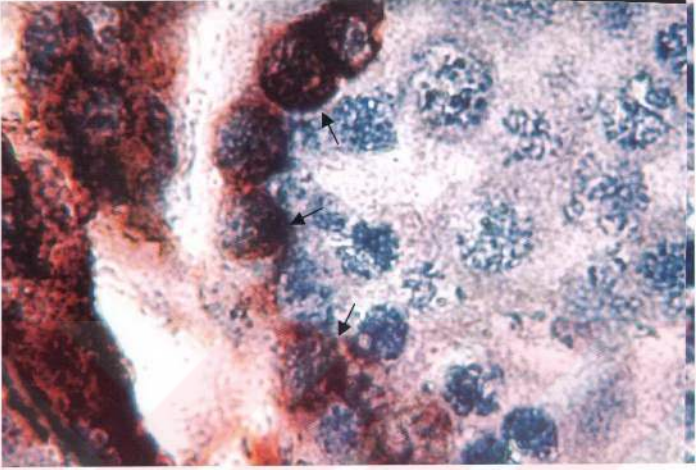
Resim 25-26: 1.ayda tüpler arası interstisyel dokuda(*) ve myoit hücre katmanında(†) belirgin tutulum izleniyor.



Resim 27-28: 2. ayda, seminifer epitelde tutulumun bazaldan apikale doğru yaygınlaştığı(↑) ve olgun spermiyumlarda(↑↑) da tutulumun belirginliği dikkati çekiyor. Yine ara dokuda kuvvetli $\beta 1$ integrin tutulumu(*) görülüyor.



Resim 29: Erişkinde, küçük büyültmelerde seminifer tüp epitelinde bazaldan apikale doğru hücreler olgunlaştıkça ve tüpün döngüye giren bazı hücrelerinde $\beta 1$ integrin tutulumunun oldukça kuvvetli olduğu($\uparrow\uparrow$) ve bunun lümene doğru zayıfladığı($\uparrow$) dikkati çekiyor.



Resim 30-31: Büyük büyülmelerde tüp duvarında spermatogonyumlarda $\beta 1$ integrin tutulumunun son derece yaygın ve kuvvetli olduğu($\uparrow$); bunun sitoplazmik ve zar düzeyinde olduğu($\uparrow\uparrow$) dikkati çekiyor.

V. TARTIŞMA ve SONUÇ

Spermatogenezis, puberte sonrası seminifer tübüllerde, ilkel germ hücreleri olan spermatogonyumlardan başlayarak olgun spermium oluşuncaya değin geçen çoğalma, büyüme, olgunlaşma ve farklılaşma evrelerini içeren gelişim sürecidir.¹²⁹ Spermatogenezisde hücreler arası bağlantı ve iletişim önemli rol oynar. Özellikle Sertoli hücreleri ve germ hücreleri arasındaki etkileşimler gametogenezisde çok önemlidir. Ayrıca bazal membran ve peritübüler hücreler de Sertoli hücre işlevlerini desteklerler.^{14,37,77,120,124}

Seminifer epitel, başlıca iki hücre tipi içermektedir. Bunlar Sertoli hücreleri ile çeşitli olgunlaşma aşamalarında bulunan, spermatojenik seriyi oluşturan hücrelerdir. Spermatojenik seri hücreleri bazal lamina ve tübül lümeni arasını dolduracak şekilde 4 ile 8 kat halinde düzenlenmişlerdir.^{35,62}

Sertoli hücreleri, destekleyici hücreler olarak da bilinirler. Bazal membran üzerine oturan, uzun piramidal şekilli, apikal ve yan yüz farklılaşmalar içeren hücrelerdir. Sertoli hücreleri uzun apikal ve lateral uzantıları ile çevrelerindeki spermatogonik hücrelere uzanıp ve bunlar arasındaki boşlukları doldururlar.^{34,35,60,107}

Komşu Sertoli hücrelerinin yan yüzleri birbirleriyle sıkı bağlantılar (zonula okludens) yapar. Böylece seminifer tübüller, bazal ve adluminal olarak iki bölmeye (kompartman) ayrılırlar. Bölmeler spermatogenezis için bir mikro çevre sağlarlar.^{29,30,35,62,65}

Germ hücreleri yada spermatojenik hücreler, Sertoli hücreleri ile birlikte seminifer tübül epitelini oluşturan, düzenli olarak çoğalan ve olgun

spermiyumlara farklı hücrelerdir ^{kitap5}. Olgunlaşma aşamalarındaki bu hücreler bazaldan lümeneye doğru spermatogonyum, primer spermatosit, sekonder spermatosit, spermatit ve spermiyum olarak sıralanır.²⁹

Spermatogenezis süreci, erkeklerde puberteyle başlar ve yaşlılığa değin sürer.³⁵

İlkel germ hücresi olan spermatogonyumlar, bazal lamina üzerine yerleşmiş, yaklaşık 12µm çapında, oldukça küçük diploit germ hücreleridir. Spermatogonik serinin kök hücrelerini oluştururlar.

Primer spermatositler, serinin en sık görünen ve en iri hücreleridir. Primer spermatositler, oluşur oluşmaz komşu Sertoli hücrelerinin arasında bazal bölmeden lümeneye (adluminal bölmeye), doğru yer değiştirmeye başlarlar.

Oluşan sekonder spermatositler oldukça küçük hücrelerdir ve yeniden DNA sentezi yapmadan hemen 2. mayoz bölünmenin profazına girdiklerinden, seminifer epitelde sık izlenemezler.^{35,62,107,130}

Spermatitler, seminifer tübül lümenine yakın luminal bölmede yer alırlar. Spermatitler II. Mayoz bölünme sonucu görülürler ve Sertoli hücrelerinin apikal sitoplazma girintilerine gömülü, kuyrukları lümeneye uzanmış olarak dururlar.²⁹

Spermiyogenezis, lümeneye yakın sitoplazma köprüleriyle birbirine bağlı spermatit hücre gruplarının, spermiyum oluşturmak için geçirdiği bir seri değişikliktir.⁶²

Sonuçta bir spermatogonyumdan 4 olgun spermiyum oluşur. Bu süreç yaklaşık 70 gün sürer. Spermatit spermiyogenezis aşamasını Sertoli hücrelerinin

apikal sitoplazma katlantılarında geçirir. Olgun spermium spermiyasyon denilen olayla tübül lümenine verilir.³⁵

Hücre-hücre ve hücre-matriks adhezyonu, çok hücreli gelişmiş canlılarda doku düzenlemeyi sağlayan en önemli etkenlerdendir. Moleküler düzeyde yapılan araştırmalar bu etkileşimlerin embriyogenezis ve organogenezis gibi gelişimsel süreçlerin yanısıra; yara iyileşmesi gibi pek çok patolojik olayda da önemli olduğunu göstermiştir.⁷⁷

Hücre adhezyon molekülleri, hücre yüzeyinde bulunan hücrelerin birbirine ve hücre dışı matrikse bağlanmasını sağlayan protein molekülleridir. Etkilerini bağlanma bölgeleri aracılığı ile gerçekleştirirler. Adhezyon molekülleri; kadherinler, selektinler, immünglobulin süper ailesi ve integrinler olarak dört esas grupta toplanan, karmaşık bir ligant – reseptör topluluğudur.^{5,32,58}

İntegrin'ler Hynes tarafından 1987 yılında adezyona aracılık eden reseptör olarak tanımlanmıştır.^{57,112}

Hücre içi iskeletini hücre dışı matrikse bağladığı için isimlerini işlevlerinden alarak integrinler olarak adlandırılmışlardır.³²

α ve β alt birimlerinin kovalent olmayan bağlanmalarıyla oluşan heterodimerik hücre yüzey reseptörleridir. Tüm integrinlerde aynı temel α ve β heterodimerik yapı vardır.^{9,13,32,55}

İnsanda 24 tipi vardır. 18α ve 8β alt birimi içerirler. Bir hücre dışı bölgesi, bir trans membran bölgesi ve bir hücre içi bölgesi (yaklaşık 60aa'lık oldukça kısa bir bölgedir.) vardır.¹³

“Çok geç aktive olan antijenler” (VLA) olarak adlandırılan $\beta 1$ alt birimi içeren integrinler; embriyonik gelişim, hücre tutunması, göçü ve farklanması, tümör metastazı, hücreler arası sinyal iletimi ve apoptoziste önemlidirler $\alpha 1, \alpha 2...$ gibi 8 farklı α zinciri ile dimer oluştururlar. Bu kompleksler hücre dışı matrikste bulunan farklı molekülere bağlanmaktadır.^{38,39}

