

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

**HİPERTERMİNİN UTERUS ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
YAPISAL DÜZEYDE İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İpek KELEŞ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN

ANKARA
HAZİRAN 2011

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

**HİPERTERMİNİN UTERUS ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
YAPISAL DÜZEYDE İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İpek KELEŞ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN

ANKARA
HAZİRAN 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Histoloji Embriyoloji Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 01/07/2011

İmza

Prof.Dr.Deniz ERDOĞAN

Gazi Üniversitesi

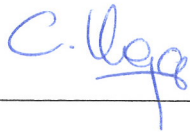
Jüri Başkanı



İmza

Prof.Dr.Celal ILGAZ

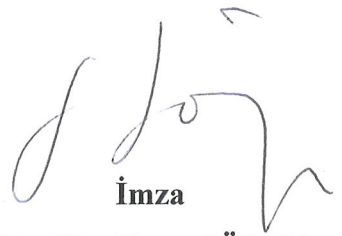
Gazi Üniversitesi



İmza

Prof.Dr.Sinan SÖZEN

Gazi Üniversitesi



İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Fotoğraflar Ve Tablolar	vi
Kısaltmalar ve Simgeler	xiv

1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1. UTERUSUN EMBRİYOLOJİSİ	6
2.1.1. Gelişimin Moleküler Düzeni	6
2.1.2. Uterus Bezlerinin Gelişimi	12
2.1.3. Konjenital Uterus Anomalileri	13
2.1.4. Kalıntı Yapılar	15
2.2. UTERUS'UN ANATOMİSİ	16
2.2.1. Uterus'un Bölümleri	16
2.2.1.1 Corpus uteri	17
2.2.1.2. Fundus uteri:	18
2.2.1.3. Cervix uteri:	18
2.2.2. Uterus'un Konumları	19
2.2.3. Uterus'un Arterleri	20
2.2.4. Uterus'un Venleri	20
2.2.5. Uterus'un Lenf Drenajı	21
2.2.6. Uterus'un Sinirleri	21
2.2.7.Uterus'u Destekleyen Yapılar	22
2.3. UTERUSUN HİSTOLOJİSİ	26

2.3.1. Uterusun Katmanları	26
2.3.1.1. Perimetrium	26
2.3.1.2. Miyometrium	27
2.3.1.3. Endometrium	28
2.3.2. Menstrual Döngü	31
2.3.2.1. Proliferasyon Evresi	31
2.3.2.2. Sekresyon Evresi	32
2.3.2.3. Menstruasyon Evresi	34
2.4. UTERUS'UN FİZYOLOJİSİ	36
2.4.1. Ergenlik ve Menarş	37
2.4.2. Gonadotropin Serbestleştirici Hormon (GnRH)	38
2.4.3. Ovaryum Hormonları	39
2.4.3.1. Östrojenler	39
2.4.3.2. Progestinler	40
2.4.3.3. Östrojen ve Progesteronun Kanda Taşınması	41
2.4.3.4. Östrojenlerin Uterus Üzerindeki Etkisi	41
2.4.3.5. Progesteronun Uterus Üzerindeki Etkisi	42
2.4.4. Hipotalamus-Hipofiz-Ovaryum Geribildirim Sistemi	45
2.4.5. Menopoz	47
2.5. HİPERTERMİ	48
2.5.1. Vücut Isısı	48
2.5.2. Isı Üretimi	50
2.5.3. Isı Dengesi	51
2.5.4. Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi ve Hipotalamusun Rolü	51
2.6. APOPTOZİS	60

2.6.1. Kaspazlar	68
6.2.2. Apoptozis ve Endometriyum	70
2.7. OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDANLAR	72
2.7.1. Serbest Radikaller ve Etkileri	72
2.7.2. Süperoksit Dismutaz (SOD)	77
2.7.3. Katalaz	79
2.8. ISI ŞOKU PROTEİNLERİ	80
2.8.1. Isı Şoku Proteinleri	81
2.8.1.1. HSP 100	81
2.8.1.2. HSP 90	82
2.8.1.3. HSP 70	82
2.8.1.4. HSP 60	83
2.8.1.5. Küçük ısı şok proteinler (sHSP)	83
2.8.2. Isı Şoku Proteinlerinin Görevleri	86
2.8.3. Isı Şoku Proteinleri ve Oksidatif Stres	87
3.GEREÇ VE YÖNTEM	88
3.1.Deney Hayvanları ve Gruplandırma	88
3.2.İmmünohistokimyasal Yöntem	89
4. BULGULAR	93
4.1.Kaspaz 8 Bulguları	93
4.2. Kaspaz 9 Bulguları	94
4.3. Kaspaz 3 Bulguları	96
4.4. Hsp 70 Bulguları	97
5. TARTIŞMA	136
6.SONUÇ	152

7. ÖZET	153
8.SUMMARY	155
9.KAYNAKLAR	157
10.EKLER	173
11.TEŞEKKÜR	174
12. ÖZGEÇMİŞ	175

FOTOĞRAFLAR VE TABLOLAR

Fotoğraf 1A, B: 22° C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 8 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 2A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 8 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).

Fotoğraf 3A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 30. dakikada alınan uterus örneklerinde yapılan Kaspaz 8 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 4A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 8 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 5A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 6. saatte alınan uterus örneklerinde yapılan Kaspaz 8 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 6A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 8 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 7A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 24. saatte alınan uterus örneklerinde yapılan Kaspaz 8 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 8A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 8 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 9A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 72. saatte alınan uterus örneklerinde yapılan Kaspaz 8 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 10A, B: 22° C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 9 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 11A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus

dokusunda yapılan Kaspaz 9 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 12A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 30. dakikada alınan uterus örneklerinde yapılan Kaspaz 9 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 13A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 9 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 14A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD enjeksiyonu yapılan ve Hipertermi sonrası 6. saatte uterus örneklerinde yapılan Kaspaz 9 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 15A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 9 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 16A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD enjeksiyonu yapılan ve Hipertermi sonrası 24. saatte alınan

uterus örneklerinde yapılan Kaspaz 9 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 17A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 9 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 18A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD enjeksiyonu yapılan ve Hipertermi sonrası 72. saatte alınan uterus örneklerinde yapılan Kaspaz 9 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 19A, B: 22° C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 3 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 20A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 3 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 21A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD enjeksiyonu yapılan ve Hipertermi sonrası 30. dakikada alınan uterus örneklerinde yapılan Kaspaz 3 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 22A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 3 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 23A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD enjeksiyonu yapılan ve Hipertermi sonrası 6. saatte alınan uterus örneklerinde yapılan Kaspaz 3 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 24A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 3 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 25A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD enjeksiyonu yapılan ve Hipertermi sonrası 24. saatte alınan uterus örneklerinde yapılan Kaspaz 3 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 26A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 3 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 27A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD enjeksiyonu yapılan ve Hipertermi sonrası 72. saatte alınan uterus örneklerinde yapılan Kaspaz 3 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 28A, B: 22° C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait uterus dokusunda yapılan Hsp 70 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 29A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Hsp 70 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 30A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD enjeksiyonu yapılan ve Hipertermi sonrası 30. dakikada alınan uterus örneklerinde yapılan Hsp 70 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 31A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Hsp 70 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 32A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+ SOD enjeksiyonu yapılan ve Hipertermi sonrası 6. saatte alınan uterus örneklerinde yapılan Hsp 70 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 33A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Hsp 70 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 34A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+ SOD enjeksiyonu yapılan ve Hipertermi sonrası 24. saatte alınan uterus örneklerinde yapılan Hsp 70 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 35A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Hsp 70 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

Fotoğraf 36A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD enjeksiyonu yapılan ve Hipertermi sonrası 72. saatte alınan uterus örneklerinde yapılan Hsp 70 immün boyamasında (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).

TABLÖLAR

Tablo 1: Önemli bazı ROS ve RNOS molekülleri

KISALTMALAR ve SEMBOLLER

A. a: Arter
AEC: 3-amino-9-etilkarbazol
AIF: Apoptozis Uyarıcı Faktör
ALS: Amiyotrofik lateral sklerozis
AMH : Antimüllerian Hormon
Apaf-1 : Apoptotik Proteaz Aktifleştirici Faktör-1
ATP : Adenozin trifosfat
ATPaz: Adenozin trifosfataz
Bcl-2 : B hücre lenfoma geni-2
CAD: Kaspaz Aktifleyen Deoksiribonükleaz
cAMP : Siklik Adenozin Monofosfat
CAT: Katalaz
Cu,Zn- SOD: Bakır, çinko süperoksit dismutaz
DAB: 3,3-diamino benzidin
DHT: Dihidrotestosteron
DISC: Ölüm Uyarıcı Sinyal Kompleksi
DNA : Deoksiribonükleik asit
ETZ: Elektron Taşıma Zinciri
FADD : Fas ilişkili Ölüm Bölgesi
FasL: Fas Ligand
Fe-SOD: Demir süperoksit dismutaz
FGF : Fibroblast Büyüme Faktörü
FSH : Folikül Uyaran Hormon
hCG : İnsan Koryonik Gonadotropin Hormonu
HSP: Isı Şok Proteini
GBG: Gonadal steroid Bağlayıcı Globulin
GER: Granüllü Endoplazmik Retikulum
GnRH : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

GPx: Glutasyon peroksidaz
GrB: Granzim B
GSH: Glutasyon
hCG: İnsan Koryonik Gonodotropin
Hh: hedgehog
HL-60: Akut premyelositik lösemi
HSF-1: Isı şoku faktörü-1
H₂O₂: Hidrojen peroksit
IAP : Apoptozis Ailesi İnhibitörleri
ICAD: Kaspaz Aktivasyonunu Baskılayan Deoksiribonükleaz
ICE: İnterlökin-1 Dönüştürücü Enzim
IGF : İnsülin Büyüme Faktörü
IL : İnterlökin
kDa: Kilo Dalton
LH : Lüteinize Hormon
Lig: Ligament
Lp: Lamina Propriya
MDA : Malondialdehit
M.m: Kas
MIF: Müller Baskılayıcı Faktör
MIS: Müller Baskılayıcı Madde
Mn-SOD: Manganez süperoksit dimütaz
mRNA : Mesajcı ribonükleik asit
NaCl: Sodyum klorür
N.n: Sinir
PGF2- α : Prostoglandin F2-alfa
RNA: Ribonükleik Asit
RNOS: Reaktif nitrojen türevleri
ROS : Reaktif Oksijen Türevleri
sHSP: Küçük ısı şok proteinler
Sit-c: Sitokrom c

SOD : Süperoksit dismutaz

SOD1: Cu,Zn-SOD

SOD2: Mn-SOD

SRY: Cinsiyet Belirleyici Bölge Y

TBF : Testis Belirleyici Faktör

TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TNFR: Tümör Nekroz Faktör Reseptör

TRADD: Tümör Nekroz Faktör Reseptör-1 ilişkili ölüm bölgesi

UV: Ultraviyole

V.v: Ven

YEp: Yüzey Epiteli

1.GİRİŞ

İnsanda normal vücut sıcaklığı koltuk altında 36.5 °C'ın, ağız içinde 37°C'ın ve rektumda 37.5°C'ın altındadır. Vücut ısısı diüurnal bir ritme sahiptir.¹ Hipertermi, vücut ısısının 41 °C' ye da daha yüksek bir değere ulaştığında ortaya çıkan ve ısı düzenlenim mekanizmalarının bozulmasına neden olan bir olgudur.²

Orta dereceli sıcaklıklar (39- 40°C) fizyolojiktir ve ateş sırasında olaylanabilir. Hipertermi ise (42 - 43°C) apoptozis yoluyla hücre ölümüne neden olurken 45 °C'de ve üzerindeki sıcaklıklarda hücre ölüm şekli nekroza dönüşmektedir.³ Hipertermi; enfeksiyonlar, sıcak banyolar, egzersiz, sauna gibi nedenlere bağılı olarak da gelişebilmektedir.⁴ Son yıllarda klinik hiperterminin kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi gibi yöntemlerle uygulanımı oldukça yaygınlaşmıştır.³ Orta dereceli hipertermi (38-42 °C) ısı şoku proteinlerinin (Hsp) ifadesini ve sicağı uyum olgusunu arttırmaktadır. Ancak yüksek sıcaklıklara (>42°C) uzun süre etkin kalınma sonucunda; protein denatürasyonu ve agregasyonunu, lipid peroksidasyonunu da içeren hücresel hasarlar olaylanmaktadır.³

Hiperterminin çeşitli organ ve hücre tiplerinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu ve ölüm reseptör sinyalleri yoluyla apoptozisi uyardığı bilinmektedir.³ Hücresel metabolizma ya da dış kaynaklarla uyarılan, hücrenin redoks dengesindeki düzensizlik sonucunda; hücresel makromoleküller üzerinde yıkıcı etkileri olan oksidatif stres olaylanmaktadır. Ekzojen kaynaklar içerisindeki H₂O₂ ve hipertermi,

apoptotik ya da nekrotik düzeneklerin aktive olması sonucunda gerçekleşen hücre ölümüyle ilişkilidir.⁵

Daha önce yapılan çok sayıda çalışmada hiperterminin oksidatif stresi arttırdığı gösterilmiştir.^{3,6,7,8} Yüksek sıcaklıklar somatik ve germ hücrelerindeki serbest radikal üretimini arttırmaktadır.^{9,10,11} Hipertermi ile uyarılan ROS'un kökeninin; solunum zinciri gibi hücre içi esas ROS kaynağına sahip olan mitokondriyonlar olduğu düşünülmektedir. ⁽³⁾ ROS'un hücrenin ısıya uyum sağlama sürecinde çok önemli olan Hsp sentezini uyardığı belirtilmiştir.^{12,13}

Bir çalışmada ısıya etkin kalınmasını izleyerek dan bir antioksidan olan süperoksit dismutazın (SOD) erinde artış olduğu gözlemlenmiştir. Bu artışın Hsp sentezi ile eş zamanlı gerçekleştiği ve SOD'un hücreleri ısı stresinden koruduğu bildirilmiştir.^{12,13,14} İnsanlarda vücut sıcaklığının 38.9 °C derecenin üstüne çıkması ve belirli bir süre bu değerde kalması fertilitate açısından sorunlara neden olabilmektedir.⁴

Skrotal ve testiküler ısının genel olarak artırılması ile spermiyum sayısında, yapı ve hareketliliklerinde azalma saptanmıştır. Hipertermi testislerde germ hücre yitimine neden olmaktadır; testislerdeki germ hücre kaybı ise fertilitateyi düşürmektedir.⁴ Skrotal ısının yükselmesi sıçan, fare ve insanlarda testis ağırlığının azalmasına, spermiyumların yapı ve hareketliliğinin bozulmasına ve canlılığının azalmasına neden olmaktadır. Leydig hücreleri sıcaklık stresine duyarlıdır. Leydig hücrelerinin fizyolojik işlevi olan erkek streoidlerini üretme, sıcaklıkla birlikte azalmaktadır.⁴

Testisin skrotuma inmemesinden kaynaklanan bir anomali olan kriptorşidizmin testiküler ısının yüksek olması nedeniyle spermatogenezisi engellediği ve infertiliye neden olduğu bilinmektedir.¹⁵

Yüksek çevre sıcaklığı sığırlarda geçici infertilite dönemleriyle sonuçlanmaktadır. Erken evredeki sığır embriyolarının anne ısı stresine karşı aşırı duyarlı olduğu belirtilmiştir.¹⁶ Uterusta şiddetli hipertermiye yanıt olarak salgılama erklerinde değişiklikler olaylanabilmektedir; bu da embriyonik gelişimi etkileyebilir ve gebeliklerin sonlanmasına neden olabilir. Fizyolojik çalışmalar; erken evredeki embriyoların yüksek çevresel sıcaklık ve neme karşı aşırı duyarlı olduğunu göstermiştir, stres altındaki embriyolarda ölüm oranı artmıştır.¹⁶

Isı stresinin memeli üreme işlevleri üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Spermatogenezisde ve oosit gelişiminde olduğu gibi, oosit olgunlaşmasında, embriyonik gelişimin erken evrelerinde, fetal ve plasental gelişimde ve süt vermede de ısı stresinin etkileri gözlemlenmiştir.¹⁶ Artan sıcaklığın, cins hücreleri ve erken dönemdeki embriyo üzerindeki etkisi artan ROS üretimini kapsamaktadır.¹⁷ Yüksek sıcaklıklara etkin kalınma sonucunda membran akışkanlığında ve protein yapısında bozulmalar ile elektrolit ve sıvı kaybı gerçekleşmektedir. İnsanlarda sınır noktası 37 °C olarak belirtilmiştir; 42 °C ve üstündeki sıcaklık değerlerinde hiperterminin hasar verici etkileri gözlemlenmektedir.¹⁷

Memelilerdeki testis sıcaklığında artış sonucunda; spermiyum oluşumunda azalma, hareketliliğinde düşüş ve ejakülattaki yapısal olarak anormal olan spermiyumlarda artış olduğu belirtilmiştir.¹⁷ Isı stresi; folikül gelişimini, steroid salgılanmasını etkilemektedir. Oosit olgunlaşma süreci yüksek sıcaklıklarda bozulmaktadır. Ovulasyon öncesindeki süreçte oositin etkin kaldığı ısı şokunun verdiği hasar ROS oluşumunu da içermektedir.¹⁷

Maternal hipertermi; teratoloji olgularını da arttırmaktadır. Fötal yaşamda etkin kalınan hiperterminin yetişkin dönemde fizyolojik işlevlerde değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir.¹⁷

Isı şoku proteinleri (Hsp) stresle ilişkili hasarlara karşı olan, hücre savunma düzeneğinin önemli elemanlarıdır. Endoplazmik retikulumda, mitokondriyonda, sitoplazmada ve çekirdekte günlük strese yanıt olarak düşük düzeylerde bulunan Hsp'lerin; artan ya da azalan sıcaklık, azalan oksijen ve basınç gibi travmalar sonucunda ifadeleri artar ve hücreleri, stresin oluşturabileceği hasarlara karşı koruyabilir.¹⁸

Özellikle Hsp 70'in yüksek ısı, iskemi, oksidatif stres ve antikanser ilaçları ile uyarıldığı izlenmiştir.¹⁸ Hipertermiyi izleyerek beyinde Hsp sentezindeki artış çok sayıda çalışmada gösterilmiştir.¹⁹ Kısa süreli hipertermik etki fare karaciğeri ve böbreğinde dikkat çekici şekilde Hsp70 artışına neden olmuştur.¹⁹ In vivo ısı stresi ve in vitro ısı şokunun etkilerinin antioksidanların uygulanması ile azaltıldığı belirtilmiştir.¹⁷

Bir antioksidan olan SOD'un koruyucu etkisi dokular arasında ve oksidatif stresin türüne bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir.²⁰ SOD'un hipokampüsteki, retinadaki, akciğerdeki ve karaciğerdeki oksidatif strese karşı hücreleri koruduğu belirtilmiştir.²⁰

Çalışmamızda; hipertermiye etkin bırakılan deneklerde uterusda oluşabilecek değişimlere bir antioksidan olan süperoksit dismutaz'ın (SOD) olası koruyucu etkilerinin apoptotik ve oksidatif stres belirteçleri kullanılarak ortaya konulması amaçlandı. Bulgular kaynak verileriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. UTERUSUN EMBRİYOLOJİSİ

2.1.1. Gelişimin Moleküler Düzeni

Embriyonun genetik cinsiyeti; oositi fertilize eden spermiyumun taşıdığı X ya da Y kromozomuna bağlı olarak döllenme sürecinde belirlenirken, fenotipik cinsiyet gelişimin 7. haftasına değin belirgin değildir.^{21,22,23} Bu nedenle bu evreye 'seksüel gelişimin farklanmamış evresi' denir.^{23,24}

Cinsiyetin farklanması, bazıları otozomal olan çok sayıda genin rol oynadığı karmaşık bir süreçtir.²⁵ Uzun bir süre, iki adet X kromozomunun varlığının cinsiyet belirleyici faktör olduğuna inanılmış ancak 1959 yılında insanlardaki cinsiyet farklanmasının Y kromozomunun varlığına bağlı olduğu belirlenmiştir.²² Y kromozomunun kısa kolunda 35 kb'lık bir alana yerleşmiş olan (Yp11) SRY geninin protein ürünü, cinsiyet organlarının kaderini belirleyen genleri harekete geçiren testis belirleyici faktördür (TBF). Bu faktörün varlığında fötusun cinsiyeti erkek yokluğunda ise dişi tipinde gelişir.^{22,25}

Eskiden cinsiyetin dişi yönünde farklanabilmesi için sadece Y kromozomunun bulunmamasının yeterli olduğu kabul edilirdi ancak son yıllarda ilkel gonadın, testiste olduğu gibi ovaryuma dönüşebilmek için de bazı genlerin varlığına gereksinim duyduğu anlaşılmıştır. X kromozomunun kısa kolu üzerinde yer alan DAX1, SF1 aktivitesini

düzenlemekte; Sertoli ve Leydig hücrelerinin oluşmasını engellemektedir.²⁵

Dişi üreme sisteminin gelişimi; Pax-2, Lim-1, Emx-2 gibi genlerin yanı sıra Hedgehog (Hh) ve Wnt gen ailelerinin üyelerine de gereksinim duymaktadır.²⁶ Wnt-4, Wnt-5a ve Wnt-7a gibi WNT gen ailesindeki çok sayıda üye, Müller kanalının oluşumunda ve dişi üreme sisteminin türlü kısımlarının yapısal farklanmasında önemli rol oynamaktadır. Müller kanal epitelinde ifade edilen bu transkripsiyon faktörlerinin yokluğunda Müller kanalı ve dolayısıyla dişi üreme sistemi oluşamamaktadır.²⁷

Müller kanal mezenşiminden üretilen Wnt-4 sinyal molekülü Müller kanalının oluşumunun başlamasında önemli role sahiptir. Wnt-4 mutasyonlu dişiler erkeksi özellikler gösterirler, Müller kanalları oluşmazken Wolf kanalları gelişimlerini sürdürür.²⁸ Wnt-5a; uterus, serviks ve vajina mezenşiminde ifade edilmektedir. Wnt-5a genindeki bir mutasyon sonucunda uterus bezleri gelişemez, serviks ve vajinanın ön-arka yapıları düzgün bir biçimde oluşamaz. Wnt-7 kanal boyunca lümen epitelinde ifade edilmektedir ve arka-ön eksenin kurulumuna katılmaktadır. Wnt-7a geninin mutasyonu sonucunda tuba uterinaların gelişimi bozulur, uterusun duvar yapısında ise daha az kas oluşumu gözlenir.^{22,27}

Hoxa-9 tuba uterinalarda ifade edilirken, Hoxa-10 uterus, Hoxa-11 uterus ve servikste, Hoxa-12 ise vajinanın üst bölümünde tanımlanmaktadır.²²

Her iki cinste gebeliğin erken evrelerinde gonadal sırtta ifade edilen Wnt-4, SRY geninin etkinliğinin ardından erkeklerde baskılanmakta ve dişilere özgün olarak ifadesi sürdürülmektedir.^{28,29} Dişi üreme sisteminde Müller kanalının farklı yapılara farkanması için transkripsiyon faktörleri ile yerel sinyal moleküllerinin karşılıklı ilişkisi de gerekmektedir.²⁷ Sertoli hücrelerince salgılanan MIS (Müller Baskılayıcı Madde) bulunmadığında parametonefrik (Müllerian) kanallardan östrojenlerin de etkisiyle tuba uterinalar, uterus, serviks ve vajinanın üst kısımları oluşur.²⁵

Cinsiyetin erkek yönünde gelişiminin uyarılması için testosteron hormonu gerekirken dişi yönünde gelişiminin uyarılmasında ovaryum ya da hormonların varlığı koşul değildir. Bununla birlikte; cinsiyetin dişi yönünde olgunlaşması sürecinde ise hormonların önemi büyüktür.^{23,30} Cinsel gelişimin farkanmamış evresinde dişi ve erkek embriyonların her ikisinde de metonefrik, parametonefrik kanal çiftleri oluşmaktadır. Her iki cinste de genital sistem intermediyer mezoderm kökenlidir. Metonefrik kanallar erkek üreme sisteminin gelişiminde önemli iken, parametonefrik kanallar dişi üreme sisteminin gelişiminde önem taşımaktadır.^{23,31} Farklılaşmamış genital kanalların kaderi oluşan gonadın cinsiyetine bağlıdır. Gonadlar ovaryuma farkanıyorsa kanal sistemi dişi fenotipini oluşturmak üzere farkanacaktır.^{22,23} Testislerden salgılanan testosteronun yokluğunda metonefrik kanallar gerileyerek sadece kalıntı yapılar oluştururlar. Müller baskılayıcı maddenin yokluğu; parametonefrik kanalların gelişimini tamamlayarak dişi üreme sisteminin yapılarını oluşturmasına olanak verir.²²

Paramezonefrik kanal; gebeliğin 44.-48. günleri arasında mezonefrik kanalın yanında *Plica urogenitalis lateralis* epitelinin kalınlaşması ile huni şeklinde bir çöküntü şeklinde belirir, çöküntülerin kenarları birbiriyle kaynaşır ve paramezonefrik kanallar oluşur. Bu süreç büyük bir olasılıkla mezonefrik kanalın çevresindeki dokuya yaptığı bir indüksiyon sonucu oluşmaktadır; paramezonefrik kanallar, mezonefroz tarafından üretilen Wnt-4 etkisi altında pelvik bölgeye ulaşınca değin mezonefrik kanallara koştut olarak kaudal yönde uzanırlar ve mezonefrik kanal çıkarıldığında paramezonefrik kanal gelişimine devam edememektedir.^{22,23,32}

Başlangıçta her paramezonefrik kanalda üç kısım tanımlanabilir;

- (a) Karın boşluğuna açılan kranial vertikal kısım
- (b) Mezonefrik kanalları çaprazlayan horizontal kısım
- (c) Karşı taraftan gelen eşiyle birleşen kaudal vertikal kısım

Ovaryumların aşağı inişiyle birlikte ilk iki kısımdan tuba uterinalar gelişir. Bunların kaudal kısımları da uterus kanalını oluşturmak için kaynaşırlar.^{23,25} Paramezonefrik kanalların huni şekilli kranial uçları kölom boşluğuna açılan tuba uterinaları oluştururken, kaudal kısımları; orta hatta yaklaşarak ön tarafta mezonefrik kanalları çaprazlar ve orta hata karşılıklı olarak gelen paramezonefrik kanallar *isthmus* düzeyinde kaynaşmaya başlar, kaynaşma kraniyokaudal yönde sürerek birleşirler. Başlangıçta bir septumla ayrı olan kanallar 9. haftada tek bir lümene sahip ortak bir kanal haline dönüşür; gelişimin ilerleyen evrelerinde uterusu ve

vajinanın 1/3'lük üst bölümüne farklanacak olan *Canalis uterovaginalis*'i (uterovajinal kanal) oluştururlar.^{22,23,33,34,35}

Uterus septumunun gerilemesinin Bcl-2 geninin yönlendirmesi ile gerçekleşen apoptozis sonucunda olaylandığı düşünülmektedir.³³ Paramezonefrik kanalların arasındaki epitelin ortadan kalkmasıyla oluşan *Canalis uterovaginalis*, kloakanın önüne doğru ilerler ve *Sinus urogenitalis*'in posterior duvarına temas ederek *Conus vaginalis*'i (Müller tepesi) oluşturur. Her iki yapı birlikte vajinal plağı yapar. Vajinal plağın üst kısmı *Canalis uterovaginalis*'teki mezodermal hücrelerden köken alırken vajinal plağın alt kısımları sinovajinal bulbusun endodermal hücrelerinden oluşmuştur. Bu plak 10. haftaya değin solid kitle halinde olup 11. hafta kanallaşmaya başlar ve kanal oluşumu 5. ayda tamamlanır. Vajina ve *Sinus urogenitalis* arasında oluşan zara Hymen adı verilir. *Sinus urogenitalis* tarafında endoderm ile örtülü olan *Hymen*, vajina tarafında ise ince bir mezoderm katmanı içermektedir.^{21,32}

Paramezonefrik kanallar orta hatta birleştikten sonra pelvis içinde kalın transvers bir kıvrım oluşur. Kaynaşmış haldeki paramezonefrik kanalların lateralinden, pelvis duvarına kadar uzanan bu kıvrıma uterusun sınırlayıcı (broad) ligamenti denir. Bu ligamentin üst sınırında tuba uterinalar arka yüzünde de ovaryumlar yer alır. Uterus ve sınırlayıcı ligamentler, pelvisi; rektouterin ve vezikouterin boşlukları oluşturarak ikiye böler.^{23,25}

Uterus boyunca sınırlayıcı ligamentler arasındaki mezenşim çoğalarak ve gevşek bağ dokusu ve düz kastan oluşan perimetriyumu şekillendirir.²³ *Canalis uterovaginalis*'in çevresindeki mezenşim dokusundaki çoğalma sonucunda; kaynaşan parametonefrik kanallarının etrafında kalın bir duvar şekillenir. Uterusun korpusu ve serviksi gelişir. Uterusun kas katmanı (miyometriyum) ve peritoneal örtüsünü (perimetriyum) oluşturan bir mezenşim tabakası ile sarılır.^{23,25}

Müller kanalından ise tek katlı prizmatik epitelyum gelişir.^{25,32,34} Uterusu örten epitel uterovajinal kanaldan oluşturulurken, diğer katmanlar çevre mezodermden köken almaktadır.^{35,36} Memeli uterusunun gelişimde ortak olan 3 morfogenetik olay gerçekleşir;

- a) Endometriyal stromanın düzenlenimi ve katmanlarının oluşumu
- b) Miyometriyumun farklılaşması ve gelişimi
- c) Endometriyal bezlerin aşamalı gelişimi

Uterus duvarının katmanları gebeliğin 14. haftasında belirmeye başlar. Endometriyal, miyometriyal ve perimetriyal taslaklar tanımlanır. Uterus boşluğu T şeklindedir. Bu evrede endometriyal epitel (Müller epiteli) tek katlı prizmatik ya da mikrovilluslu hücreleri içeren yalancı çok katlıdır. Endometriyal epitelin yalancı çok katlı oluşu aktif bir çoğalma olduğunu göstermektedir. Kan kapillerleri çoğunlukla stromada ve miyometriyum-perimetriyum öncülleri arasında gelişir. Uterus epitelindeki silli hücreler mikrovilluslu hücrelerden sayıca azdır ve heterojen bir şekilde dağılmışlardır. Yetişkinlerde de bu hücreler uterotubal bağlantıdan

servikse doğru azalmaktadır. Gebeliğin 18.-20. haftalarında endometriyal epitel belirgin şekilde yalancı çok katlı hale gelir. Gebeliğin 20. haftasında tübüler bezlerin öncülleri bulunmaktadır. Gebeliğin 22. haftasında uterus duvarı kalınlaşır ve uterus boşluğu oluşur. İnsan fetal uterusu gelişimin erken evrelerinde bile metabolik olarak aktiftir ve birkaç büyüme faktörü ile hormon reseptörü ifade etmektedir.³⁵

2.1.2. Uterus Bezlerinin Gelişimi

Tüm memeli uterusları; gebeliğin gelişimi ve sürdürülmesi için gerekli olan maddeleri sentezleyen taşıyan ve salgılayan endometriyal bezler içerirler. Endometriyal bezlerin oluşumu gebeliğin yaklaşık 20. haftasında başlar. Fötal dönemde bezlerin öncülleri; endometriyumun tek katlı silindirik epitelindeki alçak çukurlar halinde belirerek stromaya doğru uzanırlar. Gebeliğin 20.-22. haftalarında endometriyal bez gelişimi yüzeyseldir. Fötal yaşamda ve doğumdan sonra stroma kan damar ağı ve kollajenden zengin iskelet oluşur.

Doğumdan puberte başlangıcına değin uterus bezleri yavaş yavaş gelişim gösterir. 6 yaşında endometriyal bezler miyometriyumun 1/3 ya da 1/2'lik kısmına uzanırlar. Olgun uterus bezleri pubertede izlenir. Endometriyal bezler miyometriyumun iç sirküler katmanına kadar uzanmıştır. İnsanlardaki endometriyal bez gelişimi fütüste başlar, doğum sonrası sürerek, doğumdan sonra tamamlanır. Koyun, domuz ve kemirgenlerdeki endometriyal bez gelişimi ise doğum sonrası olaylanır.^{35,37,38}

2.1.3. Konjenital Uterus Anomalileri

İnsan uterusları başlangıçta çift boynuzlu uterus şeklindedir, gelişim ilerledikçe son durumunu alır.³² Konjenital uterus anomalileri; çift haldeki paramezonefrik kanallarının gelişimindeki ya da kaynaşmalarındaki bir hatanın sonucunda ortaya çıkmaktadır.^{25,39}

Uterus septus; %55 olan oranıyla en yaygın Müller kanalı anomalisidir. Paramezonefrik kanalların kaynaşmasının ardından uterovajinal septumun gerilemesinde hata olması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Fundusun dış sınırının apeksi, tubal delikler arasında çizilen çizgiden 5 mm'den daha yukardaysa *uterus septus* olarak sınıflandırılırken aradaki fark 5 mm'nin altında ya da çizginin altındaysa *uterus bikornis* olarak sınıflandırılır.

Uterus arkuatus; Uterus fundusunun korpus içine doğru hafif bir tümsek oluşturması sonucunda ortaya çıkar.

Uterus bikornis; Fundus düzeyinde uterus boşluklarının kaynaşmasının tamamlanamaması sonucunda oluşur ve Müller kanalı anomalilerinin %10'unu kapsar. Her iki boynuzun boşlukları arasında bir bağlantı bulunmazken uterus duvarları birbiriyle ilişkidir ve bir septum oluşturmaktadır. *Uterus bikornis*'i bölen septum, internal servikal delik düzeyine uzanıyorsa *uterus bikornis unicollis* olarak sınıflandırılır ve tek bir

servikse sahiptir; eksternal delik düzeyine uzanıyorsa *uterus bikornis bicollis* olarak isimlendirilir ve iki ayrı serviks içerir.

Uterus didelfis; Müller kanalı anomalilerinin % 5'ini oluşturmaktadır. Müller kanalının kaynaşmasındaki başarısızlık sonucunda her bir paramezonefrik kanaldan bir uterus korpusu ve bir serviks oluşur. Çift halde bulunan uterus boşlukları arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Her bir uterus boşluğu tek bir tuba uterinayla sonlanmaktadır.

Uterus unikornis; Müller kanalı anomalilerinin % 20'sini oluşturur. Bir paramezonefrik kanal normal şekilde gelişirken ikincisi tamamıyla gelişmemiştir. Gelişemeyen boynuz uterus boşluğundan tamamen izole olabileceği gibi uterus boşluğuyla ilişkide de olabilir ya da bir boynuz tümüyle gerileyerek tek bir boynuzlu ve tek bir tuba uterinayla ilişkili uterus da oluşabilir.

Müller Agenezisi ve Hipoplazisi; Vajina ve uterus agenezi ve hipoplazisi paramezonefrik kanalların kaynaşmadan önceki gelişimindeki başarısızlık sonucunda oluşmaktadır ve Müller kanalı anomalilerinin % 5- % 10'unu kapsamaktadır.^{33,39,40}

2.1.4. Kalıntı Yapılar

Paramezonefrik ve mezonefrik kanalların yetişkinlerdeki yapılara dönüşmeleri sırasında kanalların bazı parçaları kalıntı yapılar olarak kalırlar. Bu kalıntılar eğer patolojik değişikliklere uğramazlarsa çok ender gözlenirler. Mezonefrik kanal dişilerde körelir, ancak bazı bölümleri ovaryum yakınında mezovaryum içerisinde bazı kalıntıları oluşturabilir. Mezonefrik kanalın kraniyal ucu *appendiks veziküloza* adı verilen bir yapı olarak kalıcı olabilir.

Epoophoron; dişilerdeki mezonefroz kanalcıklarının genital kısımlarının kalıntısıdır, erkeklerdeki *duktuli efferentes*'lerin ve *duktus epididimis*'in karşılığıdır. Birbirine koştur ya da çaprazlaşan 8-20 kanalcıktan oluşmuştur. Ovaryum hilusundan tuba uterinalara doğru uzanarak ve bir kanal halinde kaynaşan kanalcıklar kör uçla sonlanırlar. Kübik ya da prizmatik epitel ile döşelidirler ve düz kas tellerini kapsayan sıkı bağ dokusu ile çevrelenirler.

Paraophoron; dişilerdeki mezonefrik kanalın kaudal ucunun kalıntılarıdır, erkeklerdeki *paradidimise* karşı gelirler. Düzensiz tüp şeklindeki bu yapılar uterus ile epoophoron arasında *ligamentum latum* içinde uzanırlar. Mezonefrik kanalın *duktus deferens* ve *duktus ejakulatorius*'a karşılık gelen bazı bölümleri, vajina duvarı içerisinde ya da uterusun yan duvarı boyunca kalın ligament katmanları arasında Gartner kanalı olarak kalıcı olabilir. Bu kanal kalıntılarından Gartner kistleri oluşabilir. Paramezonefrik kanalın kraniyal ucunun bir kısmı tuba

uterinaların infundibulumlarının oluşumuna katılmaz ve veziküler bir yan oluşum olan Morgagni Hidratiği olarak kalır.^{23,34}

2.2. UTERUS'UN ANATOMİSİ

Uterus; pelvis boşluğunda orta çizgi üzerinde bulunan, içi boş armut biçimli ve kalın kaslı duvarları olan bir organdır. Yetişkin, doğum yapmamış genç kadınlarda 8 cm uzunluğunda 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Ağırlığı 40-90 gramdır.^{41,42,43,44,45}

Mesane ve rektum arasında bulunur ve *tuba uterina*'lar uterus'un üst yüzünden pelvis yan duvarlarına doğru uzanır. *Corpus uteri*, önde *excavatio vesicouterina* ve mesanenin üst yüzüyle komşudur; arkada ise *excavatio rectouterina* içerisindeki sigmoid kolon ve ileum ansları ile temas eder.^{41,46}

2.2.1. Uterus'un Bölümleri

Uterus; *Corpus uteri*, *fundus uteri* ve *cervix uteri* olarak 3 esas bölüme ayrılıp altta vagina ile birleşir.

2.2.1.1 Corpus uteri

Tuba uterina'ların giriş yaptığı yerin altında kalan geniş bölümdür. Önden arkaya doğru yassıdır ve uterus'un yaklaşık 2/3 üst kısmını oluşturur. Aşağı doğru daralarak *cervix uteri* ile devam eder.^{41,46}

Corpus uteri'nin *facies anterior* ve *facies posterior* olarak iki yüzü vardır. *Facies anterior*: *Corpus uteri*'nin mesane (*vesica urinaria*) ile komşu olan yüzüdür ve periton ile örtülüdür. Periton, *isthmus uteri*'ye değin iner ve buradan mesaneye atlar. Uterus ile mesane arasındaki periton çıkmasına *excavatio vesicouterina* denir.

Facies posterior: *Corpus uteri*'nin sigmoid kolon (*colon sigmoideum*) ile komşu olan yüzü olup periton ile örtülüdür. Periton, *cervix uteri*'ye kadar uzanır ve vagina'nın üst kısmından rektum'a atlar. Uterus ile rektum arasındaki periton çıkmasına *excavatio rectouterina* (*Douglas Boşluğu*) adı verilir.^{41,42}

Excavatio rectouterina'nın tabanında oval şekilli bir periton plikası (*plicae rectouterina*) bulunur. *Plicae rectouterina*, cervixten posterolateral pelvis duvarına uzanan *fascia pelvis*'in kalınlaşması ile oluşan *lig. rectouterinum*u örter.⁴⁶

2.1.1.2. Fundus uteri:

Corpus uteri'nin *tuba uterina*'ların giriş yaptığı yerlerin üstünde kalan kubbemsi bölümüdür. *Fundus uteri*'nin üzeri periton ile örtülüdür. İnce bağırsak kıvrımları ve sigmoid kolon (*colon sigmoideum*) ile komşuluk yapar.^{41,42,43}

Uterus'un içindeki boşluğa *cavitas uteri* denir; koronal kesitte üçgen görünümündedir ancak sagittal kesitte bir yarık şeklinde görülür. Yaklaşık 6 cm uzunluğundaki bu boşluk *fundus uteri*'nin duvarı ile *ostium uteri* arasında yer alır.^{41,42,43,44} *Corpus uteri* ve *cervix uteri* arasındaki bölüme *isthmus uteri* adı verilir. Yaklaşık 1 cm uzunluğundadır ve *corpus uteri*'nin en dar yeridir.^{41,44}

2.2.1.3. Cervix uteri:

Gebe olmayan erişkinde 2,5 cm uzunluğundadır ve uterus'un 1/3'lük alt kısmıdır. *Portio supravaginalis cervicis* ve *portio vaginalis cervicis* olarak iki parçaya ayrılır. Supravaginal parça; önde mesane'den gevşek bağ dokusu ile, arkada rektum'dan *excavatio rectouterina* ile ayrılan, *cervix uteri*'nin 2/3'lük üst kısmıdır. Vaginal parça ise vagina içine doğru uzanan 1/3'lük alt kısmıdır. Vaginal parçanın alt ucunda *ostium uteri* yer alır.^{41,42,44}

Cervix uteri kubbe şeklinde sonlandığından vagina içerisine doğru çıkıntı yapar ve *cervix uteri*'nin kenarında, vagina duvarı ile birleşim yerinde *fornix vagine* oluşur.⁴⁶ Serviks boşluğuna *canalis cervicis uteri* denir. *Isthmus uteri* ile *ostium uteri* arasında bulunan, önden arkaya basık bir kanaldır. Üstte *cavitas uteri*'yle, altta vagina ile bağlantılıdır. İğsi biçimli bu kanalın *cavitas uteri*'ye açılan iç ağzına *ostium internum* (internal os), vagina'ya açılan dış ağzına *ostium externum* (eksternal os) ya da *ostium uteri* denir. Orta kısmı en geniş yeridir. Doğum yapmamış kadınlarda dış ağız yuvarlaktır. Doğum yapmış olanlarda ise enine yarık biçiminde olup vaginal parça genişleyerek ön ve arka dudaklar oluşmaktadır.^{41,42,44,45}

Serviksin iç yüzünde, kanalın ön ve arka duvarında uzunlamasına seyreden birer çıkıntı bulunur. Bu çıkıntılardan yan tarafa doğru uzanan plikalara *plicae palmatae* denir. Hurma ağacı yaprağına benzeyen bu yapıya *arbor vitae uterinae* denmektedir. Öndeki plikalar arkadakilerin oluklarına doğru girerek kanalı iyice kapatırlar.^{45,47}

2.2.2. Uterus'un Konumları

Kadınların çoğunda uterus'un uzun eksenini ile *vagina*'nın uzun eksenini arasındaki açı 90 derecedir; *cervix uteri*'nin alt ucu *vagina*'nın üst ön yüzüne uzanır. Bu konum *anterversio uteri* olarak isimlendirilir. Ayrıca *corpus uteri*'nin uzun eksenini de *internal delik* düzeyinde açıklığı öne bakan *cervix uteri*'nin uzun eksenini ile geniş bir açı oluşturur. 170 derece kadar olan bu açı ile *anteflexio uteri* durumu tanımlanmaktadır. Bu nedenle mesanesi boş olan ve ayakta duran kadınlarda uterus neredeyse yatay konumdadır. Bazı kadınlarda *fundus uteri* ve *corpus uteri*, *vagina*'nın

arkasında doğru eğilerek *excavatio rectouterina* içinde bulunabilir. Bu konumdaki uterus'a *retroversio uteri* denir. *Corpus uteri* de *cervix uteri*'ye göre arkaya bükülmüş ise *retroflexio uteri* konumu ortaya çıkar.^{41,46}

2.2.3. Uterus'un Arterleri

Uterus'un arteriyal beslenmesini sağlayan en önemli kaynak, *arteria iliaca communis*'ten ayrılan *a. iliaca interna*'nın bir dalı olan *a. uterina*'dır.^{41,42}

Ligamentum latum uteri'nin tabanında iç yana doğru uzanan bu arter üreteri üstten dik açı ile çaprazlar ve *ostium internum* düzeyinde *cervix uteri*'ye ulaşır. Daha sonra *ligamentum latum uteri* içerisinde, uterus'un yan kenarında yükselen arter sonunda *a. ovarica* ile anastomoz yapar. *A. ovarica* da uterus'un beslenmesine katkıda bulunur. Diğer yandan *a. uterina*; *cervix uteri* ile *vagina*'yı besleyen inen bir dal da verir.^{41,46}

2.2.4. Uterus'un Venleri

Uterus'un venleri uterus arterlerini izler ve *v. iliaca interna*'ya boşalırlar. Uterus venleri, *cervix uteri*'nin yan taraflarında *plexus venosus uterinus* adı verilen ven ağını oluştururlar. Ağdan çıkan venler ise (*venae uterinae*) *v. iliaca interna*'ya açılırlar. *V. iliaca interna*; *cavitas pelvisi* terk

eder ve pelvis girişinin hemen üst yanında bulunan *v. iliaca communis* ile birleşir.^{41,42,44,46}

2.2.5. Uterus'un Lenf Drenajı

Fundus uteri'den gelen lenf damarları *a.ovarica*'ya eşlik ederler ve birinci lumbal vertebra düzeyinde para-aortik lenf düğümlerine (*nodi lymphatici aortici*) açılırlar. *Nodi lumbales*'e, *nodi iliaci externi*'ye ya da *ligamentum teres uteri*'yi izleyerek *canalis inguinalis*'ten *nodi inguinales superficialis*'e boşalılırlar. *Corpus uteri*'den gelen damarlar ise *lig. latum uteri* içindeki *nodi iliaci externi*'ye boşalılırlar. *Cervix uteri*'den gelen damarlar ise *lig. latum uteri* içindeki *nodi iliaci interni*'ye ve *nodi sacrales*'e boşalılırlar.^{41,44,46}

2.2.6. Uterus'un Sinirleri

Uterus'un sinirleri, *plexus hypogastricus inferior*'dan çıkan *plexus uterovaginalis*'in ön ve arka bölümünden gelen sempatik ve parasempatik liflerdir. Sempatik lifler uterus'un kas liflerinde ve damarlarında kasılmalara neden olurken, parasempatik lifler inhibisyon ve damar genişlemesini sağlarlar.^{41,42} *Plexus uterovaginalis*; *lig latum uteri*'nin tabanı ve *lig. transversum cervicis*'in üst kısmının birleşim yerinde *a. uterina* ile birlikte seyreder. *Plexus uterovaginalis*, *plexus hypogastricus inferior*'dan çıkıp pelvis içindeki organlara uzanan plexuslardan biridir. Sempatik, parasempatik ve visseral afferent lifler içerir. Sempatik innervasyon; *medulla spinalis*'in alt torakal segmentlerinden (T11-12)

köken alıp *nn. splanchnici lumbales* ve *plexus hypogastricus*'tan geçer. Parasempatik innervasyon; medulla spinalisin S2-S4 segmentlerinden çıkıp *nn. splanchnici pelvici* ile *plexus hypogastricus inferior*'den geçer. *Fundus uteri* ve *corpus uteri* ile cervical kısımlarının afferent innervasyonu; izledikleri yol ve köken olarak farklıdır. İntraperitoneal olan *fundus uteri* ve *corpus uteri* bölgelerinden gelen ağrı duyusu ile ilgili afferent lifler retrograd olarak sempatik innervasyon izler. Lifler; *plexus uterovaginalis*, *plexus hypogastricus inferior*, *plexus hypogastricus superior*, *plexus intermesentericus*, *nn splanchnici lumbales*, *truncus sympathicus*'un lumbal parçası, *rami communicantes griseus* yolunu izleyerek alt torakal-üst lomber *ganglion spinale*'lerdeki hücre gövdelerine ulaşır. Subperitoneal olan *cervix uteri*'den gelen ağrı duyusu ile ilgili afferent liflerle uterus'tan gelen ağrı duyusu dışındaki afferentler retrograd olarak parasempatik innervasyon izler. Lifler; *plexus uterovaginalis*, *plexus hypogastricus inferior* ve *nn splanchnici lumbales*'ten geçerek S2-S4 düzeyindeki *ganglion spinale*'lerdeki hücre gövdelerine ulaşır.⁴⁴

2.2.7.Uterus'u Destekleyen Yapılar

Uterus, *cavitas pelvis*'in merkezinde yerleşmiş bir organdır. Onu bu onumdatutan etken ve edilgen destekler vardır.⁴⁴ Uterus ile mesane, rektum ve pelvis duvarları arasında ligamentler vardır. Bu ligamentlerin bir kısmı destek sağlayan periton plikaları, bir kısmı ise düz kas lifleri ve fibröz doku içeren gerçek bağlardır.⁴² Dinamik destek *diaphragma pelvis*'tir. *Diaphragma pelvis*'in otururken ya da ayakta dururken içerdiği tonus, ya da karın içi basıncın arttığı durumlardaki (öksürme, hapşıрма vb..) aktif kasılmalar uterus'a iletilir. Bu iletimde uterus'u çevreleyen pelvik organlar ve endopelvik faysa rol almaktadır. Edilgen destek ise uterus'un konumu ile sağlanır. Normalde uterus,

mesane üzerine yatmış (antevert ve anteflex) durumdadır. Karın içi basınç arttığında uterus, vagina yerine mesane'ye doğru itilir.⁴⁴ *Corpus uteri lig. latum uteri*'nin yaprakları arasında uzanır ve serbestçe hareket edebilir. *Tuba uterina*'ların uterus'a girdiği köşelerde *lig. ovarii proprium* da uterus'a tutunmaktadır.⁴⁴ *Cervix uteri* hem düz kas lifleri içermesi hem de endopelvik fasya'nın kalınlaşmış uzantıları olan ligamentlerin sağladığı edilgen destek nedeniyle uterus'un en az hareketli bölümüdür.

