
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Seydi Ahmet ŞENGÜL

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

Editör

Dr. Öğr. Üyesi Seydi Ahmet ŞENGÜL

yaz
yayınları

2024

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Seydi Ahmet ŞENGÜL

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5547-25-5

Aralık 2024 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Bitki Ekstrelerinden Yeşil Sentez Yoluyla Sentezlenen Gümüş Nanopartiküllerin Erkek Fertilitesindeki Önemi: Histopatolojik Değerlendirme	1
---	----------

Gülsüm PEKTANÇ ŞENGÜL, Seydi Ahmet ŞENGÜL

Önemli Kan Grubu Sistemleri Ve Rh Null (Altın Kan) Kan Grubunun Genel Özellikleri	19
--	-----------

Şükran YEDİEL ARAS, Ebru KARADAĞ SAR

Endokrin Bozucular Ve Hastalıklarla İlişkisi	44
---	-----------

Şükran YEDİEL ARAS

Testisin Histolojik Yapısı	63
---	-----------

Yüksek Lisans Öğrencisi Gizem KUYUMCU

Prof. Dr. Mehmet Faruk AYDIN

Kanserde Eksozomlar	1
----------------------------------	----------

Tuğçe ALADAĞ

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

**BİTKİ EKSTRELERİNDEN YEŞİL SENTEZ YOLUYLA
SENTEZLENEN GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLLERİN
ERKEK FERTİLİTESİNDEKİ ÖNEMİ:
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Gölsüm PEKTANÇ ŐENGÜL¹

Seydi Ahmet ŐENGÜL²

1. GİRİŞ

Nanopartiköl (NP), parçacık boyutu, morfolojisi ve dağılımı gibi tam anlamıyla yeni ve geliştirilmiş özelliklere sahip olup, modern malzeme bilimi için umut vadeden nanoteknoloji alanında yer almaktadır (Kaviya ve ark., 2011). Malzeme ve yapıların boyutları genellikle 1 ile 100 nanometre (nm) arasında değişkenliği olan (Virender ve ark., 2009) ve yüksek özgül yüzey aktivitesi, yüzey enerjisi, yüzey alanı ve katalitik performansı bulunan parçacıklardır (Beyene ve ark., 2017).

Sanayileőme ve kentleőmenin hızla artmasıyla birlikte sağlık açısından oldukça tehlikeli ve istenmeyen gaz ve kimyasal maddeler açığa çıkmaktadır (Harekrishna ve ark., 2009). Bu nedenle çevre dostu olarak yeşil sentez ve farklı biyolojik yaklaőımların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Anstas ve Warner, 1998; Sastry ve ark., 2003). Açığa çıkan tehlikeli atıkları

azaltmak adına yeşil kimya olarak adlandırılan 12 temel ilke bulunmaktadır. Bu temel ilkeler kimyasal ve sentetik yollarla dışında toksik olmayan evre dostu çözücülerin kullanılmasına dayanmaktadır (Anstas ve Warner, 1998).

Ag, Cu, Fe, Zn, Se ve Au gibi metal NP'ler, elektriksel, optik, manyetik gibi özelliklerinden dolayı birçok araştırmacı tarafından ilgi çekici bulunmuştur (Sabouri ve ark., 2020). Günümüzde en popüler malzemelerden biri olan gümüş nanopartiküllerin (AgNP'ler) son zamanlarda ilaç, gıda endüstrisi, tekstil, kozmetik, boya endüstrisi, inşaat malzemeleri ve elektronik gibi alanlarda yaygın olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2015). Biyolojik, kimyasal ve fiziksel olmak üzere farklı yöntemlerle sentezlenen AgNP'ler bulunmaktadır (Burduşel ve ark., 2018). Düşük enerji tüketimi, düşük maliyeti (Rauwel ve ark., 2015) ve ılımlı reaksiyon koşullarından dolayı (Chung ve ark., 2016) AgNP'lerin yeşil sentezinin sürdürülebilir ve evre dostu olduğu da bildirilmiştir (Remya ve ark., 2017).

Bitkilere kolay ulaşılması, yaygın olması, işlenmesinin güvenli olması ve birçok metabolit ihtiva etmesinden dolayı çeşitli bitkiler ve zleri kullanılarak AgNP'leri elde edilmiştir (Kacar ve ark., 2019). Örneğin; Aloe vera bitki özü, limon otu yaprağı (*Melissa officinalis*) z, ıngıraklı alı (*Sesbania drummondii*), neem (*Azadirachta indica*), yeşil ay (*Camellia sinensis*) vb. gibi (Vijayaraghavan ve ark., 2012). NP'ler geniş yüzey alanları, hücre zarları, kan-beyin bariyeri, bağırsak ve plasenta bariyerleri gibi bariyerleri rahatça geçebilme özelliklerinden dolayı vücutta yer alan organik ve inorganik maddelerle etkileşime girebilmektedirler (Swain ve ark., 2016). AgNP'lerin antikanser ve antimikrobiyal (Choudhary ve ark., 2022) zelliklerinin yanı sıra antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı farklı hastalıkların

tedavisinde kullanıldığı ifade edilmiştir (Bidian ve ark., 2021). Ayrıca, diyabet hastalarında insülin seviyelerini arttırmadaki biyolojik etkileri de ortaya konulmuştur (Torabian ve ark., 2021). Diğer yandan, AgNP'lerin atık su arıtmalarında, gıda ambalajlarında ve UV engelleyici tekstillerin hazırlanmasında da yer aldığı bildirilmiştir (Calderón-Jiménez ve ark., 2017).

2. AgNP'LERİN BİTKİ EKSTRESİ KULLANILARAK SENTEZLENMESİ

Yeşil sentezde AgNP'lerin üretimi, bitki özünün indirgeyici olarak kullanılmasıyla gerçekleştirilmektedir. Bitkiler terpenoidler, alkaloidler, polisakkaritler, amino asitler, proteinler, flavonlar, vitaminler gibi birçok indirgeyici maddeyi oldukça fazla bulundurmaktadırlar (Pilaquinga ve ark., 2020). Bu nedenle bitki ve bitki özlerinin kullanılmasıyla elde edilen AgNP'ler oldukça yenilikçi bir biyoteknoloji haline gelmiştir. Literatürde yapılan birçok çalışmada farklı bitkiler kullanılarak yeşil sentez oluşturulmuştur (Kumar ve ark., 2014; Kumar ve ark., 2017; Alsammarraie ve ark., 2018; Saratale ve ark., 2018).

2.1. Ag-NP'lerin Tanımlanması ve Karakterizasyonunda Kullanılan Temel Teknikler

Çeşitli analitik teknikler kullanılarak Ag-NP'lerin boyutu, bileşimi, morfolojisi, doğası, şekli, dağılımı ve kararlılığı araştırılmış, oluşumları doğrulanmış ve değerlendirilmiştir.

2.1.1. UV-VIS Spektrofotometresi Analizi

Oluşturulan AgNP'lerin tanımlanmasında kullanılan oldukça değerli ve tutarlı bir yöntemdir. Elde edilen sentezi ve kararlılığı göstermek için kullanılan en basit yol olarak kabul edilmektedir. Küçük ve küresel AgNP'ler dar tepe noktalarıyla yaklaşık 400 nm'de, daha büyük boyuttakiler ise uzun dalga boyunda geniş tepe noktalarıyla tespit edilmektedirler. UV-VIS

spektroskopisi oldukça hızlı, basit, hassas, seçici ve zamandan tasarruf sağlamaktadır (Paramelle ve ark., 2014). Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde AgNP'lerin tanımlanmasında 200-800 nm arası spektrum alındığı ve genellikle çalışmalarda 400-450 dalga boylarında ölçüm alındığı görülmektedir (Azizi ve ark., 2017; Magdy ve ark., 2022).

2.1.2. X-Işını Kırınım Yöntemi (XRD)

Oluşan kristalin boyutu, kafes bozulması ve şeklinin uzun menzilli düzene göre değerlendirilmesi için sıklıkla kullanılan bir teknik olan XRD, ayrıca malzeme yapısının atomik düzeyde belirlenmesi için de kullanılmaktadır (Sapsford ve ark., 2011; Lin ve ark., 2014). XRD desenine bakıldığında AgNP'lerin sırasıyla 111, 200, 220 ve 311 düzlemlerine karşılık gelen 38° , 44° , 64° ve 77° 2θ açılarında yoğun pikler gösterdiği ifade edilmiştir. Literatürde yer alan birçok çalışmada oluşturulmuş nanopartiküllerin kristal doğası XRD tekniği ile ortaya konulmuştur (Shankar ve ark., 2004; Shameli ve ark., 2012; Azizi ve ark., 2017).

2.1.3. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR)

FT-IR analizi AgNP'lerin indirgemesinde rol oynayan ve moleküler yapısı (Smith, 2011) hakkında bilgi veren fonksiyonel grupların (amid ($-\text{CO}-\text{NH}_2$), karbonil ($-\text{CO}$) ve hidroksil ($-\text{OH}$)) varlığını ortaya koyan bir yöntemdir (Hamouda ve ark., 2019). Ayrıca, orta kızılötesi bölge ($4000-400 \text{ cm}^{-1}$) içerisinde yer alan dalga boylarında elektromanyetik radyasyonun emilimini ölçmek amacıyla oluşturulmuş bir yaklaşımdır (Smith, 2011). Birçok çalışmada AgNP oluşumları FT-IR spektroskopisi ile ortaya konulmuştur (Sougata ve ark., 2012; Magdy ve ark., 2022).

2.1.4. Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM)

Atomik çözünürlükte nanomalzemelerin yapısal (nanometre ölçeğinde kompozisyonu, kristalografik bilgileri) ve morfolojik (agregasyon, dispersiyon dereceleri) özelliklerinin ortaya koyulduğu cihazdır (Ratan ve ark., 2013). Çok pahalı bir teknik olduğundan dolayı deneyimli personel gerektirmektedir (Almatroudi, 2020). Birçok çalışmada AgNP'ler TEM görüntüleme yapılarak gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2015; Abd Elhaleem ve ark., 2021).

2.1.5. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

AgNP'lerin yüksek enerjili elektron demetiyle tarandıktan sonra yüksek çözünürlükte görüntüler elde etme tekniğine dayanmaktadır. SEM aracılığıyla nanomalzemelerin şekli, agregasyonu, topografyası, boyutu, yüzey morfolojisi ve boyut dağılımı kolayca tespit edilebilmektedir (Bootz ve ark., 2004). Literatürde yer alan çalışmalarda AgNP'lerin TEM görüntüleri sergilenmiştir (Kumar ve ark., 2014; Ajayi ve Afolayan, 2017).

2.1.6. Dinamik Işık Saçılımı (DLS)

Lazere benzer şekilde tek renkli ışık kaynağı kullanılarak süspansiyon ya da çözeltideki parçacık boyut dağılımının ortaya koyulduğu tekniktir (Brar ve Verma, 2011). Cihazın düşük maliyetli oluşu, seyreltilmiş numunelerin çeşitli konsantrasyonlarda numune analizi, yüksek moleküler ağırlıklı türlerin küçük miktarlarda algılanması ve kısa zamanda sonuç vermesiyle bilinen bir cihazdır (Almatroudi, 2020). DLS cihazı ile AgNP'lerin parçacık boyut dağılımının gösterildiği birçok çalışma bulunmaktadır (Mariam ve ark., 2011; Saratale ve ark., 2018).

2.1.7. Zeta Potansiyeli

Çözeltide bulunan yüklü türlerin anında tespitine dayanmaktadır (Xu, 2008). Parçacık kararlılığı genellikle ± 30 mV'da belirtilmektedir. >30 mV sabit bir durumu belirtirken, potansiyel değer <30 mV'den düşük ise kararsızlığı, flokülasyonu, pıhtılaşmayı ve kümeleşmeyi göstermektedir (Singh ve ark., 2014).

AgNP'lerin varlığını ortaya koymak için X-Işını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS), kütle spektrometrisi (MS), floresan korelasyon spektroskopisi (FCS), küçük açılı X-ışını saçılması (SAXS), yakın alan taramalı optik mikroskobu (NSOM), Raman saçılması (RS), atomik kuvvet mikroskobu (AFM), dairesel dikroizm (CD), floresan spektroskopisi (FS), nükleer manyetik rezonans (NMR) ve taramalı tünelleme mikroskobu (STM) teknikleri de kullanılmaktadır (Magdy ve ark., 2024).

3. AgNP'LERİN ERKEK ÜREME SİSTEMİNE ETKİSİ

Sperm hücrelerinin olgunlaşması ve farklılaşması sürecine spermatogenez denir (Mohamed Amraje ve ark., 2018). Hızla bölünme yeteneğine sahip spermatogonia hücreleri fiziksel ve kimyasal faktörlere karşı oldukça duyarlıdır (Malmir ve ark., 2021). Erkek infertilitesinin patofizyolojisinde yer alan önemli faktörler arasında inflamasyon, oksidatif stres ve apoptoz bulunmaktadır. Erkek germ hücresinde küçük bir hasar sonucunda oluşan apoptoz kontrolsüz bir şekilde aşırı aktive edildiği zaman, sperm kalitesinde değişikliklere neden olarak infertiliteye yol açmaktadır (Ojo ve ark., 2023). Son zamanlarda yeşil sentez olarak oluşturulan AgNP'leri büyük bir potansiyel

göstermiş ve bu alanda yoğun bir araştırma konusu haline gelmiştir (Remya ve ark., 2017). Literatüre bakıldığında birçok çalışmada AgNP'lerin farklı hayvan türleri üzerinde testis, sperm ve epididimis fonksiyon parametreleri üzerinde göstermiş oldukları etkileri ortaya koyulmuştur (Pothuraju ve Kaul, 2013; Walters ve ark., 2013).

Günümüzde AgNP'ler gibi nanomalzemelere olan ilgi ve kullanım oldukça artış göstermektedir. Bu nedenle oluşturulan nanomalzemelerin güvenilirliğinin ortaya koyulması ve olası toksik etkilerinin belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde yer alan birçok çalışma ile AgNP'lerin olası zararlı etkileri de ortaya koyulmuştur. Yapılan bir çalışmada, histolojik incelemeler sonucu sıçanlarda AgNP uygulanmasının sıçan testislerinde ve epididimisin hücresel mimarisinde dejeneratif değişikliklere neden olduğu görölmüştür. Ayrıca, AgNP'lerin sperm hareketliliğinde, kinematik parametrelerinde, hızında, FSH ve testosteron konsantrasyonlarında da doza bağlı azalmaların olduğu tespit edilmiştir (Olugbodi ve ark., 2020). Diğer bir çalışmada ise, AgNP'lerin oral yolla uygulanması sonucunda germinal epitelde düzensizlik, seminifer tübüllerde atrofi, spermatogenik hücre kaybının ve vakuolleşmenin olduğu histolojik incelemeler sonucu ortaya koyulmuştur. AgNP'lerin hipotalamus-hipofiz-gonadal eksenini önemli derecede düşürdüğu ve böylece sperm konsantrasyonunda azalış, canlılık yüzdesinde ve hareketlilikte düşüş, yüksek anormalliklerin dışında testis histolojisinde ve kan-testis bariyerinde belirgin değişikliklere neden olduğu da gözlenmiştir (Arisha ve ark., 2019). Farklı alışmalarda AgNP'lerin testis ve epididimis ağırlıklarında önemli azalma ve atrofiye yol açtığı (Olugbodi ve ark., 2020), prostat ve seminal veziköl ağırlıklarının vücut ağırlığına oranla azalış gösterdiği bildirilmiştir (Watanabe, 2005). Diğer bir çalışmada histopatolojik analiz sonucu AgNP'lerin

küçük düzensiz seminifer tübüller ve düzensiz bazal membrana sahip seminifer tübüller gibi dejeneratif değişikliklere neden olduğu ortaya koyulmuştur. Literatürde bildirilen diğer çalışmalarda ise; seminifer epitelden germ hücrelerinin dökülmesi (Erkanlı Şentürk ve ark., 2012), dejenere germinal epitel hücrelerinin eksfoliasyonu, dev hücre oluşumu olan seminifer tübüllerde interstisyel ödem ve lüminal içeriklerin hiyalinizasyonu gözlenmiştir (Asare ve ark., 2012). Hücre ölümünde önemli rol oynayan Bax ve Bcl-2 olmak üzere iki önemli protein bulunmaktadır. İmmünohistokimyasal analiz sonucu AgNP'lerin uygulandığı sıçanlarda Bax ekspresyonunun yüksek, Bcl-2 ekspresyonunun ise düşük olduğu bildirilmiştir (Gopinath ve ark., 2010). Histopatolojik açıdan incelemenin yapıldığı diğer bir çalışmada, AgNP'lerin prepusyal bezin epitel hücre alanlarında lobüler yapılarda artış, hiperplazi, atrofi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, farklı konsantrasyonlarda uygulanan AgNP'lerin, kübik epitel hücre astarlarının düzleşmesine, prostat alveollerinde genişlemeye, vezikül ve sıvı hacminde azalmaya, prostat ve seminal veziküllerde hasara neden olduğu ifade edilmiştir (Abed-Alhussian Alyassery ve Hasan Al-Murshidi, 2021). Diğer bir çalışmada ise, AgNP'lerin uygulanması sonucunda sperm oluşumuna öncülük eden hücrelerde önemli derecede azalma ve hasarlı seminifer tübül olduğu görülmüştür (Takeda ve ark., 2009). Jasem ve Abas (2023) tarafından yeşil sentez ile oluşturulan AgNP'lerin farklı dozlarda uygulanması sonucunda spermatositlerin düzensizliği, kapsül altındaki kan damarlarında tıkanıklık, lümende nekrotik madde ve vakuolar dejenerasyon gibi değişikliklerin benzer olduğu ifade edilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada AgNP'lerin farklı dozlarda (0.8 mg/kg ve 1.5 mg/kg) ve farklı uygulama sürelerinde (7 ve 15 gün) verilmesi sonucu elde edilen değişiklikler ortaya koyulmuştur. 0.8 mg/kg dozunda AgNP'lerin uygulandığı ratlarda 7. gün

sonunda sertoli hücrelerinin birçoğunun spermatogonium ve germ hücreleriyle olan bağlantılarının kaybolduğu, 1.5 mg/kg dozunda AgNP'lerin uygulandığı ratlarda ise sertoli hücreleri ve spermatogonia'dan büyük boşluklar ile ayrılan spermatositik katmanların, intertisysel vakuolleşmelerin olduğu g r lm şt r. Ayrıca her iki grupta da apoptotik hücre sayısının artış gösterdiği bildirilmiştir. 15. gün sonunda elde edilen sonuçlar incelendiğinde, 0.8 mg/kg dozunda AgNP'lerin uygulandığı aynı ratların seminifer tübüllerdeki epitel kalınlığının azaldığı ve düzensizliğin belirginleştiği, 1.5 mg/kg dozunda AgNP'lerin uygulandığı ratlarda ise en yüksek interstisyel vakuolleşme sayısının olduğu belirtilmiştir (Opris ve ark., 2019).

Yeşil sentezin canlı üzerinde oluşturduğu olumsuz etkiler dışında olumlu etkileri de bulunmaktadır. İngiliz zencefil zamba ı (*Costus afer*) kullanılarak elde edilen AgNP'lerin yetişkin erkek sıçanlarda ikincil cinsel özellikleri ve libido ile cinsel sağlığı önemli ölçüde iyileştirdiği belirtilmiştir. Ek olarak, LH, FSH ve testosteron salgılanmasını artırarak erkek üreme sisteminin aktivitesini koruduğu ifade edilmiştir (Egbiremhon ve ark., 2023). AgNP'lerin kitosan ile kaplanıp kitosan nanopartiküllerinin (ChNP'ler) oluşturulduğu bir çalışmada, fare testislerinde düzenli bir spermatogenez döngüsünün olduğu ve seminifer tübüllerin normal yapıda olduğu g r lm şt r. Ayrıca AgNP'lerin neden olduğu sperm sayısındaki azalma ve spermatogenik hücrelerdeki düzenin bozulması, ChNP grubunda düzeldiği, leydig hücreleri ve sperm sayısında da artış meydana geldiği g r lm şt r (Mahgoob ve ark., 2023).

4. SONUÇ

Bitki ekstrelerinden biyolojik olarak sentezlenen AgNP'lerin potansiyel farmasötik *in vivo* uygulamaları erkek üreme sistemi üzerinde histolojik olarak hem çeşitli yapısal bozukluklara hem de iyileştirici etkilere neden olduğu görülmektedir. İnfertilite insanın sosyokültürel yaşamını etkileyen önemli sağlık sorunlarından biridir. Bu sebeple anılan maddelerin erkek üreme sistemi üzerinde histopatolojik olarak oluşturduğu değişikliklerin yanı sıra erkek üreme sistemi hasarlarında tedavi edici mekanizmaları ve fertilitedeki rolünün aydınlatılması amacıyla daha fazla *in vivo* ve *in vitro* çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu konuda yapılması planlanan çalışmalar orta ve uzun vadede sağlık alanında ve özellikle ekonomik bakımdan hem Türkiye hem de küresel bazda oldukça yüksek olumlu geri dönüş potansiyeline sahip olabileceği savunulabilir.

KAYNAKÇA

- Abd Elhaleem, S. M., Elsebaei, F., Shalan, S., & Belal, F. (2021). Utilization of Localized Surface Plasmon Resonance of Silver Nanoparticles for the Spectrofluorimetric Estimation of Oxymetazoline in Dosage Forms: Application to Aqueous Humor. *Journal of Fluorescence*, 31, 1871-1881.
- Abed-Alhussian Alyassery A. M., & Hasan Al-Murshidi, M. M. (2021). Effects Of Silver Nanoparticles On The Histology Of Testis And Some Accessory Sex Glands Of Male Albino Mice. *Biochemical & Cellular Archives*, 21(1), 2501-2506.
- Ajayi, E., & Afolayan, A. (2017). Green synthesis, characterization and biological activities of silver nanoparticles from alkalized Cymbopogon citratus Stapf. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 8(1), 015017.
- Almatroudi, A. (2020). Silver nanoparticles: Synthesis, characterisation and biomedical applications. *Open Life Sciences*, 15, 819-839.
- Alsammarraie, F. K., Wang, W., Zhou, P., Mustapha, A., & Lin, M. (2018). Green synthesis of silver nanoparticles using turmeric extracts and investigation of their antibacterial activities. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 171, 398-405.
- Anastas, P. T., & Warner, J. C. (1998). Green Chemistry: Theory and Practice. New York: Oxford University Press, Inc.; 1998.
- Arisha, A. H., Ahmed, M. M., Kamel, M. A., Attia, Y. A., & Hussein, M. M. A. (2019). Morin ameliorates the testicular apoptosis, oxidative stress, and impact on blood–testis barrier induced by photo-extracellularly synthesized silver nanoparticles. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 28749-28762.
- Asare, N., Instanes, C., Sandberg, W. J., Refsnes, M., Schwarze, P., Kruszewski, M., & Brunborg, G. (2012). Cytotoxic and genotoxic effects of silver nanoparticles in testicular cells. *Toxicology*, 291(1-3), 65-72.