Hücre dışı matriksin (HDM) özelleşerek, çok ince katman halini almış yapısına bazal lamina denir. Epitel dokusunu altındaki bağdokudan, ilişkili olduğu diğer hücreleri de çevrelerinden ayıran çok ince bir katmandır. Çeşitli fibrillerden ve hücre dışı matriks bileşenlerinden oluşur.^{13,64}

Testiste seminifer tübülleri dıştan saran doku, hücreli ve hücretsiz katman halinde gözlenir ve lamina propria (tunica propria) adını alır. Bu doku tübül epitelini sınırlayan bazal lamina ile birlikte “peritübüler doku” olarak da tanımlanır. Bazal lamina dışında değişik yönlere seyreden kollagen lifler bulunur. Bunu 3-5 kat yassı myoit hücrelerden (peritübüler kontraktıl hücreler) oluşan katman izler.^{29,107} Peritübüler hücreler ve Sertoli hücreleri birlikte salgıladıkları proteinlerle bazal membranı yaparlar.¹²⁴ Sertoli hücrelerinin peritübüler doku ile etkileşimi spermatogenezisde son derece önemlidir. Bu etkileşimler de esas olarak integrinler aracılığı ile gerçekleşmektedir.

Yaşla birlikte peritübüler dokunun kalınlaşması spermiyum üretiminde ve seminifer tübül kalınlığında azalmaları da beraberinde getirir. Bunun sonucunda da infertilite gerçekleşebilir.^{29,106,107} Santoro ve arkadaşlarının erişkin varikoselinde bazal membran yapısını inceledikleri çalışmalarında, varikoselde

bazal lamina kalınlığının arttığı ve bu artışın kollagen artışına bağlı olduğu görülmüştür.¹¹⁸

Son çalışmalarda testis hücrelerine ait pek çok salgısal ürün tanımlanmıştır. İlginç olan bu ürünlerin çoğunun doğrudan yada dolaylı olarak hücre-hücre etkileşimde rol almasıdır. Laminin ve tip I, IV kollagenler Sertoli hücrelerince salgılanırken; fibronektin ve yine tip I kollagen peritübüler hücrelerce salgılanır.¹²⁴

Magnanti ve arkadaşlarının kültürdeki peritübüler myoit hücrelerde (PTMH) integrin dağılımını inceledikleri çalışmalarında, bu hücrelerin alfa 1, 2, 3, 6, V ve beta 1, 3, 4 integrin altbirimlerini ekprese ettiklerini bildirmişlerdir. Magnanti'nin bulgularıyla uyumlu olarak biz de çalışmamızda, peritübüler alanda myoit hücre düzeyinde yaygın ve kuvvetli $\beta 1$ integrin tutulumu izledik. Yine Magnanti'nin çalışmasında Peritübüler hücrelerde alfa 4, beta 2 ve 7 alt birimlere ise hiç rastlanmamıştır. Aynı çalışmada kültür ortamına anti-beta1 antikollarının ekilmesi sonucunda peritübüler hücrelerin kasılma yeteneklerini yitirdikleri gözlemlenmiştir.⁷⁷

Testisteki hücrelerde integrin dağılımını inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir^{120,131,138} Bu ekprese edilen integrin alt birimlerinin farklılığından kaynaklanabilir.

Seminifer epitelde ektoplazmik özelleşmeler denilen hücre-hücre etkileşim bölgeleri vardır. Spermatitler geliştikçe ve uzadıkça spermatit başları bu yapılara gömülür. Germ ve Sertoli hücre arasındaki bu adhezyon alanı spermatitlerin tübül lümenine verilmesiyle bozulur.¹¹³ Ayrıca bu özelleşmeler

seminifer epitel bazalinde Sertoli hücre adhezyonuna da aracılık ederler.¹⁴⁰ Sertoli hücre apeksindekiler gibi bu bazaldeki özelleşmeler de dinamiktir ve döngüsel değişiklere uğrar. Bu özelleşmeler içinde aktin, vinkulin, alfa-aktinin, fimbrin ve espin molekülleri vardır.^{33,43,44} Burada bulunan tek transmembran adhezyon molekülü de alfa6Beta1 integrindir.⁹⁷ Burada Beta1 integrinlerin varlığı bu yapıların sinyalleiyici özellikleri olduğunu düşündürmektedir.⁸⁸

Chen ve arkadaşlarının çalışmasında, alfa6Beta1 integrinin yumurta yüzeyinde sperm reseptörü olarak işlev gördüğü ve dolayısıyla hücre-hücre etkileşimlerinde de etkin olabileceği öne sürülmüştür¹⁶

Salanova ve ark., spermatositlerin bazal kompartmandan adluminale geçişlerinde integrin ekspresyonunun önce kaybolduğunu ve sonra yeniden görüldüğünü bildirmişlerdir.¹¹⁶ Palombi ve ark. ise integrin ekspresyonundaki bu kaybolmanın apikal ektoplazmik özelleşmenin dağılması ve spermatitlerin lümene verilemesiyle eş zamanlarda gerçekleştiğini öne sürmüşlerdir.⁹² Bu bildirimler Beta1 integrin ekspresyonunun, spermatogenezisteki önemli evrelerle yakından ilişkili olduğunu ve dolayısıyla tutulum farklılıkları görülebileceğini ortaya koymaktadır.

Bugüne değin integrinlerle ilişkili iki kinaz tanımlanmıştır; fokal adhezyon kinaz (FAK) ve integrin bağımlı kinaz (İBK). Bu yapılar integrinlerin sitoplazmik kuyruklarıyla yakın ilişkidir ve sinyallerin hücre iskeletine iletimine aracılık ederler.^{25,47,61,119,}

Mulholland ve ark. seminifer epitelde beta1 integrin ve İBK dağılımlarına bakmışlardır. Çalışmalarının sonucunda beta1 integrin ve İBK

tutululumlarının özellikle Sertoli-germ hücre ve Sertoli-Sertoli hücre etkileşim bölgelerinde yoğun olduğunu bildirmişlerdir.⁸⁸

Bizim bulgularımız da Salanova, Palombi ve Mulholland'ın sonuçlarıyla uyumluydu. Erişkin sıçan testis dokusunda, semini fer tüp epitelinde bazaldan apikale doğru hücreler olgunlaştıkça ve tüpün döngüye giren bazı hücrelerinde $\beta 1$ integrin tutulumunun oldukça kuvvetli olduğunu ve bunun lümene doğru zayıfladığını izledik.

Yine Mulholland ve ark., Uzamış spermatidlerin dorsal yüzlerinde hem integrin hem de İBK boyanmasının çok belirgin olduğunu, ve beta1 integrinin ekprese edilmediği bölgelerde İBK ekspresyonunun görüldüğünü de bildirmişlerdir. Sonuç olarak Beta1integrin/İBK kompleksinin bağlantı bölgelerinin sürekliliğinde ve spermatositlerin bazal bağlantı birimlerine doğru hareketinde işlevsel olduğunu söylemişlerdir.⁸⁸

Giebel ve arkadaşlarının sıçan testisinde integrin beta1, alfa1, alfa5 ve alfa9 alt birimlerinin yerleşimine baktıkları çalışmalarında Beta1, alfa1 ve alfa9 alt birimlerin bazal membranlarda ve/veya bütün seminifer tübüllerde Sertoli hücre bazal bölmelerinde ekprese edildiği bildirilmiştir. Biz de çalışmamızda, özellikle gelişimin ileri evrelerinde ve erişkinde, seminifer tübül bazal laminasında kuvvetli $\beta 1$ integrin tutulumu saptadık.