Bu ligamentler; *cervix* ve *fornix vaginae*'nin yan taraflarından pelvis yan duvarına uzanan *lig. transversum cervicis (lig. cardinale)* *Cervix* yan taraflarından başlayıp yukarı ve arkaya doğru ilerleyerek sacrum'un orta kısmına tutunan *lig. rectouterinum*'dur.⁴⁴

Tüm bu destekler uterus'u *cavitas pelvis*'teki merkezi konumda tutar ve 'uterus prolapsusu' adı verilen, uterus'un vagina'ya doğru itilmesi ya da sarkması durumuna karşı koyar.⁴⁴ Pelvis boşluğunu karşidan karşıya kapatarak geniş bir döşeme oluşturan *m. levatores ani*, üzerlerindeki pelvik fasya ile birlikte pelvis organlarına etkin destek sağlar ve karından pelvis dibine kadar yönelen karın iç basıncına karşı koyarlar. *Levatores ani* kaslarının ön bölümlerinin iç yan kenarları pelvik fasya düzeyinde *cervix uteri*'ye sıkıca tutunurlar.⁴¹ Kaslara ait bazı lifler ise *corpus perineale* isimli fibromüsküler yapıda sonlanırlar.

Perine'nin ortasında, vagina ile *canalis analis* arasında bulunan bu oluşum *levatores ani* kasları sayesinde pelvis duvarlarına asılmış durumdadır ve vagina'nın ve dolayısıyla uterus'un ağırlığını

taşımaktadır.^{41,45} *Levatores ani* kaslarını üstten örten pelvik fasyanın sıkışmış lifleri üç önemli bağ oluştururlar. *Cervix uteri*'ye ve vagina'nın dibine tutunan bu bağlar, cervix'in düzgün konumda tespit edilmesinde ve uterus'un desteklenmesinde önemli görev üstlenirler.

Lig. transversum cervicis (Lig. cardinale): Pelvik fasyanın fibromüsküler yoğunlaşmasıyla oluşan bu bağ, *cervix uteri* ile vagina'nın üst kısmından başlar, sağa ve sola yayılarak pelvis yan duvarlarında sonlanır.⁴¹

Lig. pubocervicale: Pubis kemiklerinin arka yüzünden *cervix uteri*'ye kadar uzanan sağ ve solda bulunan iki sağlam bağ dokusu demeti şeklindedir. Mesane'nin iki tarafından geçen bu demetler mesane'ye de kısmen tutunurlar ve desteklerler.⁴¹

Lig. sacrouterinum: Pelvik faysa kökenli, sağ ve sol iki sağlam fibromüsküler demeti oluşturan bu bağ, *cervix uteri*'den ve vagina'nın üst kısmından başlayarak ve sakrum'un alt ucunda sonlanır. *Excavatio rectouterina*'nın (Douglas çukurunun) iki tarafında belirgin birer peritoneal büküm oluşturur.⁴¹

Lig transversum cervicis ve uterus'un normal olarak mesane üzerine yaslanması, uterus için esas pasif desteği sağlamaktadır. Perineal

kaslar, karın iç basıncının arttığı durumlarda kasılarak uterus'a dinamik destek verir.⁴⁴

Lig. latum uteri ile lig. teres uteri aslında oldukça gevşek yapılardır ancak uterus'un önemli ölçüde yukarıya ya da aşağıya itilmesi sonucunda gerilirler.⁴¹ Peritonun yaptığı en büyük ligament *lig. latum uteri*'dir ve uterus'un kenarlarından pelvis yan duvarlarına doğru uzanarak üst kenarında *tuba uterina*'yı sarar.^{41,44} Ligamentum latum'un tabanında *a. uterina* üreter'i çaprazlar. Ayrıca embriyonel mezonefroz kalıntıları olan *epoophoron* ve *paroophoron* da *lig. latum uteri* içerisinde yer almaktadır.⁴¹ Lig. latum uteri yanlarda yukarıya doğru uzanarak damarlar üzerinde *lig. suspensorium ovarii*'yi oluşturur. *Lig. latum uteri*'nin yaprakları arasında üst arka tarafta *lig. ovarii proprium* bulunurken, alt arka tarafta *lig. teres uteri* yer alır.⁴⁴ Lig. latum uteri'nin; *mesosalphinx*, *mesovarium* ve *mesometrium* olarak üzere üç kısmı vardır.

Mesosalphinx; *lig latum uteri*'nin, *tuba uterina mesenterium*'unu oluşturan parçasına denir. *Mesovarium*; *lig latum uteri* 'nin ovaryum'u asılı durumda tutan parçasıdır. *Mesometrium* ise *lig latum uteri*'nin esas parçasıdır, uterus'un *mesenterium*'unu oluşturmaktadır.^{42,44,46} Embriyonel gubernakulum'un alt parçasından kalıntı olan *lig. teres uteri*; uterus'un supero-lateral köşesinden başlar, *annulus inguinalis profundus*'tan ve *canalis inguinalis*'ten geçerek *labium majus pudenti*'nin bağ dokusunda sonlanır. Uterus'un anteversio ve anteflexio durumunda tutulmasına yardım eder ancak gebelik süresince gerilmeye etkin kalır.^{41,46} Puberteye değin oldukça ufak kalan uterus, ovaryumdan salınan östrojen hormonlarının etkisiyle hızla genişler ve büyür. Pubertede ya da menapozsonrası evrede *corpus uteri* ve *cervix uteri* neredeyse birbirine eşit uzunluktadır ve *cervix uteri* daha kalındır.⁴⁴ Gebelik sırasında

uterus'un aşırı büyümesi, östrojen ve progesteron salgılanmasının artmasının bir sonucudur. Başlangıçta pelvis boşluğunda bulunan *fundus uteri*, gebeliğin 3. ayından sonra pelvisten çıkarak 9. ayda *processus xiphoideus*'a ulaşır. Bu aşırı büyüme; öncelikle, miyometriyumun düz kas liflerinin hipertrofisi ve biraz da hiperplazisi sonucunda olaylanır. Menopoz sonrasında uterus atrofiye olur, küçülür ve damarları seyrekleşir. Bu değişikliklerin nedeni ovaryum'lardaki östrojen ve progesteron salgılanmasının azalmasıdır.⁴¹

2.3. UTERUSUN HİSTOLOJİSİ

2.3.1. Uterusun Katmanları

Uterus duvarı dıştan içe 3 katmandan oluşmuştur;

- Perimetriyum (*Tunika seroza*)
- Miyometriyum (*Tunika muskularis*)
- Endometriyum(*Tunika mukoza*)

2.3.1.1. Perimetriyum

Peritonun viseral yaprağıdır. Tek katlı yassı hücrelerden oluşan bir epitel katmanı (mezotelyum) ile bunun altındaki gevşek bağ dokusundan yapılmıştır. Bu katman peritonsuz bölgede *tunica adventisya* olarak isimlendirilir.^{49,50}

2.3.1.2. Miyometriyum

Uterus'un en kalın katmanıdır. Bağ dokusu bölmeleriyle ayrılmış düz kas lif demetlerinden oluşmuştur. 12-15 mm kalınlığındadır. Her bir düz kas lifinin uzunluğu 40-90 mikrometredir. Gebelikte uterus yaklaşık 25 katı büyüklüğe ulaştığında liflerin hacmi artar ve uzunlukları 600 mikrometreye ulaşır. Kas liflerinin sayıca artması; var olan kas liflerinin mitoz ile çoğalması ile ya da kas demetleri arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinin kas dokusu hücrelerine farklılaşmasıyla olaylanabilir. Kas kitlesinin artmasına karşın gebelikte miyometriyum, uterus'un genişlemesi nedeniyle inceler.^{48,49,50,51} Miyometriyumda 3 düz kas katman gözlenir;

İç kas katmanı (*Stratum submukozum*); Mukozanın hemen altında çok ince ve uzunlamasına seyreden kas katmanıdır. İçinde enlemesine ve çapraz uzanan lifler de bulunur.

Orta damarlı kas katmanı (*Stratum vaskulare*); Enlemesine ya da spiral uzanan kas demetlerinden yapılmıştır. İnterstisyel doku içinde büyük kan damarlarını, özellikle venleri içerir.

Dış ince katman (*Stratum supravaskulare*); Perimetriyumun hemen altında uzunlamasına seyreden kas liflerinden oluşmuştur. Uterus'u sabitleyen bağlardan *lig. teres uteri* ve *lig. latum uteri* ile bağlantıdadır.^{48,50}

Miyometriyum, *fundus* ve *korpus'un* orta bölümlerinde daha kalın, *tuba uterina*'ların açıldığı yerde (*pars intramuralis tuba uterina*) ise daha incedir.⁵² *Isthmus* ve *serviks'e* doğru iç ve dış uzunlamasına kas katmanı zayıflar ve seyrekleşir. *Isthmus* ve *serviks'in* başlangıcında, sadece enlemesine kas liflerinden yapılmış kuvvetli bir kas katmanı kalır. Bu kat; sfinkter oluşturmada *tunika mukosa* altında kanalı sarar. *Serviks'in* son kısımlarında kas dokusu yavaş yavaş azalır; buna karşın kas demetlerini birbirinden ayıran kollajen ve elastik liflerden zengin bağ dokusunun miktarı artar. Bu seyrek kas demetleri vagina'ya doğru uzanarak vagina'nın *tunika muskularis* katmanı içine karışır.⁵⁰

Miyometriyumun kas demetleri damarları içeren gevşek bağ dokusu ile sarıdır. Kas demetleri arasında bulunan bağ dokusu; kollajen ve elastik lifleri, fibrosit, histiyosit, makrofaj ve mastositleri içermektedir. Elastik lifler özellikle *stratum supravaskulare'de* ve *serviks'te* bol miktardadır.⁵⁰ Miyometriyum genelde düzenli ve farkına varılmayan aralıklı kasılmalar yapar. Bu kasılmalar, cinsel uyarım ya da kramp benzeri ağrılar şeklinde menstruasyon sırasında artabilir.⁴⁸ Gebelikte kasılmalar, gebelik *korpus luteum'undan* salgılanan relaksin nedeniyle azdır. Doğumda kuvvetli kasılmalar oluşarak fötüs dışarı atılır. Doğum sırasında kasılmaların artışı, anne nörohipofizinden oksitosin ve fötal membranlardan prostoglandinlerin aşırı miktarda salınmasıyla oluşur.^{48,53}

2.3.1.3. Endometriyum

Uterus'un en iç katmanıdır; epitel ve *lamina propria'dan* oluşur. Epitel tek katlı prizmatiktir (*epithelium simplex columnare*) ve iki tip hücre içerir; bunlar silyalı hücreler (*epitheliocytus ciliates*) ve mikrovilluslu salgı oluşturan hücrelerdir (*epitheliocytus microvillosus*) . Epitel, altındaki

lamina propria'ya doğru çöküntüler oluşturarak çok sayıda uterus bezini (*glandula uterina*) yapar. Bezler tübüler yapıdadır ve *lamina propria*'nın tüm kalınlığı boyunca uzanırlar.^{48,49} Uterus bezleri; birkaç dallı ya da çatallı olabilen basit tübüler tiptir. Ovaryum döngüsüne koşut olarak şekilleri ve büyüklükleri değişir. Kendilerini oluşturan tek katlı prizmatik epitelyum hücrelerinin apikal yüzlerinde kısa ancak düzenli yerleşik olan mikrovilluslar bulunmaktadır. Apikal sitoplazmalarında değişik büyüklük ve yoğunlukta salgı granülleri vardır. Endoplazmik retikulum çekirdeğin altında, hücrenin bazal kısmında iyi gelişmiştir; sitoplazmada da çok sayıda ribozom bulunmaktadır.⁵⁰

Lamina propria; yoğun, düzensiz kollajen lifler içeren bol hücreli gevşek bağ dokusudur. Retiküler lifler ve mezenşim hücrelerine benzeyen hücrelerden ve esas maddeden zengindir. Kollajen ve retiküler lif ağının arasında çok sayıda iç biçimli bağ dokusu hücresi bulunur. Ayrıca; lenfositler, granüler lökositler ve makrofajları da kapsar.^{48,50} Endometriyum işlev ve yapısal olarak iki katmana ayrılmıştır. Endometriyumun 2/3'ünü oluşturan ve menstruasyon sırasında dökülen kalın yüzeysel katmana endometrium fonksiyonalis (*stratum functionale endometriale*) denir.^{48,49} İnce ve tüm endometriyumun 1/3'ünü oluşturan derin katmana ise endometrium bazalis (*stratum bazale endometriale*) adı verilir. Bu katman menstruasyonda dökülen fonksiyonal tabakanın yenilenmesini sağlar. Buradaki *lamina propria* sıkı fibröz bağ dokusundan yapılmıştır.^{48,49} Endometriyum özel bir kan damar sistemi içerir. Uterus arteri, miyometriumda anastomoz yapan 6-10 adet arkuat artere bölünür. Miyometriumun orta bölümünde dairesel olarak yerleşmiş arkuat arterlerden iki dal endometriyuma doğru dik açılarla ışınsal ilerler. Bu ışınsal (radial) arterler dallanarak endometriyum bazalisteki kısa düz arterleri oluştururlar. Üst kısımlara doğru ilerleyen ışınsal (radyal) arterin ana dalı kıvrımlanarak spiral arter adını alır. Spiral arterler, fonksiyonalis

katmanının daha üst kısımlarında incelererek çok sayıda arteriole ve kapillere dönüşürler.⁵¹ Endometriyum bazalis, düz arterlercek anlanırken endometriyum fonksiyonalis son derece kıvrıntılı spiral arterler tarafından kanlandırılmaktadır.⁵¹

Endometriyumda ayrıca venüller ağı ve sinüsoidal genişlemeler yapan venöz sistem de bulunmaktadır. Menstruasyon evresinde, yalnızca spiral arterlerin distal kısımları östrojen ve progesteron hormonlarının etkisiyle büyük değişikliklere uğrarlar. Düz arterler ile spiral arterlerin proksimal kısımları, döngü süresince hormonların etkisiyle herhangi bir değişime uğramamaktadırlar.^{48,51}

Endometriyumun başlıca işlevi, geç blastosist evresindeki embriyonun gömülmesi için ortam hazırlamak ve plasentanın anneye ait olan kısmını oluşturmaktır. Ovaryum döngüsü ile eş zamanlı olarak endometriyumda yapısal ve işlevsel değişiklikler gözlenir.⁴⁸

Östrojen uygulanması ile uterus kan akımında hızlı artış, endometriyum ödemi, hücrelerde çoğalma ve büyüme, metabolik işlevde belirgin bir artış dikkat çekmektedir. Endometriyum yapısal değişiklikleri, ovaryum hormonlarının denetimi altında puberteden (yaklaşık 11-15 yaş) başlayıp kesintisiz olarak menopoza değin (47-52 yaş) süren ve 28 günde bir yinelenen periyodik ya da döngüsel bir olgudur. Bu olguya menstruasyon ya da endometriyum döngüsü denir. Gebelik olaylanmamışsa, döngünün sonunda endometriyum fonksiyonalis katmanının yıkımı ve dökülmesi gerçekleşir. Kan ile birlikte endometriyum dokusu, vagina'dan menstruasyon akıntısı denilen ve 3-5 gün süren bir süreçle dışarı atılır. Bu olaya menstruasyon denir.⁴⁸

2.3.2. Menstrual Döngü

Endometriyum döngüsü 3 evrede olaylanır;

- Proliferasyon Evresi (Foliküler Evre)
- Sekresyon Evresi (Luteal Evre)
- Menstruasyon Evresi (Kanama Evresi).⁵³

2.3.2.1.Proliferasyon Evresi

Üreme döngüsünün 5.-14. günleri arasında olaylanır. Menstruasyonun sonlanması ile başlar ve 28 günlük döngünün 14. gününe (ovulasyon)dein sürer. Proliferasyon evresi ovulasyonun ardından 1-2 gün daha devam eder.^{48,49} Proliferasyon evresi başladığında menstruasyon sona ermiş ve endometriyum fonksiyonalis tümüyle dökülmüştür. Geride kalan 1 mm kalınlığındaki endometriyum bazalis katmanı; uterus bezlerinin ve spiral arterlerin bazal kısımlarını içermektedir.^{48,54} Proliferasyon evresinde ovaryum'da; FSH uyarımı ile folliküller gelişmekte ve östrojen hormonu salgılamaktadırlar. Salgılanan östrojen hormonunun etkisi ile dökülen endometriyum fonksiyonalis katmanı yeniden yapılandırılır.^{48,54}

Bazal bölgedeki bez epiteli hücreleri mitoz bölünme ile çoğalır, yüzeye doğru uzanarak endometriyum fonksiyonalis bezlerini ve yeni yüzey epitel hücrelerini oluştururlar. Spiral arterler gelişen endometriyuma doğru dallanırlar. Bezlerin lümenleri genişler ve hücreler glikojeni depolamaya başlar. Genişleyen ve kanla dolan kapillerlerden endometriyuma eritrositlerin geçişi olaylanabilir. Bezlerin lümenine ve

oradan vagina'ya akan bir miktar kan ara (intermenstruel) kanama olarak tanımlanmaktadır. Bu evrenin sonunda endometriyum fonksiyonals 3 mm kalınlığa ulaşır.^{48,49,54}

2.3.2.2. Sekresyon Evresi

Üreme döngüsünün 14.-27. günleri arasında gerçekleşen bu evrede; ovaryum'da, ovulasyon olaylanmış ve LH uyarımı ile *corpus luteum* oluşmuştur.⁴⁸ *Korpus luteum*; progesteron ve az miktarda da östrojen hormonu salgılar. Bu hormonların etkisi altında endometriyum bezleri uzar ve son derece kıvrıntılı bir biçim alırlar.^{48,54} Bez hücreleri, glikojenden zengin mukoid özellikli salgı oluştururlar. Bezlerin lümeni genişler ve salgı ile dolar. Spiral arterler kapillerler ve lakünaları oluşturmak için endometriyum yüzeyine kadar gelişip uzarlar. Genişleyen ve kanla dolan kapillerlerin geçirgenliği arttığı için kan sıvısı ve kan elemanları *lamina propria*'ya geçerek endometriyuma yayılır. Bezlerin salgısıyla dolar. Endometriyumda ödem oluşturur.^{48,50,54}

Girintili çıkıntılı yapıdaki bezler ve ödemli stroma ile endometriyum süngerimsi bir görünüm alır. Endometriyum hücreleri büyür; glikojen ve lipid depolayarak açık renkli *desidua* hücrelerine dönüşürler. *Desidua hücreleri*; spiral arterler çevresinde ve epitelyum altındaki *lamina propria* katmanında gruplar haline gözlenirler. Sekresyon evresinde; endometriyum'un decidua'yı anımsatan bir yapı kazanması olayına desidual reaksiyon denir.^{48,49,50}

Sekresyon evresinde; hiperemi (kan ile dolma), ödem, yedek besin depolama ve aktif salgılama nedeniyle endometriyum desiduya

dönüşür. Döllenme gerçekleşmiş ise bu yapı; blastosistin gömülerek gelişmesi için en uygun ortamdır.⁴⁸ Sekresyon evresi sonunda oluşan yapısal değişikliklerle ilgili olarak endometriyumda üç farklı bölge ayırdedilir;

Yüzeysel kompakt katman; bezlerin boyun kısımlarını içeren, oldukça az ödem gözlenen bölgedir.

Kalın spongiyöz katman; bezlerin kıvrıntılı kısımlarını içeren, oldukça fazla ödem gözlenen bölgedir.

Derin bazal katman; bezlerin son kısımlarını ve spiral arterlerin alt parçalarını içeren; menstruasyon ve doğum sırasında doku yitimine uğramayan bölgedir.^{48,54}

İskemi evresi; döngünün 27.-28. günleri arasında olaylanır. Döllenme gerçekleşmez ise *korpus luteum* 10 gün süresince aktif kalabilmekte ve hormon salgılamayı sürdürmektedir. *Korpus luteum* gerilemeye başladığında; endometriyumu uyaran bu hormonların kandaki düzeyi azalır ve endometriyum fonksiyonalis'te bulunan damarlar saatler süren periyodik kasılmalar yaparlar. Endometriyum fonksiyonalis'in kapiller ağına kan gitmez ve aslında ödemle şişmiş olduğu için soluk görünen endometriyum kansız ve daha beyaz bir görünüm alır. Damarların yanı sıra bezler de işlev yitimine uğrar ve salgılama yapamazlar. Endometriyum su yitirerek $\frac{3}{4}$ oranında büzülür. Bunlara karşın endometriyum bazalis'teki kan akımı normaldir.^{48,50,53}

2.3.2.3. Menstruasyon Evresi

Döngünün 1. gününden başlar ve 5. gününe değin sürer. İskemi sonrası endometriyum fonksiyonalis nekroz görülür. Kan yeniden damarlara akınca iskemik evrede yıpranmış olan arterler teker teker yırtılırlar; bu nedenle kanama şiddetli değil yavaştır, günlerce sürer.^{48,49,50}

Kan endometriyuma yayılır ve oradan da bezlerin lümenine akar. Kanla karışan endometriyum fonksiyonalis parçaları uterus lümenine dökülür. Nekrotik endometriyum ürünlerinin venlerin açık uçlarından sızan kanla birlikte bir vaginal akıntı şeklinde dışarı atılmasına menstruasyon kanaması denir ve 3-5 gün sürer. Yitirilen kan miktarı 35-50 ml kadardır. Bu kan pıhtılaşmaz.^{48,49}

Menstruasyonun sonunda, vaginal boşalmanın tamamlanmasından önce, endometriyum fonksiyonalis endometriyum bazalis katmanından yenilenmeye başlar ve endometriyumun kan dolaşımı yeniden sağlanır; ve yeni döngünün proliferasyon evresi başlar.^(48,49) İlk menstruasyona menarş denir. Belli bir dönemde (47-52 yaşları arası) periyodik değişikliklerin düzensiz olması ve sonunda kesilmesi olayına da menopoz dı verilir.⁴⁸

Menstruasyon kanaması her ay bir akıntı şeklinde olduğu için menore (menorrhoea) ismini alır. Yunanca'da *men-ay*, *rhea-* akıntı anlamına gelmektedir. Kanama normal sınırlar içinde olursa ömenore (eumenorrhoea), seyrek halde olursa oligomenore (oligomenorrhoea) ya da

hiç olmuyorsa amenore (amenorrhea) adını almaktadır. Sık olaylanıyorsa polimenore (polymenorrhea)denir. Kanama miktarının az olmasına hipomenore (hypomenorrhea),normalden çok olmasına hipermenore (hypermenorrhea) denir. Kanamanın ağırlı olaylanmasına ise dismenore (dysmenorrhea) denmektedir.⁴⁸

Serviks; Yapısı *korpus'tan* farklıdır. *Serviks'in* mukozası 2-3 mm kalınlığındadır ve spiral arterler kapsamaz. Mukoza katmanı, epitel ve *lamina propria*'dan oluşur. *Plica palmatae* denilen katlantılar yapar. Bu katlantıların kesitleri serviks bezleridir.^{48,51} Epitel, tek sıralı prizmatiktir. Hücreleri mukus salgılar. Bazı hücreler silyalıdır. Silyaların hareketleri vagina'ya doğrudur. Bezler arası stroma; çok sayıda kan damarı içeren, düz kas hücreleri kapsayan fibröz bağ dokusu yapısındadır.^{48,51,53} *Serviks kanalı* genelde mukus ile doludur. İnsanda bez boşaltım kanalları tıkanmaz ancak mukus salgısının toplanması sonucunda bezler 5-6 mm çapa ulaşan ve Nabothian kistleri olarak adlandırılan kistlere dönüşebilirler.^{48,51}

Serviks'in vagina içine doğru uzanan parçasının (*portio vaginalis*) olduğu kısım; keratinize olmayan çok katlı yassı epitel ile döşelidir. *Ostium uteri'nin* iç tarafında, vaginal parçanın keratinize olmayan çok katlı yassı epiteli zikzaklı bir sınır bölgesi oluşturarak serviks'in tek katlı prizmatik epiteline geçiş yapar; bu bölgeye geçiş zonu denir.^{50,51} Bu bölgedeki metaplastik değişiklikler; serviks'te prekanseröz lezyonlarının oluşumuna neden olur.⁵¹ Serviks mukozası üreme döngüsündeki değişikliklere katılmaz ancak salgı işlevlerinde döngüsel değişiklikler gözlenir. Dolaşımdaki ovaryum hormonlarının etkisi altında, serviks bezlerinin salgısı olan mukusta özellik ve miktar yönünden değişiklik görülmektedir.^{48,51}

Normalde serviks bezlerinin kripta sayısı yaklaşık olarak 100'dür ve döngü sresince,1 günde, yaklaşık 60 mgr mukus salgılarlar. Döngünün ortalarında, artan östrojen salgısı ile mukus salgısı 10 kat artar. Döngünün büyük bölümünde kıvamlı ve yoğun olan mukus, döngünün ortalarında akıcı ve suludur, pH alkalidir. Ovulasyon sırasında spermiyumların serviks mukusunu ve serviks kanalını aşmalarını kolaylaştırır ve ayrıca mikroorganizmaların uterus'a girmesini engeller.^{48,51,53}

Luteal evrede ve gebelik dönemlerinde progesteron düzeyine bağlı olarak mukus salgısı oldukça kıvamlı ve yoğundur; spermiyumların yanı sıra mikroorganizmaların da uterus'a geçmelerinde bir engel oluşturur.⁴⁸

2.4. UTERUS'UN FİZYOLOJİSİ

Kadının üretkenlik yıllarında, hormonların salgı hızındaki aylık ritmik değişimlere uygun olarak, ovaryumda ve uterusda değişimler görülür. Buna *menstrual döngü* denir. Döngü süresi yaklaşık 28 gündür. Bazı kadınlarda bu süre bazen 20 gün gibi kısa ya da 45 gün gibi uzun dönemler içinde değişebilir.⁵⁶

Menstrual döngü sürecinde ovaryumdaki değişiklikler; hipotalamustan salgılanan GnRH ile hipofiz bezi ön lobundan salgılanan, gonadotropik hormonlar olan *FSH* ve *LH*'a bağlıdır. Gonadotropik hormonlarla uyarılmayan ovaryumlar etkin durumda değildir. Bu, gonadotropik

hormonların neredeyse hiç salgılanmadığı çocukluk evresinde izlenebilir. Yaklaşık 9-12 yaşlarında hipofiz giderek daha çok FSH ve LH salgılamaya başlar, bu 11-15 yaşlar arasında aylık cinsel döngünün başlamasıyla en yüksek düzeye ulaşır. Bu evreye *puberte* (ergenlik) ve ilk kanamaya da *menarş* adı verilir.⁵⁶

2.4.1. Ergenlik ve Menarş

Ergenlik evresi, hipofiz bezinin gonadotropik hormon salgısının giderek artması ile başlar. Hormon artışı yaklaşık 8. yaşta olur ve genelde 11-16 yaşlar arasında (ortalama 13 yaşında) menstruasyon ile en yüksek değere ulaşır.⁵⁶ Erkeklerde olduğu gibi gelişkin olmayan dişilerde hipofiz bezi ve ovaryumlar, uygun uyaranlar altında tüm işlevleri yapabilirler. Bunun yanında, erkeklerde olduğu gibi, kadında da bilinmeyen bir nedenle hipotalamus çocukluk evresinde yeterince GnRH salgılayamaz. Araştırmalar hipotalamusun bu hormonu salgılayabilme yetisinde olduğunu ancak, beynin diğer alanlarından salgıyı sağlayacak sinyallerin yeterince gelmediğini göstermektedir. Bu nedenle, günümüzde ergenliğin, beyinde ve olasılıkla limbik sistemde herhangi bir bölgenin olgunlaşmasıyla başladığına inanılmaktadır.⁵⁶ Dişi hormonal sistemi bir diğerini yöneten üç ayrı hormondan oluşur;

1. Hipotalamus kökenli serbestleştirici bir hormon olan *gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH)*
2. Hipofiz bezi ön lob hormonlarından *folikül uyarıcı hormon (FSH)* ve *luteinize edici hormon (LH)*.

Bu hormonların her ikisi de hipotalamusta sentezlenen GnRH hormonuna yanıt olarak salgılanırlar.

3. Ovaryum hormonları olan *östrojen* ve *progesteron*.

Bu hormonlar hipofiz bezi ön lobundan salgılanan iki hormona yanıt olarak, ovaryumlarca salgılanırlar ve aylık döngü sürecinde bu hormonların salgı miktarları değişkenlik gösterir.⁵⁶ Döngünün farklı evrelerinde son derece farklı hızlarda salgılanırlar.⁵⁶

2.4.2. Gonadotropin Serbestleştirici Hormon (GnRH)

Hipofiz bezi ön lob hormonlarının çoğu hipotalamustan salgılanan "serbestleştirici hormonlar" tarafından denetlenirler. Bunlar hipofiz bezi ön lobuna, hipotalamus-hipofiz portal sistemi yoluyla taşınırlar. Gonadotropinlerin uyarılmasında, serbestleştirici hormon olan *GnRH'nin* bir decapeptit olduğu belirlenmiştir. Sinir dokusunda yapılan çalışmalar sonucunda GnRH'nin çoğunlukla *median eminens* ve *organum vasculosum*'da bulunduğu, daha az miktarda ise arkuat ve ventromediyal çekirdeklerde olduğu saptanmıştır.^{56,57}

GnRH'nin aralıklı salgılanması hipotalamusun iç-alt bölgesinde, özellikle arkuat çekirdeklerde, sinirsel uyarı sonucu gerçekleşir. Bu nedenle, arkuat çekirdeklerin kadındaki seksüel aktivitelerin pek çoğunu denetlediği belirtilmektedir. Bunun yanında, ön hipotalamusun preoptik bölgesinde yerleşmiş nöronlardan da, orta düzeyde GnRH'nin salgılandığı saptanmıştır; Beynin limbik sisteminde çeşitli nöron merkezlerinden arkuat çekirdeğe gelen sinyaller GnRH salgısında salgı sıklığını ve salgı miktarını değiştirir.⁽⁵⁶⁾ Hipotalamustan GnRH salgısı artma ve azalma şeklinde büyük değişkenlikler gösterirken, bunlar aylık döngü sürecinde daha azdır. Hormonlar ortalama her 90 dakikada bir salgılanırlar.⁵⁶

Deneysel araştırmalara göre, hipotalamusun GnRH salgısı sürekli değildir. Salgı, her 1-2 saatte bir gerçekleşir ve 5-25 dakika süreyle devam eder. Hipotalamustan GnRH'nın aralıklı salgılanması, hipotalamusun aralıklarla olan uyarısına bağlıdır.⁵⁶ GnRH sürekli uygulandığında hipofiz bezi  n lobundan FSH ve LH salgısı olmaz. Buna bağlı olarak, GnRH salgılanmasındaki aralıklar, hormonun işlevsel olması açısından önemlidir.⁵⁶ GnRH'ın etkinlik düzeneği, hipofizdeki gonadotropların reseptörlerine bağlanması ile başlamaktadır. Uyarılan gonadotroplardan salgı yapılmadan önce FSH ve LH yoğunlaştırılmaktadır.⁵⁷ GnRH uyarımının ardından salgılanan FSH ve LH'a yanıt olarak ovaryumdan salgılanan iki cinsiyet hormonu, * strojenler* ve *progestinler*'dir. Östrojenlerin en önemlisi * stradiyol*, progestinlerin en önemlisi ise *progesteron*'dur. Östrojenler başlıca, vücutta ikincil dişi cinsiyet özelliklerini veren özgül hücrelerin çoğalma ve büyümesini sağlar. Diğer yandan, progestinler daha çok uterusu gebeliğe, meme bezlerini de emzirmeye hazırlarlar.⁵⁶

2.4.3. Ovaryum Hormonları

2.4.3.1. Östrojenler

Gebe olmayan normal bir kadında, östrojenler büyük miktarlarda ovaryumdaki foliküllerden (*teka interna* ve granüloza hücreleri), *korpus luteum*dan ve az olarak da adrenal korteksten salgılanırlar. *Gebelikte*  ok büyük miktarlarda plasentadan salgılanırlar.^{56,58,59}

Kadının plazmasında önemli miktarlarda, üç tip östrojen yer alır; bunlar; β -östradiyol, östron ve östriyol'dur; üçü de doğal östrojenler olup 18 karbonlu steroidlerdir.^{56,58,59} Ovaryumdan serbestlenen en önemli östrojen β -östradiyol'dür. Bu organların östron salgısı az miktardadır. Östron çoğunlukla, adrenal korteks ve ovaryum teka hücrelerinden salgılanan androjenlerin periferik dokulardaki dönüşümlerinden kaynaklanır. Östriyol zayıf bir östrojendir ve özellikle karaciğerde, östradiyol ve östronun oksidasyon ürünü olarak ortaya çıkar, bu nedenle kanda östradiol ve östron denge halinde bulunurlar.^{56,58,59}

β -östradiyolün östrojenik kuvveti östrona karşın 12 kat, östriyole göre 80 kat daha fazladır. Bu göreceli üstünlük, β -östradiyolün östrojenik etkisinin diğer iki hormonun birlikte etkisine oranla oldukça yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, β -östrodiyolün en önemli östrojen olduğu, buna karşın östronun östrojenik etkisinin de önemli olduğu söylenebilir.^{56,59}

2.4.3.2. Progestinler

Progestinler içinde en önemli olanı progesterondur. Ancak, küçük miktarlarda bulunan bir diğer progestin, 17- α -hidroksiprogesterondur. Bu hormon progesteronla birlikte salgılanır ve aslında onunla aynı etkiye sahiptir. Bu nedenle pratik olarak, progesteron tek önemli progestin olarak kabul edilmektedir.⁵⁶

Gebe olmayan bir kadında, progesteron ovaryum döngüsünün yalnız ikinci yarısında *korpus luteum*'dan salgılanır. Gebelik sırasında, özellikle gebeliğin 4. ayından sonra plasentadan büyük miktarlarda progesteron serbestlenir.^{56,58} Östrojen ve progesteronların tümü steroid yapıdadır. Bu hormonlar başlıca ovaryumlarda kandan alınan kolesterolden, az miktarda da asetil koenzim- A'dan sentezlenirler. Uygun steroid çekirdeğinin oluşumunda birçok molekülün birleşmesi gerekir.⁵⁶

2.4.3.3. Östrojen ve Progesteronun Kanda Taşınması

Östrojen ve progesteron hormonları kanda başlıca plazma albumini ve özel östrojen ve progesteron bağlayıcı globulinlerle taşınırlar. Dolaşımdaki östradiolün %2'si serbesttir. %60'ı albumine, %38'i ise gonadal steroid bağlayıcı globulin (GBG) gibi proteinlere bağlı olarak taşınmaktadır. Hormonlarla, plazma proteinleri arasındaki bağlanma son derece zayıftır. Bu nedenle 30 dakika ya da daha fazla bir süreç içinde dokulara hızla serbestlenirler.^{56,59} Dolaşımdaki progesteronun %2'si serbesttir. %80'i albumine ve %18'i ise kortikosteroid bağlayıcı globuline bağlı olarak bulunmaktadır.⁵⁹ Östrojenlerin esas işlevleri, cinsiyet organlarında ve üremeyle ilgili diğer dokularda hücrel çoğalmayı ve büyümeyi sağlamaktır.⁵⁶

2.4.3.4. Östrojenlerin Uterus Üzerindeki Etkisi

Östrojenler çocukluk evresinde çok az miktarlarda salgılanırlar; ergenlikte ise salgılanan miktar hipofiz gonadotropik hormonların etkisi altında 20 kat ya da daha yüksektir. Bu evrede, cinsiyet

organları da erişkin görünümünü alır. Ovaryumlar, tuba uterinalar, uterus ve vajinanın boyutları birkaç kat artar. *Mons pubis* ve büyük dudaklarda yağ birikmesi ve küçük dudakların genişlemesiyle, dış genital organlar büyür.⁵⁶ Buna ek olarak, östrojenler vajina epitelini kübikten, çok katlı epitele dönüştürerek, puberte öncesine karşın travma ve enfeksiyonlara daha dirençli hale getirir.⁵⁶ Pubertenin ilk birkaç yılı içinde, uterusun boyutları iki ya da üç katına çıkar. Boyut artışından daha da önemlisi, östrojenlerin etkisi altında endometriyumda olaylanan değişimlerdir. Östrojenler endometriyal stromada belirgin çoğalmaya ve yerleşen embriyonun beslenmesine yardımcı olacak olan endometriyal bezlerin gelişmesini sağlarlar. Uterus kan akımını artırır ve uterus düz kaslarını etkilerler. Östrojenler, uterustaki kas miktarını ve kasılma proteinlerinin içeriğini artırır. Östrojenlerin etkisi altında uterus kası daha hareketli ve daha kolay uyarılabilir durumdadır. Östrojen hormonu etkisindeki uterus oksitosine karşı da daha duyarlıdır.^{56,58,59}

2.4.3.5. Progesteronun Uterus Üzerindeki Etkisi

Progesteron; korpus luteum, plasenta ve az miktarlarda da foliküllerden salgılanan 21 karbonlu bir steroiddir. Ovaryum foliküllerinden östrojenlerle birlikte az miktarda salgılanan 17- α -hidroksiprogesteron salgısı 17- β östradiolünkine koşuttur. Progesteronun en önemli işlevi, menstrual döngünün ikinci yarısında önceden östrojenle uyarılmış olan *endometriyumda salgılama ile ilgili değişimleri başlatarak*, uterusu embriyonun implantasyonuna hazırlamaktır. Bu süreçte endometriyum kalınlaşır ve bezler gelişerek salgı yapmaya başlarlar.^{56,58,59}

Progesteron, endometriyum üzerindeki bu etkisine ek olarak, uterus kasılmalarının şiddetini ve sıklığını azaltıcı etkiye sahiptir. Miyometriyum üzerindeki bu etkisi sonucunda, implante olan zigotun atılması engellenir.^{56,59} Progesteron östrojene karşıt bir etkiye sahiptir; miyometriyum hücrelerinin oksitosine karşı duyarlılığını, elektriksel etkinliklerini ve östrojen reseptörlerini de azaltmaktadır.^{58,59} Progesteron vücutta ısı oluşumuna neden olan (termojenik) bir etkiye sahiptir. Büyük bir olasılıkla da bazal vücut sıcaklığının ovulasyon sırasındaki artışından sorumludur.^{58,59}

Her ay, döngünün başlangıcında, endometriyumun büyük bir kısmı menstruasyon ile atılmaktadır. Aylık ovaryum döngüsünün ilk evresinde *artan östrojenlerin etkisi altında*, stromal ve epitel hücreleri hızla çoğalırlar. Menstruasyon başlangıcında, 4 ile 7 gün içinde endometriyal yüzey yeniden epitel hücreleriyle örtülür.^{56,59} Aylık döngünün ovulasyon sonrası ikinci yarısında *korpus luteum*'dan çok miktarda östrojen ve progesteron salgılanır. Östrojenler bu evrede endometriyumu bir miktar daha hücresel çoğalmaya sokar ve progesteron da endometriyumda belirgin bir kabarma ile salgılamadaki gelişmelere neden olur. Bezlerde kıvrımlar artar, bez epiteli hücrelerinde salgı maddeleri birikir. Stroma hücrelerinin sitoplazma kapsamı artar, lipid ve glikojen depoları çoğalır. Salgılama erkinin gelişimine koşut olarak, endometriyumu besleyen kan miktarı artar, kan damarları oldukça kıvrımlı hale gelir.^{56,59}

Aylık döngünün sonlanmasından yaklaşık 2 gün önce, *korpus luteum* geriler ve ovaryum hormonları, östrojenler ve progesteron salgısı hızla azalır. Bu süreci menstruasyon izler.^{56,59} Menstruasyonun nedeni, aylık döngü sonunda östrojen ve progesteronun, özellikle progesteronun birden azalmasıdır. Bu olayda ilk etki, endometriyal

hücrelerin bu iki hormonca uyarılmasının azalmasıdır. Bunu izleyerek, endometriyum hızla geriler ve kalınlığının %65'ini yitirir. Menstruasyon öncesi 24 saat içinde endometriyumun mukoza katmanına uzanan kıvrımlı kan damarları kasılır (vazospazm). Bunun nedeninin, gerileme sırasında serbestlenen damar daraltıcı etkiye sahip prostaglandinler olduğu düşünülmektedir.^{56,59} Vazospazm, endometriyumun beslenmesinde azalma ve hormonal uyarının kalkması sonucunda endometriyumda, özellikle kan damarlarında nekroz gelişir. Sonuçta endometriyuma kan sızmaya başlar ve kanamalı alanlar 24-36 saat içinde hızla genişler. Zamanla endometriyumun nekroza uğrayan dış katmanları uterustan ayrılır. Menstruasyonun başlaması ile 48 saat içinde endometriyumun yüzeysel katmanları tümüyle dökülür. Uterus boşluğundaki kan ve dökülmüş doku kütlesi, büyük bir olasılıkla prostaglandinlerin kasıcı etkisine katkıda bulunarak uterus kasılmalarını başlatır ve içeriğin atımını sağlar.^{56,59}

Normal menstruasyon süresince, 40 ml kan ve buna ek olarak 35 ml seröz sıvı yitirilir. Menstrual sıvı normalde pıhtılaşmaz. Buna neden, nekrotik endometriyal materyalin içinde *fibrinolizin* bulunmasıdır. Uterus yüzeyindeki kanama şiddetliyse, fibrinolizin miktarı pıhtılaşmanın engellenmesinde yeterli olmayabilir.^{56,59} Az miktarlarda östrojen, FSH ve LH oluşumunda çok güçlü baskılayıcı bir etki gösterir. Ayrıca, progesteron varlığında, östrojenin baskılayıcı etkisi iki kat artar. Progesteronun ise tek başına baskılayıcı etkisi çok azdır.⁵⁶ Geri bildirim etkileri esasta doğrudan hipofiz bezi ön lobu üzerinde düzenlenmektedir. Bu etkilerin hipotalamusun GnRH salgısı üzerinde GnRH salgılanma sıklığını değiştirmek yoluyla azaltıcı etkisi çok daha azdır.⁵⁶

2.4.4.Hipotalamus-Hipofiz-Ovaryum Geribildirim Sistemi

Aylık döngünün ritmini denetleyen üç olaydan söz edilebilir; ovulasyon sonrası ovaryum hormonlarının salgısı ve gonadotropinlerin baskılanması; Ovulasyon sonrasında (ovulasyonla menstruasyonun başlangıcına değin geçen süre içinde) *korpus luteum* büyük miktarlarda progesteron ve östrojenle, aynı düzeyde inhibin hormonu salgılar. Bu hormonların tümü, hipofiz bezi ön lobu ve hipotalamus üzerinde negatif geri bildirim etki yaparlar ve böylece FSH ve LH salgısı baskılanır. Menstruasyondan yaklaşık 3-4 gün önce bu hormonlar en düşük düzeylerine inerler.