- Azizi, M., Sedaghat, S., Tahvildari, K., Derakhshi, P., & Ghaemi, A. (2017). Synthesis of silver nanoparticles using *Peganum harmala* extract as a green route. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 10(4), 420-427.
- Bar, H., Bhumi, D. K., Sahoo, G. P., Sarkar, P., De, S. P., & Misra, A. (2009). Green synthesis of silver nanoparticles using latex of *Jatropha curcas*. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 39(3), 134-139.
- Beyene, H. D., Werkneh, A. A., Bezabh, H. K., & Ambaye, T. G. (2017). Synthesis paradigm and applications of silver nanoparticles (AgNPs), a review. *Sustainable Materials and Technologies*, 13, 18-23.
- Bidian, C., Filip, G. A., David, L., Florea, A., Moldovan, B., Robu, D. P., Olteanu, D., Radu, T., Clichici, S., Mitrea, D. R., & Baldea, I. (2021). The impact of silver nanoparticles phytosynthesized with *Viburnum opulus* L. extract on the ultrastructure and cell death in the testis of offspring rats. *Food and Chemical Toxicology*, 150, 112053.
- Bootz, A., Vogel, V., Schubert, D., & Kreuter, J. (2004). Comparison of scanning electron microscopy, dynamic light scattering and analytical ultracentrifugation for the sizing of poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57(2), 369-375.
- Brar, S. K., & Verma, M. (2011). Measurement of nanoparticles by light-scattering techniques. *Trends in Analytical Chemistry*, 30(1), 4-17.
- Burduşel, A. C., Gherasim, O., Grumezescu, A. M., Mogoanta, L., Fica, A., & Andronescu, E. (2018). Biomedical applications of silver nanoparticles: an up-to-date overview. *Nanomaterials* 8(9), 681.
- Calderón-Jiménez, B., Johnson, M. E., Montoro Bustos, A. R., Murphy, K. E., Winchester, M. R., & Vega Baudrit, J. R. (2017).

- Silver Nanoparticles: Technological Advances, Societal Impacts, and Metrological Challenges. *Frontiers in Chemistry*, 5.
- Choudhary, A., Singh, S., & Ravichandiran, V. (2022). Toxicity, preparation methods and applications of silver nanoparticles: an update. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 32(9), 650-661.
- Chung, I. M., Park, I., Seung-Hyun, K., Thiruvengadam, M., & Rajakumar, G. (2016). Plant-Mediated Synthesis of Silver Nanoparticles: Their Characteristic Properties and Therapeutic Applications. *Nanoscale Research Letters*, 11(1), 1-14.
- Egbiremhon, B., Nnaoma, I. E, Sam Duru Prisca, Joseph, R. C, Oguebie, R. N, & Okeke, C. N. (2023). GREEN SYNTHESIS OF SILVER NANOPARTICLES USING COSTUS AFER AQUEOUS LEAF EXTRACT AND ITS EFFECT ON REPRODUCTIVE FUNCTIONS PARAMETERS IN ADULT MALE WISTER RATS. *Global Scientific Journals*, 11(5), 718-729.
- Erkanlı Şentürk, G., Ersoy Canillioğlu, Y., Umay, C., Demiralp Eksioğlu, E., & Ercan, F. (2012). Distribution of Zonula Occludens-1 and Occludin and alterations of testicular morphology after in utero radiation and postnatal hyperthermia in rats. *International Journal of Experimental Pathology*, 93(6), 438-449.
- Ghosh, S., Patil, S., Ahire, M., Kitture, R., Kale, S., Pardesi, K., Cameotra, S. S., Bellare, J., Dhavale, D. D., Jabgunde, A., & Chopade, B. A. (2012). Synthesis of silver nanoparticles using Dioscorea bulbifera tuber extract and evaluation of its synergistic potential in combination with antimicrobial agent. *International Journal of Nanomedicine*, 2012(7), 483-496.
- Gopinath, P., Gogoi, S. K., Sanpui, P., Paul, A., Chattopadhyay, A., & Ghosh, S. S. (2010). Signaling gene cascade in silver nanoparticle induced apoptosis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 77(2), 240-245.

- Hamouda, R. A., Hussein, M. H., Abo-elmagd Rasha A., & Bawazir, S. S. (2019). Synthesis and biological characterization of silver nanoparticles derived from the cyanobacterium *Oscillatoria limnetica*. *Scientific Reports*, 9(1).
- Jasem, S. A., & Abas, A. K. (2023). Histological Effect of Green Synthesized Silver Nanoparticles Agnps on Albino Rat Testis. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 90(2), 3506-3513.
- Kacar, S., Sahinturk, V., & Kutlu, H. M. (2019). Effect of acrylamide on BEAS-2B normal human lung cells: Cytotoxic, oxidative, apoptotic and morphometric analysis. *Acta Histochemica*, 121, 595-603.
- Kaviya, S., Santhanalakshmi, J., & Viswanathan, B. (2021). Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using *Polyalthia longifolia* Leaf Extract along with D Sorbitol: Study of Antibacterial Activity. *Journal of Nanotechnology*, 2011(152970), 1-5.
- Kumar, R., Ghoshal, G., Jain, A., & Goyal, M. (2017). Rapid green synthesis of silver nanoparticles (AgNPs) using (*Prunus persica*) plants extract: exploring its antimicrobial and catalytic activities. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*, 8(4), 1-8.
- Lin, P. C., Lin, S., Wang, P. C., & Sridhar, R. (2014). Techniques for physicochemical characterization of nanomaterials. *Biotechnology Advances*, 32(4), 711-726.
- Magdy, G., Aboelkassim, E., El-Domany, R. A., & Belal, F. (2022). Green synthesis, characterization, and antimicrobial applications of silver nanoparticles as fluorescent nanoprobe for the spectrofluorimetric determination of ornidazole and miconazole. *Scientific Reports*, 12, 21395.
- Magdy, G., Eman Aboelkassim, E., Abd Elhaleem, S. M., & Belal, F. (2024). A comprehensive review on silver nanoparticles: Synthesis approaches, characterization techniques, and recent pharmaceutical, environmental, and antimicrobial applications. *Microchemical Journal* 196, 109615.

Mahgoob, A. A. E., Tousson, E., Abd Eldaim, M. A., Ullah, S., Al-Sehemi, A. G., Algarni, H., & El Sayed, I. E. T. (2023).

Ameliorative role of chitosan nanoparticles against silver nanoparticle-induced reproductive toxicity in male albino rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 30, 17374-17383.

Malmir, M., Mehranjani, M. S., Faraji, T., Noreini, S. N. (2021) Antioxidant effect of Vitamin E on the male rat reproductive system by a high oral dose of Bisphenol-A. *Toxicology Research and Application*, 5, 1-11.

Mariam, J., Dongre, P. M., & Kothari, D. C. (2011). Study of Interaction of Silver Nanoparticles with Bovine Serum Albumin Using Fluorescence Spectroscopy. *Journal of Fluorescence*, 21(6), 2193-2199.

Mohamed Amraje, F. F., Köylü, A., Akarca Dizakar, S. Ö., Türkoğlu, İ., Ömeroğlu, S. (2018). Bisphenol A and Male Reproductive System. *Gazi Medical Journal*, 29, 271-275.

Ojo, O. A., Nwafor-Ezeh, P. I., Rotimi, D. E., Iyobhebhe, M., Ogunlakin, A. D., Ojo, A. B. (2023). Apoptosis, inflammation, and oxidative stress in infertility: A mini review. *Toxicology Reports*, 10, 448-462.

Olugbodi, J. O., David, O., Oketa, E. N., Lawal, B., Okoli, B. J., & Mtunzi, F. (2020). Silver Nanoparticles Stimulates Spermatogenesis Impairments and Hematological Alterations in Testis and Epididymis of Male Rats. *Molecules*, 25(5), 1063.

Opris, R., Toma, V., Olteanu, D., Baldea, I., Baci, a. M., Lucaci, F. I., Berghian-Sevastre, A., Tatomir, C., Moldovan, B., Clichici, S., David, L., Florea, A., & Filip, G. A. (2019). Effects of Silver Nanoparticles Functionalized With *Cornus Mas* L. Extract on Architecture and Apoptosis in Rat Testicle. *Nanomedicine (Lond.)*, 14(3), 275-299.

Paramelle, D., Sadovoy, A., Gorelik, S., Free, P., Hobley, J., & Fernig, D. G. (2014). A rapid method to estimate the concentration of

citrate capped silver nanoparticles from UV-visible light spectra. *The Analyst*, 139(19), 4855- 4861.

Pilaquinga, F., Amaguaña D., Morey, J., Moncada-Basualto, M., Pozo-Martínez, J., Olea-Azar, C., Fernández, L., Espinoza-Montero, P., Jara-Negrete, E., Meneses, L., López, F., Debut, A., & Piña, N. 2020. Synthesis of silver nanoparticles using aqueous leaf extract of *Mimosa albida* (Mimosoideae): characterization and antioxidant activity. *Materials*, 13(3), 503.

Pothuraju, R., & Kaul, G. (2013). Effect of silver nanoparticles on functionalities of buffalo (*Bubalus bubalis*) spermatozoa. *Advanced Science, Engineering and Medicine*, 5, 91-95.

Ratan, A., Gupta, E., & Ragunathan, R. (2013). Synthesis of Silver Nanoparticles using *Klebsiella Pneumonia* and its Bio-medical Applications. *International Journal of Enhanced Research in Science Technology*, 2, 1-7.

Rauwel, P., Küünal, S., Ferdov, S., & Rauwel, E. (2015). A Review on the Green Synthesis of Silver Nanoparticles and Their Morphologies Studied via TEM. *Advances in Materials Science and Engineering*, 2015, 1-9.

Remya, V. R., Abitha, V. K., Rajput, P. S., Rane, A. V., & Dutta, A. (2017). Silver nanoparticles green synthesis: a mini review. *Chemistry International*, 3(2), 165-171.

Sabouri, Z., Sabouri, M., Amiri, M. S., Khatami, M., & Darroudi, M. (2020). Plant-based synthesis of cerium oxide nanoparticles using *Rheum turkestanicum* extract and evaluation of their cytotoxicity and photocatalytic properties. *Materials Technology*, 37(8), 555-568.

Sapsford, K. E., Tyner, K. M., Dair, B. J., Deschamps, J. R., & Medintz, I. L. (2011). Analyzing Nanomaterial Bioconjugates: A Review of Current and Emerging Purification and Characterization Techniques. *Analytical Chemistry*, 83(12), 4453-4488.

- Saratale, R. G., Shin, H. S., Kumar, G., Benelli, G., Kim, D. S., & Saratale, G. D. (2017). Exploiting antidiabetic activity of silver nanoparticles synthesized using Punica granatum leaves and anticancer potential against human liver cancer cells (HepG2). *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(1), 211-222.
- Sastry, M., Ahmad, A., Khan, M. I., & Kumar, R. (2003). Biosynthesis of metal nanoparticles using fungi and actinomycetes. *Current Science*, 85(2), 162-170.
- Sastry, M., Ahmad, A., Khan, M. I., & Kumar, R. (2005). Microbial Nanoparticle Production. *Nanobiotechnology*, 126-135.
- Shameli, K., Ahmad, M., Shabanzadeh, P., Zamanian, A., Sangpour, P., Abdollahi, Y., & Mohsen, Z. (2012). Green biosynthesis of silver nanoparticles using Curcuma longa tuber powder. *International Journal of Nanomedicine*, 5603.
- Shankar, S. S., Rai, A., Ahamad, A., & Sastry, M. (2004). Rapid synthesis of Au, Ag, and bimetallic Au core-Ag Shell nanoparticles using Neem (Azadirachta indica) leaf broth. *Journal of Colloid and Interface Science*, 275(2), 496-502.
- Sharma, V. K., Yngard, R. A., & Lin, Y. (2009). Silver nanoparticles: Green synthesis and their antimicrobial activities. *Advances in Colloid and Interface Science* 145(2009), 83-96.
- Singh, S., Bharti, A., & Meena, V. K. (2014). Structural, thermal, zeta potential and electrical properties of disaccharide reduced silver nanoparticles. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 25(9), 3747- 3752.
- Smith, B. C. (2011). Fundamentals of Fourier transform infrared spectroscopy, CRC Press Florida.
- Swain, P. S., Rao, S. B. N., Rajendran, D., Dominic, G., & Selvaraju, S. (2016). Nano zinc, an alternative to conventional zinc as animal feed supplement: A review. *Animal Nutrition*, 2(3), 134-141.
- Takeda, K., Suzuki, K., Ishihara, A., Kubo-Irie, M., Fujimoto, R., Tabata, M., Oshio, S., Nihei, Y., Ihara, T., & Sugamata, M. (2009).

Nanoparticles Transferred from Pregnant Miceto Their Offspring Can Damage the Genital and Cranial Nerve Systems. *Journal of Health Science*, 55(1), 95-102.

Torabian, F., Akhavan Rezayat, A., Ghasemi Nour, M., Ghorbanzadeh, A., Najafi, S., Sahebkar, A., Sabouri, Z., & Darroudi, M. (2021). Administration of Silver Nanoparticles in Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis on Animal Studies. *Biological Trace Element Research*, 200, 1699-1709.

Vijay Kumar, P. P. N., Pammi, S. V. N., Kollu, P., Satyanarayana, K. V. V., & Shameem, U. (2014). Green synthesis and characterization of silver nanoparticles using Boerhaavia diffusa plant extract and their anti bacterial activity. *Industrial Crops and Products*, 52, 562-566.

Vijayaraghavan, K., Nalini, S. P. K., Prakash, N. U., & Madhankumar, D. (2012). Biomimetic synthesis of silver nanoparticles by aqueous extract of Syzygium aromaticum. *Materials Letters*, 75, 33-35

Walters, C., Pool, E., & Somerset, V. (2013). Aggregation and dissolution of silver nanoparticles in a laboratory-based fresh water microcosm under simulated environmental conditions. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 95(10), 1690-1701.

Watanabe, N. (2005). Decreased number of sperms and Sertoli cells in mature rats exposed to diesel exhaust as fetuses. *Toxicology Letters*, 155(1), 51-58.

Xu, R. (2008). Progress in nanoparticles characterization: Sizing and zeta potential measurement. *Particuology* 6(2), 112- 115.

Zhang, X. F., Choi, Y. J., Han, J. W., Kim, E., Park, J. H., Gurunathan, S., & Kim, J. H. (2015). Differential nano reprotoxicity of silver nanoparticles in male somatic cells and spermatogonial stem cells. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 1335-1357.

ÖNEMLİ KAN GRUBU SİSTEMLERİ VE RH NULL (ALTIN KAN)

KAN GRUBUNUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Şükran YEDİEL ARAS¹

Ebru KARADAĞ SARI²

1. GİRİŞ

Kan grupları ve kan gruplarına ait özelliklerin bilinmesi sosyal, adli ve tıbbi açılardan oldukça önemlidir. Örneğin kan ve doku nakillerinde, acil durumlarda kan bağışında bulunmak istenildiğinde, herhangi bir ebeveyn anlaşmazlığında ya da farklı tıbbi yasal sorunlar meydana geldiğinde kişilerin kan gruplarını bilmeleri gerekmektedir (Diyab vd., 2018). Kan grupları ile ilgili elde edilen güncel bilgiler hematoloji alanında kullanılmasının yanı sıra genetik, antropoloji, biyokimya, cerrahi bilimler ve adli tıp antropolojisi alanları açısından da önemlidir (Mizan, 1963; Akın & Dostbil, 2003).

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Kars, Türkiye. e-mail:s.yediel@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-3267-5251.

² Profesör Doktor, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye. e-mail:ekaradag84@hotmail.com. ORCID: 0000-0001-7581-6109.

2. KAN GRUBU ARAŞTIRMALARININ TARİHÇESİ

Kan dokusu araştırmalarının ilk olarak Landois tarafından 1875 yılında başlatıldığı ve 1900'lü yıllara kadar insanlarda kan dokusunun özelliklerini gösteren yeterince detaylı çalışmanın olmadığı ifade edilmektedir (Çiftçi vd., 2004). İlk kan naklinin 1818 yılında yapıldığı bildirilmektedir (insandan insana yapılmıştır). Sonraki yıllarda Shattock ve Landsteiner adlı araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda 'kanın bazı fiziksel özellikleri bakımından bireyden bireye farklılık gösterir' görüşünü bildirmişlerdir. Bütün kan gruplarının farklı antijenleri olduğu tespit edildikten sonra kan nakilleri daha güvenli bir şekilde yapılmıştır (Saatcioğlu, 1978; Farr, 1979; Eren, 2019). Kan grubu ile ilgili çalışmaların yapıldığı ilk yıllarda insanlarda 3 tür kan grubu olduğu ileri sürülmüş ve bu gruplar 'A', 'B' ve 'C' olarak isimlendirilmiştir (C kan grubu sonraki yıllarda '0' grubu olarak adlandırılmıştır). Sonrasında dördüncü kan grubu olan 'AB' grubu keşfedilmiştir (Farr, 1979; Çiftçi vd., 2004). Kan gruplarının isimlendirmesi eritrositlerin yüzeyinde bulunan antijenlere göre yapılmıştır (A veya B antijeni gibi) (Eren, 2019). Bu buluşu 1930 yılında Landsteiner Nobel ödülünü kazandırmıştır (Mitra, Mishra, & Rath, 2014). Sonraki yıllarda da kan grupları ile ilgili çalışmalar devam etmiştir. Yapılan çalışmalar da 33 kan grubu ve 300 ün üzerinde kan grubu antijeni bulunduğu belirtilmektedir (Lögdborg v., 2005; Lögdborg, Reid, & Zelinski, 2011). Sonrasında Uluslararası Kan Transfüzyon Derneği tarafından 2015 yılında 36 kan grubu türü ve 400'ü aşkın kan grubu antijeni tanımlandığı ifade edilmiştir (Bülbül, 2021).

3. ÖNEMLİ KAN GRUBU SİSTEMLERİ VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Kan gruplarını oluşturan genler, antijen ve kromozom sayısı farklılıklarına göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmadan yola çıkarak ABO sisteminin ilk tanımlanan, transfüzyon ve doku naklinde klinik öneme sahip kan grubu sistemi olduğu bilinmektedir. Bunun dışında Rhesus (Rh), Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, Lewis ve MNS sistemleri tanımlanmış diğer kan grubu sistemleridir. Bu sistemlerde kan grubu uyumsuzlukları zararsız olabilir ancak ABO sisteminde kan uyumsuzluğu ölümcül olabilmektedir (Çiftçi vd., 2004; Mitra, Mishra, & Rath, 2014; Bülbül, 2021). Önemli kan grubu sistemleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Önemli Kan Grubu Sistemleri
ABO Sistemi
Duffy Sistemi
Kell Sistemi
Kidd Sistemi
Lewis Sistemi
Lutheran Sistemi
MNS Sistemi
RH Sistemi

3. 1. ABO Sistemi

ABO sisteminde hücre yüzeyinde A ya da B antijenleri bulunur. Bu antijenlerden hiç birisi yok ise o zamanda O grubu olarak isimlendirme yapılır (Westhoff, 2004). ABO sisteminin genleri 9. kromozomun uzun kolunda bulunur ve yaklaşık 18 kilobaz uzunluğundadır (Yamamoto, McNeill, & Hakomori, 1995). Bu sistemin başlıca grupları A grubu, B grubu, AB grubu

ve O grubudur. Bu kan gruplarına sahip kişiler kendilerinde bulunmayan antijenlere karşı doğal antikor üretebilirler. Bu sistemde A kan grubuna sahip kişiler anti-B, B kan grubuna sahip kişiler anti-A antikorlarını üretirken, O grubuna sahip kişiler bireyler anti-A ve anti-B antikorlarını üretebilirler. AB grubu bireylerde ise anti-A ve anti-B antikorlarının üretimi söz konusu değildir. Yani ABO sistemi antijenlerinden herhangi birine karşı antikor üretemezler. Bu nedenle AB kan grubundaki kişilere “genel alıcı” denilir. Benzer şekilde O grubuna sahip bireyler ABO antikorları tarafından tanınmadığı için herkese kan verebilirler. Kendi antikorları A ve B gruplarını tanıdığı için sadece O grubu bireylerden kan alabilirler. H antijeni çok nadir bulunan ve ABO grubu ile ilişkili bir antijendir. Nadir bulunan bu antijene karşı antikoru (anti-H) olan ve “Bombay fenotipi” olarak nitelendirilen kişiler hem H maddesine hem de A ve B antijenlerine karşı antikor üretir, sadece H antijeni içermeyen (hh) donörlerden kan alabilirler (Westhoff, 2004). ABO kan grubu antijenleri eritrositler dışında bazı dokularda ve epitel hücrelerde de bulunur (Oriol, 1995).

3. 2. Duffy Sistemi

Yüksek derecede immünojenik etkiye sahip glikoprotein olan Duffy antijeni; Duffy kan grubu sisteminin temelini oluşturur. Duffy antijenleri; kırmızı kan hücreleri, damar endotel hücreleri, alveoler epitel hücreleri, böbreğin toplayıcı tübüllerinin yüzeyinde ve beyindeki Purkinje hücrelerinin yüzeyinde bulunur. Fakat karaciğer dokusunda, trombositlerde, lenfositlerde, monositlerde ve granülositlerde bulunmazlar (Horuk vd., 1997; Neote vd., 1994). Duffy kan grubu antijeni (Fy) ilk olarak Cutbush ve arkadaşları tarafından 1950 yılında hemolitik transfüzyon reaksiyonları gösteren ve çoklu transfüzyon geçiren Duffy adlı bir hastada keşfedilmiştir (Cutbush & Mollison,

1950). Duffy kan grubu sisteminde toplam beş antijen bulunur. Bunlar: Fya, Fyb, Fy3, Fy5 ve Fy6 antijenleridir (Chaudhuri vd., 1989; Pogo & Chaudhuri, 2000; Storry vd., 2011). Duffy kan grubu antijenlerini ifade eden glikoprotein veya CD234 proteini (Farklılaşma Kümesi 234 proteini) Atipik Kemokin Reseptörü 1 (ACKR1) geni tarafından kodlanır. Bu gen kromozom 1'in uzun kolunda 1q23.2 pozisyonunda bulunur (Donahue vd., 1968). Kromozom 1'deki Duffy antijen gen lokusu, Rh antijen gen lokusu ile birlikte bulunur (Colledge, Pezzulich, & Marsh, 1973). Duffy negatif bireylerin çoğunda, nükleotid-46'daki gen transkripsiyon başlatma bölgesinin yakınında Fy-b aleli bulunur. Bu genin mutasyonu Eritroid Transkripsiyon Faktörü 1 (GATA1) 'in bağlanma bölgesinin bozulmasına neden olur bu durumda insan eritroid hücrelerindeki promotör aktivite bozulur. Aynı zamanda eritroid olmayan hücreler de transkripsiyona uğrar (Tournamille vd., 1995).

