

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

HİPERTERMİNİN DUKTUS EPİDİDİMİS YAPISINA ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Arzu YURTCU

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Celal ILGAZ

ANKARA

Ocak 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

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

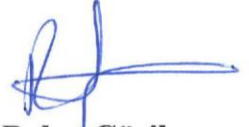
Tez Savunma Tarihi : 11 /01/2011



Prof.Dr.Deniz Erdoğan
Gazi Üniversitesi



Prof.Dr.Celal Ilgaz
Gazi Üniversitesi



Prof.Dr.Rabel Gözil
Gazi Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Resimler	V
Tablolar	XVII
Kısaltmalar ve Simgeler	XVIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Testis Gelişimi	4
2.1.1. Testislerin İnisi	9
2.1.2. Testis ve Duktus Epididimisteki Embriyolojik Kalıntılar	10
2.1.3. Duktus Deferensteki Embriyolojik Kalıntılar	10
2.2. Testis Anatomisi	11
2.2.1. Duktus Epididimis Anatomisi	12
2.2.2. Duktus Epididimis Damarlanması	13
2.2.3. Duktus Epididimis Lenf Drenajı	14
2.2.4. Duktus Epididimis Sinirleri	14
2.2.5. Duktus Deferens Anatomisi	14
2.2.6. Duktus Deferens Damarlanması	15
2.2.7. Duktus Deferens Lenf Drenajı	15
2.2.8. Duktus Deferens Sinirleri	16
2.3. Testis Histolojisi	16
2.3.1. Spermatogenezis	17
2.3.2. Duktus Epididimis Histolojisi	20
2.3.3. Duktus Deferens Histolojisi	21
2.3.4. Duktus Ejakülatoryus	23
2.3.5. Spermatik Kordon	23
2.4. Duktus Epididimis Fizyolojisi	23
2.5. Duktus Deferens Fizyolojisi	27

2.6. Hipertermi	28
2.7. Apoptozis	29
2.8. Antioksidanlar	31
2.8.1. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller	33
2.8.2. Serbest Radikallerin Hücreye Etkisi	35
2.9. Katalaz ve Süperoksit Dismutaz	37
2.9.1. Katalaz	37
2.9.2. Süperoksit Dismutaz	39
2.10. Isı Şok Proteinleri	40
2.10.1. Isı Şok Proteinlerinin İşlevleri	41
3. GEREÇ ve YÖNTEM	43
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplandırma	43
3.2. İmmünohistokimyasal Yöntem	44
3.3. İstatistiksel Yöntem	46
4. BULGULAR	47
4.1. Duktus Epididimis Bulguları	47
4.1.1. Kaspaz-9 Bulguları	47
4.1.2. Kaspaz-8 Bulguları	50
4.1.3. Kaspaz-3 Bulguları	52
4.1.4. HSP70 Bulguları	55
4.2. Duktus Deferens Bulguları	57
4.2.1. Kaspaz-9 Bulguları	57
4.2.2. Kaspaz-8 Bulguları	59
4.2.3. Kaspaz-3 Bulguları	60
4.2.4. HSP70 Bulguları	62
4.3. İstatistiksel Bulgular	137
5. TARTIŞMA	140
6. SONUÇ	150
7. ÖZET	152
8. SUMMARY	154
9. KAYNAKLAR	156

10. EKLER	175
10.1. Etik Kurul Raporu	175
11. TEŞEKKÜR	176
12. ÖZGEÇMİŞ	178

RESİMLER

Resim 1: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait duktus epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 2: Hipertermi (42 °C) uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 3: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 4: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 5: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 6: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 7: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 8: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 9: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 10: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 11: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 12: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 13: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 14: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 15: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 16: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 17: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 18: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 19: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait epididimis dokusunda Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 20: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 21: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 22: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 23: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 24: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 25: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 26: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 27: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 28: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait epididimis dokusunda yapılan HSP 70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 29: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 30: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 31: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 32: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan HSP70 immün boyanması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 33: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 34: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 35: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 36: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 37: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait duktus deferens dokusunda yapılan Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 38: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 39: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 40: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 41: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 42: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 43: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 44: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 45: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda yapılan Kaspaz-9 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 46: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 47: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 48: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 49: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+ katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 50: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda yapılan Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 51: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 52: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 53: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 54: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-8 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 55: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 56: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 57: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 58: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 59: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 60: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 61: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 62: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 63: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan Kaspaz-3 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 64: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait deferens dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 65: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 66: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 67: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 68: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan HSP70 immün boyanması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 69: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 70: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 71: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

Resim 72: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait deferens dokusunda yapılan HSP70 immün boyaması (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

TABLÖLAR

Tablo1: Duktus epididimiste NaCl+katalaz ve NaCl+katalaz+SOD gruplarına ait epitel kalınlıklarına ait istatistiksel değerlendirme	137
Tablo 2: Duktus epididimise ait tanımlayıcı istatistikler	138
Tablo 3: Duktus deferenste NaCl+katalaz ve NaCl+katalaz+SOD gruplarına ait epitel ve tüm duvar kalınlıklarına ait istatistiksel değerlendirme	138
Tablo 4: Duktus deferense ait tanımlayıcı istatistikler	139

KISALTMALAR ve SEMBOLLER

ABP	: Androjen bağlayıcı protein
ADAMs	: Disintegrin ve metalloproteinaz
APAF-1	: Apoptotik proteaz aktifleştirici faktör-1
BHA	: Bütil hidroksiyanizol
BHT	: Bütil hidroksitoluen
CRES	: Sistatin ilişkili epididimise özgü gen
Cu/Zn SOD	: Bakır çinko süperoksit dismutaz
DEFB118	: Beta defensin 118
E₂	: Östradiol
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GNRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin hormonu
HSF1	: Isı şok transkripsiyon faktörü 1
HSP	: Isı şok protein
JNK	: Jun NH ₂ -terminal kinaz
Kaspaz	: Sistein aspartat proteaz
MAPK	: Mitojen ile aktive olmuş protein kinaz
MIF	: Müllarian baskılayıcı faktör
Mn SOD	: Mangan Süperoksit dismutaz
PKC	: Protein kinaz C
R-Sh	: Tiyol
ROS	: Reaktif oksijen türevleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikali
SRY	: Y üzerinde cinsiyet dönüştürücü faktör
TGF- β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TNFR	: Tümör nekroz faktör almaç

1. GİRİŞ

İnsan organizmasının işlev görebilmesi için ısı dengesinin düzenlenmiş olması gereklidir. Organizmada doku ve hücrelerin en uygun biçimde işlevlerini gerçekleştirebildikleri ısı değeri oldukça dardır. Organizma yalnızca 35-43 °C arasında canlılığını sürdürebilir.^{1,2}

Vücut ısını iç ısı ve dış ısı belirler. İç ısı çok duyarlı bir biçimde düzenlenmiştir ve 37 °C'dir. Normal koşullar altında bu değer ortalamadan 0,6-1 °C'den fazla sapma göstermez. Buna karşın yüzey ısı çevresel etkenlerle ilişkili olarak düşer ya da yükselir.²

Hipotalamus ısı üretim ve yitiminin fiziksel ve kimyasal süreçlerini bir arada düzenleyen başlıca merkezdir. Hipotalamusun ısıyı düzenleyen mekanizmasının tümüne "hipotalamik termostat" denir. Hipotalamik termostat vücut ısısının çok sıcak ya da soğuk olduğunu almaçlar yolu ile algılar ve vücut ısını düşürücü ya da yükseltici işlemleri başlatır. Bu süreç, otonom, endokrin ve kas-iskelet sistemi yanıtlarının birleşmesini gerektirir.^{2,3}

Enfeksiyonlar, aşılar, biyolojik ajanlar, doku hasarı, kanser gibi çeşitli hastalıklar, ilaçlar gibi termoregülatör mekanizmada bozukluk yaratan etkenler nedeniyle, vücut sıcaklığının artışına "ateş" denir. Hipertermi ise, vücut ısısının 41 °C ya da daha yüksek bir değere erişmesidir.²

Normal spermatogenezis 34 °C-35 °C aralığında gerçekleşir. Bu nedenle testisler karın boşluğunun dışında vücut ısısından 2 °C-3 °C düşük ortam oluşturan skrotum içinde yerleşmişlerdir.⁴

Skrotum ısısı pek çok yerel etken ya da tüm vücut ısısının artmasıyla yükselebilir. Erkeklerde; ateşli hastalıklar, inmemiş testis, sauna, fırın gibi yüksek ısı gerektiren işlerde çalışılması, motorlu taşıt sürücülüğü, at jokeylerinin giydiği sıkı giysiler, pantolonlar, dizüstü bilgisayar kullanımı testis ısını yükseltmektedir. Hipertermi/termal stres koşulları, toksik maddeler, radyasyon ve ısı değişimleri gametogenezisi olumsuz yönde etkilemesi nedeniyle spermiyum üretimini ve hareketliliğini azaltır. Bunun da dönemsel ya da kalıcı infertiliteye eşlik eden testis ağırlığında geçici ve görece azalmayla birlikte embriyon gelişimini engellediği görülmüştür. Bu etkenler germ hücrelerinde oksidatif strese neden olurlar. Bu, sitozolik antioksidan olan glutatyon peroksidaz (GSH) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyini azaltır ve sonuçta serbest oksijen radikalleri artar.^{5,6,7,8,9,10,11}

Serbest radikal dış yörüngesinde kısa süre için de olsa eşlenmemiş yani serbest bir elektron bulunduran atom ya da moleküldür. Serbest radikaller aerobik hücrelerin tüm işlevleri sırasında ya da patolojik olgularda birer yan ürün olarak oluşabilir ve hücrelerde geri dönüşümlü ya da dönüşümsüz değişikliklere neden olabilir. Bunun sonucunda ciddi hücre, doku ve/veya organ hasarı oluşur.^{12,13,14,15}

Antioksidanlar işlevlerine göre serbest radikal oluşumunu önleyen (SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz) ve oluşan serbest radikallerin dokudaki etkilerini önleyen (E vitamini, retinoik asit, β karoten,

glutasyon) antioksidanlar olarak iki gruba ayrılırlar. SOD, süperoksidin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler ve hücresel düzeydeki süperoksidin en önemli düzenleyicisidir. Süperoksit molekülünü oksijen molekülüne yükseltgeyip diğer süperoksit molekülünü H_2O_2 'ye indirgeyerek çalışmaktadırlar. SOD tarafından oluşturulan H_2O_2 katalaz ve glutasyon peroksidaz tarafından metabolize edilir.^{16,17,18}

Isı yükselmesine hücresel yanıt ısı şok proteinlerinin (HSP) yapımının artmasıdır. İlaç ya da kimyasal etkisinde kalmak ya da yüksek ısı gibi ökaryotik hücrelerde stres faktörlerine verilen, tanımlanmış en iyi yanıt HSP genleridir. Isı artışı sonucu hücrelerdeki ribozomlarda HSP sentezinin artması denatüre proteinlerin renatüre olmasına aracılık eder. İn vitro ortamda akut sıcaklık stresi etkisinde kalan morula evresindeki embriyonlarda ısı şok proteinlerinin üretilmesiyle stresin etkilerinin tolere edilebileceği bildirilmiştir. Kronik ısı stresi ise embriyon gelişimini blastosist evresinden sonra olumsuz etkilemektedir.^{7,19}

Çalışmamızda hipertermi etkisinde kalan deneklerde duktus epididimis ve duktus deferenste oluşabilecek değişimlere bir antioksidan olan SOD'un olası koruyucu etkilerinin apoptotik ve oksidatif stres belirteçleri kullanılarak ortaya konması amaçlandı. Bulgular kaynak verileriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TESTİSLERİN GELİŞİMİ

Cinsiyetin farklanması çok sayıda otozomal genin rol oynadığı karmaşık bir süreçtir. Seksüel farklanmanın anahtarı kısa kolunda (Y p11) SRY geni (Y kromozomundaki seks belirleyici bölge) taşıyan Y kromozomudur. Bu genin protein ürünü bir transkripsiyon faktörüdür ve cinsiyet organlarının gelişimini belirleyen genleri harekete geçirir. Bu faktörün varlığıyla fetüsün cinsiyeti erkek tipinde, yokluğu ya da hatalı olması durumunda ise kadın tipinde gelişir.^{20,21,22}

Embriyonun kromozomal ve genetik cinsiyeti sekonder oositi döleyen spermiyum türüne bağlı olarak döllenme anında belirlenir. XX ya da XY genotiplerinden birini içeren erkek ya da dişi embriyonlar 1-6. haftalar arasında fenotipik olarak ayırt edilemezler; bu evre, farklanmamış evre, bu evredeki gonadlar da farklanmamış gonad olarak isimlendirilirler. Gonadların erkek ve dişiliğe farklanmaları yani gonadal cinsiyet 7. haftada olur ve XX, XY kromozom kompleksine bağlıdır. Fenotipik farklanma 20. haftada tamamlanır.^{20,21,22}

Gonadlar üç kaynaktan köken alarak gelişirler:

1. Karın arka duvarını döşeyen mezotel
2. Mezotel altındaki mezenşim
3. İlkel cins hücreleri (primordiyal germ hücreleri)

Gonad gelişimi, ilk kez 5. haftada mezonefrozun mediyasında, sağ ve solda kölom epitelinin çoğalması ve altındaki mezenşimin yoğunlaşmasıyla oluşan, uzunluğuna gonadal ya da genital kabartı ile gözlemlenir.^{20,21,22}

Kölom epiteli ilkel germ hücrelerini buraya çeken dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF β) ailesinden bir kemotaktik faktör salgılar ve bu hücrelerin çoğalmasını uyarır. Kölom epiteli alttaki mezenşime doğru dallanan parmak şekilli epitelyal kordonlar oluşturur. Bunlara ilkel seks kordonları denir. Farklanmamış gonad dışta korteks, içte medulla katmanlarından yapılıdır.^{20,21,22}

Y kromozomu taşıyan embriyonda farklanmamış gonadın medullası testise farklanırken korteks bazı kalıntı yapılar dışında gerileyerek dejenere olur.^{20,21,22}

Gelişimin 4. haftasında büyük, yuvarlak şekilli ilkel cins hücreleri, allantoise yakın vitellus kesesi duvarı endotel hücreleri arasında görülmeye başlar. Embriyonun katlanmasıyla ilkel cins hücreleri son bağırsağın dorsali boyunca ameboid hareketlerle ilerleyerek 5. haftanın başında ilkel gonadlara ulaşırlar. 6. haftada genital kabartıları işgal ederler. Bu hücreler genital kabartılara ulaşamazlarsa gonadlar gelişemez. Gonadların ovaryum ya da testise farklanmasında ilkel cins hücrelerinin indükleyici etkisi vardır.^{20,21,22}

İlkel germ hücrelerinin gonadlara ulaşmasından hemen önce ve o sırada genital kabartı epiteli çoğalır ve alttaki mezenşim içine

gömölür. Bunlar burada ilkel cins kordonları denilen düzensiz kordonları oluştururlar. Erkek ve dişi embriyonlarda bu kordonlar yüzey epiteli ile ilişkilidir. Bu evrede dişi ve erkek gonadlar birbirinden ayırt edilemezler. Erkekte ilkel cins kordonları çoğalarak medullanın derinlerine doğru ilerler. Kordonlar burada dallanarak birbirleriyle anastomozlaşırlar ve rete testisi yaparlar. Seks kordonları fibroz bir kapsül olan tunika albuginea geliştikten sonra yüzey epiteli ile olan bağlantılarını yitirir. Seks kordonları seminifer ya da testiküler kordonlar olarak isimlendirilir.^{20,21,22}

6. haftada testis kordonları at nalı şeklini alır. Daha sonra at nalının uçları birleşerek tubuli rektleri yaparlar. Testis kordonları bu evrede ilkel germ hücreleri ve bezin yüzey epitelinden köken alan Sertoli ya da destek hücrelerinden oluşmaktadır.^{20,21,22}

Gonadal kabartıların mezenşiminden köken alan intersitisyel ya da Leydig hücreleri testis kordonlarının arasında bulunur ve kordonların oluşmasından hemen önce gelişmeye başlarlar. Gebeliğin 8. haftasında Leydig hücreleri testosteron hormonu salgırlar. Testis bundan sonra genital kanal ve dış genital organların gelişimini etkileyecek hale gelmiştir.^{20,21,22}

Puberteye değin kapalı halde kalan testis kordonlarının lümenleri bu evrede açılır ve seminifer tübüleri (tubuli kontorti seminiferi) oluştururlar. Seminifer tübüller kanalize olur olmaz rete testis tübüleri ile birleşir ve duktuli efferenteslere açılırlar. Duktuli efferentesler boşaltım tübülleridir. Duktus deferens ile rete testisi birbirine bağlarlar.^{20,21,22}

Testisler giderek büyür, gerileyen mezonefroza ayrılır ve mezorşiyum denilen kendi mezenterine asılı halde dururlar. Testis gelişiminin son evresinde yüzey epiteli yassılaşıır ve ergin testisin yüzeyini örten tek sıralı mezoteli oluşturur.^{20,21,22}

Gelişimin 5-6. haftalarında erkek ve dişi embriyonlar iki çift genital kanal içerirler:^{20,21,22}

Mezonefrik (Wolf) Kanal: Erkek genital sistemin gelişiminde işlev yapar. Her mezonefrik kanalın proksimal kısmı duktus epididimisi oluşturmak için katlanır. Mezonefroz dejenere olduğunda kanal kalıntıları duktus deferens ve ejakülatör kanalı yapar.^{20,21,22}

Paramezonefrik (Müller) Kanal: Kadın genital sistem gelişiminde işlev alır.^{20,21,22}

İntrauterin evrede fötüste dolaşımdaki hormonların uyarımıyla erkek genital boşaltım yolları ve bezleri gelişir.^{20,21,22}

Fötal testisler erkeklik hormonu testosteron ve Müller kanalını baskılayan faktör [Müllerian baskılayıcı faktör (MIF)] üretirler. Sertoli hücreleri gelişimin 6-7. haftalarında MIF, Leydig hücreleri ise 8-12. haftalarda testosteron hormonu salgılamaya başlar. İnsan koryonik gonadotropin hormon (hCG) uyarımıyla üretilen testosteron, mezonefroz kanallarını uyararak, erkek boşaltım yollarını, penisin büyümesini, penil üretranın gelişmesini, skrotal şişkinliklerin birleşmesini, prostat, seminal

vezikül ve bulboüretal bezlerin gelişmesini sağlar. MIF ise Müller kanallarının gelişimini baskılar. Mezonefroz gerilirken testislere yakın bazı mezonefroz tübüleri kalır. Bunlara epigenital tübüller denir ve duktuli efferentesleri oluştururlar. Testisin kaudal kutbu boyunca uzanan mezonefroz tübüleri, paragenital tübüller olarak bilinirler ve testislerle bağlantı kurmazlar. Paradidimis denilen kalıntı yapıları oluştururlar. Testosteron hormonu etkisiyle mezonefrik kanalın bir bölümü duktus epididimise dönüşür.^{20,21,22}

Leydig hücrelerince oluşturulan testosteron hedef dokulardaki hücelere girip ya öylece kalır ya da 5 α redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüştürölür. Testosteron ve dihidrotestosteron hücre içinde bu hormona karşı özel ve yüksek çekiciliğı olan bir almaç proteine bağlanır. Bu almaç kompleksi de dokuya özğü transkripsiyon genlerini ve bu genlerin protein ürünlerinin ortaya çıkabilmesi için DNA'ya bağlanır. Testosteron almaç kompleksi mezonefrik kanalların erkekliğı farklanmasını sağlarken, dihidrotestosteron almaç kompleksi de erkek dış genital organların farklanmasına yardım eder.^{20,21,22}

Mezonefrik kanalın büyük bir kısmı erkek genital boşaltım yollarını yapar. Mezonefrik kanalın kraniyal ucu geriler ve apendiks epididimis olarak adlandırılan kalıntı yapıyı oluşturur. Kalan mezonefroz kanal parçası duktuli efferenteslerin giriş yerinin hemen altında uzar, son derece kıvrıntılı bir hal alır ve duktus epididimisi yapar. Duktus epididimis kuyruğundan seminal vezikül tomurcuğuna değin mezonefroz kanal kalın bir kas katmanı kazanır ve duktus deferensi oluşturur.^{20,21,22}

Her duktus deferensin kaudal ucundan yanlara doğru çıkan tomurcuk seminal vezikülü biçimlendirir. Bu bez ile üretra arasındaki mezonefroz kanal duktus ejakülatoryusu yapar. Üretranın prostatik bölümünden dışa doğru birçok tomurcuklanma oluşup çevre mezenşime uzanırlar. Prostat bezi epiteli bu endodermal epitelden köken alır. Çevre mezenşimi ise prostatın stroma ve kas tellerine farklanır. Üretranın penil ya da spongiyoz parçasından bir çift tomurcuklanma gelişerek bezelye büyüklüğünde bulboüretral bezleri oluşturur. Bu bezlerin stroma ve düz kas lifleri çevre mezenşimden gelişir.^{20,21,22}

2.1.1. Testislerin İnişi

Testisler ikinci ayın sonunda karın arka duvarına ürogenital mezenterle bağlı durumdadır. Mezonefrozun gerilemesiyle bu bağlar gonadın mezenteri haline gelir. Testislerin büyümesi ve mezonefrozun gerilemesiyle testisler posteriyordan kaudale doğru inmeye başlar.^{20,21,22}

Karın boşluğundan skrotuma geçme işlemi gubernakulum testis denilen fibröz bir yapının öncülüğünde olur. Peritonun parmak biçimindeki küçük bir çıkıntısını oluşturan vajinal proses, gubernakulum testisi izleyerek karın ön duvarından kese içine ulaşır. Paramezonefrik kanalın gerilemesi sonunda testisler abdominal bölgeden derindeki inguinal halkaya doğru hareketlenir.^{20,21,22}

Testislerin skrotuma inişi testisi aşağıya doğru iten karın içi basınç, genitofemoral sinir ve androjen hormonlarla mekanik etkiler arasındaki etkileşim sonucunda oluşur.^{20,21,22,23}

2.1.2. Testis ve Duktus Epididimisteki Embriyolojik Kalıntılar

Testislerin gelişimi sırasında, mezonefroz gerilerken birkaç boşaltım tübülü rete testis kordonlarıyla ilişki kurarak duktuli efferentesleri oluşturur. Testislerin kaudalindeki kanallar (paragenital tübüller) ise rete testis kordonlarıyla birleşmez. Bazen kanalın bir ucunda, bazen de her iki ucunda gerçekleşen bu durumda testis ya da duktus epididimise bağlı ya kör kanallar ya da kist biçiminde küçük kesecikler oluşur. Bu kalıntılara aberan kanallar adı verilir. Bu tür kalıntıya örnek duktus epididimisin baş bölgesinin hemen altında izlenen Apendiks testis (Morgagni kisti)'tir. Müller kanalının üst ucunun artığı olan bu yapı küçük, sapsız bir kist biçimindedir.^{24,25}

Epididimisin kuyruk kısmında duktus epididimisten ayrılan ve birçok kıvrım yaparak epididimisin başına değin uzanan kör bir kanal bulunur. Duktulus aberrans inferior denilen bu yapı duktus epididimiste görülen en büyük embriyolojik kalıntıdır. Ayrıca duktus epididimisin baş bölümünde rete testisten çıkan daha kısa kör bir kanal olan duktulus aberrans superior da görülebilir.²⁶

2.1.3. Duktus Deferensteki Embriyolojik Kalıntılar

Duktus epididimisin kuyruk ya da duktus deferensin başlangıç bölgesinde bulunan uzun ve dar bir boru olan duktulus aberrans inferiorun yapısı duktus deferensle neredeyse aynıdır. Duktulus aberrans superior adı verilen bir diğer kanal ise epididimisin üst ucunda bulunur ve

rete testis ile bağlantılıdır. Paradidimis, Wolf kanalının bir kalıntısı olup duktus epididimisin hemen yukarısında bulunan kanal yumağıdır.^{27,28}

2.2. TESTİS ANATOMİSİ

Testisler, skrotum içinde funikulus spermaticusla asılı durumda bulunan spermiyum üreten bir çift organdır. Yaklaşık 4 cm uzunluğunda, 3,5 cm genişliğinde, 3 cm kalınlığında ve 10-14 gram ağırlığındadırlar.^{29,30,31,32,33}

Skrotumun derisi çok incedir ve melanin pigmenti fazlalığı nedeniyle kahverengidir. Az sayıda kıl folikülü ile ter bezleri kapsar. Yağ dokusu miktarı azdır. Bu özelliği ısı düzenlenmesinde önemli işlev görür.^{29,30,31,32,33}

Skrotum ısısı normal vücut iç ısısından 3-4 °C düşüktür. Bu farklılığın nedeni cins hücrelerinin gelişmesi için uygun ortamın sağlanmasıdır. Dış ortam sıcaksa dartos kasının etkisiyle deri gevşer ve alanı genişletmek için düzleşir. Dış ortam soğuksa dartos kası kasılarak deriyi büzer.^{29,30,31,32,33}

Testislerin iki yüzü (facies medialis ve facies lateralis); iki kenarı (margo anterior ve margo posterior); ve iki ucu (extremitas superior ve extremitas inferior) vardır. Üst ucu ve arka kenarı dışında kalan bölümleri serbesttir.^{29,30,31,32,33}

Testisler dıştan içe tunika vaginalis, tunika albuginea ve tunika vaskulosa ile sarılıdır. Testisler, spermatik kordon ve duktus epididimis dışında tunika vaginalis ile kaplıdır. Arka kenarının yalnızca dışıyı periton ile örtülüdür. Peritonsuz olan iç yan bölümüne duktus epididimis tutunur ve buradan damar, sinirler ve kanalları geçer. Testislerin kapsülüne tunika albuginea denir. Kapsül arkada kalınlaşarak mediastinum testisi oluşturur. Mediastinum testisten ayrılan septalar testisi yaklaşık 250 lopçuğa (lobuli testis) ayırır. Her bir lopçukta iki ya da daha fazla sayıda seminifer tüp (tubuli seminiferi contorti) bulunur.^{29,30,31,32,33}

Mediastinum testise bakan tepe bölümlerinde seminifer tüplerin uzanımları giderek düzleşir, birbirleriyle birleşirler ve sayıları 20-30'a iner. Tubuli seminiferi recti adı verilen bu kısa borular mediastinum testisin fibröz dokusu içine girerek arka ve yukarı doğru uzanır. Bu kanallar birbirleriyle ağzlaşarak rete testisi oluştururlar. Rete testis mediastinum testisin üst bölümünde kanal biçimine dönüşür. Duktuli efferentes testis denilen bu kanallar testislerin arka kenarının üst bölümünden tunica albugineayı delerek dışarı çıkarlar. Kanallar önce düz ardından kıvrıntılı bir uzanımla lobuli coni epididymis denilen lopçukları oluşturur. Her bir lopçuk açıldığında uzunluğu 15-20 cm'yi bulan tek bir kanaldan oluşur. Duktuli efferentes testisler duktus epididimise açılırlar.^{29,30,31,32,33}

2.2.1. Duktus Epididimis Anatomisi

Testislerin arka kenarında bulunan 4-6 metre uzunluğundaki kanal yumağıdır. Duktus epididimis baş (caput), gövde (corpus) ve kuyruk (cauda) olarak üç bölüme ayrılmıştır. Testislerden çıkan ductuli efferentes

testisler epididimisin baş bölgesine girer ve duktus epididimise açılırlar. Bu nedenle baş bölgesi daha kalın ve testisle birleşiktir.^{29,30,31,32,33}

Duktus epididimis, testisin arka kenarında kümeleşerek epididimisin gövde ve kuyruk bölümlerini oluşturur. Epididimis kıvrımlarını birbirine gevşek bağ dokusu bağlar. Baş kısmı testisin üzerinde, gövde ve kuyruk ise arkasında yer alır. Duktus epididimisin baş ve kuyruk bölgeleri peritonla sarılıdır. Gövde ise arkada dar bir şerit biçimindeki bölümü dışında bütünüyle peritonla kaplıdır. Duktus epididimis, testisin arka kenarının ortasına bir periton plikası ile bağlıdır. Bu nedenle gövde ve testisler arasında sinus epididimis adı verilen bir çıkmaz oluşur. Bu yapıyı yukarıdan ligamentum epididymis superiorus, aşağıdan ligamentum epididymis inferiorus sınırlar.^{29,30,31,32,33}

2.2.2. Duktus Epididimis Damarlanması

Testisler ve duktus epididimis aortanın dalı olan arteria testicularisten beslenirler. Bu arter aorta abdominalisten çıkar ve testise iner. Venöz dönüşü sağlayan damarlar venae testicularislerdir. Sağda venae cava inferiora; solda venae renalise dökülürler. Damarın başlangıcı funiculus spermaticus içindeki plexus pampiniformistir. Bu venöz ağ ters yönde çalışan ısı düzenleyici bir sistemdir. Testis ısısının vücut ısısından daha düşük olmasını ayarlar.^{34,35}

2.2.3. Duktus Epididimis Lenf Drenajı

Lenfleri tunica vaginalisin yüzeyinde ve duktus epididimis ve testisin içinde olarak iki yerde bulunur. Funiculus spermaticus ile birlikte karın boşluğuna girer. V. Testicularisi izleyerek aortanın ön ve yan tarafındaki lenf düğümlerine açılırlar.³⁶

2.2.4. Duktus Epididimis Sinirleri

Torakal 10-11'den köken alan sempatik sinirler damarların çevresindeki plexuslar aracılığı ile duktus epididimise gelirler.³⁷

2.2.5. Duktus Deferens Anatomisi

Duktus epididimis kuyruk bölümünde kalınlaşarak duktus deferensle devam eder. 40-50 cm uzunluğunda, 2-3 mm çapında, oldukça kalın ancak dar lümenli bir kanaldır. Önce kıvrıntılı ardından düz bir seyirle duktus epididimisin arka medialinden yukarı doğru uzanır.^{38,39}

Funiculus spermaticus içinde yukarı doğru çıkar ve inguinal kanaldan geçerek karın boşluğuna girer. Karın boşluğuna girer girmez arteria ve vena epigastrica inferioru üst dış yanından çaprazlar ve Aorta iliaca externanın önünden yukarı doğru uzanır. Ardından aşağıya inerek pelvise girer. Daha sonra üreteri önden çaprazlayarak orta tarafına geçer.^{38,39}

Mesaneinin fundusu ile vesicula seminalisin üst bölümü arasında orta ve öne doğru uzanır. Buradan itibaren birbirlerine doğru yaklaşarak prostata inerler. Duktus deferensin son bölümü genişleyerek ampulla duktus deferentes adını alır. Burada bulunan küçük girintileri döşeyen epitel spermiyumların hareketini artıran salgıyı yapar. Duktus deferensin son bölümü daralarak aşağı doğru uzanır. Prostatın tabanı yakınında vesicula seminalis ile dar bir aç oluşturacak biçimde birleşir ve duktus ejakulatoryusu oluşturur.^{38,39}

2.2.6. Duktus Deferens Damarlanması

Duktus deferens arteria duktus deferentis besler. Kanal boyunca ilerlerken dallara ayrılır ve testis yakınlarında arteria testicularisin dallarıyla ağzlaşır. Ampullası arteria vesicalis inferior ve arteria rectalis mediadan gelen dallardan beslenir. Duktus deferensin venleri arterleri izler ve aynı adı alır. Venleri plexus pampiniformis, plexus prostaticus ve mesane venlerine açılır.³⁵

2.2.7. Duktus Deferens Lenf Drenajı

Duktus deferens lenfleri prostat ve vesicula seminalis gibi nodi lymphatici iliaci externiye açılır.⁴⁰

2.2.8. Duktus Deferens Sinirleri

Duktus deferens plexus hypogastricus inferior tarafından sinirlendirilir.⁴¹

2.3. TESTİS HİSTOLOJİSİ

Testisler embriyonik gelişimi, cinsel olgunlaşmayı ve üreme işlevini etkileyen ekzokrin ve endokrin işlevi olan bir çift organdır. Embriyonda erkek fötüsün normal gelişimi için testislerde üretilen hormonlar gereklidir.^{40,42,43,44}

Pubertede testislerden salgılanan testosteron spermiyum üretiminin başlamasını ve ikincil seks özelliklerinin gelişimini sağlar. Erişkinlerde de spermiyum üretiminin sürekliliği, ikincil seks özelliklerinin korunması ve yardımcı bezlerin işlev yapması testislere bağlıdır.¹⁹

Skrotum içinde yer alan testisler, dıştan içe üç katmanla sarılmıştır. Dışta peritondan köken alan tunika vaginalis, ortada testisleri tümüyle saran kalın, fibröz bir kapsül olan tunika albuginea ve içte tunika vasküloza bulunur. Tunika albuginea testisin arka yüzünde kalınlaşarak mediastinum testisi oluşturur. Mediastinum testisten testis içine uzanan ince bağ dokusu uzantıları testisi insanda sayıları 250'ye ulaşan lopçuğa (lobuli testis) ayırır.^{42,43,44,45,46,47,48,49,50}

Her testis lopçuğu kan damarları, sinirleri ve intersitisyel hücreleri içeren gevşek bağ dokusu ile sarılı seminifer tübüllerden (tubuli seminiferi kontorti, tubulus seminiferi konvolutus) oluşur. Seminifer tübüller 30-70 cm uzunluğunda 150-200 mikrometre genişliğinde spermiyumların üretildiği kıvrımlı tübüllerdir.^{40,42,43,44,46,47}

Seminifer tübüllerin üzerinde düz seyreden kanalcıklar tubuli rekti (tubulus seminifer rectus) olarak adlandırılır. Düz tübüller mediastinumda bulunan ağızlaşan kanallar olan rete testis ile devam eder. Rete testis, duktuli efferentes ile epididimisin baş bölümüne bağlanmıştır. Seminifer tübüller fibröz bağ dokusu kılıfı, bazal lamina ve çok katlı seminifer epitel (epithelium spermatogenicum) den oluşur.^{31,40,42,43,45,49}

2.3.1. Spermatogenezis

Pubertede başlayan spermatogenezis spermatogonyumların spermiyumlara (spermatozoa) dönüşmesini kapsayan karmaşık bir süreçtir. Spermatogonyumlar hormonların denetimi ve Sertoli hücreleri eşliğinde bir dizi yapısal değişikliğin ardından olgun spermiyum haline gelerek duktus epididimise ulaşır. Erkek üreme hücreleri doğumda seminifer tübüller içinde Sertoli hücreleri arasında yerleşik büyük ve soluk renkli hücreler olarak görülürler.^{42,43,44}

Piramidal şekilli Sertoli hücrelerinin apikal sitoplazma girintileri püskül biçimindedir ve buraya spermatitler yerleşir. Sertoli hücre çekirdeği üçgen şekillidir. Hücrenin ortasında yerleşiktir ve açık renkte boyanır. Çekirdekçikleri iri ve belirgindir. Sitoplazması bol miktarda

granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum tubulusları, iyi gelişmiş Golgi kompleksi, çok sayıda lizozom ve mitokondriyon, glikojen, lipit damlacıkları ve albümin kristalleri içerir. Az miktarda östrojen salgırlar. Sertoli hücrelerinin görevleri üreme hücrelerini destekleme, koruma, besleme, fagositoz yapma, hormon salgılama ve spermiyumların olgunlaşp serbest kalmalarına yardımcı olmaktadır.^{42,43,44}

Seminifer tübüllerde çeşitli gelişim evrelerindeki germ hücreleri ile Sertoli hücreleri bulunur. Birbirlerine komşu olan Sertoli hücrelerinin uzantıları arasında bağlantı birimleri vardır. Sertoli hücreleri bu bölgelerde birbirlerine sıkı sıkıya bağlanıp, tübül içinde bazal ve adlüminal bölümleri oluştururlar. Bazal bölümde spermatogonyumlar, adlüminal bölümde ise, spermatositler, spermatitler ve spermiyumlar bulunur.^{42,43,44}

İlkel üreme hücreleri farklanarak spermatogonyumları oluştururlar. Doğumdan puberteye değin testisteki spermatogonyumlarda ileri farklanma olmaz. Pubertede spermatogonyumlar ardarda mitoz bölünme geçirir ve sayılarını arttırlar. Spermatogonyumların A ve B olarak iki tipi vardır. A tipi spermatogonyumların üretiminin başlaması spermatogenezisin başlamasının belirtecidir. A tipi spermatogonyumlar bölünerek yeni A tipi spermatogonyumları oluştururlar. Diğer bazı A tipi spermatogonyumlar ise B tip spermatogonyumları yaparlar. B tip spermatogonyumlar bölünerek primer spermatositleri oluştururlar.^{19,42,43,44}

Adlüminal bölgede yer alan primer spermatositler birinci mayoz bölünme ile sekonder spermatositleri, ikinci mayoz bölünme ile de 23 haploid kromozom içeren spermatitleri oluştururlar. Başlangıçta küçük ve oval biçimli hücreler olan spermatitler şekil değışiklikleri ile

spermiumlara farklanırlar. Sertoli hücreleri ile ilişkilerini yitirip serbest kalan spermiumlar, seminifer tübüllerin lümenlerinde birikirler.^{4,19,42,43,50}

Bu evredeki spermiumlar, aktif hareket etme ve ovumu dölleme yeteneklerini henüz kazanmamışlardır. Bu özellikleri, taşıyıcı kanallardan geçmeleri sırasında kazanırlar.^{4,42,43,44}

Spermatogenezis esas olarak hipofizden salgılanan folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) tarafından düzenlenir. FSH, Sertoli hücrelerine etki ederek testiküler sıvı oluşumu ve intrasellüler androjen almaç proteinlerinin sentezini sağlayıp spermatogenezisi başlatır. LH'nin testislerdeki hedefi Leydig hücreleridir. Leydig hücreleri LH etkisi ile testosteron hormonu üretir. Testosteron spermatogenezisin sürekliliğini sağlar. Testosteronun spermatogenezisteki etkisi Sertoli hücreleri aracılığıyla olur. Sertoli hücreleri aldıkları uyarı ile spermium olgunlaşması için gerekli olan androjen bağlayıcı protein (ABP)'i üretilip seminifer tübüllerin lümenine salgırlar. ABP üretiminde testosteronun yanında, FSH da işlev görür. ABP'nin işlevi androjenleri bağlayıp, testis sıvısında yedek androjenlerin bulunmasını sağlamaktır. LH, Leydig hücrelerine, testosteronun sentez yolunda kolesterolün pregnenolona dönüşümünü sağlayan kolesterol dezmolaz enziminin sentezini düzenleyerek etki eder. Hormonun Leydig hücreleri üzerindeki bu etkisi, plazma zarındaki LH'a duyarlı almaçlar ve bununla ilişkili adenil siklaz yolağıyla gerçekleşir. Testis sıvısında polipeptit yapısında olan inhibin de bulunmaktadır. İnhibin FSH salınmasını baskılar ve Sertoli hücrelerince üretilir.^{19,42,43,44,46,47}

2.3.2. Duktus Epididimis Histolojisi

Testislerin arka yüzü boyunca uzanan, spermiyumların ileri doğru hareket etme özelliklerini kazandıkları 4-6 metre uzunluğunda oldukça kıvrımlı bir kanaldır. Kanalı, kan damarları ve düz kas hücrelerinden zengin sıkı bağ dokusu sarar. Baş (caput), gövde (corpus) ve kuyruk (cauda) olarak üç esas bölümden oluşmuştur. Kuyruk duktus deferens ile devam eder. Duvar, epitel ve kas katmanlarından oluşmuştur. Epitel apikal yüzünde dallanmış, uzun stereosilyalar içeren yalancı çok katlı prizmatiktir.^{42,43,44,45,46}

Epitel stereosilyalı esas hücreler, bazal hücreler, apikal hücreler ve berrak hücreler olarak dört tip hücre içerir.^{42,43,44,51}

Duktus epididimis epitelinde β -defensin118 (DEFB118), cystatin ile ilişkili epididimise özgü (CRES) protein, disintegrin, metalloproteinaz (ADAMs) gibi androjenlere bağımlı pek çok protein bulunmaktadır.^{52,53}

Esas Hücreler: Bazal laminadan lümene uzanan prizmatik şekilli hücrelerdir. Bu hücreler ayrıca Sertoli hücrelerince ortadan kaldırılamamış olan artık cisimleri ve bozulan spermiyumları fagosite eder. Apikal bölümlerinde dallanan stereosilyalar bulundururlar. Çekirdekleri uzunca ve çentiklidir. Sitoplazmalarında iyi gelişmiş Golgi kompleksi, lizozom ve veziküller bulunur. Baş bölgesinde hücreler uzundur ve kuyruğa doğru giderek kübikleşir. Hücreleri glikoproteinden zengin salgı oluştururlar. Endositoz ve pinositozu simgeleyen yapılar içerirler.^{4,19,42,44,51}

Bazal hücreler: Bazal laminaya oturan piramidal şekilli hücrelerdir. Esas hücrelerin farklanmamış öncülleri olarak kabul edilirler.^{4,19,42,43,44,51}

Apikal hücreler: Duktus epididimisin baş bölgesinde izlenirler. Sitoplazmaları mitokondriyonlardan zengindir.^{4,19,42,43,44,51}

Berrak hücreler: Duktus epididimisin kuyruk bölgesinde görülürler. Spermiyumlardan sitoplazmik artıkların uzaklaşmasını sağlarlar.^{4,19,42,43,44,51}

Duktus epididimiste ayrıca intraepitelyal lenfositler (halo hücreleri) izlenir. Bunlar epididimis immünolojik engelinin önemli bileşenleridir.^{51,54,55,56}

Epitel ve bazal laminayı baştan kuyruğa doğru kalınlığı artan iç dairesel düz kas katmanı ve gövdeden başlayan iç ve dış uzunlamasına kas katmanı sarar. Kas katmanları kanal boyunca spermiyumların taşınmasını kolaylaştırmak için peristaltik hareket yaparlar.^{4,19,42,43,44,56}

2.3.3. Duktus Deferens Histolojisi

Yaklaşık 40-50 cm. uzunluğunda 2 mm. çapında, geniş lümenli ve çok kalın duvarlı bir kanaldır. Duktus epididimis kuyruğunun ucundan başlar ve prostatik üretraya açılır. Esas görevi spermiyumların

taşınmasını sağlamaktır. Duvarı içten dışa doğru üç katmandan oluşur.^{42,43,44,46,50,57,58}

Tunika mukoza: Stereosilyalı yalancı çok katlı prizmatik epitel ve lamina propriyadan oluşur. Tunika mukoza uzunlamasına plikalar içerir. Epitel altındaki lamina propriya elastik liflerden zengindir. Tunika mukoza lümeneye doğru katlantılar yaptığından lümen düzensiz görülür.^{42,43,44,46,50,57,58}

Tunika muskularis: İçte ve dışta uzunlamasına, ortada enine seyreden düz kas katlarından yapılıdır. Düz kaslar kasılarak spermiyumun ileri doğru iletilmesini sağlar.^{42,43,44,46,50,57,58}

Tunika adventisya: Damar ve sinirlerden zengin bağ dokusudur.^{42,43,44,46,50,57,58}

Spermatik kordon duktus deferensin yanı sıra kremaster kası, spermatik arter ve pampiniform pleksus venlerini içermektedir. Duktus deferensin genişlemiş bölümü olan ampulla doğrudan prostat bezine girer. Ampullada epitel kalınlaşır ve kıvrımlar yapar. Lümeni geniştir. Burada spermiyumlar birikir.^{42,43,44,46,50,57,58}

Ampullanın alt ucuna vesiküla seminalisler açılır. Duktus deferens prostata girerek prostatik üretraya ulaşır. Prostata katılan bölüme duktus ejakülatoryus denir. Bu bölüm yalnızca duktus deferens

mukozasından oluşmaktadır. Mukoza dışında kas katı yoktur.^{42,43,44,46,50,57,58}

2.3.4. Duktus Ejakülatoryus

Basit prizmatik ya da yalancı çok katlı prizmatik epitel ile döşelidir. Duvarında kas katmanı bulunmaz, epiteli fibröz bağ dokusu sarar.^{4,42,43,44}

2.3.5. Spermatik Kordon

Testisler, karın duvarından geçerek skrotuma doğru inmeye başladıklarında duktus deferens, damar, sinir ve lenfatikleri de taşır. Tüm bu yapılar internal inguinal halkadan testisin arka yüzüne değin funikulus spermatikus adı verilen kordon içinde yer alır. Inguinal kanalda eğik olan bu yapı kanaldan çıkıp skrotuma uzanır. Kordon içinde arteria testikülaris, plexus testikülaris, vena testikülaris, duktus deferens, arteria duktus deferentis, plexus duktus deferentis, nerves genitofemoralisin genital dalı ve lenf damarları bulunur. Bu yapıları dıştan fascia spermatica interna sarar.^{42,43,44,46,50,57,58}

2.4. DUKTUS EPİDİDİMİS FİZYOLOJİSİ

Testislerde üretilen spermiyumlar duktuli efferenteslerden epididimise taşınır. Duktus epididimis spermiyumların olgunlaşması,

depolanması, beslenmesi ve taşınması işlevlerini görür. Ayrıca spermatogenezis sırasında oluşan artık cisimciklerin ortadan kaldırılmasında da işlev yapar.⁵⁹