Ayrıca Giebel ve ark., $\alpha 1\beta 1$ ve $\alpha 9\beta 1$ integrinler esas laminin reseptörleri olarak bilinse de, bu alt birimlerin Sertoli hücre-bazal membran etkileşiminde rol aldığını öne sürmüşlerdir. Bu görüşlerini sıçan seminifer tübüllerinde bazal membranların lümene bakan yüzlerinde laminin varlığıyla desteklemişlerdir³⁷

Giebel çalışmasında, Sertoli hücre bazal sitoplazmasına ek olarak $\beta 1$, $\alpha 1$ ve $\alpha 5$ integrin alt birimlerinin seminifer tübüllerin ara ve adluminal bölmelerinde de yerleştiklerini ve bu ekspresyonun spermatojenik döngüye bağlı olduğunu bildirmiştir. Giebel ve ark., Palombi ve ark. ve Pfeiffer ve arkadaşlarının çalışmalarının sonucunda $\beta 1$ integrinin ektoplazmik özelleşmelerde yerleşik olduğu bildirilmiştir.^{92,97} Spermatit maturasyonu ve integrin ekspresyonu arasındaki bu yakın ilişki, integrinlerin spermiyogenez sırasında gerekli olduğunu düşündürmektedir³⁷

İntegrin ekspresyon mekanizması normal ve tümör dokusunda birbirinden farklıdır. Normal hücre ve tümör hücresindeki integrin ekspresyonu bakımından ana farklılık şudur; normal hücre substrata bağlanma önlenirken, hücre apoptozise gider, tümör hücresinde ise yaşamını sürdürür ve çoğalmaya devam eder. Kanser hücresinde integrin ekspresyonunun kazanılması yada kaybedilmesi, farklı çevredeki hayatsal ve uyumsal yerel bir sonuçtur. İntegrinlerin ekspresyon mekanizması hücreye ve tümör basıncına özgü olarak ilerler. Melanomda $\alpha_v\beta_3$ integrin ekspresyonu tümorogenik fenotipi gösterir^{98,104,126,131}

Rune ve ark., lamininin Sertoli hücrelerinin kordon şeklinde düzenlenimine aracılık ettiğini bildirmişlerdir. Suarez-Quian ve ark. ise lamininin Sertoli hücre kutuplaşması ve kolumnar şekil almasında önemli olduğunu göstermişlerdir^{109,127}

Mather ve ark. Sertoli hücrelerinin fizyolojik erklerinin ECM üzerinde kültüre edildiklerinde arttığını saptamışlardır. Bu çalışmalar Sertoli hücrelerinin normal işlev görmesinin altta yatan matrikse, özellikle de laminine, bağlı olduğunu göstermektedir.⁸¹

Palombi ve ark. epitelin bazal bölmesinde beta1 integrin olmadığını ve dolayısıyla VLA integrinlerin Sertoli hücre-bazal membran etkileşiminde yer almadığını bildirmişleridir. Ancak Giebel ve arkadaşlarının çalışmasında ise Sertoli hücre-bazal membran etkileşiminde VLA integrinlerin önemli işlevleri olduğu bildirilmiştir.^{37,92}

Biz de Giebel'in sonuçlarıyla uyumlu olarak Sertoli hücre-bazal membran etkileşiminde integrinlerin rolü olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü seminifer epitelde tutulumun bazaldan apikale yaygınlaştığını ve bazal membranda yaygın kuvvetli beta1 integrin tutulumu olduğunu gördük.

Schaller ve arkadaşlarının insan testisinde beta1 integrin ekspresyonunu inceledikleri çalışmalarında; seminifer tübül bazal membranında, spermatositlerde, spermatidlerde ve testiküler spermatozoalarda beta1 integrinlerin beta zincirine karşı reaksiyon izlenmiştir. Aynı çalışmada spermatogonyalarda ise tutulum görülmemiştir¹²⁰

Bizim bulgularımızın ise Schaller ve arkadaşlarının sonuçlarıyla çelişen ve uyuşan yönleri vardı. Biz de seminifer tübül bazal membranı ve tüp epitelinde yaygın beta1 integrin tutulumu izlerken; Schaller'ın aksine spermatogonyalarda da tutulum izledik

Yine aynı çalışmada beta1 integrin reaksiyonu pozitif olan hücrelerde tutulum özellikle hücre yüzeylerinde, spermatozoaların da baş kısmında belirgin şekilde, izlenmiştir. Schaller de çalışmasının sonunda beta1 integrinin spermatogenezis sırasında germinal hücre-somatik hücre ve doku etkileşiminde aracılık etmiş olabileceği sonucuna varmıştır¹²⁰

Restucci ve arkadaşları normal ve kanserli testis dokularında beta1 integrin dağılımına bakmışlar ve yayılma eğilimi olan invazif kanserli dokularda adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun normal dokulara oranla çok azaldığını saptamışlardır. Normal testislerde Beta1 integrinin tüm germ ve Sertoli hücrelerince eksprese edildiği; tutulumun özellikle hücre-bazal membran temasının olduğu hücre bazallerinde belirgin olduğu bildirilmiştir. İnvazyon gösteren seminom ve Sertoli hücre tümör dokularında ise beta1 integrin tutulumu negatif olan pek çok hücre görülmüş ve reaksiyon pozitif olan hücrelerde de reaksiyon derecesinin çok düşük olduğu saptanmıştır.¹⁰⁶

Zutter ve ark., Koretz ve ark., ve Pignatelli ve arkadaşları kanserli dokularda hücre-bazal membran, hücre-matriks ve hücre-hücre etkileşimini düzenleyen adhezyon moleküllerinde belirgin azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Glander ve Schaller sağlıklı bireylerde ve infertil hastalarda ejaküle edilmiş spermatozoalarda beta1 integrin dağılımına bakmışlardır. İlk kez bu çalışmada beta1 integrinler insan spermatozoasında saptanmıştır. Patolojik semen örneklerinde ise zayıf Beta1 integrin tutulumu izlenmiştir.⁴⁰

Trübner ve arkadaşlarının çalışmasında sağlıklı bireylerin spermatozoaları beta1 integrin zincir antikorlarıyla inkübe edilmiştir. Bu ve benzer çalışmaların sonucunda görülmüştür ki, spermatozoaların sadece küçük bir bölümünde adhezyon molekülleri eksprese edilmektedir. Yani spermatozoanın oosite integrin aracılı tutunması sadece bu küçük bölüm ile gerçekleşmektedir.¹³⁵

Yoshimura ve arkadaşları, bazı integrinlerin siklik tarzda ortaya çıkışlarının, hücrel adhezyon molekülleri ailesinin implantasyon aşamasında oluşan moleküler olaylar dizgesine katılabileceğini bildirmişlerdir.¹⁴⁵

Lessey ve arkadaşları; $\beta 1$ integrinlerin insan endometriyumunda bulunduğunu ve menstrel döngüyle ilişkili olarak ekspresyonun değiştiğini göstermişlerdir.⁷¹ Yeni çalışmalarda $\beta 1$ integrinlerin ekspresyonun insan endometriyumunda implantasyona uyan zamanda arttığı ve $\beta 1$ integrinlerin implantasyonun geç evresinde ve plasentasyon sırasında önemli rolü olduğu saptanmıştır.^{53,68,72}

İntegrinlerin önemli ligandlarından birisi de lamininlerdir. 20 yıl önce mürin sarkomunun matriksinde saptamışlardır. α , β ve λ olarak 3 alt birimin disülfid bağlarıyla biraraya gelerek oluşturduğu bir heterotrimerdir.¹³

Lamininler, tümör metastazında ve anjiyogenezisde de önemlidirler. Çalışmalar kanser hücreleri ve HDM bileşenleri arasındaki ilişkinin bozulmasında

laminin sentez, zincir yapısı ve proteolitik modifikasyonunun etkin olduğunu göstermiştir.¹²⁴

Laminin gama 1 zinciri pekçok laminin heterotrimerinin en önemli zinciridir. Bu zincire sahip olmayan mutant fareler bazal lamina oluşturamamaktadır.⁴

Hücre dışı matriksin en iyi tanımlanan ve en önemli bileşeni olan fibronectin, kan ve diğer çoğu dokudaki esas proteinlerden biridir.¹³ Fibronectin, 250 kD ağırlığındaki iki polipeptit zincirinin birbirine karboksil uçlarından disülfid bağlarıyla kovalent olarak bağlanmalarıyla oluşur. Asimetrik ve dimerik bir glikoproteindir. Elektron mikroskop görüntüsü 'V' harfine benzer.^{8,111,143}

Fibronectin, doku onarımı, embriyogenezis, kan pıhtılaşması ve hücre adhezyonu ve göçü gibi pekçok hücrel olayda rol oynar.¹¹¹

Fibronectin, in vitro olarak pek çok hücre tarafından sentezlenir. Fibroblast ve endotel hücreleri fibronectinin ana üretici hücreleri iken bazı epitelyal hücreler de düşük miktarda fibronectin sentezlerler.⁵⁹