Foliküler büyüme evresi; Menstruasyondan 2 ya da 3 gün önce, *korpus luteum* gerilemeye başlar ve hemen hemen tümüyle kaybolur. Bu sırada östrojen, progesteron ve inhibin hormonları en düşük düzeylerine inerler. Böylece, hipotalamus ve hipofiz bezi ön lobu hormonlarının baskılayıcı etkisinden kurtulur. Menstruasyonun başlaması ile FSH yeniden salgılanmaya başlar ve hormon düzeyi yaklaşık iki katına ulaşır. Menstruasyonu izleyen günlerde LH salgısı da hafifçe artar. Bu hormonların etkisi altında yeni foliküller büyümeye ve östrojen salgısı giderek artmaya başlar. Östrojenin en yüksek düzeye ulaşması kanamanın başlangıcından yaklaşık 12,5 ya da 13 gün sonra gerçekleşir. Foliküllerin geliştiği ilk 11-12 gün içinde, özellikle östrojenin hipofiz bezi ön lobu üzerindeki negatif geri bildirim etkisiyle FSH ve LH azalır ve daha sonra her iki hormonun salgısı birden artar. LH ve FSH salgılanmasında ovulasyon öncesi ani bir yükselme görülür ve bunu ovulasyon izler.

Ovulasyon öncesi LH ve FSH zirvesi ovulasyona yol açar; Menstrüasyonun başlamasından 11,5-12 gün sonra FSH ve LH salgısında azalma görülür. Bu sırada, yüksek östrojen düzeyi (ya da foliküllerden progesteron salgısının başlaması) hipofiz bezi ön lobu üzerinde pozitif geribildirim etkisi yapar. Bu da LH salgısında çok fazla, FSH salgısında daha az ölçüde artışlara neden olur. Ovulasyon öncesi, LH ve FSH salgısının aşırı ve ani artışının nedeni ne olursa olsun, ovulasyona ve onun ardından da *korpus luteum* salgısına yol açar. Böylece, hormonal sistem, bir sonraki ovulasyona değin yeni bir salgılama evresine girer.⁵⁶

Serviks, uterus gövdesinin bir devamı olsa da, bazı özellikleri nedeniyle farklılıklar göstermektedir. Serviks mukozasında aralıklı dökülme olmaz, ancak serviks'in mukus salgısında düzenli değişiklikler olaylanmaktadır. Östrojen, mukusa daha ince ve daha alkali bir yapı kazandırarak spermiyumun yaşaması ve taşınması için uygun ortamı hazırlar. Progesteron ise servikal mukusu kalın, yapışkan bir hale getirir. Ovulasyon sırasında mukus en ince yapısındadır; spinnbarkeit adı verilen esnekliği o denli artar ki döngünün ortasında bir damla mukus 8-12 cm'ye kadar gerilebilen ince bir iplikçik halinde gözlenebilir.⁵⁹

Gebelik süresince uterusun yapı ve işlevleri kanda bulunan östrojen ve progesteron hormonlarının denetimi altındadır. Döllenmenin ardından gebeliğin 3. ayına değin bu hormonların esas kaynağı *korpus luteum*'dur. Gebelikte östrojen ve progesteron miktarı yüksek olduğu için negatif geri bildirim yoluyla hipofizden LH ve FSH salgılanması önlenerek yeni foliküllerin gelişimleri engellenir.⁵⁸ Rölaksin, kadınlarda *korpus luteum*, uterus, plasenta ve meme bezlerinde oluşturulan bir polipeptid hormondur. Gebelik sırasında, *simfisis pubis*'i ve pelvis'in diğer eklemlerini gevşetir, uterus serviksini yumuşatır ve genişletir. Böylece doğumu kolaylaştırır.

Aynı zamanda uterus kasılmalarını baskılar. Gebe olmayan kadınlarda, menstrual döngünün salgıma evresinde *korpus luteum* ve endometriyumda rölaksin bulunur. Gebe olmayan kadınlardaki işlevi bilinmemektedir.⁵⁹ İnsanda gebeliğin 8. haftasından sonra korpus luteum'un işlevi gerilemeye başlar ancak plasentadan östrojen ve progesteron salınması doğuma değin artmayı sürdürür.⁵⁸

2.4.5 Menopoz

Yaklaşık 45-50 yaşlarında, menstrual döngü genelde düzensizleşir ve döngülerin çoğunda ovulasyon gerçekleşmez. Birkaç ay ya da yıl sonra döngüler tümüyle sona erer. Döngülerin sona erdiği, kadın cinsiyet hormonlarının azaldığı ve yok olduğu bu evreye *menopoz* adı verilir. Menopozun nedeni ovaryumlardaki foliküllerin "tükenmesidir". Kadınlarda cinsel yaşam süresince, yaklaşık 400 primordiyal folikül olgunlaşarak ovulasyonu sağlar. Bu sırada binlerce oosit dejenerasyona uğrar. Yaklaşık 45 yaşlarında FSH ve LH ile uyarılabilecek ancak birkaç primordiyal folikül kalmıştır. Primordiyal foliküllerin sayısı sıfıra yaklaşırken ovaryumlarda östrojen yapımı da azalır. Östrojen yapımı kritik değerin altına düştüğünde, östrojenler artık FSH ve LH yapımını baskılayamaz.⁵⁶

LH ve FSH'nın ovulasyonun oluşumunu sağlayan aşırı yükselmesi gerçekleşmez. Bu nedenle, ovulasyon döngüleri ortadan kalkar. Bunun yerine FSH ve LH (özellikle FSH) menopoz sonrasında, büyük miktarlarda ve sürekli olarak salgılanmaya başlar.⁵⁶

Menopoz sonrası östrojen yapımı bir süre daha kritik düzeyin altında sürerse de birkaç yıl sonra, son kalan primordiyal foliküller de atretik hale gelirler ve ovaryumlarda östrojen yapımı hemen tümüyle durur.⁵⁶

Menopoz evresinde kadınlar, yaşamlarını fizyolojik olarak östrojen ve progesteronla uyarılan dönemden, bu hormonlardan yoksun evreye uyarlamak zorundadır. Östrojenlerin yitimi çoğunlukla vücut işlevlerinde belirgin fizyolojik değişikliklere neden olur. Bunlar arasında; ateş basması, derinin birden aşırı kızarması, dispne hissi, aşırı uyarılabilirlik, yorgunluk, anksiyete, seyrek de olsa, bazı değişik psikotik olgular ve vücutta kemiklerde kalsifikasyon ve dayanıklılığın azalması sayılabilir.⁵⁶

2.5. HİPERTERMİ

2.5.1. Vücut Isısı

Omurgalılar vücut sıcaklığı yönünden; soğuk (poikilotermik) ve sıcakkanlı hayvanlar (homeotermik) olarak iki gruba ayrılır.⁵⁸ Homeotermik hayvanlarda vücudun koruduğu gerçek ısı türden türe ve daha az olarak da bireyden bireye değişir. İnsanda oral sıcaklık için alışılmış normal değer 37°C'dir, ancak normal genç erişkinlerden oluşan geniş bir grupta yapılan ölçümlerde, oral sıcaklığın sabah ortalaması 36.7°C, standart sapma 0.2°C olarak bulunmuştur. Buna göre tüm genç erişkinlerin % 95'inde sabah oral sıcaklık 36.3 – 37.1 °C'dir.⁵⁹

Vücutun çeşitli bölümleri farklı sıcaklıklarda olup, bölümler arasındaki sıcaklık farklarının büyüklüğü ortam ısısına göre değişir. Ekstremiteler genellikle vücutun diğer bölümlerine karşın daha soğuktur. Skrotumun sıcaklığı hassas bir şekilde 32 derecede tutulur. Rektal sıcaklık vücutun iç kısmının sıcaklığını simgeler ve ortamın ısısından en az derecede etkilenir. Oral sıcaklık, rektal sıcaklığa karşın normalde 0.5 °C daha düşüktür.⁵⁹

Vücuttaki derin dokuların sıcaklığı (*iç ısı*), kişide ateşli bir hastalık olmadıkça ± 0.6 °C içinde sabit kalır. Çıplak bir kişi kuru havada 13 °C kadar düşük ya da 55 °C kadar yüksek sıcaklıklara etkin kalsa bile vücutun iç sıcaklığı neredeyse durağan kalmaktadır. Deri sıcaklığı ise iç sıcaklığın aksine çevre sıcaklıklarına bağlı olarak artar ya da azalır.⁵⁶ İnsan ancak belirli vücut sıcaklığında tüm yaşamsal işlevlerini sürdürebilir. Amerikan Sağlık Birliği (AHA), normal vücut sıcaklığı sınırlarını 36.5 - 37.2°C olarak kabul etmiştir. Vücutta deri ve ekstremitelerin sıcaklıkları birbirinden farklıdır. Rahat bir dış ortam sıcaklığında bulunan bir insanda ortalama deri sıcaklığı 33-34°C kadardır.⁵⁸

İnsanda normal vücut iç sıcaklığı düzgün bir sirkadiyen dalgalanma gösterir. Gece uyuyup, gündüz uyanık kalan insanlarda (bu kişiler hastane veya yatak dinleniminde olsa bile) en düşük ısı düzeyi sabah saat 6`da, en yüksek düzey ise akşamüstü görülür. Uykuda en düşük düzeyde iken, uyanık ancak gevşek bir halde biraz daha yüksek olup; etkinlik ile artış gösterir. Ayrıca kadınlarda bir aylık sıcaklık döngüsü daha bulunmakta olup, bu döngü ovulasyon zamanı bazal sıcaklıkta bir artış olması ile özelleşmiştir.

Sıcaklık düzenlenmesi çocuklarda daha az keskindir; normal değerler yetişkinlere karşın yaklaşık 0.5 °C daha yüksek olabilir.⁵⁹ Vücut sıcaklığı aşırı egzersizle ve aşırı çevre sıcaklığı ile değişir. Ağır egzersizde vücut ısı geçici olarak 38.3 - 40 °C'a kadar yükselebilir. Vücut soğuğa etkin kaldığında ise 35.6 °C'dan daha aşağı değerlere düşebilir.⁵⁶

2.5.2. Isı Üretimi

Vücut normal metabolik süreçlere koşut olarak içsel ısıyı üretir. Dinlenme durumunda ya da uykuda, metabolik ısı üretimi düşüktür. Buna karşın şiddetli egzersiz süresince ısı üretimi fazladır. Egzersiz süresince harcanan enerjinin %75-80'i ısı olarak görünmektedir.⁶⁰ Isı üretimi metabolizmanın başlıca yan ürünüdür. Vücutta ısı üretim hızını belirleyen etkenler; vücuttaki tüm hücrelerin bazal metabolizma hızları, kas etkinliğine koşut olarak metabolizma hızının artması, tiroksin ve büyüme hormonunun etkisiyle hücrelerde metabolizmanın artması, epinefrin, norepinefrin ve sempatik uyarımın etkisiyle hücrelerde metabolizma hızının artması, hücre ısı arttığında kimyasal etkinlik artışına koşut olarak hücrelerdeki metabolizma artışı, besinlerin sindirimi, emilimi ve depolanması için gerekli olan metabolizma olarak sıralanabilir.^{56,59} Organizmada ısı üretimi besinlerin metabolizmada kullanımı ile oluşmaktadır. Glukozdan enerji üretilirken %44'ü ATP yapımı için kullanırken %56'sı ısıya dönüşür. Örnek olarak; 13,4L oksijen 180g glikojeni parçalayabilir ve 686 kcal enerji açığa çıkar. Bu ısının yarısı ATP enerjisine dönüştürülür diğer yarısı ise ısı şeklinde vücutta depolanır ya da ortama salınır. Bir mol glukoz (180g) oksijenli ortamda (aerobik olarak) parçalandığında 38 mol ATP üretilir.

Her ATP molekülü ise yaklaşık 8 kcal enerji içerir. Bu durumda, her 180g glukozdan yaklaşık 300 kcal enerji ATP olarak depolanabilmekte, geriye kalan ($686-300=386$) 386 kcal enerji ise, vücutta ısı olarak depolanmakta ya da sonuçta ortama ısı olarak yayılmaktadır. Elde edilen ATP molekülleri, vücuttaki enerji gereksinimini yerine getirmek için parçalandıklarında açığa çıkan bu enerjinin bir kısmı biyolojik erkler için kullanılmakta, geriye kalan kısmı ise yeniden ısı olarak vücutta depolanmakta ya da ortama yayılarak kaybolmaktadır.⁶⁰

2.5.3. Isı Dengesi

Vücutta üretilen ısı oranı, yitirilen ısı oranından daha fazla olduğu zaman vücutta ısı birikir ve vücut sıcaklığı yükselir. Yitirilen ısı miktarı daha fazla olduğunda ise vücut ısı ve vücut sıcaklığı azalır.

2.5.4.Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi ve Hipotalamusun Rolü

Hipotalamus ısı düzenleme merkezidir. Isıyı algılayan reseptörler hipotalamus ve deride bulunur. Hipotalamus bir termostat gibi çalışır ve tam olarak 36.7 °C 'a ayarlanmıştır. Vücudun iç ısı bu derecenin altına düşerse, hipotalamus; vücutta ısı üreten ve ısı yitimini engelleyen düzeneklerini devreye sokarak ısı dengesi sağlamaya çalışır. Hipotalamustaki özelleşmiş ısı algılayıcıları ve reseptörlerle hipotalamusa ulaşan deri ve kan damarlarındaki kanın sıcaklığı ile bilgiler sonucu, ısıyla ilgili gerekli düzenlemeleri sağlar.⁶⁰

Vücut ısını bu değin duyarlı bir şekilde ayarlayan termoregülasyon sistemi; merkez, reseptörler ve efektör organlardan oluşmaktadır. Termoregülasyon sistemin reseptörleri, merkezi reseptörler, periferel reseptörler ve vücut derin reseptörleri olarak üç kısımda incelenir.⁶⁰

Merkezi reseptörler; Ön hipotalamusta bulunurlar. Burada çok sayıda sıcak ve soğuk reseptörleri yer alır ve bunlar ısıya oldukça duyarlıdır. Kor ısısındaki oynamayı 0.1–0.2 °C arasında sabit tutmaya çalışırlar. Ön hipotalamusta'ki sıcak-soğuk reseptörlerin oranı 1/3'dir.⁶⁰

Periferel reseptörler; Deri altında bulunurlar. Bunlar sıcaklık artışına duyarlı sıcak reseptörleri, soğuğa duyarlı soğuk reseptörleri ve yakıcı sıcak ve dondurucu soğuğa duyarlı ağrı reseptörleri bulunmaktadır.

Vücut derin reseptörleri; *Medulla spinalis*, karın içi organlar ve büyük venlerin duvarlarında bulunur. Deride yer alan soğuk ve sığa duyarlı reseptörler serbest sinir uçlarından oluşur. Bu sinirler vücut yüzeyi boyunca dağılmaktadırlar. Genellikle soğuğa duyarlı reseptörler, sığa duyarlı olanlardan daha fazla sayıdadır. Merkezi ve periferel reseptörler kortekse ve hipotalamustaki düzenleyici sisteme bağlıdır. Termoregülasyon sistemde yer alan termal efektörler ise; iskelet kasları, arteriollerin duvarındaki düz kaslar, ter bezleri ve endokrin bezlerdir. ⁽⁶⁰⁾ Genellikle, 13 °C ile 54 °C arasında kuru havadaki çıplak bir vücut normal iç ısını 36.1 °C ve 37.8 °C arasında sürdürme yeteneğine sahiptir. Vücut sıcaklığı neredeyse tümüyle sinirsel geribildirim düzenekleriyle denetlenir. Bunlar da *hipotalamustaki sıcaklık düzenleme merkezlerinden* ayarlanırlar.

Bu geri bildirim mekanizmanın işlemesi için, vücut ısısının çok sıcak ya da çok soğuk olduğunu bildirecek alıcıların bulunması gerekir.⁵⁶

Termod denilen bir alet kullanılarak beyinde küçük alanları ısıtma, soğutma deneyleri yapılmıştır. Bu küçük, iğneye "benzeyen aletler elektrik akımı ya da sıcak su geçirilerek ısıtılmış ya da soğuk su geçirilerek soğutulmuştur. Termoddan çıkan ısının vücut sıcaklık denetimini etkilediği beyindeki asıl alan, hipotalamusun preoptik ve anterior hipotalamik çekirdeklerinden oluşmaktadır.⁵⁶

Termod kullanılarak, ön hipotalamik preoptik alanda çok sayıda sıcaklığa duyarlı nöronun yanı sıra bunların yaklaşık üçte biri kadar soğuklığa duyarlı nöron bulunduğu saptanmıştır. Bu nöronların, vücut sıcaklığının denetimi için sıcaklık reseptörleri gibi işlev yaptıklarına inanılmaktadır. Sıcaklığa duyarlı nöronların deşarjı ısı yükseldikçe artar, vücut sıcaklığının 10°C'lik artışında bu deşarj 2 ile 10 kat artar. Buna karşılık, soğuklığa duyarlı nöronların deşarjı ise, vücut sıcaklığı düştüğünde artmaktadır.

Preoptik alan ısıtıldığında, deride hızlı ve çok miktarda terleme görülür, tüm vücut yüzeyindeki kan damarları da genişler. Böylece, bu ani tepkime vücutta ısının düşmesine neden olur ve bu yolla vücut sıcaklığının normal düzeye doğru dönmesine yardımcı olur. Ayrıca fazla ısı oluşumu da baskılanır. Bu nedenle hipotalamusun preoptik alanının bir termostatik vücut sıcaklığı denetim merkezi gibi işlev görme yeteneğine sahip olduğu açıktır.⁵⁶

Derin sıcaklık reseptörleri başlıca *omurilik, karın organları* ve abdomenin üst kısmında ve toraksta yer alan *büyük venlerin* içinde ya da çevresinde olarak vücudun bazı yerlerinde bulunur. Derin reseptörler, vücut yüzeyindeki değil vücudun içindeki sıcaklığa etkin kaldıklarından, deri reseptörlerinden farklı işlev yaparlar. Derideki reseptörler gibi, sıcağa değil soğuğa duyarlıdırlar. Olasılıkla deri ve derin vücut reseptörleri vücudu *hipotermiden* korurlar.

Sıcaklık sinyallerinin alınmasında periferik reseptörlerin payı büyük olduğu halde, bu sinyaller vücut ısının denetimine başlıca hipotalamus yoluyla katkıda bulunurlar. Hipotalamusta uyardıkları alan arka hipotalamusta, yaklaşık mamiller cisimler düzeyinde, çift taraflı olarak yer almaktadır. Preoptik alan ön hipotalamustan gelen sinyalleri arka hipotalamusa iletilir. Burada preoptik alandan ve vücudun periferinden gelen sinyaller birleştirilerek vücuttaki ısı oluşturan ya da yitirilen tepkimeler düzenlenir.⁵⁶ Hipotalamustaki sıcaklık merkezleri vücut sıcaklığının çok sıcak ya da çok soğuk olduğunu haber aldıklarında, sıcaklığı düşürücü ya da yükseltici işlemleri başlatırlar.⁵⁶ Ön hipotalamusun zedelenmesi, vücut sıcaklığının aşırı yükselmesine (hipertermiye) neden olur; vücut ısı 43 dereceye ulaşabilir.⁵⁸

Sıcakta etkinleşerek vücut ısını ayarlayan düzenekler;

a) OTONOMİK ETKİLER:

Deri kan damarlarının genişlemesi,
Terleme,
Solunum yoluyla evaporasyonun artırılmasıdır.

b) SOMATİK ETKİLER :

Sıcakta az hareket etmedir.

c) ENDOKRİN ETKİLER :

Katesolamin (epinefrin, norepinefrin) salgılarının azalması,
Tiroid uyarıcı hormon ve tiroid hormonu salgısının azalması ,
Pineal bezin melatonin aracılığı ile ısı düzenlenimine etkisidir.

d) DAVRANIŞ ETKİLERİ :

Serin yer arama,
Sıcakta hareketlerini azaltmadır.

e) GENEL TEPKİMELELER :

Besin almaya karşı iştah azalması şeklinde sıralanabilir.⁵⁸

Isı denetim sistemi, vücut ısı çok yükseldiğinde vücut sıcaklığını düşürmek için dört önemli düzenekten yararlanır:

Deri kan damarlarının genişletilmesi: Vücudun hemen tüm alanlarında derideki kan damarları ileri derecede genişler. Bu arka hipotalamusta, damar daraltıcı etki yaratan sempatik merkezlerin

baskılanması yoluyla gerçekleşir. Tam bir damar genişlemesi deriye sıcaklık taşınım hızını sekiz kat kadar artırabilir. Sıcak ortamda, dinlenme durumunda iken kalp debisi ve kalp hızı yükselir, periferik arteriyoller ve venler genişler. Sıcakta kalp debisinin %15-25'i deri kan akımına kayar ve özellikle el, alın, ön kol, kulak ve tibial bölgeden ısı dağılımı oluşur.

Terleme: Vücudun iç sıcaklığı 37 °C derecedeki kritik sıcaklık düzeyinin üstüne çıktığında terin buharlaşmasıyla ısı yitiminin hızında artış görülmektedir. Bundan sonra vücut sıcaklığındaki her 1°C'lik artış, vücuttaki bazal ısı oluşum hızının on katını uzaklaştırmaya yeterli bir terlemeye yol açmaktadır. Güçlü ısı korunma etkinliği, terin buharlaşmasına artmış periferik kan akımının eşlik etmesiyle olur. Soğumuş periferik kan merkeze doğru ilerler.

Isı oluşumunun azalması: Fazla ısı oluşturan titreme ve kimyasal ısı üretimi gibi mekanizmalar kuvvetle baskılanırlar.

Hormonal düzenleme: Terleme ile su ve elektrolit yitimine karşın hormonal düzenlemeyle tuz ve sıvı tutulumu sağlanır. Aldosteron renal tübüllerden Na⁺ geri emilimini artırır. Ayrıca terin osmolalitesini düşürür. Aynı zamanda vasopressin salınımı artar. Böbrek toplayıcı tübüllerinden sıvı emilimi artar.^{56,61}

Hipertermik durumlar 4 esas başlıkta toplanabilir: ısı Krampları: Genellikle karın kaslarında oluşan aşırı ağrılı kas spazmlarıdır. Aşırı terleme, elektrolit ya da iyon (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺) yitimine yol açar.

Bu dengesizlik kas kasılmalarına yol açabilir. Isı krampları uygun miktar su ve iyonun yerine konmasıyla önlenabilir.

Isı Baygınlığı: Isı baygınlığı ısıya aşırı etkin kalma sonucu gelişen hızlı fiziksel yorgunlukla ilgilidir. Genellikle sıcakta uzun süre ayakta kalma ya da sıcakta alışık olmadan egzersiz yapmayla oluşur. Periferik damarlarda genişeme, hipotansiyon ya da ekstremitelerde kan göllenmesi sonucu oluşur. Baş dönmesi, baygınlık, bulantı izlenir.

Isı Yorgunluğu: Terleme ile olan sıvı kaybının uygun olmayan miktarda sıvı ile replasmanı sonucu oluşur. Klinik olarak aşırı susama, kuru dil ve ağız, soluk deri, orta derece yüksek ateş, hiperventilasyon, hızlı nabız, yorgunluk, inkoordinasyon, mental durgunluk, azalmış idrar volümü, yüksek serum proteini ve sodyumu azalmış bol terleme kusma, diyare görülür.

Isı Çarpması: Yaşamı tehdit eden oldukça ciddi bir olgudur. Klinik olarak kollaps, bilinç yitimi, kırmızı ve sıcak deri, ısı bitkinliğinde görülenden daha az terleme, hafif ve sık nefes alma, hızlı ve güçlü nabız ve en önemlisi rektal ısının 106°F veya daha yüksek olmasıyla özelleşmektedir. Diyare, kusma, baş ağrısı, yorgunluk görülür. Kalıcı beyin hasarı oluşabilir.⁶¹

Aşırı sıcağa dayanma; ısının neredeyse tümüyle sıcaklığın kuru ya da nemli olmasına bağlıdır. Hava tamamen kuru ve akımlarla vücuttan kolayca buharlaşmayı sağlıyorsa kişi birkaç saatlik 54 °C çevre sıcaklığına dayanabilir. Hava %100 nemlendirilmiş ya da vücut su içinde ise, çevre sıcaklığı yaklaşık 34 °C'nin üstüne çıkar çıkmaz vücut sıcaklığı

yükselmeye başlar. Kişi çok ağır bir iş yapıyorsa, sıcak çarpmasına yol açabilecek bu kritik *çevrede sıcaklık* değeri 29-32°C'e kadar inebilir.⁵⁶

Vücut ısısı kritik sıcaklığının üstüne, 41-42°C'e çıktığında kişide *sıcaklık çarpması* görülebilir. Vücut sıcaklığı düşürülmezse baş dönmesi, karın ağrısı, kusma, bazen deliryum ve nihayet bilinç kaybını içeren belirtiler ortaya çıkar. Bu bulguların birçoğu, terle fazla miktarda su ve elektrolit yitimine koşut gelişen *dolaşım şoku* nedeniyle sık sık şiddetlenebilir. Ancak hiperpireksinin kendisinin de vücut dokuları üzerine, özellikle de beyine büyük ölçüde hasar verici etkisi vardır ve birçok etkiden sorumludur. Birkaç dakikalık yüksek ateş bile bazen öldürücü olabilmektedir. Kişinin başlıca patolojik bulguları arasında, yerel kanamalar ve tüm vücut hücrelerinin özellikle de beyin hücrelerinin parankim dejenerasyonu yer alır. Nöron hücreleri hasara uğradığında asla yenilenmezler. Karaciğer, böbrekler ve diğer vücut organlarından birinde ya da birkaçında oluşan hasar bazen sıcak çarpmasından günler sonra ölüme yol açabilir.⁵⁶

Hipertermi bazı tümörlerin büyümesini de yavaşlatır. Ancak, çok yüksek sıcaklıklar zararlıdır. Rektal sıcaklığın uzun süre 41 °C üzerinde kalması halinde bazı kalıcı beyin hasarları ortaya çıkar. 43 °C üstünde ise ısı çarpması gelişir ve sıklıkla ölümlle sonuçlanır.⁵⁹ Sıcak su içinde yapılan uzun süreli egzersizlerde (sıcak su kaplıcaları gibi), vücuttan evaporasyonla ısı kaybı olamayacağından ve kondüksiyon, konveksiyon yolu ile ısı alımı artacağı için, ısı çarpması riski yüksektir. Sıcak ortamda; kalp hızı ve atım hacmi artar. Deri damarlarında genişleme oluşur. Bunun sonucu deri ve deri altı bölgesinde kan göllenir. Periferik damar direnci düşer ve diastolik basınç düşer. Viseral organlardan ve kastan kanın deri-derialtı bölgesine kayması ve ter bezlerinden sıvı yitimi sonucu hipovolemi görülebilir.⁶⁰

Sıcağa uyum sağlama; Kişilerin aşırı sıcağa uyum sağlamaları büyük önem taşımaktadır. Her gün saatlerce sıcağa etkin kalan kişide bir ile üç hafta sonra sıcak ve nemli koşullara karşı toleransın arttığı görülür. Sıcağa uyum sağlama sürecinde gelişen en önemli fizyolojik değişimler belki de terleme hızının artması, plazma hacminin artması, ter ve idrarla tuz yitiminin azalmasıdır. Son iki etki aldosteron salgısının artmasına bağlıdır.⁵⁶

Hipertermi etkisini nükleik asitler, hücre membranları, hücre iskeleti ve enzimler üzerinde göstermektedir ve DNA ya da RNA sentezini bloke etmektedir. Bunun yanı sıra, hipertermi membranın, özellikle geçirgenliği ve akışkanlığı gibi birçok fiziksel özelliğini modifiye etmektedir; ulaşılan sıcaklıklar fosfolipidik çift katmanının akışkanlığını arttırmaktadır.⁶² Hipertermi oksidatif stresi artırarak hücrede geri dönüşümsüz hasarlara yol açmaktadır. Bu hasarın kanıtı olarak hiperterminin hücrede oksidatif stresle birlikte hidrojen peroksidi arttırması gösterilmektedir. Hidrojen peroksit genel olarak kanser, iskemi, reperfüzyon gibi fizyopatolojik durumlarda ortaya çıkmaktadır.⁶²

Sıcaklığın artmasıyla birlikte hücre düzeyinde özellikle makromoleküller, hücre zarı, kromozomal yapılar ve hücre iskeleti yapısı olumsuz etkilenir. Hipertermi proteinlerde denatürasyona neden olmaktadır.⁶³ Hipertermi uygulaması kanser tedavisinde özellikle de kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi gibi yöntemler ile birlikte kullanılmaktadır. Hipertermi; radyoterapi ve kemoterapinin sitotoksitesini tümörlere hedefleyerek normal dokulara olan toksik yan etkilerini azaltmaktadır. Kanser hücreleri ısı hasarına normal hücrelerden daha

duyarlıdır. Tümör dokusu kan akışını ayarlayamaz ve ısıyı yayamaz; bu nedenle de normal dokulara karşı tümör dokusunda daha yüksek ısı elde edilebilmektedir. Hipertermi ile tümörlü dokudaki oksijen ve besin maddelerinin desteği kesilerek pH düşürülür. Düşük pH'taki ve azalmış oksijen düzeyine sahip hücreler ısıyla uyarılan sitotoksositeye karşı daha duyarlı hale gelirler.³

Isı stresinin memelilerin üreme işlevleri üzerinde, özellikle de; spermatogenezisin, oosit gelişiminin, oosit olgunlaşmasının, gelişimin erken evrelerinin, fetal ve plasental gelişiminin ve laktasyonun üzerinde büyük etkisi bulunmaktadır. Artan sıcaklık ile reaktif oksijen türlerindeki artış bu etkiye katılmaktadır. Oksidatif stres; spermatogenetik hücreler üzerindeki hipertermi hasarının esas nedenidir; DNA'yı kırarak hücreyi apoptozise götürmektedir. Hipertermi dişilerde; ovaryan steroidlerin yokluğunda bile LH salgılanmasını etkileyebilmektedir. Isı stresi foliküler gelişimi, steroid salgılanmasını ve gen ifadelerini etkileyebilmektedir.¹⁷

2.6. APOPTOZİS

Apoptozis (programlanmış hücre ölümü), hücre intiharı olarak da bilinen fizyolojik bir olaydır. Embriyolojik gelişim ve erişkin dokunun yaşamının sürdürülmesinde anahtar rol oynar. Organizmanın gereksinim duymadığı, biyolojik işlevini tamamlamış ya da hasarlı hücreler apoptozis ile genetik olarak denetlenerek ortadan kaldırılır.⁶⁴

Apoptozis birçok gen ile ilişkili aktif bir sistem olup, Yunancada apo (= ayrı) ve ptozis (= düşen) kelimelerinin birleştirilmesi ile oluşmuş sonbaharda yaprak dökümünü tanımlayan bir kelimedir.^{64,65}

Apoptozis, klasik hücre ölüm şekli olan nekrozisden birçok özelliği ile oldukça farklı bir hücre ölüm düzeneğidir.^{53,64} Yüksek organizmalarda hücre ölümü iki farklı düzeneikle gerçekleşir, klasik hücre ölümü nekroz olarak adlandırılır. Hücre ölümün diğer şekli olan apoptozis ise çoğunlukla tek tek hücreleri etkiler, birçok fizyolojik ve patolojik koşullarda ortaya çıkar ve genellikle enflamasyon söz konusu değildir.^{53,64} Apoptozis yapısal olarak özgündür. Nekrozisde hücre içine aşırı sıvı girmesi sonucu hücre şişerken, apoptotik hücre tam aksine küçülür. Nekrozisde kromatin görünümü hemen hemen normal hücredekine benzerdir ama apoptotik hücrenin kromatini çekirdek membranının çevresinde toplanır ve yoğunlaşır. Nekrotik hücrenin plazma membranı bütünlüğünü yitirir ve hücre içinden dışına hücre içi materyallerinin çıkışı gerçekleşir. Apoptotik hücre membranı intaktır ve üzerinde küçük cepçikler oluşur. Nekrotik hücre sonra lizise uğrar. Apoptotik hücre ise küçük cisimciklere (apoptotik cisimcikler) parçalanır.

Apoptotik cisimcikler membranla kaplıdır değişen miktarlarda çekirdek veya diğer hücre içi yapılar içerirler. Nekrozisde hücre içeriği dış ortama salıverildiğinden inflamasyon tepkimesi uyarılır. Apoptoziste ise apoptotik hücre ya da cisimcikler komşu hücreler ya da makrofajlarca fagosit edildiklerinden inflamasyon oluşmaz.^{53,64,66} Programlı hücre ölümünün, bütün çok hücreli organizmalarda, gelişmede ve homeostazisin sürdürülmesinde vazgeçilmez bir rolü vardır.⁶⁴

Apoptozis terimi ilk kez 1972 yılında Kerr ve arkadaşları tarafından “mitozun karşıt anlamı” olarak kullanılmıştır. Kerr, fizyolojik olarak ölen hücrelerin çekirdeklerinde yoğunlaşmış kromatin parçalarını gözlemlemiş ve organellerin iyi korunduğunu izleyerek bu olayı büzüşme nekrozu olarak isimlendirmiştir.^{64,65}

Apoptozisin genetik ve moleküler düzenekleri 1980'lerin sonunda bir nematod solucanı olan *Caenorhabditis elegans*'ta tam olarak 131 hücrenin öldürülüp 959 tanesinin kalmasıyla ortaya çıkarılmıştır.⁵³ Apoptotik hücreler organizmanın bazı doku ve hücrelerinde sürekli olarak oluşmaktadırlar ve bu ömür boyu sürmektedir. Apoptozis ve mitoz bölünme doku homeostazisini oluşturmak için dinamik bir denge halinde süregelir. Apoptotik hücrelerin uzaklaştırılması ve yerine yenilerinin konulması günlük 1×10^{11} hücre olarak tahmin edilmektedir; bu da yetişkin bir bireyin toplam vücut ağırlığının her 18 – 24 ayda bir değişimine eşittir. Bu doku ve hücelere ince bağırsaklar, deri, timus, uterus, beyin ve göz örnek olarak gösterilebilir.⁶⁴ Apoptozis normal hücre döngüsünde rol alan bir hücre ölüm şekli olduğundan lenfositlerin timusdaki klonal seçiliğinde ve inflamatuvar tepkime sonrasında ortamdan uzaklaştırılmasında, embriyonik gelişim sırasında, deride keratinositlerin yüzeye doğru göç edip epiderminin en üst katmanı olan *stratum korneum*'u oluşturmalarında, barsak kriptlilerindeki epitel hücrelerinin yenilenmesinde, menstruasyon sırasında uterus duvarında gerçekleşen epitel doku dökülmesinde ve hatta gözde lensin oluşumunda gözlenebilir.⁶⁶

Apoptozisin özgün yönü; DNA'nın internukleozomal bölgelerden yaklaşık 180-200 baz çifti ya da bunun katları boyutunda DNA parçaları oluşturacak şekilde parçalanmasıdır. Bu durum agaroz jel elektroforezinde merdiven görüntüsünün ortaya çıkmasına neden olur. Bu

durum hücre tipine bağlı olarak değişebilir ya da sadece yaklaşık 50 kilo baz çifti (kbp) boyutunda bir DNA kırılması da görülebilir.^{64,66} Normalde bir hücrede birbirini izleyen 7 kırılma onarılırken, apoptoziste yaklaşık 300.000 kırılma oluşur ve hücre onarımı yapılamaz.⁶⁴

Daha sonra plazma membranında tomurcuklanmalar oluşur ve hücre, sitoplazma ile çevrilmiş kromatin parçalarından oluşan apoptotik cisimciklere parçalanır. Apoptotik hücreler komşu hücreler ile makrofajlarca tanınır ve fagosit edilir.⁶⁴ Apoptozis, tek bir hücrede, büzüşme ve çevre hücrelerle olan ilişkinin kaybolması ile karakterizedir. Hücresel büzüşmenin nedeni Na, K, Cl taşıyıcı sistemin durması nedeniyle hücre içi ve dışı arasındaki sıvı hareketinin olmamasıdır. Apoptotik uyarımı alan hücre, hacminin yarısına düşer, çevre ile olan bağlantılarını keser ve mikrovillusları kaybolur. Elektron mikroskopunda gözlenen değişikliklerde, öncelikle plazma membranının şekli bozulur ve kabarcıklandmalar oluşur ki bu yapı 'zeiozis' olarak tanımlanır.⁶⁴

Apoptotik cisimcikler, sitokin salgılanmasını ve inflamasyon oluşumunu uyarmaksızın, makrofajlar ya da komşu hücreler tarafından fagosit edilirler.^{53,64}

Apoptoz 30 – 60 dakika gibi bir sürede tamamlanır.⁶⁴ Elektron mikroskopunda apoptozis sırasında, kromatinin yoğunlaşması, sitoplazmanın büzülmesi, plazma membranının kabarması, mitokondriyon dış zarında şişme, mitokondriyal membran aralığında sitokrom c ve bir oksidoredüktaz ile ilişkili flavoprotein olan Apoptozis İndükleyici Faktör salınımı, gibi yapısal değişiklikler olaylanmaktadır.⁶⁴

Apoptozisi etkileyen hücre içi uyaranlar arasında sitokinler, hücre içi kalsiyum miktarında artış, tümör nekroz faktör, DNA hasarı nedeniyle bir tümör baskılayıcı gen olan p53'ün aktive olması, viral-bakteriyel enfeksiyonlar, glukokortikoidler ve onkojenlerin (c-myc gibi) yer aldığı bilinmektedir. Ayrıca hipertermi, radyasyon, sitotoksik antikanser ilaçları ve hipoksi gibi nekroz oluşturabilen etkenler apoptozise neden olabilirler.⁶⁴ Apoptoz sürecinde belli başlı üç anahtar bileşen vardır. Bunlar; Bcl-2 ailesi proteinleri, kaspazlar ve Apaf-1 (Apoptotik proteaz aktive edici faktör-1) proteinidir. Bu bileşenlerin biyokimyasal aktivasyonu, apoptoziste gözlenen mitokondriyon hasarı, çekirdek zarı kırılması, DNA parçalanması, kromatin yoğunlaşması ve apoptotik cisimlerin şekillenmesi gibi yapısal değişikliklerden sorumludur.⁶⁶

Apoptozisin düzenlenmesi Bcl-2 / Bax gen ailesi ile sağlanır. Bu ailenin 20 üyesi tanımlanmıştır; bunlardan bazıları apoptozis baskılayıcılarıdır (antiapoptotik), bazıları ise apoptozisi uyarır ve proapoptotik genler olarak tanımlanır. Apoptotik sinyalin alınmasından sonra Bax (proapoptotik) proteinleri, mitokondriyon zarının iyon geçirgenliğini azaltabilir. Zardaki bu değişiklikler nedeniyle sitokrom c ve AIF (Apoptozis uyarıcı faktör) gibi mitokondriyon zarı içinde yer alan faktörler sitoplazmaya geçerler. AIF doğrudan yoğunlaşan kromatine ve parçalanmış çekirdeğe yönelirken, sitoplazmaki sitokrom c apoptozisin en son aşmasında görev alır. Sitokrom c; bir sitoplazma proteini olan Apaf-1'e bağlanarak prokaspaz-9'u aktive eder ve oluşan bu kompleks 'apoptozom' olarak isimlendirilir. Prokaspaz-9'un aktivasyonu, bir seri kaspaz erkini başlatır.⁶⁶

Apoptozis hücre ölüm reseptörleri olarak bilinen Fas (diğer isimleriyle APO–1, CD95) ve tümör nekroz faktör reseptörü–1 (TNFR–1)’in ilgili ligandları ile etkileşime girmesi sonucu uyarılır. Bu hücre yüzey reseptörleri, hücre membranında bulunur ve TNFR ailesinin üyesidirler. Fas lenfoid hücrelerde, hepatositlerde, bazı tümör hücrelerinde, akciğerlerde, hatta miyokardda bulunurlar. İlgili ligandına Fas ligand (FasL) denir.

FasL, tümör nekroz faktör (TNF) ailesinin bir üyesidir. FasL, sitotoksik T lenfositlerde ve doğal öldürücü hücrelerde bulunur. Fas ve TNFR-1, ligandlarıyla bağlandıklarında ölüm uyarısı almış olduklarından bir seri protein-protein interaksiyonlarından geçerler. Öncelikle kendilerine doğal olarak bağlı bulunan ve ölüm bölgeleri adı verilen TRADD (“TNFR-1 ilişkili ölüm bölgesi”) ve FADD (“Fas ilişkili ölüm bölgesi domain”) ile interaksiyona girerler. Bu ölüm bölgeleri ise prokaspaz 8’i aktifleştirerek kaspazların kaskad şeklinde aktivasyonlarını başlatırlar.^{53,66}

Apoptozisi saptamak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. 1972 yılında apoptozis terimi ilk kez kullanıldığında hücrenin yapısal görünümüne göre karar verilmiştir. Günümüzde morfolojik değerlendirmenin yanı sıra apoptozise özgü olduğu bilinen bazı aktivasyonların (örneğin, aktif kaspaz–3 tayini) moleküler düzeyde belirlenmesiyle de saptanabilmektedir. İlk kez morfolojik kriterlere göre belirlenen apoptozis, 80’li yılların sonuna doğru DNA kırıklarının oluştuğunun ortaya çıkarılmasıyla birlikte bu kırıkların saptanmasına yönelik yöntemlerle belirlenmeye başlanmıştır. 90’lı yılların ortalarında ise apoptotik hücrelerde kaspazların etkinleştiği bulunmuştur. Böylece kaspaz aktivasyonlarının belirlenmesine yönelik yöntemlerle saptanabilen apoptozis 90’ların sonuna doğru fosfotidilserin translokasyonunu belirleyen

yöntemlerle de belirlenmeye başlanmıştır ve 2000'li yılların başlarında apoptotik epitelyal hücrelerde olmak üzere kaspaz aktivitesiyle kırılan bir protein olan keratin 18'in kırıldıktan sonraki özgün şeklini belirleyen antikörlerin kullanılarak daha özgün olarak saptanması izlemiştir.⁶⁴

Apoptotik hücrede görülen önemli değişikliklerden biri normalde plazma membranının iç yüzünde bulunan fosfatidilserinin erken evrede membranın dış yüzüne doğru yer değiştirmesidir. Bu mekanizma apoptotik hücrelerin komşu hücreler ve makrofajlarca tanınmasını sağlar.⁽⁶⁶⁾ Apoptozis çok sayıda ve çeşitte düzenleyici tarafından düzenlenmektedir. Bunlar arasında; bazı iyonlar (kalsiyum), moleküller (seramid), genler (c-myc), proteinler (p53) ve hatta organeller (mitokondriyon) bulunmaktadır. Bazı mediatörler hücre tipine özgündür, bazıları da apoptotik uyarının türüne göre farklılık gösterebilir. Apoptotik süreç boyunca hücre içine sürekli kalsiyum girişi olur. Hücreye kalsiyum girişi apoptozisin gerçekleşmesi için gerekli değildir. Bcl-2 ailesi, üyelerinin bir kısmı apoptozisi uyaran (Bax, Bad, Bid, Bcl-X_s), bir kısmı ise baskılayan (Bcl-2, Bcl-X_l) geniş bir ailedir. Bu ailenin üyeleri kendi aralarında homodimer ya da heterodimerler oluştururlar. Hücrenin yaşayabilirliği bu ailenin proapoptotik ve antiapoptotik üyelerinin oranına bağlıdır. Oranın artması ya da azalması apoptozisin baskılanması veya olaylanması ile sonuçlanır.^{64,67}

Bcl-2 özellikle mitokondriyon dış membranında bulunmakta ve iyon taşınımını düzenlemektedir. Bax ise sitozolde bulunur ve apoptotik uyarı alınması halinde mitokondriyon membranına bağlanır, burada küçük delikçiklerin oluşumunu uyarır; böylece seçici iyon geçirgenliği kaybolur, sonuçta sitokrom-c ve apoptozis uyarıcı faktör olarak bilinen AIF'ün mitokondriyondan sitozole çıkmasını sağlar.