Spermiumlar uzun ve kıvrımlı epididimis kanalında olgunlaşarak ileri doğru hareket ve dölleme yeteneği kazanırlar. Duktus epididimis bu sürecin gerçekleşmesi için gerekli sıvı ortamı sağlar. Epididimal epiteli oluşturan hücre tiplerinin türler arasındaki dağılımı farklılık gösterir. Testiküler sıvının yaklaşık %90'ı duktuli efferentes ve epididimiste sentezlenir. Emilim ve salgılama alanını artıran stereosilyalı esas hücreler rete testis sıvısının emiliminde ve gliserolfosforil kolin, proteinler, siyalik asit gibi diğer organik bileşenlerin salınımında görevlidir. Bu hücreler aynı zamanda kan epididimis bariyeri oluşturarak spermium olgunlaşması için uygun bir çevrenin oluşumundan da sorumludurlar.^{60,61,62,63}

Gliserolfosforilkolin, proteinler, siyalik asit gibi organik bileşenlerin epididimis epitelinden salgılanması ya da kan akımından emilmesi nedeniyle epididimal plazma hiperozmotiktir. Pubertede artan siyalik asit düzeyi ilk spermiumların epididimise girişiyle düşer. Siyalik asit düzeyinin değişimi spermiumların yüzeyinde negatif yük artışından sorumludur. Ancak epididimal kanaldan geçiş sırasında kaplanan siyalik asit toplamın sadece küçük bir parçasıdır. Duktus epididimiste siyalik asit salınımı ve işlevsel bütünlük androjene bağımlıdır.⁶⁴

Düşük doz testosteron yardımcı bezlerin salgı oluşturmaları için yeterlidir. Epididimisin salgı oluşturmaları içinse daha yüksek düzeylere gereksinim vardır. Çevresel dolaşımdan ya da rete testis sıvısından köken

alan androjenler almaçları aracılığıyla epididimal hücrelere girerek etkilerini çekirdekte gösterirler. Bu etkileri siproteron asetat gibi antiandrojenlerce engellenir.⁶⁵

Androjenler aynı zamanda protein/glikoprotein gibi mikroçevreye özgü moleküllerin sentezinde ve salgılanmasında düzenleyici olarak rol oynamaktadır. Bu proteinler de insan spermiyum olgunlaşmasında önemli işlev görürler.⁵⁹

Epididimis androjenlerin hareketine aracılık eden almaçları taşımaya ek olarak testosteron gibi steroidlerin metabolize edilmesiyle de yükümlüdür. Testosteronun en önemli metaboliti dihidrotestosterondur. Antiandrojenler epididimisin androjenleri metabolize etme yeteneğini de engellerler. İnsan spermiyumları testosteronu aynı zamanda androstenediona da dönüştürürler. Estronların bir diğer metabolik ürünü spermiyum fizyolojisinde görevi henüz tam olarak aydınlatılamamış olan estradiol 17-Betadır.⁶⁶

Androjenler plazma zarını geçerek sitoplazmada HSP70, 90, 56 ve p23 ile birleşmiş halde bulunan almaçları tarafından yakalanır. Almaçlar ligandlarıyla birleşince değişime uğrayarak çekirdeğe girmeye uygun hale gelirler. Almaç-ligand kompleksi hedef DNA dizilerine bağlanarak ilgili genlerin ifadelenmesini düzenlerler. Çekirdeğe girdikleri zaman 30-40 dakika içerisinde bazı genlerin transkripsiyonunu uyararak önemli düzeyde protein ifade edilmesini sağlarlar. Androjenler aynı zamanda genomik olmayan etkilere sahiptir. Bu etkiler mitojen aktive edici protein kinaz A (MAPK) ve protein kinaz A'nın hızlıca uyarılması ya da hücre içi kalsiyum düzeyinin düzenlenmesidir.^{66,67}

Androjenler embriyogeneziste testiküler gelişim ve Wolf kanalının epididimis, duktus deferens, seminal vezikül ve ejakulatuvar kanala farklanmasını sağlayarak erkek fenotipinin oluşumundan sorumludur. Leydig hücrelerince üretilen testosteron ve dolaşımda bulunan testosteron Wolf kanalına dolaşımla ya da testiküler sıvı aracılığıyla ulaşır ve Wolf kanalının kalıcılığını sağlar.^{68,69}

Bazal hücreler mikrovillusları, pinositik taşıyıcı vezikülleri ve endozomları içerirler. Bazal hücrelerin çoğu emilim işlevine katılır ve kanal sıvısının emilmesinden ve sindirilmesinden sonra içlerinde yuvarlak, Periyodik Asit-Shiff (PAS) pozitif artık cisimcikler kapsarlar, diğer bazal hücreler de salgı yapıcı bir etkiye sahip olabilirler. Çoğu memeli türünde spermiyumların epididimisten geçişi 10-15 gün sürer.^{60,61}

Beyinden salgılanan nöropeptitler ve nörotransmitterler (dopamin, norepinefrin, asetil kolin, serotonin) hipotalamusta gonadotropin salgılayıcı hormonu (GnRH) uyarır. GnRH hipofizden glikoprotein yapısında FSH ve LH salgılanmasını sağlar. LH spermatogenezisi dolaylı olarak uyarırken, iç kaynaklı testosteron üretimini de uyarır. FSH'nin hedefi ise özgül almaçları olan Sertoli hücreleridir. Bu nedenle testosteron ve FSH, seminifer kanal epiteline etki eder. Androjen bağlayıcı protein bir Sertoli hücresi ürünüdür. Testosteron LH'nin birincil baskılayıcısıdır ve potent etkili dihidrotestosterona ya da östradiole (E₂) dönüşebilir. Testosteron hipotalamus, östrojen ise hipofiz yolu ile baskılayıcı etki yapar. FSH'nin baskılanması Sertoli hücrelerinden salgılanan bir nonsteroid olan inhibinle sağlanmaktadır.⁷⁰

2.5. DUKTUS DEFERENS FİZYOLOJİSİ

Epididimis ile ejakülatuar kanalı birbirine bağlayan duktus deferens spermiyumların taşınmasının yanında steroid salgılama, emilim ve fagositoz işlevlerini de görür. Kolinerjik sinirler içeren duktus deferensin düz kasları spermatik sıvının prostatik üretraya doğru akmasını sağlar.^{71,72,73}

Ayrıca immünohistokimyasal boyama yöntemleri ile duktus deferensin aralarında nöropeptit Y (NPY), pankreatik polipeptit, vazoaaktif intestinal polipeptit, galanin, kalsitonin gen bağımlı peptit ve arjinin vazopressinin de olduğu pekçok nöropeptidi içerdiği gösterilmiştir.^{71,72,73}

Prostaglandinler duktus deferens epitelinin bazolateral zarında sodyum bikarbonat taşınmasına bağlı olarak anyon salgısını artırır. Bikarbonat iyonu spermiyumun gelişiminde ve dölleme yeteneği kazanmasında işlev görür. Ayrıca epididimis ve deferens epitelinde spermiyum aktivitesi ve canlılığını etkiler.^{71,72,73}

Esas hücrelerdeki aquaporin su kanalları lümenden lamina propriaya su taşınımını sağlarlar. Lümenden suyun emilimi ile spermiyum yoğunluğu artırılır ve lümene salınan maddelerle spermiyumların daha fazla etkileşmesi sağlanır.^{71,72,73}

6. HİPERTERMİ

Hipertermi, vücut ısısının 41 °C ya da daha yüksek bir değere erişmesidir.²

Hipertermi; alkol, kokain ve diğer bazı uyuşturucuların kullanımı, yanık ve enfeksiyonlar, su yitimi, zehirlenme gibi dış etkenler ya da tiroid ve paratiroid bezinin aşırı çalışması, katekolamin ve epinefrin artışı, insülin dengesizliği gibi iç etkenler nedeniyle vücut ısısının 41 °C'den daha çok yükselmesi durumudur.^{74,75}

Birçok memeli türünde, testisler işlevlerini normal vücut ısısından birkaç derece daha düşük ısıda gerçekleştiği için vücut dışında, skrotum içinde yerleşiktir. Vücut ısısının altındaki bu sıcaklık spermatogenezis için gereklidir. Normal vücut ısısında (37 °C) spermatogenezisin bozulduğu bilinmektedir. Hafif bir ısı artışı, olgun spermiyumların hızlı bir şekilde yitilmesi ile sonuçlanır. Testislerin vücut boşluğu dışında yer alması; testislere spermatogenezis için gerekli olan düşük sıcaklığı (35 °C) sağlar. Spermatogenezis için 35 °C sıcaklık kritik öneme sahiptir. Bu sıcaklık, spermatik arteri saran venlerin oluşturduğu pampiniform pleksus tarafından skrotumda sağlanır. Sıcaklığı dağıtmak için, ters yönlü akımla ısı değişimi görevi görür. Sıcaklık 35 °C'nin altına düştüğünde, spermatik kordondaki kremaster kası ve skrotum kesesinin dartos kasının kasılması, sıcaklığı artırmak için testisleri karın boşluğuna yakınlaştırır.^{33,44,76,77}

Oksijen canlılar için yaşamsal önemi olan bir moleküldür ve hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılır. Serbest oksijen radikalleri enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olup yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir.⁷⁸

Hipertermi oksidatif stresi artırarak hücrede geri dönüşümsüz hasara neden olmaktadır. Bu hasarın kanıtı olarak hiperterminin hücrede oksidatif stresle birlikte hidrojen peroksiti arttırması gösterilmektedir. Hidrojen peroksit genel olarak kanser, iskemi, reperfüzyon gibi fizyopatolojik durumlarda ortaya çıkmaktadır.^{79,80}

Hipertermi kromozomal düzeyde bivalent kromozomların ayrılmasında hataya ve kromozomal yapıda bozulmaya, mayoz bölünme sırasında kromozomların eşit dağılmamasına neden olabilir.⁸¹

2.7. APOPTOZİS

İlk kez Kerr ve arkadaşları tarafından tanımlanan apoptozis (programlanmış hücre ölümü), evrimsel olarak korunmuş bir hücre ölüm tipidir. Embriyogenezis, immünolojik tepkimeler, iç ortam dengesinin düzenlenmesi ve farklanmış hücrelerin yaşam sürelerinin sonlanması gibi birçok normal fizyolojik süreçte izlenebilen apoptozis aynı zamanda iyonize radyasyon, inflamatuvar ve bağışıklık sistemini düzenleyici sitokinler, oksidatif stres, redoks potansiyelinde değişiklikler, büyüme faktörleri, DNA hasarı ve mekanik stres gibi çevresel uyaranlarca düzenlenir.^{82,83,84}

Tüm hayvan hücrelerinde apoptozisten sorumlu hücre içi düzenek, evrimsel olarak birbirine akraba olan genler tarafından yürütülmektedir. Bu genlerin ürünü olan proteinler etkin bölgelerinde bir sistein kalıntısı içeren ve hedef proteinlerini aspartik asit kalıntılarından kesen proteaz ailesi üyeleri olan Kaspazlardır. Kaspazlar birbirlerini aktifleştirerek proteolitik bir tepkime dizisi başlatırlar. Bu gen ailesinin 2, 8, 9, 10 numaralı üyeleri başlatıcı Kaspazlar olarak bilinirken 3, 6, 7 numaralı üyeleri efektör Kaspazlar olarak bilinir. Başlatıcı Kaspazlar apoptotik uyarıyla başlayan ölüm sinyallerini efektör Kaspazlara iletirler. Efektör Kaspazlar ise hedefledikleri proteinlerin kesilmesi aracılığıyla çoğu geri dönüşsüz olan süreçleri başlatırlar.^{82,83,84}

Apoptozisin hücre içi uyarımında stres uyarıcı bir sinyal içsel ya da mitokondriyal yolağı etkinleştirirken hücre dışı uyarımında bir ligand dışsal ya da ölüm alması yolağını uyarır. Hücre içi yolda herhangi bir nedenle mitokondriyon zar yapısı bozulur, Sitokrom C salınımı artar. Sitokrom C apoptozis proteaz aktive edici faktöre (APAF-1) bağlanarak apoptotik yolağın ana elemanı olan Kaspaz ailesi üyelerinden Kaspaz-9'u etkinleştirir. Aynı zamanda Kaspazlar da sitokrom C'nin salınımına neden olabilirler. Hücre dışı yolda ise Fas ve Tümör Nekroz Faktör Reseptör (TNFR) gibi alıcılar hücre dışından gelen ölüm sinyalini hücre içinde Kaspaz-8'e aktarırlar.^{82,83,84}

Kaspaz şelalesinin herhangi bir üyesi bir kez etkinleştikten sonra diğer önkaspazları etkinleştirerek proteoliz silsilesinin şiddetlenmesine neden olur. Kaspazlar hücredeki yapısal ve işlevsel temel molekülleri (DNA, Laminler gibi) keserek hücrenin kendisini hızla yıkmasına ve makrofajlar tarafından sindirilmesine yol açan bir dizi olayı

başlatırlar. Hücre, yıkım yolunda bir kez kritik noktaya ulaştıktan sonra bundan geri dönüş yapamaz.^{82,83,84}

2.8. ANTİOKSİDANLAR

Antioksidanlar, serbest radikallerinin neden olduğu oksidasyonları önleyen, geciktiren ya da oluşan hasarın onarımında görev alan maddelerdir. Serbest radikal ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucunda oksidatif stresin artabileceği, DNA dizisinde kırıklar oluşturarak kansere ve diğer pek çok hastalığa neden olabileceği bilinmektedir. Özellikle Parkinson, Alzheimer, katarakt, psöriazis, romatoid artrit, ateroskleroz, osteoporoz ve Duchenne kas distrofisinde oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir.^{85,86,87,88,89}

Antioksidanlar peroksidasyon zincir tepkimesini engelleyerek ya da reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu engellerler. Antioksidanlar, doğal (endojen) ve dış (ekzojen) kaynaklı olabilir.^{90,91,92}

A. Doğal Antioksidanlar (Endojen)

1. Enzimler; Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon transferazdır.^{90,91,92}

2. Enzim olmayanlar

a. Lipit fazda bulunanlar: Alfa-tokoferol ve beta-karoten.

b. Sıvı fazda (hücre sitoplazması ya da kan plazmasında) bulunanlar: Askorbik asit, melatonin, ürat, sistein, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, rayoglobin, hemoglobin, ferritin, albumin, bilirubin ve glutatyondur.^{90,91,92}

B. Dış Antioksidanlar (Ekzojen)

1. Ksantin oksidaz inhibitörleri: Allopurinol, oksipurinol, folik asit, pterin aldehit ve tungstendir.

2. Soya fasulyesi inhibitörleri: Ksantin dehidrojenazın proteolitik etki ile ksantin oksidaza dönüşümünü engellerler.

3. NADPH oksidaz inhibitörleri: Adenozin, bölgesel anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, steroid olmayan enflamasyon gidericiler, ilaçlardır.

4. Rekombinant süperoksit dismutazdır.

5. Diğer enzimatik olmayan serbest radikal toplayıcıları: Mannitol, albumin, dimetilsülfoksittir.

6. Demir redoks döngüsü engelleyicileri: Desferroksamin, seruloplazmindir.

7. Nötrofil adezyon engelleyicileri

C. Gıda Antioksidanlar

1. Bütil hidroksitoluen (BHT)

2. Bütil hidroksiyanizol (BHA)

3. Sodyum benzoat

4. Etoksikuin

5. Propil gallat

6. Demir-süperoksit dismutazdır.^{90,91,92}

Antioksidanlar hücrelerin sıvı ya da zar kısmında bulunabilirler. Canlı hücrelerde bulunan protein, lipit, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen ya da geciktirebilen maddeler olan antioksidanlar oluşturdukları savunma sistemleri ile serbest radikalleri etkisiz hale getirmeye çalışır. Bu etkiyi dört şekilde gösterirler:^{90,91,92}

1. Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini tutma ya da daha zayıf yeni bir moleküle çevirme etkisidir.
2. Bastırıcı etki: Serbest radikallerle etkileşme sonrasında, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ya da inaktif şekle dönüştüren etkidir.
3. Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp işlevlerini engellerler.
4. Onarıcı etki: Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın giderilmesini sağlayan etkidir.^{90,91,92,93}

Seminal plazma içerisinde antioksidan madde düzeyi azaldığında oksidatif strese bağlı olarak DNA hasarı artmaktadır. Dolayısıyla antioksidan maddelerin alınması bu hasarın oluşumunu azaltabilir.⁹³

2.8.1. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu, 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. Serbest radikallerin hücrede artışına ve hücre işlevi üzerindeki olumsuz etkisine oksidatif stres denir.^{93,94,95,96}

Serbest radikaller etkisizleştirilmezlerse hücre zarı lipid ve proteinlerini yıkar, hücre zarını sertleştirir, çekirdek zarını geçip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirir, bağışıklık sistemindeki hücreleri yok edip bağışıklık sistemini zorlayarak vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler.^{93,94,95,96}

Oksidatif strese bağlı olarak lipitler, proteinler, enzimler, karbonhidratlar ve DNA zarar görebilmekte, zarlardaki hasarın sonucunda DNA zincirlerinde rastgele kırılmalar ve bağlanmalar oluşabilmektedir. Enzim ve yapısal proteinlerin zarar görmesi hücrenin ölmesiyle sonlanabileceği gibi bu olgular kanser, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar ile diyabet ve otoimmün bozuklukların gelişiminde moleküler temeli oluşturmaktadır.^{97,98,99}

Varikoselli fertil ya da infertil hastalarla yapılan araştırmalarda oksidatif strese koşut yan ürün düzeyinde artış olduğu ortaya konmaktadır. Artan seminal oksidatif stres ürünleri spermiyum DNA'sındaki hasarla birlikte spermiyumun plazma zarında lipid peroksidasyonuna, spermiyum hareketliliği, metabolizması ve dölleme yeteneğinde ise azalmalara neden olarak spermiyumun işlevini engellemektedir. Ayrıca oksidatif stres spermiyumun kromatin bütünlüğünü etkileyerek tek ve çift DNA sarmalı kırılmalarına neden olmaktadır. Prooksidant özelliğe sahip olan demir elementi ile oluşturulan oksidatif

stres ile DNA hasarı ve spermatogenetik işlev bozukluğu oluşmaktadır. Uzun süreli demir verilmesinin ardından gelişen oksidatif strese bağlı olarak mayoz bölünme sonrası testis hücrelerinde oluşan DNA hasarının yanısıra spermiyum fizyolojisi ve işlevinde bozukluklar izlenmektedir.^{100,101,102}

Seminal plazmada antioksidan düzeyinin yüksek olması spermiyumu çevresel DNA hasarına karşı korur. Bu nedenle antioksidanca zengin bir çevre testis ve fertilizasyon için ovuma doğru giden spermiyum DNA'sının bütünlüğünün sağlanması için taşınma süresince en uygun koşulları sağlamaya yardımcı olabilir. Bunun aksine genç bir bireyde spermiyumun antioksidanca yetersiz bir çevrede bulunması DNA hasarı ve apopitoziste artmaya yol açar.¹⁰³

Kanser, reperfüzyon gibi birçok fizyolojik sürecin bozulmasına etki eden, oksidatif hasar oluşturunca etken olan hidrojen peroksit düzeyi, hücrede hipertermi ile artmaktadır.¹⁰⁴

2.8.2. Serbest Radikallerin Hücreye Etkisi

Zar Lipitlerinin Peroksidasyonu: Serbest radikaller hücre zarına saldırdıklarında gerçekleşir. Hücre zarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca tepkimeye girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Serbest radikaller, hücre zarının stabilizasyonunu ortadan kaldırarak, hızlı hücre ve doku bozulmalarına neden olurlar.^{105,106,107,108}

Disülfid Bağı Oluşumu: GSH, tüm memeli hücrelerinde milimolar derişimlerde bulunur. Glutasyon gibi tiyollerin (R-SH) oksidasyonu tiyol ve oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur. Bunlar sülfür merkezli radikallerdir ve proteinlerdeki sülfürlerin karşılıklı bağlanması disülfid bağı oluşturur. Bu da proteinlerin konfigürasyonlarını bozarak vücuttaki metabolik yetilerini engeller.^{108,109,110,111}

DNA Hasarı: DNA yeniden sentezlenemeyen ancak kopyalanabilen bir molekül olduğundan DNA modifikasyonları mutasyonlara ve genetik bozukluklara neden olmaktadır. Bu nedenle DNA hasarının reaktif oksijen türevleri (ROS) ile uyarılan hücresel değişimlerin en ciddi olduğu düşünölmektedir. Bu modifikasyonların karsinogenez, diyabet ve yaşlanma düzeneğine etki ettiği ileri sürölmüştür. Hidroksil radikalının DNA molekülünün tüm bileşenleriyle tepkimeye girdiği bilinmektedir.^{108,109,110,111,112}

Spermatogenezis saniyede 1000 spermiyum üretebilen ve aktif olarak sürekli yinelenen bir süreçtir. Bu süreçte doğal olarak oluşan hücre bölünmesi ile germinal epitel tarafından yüksek oranda mitokondriyal oksijen tüketilir. Ayrıca; testisteki zayıf damarlanma, bu dokuda oksijen miktarının düşük ve bu düşük oksijen miktarı için olan yarışın oldukça şiddetli olmasına neden olur. Hem spermatogenezis hem de Leydig hücresinde steroid oluşumu oksidatif stresle hasar görebildiği için bu dokudaki düşük oksijen miktarı, testisin kendisini serbest radikallerin etkisinden koruyabileceği düzeneklerin önemli bir parçası haline getirmektedir. Testis bu korunmayı sağlamak için çeşitli antioksidan enzimler ve serbest radikal temizleyiciler içermektedir. Bu antioksidan savunma sistemleri oldukça önemlidir çünkü peroksidatif hasar testiküler torsiyondan diyabete ve ksenobiyotik etkisi gibi koşullarda patolojik

sonuçları destekleyen bozuk testiküler işlevin tek önemli nedeni gibi kabul edilir. Testiküler mikroçevredeki düşük oksijen miktarına karşın testis; fazla miktarda doymamış yağ asitlerinin ve ROS oluşturan sistemlerin varlığı nedeniyle, oksidatif strese karşı duyarlı hale gelmektedir. Birçok hastalığın oluşumunda rol oynayan oksidatif stres, ROS üretimi ve vücudun antioksidan savunma sistemleri arasında dengesizlik olduğunda ortaya çıkmaktadır.^{113,114,115,116,117,118,119,120}

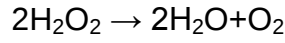
2.9. KATALAZ VE SÜPEROKSİT DİSMUTAZ

2.9.1. Katalaz

Glikoprotein yapısında bir hemoproteindir. Enzimin molekül ağırlığı 240.000 Dalton'dur. Her biri ferriprotoporfirin grubu içeren dört adet alt birimden oluşmuştur. Ferriprotoporfirin, prostetik grubunda +3 değerlikli demir atomu bulunan protoporfirin halkasıdır. Eritrositler yüksek oranda katalaz içermekte olup, katalaz erkinin %98'den fazlasını sağlarlar. Katalaz enzim aktivitesinin en yüksek olduğu dokular karaciğer ve böbrektir. Enzim, hücrelerde başlıca mitokondriyon ve peroksizom partiküllerine bağlı olarak bulunmaktadır. Bundan başka endoplazmik retikulum ve sitoplazmada da aktivite göstermektedir. Katalaz okside edici enzimlerin etkisiyle ortamda oluşan hidrojen peroksiti doğrudan suya dönüştürür. Ortamdaki hidrojen peroksit yoğunluğunun düşük olduğu koşullarda hidrojen peroksidi substrat olarak kullanan diğer antioksidan enzimler (GSH-Px) devreye girerek hidrojen peroksiti ortamdaki uzaklaştırırlar. Aynı etkileri gösteren katalaz ve GSH-Px enzimleri, hücre içi yerleşimleri ve etki yerleri yönünden farklılıklar gösterirler. Katalaz enzimi peroksizomlarda

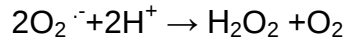
daha etkin, GSH-Px enzimi başlıca sitozol ve mitokondriyonda etkindir.¹²¹

Katalazın katalizlediği tepkime şu şekildedir:



Katalazın indirgeyici yetisi hidrojen peroksit ve metil-etil hidroperoksitler gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine ise etki etmez.¹²²

Hidrojen peroksit zarlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır. Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksit süperoksit dismutazla üretilir. İki süperoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluşturur.^{122,123}

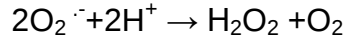


Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri içinde yer alır ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Süperoksit ile tepkimeye girerek en reaktif ve zararlı serbest oksijen radikali olan hidroksil radikalini oluşturur.^{122,123}

2.9.2. Süperoksit Dismutaz

Canlı sistemde elektron taşınımı sonucu oluşan serbest radikallerin en önemlisi oksijenden köken alan radikallerdir. İlk kez 1969 yılında McCord ve Fridovich'in yapmış olduğu bir çalışmada süperoksit dismutazın enzimatik işlevleri ve biyolojik sistemlerde serbest oksijen radikalleri (SOR)'nin varlığı gösterilmiştir. Daha sonraki bilimsel çalışmalarda SOR'nin ve antioksidan enzimlerin hastalık ve sağlık durumunda önemi gösterilmiştir.^{124,125,126,127}

Süperoksit dismutaz enzimi, süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizlemektedir. SOD enzimi süperoksit düzeylerini denetlemede önemli bir görev üstlenir.^{124,125,126,127}



Bu tepkime kendiliğinden oluşabilir ancak SOD tarafından katalizlendiğinde tepkime hızı yaklaşık 4000 kat artabilmektedir.^{125,126,127}

İnsanda SOD'un üç tipi bulunmaktadır. Bunlardan ikisi sitozolde bulunan dimerik, bakır ve çinko içeren izomer (Cu/Zn-SOD) ile mitokondriyonda bulunan tetramerik, mangan içeren izomerdir (Mn-SOD). Üçüncü tip ise hücre dışı SOD'dur. SOD'un hücre dışı erki çok düşüktür. Genel olarak, hücrede en bol bulunan izomer sitozolik Cu/Zn-SOD'dur. Enzimin ana işlevi, hücreleri süperoksit radikalının zararlı etkilerinden

korumaktır. Bu şekilde hücrelerdeki lipit peroksidasyonu da engellenmiş olur.^{124,125,126,127}

2.10. ISI ŞOK PROTEİNLERİ

Hücreler ani ısı artışı, anoksi, reaktif oksijen bileşikleri ve glukoz düzey değişikliği gibi durumlarda ısı şok proteinleri olarak adlandırılan proteinleri sentezler. Bu proteinlerden bazılarının hücrede normal koşullarda da sürekli ve yüksek miktarda sentezlendikleri görülmüştür. HSP'ler yeni sentezlenen proteinlerin endoplazmik retikulum ya da mitokondriyona gönderilmesinde de görev alırlar. Ayrıca stres koşullarında üç boyutlu yapılarını yitiren proteinlerin katlanmalarına yardımcı olmak ya da degradasyon yollarına hedeflenmelerini sağlayarak hücre içinde bu anormal proteinlerin birikmesini engellemede önemli rolleri vardır.^{120,122,128}

Oksidasyon ve toksik bileşenlerin parçalanması gibi pek çok etken tüm hücrelerde yanıt olarak ısı şok proteinlerinin sentezine neden olur. Artmış ısı şok protein düzeyi mRNA sentezine, kalıcılığına ve bu durumun sürmesine olanak sağlar. Yüksek ısı şok protein düzeyi yalnızca stresin başlangıç evrelerinde görülür.^{122,129,130}

Hücre ilk şoktan sonra yüksek ısı etkisinde kalmaya devam etse de ısı şok protein düzeyi düşmeye başlar ve normal düzeyine iner. Çevresel etkenler değiştiğinde, ısı şok yanıtı da farklı uyumların oluşmasına katkıda bulunur. Bu proteinlerin yalnızca ısı şokuna karşı değil hücreye yönelik stres yaratan değişik ajanların saldırılarına karşı da yanıt olarak

üretimlerinin artması "stres proteinleri" olarak adlandırılmalarına neden olmuştur.^{122,129,130}

2.10.1 Isı Şok Proteinlerinin İşlevleri

HSP90 ligant yokluğunda hormon almaç bağlayıcı etki gösterir. Bu moleküller steroid almaçlarına bağlanarak, ligantları bağlanıncaya değin bu almaçların çekirdek DNA'sı ile etkileşimini engeller. Böylece steroid almaçlarla DNA arasında zamanından önce oluşacak bir etkileşim önlenmiş olur.^{122,129,130}

HSP60 ve HSP70 ailelerinin bireyleri, hücre içi polipeptidlerin katlanma, açılma ve translokasyonunda olduğu kadar, oligomerik protein komplekslerin toplanma, birleşme ve ayrılmalarında da önemli rol oynar. Bu grup stres proteinleri, sitoplazmik proteinleri açarak mitokondriyon, kloroplast ya da endoplazmik retikuluma taşır ve bu organellerin içinde yeniden katlanmalarını ve gerekiyorsa oligomerik kompleksler halinde birleşmelerini sağlarlar.^{122,129,130}

Alfa B kristalin ve HSP25 yapısal ve işlevsel olarak küçük stres proteinleri ailesinden olup, sıcak ve iskemi gibi çeşitli uyarıcılarla tetiklenir. HSP27, MAPK'larla aktive edilen başka bir protein kinaz tarafından fosforillenerek aktive edilir. HSP27'nin hücre içi proteinlerin özgül olmayan çökmesini önlediği, aktin filamentlerinin düzenlenmesini sağladığı, oksidatif stres ve ısı şoku sonrasında aktin filamentlerinin sabitlenmesinde görev aldığı düşünülmektedir.¹³¹

Isı şok proteinlerinin fizyolojik işlevleri hücre ısı şoku etkisinde kaldığında daha önemli hale gelir. Stres proteinleri, ısı şoku altında oligomerik komplekslerin ayrılmasını ve polipeptitlerin açılmasını önler. Yeniden katlanma olanaksız hale gelmişse, denatüre olmuş proteinlerin atılmasını hızlandırır. Diğer yandan hücre içinde denatüre proteinlerin varlığı stres proteinlerinin yapımını uyarır.¹³²

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. DENEY HAYVANLARI VE GRUPLANDIRMA

Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi (GÜDAM)'nden sağlanan erkek sıçanlardan oluşan ve her birinde 6'şar denek bulunan 9 grup oluşturuldu. Hiperterminin oluşturulması amacıyla sıçanlar 42 °C sıcak su banyosunda 20 dakika süreyle bekletildi.

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

1. Grup: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı grup (n=6)
2. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı grup (n=6)
3. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı grup (n=6)
4. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı grup (n=6)
5. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı grup (n=6)
6. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı grup (n=6)
7. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı grup (n=6)

8. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı grup (n=6)
9. Grup: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı grup (n=6)

3.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEM

%10'luk nötral formalinde 72 saat süreyle tespit edilen dokular alışılagelmiş ışık mikroskop izleme yönteminden geçirilerek parafin bloklar elde edildi. Hazırlanan bloklardan polilizinli camlara 4 µm kalınlığında kesitler alınarak immünohistokimyasal boyamaları yapıldı. Çalışmada apoptozisin izlenmesi amacıyla Neomarkers Caspase-3 (CPP32) Ab4, Lot: 1197P08A) tavşan poliklonal primer antikoru, Neomarkers Caspase-9 (LAB6/Ab-4) tavşan poliklonal antikoru (Cat: RB-1205-P, Lot:1205P306), Neomarkers Caspase-8 tavşan poliklonal antikoru (Cat: RB-1200-P, Lot: 1200P708C) kullanıldı. Sekonder kit olarak Ultravision Detection System Anti-Rabbit HRP (RTU) (Cat: TP- 125 HL, Lot: PBN70509, Lab Vision, Fremont, USA) ve HRP/AEC (Cat: TA-007-HAC, Lot: 007HAC13565) kullanıldı. Ayrıca duktus epididimis ve deferensteki stresi belirleyebilmek amacıyla Santa Cruz HSP70 (C92F3A-5, Lot#J1408) mouse monoklonal IgG1 Zymed Universal kit (Cat: 85-9043, Lot: 1396691) kullanılarak indirekt immünohistokimyasal yöntem ile boyama yapıldı.

Kesitler 37 °C'deki etüvde bir gece tutulduktan sonra deparafinizasyonu kolaylaştırmak için 57 °C'ye çıkarılmış etüvde bir saat daha bekletildiler. Lamlar deparafinizasyonu tamamlamak için iki kez 15'er dakika ksilolde bırakıldıktan sonra sırasıyla %100, %96 ve %80'lik alkol

serilerinden 10'ar dakika geçirilerek sudan, iki kez 5'er dakika distile sudan geçirilerek alkolden kurtarıldı.

Kesitler doku içerisinde formaldehitin kapattığı almaç bölgelerinin açığa çıkarılmasını sağlamak amacıyla 1M sitrat tamponu pH: 6.0 (Cat= AP-9003-500, Lot: 9003LT13610, Lab Vision, Fremont, USA) ile mikrodalga fırında tutuldu. Oda ısısında 20 dakika soğutulduktan sonra 15 dakika süreyle hidrojen peroksit (Cat: TA-125-HP, Lot: 125HP14119, Lab Vision, Fremont, USA) uygulandı ve %3'lük H₂O₂ ile endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. 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-125-UB, Lot: AUB70803, Lab Vision, Fremont, USA, 95-9043 Zymed, USA) uygulandı. Bloklama aşamasının ardından kesitlere yıkanmadan Caspase-3, (CPP32) Ab4, Lot: 1197P08A), Caspase-8 (Cat: RB-1200-P, Lot: 1200P708C), Caspase-9 (Cat: RB-1205-P, Lot: 1205P306) primer antikori uygulananarak 60 dakika bekletildi. HSP70 primer antikori için kesitler bir gece +4 °C'de bekletildi. Bu sürenin sonunda camlar 3 kez 3'er dakika PBS ile yıkandıktan sonra 20 dakika biyotinli sekonder antikori (Cat: TR-125-BN, Lot: RBN70115, Lab Vision, Fremont, USA, 85-9043, Zymed, USA) uygulanarak primer antikoriye bağlanması sağlandı. Yeniden PBS ile yıkandıktan sonra dokulara, enzimin biyotine bağlanması amacıyla 20 dakika streptavidin peroksidaz enzim kompleksi (Cat: TS-125- HR, Lot: SHR70515, Lab Vision, Fremont, USA), (85-9043 Zymed, USA) uygulandı.

Camlar yeniden PBS ile yıkandıktan sonra kromojen olarak Caspase-3, Caspase-8, Caspase-9 antikori için AEC (3-amino-9-ethylcarbazole) (Cat: TA-007-HAC, Lot: 007HAC13565, Lab Vision, Fremont, USA) uygulanarak gözle görülebilen bir immün tepkimenin açığa

ıkması sağlandı. HSP70 primer antikoru için kromojen olarak DAB (3,3'diaminobenzidine Tetrahydrochloride-Plus kit) (Cat No; 00-2020, Lot; 421138 A) kullanıldı. Zemin boyamasında Mayer'in Hematoksileni (Cat: TA-125-MH, Lot: AMH70809, Lab Vision, Fremont, USA) kullanıldı. AEC ile boyanan camlar Ultramount (Cat: TA-125-UG, Lot: VM13518, Lab Vision, Fremont, USA) ile kapatıldı. DAB ile boyanan camlar alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek entellan ile kapatıldı. Kesitler Leica DM 4000 (Germany) bilgisayar destekli görüntüleme sisteminde, Leica QWin3 programında değerlendirildi ve resimlendi.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tüm istatistiksel analizler SPSS paket programı (SPSS Inc. USA) kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Veri setini oluşturan değerlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk, varyansların homojenliği Levene testi ile kontrol edildi. Verilerin normal dağılım göstermediği, varyansların homojen olmadığı belirlendi. Buna uygun olarak ikiden fazla grup ortalamasının karşılaştırılması için Kruskal-Wallis testi uygulandı.

4. BULGULAR

4.1. DUKTUS EPİDİDİMİS BULGULARI

4.1.1. Kaspaz-9 Bulguları

22° C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı kontrol grubunda; duktus epididimis epitelı yalancı çok katlı stereosilyalıydı ve bazal hücreler bazal lamina üzerine yerleşmiş alçak boylu hücreler olarak izleniyordu. Çekirdek hücre şekliyle uyumlu olarak oval biçimliydi. Kromatin yoğundu. Stereosilyalı hücreler prizmatik şekilliydi. Bazalden lümene değin uzanıyorlardı. Çekirdek uzunca oval biçimde ve genelde tüm hücrelerde aynı düzeyde yerleşmişti. Apikal yüzünde dallanmış stereosilyalar gözlemleniyordu. Çekirdekçikler belirgindi. Ara dokuda bağ doku hücreleri, kollajen lifler ve damarlar ayırt ediliyordu. Kaspaz-9 tutulumunun hücre çekirdeklerinde zayıf olduğu, buna karşın apikal sitoplazma ve hücre zarında oldukça yoğun olduğu gözlemlendi. Lümen epitel hücre döküntüleri ve yer yer de spermiyumlarla doluydu. Stereosilyalarda orta dereceli Kaspaz-9 tutulumu ayırt ediliyordu (Resim 1).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı grupta epididimis dokusunda epitelin bazal ve esas hücrelerden oluştuğu görüldü. Stereosilyalar dallanmış halde lümeninde dağılmıştı. Lümen oldukça çok sayıda spermiyumla doluydu. Arada tek tük döküntü hücreler dikkati çekiyordu. Kaspaz-9 tutulumunun epitel, çekirdek ve sitoplazmada zayıftan

ortaya değiştiği ancak apikal hücre zarında oldukça kuvvetli olduğu belirlendi (Resim 2).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda, epitelin oldukça gelişkin olduğu görüldü. Kaspaz-9 tutulumu çekirdek düzeyinde zayıf olmakla birlikte, kontrol grubuna karşın özellikle apikal olmak üzere tüm sitoplazmada oldukça kuvvetliydi. Lümende, olgunlaşmamış germ hücrelerinde ve spermiyumlarda tutulum belirgindi. Yer yer büyük başlı kuyruksuz spermiyumlar grlyordu. Bunlarda başın oldukça kuvvetli tepkime göstermesi dikkati çekti. Yine ara dokuda bazı hücrelerde ve damar duvarında belirgin tutulum ayırt ediliyordu (Resim 3).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda Kaspaz-9 immünreaktivitesi incelendiğinde, epitel hücreleri ve lümendeki spermiyumlarda diğer kontrol gruplarıyla aynı tutulum özellikleri gözlemlendi. Yuvarlak başlı ve kısa kuyruklu spermiyumların lümendeki varlığı belirgindi ve bu hücrelerin pozitif tepkime gösterdiği ayırt edildi. Bazı bölgelerde yuvarlak spermatit başlarının stereosilyalar arasına değin sokulduğu dikkati çekti (Resim 4).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus epididimis dokusundaki epitelde, bazal ve apikal hücrelerde Kaspaz-9 ekirdek tutulumu oldukça zayıf olmakla birlikte, apikal sitoplazma ve zarın ortadan kuvvetliye değişen tepkime göstermesi ilgiyi

ekiyordu. Lümende bazı spermiumların kuyruklarının kıvrıldığı, başların büyük ve yuvarlak olduğu belirgindi. Bu hücrelerin belirgin Kaspaz-9 immünreaktivitesi göstermesi dikkat çekiciydi. Bir  nceki gruba karşın spermium anomalileri daha azdı (Resim 5).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus epididimis dokusundaki epitel tutulumu diğer gruplara eşdeşken, spermium anomalilerinin biraz daha belirgin olduğu dikkati çekti. İri başlı kısa kuyruklu, dev başlı uzun kuyruklu spermiumların çoğunlukla epitel yüzeyine yöneldikleri ve stereosilyalar arasına doğru girdikleri görüldü. Yer yer olgunlaşmamış tipteki spermiumların da stereosilyalar arasına gömülü durduğu ayırt edildi. Bazı epitel hücrelerinde çekirdek ve sitoplazmanın son derece yoğunlaştığı bunların apoptozise giden hücreler olabileceği düşünüldü. Ara bağ doku normal yapıdaydı (Resim 6).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda, bir önceki gruba karşın yapının daha düzgün olduğu ve yer yer Kaspaz-9 tutulumunun diğer gruplara eşdeş olduğu ayırt edildi. Çekirdek tutulumu zayıf, buna karşın apikal sitoplazma ve hücre zarı tutulumu yer yer ayırt ediliyordu. Bazı lümenlerde spermiumlar normal yapı sergilerken, bazılarında hala anormal spermium birikimi ilgiyi çekiyordu. Bu hücrelerde baş bölümünde ortadan kuvvetliye değişen Kaspaz-9 tutulumu belirgindi (Resim 7A, B).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus epididimis

dokusunda yapılan incelemelerde, hiperterminin bu grupta etkisini yitirmeye başladığı görüldü. Epitel ve lümen içeriğindeki Kaspaz-9 tutulumunun diğer grup kontrollerine eşdeğer olduğu belirlendi (Resim 8).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda yapılan incelemelerde, doku genelinde yapının bir önceki gruba benzediği görüldü. Aynı şekilde Kaspaz-9 immünreaktivitesinde de bir önceki gruba karşın farklılık gözlenmedi (Resim 9).

4.1.2. Kaspaz-8 Bulguları

22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait duktus epididimis dokusunda Kaspaz-8 immünreaktivitesi değerlendirildiğinde, küçük ve büyük büyültmeli incelemelerde, Kaspaz-9 tutulumuna benzer şekilde çekirdek düzeyinde zayıf, apikal sitoplazma ve hücre zarı düzeyinde orta dereceli tutulum dikkati çekti. Stereosilyalarda belirgin tutulum ayırt edilmedi. Bağ dokuda yer yer Kaspaz-8 tutulumu belirlendi. Lümen içeriğinde de olgunlaşmamış hücrelerin biraz daha kuvvetli tutulum gösterdiği dikkat çekti (Resim 10A, B).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait duktus epididimis dokusundaki epitel tutulumu tüm hücre sitoplazması ve üst yüz

zarında yaygın, çekirdekte zayıftı. Lümen birikimlerinde de tepkime belirgindi (Resim 11A, B).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait duktus epididimis dokusundaki tutulumunun, bir önceki gruba eşdeş olduğu izlendi. Ancak bir önceki gruptan farklı olarak lümende büyük başlı, kopuk ya da kısa kuyruklu spermiyumların epitel hücrelerinin apikaline ve stereosilyalar arasına yönlendiği dikkati çekti (Resim 12A, B).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda yine büyük başlı, kısa kuyruklu ya da kuyuksuz spermiyumların epitel hücre yüzeyine yöneldikleri ilgiyi çekti. Doku genelinde Kaspaz-8 immünreaktivitesinin diğer gruplara eşdeş olduğu belirlendi (Resim 13).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda, anormal spermiyumların hipertermi grubuna karşın daha az görülmesi dikkati çekti. Tutulum diğer gruplarla benzerdi (Resim 14).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda, yine normal spermiyumların yanında anormal büyük başlı, kısa kopuk kuyruklu ya da kuyuksuz spermiyumların epitel yüzeyine

sokuldukları dikkati çekti. Bu bulguya ek, bazı epitel hücrelerinde belirgin bir çekirdek yoğunlaşması ayırt edildi (Resim 15).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı grupta duktus epididimiste Kaspaz-8 immünreaktivitesi diğer gruplara eşdeşti. Doku genelinde anormal spermiyum ve kanal kesitlerinin yanı sıra normal kanal kesitleri de gözlemlendi (Resim 16A, B).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda, yapının ve Kaspaz-8 immünreaktivitesinin kontrollere eşdeş olduğu dikkati çekti (Resim 17).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda da bir önceki gruba benzer bulgular gözlemlendi (Resim 18).

4.1.3. Kaspaz-3 Bulguları

22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait duktus epididimis dokusunda, Kaspaz-3 tutulumunun varlığı, Kaspaz-8 ve 9 tutulumundan daha belirgindi. Tüm hücre sitoplazmalarında ortadan kuvvetliye değişen immünreaktivite ayırt edildi. Lümeninde olgunlaşmış, anormal yapıda ve

olgunlaşmamış yapıdaki hücre birikintilerinde de yine Kaspaz-3 tutulumu görüldü. Ara bağ dokuda, bazı hücrelerde çekirdek ve sitoplazma tutulumu belirgindi (Resim 19).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda yapının ve Kaspaz-3 immünreaktivitesinin kontrole benzer olduğu ilgiyi çekti (Resim 20).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus epididimis dokusundaki Kaspaz-3 tutulumunun biraz daha orta dereceli olduğu görüldü. Lümendeki normal ve anormal spermiyumlar da aynı tutulumu sergiliyordu (Resim 21).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus epididimis dokusundaki Kaspaz-3 immünreaktivitesinin, epitel hücrelerinde apikal hücre zarında ve tüm sitoplazmada yaygın olduğu belirlendi (Resim 22).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda da tutulum bir önceki gruba benzerdi. Lümendeki anormal spermiyumların diğer gruplara karşın biraz daha az olduğu izleniyordu. Bu spermiyumlardaki Kaspaz-3 tutulumu da azalmıştı (Resim 23).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda, epitel hücreleri ve stereosilyaların belirgin Kaspaz-3 immünreaktivitesi gösterdiği izlendi. Lümeninde normal ve anormal yapıdaki spermiyumlar ilgiyi çekiyordu. Hücre başlarının çoğunlukla stereosilyalar arasına gömülü olduğu ayırt edildi. Ara bağ doku normal yapıdaydı (Resim 24).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda, anormal spermiyumlar daha azdı ve epitelde Kaspaz-3 immünreaktivitesi daha zayıftı (Resim 25A, B).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda yapılan incelemelerde, Kaspaz-3 immünreaktivitesinin kontrol grubuna eşdeğer olduğu dikkati çekti (Resim 26).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda Kaspaz-3 immünreaktivitesinin bir önceki gruba aynı olduğu ayırt edildi (Resim 27).