Hücrel fibronectin ve plazma fibronectini olarak iki çeşit fibronectin vardır. Plazma fibronectinin en önemli bir kaynağı hepatositlerdir aynı zamanda makrofajlar ve endotel hücrelerince de sentezlenmektedir. Fibronectinin suda çözünmeyen şekli olan hücrel fibronectin ise gevşek bağ dokuda ve bazal membranlarda bulunur.^{22,23,78,133,}

Fibronectin'in plazmadaki şekli çözünebilirken, dokularda bulunan fibriler şekli çözünmez. Plazmadaki yoğunluğu yaklaşık 300 µg/ml'dir. Çözünen

şekli amniyotik, seminal ve eklem sıvılarında ve BOS'da bulunur. Çözünmeyen şekli ise fibriler hücre dışı yapıların ve bazal membranın bir bileşeni olarak, sinir sistemi dışında, tüm dokularda yer alır.^{42,111}

Hücreler için tutunma bölgesi, fibronectin zincirinin ortasındaki tip III modülündedir.⁷⁹ Bu segmentteki RGD dizilimi (R: Arginin, G: Glisin, D:Aspartik asit) hücre yüzey reseptörlerince tanınır. RGDnin tanınması hücre-matriks adhezyonunda anahtar bir rol oynar.^{22,23}

Schaller ve arkadaşlarının 1993'te yaptıkları çalışmada, fibronectin tutulumu seminifer tübül bazal membranında ve germinal hücrelerde belirgin izlenmiştir. Biz de çalışmamızda, Schaller'ın sonuçlarıyla uyumlu olarak, seminifer tüp bazal membranında, myoit hücre katmanında ve interstisyel alanda yaygın kuvvetli fibronectin tutulumu saptadık. Seminifer epitel hücre katmanlarında hücreler çevresinde ortadan zayıfa değişen fibronectin tutulumu izledik. Schaller ise, spermatosit ve spermatitlerde ve spermatozoaların özellikle baş kısımlarında kuvvetli reaksiyon görülmüştür. Fibronectinin bu bölgelerde saptanması onun spermatogenezde hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminde etkin olabileceğini düşündürmüştür.^{40,120}

Miranda ve Tezon'un çalışmasında, epididimide sentez edilen fibronectinin spermatozoa'ya epididimal geçiş sırasında aktarıldığı ve ancak kapasitasyondan sonra saptanabildiği bildirilmiştir.⁸³

Henkel ve ark., aynı spermiyum sayısı ve spermiyogram parametrelerine sahip kişilerden fibronectin ekspresyonu az olanlarda sperminiyumun oositegirmesinde azalma olduğunu göstermişlerdir.⁵¹

Trübner ve ark., sağlıklı bireylerin semen örneklerini incelemişler ve incelenen tüm örneklerde, spermatozoalarda fibronectin tutulumu saptamışlardır. Tutulumun özellikle sperm başında ekvatoryal membranda ve boyun bölgesinde olduğunu bildirmişlerdir.¹³⁵

Glander ve ark., in-vitro fertilizasyon için toplanmış semen örneklerinde spermatozoalardaki adhezyon moleküllerini incelemişlerdir. Oositleri fertilize eden spermatozoalarda, akrozom reaksiyonu öncesinde, kontrol grubuna oranla daha belirgin fibronectin tutulumu saptamışlardır.³⁸

Morales ve arkadaşlarının sıçan testisindeki yaşa bağımlı değişiklikleri inceledikleri çalışmanın sonucunda, yaşla birlikte lamina propria kalınlığının arttığını bildirilmiştir. Fibronectin immün reaktivitesi kan damarları ve lamina propriada belirgin izlenmiş ve yaşla birlikte tutulumun arttığı bildirilmiştir.⁸⁶

Biz de, gelişim evrelerindeki testis dokularında fibronectin tutulumunu incelediğimiz çalışmamızda, Morales'in bulgularına koşut olarak, gelişimin ileri evrelerinde peritübüler alanda fibronectin tutulumunun arttığını izledik.

Santamaria ve ark., epinefrin kullanarak testiküler atrofi gerçekleştirmişler ve bazı adhezyon moleküllerinin dağılımını incelemişlerdir. Epinefrin uygulanan grupta fibronectin tutulumu artmış bulunmuştur.¹¹⁷

Gülkesen ve arkadaşlarının azospermik hastalarda yaptıkları çalışmada, peritübüler ve interstisyel hücrelerde belirgin fibronectin tutulumu; Sertoli hücrelerinde orta ve az derecede tutulum saptanmıştır.⁴⁶

Richardson ve arkadaşlarının yaşlanmanın seminifer tübül üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, yaşa bağlı bazal membran kalınlığında artış ve seminifer tübüllerde atrofi saptamışlardır. Bazal membran kalınlığındaki artışın bazal membran bileşenlerini kodlayan gen ekspresyonunda bir artışla ilişkili olup olmadığını anlamak için Northern blot analizi yapmışlardır. Sonuçta laminin, fibronectin ve tip IV kollagen gibi bazal membran bileşenlerini kodlayan gen ekspresyonunda bir artış saptamamışlardır.¹⁰⁶

Bizim bulgularımız ise laminin ve fibronectini kodlayan gen ekspresyonunda artış bildirmeyen Richardson'ın sonuçlarıyla çelişmektedir. Her ne kadar genetik bir inceleme yapmamış olsak da, gelişimin ileri evrelerinde bazal membranda fibronectin tutulumunun arttığını immünohistokimyasal yöntemlerle saptadık.

Normal deriden izole edilen keratinositler, fibronectin reseptörü eksprese etmezler ve fibronectinle kaplanmış yüzeylere tutunmazlar. Ancak kültürde daha uzun süre bekletilirlerse yada bir yara dokusundan izole edilirlerse reseptör ekspresyonu yaparak fibronectine tutunurlar. Yani keratinositler bir yaraya yakınlıştıklarında fibronectin reseptörleri kullanarak fibronectin içeren yara matriksine göç ederler. Bu varsayım embriyonel gelişim sırasındaki çeşitli hücre göç olaylarında fibronectin ve reseptörlerinin önemini vurgulayan çalışmaları desteklemektedir.¹⁷

Gelişmekte olan testis dokusunda $\beta 1$ integrin ve fibronectin dağılımını gösterebilmek ereğiyle yaptığımız immünohistokimyasal çalışmada; genel olarak literatüre uygun bulgular elde ettik.

Bu çalışmada gelişimin çok erken evrelerinde dahi peritübüler bölgede fibronektin tutulumunun var olduğunu, ve bu tutulumun ileri evrelerde daha da belirginleştiğini izledik. Fibronektin tutulumunun en belirgin izlendiği alanların peritübüler alan, bazal membran ve myoid hücre katmanı olduğunu gördük. Ayrıca bugüne değin elde edilen bulgulara ek olarak, puberte ve erişkin dönemlerinde, fibronektin tutulumunun seminifer tüp epitel hücrelerinde de izlendiğini saptadık.

Literatürle uyumlu olarak, $\beta 1$ integrin tutulumunun, özellikle gelişimin ileri evrelerinde, peritübüler dokuda ve bazı spermatogenik seri hücrelerinde belirgin olduğunu izledik. Biz de Restucci ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumlu olarak ¹⁰⁵, erişkinde spermatogonyumlarda da kuvvetli $\beta 1$ integrin tutulumu gördük. Oysa Schaller ve arkadaşları, spermatogenik hücrelerden sadece spermatogonyumlarda $\beta 1$ integrin tutulumu izlemediklerini bildirmişlerdir.¹²⁰ Biz çalışmamızda, interstisyel alanda da $\beta 1$ integrin tutulumu izlememize karşın; Restucci ve ark.¹⁰⁵ bu bölgede tutulum görmediklerini bildirmişlerdir. Biz bu tutulum farklarının β zincirine eşlik eden α zincir farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, testiste fibronektinin bir bazal membran ve bağ doku bileşeni olarak seminifer tüplerin bütünlüğüne katkıda bulunduğu ve hücre-hücre etkileşiminden çok hücre-bazal membran ve bazal membran-interstisyel doku etkileşiminde işlevsel olduğu; $\beta 1$ integrinin ise daha çok hücre-hücre etkileşiminde ve dolayısıyla spermatogeneziste etkin olabileceği kanısına vardık.

Bugüne değin yapılan çalışmalarla testiste beta 1 integrin ve fibronektin varlığı belirlenmiştir. Bu moleküllerin ekspresyonunda görülen yaşlanmaya koşut değışiklikler ve spermatogenezisdeki çok önemli işlevleri nedeniyle daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.