Bcl-2'nin ayrıca mitokondriylerle olan ilişkisi nedeniyle antioksidan bir etkiye sahip olduğu ve böylece oksidatif stresin neden olduğu apoptozisi baskılayabildiği bulunmuştur.⁶⁶ p53, hücrede bir şekilde DNA hasarı oluştuğunda, hasar onarılabilecek düzeyde ise hücre döngüsünü G1 evresinde durdurur ve hücreye DNA'sını tamir edebilmesi için zaman kazandırır. DNA hasarı tamir edilemeyecek kadar büyükse bu durumda p53 apoptozisi uyarır. p53'ün apoptozisi uarması Bax'ın ifadesini artırması ve Bcl-2/Bax oranını değiştirmesi yoluyla gerçekleşir.⁶⁶

Sitokrom-c, mitokondriyon iç membranında bulunan elektron taşıma zincirinin bir proteinidir. Son yıllarda anlaşılan önemiyle apoptozis sürecinde merkezi bir konuma yerleşmiştir. Bu nedenle de sitokrom-c'nin mitokondriyondan sitoplazmaya saliverilmesi apoptozis yoluna girmiş bir hücrede geri dönüşümsüz bir evreye girildiğini işaret eder. Sitokrom-c, mitokondriyondan apoptozis uyarıcı faktör (AIF) ile birlikte sitoplazmaya salınır. Sitokrom-c sitoplazmik protein olan Apaf-1'e bağlanır ve onu aktive eder, ardından ATP'nin de katılımıyla apoptozom denilen bir kompleks oluşur. Bu inaktif olan prokaspaz-9'un aktif kaspaz-9 haline dönüşmesini sağlar. Aktif kaspaz-9 ise efektör kaspazlardan prokaspaz 3'ü aktive eder. Aktif kaspaz 3, kaspazla aktifleşen deoksiribonükleaz inhibitörünü (ICAD, kaspaz aktivasyonunu baskılayan deoksiribonükleaz) inaktifleştirir, böylece ICAD'ın bağladığı kaspazla aktifleşen deoksiribonükleaz (CAD, kaspaz aktiveştiren deoksiribonükleaz) serbestleşir ve bu da apoptozisin karakteristik bulgularından biri olan kromatin yoğunlaşmasına ve DNA parçalanmasına neden olur. Bu mekanizma kaspaz bağımlı apoptozisi göstermektedir.⁶⁶

2.6.1. Kaspazlar

Kaspazlar; apoptotik hücre ölümü sırasında önemli rol oynayan multigen ailesinden oluşan, inaktif öncüller (zimojen) olarak sitoplazmada bulunan ve aktif merkezlerinde sistein içerdiğinden sistein proteazlar olarak adlandırılan bir grup enzimlerdir. Memelilerde şu ana kadar 14 tanesi tanımlanmıştır ve çoğu apoptozisde rol almaktadır.^{53,66,68}

Proenzimlerin kısa (kaspaz 3,6,7) ya da uzun prodomain barındırmalarına göre de kaspazları daha alt gruplara ayırmak olasıdır. Seçici olarak bu proteazlar, sübstrat özelliklerine göre de gruplandırılabilirler. Kaspazlar fonksiyonlarına göre üç gruba ayrılırlar. Kaspaz 2, 8, 9 ve 10 başlatıcı kaspazlar olarak bilinirler. Bunlar pro-apoptotik sinyali alarak, sinyalin alt kısmında kalan diğer kaspaz üyelerinin aktive olmasını sağlarlar. Her biri 100 amino asitten oluşan başlatıcı kaspazlar, transmembran reseptörleri ya da sitotoksik etkiye sahip maddeler ile etkileşerek aktifleşirler. Bu kaspazlar adaptör ve düzenleyici proteinlerin farklı bileşimleri ile etkileşime girerek apoptotik düzeneğin hücre içerisinde farklı yönlerde devam etmesine neden olurlar.⁶⁹

Kaspaz 3, 6 ve 7 ise efektör kaspazlar olarak bilinirler. Bunlar çeşitli hücre içi proteinleri enzimatik tepkimelerle parçalarlar ve apoptotik hücre yapısının oluşmasına neden olurlar. Üçüncü grup kaspazlar ise sitokinleri aktive ederler. Bunlar hücre sinyal iletiminde önemli role sahip sitokinlerin aktivasyonları için gereklidir. Bu gruba dahil olan Kaspaz 1 interlökin-1 β dönüştürücü enzim (ICE) olarak bilinmekte ve öncül interlökin-1 β 'nin aktif hale geçmesine neden olmaktadır.^{66,70}

Kaspazlar birbirlerini aktifleştirerek preteolitik bir kaskada (zincirleme tepkime dizisi) neden olurlar. Başlatıcı kaspazlar apoptotik uyarıyla başlayan ölüm sinyallerini efektör kaspazlara iletirler. Efektör kaspazlar ise ilgili proteinleri parçalayarak apoptotik hücre yapısının oluşmasına neden olurlar. ⁽⁶⁶⁾ İlk tanımlanan enzim ICE (interlökin 1- β dönüştürücü enzim)'dir ve prokaspaz 1 olarak bilinmektedir.⁶⁶ Apoptozis toksik ajanların etkisiyle yaratılan ağır DNA hasarına yanıt olarak p53'ün aktivasyonu ile başlatılabilir. Apoptozis ayrıca reaktif oksijen radikallerinin (oksidatif stres) mitokondriyon ve plazma membranı ayrıca genom üzerinde oluşturabileceği hasarlara bağlı olarak da başlatılabilir.⁶⁶ Kaspaz aracılı apoptozisin aktivasyonunda üç ayrı yolun varlığı bilinmektedir;⁶⁸

Mitokondriyon/Sitokrom-C Aracılı Apoptozis; Hücresel stres durumunda mitokondriyonda, sitokrom c ve apoptotik proteaz aktive edici faktör (Apaf-1) salınarak dATP kofaktörlüğünde prokaspaz-9 molekülüne bağlanır. Bu yolla aktive olan kaspaz-9, prokaspaz-3'ü aktive eden kaskadı başlatır ve devamında sitoplazmada yapısal proteinlerin sindirimi, kromozomal DNA'nın degradasyonu ve hücrenin fagositozu sağlanır. Apaf-1 molekülündeki konformasyonel değişiklikler apoptozom oluşumuna ve apoptozisin aktivasyonuna neden olur. Apoptozomun oluşum ve işlev görmesi ise mitokondriyal ve sitozolik faktörlerce düzenlenir.

Hücre yüzey reseptörleri aracılığı ile tetiklenen apoptozis: Fas-ligand (Fas-L) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi moleküllerin, hücre yüzeyindeki Fas ve TNF reseptörlerine bağlanmasıyla sitoplazmaya Kaspaz-8'i aktive eden sinyaller yayılır. Aktive kaspaz-8 de kaspaz kaskadını tetikleyerek apoptozisi oluşturur. Kimyasal, fiziksel ya da viral enfeksiyonlarla hasar görmüş hücrelerde, interlökin-1 (IL-1) gibi pro-enflamatuar sitokinlerin etkisi ile hücre yüzey Fas ifadesi başlar. Bu süreç

Fas antijeninin yıkıcı düzenlenimi olarak adlandırılır. Bu süreç sırasında sitotoksik T hücreleri de Fas-L yapımı için uyarılırlar ve Fas- FasL bağlanması ile prokaspaz 8 ve 2'nin aktivasyonu sağlanır. Böylece hücrenin apoptozise gitmesi uyarılmış olur. Fas-Fas-L etkileşimi FADD (Fas bağımlı ölüm domain proteini) aracılığıyla olur.

Bir yandan da, ilk kez granülositlerde keşfedildiği için Granülosit-enzim kelimelerini birleştirerek ifade edilen Granzim B (GrB), sitotoksik T hücrelerinden salgılanarak GrB reseptörlerine bağlanır. GrB bir serin proteaz enzimidir. Sitoplazma içine alınan GrB, kaspaz kaskadı üzerinden apoptozisi başlatır.

Endoplazmik retikulum aracılı apoptozis: Endoplazmik retikulum (ER), hücre içi kalsiyum dengesi, sentezi ve membran proteinlerinin katlanmasını içeren birçok süreçte kritik öneme sahiptir. Hücre içi kalsiyum düzeyi yükseldiğinde ER membranında yerleşik olan prokaspaz-12 aktifleşir ve sitoplazmaya yönelir. Kaspaz-9 ile karşılıklı olarak etkileşerek kaspaz kaskadını aktive eder.⁶⁸

6.2.2. Apoptozis ve Endometriyum

Progesteron hormon salınımının gerilemesi ile tavşan endometriyumunda apoptozis oluşumunun uyumlu olduğu görülmüştür. Bcl-2 bir protoonkogendir ve ilk olarak foliküler lenfomadaki translokasyonda tanımlanmıştır. Apoptozisin engellenmesiyle hücre kurtulduğu gösterilmiştir. Gampel; normal endometriyumda Bcl-2 ifadesini immünohistokimyasal olarak çalışmıştır. Bcl- 2'nin bez hücrelerinde

baskın olduğunu ve foliküler evrenin sonunda en üst düzeye ulaşarak salgılama erkinin başlamasıyla, salgılama evresinde yok olduklarını bulmuşlardır. Maia, ovulasyonun ardından Bcl-2’de ani bir düşüş olduğunu ve daha sonra östrojene yanıt olarak arttığını ve progesterona yanıt olarak ise düştüğünü bildirmiştir. Buna ek olarak; proliferatif evrede p53 ifadesinin arttığını ancak luteal evrenin sonlarına doğru bir düşüş olduğunu saptanmıştır. Bu sonuçlar Bcl – 2 ifadesinin ve hücre döngüsünün hormon bağımlı düzenlenmesini önermektedir. TNF- α ’nın apoptozisi uyarmasındaki rolü Tabibadzeh tarafından bulunmuştur. Araştırmacı, TNF reseptörünün ve Fas proteininin; tüm menstrual döngü süresince endometriyum epitelinde ifade edildiğini ve bazaliste en fazla olduğunu belirlemiştir. Endometriyum epitelinin; TNF- α ve Fas protein reseptörlerini ifade ederek apoptozisi düzenleyen ligandlara yanıt verebildiğini bildirmiştir.^{67,71} Menstruasyon; spiral arterlerin kasılması ve hormonların yoğunluğuna bağlı olarak endometriyumun fonksiyonel tabakasındaki nekroz olarak bilinmektedir. Elektron mikroskopik çalışmalar; salgılama evresinin sonuna doğru, insan endometriyumundaki epitel hücrelerinde apoptotik hücreleri ortaya koymuştur.^{67,72,73}

Bcl-2; proliferatif evre süresince insan endometriyal bez hücrelerinde ifade edilirken, salgılama evresinin sonuna doğru ifade edilmemektedir. Proliferatif evredeki Bcl-2 ifadesinin aksine Fas ve Fas L, tüm menstrual evre boyunca ifade edilmektedir. Çalışmalar; insan endometriyumundaki bez hücrelerinin apoptozisinin proliferasyon evresinde Bcl-2 tarafından engellendiğini ve salgılama evresinde ise Fas/Fas L sistemi tarafından uyarıldığını bildirmektedir.^{72,73}

2.7. OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDANLAR

2.7.1. Serbest Radikaller ve Etkileri

Serbest radikaller bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron içeren, kısa ömürlü, kararsız, düşük molekül ağırlığına sahip ve çok etkin moleküllerdir.⁷² Serbest radikal türevleri kararsızdır ve yüksek miktarda reaktiftirler. Nükleik asit, lipid, protein, karbohidrat ya da diğer moleküllerden elektron elde ederek kararlı hale gelirler; bu sırada da hücresel hasara ve daha sonra da hastalıklara neden olan zincirleme tepkime kaskadını başlatırlar.⁷³

Biyolojik sistemlerde serbest radikal tepkimeleri önemli bir yer tutar. Serbest radikaller; son yörüngelerinde bir yada daha fazla eşleşmemiş elektron taşıyan, kimyasal olarak çok aktif, zararlı moleküllerdir. Serbest radikaller; radikal olmayan bir atom ya da molekülden bir elektron çıkmasıyla veya radikal olmayan bir atom ya da moleküle bir elektron katkısıyla oluşurlar. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında da dış etkenlerin etkisiyle de oluşmaktadır. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok reaktif olan serbest radikaller, tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir ve yararlı biyomoleküllerin fonksiyonlarını yitirmesine neden olmaktadır.⁷⁴

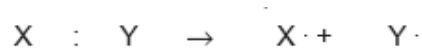
Serbest radikaller; reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNOS) olarak iki esas grupta incelenebilir.⁷³ Organik moleküllerdeki yapısal öneminin dışında, aerobik canlıların enerji

metabolizmasındaki rolü nedeniyle oksijen, hayati bir öneme sahiptir. Aerobik organizmalar solunumla aldıkları oksijenin % 90'dan fazlasını Mitokondrial Elektron Taşıma Zinciri (ETZ) de enerji üretimi için kullanırlar. Oksijenin % 1-3'ü tam olarak suya dönüşemez ve süperoksit radikali ile hidroksil radikali oluşturur. Oksijenli ortamda, çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenlerle oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen türleri (RNOS); hücrel protein, karbonhidrat, nükleotid ve lipidlerin kimyasal modifikasyonu ile doku hasarına neden olabilmekte ve kanser, ateroskleroz, artrit, yaşlanma, inflamasyon, iskemi-reperfüzyon hasarı ve birçok dejeneratif olayının patogenezinde rol oynayabilmektedir.⁷⁴

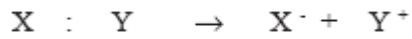
Tablo 1: Önemli bazı ROS ve RNOS molekülleri.⁷⁴

Önemli ROS ve RNOS ve Özellikleri		
O_2^-	Superoksit anyonu	Organizmada çeşitli kaynaklardan oluşur. Oluşum yerinden fazla uzağa difüzenmez ve ROS oluşur.
H_2O_2	Hidrojen Peroksit	Serbest radikal değildir. Fe, Cu gibi geçiş metalleri ile serbest radikal oluşturup, hücre membranını içe ve dışa geçebilir.
OH^*	Hidroksil radikali	Biyolojik moleküllere en kuvvetli atak yapan ve H_2O_2 varlığında, metal iyonu varlığında oluşan radikallerdir.
RO^* , R^* , $R-S^*$	Organik radikaller	Sırasıyla ROH, RH, RSH gibi yapıli moleküllerden köken alırlar
$RCOO^*$	Peroksil radikali	LOO^* olarak da gösterilen örneğin lipid yıkımında oluşan organik peroksil radikali
$HOCl$	Hipoklor asidi	Zararlı mikroorganizmaları yıkan, nötrofil oksidatif patlama reaksiyonunda üretilir. OCL halogenizasyon ve oksidasyon reaksiyonları için toksiktir.
$O_2 \uparrow \downarrow$	Singlet Oksijen	Yüksek oksijen basıncında UV ışını in vivo toksik etkisi yoktur.
NO	Nitrik Oksid	NO sentaz ile endojen iyonlarına bağlanır. O_2 ve diğer O_2 içeren radikallere farklı RNOS'lar üretir.
$ONOO^-$	Peroksinitrit	Serbest radikal olmayan RNOS, fakat güçlü okside ajan olarak, radikal olan NO_2 (nitrojendioksit) oluşturabilir.

Bir serbest radikal 3 yolla ortaya çıkabilir⁷⁵; Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün homolitik yıkımı sonucu oluşurlar Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır.



Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar.



Serbest radikaller, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en fazla elektron taşınımı ile oluşurlar.⁷⁶ Her ne kadar serbest radikal tepkimeleri, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır.⁷⁷ Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde. Bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol

açmaktadır.⁷⁸ DNA'nın hasarı nükleotit yapılı koenzimlerin yıkımı, tiyollere bağlı enzimlerin yapı ve işlevlerinin bozulması, hücre ortamının tiyol/disülfid oranının değişmesi, protein ve lipitlerle kovalent bağlar yapması, enzim aktivitelerinde ve lipit metabolizmasındaki değişiklikler, mukopolisakkaritlerin yıkımı, proteinlerin tahrip olması, lipit peroksidasyonu, membran yapısı ve işlevinin değişmesi, membran proteinlerinin destabilizasyon, taşıyıcı sistemlerin bozulması, steroid ve yaş pigmenti denilen bazı maddelerin birikimi, kollajen ve elastin gibi uzun ömürlü proteinlerdeki oksidoredüksiyon olaylarının bozularak kapillerlerde aterofibrotik değişikliklerin oluşmasıdır.⁷⁹ ROS; oosit olgunlaşması, fertilizasyon, embriyo gelişimi ve gebelik gibi çok sayıda fizyolojik süreci etkilemektedir. Oksidatif stresin döllenmedeki yaşa bağlı düşüşü düzenlediği düşünülmektedir. Oksidatif stres, gebelikte normal doğum ve erken doğum süreçlerinde rol oynamaktadır.⁷³ Radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek mutasyona neden olur ve hücre ölümüne yol açarlar. Bu zararlı etki kromozom değişikliklerine neden olur. Hidroksil radikali bazılarla kolayca tepkimeye girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçip hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre fonksiyonlarının bozulmasına hatta ölümüne yol açar; DNA daha kolay hasar görebilen bir moleküldür.⁸⁰

Reaktif oksijen türleri 100'den fazla hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Dişi üreme sisteminde fizyolojik ve patolojik rolleri vardır. Birçok hayvan ve insan çalışmasında; reaktif oksijen türlerinin ovaryumda, tuba uterinalarda, uterus ve embriyoda varlığı gösterilmiştir. Reaktif oksijen türleri; fizyolojik üreme işlevlerinin (oosit olgunlaşması ,ovaryan steroidogenezi, korpus luteal işlev ve luteolizis gibi) düzenlenmesine katılmaktadır.⁷³

Serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek için organizmada antioksidan savunma sistemleri ya da kısaca antioksidanlar olarak isimlendirilen çeşitli savunma düzenekleri gelişmiştir. Serbest radikallerin ve antioksidanların düzeyleri arasındaki hassas denge korunmadığında hücre hasarına kadar giden birçok patolojik değişiklik ortaya çıkmaktadır. ⁽⁸¹⁾ Normal koşullarda; antioksidanlar olarak bilinen tutulum molekülleri, reaktif oksijen türlerini H₂O'ya dönüştürerek reaktif oksijen birikimini engellemektedir. ⁷³ Tüm antioksidanlar etkilerini başlıca dört farklı şekilde gerçekleştirmektedir:

- 1) Toplayıcı etki
- 2) Bastırıcı etki
- 3) Zincir kırıcı etki
- 4) Onarıcı etki ⁸²

Antioksidanlar iki grupta incelenebilir;

Enzimatik Antioksidanlar:

Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (Cat), Selenyum bağımlı Glutasyon Peroksidaz (GPx) Glutasyon-S-Transferaz (GST), Glutasyon Redüktaz (GR)dir. ^{74,82}

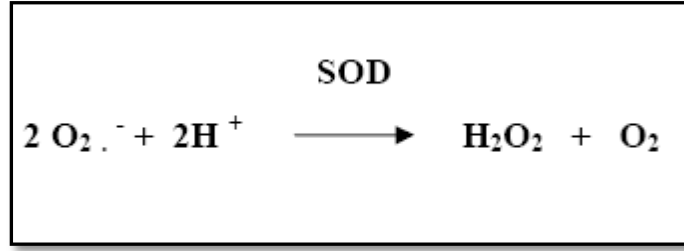
Enzimatik Olmayan Antioksidanlar:

C, E ve A Vitaminleri, Flavonoidler, Melatonin, Ürik Asit, Albümin, Haptoglobulin, Sistein, Seruloplazmin, Transferrin ve Laktoferrin, Ferritin, Selenyum, Oksipurinol, Ubikinon, Bilirubin, Glutasyon, Mannitol, Lipoik asit, Hemopeksindir. ^{74,82}

Genel olarak enzimatik antioksidanlar hücre içinde, enzimatik olmayan antioksidanlar ise hücre dışında daha fazla etkilidir. Ayrıcalı olarak; GSH hücre içi güçlü antioksidandır.⁷⁴ Enzimatik antioksidanlar doğal antioksidanlar olarak bilinmektedir; aşırı olan reaktif oksijenleri nötralize ederek hücresel yapının hasar görmesini engeller.⁷³ Enzimatik olmayan antioksidanlar sentetik antioksidanlar olarak bilinir. Taurin ve hipotaurin gibi sentetik antioksidanlar başlıca; tubal ve folliküler sıvıda bulunarak embriyoyu oksidatif stresten korurlar. Glutasyon; oositte ve tubal sıvıda yer alarak zigotun 2 hücreli evreden morula evresine kadar gelişiminin ilerlemesinde rol almaktadır.⁷³ Reaktif oksijen türlerinin kaynaklarından birkaçı endometriyumda da bulunmaktadır. Bunların arasında; normal metabolizma sonucu yan ürün olarak reaktif oksijen türlerinin oluşturulduğu stromal hücreler vardır. Reaktif oksijen türlerinin hücre içi kaynakları; elektron taşıma sistemi, endoplazmik retikulum, çekirdek zarı elektron taşınım sistemi ve plazma membranını içermektedir.⁸³

2.7.2. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz 1968 yılında oksijenli solunum yapan canlılarda belirlenmiştir. Bu enzim; süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Hidrojen peroksit daha sonra glutasyon peroksidaz ve katalaz enzimi aracılığı ile etkisiz hale getirilmektedir. Hücre bölünmelerindeki süperoksit düzeylerini denetlemede önemli bir rol oynar. İlk olarak 1968 yılında Mc Cord ve Fridovich tarafından tanımlanan süperoksid dismutaz (EC 1.15.1.1, EC-SOD) enzimi metalloenzim grubuna dahil bir enzimdir.^{82,84}



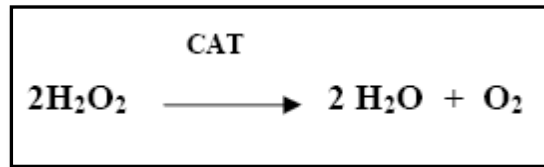
İnsanda SOD'nin iki tipi bulunmaktadır. Bunlardan biri sitozolde bulunan, dimerik, bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren izomer (Cu-Zn SOD), diğeri mitokondriyonda bulunan tetramerik mangan (Mn) içeren izomerdir (Mn-SOD). Prokaryotlarda bulunan ve demir (Fe) içeren bir izomeri daha vardır (Fe-SOD). Genel olarak hücrede bol bulunan izomer sitozolik Cu-Zn SOD'dir.^{82,85} Enzimin fizyolojik fonksiyonu; oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Böylece lipid peroksidasyonunu baskılar. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku pO₂ artışı ile artar. Normal metabolizma sırasında hücrelerce yüksek oranda süperoksit üretimi olmasına karşın bu enzim sayesinde hücre içi süperoksit düzeyi düşük tutulur. SOD'nin hücre dışı erki çok düşüktür.⁸²

Cu-Zn SOD ve Mn-SOD endometriyumda da yer almaktadır. Özellikle de endometriyumdaki bez epitel hücrelerinde ve stromal hücrelerde yüksek miktarlarda ifade edilirler. Bu da; endometriyal işlevin düzenlenmesinde reaktif oksijen türlerinin ve SOD'un önemli rol oynadığını göstermektedir.⁸³ Endometriyal stromal hücrelerdeki SOD ifadesi ; östrojen ve progesteron ile uyarılmaktadır.⁸⁶ Menstruasyona; PGF2 α 'nın, proteinazların, sitokinler gibi birçok biyoaktif maddenin katıldığı gösterilmiştir. PGF2 α ; damar daraltıcı etkisi nedeniyle vazoaaktif bir madde olarak bilinmektedir. Endometriyumdaki PGF2 α yoğunlukları; salgılama evresinin sonuna doğru artarken menstruasyonda en yüksek düzeye ulaşmaktadır.

Yakın zamanda, PGF2 α üretiminin reaktif oksijen türleri tarafından düzenlendiği belirtilmiştir.⁸³ İmplantasyon başarılı olduğunda ve normal progesteron düzeyleri sağlandığında endometriyumdaki Cu-Zn SOD ve Mn-SOD aktiviteleri yüksektir; bu nedenle reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve sonraki PGF2 α üretimi baskılanmıştır. Uterus kasılmaları ve uterin kanamaların eşlik ettiği başarısız gebeliklerde reaktif oksijen türlerinin ve PGF2 α 'nın yoğunlukları yüksekken Cu-Zn SOD ve Mn-SOD yoğunlukları daha düşüktür. Cu-Zn SOD; PGF2 α sentezine ve uterin kasılmalara yol açan reaktif oksijen türlerinin birikimini engelliyor olabilir.⁸³

2.7.3. Katalaz

Katalaz 4 tane hem grubu bulunduran hemoproteindir. Her alt birim ayrıca bir molekül NADPH içerir. Bu molekül enzimin kararlılığında rol oynamaktadır. Enzim sitokrom sistemi içeren tüm oksijenli solunum yapan hücrelerde bulunur. İşlevi; hidrojen peroksiti oksijen ve suya parçalamaktır. Peroksidaz erkine sahip oluşuna ek olarak; bu enzim bir molekül hidrojen peroksiti elektron verici bir substrat olarak, diğerini de oksidan ya da elektron alıcısı olarak kullanabilir.^{76,82}



Katalaz esas olarak peroksizomlarda olmak üzere endoplazmik retikulum ve sitozolde yoğundur. Aktivitesi; karaciğer, böbrek, miyokard, çizgili kaslar ve eritrositlerde yüksektir.^{76,82}

2.8. ISI ŞOKU PROTEİNLERİ

Bir hücre çevresel bir strese etkin kaldığında durur ya da en azından taşınma süreci, DNA – RNA ve protein sentezi gibi işlevlerini yavaşlatır; ancak stres proteinleri ya da ısı şoku proteinleri adı verilen (Hsp) özgün bir protein grubu bu kısıtlayıcı koşullarda ifade edilirler.⁸⁷ Stres proteinleri olarak da isimlendirilen ısı şok proteinler, bütün canlılarda ve hücrelerde bulunan bir grup proteindir. Yüksek sıcaklık, soğuk ve oksijen yetersizliği, radyasyon, kemoterapötik ilaçlar gibi çeşitli çevresel stres faktörleri altında, hücrede bu proteinlerin sentezi artar.^{88,89} Stres yanıtının ilk örneği dış ortam sıcaklığındaki ani artış yani ısı şokudur. Isı şoku yanıtı ilk olarak Feruccio Ritossa tarafından 1962’de bulunmuştur.^{87,90} Isı uygulamasını izleyerek *Drosophila melanogaster*’in kromozomlarında belirli bölgelerdeki genişlemeyi (ısı şoku kabarcıkları) gözlemlenmiştir. Daha sonra bu kromozom segmentlerinin ısı şoku proteinleri adı verilen özel bir protein sınıfını kodladığı bulunmuştur. Isı şoku proteinleri; ısı şokunun da içinde bulunduğu çok sayıda uyararla uyarılabilmektedir.^{87,90}

Bunlar;

- Isı şoku
- Soğuk şoku
- UV radyasyon
- Alkol
- Ağır metal iyonları
- Oksidasyon – redüksiyon
- Viral enfeksiyon
- Hormonal etkilerdir.

Bu protein ailesi genel olarak stres proteinleri olarak adlandırılmaktadır. Molekül ağırlıkları 15 kDa ile 110kDa arasında değişen bu proteinler normal koşullar altında hücrelerde bulunurlar. Ani ısı değişiklikleri ya da diğer stres faktörleri ile karşılaştıklarında hücrede düzeyleri artar. Isı şok proteinleri hücrenin strese karşı direncini güçlendirir. İnsanlar, bitkiler ve bakteriler benzer ısı şok protein yapısına sahiptirler.^{88,90} Yüksek sıcaklık, pH değişiklikleri, oksijen eksikliği gibi stres faktörleri altında proteinlerin fonksiyonel yapılarının korunması oldukça güçtür. Protein katlanmalarında açılmalar oluşur. Bu proteinler hücrede karşılaştığı diğer proteinlerle yapışabilir ve kümeler yaparlar. Konformasyon bozukluğu nedeniyle proteinler fonksiyonlarını kaybederler. Isı şok proteinleri bu denatüre proteinleri tutarak toplanmalarını engeller.⁸⁸ Isı şok proteinleri; kuvvetli hidrojen bağları, güçlü hidrofobik etkileşimleri ve çift kutuplu heliks stabilitesi nedeniyle denatüre olmazlar. Proteinlerin stabilitesinde ve denatüre olmuş proteinlerin katlanmalarında gereklidir.⁸⁸ Moleküler ağırlıklarına ve aminoasit sıralamalarına göre 5 esas gruba ayrılmışlardır. Bunlar; molekül ağırlıklarına göre 100-110 kDa, 83-90 kDa, 66-78 kDa, 60-65kDa, 15-30 kDa 'dur ve HSP 100, HSP 90, HSP 70, HSP 60 ve HSP 20 olarak adlandırılırlar.⁹¹

2.8.1. Isı Şoku Proteinleri

2.8.1.1. HSP 100

Fizyolojik koşullar altında bu protein moleküler şaperonlar gibi işlev göstererek, proteinlerin yeniden düzenlenmesinde görev alır. Hsp 100 protein kümelerini ayırmak için onları eritir. Özellikle Hsp 100 ailesi içerisinde yer alan Hsp 104 yeni toplanan proteinleri kurtarma yeteneğine

sahiptir. Ayrıca Hsp 100 mayalarda sıcaklık toleransının kazanılmasında da görev alır. Bitkilerde Hsp 100 belli bir ısı toleransından sonra erkini yitirir.^{88,90}

2.8.1.2. HSP 90

Hsp 90 proteinlere bağlanarak onların aktivasyonunu ve katlamasını düzenler. Geri katlanan peptidlerin kümeleşmesini önler. Sitoplazma ve endoplazmik retikulumda bulunur. Hsp 90, HSF 1 (Isı şok faktörü- 1)'in fizyolojik koşullarda durumunun dengelenmesinde görev alır.

2.8.1.3. HSP 70

Hsp70 sitoplazma, çekirdek, endoplazmik retikulum ve mitokondriyonda protein taşınmasına katılır. Stres altında proteinleri korur. Katlanmamış proteinlerin kümeleşmesini önler. Katlanmamış ve yanlış katlanmış proteinler arasındaki dengeyi sağlar. Polipeptidleri birbirine bağlar. Hsp70 HSF' nin aktivitelerini düzenler ve ısı şok proteinlerin transkripsiyonunun denetimini sağlar. ATP'ye bağlanır ve ATPaz erki gösterir. *E.coli* ve insan Hsp70 aminoasit zinciri %50 özdeşdir ve yüksek ısıda yaşayamaz.

2.8.1.4. HSP 60

Hsp 60 14 alt birimden oluşur. Mitokondriyon ve sitoplazmada bulunur. Hsp70 ile birlikte proteinin doğal katlanmasına aracılık yapar. Stresten korunma ve protein katlanması için gereklidir. Hatalı katlanan polipeptidlere bağlanarak doğru katlanmalarına yardım eder.

2.8.1.5. Küçük ısı şok proteinler (sHSP)

Futbol topu görünümündedirler. sHSP monomer molekülü 15-40 kDa' luk kütleler halinde bulunur. Sitoplazma ve çekirdekte bulunur. Isı stresi görülen hücrelerde belirgin artış gösterir. Ayrıca antioksidan özelliği vardır. Memeli hücrelerinde, sHSP'ler sadece strese karşı korumada değil, aynı zamanda diğer hücresel fonksiyonların (apoptozis ve farklılaşma gibi) modülasyonunda görev aldığı bilinmektedir.^{88,90} Hücre farklılaşması gibi birçok çevresel stres; ısı şoku proteinlerinin ifade edilmelerine neden olmaktadır. Canlı hücrelerin homeotasisi için ve özellikle de hücrelerin stresli çevreyle başa çıkmaları gereken hastalıklarda Hsp'nin işlevi gerekmektedir.⁸⁷ Hsp'ler eski ve ilkel bir hücre içi savunma sistemini oluşturmaktadır. Çoğu HSP moleküler şaperondur. Şaperonların çoğu protein katlanmalarındaki kümelenmeyi engellemektedir. Şaperonlar hedeflerine bağlanarak, hasarlı proteinleri düzeltirler. Şaperonların iki sınıfı bu işlevde oldukça etkilidir. Bunlar; küçük ısı şoku proteinleri ve Hsp 90'dır. Hedef proteinlere bağlanarak tüm hücre düzelene değin ve proteinlerin yeniden katlanması için gereken enerjiyi sağlayana kadar proteinlere bağlı olarak kalır.⁸⁷

Diğer bir şaperon sınıfı ise (çoğunlukla Hsp 60 ve Hsp 70) yanlış katlanmış olan proteinlerin kurtarılmasında ve yeniden katlanmasında görev almaktadır. Bu şaperonlar proteinlerin kuaterner yapılarını belirlemezler ancak kendi yapılarını bulmalarında yardımcı olurlar. Hsp 70, yardımcı şaperon olan Hsp 40 yardımıyla hedef proteinlere bağlanır. Hsp 70, ATP hidrolizi sırasında bazı proteinler doğal konformasyonlarını kazanırlar; diğerleri ise ardı ardına olaylanan Hsp 60 erkine gereksinim duyarlar.⁸⁷ Hsp 70'in ve Hsp 40'ın çok sayıda izoformu bulunmaktadır; bu da bu aile üyelerinin oldukça özelleşmiş işlevleri yerine getirmesine olanak sağlamaktadır.⁸⁷

Hedefini çevreleyen Hsp 60'ın aksine, Hsp 70; hedef proteinin küçük bir peptid segmentine bağlanmaktadır. Hsp 70 ' in bağlandığı 7 aminoasidin 3-4 tanesi genellikle hidrofobiktir.⁸⁷ Şaperonlar her yerde bulunur ve evrimsel süreçte oldukça fazla korunmuşlardır. Şaperonlar hücrelerimizin tüm yaşamı boyunca hayati önem taşımaktadır; ancak onlara, protein hasarlarına neden olan çevresel stresin ardından daha da fazla gereksinim duyulmaktadır. Ökaryotik organizmalarda Hsp mRNA'larının ifadesi bir transkripsiyon faktörü ailesi olan ısı şoku faktörlerince yönlendirilmektedir. Isı şoku faktörü 1 (HSF-1) ısı şoku yanıtında esas rolü üstlenmektedir; ailenin diğer üyeleri ise uzun süren streslerin ardından aktive olmaktadır, embriyonik gelişim sürecine ya da hücre farklılaşmasına katılmaktadır. Dinlenme halindeki hücrelerde HSF-1 çeşitli ısı şoku proteinleri ile (Hsp 70 ve 90 gibi) kompleks oluşturmaktadır. Stresin ardından hasarlı proteinler çoğalır ve HSF 'lerin, Hsp 70 ve Hsp 90 kompleksinden ayrılmasını sağlar.⁸⁷ 70 kD Hsp ailesi; doğal katlanma durumunda olmayan polipeptidlerde ilişki kurma yeteneği ile stres altında olan ve olmayan hücrelerdeki protein katlanmasında önemli rol oynamaktadır.⁹²

Bu ailenin üyeleri: Protein sentezinde ve translokasyonda, Protein – protein ilişkilerinde, Protein degradasyonunda ve termotoleransta önemlidir ve Hsp 70 ailesinin üyeleri farklı hücresel bölge ile ilişkilidir. Hsp70'i sadece stres durumunda ifade eden kemirgen hücre kültüründen farklı olarak, memeli hücre kültüründe Hsp 70 sürekli olarak ifade edilmektedir.⁹² İki farklı ancak homolog 70 kD Hsp'lerden, Hsp70 ve Hsc70; memeli hücrelerinde çekirdekte ve sitoplazmada yer almaktadır. Çoğu memeli hücre kültüründe, Hsc 70 geni sürekli olarak ifade edilmekte ve ısı şoku ile uyarılmaktadır. Diğer yandan Hsp 70 geni ise normal koşullardaki büyümede çok az hatta neredeyse hiç ifade edilmez. Isı şoku gibi hücresel proteinlerin katlanmış durumlarını etkileyecek koşullarda Hsp 70 ifadesi yüksek düzeylere ulaşır. Bu duruma uymayan tek hücre primat hücreleridir; çoğu primat hücre kültürleri normal fizyolojik koşullarda belirgin Hsp 70 ifadesi göstermektedir; stresle birlikte ifade düzeyi de artmaktadır. Endometriyumdaki bez epitelinde Hsc 70 ve Hsp 70'in ifadeleri menstrual döngü süresince döngüsel olarak modüle edilmekte ve epitel hücre farklılaşması sırasında belirgin şekilde artmaktadır. Kashiyoma yaptığı çalışmada Hsp 70'in tüm menstrual döngü süresince zayıf stromal boyanma gösterdiği ancak salgılama evresinde bez epitelinde ifadesinin belirgin şekilde arttığını bildirmiştir. Daha önceden Hsp 70'i büyümeyi düzenleyen gen olarak önerildiği çalışmaların ışığında; Hsp 70'in ifadesinin çoğalmayan hücrelerde çoğalanlardan daha yüksek olması beklenmedik bir olay olarak kabul edilmektedir. Serviks ve endometriyum hormonlara yanıt veren dokulardır. Ancak Hsp 70 ve Hsc 70'in hormonal olarak düzenlendiği yönünde bir kanıt bulunmamaktadır.^{90,92} Ateş ve aspirin gibi bazı yaygın kullanılan ilaçlar Hsp'lerin uyarılmasında etkilidirler. Sauna ya da hipertermi de Hsp'lerin uyarılmasında etkili olmaktadır.⁸⁷

2.8.2. Isı Şoku Proteinlerinin Görevleri

Isı şok proteinleri hem hücre içerisinde ve hücre dışında işlevseldirler. Hsp'ler; normalde hücre içerisinde yer alırlar. Hücre dışında ise hücreler öldüğü ve içeriği dışarı atıldığında bulunurlar. Hücre dışındaki Hsp'lerin hastalık ya da enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemini uyarmada çok güçlü uyarıcı etkileri vardır. Hsp'lerin normal görevleri; hücre içerisinde proteinlerin katlanmaına yardım ederek hazırlanmalarını düzenlemek ve her proteininin bağlayıcı olmasını sağlamaktır. Hsp'ler hücre içerisindeki peptidleri kuşatarak sınırlandırılmalarına neden olurlar. Peptidler hücre içine Hsp'ler ile alınır. Bu proteinler hücreşel şaperonlar gibi işlev görürler, protein sentezinde ve taşınmasında rol oynarlar. Isı şok proteininin gen transkripsiyonu, ısı şok faktör transkripsiyon faktörleri ile ısı şok protein gen promotor bölgelerindeki ısı şok elementlerinin etkileşimi aracılığı ile sağlanır. Normal koşullarda ısı şok faktör 1 (HSF1) sitoplazma içinde DNA'ya bağlı olmayan bir monomer molekül gibi bulunur. Stres koşulları altında HSF1, DNA'ya bağlanma yetisine sahip olmak için üç fosfatlı şekle dönüştürölür ve sitoplazmadan çekirdeğe geçer. Çeki rdekte HSF, DNA'nın promotor bölgelerine bağlanır. Böylece HSP geninin transkripsiyonunu sağlayarak, HSP sentezini arttırır.

Hücre dışında ki HSP'ler hastalık ya da enfeksiyona karşı bağışıklık sistemini uyarmak için çok güçlü tehlike sinyali gönderirler. Pek çok patolojik ajanın konakta immün yanıt oluşturmada rol oynayan antijenlerdir. Stres proteinlerine karşı gelişen immün yanıtlar çapraz tepkimelerle hücrenin kendisine karşı da reaksiyon gelişimine neden olabilmektedir. Sağlıklı bireylerin, enfeksiyon ya da herhangi bir şekilde strese ekin kalmış kendi hücrelerinden arınmak için, kendi stres proteinler

ine karşı immün yanıt verebilme yeteneklerinden yararlanabildikleri ileri sürülmektedir. Bunların düzenlenmesindeki bozukluklar bazı otoimmün hastalıklara yol açabilir. Stres proteinleri, immün yanıtta hedef olmanın yanı sıra, antijen sunulmasında da önemli rol oynarlar.⁸⁸

2.8.3. Isı  oku Proteinleri ve Oksidatif Stres

Stres fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler kanıtları içeren çoklu yanıtlara neden olmaktadır. Oksidatif stres Hsp ifadesine sebep olur. Sıçanlarda stres altında damar endotel hücrelerinde Hsp düzeylerinin arttığı görülmüştür. Kan basıncındaki ani artış bu yanıtlara ba lanmı tır. Isı  ok proteinlerin hücre döngüsü ve hücre ölüm düzenleyicileri gibi çok sayıda sinyal molekülleri ile ilişkili olarak, hücresel sinyal a ında anahtar rol oynadığı belirlenmiştir. Bu konuda yapılan çok sayıda çalışma, bitkiler ve diğer canlılarda etkileşim mekanizmalarının e de  olduğunu ortaya koymuştur. Memeli hücrelerinde, sHsp'lerin antioksidan özellikleri ile sadece oksidatif strese karşı korunmada değil, aynı zamanda diğer hücresel fonksiyonların (apoptozis ve farklılaşma gibi) modülasyonunda görev aldığı bilinmektedir.^{86,90}

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Deney Hayvanları ve Gruplandırma

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi'nden (GÜDAM) sağlanan dişi Wistar albino cinsi sıçanlar kullanıldı. Denekler; katalaz uygulanan kontrol ve SOD verilen gruplarda altışar sıçan olarak 9 gruba ayrıldılar. Hiperterminin oluşturulması ereğiyle dişi sıçanlar 42°C sıcak su banyosunda 20 dakika süreyle bekletildiler.

SOD'un antioksidan etkisinin incelenebilmesi için 1ml % 0.9'luk NaCl içerisinde 50.000 U/kg SOD ve 90 U/kg katalaz çözülerek hazırlanan sıvı, ısı stresi oluşumundan bir saat önce deneklere derialtı uygulandı.

1. 1.Grup: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı grup (dişi) (n=6)
2. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz verilen ve hipertermi sonrası 30. dakikada dokuların alındığı grup (dişi) (n=6)
3. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz verilen ve hipertermi sonrası 6. saatte dokuların alındığı grup (dişi) (n=6)

4. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz verilen ve hipertermi sonrası 24. saatte dokuların alındığı grup (dişi) (n=6)

5. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz verilen ve hipertermi sonrası 72. saatte dokuların alındığı grup (dişi) (n=6)

6. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+ SOD verilen ve hipertermi sonrası 30. dakikada dokuların alındığı grup (dişi) (n=6)

7. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+ SOD verilen ve hipertermi sonrası 6. saatte dokuların alındığı grup (dişi) (n=6)

8. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+ SOD verilen ve hipertermi sonrası 24. saatte dokuların alındığı grup (dişi) (n=6)

9. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+ SOD verilen ve hipertermi sonrası 72. saatte dokuların alındığı grup (dişi) (n=6)

3.2.İmmünohistokimyasal Yöntem

Kontrol ve deney gruplarına ait uterus dokuları 72 saat süreyle %10'luk formalinde tespit edildiler. Daha sonra alışlagelmiş ışık mikroskop izleme yönteminden geçirilerek parafin bloklar elde edildi. Polilizinli camlara 4 µm kalınlığında kesitler alınarak immünohistokimyasal boyamaları yapıldı. Çalışmada apoptozisin izlenmesi ereğiyle kaspaz-3 (Ab-4, Lot:1197P708A Neomarkers) tavşan poliklonal primer antikor,

kaspaz- 9 (Rabbit PAb-4) tavşan poliklonal antikoru (Cat: RB-1205-P, Lot: 1205P606F Neomarkers), kaspaz- 8 tavşan poliklonal antikoru (Cat: RB-1200-P, Lot:1200P304AC Neomarkers) kullanıldı. Sekonder kit olarak Ultravision Detection System Anti-tavşan HRP (RTU) (Cat: TP-060-HL, Lot: RHL100224, Lab Vision,Fremont, USA) kullanıldı. Uterustaki stresi belirleyebilmek için Hsp-70 primer antikoru (Cat: 85-9043, Lot: 1396691,Santa Cruz) kullanıldı. Bu antikor için sekonder kit olarak HRP Universal kit (Cat: 85-9043, Lot: 1396691,Zymed) kullanılarak indirekt immünohistokimyasal yöntem ile boyama yapıldı.

Kesitler 37°C'deki etüvde bir gece bekletildikten sonra deparafinizasyonu kolaylaştırmak ereğiyle etüv ısısı 56°C'ye çıkarılarak 1 saat daha tutuldular. Camlar deparafinizasyonu tamamlamak için 2 kez 15'er dakika ksilolde bırakıldıktan sonra sırasıyla %100'lük, %96'lık ve %80'lik alkol serilerinden 10'ar dakika süreyle geçirilerek sudan, 2 kez 5'er dakika distile sudan geçirilerek alkolden kurtarıldı.

Kesitler doku içerisinde formaldehitin kapattığı reseptör bölgelerinin açığa çıkarılmasını sağlamak ereğiyle mikrodalga fırında 1 M sitrat tamponuna (pH: 6. 0) (Cat: AP- 9003- 500, Lot: 9003LT13610, Lab Vision, Fremont, USA) etkin bırakıldı.