3. 3. Kell Sistemi

Kell sistemini oluşturan 'Kell glikoproteini' 31 antijen içeren bir endopeptidazdır. Kell glikoproteini eritrosit membranını tek defa da geçer ve membranın dış kısmında kıvrımlı büyükce bir yapı oluşturur. Eritrosit membranında bulunan Xk proteinine bağlanır (Lee vd., 1999). Kell kan grubu antijenlerinden en immünojenik olanı KEL1 antijenidir. Beyaz ırkta KEL1 antijeni %9 oranında, KEL2 antijeni de %99 oranında görülmektedir. Kell glikoproteini eritrosit yapımının ilk safhalarında ifade edilmiş ve anti-K reaktifinin eritrosit yapımını baskıladığı gösterilmiştir. Bundan dolayı Kell sisteminin eritropoezde önemli rolleri olduğu düşünülmüştür. Kell 16 ekspresyonunun zayıf olmasının kalıtsal veya edinilmiş olabileceği öne sürülmüştür. Otoimmün hemolitik anemi ve enfeksiyonlarda Kell sistemi antijenlerinin geçici depresyonu söz

konusudur. Knull fenotipi bazı genetik değişikliklerden kaynaklanmaktadır. XK olarak adlandırılan gen X'e bağlı kalıtım gösterir, Xk proteinini ve Kx antijenini üretmektir. Eritrosit yüzeyinde Kell glikoproteini ile Xk proteini etkileşim halindedir. Erkeklerde Xk proteininin yokluğunda Kell antijeni ifadesi zayıflatmakta sonuç olarak X'e bağlı geçiş gösteren 'McLeod sendromu' tablosu ortaya çıkarmaktadır. Tipik Etkilenen erkekler bireylerde kırklı yaşlardan sonra nöromusküler sorunlar meydana gelmektedir (Danek vd., 2001).

3. 4. Kidd Sistemi

Jk/HUT11 proteini eritrosit membranında bulunan, üre taşınmasından sorumlu proteindir ve Kidd sistemi antijenlerini içerir. Jk molekülü üre taşınmasından sorumlu olduğu için bu molekülün yokluğunda eritrositler üre ortamında direnç gösterirler (Sands vd., 1992). SLC14A1; Kidd sistemi genidir ve 18. kromozomun üzerinde lokalizedir. Tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotid Polymorfizm) olarak adlandırılan SNP (838G>A) Jk proteininde değişiklik yapar ve Asp(Jka)/Asn(Jkb) polimorfizmlerini meydana getirir (Olivès vd., 1997). Jknull nadir görülen bir durumdur. Polonyalılarda, bazı Asya topluluklarında ve Finliler'de sıkca rastlanmaktadır (Lomas-Francis, 2007). Anti-Jka ve anti-Jkb antikorlarında çok sık rastlanmaz sık rastlanan antikorlar değildir fakat kan nakillerinin geç dönemlerinde ortaya çıkan hemolitik reaksiyonların üçte birinden sorumludur. Her iki antikorun düzeyide çok alt seviyelere düşer hatta tespit edilemeyebilir. Ya da yalnızca antijen için homozigot olan eritrositlerle reaksiyona girebilirler (Mollison, Engelfriet, & Contreras, 1997). Kidd sisteminin ifade edilmemesi belirgin bir patolojiye neden

olmamakla birlikte Kidd(-) bireylerde idrarı konsantre etme kapasitesinde azalma meydana gelmektedir (Sands vd., 1992).

3. 5. Lewis Sistemi

Lewis antijenleri epitelde sentezlenip plazma aracılığıyla eritrosit membranına katılan antijenlerdir (Prieels vd., 1981). Biyokimyasal olarak Lewis antijenleri ve ABH antijenleri aynı ön maddelerden oluştuğu için birbirleri ile bağlantılı antijenlerdir. Lewis kan grubu Sisteminin temel antijenleri Lewis-a ve Lewis-b dir (Watkins, 1980). Lewis kan grubunun farklı fenotipleri vardır. Le(a+b-); Lewis kan grubunun non sekretuar fenotipidir. Bu fenotipte Le(a+b+) veya zayıf sekretuar (Sew) Tip 1 prekürsör maddelerinin artıp Le-a antijenlerine dönüşümü ve salgıdaki ABH maddelerini azalması söz konusudur. Le(a-b+) fenotipi ise Se geniyle birlikte bulunur. Le-a özgüllüğü ve Led (type H-1) antijen belirleyicisi arasındaki ilişkiyi sağlar. Le-b antijeni Lewis lokusu ve sekretör epistatik etkileşim ürünüdür (Daniels vd., 1995). Le (a-b-) fenotipi birkaç farklı Lewis gen aleli içerir ve fonksiyonel olmayan transferazları kodlar. Bu nedenle sekretör (kan grubu antijenlerini vücut sıvıları ile dışarı atan kişiler) olsun ya da olmasın bu kişiler Le-a veya Le-b antijenlerini kodlayamaz (Mollicone dv., 1994).

3. 6. Lutheran Sistemi

Hücre zarında iki izomer olarak bulunan tip I integral membran glikoproteinlerinden olan Lu-glikoprotein ve epitelyal kanser antijeni (B-CAM) Lutheran kan grubu sistemi antijenlerini taşıyan proteinlerdir. Bunlar sırasıyla 85 ve 78 kDa ağırlığındadır (Parsons vd., 1987; Daniels & Khalid, 1989; Daniels, 1990). Lutheran glikoproteinleri immünoglobulin süper ailesinin (IgSF) üyeleridir. Lu-glikoprotein izoformu 597amino asitten oluşur ve beş hücre dışı alan (iki V- ve üç C2-set), 19 amino asitlik tek bir

hidrofobik transmembran alan ve 59 kalıntıdan oluşan bir sitoplazmik alan içerir (lutheran kan grubu sistemi 4). B-CAM izoformu, 19 amino asitlik daha kısa bir sitoplazmik kuyruk ile C-terminal alanında farklılık gösterir. Her iki izoform da 19q13.2 kromozomu üzerinde bulunan, yaklaşık 12.5 kb'lik bir alana yayılan ve 15 ekzon içeren tek bir genin yani LU geninin ürünleridir (Campbell vd., 1994; Parsons vd., 1995; Rahuel vd., 1996). Lutheran kan grubu sistemi, LU1'den LU20'ye kadar numaralandırılmış 18 serolojik olarak belgelenmiş antijenden oluşur ve iki antijen (LU10 ve LU15) artık kullanılmamaktadır (Karamatic Crew vd., 2004). Dört çift Lutheran antijeni-LU1/LU2 (L^ua /L^ub), LU6/LU9, LU8/LU14 ve LU18/LU19 (A^ua/A^ub)- allelik ve polimorfiktir. Geriye kalan 10 tanesi ise çok yüksek frekansa sahip antijenlerdir. Lutheran polimorfizmlerinin proteinin fizyolojik işlevi üzerinde herhangi bir etkisi olduğuna dair henüz kesin bir veri olmadığı belirtilmiştir (Daniels, 2002).

3. 7. MNS Sistemi

MNS kan grubu sistemi Rh sisteminden sonra ikinci en karmaşık kan grubu sistemidir ve 50 kadar MNS antijeni bulunduğu bildirilmiştir (Blumenfeld & Huang, 1997). Bu antijenler, glikoforin A (GYPA), glikoforin B (GYPB) ve glikoforin E (GYPE)'den oluşan bir gen kümesi tarafından üretilmektedir. Bu gen kümesi, yaklaşık 350 kb'lik bir alanı kaplayan Kromozom 4q31.22'de yer almaktadır (Hassan vd., 2019). MNS sistemi, M/N ve S/s antijenlerinin varlığı ile karakterize edilir. *GYPA* ve *GYPB* arasında meydana gelen homolog gen geçişi ve dönüşümü sonucunda, *GYP(ABA)*, *GYP(BAB)*, *GYP(AB)* ve *GYP(BA)* gibi farklı MNS glikoforin varyantları meydana gelir (Wheeler vd., 2016; Zhang vd., 2022). Nadir durumlarda GYPE'yi de içeren gen dönüşümü gerçekleşebilir. Bu olay *GYP(AEA)* ve *GYP(BEB)* oluşumuyla

sonuçlanır (Chen vd., 2018). MNS kan grubu antijenlerini kodlayan glikoforin genleri yüksek düzeyde genetik polimorfizm ve karmaşıklık sergiler. Yapılan çalışmalarda özellikle M, N, S ve s antijenlerine vurgu yapılarak, MNS kan grubu sistemi içindeki alel frekanslarının dağılımında belirgin ırksal ve bölgesel farklılıklar olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca MNS antijenlerinin transfüzyon ve/veya gebelik yoluyla bir bağışıklık tepkisini ve spesifik alloantikörlerin üretimini uyarabileceği vurgulanmaktadır. MNS kan grubu sistemi içinde, farklı hibrit glikoforin moleküllerinde ortaya çıkan birçok düşük yaygınlıkta antijen bulunur. Bunlar arasında Mi^a (MNS7) ve Mur (MNS10) kan grubu antijenleri yer alır. Bu antijenler özellikle Güney Çin ve Güneydoğu Asya ülkelerinde klinik olarak en önemli antijenler olduğu kabul edilir. Bu bölgelerdeki yaygınlıkları, Avrupa ve Amerikan beyaz popülasyonuna göre daha yüksektir (Dahr, 1992; Liu vd., 2014; Yasuda vd., 2014; Willemetz vd., 2015; Lopez, Hyland, & Flower, 2021). Yapılan çalışmalarda bu antijenlere karşılık gelen antikörlerin hemolitik transfüzyon reaksiyonlarına (HTR) ve neonatal hemolitik hastalığa yol açabileceğini bildirmiştir (Chandanayingyong & Pejrachandra, 1975; Huynh vd., 2003; Yang vd., 2016).

3. 8. RH Sistemi

RH kan grubu bilinen ikinci en önemli kan grubu sistemidir. RH faktörü 6. kromozomda bulunan genler tarafından oluşturulmuştur. İnsanda RH kan grubu sisteminde 50 den fazla antijen bulunduğu ve C, D, E, c, d, e antijenlerinin başlıca antijenler olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca RH sisteminde en yüksek immüniteye sahip olan antijenin D antijeni olduğu bildirilmektedir (Çiftçi vd., 2004; Mitra, Mishra, & Rath, 2014; Bülbül, 2021). RH sisteminde D antijeni varsa Rh (+) yoksa Rh (-) olarak adlandırılır. Landsteiner ve Wiener 1937 yılında

yaptıkları çalışmalarında *Macacus Rhesus* cinsi maymunun eritrositlerini bir tavşana enjekte ederek bağışıklık oluşturmuş ve tavşandan alınan serumla yaptıkları deneylerin sonucunda beyaz ırktaki insanların %85'inin eritrositlerinin Rh(+) olduğunu ifade etmişlerdir (Çiftçi vd., 2004; Eren, 2019).

RH kan grubu sisteminin, RHCE ve RHD olarak adlandırılan ve her ikisi de on ekzondan oluşan iki gen üzerinde kodlandığı bildirilmiştir (Colin vd., 1991; Cartron, 1994; Cherif-Zahar vd., 1994). RHD geni RhD antijenini, RHCE genini ise Rh C/c ve RhE/e antijenlerini kodlamaktadır. RH genleri 1p34.3-36.1 kromozomunda yer alır (White vd., 1990; Cherif-Zahar vd., 1991). Hem RHD hem de RHCE genlerinin tüm intronlarındaki nükleotid dizilerinin tamamı 2000 yılında tanımlanmıştır (Okuda vd., 2000). Ayrıca primatlar, goril, şempanze, maymun, fare gibi canlılarda da RH ve RHAG genlerinin de bulunduğu ifade edilmiştir (Mouro vd., 1994; Salvignol vd., 1995; Westhoff & Wylie 1996; Westhoff vd., 1999).

Farklı kan grubu sistemlerinin bazı önemli antijenleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Farklı kan grubu sistemlerinin bazı önemli antijenleri.

Kan Grubu Sistemleri	Bazı Antijenleri
ABO sistemi	A,B,H
Duffy sistemi	Fya, Fyb, Fy3, Fy5 ve Fy6
Kell sistemi	KEL1,KEL2
Kidd sistemi	Jka, Jkb
Lewis sistemi	Lewis-a ve Lewis-b
LUTHERAN	LU1-LU20
MNS sistemi	M,N,S,s
Rh sistemi	C, D, E, c, d, e

4. RH NULL (ALTIN KAN) KAN GRUBU VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Rhnull: RH antijenlerinin yokluğu ile karakterize nadir görülen kalıtsal bir durumdur. RH antijeninin yokluğunda eritrositlerin morfolojik yapısında anormallikler meydana gelmekte, yaygın olarak stomatositoz (ortasında yarık, ağız şeklinde soluk alan bulunan eritrositlere denir) ve hafif hemolitik anemi görülmektedir (Kato-Yamazaki vd., 2000). Rhnull sendromu yaklaşık 6 milyon kişide 1 sıklıkta görülür. Genellikle akraba evliliği yoluyla otozomal resesif geçiş gösterir (Race & Sanger, 1968; Avent & Reid, 2000). Stomatositoz, sferositoz, artmış ozmotik kırılabilirlik, değişmiş fosfolipit asimetrisi, değişmiş hücre hacmi, kusurlu katyon akımları, Na⁺/K⁺ ATPaz aktivitesinde yükselme ve değişen şiddette kronik hemoliz gibi bulgular Rhnull hastalarının klinik bulguları arasındadır (Avent & Reid, 2000).

Rhnull sendromu ilk olarak 1961 yılında Vos ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Yapılan çalışmada bir kan örneğinin çeşitli Rh antiserumlarıyla reaksiyona girmediği tespit edilmiştir (Vos vd., 1961). Ancak "Rhnull" terimi ilk kez R. Ceppellini (Levine vd., 1965) tarafından kullanılmıştır. Bugüne kadar literatürde bildirilen Rhnull fenotipine sahip 14 aileye ait en az 43 kişi bulunmaktadır (Qureshi, Salman, & Moiz, 2010). Rhnull bireylerden bazılarının serumlarında RH antikorları olduğu, diğerlerinde kırmızı kan hücrelerinin rutin RH fenotiplemeyle tespit edildiği bildirilmiştir. Hastalar kan transfüzyonu için uygun kan grubunu belirlemek üzere incelendiğinde hemolitik anemi ve anormal kırmızı kan hücresi morfolojisine sahip oldukları görülmüştür (Brecher, 2005). İki tür Rhnull fenotipi vardır:

1- Amorf tip: RHD ve RHCE'yi etkileyen genetik varyasyonlardan kaynaklanır.

2- Regülatör tip: Rh-ilişkili glikoproteinini (RhAG) kodlayan RHAG'deki varyantlardan kaynaklanır (Kato-Yamazaki vd., 2000).

Eritrosit membranındaki RhD ve RhCE proteinleri multiprotein kompleksinin parçasıdır. RH protein ailesinin bir üyesi olan RhAG, bu kompleksin temel bileşenlerindendir (Goosens vd., 2010; Satchwell vd., 2011). RhAG'deki mutasyonlar, eritrosit membranında RH antijenlerinin ekspresyonunun azalmasına (Rhmod fenotipi) veya hiç ekspresilememesine (Rhnull fenotipi) yol açabilir (Cherif-Zahar vd., 1996; Smythe vd., 1996; Iwamoto vd., 1998; Mouro-Chanteloup vd., 2002). RH eksikliğinin tüm tipleri aynı klinik anormallikleri gösterir. Ek olarak Rhnull eritrosit membranlarında karakteristik olarak hiperaktif membran adenosin trifosfatazları (ATPazlar), azalmış alyuvar katyon ve su içerikleri ve göreceli bir membran kolesterol eksikliği tespit edilmiştir (Schmidt & Vos, 1967; Sturgeon, 1970; Lauf & Joiner, 1976; Ballas vd., 1984). Rhnull eritrositlerde fosfatidilkolin değiş tokuşu ve fosfatidiletanolamin fosfolipaz erişilebilirliği artmakta yani anormal bir membran fosfolipid dağılımı görölmektedir (Kuypers vd., 1984). Ayrıca Rhnull hücreleri RH antijenlerini taşıyan 30 ila 32 K.d proteinlerinden ve murin monoklonal antikorları tarafından tanınan RH ile ilişkili glikoproteinlerde dahil olmak üzere çeşitli membran proteinlerinden ve glikoproteinlerden yoksundur (Ridgwell vd., 1983; Mallinson vd., 1990). Rhnull sendromunda Ss antijenlerinin taşıyıcısı olan glikoforin B'nin normal seviyenin yaklaşık %30'una düştüğü bildirilmiştir (Dahr vd., 1987). Benzer şekilde diğer bazı kan grubu antijenlerinin eksik olduğu veya ciddi şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Tippett, 1990).

5. SONUÇ

Kan grupları kan içerisinde bulunan antikor ve antijen maddelerin miktarlarına göre kategorize edilerek belirlenir. ABO ve RH kan grubu sistemleri en yaygın bilinen sistemler olmasına karşın literatürde tanımlanmış birçok kan grubu sistemi yer almaktadır. Kan gruplarının doğru tayin edilmesi ve bilinmesi yaşamı etkileyebilecek kadar önemlidir. Ameliyatlar, kazalar veya kan nakilleri söz konusu olduğunda kan grupları ile ilgili yanlış bilgiler hayatı tehdit eden sonuçlar doğurabilir. Kan grubu sistemlerinin ve özelliklerinin bilinmesi bazı acil durumlarda tedavi sürecinin hızlandırılmasına yardımcı olabilir. ‘Altın kan’ terimi dünyada nadir olarak bulunan ‘Rhnull’ kan grubu için kullanılan bir ifadedir. Rhnull kan grubuna sahip kişiler tüm RH antijenlerinden yoksundur. Yapılan literatür taramalarında Rhnull hastalarında belli klinik bulguların görüldüğü dikkat çekmiştir. Bu nedenle Rhnull kan grubunun özelliklerinin bilinmesi klinik açıdan önemlidir.

KAYNAKLAR

Akın, G., & Dostbil, N. (2003). Türkiye’ de kan grubu araştırmaları. *Y.Y.Ü. Fen Bilimleri Dergisi*, 8, 28- 36.

Avent, N.D., & Reid, M.E. (2000). The Rh blood group system: a review. *Blood*, 95 (2), 375-387.

Ballas, S., Clark, M.R., Mohandas, N., Colfer, H.F., Caswell, M.S., Bergen, M.O., ... Shohet, S.B. (1984). Red cell membranes and cation deficiency in Rh-null syndrome. *Blood*, 63, 1046-1055.

Blumenfeld, O.O., & Huang, C.H. (1997). Molecular genetics of glyophorin MNS variants. *Transfusion Clinique et Biologique*, 4 (4), 357-365.

Brecher, M.E. (2005) Technical Manual (15th ed.), American Association of Blood Banks, Bethesda, Maryland, USA.

Bülbül, M. (2021). İnsan Fizyolojisi (Ed.). *Kan ve İmmünoloji içinde* (166-186 ss) (Ed Erdal Ağar), 1. Baskı, TFBD, İstanbul Tıp kitabevi.

Campbell, I.G., Foulkes, W.D., Senger, G., Trowsdale, J., Garin-Chesa, P., & Rettig, W.J. (1994) Molecular cloning of the B-CAM cell surface glycoprotein of epithelial cancers: a novel member of the immunoglobulin superfamily. *Cancer Research*, 54, 5761-5765.

Cartron, J.P. (1994). Defining the Rh blood group antigens. Biochemistry and molecular genetics. *Blood Reviews*, 8, 199-212.

Chandanayingyong, D., & Pejrachandra, S. (1975). Studies on the Miltenberger complex frequency in Thailand and family studies. *Vox Sanguinis*, 28 (2),152-155.

Chaudhuri, A., Zbrzezna, V., Johnson, C., Nichols, M., Rubinstein, P., Marsh, W.L., & Pogo, A.O. (1989). Purification and characterization of an erythrocyte membrane protein complex carrying Duffy blood group antigenicity. Possible receptor for Plasmodium vivax and Plasmodium knowlesi malaria parasite. *Journal of Biological Chemistry*, 264 (23), 13770-13774.

Chen, Y.J., Huang, H.H., Yu, S.Y., Wu, S.J., Kannagi, R., & Khoo, K.H. (2018). Concerted mass apectrometry-laned glycomic approach for preciaion mapping of aulfo sialylated

N-glycane on human peripheral blood mononuclear cells and lymphocytes, *Glycobiology*, 28(1), 9-20.

Cherif-Zahar, B., Le Van Kim, C., Rouillac, C., Raynal, V., Cartron, J.P., & Colin, Y. (1994). Organization of the gene (RHCE) encoding the human blood group RhCcEe antigens and characterization of the promoter region. *Genomics*, 19, 68-74.

Cherif-Zahar, B., Mattei, M.G., Le Van Kim, C., Bailly, P., Cartron, J.P., & Colin, Y. (1991). Localization of the human Rh blood group gene structure to chromosome region 1p34.3-1p36.1 by in situ hybridization. *Human Genetics*, 86, 398-400.

Cherif-Zahar, B., Raynal, V., Gane, P., Mattei, M.G., Bailly, P., Gibbs, B., ... Cartron, J.P. (1996). Candidate gene acting as a supressor of the RH locus in most cases of Rh-deficiency. *Nature Genetics*, 12, 168-173.

Colin, Y., Cherif-Zahar, B., Le Van Kim, C., Raynal, V., Van Huffel, V., & Cartron, J.P. (1991). Genetic basis of the RhD-positive and RhD-negative blood group polymorphism as determined by Southern analysis. *Blood*, 78, 2747-2752.

Colledge, K.I., Pezzulich, M., & Marsh, W.L. (1973). Anti-Fy5, and antibody disclosing a probable association between the Rhesus and Duffy blood group genes. *Vox Sanguinis*, 24 (3), 193-199.

Cutbush, M., & Mollison, P.L. (1950). The Duffy blood group system. *Heredity (Edinb)*, 4(3), 383-389.

Çiftçi, İ.H., Önder, E., Bozkurt, H., Güdücüoğlu, H., Körkoca, H., & Kurtoglu, M.G. (2004). Van ilinde kan gruplarının dağılımı. *Van Tıp dergisi*, 11, 22-24.

Dahr, W. (1992). Miltenberger subsystem of the MNSs blood group system: review and outlook. *Vox Sanguinis*, 62(3),129-135.

Dahr, W., Kordowicz, M., Moulds, J., Gielen, W., Lebeck, L., & Krueger, J. (1987). Characterization of the Ss sialoglycoprotein and its antigens in RhnUll erythrocytes. *Blut*, 54(1):13-24.

Danek, A., Rubio, J.P., Rampoldi, L., Ho, M., Dobson-Stone, C., Tison, F., ... Monaco, A.P. (2001). McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Annals of Neurology*, 50, 755- 764.