VII. ÖZET

Hücreler arası etkileşime aracılık eden fibronectin, hücre dışı matriksin önemli bir bağlayıcı bileşenidir. Fibronectin, reseptörü olan $\beta 1$ integrinlerle etkileşerek hücre adhezyonu, hücre göçü ve çoğalması gibi yaşamsal olaylara katılırlar.

Bu çalışmada çeşitli gelişim dönemlerindeki testis dokularında fibronectin ve laminin reseptörü olan $\beta 1$ integrin dağılımı immünohistokimyasal yöntemlerle ışık mikroskobu düzeyinde incelendi.

Fibronectin tutulumunun en belirgin izlendiği alanların peritübüler alan, bazal membran ve myoid hücre katmanı olduğunu ve bu tutulumun ileri evrelerde daha da belirginleştiğini izledik. Ayrıca erişkin döneme değin seminifer epitelde hiç tutulum olmadığını, erişkinde de seminifer epitel hücre katmanlarında hücreler çevresinde ortadan zayıfa değişen fibronectin tutulumu olduğunu gördük.

$\beta 1$ integrin tutulumunun ise, özellikle gelişimin ileri evrelerinde, peritübüler dokuda ve tüp duvarındaki hücrelerden özellikle spermatogonyumlarda sitoplazmik ve zar düzeyinde, son derece yaygın ve kuvvetli olduğu belirlendi.

Bu bulguların ışığında, testiste fibronectinin hücre-hücre etkileşiminden çok hücre-bazal membran ve bazal membran-interstisyel doku etkileşiminde işlevsel olduğu; $\beta 1$ integrinin ise daha çok hücre-hücre etkileşiminde ve dolayısıyla spermatogeneziste etkin olabileceği kanısına vardık.

VIII. SUMMARY

Fibronectin takes place in cell-cell interaction and is an important connective component of extracellular matrix. Fibronectin interacts with its receptor, $\beta 1$ integrin, and takes place in cell adhesion, migration and proliferation.

In this study, we examined the distribution of fibronectin and $\beta 1$ integrin of testis tissues in different developmental stages with immunohistochemical methods.

The best fibronectin reactions occurred in peritubular area, basal membrane and myoid cell layer and these reactions became more apparent in later stages. Besides we observed that there was no reaction in seminiferous tubule epithelium till adult stage. In adult rat testis tissue, fibronectin immune staining was mild to weak in cell layers of seminiferous epithelium.

$\beta 1$ integrin immune staining was diffusely strong in peritubular tissue and spermatogonia from seminiferous epithelium. Reaction was restricted to cytoplasm and membranes of the germinal cells.

As a result, we can conclude that fibronectin in testis is more functional in cell-basal membrane and basal membrane-interstitial tissue interaction than cell-cell interaction; and $\beta 1$ integrin is essential in cell-cell interaction and spermatogenesis.

IX.KAYNAKLAR

1. AKIYAMA, S.K.: Integrins in cell adhesion and signaling, Hum. Cell. , 9(3),181-6. (1996)
2. AKIYAMA, S.K., OLDEN, K., YAMADA, K.M.: Fibronectin and integrins in invasion and metastasis, cancer metastasis rev. 14(3), 173-89. (1995)
3. AKIYAMA, S.K., YAMADA, K.M., YAMADA, S.S., LAFLAMME, S.E.: Transmembrane signal transduction by integrin cytoplasmic domains expressed in single-subunit chimeras, J. Biol. Chem. , 269(23), 15961-4. (1994)
4. ALBERTS, B., JOHNSON, A., LEWIS, J., RAFF, M.,ROBERT, K., WALTER, P.: Molecular Biology of The Cell, Fourth Ed., 1103-1134,1107,1113-1118 , Garland Science Taylor&Francis Group , Newyork , (2002)
5. ALPER, D., ERDEM, F.: Adhezyon molekülleri, T. Klin. Tıp Bilimleri , 17, 75-77. (1997)
6. AREY, L.B.: Developmental Anatomy A Textbook and Laboratory Manual of Embryology , Seventh Ed., 315-340 , W. B. Saunders Company , Philadelphia and London , (1965)
7. ARINCI, K., ELHAN, A.: Anatomi 1. Cilt , 3. Baskı , 329-337 , Güneş Kitabevi , Ankara (2001)
8. ARMSTRONG, P.B., ARMSTRONG, M.T.: Intercellular invasion and the organizational stability of tissues : a role for fibronectin, Biochemica & Biophysica Acta , 1470, 9-20. (2000)

9. ATABEKOĞLU, C.S., ENGİN, Y., ÜSTÜN, Y., AYTAÇ, R.: Üreme Fizyolojisi ve Adhezyon Molekülleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası , 55, 85-92. (2002)
10. BARON, M., NORMAN, D., WILLİS, A., CAMPBELL, I.D.: Structure of the Fibronectin Type I Module, Nature, 345, 642-646. (1990)
11. BEDİA, S., CUMHUR, M.: Fonksiyonel Anatomi Baş-Boyun ve İç Organlar, 1. Baskı , 322-328, Metu Press, Ankara (1999)
12. BERNDTSON W.E, THOMPSON T.L.: Changing relationships between testis size, sertoli cell number and spermatogenesis in Sprague-Dawley rats. Journal of andrology. 11(5): 429-435; 1990.
13. BOSMAN, F.T., STAMENKOVİC, I.: Functional structure and composition of the extracellular matrix, Journal of Pathology , 200, 423-428. (2003)
14. BROWN, E., DEJANA, E.: Cell to cell contact and extracellular matrix editorial oveeview: Cell-cel and cell-matrix interactions – running, jumping, standing still, Current Opinion in Cell Biology ,15, 505-508.(2003)
15. CENGİZ, N.: Alkolik Rat Testisleri Üzerinde Işık Ve Elektro Mikroskopik Araştırmalar, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji&Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Malatya (2000)
16. CHEN, M.S., ALMEIDA, E.A., HUOVILA, A.P., TAKAHASHI, Y., SHAW, L.M., MECURIO, A.M., WHITE, J.M.: Evidence that distinct states of the integrin $\alpha 6\beta 1$ interact with laminin and an ADAM , J. Cell Biol. , 144,549-561. (1999)

17. CLARK, R.A.F.: Fibronectin matrix deposition and fibronectin receptor expression in healing and normal skin, *Invest Dermatol.* , 6, 128-134.(1990)
18. COLOGNATO, H., YURCHENCO, P.D.: Form and Function: The Laminin Family of Heterotrimers, *Developmental Dynamics* , 218, 213-243. (2000)
19. COLOGNATO, H., WINKELMANN, D.A., YURCHENCO, P.D.: Laminin polymerization induces a reseptor-cytoskeleton network. *J Cell Biol* 145, 619-631. (1999)
20. CORBI, A.L., AGUILAR, J.G., SPRINGE, T.A.: Genomic structure of an integrin α subunit, the leukocyt p150,95 molecule, the journal of biological chemistry , 265, 2782-2788. (1990)
21. COSTANZO, L.S.: Saunder's Text & Review Series Physiology , 9 th ed. , 394-400 , W.B Saunders Company , Philadelphia (1998)
22. COTRAN, R.S., KUMAR, V., COLLINS, T.: Robbins pathologic basis of disease, sixth edition , 50-112. (1999)
23. DAMJANOV, I., LINDER, J.: Andersons pathology, tenth edition , 416-447. (1996)
24. DEANE, F., MOSHER, M.D.: Physiology of Fibronectin, *Ann. Rev. Med.* , 5, 561-75. (1984)
25. DEDHAR, S., HANNIGAN, G.: Integrin cytoplasmic interactions and bidirectional transmembrane signaling, *Curr. Opin. Cell Biol.* , 8, 657-669. (1996)
26. DUDEK, R.W.: High-Yield Embryology , 2nd Edition , Williams&Wilkins Company , Philadelphia , (2001)