Oda ısısında 20 dakika soğutulduktan sonra 15 dakika süreyle hidrojen peroksit (Cat: TA-125-HP, Lot: 125HP18180, Lab Vision, Fremont, USA) uygulandı ve endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. HSP-70 primer antikoru uygulanacak kesitlere %3'lük hidrojen peroksit metanol ile hazırlandı. Daha sonra, camlar 3 kez 3'er dakika PBS

(Phosphate Buffer Saline) (pH: 7.4) ile yıkandıktan sonra özgün olmayan bağlanmaların engellenmesi amacıyla 5 dakika Ultra V Block (Cat: TA-060-UB, Lot: AUB90930, Lab Vision, Fremont,USA) uygulandı. Bu aşamanın ardından kesitler yıkanmadan kaspaz-3, kaspaz-8, kaspaz-9 primer antikörlerine etkin bırakılarak 60 dakika bekletildi. Hsp-70 primer antikoru için ise kesitler 10 dakika Ultra V bloğa (Cat: 85-9043, Zymed) etkin bırakıldı. Bu sürenin sonunda tüm camlar 3 kez 3'er dakika PBS ile yıkandı. Daha sonra kaspaz3, 8 ve 9 primer antikörleri için 10 dakika biyotinli sekonder antikör (Cat: TP-060-HL, Lot: RHL100224, Lab Vision,Fremont, USA) uygulanarak primer antikörlere bağlanması sağlandı. Hsp-70 primer antikoru için aynı işlem HRP kit kullanılarak yapıldı. Yeniden PBS ile yıkandıktan sonra dokular enzimin biyotine bağlanması ereğiyle kaspaz 3, 8 ve 9 primer antikörleri için 10 dakika streptavidin peroksidaz enzim kompleksine (Cat: TS-060- HR, Lot: SHR90318, Lab Vision, Fremont, USA), Hsp için ise HRP kit'e etkin bırakıldı.

Camlar tekrar PBS ile yıkandıktan sonra kromojen olarak kaspaz-3, kaspaz-8, kaspaz-9 antikörleri için AEC (3-amino-9-ethylcarbazole) uygulanarak gözle görülebilen immün tepkimenin açığa çıkması sağlandı. Hsp-70 primer antikoru için kromojen olarak DAB (3,3'diaminobenzidine, Tatrahydrochloride-Plus kit) (Cat No:85-9043) kullanıldı.

Zemin boyaması kaspaz 3, 8 ve 9 için Mayer'in Hematoksileni (Cat:TA-125-MH, Lot:AMH70809, Lab Vision, Fremont, USA) , Hsp-70 için ise Harris'in Hematoksileni ile yapıldı. AEC ile boyanan camlar Ultramount (Cat: TA-125-UG, Lot: AUG1017, Lab Vision, Fremont,

USA) ile; DAB ile boyanan camlar alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek entallan ile kapatıldı. Kesitler Leica DM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, Leica Q Vin 3 programında fotoğrafları çekilerek değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1.Kaspaz 8 Bulguları

Uterus dokusunda yapılan değerlendirmelerde, Kaspaz 8 tutulumunun kontrol ve tüm deney gruplarda minimal düzeyde olduğu görüldü. 22° C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı kontrol grubunda, yüzey ve bez epitelinde membranöz düzeyde orta, sitoplazmik düzeyde zayıf, çoğunlukla negatif tutulum ilgiyi çekiyordu.

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz verilen ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı grup ve aynı grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde, Kaspaz 8 tutulumunun kontrollere eşdeş görünüm sergilediği belirlendi.

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı grupta; yüzey epitelinde yer yer apoptotik cisimler ilgiyi çekiyordu. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+SOD uygulaması yapılan ve hipertermi sonrası 6. saatte dokuların alındığı gruba ait uterus dokusunda ise bu bulgu gözlenmedi. İmmünreaktivite ise kontrole eşdeşti.

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı grupta, yüzey epiteli ve bez epitelinde gözlemlenen apoptotik cisimciklerin arttığı dikkati çekiyordu. Kaspaz 8 tutulumunda ise belirgin bir farklılık yoktu. Hipertermi

uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulaması yapılan ve hipertermi sonrası 24. saatte dokuların alındığı gruba ait uterus dokusunda ise apoptotik cisimciklerin hiç olmadığı ilgiyi çekiyordu. Kaspaz 8 tutulumu kontrole eşdeşti.

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı grupta ve aynı grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde tüm yapıların ve boyanmanın kontrole eşdeş olduğu görüldü.

4.2. Kaspaz 9 Bulguları

22° C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı kontrol grubunda Kaspaz 9 tutulumunun, yüzey epiteli ve bez epitelinde negatiften zayıfa değiştiği ve membranöz düzeyde olduğu belirlendi. Yüzey epitelindeki tutulum bez epiteline göre daha belirgindi. Stromada immünreaktivite saptanmadı.

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait incelemelerde tutulumun, bez epitelinde daha belirgin olmak üzere tüm dokuda arttığı ilgiyi çekti. Yüzey epiteli ve stromal hücrelerde, yer yer zayıf yer yer orta dereceli immünreaktivite saptanırken, bez epitelinde ortadan kuvvetliye değişen sitoplazmik tutulum ayırt edildi. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulaması yapılan ve hipertermi sonrası 30. dakikada dokuların alındığı grupta ise, tutulumun zayıfladığı özellikle bez epitelinde ifadenmenin zayıftan ortaya değiştiği ilgiyi çekti. Yüzey

epitelindeki immünreaktivite bir önceki gruba eşdeşti. Stromal hücrelerde ise hiç tutulum gözlenmedi.

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz 9 boyamasında; yüzey epitelinde membranöz ve apikal sitoplazmik düzeyde, bez epitelinde ise daha kuvvetli sitoplazmik Kaspaz 9 tutulumu dikkati çekiyordu. Yine bazı stromal hücrelerde de orta dereceli ifadelenme yaygındı. Bu grupta yüzey ve bez epitelinde apoptotik cisimciklerin varlığı izleniyordu. Bu grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde ise immünreaktivitenin, birçok alanda hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulaması yapılan ve hipertermi sonrası 30. dakikada dokuların alındığı grup ile eşdeş olduğu ayırt edildi. İfadelenme yine yüzey ve bez epitelinde sitoplazmik düzeydeydi.

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusundaki Kaspaz-9 tutulumunun; yüzey ve bez epitelinde diğer gruplara karşın arttığı dikkati çekiyordu. Yine yüzey ve bez epitelindeki apoptotik cisimcikler de pozitif boyanmıştı. Stromada damar duvarlarında ve stromal hücrelerde yaygın tutulum izleniyordu. Bu grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde yapılan incelemelerde, stromal hücrelerde immünreaktivitenin son derece azaldığı, bez ve epitel hücrelerinde ise yaygın şekilde zayıftan ortaya değiştiği gözlemlendi.

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı grupta, yüzey epitelinde ortadan zayıfa değişen apikal sitoplazmik ve membranöz tutulum izlenirken, bez epiteli ve stromadaki tutulumun kontrole eşdeğer olduğu görüldü. Aynı grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde de yüzey ve bez epitelindeki Kaspaz 9 ifadelenmesi kontrole eşdeşti.

4.3. Kaspaz 3 Bulguları

22° C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait uterus dokusunda yapılan değerlendirmelerde, yüzey epitelinde membranöz ve sitoplazmik; bezlerde ise sitoplazmik düzeyde Kaspaz 3 tutulumu dikkati çekiyordu. Stromada belirgin bir tutulum ayırt edilmedi.

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda; belirgin bir yüzey ve bez epitel tutulumu gözlemlenmezken bazı damarlarda ve stromal hücrelerde orta dereceli tutulum belirgindi. Bu grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde ise Kaspaz 3 immünreaktivitesinin negatif olduğu saptandı.

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Kaspaz 3 tutulumunun hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusuna karşın, biraz daha arttığı belirlendi. Yüzey ve bez

epitelindeki hücrelerde tutulum membranöz ve sitoplazmik düzeydeydi. Stromada belirgin bir tutulum ayırt edilmemekle birlikte bazı damar duvarlarında zayıf immünreaktivite saptandı. Aynı grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde, Kaspaz-3 immünreaktivitesinin hipertermi uygulanan gruba karşı biraz daha zayıfladığı izlendi. Stromada ise yer yer damar duvarlarında ve bazı stromal hücrelerde Kaspaz 3 tutulumu ayırt edildi.

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda yapılan Kaspaz-3 boyamasında, tutulumun diğer grup ve kontrole karşı daha da yaygınlaştığı belirlendi. Yüzey ve bez epitelinde apoptotik cisimlerin arttığı dikkati çekti. Stromada da bazı damarlarda belirgin Kaspaz 3 ifadesi saptandı. Aynı grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde ise tutulumun tüm yapılarda daha zayıf olduğu görülmekle birlikte tepkimenin bezlerde biraz daha belirgin olduğu görüldü.

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı grupta ve aynı grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde ise tüm yapılarda, Kaspaz 3 tutulumunun az ve belirsizliği ilgiyi çekiyordu.

4.4. Hsp 70 Bulguları

22° C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait uterus dokusundaki Hsp70

tutulumunun yüzey epitelinde olmadığı, buna karşın bez epitelinde zayıf olduğu dikkati çekiyordu. Stromal hücrelerde de zayıf tutulum belirgindi.

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda, kontrol grubuna karşın Hsp70 ifadesinin belirgin olarak arttığı gözlemlendi. Tutulum yüzey ve bez epitel hücrelerinde orta dereceli, stromal hücrelerde ise yer yer ortadan kuvvetliye değişen düzeydeydi. Bu grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde; hipertermi uygulamasına karşın tutulumun daha yaygınlaştığı ve ortadan kuvvetliye değiştiği ilgiyi çekti.

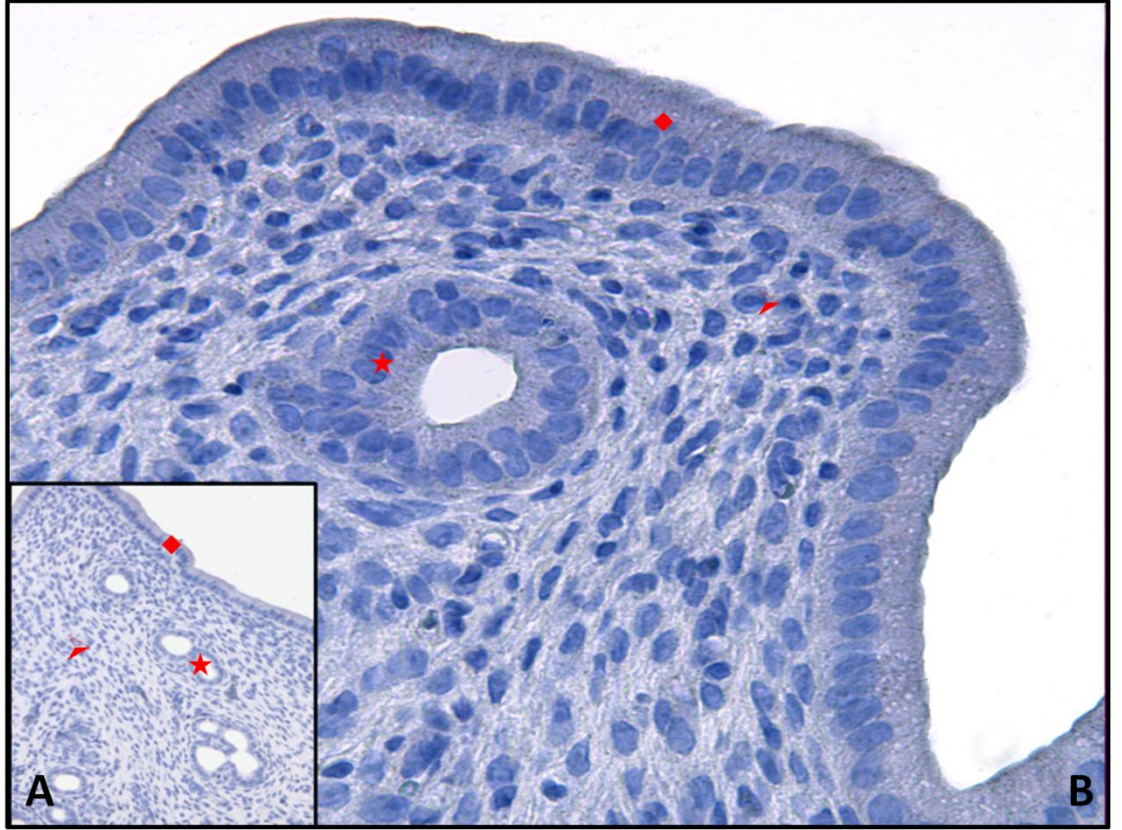
Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusundaki Hsp70 tutulumu; 30 dakikada örneklerin alındığı gruba benzer olarak bezlerde daha belirgindi. Bu gruba karşın tutulumun arttığı ve yaygınlaştığı ilgiyi çekti. Stromal hücrelerde ise yer yer immünreaktivitenin varlığı saptandı. Aynı grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde tutulumun hipertermi grubuna benzer olduğu ayırt edildi.

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Hsp70 ifadelenmesinin yüzey ve bez epiteli ile stromal hücre düzeyinde arttığı izlenirken, bu grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde tutulumun kontrole eşdeğer olduğu belirlendi.

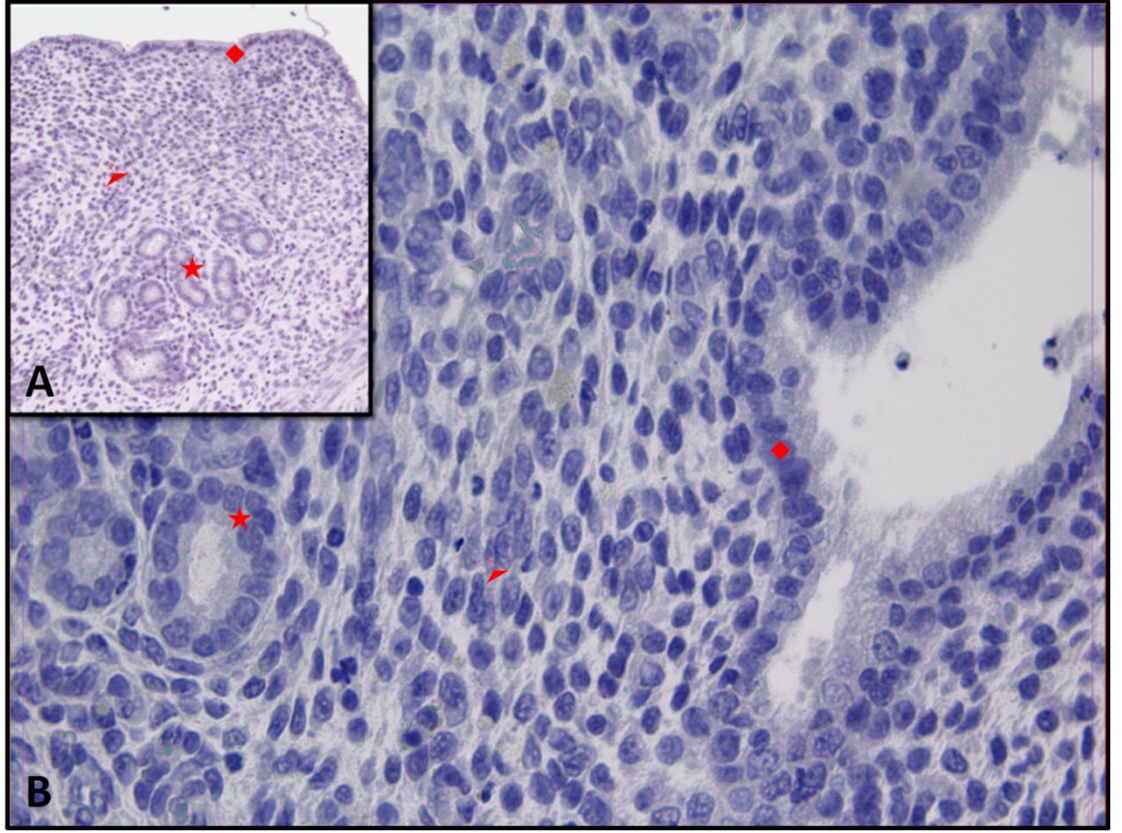
Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı grup ile aynı grubun SOD

uygulamasý yapılan örneklerdeki Hsp70 tutulumunun son derece az olduđu belirlendi.

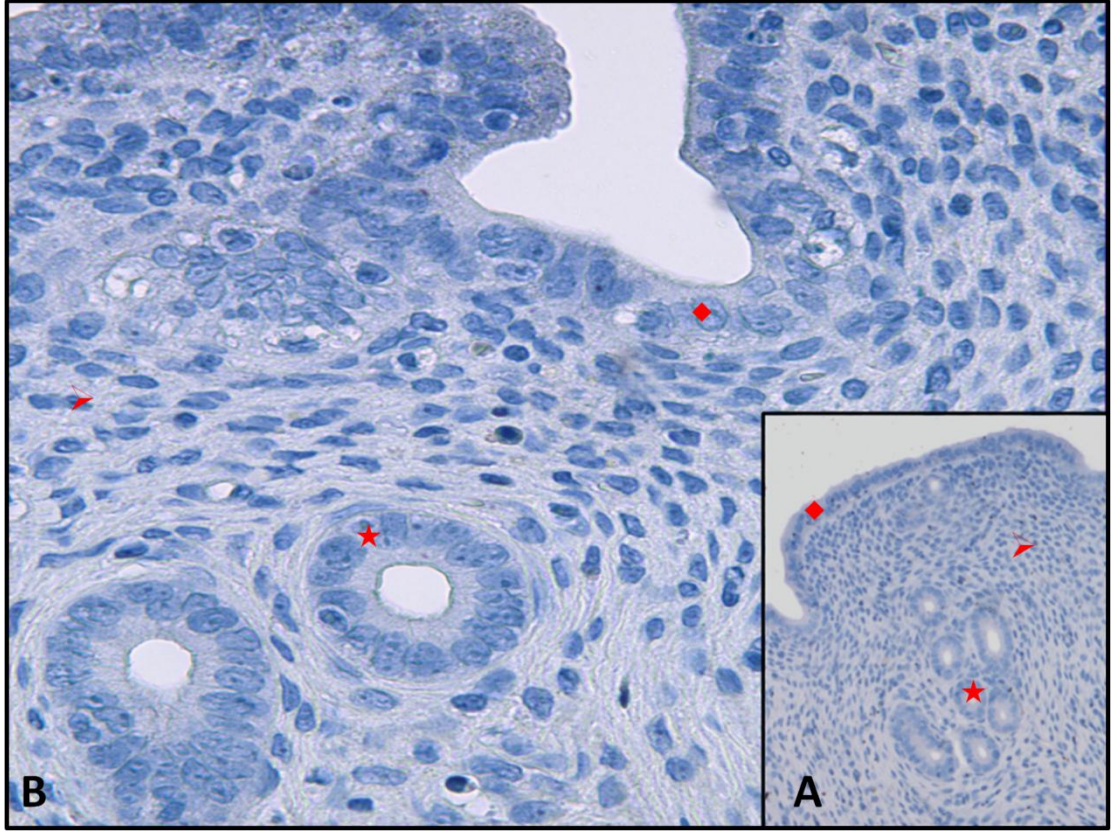
FOTOĞRAFLAR:



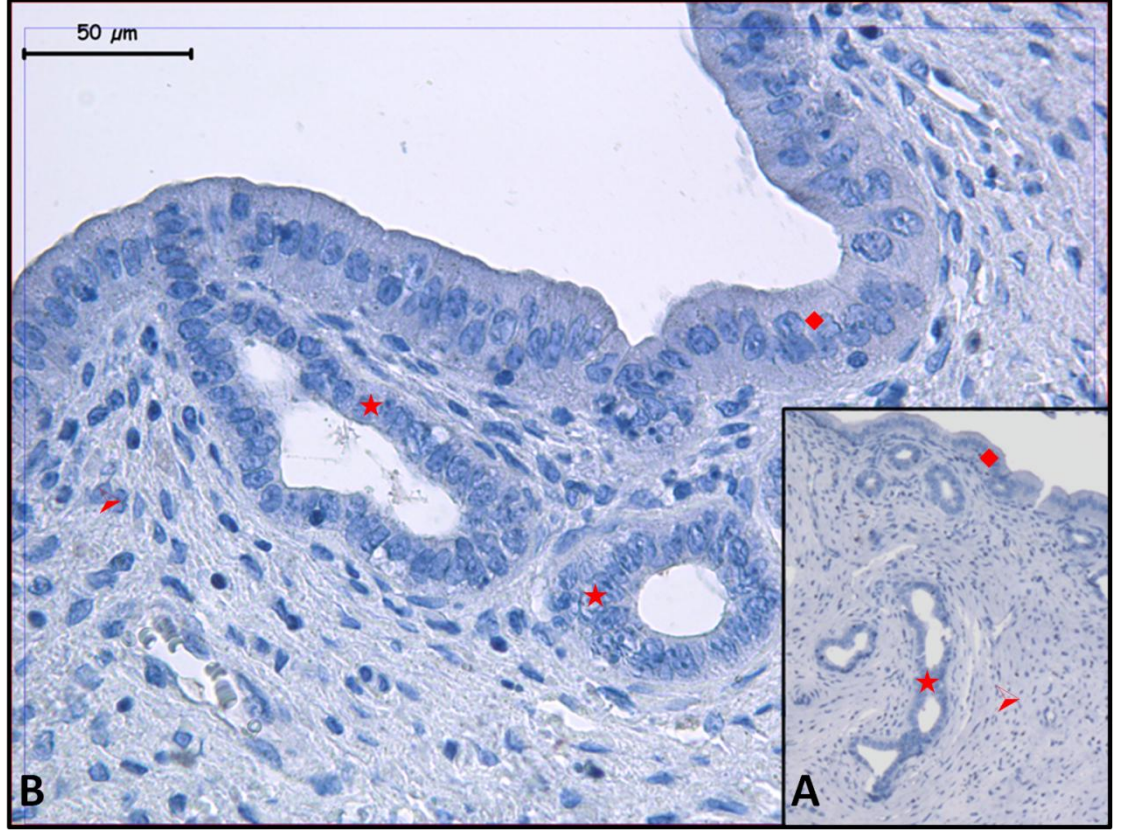
Fotoğraf 1A, B: 22° C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait uterus dokusunda Kaspaz 8 immünreaktivitesi yüzey epiteli (♦), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) zayıf olarak izleniyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).



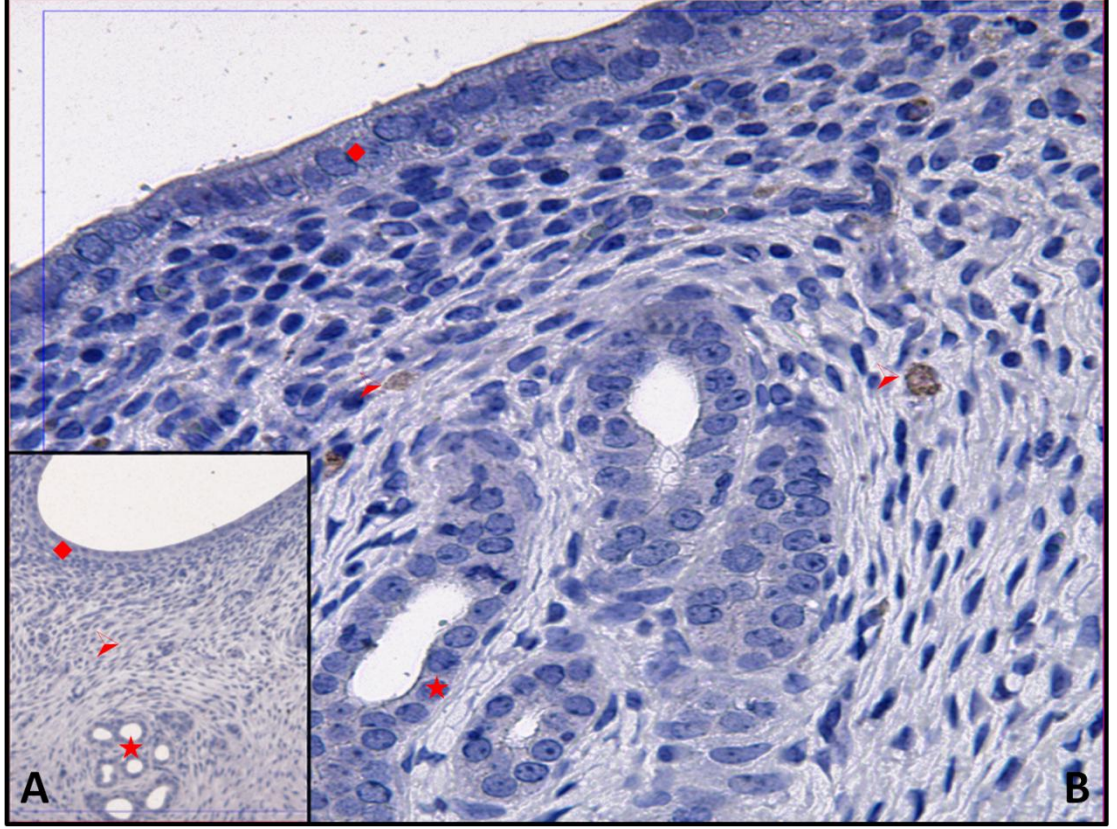
Fotoğraf 2A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Kaspaz 8 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★), ve stromal hücrelerde (➤) zayıf olarak görülüyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).



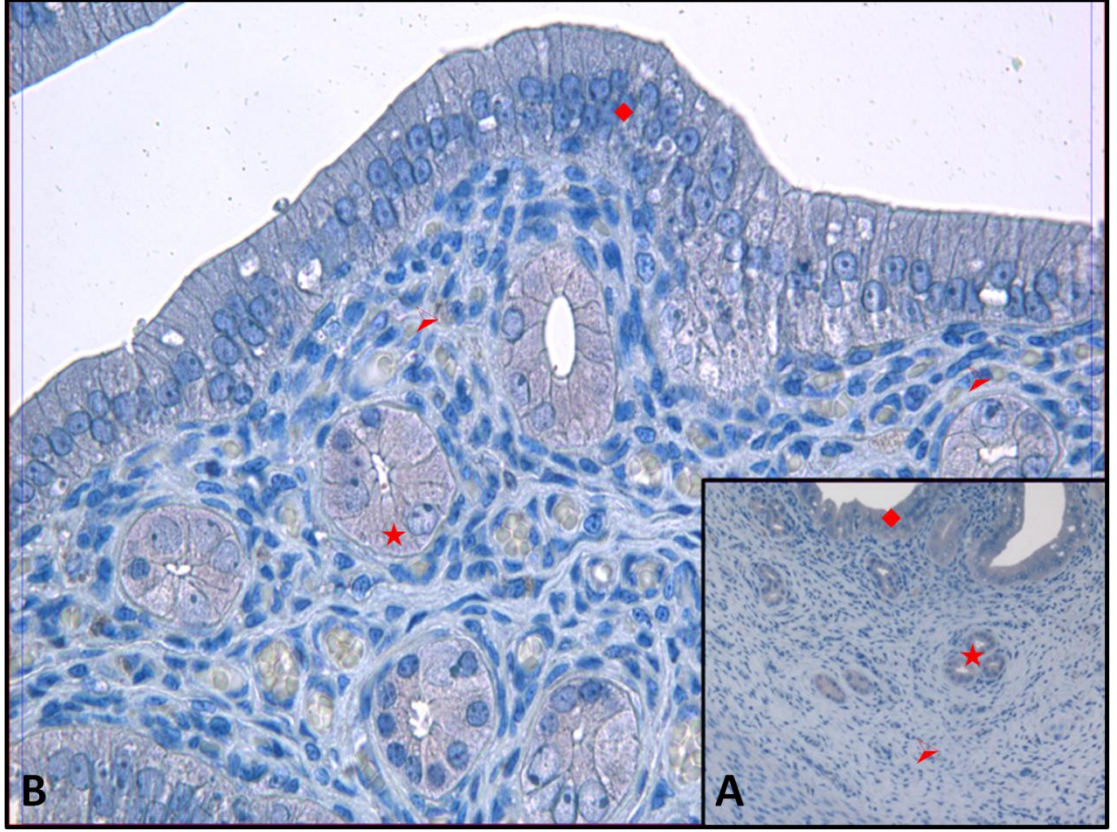
Fotoğraf 3A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 30. dakikada alınan uterus dokusunda Kaspaz 8 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) zayıf olarak izleniyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).



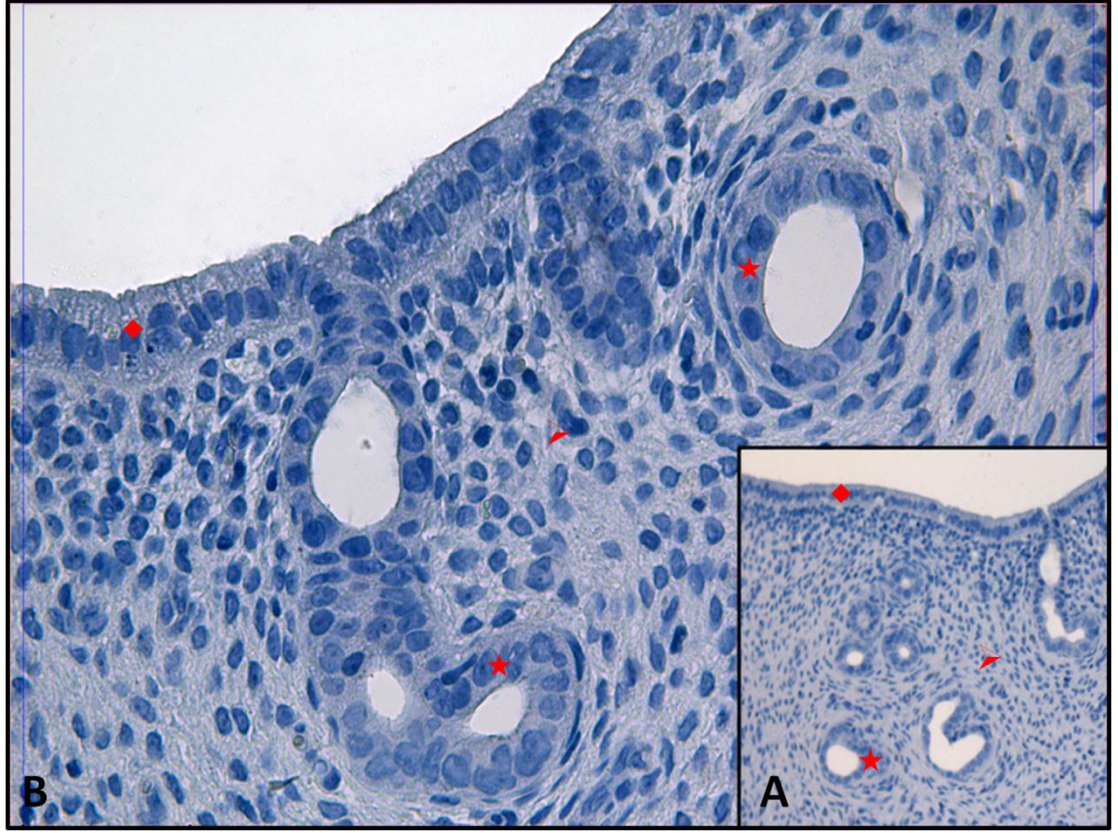
Fotoğraf 4A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Kaspaz 8 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) zayıf olarak görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



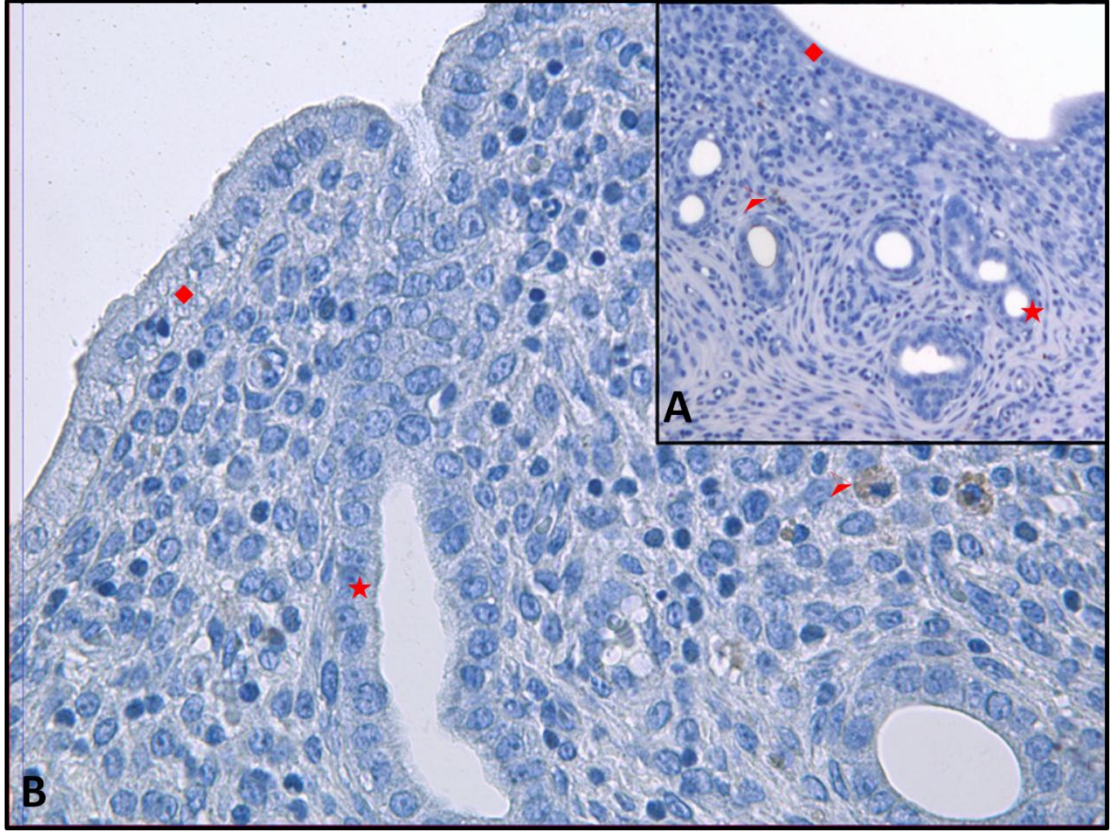
Fotoğraf 5A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 6. saatte alınan uterus dokusunda Kaspaz 8 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) zayıf olarak izleniyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).



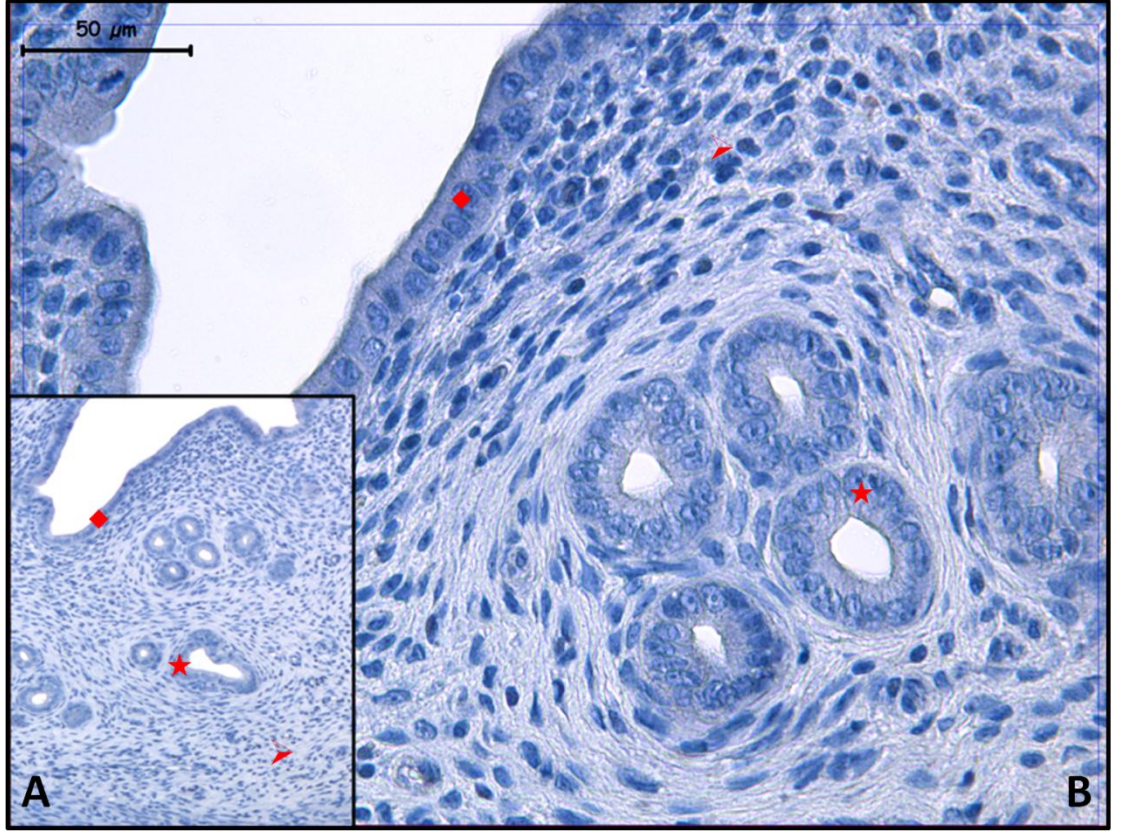
Fotoğraf 6A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Kaspaz 8 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) zayıf olarak izleniyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).



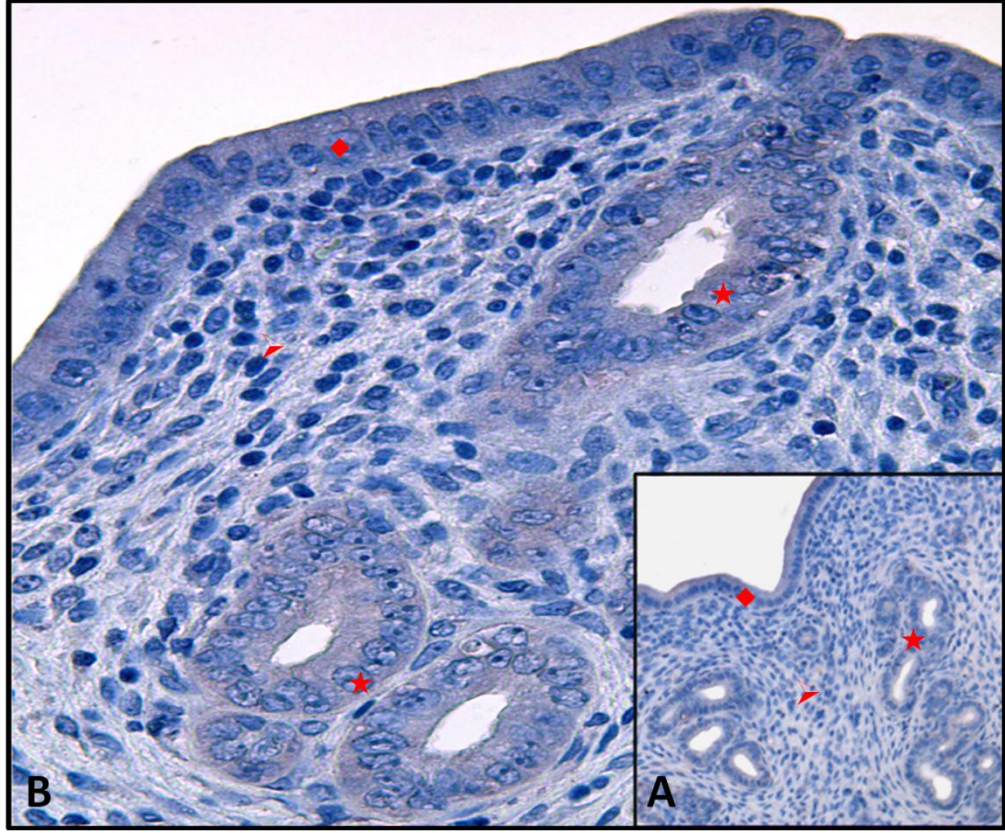
Fotoğraf 7A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 24. saatte alınan uterus dokusunda Kaspaz 8 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) zayıf olarak görülüyor (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).



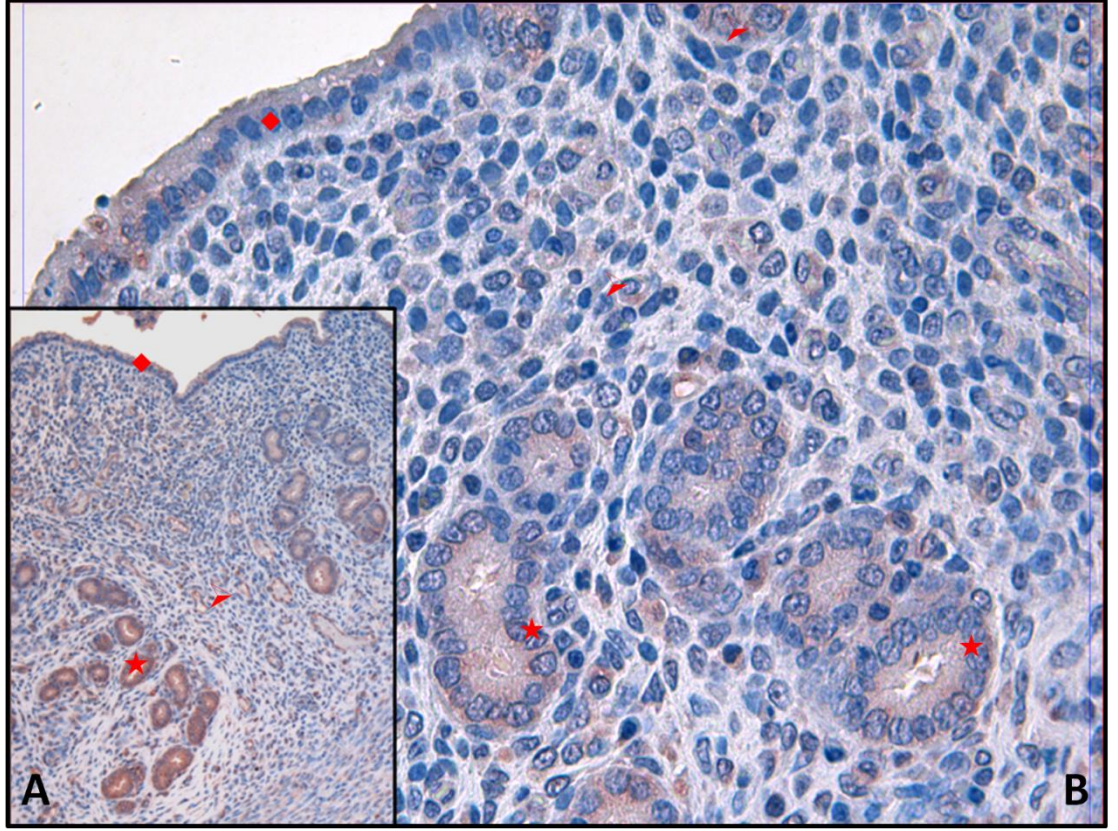
Fotoğraf 8A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Kaspaz 8 immünreaktivitesi yüzey epiteli (♦), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) zayıf olarak izleniyor. (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).



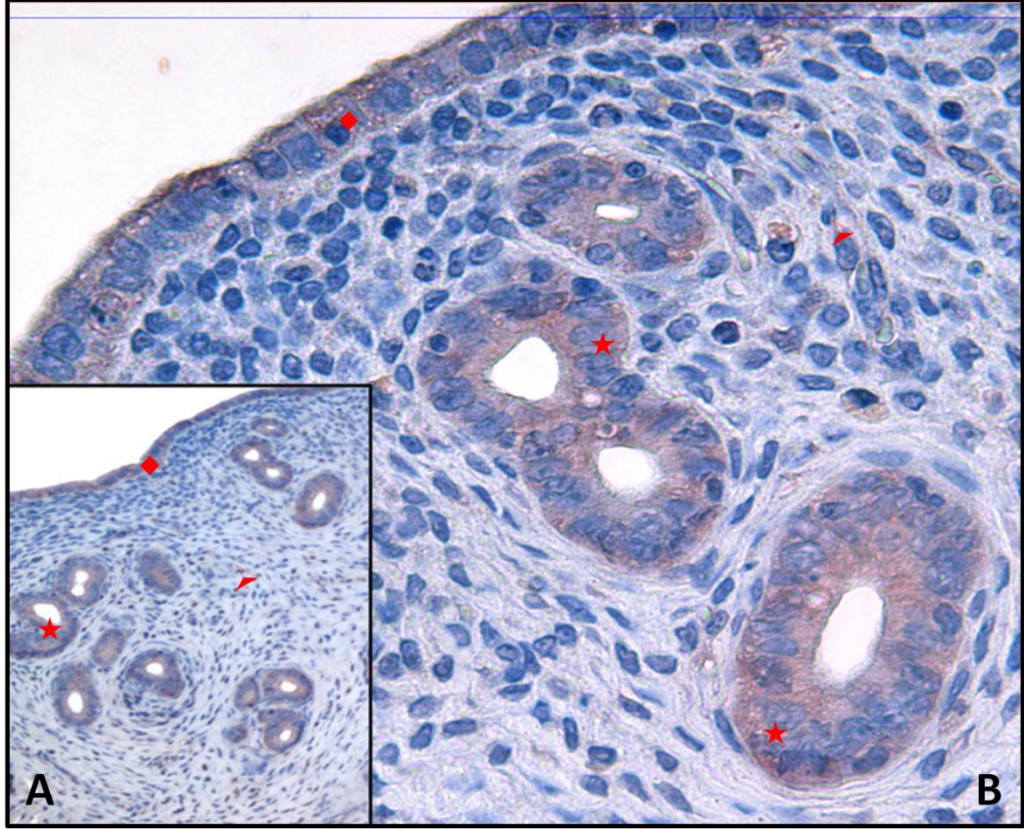
Fotoğraf 9A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 72. saatte alınan uterus dokusunda Kaspaz 8 immünreaktivitesi yüzey epiteli (♦), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) zayıf olarak izleniyor. (İmmünperoksidaz-Hematoksilen AX100, BX400).