Daniels, G. (1990). Evidence that the Auburger blood group antigens are located on the Lutheran glycoproteins. *Vox Sanguinis*, 58, 56-60.

Daniels, G. (2002). Human blood groups. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd.

Daniels, G., & Khalid, G. (1989). Identification, by immunoblotting, of the structures carrying Lutheran and para-Lutheran blood group antigens. *Vox Sanguinis*, 57, 137-41.

Daniels, G.L., Anstee, D.J., Cartron, J.P., Dahr, W., Issitt, P.D., Jørgensen, J., ... Zelinski, T. (1995). Blood Group Terminology 1995: ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens. *Vox Sanguinis*, 69 (3), 265-279.

Diyab, E.M., Al-Wehibi, K.M., AL-Nasser, J.S., AL-Ghadani, I.S., AL-Baloushi, K.M., AL-Araimi, A.H., & Hassan, H.S. (2018). Assessment of blood group's awareness among the Omani Population. *Madridge Journal of Nursing*, 3 (1), 101-106.

Donahue, R.P., Bias, W.B., Renwick, J.H., & McKusick, V.A. (1968). Probable assignment of the Duffy blood group locus to chromosome 1 in man. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 61 (3), 949-955.

Eren, C. (2019). İstanbul ilinde ABO ve Rh kan grupları dağılımının analizi. *Dicle Tıp dergisi*, 46, 241-246.

Farr, A.D. (1979). Blood group serology-the first four decades (1900–1939). *Medical History*, 23, 215-226.

Goosens, D., Trinh-Trang-Tan, M.M., Debbia, M., Ripoché, P., Vilela-Lamego, C., Louache, F., ... Cartron, J.P. (2010). Generation and characterisation of Rhd and Rhag null mice. *British Journal of Haematology*, 148, 161-72.

Hassan, S.N., Ponnuraj, K.T., Mohamad, S., Hassan, R., & Wan Ab Rahman, W.S. (2019). Molecular detection of glycoporphins A and B variant phenotypes and their clinical relevance. *Transfusion Medicine Reviews*, 33(2), 118-124.

Horuk, R., Martin, A.W., Wang, Z., Schweitzer, L., Gerassimides, A., Guo, H., ... Peiper, S. C. (1997). Expression of chemokine receptors by subsets of neurons in the central nervous system. *Journal of Immunology*, 158 (6), 2882–2890.

Huynh, N.T., Ford, D.S., Duyen, T.T., & Huong, M.T. (2003). Jk and Mi.III phenotype frequencies in North Vietnam. *Immunohematology*, 19 (2), 57-58.

Iwamoto, S., Yamasaki, M., Kawano, M., Okuda, H., Omi, T., Takahashi, J., ... Kajii, E. (1998). Expression analysis of human rhesus blood group antigens by gene transduction into

erythroid and non-erythroid cells. *International Journal of Hematology*, 68, 257-268.

Karamatic Crew, V., Poole, J., Banks, J., Reed, M., Daniels G. (2004). LU21: a new high-frequency antigen in the Lutheran blood group system. *Vox Sanguinis*, 87 (2), 109-113.

Kato-Yamazaki, M., Okuda, H., Kawano, M., Omi, T., Iwamoto, T., Ishimori, T., ... Kajii, E. (2000). Molecular genetic analysis of the Japanese amorph rh(null) phenotype. *Transfusion*, 40, 617-618.

Kuypers, F., van Linde-Sibenius-Trip, M., Roelofsen, B., Tanner, M.J.A., Anstee, D.J., & Op den Kamp, J.A.F. (1984). Rh-null human erythrocytes have an abnormal membrane phospholipid organization. *Biochemical Journal*, 221(3), 931-934.

Lauf, P.K., & Joiner, C.H. (1976). Increased potassium transport and ouabain binding in human Rh-null red blood cells. *Blood*, 48, 457-468.

Lee, S., Lin, M., Mele, A., Cao, Y., Farmar, J., Russo, D., & Redman, C. (1999). Proteolytic processing of big endothelin-3 by the Kell blood group protein. *Blood*, 94, 1440-1450.

Levine, P., Celano, M., Falkowski, F., White Chambers, J., Hunter Jun, O.B., & Carol, T. (1965). A Second Example of—/—or Rhnull Blood. *Transfusion*, 5 (6), 492-500.

Liu, Z., Liu, M., Mercado, T., Illoh, O., & Davey, R. (2014). Extended blood group molecular typing and next-generation sequencing. *Transfusion Medicine Reviews*, 28 (4), 177-186.

Lomas-Francis, C. (2007). The value of DNA analysis for antigens of the Kidd blood group system. *Transfusion*, 47, 23-27.

Lopez, G.H., Hyland, C.A., & Flower, R.L. (2021). Glycophorins and the MNS blood group system: a narrative review. *Annals of Blood*, 6, 39.

Lögdberg, L., Reid, M.E., & Zelinski, T. (2011). Human blood group genes 2010: Chromosomal locations and cloning strategies revisited. *Transfusion Medicine Reviews*, 25, 36-46.

Lögdberg, L., Reid, M.E., Lamont, R.E., & Zelinski, T. (2005). Human blood group genes 2004: Chromosomal locations and cloning strategies. *Transfusion Medicine Reviews*, 19, 45-57.

Mallinson, G., Anstee, D.J., Avent, N.D., Ridgwell, K., Tanner, M.J.A., Daniels, G.L., ... von dem Borne, A.E. (1990). Murine monoclonal antibody MB-2D 10 recognizes Rh-related glycoproteins in the human red cell membrane. *Transfusion*, 30 (3), 222-225.

Mitra, R., Mishra, N., & Rath, G.P. (2014). Blood groups systems. *Indian Journal of Anaesthesia*, 58, 524-528.

Mizan, N. (1963). (ABO) ve (Rh) kan gruplarının dağılımı. *Türk Hijyen Tecrübi Biyoloji Dergisi*, 23, 332-352.

Mollicone, R., Reguigne, I., Kelly, R.J., Fletcher, A., Watt, J., Chatfield, S., ... Lowe, J.B. (1994). Molecular basis for Lewis alpha(1,3/1,4)-fucosyltransferase gene deficiency (FUT3) found in Lewis-negative Indonesian pedigrees. *Journal of Biological Chemistry*, 269 (33), 20987-20994.

Mollison, P.L., Engelfriet, C.P., & Contreras, M. (1997). *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 10th ed. Oxford, Blackwell Science.

Mouro, I., Le Van Kim, C., Cherif-Zahar, B., Salvignol, I., Blancher, A., Cartron, J.P., & Colin, Y. (1994). Molecular characterization of the Rh-like locus and gene transcripts from the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Journal of Molecular Evolution*, 38, 169-176.

Mouro-Chanteloup, I., D'Ambrosio, A.M., Gane, P., Van Kim, C.L., Raynal, V., Dhermy, D., ... Colin, Y. (2002). Cell-surface expression of RhD polypeptide is posttranscriptionally regulated by the RhAG glycoprotein. *Blood*, 100,1038-1047.

Neote, K., Mak, J.Y., Kolakowski, L.F., & Schall, T.J. (1994). Functional and biochemical analysis of the cloned Duffy antigen: identity with the red blood cell chemokine receptor. *Blood*, 84 (1), 44-52.

Okuda, H., Suganuma, H., Kamesaki, T., Kumada, M., Tsudo, N., Omi, T., ... Kajii, E. (2000). The analysis of nucleotide substitutions, gaps, and recombination events between RHD and RHCE genes through complete sequencing. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 274, 670-683.

Olivès, B., Merriman, M., Bailly, P., Bain, S., Barnett, A., Todd, J., ... Merriman, T. (1997). The molecular basis of the Kidd blood group polymorphism and its lack of association with type 1 diabetes susceptibility. *Human Molecular Genetics*, 6 (7),1017-1020.

Oriol, R. (1995). ABO, Hh, Lewis and secretion. Serology, genetics and tissue distribution. In J. P. Cartron and P.

Rouger, eds. blood Cell Biochemistry (75-115pp). Vol. 6. New York: Plenum Press.

Parsons, S.F., Mallinson, G., Holmes, C.H., Houlihan, J.M., Simpson, K.L., Mawby, W.J., ... Anstee, D.J. (1995). The Lutheran blood group glycoprotein, another member of the immunoglobulin superfamily, is widely expressed in human tissues and is developmentally regulated in human liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 92, 5496-5500.

Parsons, S.F., Mallinson, G., Judson, P.A., Anstee, D.J., Tanner, M.J., & Daniels, G.L. (1987). Evidence that the Lub blood group antigen is located on red cell membrane glycoproteins of 85 and 78 kd. *Transfusion*, 27, 61-63.

Pogo, A.O., & Chaudhuri, A. (2000) The Duffy protein: a malarial and chemokine receptor. *Seminars in Hematology*, 37 (2), 122-129.

Prieels, J.P., Monnom, D., Dolmans, M., Beyer, T.A., & Hill, R.L. (1981). Co-purification of the Lewis blood group N-acetylglucosaminide alpha 1 goes to 4 fucosyltransferase and an Nacetylglucosaminide alpha 1 goes to 3 fucosyltransferase from human milk. *Journal of Biological Chemistry*, 256 (20), 10456-10463.

Qureshi, A., Salman, M., & Moiz, B. (2010). Rhnull: a rare blood group phenotype. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 60 (11), 960-961.

Race, R.R., & Sanger, R. (1968). Blood groups in man. Oxford: Blackwell Scientific.

Rahuel, C., Le Van Kim, C., Mattei, M.G., Cartron, J.P., & Colin, Y. (1996). A unique gene encodes spliceforms of the

B-cell adhesion molecule cell surface glycoprotein of epithelial cancer and of the Lutheran blood group glycoprotein. *Blood*, 88, 1865-1872.

Ridgwell, K., Roberts, S.J., Tanner, M.J.A., & Anstee, D.J. (1983). Absence of two membrane proteins containing extracellular thiol groups in Rh-null human erythrocytes. *Biochemical Journal*, 213 (1), 267-269.

Saatcioğlu, A. (1978). ABO genleri yönünden Türkiye'nin yeri, bu ülkedeki gensel çeşitlilik üzerine biyometrik bir inceleme. Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Cografya Fakültesi Yayınları No 282, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara.

Salvignol, I., Calvas, P., Socha, W.W., Colin, Y., Le Van Kim, C., Bailly, P., ... Blancher, A. (1995). Structural analysis of the RH-like blood group gene products in nonhuman primates. *Immunogenetics*, 41, 271-281.

Sands, J.M., Gargus, J.J., Fröhlich, O., Gunn, R.B., & Kokko, J.P. (1992). Urinary concentrating ability in patients with Jk(a-b-) blood type who lack carrier-mediated urea transport. *Journal of American Society Nephrology*, 2 (12), 1689-1696.

Satchwell, T.J., Bell, A.J., Pellegrin, S., Kupzig, S., Ridgwell, K., Daniels, G., ... Toye, A.M. (2011). Critical band 3 multiprotein complex interactions establish early during human erythropoiesis. *Blood*, 118, 182-191.

Schmidt, P.J., & Vos, G.H. (1967). Multiple phenotypic abnormalities associated with Rh-null (- - -/- - -). *Vox Sanguinis*, 13(1), 18-20.

Smythe, J.S., Avent, N.D., Judson, P.A., Parsons, S.F., Martin, P.G., Anstee, D.J. (1996). Expression of RHD and

RHCE gene products using retroviral transduction of K562 cells establishes the molecular basis of Rh blood group antigens. *Blood*, 87, 2968-2973.

Storry, J.R., Castilho, L., Daniels, G., Flegel, W.A., Garratty, G., Francis, C.L., ... Zelinski, T. (2011). International Society of Blood Transfusion Working Party on red cell immunogenetics and blood group terminology: Berlin report. *Vox Sanguinis*, 101 (1), 77-82.

Sturgeon, P. (1970). Hematological observations on the anemia associated with blood type Rh-null. *Blood*, 36, 310-320.

Tippett, P. (1990). Regulator genes affecting red cell antigens. *Transfusion Medicine Reviews*, 4 (1), 56-68.

Tournamille, C., Colin, Y., Cartron, J.P., & Le Van Kim, C. (1995). Disruption of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. *Nature Genetics*, 10 (2), 224-228.

Vos, G., Vos, D., Kirk, R.L., & Sanger, R. (1961). A sample of blood with no detectable Rh antigens. *Lancet*, 1(7167), 14-15.

Watkins, W.M. (1980). Biochemistry and Genetics of the ABO Lewis and P blood group systems. *Advances in Human Genetics*, 10 (1-136), 379-385.

Westhoff, C.M. (2004). The Rh blood group system in review: a new face for the next decade. *Transfusion*, 44 (11), 1663-1673.

Westhoff, C.M., & Wylie, D.E. (1996). Investigation of the RH locus in gorillas and chimpanzees. *Journal of Molecular Evolution*, 42, 658-668.

Westhoff, C.M., Schultze, A., From, A., Wylie, D.E., & Silberstein, L.E. (1999). Characterization of the mouse Rh blood group gene. *Genomics*, 57, 451-454.

Wheeler, M., Frazar, C., Lannert, K., Fletcher, S.N., Huston, H., Harris, S., ... Johnsen, J. (2016). Prediction of MNS blood group antigens using next generation sequencing. *Blood*, 128 (22), 1458.

White, R., Lalouel, J.M., Lathrop, M., Leppert, M., Nakamura, Y., & O'Connell, P. (1990). Human genetic linkage maps (Book 5). In: O'Brien SJ, editor. *Genetic maps* (5th ed.). New York; NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Willemetz, A., Nataf, J., Thonier, V., Peyrard, T., & Arnaud, L. (2015). Gene conversion events between *GYPB* and *GYPE* abolish expression of the S and s blood group antigens. *Vox Sanguinis*, 108(4):410-416.

Yamamoto, F., McNeill, P.D., & Hakomori, S. (1995). Genomic organization of human histoblood group ABO genes. *Glycobiology*, 5(1), 51-58.

Yang, C.A., Lin, J.A., Chang, C.W., Wu, K.H., Yeh, S.P., Ho, C.M., & Chang, J.G. (2016). Selection of GP. Mur antigen-negative RBC for blood recipients with anti-“Mi^a” records decreases transfusion reaction rates in Taiwan. *Transfusion Medicine*, 26 (5), 349-354.

Yasuda, H., Ohto, H., Nollet, K.E., Kawabata, K., Saito, S., Yagi, Y., ... Ishida, A. (2014). Hemolytic disease of the fetus

and newborn with late-onset anemia due to anti-M: a case report and review of the Japanese literature. *Transfusion Medicine Reviews*, 28(1), 1-6.

Zhang, Z., An, H.H., Vege, S., Hu, T., Zhang, S., Mosbrugger, T., ... Chou, S.T. (2022). Accurate long-read sequencing allows assembly of the duplicated RHD and RHCE genes harboring variants relevant to blood transfusion. *The American Journal of Human Genetics*, 109(1), 180-191.

ENDOKRİN BOZUCULAR VE HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Şükran YEDİEL ARAS³

1. GİRİŞ

Vücuda dışarıdan alındıktan sonra endokrin sistem fonksiyonlarını bozarak sağlığı olumsuz etkileyen kimyasal maddeler ‘Endokrin Bozucular (Ksenohormon)’ olarak adlandırılmaktadır. Plastik, kozmetik, tekstil, parfümeri, deterjan, mobilya gibi ürünlerde bulunabilen endokrin bozucu maddeler hormon benzeri özellik gösterip hormonların doğal fonksiyonlarını bozarlar. Hormon üretimi, salgılanması, bağlanma kapasitesi, aktiviteleri, yıkım ve vücuttan atılma mekanizmalarını olumsuz yönde etkilerler. Endokrin bozucular hem doğada doğal olarak bulunur hem de birçok sentetik ve endüstriyel ürünün içinde bulunabilir (Abacı vd., 2009; Yılmaz vd., 2020). Moleküler yapısı östrojene çok benzer bu yüzden vücuda alındığında östrojeni taklit ederler. Endokrin bozucuların östrojenik etkisi alınan dozun miktarına ve alım süresine bağlı

³ Doktor Öğretim Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Kars, Türkiye. e-mail:s.yediel@hotmail.com. ORCID: 0000-0002-3267-5251.

olarak değişir. Özellikle yağ dokusunda biriktiklerinden etkilerini uzun süre devam ettirirler. Hatta anne sütü ile anneden bebeğe geçip olumsuz etki gösterebilirler (Suk, Murray, & Avakian, 2003; Ünüvar & Büyükgebiz, 2012).

2. ENDOKRİN BOZUCULARIN TARİHÇESİ

ABD’de 1991 yılında yapılan bir besicilik toplantısında ‘endokrin bozucu’ terimi ilk kez kullanılmıştır (Colborn, 1993). Dietilstilbestrol (DES) ve dikloro difenil trikloroetan (DDT) adlı iki madde kullanıldıktan sonra zararlı etkileri görülmüş olan ve sonrasında kullanımı yasaklanan endokrin bozucular arasındadır. Düşük riski olan hamilelerde 1950’li yıllarda DES kullanılmaya başlanmış fakat kullanıcıların kız çocuklarında ergenlik döneminde rahim kanseri, erkek bebeklerinde ise hipospadias (peygamber sünneti), sperm yapım anomalileri, obezite ve kalp damar hastalıkları gözlenmiştir. Bunun gibi sorunların ortaya çıkması DES kullanımının 1970 li yıllarda yasaklanmasına sebep olmuştur. DDT başlangıçta sıtma ve tifüs hastalığının tedavisinde başarıyla kullanılan kimyasal bir maddedir. DDT; 1939 yılında İsviçreli kimyager Müller tarafından keşfedilmiş, bu sayede Müller Nobel ödülü almıştır. Yüksek düzeyde östrojenik etki gösterdiği belirlendikten sonra 1972 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde, 1980 yılında Türkiye de DDT kullanılması yasaklanmıştır. DDT başlangıçta tedavi amacıyla kullanılsa da sonraları pestisit olarak kullanılmıştır. DDT’nin topraktan tamamen temizlenebilmesi için 50 yıldan daha fazla bir süre geçmesi gerekir. Bu yüzden hala daha topraklarımızda DDT’ye rastlanmaktadır (Büyükgebiz, 2020).

Bunların dışındaki farklı türde endokrin bozucu ajanlara maruz kalınması sağlık üzerinde olumsuz etkiler yaratmıştır.

Birçok ülkede 1970’li yıllarda bazı okul kantinlerinde belirli gıdaların fazla tüketildiği ve tüketen çocuklarda erken meme gelişimi gözlemlendiği bildirilmektedir. Avrupa ya Afrika’dan göçle gelen ergenlik dönemindeki çocuklarda yüksek düzeyde DDT belirlenmiştir. Bunların dışında östrojen enjekte edilmiş büyük baş hayvanların sütünü içen erkeklerde meme büyümesi (jinekomasti), yüksek düzeyde östrojen içeren soya sütünü kullanan kişilerde erken cinsel gelişim görüldüğü bildirilmektedir (Abacı vd., 2009).

3. ENDOKRİN BOZUCULARIN ETKİLERİ VE SINIFLANDIRILMASI

Östrojenik etkiye sahip endokrin bozucular erkek fertilitatesini olumsuz şekilde etkiler. Bazı kimyasallar doza bağlı olarak hem östrojenik hem de antiöstrojenik etki gösterebilir. Endokrin bozucuların etkileri doz ve kullanım süresine bağlı olarak değişmektedir. Bazı kimyasallara düşük dozda maruz kalındığında çok az düzeyde toksik etki yapar. Ancak maruziyet süresi bu etkiyi değiştirebilir. Etkilenme süresine bağlı olarak multisistemik, teratojenik, toksik ve onkojenik etkiler görülebilir. Bazı endokrin bozucular yağ dokusunda birikir ve etkileri hayat boyu devam edebilir (Büyükgebiz, 2020).

Endokrin Bozucular, hücrel reseptörlere bağlanmak sureti ile hormonların biyolojik aktivitelerini arttırabilir (agonistik etki) ya da hormonun reseptörüne bağlanıp asıl hormonun reseptöre bağlanmasına engel olurlar (antagonistik etki). Bazende hormon taşıyıcı proteinlere bağlanarak hormonların etkilerini değiştirir, metabolik yollarını etkileyerek sentez ve yıkım oranlarını bozabilirler (Carpenter & Sly, 2016).

Endokrin bozucu etkiye sahip bileşikler aşağıdaki gibi 3 grup altında toplanabilir;

1. Sentetik Olarak Üretilen Hormonlar: Hormon replasmanı amacıyla uygulanan tedaviler, doğum kontrol ilaçları ve hayvansal gıdalarda kullanılan katkı maddeleri bu grupta yer alır (Çetinkaya, 2009).

2. Doğal Endokrin Bozucular: Fito-östrojenler olarak adlandırılan bazı maddeler doğal endokrin bozucular grubundadır. Soya fasulyesi, elma, kiraz gibi gıdalarda doğal olarak bulunurlar (Keith, 1998). Bular doğal hormon yapısında olduğu için düşük dozlarda alındıklarında depolanmadan kolayca yıkıma uğrarlar (Çetinkaya, 2009).

3. Çevresel Endokrin Bozucular: Endüstriyel alanda kullanılmak amacıyla geliştirilmiş kimyasallar ve farklı çevresel kirleticiler bu grupta bulunur (Keith, 1998; Çetinkaya, 2009). Biyosidler, insektisitler, herbisitler, nematositler, fungusitler, endüstriyel kimyasallar (bisfenol A, polivinil karbon), ağır metaller, 4 poliklorin bifeniller ve ticari kullanım amacı olmayan kimyasallar gibi maddelerin parçalanmaları ile ortaya çıkarlar (Keith, 1998).

4. ENDOKRİN BOZUCULARIN ORGANİZMA ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER

Endokrin bozucuların organizma üzerindeki etkileri farklılık gösterebilir. Endokrin bozucuların organizma üzerindeki etkisini değiştiren faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir;

1-Endokrin Bozuculara Maruz Kalma Yaşı: Endokrin bozucu ajanlara maruz kalmasının bebek (ya da fetüs) veya yetişkin bir bireyde farklı sonuçları olabileceği belirtilmektedir. Endokrin bozucuların fetal dönemdeki etkilerini tanımlamak için

“*yetişkin hastalıklarının fetal temelleri*” (Barker, 2004), yaşamın her döneminde endokrin bozuculara maruz kalındığında oluşabilecek etkileri tanımlayabilmek için “*yetişkin hastalıkların gelişimsel temelleri*” gibi ifadeler kullanılmaktadır. Ne kadar erken dönemde endokrin bozuculara maruz kalınırsa bunların etkilerinin geri dönüşsüz olabileceği vurgulanmaktadır (Barker, 2004; Diamanti-Kandarakis vd., 2009).