27. ELKURT E.E.: Physiology , Fourth edition , 794- 801 , Little Brown and Company , Boston (1965)
28. ENGVALL, E., WEWER, U.M.: Domains of laminin. J Cell Biochem 61: 493-501. (1996)
29. ERBENGİ, T.: Histoloji II , 2. Baskı , 153-187 , Beta basım yayım dağıtım a.ş , Ankara , (1990)
30. ERDOĞAN, D., HATİBOĞLU, M. T., GÖRGÜN, M., ILGAZ, C.: Özel Histoloji , 1. Baskı , 156-172 , SBAD Yayınları , Ankara , (1996)
31. FINAZ, C., HAMMAMI-HAMZA, S.: Adhesion proteins epressed on human gamete surfaces and egg activation, Biology of the Cell , 92, 235-244. (2000)
32. FLIER, A., SONNENBER, G. A.: Function and interaction of integrins, Cell Tissue Res. , 305, 285-298. (2001)
33. FRANKE, W.W., GRUND, C., FINK, A., WEBER, K., JOCKUSH, B.M., ZENTGRAF, H., OSBORN, M.: Localization of alpha actinin in the microflament bundles associatedwith the junctionalspelizations between Sertoli cells and spermatids, Biol.cell , 31, 7-14. (1978)
34. GARCIA, A.J., BOETTIGER, D.: Integrin- fibronectin interactions at the cell-material interface: initial integrin binding and signaling, Biomaterials , 20, 2427-2433. (1999)
35. GARTNER, P. L., HIATT, J. L.: Color Text Book of Histology , Second ed. , 487-508 , W.B. Saunders Company , Philadelphia , (2001)

36. GEZEN, M.R, OZAN, İ.E.: İnsan fötüslerinde testislerin gelişmesi sırasında seminifer kordonların ışık mikroskobu düzeyinde histolojik olarak incelenmesi .F.Ü.Sağlık Bilimleri Dergisi.7(2): 12-20; 1993
37. GIEBEL, J., LÖSTER, K., RONE, G.M.: Localization of integrin $\beta 1$, $\alpha 1$, $\alpha 5$ and $\alpha 9$ subunits in the rat testis, international journal of andrology , 20, 3-9. (1997)
38. GLANDER, H.J., SHALLER, J., WEBER, W., ALEXANDER, H., HAAKE, K.W.: In Vitro Fertilization: Increased VLA (Very Late Antigen) Integrins and Fibronectin after Acrosome Reaction, archives of andrology , 36, 177-185. (1996)
39. GLANDER, H.J., SHALLER, J.: Beta 1- integrins of spermatozoa: A flow cytophotometric analysis, international journal of andrology , 16, 105-111. (1993)
40. GLANDER, H.J., HERRMAN, K., HAUSTEIN, U.F.: The equatorial fibronectin band on human spermatozoa: a diagnostic help for male fertility?. Androlog. ,19, 456-459. (1987)
41. GÖKMEN, F.G.: Sistematik Anatomi , Birinci Baskı, 549-559 , İzmir Güven Kitabevi , İzmir (2003)
42. GRESSNER, A.M., WALLRAFF, P.: Laser nephelometric quantitaion of fibronectin in human cerebrospinal fluid and seminal plasma, Clin. Chim. Acta , 113, 207-212. (1981)

43. GROVE, B.D., PFEIFFER, D.C., ALLEN, S., VOGL, A.W.:
Immunofluorescence localization of vinculin in ectoplasmic (junctional)
specializations of rat Sertoli cell, Am. J. Anat.: 188, 44-56. (1990)
44. GROVE, B.D., VOGL, A.W.: Sertoli cell ectoplasmic specializations: a type
of ectin-associated adhesion junction?, J. Cell Sci. , 109, 1229-1239. (1996)
45. GUYTON, A.C., HALL, J.E.: Tıbbi Fizyoloji (Türkçe Çeviri) , 10.
Baskı , 916-927 , Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. , İstanbul (2001)
46. GÜLKESEN, K.H., ERDOĞRU, T., SARGİN, C.F., KARPUZOĞLU, G.:
Expression of extracellular matrix proteins and vimentin in testes of
azoospermic man: an immunohistochemical and morphometric study, Asian
J Androl. 4, 55-60. (2002)
47. HANNİGAN, G.E., LEUNG-HAGESTEIJN, C., FITZ, G.L., COPPOLINO,
M., RADEVA, G., FILMUS, J., BELL, J., DEDHAR, S.: Regulation of cell
adhesion and anchorage-dependent growth by a new B1 integrin-linked
protein kinase, Nature , 379, 91-96. (1996)
48. HANSSON, H.A., BILLING, H., ISGAARD, J.: Insulin like growth factor I
in the developing and mature rat testes: immunohistochemical aspects, Biol.
Reprod. , 40, 1321-1328. (1989)
49. HASSA, O., AŞTI, R.N.: Embriyoloji , 3. Baskı , 7-13 , Yorum Basın
Yayın Sanayi LTD. ŞTİ , Ankara (1997)
50. HATİBOĞLU, M. T.: Anatomi ve Fizyoloji , 12. Baskı , 178-184 ,
Hatiboğlu Yayınevi , Ankara , (2001)

51. HENCEL, R., SCHALLER, J., GLANDER, H.J., SCHILL, W.B.: Low expression of adhesion molecules and matrix proteins in patients showing poor penetration in zona-free hamster oocytes. , Mol. Hum. Reprod. , 2, 335-339. (1996)
52. HOLLINSHEAD, W.H., CORNELIUS, R.: Textbook of Anatomy , Fourth edition , 124-127 , Harper& Row Publishers , Philadelphia (1985)
53. HU APLIN, J.D.: Adhesion molecules implantation, Rev. Reprod. , 2, 84-97. (1997)
54. HUGHES, P.E., PFAFF, M.: Integrin affinity modulation, Cell Biology , 8, 359-364. (1998)
55. HUMPHRIES, M.J.: Integrin structure, Biochemical Society Transactions , 28, 311-339. (2000)
56. HYNES, R.O.: Integrins: A Family of Cell Surface Receptors, Cell , 48, 549-554. (1987)
57. HYNES, R O.: Integrins: Versatility, modulation and signaling in cell adhesion. Cell. 69, 11-25 (1992)
58. HYNES, R.O.: Cell Adhesion: old and new questions, TCB, TIBS, TIG. , 33-37.(1999)
59. HYNES, R.O., YAMADA, K.M.: Fibronectins: Multifunctional Modular Glycoproteins, The Journal of Cell Biology , 95, 369-377.(1982)

60. ICZKOWSKI, K.A., SUN, E., L. GONDOS, B.: Morhometric study of the prepubretal rabbit testis: germ cell number and seminiferous tubule dimensions, *The American Journal of Anatomy*, 190, 266-272. (1991)
61. ILIC, D., DAMSKY, C., YAMAMOTO, T.: Focal adhesion kinase : at the cross-roads of signal transduction, *J. Cell Sci.* , 110, 401-407. (1997)
62. JUNGUERIRA, L. C., CARNIERO, J., KELLEY, R. O.: *Temel Histoloji (Türkçe Çeviri)* , 8. Baskı , Barış Kitabevi , İstanbul , (1998)
63. KAHN, F. : *The Human Body* , 267-268 , Random House , Newyork ()
64. KAHSAL, T.Z., ENDERS, G.C., GUNWAR, S., BRUNMARKS, C., WIESLANDER, J., KALLURI, R., ZHOU, J., NOELKEN, M.E., HUDSON, B.G.: Seminiferous tubule basement membrane, *The Journal of Biological Chemistry* , 272, 17023-17032. (1997)
65. KARAÖZ, E.: *Özel Histoloji* , 195-216 , SDÜ Yayın Evi , Isparta , 2002
66. KATZ, B.Z., YAMADA, K.M.: Integrins in morphogenesis and signaling, *Biochimie.*, 79, 467-479. (1997)
67. KAYALI, H., ŞATIROĞLU G., TAŞYÜREKLİ M.: *İnsan Embriyolojisi* , 7. Baskı , Alfa Basın Yayın Dağıtım , İstanbul , (1992)
68. KLENTZERIS L.D., BULMER J.N., TREJDOSIEWICZ, L.K., MORRISON, L., COOKE, I.D.: Beta 1 integrin cell adhesion molecules in the endometrium of fertile and infertile woman, *Hum. Reprod.* , 8, 1223-1230. (1993)
69. KORETZ, K., SCHLAG, P., BOUMSELL, L., MOLLER, P.: Expression of VLA-2, VLA-6 and VLA- β 1 chains in normal mucosa and adenomas of the