4.1.4. HSP70 Bulguları

22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait duktus epididimis dokusundaki HSP70 tutulumunun, epitelde oldukça zayıf düzeyde olduğu, buna karşın apikal hücre zarı ve stereosilyalarda son derece yoğun olduğu belirlendi. Lümen içeriği ve ara bağ doku da oldukça yoğun boyanmıştı (Resim 28).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda epitel hücrelerinde orta dereceli tutulumun varlığı ayırt edildi. İnterstisyel doku ve lümen içeriğindeki spermiyumların oldukça yoğun boyandığı belirlendi (Resim 29).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda, epitel tutulumunun apikal sitoplazma ve hücre zarı düzeyinde olduğu, sitoplazmanın diğer bölümlerinin biraz daha zayıf boyandığı belirlendi. Lümeninde normal ve anormal spermiyumlarda da tutulum belirgindi (Resim 30).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda HSP70 immünreaktivitesi, epitel hücrelerinde apikal sitoplazmada ve zarda, ara doku ve lümen birikintilerinde gözlemlendi (Resim 31).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda, bir önceki gruba karşın HSP70 tutulumunun ortadan zayıfa değiştiği belirlendi (Resim 32).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda, tutulum çekirdek ve sitoplazmada ortadan zayıfa değişiyordu. Bu grupta lümen içeriği de oldukça yoğun boyanmıştı (Resim 33).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda yaygın HSP70 tutulumu izlendi. İmmünreaktivite sitoplazma ve apikal hücre zarında oldukça kuvvetliydi, interstisyel doku ve lümen içeriği oldukça yoğun boyanmıştı (Resim 34).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı grupta yapılan değerlendirmelerde, doku genelinde yapının kontrole benzer olduğu belirlendi (Resim 35).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus epididimis dokusunda HSP70 immünreaktivitesi ve doku genelinde yapının bir önceki gruba benzer olduğu görüldü (Resim 36).

4.2. DUKTUS DEFERENS BULGULARI

4.2.1. Kaspaz-9 Bulguları

22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait duktus deferens dokusunda yapılan incelemelerde, küçük büyütmelerde duktus deferens yapısı tüm katmanlarıyla belirgin olarak ayırt edildi. Kaspaz-9 tutulumu sitoplazmada orta dereceliyken, hücre zarında oldukça yoğun, kas ve bağ dokuda da belirgindi. Büyük büyütmeli incelemelerde, tüm sitoplazmada yaygın orta dereceli, apikal zarda oldukça yoğun tutulum ayırt edildi. Lümende olgun spermiyumların yanı sıra, büyük başlı, kısa ve uzun kuyruklu spermiyumların epitel yüzeyine yönelmiş olduğu ve oldukça yoğun Kaspaz-9 tutulumu sergilediği belirlendi (Resim 37A, B).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda da Kaspaz-9 immünreaktivitesinin bir önceki gruba benzerlik gösterdiği belirlendi (Resim 38).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda, Kaspaz-9 immünreaktivitesi açısından bir önceki gruba karşın bir farklılık görülmedi. Yapı yine aynıydı (Resim 39).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda Kaspaz-9 immünreaktivitesinin tüm epitelde yaygın olduğu ve zayıftan ortaya değiştiği görüldü (Resim 40).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda tutulum bir önceki gruba karşın biraz daha azalmıştı (Resim 41).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda iri başlı anormal spermiyumlarda yoğun Kaspaz-9 immünreaktivitesi dikkati çekti. Aynı şekilde hücre zarı ve apikal sitoplazmada oldukça yoğun tutulum izlendi (Resim 42).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda Kaspaz-9 tutulumunun bir önceki gruba karşın azaldığı görüldü (Resim 43).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda yapılan incelemelerde, doku genelinde yapının ve Kaspaz-9 immünreaktivitesinin kontrollere eşdeğer olduğu belirlendi (Resim 44).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki bulgular bir önceki grup ile aynıydı (Resim 45).

4.2.2. Kaspaz-8 Bulguları

22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait duktus deferens dokusunda Kaspaz-8 immünreaktivitesinin hücre zarında oldukça yoğun, kas ve bağ dokuda belirgin olduğu görüldü (Resim 46).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda (Resim 47) ve hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tutulum birbirine benzerdi ve kontrol grubuyla aynıydı (Resim 48).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-8 tutulumu tüm epitelde yaygındı ve zayıftan ortaya değişiyordu (Resim 49).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait

duktus deferens dokusundaki Kaspaz-8 tutulumu önceki gruba karşın azalmıştı (Resim 50).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki iri başlı anormal spermiyumlarda yoğun Kaspaz-8 immünreaktivitesi dikkati çekerken (Resim 51), hipertermiden bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda tutulum belirgin olarak azalmıştı (Resim 52).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tutulum (Resim 53), hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tutuluma benzer (Resim 54) ve kontrollere eşdeşti.

4.2.3. Kaspaz-3 Bulguları

22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait duktus deferens dokusunda duktus epididimiste olduğu gibi Kaspaz-3 tutulumunun daha özgün olduğu dikkati çekti. Tutulumun apikal zarda belirgin sitoplazmada zayıftan ortaya değişen derecede olduğu ayırt edildi (Resim 55).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda tutulumun, epitel ve lümen içeriğinde kontrollere karşın biraz daha yoğun olduğu ve epitelde yer yer yoğun yapıların varlığı belirlendi (Resim 56).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tutulum bir önceki gruba benzemekle birlikte yer yer apoptotik cisimler ayırt ediliyordu (Resim 57).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tutulum diğer gruplara eşdeşti (Resim 58).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda, epitel ve lümen içeriğinde yer alan anormal spermiyumlarda belirgin Kaspaz-3 tutulumu gözlemlendi (Resim 59).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda, tüm yapılarda kuvvetli ve yaygın tutulum izlendi. Lümeninde normal spermiyumların yanı sıra, anormal iri başlı ve kısa kuyruklu spermiyumların epitel yüzeyine tutunduğu dikkati çekti (Resim 60).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki immünreaktivitenin doku genelinde tüm yapılarda daha az olduğu belirlendi (Resim 61).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki yapı ve Kaspaz-3 tutulumu kontrollere eşdeşti (Resim 62).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tutulum bir önceki grupla belirgin benzerlik gösteriyordu (Resim 63).

4.2.4. HSP70 Bulguları

22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait duktus deferens dokusunda yapılan immünboyamada, tutulumun epitelde oldukça zayıf düzeyde olduğu, buna karşın apikal hücre zarı ve stereosilyalarda son derece yoğun olduğu belirlendi (Resim 64).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda, epitel hücrelerindeki tutulum orta dereceliydi (Resim 65).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tutulum bir önceki gruba eşdeşti (Resim 66).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda, epitel hücreleri ve apikal zarda HSP70 immünreaktivitesi belirgindi (Resim 67).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tutulumun bir önceki gruba karşın azaldığı görülmekle birlikte yer yer yaygın HSP70 tutulumu belirlendi (Resim 68).

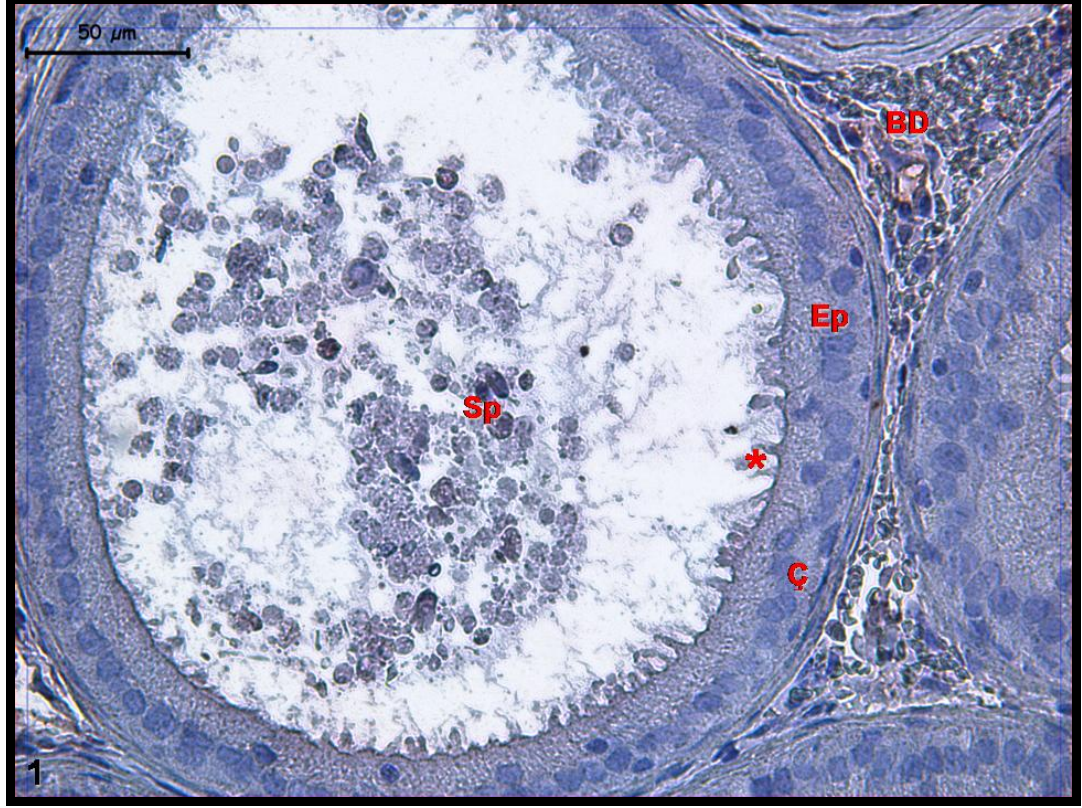
Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda epitel ve bağ dokuda HSP70 tutulumu son derece azalmıştı (Resim 69).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tutulum bir önceki gruba eşdeşti (Resim 70).

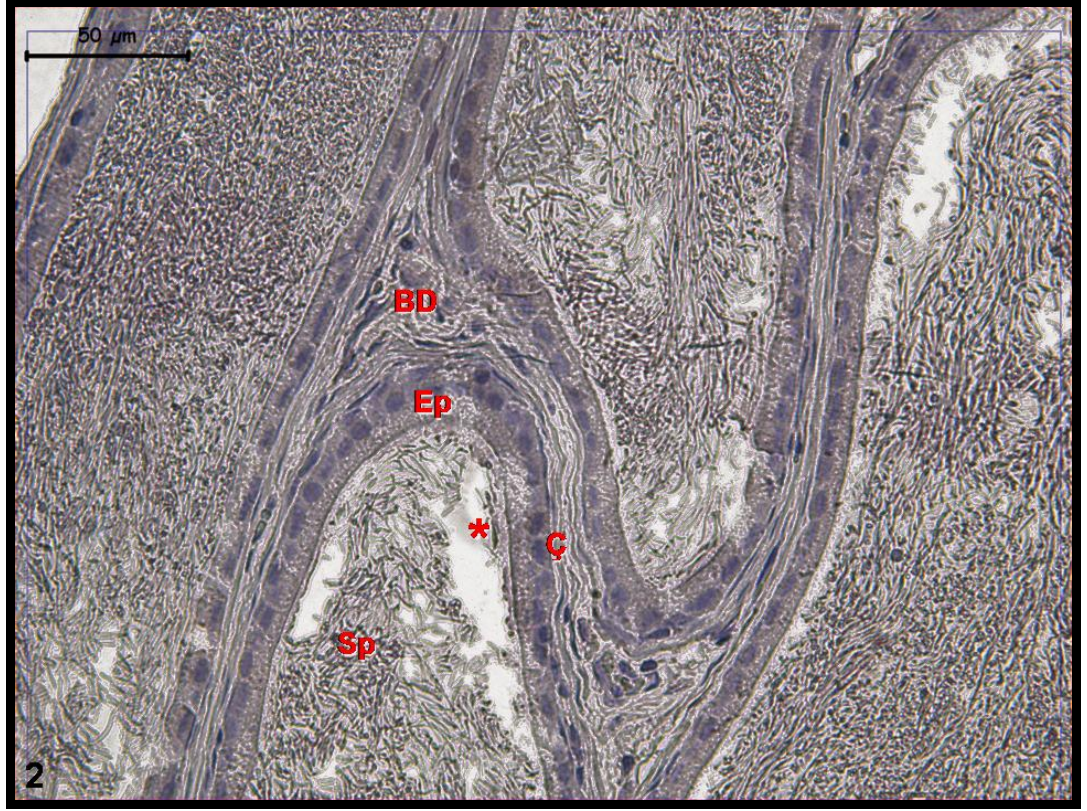
Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tutulum kontrol grubuna eşdeşti (Resim 71).

Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tutulum bir önceki gruba eşdeşti (Resim 72).

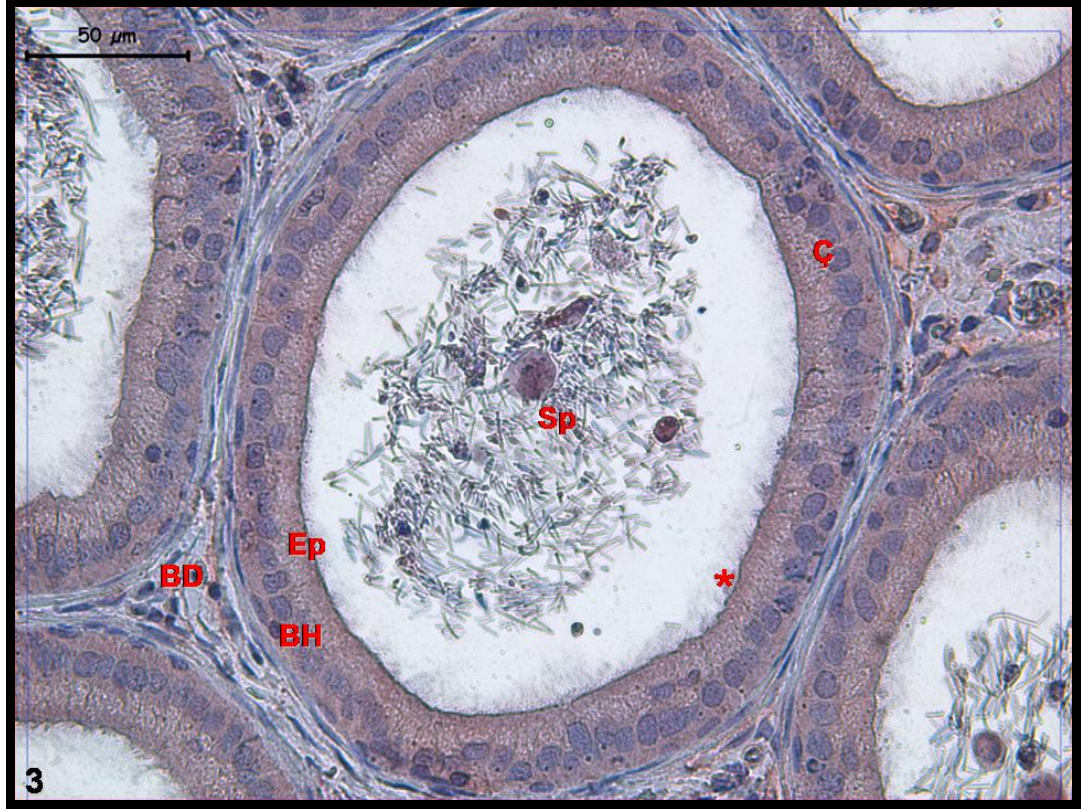
RESİMLER



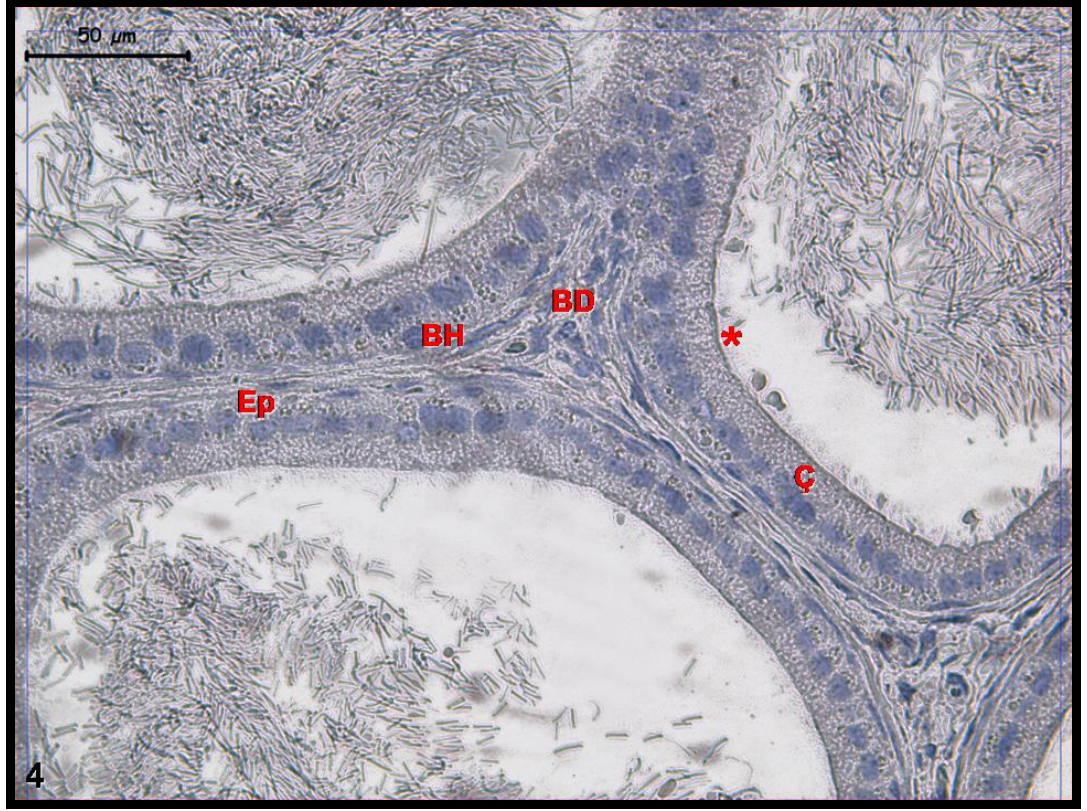
Resim 1: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait epididimis dokusunda; epididimis epitelinin yalancı çok katlı stereosilyalı epitelden oluştuğu, bazal hücrelerin bazalde yerleşik uzun, oval çekirdekleri ve buna uygun sitoplazmaları olduğu görülüyor. Stereosilyalarda orta dereceli Kaspaz-9 tutulumu ayırt ediliyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



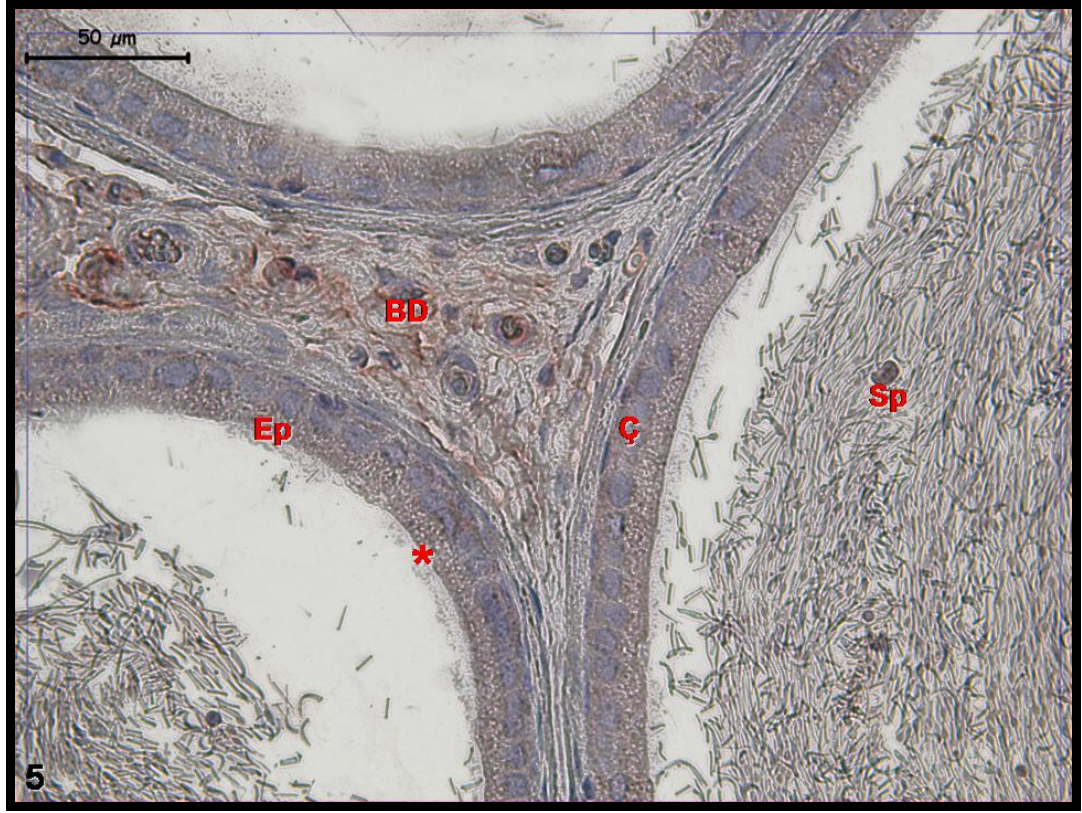
Resim 2: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda Kaspaz-9 tutulumunun; epitel, çekirdek ve sitoplazmada zayıftan ortaya değiştiği ancak apikal hücre zarında kuvvetli olduğu görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



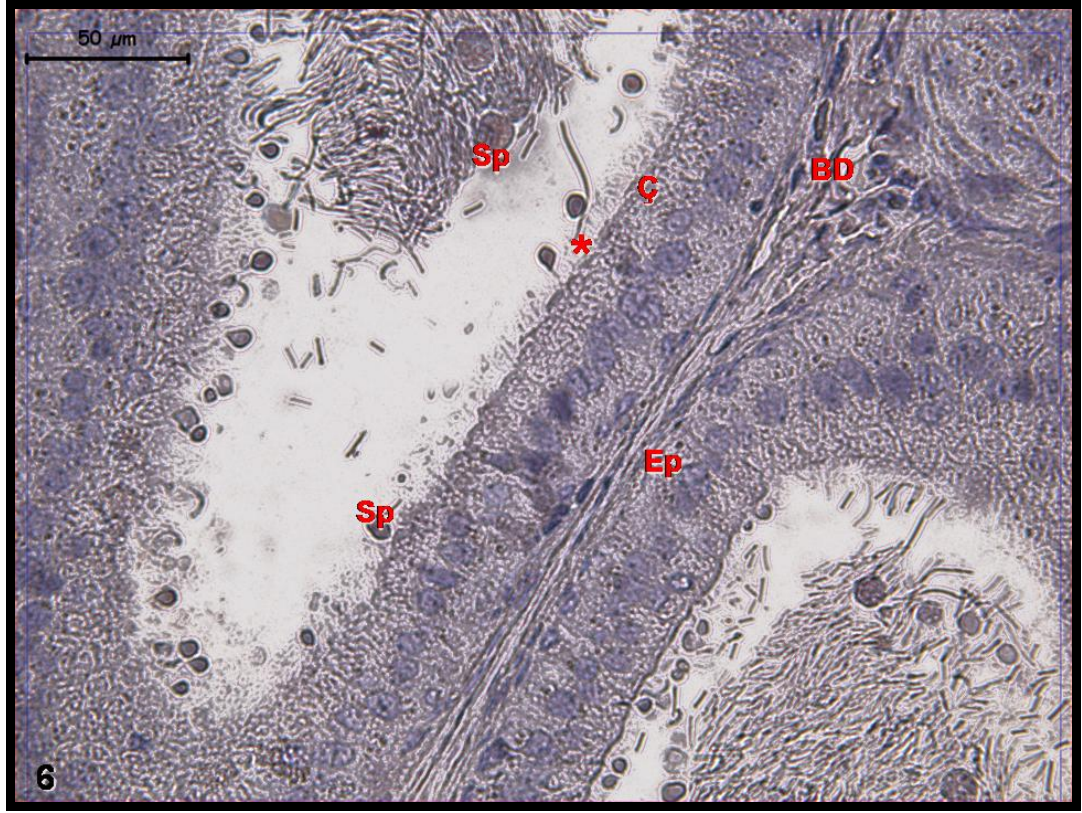
Resim 3: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda Kaspaz-9 tutulumunun; çekirdek düzeyinde zayıf, kontrol grubuna karşın apikal sitoplazmada oldukça kuvvetli olduğu görülüyor. Lümeninde, olgunlaşmamış germ hücreleri ve spermiyumlarda tutulum belirgin olarak izleniyor. (Ep): Epitel, (BH): Bazal hücre, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



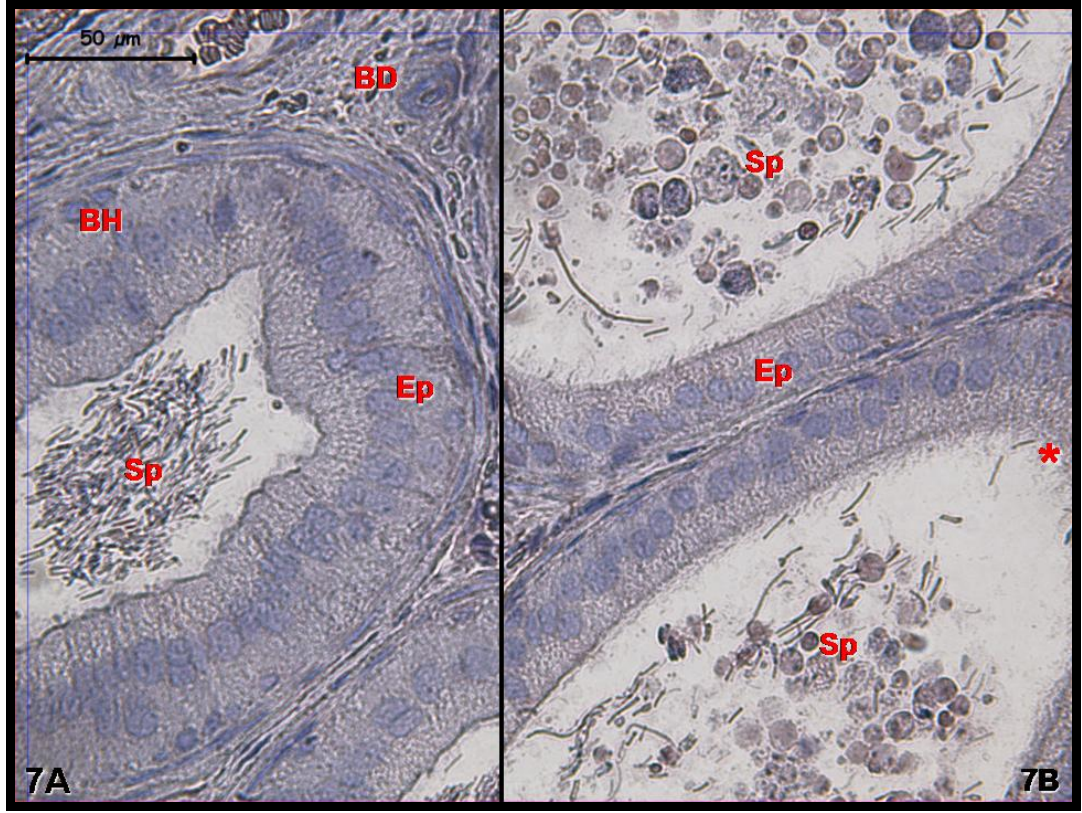
Resim 4: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusundaki Kaspaz-9 immün boyamasında; epitel hücreleri ve lümendeki spermiyumlarda kontrol gruplarıyla aynı tutulum özellikleri görülüyor (Ep): Epitel, (BH): Bazal hücre, (BD): Bağ Doku, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



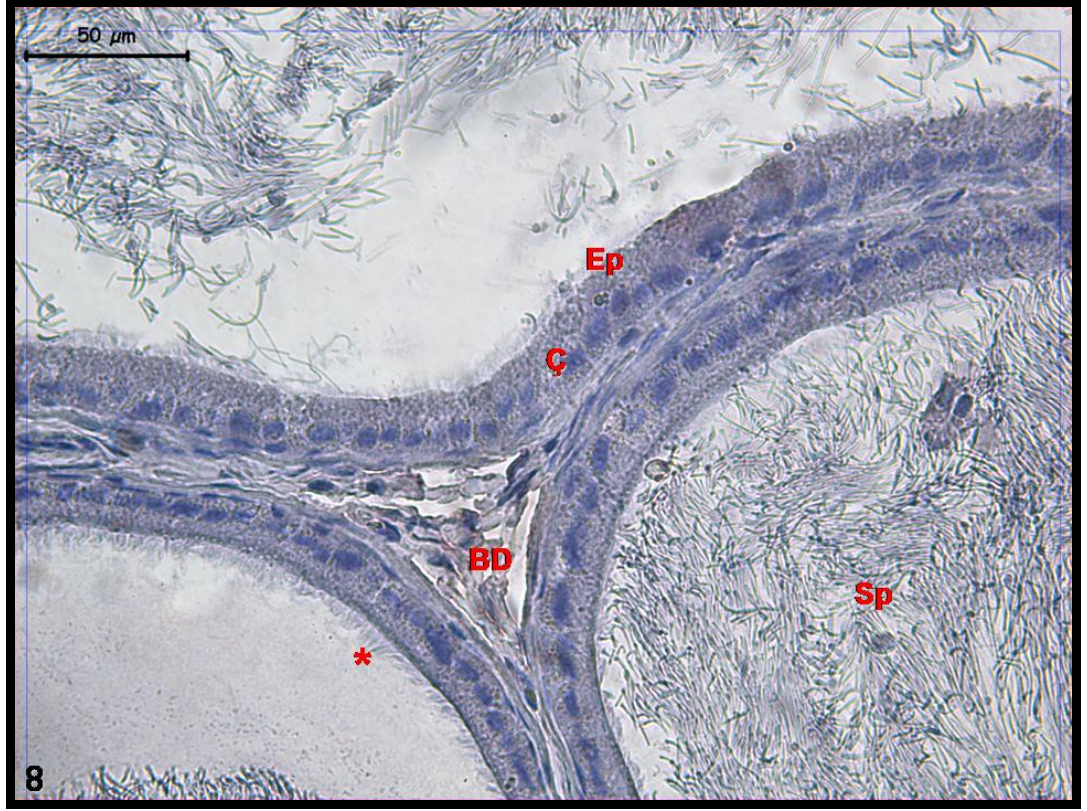
Resim 5: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusundaki Kaspaz-9 tutulumunun çekirdekte oldukça zayıf olmasıyla birlikte, apikal sitoplazma ve zarda ortadan kuvvetliye değişen tepkime göstermesi ilgiyi çekiyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



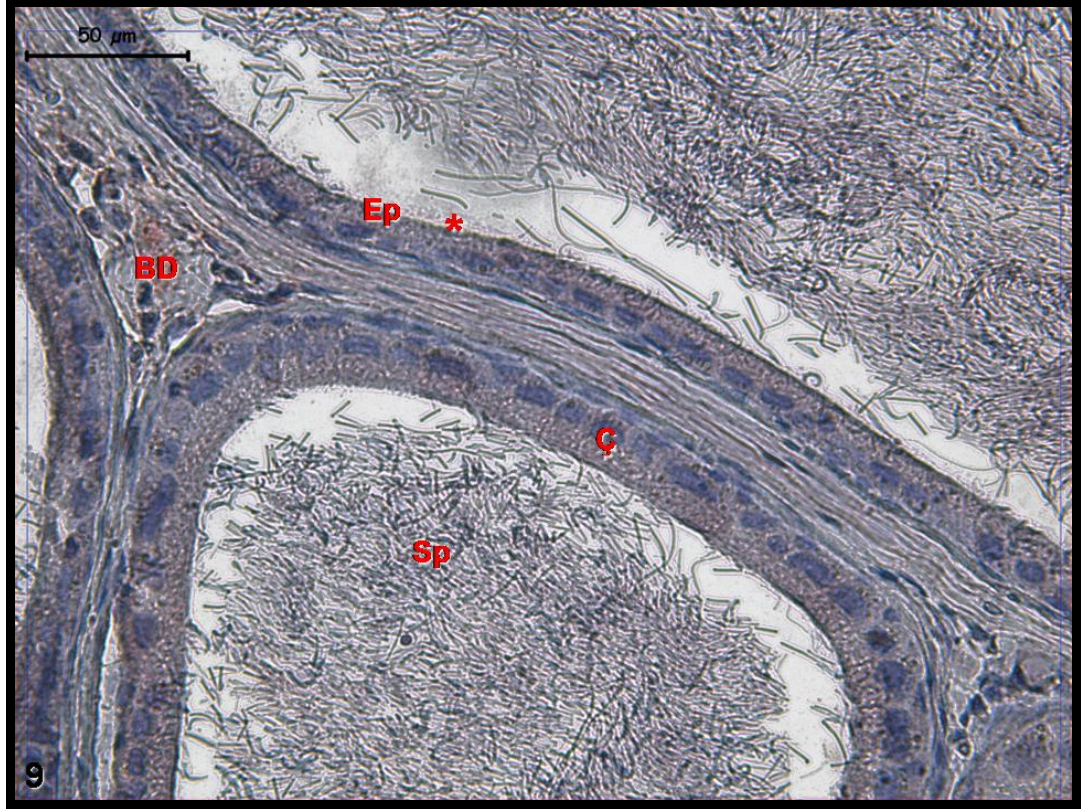
Resim 6: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda iri başlı kısa kuyruklu, dev başlı uzun kuyruklu spermiyumların çoğunlukla epitel üzerine yöneldikleri ve stereosilyalara doğru gittikleri görülüyor. Epiteldeki Kaspaz-9 immünreaktivitesinin ise diğer gruplara eşdeş olduğu izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



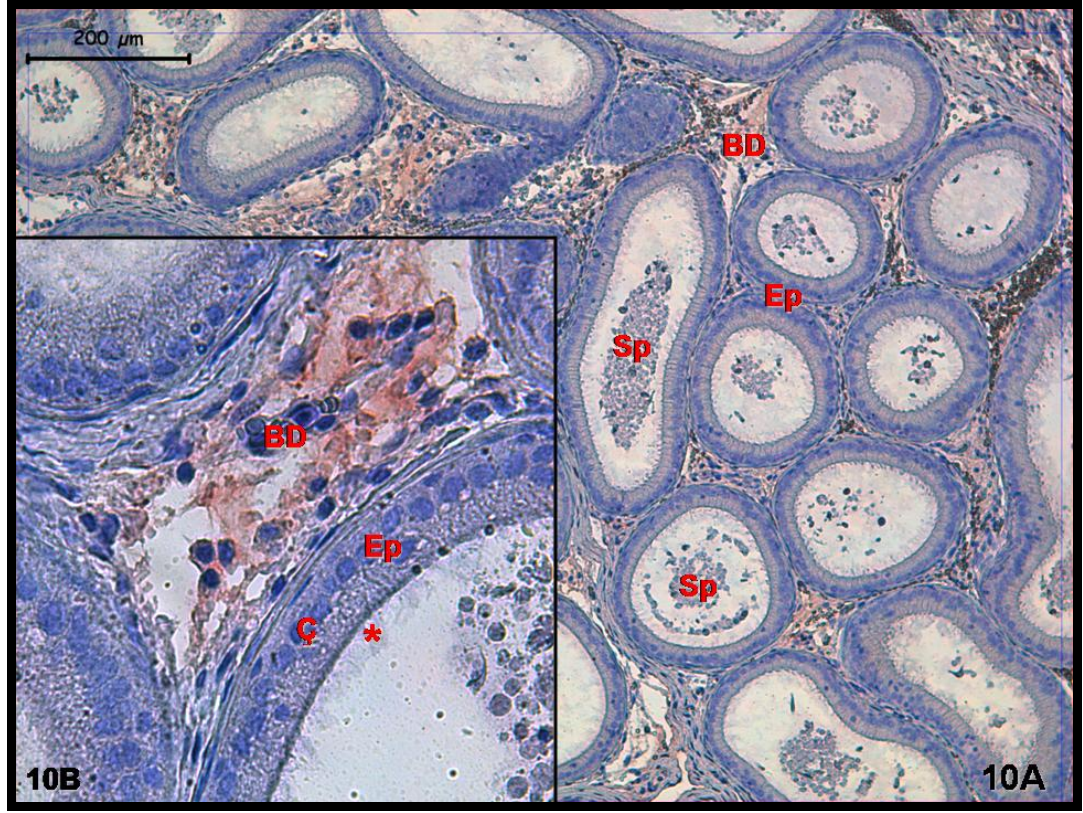
Resim 7A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda; bazı lümenlerde spermiyumlar normal yapı sergilerken (7A), bazılarında hala anormal spermiyum birikimi ilgiyi çekiyor (7B). Kaspaz-9 tutulumunun ise çekirdekte son derece zayıf olduğu, buna karşın apikal sitoplazma ve hücre zarında tutulum olmadığı görülüyor. (Ep): Epitel, (BH): Bazal hücre, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A, B X400).



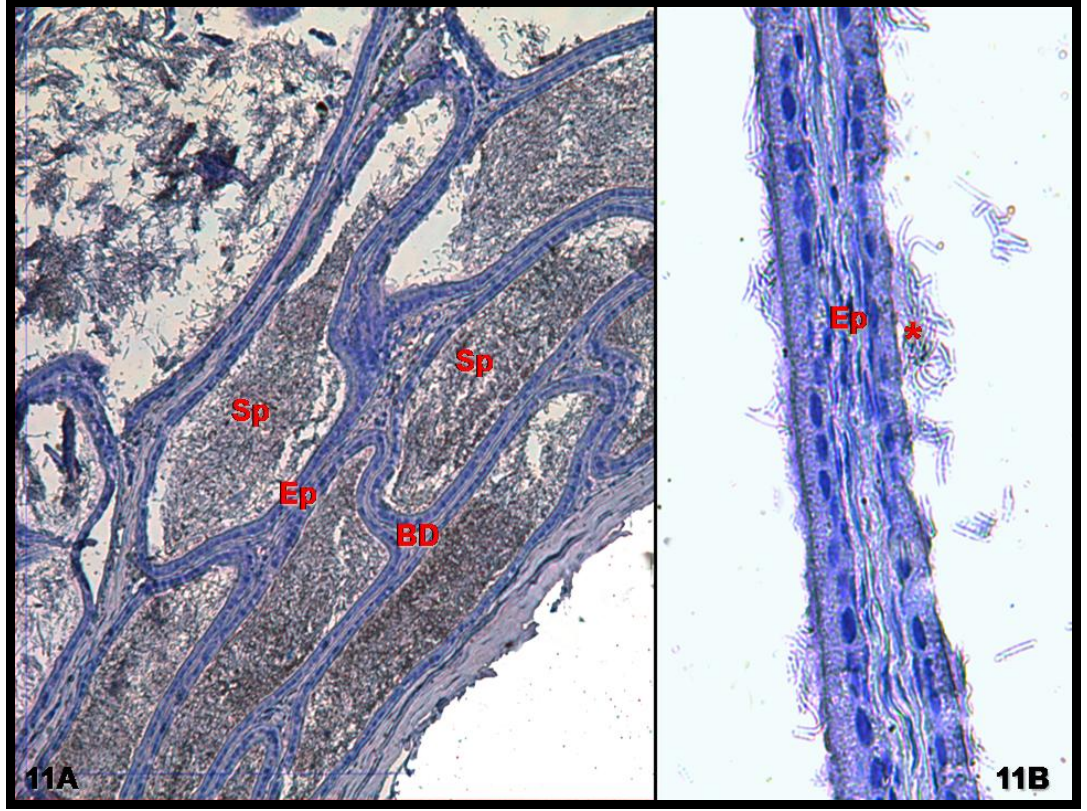
Resim 8: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda; epitel ve lümen içeriğindeki Kaspaz-9 tutulumunun diğer grup kontrollerine eşdeğer olduğu izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



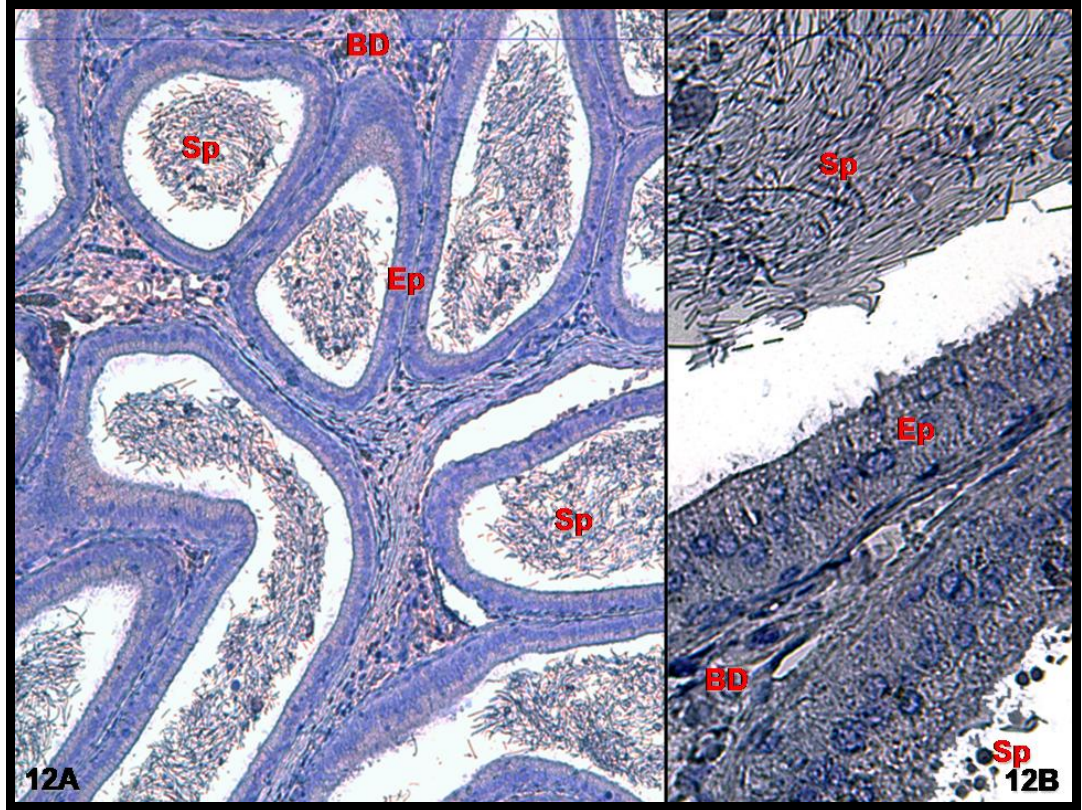
Resim 9: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusundaki Kaspaz-9 tutulumunun bir önceki gruba karşın belirgin farklılık göstermediği görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



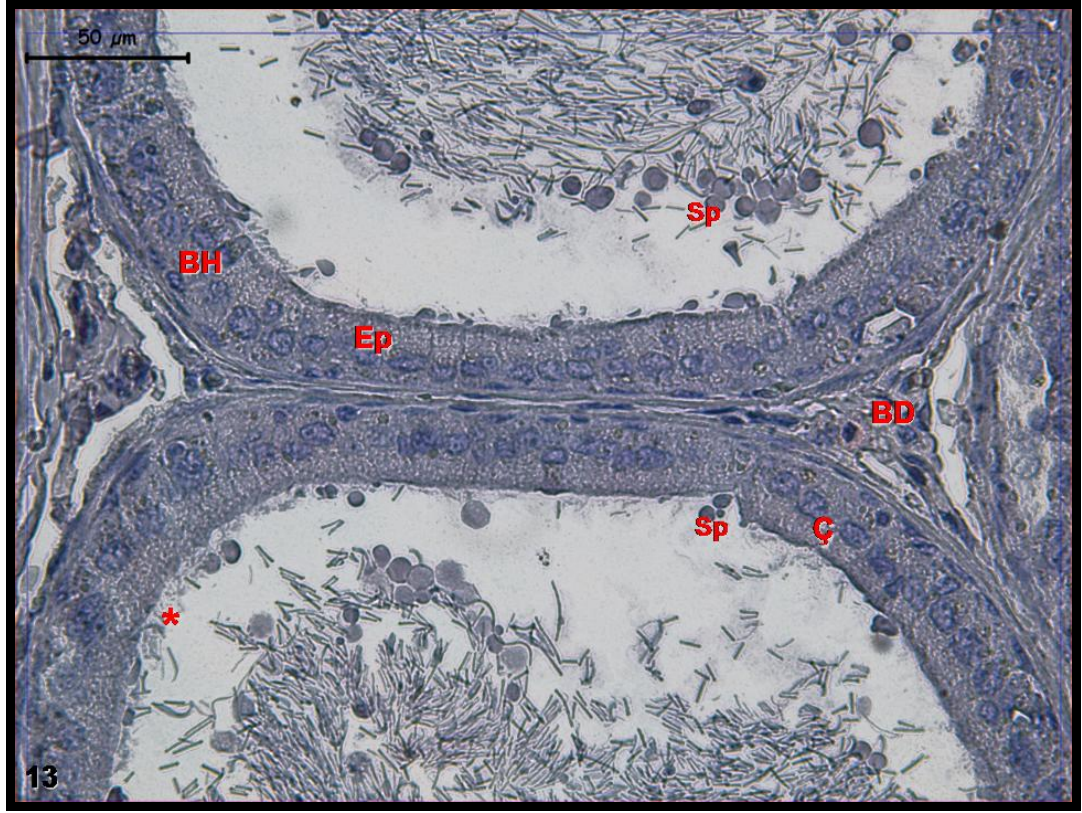
Resim 10A, B: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait epididimis dokusunda bağ dokuda yer yer Kaspaz-8 tutulumu izleniyor. Lümen içeriğinde olgunlaşmamış hücrelerin biraz daha kuvvetli tutulum gösterdiği dikkat çekiyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A X100, B X400).