2- Endokrin Bozuculara Maruz Kaldıktan Sonra Geçen Süre: Endokrin bozuculara maruz kalındıktan sonra sonuçları hemen ortaya çıkmayabilir. Kronik maruziyet sonrası veya organizmanın gelişimi sırasında endokrin bozucuların olumsuz etkileri gözlenebilir (Diamanti-Kandarakis vd., 2009).

3- Endokrin Bozucuların Kokteyl Etkileri: Farklı türde endokrin bozucular birbirlerinin etkilerini arttırabilirler. Hatta birlikte maruz kalındığında daha farklı etkilerde gözlenebilir. Bu etkiye sinerjist etki denir (Kortenkamp, 2007).

4- Endokrin Bozucuların Doz-Yanıt Dinamiği: Endokrin bozucuların doz-yanıt mekanizması hakkında farklı görüşler öne sürülmektedir. Birincisi; endokrin bozucular her dozda etkili olabilir (en düşük dozlarda dahil). Burada önemli olan şey endokrin bozuculara gelişimin kritik dönemlerinde maruz kalınmasıdır (Diamanti-Kandarakis vd., 2009). İkincisi; endokrin bozucuların en düşük ve en yüksek dozlarda daha fazla etki gösterdiğiidir. Yani endokrin bozucuların etkileri ‘U’ şeklinde grafik ile gösterilebilir (Diamanti-Kandarakis vd., 2009; vom Saal vd., 2007).

5- Epigenetik Etki Ya da Genetik Aktarım: Endokrin bozucuların olumsuz etkileri sadece maruz kalan kişilerde değil daha sonraki nesillerde de ortaya çıkabilir. Bu genetik aktarımın fetusun/yumurtanın etkilenmesi, DNA mutasyonu, metilasyonu

ya da histon asetilasyonu yolu ile gerçekleşebileceğine dair görüşler ileri sürülmektedir (Gluckman & Hanson, 2004; Anway, Cupp, Uzumcu & Skinner, 2005; Anway & Skinner, 2008)

5. ENDOKRİN BOZUCULARIN SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

5. 1. Endokrin Bozucular ve Üreme Sistemi

Yapılan çalışmalarda endokrin bozucuların sperm sayısında azalma, motilitede azalma ve anormal sperm morfolojisi ile ilişkili olduğunu bildirilmektedir (Safe, 2013; Bonde vd., 2016). Erkeklerde kriptorşidizm, hipospadias, bozulmuş semen kalitesi ve artmış testiküler kanser oranı şeklinde “testiküler disgenezis” sendromuna yol açtığı, hem Leydig hücreleri hem de Sertoli hücreleri üzerinde olumsuz etkileri olduğu öne sürülmüştür (Gore vd., 2015). Yapılan çalışmalarda Fitalat ve Bisfenol-A (BPA)’ya maruz kalan erkeklerin idrarlarında yüksek düzeyde BPA, düşük düzeylerde FSH konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir (Hanaoka vd., 2002). İnfertil erkeklerde yapılan çalışmalarda idrar BPA konsantrasyonlarının semen kalitesini etkilediği, sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı ve motilitesinin artmış idrar BPA konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (Li vd., 2011; Knez vd., 2015). BPA konsantrasyonu yüksek olan bireylerde; serum testosteron, LH, estradiol ve serbest testosteron düzeylerinin daha yüksek olduğunu belirlemiştir (Lassen vd., 2014).

Endokrin bozucuların kadın üreme sistemi üzerinde de olumsuz etkileri vardır. Bunlar arasında; hormon etkisinde bozulma, menstrual sikluslarda bozulma, fertilitede azalma, infertilite, polikistik over sendromu (PKOS), endometriozis, erken veya gecikmiş puberte ve hormon duyarlı kanserler yer alır

(Yesildaglar vd., 2010; Safe, 2013; Rattan vd., 2017). Endokrin bozucular agonistik ve antagonistik etkilere sahiptir. Bu zararlı etkilerini hormonların reseptörlerine bağlanması sırasında gösterirler. Yapılan çalışmalarda endokrin bozucuların follikülogenezi bozduğu bildirilmektedir (Sifakis vd., 2017). BPA'nın kaspaz-3 aracılığı ile apoptozu indüklediği bildirilmiş ve BPA düzeylerinin azalmış antral follikül ve oosit sayısı ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Lee vd., 2013; Souter vd., 2013).

5. 2. Endokrin Bozucular ile Obezite ve Diyabet Arasındaki İlişki

Yaşamın erken dönemlerinde bazı endokrin bozuculara maruz kalınması ileri yaşlarda obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi hastalıklara neden olmaktadır. Bu etkileri meydana getiren endokrin bozucular obezojenler ve diyabetojenler olarak isimlendirilir (Janesick & Blumberg, 2011). Fetal dönemde ya da erken çocukluk çağında çevresel kimyasal ajanlara ve kötü/yetersiz beslenmeye maruz kalındığında ileriki yaşlarda bir çok metabolik bozukluk meydana gelmektedir (Lijungberg vd., 2006). Fetal dönemde endokrin bozuculara maruz kalınmasının ileriki yaşlarda obeziteye neden olabileceği hipotezi "tutumlu fenotip" olarak adlandırılmaktadır. Bu hipoteze göre endokrin bozucuların etkilerinden hayati organları korumak için organ büyümeleri olduğu gözlenmiş ve sonuç olarak ileri yaşlarda obeziteye yatkınlığın arttığı belirtilmiştir. Ayrıca endokrin bozucuların hipotalamusta yeme davranışı ile ilgili bölgeleri etkileyerek metabolik değişikliklere sebep olabileceği ileri sürülmüştür (Heindel vd., 2015; Smith & Ryckman, 2015).

Gebeliğin ileri dönemlerinde östrojenin de etkisi ile insülin direnci gelişebilir. Gestasyonel diyabeti önlemek için pankreastan insülin sentez ve salınımı artar. Benzer şekilde östrojenin etkisi ile periferel dokularda insülin direnci gelişir.

(Alonso-Magdalena vd., 2011). Dioksinler ve poliklorlubifeniller endokrin bozucuların etkisi ile transkripsiyon faktörü aril hidrokarbon reseptörüne (AhR) bağlanarak aktive olur. Daha sonra yeni gen ekspresyonunu düzenler ve aktive AhR östrojen reseptörleri ile başka çapraz reaksiyonlara girer. Sonuç olarak AhR ligandları östrojenlerin normal yollarla uyarılan gen aktivasyonuna aracılık eder. AhR (-) gebe farelerin açlık insülin düzeyleri azaldığı belirtilmektedir. Tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) maruziyetinin Tip 2 diyabetli farelerde plazma insülin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (Kurita vd., 2009; Alonso-Magdalena, 2011).

5. 3. ENDOKRİN BOZUCULAR VE KANSER

1- MEME KANSERİ

Dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser türü meme kanseridir. Östrojene maruz kalmanın meme kanseri riskini artırdığı, bu nedenle kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Kombine östrojen/progesteron içeren hormon tedavileri ve oral kontraseptif kullanımı, obezite ve alkol kullanımı dolaylı yollarla östrojen düzeylerini yükselterek meme kanseri riskini artırmaktadır. Endojen östrojen düzeyinin yüksek oluşu da meme kanserine neden olabilmektedir (Loibl vd., 2021). Yapılan çalışmalarda meme kanseri ile ilişkisi olduğu öne sürülen bazı endokrin bozucu maddeler aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

A) DES: DES maruziyetinin vajen ve serviks şeffaf hücreli karsinomu riskini artırmasının yanı sıra meme kanseri riskini artırdığı belirtilmektedir (Huo, Anderson, Palmer, & Herbst, 2017).

B) Dioksin: TCDD 30'a yakın dioksin bileşiğinden en toksik olanıdır. TCDD maruziyetinin anti-östrojenik etki

yaratarak meme gelişimini olumsuz etkilediği aynı zamanda prenatal dönemde maruz kalınmasının meme kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir (Desaulniers vd., 2001).

C) DDT: DDT östrojenik etkiye sahip bir bileşiktir. Yapılan çalışmalarda özellikle prepuberte dönemde DDT maruziyetin meme kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte DDT'nin bazı metabolitlerine maruz kalınmasının da risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (Boada vd., 2012)

D) BPA: BPA kimyasal yapı olarak östradiol ile bezer ve östrojen reseptörüne bağlanarak etki gösterir. Preneoplastik meme lezyonlarını ve meme kanseri hücrelerinin proliferasyonu artırdığı bildirilmiştir (Murray vd., 2007).

E) Fitalatlar: Meme kanseri olan hastalarda idrar fitalat konsantrasyonunun sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu ve doğum öncesi fitalat maruziyetinin glandüler hücrelerin proliferasyonuna neden olabileceği ifade edilmiştir (Gore vd., 2015).

2- PROSTAT KANSERİ

Prostat kanserinin oluşumu ve ilerlemesinde androjenler ve östrojen önemli rol oynar. Endokrin bozuculara maruz kalınması androjenlerin ve östrojenin etki yollarını etkileyerek prostat kanseri riskini artırabilir. Prostat kanseri ileri yaşlarda ortaya çıkan bir kanser türüdür. Bu nedenle fetal dönemde yaşanan maruziyetlerin riski ancak uzun süreli izlemeler sonunda değerlendirilmektedir. Amerika'da yapılan Tarımsal Sağlık Araştırmasında ve Kanadalı çiftçiler üzerinde yapılan araştırmalarda organofosfat içerikli pestisit kullanımının prostat kanseri riskini artırdığı belirtilmiştir (Lerro vd., 2015; Kachuri vd., 2017). Başka bir çalışmada ise prostat kanserli hastaların serum pestisit düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek

olduğu tespit edilmiştir (Xu vd., 2010). Ayrıca agent orange, dioksin gibi kimyasal maddelerin prostat kanseri riskini artırdığı, prostat kanserli hastalarda idrar BPA düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir (Tarapore vd., 2014). Perinatal dönemde BPA maruziyetinin estradiolle birlikte prostat kanseri riskini artırır. Erişkinlikte maruz kalınması plazma östradiol düzeylerini artırarak prostat kanseri riskini artırır (Castro vd., 2013).

3- TİROİD KANSERİ

Tiroid kanseri özellikle gelişmiş ülkelerde sıkça görülmeye başlayan bir kanser türüdür. Endokrin bozucuların tiroid kanseri oluşumuna neden olabileceği ileri sürülmektedir. Poliklorlu bifenillere maruz kalınması çeşitli transkripsiyon faktörleri üzerine onkojenik etki gösterir ayrıca tiroid hormonunun sentezini bozarak hipotalamus-hipofiz-tiroid aksını etkiler. Fitalat metabolitlerine maruziyetin reaktif oksijen radikalleri oluşturarak tiroid homeostazını bozduğu ve tiroid hücre proliferasyonu artırarak kanser oluşumunu tetikleyebileceği bildirilmektedir. Tiroid kanserli hastalarda serum ve idrar BPA düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Pestisit maruziyetinin tiroid kanseri riskini artırdığı öne sürülmüştür (Alsen vd., 2021).

6. ENDOKRİN BOZUCULARA MARUZİYETİN ENGELLEMESİ İÇİN YAPILMASI GEREKENLER

Endokrin bozucuların olumsuz etkilerini en aza indirmek ve maruziyeti engellemek için yapılması gerekenler şöyle sıralanabilir;

- Su ve ellerin temizliği oldukça önemlidir ancak el temizliğinde kokulu sabunlardan uzak durulması gerekir.

- Fitalatlardan ve florlu kimyasallardan uzak durulmalıdır.
- Özel kokulu temizlik ürünleri, oda spreyleri gibi ürünlerin kullanılmaması gerekir.
- Her türlü plastik eşyanın kullanımından uzak durulmalıdır.
- Konserve ürünler ve buna benzer ürünler kullanılmamalıdır.
- İşlenmiş gıdalar tüketilmemelidir (pastırma, sucuk gibi).
- Kozmetik ürünler kullanılmamalıdır
- Her türlü kimyasaldan mümkün olduğu kadar uzak durulmalıdır (Crews vd., 2015).

7. SONUÇ

Sonuç olarak endokrin bozucular yaşamın her alanında karşımıza çıkan insan ve toplum sağlığını olumsuz etkileyen zararlı maddelerdir. Yapılan çalışmalar kanser de dahil bir çok hastalığın meydana gelmesinde endokrin bozucuların önemli etken olduğunu ortaya koymaktadır. Endokrin bozuculara maruziyetin azaltılması alınacak önlemlerin başında gelir. Maruziyet sonrası meydana gelen sağlık sorunlarının detaylı bir şekilde araştırılması da önem arz etmektedir. Bunların yanı sıra kimyasalların kullanımı konusunda kontrol mekanizmalarının devreye girmesi ve yasal düzenlemeler yapılarak yasalara uyulması konusunda zorunluk getirilmesi gerekir. Son olarak da toplumun bilinçlendirilmesi sağlıklı nesillerin dünyaya getirilmesi açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

Abaci, A., Demir, K., Bober, E., & Buyukgebiz, A. (2009). Endocrine disrupters - with special emphasis on sexual development. *Pediatric Endocrinology Reviews: PER*, 6(4), 464–475.

Alonso-Magdalena, P., Quesada, I., & Nadal, A. (2011). Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*, 7(6), 346–353. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.56>

Alsen, M., Sinclair, C., Cooke, P., Ziadkhanpour, K., Genden, E., & van Gerwen, M. (2021). Endocrine disrupting chemicals and thyroid cancer: an overview. *Toxics*, 9(1). doi:10.3390/toxics9010014

Anway, M. D., & Skinner, M. K. (2008). Epigenetic programming of the germ line: effects of endocrine disruptors on the development of transgenerational disease. *Reproductive BioMedicine Online*, 16(1), 23-25. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60553-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60553-6)

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

Barker, D. J. (2004). The developmental origins of adult disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(6), 588S-595S.

Boada, L. D., Zumbado, M., Henriquez-Hernandez, L. A., Almeida-Gonzalez, M., Alvarez-Leon, E. E., Serra-Majem, L., & Luzardo, O. P. (2012). Complex organochlorine pesticide mixtures as determinant factor for breast cancer risk: a population-based case-control study in the Canary Islands

(Spain). *Environmental Health*, 11, 28. doi:10.1186/1476- 069X-11-28

Bonde, J.P., Flachs, E.M., Rimborg, S., Glazer, C.H., Giwercman, A., Ramlau-Hansen, C.H., ... Br  uner, E.V. (2016). The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and metaanalysis. *Human Reproduction Update*, 23(1), 104–25. doi: <http://doi.org/10.1093/humupd/dmw036>.

B  y  gebiz, A. (2020). Hormon Bozucular, Hayy Yayınları, ss. 22-28.

Carpenter, D. O., & Sly, P. D. (2016). Environmental chemicals as endocrine disruptors. Reviews on *Environmental Health*, 31(4), 399. <https://doi.org/10.1515/reveh-2016-0064>

Castro, B., Sanchez, P., Torres, J. M., Preda, O., del Moral, R. G., & Ortega, E. (2013). Bisphenol A exposure during adulthood alters expression of aromatase and 5  lpha-reductase isozymes in rat prostate. *PLoS One*, 8(2), e55905. doi:10.1371/journal.pone.0055905

Colborn, T., vom Saal, F. S., & Soto, A. M. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives*, 101(5), 378–384. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101378>

  etinkaya, S. (2009). Endokrin Bozucular ve Ergenlik   zerine Etkileri. *Dicle Tıp Dergisi*, 36(1), 59-66.

David, C. (2015). Introduction to EDCs: A guide for public interest organizations and policymakers. Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM), IPEN, and The Endocrine Society.

Desaulniers, D., Leingartner, K., Russo, J., Perkins, G., Chittim, B. G., Archer, M. C., . . . Yang, J. (2001). Modulatory effects of neonatal exposure to TCDD, or a mixture of PCBs, p,p'-DDT, and p-p'-DDE, on methylnitrosourea-induced mammary tumor development in the rat. *Environmental Health Perspectives*, 109(7), 739-747. doi:10.1289/ehp.01109739

Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J. P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., ... Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 30(4), 293-342. doi: 10.1210/er.2009-0002

Gluckman P. D., & Hanson M. A. (2004). Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatric Research*, 56, 311–317

Gore, A.C., Chappell, V.A., Fenton, S.E., Flaws, J.A. , Nadal, A., Prins, G.S., ... Zoeller, R.T. (2015). EDC-2: The endocrine society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*, 36(6), E1–E150. doi: 10.1210/er.2015-1010 PMID: PMC4702494

Hanaoka, T., Kawamura, N., Hara, K., & Tsugane, S. (2002). Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occupational and Environmental Medicine*, 59(9), 625–8.

Heindel, J. J., Newbold, R., & Schug, T. T. (2015). Endocrine disruptors and obesity. Nature reviews. *Endocrinology*, 11(11), 653–661. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.163>

Huo, D., Anderson, D., Palmer, J. R., & Herbst, A. L. (2017). Incidence rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell

adenocarcinoma of the vagina and cervix: Update after 40-year follow-up. *Gynecologic Oncology*, 146(3), 566-571. doi:10.1016/j.ygyno.2017.06.028

Janesick, A., & Blumberg, B. (2011). Endocrine disrupting chemicals and the developmental programming of adipogenesis and obesity. *Birth Defects Research Part C - Embryo Today: Reviews*. 93(1), 34–50. <https://doi.org/10.1002/bdrc.20197>.

Kachuri, L., Harris, M. A., MacLeod, J. S., Tjepkema, M., Peters, P. A., & Demers, P. A. (2017). Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *BMC Cancer*, 17(1), 343. doi:10.1186/s12885-017-3346-x

Keith, L. H. (1998). Environmental endocrine disruptors. *Pure and Applied Chemistry*, 70(12), 2319-2326.

Knez, J., Kranvogel, R., Breznik, B.P., Voncina E., & Vlaisavljevic, V. (2014). Are urinary bisphenol A levels in men related to semen quality and embryo development after medically assisted reproduction? *Fertility and Sterility*, 101(1), 215–221.

Kortenkamp, A. (2007). Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environmental Health Perspectives*, 115(1), 98-105. doi: 10.1289/ehp.9357

Kurita, H., Yoshioka, W., Nishimura, N., Kubota, N., Kadowaki, T., & Tohyama, C. (2009). Aryl hydrocarbon receptor-mediated effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Journal of Applied Toxicology*, 29(8), 689–694. <https://doi.org/10.1002/jat.1459>

Loibl, S., Poortmans, P., Morrow, M., Denkert, C., & Curigiano,

G. (2021). Breast cancer. *Lancet*, 397(10286), 1750-1769. doi:10.1016/S0140-6736(20)32381-3

Lassen, T.H., Frederiksen, H., Jensen, T.K., Petersen, J.H., Joensen, U.N., Main, K.M., ... Andersson, A. (2014). Urinary bisphenol A levels in young men: association with reproductive hormones and semen quality. *Environmental Health Perspectives*, 122(5), 478–84.

Lee, S.G., Kim, J.Y., Chung, J.Y., Kim, Y.J., Park, J.E., Oh, S., ... Kim, J.M. (2013). Bisphenol a exposure during adulthood causes augmentation of follicular atresia and luteal regression by decreasing 17betaestradiol synthesis via downregulation of aromatase in rat ovary. *Environmental Health Perspectives*, 121(6), 663–9. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205823>.

Lerro, C. C., Koutros, S., Andreotti, G., Friesen, M. C., Alavanja, M. C., Blair, A., . . . Beane Freeman, L. E. (2015). Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the agricultural health study. *Occupational and Environmental Medicine*, 72(10), 736-744. doi:10.1136/oemed-2014-102798

Li, D.K., Zhou, Z., Miao, M., He, Y., Wang, T.J., Ferber, J., ... Yuan, W. (2011). Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertility and Sterility*, 95(2), 625–630. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.026>.

Ljungberg, M., Korpela, R., Ilonen, J., Ludvigsson, J., & Vaarala, O. (2006). Probiotics for the prevention of beta cell autoimmunity in children at genetic risk of type 1 diabetes--the PRODIA study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1079, 360–364. <https://doi.org/10.1196/annals.1375.055>.

Murray, T. J., Maffini, M. V., Ucci, A. A., Sonnenschein, C., & Soto, A. M. (2007). Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reproductive Toxicology*, 23(3), 383-390. doi:10.1016/j.reprotox.2006.10.002

Rattan, S., Zhou, C., Chiang, C., Mahalingam, S., Brehm, E., & Flaws, J.A. (2017). Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *Journal of Endocrinology*, 233(3), R109–R129. <https://doi.org/10.1530/joe-17-0023>.

Safe S. (2013). Endocrine disruptors and falling sperm counts: lessons learned or not!. *Asian Journal of Andrology*, 15, 191–194. doi: <http://doi.org/10.1038/aja.2012.87>.

Sifakis, S., Androutsopoulos, V.P., Tsatsakis, A.M., & Spandidos, D.A. (2017). Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 51, 56–70. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.02.024>.

Smith, C. J., & Ryckman, K. K. (2015). Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 8, 295–302. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S61296>.

Souter, I., Smith, K.W., Dimitriadis, I., Ehrlich, S., Williams, P.L., Calafat, A.M., & Hauser, R. (2013). The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reproductive Toxicology*, 42, 224–231.

Suk, W. A., Murray, K., & Avakian, M. D. (2003). Environmental hazards to children's health in the modern world. *Mutation Research*, 544(2-3), 235–242.

<https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2003.06.007>

Tarapore, P., Ying, J., Ouyang, B., Burke, B., Bracken, B., & Ho, S. M. (2014). Exposure to bisphenol A correlates with early-onset prostate cancer and promotes centrosome amplification and anchorage-independent growth in vitro. *PLoS One*, 9(3), e90332. doi:10.1371/journal.pone.0090332

Unüvar, T., & Büyükgebiz, A. (2012). Fetal and neonatal endocrine disruptors. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 4(2), 51–60. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.569>

vom Saal, F. S., Akingbemi, B. T., Belcher, S. M., Birnbaum, L. S., Crain, D. A., Eriksen, M., ... Zoeller, R.T. (2007). Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. *Reproductive Toxicology*, 24(2), 131-138. doi: 10.1016/j.reprotox.2007.07.005

Xu, X., Dailey, A. B., Talbott, E. O., Ilacqua, V. A., Kearney, G., & Asal, N. R. (2010). Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in U.S. adults. *Environmental Health Perspectives*, 118(1), 60-66. doi:10.1289/ehp.0900919

Yesildaglar, N., Yildirim, G., Attar, R., Karateke, A., Ficicioglu, C., & Yilmaz, B. (2010). Exposure to industrially polluted water resulted in regressed endometriotic lesions and enhanced adhesion formation in a rat endometriosis model: a preliminary study. *Fertility and Sterility*, 93(5):1722–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.028>.