- colon, and in colon carcinomas and their liver metastases, American Journal of Pathology , 138, 741-750. (1991)
70. KOTELIANSKY, V.E., GLUKHOVA, M.A., BEJANIAN, M.V., SMIRNOV, V.N., FILIMONOV, V.V., ZALITE, O.M., VENYAMINOV, S.Y.: A study of the structure of fibronectin, *biochem. Soc. Trans.*, 119, 619-624. (1991)
71. LESSEY, B.A., DAMJANOVICH, L., COUTIFARIS, C., CASTELBAUM, A.J., ALBELDA, S.M., BUCK, C.A.: Integrin adhesion molecules in human endometrium: correlation with the normal and abnormal menstrual cycle, *J. Clin. Invest.* 90, 188-195. (1992)
72. LESSEY, B.A., CASTELBAUM, A.J., BUCK, C.A., LEI, Y., YOWEL, J.W., SUN, J.: Further characterization of endometrial integrins during menstrual cycle and in pregnancy, *Fertil Steril* , 62, 497-506. (1994)
73. LISHKO, V.K., YAKUBENKO, V.P., UGAROVA T.P.: The interplay between integrins $\alpha_m\beta_2$ and $\alpha_5\beta_1$ during cell migration to fibronectin, *experimental cell research* , 283, 116-126. (2002)
74. LIOTTA L.A.: Tumor invasion and metastases-Role of extracellular matrix: Rhoads memorial award lecture. *Cancer Res*; 46: 1-7. (1986)
75. LONGHURD, C.M., JENNINGS, I.K.: Integrin-mediated signal transduction, *Cell. Mol. Life. Sci.* , 54, 514-526. (1998)
76. MAATTA, M.: Role of basement membranes and their break-down in human carcinomas, A study by *in situ* hybridization and immunohistochemistry of the expression of laminin chains, matrix

- metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) ,Academic Dissertation to be presented with the assent of the Faculty of Medicine, University of Oulu, for public discussion in the Auditorium of the Department of Pharmacology, on November 24th, (2000)
77. MAGNANTI, M., GISMONDI, A., GANDINI O., ROSSI F.M., MICHETTI P.M., SANTTIEMMA, V., MORRONE, S.: Integrin Pattern and Effect on Contraction in Cultured Testicular Peritubular Myoid Cells, *American Journal of Reproductive Immunology* , 45, 21-27. (2001)
78. MAGNUSSON, M.K., MOSHER, D.F.: Fibronectin: Structure, assembly and cardiovascular implications, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* , 18, 1363-1370. (1998)
79. MAIN, A.L., HARVE, T.S., BARON, J.B., CAMPBELL, I.D.: The Three-Dimensional Structure of the Tenth Type III Module of Fibronectin: An Insight into RGD-Mediated Interactions, *Cell* , 71,671-678. (1992)
80. MASKAR, Ü.: Embriyoloji, 6. Baskı , AR Yayın Dağıtım , İstanbul , (1982)
81. MATHER, J.P., WOLPE, S.D., GUNSALUS, G.L., BARDIN, C.W., PHILIPS, D.M.: Effect of purified and cell-produced extracellular matrix components on Sertoli cells functions, *Annals of the New York Academy of Sciences* , 438, 572-575, (1984)
82. MC EVER, R.P., MOORE, K.L.: CURRINGS, R.D.: Leukocyte trafficking mediated by selectin-carbohydrate interactions, *J. Biol. Chem.* ,270, 11025-8. (1995)

83. MIRANDA, P.V., TEZON, J.C.: Characterization of fibronectin as a marker for human epididymal sperm maturation, *Mol. Reprod. Dev.* , 33, 443,450. (1992)
84. MOORE, K.L., PERSAUD, M.: İnsan Embriyolojisi Klinik Yönleri ile , 6. Baskıdan Çeviri , Nobel Tıp Kitabevleri , (2002)
85. MOORE, K.L.: Clinically Oriented Anatomy , Third edition , 143-151 , Williams&Wilkins , Baltimore (1992)
86. MORALES, E., HORN, R., PASTOR, L.M., SANTAMARÍA, L., PALLARES, J., ZUASTÍ, A., FERRER, C., CANTERAS, M.: Involution of seminiferous tubules in aged hamsters: an ultrastructural, immunohistochemical and quantitative morphological study, *Histol Histopathol.* , 19, 445-55. (2004)
87. MULANEY, B.P., SKINNER, M.K.: Transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor gene expression and during pubertal development of the seminiferous tubule, *Mol. Endoc.* , 6, 2103-2113. (1992)
88. MULHOLLAND, D.J., DEDHAR, S., VOGL, A.W.: Rat Seminiferous Epithelium Contains a Unique (Ectoplasmic Specialization) with Signaling Properties Both of Cell/Cell and Cell/Matrix Junctions, *Biology of Reproduction* , 64, 396-407. (2001)
89. NOYAN. A.: Fizyoloji Ders Kitabı , 8. Baskı , 1106-1115 , Meteksan Matbaacılık ve Teknik Ticaret A. Ş. , Ankara , (1993)
90. O'RAHILLY, R., MÜLLER, F.: Human Embryology & Teratology , A John Wiley&Sons Publication , New York , (1992)

91. PAKER, Ş.: Histoloji , Uludağ Üniversitesi Basım Evi , Bursa , (1990)
92. PALOMBÌ, F., SALANOVA, M., TARON, G., GARINI, D., STEFANINI, M.: Distribution of β 1-integrin sub unit in rat seminiferous epithelium, Biol. Reprod. , 47, 1173-1182. (1992)
93. PATRIARCA, C., RONCALLÌ, M., GAMBACORTA, M., COMINOTTI, M., COGGI, G., VIALE, G.: Patterns of Integrin Common Chain β 1 and Collagen IV Immuno Reactivity in Hepatocellular Carcinoma. Correlations with Tumour Growth Rate, Grade and Size, Journal of Pathology , 171, 5-11. (1993)
94. PATTEN, B.M.: Human Embryology , Second Edition , The McGraw-Hill Book Company , New York , (1953)
95. PAULSEN, D.F.: Histology & Cell Biology Examination & Board Review , fourth edition , 279-289 , McGraw-Hill companies , Atlanta (2000)
96. PETORAK, İ.: Medikal Embriyoloji , 1. Baskı , Beta Basım Yayım , İstanbul , (1984)
97. PFEIFFER, D., DEDHAR, S., BYERS, S.W., VOGL, A.W.: Evidence that an integrin may be present at specialized sites (ectoplasmic specializations) of intercellular adhesion in the seminiferous epithelium, J. Cell Biol. , 115, 482. (1991)
98. PIGNATELLÌ, M., HANBY, A.M., STAMP, G.H.: Low expression pf β 1, α 2 and α 3 sub units of VLA integrins in malignant mammary tumours, Journal of Pathology , 165, 25-32. (1991)

99. POTTS, J.R., CAMPBELL I.D. : Structure and Function of Fibronectin Modules. *Matrix Bio.* 15: 313-320. (1996)
100. POTTS, J.R., CAMPBELL, I.D.: Fibronectin Structure and Assembly, *Curr. Cell Bio.* 6, 648-655. (1994)
101. PREVITALI, S.C., FELTRI, M.L., ARCHELOS, J.J., QUATTININ, A., WRABETZ, L., HARTUNG, H.P.: Role of integrins in the peripheral nervous system, *Progress in Neurobiology* , 64, 34-49. (2001)
102. PRICE, T.M., RUDEE, M.L., PIERSCHBACHET, M., ROUSLAHTI, E.: Structure of fibronectin and its fragments in electron microscopy, *Eur. J. Biochem.* , 129, 359-363. (1982)
103. RADHAKRISHNANA, B., SUAREZ-QUIJANC, A.: Characterization of epidermal growth factor receptor in testes, epididymis and vas deferens of non human primates, *J. Reprod. Fertil.* , 96, 13-23. (1992)
104. RAHILLY, M.A., FLEMING S.: Integrins and tumour progression , *Journal of Pathology*, 171, 1-2. (1993)
105. RESTUCCI, B., MAIOLINA, P., PAPPARELLA, S., VICO, G.D.: expression of $\beta 1$ integrin in relation to histological features in normal and neoplastic canine testicles, *J. Comp. Path.* 123, 164-170. (2000)
106. RICHARDSON, L.L., KLEINMAN, H.K., DYM, M.: The effects of aging on basement membrane in the testis, *J Androl.* 16, 118-26. (1995)
107. ROSS, M. H., KAYE, G. I., PAWLINA, W.: *Histology , A Text and Atlas* , Fourt ed. , 683-710 , Williams & Wilkins , A Wolters Kluwer Company , Philadelphia , (2003)