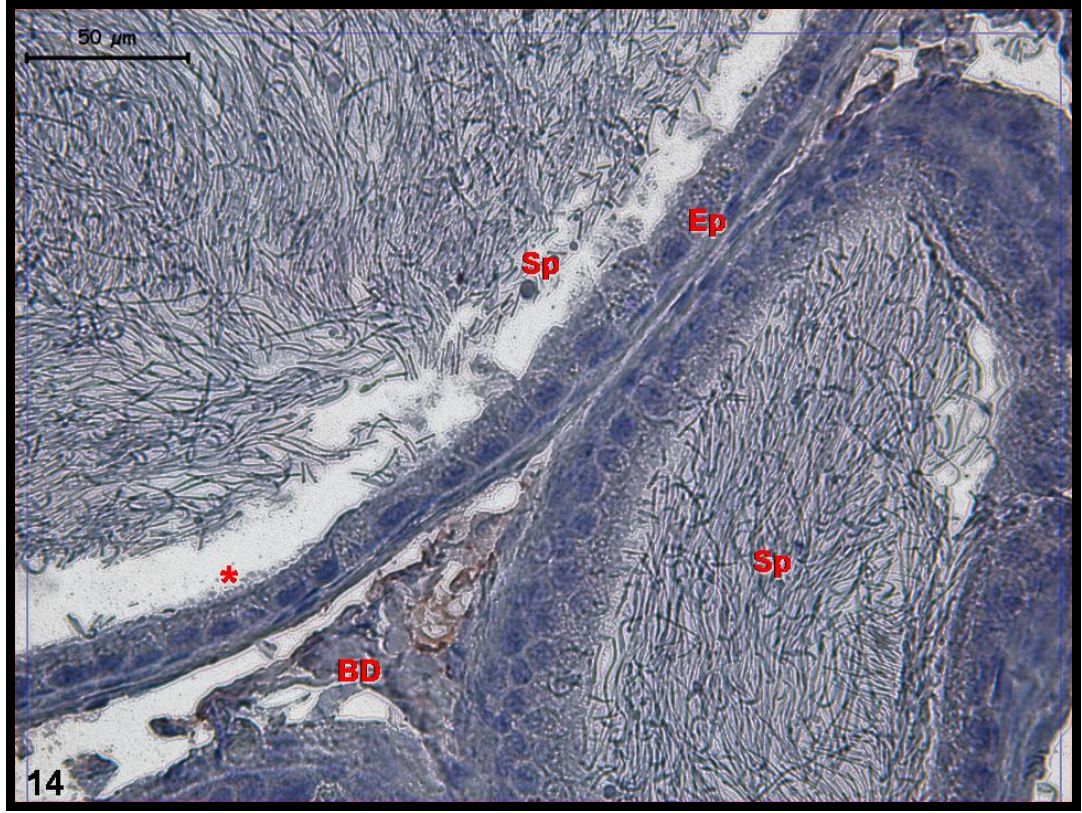
Resim 11A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda tüm hücre sitoplazması ve üst yüz zarında yaygın, çekirdekte ise zayıf Kaspaz-8 immünreaktivitesi ayırt ediliyor. Lümen birikimlerinde de tutulum belirgin olarak izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermium, (*): Stereosilya (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A X100, B X400).



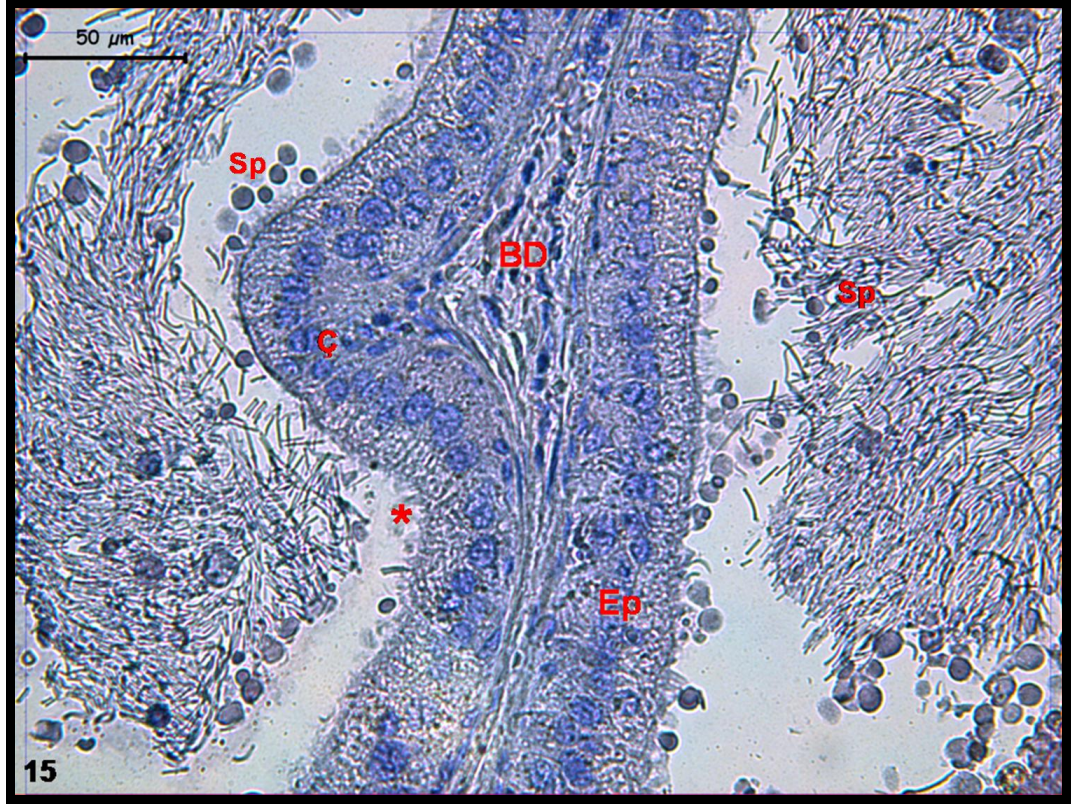
Resim 12A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusundaki Kaspaz-8 tutulumunun bir önceki grupla eşdeğer olduğu, ancak bir önceki gruptan farklı olarak lümende büyük başlı, kopuk ya da kısa kuyruklu spermiyumların epitel hücrelerinin apikaline ve stereosilyalar arasına yöneldiği dikkati çekiyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A X100, B X400).



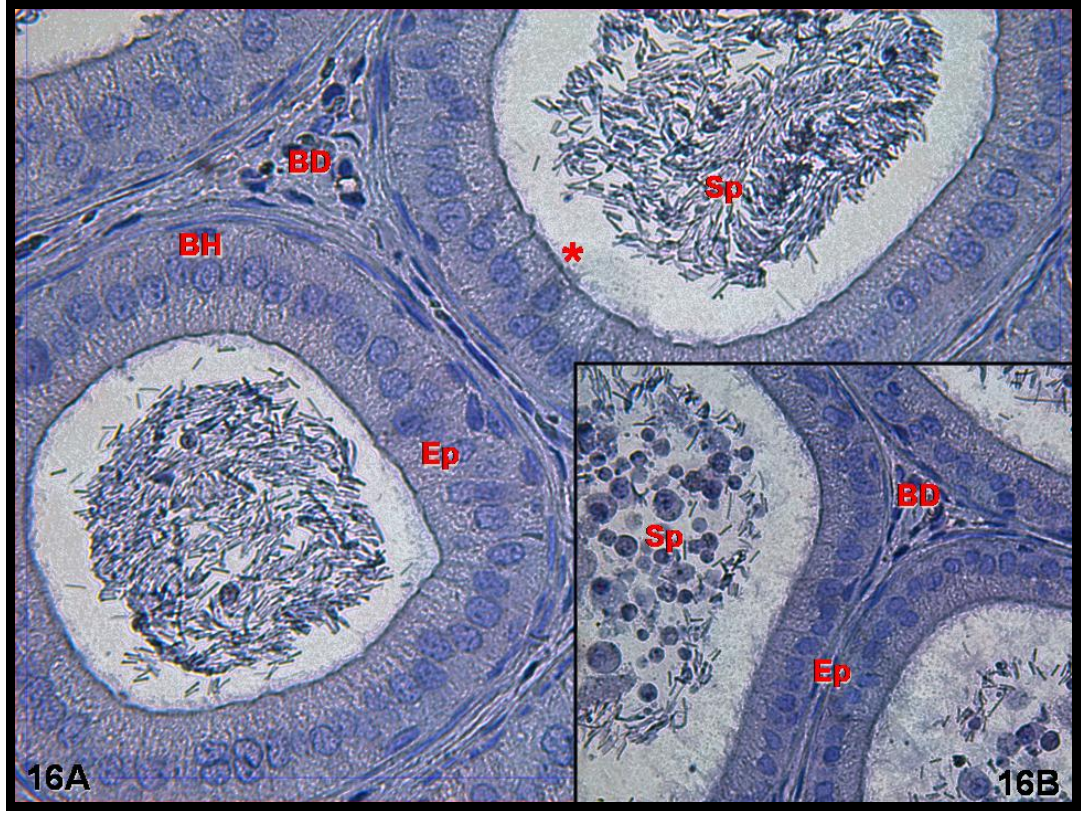
Resim 13: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusundaki dokusunda yine büyük başlı, kısa kuyruklu ya da kuyruksuz spermiyumların epitel hücre yüzeyine yöneldikleri ilgiyi çekiyor. Doku genelinde Kaspaz-8 immünreaktivitesinin diğer gruplara eşdeş olduğu görülüyor (Ep): Epitel, (BH): Bazal hücre, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



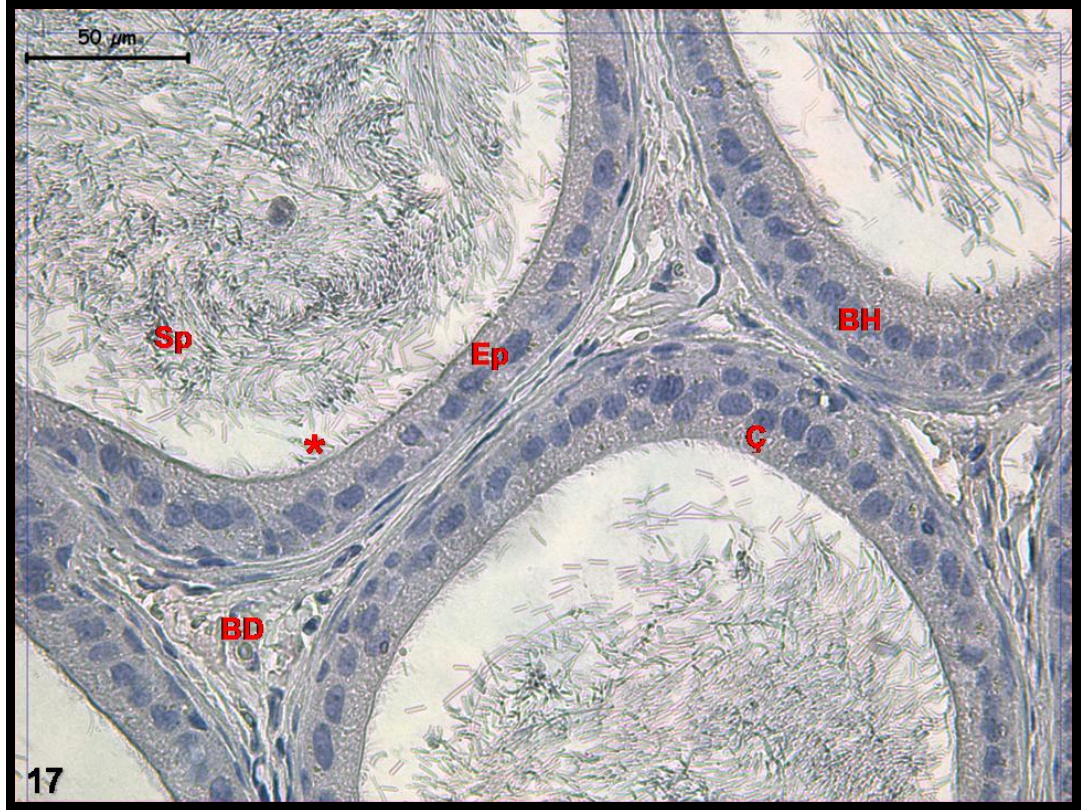
Resim 14: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda anormal spermiyumların hipertermi grubuna karşın daha az görülmesi dikkati çekiyor. Kaspaz-8 tutulumunun ise diğer gruplarla eşdeğer olduğu izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



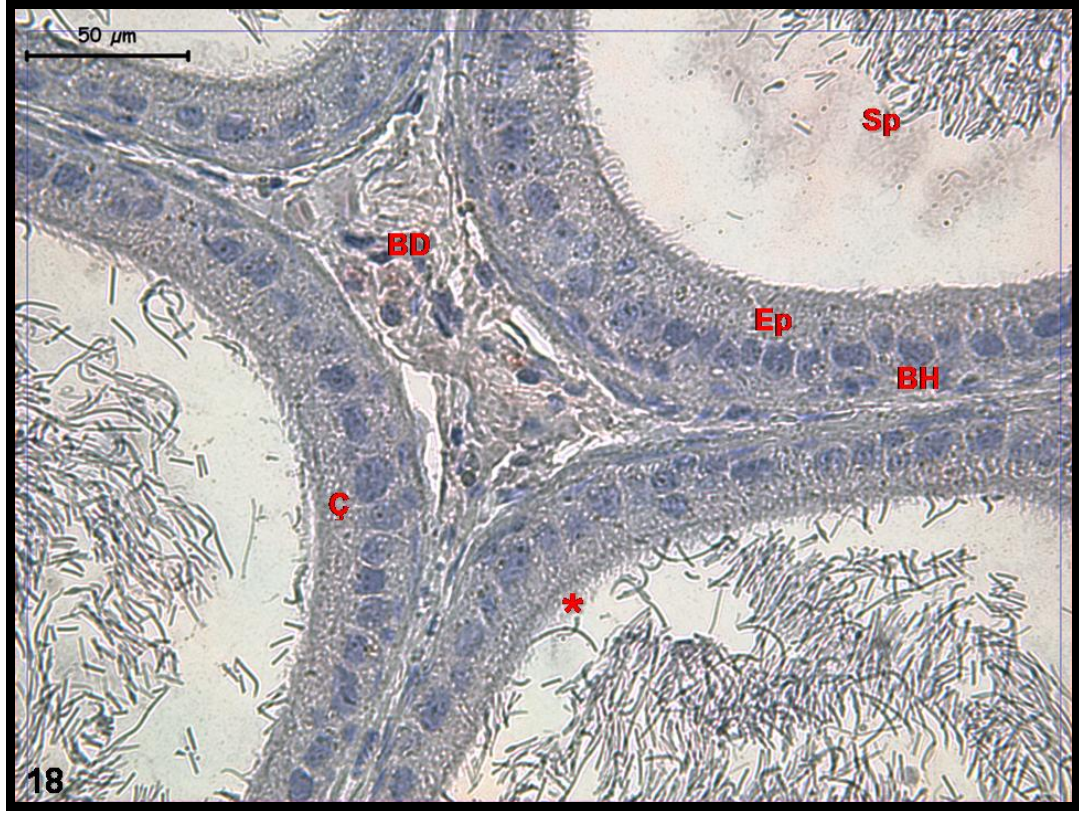
Resim 15: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda normal spermiyumların yanında anormal büyük başlı, kısa kopuk kuyruklu ya da kuyruksuz spermiyumların epitel yüzeyine sokuldukları ayırt ediliyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



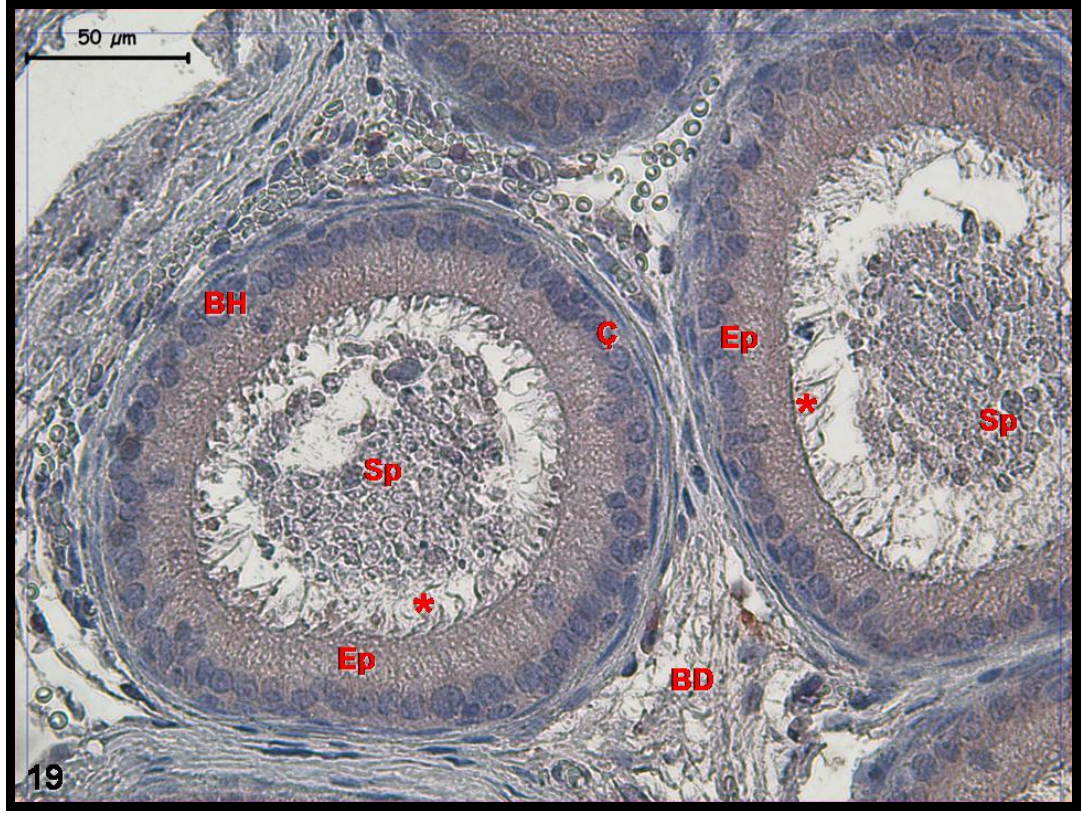
Resim 16A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda anormal spermiyum ve kanal kesitlerinin (16 B) yanı sıra normal kanal kesitleri (16 A) de gözleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (BH): Bazal hücre, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A, B X400).



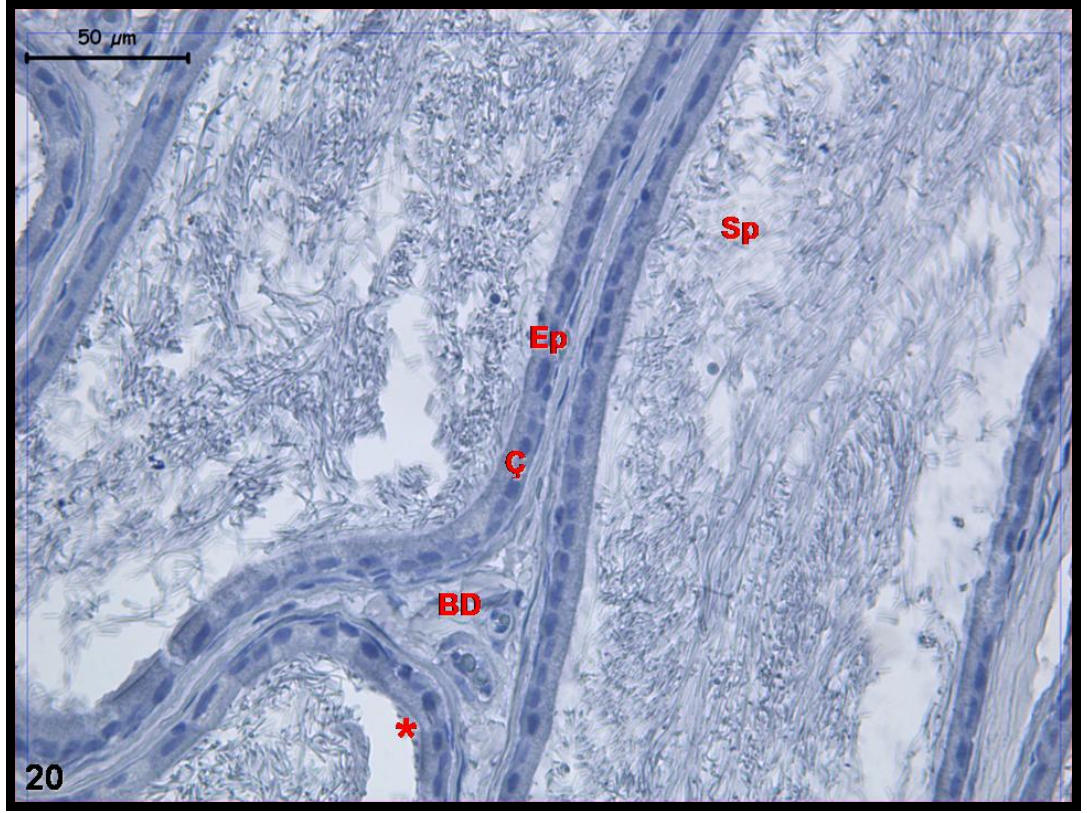
Resim 17: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda yapının ve Kaspaz-8 immünreaktivitesinin kontrollere eşdeş olduğu görülüyor (Ep): Epitel, (BH): Bazal hücre, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



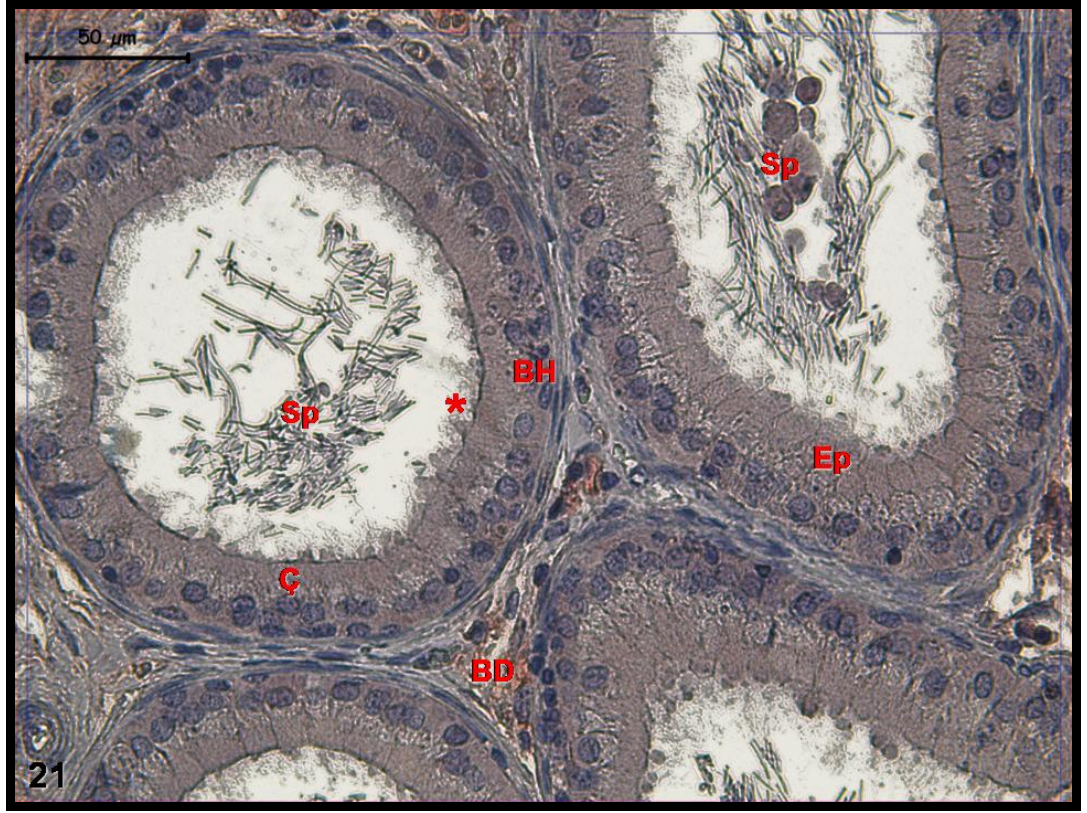
Resim 18: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusundaki Kaspaz-8 tutulumunun bir önceki gruba eşdeğer olduğu izleniyor (Ep): Epitel, (BH): Bazal hücre, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermium, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



Resim 19: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait epididimis dokusunda ortadan kuvvetliye değişen Kaspaz-3 immünreaktivitesi izleniyor. Lümeninde olgunlaşmış, anormal yapıda ve olgunlaşmamış yapıdaki hücre birikintilerinde de yine Kaspaz-3 tutulumu görülüyor. Ara bağ dokuda, bazı hücrelerde çekirdek ve sitoplazma tutulumu ayırt ediliyor (Ep): Epitel, (BH): Bazal hücre, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



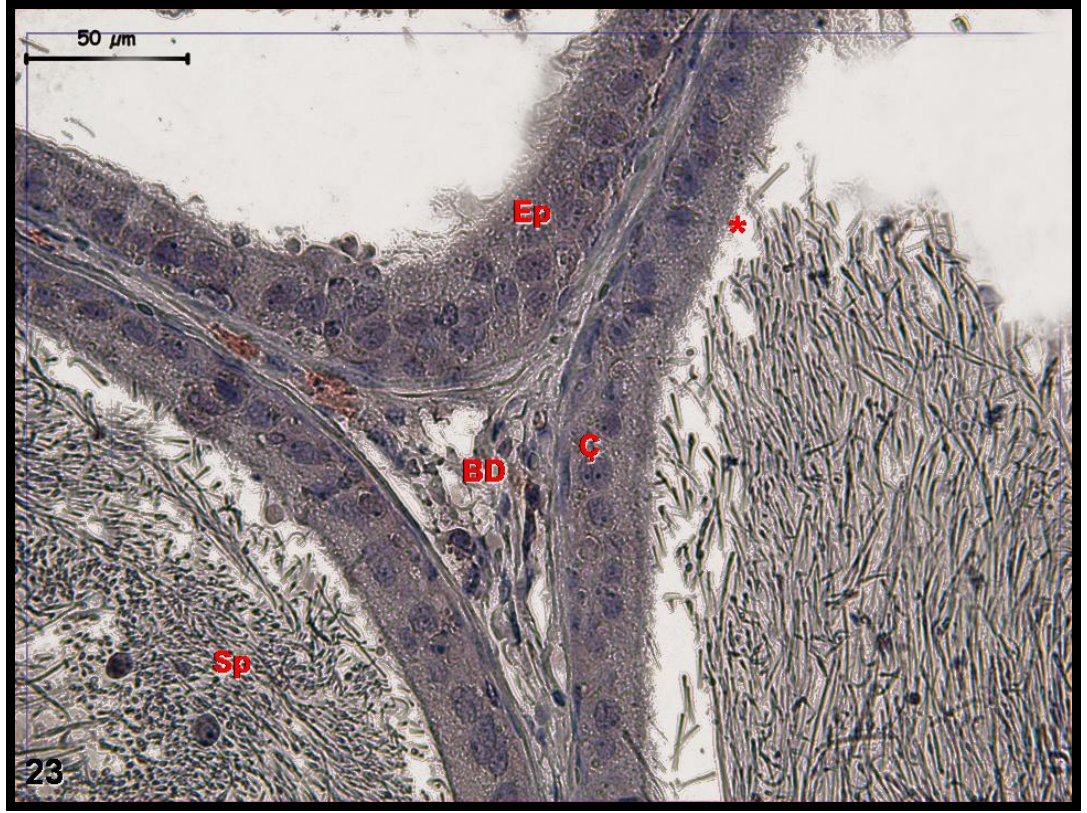
Resim 20: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusundaki Kaspaz-3 tutulumu izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermium, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



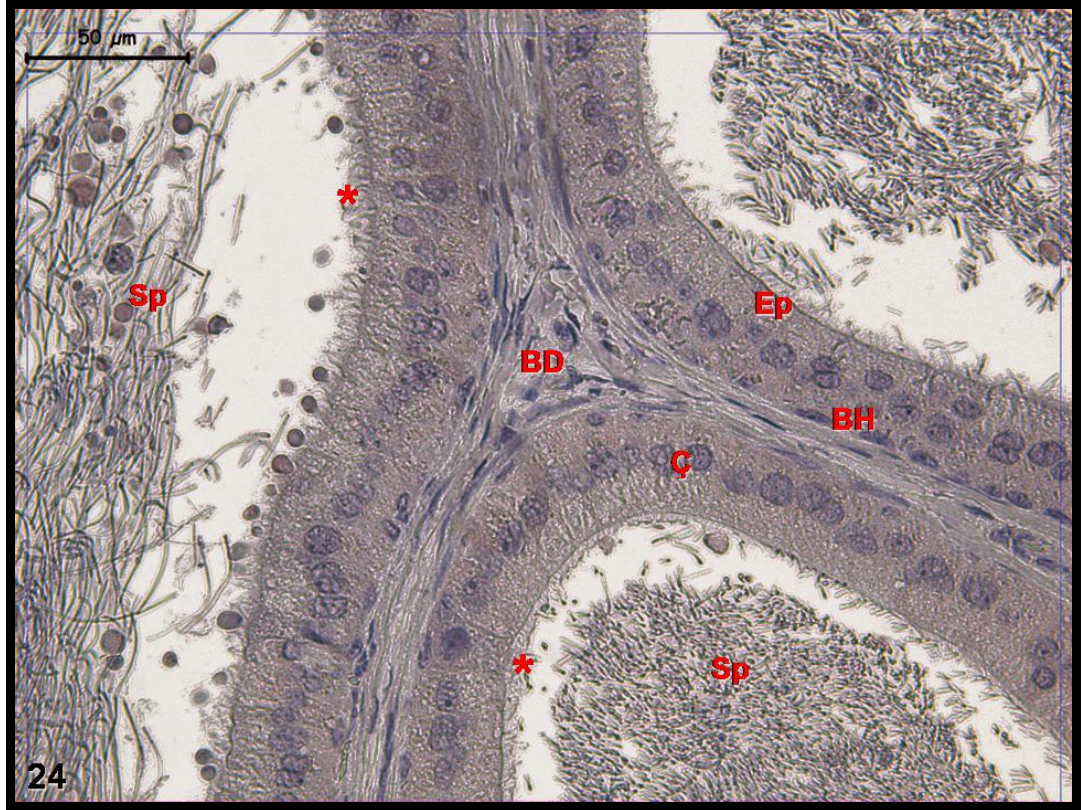
Resim 21: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusundaki Kaspaz-3 tutulumunun biraz daha orta dereceli olduğu görülüyor. Lümendeki normal ve anormal spermiyumlar da aynı tutulumu sergiliyor (Ep): Epitel, (BH): Bazal hücre, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermium, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



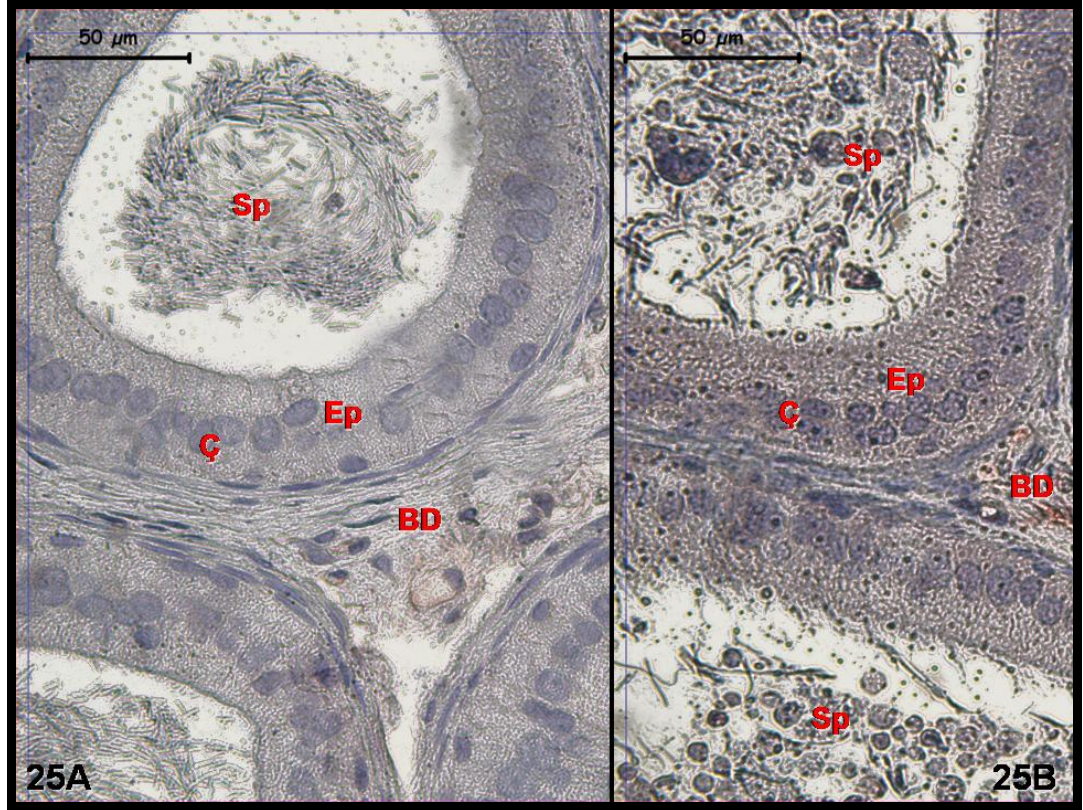
Resim 22: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusundaki Kaspaz-3 immünreaktivitesinin, epitel hücrelerinde apikal hücre zarında ve tüm sitoplazmada yaygın olduğu izleniyor (Ep): Epitel, (BH): Bazal hücre, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



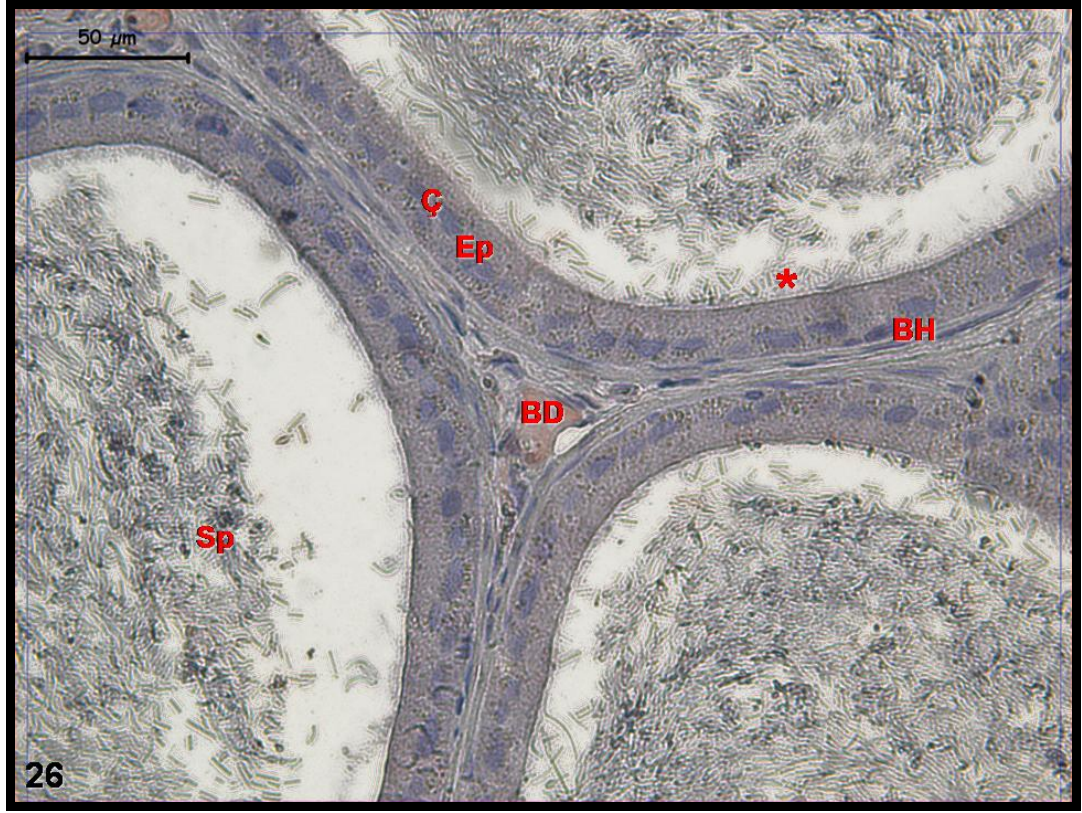
Resim 23: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda, lümendeki anormal spermiyumların diğer gruplara karşın biraz daha az olduğu ve bu spermiyumlardaki Kaspaz-3 tutulumunun da azaldığı ayırt ediliyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



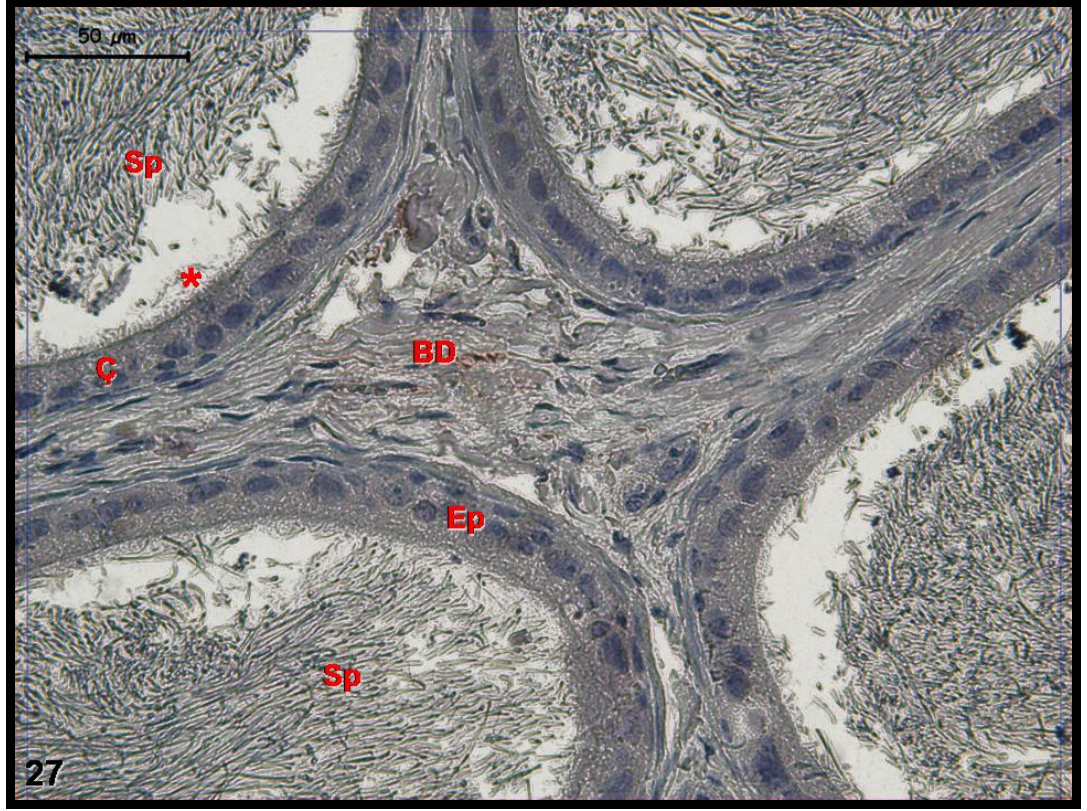
Resim 24: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda epitel hücrelerinde ve stereosilyalarda belirgin Kaspaz-3 immünreaktivitesi görülüyor. Lümeninde normal ve anormal yapıdaki spermiyumlar ilgiyi çekerken, hücre başlarının çoğunlukla stereosilyalar arasına gömülü olduğu ayırt ediliyor. (Ep): Epitel, (BH): Bazal hücre, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



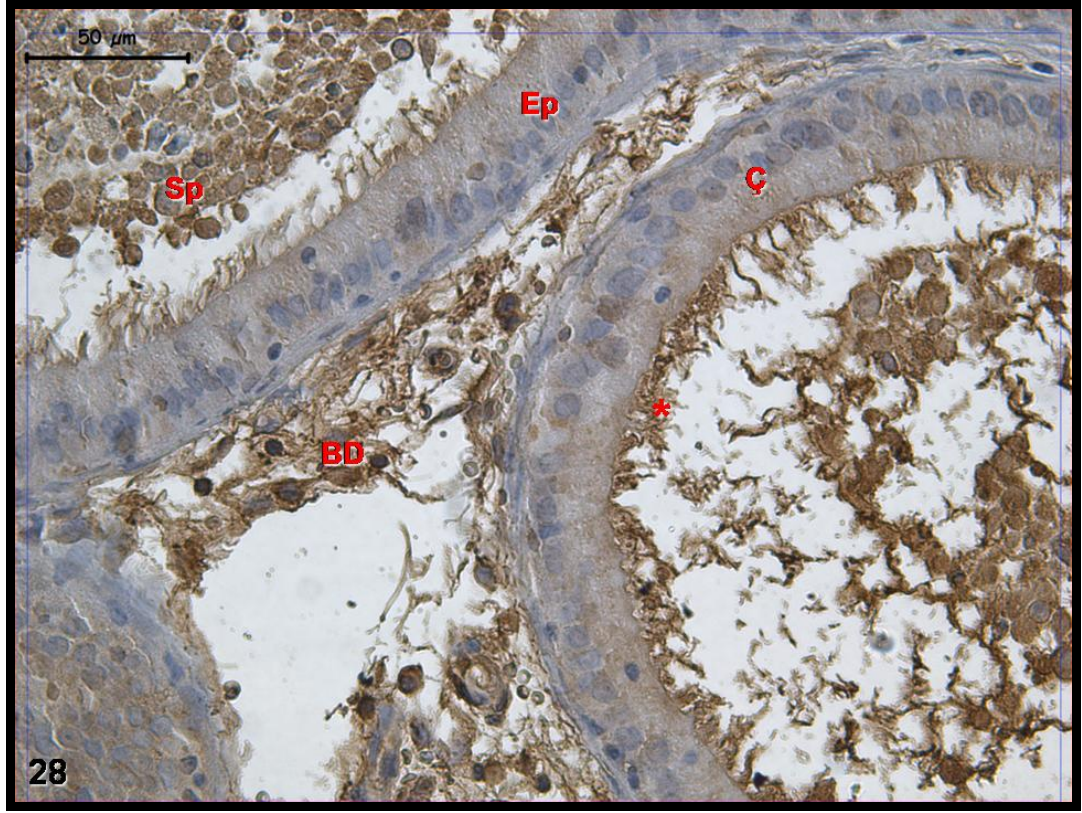
Resim 25A, B: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusundaki anormal spermiyumların daha az ve epitelde Kaspaz-3 immünreaktivitesinin daha zayıf olduğu izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A, B X400).