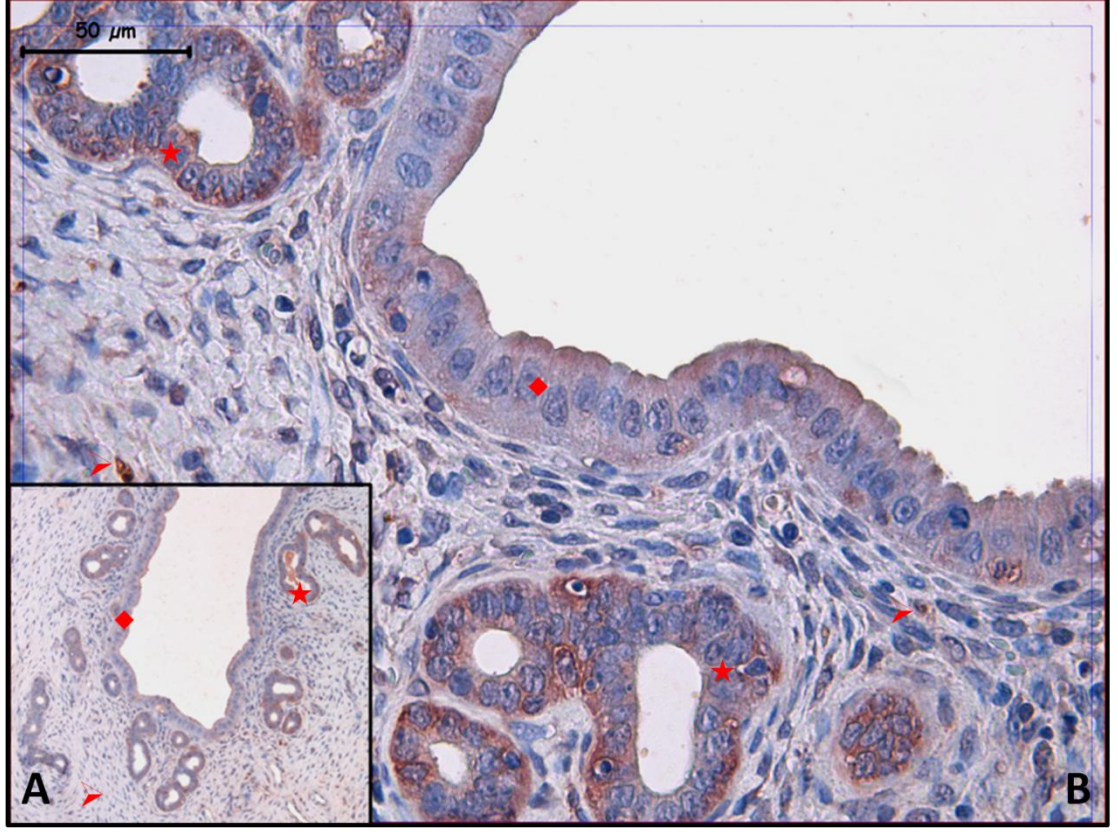
Fotoğraf 10A, B: 22° C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait uterus dokusunda Kaspaz 9 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆) ve bez epitelinde (★) zayıf olarak izlenirken, stromal hücrelerde (➤) izlenmiyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



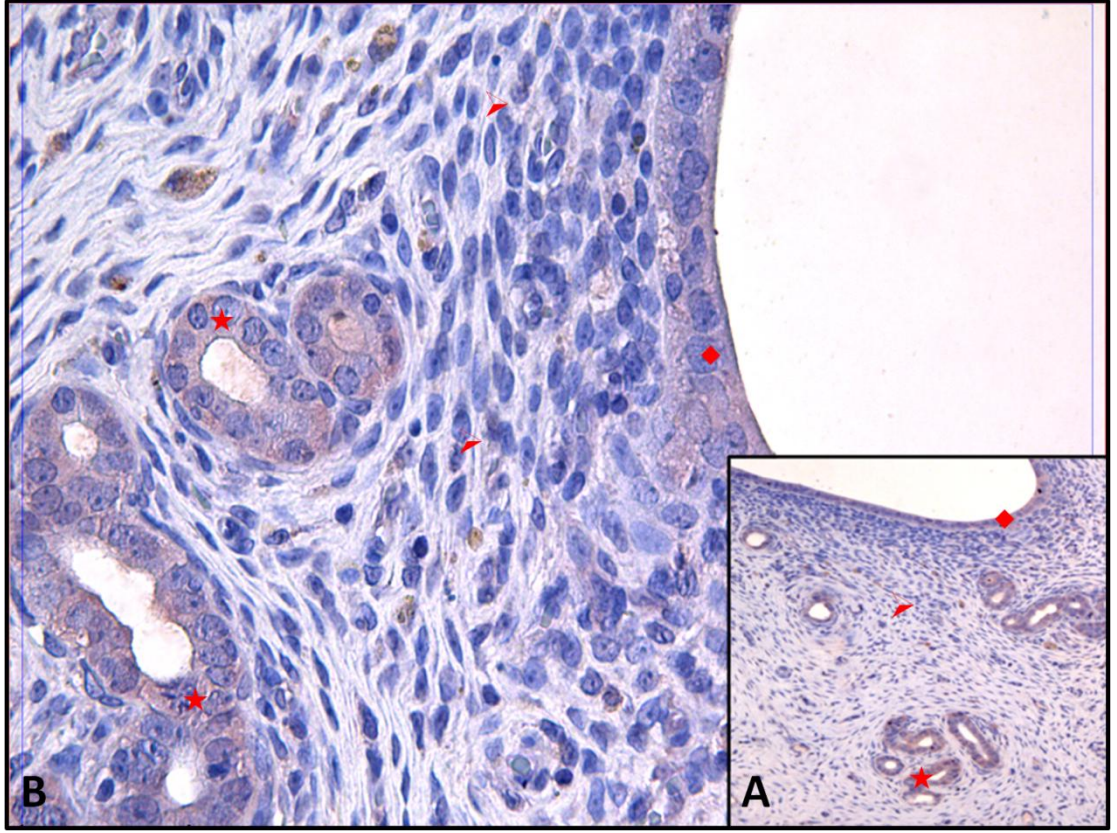
Fotoğraf 11A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Kaspaz 9 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



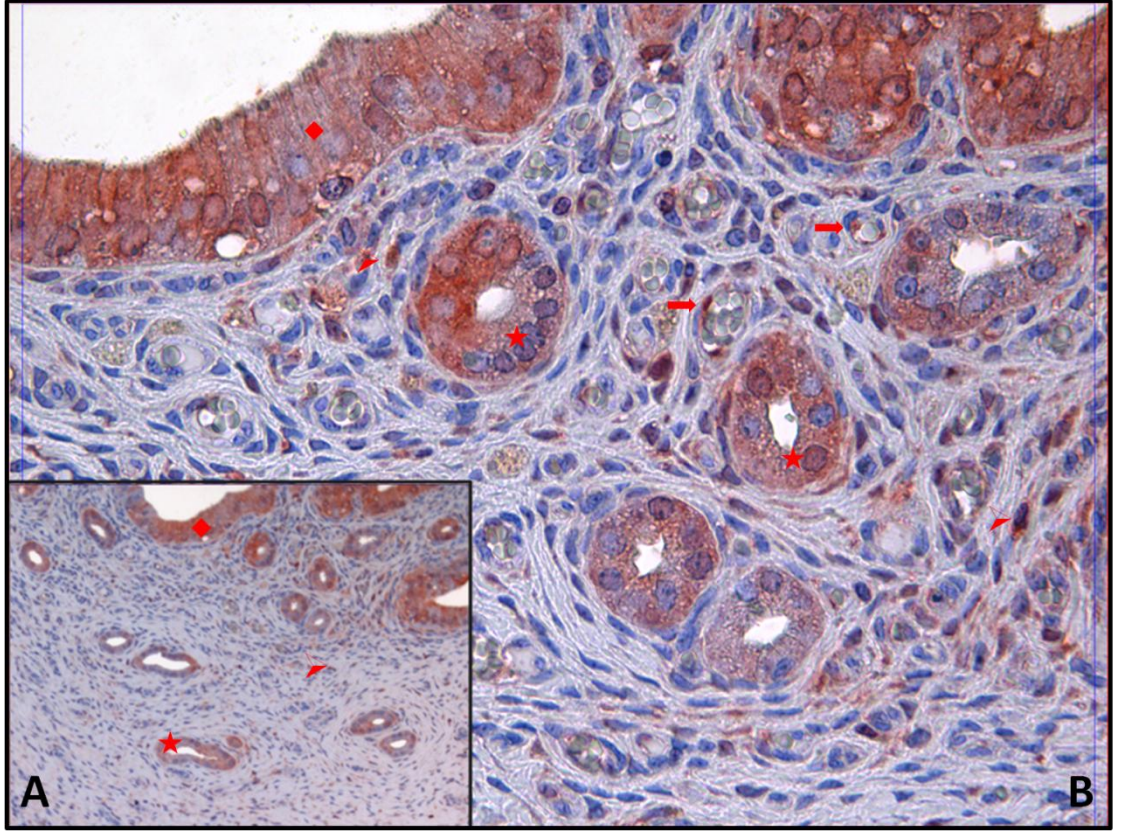
Fotoğraf 12A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulaması yapılan ve hipertermi sonrası 30. dakikada alınan uterus dokusunda Kaspaz 9 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆) ve bez epitelinde (★) izlenirken, stromal hücrelerde (➤) izlenmiyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



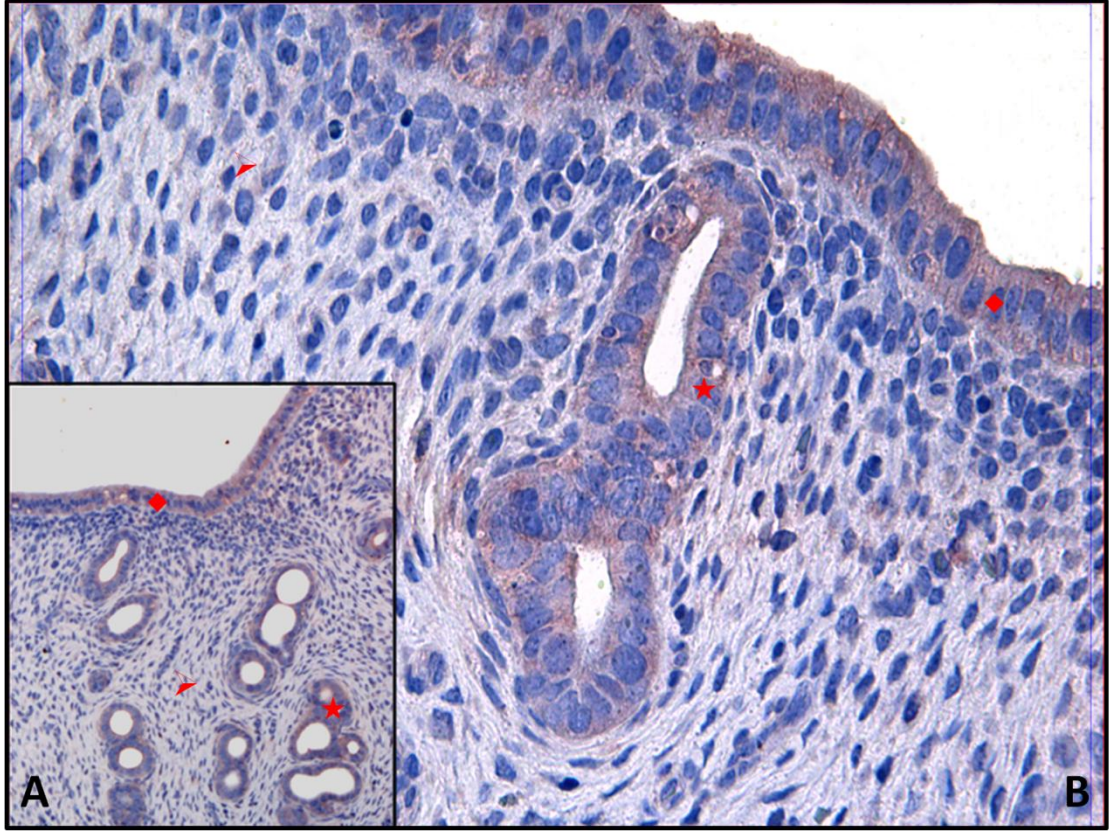
Fotoğraf 13A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Kaspaz 9 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) belirgin olarak izleniyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



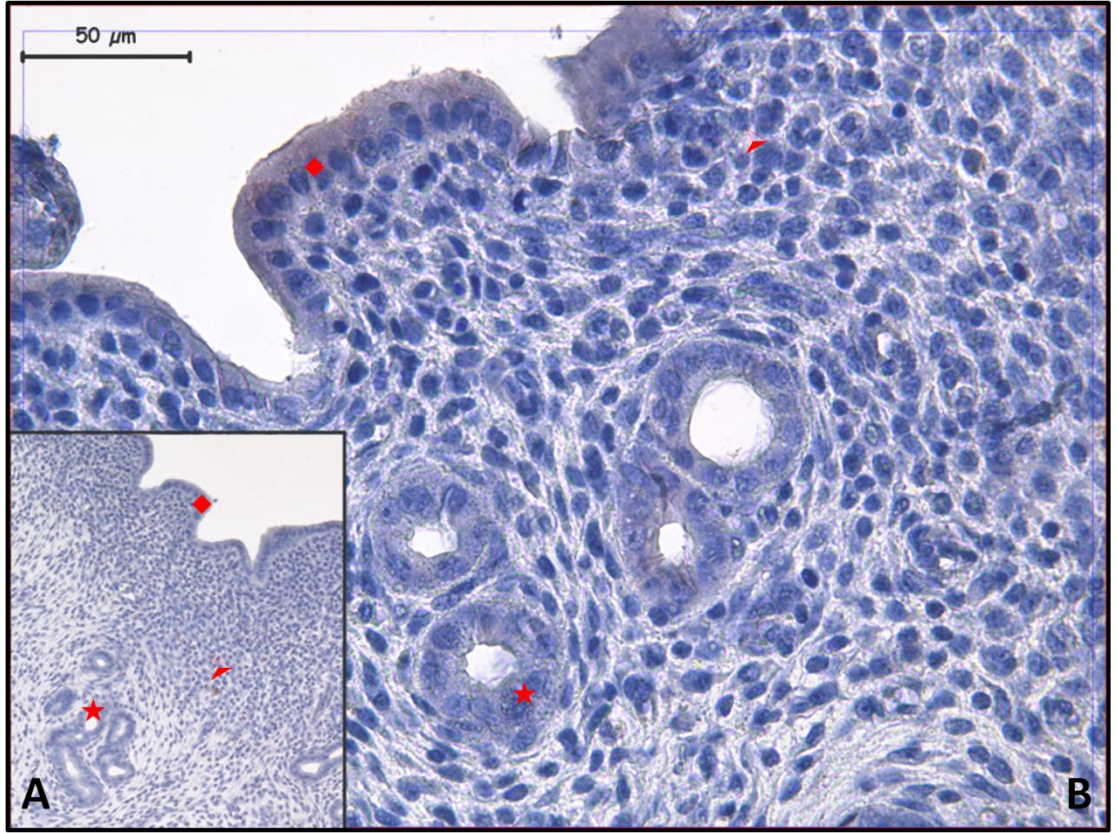
Fotoğraf 14A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve Hipertermi sonrası 6. saatte uterus dokusunda Kaspaz 9 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆) ve bez epitelinde (★) izlenirken, stromal hücrelerde (➤) izlenmiyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



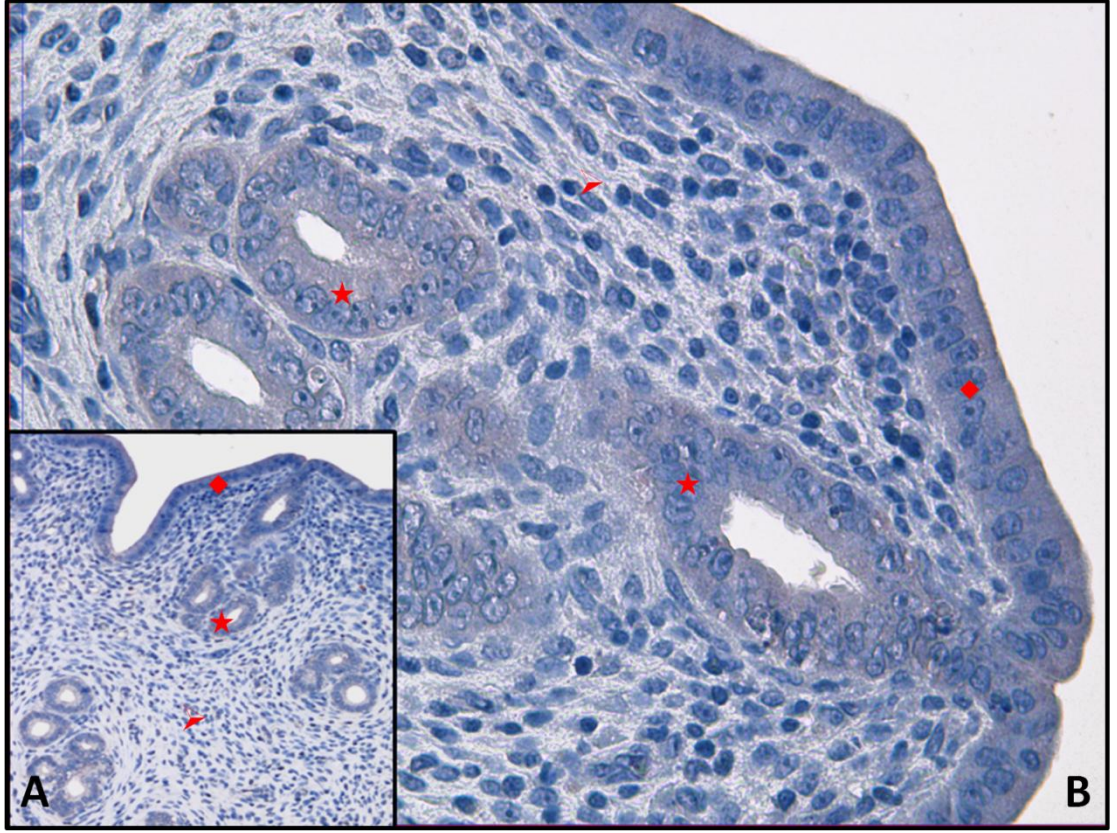
Fotoğraf 15A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Kaspaz 9 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★), stromal hücreler (➤) ve damarlarda (➡) belirgin olarak ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



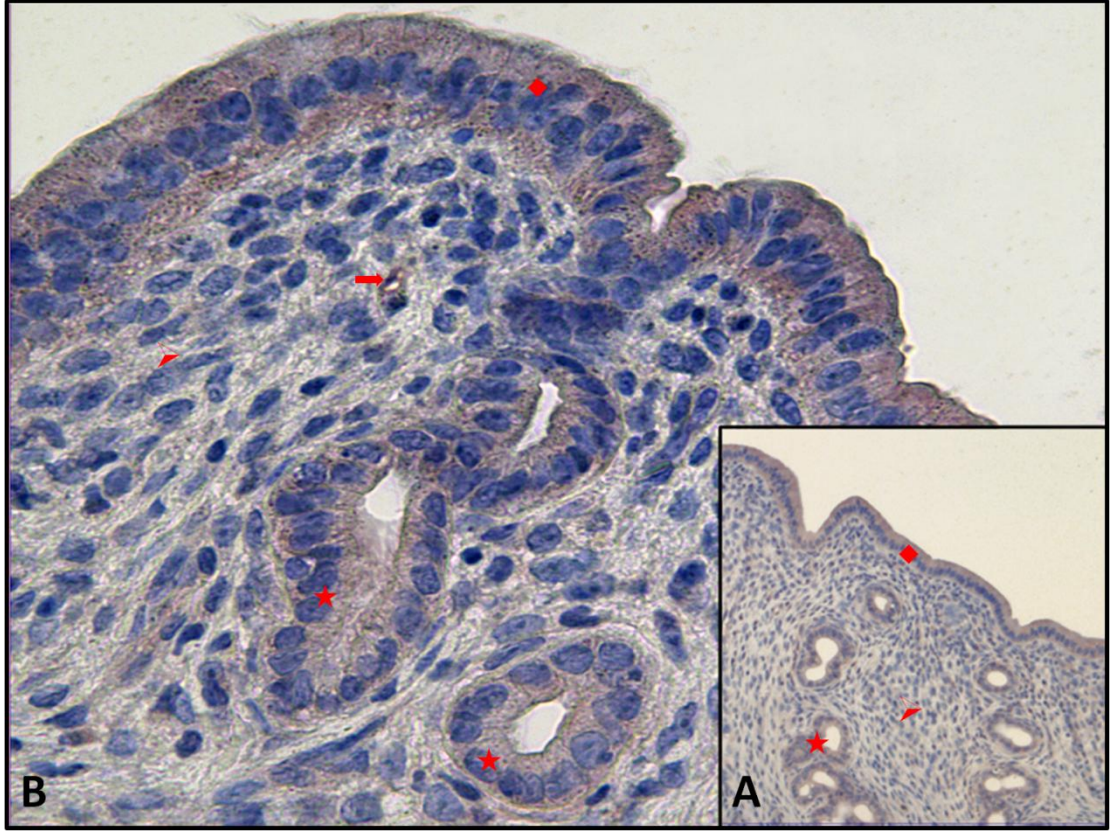
Fotoğraf 16A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 24. saatte alınan uterus dokusunda Kaspaz 9 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



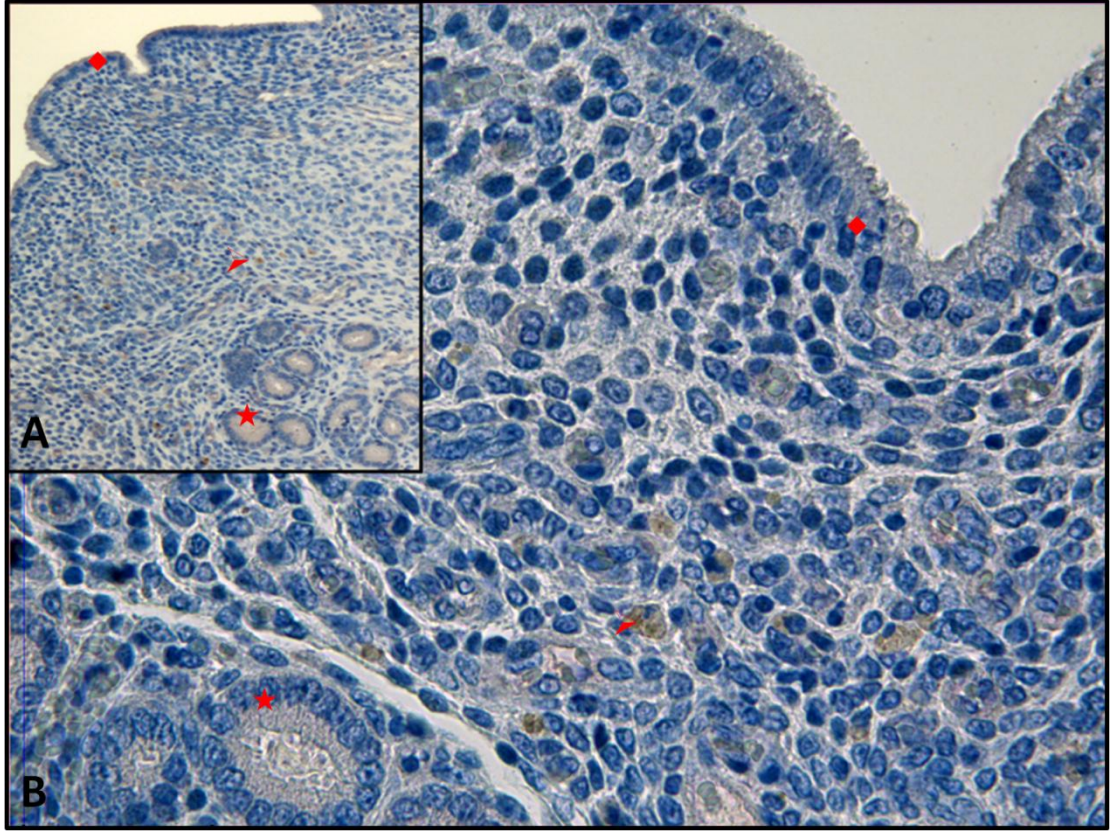
Fotoğraf 17A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Kaspaz 9 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆) ve bez epitelinde (★) zayıf olarak izlenirken, stromal hücrelerde (➤) izlenmiyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



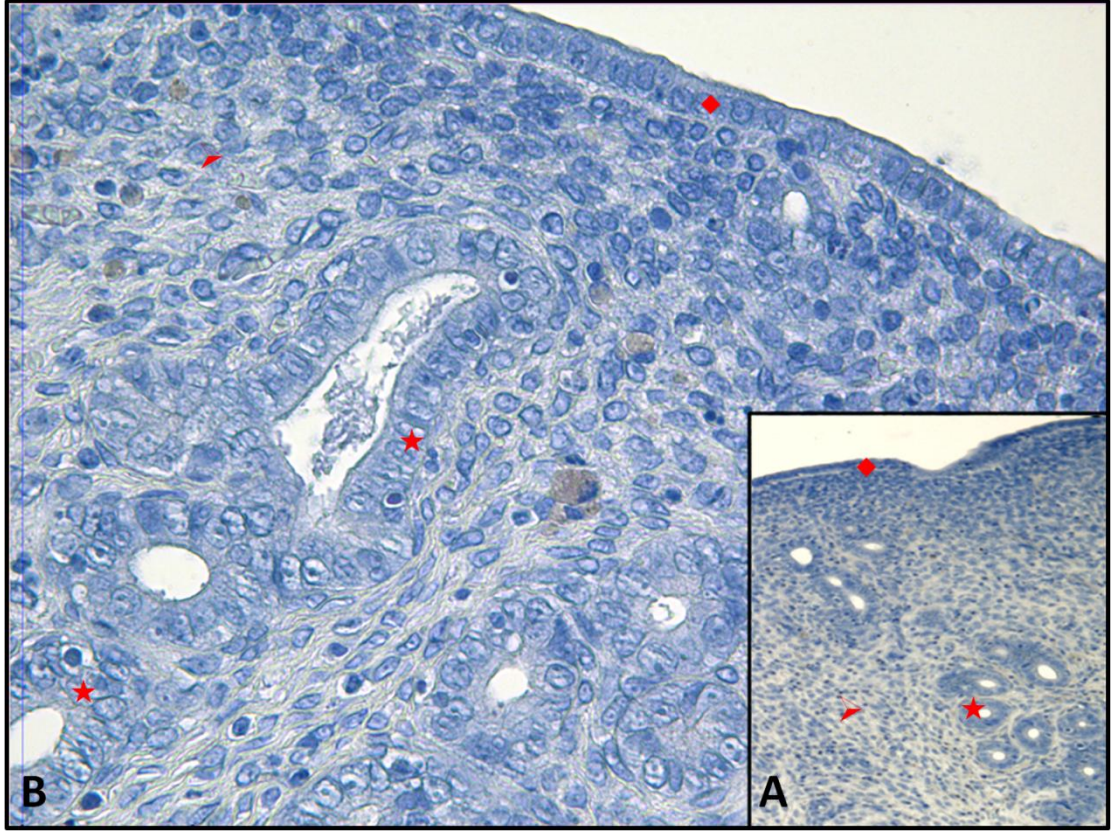
Fotoğraf 18A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 72. saatte alınan uterus dokusunda Kaspaz 9 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆) ve bez epitelinde (★) zayıf olarak izlenirken, stromal hücrelerde (➤) izlenmiyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



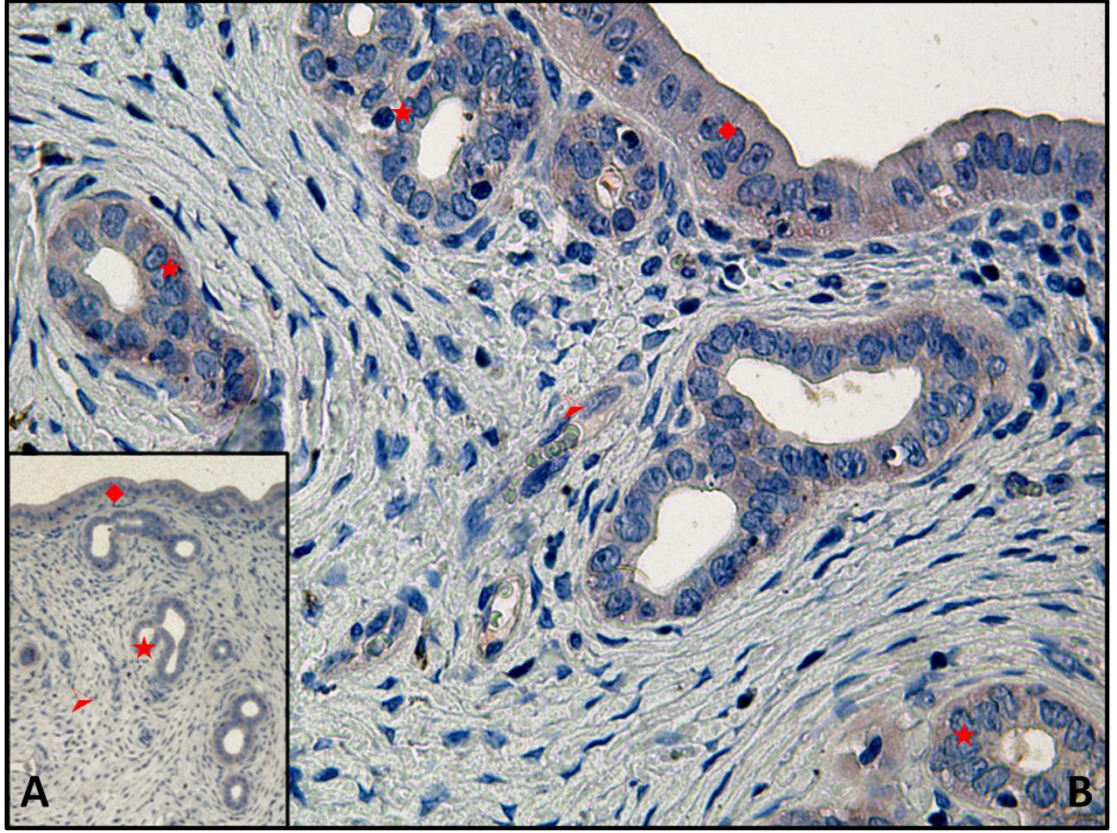
Fotoğraf 19A, B: 22° C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait uterus dokusunda Kaspaz 3 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★), stromal hücreler (➤) ve damarda (➡) izleniyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



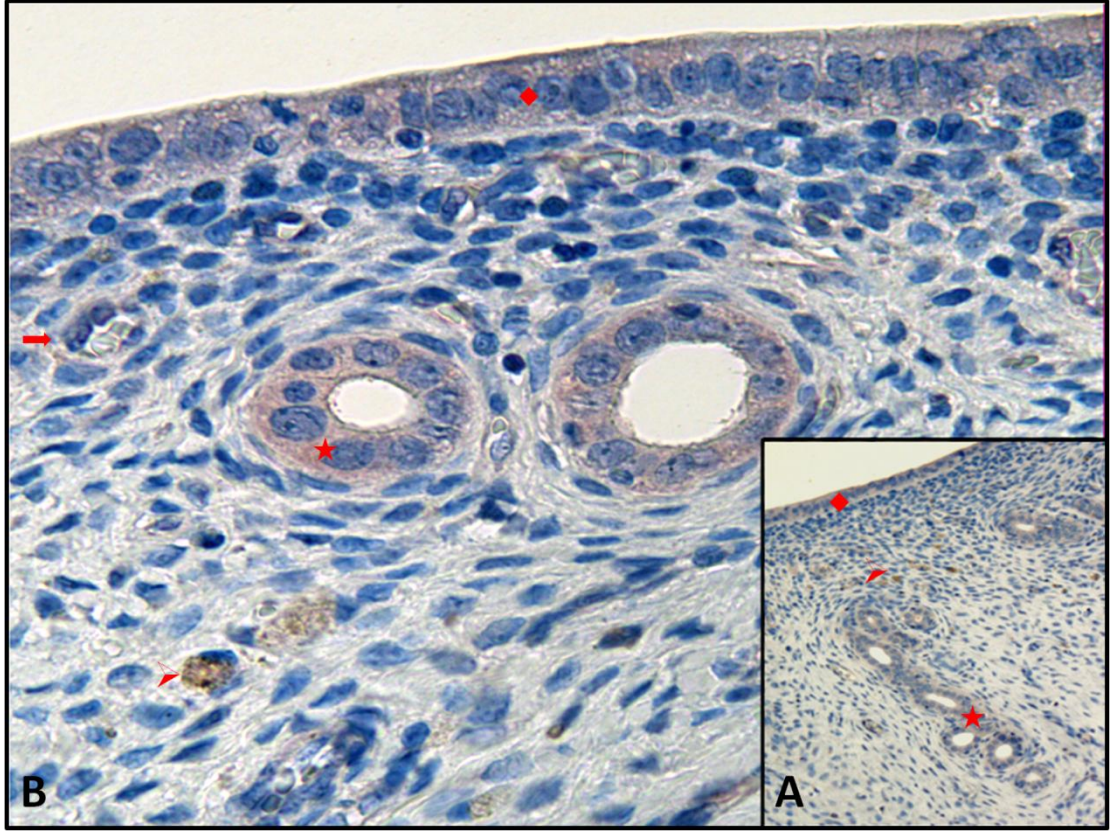
Fotoğraf 20A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Kaspaz 3 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



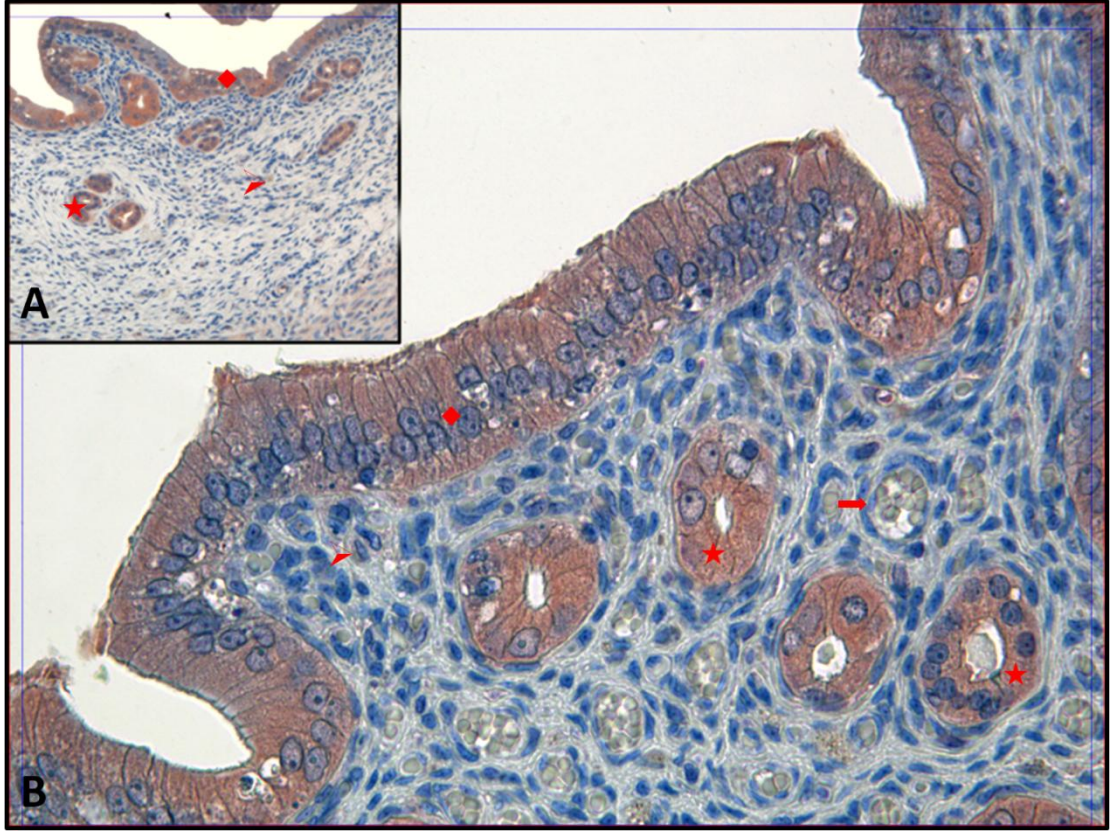
Fotoğraf 21A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 30. dakikada alınan uterus dokusunda Kaspaz 3 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) izlenmiyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



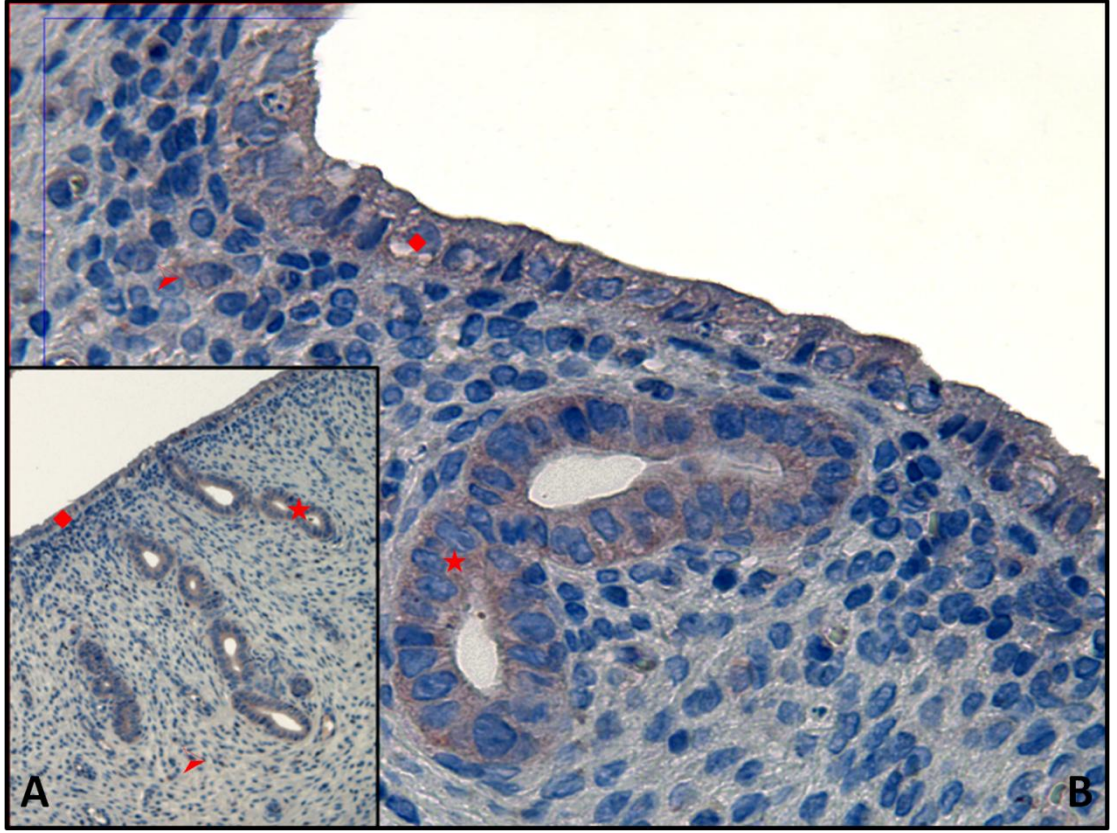
Fotoğraf 22A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Kaspaz 3 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) belirgin olarak ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



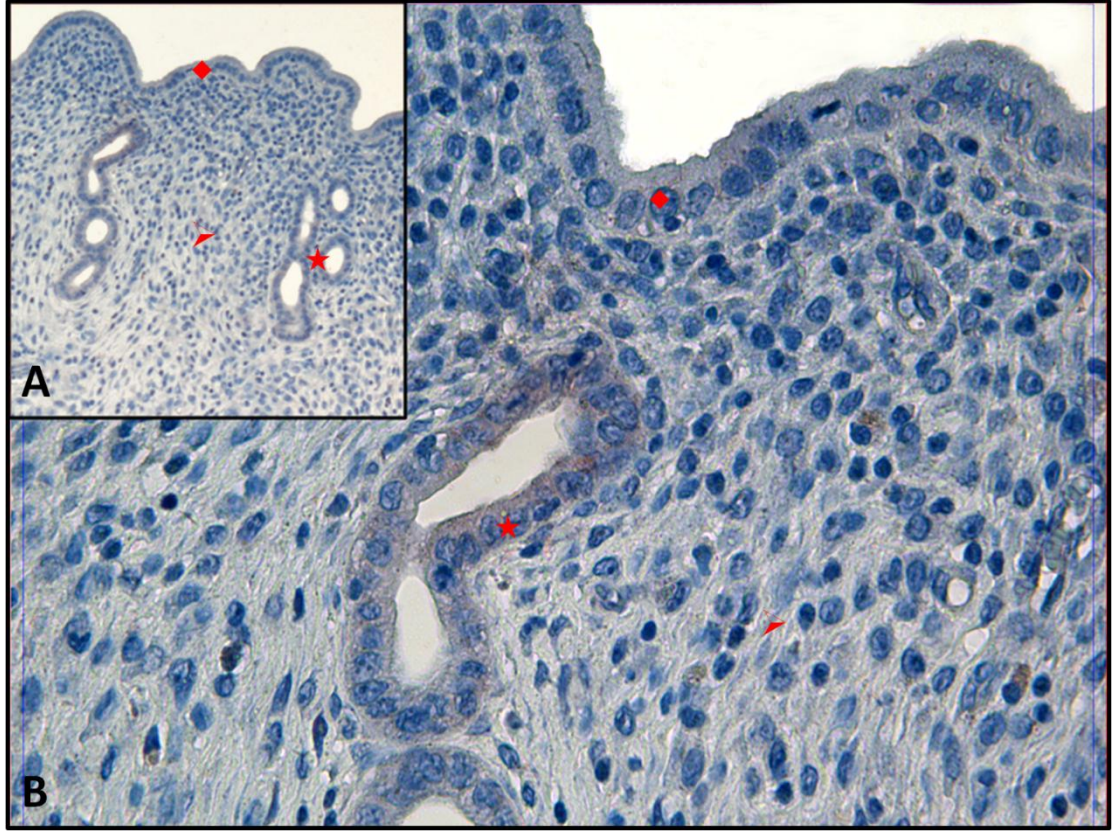
Fotoğraf 23A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 6. saatte alınan uterus dokusunda Kaspaz 3 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★), stromal hücreler (➤) ve kan damarında (➡) görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



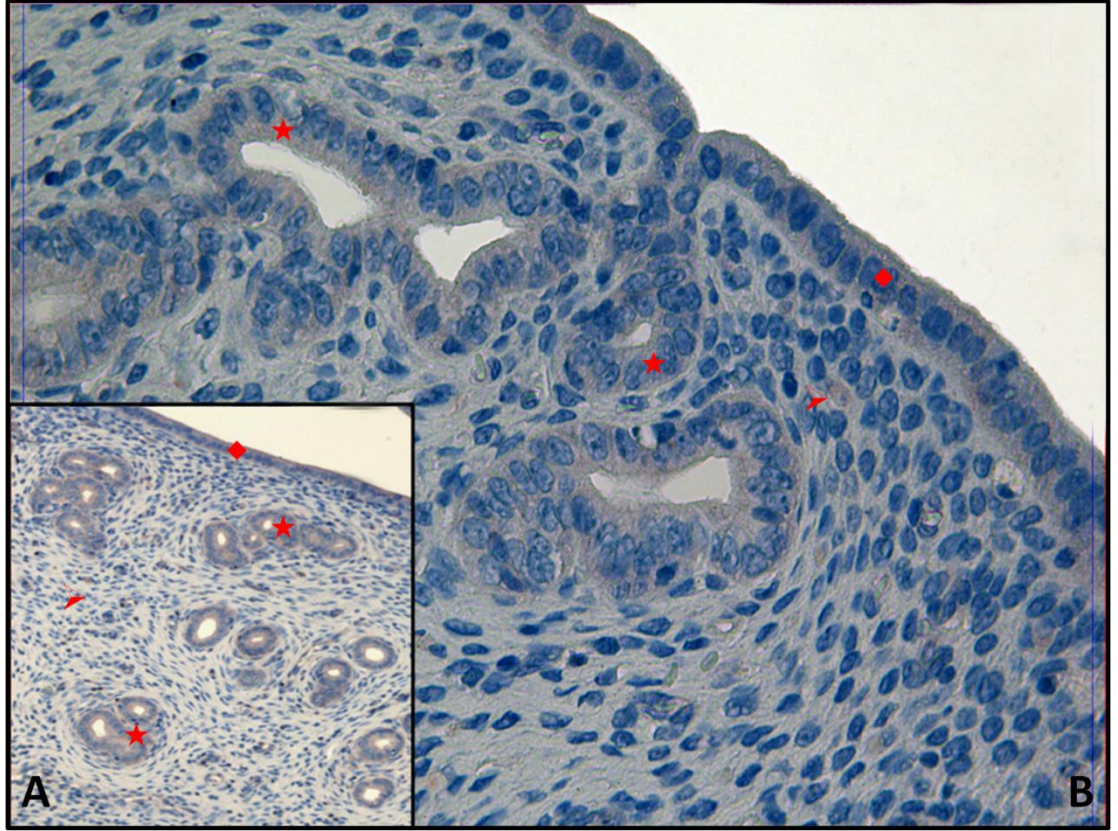
Fotoğraf 24A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Kaspaz 3 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★), stromal hücreler (➤) ve kan damarlarında (➡) belirgin olarak izleniyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