108. ROTHENBURGER, A., GAY, R.: Renkli Embriyoloji Atlası , Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti , 334-342 , İstanbul , (2000)
109. RONE, G.M., PRETZER, D., DE SOUZA, P., BOLLMAN, U., MERKER, H.J.: Ultrasturucture of adult juvenile marmoset (*callitrix jacchus*) Sertoli cells in vivo and in vitro, Journal of Andrology , 13, 560-570. (1992)
110. RUOSLAHTI, E.: Cell adhesion and tumor metastasis, Princess Takamatsu symp 24:99-105. (1994)
111. RUOSLAHTI, E.: Fibronectin and its receptors, Ann Rev Biochem. , 57, 375-413. (1988)
112. RUOSLAHTI, E.: Integrins, J. Clin. Invest. , 87, 1-5. (1991)
113. RUSSELL, L.: Observations on rat Sertoli ectoplasmic (junctional) specializations in their association with germ cells of the rat testes, Tissue Cell , 9, 475-498. (1977)
114. SADLER, T.W.: Langman's Medikal Embriyoloji (Türkçe Çeviri) , 7. Baskı , 272-297 , Palme Yayıncılık , Ankara, (1996)
115. SAKARYA, S.: İnfeksiyonlara Karşı Konağın Savunmasında Lökosit Adezyon Moleküllerinin Rolü, Klinik Dergisi , 11, 75-81. (1998)
116. SALANOVA, M., RICCI, G., BOITANI, C., STEFANINI, M., DE GROSSI, S., PALOMBI, F.: Junctional contacts between Sertoli cells in normal and spermatogenic rat seminiferous epithelium contain $\alpha 6\beta 1$ integrin in their formation in controlled by follicle-stimulating hormone, Biol. Reprod. , 58, 371-378. (1998)

117. SANTAMARÍA, L., MARTÍN, R., CODESAL, J., RAMÍREZ, R., PANIAGUA, R.: Immunohistochemical quantitative study of the peritubular lamina propria after induction of testicular atrophy induced by epinephrine, *Int J Androl.* ,18, 295-306. (1995)
118. SANTORO, G.S., ROMEO, C., IMPELLIZZERRERI, P., GENTILE, C., ANASTASI, G., SANTORO, A.: Ultrastuructural and immunohistochemical study of basal lamina of testis in adolescent varicocele, *Fertility and Sterility* , 73, 699-705. (2000)
119. SCHALLER, M.D., PARSON, J.T.: Focal adhesion kinase and associated proteins, *Curr. Opin. Cell Biol.* , 6, 705-710. (1994)
120. SHALLER, J., GLANDER, H.J., DETHLOFF, J.: Evidence of $\beta 1$ integrins and fibronectin on spermatogenic cells in human testis, *Human Reproduction* , 8, 1873-1878. (1993)
121. SHAPIRO, L., FANNON A.M., KWONG, P.D., THOMPSON, A., LEHMANN, M.S.: Structural basis of cell-cell adhesion by cadherins, *Nature*, 374,327-37. (1995)
122. SHIOZAKI, H., OKA, H., INOUE, M., TAMURA, S., MONDEN, M.: E-cadherin mediated adhesion system in cancer cell, *Cancer*, 77, 1605-13. (1996)
123. SINNATAMBY, C.S.: Last's Anatomy Regional and Applied , Tenth edition , 291-293 , Churchill Livingstone , Edinburgh (1999)
124. SKINNER, M.K.: Cell-Cell Interactions in the Testis, *Endocrine Reviews* , 12, 45-77.(1991)

125. SNELL, R.S.: Uygulamalı Anatomi , Türkçe 1. Baskı , 135-142 , Türkiye Klinikleri Yayınevi , Ankara (1993)
126. STURM, R A., SATYAMOORTHY, K., MEIER, F., GARDINER B.B., SMIT, D. J. VAIDYA, B.,HERLYN, M.: Osteonectin/SPARC Induction by Ectopic $\beta 3$ Integrin in Human Radial Growth Phase Primary Melanoma Cells, Cancer Research 62, 226–232. (2002)
127. SUAREZ-QUIAN, C.A., HADLEY, M.A., DYM, M.: Effect of substrate on shape of Sertoli cells in vitro, Annals of the New York Academy of Sciences , 438, 417-434. (1985)
128. TAKEICHI, M.: Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator, science, 251, 1451-5. (1991)
129. TANYOLAÇ, A.: Özel Histoloji , 3. Baskı , 132-141 , YORUM Basın Yayın Sanayi , Ankara , (1999)
130. TEKELİOĞLU, M.: Özel Histoloji İnce Yapı ve Gelişme , 1. Baskı , 231-253 , ANTİP A.Ş. Yayınları , Ankara , (2002)
131. TİMMER, A., WOLTER, O.S., SCHRAFFORDT, K.H., SLEIJFER, D.T., SZABO, B.G., TIMENS, W.: The tumor microenvironment: possible role of integrins and extracellular matrix in tumorbiological behavior of intratubular germ cell neoplasia and testicular seminoma, Am. J. Pathol. , 144, 1035-1044. (1994)
132. TİMPL, R., ROHDE, H., ROBEY, P.G., RENNARD, S.I., FOİDART, J.M. MARTİN, G.R.: Laminin – a glycoprotein from basement membranes. J Biol Chem. , 254, 9933-9937. (1979)

133. TORRES, A.R., MOSHER, D., JOHANSSON, T.B.: Fibronectin matrix assembly: localizations of $\beta 1$ integrin and effects of laminin on formation of 70-kDa fragment linear arrays or fibronectin fibrils, *SRP Biology* , 103-107.
134. TRAINER, T.D.: Histology of the normal testis, *The American Journal of Surgical Pathology*. 11(10): 797-809; 1987
135. TRUBNER, M., GLANDER, H.J., SHALLER, J.: Localization of adhesion molecules on human spermatozoa by fluorescence microscopy, *Andrologia* ,29, 253-260. (1997)
136. TRYGGVASON, K.: The laminin family. *Curr Opin Cell Biol.* , 5, 877-882. (1993)
137. TUTTLE, W. W. , SCHOTTELIUS, B. A.: *Textbook of Physiology* , Sixteenth Edition , 490-494 , The C.V. Mosby Company , Saint Louis (1979)
138. VIRTANEN, I., LOHI, J., TANI, T., KORHONEN, M., BURGESSON, R.E., LEHTO, V., LEIVO, I.: Distinct laminin composition of basement membranes in human seminiferous tubules during development and degeneration, *Am. J. Pathol.* , 150, 1421-1431.(1997)
139. VOGL, A.: Distribution and function of organized concentrations of actin filaments in mammals spermatogenic cells and Sertoli cells, *Int. Rev. Cytol.* , 119, 1-56.(1989)
140. VOGL, A., PFEIFFER, D., REDENBACH, D.: Ectoplasmic (junctional) specializations in mammalian Sertoli cells: influence on spermatogenic cells, *Ann. N. Y. Acad.Sci.* , 637, 175-202. (1991)

141. WILLIAMS, R.H.: Textbook of Endocrinology , W.B. Saunders Company , Philadelphia , London , (1968)
142. XIONG, J.P., STEHLE, T., ZHANG, R., JOACHIMIAK, A., FRECH, M., GOODMAN, S.L., AMAOUT, M.A.: Crystal structure of extracellular segment of integrin $\alpha v\beta 3$ in complex with an Arg-Gly-Asp ligand, Science , 1126, 1-10. (2002)
143. YAMADA, K.M.: Cell surface interactions with extracellular materials, Ann. Rev. Bio. Chem. , 52, 761-789.(1983)
144. YEĞEN, B.Ç. , ERGENE, E., ALİCAN, İ. , ÖZKUTLU, U.: Sağlık Meslek Yüksek Okulları İçin İnsan Fizyolojisi , 105-106 , Marmara Üniversitesi Yayınları , İstanbul (1991)
145. YOSHIMURA, Y., SHIOKAWA, S., NAGAMATSU, S., SAWA, H., HANASHI, H., ODA, T.: Effect of beta 1 integrins in the process of implantation, Horm. Res. , 44, 36-41. (1995)
146. ZUTTER, M.M., KRIGMAN, H.R., SANTORO, S.A.: Altered integrin expression in adenocarcinoma of the breast, American Journal of Pathology ,137, 863-870. (1990)

X.ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Ankara’da doğdum. İlk, orta lise öğrenimimi Ankara’da tamamladım. Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü’nü 2001 yılında bitirdim. 2002 yılında Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji programında yüksek lisansa başladım. 2004 yılında Gazi Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Öğretmenliği Tezsiz Yüksek Lisans programını tamamladım.

Bio. Emel AKDENİZ