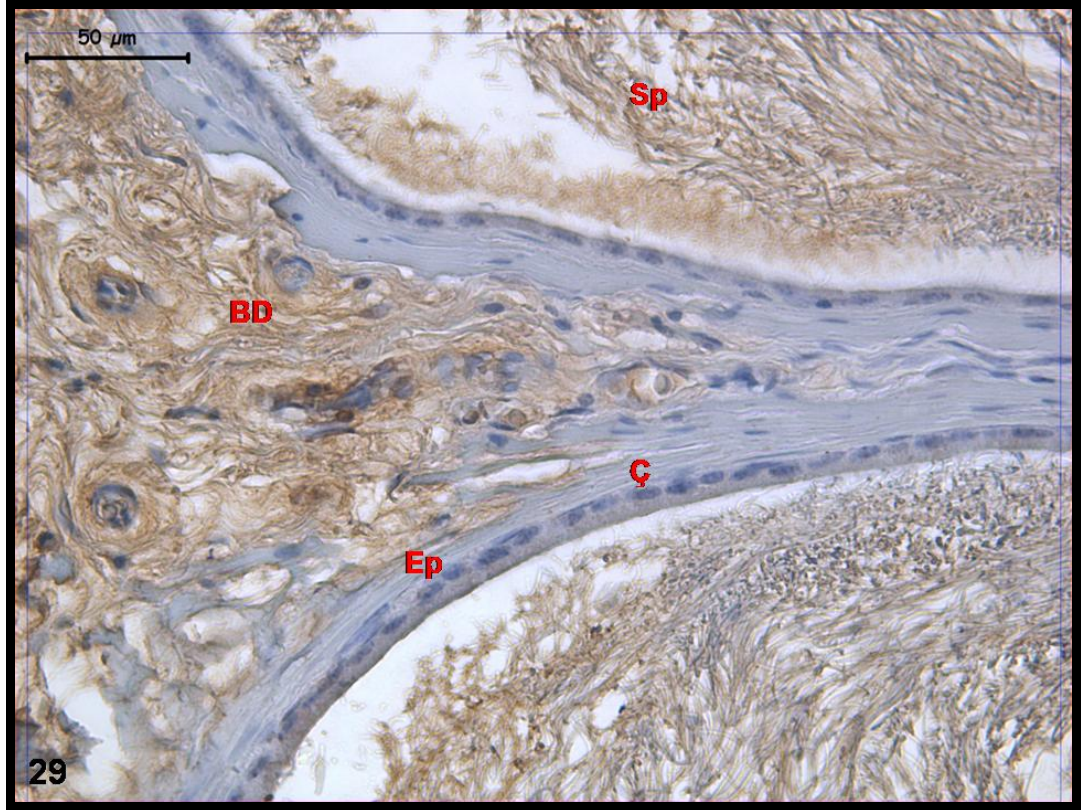
Resim 26: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusundaki Kaspaz-3 immünreaktivitesinin kontrol grubuna eşdeğer olduğu dikkati çekiyor (Ep): Epitel, (BH): Bazal hücre, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



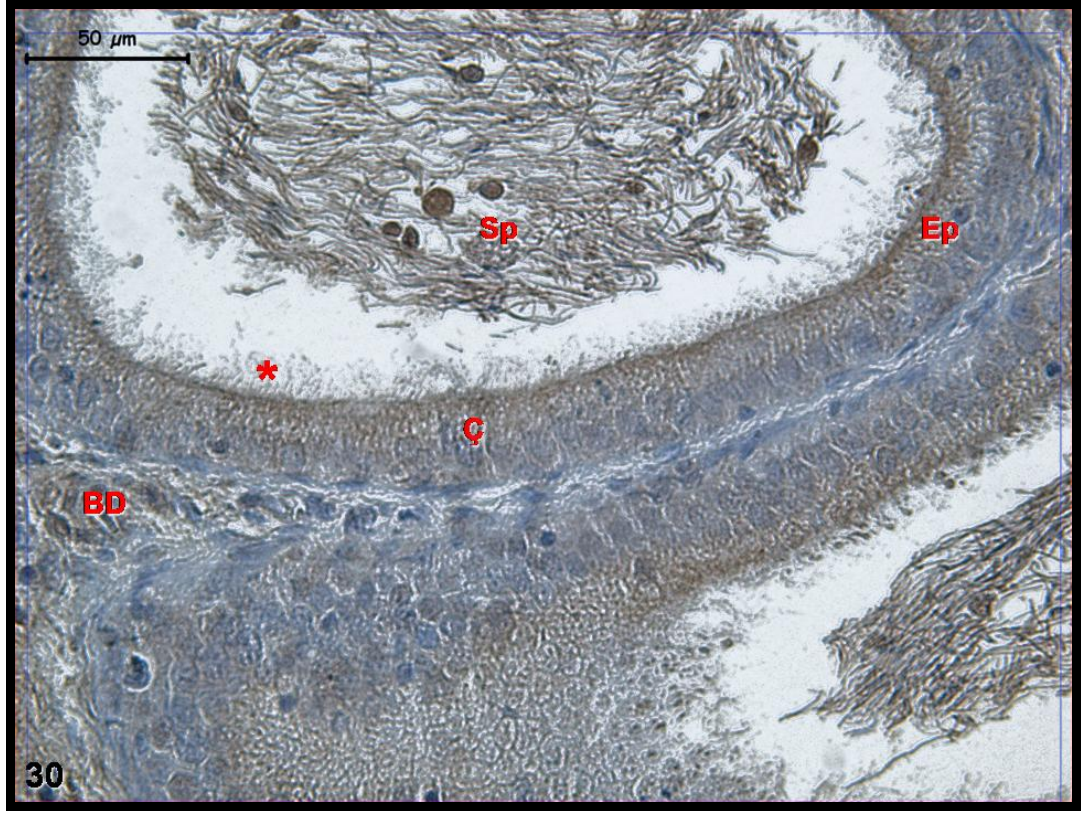
Resim 27: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusundaki Kaspaz-3 tutulumunun bir önceki gruba aynı olduğu görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermium, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



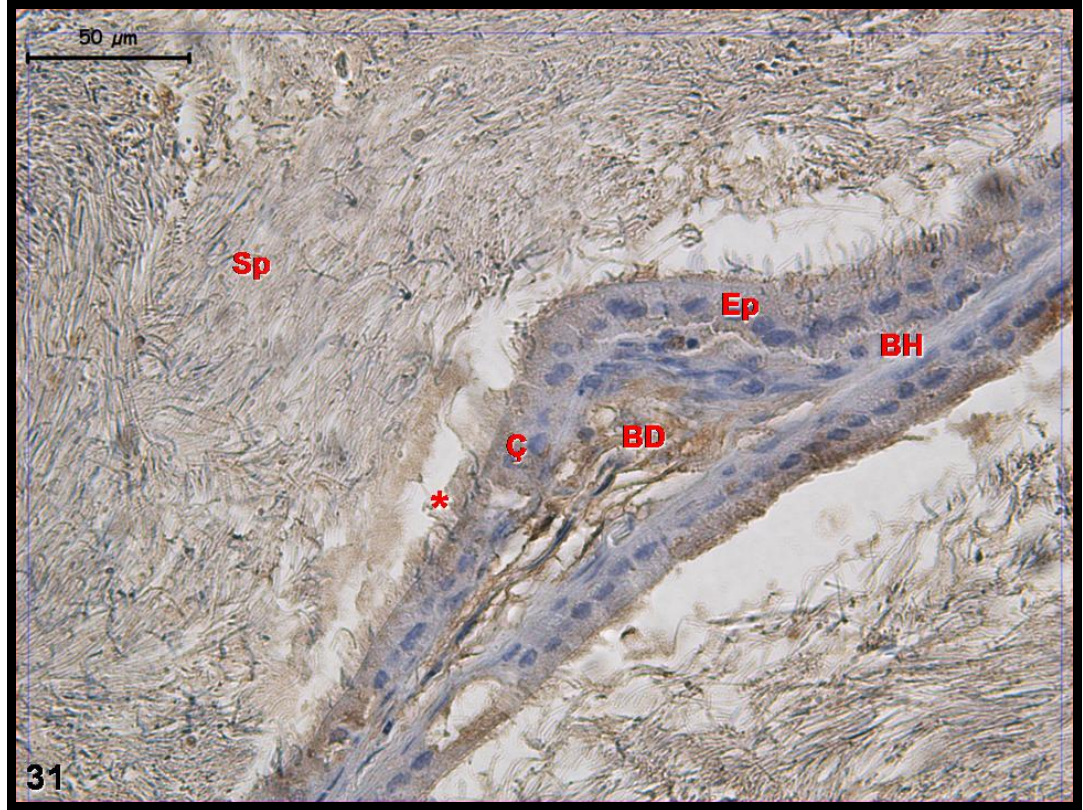
Resim 28: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait epididimis dokusundaki HSP70 tutulumunun; epitelde oldukça zayıf düzeyde, buna karşın apikal hücre zarı ve stereosilyalarda son derece yoğun olduğu görülüyor. Aynı şekilde lümen içeriğinin ve ara bağ dokunun oldukça yoğun boyandığı da dikkati çekiyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



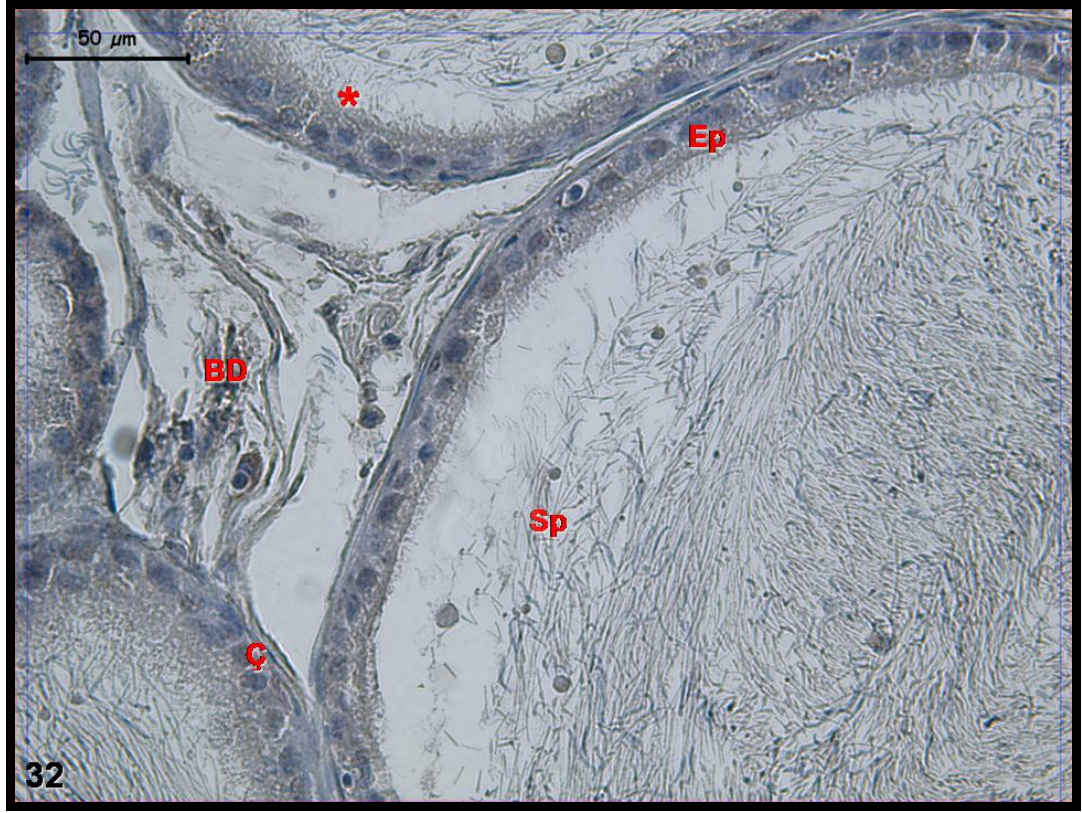
Resim 29: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda; epitel hücrelerinde orta dereceli HSP70 immünreaktivitesinin varlığı ayırt ediliyor. Ara bağ doku ve lümen içeriğindeki spermiyumların oldukça yoğun boyandığı görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



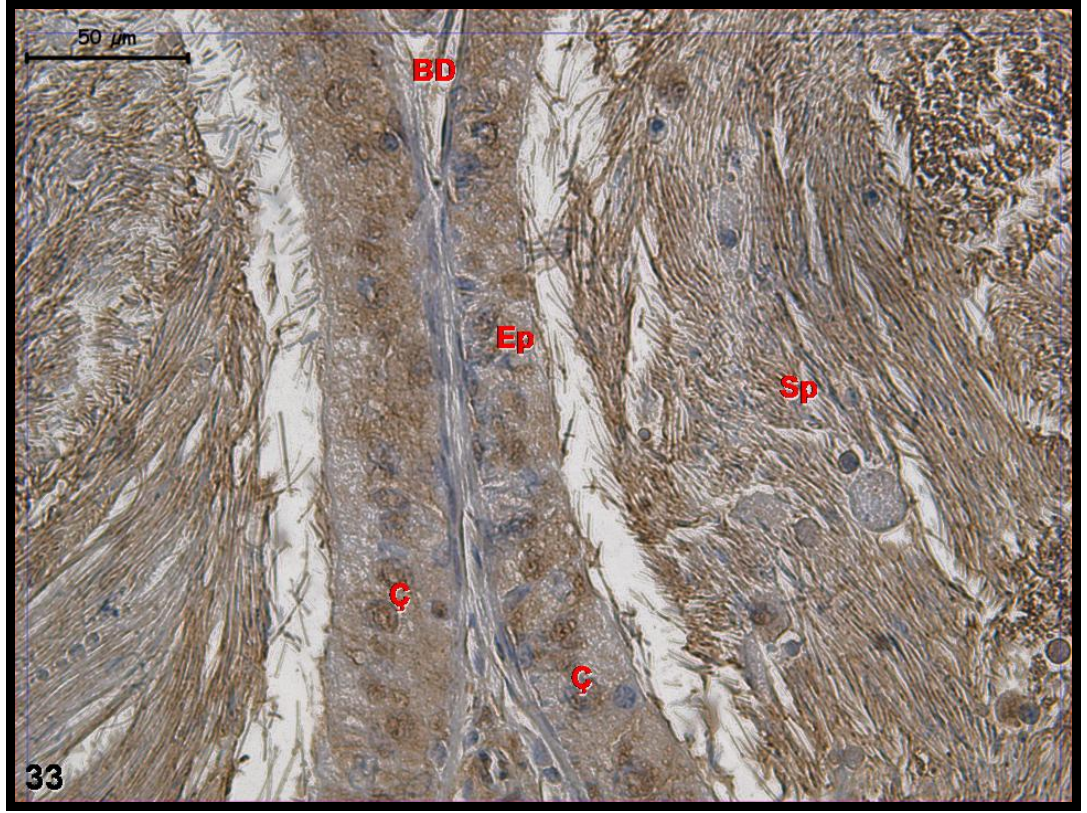
Resim 30: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda epiteldeki HSP70 tutulumunun apikal sitoplazma ve hücre zarı düzeyinde olduğu, sitoplazmanın diğer bölümlerinin biraz daha zayıf boyandığı izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



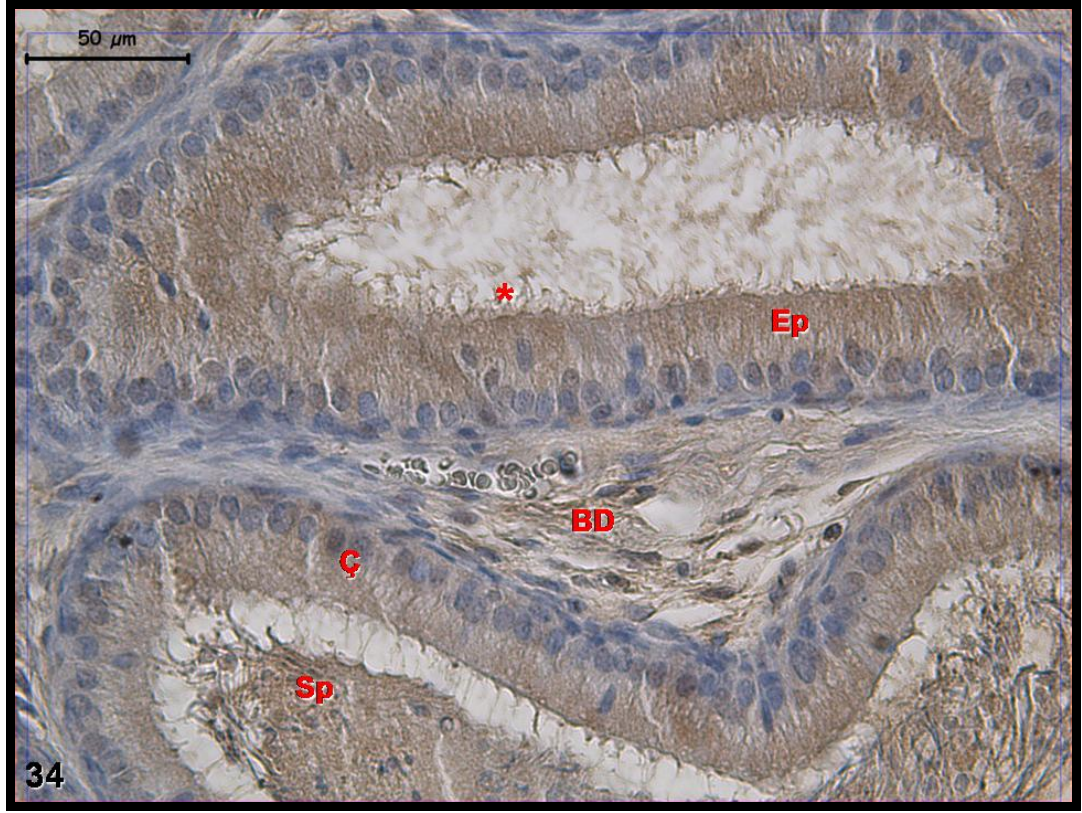
Resim 31: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusundaki HSP70 tutulumunun; epitel hücrelerinde apikal sitoplazmada ve zarda, ara dokuda ve lümen birikintilerinde belirgin olduğu görülüyor (Ep): Epitel, (BH): Bazal hücre, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermium, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



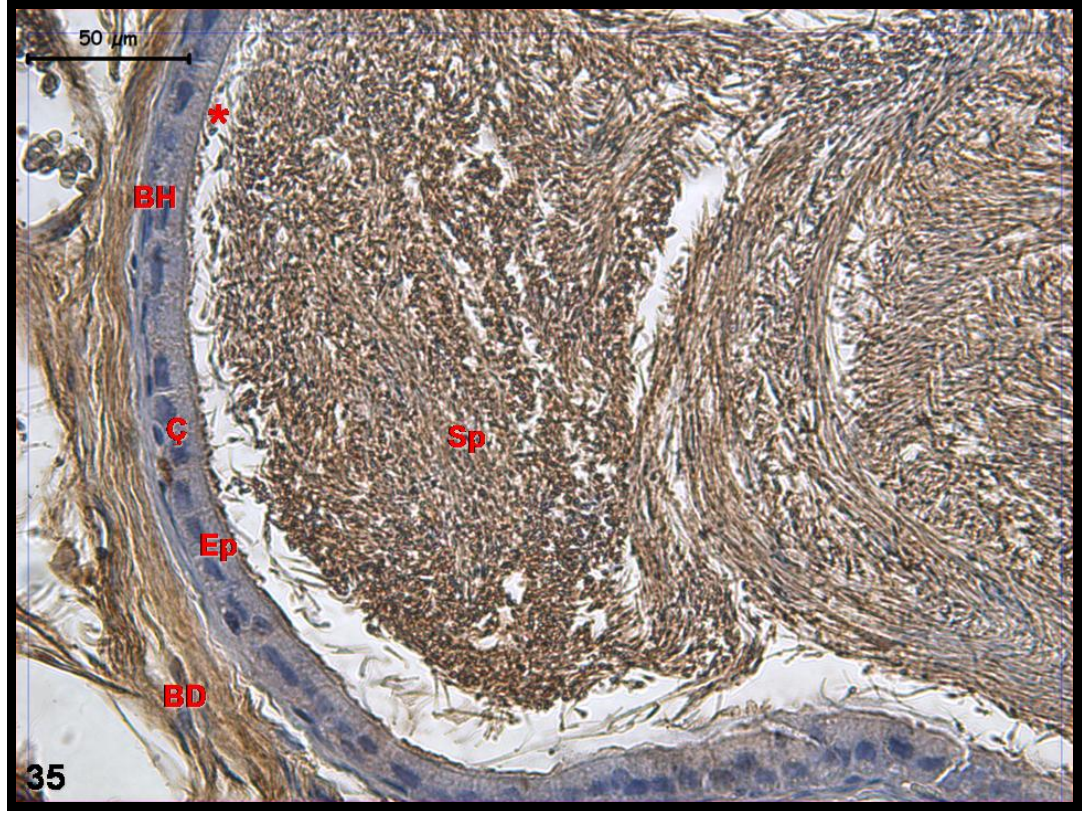
Resim 32: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda bir önceki gruba karşı HSP70 tutulumunun ortadan zayıfla değiştiği izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



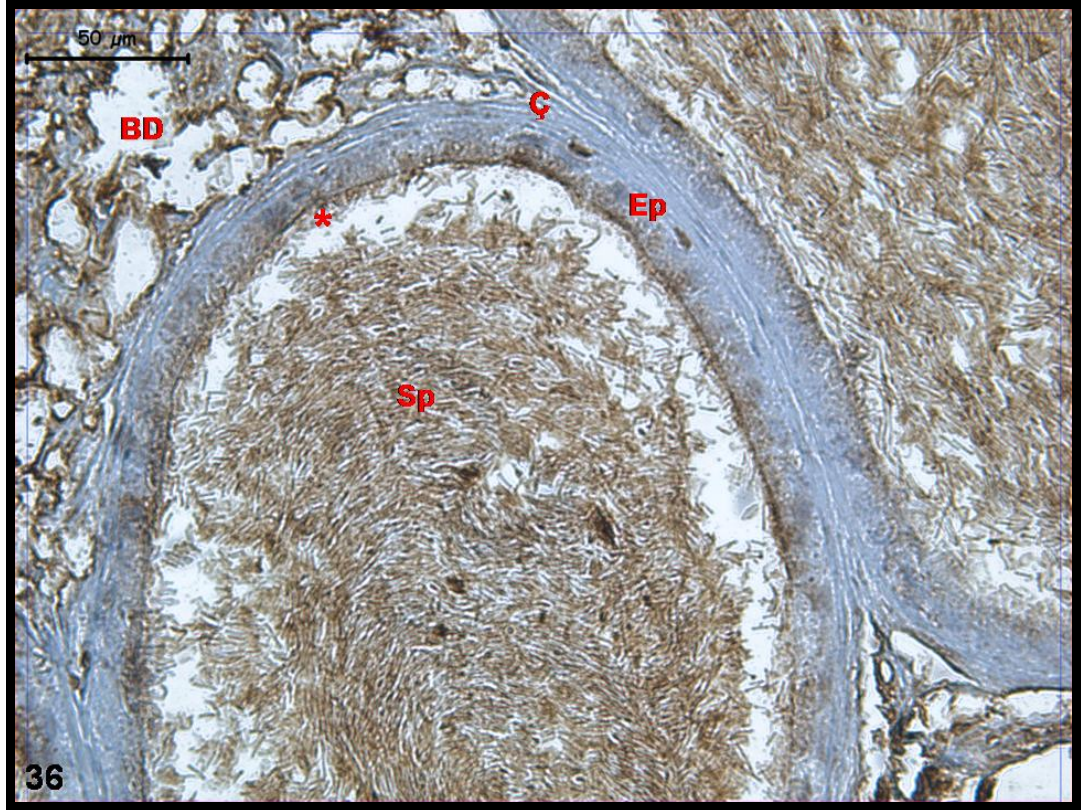
Resim 33: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusundaki HSP70 tutulumunun, çekirdek ve sitoplazmada ortadan zayıfa değiştiği görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



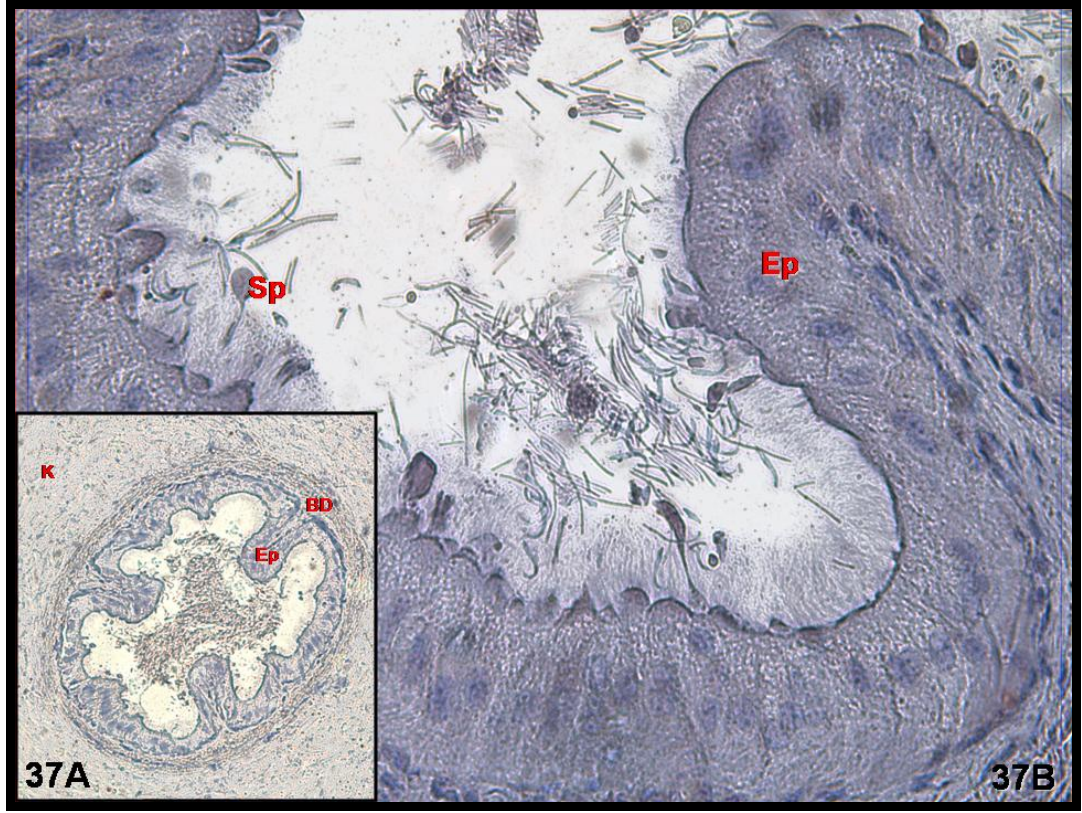
Resim 34: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusundaki HSP70 immünreaktivitesinin sitoplazma ve apikal zarda oldukça kuvvetli olduğu, bağ doku ve lümen içeriğinin de oldukça yoğun boyandığı dikkati çekiyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



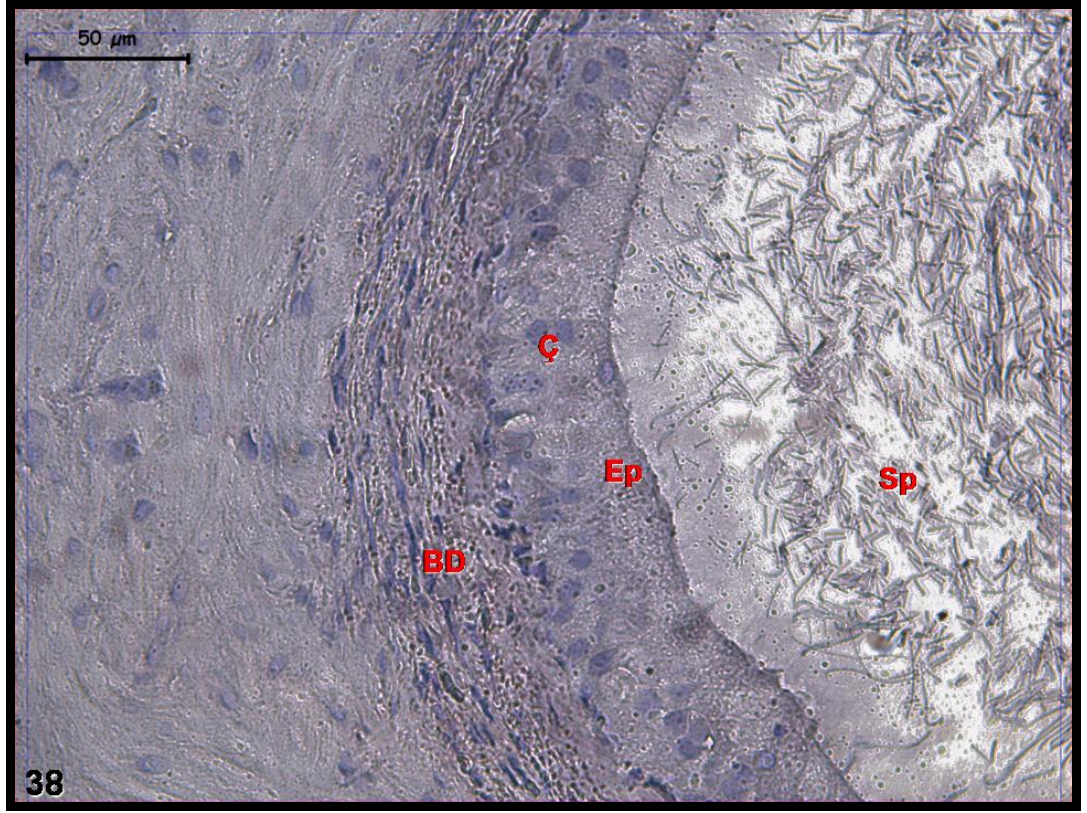
Resim 35: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusundaki HSP70 tutulumunun doku genelinde kontrole benzer olduğu ayırt ediliyor (Ep): Epitel, (BH): Bazal hücre, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermium, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



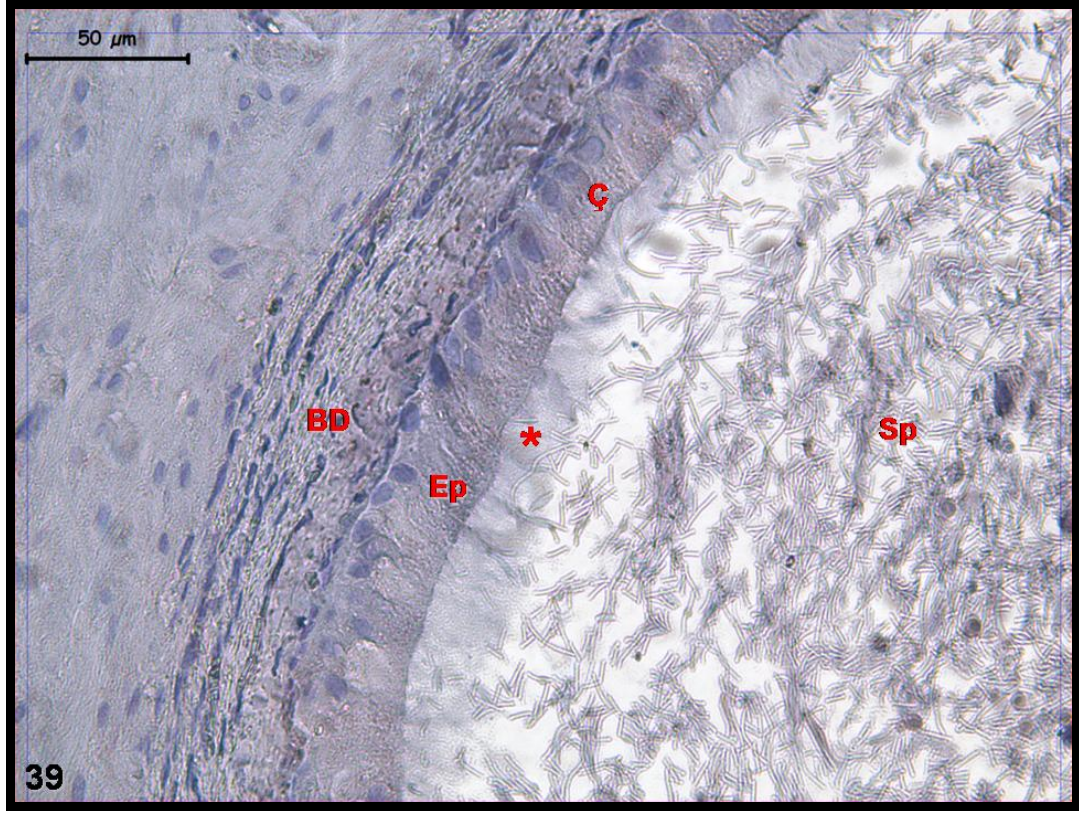
Resim 36: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusundaki HSP70 tutulumunun bir önceki gruba eşdeğer olduğu izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



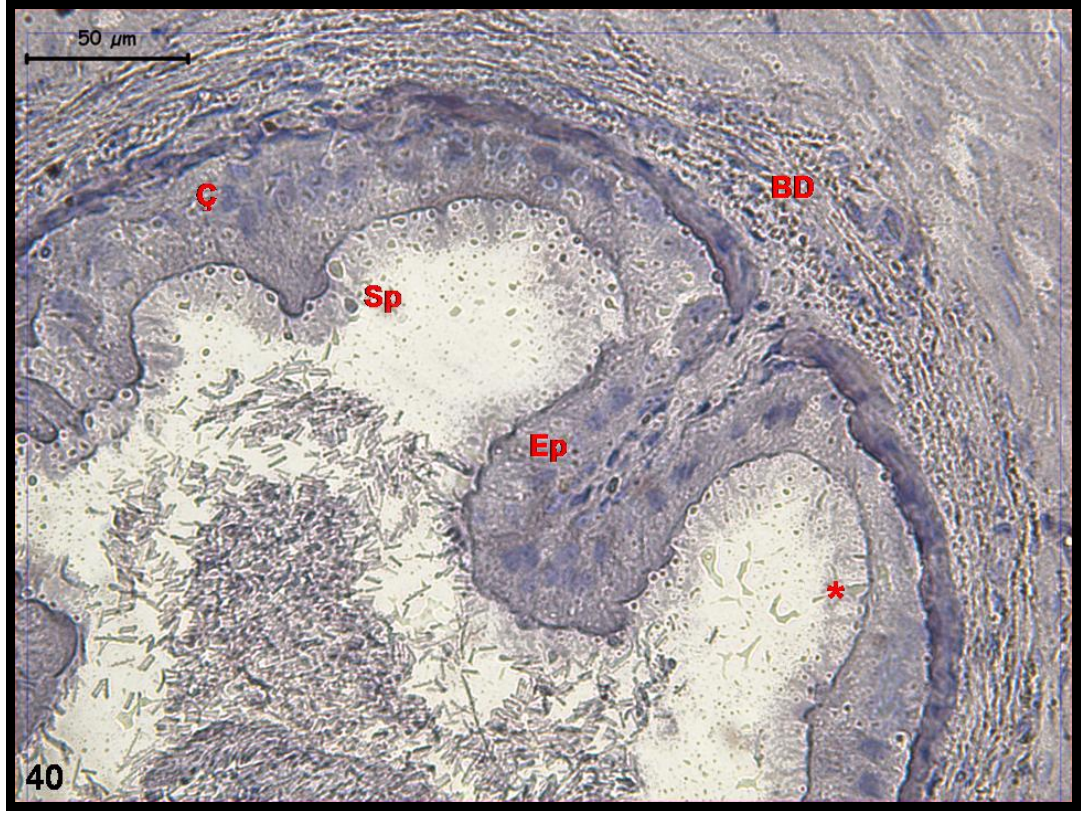
Resim 37A, B: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-9 tutulumunun sitoplazmada orta dereceliyken, hücre zarında daha yoğun olduğu dikkati çekiyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, K: Kas katmanı (İmmünperoksidaz-Hematoksilen A X100, B X400).



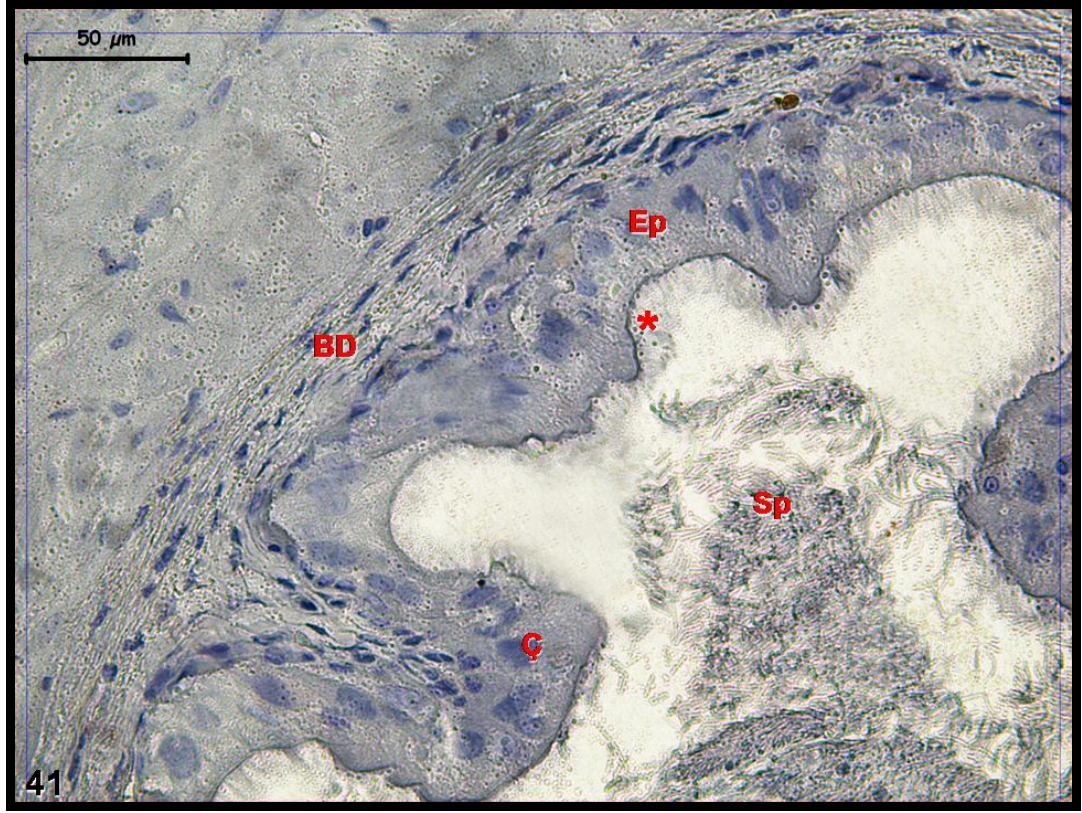
Resim 38: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-9 tutulumunun kontrol grubuna benzer olduğu görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



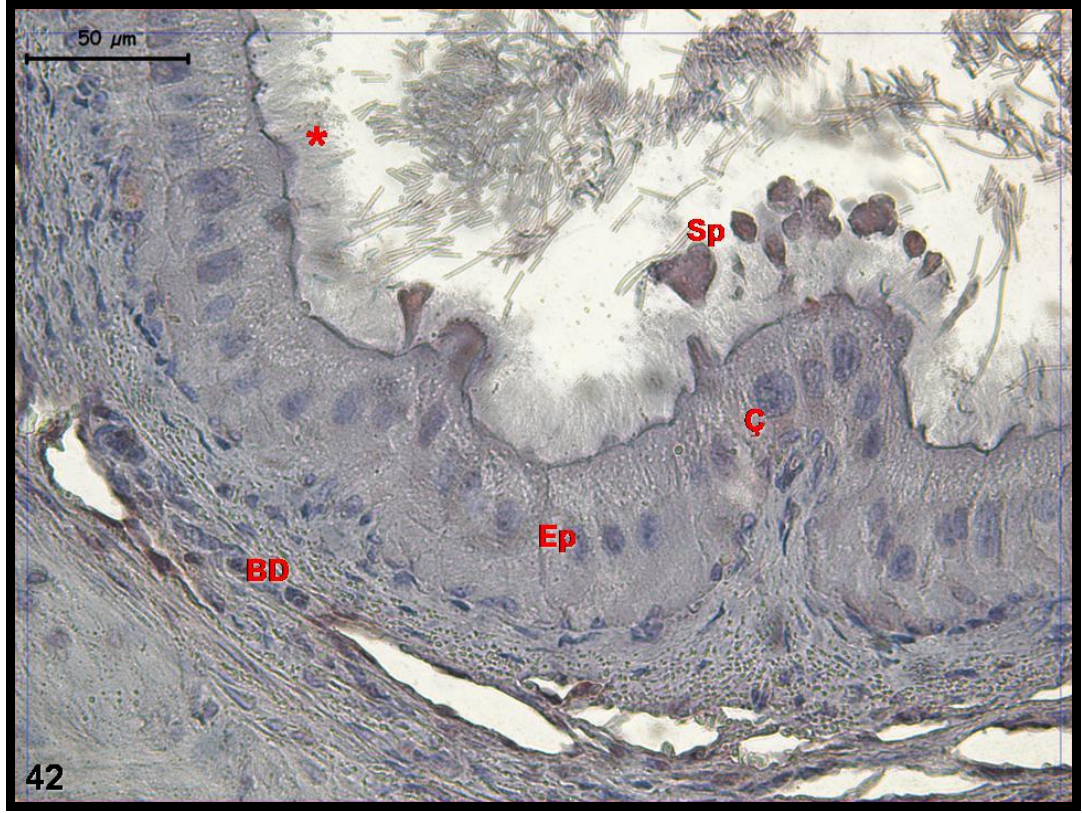
Resim 39: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-9 tutulumunun epitel ve bağ doku düzeyinde bir önceki gruba göre farklılık göstermediği izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



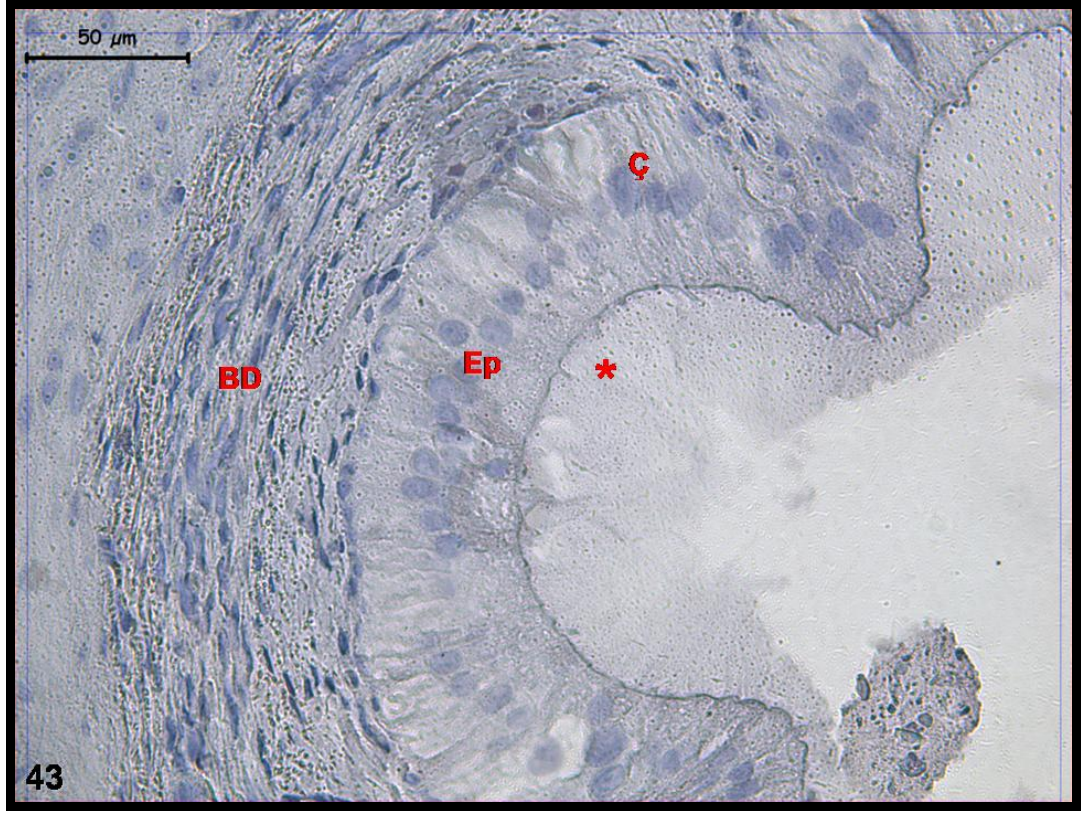
Resim 40: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-9 tutulumunun; tüm epitelde yaygın olduğu ve zayıftan ortaya değiştiği görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