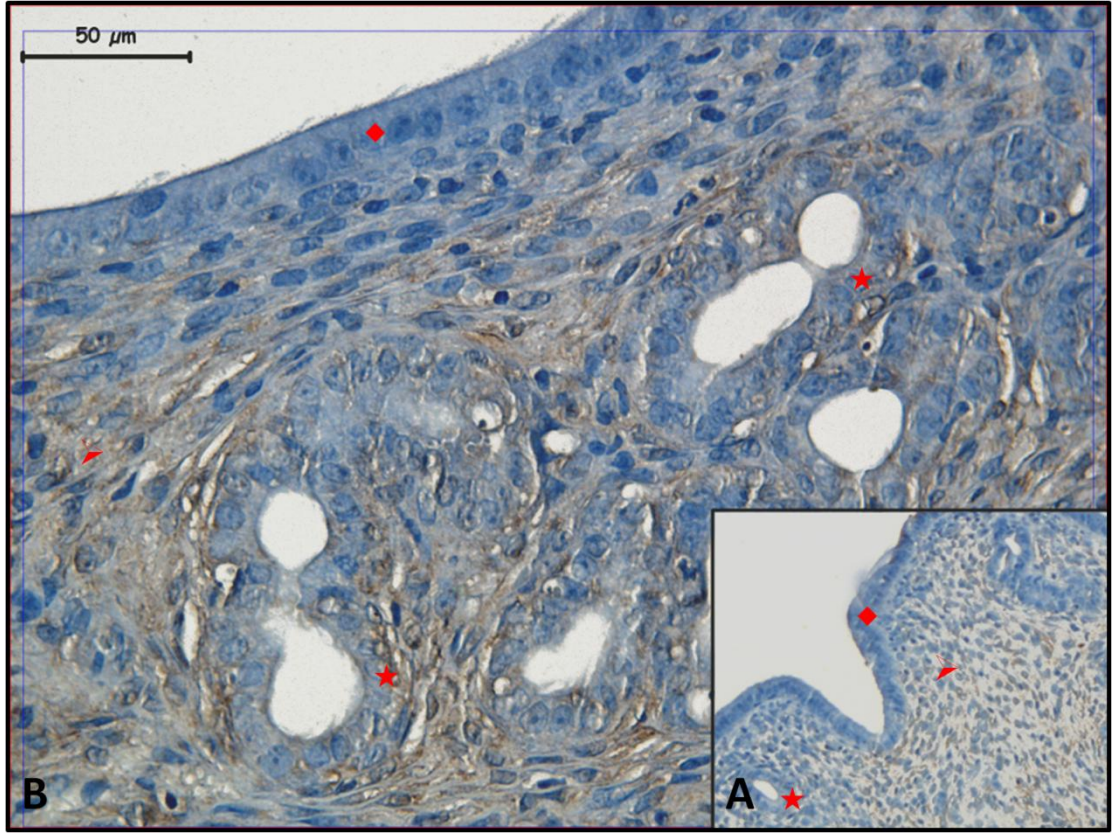
Fotoğraf 25A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 24. saatte alınan uterus dokusunda Kaspaz 3 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



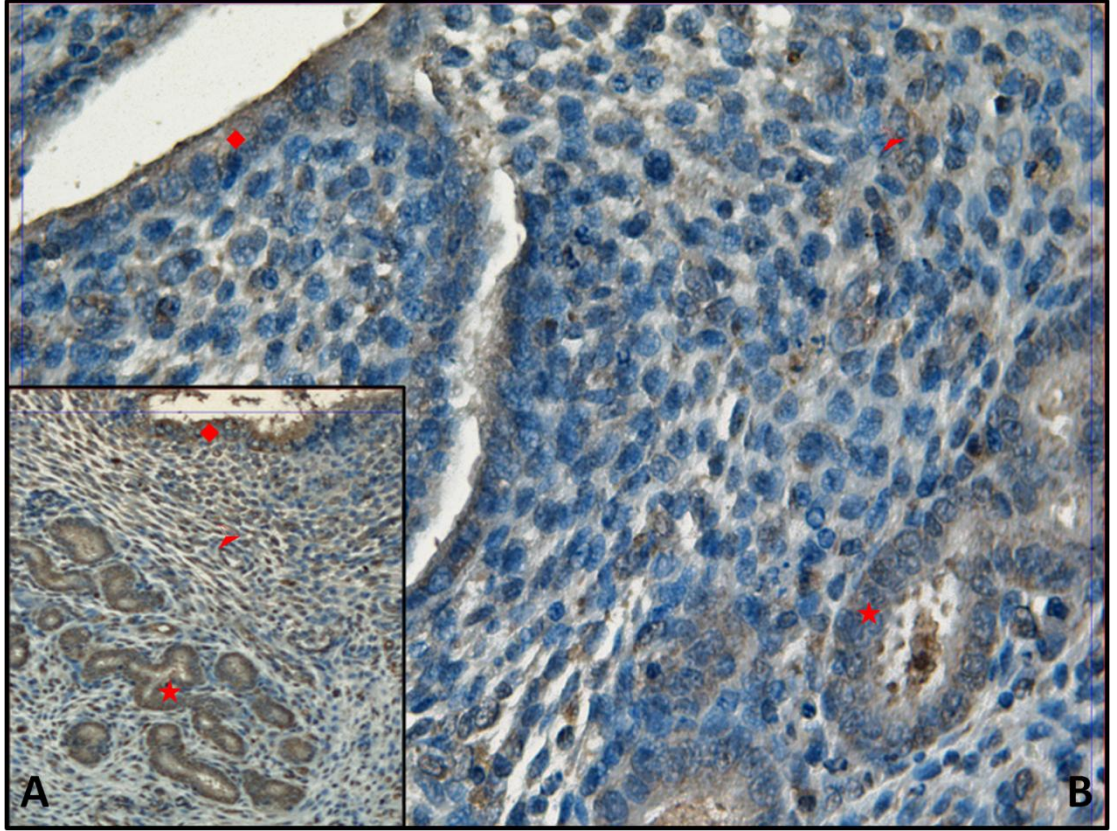
Fotoğraf 26A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Kaspaz 3 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



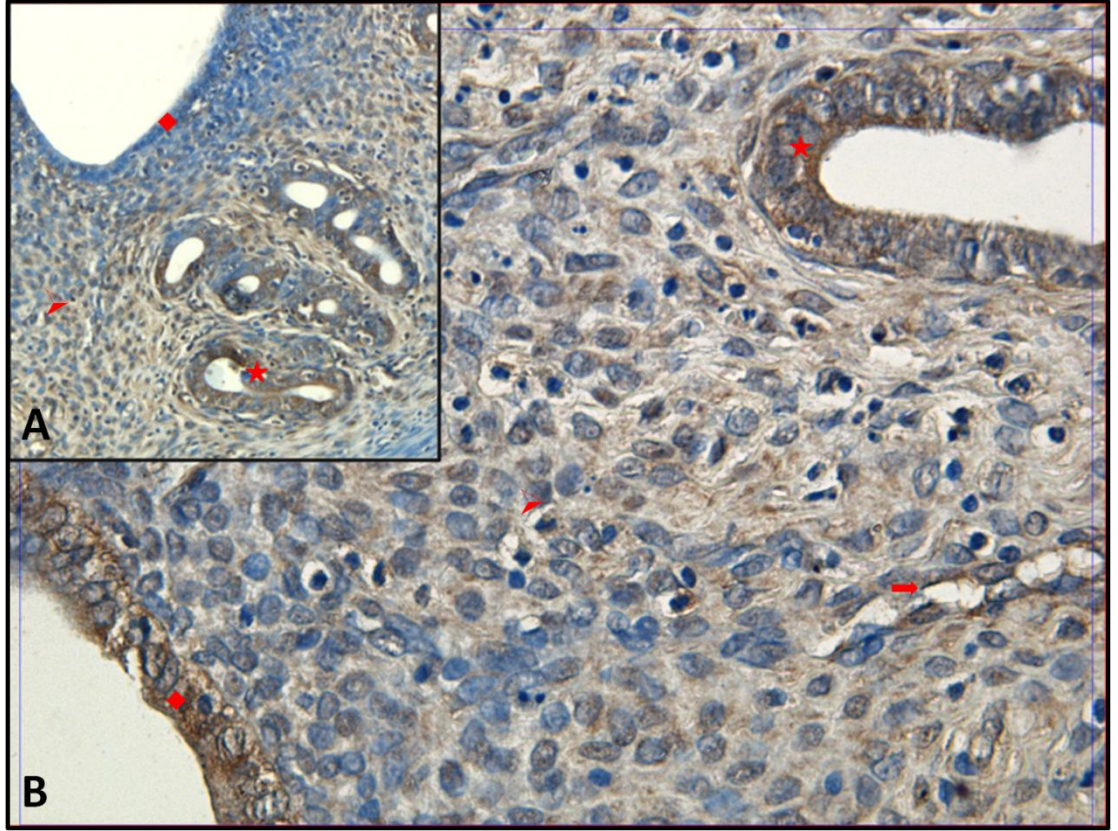
Fotoğraf 27A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 72. saatte alınan uterus dokusunda Kaspaz 3 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) izleniyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



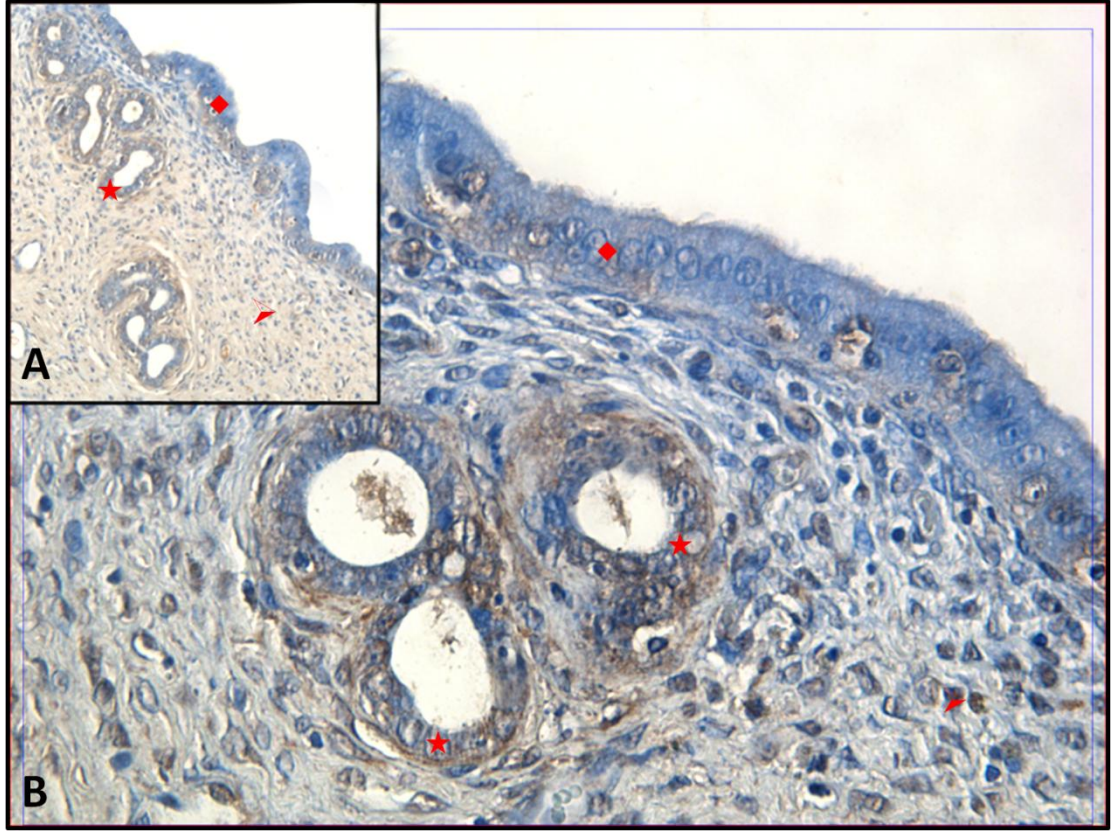
Fotoğraf 28A, B: 22° C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait uterus dokusunda Hsp70 immünreaktivitesi yüzey epitelinde (◆) izlenmiyor ancak bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) zayıf olarak izleniyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



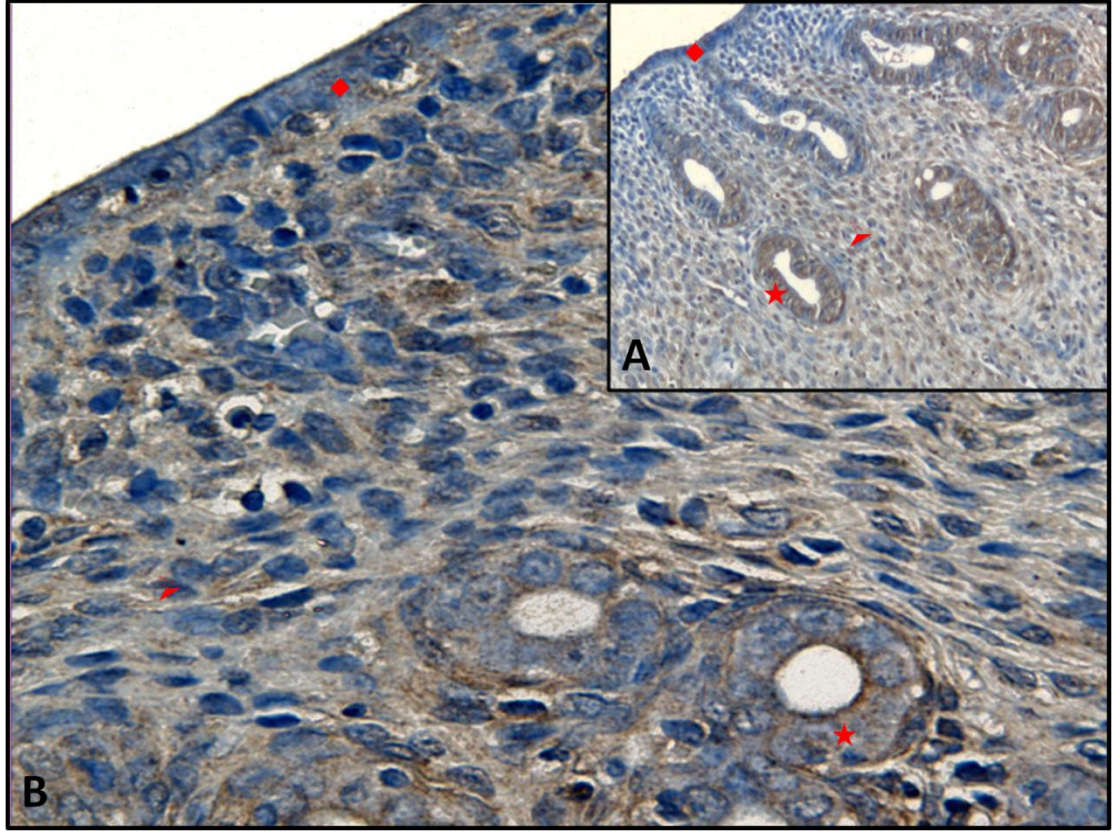
Fotoğraf 29A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Hsp70 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) belirgin olarak ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



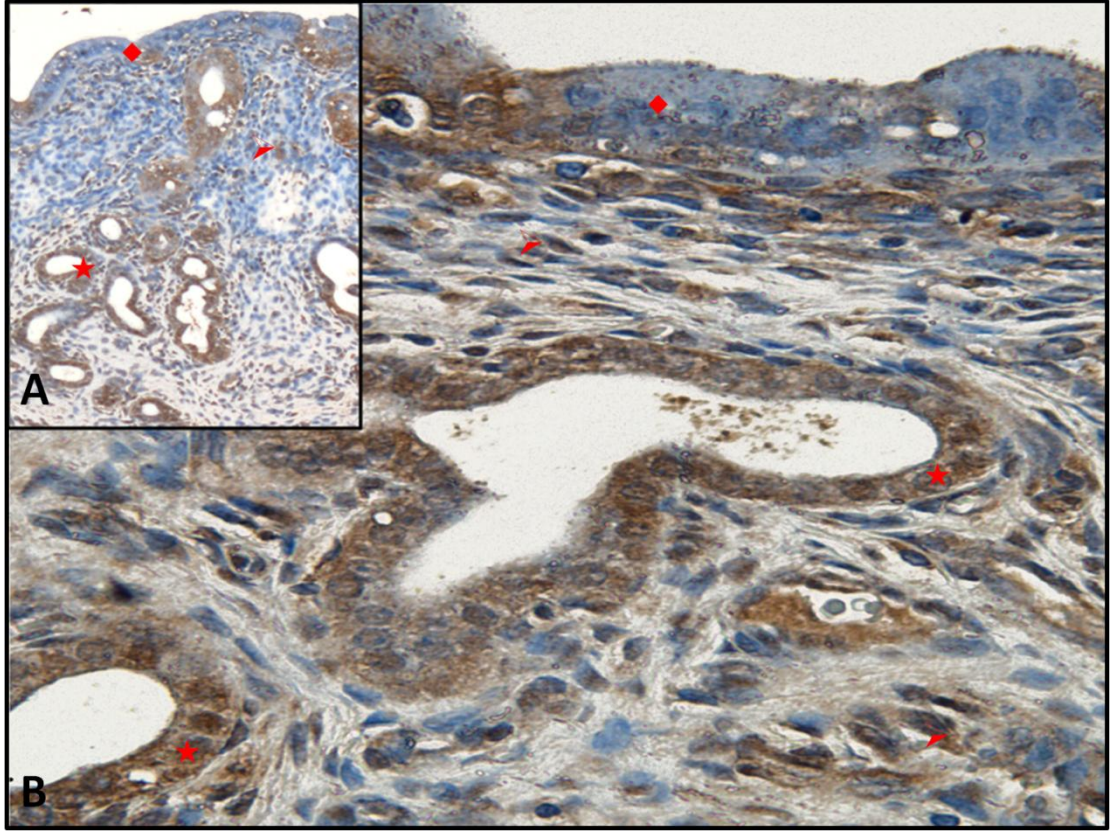
Fotoğraf 30A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 30. dakikada alınan uterus dokusunda Hsp70 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★), stromal hücrelerde (➤) ve damarlarda (➡) belirgin olarak görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



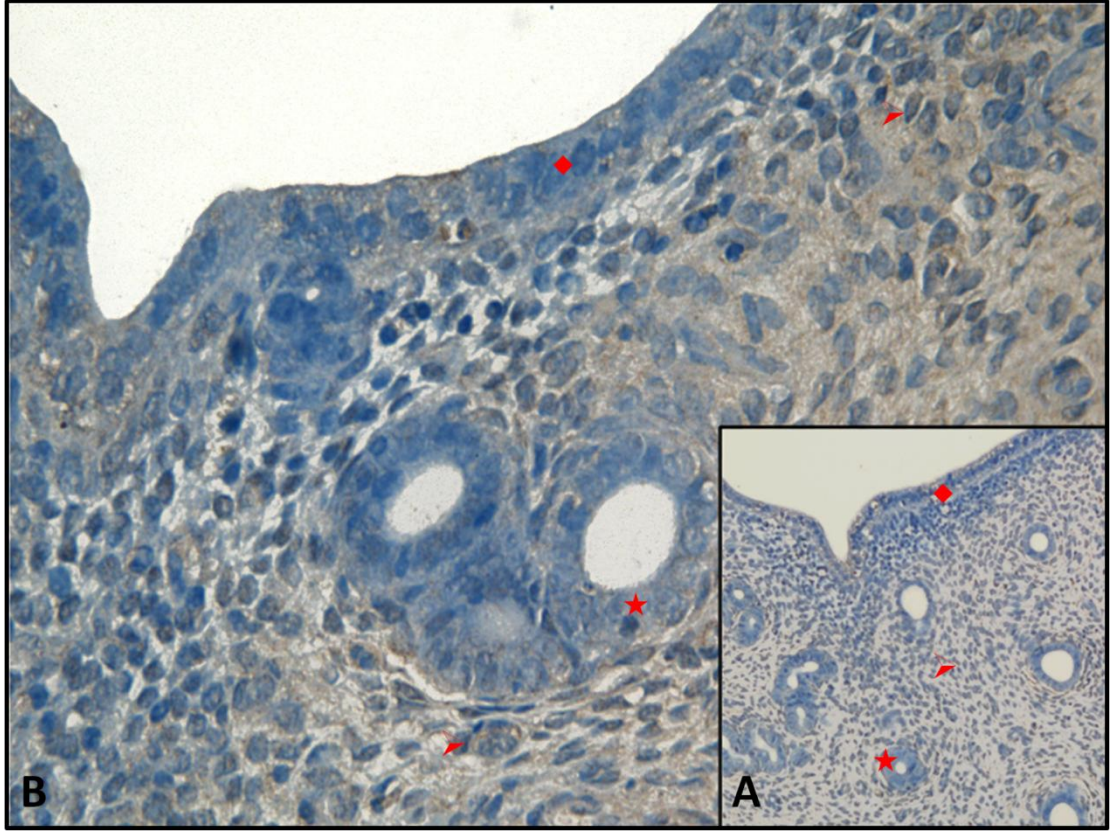
Fotoğraf 31A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Hsp70 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) belirgin olarak izleniyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



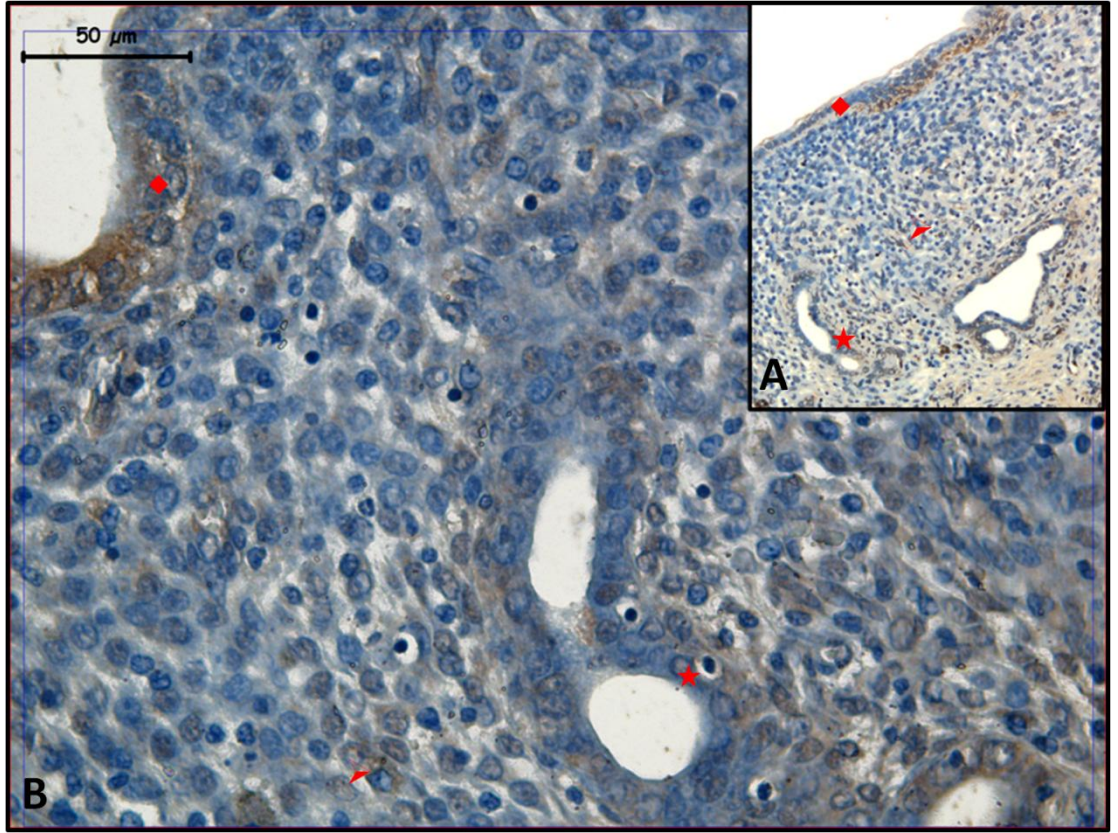
Fotoğraf 32A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 6. saatte alınan uterus dokusunda Hsp70 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) belirgin olarak ayırt ediliyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



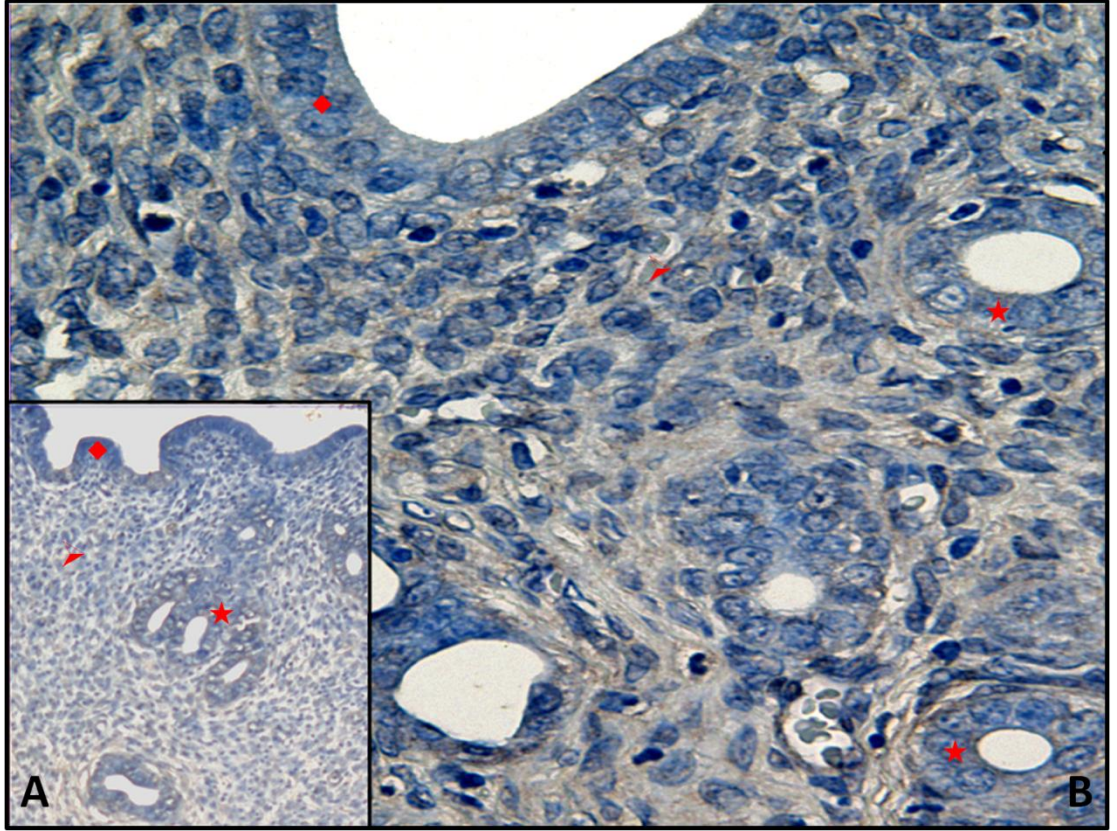
Fotoğraf 33A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Hsp70 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) belirgin olarak izleniyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



Fotoğraf 34A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 24. saatte alınan uterus dokusunda Hsp70 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



Fotoğraf 35A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Hsp70 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) zayıf olarak izleniyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).



Fotoğraf 36A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ Katalaz+ SOD uygulanan ve hipertermi sonrası 72. saatte alınan uterus dokusunda Hsp70 immünreaktivitesi yüzey epiteli (◆), bez epiteli (★) ve stromal hücrelerde (➤) zayıf olarak görülüyor (İmmünperoksidaz-HematoksilenX AX100, BX400).

5. TARTIŞMA

Hipertermi, vücut ısısının 41 °C ya da daha yüksek bir değere yükseldiğinde ortaya çıkan ve ısı düzenlenim mekanizmalarının bozulmasına yol açabilen bir olgudur.² Hücresel metabolizma ya da ısı stresi gibi dış kaynaklarla uyarılan, hücrenin redoks dengesindeki düzensizlik sonucunda; hücresel makromoleküller üzerinde yıkıcı etkileri olan oksidatif stres olaylanmaktadır.⁵ Hiperterminin reaktif oksijen türlerini (ROS) ve dolayısıyla oksidatif stresi arttırdığı çok sayıda araştırmada gösterilmiştir.^{3,6,7,8} ROS'un hücrenin ısıya uyum sağlama sürecinde çok önemli olan ısı şoku proteinlerinin (Hsp) sentezini uyardığı belirtilmiştir.^{12,13}

Isı şoku proteinleri; stresle ilişkili hasarlara karşı olan, hücre savunma düzeneğinin önemli elemanlarıdır.¹⁸ In vivo ısı stresi ve in vitro ısı şokunun etkilerinin antioksidanların uygulanması ile azaltıldığı belirtilmiştir.¹⁷

Hipertermi 42-43°C'ın üzerindeki sıcaklıklarda makromoleküllerde çok sayıda değişikliğe neden olmakta ve tüm hücresel bölümlerdeki işlevleri etkilemektedir.⁹³ Hipertermi proteinlerin denatüre olmalarına neden olarak hidrofobik gruplarını açığa çıkarır, bu grupların birbiriyle ilişkisi sonucunda protein kümelenmesi olaylanır. Özellikle DNA replikasyonuna katılan proteinlerin denatüre olması; replikasyon çatalının ayrılmasına ve DNA parçalarının yanlış işlenmesine neden olarak genomik dengesizliklere ve hücre ölümüne neden olmaktadır.⁹³

Yüksek sıcaklıklar; plazma membranını, kromozomal yapıyı ve hücresel iskelet elemanlarını da içeren çok sayıda hücresel makromolekül üzerinde geri dönüşümü olmayan hasar oluşturmaktadır.⁸ Serbest radikallere bağlı doku hasarında en önemli düzenek, hücre zarlarında bulunan lipidlerin peroksidasyona uğramasıdır. Lipid peroksidasyonundaki artışın dokularda oluşturduğu hasar, yıkım ürünlerinin sonuncusu olan malondialdehit (MDA) düzeyindeki artış ile gösterilebilir.⁹⁴ Hipertermi; protein kinaz C'nin translokasyonuna neden olarak hücre içi serbest Ca^{+2} düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Hipertermi sonucunda plazma membran proteinlerinin ve lipidlerin yapısındaki değişikliklerin plazma membranının modifikasyonuna neden olduğu belirtilmiştir.⁹⁵

Clark ve arkadaşları, hiperterminin Golgi kmplexi üzerindeki etkisini göstermişlerdir; yaptıkları çalışma ile hipertermiyi izleyerek Golgi kompleksinde parçalanmalar olduğunu ve hücre zarındaki hasarları düzeltme yetisinde azalma olduğunu bildirmişlerdir.⁹⁶

Bates ve Mackillop, yaptıkları çalışma ile sodyum-potasyum pompasının hipertermiden belirgin şekilde etkilendiğini ve 45 °C'ın üzerinde bu etkinin geri dönüşümsüz olduğunu göstermişlerdir.⁹⁷

Kawase ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; SOD1^{-/-} farelerde geçici iskemi durumundan sonra hipokampal nöronlardaki hasarın yüksek olduğu gösterilmiş; SOD1'in yüksek miktarda ifade edildiği farelerde daha az hasar olaylandığı izlenmiştir.⁹⁸

Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipokampal hücrelerde mitokondriyon zar akıcılığının değişimi, süperoksit dismutaz erki ve malondialdehit içeriğini incelemişlerdir. Peroksidasyonun hipokampal hasara neden olduğu ve farelerde ciddi şekilde öğrenme-bellek sorunlarına yol açtığını gözlemlemişlerdir.⁹⁹

Doug ve arkadaşları yaptıkları çalışmada SOD 1'in oksidatif hasar ile uyarılan retinal hücre dejenerasyonundaki rolünü incelemişlerdir. Bir pestisit olan paraquat, vitroz kaviteye enjekte edilerek retinal hasara neden olan ROS oluşumu uyarılmıştır. SOD1^{-/-} farelerin SOD1^{+/+} olan farelere oranla paraquatın etkisine karşı daha duyarlı olduğu ve SOD1^{-/-} farelerde oksidatif hasar ile apoptozisin daha arttığı gösterilmiştir.²⁰

Hass ve Massaro yaptıkları bir çalışmada oksidan ve hipertermik stresin sıçan akciğeri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. 37 °C'de inkübe edilen akciğer kesitlerine oranla 41 °C'de 2 saat in vitro ısı şokuna etkin kalan kesitlerde Cu,Zn-SOD'un erkinde ve sentezinde artış olduğu gözlemlenmiştir. Isı şokunun izleyerek Hsp 25 ve Hsp70 proteinlerinin ifadelerinde de artış olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁰

Van Molle ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Hsp70.1 geni olmayan fare kültürü oluşturularak bu farelerde ısı stresinin ardından TNF-uyarımli apoptozisin olaylanmasının engellenemediği gösterilmiştir.¹⁰¹

Bicher yaptığı çalışma ile HL-60 (Akut Promyelositik Lösemi Hücresi) hücrelerinin ısıya etkin kalma süresince ekzojen katalaz ile inkübe edilmeleri sonucunda apoptozisten kısmi olarak kurtulduklarını ortaya koymuştur.¹⁰²

Bizim çalışmamızda ise uterus dokusunda yapılan değerlendirmelerde; hipertermi uygulaması sonucu 24 saatten itibaren apoptozisin yaygınlaştığı görüldü. Yüzey ve bez epitelinde apoptotik cisimciklerin varlığı ilgiyi çekti. Kaspaz 8 ifadenmesi kontrol grubuna benzerdi. Kaspaz 9 immünreaktivitesinin Kaspaz 8'e karşı belirgin olması nedeniyle, olaylanan apoptozisin hücrel stres nedeniyle ortaya çıktığı düşünüldü. Hipertermi uygulamasından bir saat önce SOD uygulaması yapılan ve hipertermi sonrası 24. saatte dokuların alındığı grupta ise apoptotik cisimciklerin hiç olmadığı ilgiyi çekti. Aynı grupta Kaspaz 9 immünreaktivitesinin ise stromal hücrelerde son derece azaldığı, bez ve epitel hücrelerinde ise yaygın şekilde zayıftan ortaya değiştiği gözlemlendi. Sonlandırıcı kaspaz olan Kaspaz 3 immünreaktivitesinin en belirgin ifadenmesinin 24. saatte olduğu, 72. saatte ise etkisinin ortadan kalkması nedeniyle Kaspaz 3 tutulumunun azaldığı belirlendi. Aynı grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde de yine belirgin bir Kaspaz 3 immünreaktivitesi izlenmedi.

King ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tüm vücut hipertermisinin fare karaciğeri üzerindeki etkileri araştırılmış, hiperterminin (41°C'de 30 dk) ardından karaciğerdeki Hsp70 ifadesinde 3,6 kat artış olduğu belirtilmiştir.¹²

Grasso ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; Hsp70'in, insan fibroblastlarında H₂O₂ ile uyarılan oksidatif stres hasarına ve 42°C'deki ısı stresine karşı koruyucu bir etkisi olduğunu gösterilmiştir.⁵

Nowak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 42 °C'deki su banyosunda 20 dakika süresince tutulan farelerde hiperterminin karaciğer ve böbrekte ifade edilen Hsp70 düzeyi üzerindeki etkisini incelemişler ve oda sıcaklığına döndükten 3 saat sonra Hsp70 uyarımında belirgin bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Beyin ve karaciğerde Hsp ifadesinin yüksek miktarda bulunduğunu ancak beyindeki Hsp ifadesinin daha hızlı ve daha kısa süreli olduğunu belirtmişlerdir. Beyinde Hsp70 ifadesi en yüksek düzeye 1 saat içinde ulaşırken karaciğerde en yüksek düzeye 3 saat sonra ulaşmaktadır. 42 °C'nin altında rektal sıcaklığa sahip farelerde ise zayıf Hsp70 uyarımı gözlemlenmiştir.¹⁹

Lambert ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hiperterminin bağırsak üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Hipertermiye etkin kalan grubun bağırsak epitel hücrelerinde hasar oluştuğunu ve bağırsak geçirgenliğinin arttığını belirtmişlerdir. 41,5 – 42 °C'deki ısı stresine 15-30 dakika etkin kalınma sonucunda bağırsak kesitlerinde hücresel vakuolizasyon gözlenirken; 45-60 dakika etkin kalınma sonucunda şiddetli hasar ve hücre ölümü gözlemlenmiştir.¹⁰³

Oksidatif hasar; yaşlanma, Alzheimer, Parkinson, Amiyotrofik lateral sklerozis (ALS), romatoid artrit ve kanser gibi çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilmektedir.^{104,105}

Isı stresinin memeli üreme işlevleri üzerinde etkisi olduğu; spermatogenezisde ve oosit gelişiminde, oosit olgunlaşmasında, embriyonik gelişimin erken evrelerinde, fetal ve plasental gelişim ile süt vermede meydana gelen düzensizliklere neden olduğu belirtilmiştir.¹⁷

İnfertiliteyi etkileyen önemli faktörlerden biri de yüksek ısıdır. Spermatogenetik hücrelerin işlevlerini sürdürmeleri ve spermiyum üretiminin sürekliliği için testiküler ısının vücut sıcaklığından 1-2 derece daha düşük olması gerektiği bilinmektedir. Testisin normal gelişimine sürdürebilmesi için karın boşluğu dışında bulunması gerektiği bilinmektedir. Testisin skrotuma inmemesinden kaynaklanan gelişimsel bir anomali olan kriptorşidizmde testiküler ısının yüksek olması nedeniyle dolayı spermatogenezisi engellediği ve infertiliteye neden olduğu bilinmektedir^{15,106}

İnsan, koyun, domuz, sığır, sıçan ve fare gibi türlerin yetişkin memeli testislerinde yüksek ısının fizyolojik etkisi araştırılmış ve bunun testiküler ağırlıkta azalmaya ve kısmen ya da tümüyle infertiliteye neden olduğu gösterilmiştir.¹⁵

Rockett ve arkadaşları 10 -11 haftalık yetişkin sıçanlarda hiperterminin fertilite, apoptozis ve spermatogenezisdeki etkisini araştırmışlardır. Sıçanların vücut sıcaklıkları 43 °C'a yükseltildikten sonra 2 - 72 saat aralığında testis ağırlıklarında azalma olduğu ve TUNEL pozitif hücre sayısının arttığı görülmüştür. Bu artışın daha çok spermatositlerde olduğu saptanmıştır. Hipertermi uygulanan yetişkin farelerde de en erken 8. saatte apoptotik hücreler görülmüştür ve apoptotik hücrelerde zamana koşut artış izlenmiştir. Uygulamanın sonrasındaki 16. saatte ise seminifer

tübüllerin ileri derecede degrade olduğu belirtilmiştir. Hsp70-1 ve Hsp70-3'ün ifadeleri, ısı şokunun 16 saat sonrasında en yüksek düzeye ulaşmıştır; özellikle de spermatositlerde ifade edilmişlerdir. Uygulamanın 48. saatinde ise Hsp düzeyleri normal kontrol düzeyine dönmüştür.¹⁵

Khan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ısıya en duyarlı hücrelerin spermatogonyum, primer spermatosit ve yuvarlak spermatidlerin olduğu; ileri spermatidlerin ve Sertoli hücrelerinin ise etkilenmediği gösterilmiştir. Mitoz (spermatogonyum) ve mayoz bölünmeye (primer spermatosit) giden hücrelerin ısıyla oluşturulan hücre ölümüne daha duyarlı olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁷

Xu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yerel olarak ısı uygulanmış sıçanlarda spermatogenik hücrelerin apoptozisi araştırılmıştır. Testis ısı 43 °C'a yükseltilmiş ve 12 saat, 1, 3, 6, 10, 50 ve 80 gün sonra testisler ince yapı düzeyinde, akım sitometrisi ve TUNEL yöntemleri ile incelenmiştir. Yüksek ısı uygulaması haploid hücre sayısında düşüşe ve TUNEL pozitif hücre sayısında artışa neden olmuştur. Sonuç olarak bu çalışma yerel testiküler ısının spermatogenik hücre apoptozisini artırdığı ve ısıya en duyarlı hücrelerin spermatositler olduğu ve uzun dönemde spermatogonyumlardaki apoptozisin arttığı saptanmıştır.¹⁰⁸

Chen ve arkadaşları sıcaklık proteini üzerine yaptıkları çalışmada maymun Sertoli hücrelerinde 43°C'lik ısı stresinin ısı şoku proteinlerinin (Hsp 105, Hsp70, Hsp 60) ifadeleri üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Isı stresine etkin kalmalarından 12 saat sonra, ısıya etkin kalmayan kontrol grupları karşılaştırıldığında HSP 105'in mRNA ve protein

düzeyinde 20 kat artış görülmüştür. Uygulama yapılmayan Sertoli hücrelerinde Hsp70 belirlenmemiştir, ancak ısı stresi ile Sertoli hücrelerinin sitoplazmalarında Hsp70 ifadesinde de artış olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁹

Bizim çalışmamızda da, şimdiye dek açıklanan çalışmalara benzer olarak, ısı şok proteini olan Hsp70'in kontrol gruplarına karşı uygulanan hipertermi süresiyle ifadenmesinin arttığı görüldü. 24. Saatlik grupta immünreaktivitenin yüzey epiteli, bez epiteli ve stromal hücrelerde dahil olmak üzere üst düzeye ulaştığı izlendi. 72. saatte ise bu etkinin tümüyle ortadan kalktığı saptandı. SOD uygulanan gruplarda ise Hsp70 tutulumu hipertermi uygulanan gruplara karşı artmış olarak değerlendirildi. Bu bulgu SOD uygulamasında hücresel strese yanıt olarak Hsp70 salınımının arttığını düşündürdü. Ancak diğer gruplardan ayrıcalıklı olarak 24 saat hipertermi + SOD uygulanan grupta Hsp70 tutulumunun azalmaya başlaması ve hiperterminin 24. saatten sonra uterusu etkinlik göstermemesi; ısı şok proteini olan Hsp 70'in ifadenmesinin azalmış olabileceğini düşündürdü.