Yılmaz, B., Terekeci, H., Sandal, S., & Kelestimur, F. (2020). Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 21(1), 127–147. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09521-z>

TESTİSİN HİSTOLOJİK YAPISI

Yüksek Lisans Öğrencisi Gizem KUYUMCU¹

Prof. Dr. Mehmet Faruk AYDIN²

1.GİRİŞ

Erkek genital sisteminin esas görevi semen üretip, bu üretilen sperm ve salgıları dişi genital sistemine iletmektir. Bu görevi gerçekleştirebilmesi için dört farklı bölüme sahiptir. Bu bölümler testisler, iletim kanalları (Epididimis, Duktus deferens), erkek eklenik genital bezleri ve penistir. Testisler temel üreme organı olup, sperm ve erkek cinsiyet hormonu olarak bilinen testosteronu sentezlerler. İletim kanalları, testislerde üretilen spermleri ve yardımcı bezlerin salgılarını depolayıp penise iletirler. Yardımcı bezler ise spermlerin penise iletilmesi için gerekli olan salgıyı sentezlerler. Bu salgıların ve spermlerin karışmış haline “semen” adı verilir. Penis ise bu semeni dişi genital sistemine iletmeye aracılık eder (Arıncı ve Elhan, 2001; Aktümsek, 2004,).

2.TESTİS ANATOMİSİ

Testisler penisin her iki yanında yer alan skrotum adı verilen kese içinde funiculus spermaticus aracılığıyla asılı halde bulunan, oblik pozisyonda duran ovoid şekilli iki adet eşleştirilmiş bir organdır. Testisler hemen hemen aynı büyüklükte olmalarına rağmen, sağ funiculus spermaticusun sol funiculus spermaticusundan kısa olması nedeniyle sol testis, sağ testise göre az da olsa aşağıda yer alır (Yücel, 2003; Snell, 2004; Usta, 2005; Hatipoğlu, 2006; Yıldırım, 2006). Testisler ortalama 10-15 gr ağırlığa, 4-5 cm yüksekliğe, 2.5-3 cm genişliğe ve 2 - 3 cm kalınlığa genelde sahiptirler (Arıncı ve Elhan, 2001; Yücel, 2003; Ozan, 2004; Aktümsek, 2006; Yıldırım, 2006; Erdoğan vd., 2007; Moore ve Dalley, 2007; Azman, 2016).

Testis içi sıcaklık, memeli hayvanlarda spermatogenezisin devamlılığı açısından önemli bir kriterdir. Testis içi sıcaklığın, vücut sıcaklığından 4-5 C daha düşük olması gerekmektedir. Fertilite açısından bu sıcaklığın dengede tutulması belirli faktörlere bağlıdır. Bu faktörlerin başında, skrotumun ter bezlerinden zengin olması gerekir. Testisleri dıştan saran skrotal deri altında yağ bezleri olmayıp ter bezleri bulunur. Bu ter bezleri hava sıcaklığı yüksek olduğu zamanlarda terleyip buharlaşma süretiyle skrotumun sıcaklığını düşürmektedir. Testis sıcaklığının kontrolünde diğer bir önemli rolü, musculus kremaster kası üstlenir. Düz kas liflerinden zengin olan bu kas, sıcak havalarda gevşemek süretiyle spermatik kordu uzatarak testisleri vücuttan uzaklaştırır, soğuk havalarda kasılarak testisleri vücuda doğru çekip testis termoregulasyonu dengelemeye yardım eder. Kas iplikçiklerinden zengin olan tunica dartos da tıpkı kremaster kası gibi sıcak havalarda gevşeyerek spermatik kordu uzatıp skrotumun aşağı doğru sarkmasına yardım eder. Ayrıca sıcaklığın dengelenmesinde plexus pampiniformis damar ağı da yer almaktadır. Bu ağ, testislere girecek olan sıcak kanı taşıyan arteri

sararak, testislere ulaşmadan önce kanı soğutarak testis sıcaklığını kontrol eder. Böylece, testislere girecek olan kanın sıcaklığının düşürülmesi belirli derecede sağlanmış olur (Waites, G, 1970).

2.1.Testisin Katmanları

Testis dıştan içeriye doğru; tunica vaginalis, tunica albuginea ve tunica vaskulosa olmak üzere 3 katman ile sarılı bulunmaktadır (Hatiboğlu ve Turgut, 1996; Arıncı ve Elhan, 2001; Yücel, 2003; Moore ve Agur, 2006). Testisler tunika albuginea tarafından kalın ve sıkı bir bağdoku katmanı ile sarılıdır. Testisin arkaya bakan tarafında tunika albugineanın kalınlaşmasıyla ‘‘Mediastinum testis’’ oluşur. Mediastinum testisten, testisin içine doğru uzanan fibröz uzantılar olan septumlar testisi lobüllere ayırır. Her bir testiste yaklaşık 250-400 lobül bulunur. Gevşek bir bağ dokusuyla sarılı olan lobüller, 1-4 arasında değişen seminifer tübüllere sahiptir. Gevşek bağ dokusunda genellikle lenf, arter, vena gibi kan damarları ve sinirler yer alır (Ross vd., 1989).

Fötal evrede testislerin karın boşluğundan skrotuma inerken sürükledikleri periton katmanı Tunica vaginalistir (Sadler, 2011; Cumhuriyet, 2013).

Tunica albuginea dıştan testisi saran, beyaz renkli mavimsi, düzensiz bağ doku yapısında sıkı bir katmandır. Tunica albuginea da bağ doku ipliklerinin oluşturduğu demetler, çeşitli yönlerde seyrederek sıkı bir örgü oluştururlar (Arıncı ve Elhan, 2001; Ozan, 2004; Usta, 2005; Hatipoğlu ve Hatipoğlu, 2006; Cumhuriyet, 2013). Tunica albuginea testisin arka yüzünden kalınlaşarak mediastinum testisi meydana getirirler (Arıncı ve Elhan, 2001; Ozan, 2004; Yıldırım, 2006; Usta, 2005). Mediastinum testiste, rete testis, testise ait venalar, arterler ve sinirler mevcuttur (Arıncı ve Elhan, 2001; Hatipoğlu ve Hatipoğlu, 2006).

Tunica albuginea'nın iç yüzünde bulunan Tunica vasculosa, gevşek bağ dokusu yapılı damar ağı katmanıdır (Azman, 2016).

3.TESTİS HİSTOLOJİSİ

Testis üreme fonksiyonlarını, seksüel aktivite ve olgunlaşmayı sağlayan, endokrin olarak testesteron hormonunu, ekzokrin olarak ise spermatozoonu üreten bir çift bezdir.

3.1.Seminifer Tübüller (Tubulus seminiferri contorti)

Testislerde spermatogenezis sonucu üretilen spermatozoonların vücut dışına taşınmasını sağlayan kanal sistemi, testis paranzimindeki küçük lobçuklar içerisinde yer alan ve tubulus seminiferi contorti adı verilen kanallarla başlar. Eşey hücrelerinin üretildiği, genel olarak genişlikleri 150-250 µm ve uzunlukları 30-70 cm olan; U şeklindeki oldukça kıvrımlı bir yapıya sahiptir (Gartner ve Hiatt, 2016).

Tubuli Recti (Tubulus seminiferri recti)

Tubulus seminiferri contortiler mediastinum testise ilerleyerek nisepeten daha kısa, düz ve genişlikleri daha dar olan kanallara dönüşürler. Eşey hücrelerinden yoksun ve duvarı tek katlı kübik hücrelerden oluşan bu kanallara tubulus seminiferri recti adı verilir. Tubuli rektiler çok kısa ve düz yapılardır (Tekelioğlu, 2002; Dağdeviren ve Biricik, 2007).

Rete Testis

Tubulus seminiferi rectiler, mediastinum testiste bir araya gelerek birleşirler. Testisin merkezinde oluşan bu ağ benzeri yapıya ise rete testis denir. Rete Testisin epitelini tek katlı kübik veya tek katlı yassı epitel hücreleri oluşturmaktadır (Tekelioğlu,

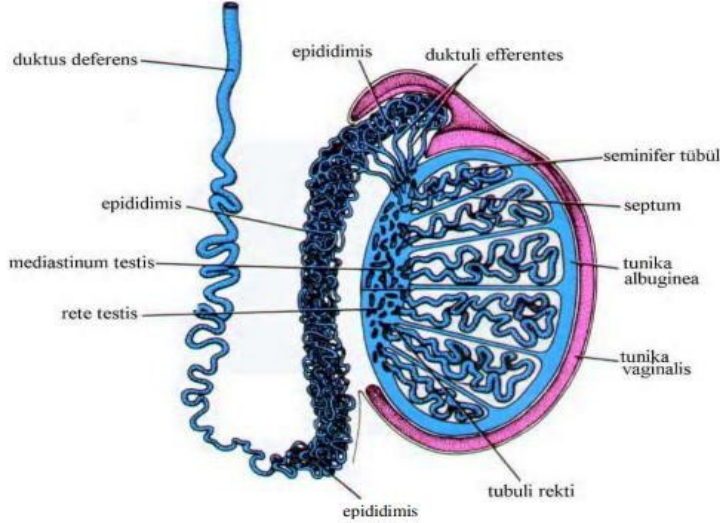
2002; Paker, 1993; Dağdeviren ve Biricik, 2007).

Ductuli efferentes

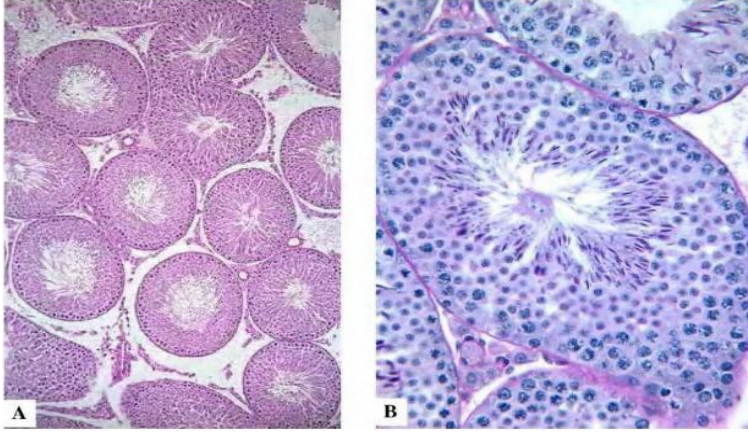
Rete testisten sayıları 12 ile 15 arasında değişen küçük kanalcıklar, testisin dorsaline doğru yönelir ve buradan çıkarak testisten ayrılırlar. Bu küçük kanalcıklara ductuli efferentes adı verilir. Bu kanalcıkların duvarını oluşturan hücrelerin çoğu yüksek prizmatik ve kinosilyumludur. Bu titrekle tüylerin hareketi henüz hareket yeteneğine sahip olmayan spermatozoonların ileriye doğru taşınmasına yardımcı olur.

Ductus epididymis

Testisin dorsalinde ductuli efferentesler kendi aralarında bileşerek oldukça kıvrımlı seyreden tek bir kanal haline dönüşürler. Bu kanala ductus epididymis adı verilir. Yoğun zikzaklı seyreden bu kanalın testis kenarında oluşturduğu bu yapı ise epididimis olarak adlandırılır (Russell vd., 1990, de Krete ve Kerr, 1988).



Şekil 1. Testisin kısımları (Ross vd., 1989).



Şekil 2. Seminifer tübüllerin enine kesiti, Testis (Koyuncu, 2008).

3.2.Sertoli Hücreleri

Puberteden sonra çoğalamayan Seminifer tübüllerin bazal membranından tübülün boşluğuna yani lümenine kadar ulaşan, piramidal şekilli, uzun ve saçaklı hücrelerdir. Mitotik aktivite göstermemeleri sebebiyle çoğalamazlar. Birbirine komşu sertoli hücrelerinin uzantılarının oluşturdukları sıkı bağlantılar kan-testis bariyerini oluştururken, epitel tabakayı da kompartmanlara ayırırlar (Kierszenbaum, 2006).

3.2.1.Sertoli Hücresinin Görevleri

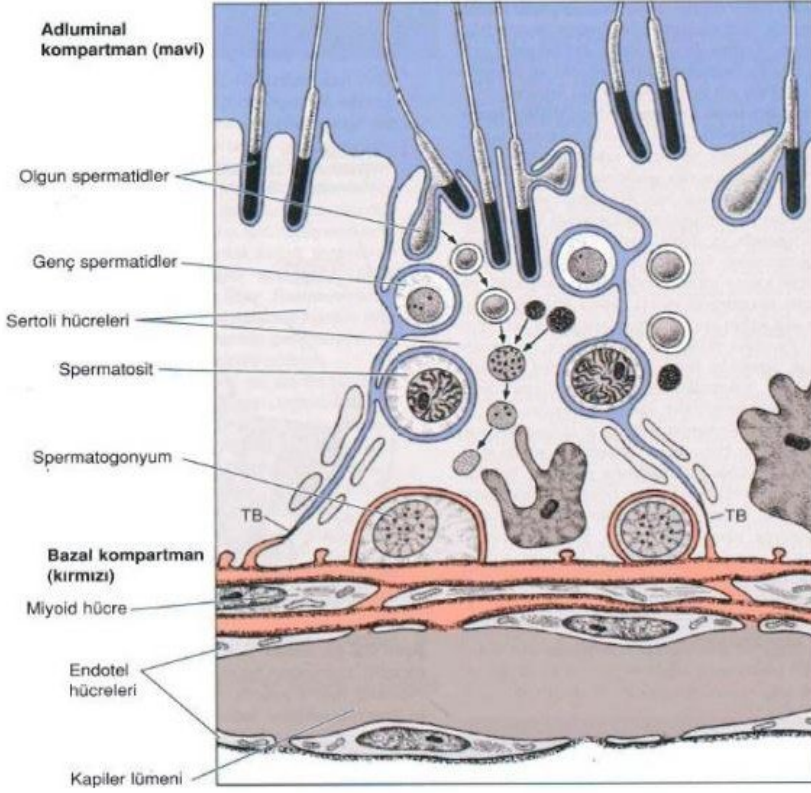
- Spermatogenezis sırasında ortaya çıkan sitoplazma artıkları ve diğer rezidüel maddelerin fagosite edilmesinin sağlanması,
- Tubulus seminiferi contortilerde üretilen spermatozoonların bu kanalların lümenine atılmasının sağlanması (Spermiasyon)
- Androjen-bağlayıcı proteinin (ABP) salgılanması, bu proteinler, testosteron konsantrasyonlarının belirli bir seviyede sürdürülmesi için gereklidir.
- Activin, inhibin ve östrojen hormonu salgılanması,
- Tubul içerisindeki germinatif epitel hücreleriyle bazal

membran dışındaki kapıllar kan damarları arasında besin ve metabolit alışverişini sağlarlar.

- Sertoli destek hücrelerinin sayısı ya da oranı germinatif hücrelerin gelişimini ve spermatozoon üretimini direkt olarak etkilemektedir (Russell, 1993).

4.Kan-Testis Bariyeri

Gelişmiş testisin benzersiz bir özelliği, kan dolaşımı ile testis tübülleri arasındaki bariyerdir. Anatomik olarak, kan-testis bariyeri Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların bir sonucudur. Kan-testis bariyeri (KTB), seminifer epitelyumda belirli bir bölme oluşturur. Sertoli hücresi-Sertoli hücresi plazma zarları ile temas halinde olan, karmaşık bir oluşum ve parçalanma dinamiği sunan özelleşmiş bağlantı proteinlerine sahiptir. Bu nedenle, bu özelleşmiş yapılar, germ hücrelerinin KTB boyunca hareketini kolaylaştırır. Bağlantılar, spermatogenez sırasında sürekli olarak yeniden düzenlenirken, KTB bariyer fonksiyonunu korur. Bu muhtemelen spermatogenez için gerekli mikroçevreyi korumaya yarar ve farklılaşan germ hücrelerinin otoimmün yıkımını önleyebilmektedir (Mruk ve Cheng, 2015; Ross ve Pawlina, 2014; Kavram, 2016).



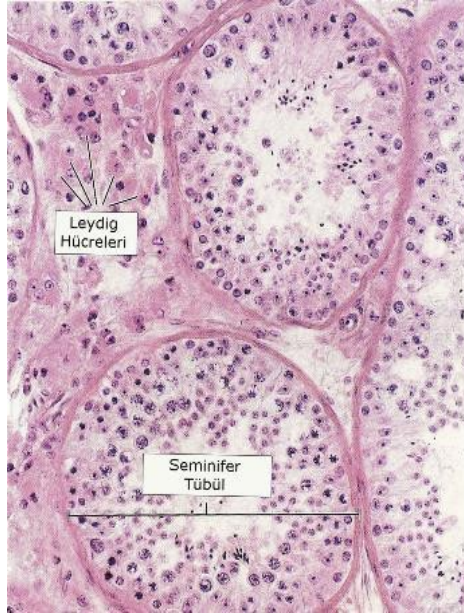
Şekil 3. Seminifer tubulün hücreleri, bazal membran ve kan-testis bariyeri (Junqueira ve Carneiro, 2009).

5.İTERSTİSYEL BAĞ DOKUSU

Testislerde seminifer tübüller arasında bulunan androjen üretimi açısından oldukça önemli bir bağ dokudur. Bu bağ dokusu birçok değişik tipte hücre (fibroblastlar, fibrosit, makrofajlar, mast hücreleri ve leydig hücreleri) içermektedir (Abraham, 2006; Junqueira ve Carneiro, 2009).

5.1.Leydig Hücresi

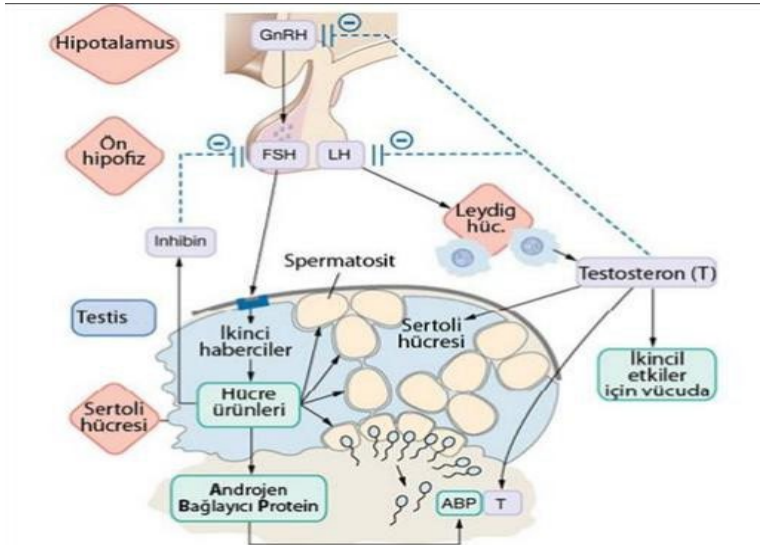
Leydig hücresi, sinüzoidlerin, lenf ve kan damarlarının yakınında, intertübüler alanda yerleşik halde bulunmaktadır. Oval ve yuvarlak şekilli çekirdeği olan mitokondriyumlar ve düz endoplazmik retikulumdan zengin olan hücrelerdir. Bu organellerde bulunan enzimler tarafından testosteron sentezlenir (Abraham, 2006; Gartner ve Hiatt, 2016; Junqueira ve Carneiro, 2009; Ross ve Pawlina, 2006). Serumda bulunan testosteron yaklaşık %95 oranında leydig hücreleri tarafından sentezlenirken, geriye kalan %5'lik kısım ise adrenal korteks tarafından sentezlenir. Spermatogenez, cinsiyet farklılaşması için önemli olan testosteron aynı zamanda pekçok organ ve dokuda anabolik etki gösterir (Abraham 2006, Junqueira ve Carneiro Testosteronun üretimi 2009).



Şekil 4. Testislerin histolojik yapısı. (Gartner ve Hiatt, 2009).

6.SPERMATOGENEZİN HORMONAL KONTROLÜ

Spermatogenesis sürecinde testis fonksiyonlarının başlayıp devam etmesi, Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), LH ve FSH gibi hormonlar tarafından düzenlenmektedir. FSH spermatogenesis sürecini başlatma ve sertoli hücrelerini etkileyerek ABP sentezi salınımı uyarmaktadır. FSH spermatogenesisin başlatılmasında önemlidir. LH, Leydig hücrelerini uyararak testosteron üretimini sağlar. LH spermatogenesisin sürekliliği için gereklidir. İnhibin hormonu kana geçerek FSH salınım durdurmaktadır. (negatif feedback etkisi). Aktivin ise FSH hormonun salgılanmasını artırmaktadır. Spermatogenesisin başlatılması ve devamlılığı açısından FSH, LH, ve testosteron'un karşılıklı etkileşimi gereklidir (Ryan, 2014; Patton, 1989).



Şekil 5. Spermatogenesisin hipotalamus-hipofiz-gonad aksı üzerinden hormonal kontrolü. (Patton, 1989).

6.1.Spermatogenez (Spermatogenesis)

Spermatogenez, spermatozoon üretim süreci olup üç evrede gerçekleşir. Birinci evresi Spermatositogenez'dir. İkinci evre Mayoz Bölünme (Redüksiyon) ve üçüncü evresi ise Spermiyogenez'dir.

6.2.Spermatositogenez

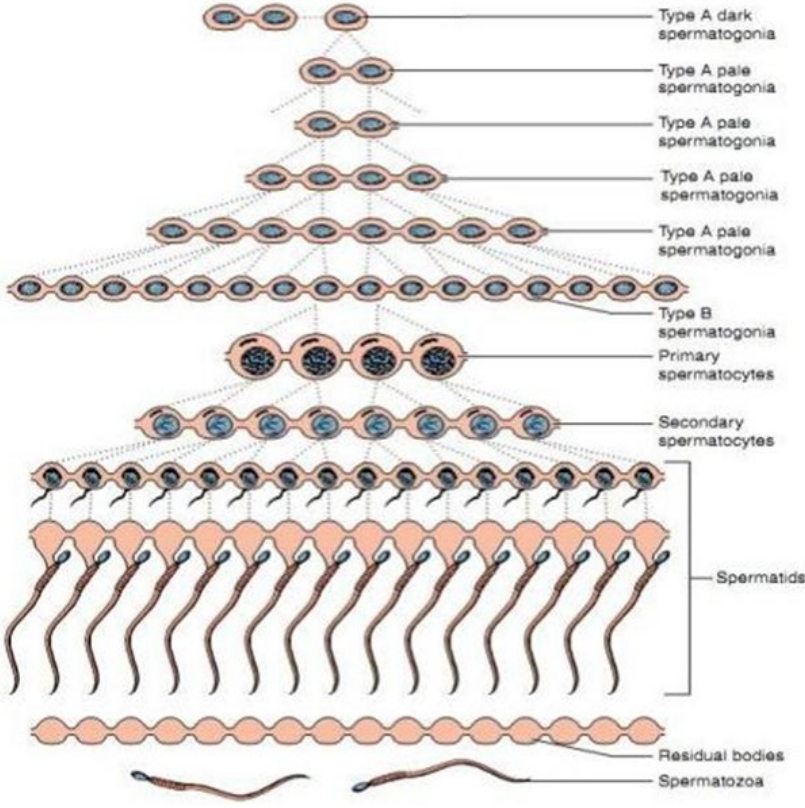
Seminifer Tübüllerin bazal membranının üzerinde bulunan spermatogoniumlar mitoz bölünme ile bölünerek sayılarını artırır. Bu döneme gonio genesis denir. Spermatogoniumların A ve B tipleri vardır, A ların bir kısmı kaynak hücresi olarak kalırken, bir kısmı da spermatogonium B lere dönüşürler. Spermatogonium B ler mitotik bölünme ile sayılarını artırarak luminal yüzeye doğru yönelirler ve daha da büyüyerek primer spermatositleri şekillendirirler. Bu dönem büyüme evresidir. Primer spermatositlerden itibaren olgunlaşma evresi başlar. Olgunlaşma evresi mayoz bölünmeden ibarettir (O'Donnell vd., 2011, O'Donnell ve O'Bryan, 2014).