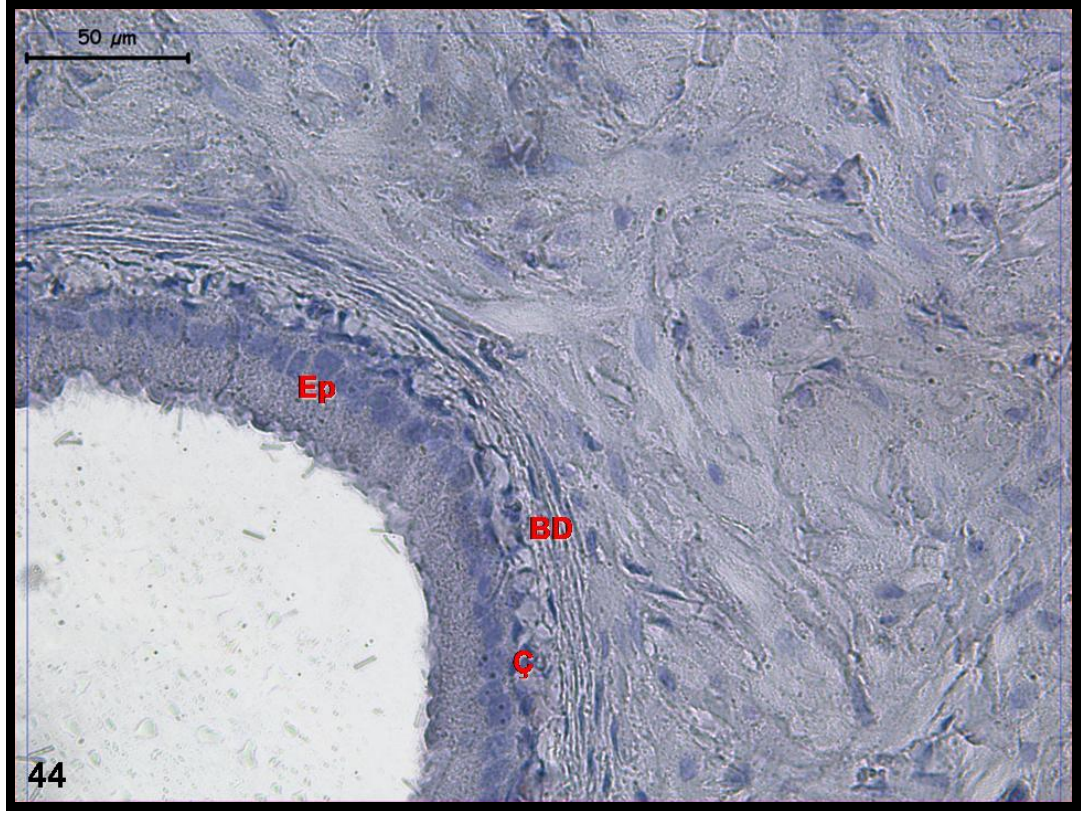
Resim 41: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-9 tutulumunun; bir önceki gruba karşın biraz daha azaldığı ayırt ediliyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



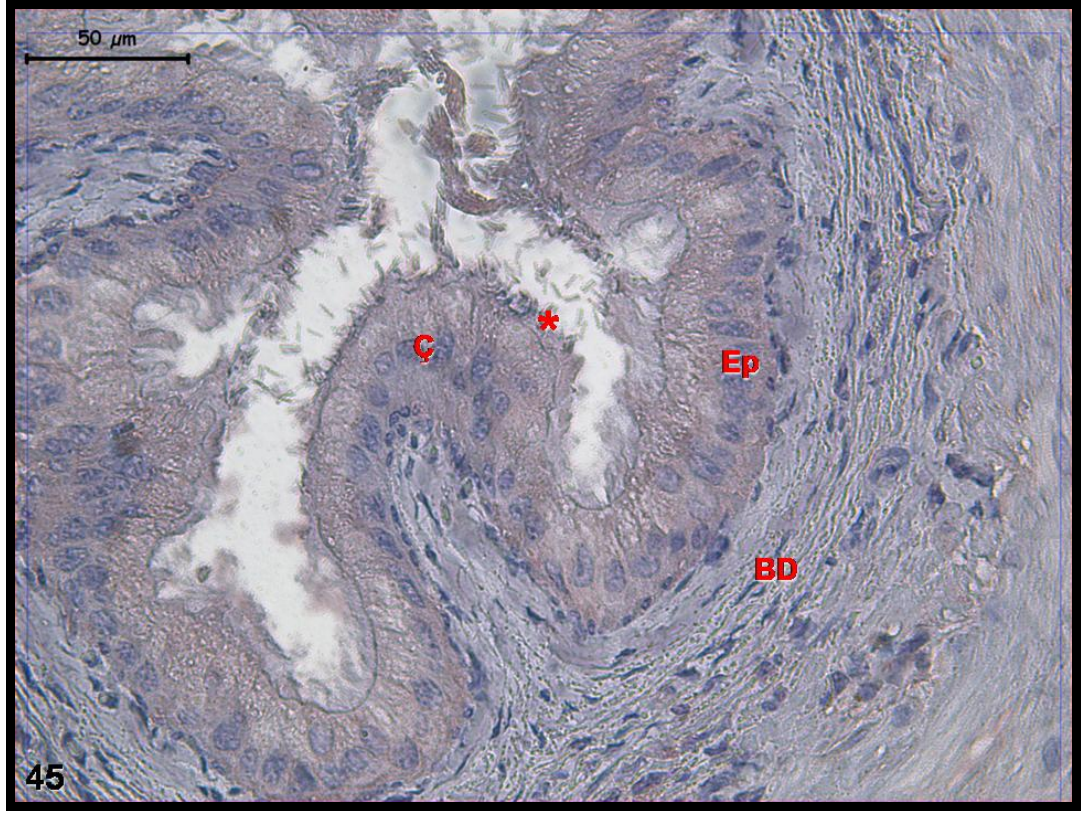
Resim 42: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki iri başlı anormal spermiyumlarda yoğun Kaspaz-9 immünreaktivitesi dikkati çekiyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



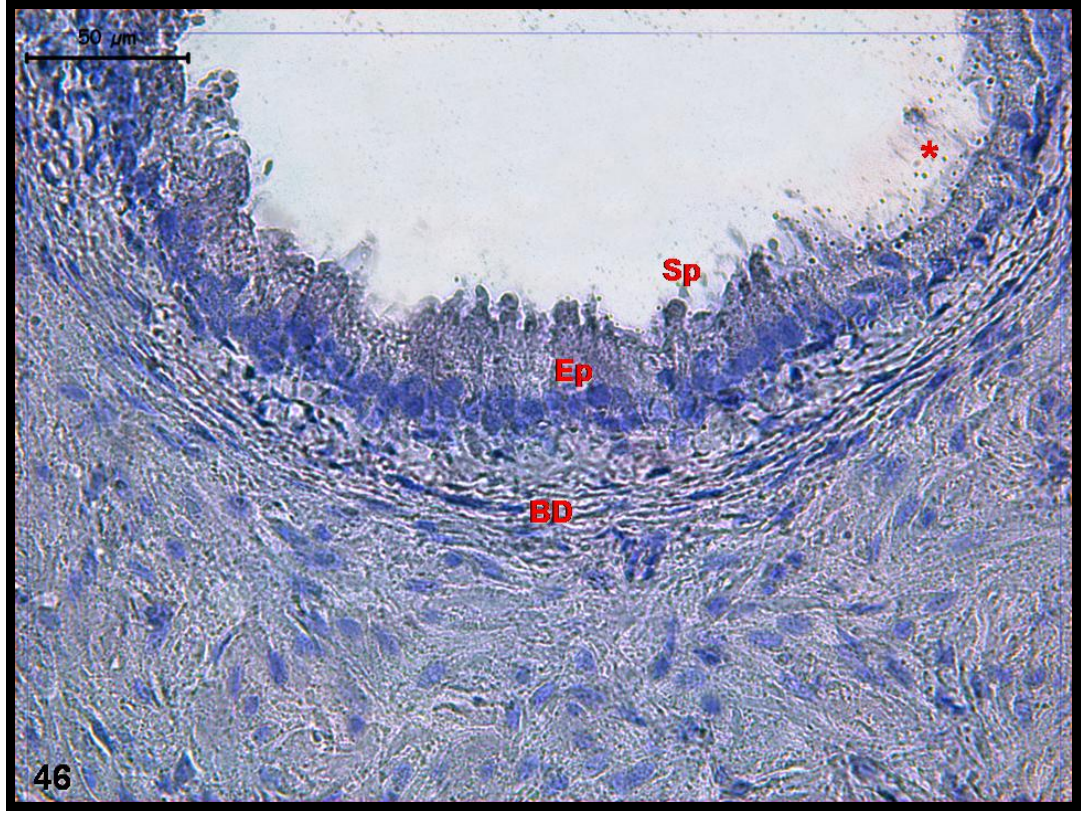
Resim 43: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki bir önceki gruba karşın Kaspaz-9 tutulumunun azaldığı görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



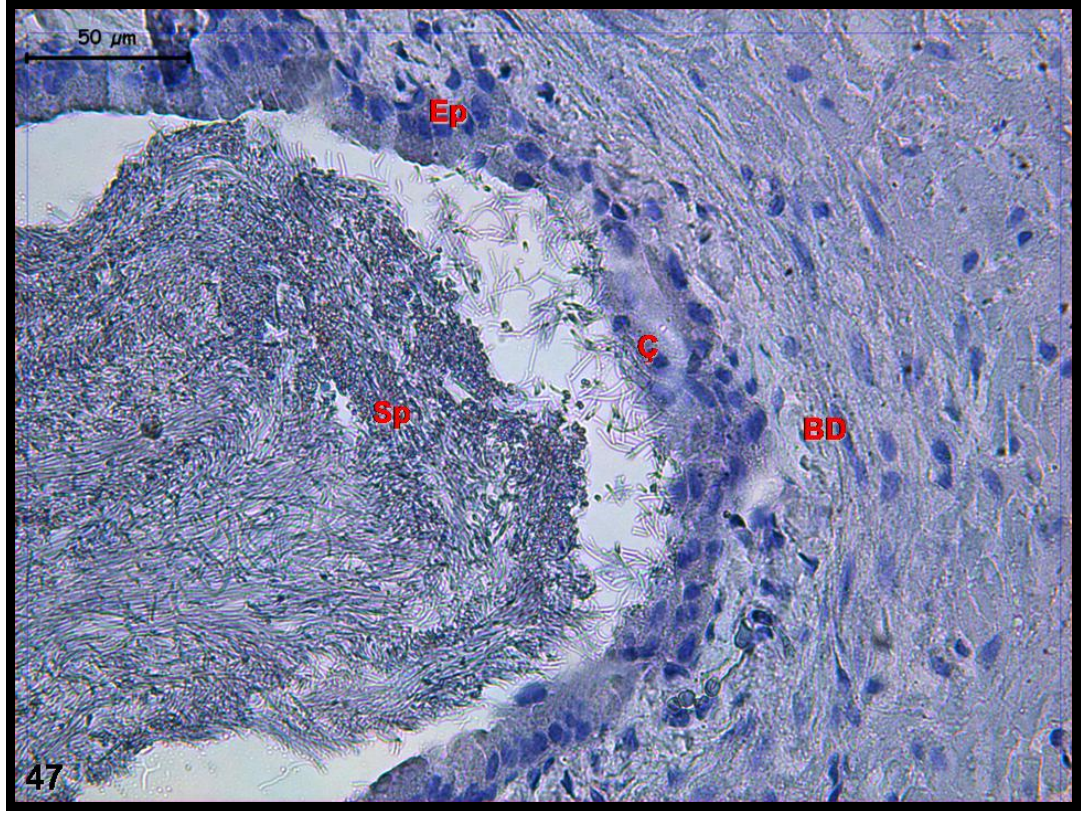
Resim 44: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunun genelinde yapının ve Kaspaz-9 immünreaktivitesinin kontrollere eşdeş olduğu izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



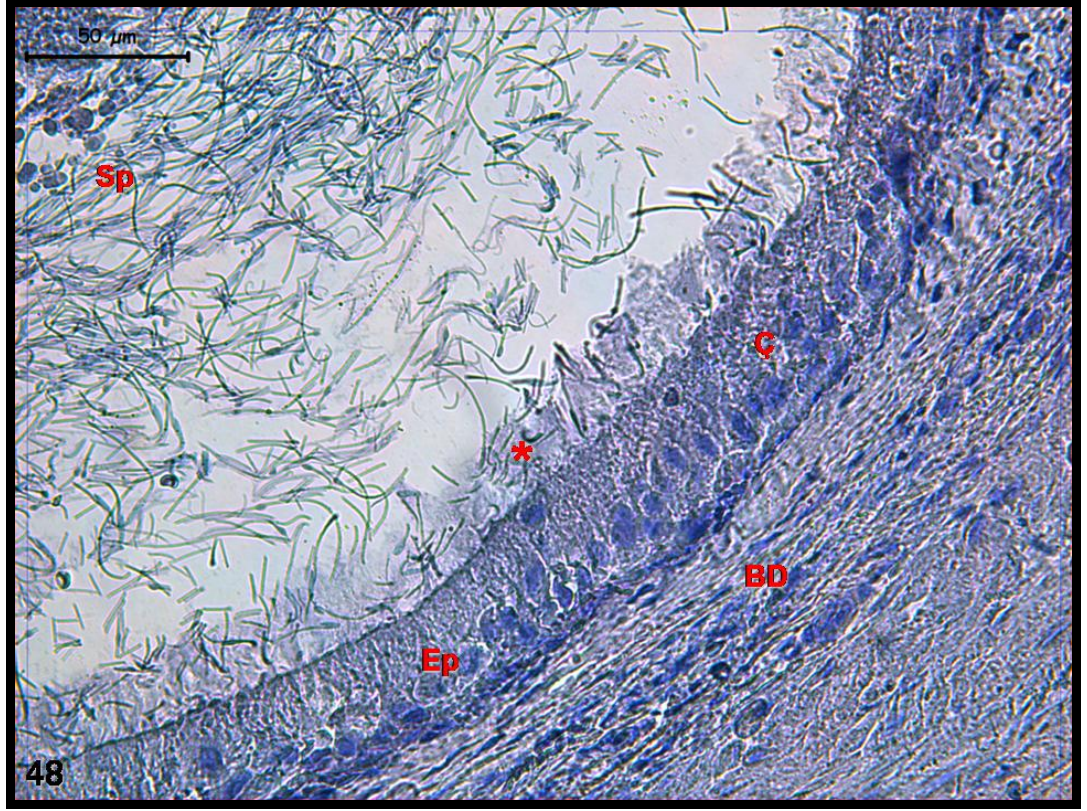
Resim 45: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-9 tutulumunun bir önceki grupla eşdeğer olduğu ayırt ediliyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



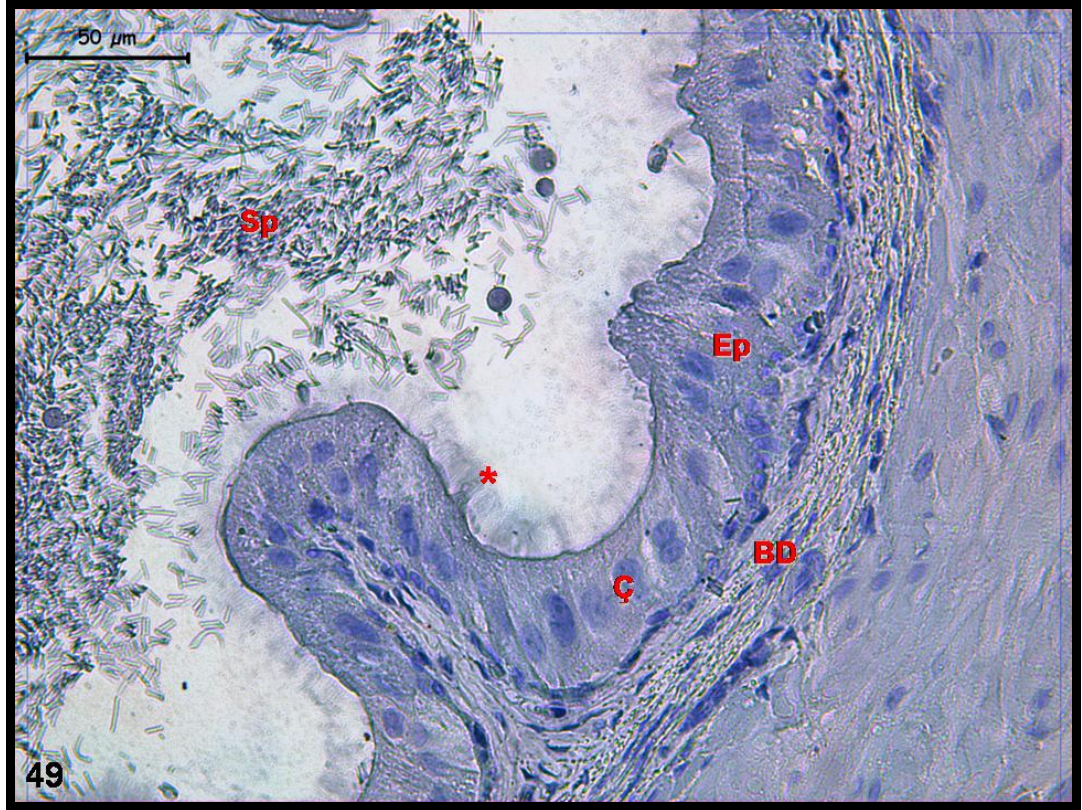
Resim 46: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait duktus deferens dokusunda zarda yoğun olmakla birlikte, kas ve bağ dokuda Kaspaz-8 immünreaktivitesi görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



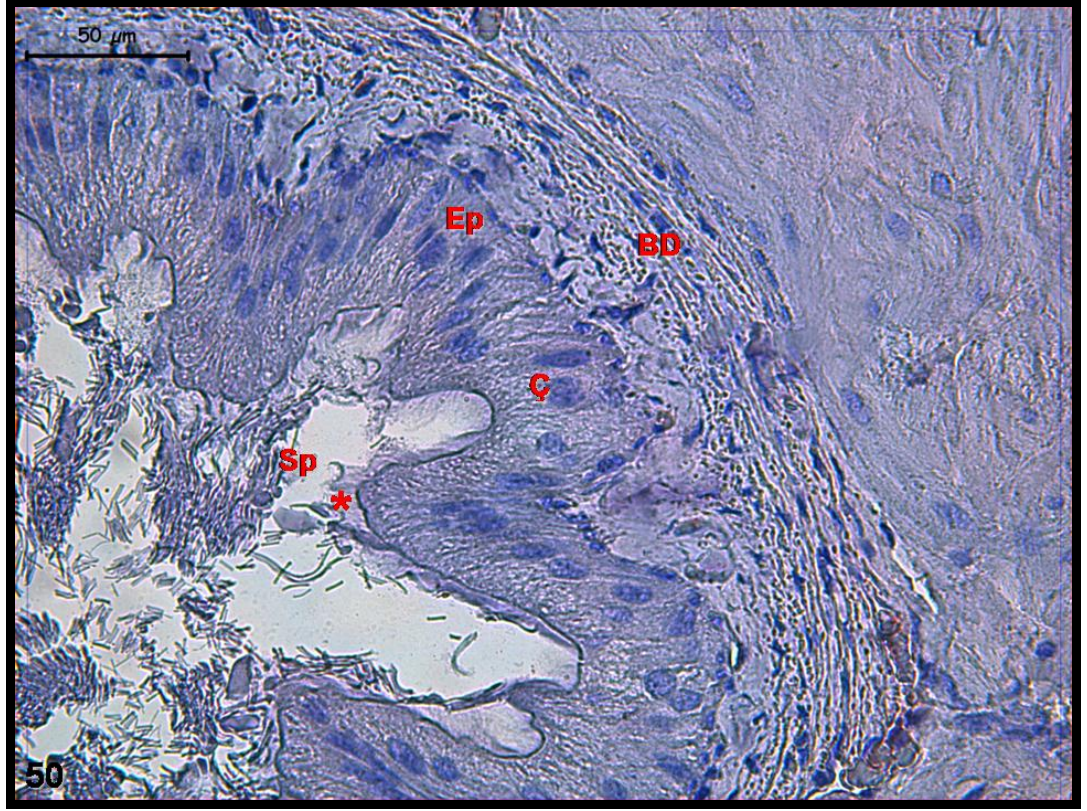
Resim 47: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-8 tutulumunun kontrol grubuna benzer olduğu görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



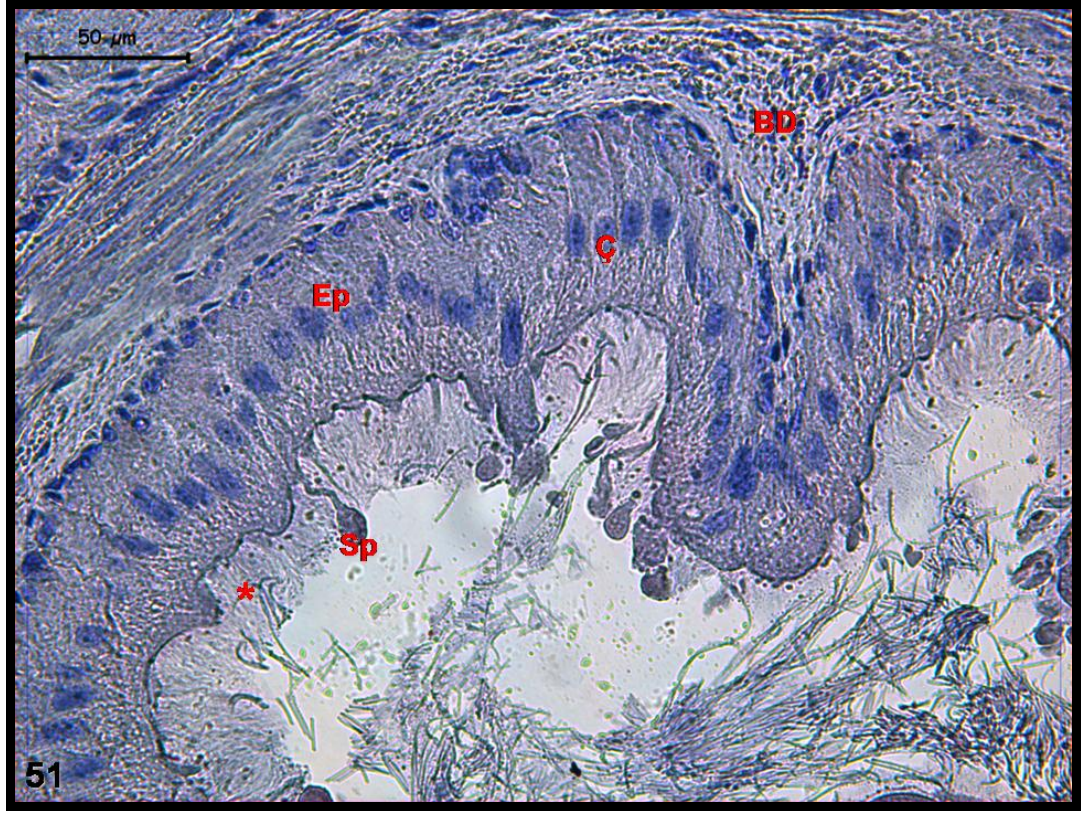
Resim 48: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-8 tutulumunun bir önceki gruba eşdeş olduğu dikkati çekiyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



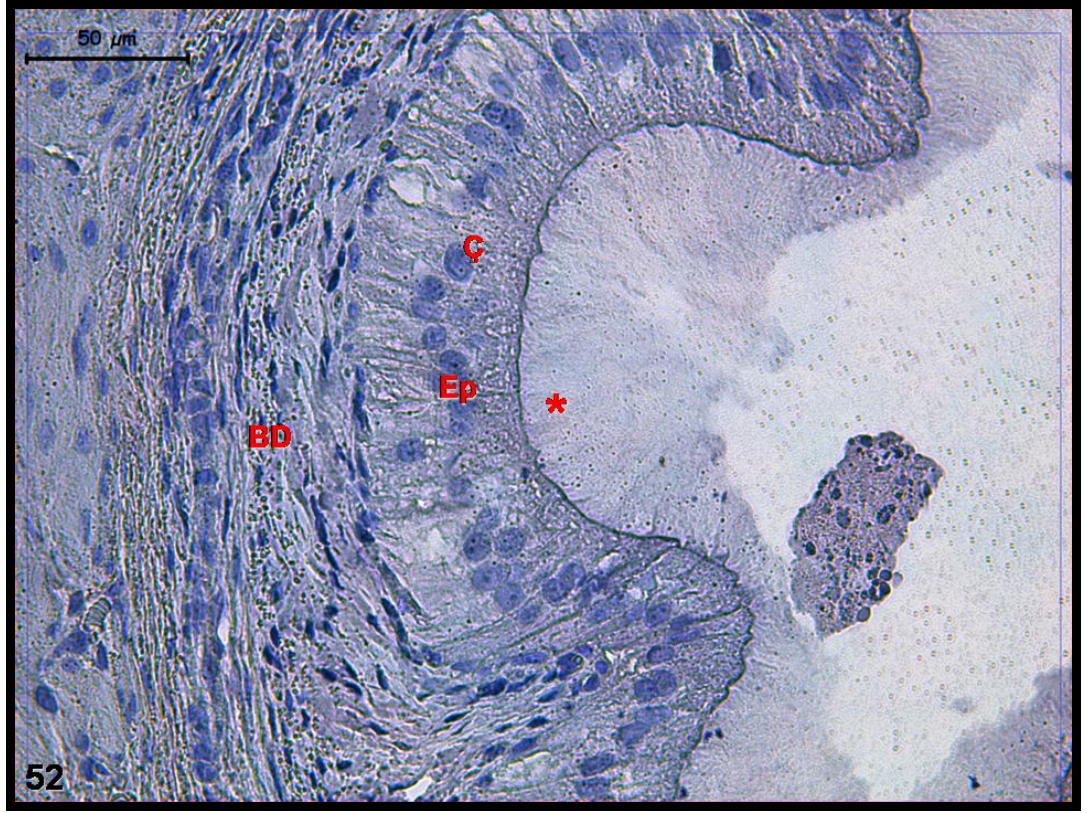
Resim 49: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-8 tutulumunun zayıftan ortaya değiştiği görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



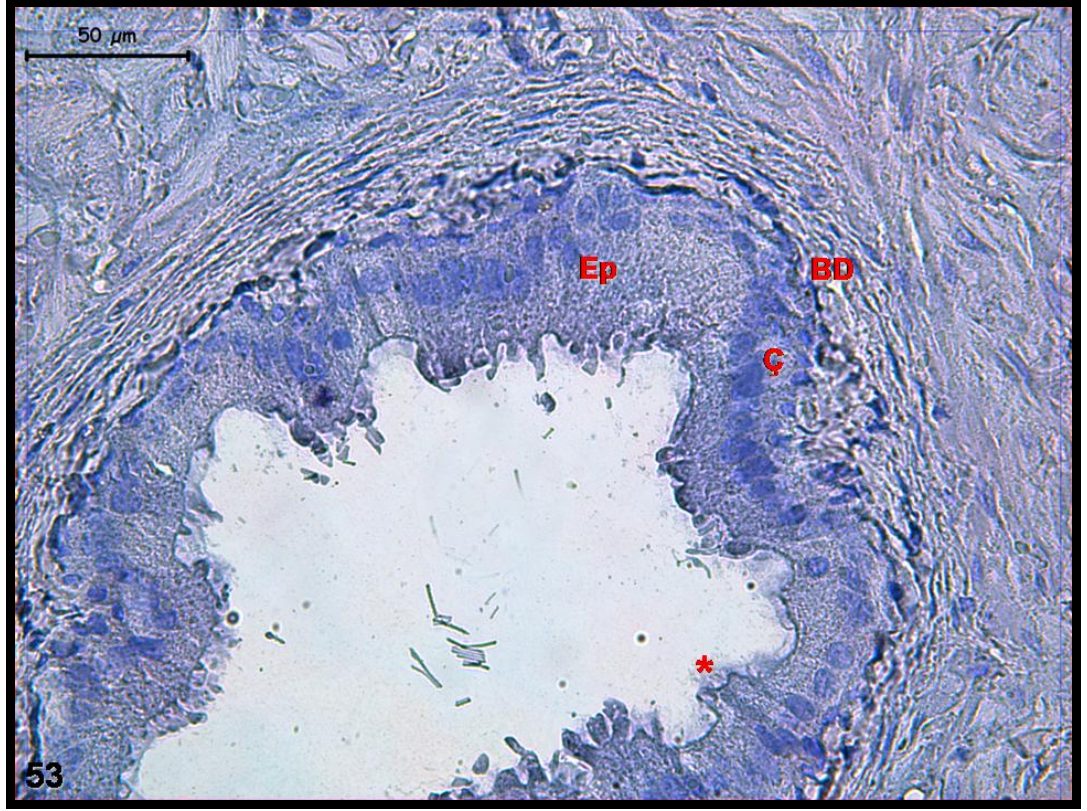
Resim 50: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-8 tutulumunun bir önceki gruba karşın azaldığı ayırt ediliyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



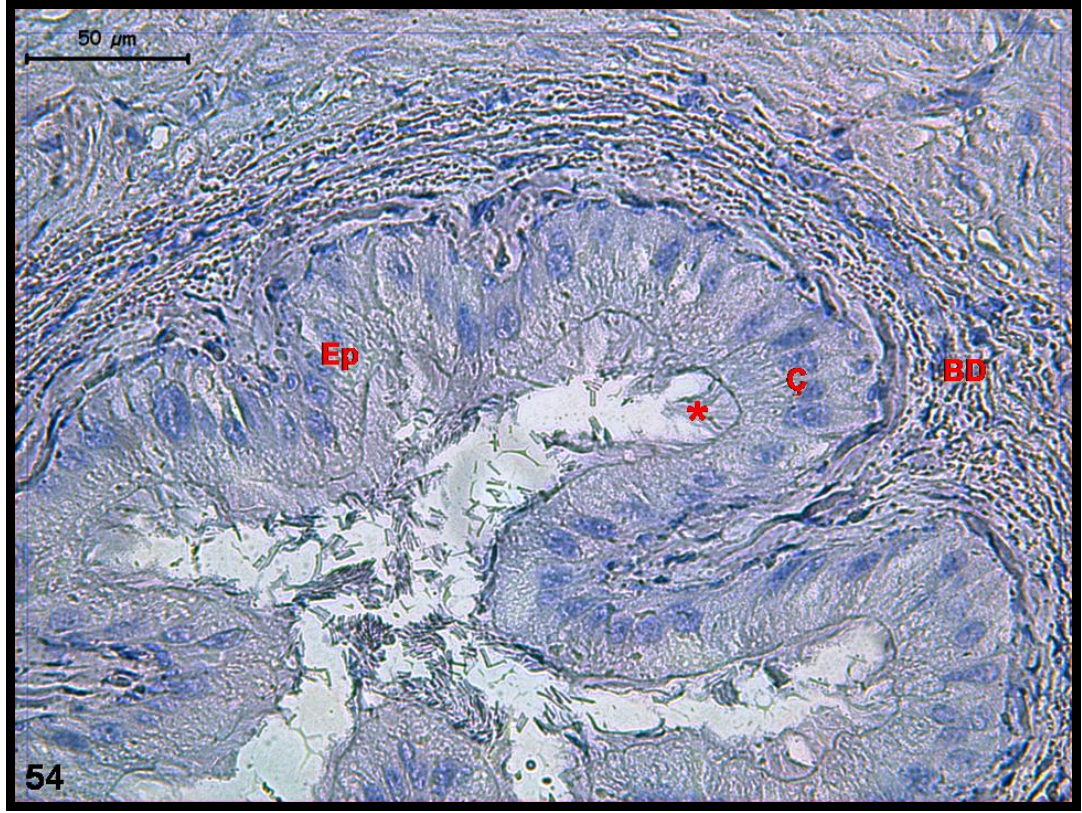
Resim 51: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda iri başlı anormal spermiyumlarda yoğun Kaspaz-8 immünreaktivitesi dikkati çekiyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



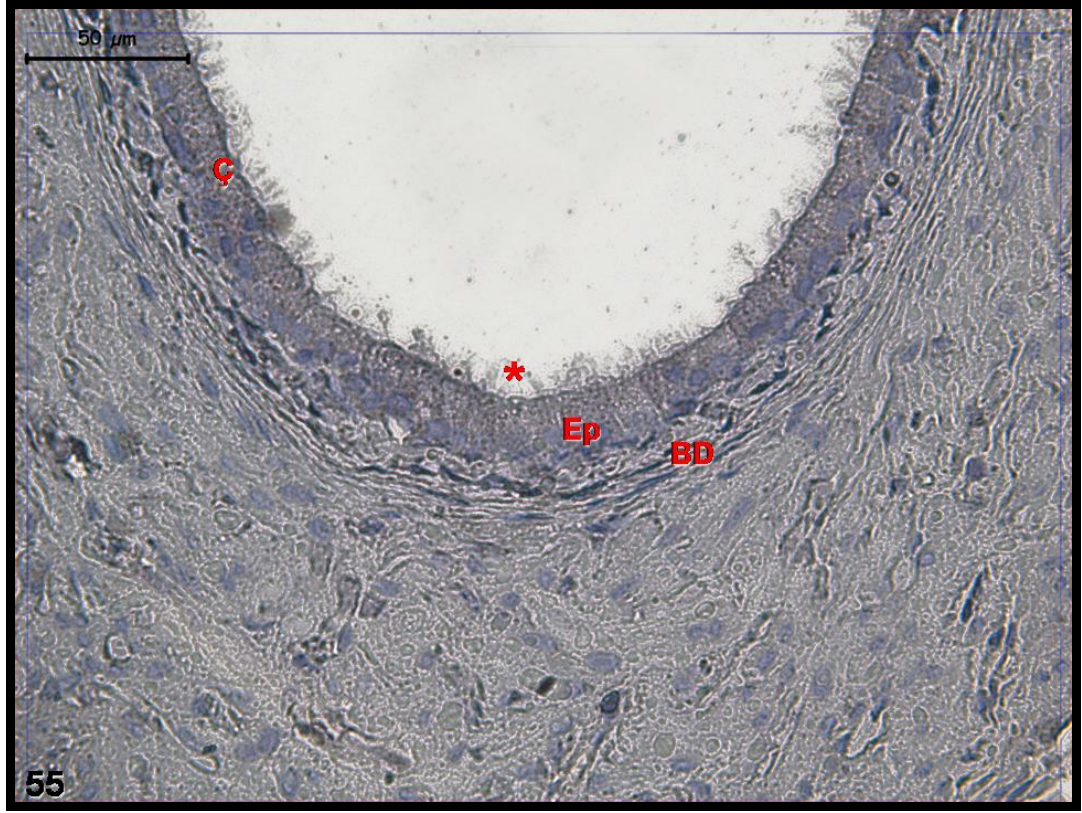
Resim 52: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-8 tutulumunun belirgin olarak azaldığı izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



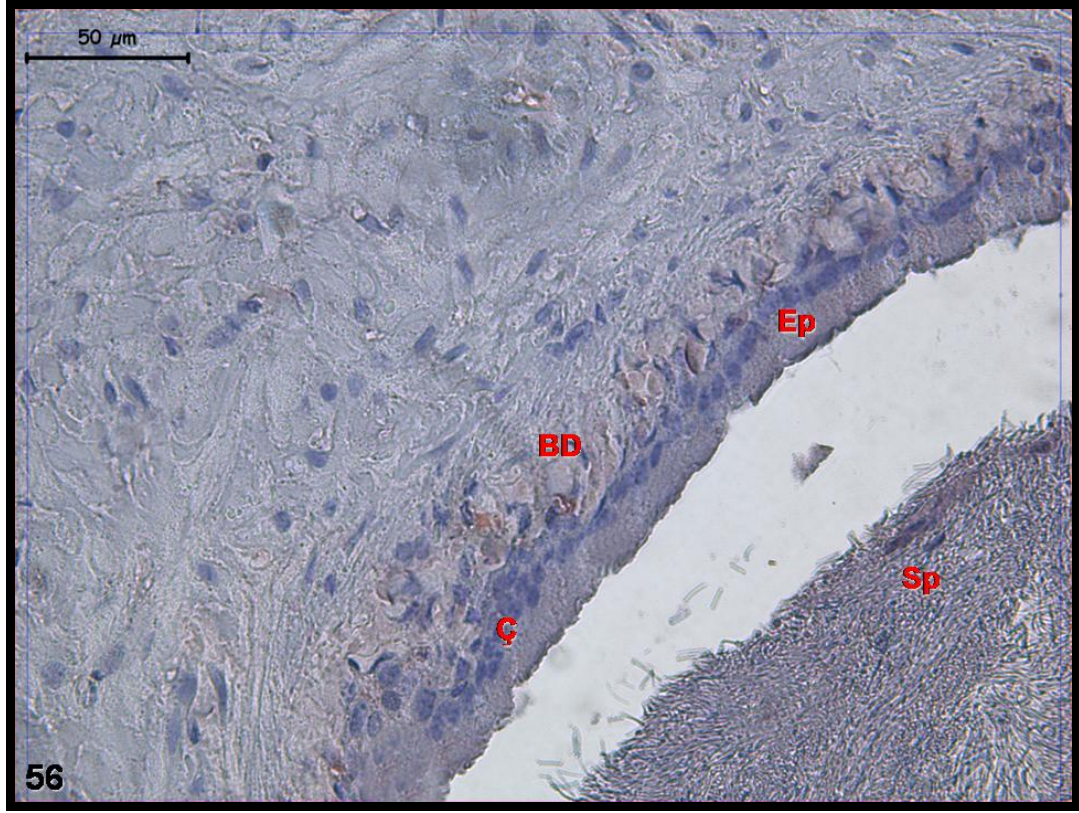
Resim 53: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-8 tutulumun kontrol grubuna benzer olduğu görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



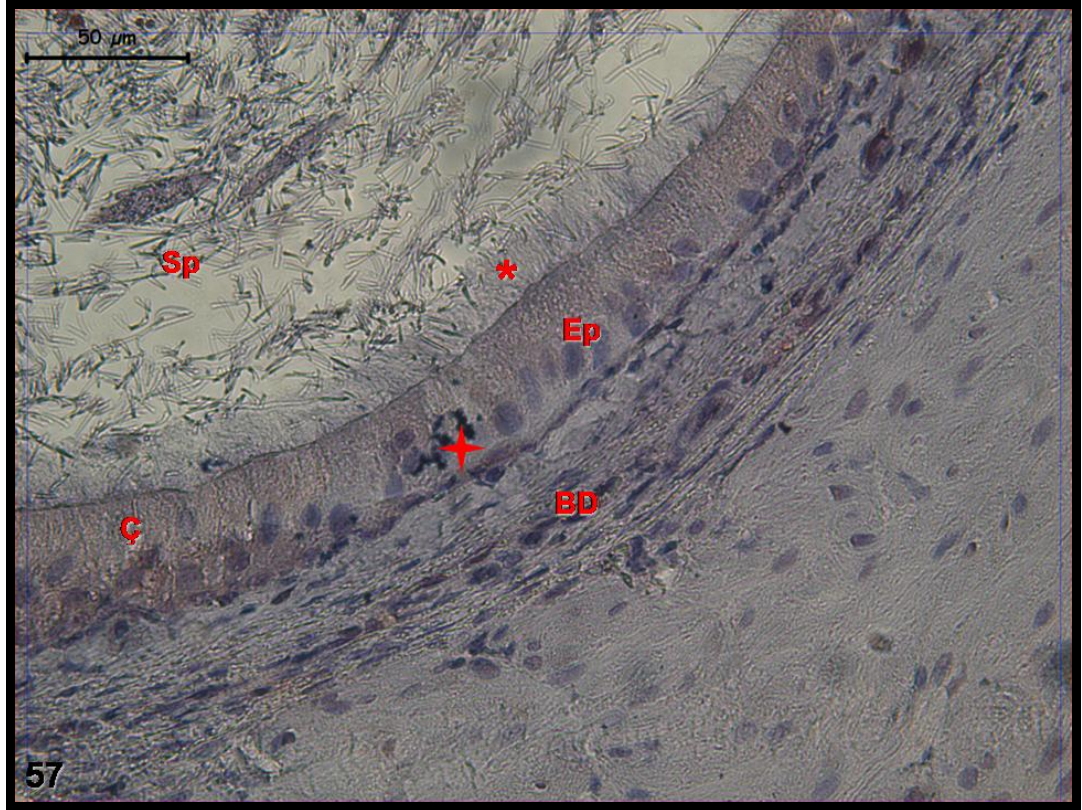
Resim 54: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-8 tutulumunun bir önceki gruba eşdeğer olduğu dikkati çekiyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



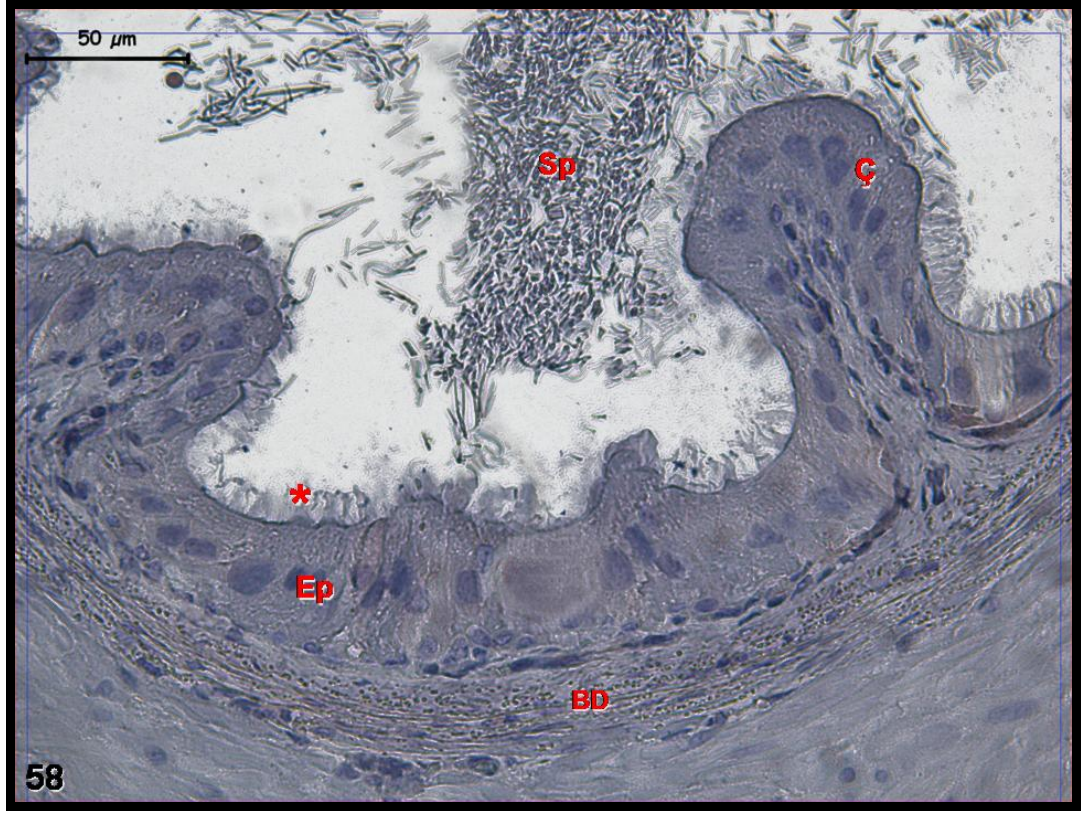
Resim 55: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-3 tutulumunun apikal zar da belirgin, sitoplazmada zayıftan ortaya değişen derecede olduğu ayırt ediliyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



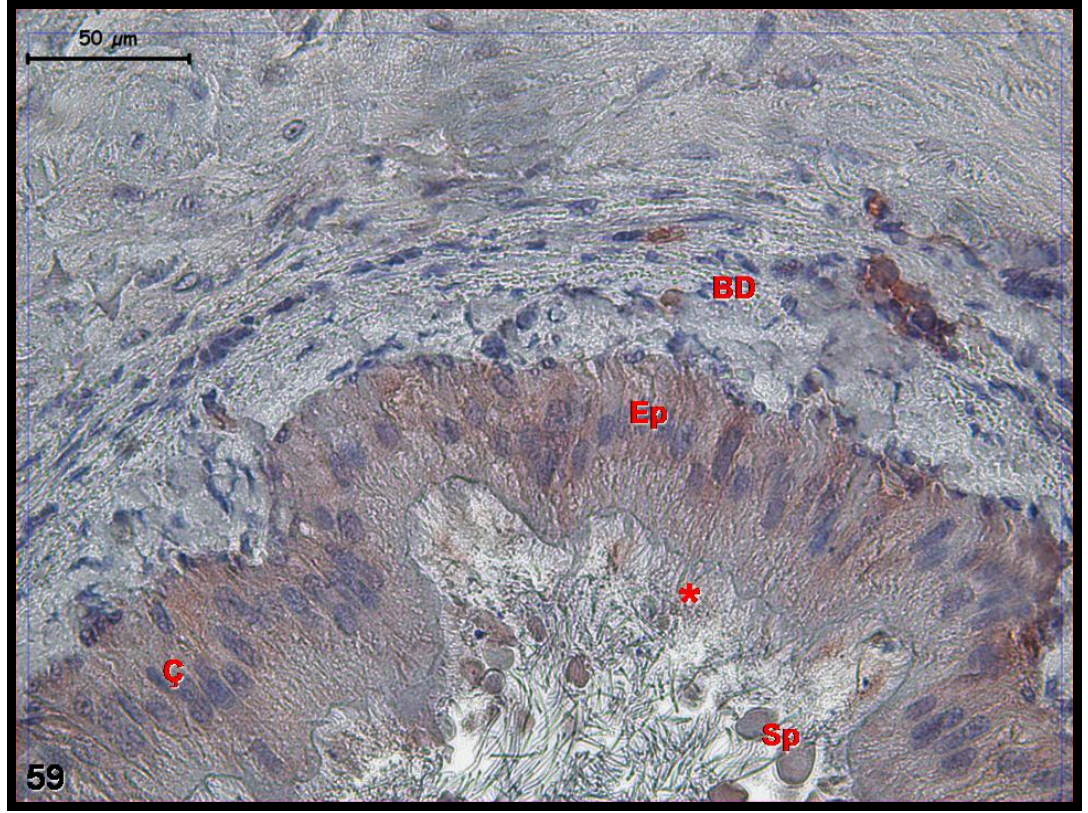
Resim 56: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-3 immünreaktivitesinin epitel ve lümen içeriğinde kontrollere karşı biraz daha yoğun olduğu görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