Steinberger ve Dixon yaptıkları çalışmada 43°C'lık sıcak suda 15 dakika bekletilen testislerden alınan kesitlerde; özellikle seminifer epitelde bulunan germ hücrelerinde yüksek ısının dejenerasyona neden olduğunu izlemişlerdir.¹¹⁰

Yapılan çalışmalarda, sitozolik bir antioksidan olan SOD'un, serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırdığı ve lipid peroksidasyonunu engellediği belirtilmektedir.¹¹¹ SOD enziminin fizyolojik işlevi; oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır; böylece lipid peroksidasyonunu baskılar. SOD

aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır ve doku kısmi oksijen basıncının (P_{O_2}) artışı ile artar.¹¹²

Antioksidan enzimlerin başında gelen süperoksit dismutaz, süperoksit radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene çeviren tepkimeyi katalizleyen bir metalloenzimdir. Bu enzimin katalizlediği tepkime “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak bilinmektedir; süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücresel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri denetim altında tutulmaktadır. Enzime ait iki gen bulunmaktadır; SOD1 geni ile kodlanan ve bakır içeren bakır süperoksit dismutaz (Cu,Zn-SOD) diğeri ise, SOD2 genince kodlanan mangan içeren mangan süperoksid dismutaz (Mn-SOD) enzimidir. Enzimin her iki seklinin endometriyum, tuba uterina ve ovaryum da bulunduğu bilinmektedir.^{113,114}

Serbest radikal düzeyi hücrenin antioksidan yetisini aştığında, membran lipidlerinde peroksidasyona ve yapının bozulmasına neden olmaktadır. Daha sonra bu reaktif moleküllerin DNA'ya bağlanarak hasara, mutasyonlara ve kansere yol açtığı bilinmektedir.¹¹⁵

Günümüzde kadın genital sisteminde en sık görülen kanserlerin başında, endometriyum kanseri gelmektedir. Hipoksi, endometriyal kansere yatkınlık oluşturan birçok hastalığın ortak patofizyolojik özelliğidir. Farklı mekanizmalar sonucu oluşan serbest radikaller hipoksi ile birlikte inflamasyon süreçlerini aktifleştirerek hücresel makro ve mikro çevreyi bozarak DNA'nın hasara uğramasına ve çok çeşitli genlerin erklerinde değişikliklere neden olabilmektedirler.¹¹⁶

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun, birçok hastalığın patogeneğinde rol aldığını göstermektedir. Kardiyolojik, nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanmayı da içeren birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir.¹¹⁷

Elia ve arkadaşları, ovaryal hücrelerde artmış ROS üretiminin bir sonucu olarak ovaryumların işlevlerinin bozulduğunu belirtmişlerdir.¹¹⁸ Oksidatif stresin meme kanserine neden olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Oksidatif stresin DNA hasarı ve DNA zincir kırıklarına neden olduğu da gösterilmiştir.¹¹⁹ En fazla serbest radikal üretimi mitokondriyonlarda olduğundan mitokondriyon iç ve dış zarında GSH, SOD ve glutatyon peroksidaz gibi oksidatif stresi azaltan enzimlerden bol miktarda bulunmaktadır.¹¹⁸ SOD tarafından üretilen H_2O_2 detoksifiye edilmediğinde toksik etki yaratabilmektedir. Bu da glutatyon peroksidaz, katalaz gibi, H_2O_2 'i etkisiz hale getiren enzimlerin etkinliklerine bağlıdır. Katalaz hücre içi bir antioksidan enzim olup genellikle hücresel peroksizomlarda bazen de sitozolde bulunmaktadır ve hidrojen peroksidi iki aşamalı bir tepkime ile suya ve moleküler hidrojene dönüştürmektedir. Katalaz hidrojen peroksidi etkisiz hale getirerek dolaylı olarak SOD tarafından hidrojen perokside dönüştürülen süperoksid radikalini detoksifiye etmektedir. Enzimin aynı zamanda peroksidaz erki de vardır. Katalaz yüksek düzeydeki oksidatif strese karşı etkili olup hücre içerisinde oluşan hidrojen perokside karşı etkilidir. Bu enzim özellikle hücrede glutatyon düzeyleri azsa hidrojen peroksidin etkisiz hale getirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır.¹²⁰

Lebovitz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Mn-SOD'un hücre yaşamı için ne kadar önemli olduğu bu gen yönünden homozigot mutant olan neonatal farelerin ölümü ile gösterilmiştir. Bu enzimi sadece %50 eksprese eden farelerin oksidatif strese aşırı duyarlı oldukları ve artan reaktif oksijen türleri sonucu mitokondriyal disfonksiyon gösterdikleri ortaya konulmuştur.¹²¹ Mn-SOD “knockout” farelerin oksidatif DNA hasarına aşırı duyarlı oldukları saptanmıştır.¹²²

Lue ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, sıçanların skrotumlarına 43 derecede 15 dakika tek doz hipertermi uygulamışlardır.¹²³

Aktaş yaptığı çalışmada hipertermi uygulaması için deney grubunda sıcaklığı 43 °C ye kontrol grubunda ise 22 °C ye ayarlanmış benmari kullanmıştır.⁴

Ozawa ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada maternal ısı stresine etkin kalan embriyonlarda hücre içi oksidatif stresin H₂O₂ düzeyini arttırdığını ve ısı stresinde tuba uterinada ROS üretiminin arttığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada morula ya da blastosist evresine erişen embriyonların oranı, maternal ısı stresine etkin kalan grupta belirgin şekilde düşük bulunmuştur.¹²⁴

Ozawa ve arkadaşları yaptıkları bir diğer çalışmada ısı stresine etkin kalmış farelerin iki hücreli embriyolarında Cdc-2 erkini ve tuba uterinanın redoks durumunu incelemişlerdir. Tuba uterina ve zigotlar önce 35 °C ısı stresine etkin bırakılmış, daha sonra 12 saat süresince

%60 nisbi nem uygulanmıştır. Kontrol grubunda iki blastomerli evreden morula evresine geçiş yüksek oranda bulunurken; ısı stresine etkin bırakılan grup iki hücreli evre aşamasını geçememiştir. Isı stresine etkin kalmış deneklerde H_2O_2 düzeyi artmıştır. Maternal ısı stresinin tuba uterinalarda oksidatif stresi geliştirdiğini bildirmişlerdir.¹²⁵

Bir antioksidan olan glutatyon; H_2O_2 tutulumunu sağlayarak preimplantasyon embriyonlarının normal gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Kültür ortamlarına glutatyon eklenen sığır embriyonlarının 42 °C'deki in vitro ısı şokuna karşı dirençlerinde artış olduğu gözlemlenmiştir.²⁷

Ho ve arkadaşları (1998) tarafından yapılan bir çalışmada $SOD1^{-/-}$ olan dişi farelerde infertilite oranında artış görülmüştür. Bu fareler ovule olup gebe kalmışlar ancak embriyonik ölümlerde belirgin bir artış göstermişlerdir. Aynı araştırmacıların yaptığı bir diğer çalışmada SOD 1'in akciğer ve karaciğeri paraquat ile uyarılan oksidatif hasardan koruduğu belirtilmiştir.¹²⁷

Lord-Fontaine ve arkadaşları (1999) tarafından yapılan çalışmada iki büyük antioksidan olan SOD ve katalazın baskılanması sonucunda ovaryumlarda H_2O_2 düzeyinde artış olduğu ve bunun da ovaryum yapısında olumsuz etkileri olduğu gözlemlenmiştir.⁸

Yoo ve arkadaşları (1999) tarafından yapılan bir çalışmada; SOD1 (Cu,Zn-SOD) geninin promotor erkinin H_2O_2 , paraquat ve ısı şoku ile 3-5 kat arttığı gösterilmiştir.¹⁰⁵ SOD1'in; kanser oluşumunu ve tümör

gelişimini engellediğini, antikanser ilaçlarının sitotoksik ve kardiyotoksik etkilerini azalttığını, iskemik dokuları reperfüzyon hasarına karşı koruduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.¹⁰⁵

Cu,Zn-SOD (SOD 1) hücre içinde yoğun olarak bulunan ve antioksidan savunma sisteminde önemli bir rolü olan enzimatik bir antioksidandır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda; aktif SOD 1'in bir bölümünün kemirgenlerde mitokondriyal membranların arasındaki boşluğa yerleştiğini ve bu organeli, süperoksit artışı ile olaylanabilecek oksidatif hasara karşı koruduğu bildirilmektedir.¹²⁸ Oksidatif stresin kadınlarda tüm üreme süresini ve sonrasını (menopoz) etkilediği bilinmektedir. Normal doğum ve erken doğumun başlamasında, ve infertilitede yer aldığı gösterilmiştir.⁷³ Azalan Cu,Zn-SOD erkinin; uterus kasılmaları ve kanamaların eşlik ettiği başarısız olan gebeliklerde desidüadaki artan ROS oluşumu ve PGF_{2α} yoğunlukları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Menstruasyondan önce azalan SOD ve artan reaktif oksijen türleri ile lipid peroksidin ise endometriyal dökülmeye neden olduğu saptanmıştır. ^(83,129)

Malayer ve arkadaşları, Brahman ve Holstein ineklerinden alınan ve kültüre edilen tuba uterina ve endometriyum dokularında; protein sentezi ve salgılamadaki değişiklikleri araştırmışlar ve ısı stresinin bu dokular üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Her iki cinsten 43°C ısıyla inkübe edilme sonucunda tuba uterinalardan salgılanan makromoleküllerin denatürasyonunda artış olmuştur. Brahman ineklerinde ısı şokunun ardından 30 dakika sonra de novo endometriyal protein sentezinde ve salgılamada ilk düşüş gerçekleşmiştir. Bunun da ısı şoku yanıtının bir özelliği olan protein sentezinin engellenmesi sonucu olaylandığı belirtilmiştir. Holstein ineklerinde ise ovulasyonun gerçekleşmesiyle tuba uterinada ısı yükselmesi olaylanarak salgılama durmuştur. Sıcaklık

uygulandıktan 2.5 saat sonra her iki cins inekte Hsp-70 ifadesi belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise Hsp70 ifadesi gözlenmemiştir. Isıya etkin kalmış dokularda 3-3.5 saat sonra Hsp-70 miktarı artmıştır ancak sıcaklık uygulamasından 24 saat sonra alınmış dokularda Hsp-70 ifadesinde azalma olduğu saptanmıştır.¹³⁰

Sığırlarda, yüksek ısıda kültüre edilen folliküler hücrelerden steroid üretiminin azaldığı gözlemlenmiştir. Isı stresinin LH salgılanmasını azaltabildiği belirtilmiştir.¹⁷ Gebelik sürecindeki ısı stresi fetal gelişimde gerilemeye neden olmaktadır. Gebe koyunların ısı stresine etkin kalmaları sonucunda fetal ve plasental ağırlıklarda azalma gözlemlenmiş ve plasental hormonların kandaki yoğunluklarında azalma olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Maternal hipertermi teratoloji olgularını da arttırmaktadır. Fetal yaşamdaki ısı stresinin; yetişkin dönemde fizyolojik işlevlerde değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Kobaylarda uterusda gelişimini sürdüren fötüsün hipertermiye etkin kalmasının, yetişkin dönemdeki öğrenme yetisini azalttığı gösterilmiştir.¹⁷

Putney ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada endometriyumda ısı stresi nedeniyle değişiklikler meydana geldiği; uterusda şiddetli hipertermiye yanıt olarak oluşan salgılama erkindeki değişikliklerin embriyo gelişimini etkileyebileceği belirtilmiştir. Isı stresine etkin kalmayan endometriyumda zayıf olarak gözlemlenen Hsp70'in 43°C'deki ısı stresine etkin kalan endometriyum dokusunda ifadesinin belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Sıcaklığın 39 °C'tan 43°C'a çıkarılması sonucunda endometrial PGF_{2α} salgılamada %1255 oranında artış olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar PGF_{2α} salgılamadaki bu artışın in vivo ortamda gebeliğin devamından sorumlu olan endometrial biyokimyasal faktörler ve

konseptus arasındaki düzenlemenin bozulmasına yol açabileceğini bildirilmişlerdir.^{16,131}

Andrianakis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada uzun süre ısı stresine etkin kalan gebe koyunlarda uterus ve umbilikal kan akışı incelenmiştir. Sıcak çevreye etkin kalan yetişkin koyunun bölgesel kapiller kan akışının; bağırsak, yağ dokusu, kas doku ve böbreklerden; deri, burun mukozası gibi ısı yayan dokulara doğru yeni bir dağılım gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada; 43 °C 'de 8 saat ısıya etkin kalan gebe koyunların uterus kan akışlarında bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Hipertermi sırasında uterusun artan maternal perfüzyonunun fötüsten anneye doğru ısı dönüşümünün sağlanmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Fötal ısının %85'inin uteroplental dolaşım ile alıp verildiği; kalan %15'inin ise fötal deri ve zarlar aracılığı ile dağıldığı gösterilmiştir.¹³²

Loven ve Gorman'ın yaptıkları çalışmalarda; ısıya etkin kalınmasının ardından bir antioksidan olan süperoksit dismutazın (SOD) erkinde artış olduğu gözlemlenmiştir. Bu artışın Hsp sentezi ile eş zamanlı gerçekleştiği ve dolayısıyla SOD'un hücreleri ısı stresinden koruduğu önerilmiştir.^{13,113}

Hsp'lerin; artan ya da azalan sıcaklık, azalan oksijen ve basınç gibi travmalar sonucunda ifadeleri artar ve hücreleri, stresin oluşturabileceği hasarlara karşı koruyabilir. Özellikle Hsp70 ve Hsp 27'nin apoptozisi engellediği gösterilmiştir.¹⁸

Bizim alışmamızda da SOD uygulaması yapılan gruplarda özellikle 24. saatte Kaspaz-3 immünreaktivitesinin hipertermi uygulanan gruba karşın biraz daha zayıfladığı izlendi. Stromada ise yer yer damar duvarlarında ve bazı stromal hücrelerde Kaspaz 3 tutulumu ayırt edilmekle birlikte, Kaspaz 9 immünreaktivitesinin stromal hücrelerde son derece azaldığı grld. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait uterus dokusunda Hsp70 ifadelenmesinin yüzey ve bez epiteli ile stromal hücre düzeyinde arttığı izlenirken, bu grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde de tutulumun kontrole benzer olduğu dikkati çekti.

6.SONUÇ

Yapılan değerlendirmelerde; hipertermi uygulaması sonucu 24. saatten itibaren apopitozisin yaygınlaştığı, yüzey ve bez epitelinde apopitotik cisimciklerin varlığı ilgiyi çekti. Kaspaz 9 immünreaktivitesinin Kaspaz 8'e karşın belirgin olması nedeniyle, olaylanan apopitozisin hücrel stres nedeniyle ortaya çıktığı düşünöldü. Sonlandırıcı kaspaz olan Kaspaz 3 immünreaktivitesinin en belirgin ifadenmesinin 24. saatte olduğu, 72. saatte ise etkisinin ortadan kalkması nedeniyle Kaspaz 3 tutulumunun azaldığı belirlendi. Isı şok proteini olan Hsp70'in tutulumu değeriendirildiğinde ise, kontrol gruplarına karşın uygulanan hipertermi süresiyle ifadenmesinin arttığı, 24. saatte en üst düzeye ulaştığı izlendi. 72. saatte ise bu etkinin tümüyle ortadan kalktığı göröldü. SOD uygulanan gruplarda ise Hsp70 tutulumu hipertermi uygulanan gruplara karşın artmış olarak değeriendirildi. Bu bulgu SOD uygulamasında hücrel strese yanıt olarak Hsp70 salınımının arttığını düşündürdü. Ancak diğeri gruplardan ayrıcalıklı olarak 24 saat hipertermi + SOD uygulanan grupta Hsp70 tutulumunun azalmaya başlaması ve hiperterminin 24. saatten sonra uterusda etkinlik göstermemesi; ısı şok proteini olan Hsp 70'in ifadenmesinin azalmış olabileceğı sonucunu düşündürdü.

7. ÖZET

Hipertermi vücut sıcaklığının 41° C ya da daha yüksek bir değere ulaşmasıyla ortaya çıkan ve sıcak çarpmasına yol açabilen bir durumdur. Süperoksit dismutaz (SOD) ise serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırabilen bir antioksidandır. Bu nedenle çalışmamızda; hipertermiyle oluşturulan ısı stresinin ve stres öncesinde kullanılan SOD'un, uterus üzerindeki koruyucu ve tedavi edici etkilerinin apoptotik ve oksidatif stres belirteçleri kullanılarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada kullanılan 54 adet Wistar-albino cinsi dişi sıçan, her grupta 6 denek olacak şekilde 9 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu olarak belirlenen 1.grup sıcaklığı 22° C'ye ayarlanmış havuzda 20 dakika tutulmuş ve 24 saat sonra uterus dokuları alınmıştır. 2.grup hipertermiden bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanarak 42°C' de sıcak su banyosunda 20 dakika bırakılmış ve hipertermiden 30 dakika sonra dokuları alınmıştır. 3.grubun 6 saat sonra, 4.grubun 24 saat sonra, 5.grubun 72 saat sonra dokuları alınmıştır. 6.gruba, hipertermi öncesi NaCl+Katalaz+SOD uygulanmış 42°C' de 20 dakika sıcak su banyosu ve hipertermiden sonra 30.dakikada dokuları alınmıştır. 7.grubun 6. saatte, 8.grubun 24.saatte, 9.grubun 72.saatte dokuları alınmıştır. Dokular Kaspaz-3, Kaspaz-8, Kaspaz-9 ve Hsp70 primer antikorlarıyla indirekt immünohistokimyasal yöntemle boyanmışlardır.

Hipertermiden sonra 24.saatten itibaren apoptozisin yaygınlaştığı, yüzey ve bez epitelinde apoptotik cisimciklerin varlığı görüldü. Kaspaz-9 immünreaktivitesinin Kaspaz-8'e karşı belirgin olması, apoptozisin hücrel stres nedeniyle ortaya çıktığını düşündürdü. Kaspaz-

3 immünreaktivitesinin en belirgin ifadenmesinin 24.saatte olduğu, 72.saatte, etkisinin ortadan kalkmasıyla Kaspaz-3 tutulumunun azaldığı belirlendi. Hsp70'in, kontrole karşın hipertermi süresiyle ifadenmesinin arttığı, 24.saatte en üst düzeye ulaştığı izlendi.

Sonuç olarak hiperterminin 24.saatten sonra uterusu belirgin etkinlik göstermediği ve SOD uygulanan gruplarda hücresel strese yanıt olarak Hsp70 salınımının arttığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler; Hipertermi, uterus, süperoksit dism taz

8.SUMMARY

Observation Of Effects Of Hyperthermia On Uterus At Structural Level

Hyperthermia is a state that the body temperature reaches at 41 °C or higher values that causes heat shock. Superoxide dismutase (SOD) is an antioxidant which can eliminate the oxygen free radicals. So we try to determine that superoxide dismutase which was given before hyperthermia, may have protective and curative effect on uterus at heat stress and stress-induced hyperthermia by using apoptosis and oxidative stress markers.

In this study we use 54 Wistar-albino rats that was divided into nine group which was divided into six rats in each group. The first group which was identified as the control group set for 20 minutes in a pool which was 22°C temperature and after that, 24 hours later rats were afflicted and uterine tissues were taken. The second group of rats one hour prior to the application of hyperthermia applied NaCl + catalase and then for 20 minutes 42 ° C hot water bath was applied and then abandoned 30 minutes after application of hyperthermia and then tissues were taken. The third group was abandoned for 6 hours, the fourth group was abandoned for 24hours, the fifth group was abandoned 72 hours after application of hyperthermia and then tissues were taken. The sixth group of rats one hour prior to the application of hyperthermia applied NaCl+catalase+SOD, then for 20 minutes 42°C hot water bath was applied and then abandoned 30 minutes after application of hyperthermia and then tissues were taken. NaCl+catalase+SOD was also applied to seventh

group, eighth group, ninth group one hour prior to the application of hyperthermia then for 20 minutes 42°C hot water bath was applied and then abounded 6 hours, 24 hours and 72 hours, respectively, after application of hyperthermia and then tissues were taken.

The tissues were stained by indirect immunohistochemistry methods, with caspase 3, caspase 8, caspase 9 and Hsp70 markers. As a result, apoptosis becomes widespread 24 hours after hyperthermia application, existence of apoptotic bodies in surface and glandular epithelium were seen. The distinctive immunoreactivity of caspase 9 than caspase 8 suggests that apoptosis emerges because of the cellular stress.

Immunoreactivity of caspase 3, an effector caspase, becomes the most evident at 24th hour; and at 72nd hour as a result of disappearance of its effectiveness, caspase 3 immunoreactivity decreases. Hsp70 expression increases by the duration of hyperthermia and reaches to the maximum level at 24th hour after application.

As a result; it was determined that after 24 hours, hyperthermia no longer had a distinctive activity on uterus, and in SOD applied groups Hsp70 secretion was increased as a response to the cellular stress.

Key Words: Hyperthermia, uterus, superoxide dismutase

9.KAYNAKLAR

- 1) Tabak F. Ateş Patogenezi, Ateş Tipleri, Erişkinde Ateş Yönetimi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Ateşli Hastaya Yaklaşım Sempozyumu. (2006) 53: 5327-36
- 2) URL:<http://tr.wikipedia.org/wiki/Hipertermi> (cited: 19.05.2011)
- 3) Battaieb A, Averill-Bates DA. Thermotolerance induced at a fever temperature of 40 °C protects cells against hyperthermia induced apoptosis mediated by death receptor signalling. Biochem. Cell.Biol. (2008) 86: 521-538
- 4) Aktaş C. Skrotal Hipertermi Uygulanan Sıçanların Leydig Hücrelerinin Morfolojik Olarak İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Edirne: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2007
- 5) Grasso S, Scifo C, Cardile V, Gulino R, Renis M. Adaptive Responses to the Stress Induced by Hyperthermia or Hydrogen Peroxide in Human Fibroblasts. Exp Biol Med (2003) 228:491-498
- 6) Flanagan SW, Moseley PL, Buettner GR. Increased flux of free radicals in cells subjected to hyperthermia: detection by electron paramagnetic resonance spin trapping. FEBS Lett. (1998) 431(2): 285-286
- 7) Li JJ, Oberley LW. Overexpression of manganese containing superoxide dismutase confers resistance to the cytotoxicity of tumor

necrosis factor α and/or hyperthermia. *Cancer Res.* (1997) 57(10):1991-1998

- 8) Lord-Fontaine S, Averill DA. Enhancement of Cytotoxicity of Hydrogen Peroxide by Hyperthermia in Chinese Hamster Ovary Cells Role of Antioxidant Defenses. *Arch. Biochem.* (1999). 363(2): pp. 283–295
- 9) Ozawa M, Hirabayashi M, Kanai Y. Developmental competence and oxidative state of mouse zygotes heat-stressed maternally or in vitro. *Reproduction* (2002) 124, 683–689
- 10) Lin PS, Qoamo S, Ho KC and Gladding J. Hyperthermia enhances the cytotoxic effects of reactive oxygen species to Chinese hamster cells and bovine endothelial cells in vitro. *Reproduction Research* (1991) 126 43–51
- 11) Ikeda M, Kodama H, Fukuda J, Shimizu Y, Murata M, Kumagai J and Tanaka T. Role of radical oxygen species in rat testicular germ cell apoptosis induced by heat stress. *Biology of Reproduction* (1999) 61 393–399
- 12) King YT, Lin CS, Lin JH, Lee WC. Whole-body hyperthermia-induced thermotolerance is associated with the induction of Heat Shock Protein 70 in mice. *J. Exp. Bio.* (2002) 205; 273–278
- 13) Gorman, A. M, Heavey, B, Creagh, E, Cotter, T. G. and Samali, A. Antioxidant-mediated inhibition of the heat shock response leads to apoptosis. *FEBS Lett.* (1999) 445, 98–102

- 14) Loven, D. P, Leeper, D. B. and Oberley, L. W. Superoxide dismutase levels in Chinese hamster ovary cells and ovary carcinoma cells after hyperthermia of exposure to cycloheximide. *Cancer Res.* (1985) 45: 3029–3033

- 15) Rockett J. C, Mapp F. L, Garges J. B, Luft J.C, Mori C, Dix D.J. Effect of hyperthermia on spermatogenesis, apoptosis, gene expression and fertility in adult male mice. *Biology of Reproduction* (2001) 65, 229-239

- 16) Putney D.J, Malayer J.R, Gross T.S, Thatcher W.W, Hansen P.J, Drost M. Heat Stress-Induced Alterations in the Synthesis and Secretion of Proteins and Prostaglandins by Cultured Bovine Conceptuses and Uterine Endometrium. *Biol. Reprod.* (1988) 39, 7 17-728

- 17) Hansen P.J. Effects of heat stress on mammalian reproduction. *Phil.Trans. R. Soc. B.* (2009) 364; 3341–3350

- 18) Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR. Thermally Induced Injury and Heat-Shock Protein Expression in Cells and Tissues. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (2005) 1066: 222–242

- 19) Nowak, T S, Bond U, Schlesinger, M J. Heat Shock RNA Levels in Brain and Other Tissues After Hyperthermia and Transient Ischemia. *J Neurochem* (1990) 54: 451–458

- 20) Dong A, Shen J, Krause M, Akiyama H, Hackett SF, Lai H, Campochiaro. Superoxide Dismutase 1 Protects Retinal Cells From Oxidative Damage. *J. Cell. Physiology* (2006) 208:516–526

- 21) Hamilton WJ, Mossman HW. Human Embryology: Prenatal development of form and function. 4th ed. Macmillan Press; 1978. s.377-436
- 22) Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. Mosby. s:403-436
- 23) Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi (Türkçe çeviri). Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (Çev), 6. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002
- 24) Larsen WJ. Human Embryology. Churchill Livingstone; 1993 p:236-280
- 25) Sadler TW. Medikal Embriyoloji (Türkçe çeviri) Başaklar AC (Çev), 9. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005 s: 313-354
- 26) Bartol FF, Wiley AA, Bagnell CA. et al. Uterine development and endometrial programming. Soc Reprod Fertil Suppl. 2006; 62:113-30.
- 27) Deutscher E, Yao H. Essential Roles of Mesenchyme-Derived Beta-Catenin in Mouse Müllerian duct Morphogenesis. *Dev Biol.* 2007 July 15; 307(2): 227–236.
- 28) Vainio S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, McMahon AP et al. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature* 1999; 397: 405-409
- 29) Jeays-Ward K, Dandonneau M, Swain A. et al. Wnt4 is required for proper male as well as female sexual development. *Developmental Biology* 2004; 276: 431– 440

- 30) Heikkilä M, Peltoketo H , Vainio S et al. *Wnts* and the Female Reproductive System. J.Exp. Zool. 2001; 290:616–623
- 31) Hashimoto R. Development of the Human Mullerian Duct in the Sexually Undifferentiated Stage. Anat Rec Part A 2003; 272A:514–519
- 32) Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürek M. İnsan Embriyolojisi. 7. Baskı. Alfa Basım Yayım Dağıtım,1992; s.207-217
- 33) Troiano RN, McCarthy SM. Mullerian Duct Anomalies: Imaging and Clinical Issues. Radiology,2004; 233:19–34
- 34) Kerse (Büyüközer) İ. İnsan Embriyolojisine Giriş. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları : 1974 s.6-50
- 35) Barberini F, Makabe S, Franchitto G, Correr S, Relucenti M, Heyn R, Familiari G et al. Ultrastructural dynamics of the human endometrium from 14 to 22 weeks of gestation. Arch Histol Cytol. 2007; 70(1):21-8.
- 36) Sudhir S. Embryology for Medical Students. 2nd ed. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2008
- 37) Gray CA, Bartol FF, Tarleton BJ, Wiley AA, Johnson GA, Bazer FW, Spencer TE et al. Developmental Biology of Uterine Glands. Biology of Reproduction. 2001; 65:1311–1323
- 38) Yin Y, Ma L et al. Development of the Mammalian Female Reproductive Tract. J.Biochem. 2005; 137, 677–683
- 39) Taylor E, Gomel V et al. The uterus and fertility. Fertil Steril. 2008; 89(1): 1–16.

- 40) Stanley G. Clayton. Gynaecology: by ten teachers. TLT Lewis, GVP Chamberlain.editors. 15th ed.
- 41) Snell RS. Klinik Anatomi. Yıldırım M (Çeviri Editörü) 6. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004
- 42) Cumhur M. (Editör) Temel Anatomi. 1.Baskı. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık; 2001
- 43) Hatiboğlu MT. Anatomi. 2.Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2003. s.203-205
- 44) Moore KL, Dalley AF. Kliniğe Yönelik Anatomi. Şahinoğlu K. (Çeviri Editörü) 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007
- 45) Hendrickson MR, Atkins KA, Kempson RL. Uterus and Fallopian Tubes. In: Mills SE. (Editor) Histology for Pathologists. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkin; 2007. p 1011–1062.
- 46) Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. Gray's Anatomi: Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin. Yıldırım M. (Çeviri Editörü) Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2007
- 47) URL:http://en.wikipedia.org/wiki/Canal_of_the_cervix
(cited:10.12.2010)
- 48) Şeftalioğlu A. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı. Ankara: Tıp ve Teknik Yayıncılık; 1998
- 49) Erdoğan D, Hatipoğlu MT, Görgün M, Ilgaz C. Özel Histoloji. 2. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2007

- 50) Erkoçak A. Özel Histoloji. 4. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi, 1982
- 51) Ross H.M., Kaye G.I., Pawlina W. Histology, A Text and Atlas. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2003
- 52) Sancak, B. Cumhur, M. Fonksiyonel Anatomi, Baş Boyun ve İç Organlar, 1.Baskı. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayınları;1999
- 53) Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş. Demir R. (Çeviri Editörü). Ankara: Palme Yayıncılık; 2006
- 54) Karaöz E. Özel histoloji. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları; 2002
- 55) Gartner L.P., Hiatt J.L. Color Textbook of Histology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007
- 56) Guyton AC, Hall JE.(2001). Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H (Çeviri Editörü) 11.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007
- 57) SSC. Yen, RB. Jaffe. Reproductive endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. ;1986
- 58) Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 15. Baskı. Ankara: Meteksan AŞ;2005
- 59) Ganong WF. Tıbbi Fizyoloji. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (Çeviri). 20.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2002
- 60) Şıktar E. Hipertermik Ve Hipotermik Su Sıcaklıklarında Yorucu Yüzme Egzersizi Yaptırılan Ratlarda L-Karnitin ve Termal Stresin Serbest Radikal Ve Antioksidan Düzeyine Etkisi. Doktora Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2008

- 61) Safinaz A, Piyer A. Sıcak Ortamda Egzersiz, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı. İstanbul: Klinik Gelişim. 2007; 14-15
- 62) Numanoğlu S. Östojen Bağımlı Meme Kanseri Hücrelerinde (MCF–7) Genistein ve Hiperterminin Kombine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. İzmir: Ege Üniversitesi; 2008
- 63) İnanç İ. Hiperterminin Dişi Germ Hücrelerine Etkisinin Yapısal Düzeyde İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi;2010
- 64) Akşit H. , Bildik A. Apoptosis. YYÜ Vet. Fak. Derg. (2008) 19(1): 55-63
- 65) Kerr JFR, Wylie AH, Currie AR, Apoptosis a Basic Biological Phenomenon with Wide Ranging Implications in Tissue Kinetics, Br J Cancer. 1972; 26: 239-57
- 66) Ulukaya E. Akciğer Kanseri: Tanı ve tedavide temel ilkeler ve uygulamalar. Engin K, Özyardımcı N. (Editörler) Bursa: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2001
- 67) Havelkaa P, Obornáb I, Březinová J, Lichnovská V. Apoptosis and expression of Bcl-2 in Human Endometrium in Natural and Artificial Cycles. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2005, 149(2):303–7
- 68) Yüksel B. , Handemir Kılıç S. ,Taşdemir N. , Batıoğlu S. Apoptosis ve Kaspaz Sistemi. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. [elektronik dergi] 2008 Haziran.
URL:http://dergi.ztb.gov.tr/index.php?option=com_content&view=article&id=82&Itemid= (cited:18.06.2011)

- 69) Krauss G, Biochemistry of Signal Transduction and Regulation,WILEY-VCH, Darms. 2001; 456-46
- 70) Veliyeva S. Hiperterminin Erkek Germ Hücreleri Üzerine Olan Etkilerinin Yapısal olarak İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2010
- 71) Mills S.E. Histology for Pathologists. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007
- 72) Abdullahi M, Bahreini M, Oghadam A, Emmami B, Fooladian F,Zarafariet K. Increasing Intracellular Camp and Cgmp In Hibits Cadmium Induced Oxidative Stress in Rat Submandibular Saliva. Comp. Biochem. Physiol, C. 2003; 135: 331-6
- 73) Agarwal A., Gupta S. , Sharma RK. Role of oxidative stres in female reproduction. Review Article. Reprod Biol Endocrin. 2005; 3:28
- 74) Gümüştas MK, Atukeren P.Oksidatif ve Nitrozatif Stresin Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi No:62. Mart 2008 S:329-340
- 75) Halliwell B, Gutteridge JMC (2001) Free Radicals in Biology and Medicine, Third Edition, Oxford Science Publications, 22-24
- 76) Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri,1.Baskı, Mimoza Yayınları, Konya,(1995)
- 77) Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE (1992) Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? The Journal of Laboratory and Clinical Medicine 119(6), 598-620

- 78) Serafini M, Del Rio D (2004) Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool. Redox Report 9(3), 145-152
- 79) Uysal M. Serbest Radikaller, Lipit Peroksitleri ve Organizmadaki Prooksidan-Antioksidan Dengeyi Etkileyen Koşullar. Klinik Gelişim. 1998;11; 336-41
- 80) Agrawal A., Kale RK. Radiation Induced Peroxidative Damage Mechanism and Significance. Indian Journal Experimental Biology, 2001; 39:291
- 81) Yalçın AS. Antioksidanlar. Klinik Gelişim; 1998; 11: 342-46
- 82) Kurt N. Yaşa Bağlı Olarak Antioksidan Enzimlerinin Süperoksit Dismütaz, Katalaz Aktivitelerinin ve Malondialdehit Seviyesinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Adana:Çukurova Üniversitesi; 2008
- 83) Sugino N.. The role of oxygen radical- mediated signaling pathways in endometrial function. Placenta. 2007 Apr; 28 Suppl A: S133-136
- 84) Beckman G, Lundgen E, Tarnvik A. Superoxide dismutase isoenzymes indifferent human tissues, their genetic control and intracellular localization. Human Hereditery; (1973) 23, 339-345
- 85) Marklund SL. Properties of extracellular superoxide dismutase from human lung. Biochem. J, (1984), 220(1): 269-72
- 86) Sugino N, Karube-Harada A, Kashida S, Takiguchi S, Kato H. Differential regulation of copper zinc superoxide dismutase and manganase superoxide dizmutase by progesteron withdrawal in human endometrial stromal cells. Mol. Hum. Reprod. 2002; Vol.8. pp 68-74

- 87) Csermely P, Yahara I. Heat shock proteins.
URL:<http://www.linkgroup.hu/docs/pcs/02taylor-francis.PDF>.2002
(cited:13.01.2011)
- 88) Aşkar TK., Ergün N., Turunç V. Isı Şok Proteinler ve Fizyolojik Roller. Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. 2007; 13 (1): 109-14
- 89) Mosser DD, Caron AW, Bourget I, Denis- Larose C, Massie B. Role of the Human Heat Shock Protein hsp70 in Protection against Stress-Induced Apoptosis. Molecular and Cellular Biology, Sept. 1997, p. 5317–5327
- 90) Neuer A., . Spandorfer S.D, Giraldo P., Dieterle S, . Rosenwaks , . Witkin S.S. The role of heat shock proteins in reproduction. Human Reprod. 2000. Vol.6 No.2 pp:149-159
- 91) Welch WJ. Mammalian Stress Response: Cell Physiology, Structure Function of Stress Proteins and Implications From Medicine and Disease. Physiol. Rev 1992; 72: 1063-1081
- 92) Mangurten AB, Brader KR, Loos, BM, Lee E, Quiroga AI, Bathori J, Lurain JR, Laszlo A, Phillips B. Hsp70 and Hsc70 are preferentially expressed in differentiated epithelial cells in normal human endometrium and ectocervix. Cell stress & chaperones 1997 Sep;2(3):168-74
- 93) Joseph L. Roti Roti. Cellular responses to hyperthermia (40–46_C): Cell killing and molecular events (review). Int. J. Hyperthermia (2008) 24(1): 3–15
- 94) Cross C, Halliwell B, Borish ET, Pryor WE. Oxygen radicals and human diseases. Ann. Int Med (1987); 7:526-545

- 95) Yatvin MB, Cramp WA. Role of cellular membranes in hyperthermia: some observations and theories reviewed. *Int J Hyperthermia*. (1993) ;9(2):165-85
- 96) Clark AW, Robins HS, Vorpahl JW, Yatvin MB. Structural changes in murine cancer associated with hyperthermia and lidocaine. *Cancer Res*. (1983) 43, 1716-1723
- 97) Bates DA, Mackillop WJ. Effect of hyperthermia on the sodium-potassium pump in Chinese hamster ovary cells. *Radiation Research* (1985) 103, 441-451
- 98) Kawase M, Murakami K, Fujimura M, Morita-Fujimura Y, Gasche Y, Kondo T, Scott RW, Chan PH. Exacerbation of delayed cell injury after transient global ischemia in mutant mice with Cu,Zn superoxide dismutase deficiency. *Stroke* (1999) 30: 1962–1968
- 99) Li, Y., Qin, H., Chen, Q., Wang, J. Neurochemical and Behavioral Effects of The Intrahippocampal Co-Injection of *B*-Amyloid Protein 1-40 and Ibotenic Acid in Rats. *Life Sciences*, (2005) 76: 1189-1197
- 100) Hass MA, Massaro D. Regulation of the Synthesis of Superoxide Dismutases in Rat Lungs During Oxidant and Hyperthermic Stresses. *J. Bio. Chem*. (1988) 263 (2) 776-781
- 101) Van Molle W, Wielockx B, Mahieu T, Takada M, Taniguchi T, Sekikawa K, Libert C. HSP70 protects against TNF-induced lethal inflammatory shock. *Immunity*. (2002);16(5):685-95
- 102) Bicher HI. The physiological effects of hyperthermia. *Radiology*. (1980) 137; 511-513

- 103) Lambert G.P., Gisolfi C.V., Berg D.J., Moseley P.L., Oberley L.W., Kregel K.C. Selected Contribution: Hyperthermia induced intestinal permeability and the role of oxidative and nitrosative stres. J Appl Physiol (2002) 92 :1750-1761
- 104) Beal MF. Oxidatively modified proteins in aging and disease. Free Radic Biol Med (2002) 32:797–803.
- 105) Yoo HY, Chang MS, Rho HM. The Activation of the Rat Copper/Zinc Superoxide Dismutase Gene by Hydrogen Peroxide through the Hydrogen Peroxide-responsive Element and by Paraquat and Heat Shock through the Same Heat Shock Element. J Biol Chem (1999) 274; (34) 23887–23892
- 106) Moore C. R, Chase H. D.: Heat application and testicular degeneration. Anat Rec. (1923) 26: 344-403
- 107) Khan R. V., Brown I. R.: The effect of hyperthermia on the induction of cell death in brain, testis, thymus of the adult and developing rat. Cell Stres Chaperones., (2002) 7(1):73-90
- 108) Xu D, Qin DN, Wang Y, Zhuang CX, Li WQ.: Effect of local testicular heating on spermatogenic cell apoptosis in rat. Zhonghua Nan Ke Xue.Jun (2003) 9(3):170-4
- 109) Chen M, Yuan J, Shi Y, et al. Effect of 43°C Treatment on Expression of Heat Shock Proteins 105, 70 and 60 in Cultuicd Monkey Sertoli Cells. Asian Journal of Andrology. (2008); 1745-7262
- 110) Steinberger E& Dixon W.J, Some Pbservations on the Effect of Heat on the Testicular Germinal Epithelium, Fert. Steril. (1959); 10: 578-595

- 111)** Jeffrey JL, Turner TT, Peptide and Nonpeptide Reactive Oxygen Scavengers Provide Partial Rescue of the Testis After Torsion, *Journal of Andrology*. (2002); 23: 3
- 112)** Kobayashi Y, Ishigame Y, Usui T. Superoxide dismutase activity of human granulocytes and lymphocytes,. *The Lancet*. (1977) 16, 865-866
- 113)** Tamate K, Sengoku K, Ishikawa M. The role of superoxide dismutase in the human ovary and fallopian tube. *J Obstet Gynaecol* (1995); 21:401-9.
- 114)** Ishikawa M, Nakata T, Yaginuma Y, Nishiwaki K, Goishi K, Saitoh S. Expression of superoxide dismutase (SOD) in adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* (1993); 169(3):730-4
- 115)** Ames BN. Dietary carcinogenesis. Oxygen radicals and degenerative diseases. *Science* (1983); 221:1256-64
- 116)** Bulgurcuoğlu Kuran S. Endometriyum kanserinde MnSOD,MPO ve NQO gen polimorfizmi ve düzeyleri ile lipid peroksidasyon ürünlerinin tayini. Doktora Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2008
- 117)** Köşker T. Bayan infertil hastalarda oksidatif stresin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2008
- 118)** Inoue, M., Sato, E.F., Nishikawa, M., Park, A.M., Kira, Y., Imada, I., Utsumi, K.,. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Curr. Med. Chem.* (2003)10(23): 2495-505

- 119)** Ambrosone, C.B, Freudenheim, J.L., Thompson, P.A., Bowman, E., Vena J.E., Marshall, J.R., Graham, S., Laughlin, R., Nemoto, T., Shields, P.G. Manganese superoxide dismutase (MnSOD) genetic polymorphisms, dietary antioxidants, and risk of breast cancer. *Cancer Res.* (1999)59(3): 602–6.
- 120)** Melov, S., Coskun, P., Patel, M., Tuinstra, R., Cottrell, B., Jun, A.S., Zastawny, T.H., Dizdaroglu, M., Goodman, S.I., Huang, T.T., Miziorko, H., Epstein, C.J., Wallace, D.C., Mitochondrial disease in superoxide dismutase 2 mutant mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1999)96(3): 846-51
- 121)** Lebovitz, R.M., Zhang, H., Vogel, H., Cartwright, J.R., Dionne, L., Lu, N., Huang, S., Matzuk, M.M., Neurodegeneration, myocardial injury, and perinatal death in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1996) 93(18):9782-7
- 122)** Melov, S., Coskun, P., Patel, M., Tuinstra, R., Cottrell, B., Jun, A.S., Zastawny, T.H., Dizdaroglu, M., Goodman, S.I., Huang, T.T., Miziorko, H., Epstein, C.J., Wallace, D.C., Mitochondrial disease in superoxide dismutase 2 mutant mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1999)96(3): 846-51
- 123)** Lue Y, Sinha HAP, Swerdloff RS, Im P, Taing KS, Bui T, Leung A, Wang C. Single exposure to heat induced stage-specific germ cell apoptosis in rats: Role of intratesticular testosterone on stage specificity. *Endocrinology* (1999); 140:1709-17
- 124)** Ozawa M, Hirabayashi M., Kanai Y. Developmental competence and oxidative state of mouse zygotes heat-stressed maternally or in vitro. *Reproduction*, (2002) 124; 683-689.

- 125)** Ozawa M, Matsuzuka T, Hirabayashi M, Kanai Y. Redox status of the Oviduct and Cdc 2 activity in 2-Cell Stage Embryos in Heat - Stressed Mice. *Biology of Reproduction* 71, (2004); 291-296.
- 126)** Ealy AD, Drost M, Barros CM, Hansen PJ. Thermoprotection of preimplantation bovine embryos from heat shock by glutathione and taurine. *Cell Biology International Reports* (1992) 16 125–131
- 127)** Ho YS, Gargano M, Cao J, Bronson RT, Heimler I, Hutz RJ. Reduced fertility in female mice lacking copper-zinc superoxide dismutase. *J Biol Chem* (1998) 273:7765–7769.
- 128)** Bartnikas TB, Gitlin JD. Mechanisms of Biosynthesis of Mammalian Copper/Zinc Superoxide Dismutase. *J Biol Chem.* (2003) 278; (35) 33602–33608
- 129)** Sugino N, Karube-Harada A, Kashida S, Takiguchi S, Kato H. Decreased SOD expression and increased concentrations of lipid peroxide and PGF_{2α} in the decidua of failed pregnancy. *Mol. Hum. Reprod.* (2000) 6;(7), 642-674
- 130)** Malayer JR, Hansen PJ Differences between Brahman and Holstein cows in heat-shock induced alterations of protein synthesis and secretion by oviducts and uterine endometrium. *J. Anim.Sci.* (1990);68: 266-280
- 131)** Gross T.S., Putney D.J., Bazer F.W. , Thatcher W.W.. Effect of in-vitro heat stress on prostaglandin and protein secretion by endometrium from pregnant and cyclic gilts at Day 14 after oestrus. *J.Reprod. Fert.* (1989) 85, 541-550
- 132)** Andrianakis P, Walker D. Effect of hyperthermia on uterine and umbilical blood flows in pregnant sheep. *Exp. Physiol.*(1994) 79,1-3

10.EKLER



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

26/12/2009

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/134-17547
KONU:

Sayın

Prof.Dr.Deniz ERDOĞAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

G.Ü.ET-09.085 kod numaralı ve “*Deneyisel Hipertermide SOD Uygulamasının Gametogeneze Olası Koruyucu Etkisi:İmmünohistokimyasal ve Elektron Mikroskopik Bir Çalışma*” başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Dilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-09.085 and entitled “*Possible Protective Effects of SOD Administration on Gametogenesis in Experimental Hyperthermi: an Immunohistochemical and Ultrastructural Study*” is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.


Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

11.TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana her zaman yardımcı olan, eğitimimin her aşamasında karşılıksız ve sınırsız desteğini gördüğüm, birikim ve güvenini benden hiçbir zaman esirgemeyen, yanında öğrenim görmekten onur duyduğum değerli hocam, tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN başta olmak üzere; öğrenimimde katkıları olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL'a, Sayın Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Celal ILGAZ'a Sayın Prof. Dr. M. Tahir HATİPOĞLU'na;

Çalışmamı oluşturmamdaki yapıcı ve yol gösterici önerilerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, anlayışlı yaklaşımları ile beni yönlendiren, her zaman desteklerinden güç aldığım sevgili hocalarım Doç. Dr. Gülnur TAKE KAPLANOĞLU ve Doç. Dr. Çiğdem ELMAS'a;

Tezimin deney ve yazım aşamasında büyük yardımlarını gördüğüm, bitmeyen sabırları ile bana destek olan, Arş. Gör. Güleser GÖKTAŞ'a, Uzm. Dr. Fatma HELVACIOĞLU'na ve Arş. Gör. Gülce Naz SARAÇ'a, İrem İNANÇ'a, Recep ORHAN'a ve Anabilim Dalı personelimiz Şemsi ÖZTÜRK'e, birlikte olmaktan mutluluk duyduğum ve çalışmamın her aşamasında yanımda olan yüksek lisans arkadaşlarıma;

Sevgi ve destekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan, attığım her adımda beni cesaretlendiren sevgili annem Tuna KELEŞ ve babam Gürhan KELEŞ'e;

Sonsuz saygı ve sevgilerimi sunarım...

12. ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Ankara’da doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimimi Ankara’da Büyük Kolej’de tamamladım. 2004 yılında kazandığım Ankara Üniversitesi Biyoloji Bölümü’nden 2008 yılında mezun oldum. 2009 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimime başladım.