6.3.Mayoz Bölünme

Primer spermatositlerin indirgenmeleri sonucu haploid çekirdeğe sahip dairesel spermatidler oluşturduğu bölünme evresi Mayoz Bölünme aşamasıdır. Birincil spermatositler, haploid evre spermatidini üreten mayotik bölünmelerden geçer. Birincil spermatosit mayotik olarak (Meiosis I) iki ikincil spermatosite bölünür; Her ikincil spermatosit, Meiosis II spermatidogenezi ile iki eşit haploid spermatide bölünür (O'Donnell vd., 2011, O'Donnell ve O'Bryan, 2014).

6.4.Spermiyogenez

Spermiyogenez, farklılaşma evresidir. Spermatidin çekirdeği ve sitoplazması, sperm hücrelerini oluşturmak için morfolojik değişikliklere uğrar. Spermatidlerin spermatozoonlara dönüşmesine Spermiyogenez denir. Spermatidler n kromozoma ve küre yapısına sahip gamet hücreleridir. Spermatidler golgi, kap, akrozomal ve maturasyon aşamalarını içeren bir dizi yapısal değişiklik geçirerek (metamorfoz) spermatozoonları oluştururlar. Bu aşamada spermatidler sitoplazmalarının büyük bir kısmını kaybederek baş ve kuyruktan oluşan hareket yeteneğine sahip hücrelere dönüşürler. Spermatidlerin geçirmiş olduğu şekilsel değişim aşamasına spermiogenezis denir. Olgun uzamış spermatozoonların seminifer tübüllerin lümenine bırakılması spermiyasyon olarak bilinir. Tübüler duvara dik olarak yönlendirilen uzun spermatidler, yavaş yavaş tübülün lümenine geçerler (O'Donnell vd., 2011; O'Donnell ve O'Bryan, 2014; Toshimori ve Ito, 2003).



Şekil 6. Eşey hücresinin klonal şeması (Sadler, 2011).

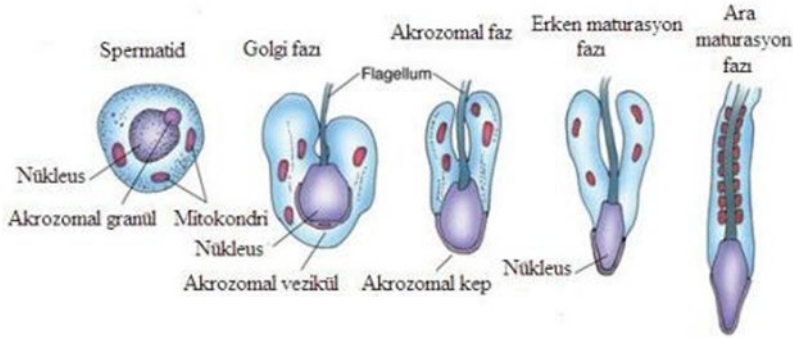
7.SPERMİOGENEZİSTEKİ HÜCRESEL YAPI DEĞİŞİMLERİ

Golgi aşaması: Spermamatozonların golgi aygıtında bulunan çok sayıdaki granüller akrozomal vezikül oluşturmak için bir araya gelirler. Bu akrozomal vezikül daha sonra akrozomal kepi oluşturacaktır. Bu vezikülün olduğu kısım oluşacak olan spermin ön kutbunu belirler.

Kep aşaması: Akrozomal veziküllerin çekirdeğin ön yarısı üzerinde yayılarak, akrozomal kepi oluşturduğu fazdır. Akrozomal kepin altında bulunan çekirdek zarı porlarını kaybeder ve kalınlaşır. Aynı zamanda nükleer içerik yoğunlaşmaya başlar.

Akrozomal aşama: Belirgin şekil değişikliğinin yaşandığı dönemdir. Akrozom vezikülü, yoğunlaşmış nükleusun baş kısmını kaplayarak Akrozom kepi meydana getirir. Akrozom ovosit penetrasyonu için gerekli olan hiyaluronidaz enzimi, asit fosfataz ve akrozin gibi enzimleri içerir.

Maturasyon (olgunlaşma) aşaması: Spermatozonların başının ve kuyruğunun türlere özel yapısı şekillenir. Bu aşamada başın ve kuyruğun çevresindeki fazla olan sitoplazma atılır ve böylece olgun erkek eşey hücresi spermatozoon oluşturulur. Bu atılan rezidüel cisimcikleri sertoli hücreleri fagosite eder. Birbirine bağlı olmayan spermatidler sertoli hücrelerinden ayrılırlar (Bayatlı, 2012).



Şekil 7. Spermiyogenezin aşamaları. (Gartner ve Hiatt, 2003).

7.1.Spermatozoon

Olgun erkek cinsiyet hücresidir. Işık veya faz kontrast mikroskopta incelendiğinde sadece baş ve kuyruk bölümleri ayırt edilir. Spermatozoonlar, özelleşmiş hücrelerdir. Nukleusu büyüktür ve stoplazması yok denecek kadar azdır. Büyümez ve bölünmezler. Spermatozoonların temel morfolojisi, farklı memeli türlerine göre değişen modifikasyonlar sergilemektedir, örneğin, spermatozoon başının şekli bir türden diğerine değişir. İnsanda hafif düzleşmiş, spatül Kemirgenlerde orak, kanca şeklindedir. Ayrıca memeli spermatozoonların toplam uzunlukları türlere göre 28- 356 mikron arasında değişmektedir (Eddy, 2006; Bedford ve Hoskins, 1990).

7.2.Spermatozoonun Kısımları

Baş: Büyük ölçüde çekirdek materyalinden ibaret olan bu bölüm memelilerde farklı şekillerde görülebilir. İçerisinde babadan gelen genleri bulunduran ve kompakt yapı olan çekirdek, spermatozoonun baş bölümünün büyük bir kısmını kaplamaktadır. Baş ise akrozomal ve postakrozomal olmak üzere iki parçada incelenmektedir. Burada, çekirdek, apikal vakuol, akrozomal kap, postnukleer kap, bazal yumru ve İmplantasyon çukurluğu yer almaktadır. (Eddy, 2006)

Çekirdek (Nukleus): Çekirdek kromozom ve genleri içeren yapıdır. Başın büyük bir bölümünü kromozom ve genleri içeren çekirdek kaplar. Çekirdeğin şekli genel olarak, spermatozoon başının şekli ile aynıdır.

Apikal Vakuol; Çekirdek membranı ile akrozomal kap arasında bulunur.

Akrozomal Kap: Çekirdeğin ön tarafının yaklaşık %60 nı kaplar. Spermatozoon baş bölümünün ön tarafında, çekirdek

membranı ile spermatozoon plasma membranı arasında bulunur. Golgi aygıtından köken alır. Akrozomal iç ve dış mebranlarının arasındaki matrikste yoğun olarak hidrolitik, proteaz enzimler bulunur. Akrozomun arka tarafında spermatozoon plasma membranı ile çekirdek arasında ince yoğun bir tabaka bulunur. Bu tabakaya postakrozmal segment denir. Postnukleer kap: Spermatozoon baş bölümünün posterior tarafındadır. Çekirdeğin arka alt tarafının %40 ını sarar. Postnükler kap ile akrozomal kap arasında ekvotoryal segment bulunur.

Bazal Yumru: Spermatozoon kesitinde baş bölümünün tabanında görülür ve implantasyon çukurluğunun kenarlarındadır. Üçgen veya yarım ay şeklindedir.

İmplantasyon Çukurluğu: Spermatozoon baş bölümünün tabanında ve ortada sıkışmış vaziyettedir. Baş bölümünün içine doğru bir çukurluk yapar.

Boyun: Boyun içinde; bazal plak, ön ve arka sentriyol bulunduran dar bir bölümdür. Baş ile kuyruk bölümünü birbirine bağlar. Distal sentriyolden aksonem oluşur. Buradan köken olan mikrotubuller, kuyruğun sonuna doğru uzanır (Eddy, 2006).

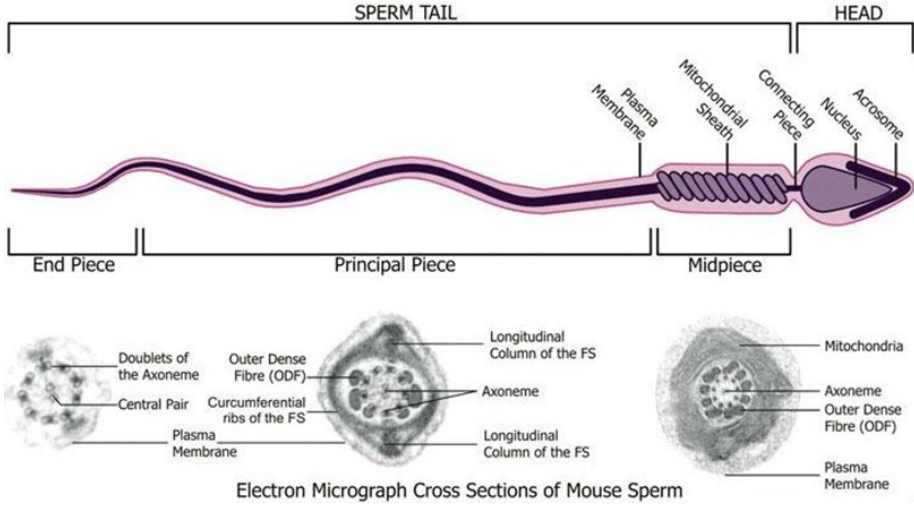
Kuyruk: Kuyruk üç kısımdan oluşur.

Orta parça: Aksonem ve yoğun dış fibriller ile onları saran mitokondrilerden meydana gelmektedir. Bu fibriller, aksiyal fibrin yığını olarak tanımlanan iki merkezi fibril etrafında, dokuzu ince küçük ve içte, dokuzu kalın büyük ve dışta olmak üzere sıralanmışlardır.

Esas parça: Spermatozoon kuyruğunun en uzun bölümüdür. Bu fibriller, aksiyal fibril yığını olarak tanımlanan, iki merkezi (sentral) fibril etrafında dokuzu ince, küçük ve içte, dokuzu kalın büyük, dışta fibril olarak sıralanmışlardır. Bu

parçada bol miktarda bulunan mitokondriler spermatozoonun hareketi için gerekli olan enerjiyi üretirler.

Son parça: Kuyruğun en kısa parçası olup sadece aksonem içerir (Ross ve Kaye, 2003; Gartner ve Hiatt, 1997). Esas parçanın alt ucunu belirleyen fibröz kılıfın sonladığı bölgedir Aşağıya doğru daralma ile sonlanır. Son parça lipoid yapıda bir kılıfla çevrilidir (Eddy, 2006).



Şekil 8. Olgun bir spermatozoon ve kısımları. (Stren, 2006).

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

KAYNAKLAR

Abraham, L. (2006). Üreme sistemi, histoloji ve hücre biyolojisi. (Çev.: Demir, R.), 1.Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık, 531.

Aktümsek, A. (2004). Anatomi ve fizyoloji insan biyolojisi. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım, 434.

Aktümsek, A. (2006). Anatomi ve fizyoloji insan biyolojisi. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım. 439.

Arıncı, K. ve Elhan, A. (2001). Bağımlı apoptozis. Akciğer arşivi, anatomi. Ankara: Güneş Kitabevi, 165-174.

Azman, M. (2016). Ratların testis dokusunda demir (Fe) ve çinko (Zn) ağır metallerinin oluşturduğu hasarın belirlenmesi ve juglon (5-Hidroksi-1,4-Naftokinon) antioksidan aktivitesi ile önlenmesi. Yayımlanmamış yüksek lisans tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi.

Bayatlı, F. (2012). Torsiyon detorsiyon sonuunda sıçan testisinde oluşan hasar üzerine üzüm çekirderiği ekstresinin etkilerinin araştırılması. Yayımlanmamış yüksek lisans tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi.

Bedford, JM, Hoskins, DD. (1990). The mammalian spermatozoon: morphology, biochemistry and physiology GE Lamming (Ed.), Marshall's Physiology of Reproduction, Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 379-568.

Cumhur, M. (2013). Temel anatomi. 3. Baskı. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık.

de Krester, D. M. and Kerr, J. B. (1988). "The Cytology of the Testis," In: E. Knobil and J. Neill, Eds., The Physiology of Reproduction, Raven Press, New York, pp. 837-932.

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

Dağdeviren, A. ve Biricik, S. (2007). Fizyoloji histoloji-embriyoloji. İstanbul: Kelebek Matbaacılık.

Eddy EM. (2006). The spermatozoon. In: Neill JD, ed. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. San Diego, CA: Elsevier, 3-54.

Erdoğan, D., Görgün, M., Hatipoğlu, T. ve Ilgaz, C. (2007). Özel histoloji. 2. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, Ankara.

Gartner, L.P. ve Hiatt, J.L. (2016). Color textbook of histology (2. Baskı).

Gartner, L.P. ve Hiatt, J.L. (1997). Color textbook of histology. Pennsylvania: W.B. Saunders Company.

Hatiboğlu, M.T. ve Turgut, H.B. (1996). Anatomi ve histoloji terimleri söyleyiş ve yazım kılavuzu. 1.Baskı, Ankara: SBAD Yayınları, Ankara.

Hatipoğlu, M.T. ve Hatipoğlu, H.G. (2006). Yüksekokullar anatomi ders kitabı. 1. Baskı. Ankara: Selvi Yayınevi.

Junqueira, L.C. ve Carneiro, J. (2009). Temel histoloji (Çeviri: Aytekin Y., Solakoğlu S.) 10. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.

Kavram, K. (2016). Metotreksat uygulanan sıçanlarda aposinin'in testisler üzerindeki etkilerinin biyokimyasal ve histolojik olarak incelenmesi. Yayımlanmamış yüksek lisans tezi, Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi.

Kierszenbaum, A.L. (2006). Histoloji ve hücre biyolojisi-patolojiye giriş. (Çev. Demir, R.). Ankara: Palme Yayıncılık.

O'Donnell L, Nicholls PK, O'Bryan MK, McLachlan RI, Stanton PG. (2011). Spermiation: the process of sperm release.

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

Spermatogenesis 1:14-35; PMID:21866274;
<http://dx.doi.org/10.4161/spmg.1.1.14525>.

O'Donnell L, O'Bryan MK. (2014). Microtubules and spermatogenesis. Semin Cell Dev Biol 30:45-54; PMID:24440897;
<http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.01.003>

Moore, K.L. ve Dalley, A.F. (2007). Kliniğe yönelik anatomi. 4. Baskı, (Çev. şahinoğlu, K.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.

Mruk D. D., Cheng C. Y. (2015). The mammalian blood-testis barrier: Its biology and regulation. Endocr. Rev. 36 (5), 564–591.

Ozan, H. (2004). Ozan anatomi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
Paker, ř. (1993). Histoloji. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi.

Patton, H. (1989). Textbook of physiology. İstanbul: Nobel Yayınları.

Ryan, P.L. 2014. Endocrine and exocrine function of the bovine testis. In Bovine Reproduction. Chapter 2. Book Chapter. pp. 11-25.

Ross, M.H., Kaye, G.I. ve Pawlina, W. (2003). Histology: A Text and Atlas (4th edt), Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 689-696

Ross, M.H. ve Pawlina, W. (2014). Histology-a text and atlas with correlated cell and molecular biology.5. Edition, Lippincott W&W, Philadelphia. : Lippincott W&W, 784-829

Russell L. (1993). Role in spermiation. In: Russell LD, Griswold MD, eds. The Sertoli Cell. Clearwater, FL: Cache River Press, 269-302.

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

Russell LD, Ettlin RA, Sinha Hikim AP, Clegg ED. (1990). Histological and histopathological evaluation of the testis. Clearwater, Florida: Cache River Press.

Sadler T.W. (2011). Medikal embriyoloji. Ankara: Palme Yayıncılık, 247-260

Snell, R.S. (2004). Klinik anatomi. 6.Baskı, (Çev. Yıldırım, M.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.

Tekelioğlu, M. (2002). Özel histoloji, ince yapı ve gelişme. İstanbul: Antıp A.Ş. Yayınları.

Toshimori K, Ito C. (2003). Formation and organization of the mammalian sperm head. Arch Histol Cytol. 66:383-96; PMID:15018141; <http://dx.doi.org/10.1679/aohc.66.383>

Usta, A. (2005). Leptinin yenidoğan sıçanların testis germ hücrelerine etkisinin ışık mikroskopi düzeyinde incelenmesi. Yayımlanmamış yüksek lisans tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi.

Yıldırım, M. (2006). İnsan anatomisi. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.

Yücel, H.A. (2003). Erkek genital sistemi. Gökmen-Gövs, F. (Ed.), Sistematik anatomi. İzmir: Güven Kitabes

Waites, G. (1970). Temperature regulation and the testis. In: The Testis, vol. I (eds. A.D. Johnson, W.R. Gomes and N.L. Demark), 241–279. New York,: Academic Press.v

Ross MH, Reith EJ, Romrel LJ, (1989). Histoloji A test and Atlas; Second Edition; Williams&Wilkins; Baltimore/Hog Kong/London/ Munich/San Fransisco / Sydney / Tokyo, 578-86

KANSERDE EKSOZOMLAR

TUĞÇE ALADAĞ⁴

1. GİRİŞ

Ekzosomlar, tüm hücreler tarafından üretilen ve vücut sıvılarında bulunan küçük hücre dışı veziküllerdir. Tümör hücrelerinde aktif olarak üretilirler ve tümörün büyümesi için kullanılırlar. Özellikle, kanser hücrelerinin yayılmasını teşvik ederken birincil ortamından ve eliminasyondan kurtulma yollarını uygulayarak önemli kanser belirtilerine yardımcı olmalarını sağlar (Kok & Yu, 2020). Kanser hücrelerinin tümör mikroçevresi (TME), kanserle ilişkili fibroblastlar, kan damarları, sinir lifleri, bağışıklık hücreleri, diğer stromal hücreler ve çeşitli genetik sinyaller içeren hücre dışı veziküllerden oluştuğu bilinmektedir. TME' nin kötü huylu hücrelerin serbestçe yayılmasını önleyen bir ortam oluşturduğu görülmüştür (B. Xu & Wang, 2017).

‘Tümör kaynaklı ekzosomlar’ ismi 1981 yılında ortaya çıkmış olup, bu olgu son on yılda yoğun araştırma ilgisi görmüştür (Trams et al., 1981). Ekzosomlar, 30 ila 100 nm

⁴ Arş. Gör. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, tugcealadagg@hormail.com, ORCID: 0000-0003-3250-6113.

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

boyutlarında mikroveziküllerdir (Kok & Yu, 2020; Shah et al., 2018). Hücre içi çok veziküllü cisimlerden kaynaklanırlar ve ekzositoz yoluyla hücre dışı mikroçevreye salınırlar (Théry et al., 2018). Ekzosom tipik olarak DNA, mRNA, mikroRNA, sitozolik proteinler ve lipidler gibi çeşitli genetik materyallerden oluşur (Kalluri & Lebleu, 2016; Y. Li et al., 2015).

Ekzosomlar tarafından taşınan bir dizi doğal sitokin ve büyüme faktörü aracılığıyla, B ve T lenfositleri, doğal öldürücü hücreler ve makrofajlar gibi TME' nin bağışıklık hücreleri ve lenfoid bileşenleri, ekzosomla ilişkili büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından aktive edilebilir veya inhibe edilebilir ve bu da immünoşüpresyon ve tümör ilerlemesiyle sonuçlanabilir (De Visser et al., 2006; Yang et al., 2020). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda kullanım alanlarında ilaç dağıtımında ekzosomların uygulanması yaygın bir kabul görmüştür (Rashed et al., 2017; Zhao et al., 2020). Küçük moleküller, nükleik asitler ve proteinler gibi hayvan modelinde kanser tedavisi için her türlü ilacı iletmek üzere tasarlanmıştır. Bunun yanında, ekzosomlar hem normal hem de patolojik koşullar altında çeşitli hücre tipleri tarafından salınır (Mannavola et al., 2020). Ekzosomlardaki hücreye özgü proteinler ve genetik materyaller hücre kökenlerini ve fizyolojik durumlarını yansıtabilir ve çeşitli kanser tiplerinde, örneğin, akciğer kanseri, hepatosellüler karsinom, pankreas kanseri, kolorektal kanser, melanom, meme kanseri, prostat kanseri, yumurtalık kanseri, glioblastoma ve nazofarenks karsinomu gibi birçok kanser türünde klinik öncesi biyobelirteçler olarak araştırılabilir (Doyle & Wang, 2019; Farooqi et al., 2018; Maji et al., 2017; Mannavola et al., 2020; Yu et al., 2020).

Ekzosomların çeşitli hücrelerden üretildiği bilinmektedir. Farklı hücrelerden türetilen ekzosomlar farklı özellikler ve

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

işlevler sergiler (Cheng et al., 2020; M. Li et al., 2020). Bu hücreler arasında, mezenkimal kök hücreler (MSC) kanser tedavisi için en sık kullanılan ekzosom kaynağıdır. Melanom, meme kanseri ve glioma dahil olmak üzere hayvan modelleri için laboratuvarlarda birçok kanser türünde kullanılırlar (M. Li et al., 2020; Nakamura et al., 2019; Qiu et al., 2018).

2. Ekzosom İzolasyonu

Ekzosomlar sağılıklı veya patolojik organizmalarda yaygındır. Sağılıklı bir kişiden veya kanser hastasından alınan idrar, serum, plazma, lenf veya beyin omurilik sıvısında ekzosomların varlığı doğırulanmıştır (Mimeault & Batra, 2014; R. Xu et al., 2016). Ekzosomları kullanarak yapılacak olan temel araştırma için ön koşul olarak, boyut, biyokimyasal özellikler ve yüzey belirteçlerine dayalı olarak yeterli miktarda ve saflıkta ekzozomal olmayan bileşenlerden izole edilmeleri gerekir (Chevillet et al., 2014). Ekzosom izolasyonu için ultrasantrifüjleme (UC), filtreleme, boyutlandırma kromatografisi (SEC), immünoafinite yakalama ve mikroçip tabanlı teknikler dahil olmak üzere, hepsi farklı izolasyon ilkelerine ve avantaj ve dezavantajlara sahip bir dizi teknik geliştirilmiştir (Tablo 1) (Fang et al., 2018; P. Li et al., 2017; Wunsch et al., 2016; Yoo et al., 2012). Ayrıca, ekzozom izolasyonu için birçok ticari kit mevcuttur (P. Li et al., 2017).