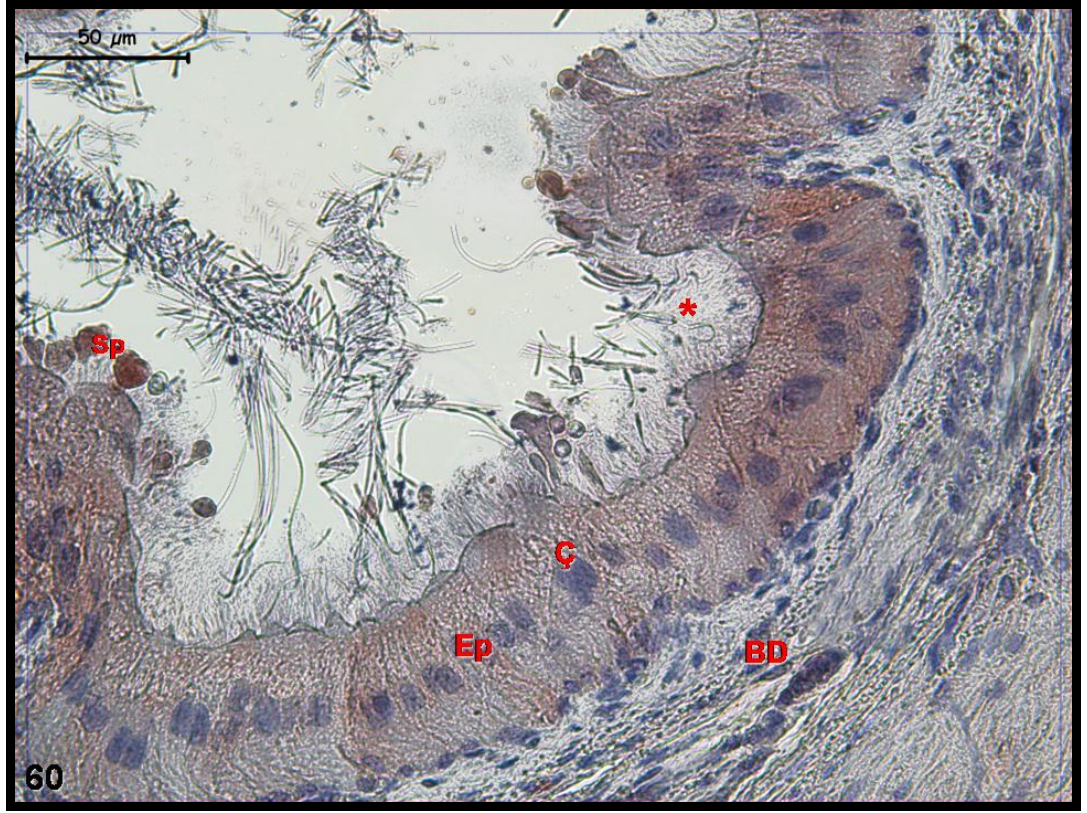
Resim 57: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-3 immünreaktivitesi bir önceki gruba benzemekle birlikte yer yer apoptotik cisimler (★) ayırt ediliyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



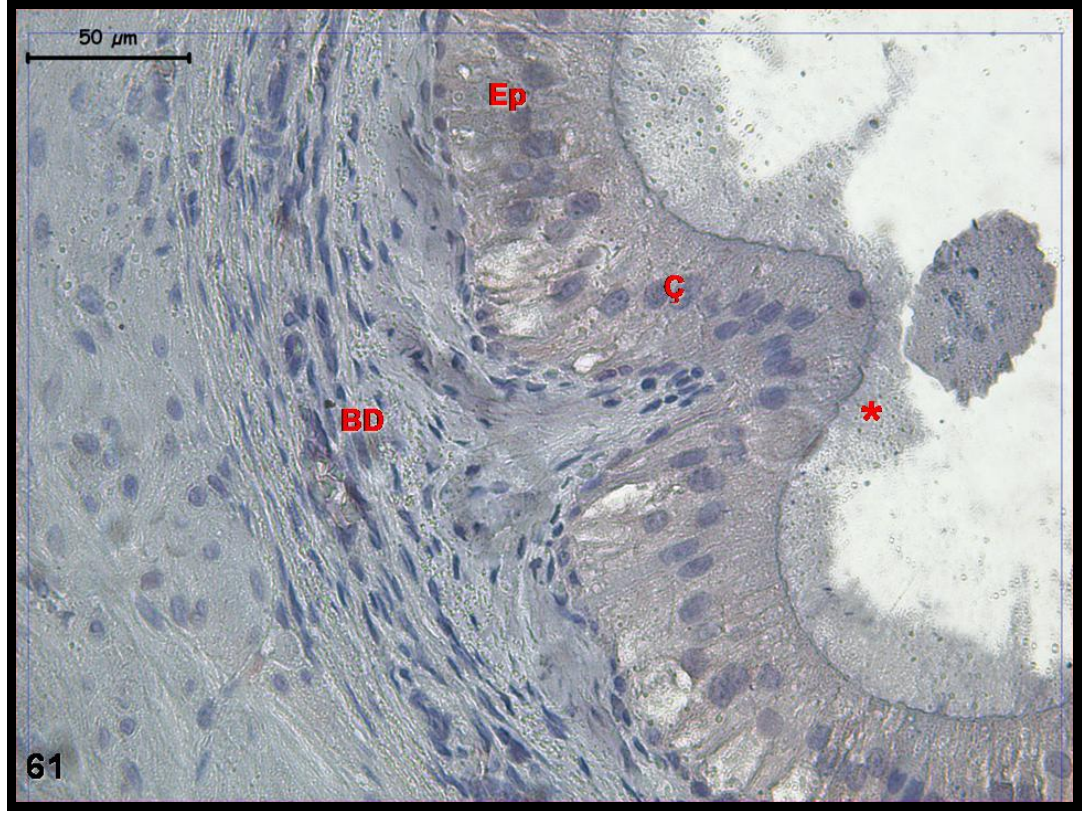
Resim 58: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-3 tutulumunun bir önceki gruba benzer olduğu izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



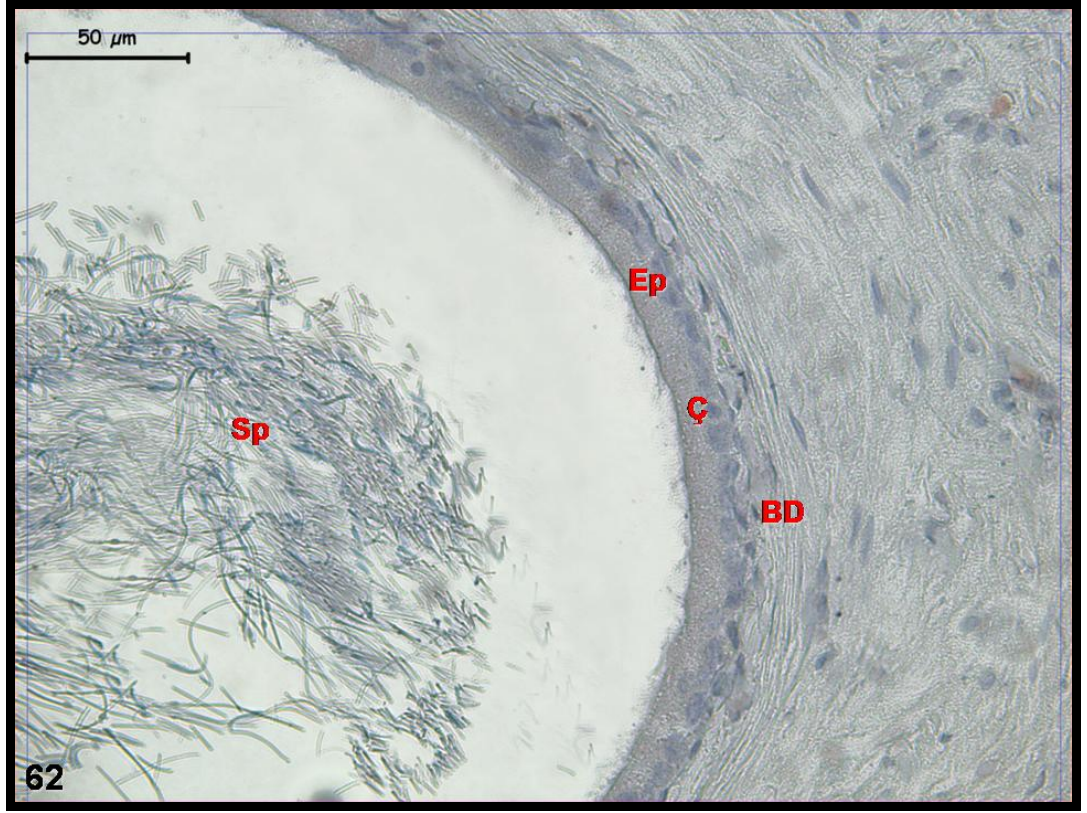
Resim 59: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda epitel ve lümen içeriğinde yer alan anormal spermiyumlarda belirgin Kaspaz-3 tutulumu görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



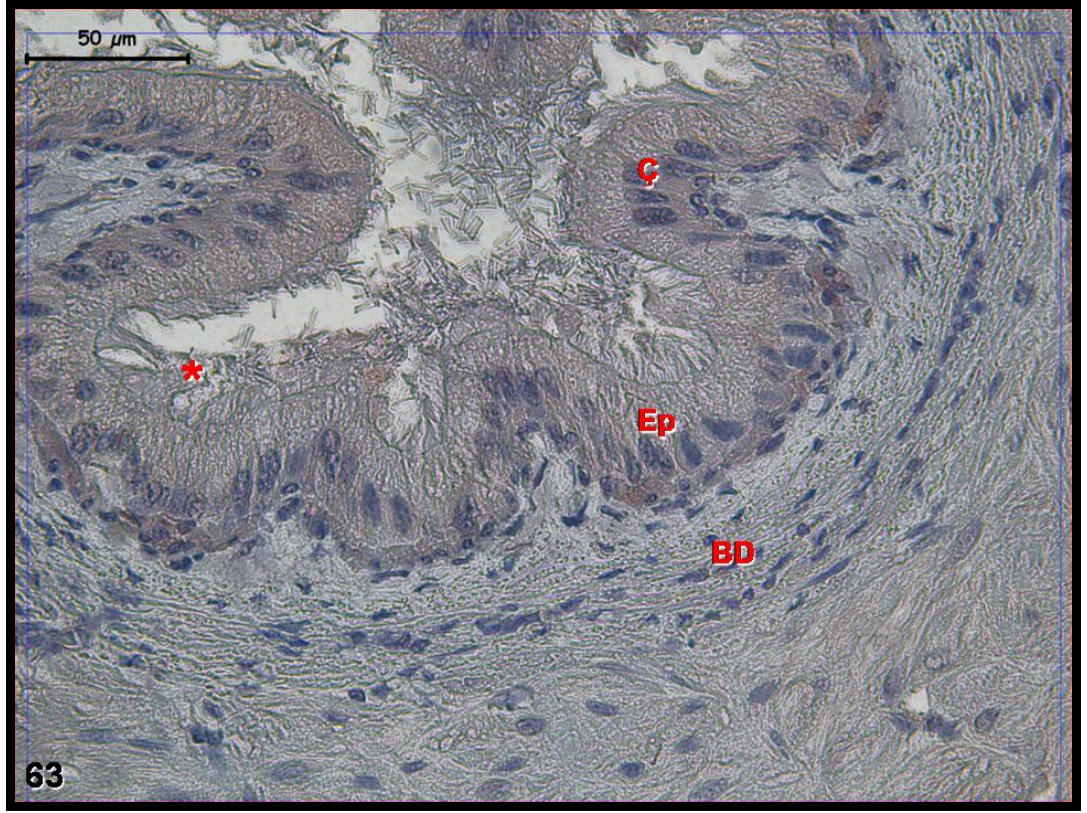
Resim 60: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tüm yapılarda kuvvetli ve yaygın Kaspaz-3 immünreaktivitesi izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



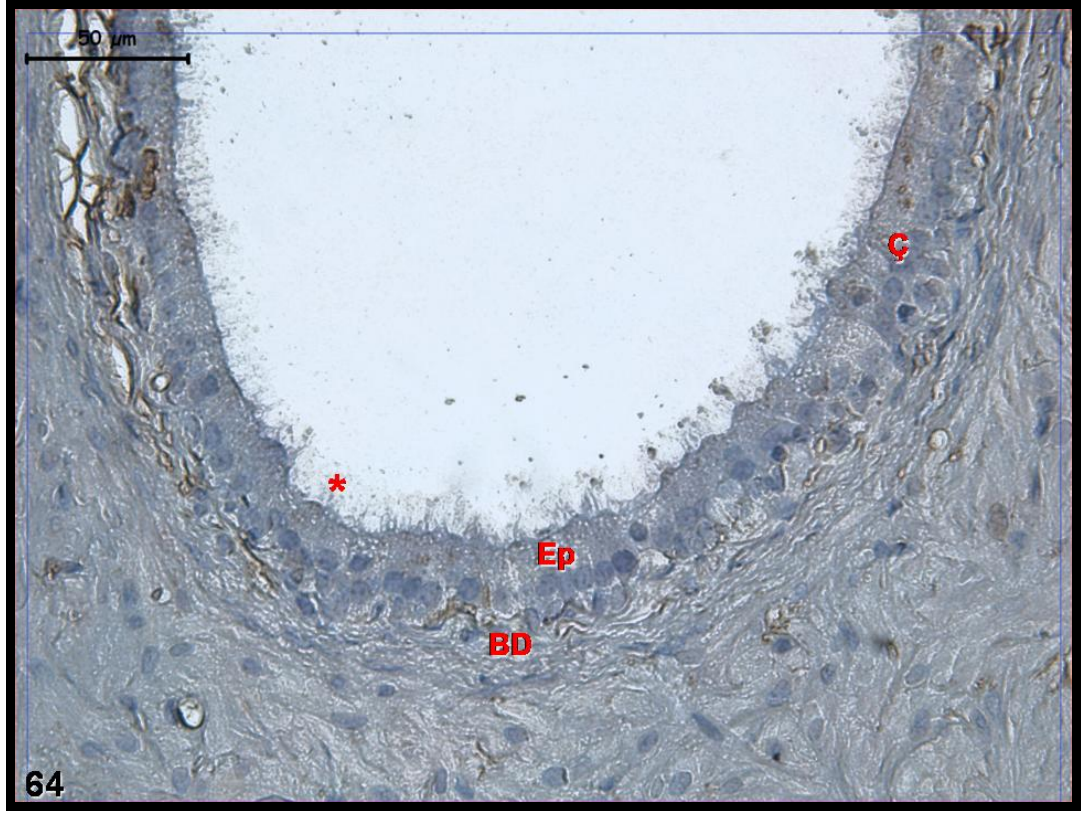
Resim 61: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusu genelinde tüm yapılarda Kaspaz-3 tutulumunun daha az olduğu ayırt ediliyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



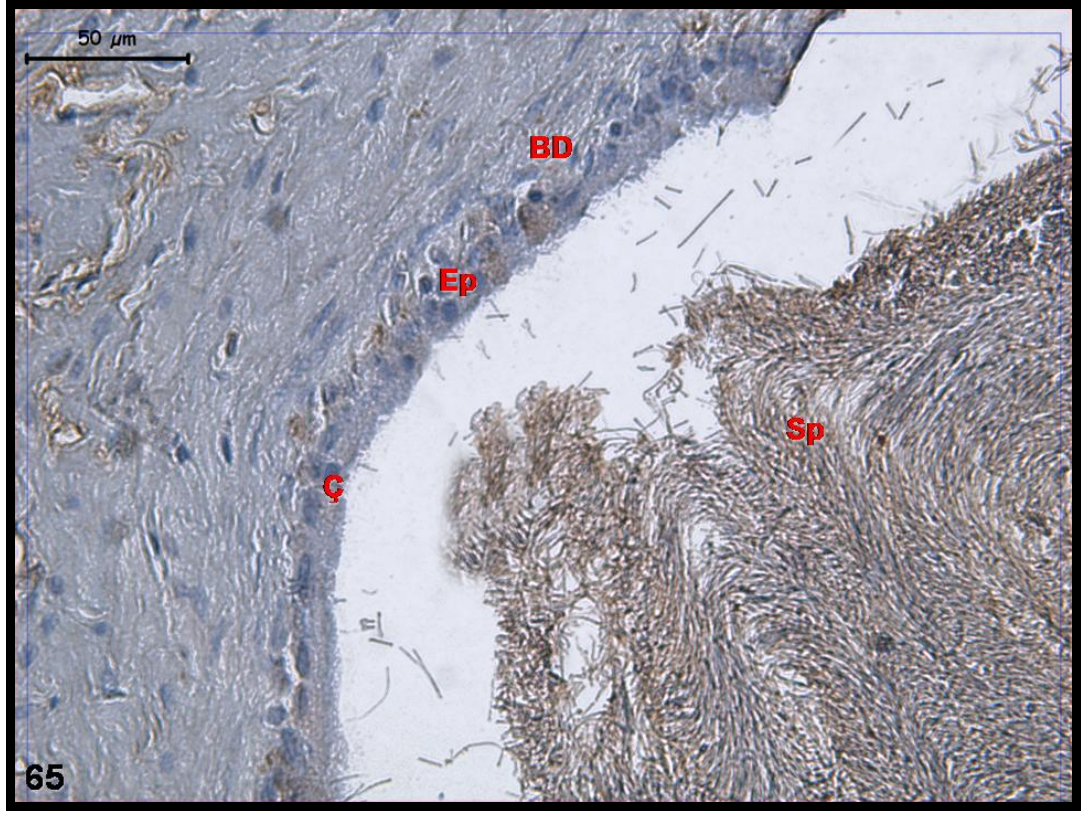
Resim 62: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-3 tutulumunun kontrollere eşdeş olduğu dikkati çekiyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



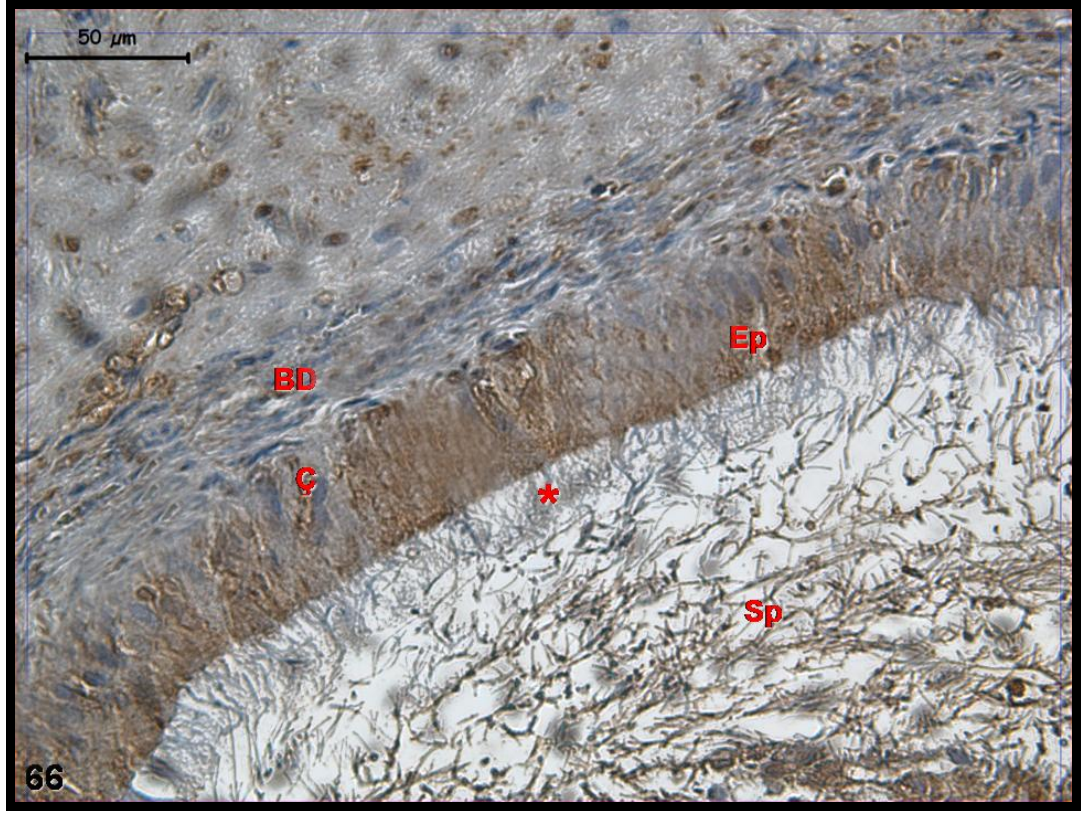
Resim 63: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-3 tutulumunun bir önceki grupla benzerlik gösterdiği ayırt ediliyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



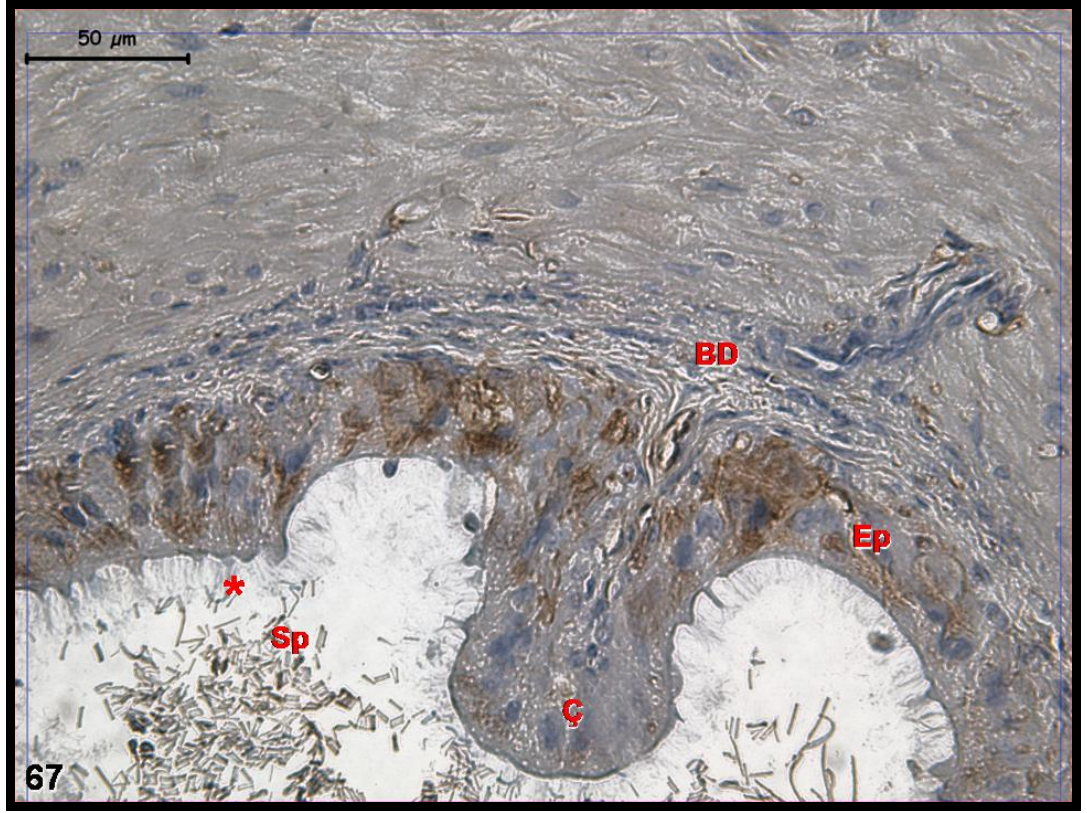
Resim 64: 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait duktus deferens dokusunda yapılan HSP70 boyamasında tutulumun epitelde oldukça zayıf düzeyde, buna karşın apikal hücre zarı ve stereosilyalarda daha yoğun olduğu izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



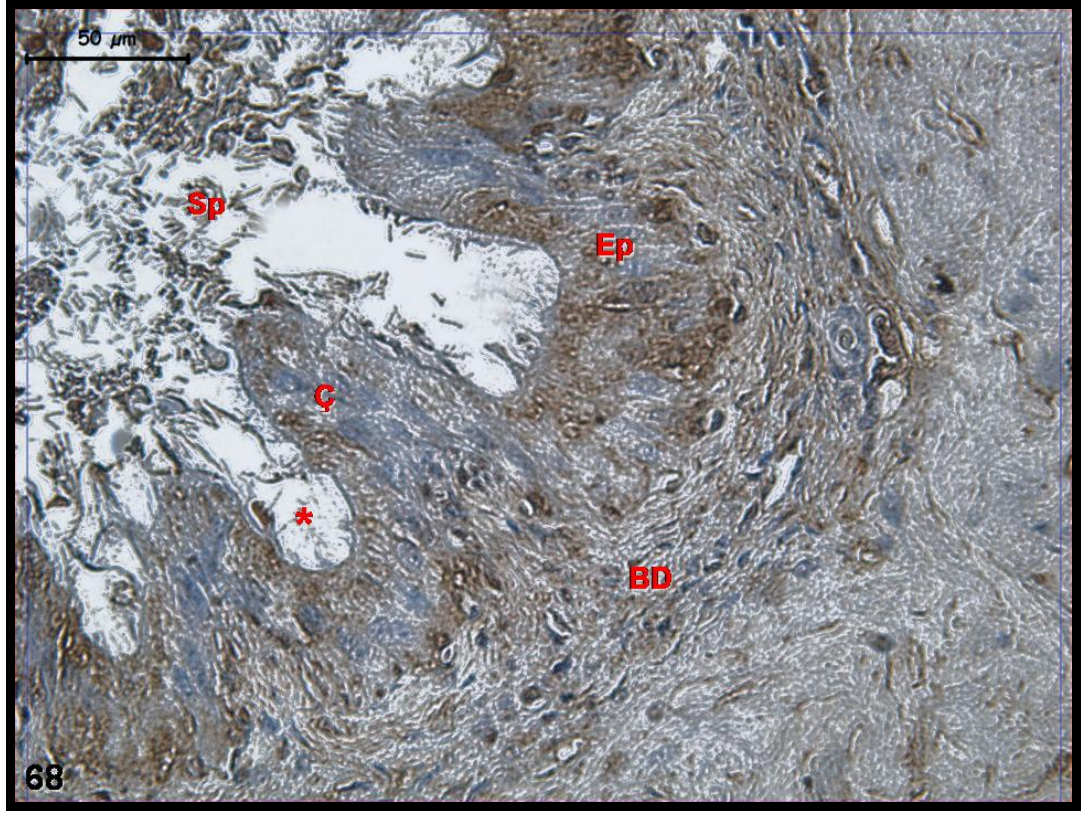
Resim 65: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda epitel hücrelerindeki HSP70 tutulumunun orta dereceli olduğu görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



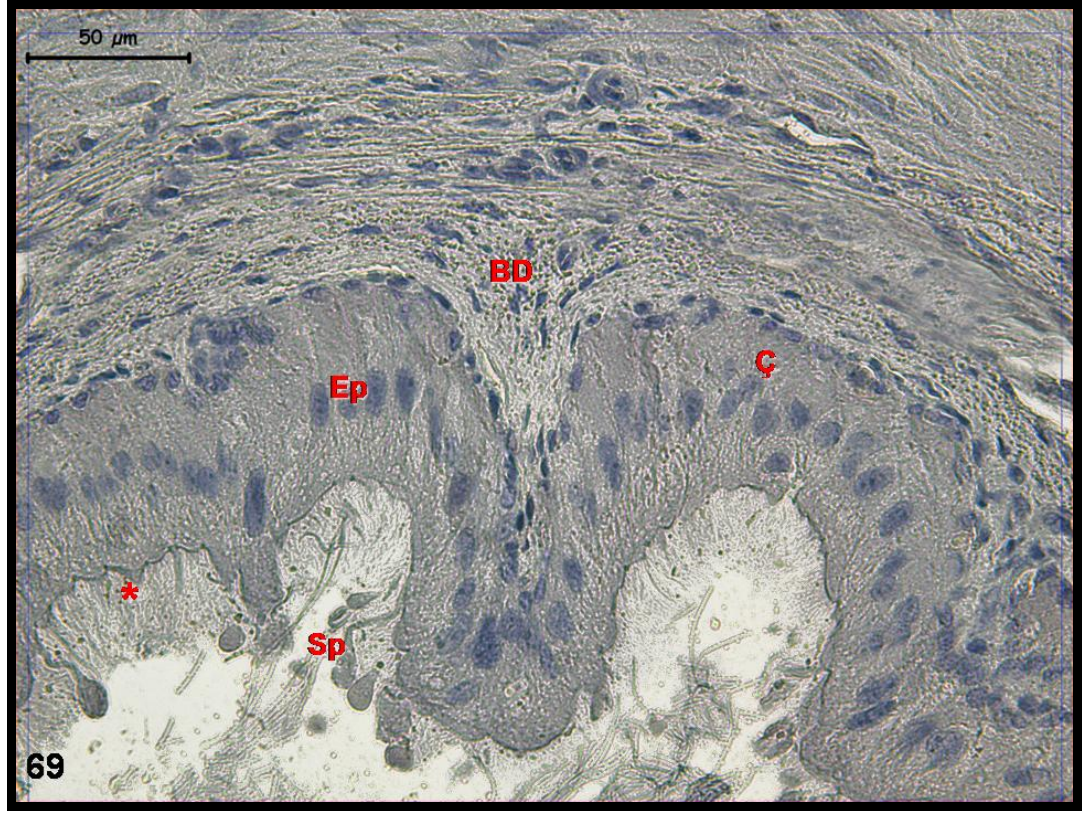
Resim 66: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda; epitelde orta dereceli HSP70 immünreaktivitesi izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



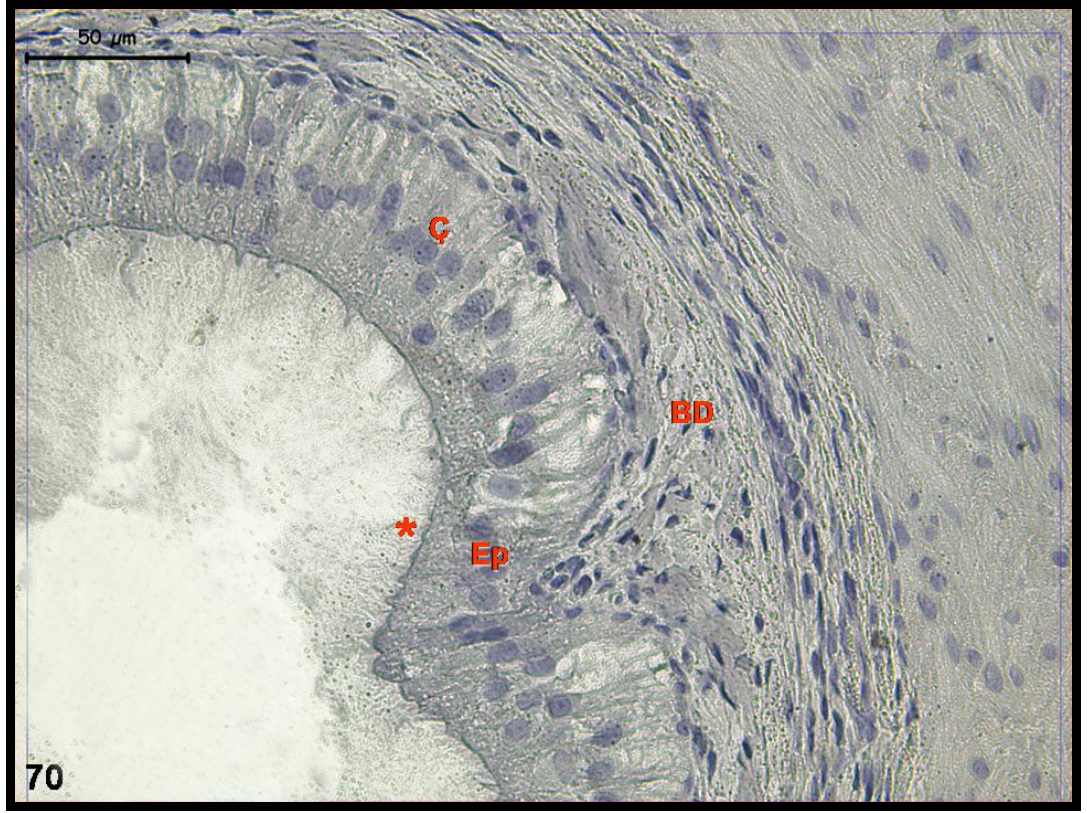
Resim 67: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda epitel hücreleri ve apikal zarda belirgin HSP70 immünreaktivitesi ayırt ediliyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



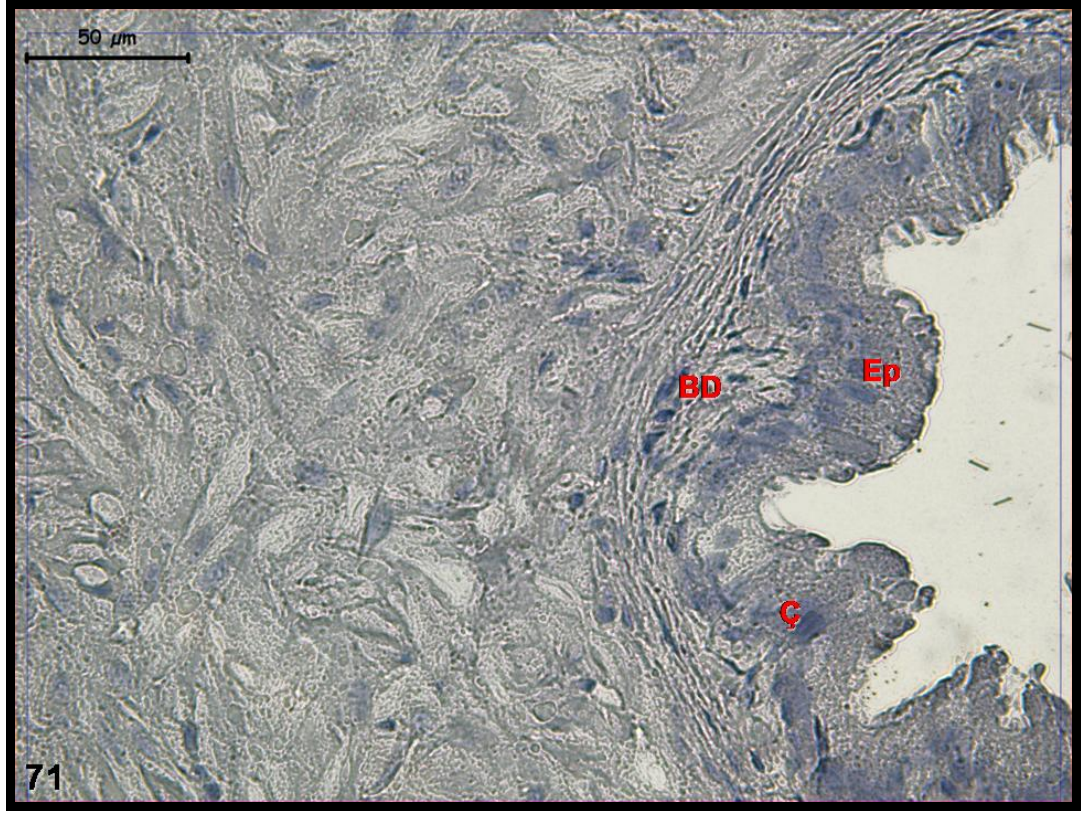
Resim 68: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda; bir önceki gruba karşı azaldığı görülmekle birlikte yer yer yaygın HSP70 tutulumu dikkati çekiyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermium, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



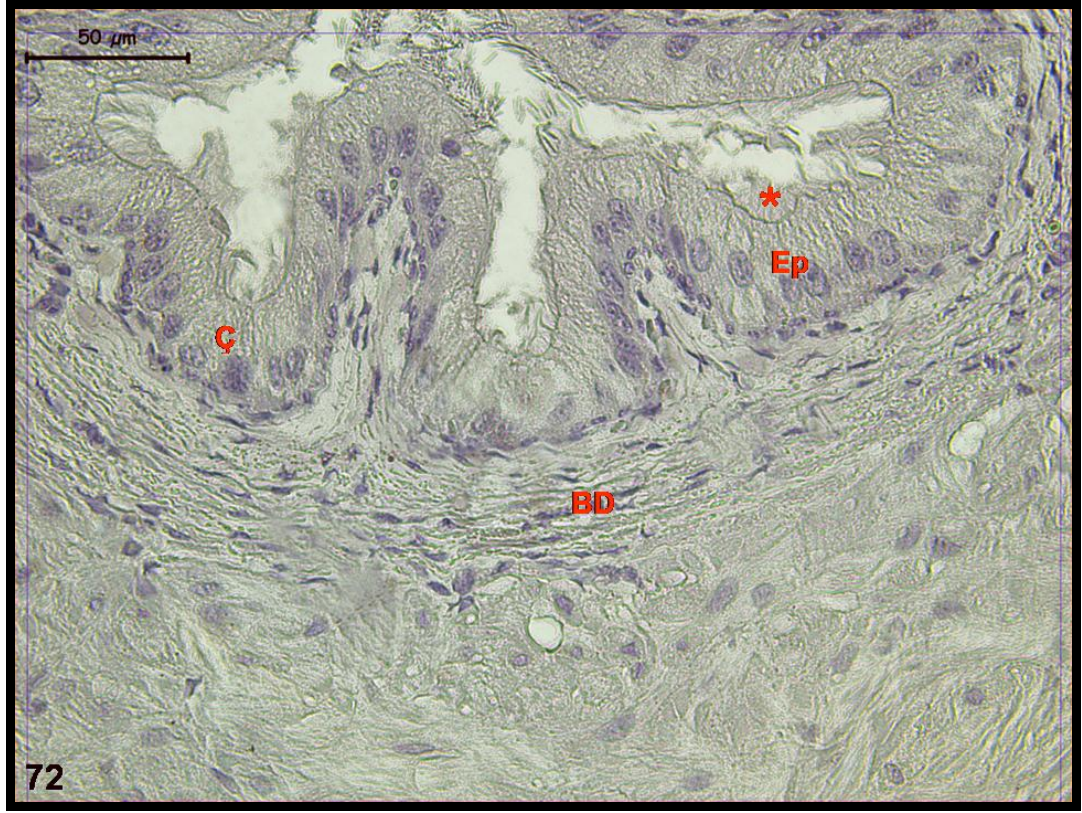
Resim 69: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda epitel ve bağ dokuda HSP70 tutulumunun son derece azaldığı izleniyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Sp): Spermiyum, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



Resim 70: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki HSP70 tutulumunun bir önceki gruba eşdeğer olduğu görülüyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



Resim 71: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki HSP70 tutulumun kontrol grubuna benzer olduğu ayırt ediliyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).



Resim 72: Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki HSP70 tutulumunun bir önceki gruba eşdeğer olduğu dikkati çekiyor (Ep): Epitel, (BD): Bağ Doku, (*): Stereosilya, (Ç): Çekirdek (İmmünperoksidaz-Hematoksilen X400).

4.3. İstatistiksel Bulgular

Duktus epididimis dokusunda epitel kalınlığının değerlendirildiği çalışmamızda, kontrol grubu ile NaCl+katalaz ve NaCl+katalaz+SOD uygulanan tüm grupların hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile karşılıklı yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Gruplara göre duktus deferens dokusunda tüm duvar ve epitel kalınlığının değerlendirildiği çalışmamızda, kontrol grubu ile NaCl+katalaz ve NaCl+katalaz+SOD uygulanan tüm gruplar hem kendi aralarında hem de kontrol grubu ile karşılıklı yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 1: Duktus epididimis dokusunda NaCl+katalaz ve NaCl+katalaz+SOD gruplarına ait epitel kalınlıklarına ait istatistiksel değerlendirme

	Duktus Epididimis Kalınlığı (p)	
Uygulama Süresi	NaCl+katalaz	NaCl+katalaz+SOD
30 dakika	0.27	0.27
6 saat	0.57	0.57
24 saat	0.10	0.10
72 saat	0.19	0.19

Tablo 2: Duktus epididimise ait tanımlayıcı istatistikler

	Ortalama ($\pm$ St. Sapma)	Ortanca	Minimum	Maksimum
Kontrol	26.42 ($\pm$ 4.68)	26.16	16.81	39.12
Sham 30	23.54 ($\pm$ 3.75)	22.93	17.06	39.44
SOD 30	24.49 ($\pm$ 4.59)	24.67	12.20	40.59
Sham 6	15.23 ($\pm$ 4.34)	14.69	7.48	29.88
SOD 6	17.34 ($\pm$ 9.91)	13.78	5.23	51.62
Sham 24	29.13 ($\pm$ 4.60)	28.84	19.36	45.64
SOD 24	27.81 ($\pm$ 6.02)	26.31	17.41	41.62
Sham 72	20.20 ($\pm$ 4.15)	19.91	12.17	32.63
SOD 72	20.14 ($\pm$ 5.03)	19.41	9.77	37.85

Tablo 3: Duktus deferens dokusunda NaCl+katalaz ve NaCl+katalaz+SOD gruplarına ait epitel ve tüm duvar kalınlıklarına ait istatistiksel değerlendirme

Uygulama Süresi	Epitel Kalınlığı (p)		Tüm Duvar (p)	
	Sham	SOD	Sham	SOD
30 dak	0.98	0.98	0.81	0.81
6 saat	0.95	0.95	0.34	0.34
24 saat	0.37	0.37	0.16	0.16
72 saat	0.17	0.17	0.19	0.19

Tablo 4: Duktus deferense ait tanımlayıcı istatistikler

		Ortalama ($\pm$ Std. Sapma)	Ortanca	Minimum	Maksimum
Kontrol	Epitel	38.63 ($\pm$ 11.04)	38.70	19.93	68.44
	Tüm Duvar	528.94 ($\pm$ 176.34)	486.32	291.68	887.91
Sham 30	Epitel	23.45 ($\pm$ 3.98)	22.64	16.18	34.82
	Tüm Duvar	310.73 ($\pm$ 126.10)	280.26	139.19	533.52
SOD 30	Epitel	43.05 ($\pm$ 14.71)	38.15	21.12	95.85
	Tüm Duvar	474.99 ($\pm$ 134.29)	453.09	251.93	760.56
Sham 6	Epitel	43.06 ($\pm$ 17.72)	36.93	19.96	101.18
	Tüm Duvar	703.52 ($\pm$ 113.68)	684.75	508.05	1084.77
SOD 6	Epitel	34.26 ($\pm$ 16.25)	30.70	8.46	76.63
	Tüm Duvar	494.94 ($\pm$ 209.26)	524.31	40.56	977.89
Sham 24	Epitel	43.72 ($\pm$ 9.86)	42.37	28.92	81.63
	Tüm Duvar	777.41 ($\pm$ 106.09)	812.27	555.45	957.29
SOD 24	Epitel	37.79 ($\pm$ 3.96)	37.16	31.02	48.70
	Tüm Duvar	756.40 ($\pm$ 108.02)	765.74	543.16	966.83
Sham 72	Epitel	45.35 ($\pm$ 6.66)	45.84	26.02	57.06
	Tüm Duvar	666.43 ($\pm$ 68.02)	650.65	568.14	786.47
SOD 72	Epitel	45.10 ($\pm$ 9.09)	43.58	23.33	75.95
	Tüm Duvar	717.15 ($\pm$ 120.13)	720.24	432.42	978.13

5. TARTIŞMA

Organizma canlılığını yalnızca 35-43 °C arasındaki ısılarda sürdürebilir. Dokuları oluşturan hücrelerin işlevlerini gerçekleştirebildiği en uygun sıcaklık değerleri çok dar bir aralıkta olup, bu değer 37 ± 1 °C'dir. Isı merkezi insanlarda ön hipotalamusta preoptik bölgede, 3. ventrikülün tabanında yerleşmiştir. Burası çevresel sıcaklığı algılayan nöral almaçlardan gelen iletiler aracılığı ile vücut ısını denetler.^{2,3}

Hipertermi; alkol, kokain ve diğer bazı uyuşturucuların kullanımı, yanık ve enfeksiyonlar, su yitimi, zehirlenme gibi dış etkenler ya da tiroid ve paratiroid bezlerinin aşırı çalışması, katekolamin ve epinefrin artışı, insülin dengesizliği gibi iç etkenler nedeniyle vücut sıcaklığının 41 °C'den daha çok yükselmesi olgusudur.^{74,75}

Vücut sıcaklığı yükseldiğinde verilen fizyolojik yanıt; oluşan ısının kan damarlarının genişlemesiyle deriye taşınması, hipotalamusun etkisi ile dermisteki ter bezlerinden ter salgılanması ve ısı yitiminin gerçekleşmesi aşamalarını içerir.⁷⁴

Hipertermi tansiyonun düşmesine, solunum ve kalp atım hızında artışa neden olurken bazen bu tabloya kan şekeri düzeyinin düşmesi (hipoglisemi) de eşlik edebilir. Hiperterminin 24-72 saatten fazla sürmesi durumunda kasların aşırı kasılması, bilinç kaybı, ayarlanamayan kan basıncı, terleme ve idrar tutamama görülür.⁷⁴

Sıçan beyrinde deneysel olarak hipertermi oluşturulduğunda apopitozis belirteğlerinin ortaya çıktığı saptanmıştır. Araştırıcılar ısı artışına karşı verilen yanıtta dokuya özgü farklılıkların olabileceğini de bildirmişlerdir.¹³³

Testis dokusundaki hücrelerin ısı artışına verdikleri yanıtları inceleyen bir diğer çalışmada; hipertermi sonrasında primer spermatositlerde (mayotik) ve mitotik spermatogonyumlarda apopitozise bağlı hücre ölümü gözlenirken, mayoz bölünme sonrası spermatitlerde apopitozis gözlenmemiştir. Kontrol grubunu oluşturan sıçanların seminifer tübüllerinde çok az sayıda spermatogonyumun kendiliğinden apopitozise girdiği belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre testis dokusunda mayotik ve mitotik hücreler ısı uyarımlı hücre ölümüne en eğilimli olan hücrelerdir.^{5,133}

Testiküler ısının 1-2.9 C artması spermatogenezis ve fertilite üzerinde olumsuz etkiler göstermektedir. Dada ve arkadaşları 5-7 yıl yüksek ısı etkisinde kalan erkeklerde oligoastenoteratozoospermi, 12-15 yıl kalanlarda ise azospermi bulgularına rastlamışlardır.^{5,6}

Skrotal ısının yükselmesi sıçan, fare ve insanlarda testis ağırlığının azalmasına, spermiyum yapılarının, hareketliliğinin bozulmasına ve canlılığının azalmasına neden olur.^{134,135,136}

Bizim alışmamızda da başlatıcı kaspazlardan olan Kaspaz-9 tutulumunun, hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı

gruba ait epididimis dokusunda, çekirdek düzeyinde zayıf olmakla birlikte, kontrol grubuna karşın apikal sitoplazmada oldukça kuvvetli olduğu görüldü. Lümente, olgunlaşmamış germ hücrelerinde ve spermiyumlarda tutulum belirgindi. Yer yer büyük başlı kuyruksuz spermiyumlar görölüyordu. Bunlarda başın oldukça kuvvetli tepkime göstermesi dikkati çekti. Yine ara dokuda bazı hücrelerde ve damar duvarında belirgin tutulum ayırt ediliyordu. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda ise Kaspaz-9 immünreaktivitesi incelendiğinde, epitel hücreleri ve lümendeki spermiyumlarda diğer kontrol gruplarıyla aynı tutulum özellikleri gözlemlendi. Yuvarlak başlı ve kısa kuyruklu spermiyumların lümendeki varlığı belirgindi ve bu hücrelerin pozitif tepkime gösterdiği ayırt edildi. Bazı bölgelerde yuvarlak spermatit başlarının stereosilyalar arasına değin sokulduğu dikkati çekti. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusundaki epididimis epitelinde, bazal ve apikal hücrelerde Kaspaz-9 çekirdek tutulumu oldukça zayıf olmakla birlikte, apikal sitoplazma ve zarın ortadan kuvvetliye değışen tepkime göstermesi ilgiyi çekiyordu. Lümente bazı spermiyumların kuyruklarının kıvrıldığı, başların büyük ve yuvarlak olduğu belirgindi. Bu hücrelerin belirgin Kaspaz-9 immünreaktivitesi gösterdiği ayırt edildi. Ancak bir önceki gruba karşın spermiyum anomalilerinin daha az olduğu dikkati çekti. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda ise yer yer olgunlaşmamış tipteki spermiyumların da stereosilyalar arasına gömülü durduğu ayırt edildi. İri başlı kısa kuyruklu, dev başlı uzun kuyruklu spermiyumların çoğunlukla epitel yüzeyine yöneldikleri ve stereosilyalara doğru girdikleri görüldü. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda, bazı lümenlerde spermiyumlar normal yapı sergilerken, bazılarında hala anormal

spermiyum birikimi olması ilgiyi çekiyordu. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 72 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusu ve aynı grubun SOD uygulaması yapılan örneklerinde yapılan incelemelerde, hiperterminin etkisini yitirmeye başladığı görüldü. Epitel ve lümen içeriğindeki Kaspaz-9 tutulumunun diğer grup kontrollerine eşleştiği ayırt edildi.