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

Tablo 1. Eksozom izolasyon yöntemleri avantaj ve dezavantajları (Zhu et al., 2020).

Eksozom İzalasyon Tipleri		Avantajları	Dezavantajları
Santrifüjleme teknikleri	Ultrasantrifüjleme	En yaygın kullanılan ve en iyi geliştirilen	Düşük saflık
	Yoğunluk gradyan santrifüjlemesi	Yüksek uygulanabilirlik	Zaman tüketimi
Boyuta dayalı teknikler	Ultrafiltrasyon	Verimin boyutsal tekdüzeliği	Düşük verim ve gözenek tıkanıklığı potansiyeli
	Boyutlama kromatografisi	Ekonomik ve tahribatsız	Karmaşık
Yakalama tabanlı teknikler	Manyetik boncuklar ve immünoafinite	Yüksek saflık Belirli ayırım	Sadece hedeflenen proteinlere sahip ayrı ekzosomlar
Polimer bazlı teknikler	Ticari kitler	Hızlı prosedürler ve Rahat kullanım	Kitlerin kalitesi istikrarsız
	Boyuta dayalı mikroakışkanlık	Hızlı ayrılık	Karmaşık ekipman
	İmmünoafiniteye dayalı	Sürekli süreç	Kullanımı zor

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

Mikroakışkan temelli teknikler	mikroakışkan ayırma	Daha yüksek saflık	
	Dinamik mikroakışkanlık		

3. Eksozom Biyogenezi

Eksozom biyogenezi plazma membranının çift invajinasyonunu ve intraluminal veziküller (ILV'ler) içeren çok veziküllü cisimlerin (MVB'ler) oluşumunu içerir. Plazma membranının ilk invajinasyonu hücre yüzeyi proteinlerini ve çözünür proteinleri içerir ve erken sıralama endosomlarının (ESE'ler) de novo formasyonuna yol açar. Trans-Golgi ağı ve endoplazmik retikulumun yardımıyla ESE'ler geç sıralama endosomlarına (LSE'ler) olgunlaşır ve en sonunda MVB'ler üretir (Hessvik & Llorente, 2018; Kalluri & LeBleu, 2020; Mathieu et al., 2019; McAndrews & Kalluri, 2019). Endosomal çizgiyi belirleyen membranın ikinci invajinasyonu çok veziküllü cisimlerin oluşumuna yol açar. Bu süreç, sonunda eksozomlar haline gelen birkaç ILV içeren MVB'ler üretir. Daha sonra, MVB'ler geri dönüştürülmek üzere lizozomlar veya otofagozomlarla birleşebilir veya mevcut ILV'leri eksozomlar olarak salgılamak için plazma membranıyla birleşebilir (Kahlert & Kalluri, 2013; Kalluri & LeBleu, 2020; Van Niel et al., 2018).

Taşıma için gerekli olan endosomal shorting kompleksinin (ESCRT) intraluminal vezikül oluşumuna katıldığı kanıtlanmıştır. Dört ayrı ESCRT alt birimi (0 ila III), MVB oluşumunu, vezikül tomurcuklanmasını ve protein kargo sıralama işlemini desteklemek için uyum içinde çalışır (Henne et al., 2011; Hurley, 2015; Larios et al., 2020). Kompleksin ESCRT-0 alt

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

biriminin, ubikitinlenmiş proteinler ve klatrin dahil olmak üzere internalizasyon için proteinleri topladığı; ESCRT-I ve ESCRT-II'nin tomurcuklanma sürecinin başlangıcını başlattığı ve kargo proteinlerinin enzimatik de-ubikitinasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir ve ESCRT-III'ün membran invajinasyonunun ve ayrılmasının son aşamasında yer aldığı bilinmektedir (Ha et al., 2016; McGough & Vincent, 2016). Ek olarak, tipik ekzosomal protein Alix'in, syndecan ile etkileşim yoluyla endosomal membran tomurcuklanması ve kopmasını aynı zamanda ekzosomal kargo seçimini desteklediği gösterilmiştir (Villarroya-Beltri et al., 2014). ESCRT kompleksinin tükenmesinin, MVB'lerin sayısını tamamen ortadan kaldırmadan azalttığı gösterilmiştir ve bu da ESCRT'den bağımsız mekanizmaların varlığını göstermektedir. Çalışmalar, hem seramid açısından zengin lipid alanlarının hem de membranın hücre dışı tarafındaki tetraspanin CD63'ün ILV oluşumu için gerekli olduğunu göstermiştir (Colombo et al., 2013; Gatta & Carlton, 2019; Van Niel et al., 2018). Sfingomiyelinin seramide dönüşümünün verimliliği, ekzosom biyogenezini de etkileyebilir (Elsherbini & Bieberich, 2018; Trajkovic et al., 2008).

Kanser hücrelerinden salınan eksozomlar, taşıdıkları özel miRNA'lar ve proteinlerle dolaşıma ve tümör mikroçevresine bırakılır. Bu sayede tümör hücreleri, kendi aralarında ve çevredeki diğer hücrelerle iletişim kurar (Z. Wang et al., 2016). Kanser hücrelerinden yayılan eksozomlar, normal hücrelerden salınan eksozomlarda bulunan ısı şok (HSP) proteinleri ve tetraspaninler gibi moleküllerin yanı sıra, eksozomların kaynak aldığı kanser hücrelerine özgü proteinleri de taşır. Örneğin, mide, yumurtalık ve meme kanser hücrelerinden salınan eksozomlar HER-2 (Human Epidermal receptor-2) proteini içerir (BOZKURT, 2018). Ayrıca, tümör türlerine özgü farklı transkripsiyon faktörleri de taşıyabilirler. Örneğin, tümör

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

hücrelerinin çoğalmasını destekleyen HIF-1 α (Hipoksiye duyarlı faktör 1 α) transkripsiyon faktörü gibi. Eksozomlar aracılığıyla gerçekleşen bu karmaşık iletişim ağı sayesinde kanser hücreleri immün sistemden kaçabilir, bu sistemi baskılayabilir, tümör mikroçevresinde damar oluşumunu artırabilir, ilaç direnci geliştirebilir ve invazyon ile metastaz yapma kabiliyetlerini kazanabilirler (Dorayappan et al., 2016; W. Li et al., 2017; Z. Wang et al., 2016).

Eksozomlar, metastaz sürecinin birçok aşamasında yer alır. Metastatik tümör hücrelerinden salınan eksozomlarda, metastazı teşvik eden biyomoleküller tespit edilmiştir. Kanser kaynaklı eksozomlarda bulunan ve metastazı kolaylaştıran önemli bir protein, matriks metalloproteinaz 2 (MMP2)'dir. MMP2, tümör hücrelerinin hareket etmesini sağlamak amacıyla ekstrasellüler matriksin parçalanmasında görev alan bir kollajenaz enzimidir (M. Wang et al., 2018). Bir diğer önemli protein grubu ise epitelyal-mezenkimal geçişte etkili olan Wnt-Beta katenin yolakları ve integrinlerdir. Bu proteinler, metastatik organların hedeflenmesinde rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, metastatik özellikteki tümör hücrelerinden salınan eksozomların metastatik olmayan tümör hücrelerine çeşitli onkogen ve onkogenik proteinleri transfer etme yolu ile bu hücreleri de metastatik hale getirdikleri tespit edilmiştir (Syn et al., 2016). Bir çalışmada, metastatik tümör hücreleri tarafından salınan eksozomların yüzeyinde CD39+/CD73+ enzimlerinin bulunduğu tespit edilmiştir. CD39, ATP'den adenosin üretimini tetikleyen bir ektoATPazdır. CD73 ise AMP'den adenosin üretimini sağlayan bir 5'-ektonükleotidazdır (Schuler et al., 2014). Tümör mikro ortamında bol miktarda bulunan ATP, eksozomlar aracılığıyla taşınan bu enzimlerin adenosin üretimini

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

artırdığı gözlemlenmiştir. Adenozin, bağışıklık hücrelerinin anti-tümör aktivitelerini baskılar ve lenf nodlarına girişini kolaylaştırarak metastazı teşvik eder (Muller-Haegle et al., 2014). Tümör kaynaklı eksozomlar, ilaçlara karşı direnç gelişimine neden olabilir (Yin et al., 2012).

SONUÇ

Kanser tedavisinde, eksozomların yalnızca hedeflenmesinin değil, aynı zamanda tedavi amacıyla doğrudan kullanıldıkları çalışmalar da mevcuttur. Eksozomlar, doğal lipozom özellikleri gösterdikleri, nanoboyutta oldukları ve kan dolaşımında büyük oranda stabil kaldıkları için ilaçların kanser hücrelerine özel olarak taşınmasında faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, kişiye özel immünoterapilerde eksozom kaynaklı tedaviler, çok çeşitli stratejiler geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

KAYNAKÇA

Bozkurt, S. (2018). Eksozomlar ve Kanserdeki Rollerini. *Dicle Tıp Dergisi*, 45(2). <https://doi.org/10.5798/dicletip.424986>

Cheng, J., Meng, J., Zhu, L., & Peng, Y. (2020). Exosomal noncoding RNAs in Glioma: Biological functions and potential clinical applications. In *Molecular Cancer* (Vol. 19, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01189-3>

Chevillet, J. R., Kang, Q., Ruf, I. K., Briggs, H. A., Vojtech, L. N., Hughes, S. M., Cheng, H. H., Arroyo, J. D., Meredith, E. K., Gallichotte, E. N., Pogossova-Agadjanyan, E. L., Morrissey, C., Stirewalt, D. L., Hladik, F., Yu, E. Y., Higano, C. S., & Tewari, M. (2014). Quantitative and stoichiometric analysis of the microRNA content of exosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(41). <https://doi.org/10.1073/pnas.1408301111>

Colombo, M., Moita, C., Van Niel, G., Kowal, J., Vigneron, J., Benaroch, P., Manel, N., Moita, L. F., Théry, C., & Raposo, G. (2013). Analysis of ESCRT functions in exosome biogenesis, composition and secretion highlights the heterogeneity of extracellular vesicles. *Journal of Cell Science*, 126(24). <https://doi.org/10.1242/jcs.128868>

De Visser, K. E., Eichten, A., & Coussens, L. M. (2006). Paradoxical roles of the immune system during cancer development. In *Nature Reviews Cancer* (Vol. 6, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/nrc1782>

Dorayappan, K. D. P., Wallbillich, J. J., Cohn, D. E., & Selvendiran, K. (2016). The biological significance and clinical applications of exosomes in ovarian cancer. In *Gynecologic*

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

Oncology (Vol. 142, Issue 1).
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.03.036>

Doyle, L. M., & Wang, M. Z. (2019). Overview of extracellular vesicles, their origin, composition, purpose, and methods for exosome isolation and analysis. In *Cells* (Vol. 8, Issue 7).
<https://doi.org/10.3390/cells8070727>

Elsherbini, A., & Bieberich, E. (2018). Ceramide and Exosomes: A Novel Target in Cancer Biology and Therapy. *Advances in Cancer Research*, 140.
<https://doi.org/10.1016/bs.acr.2018.05.004>

Fang, X., Duan, Y., Adkins, G. B., Pan, S., Wang, H., Liu, Y., & Zhong, W. (2018). Highly Efficient Exosome Isolation and Protein Analysis by an Integrated Nanomaterial-Based Platform. *Analytical Chemistry*, 90(4).
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b04861>

Farooqi, A. A., Desai, N. N., Qureshi, M. Z., Librelotto, D. R. N., Gasparri, M. L., Bishayee, A., Nabavi, S. M., Curti, V., & Daglia, M. (2018). Exosome biogenesis, bioactivities and functions as new delivery systems of natural compounds. In *Biotechnology Advances* (Vol. 36, Issue 1).
<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.12.010>

Gatta, A. T., & Carlton, J. G. (2019). The ESCRT-machinery: closing holes and expanding roles. In *Current Opinion in Cell Biology* (Vol. 59). <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2019.04.005>

Ha, D., Yang, N., & Nadithe, V. (2016). Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. In *Acta Pharmaceutica Sinica B* (Vol. 6, Issue 4).
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.02.001>

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

Henne, W. M., Buchkovich, N. J., & Emr, S. D. (2011). The ESCRT Pathway. In *Developmental Cell* (Vol. 21, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.05.015>

Hessvik, N. P., & Llorente, A. (2018). Current knowledge on exosome biogenesis and release. In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 75, Issue 2). <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2595-9>

Hurley, J. H. (2015). ESCRT s are everywhere . *The EMBO Journal*, 34(19). <https://doi.org/10.15252/embj.201592484>

Kahlert, C., & Kalluri, R. (2013). Exosomes in tumor microenvironment influence cancer progression and metastasis. In *Journal of Molecular Medicine* (Vol. 91, Issue 4). <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1020-6>

Kalluri, R., & Lebleu, V. S. (2016). Discovery of double-stranded genomic DNA in circulating exosomes. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 81(1). <https://doi.org/10.1101/sqb.2016.81.030932>

Kalluri, R., & LeBleu, V. S. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. In *Science* (Vol. 367, Issue 6478). <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>

Kok, V. C., & Yu, C. C. (2020). Cancer-derived exosomes: Their role in cancer biology and biomarker development. In *International Journal of Nanomedicine* (Vol. 15). <https://doi.org/10.2147/IJN.S272378>

Larios, J., Mercier, V., Roux, A., & Gruenberg, J. (2020). ALIX-And ESCRT-III-dependent sorting of tetraspanins to exosomes. *Journal of Cell Biology*, 219(3). <https://doi.org/10.1083/jcb.201904113>

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

Li, M., Li, S., Du, C., Zhang, Y., Li, Y., Chu, L., Han, X., Galons, H., Zhang, Y., Sun, H., & Yu, P. (2020). Exosomes from different cells: Characteristics, modifications, and therapeutic applications. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 207). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112784>

Li, P., Kaslan, M., Lee, S. H., Yao, J., & Gao, Z. (2017). Progress in exosome isolation techniques. In *Theranostics* (Vol. 7, Issue 3). <https://doi.org/10.7150/thno.18133>

Li, W., Li, C., Zhou, T., Liu, X., Liu, X., Li, X., & Chen, D. (2017). Role of exosomal proteins in cancer diagnosis. In *Molecular Cancer* (Vol. 16, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0706-8>

Li, Y., Zheng, Q., Bao, C., Li, S., Guo, W., Zhao, J., Chen, D., Gu, J., He, X., & Huang, S. (2015). Circular RNA is enriched and stable in exosomes: A promising biomarker for cancer diagnosis. In *Cell Research* (Vol. 25, Issue 8). <https://doi.org/10.1038/cr.2015.82>

Maji, S., Matsuda, A., Yan, I. K., Parasramka, M., & Patel, T. (2017). Extracellular vesicles in liver diseases. In *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* (Vol. 312, Issue 3). <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00216.2016>

Mannavola, F., D'oronzio, S., Cives, M., Stucci, L. S., Ranieri, G., Silvestris, F., & Tucci, M. (2020). Extracellular vesicles and epigenetic modifications are hallmarks of melanoma progression. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/ijms21010052>

Mathieu, M., Martin-Jaular, L., Lavie, G., & Théry, C. (2019). Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. In *Nature*

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

Cell Biology (Vol. 21, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0250-9>

McAndrews, K. M., & Kalluri, R. (2019). Mechanisms associated with biogenesis of exosomes in cancer. In *Molecular Cancer* (Vol. 18, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0963-9>

McGough, I. J., & Vincent, J. P. (2016). Exosomes in developmental signalling. *Development (Cambridge)*, 143(14). <https://doi.org/10.1242/dev.126516>

Mimeault, M., & Batra, S. K. (2014). Molecular biomarkers of cancer stem/progenitor cells associated with progression, metastases, and treatment resistance of aggressive cancers. In *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* (Vol. 23, Issue 2). <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0785>

Muller-Haegle, S., Muller, L., & Whiteside, T. L. (2014). Immunoregulatory activity of adenosine and its role in human cancer progression. In *Expert Review of Clinical Immunology* (Vol. 10, Issue 7). <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.915739>

Nakamura, K., Sawada, K., Kobayashi, M., Miyamoto, M., Shimizu, A., Yamamoto, M., Kinose, Y., & Kimura, T. (2019). Role of the exosome in ovarian cancer progression and its potential as a therapeutic target. In *Cancers* (Vol. 11, Issue 8). <https://doi.org/10.3390/cancers11081147>

Qiu, J., Yang, G., Feng, M., Zheng, S., Cao, Z., You, L., Zheng, L., Zhang, T., & Zhao, Y. (2018). Extracellular vesicles as mediators of the progression and chemoresistance of pancreatic cancer and their potential clinical applications. In *Molecular Cancer* (Vol. 17, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0755-z>

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

Rashed, M. H., Bayraktar, E., Helal, G. K., Abd-Ellah, M. F., Amero, P., Chavez-Reyes, A., & Rodriguez-Aguayo, C. (2017). Exosomes: From garbage bins to promising therapeutic targets. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 18, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/ijms18030538>

Schuler, P. J., Saze, Z., Hong, C. S., Muller, L., Gillespie, D. G., Cheng, D., Harasymczuk, M., Mandapathil, M., Lang, S., Jackson, E. K., & Whiteside, T. L. (2014). Human CD4+CD39+ regulatory T cells produce adenosine upon co-expression of surface CD73 or contact with CD73+ exosomes or CD73+ cells. *Clinical and Experimental Immunology*, 177(2). <https://doi.org/10.1111/cei.12354>

Shah, R., Patel, T., & Freedman, J. E. (2018). Circulating Extracellular Vesicles in Human Disease. *New England Journal of Medicine*, 379(10). <https://doi.org/10.1056/nejmra1704286>

Syn, N., Wang, L., Sethi, G., Thiery, J. P., & Goh, B. C. (2016). Exosome-Mediated Metastasis: From Epithelial-Mesenchymal Transition to Escape from Immunosurveillance. In *Trends in Pharmacological Sciences* (Vol. 37, Issue 7). <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.04.006>

Théry, C., Witwer, K. W., Aikawa, E., Alcaraz, M. J., Anderson, J. D., Andriantsitohaina, R., Antoniou, A., Arab, T., Archer, F., Atkin-Smith, G. K., Ayre, D. C., Bach, J. M., Bachurski, D., Baharvand, H., Balaj, L., Baldacchino, S., Bauer, N. N., Baxter, A. A., Bebawy, M., ... Zuba-Surma, E. K. (2018). Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *Journal of Extracellular Vesicles*, 7(1). <https://doi.org/10.1080/20013078.2018.1535750>

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

Trajkovic, K., Hsu, C., Chiantia, S., Rajendran, L., Wenzel, D., Wieland, F., Schwille, P., Brügger, B., & Simons, M. (2008). Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. *Science*, 319(5867). <https://doi.org/10.1126/science.1153124>

Trams, E. G., Lauter, C. J., Norman Salem, J., & Heine, U. (1981). Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *BBA - Biomembranes*, 645(1). [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(81\)90512-5](https://doi.org/10.1016/0005-2736(81)90512-5)

Van Niel, G., D'Angelo, G., & Raposo, G. (2018). Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. In *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (Vol. 19, Issue 4). <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125>

Villarroya-Beltri, C., Baixauli, F., Gutiérrez-Vázquez, C., Sánchez-Madrid, F., & Mittelbrunn, M. (2014). Sorting it out: Regulation of exosome loading. In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 28). <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.04.009>

Wang, M., Ji, S., Shao, G., Zhang, J., Zhao, K., Wang, Z., & Wu, A. (2018). Effect of exosome biomarkers for diagnosis and prognosis of breast cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*, 20(7). <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1805-0>

Wang, Z., Chen, J. Q., Liu, J. lu, & Tian, L. (2016). Exosomes in tumor microenvironment: Novel transporters and biomarkers. In *Journal of Translational Medicine* (Vol. 14, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1056-9>

Wunsch, B. H., Smith, J. T., Gifford, S. M., Wang, C., Brink, M., Bruce, R. L., Austin, R. H., Stolovitzky, G., & Astier, Y. (2016). Nanoscale lateral displacement arrays for the separation of

exosomes and colloids down to 20nm. *Nature Nanotechnology*, 11(11). <https://doi.org/10.1038/nnano.2016.134>

Xu, B., & Wang, T. (2017). Intimate cross-talk between cancer cells and the tumor microenvironment of B-cell lymphomas: The key role of exosomes. In *Tumor Biology* (Vol. 39, Issue 6). <https://doi.org/10.1177/1010428317706227>

Xu, R., Greening, D. W., Zhu, H. J., Takahashi, N., & Simpson, R. J. (2016). Extracellular vesicle isolation and characterization: Toward clinical application. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 126, Issue 4). <https://doi.org/10.1172/JCI81129>

Yang, E., Wang, X., Gong, Z., Yu, M., Wu, H., & Zhang, D. (2020). Exosome-mediated metabolic reprogramming: the emerging role in tumor microenvironment remodeling and its influence on cancer progression. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 5, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00359-5>

Yin, J., Yan, X., Yao, X., Zhang, Y., Shan, Y., Mao, N., Yang, Y., & Pan, L. (2012). Secretion of annexin A3 from ovarian cancer cells and its association with platinum resistance in ovarian cancer patients. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 16(2). <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01316.x>

Yoo, C. E., Kim, G., Kim, M., Park, D., Kang, H. J., Lee, M., & Huh, N. (2012). A direct extraction method for microRNAs from exosomes captured by immunoaffinity beads. *Analytical Biochemistry*, 431(2). <https://doi.org/10.1016/j.ab.2012.09.008>

Yu, H., Sun, T., An, J., Wen, L., Liu, F., Bu, Z., Cui, Y., & Feng, J. (2020). Potential Roles of Exosomes in Parkinson's Disease: From Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment to Prognosis. In

Histoloji ve Embriyolojide İleri Araştırmalar

Frontiers in Cell and Developmental Biology (Vol. 8).
<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00086>

Zhao, X., Wu, D., Ma, X., Wang, J., Hou, W., & Zhang, W. (2020). Exosomes as drug carriers for cancer therapy and challenges regarding exosome uptake. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 128). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110237>

Zhu, L., Sun, H. T., Wang, S., Huang, S. L., Zheng, Y., Wang, C. Q., Hu, B. Y., Qin, W., Zou, T. T., Fu, Y., Shen, X. T., Zhu, W. W., Geng, Y., Lu, L., Jia, H. liang, Qin, L. X., & Dong, Q. Z. (2020). Isolation and characterization of exosomes for cancer research. In *Journal of Hematology and Oncology* (Vol. 13, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00987-y>

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİDE İLERİ ARAŞTIRMALAR

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com