Duktus deferens dokusunda ise, hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait örneklerde, Kaspaz-9 immünreaktivitesinin tüm epitelde yaygın olduğu ve zayıftan ortaya değiştiği görülürken, hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda tutulumun, bir önceki gruba karşın biraz daha azaldığı belirlendi. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda iri başlı anormal spermiyumlarda yoğun Kaspaz-9 immünreaktivitesi dikkati çekti. Aynı şekilde hücre zarı ve apikal sitoplazmada oldukça yoğun tutulum izlendi. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda da bir önceki gruba karşın Kaspaz-9 tutulumunun azaldığı görüldü.

Aktif hareket gerektirmeyen işi olan erkeklerin iş sırasında skrotal sıcaklığının 0.7 derece fazla olduğu ve bu erkeklerin spermiyum yoğunluğunun %75 daha az olduğu saptanmıştır.¹³⁷

30 dakikalık orta şiddette ısı stresinin fare testisinde farklı cins hücre tiplerini farklı etkilediği bildirilmektedir. Bu çalışmada

spermatozitlerin yüksek ısı etkisinde kaldıklarında dölleme yeteneklerinin azaldığı hipertermi'nin sürekliliği durumunda spermiyumların çok fazla parçalanmış DNA içerdikleri gözlenmiştir. Çalışmanın bulguları öncekilerle tutarlı olarak tüm vücudun ya da yalnızca skrotumların ısıtılmasının fare spermiyumlarının canlılık, hareketlilik ve yoğunluğunu azalttığını göstermiştir. Çalışmada bu etki 7. günde belirlenmiştir. Spermiyum kalitesinin 14 gün sonunda aşırı derecede etkilendiği ve ileri hareketliliğinin azaldığı saptanmıştır. Bu etki hipertermiden sonraki 21-28. günlerde de sürmüş ancak duktus epididimisten alınan spermiyumların canlılığı, hareketliliği ve ileri hareketliliği değerlendirildiğinde kontrol grubuyla benzer sonuçlar bulunmuştur. Epididimal spermiyum yoğunluğu kontrol grubundan belirgin derecede düşük bulunmuştur. İzleyen spermatogenetik döngüde spermiyum üretimi değerlendirildiğinde ısı şokundan sonra döngü normale dönmüştür. Ancak testisler hala yeterli sayıda spermiyum üretememektedir. Isının zararlı etkisinde pekçok farklı düzenek vardır.^{138,139}

Bizim çalışmamızda da hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda, bir diğer başlatıcı kaspaz olan Kaspaz-8 tutulumunun kontrol gruplarıyla eşleşmesine karşın, kontrollerden farklı olarak lümende büyük başlı, kopuk ya da kısa kuyruklu spermiyumların, epitel hücrelerinin apikaline ve stereosilyalar arasına yönelmesi dikkati çekti. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda, anormal spermiyumların hipertermi grubuna karşın daha az görülmesi dikkati çekti. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+Katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda, yine normal spermiyumların yanında anormal büyük başlı, kısa kopuk kuyruklu ya da kuyruksuz spermiyumların epitel

yüzeyine sokuldukları dikkati çekti. Bu bulguya ek, bazı epitel hücrelerinde belirgin bir çekirdek yoğunlaşması da ayırt edildi.

Duktus deferens dokusunda yapılan incelemelerde ise, hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki Kaspaz-8 tutulumunun tüm epitelde yaygın olduğu ve zayıftan ortaya değiştiği belirlendi. Aynı gruba SOD uygulaması yapıldıktan sonra yapılan incelemelerde ise Kaspaz-8 tutulumunun bir önceki gruba karşın azaldığı dikkati çekti. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki iri başlı anormal spermiyumlarda yoğun Kaspaz-8 immünreaktivitesi dikkati çekerken, hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tutulumun belirgin olarak azaldığı ayırt edildi.

Isı aynı zamanda gen ifadenmesi ve testis ağırlığında görece geçici azalmaya neden olmaktadır. Testis ağırlığının azalmaya başlaması hipertermiden 15 gün sonra görülmeye başlar. Ayrıca abdominal ısı stresine yanıt olarak apoptozis ile testiküler germ hücre yitimi izlenir. Yine ısı kromozomların ayrılmasına neden olur.⁷

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda testislerde testosteron eksikliğinde apoptozisin olaylandığı saptanmıştır.^{140,141}

İnsanlar tedavi ya da tatil amaçlı su sıcaklığı oldukça yüksek olan termal kaplıcalara gidebilmektedirler. Spermatogenezisi etkileyen faktörlerinden biri de termal strestir. Sauna ya da sıcak banyolarının neden olduğu testiküler ısı artışı spermatogenezisi bozabilmektedir.^{140,142,143}

Çalışmamızda ilerletici kaspazlardan Kaspaz-3 tutulumunu değerlendirmek amacıyla yaptığımız boyamalarda, 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait epididimis dokusunda, Kaspaz-3 tutulumunun varlığı, Kaspaz-8 ve 9 tutulumundan daha belirgin olarak saptandı. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusundaki Kaspaz-3 immünreaktivitesinin, epitel hücrelerinde apikal hücre zarında ve tüm sitoplazmada yaygın olduğunun belirlenmesiyle birlikte, SOD uygulamasıyla bu tutulumun azaldığı ayırt edildi. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı gruba ait epididimis dokusunda ise epitel hücrelerinin ve stereosilyaların belirgin Kaspaz-3 immünreaktivitesi gösterdiği izlendi.

Duktus deferens dokusunda yapılan değerlendirmelerde ise, 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait örneklerde, epididimiste olduğu gibi Kaspaz-3 tutulumunun daha özgün olduğu dikkati çekti. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra örneklerin alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tutulumda SOD uygulaması yapılmayan gruba karşı bir fark görülmemekle birlikte, yer yer apoptotik cisimcikler ayırt ediliyordu.

HSP uyarımı üzerine ortaya çıkan etkiler uygulanan ısı derecesine ve süresine bağlıdır. HSP uyarımı ile ısı artışı arasındaki ilişki kalp dokusunun ısıya iskelet kasından daha duyarlı olması olgularında görüldüğü gibi dokuya özgüdür.^{144,145}

Isı artışı; moleküler düzeyde, çoğu geri dönüşsüz süreçler olan nükleik asit yapısının ve protein sentezinin bozulmasına, hücre zarı geçirgenliği ve lipid peroksidasyonun artmasına ve lizozomlarda bulunan asit hidrolazların sitoplazmaya geçmesine neden olur. Tüm bu süreçler hücre içinde apoptotik yolağın tetiklenmesini sağlayan etkenlerden bazılarıdır.¹⁴⁶

İn vitro koşullarda orta şiddette (42 °C) hiperterminin yalnızca HSP ailesinin tüm üyelerini değil aynı zamanda HSP'leri fosforile eden MAPK, p38, JNK ve protein kinaz C (PKC) gibi proteinlerin de üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Bu şekilde uyarılan HSP10 ve HSP60, yenidoğan kardiyomiyositlerinde mitokondriyal apoptozis sinyalini düzenler. Ancak üretimi artan bir diğer protein olan HSP27 hücre dışı sinyal yollarıyla uyarılan kalp kası hücrelerini apoptozise karşı korur. Bu sonuçlar farklı HSP aile üyelerinin birbirine karşıt süreçlerde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.¹⁴⁷

Hipertermi testis, timus, meme dokusu gibi bölünen hücre topluluklarını içeren dokularda hücre ölümünü uyarırken sinir doku gibi hücreleri bölünmeyen dokularda apoptozis üzerine etki göstermemektedir.¹³³

Bölünme ve farklılaşma yetenekleri artmış, olgunlaşan lenfositleri içeren sıçan timus dokusunda ısı artışı apoptozise neden olmaktadır.¹³³

Du ve arkadaşları ısı şoku uygulanan meme dokusu hücrelerinde mitokondriyal değişiklikler, kromatin yoğunlaşması ve apoptotik cisimcikler ile belirlenen apoptozisin uyarıldığını göstermişlerdir.¹⁴⁸

Hipertermi ROS üretiminin artışına neden olarak HSP üretiminde artışa yol açabilir.^{149,150}

Isı artışına neden olan etkenler, aynı zamanda ısı şok transkripsiyon faktörü 1 (HSF1) aracılığıyla ROS'lar gibi ikincil stres etkenlerinin üretiminde artışa neden olabilir.¹⁵¹

Hücreler, ROS'ların oluşturduğu hasarlardan korunmak için enzimlere bağlı (SOD, katalaz ve GST) ve bağımsız (vitaminler, ürik asit ve glutatyon) savunma sistemleri kullanırlar.¹⁵²

Bizim çalışmamızda ise, 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubuna ait epididimis dokusundaki HSP70 tutulumunun, epitelde oldukça zayıf düzeyde olduğu, buna karşın apikal hücre zarı ve stereosilyalarda son derece yoğun olduğu belirlendi. Aynı şekilde lümen içeriğinin ve interstisyel dokunun oldukça yoğun boyandığı da dikkati çekti. Hipertermi uygulamasından bir saat önce

NaCl+katalaz uygulanan ve 24 saat sonra dokuların alındığı gruba ait epididimis dokusunda ise, tutulum çekirdek ve sitoplazmada ortadan zayıfa değişiyordu. Bu grupta lümen içeriği de oldukça yoğun boyanmıştı. Aynı gruba SOD uygulaması yapıldıktan sonra yapılan incelemelerde de yaygın HSP70 tutulumu izlendi. İmmünreaktivite sitoplazma ve apikal zarda oldukça kuvvetli, interstisyel doku ve lümen içeriği de oldukça yoğun boyanmıştı.

Duktus deferenste yapılan HSP70 immün boyaması sonucunda, 22 °C sıcak su banyosu uygulanan ve 24 saat sonra örneklerin alındığı kontrol grubunda, tutulumun epitelde oldukça zayıf düzeyde olduğu, buna karşın apikal hücre zarı ve stereosilyalarda son derece yoğun olduğu belirlendi. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz+SOD uygulanan ve 30 dakika sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda, epitel hücrelerindeki tutulum orta dereceliyken, hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 6 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusunda, epitel hücreleri ve apikal zarda HSP70 immünreaktivitesinin belirgin olduğu görüldü. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı gruba ait duktus deferens dokusundaki tutulum kontrol grubuna eşleşti. Hipertermi uygulamasından bir saat önce NaCl+katalaz uygulanan ve 72 saat sonra dokuların alındığı grup ile bu grubun SOD uygulaması yapılan duktus deferens dokularındaki tutulum ise belirgin bir farklılık göstermiyordu.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hipertermi uygulamasında, duktus epididimis ve deferenste, SOD'un strese koşut etkisinin değerlendirilmesi amacıyla başlatıcı Kaspazlardan Kaspaz-8 ve 9 ile ilerletici kaspazlardan Kaspaz-3 enzimlerinin tutulumu incelendiğinde; her iki dokuda da Kaspaz-3 tutulumunun daha özgün olduğu saptandı. İmmünoreaktivitenin duktus epididimiste deferense karşın daha kuvvetli olduğu belirlendi. Tutulum epididimiste daha çok lümendeki içerikler yönündeydi. Bazı lümenlerde spermiyumlar normal yapı sergilerken, bazılarında yuvarlak başlı kopuk ya da kısa kuyruklu, dev başlı uzun kuyruklu spermiyumların varlığı belirgindi ve bu hücrelerin pozitif Kaspaz-3 tepkime göstermesi dikkati çekti. Bu bulgu hiperterminin asıl hedefi olan testis dokusunda oluşan yapısal bozukluklar nedeniyle oluşan anormal spermiyumların, epididimise ulaşabildiklerinin bir göstergesi olarak kabul edildi. Bazı bölgelerde yuvarlak spermatit başlarının epitele yöneldiği ve stereosilyalar arasına değin sokulduğu da dikkati çekti. Epitele doğru oluşan bu yönelmenin, Sertoli hücrelerince ortadan kaldırılamamış olan artık cisimleri ve bozulan spermiyumları fagosit ettiği bilinen esas hücrelerce düzenlenen bir mekanizma sonucu oluşabileceği düşünüldü. Tüm Kaspazlar için SOD uygulamasının süreye koşut tutulumu azalttığı gözlemlendi.

Hücrede özellikle ısıya koşut stres durumlarında salgılandığı bilinen ve aynı zamanda hücresel hasarın onarımı ve hücre yenilenmesinde rol alan HSP70 tutulumunun ise; duktus epididimis ve deferenste süreye koşut azalarak, özellikle 72. saatte kontrol gruplarına eşdeğer olması, dokularda ısıya koşut oluşan stresin süre bağımlı olarak azaldığını düşündürdü. Tutulumun SOD uygulaması yapılan gruplarda,

uygulama yapılmayan gruplara karşın düşük olması aynı zamanda SOD'un koruyucu özellik sergilediğinin bir göstergesi olarak kabul edildi.

Sonuç olarak hipertermiye koşt, spermiyum yapısının, hareketliliğinin bozulmasına ve canlılığın azalmasına neden olduğı bilinen skrotal ısı yükselmesinin, etkisini duktus deferensten daha çok duktus epididimiste gösterdiği, ancak SOD uygulamasının süreye koşt apoptozisi baskılayabileceğı, bunu da artan HSP70'in koruyucu etkisiyle gerçekleştirmiş olabileceğı sonucuna varıldı.

7. ÖZET

Vücut ısısının 41 °C'nin üzerine çıkması olan hipertermi duktus epididimis ve deferensi etkilediğinde spermiyum yapısı, hareketliliği, canlılığı ve yoğunluğuna etki ederek; spermatogenezisin bozulmasına yol açar. Hiperterminin bu etkileri oksidatif stresin yol açtığı apoptozisle gerçekleştirmektedir. SOD gibi antioksidanlar oksidatif stresi engelleyerek apoptotik süreci geri döndürebilirler.

Çalışmamızda ısı stresi uygulaması öncesinde SOD'un, epididimis ve deferens üzerindeki koruyucu etkilerinin apoptotik belirteçler kullanılarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Wistar-Albino erkek sıçanlar, her grupta 6 denek olacak şekilde 9 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunda denekler 22 °C'de 20 dakika tutulmuş ve 24 saat sonra dokuları alınmıştır. İkinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci gruplardaki deneklere hipertermiden bir saat önce NaCl+katalaz uygulanmış ardından 42 °C'de 20 dakika bekletilmiş ve hipertermiden sonra sırasıyla 30 dakika, 6, 24 ve 72. saatlerde dokuları alınmıştır. Altıncı, yedinci, sekizinci ve dokuzuncu gruplardaki deneklere, hipertermi uygulaması öncesi NaCl+katalaz+SOD verilerek 42 °C'de 20 dakika sıcak su banyosuna bırakılmış ve hipertermiden sonra sırasıyla 30 dakika, 6, 24 ve 72. saatlerde dokuları alınmıştır. Apoptotik süreçte, SOD'un etkilerinin belirlenmesi amacıyla Kaspaz-9-8-3; hiperterminin HSP70 düzeyine etkisinin belirlenebilmesi amacıyla HSP70 immünreaktiviteleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda; morfolojik olarak bozuk olan spermiyum içeren lümenlerde Kaspaz-3 immunreaktivitesi belirlendi. Bu bulgu hipertermi etkisiyle testiste üretilen anormal spermiyumların, epididimise ulaşabildiklerini göstermekteydi. Bazı bölgelerde yuvarlak spermatit başlarının epitele yöneldiği ve stereosilyalar arasına sokulduğu belirlendi. Bu yönelmenin Sertoli hücrelerince ortadan kaldırılamamış artık cisimleri ve bozulan spermiyumları fagosit eden esas hücrelerce düzenlenen bir mekanizma olabileceği düşünüldü. Tüm Kaspazlar için SOD uygulamasının tutulumu azalttığı gözlemlendi.

Skrotal ısı yükselmesinin, etkisini deferensten daha çok epididimiste gösterdiği, ancak SOD'un süreye koştur artan HSP70 senteziyle apoptozisi baskılayabileceği sonucuna varıldı.

8. SUMMARY

Hyperthermia is the condition of the body temperature rising above 41 °C. Heat stress on ductus epididymis and deferens leads to abnormal spermium production and spermatogenesis. Hyperthermia induced oxidative stress and apoptosis can be blocked by SOD and other antioxidants.

In this study, we aimed to determine the protective effects of SOD on epididymis and deferens.

Wistar-Albino rats were divided into nine groups. Control group set for 20 minutes in a pool which was 22 °C temperature. On the 2nd, 3rd, 4th and 5th groups NaCl+catalase, on the 6th, 7th, 8th and 9th groups NaCl+catalase+SOD was applied then they were abandoned in 42 °C water bath for 20 minutes. After 30 minutes, 6, 24 and 72 hours the application of hyperthermia, tissues were taken.

In morphologically, abnormal spermium including lumens show positive Caspase-3 reaction. This was accepted as an indicator of abnormal spermiums, which are caused by effects of hyperthermia, can reach ductus epididymis. It was also remarkable that in some areas, round spermatide heads directed into epithelium and even intruded into stereocilias. It was thought that, this direction can be caused by a mechanism which is organized by the principle cells, which were not destroyed in Sertoli cells. It was observed that, for all caspases, SOD application is reducing the immunoreactivity in parallel to time.

As a result, it was concluded that, the scrotal temperature elevation shows its effects on epididymis more than deferens; but the SOD application may suppress apoptosis in parallel to time by the increasing HSP70 level.

9. KAYNAKLAR

1. Sund-Levander M., Forsberg C., Wahren LK. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women. Scand J Caring Sci 2002; 6 (2): 122-8.
2. Çelik Ömür S. Yoğun Bakım Hastalarında Vital Bulguların Takibi ve Önemi. Güncel Gastroenteroloji Derg 2004; 8 (2): 146-50.
3. Kandel ER., Schwartz JH., ve Jessel TM., Principles Of Neural Science. 4. Baskı. ABD : McGraw-Hill Co.; 2000.
4. Kierszerbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. Demir R (Çeviri Editörü), Ankara: Palme Yayıncılık; 2006.
5. Sheynkin Y., Jung M., Yoo P., Schulsinger D., Komaroff E. Increase in scrotal temperature in laptop computer users. Human Reproduction 2005; 20 (2): 452–5.
6. Dada R., Gupta NP., Kucheria K. Spermatogenic Alterations in Men with High Testiculo Epididymal Temperatures. Indian J Hum Genet 2002; 8: 20-5.
7. Rockett JC., Mapp FL., Garges JB., Luft JC., Mori C., Dix DJ. Effects of Hyperthermia on Spermatogenesis, Apoptosis, Gene Expression and Fertility in Adult Male Mice. Bio Of Repro 2001; (65) 229–39.
8. Jannes P., Spiessens C., Auwera IV., D’Hooghe T., Verhoeven G., Vanderschueren D. Male subfertility induced by acute scrotal heating

affects embryo quality in normal female mice. *Human Reproduction* 1998; 13 (2): 372–5.

9. Vydra N., Malusecka E., Jarzab M., Lisowska K., Glowala-Kosinska M., Benedyk K., Widlak P., Krawczyk Z., Widlak W. Spermatocyte-specific expression of constitutively active heat shock factor 1 induces HSP70 i-resistant apoptosis in male germ cells. *Cell Death and Differentiation* 2006; 13 (2): 212–22.

10. Fiorenza MT., Mangia F. Hyperthermia Specifically Inhibits Bivalent Chromosome Disjunction in Maturing Mouse Oocytes. *Bio of Repro* 1992; 46 (4): 658-64.

11. Ranawat P., Bansal MP., Decreased glutathione levels potentiate the apoptotic efficacy of selenium: Possible involvement of p38 and JNK MAPKs—in vitro studies. *Mol Cell Biochem* 2008; 309 (1): 21–32.

12. Yılmaz F. Desfluranın Antioksidan Etkinliğinin Propofol İle Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı; 2006.

13. Kehrer JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993; 23 (1): 21-48.

14. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63 (4): 381-9.

15. Ames BN., Shigenaga MK., Hagen MT. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90 (17): 7915-22.

16. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem 1995; 41 (12): 1819-28.
17. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. Baskı. İstanbul: Mimoza Yayınları; 2000.
18. Hileman EA., Achanta G., Huang P. Superoxide dismutase: an emerging target for cancer therapeutics. Expert Opin Ther Targets 2001; 5 (6): 697-710.
19. Ross MH., Kaye IG., Pawlina W. Histology A Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology. 5. Baskı. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
20. Moore KL., Persaud TVN. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi. Yıldırım M., Okar İ., Dalçık H. (Çeviri Editörleri), 6. İngilizce Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
21. Sadler TW. Langman Medikal Embriyoloji. Başaklar AC (Çev), 9. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005.
22. Usta A. Leptinin Yenidoğan Sıçanların Testis Germ Hücrelerine Etkisinin Işık Mikroskopi Düzeyinde İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı; 2005.
23. Snell RS. Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Fonksiyonel Anatomi. Yıldırım M, (Çeviri Editörü), İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri ve Yüce Yayıncılık; 1998.

24. Joseph A., Yao H., Hinton BT. Development and morphogenesis of the Wolffian/Epididymal Duct, More Twists and Turns. *Dev Biol* 2009; 325 (1): 6–14.
25. Jacob M., Barteczko K. Contribution to the origin and development of the appendices of the testis and epididymis in humans. *Anatomy and Embryology* 2005; 209 (4): 287-302.
26. Wollin M., Marshall FF., Fink MP., Malhotra R. Aberrant epididymal tissue: a significant clinical entity. *J Urol* 1987; 138 (5): 1247-50.
27. Schned AR., Seremetis GM., Rous SN. Paratesticular multicystic mass of Wolffian, probably paradidymal, origin. *Am J Clin Pathol* 1994; 101 (4): 543-6.
28. Favorito LA., Cavalcante GL., Babinski MA. Study On The Incidence of Testicular and Epididymal Appendages in Patients With Cryptorchidism. *Int Braz J Urol* 2004; 30 (1): 49-52.
29. Sancak B., Akşit D., Cumhuri M., İlgi S., Kural E., Taner D., Taşcıoğlu B., Başar R., Yener N., Önderoğlu S., Tuncel M., Durgur B., Çelik HH., Atasever A., Sargon MF., Sürücü HS., Erbil KM., Özkul E., Aldur MM. Fonksiyonel Anatomi. 2. Baskı. Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş; 2004.
30. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. Adana: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999.
31. Arıncı K., Elhan A. Anatomi 1. Cilt. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001.

32. April EW. NMS Klinik Anatomi. Yıldırım M. (Çev), 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1998.
33. Hatipoğlu MT., Hatipoğlu HG. Anatomi Ders Kitabı. 1. Baskı. Ankara: Selvi Yayınevi; 2006.
34. Ergün S., Bruns T., Tauber R. [Vascular organization of the pampiniformis plexus in the man and its significance for antegrade sclerosing of testicular varicocel] Urologe A 1996; 35 (6): 463-7.
35. Jantosovicova J., Jantosovicova J. Topographico-anatomic data on the testicular artery, ductus deferens artery and cremaster artery in the stallion. Gegenbaurs Morphol Jahrb 1983; 129 (4): 467-82.
36. Hirai S., Naito M., Terayama H. Difference in abundance of blood and lymphatic capillaries in the murine epididymis. Medical Molecular Morphology 2009; 43 (1): 37-42.
37. Saleh AM., Alameldin MA., Abdelmoniem ME., Hassouna EM., Wrobel KH. On the intrinsic innervation of the epididymis of the camel. Ann Anat 2002; 184 (4): 305-15.
38. Board Review Series Anatomy; Chung KW; Lippincott William & Wilkins, 4. Baskı. 2000.
39. Clinical Oriented Anatomy; Moore KL., Dalley AF. Lippincott William & Wilkins, 6. Baskı. 2006.
40. Ross MH., Wojciech P., Barnash TA. Atlas of Descriptive Histology. Sinauer Associates, USA; 2009.

41. Mirabella N., Squillaciotia C., Varricchiob E., Genovessea A., Painoa G. Innervation of vas deferens and accessory male genital glands in the water buffalo (*Bubalus bubalis*): Neurochemical characteristics and relationships to the reproductive activity. *Theriogenology* 2003; 59 (9): 1999-2016.
42. Gartner LP., Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. 3. Baskı. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007.
43. Henrikson RC., Kaye GL., Mazurkiewicz JE. *NMS Histology* 1. Baskı. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.
44. Jungueira LC., Carneiro J. *Temel Histoloji*. Aytekin Y., Solakoğlu S (Çeviri Editörleri). 10. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2006.
45. Gökmen Gövsa F. *Sistemik Anatomi*. İzmir: İzmir Güven Kitabevi; 2003.
46. Erdoğan D., Hatipoğlu MT., Görgün M., Ilgaz C. *Genel Histoloji*. 3. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi; 2008.
47. Erkoçak A. *Özel Histoloji*. 4. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi; 1982.
48. Akkoç Özgüden CG. *Postnatal Gelişme Dönemlerinde Capsaicin Uygulanan Fare Testislerinde Transforming Growth Factor β 'nın İmmünohistokimyasal Ekspresyonu*. Doktora Tezi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı; 2007.
49. Ozan H. *Ozan Anatomi*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006.

50. Ovalle WK., Nahirney PC. Netter's Essential Histology. Müftüoğlu S., Kaymaz F., Atilla P (Çeviri Editörleri). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.
51. Ahmed MH., Sabry SM., Zaki SM., El-Sadik AO. Histological, Immunohistochemical and Ultrastructural Study of the Epididymis in the Adult Albino Rat. Australian Journal of Basic and Applied Sciences 2009; 3 (3): 2278-89.
52. Liu J., Li JY., Wang HY., Zhang CL., Li N., Lin YQ., Wang WT. Cloning, expression and location of RNase9 in human epididymis. BMC Research Notes 2008; 1: 111.
53. Cornwall GA., Orgebin-Crist MC., Hann SR. The CRES gene: a unique testis-regulated gene related to the cystatin family is highly restricted in its expression to the proximal region of the mouse epididymis. Mol Endocrinol 1992; 6: 1653–64.
54. Robaire B., Seenundun S., Hamzeh M., Lamour SA. Androgenic regulation of novel genes in the epididymis. Asian J Androl 2007; 9 (4): 545–53.
55. Heemers HV., Tindall DJ. Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR trans-criptional complex. Endocr Rev 2007; 28 (7): 778-808.
56. Beu CCL., Orsi AM., Domeniconi RF. Structure of the Lining Epithelium of the Cauda Epididymis of the Golden Hamster. Anat Histol Embryol 2009; 38: 49–57.

57. Young B., Heath JW. Wheater's Functional Histology. 4. Baskı. Edinburgh: Churchill Livingstone; Edinburgh 2000.
58. Bloom DW., Fawcett RP. Bloom & Fawcett's Histology. 2. Baskı. London: Hodder Arnold; 2002.
59. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. Jimmy D. Neill (Editör), Elsevier Academic Press Publications St. Louis USA; 2006.
60. Berne RM., Levy MN., Koeppen BM., Stanton BA. Fizyoloji. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (Çev), 5. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008.
61. Guyton AC., Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H., Çağlayan Yeğen B. (Çeviri Editörleri), 11. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007.
62. Bozdoğan Ö. Fizyoloji. 2. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2004.
63. Yaman K. Fizyoloji. 3. Baskı. Bursa: Vipaş; 1999.
64. Nicolson, GL., Usui N., Yanagimachi R., Yanagimachi H., Smith, J. R. Physiology of the epididymis and spermatozoa. Journal of Biosciences 1997; 7 (2): 191-5.
65. Kumar A., Prakash TC., Prasad MRN. Anat. Anz. 1980; 147-220.
66. Hu S., Yao G., Guan X. Research Resource: Genome-Wide Mapping of in Vivo Androgen Receptor Binding Sites in Mouse Epididymis. Mol. Endocrinol. 2010 (24): 2392-405.

67. Patrao M., Silva E., Avellar MC. Androgens and the male reproductive tract: an overview of classical roles and current perspectives. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53 (8): 934-45.
68. Cool J., Capel B. Mixed Signals: Development of the Testis. *Semin Reprod Med* 2009; 27 (01): 005-13.
69. Renfree MB., Fenelon J., Wijiyanti G., Wilson JD., Shaw G. Wolffian duct differentiation by physiological concentrations of androgen delivered systemically. *Dev Biol.* 2009; 334 (2): 429-36.
70. Seenundun S., Robaire B. Time-dependent rescue of gene expression by androgens in the mouse proximal caput epididymidis-1 cell line after androgen withdrawal. *Endocrinology* 2007; 148 (1): 173-88.
71. Andonian S., Hermo L. Cell-and region-specific localization of lysosomal and secretory proteins and endocytic receptors in epithelial cells of the cauda epididymidis and vas deferens of the adult rat. *Journal of andrology* 1999; 20 (3): 415.
72. Chinoy NJ. Structure and physiology of mammalian vas deferens in relation to fertility regulation. *Journal of Biosciences* 1985; 7 (2): 215-221.
73. Cameron D. Structure and Function of the Male Reproductive System. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* 2008;1-9.
74. Simon HB, Hyperthermia, *New Eng J Med* 1993; 329 (7): 483-7.
75. Cregler LL., Mark H, Medical complications of cocaine abuse. *The New Engl J of Med* 1986; 315: 1495-500.

76. Burns ER., Cave MD. Rapid Review Histology and Cell Biology. 2. Baskı. MOSBY; 2006.
77. Costanzo LS., Saunderson's Text & Review Series Physiology, 9. Baskı Philadelphia: W.B, Saunderson's; 1998.
78. Janos Z., Krishnamurti D. Oxidative Stress and Disease 10: Nutrients and cell signaling. Taylor & Francis, 2005.
79. Lord-Fontaine S., Averill DA. Enhancement of cytotoxicity of hydrogen peroxide by hyperthermia in chinese hamster ovary cells: role of antioxidant defenses. Arch of Biochem and Biophys 1999; 363 (2): 283-95.
80. Carden DL., Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. J. Pathol 2000; 190 (3): 255-66.
81. Firenza MT., Mangia F. Hyperthermia specifically inhibits bivalent chromosome disjunction in maturing mouse oocytes. Biol of Repr 1992; 46 (4): 658-64.
82. Kerr JFR., Wyllie AH., Currie AR. Apoptosis: A Basic Biological Phenomenon With Wide Ranging Implications In Tissue Kinetics. Br. J. Cancer 1972; 26 (4): 239-57.
83. Walker NI., Harmon BV., Gobe GC., Kerr JFR. Patterns of cell death. Methods Achiev Exp Pathol 1988; 13: 18-32.
84. Alberts B., Johnson., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Hücrenin Moleküler Biyolojisi. (Buyru N., Dalay N., Özgüç M. Çev Edit) 4. Baskı. Garland Science Taylor and Francis Group; USA 2002.

85. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans.* 2007; 35: 1147-50.
86. Evans MD., Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays* 2004; 26 (5): 533-42.
87. Halliwell B., Aruoma OI. DNA damage by oxygen- derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett* 1991; 281 (1): 9-19.
88. Holmes GE., Bernstein C., Bernstein H. Oxidative and other DNA damages as the basis of aging: A review. *Mutation Res* 1992; 275: 305-15.
89. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J.* 2007; 401: 1-11
90. Hilmi Ş. Oksidanlar ve Antioksidanlar. *Türk Hastane Tıp Dergisi* 1994; 48 (1): 44-9.
91. Freeman BA., Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Lab invest* 1982; 47 (5): 412-26.
92. Cheeseman KH., Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull* 1993; 49 (3): 479-80.
93. Fraga CG., Motchnik PA., Shigenaga HJ. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88 (24): 11003-6.

94. Burçak G., Andican G. Oksidatif DNA Hasarı ve Yaşlanma. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2004; 35 (4): 159-69.
95. İşbir T. Antioksidan sistemler. Endotel, İzmir Tabip Odası, Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu, İzmir 1994: 92-8.
96. Çavdar C., Sifil A., Çamsarı T. Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1997; 3: 92-5.
97. Pellegrini N., Miglio C., Del Rio D., Salvatore S., Serafini M., Brighenti F. Effect of domestic cooking methods on the total antioxidant capacity of vegetables. Int J Food Sci Nutr 2009; 60 (2): 12–22.
98. Cemeli E., Baumgartner A., Anderson D. Antioxidants and the Comet assay. Mutat Res 2009; 681 (1): 51–67.
99. Ratnam DV., Ankola DD., Bhardwaj V. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. J Control Release 2006; 113 (3): 189–207.
100. Armstrong JS., Rajasekaran M., Chamulitrat W. Characterization of reactive oxygen species induced effects on human spermatozoa movement and energy metabolism. Free Rad Biol Med 1999; 26 (7): 869-80.
101. Aitken RJ., Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome. Reproduction 2001; 122 (4): 497-506.

102. Muralidhara KD. Genotoxic consequences associated with oxidative damage in testis of mice subjected to iron intoxication. *Toxicology* 2005; 206 (1): 169-78.
103. Singh NP., Muller CH., Berger RE. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm. *Fertil Steril* 2003; 80 (6): 1420-30.
104. Khadir A., Verreault J., Averill DA. Inhibition of Antioxidants and Hyperthermia Enhance Bleomycin-Induced Cytotoxicity and Lipid Peroxidation in Chinese Hamster Ovary Cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1999; 370 (2): 163–75.
105. Türk G., Aksu EH., Bozkurt T. Spermatozoon DNA'sı Hasarı. *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi* 2006; 20 (1): 85-95.
106. Narendra PS., Charles HM., Richard EB. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm. *Fertil Steril* 2003; 80: 1420-30.
107. Free MJ., Schluntz GA., Jaffe RA. Respiratory gas tensions in tissues and fluids of the male rat reproductive tract. *Biol Reprod* 1976; 14: (4): 481-8.
108. Peltola V., Mantyla E., Huhtaniemi I. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in the rat testis after cigarette smoke inhalation or administration of polychlorinated biphenyls or polychlorinated naphthalenes. *J Androl* 1994; 15 (4): 353-61.

109. Quinn PG., Payne AH. Oxygen-mediated damage of microsomal cytochrome P-450 enzymes in cultured leydig cells: Role in steroidogenic desensitization. J Biol Chem 1984; 259 (7): 4130-5.
110. Chen H., Liu J., Luo L. Vitamin E, aging and Leydig cell steroidogenesis. Exp Gerontol 2005; 40 (8): 728-36.
111. Banfi B., Molnar G., Maturana A. A Ca (2+)- activated NADPH oxidase in testis, spleen, and lymph nodes J Biol Chem 2001; 276 (40): 37594-601.
112. Kumagai A., Kodama H., Kumagai J. Xanthine oxidase inhibitors suppress testicular germ cell apoptosis induced by experimental cryptorchidism. Mol Hum Reprod. 2002; 8 (2): 118-23.
113. Zangar RC., Davydov DR., Verma S. Mechanisms that regulate production of reactive oxygen species by cytochrome P450. Toxicol Appl Pharmacol 2004; 199 (3): 316-31.
114. Kaur P., Kaur G., Bansal MP. Tertiary-butyl hydroperoxide induced oxidative stress and male reproductive activity in mice: Role of transcription factor NF-kappaB and testicular antioxidant enzymes. Reprod Toxicol 2006; 22 (3): 479-84.
115. Karakoyun İ. Chlorpyrifos Uygulanmasının Akut Dönemde Hipokampusta NMDA 2A ve 2B Reseptörleri Düzeyine Etkisinin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. Isparta; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı; 2005.

116. Bagchi D., Bagchi M., Hassoun EA., Stohs SJ. In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides. *Toxicology* 1995 104 (1): 129-40.
117. Örnek Z. Pamuk İplik Fabrikası Çalışanlarında Solunum Sistemi Belirtileri, Cilt Testi Serbest Radikal, Antioksidan Ve Serum Prolidaz Aktivite Düzeylerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Isparta; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı; 2004.
118. Yerlikaya A., Dokudur H. Protein Yıkımının Önemi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 35 (2): 93-9.
119. Akkoç H. İskemik Önkoşullama Mekanizmaları. *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi* 2007 (27): 165-76.
120. Baykal Y., Gök F., Kocabalkan F. Isı Şok Proteinleri ve Hastalıklardaki Rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2000; 20 (3): 187-95.
121. Cheesaman KH., Slater TF., An introduction to free radical biochemistry. *British Med Bull.* 1993; 49 (3): 481-93.
122. Harper's Biochemistry, İstanbul: Barış Kitabevi, 22. Baskı, 1994.
123. Vertechy M., Cooper MB., Ghirardi O., Ramacci MT. Antioxidant enzyme activities in heart and skeletal muscle of rats of different ages. *Exp geron.* 1989; 24: 211-8.

124. Zelko IN., Mariani TJ., Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: A comparison of CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution and expression. *Free Radical Biol & Med.* 2002; 33 (3): 337-49.
125. 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: 23887-92.
126. Dimmeler S., Hermann C., Galle J., Zeiher AM. Upregulation of superoxide dismutase and nitric oxide synthase mediates the apoptosis-suppressive effects of shear stress on endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 656-64.
127. Inoue N., Ramasamy S., Fukai T., Nerem RM., Harrison DG. Shear stress modulates expression of Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells. *Circ Res.* 1996; 79: 32-37.
128. Kontas T., Aşkar NE., Turunç V. Isı Şok Proteinler ve Fizyolojik Roller. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg.* 2007; 13 (1): 109-14.
129. De Maio A. Heat shock proteins: facts, thoughts, and dreams. *Shock* 1999; 11(1):1-12.
130. Clark JL., Muchowski PJ. Small heat shock proteins and their potential role human disease. *Curr Opin Biol* 2000; 10 (1); 52-9.
131. Henle KJ. Stress proteins and glycoproteins. *Int J Mol Med* 1998; 1 (1): 25-32.
132. Zegel U. Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. *J Cell Biochem* 1999; 72 (4); 559-69.

133. Khan VR., Brown IR. The effect of hyperthermia on the induction of cell death in brain, testis, and thymus of the adult and developing rat. *Cell Stress Chaperones* 2002; 7 (1): 73–90.
134. Legare C., Thabet M., Sullivan R. Expression of heat shock protein 70 in normal and cryptorchid human excurrent duct. *Molecular Human Reproduction* 2004; 10 (3): 197-202.
135. Setchell BP. The Parkes Lecture. Heat and the testis. *J Reprod Fertil* 1998;114 (2): 179-94.
136. Jara M., Esponda P., Carballada R. Abdominal temperature induces region-specific p53-independent apoptosis in the cauda epididymidis of the mouse. *Biol Reprod* 2002; 67 (4): 1189-96.
137. Hjollund NH., Bonde JP., Jensen TK., Olsen J. Diurnal scrotal skin temperature and semen quality. The Danish First Pregnancy Planner Study Team *Int J Androl* 2000; 23 (5): 309-18.
138. Perez-Crespo M., Pindato B., Gutierrez-Adan A. Scrotal Heat Stress Effects on Sperm Viability, Sperm DNA Integrity, and the Offspring Sex Ratio in Mice. *Molecular Reproduction and Dev* 2008; (75): 40–7.
139. Banks S., King SA., Irvine DS., Saunders PT. Impact of a mild scrotal heat stress on DNA integrity in murine spermatozoa. *Reproduction* 2005; 129: 505–14.
140. Troiano L., Fustini MF., Lovato E., Frasoldati A., Malorni W., Capri M., Grassilli E., Marrama P., Franceschi C.. Apoptosis and spermatogenesis: evidence from an in vivo model of testosterone

withdrawal in the adult rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 202 (3): 1315-21.

141. Aktaş C. Skrotal hipertermi uygulanan sıçanların Leydig hücrelerinin morfolojik olarak incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Edirne. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Morfoloji Anabilim Dalı Histoloji Ve Embriyoloji Bilim Dalı; 2007.

142. Maines MD., Ewing FJ. Stress Response of the Rat Testis: In Situ Hybridization and Immunohistochemical Analysis of Heme Oxygenase-1 (HSP32) Induction by Hyperthermia. *Biol Reprod* 1996; 54 (5): 1070-9.

143. Lynch R., Lewis-Jones DI., Machin DG., Desmond AD. Improved seminal characteristics in infertile men after a conservative treatment regimen based on the avoidance of testicular hyperthermia. *Fertil. Steril* 1986; 46 (3): 476–9.

144. Blake MJ., Gershon D., Fargnoli J., Holbrook NJ. Discordant expression heat shock protein mRNAs in tissues of heat stressed rats. *J Biol Chem* 1990; 265 (5): 15275–9.

145. Ali A., Fernando P., Smith WL., Ovsenek N., Lepock JR., Heikkila JJ. Preferential activation of HSF binding activity and HSP70 gene expression in *Xenopus* heart after mild hyperthermia. *Cell Stress Chaperones* 1997; 2 (4): 229–37.

146. Henle KJ., Leeper DB., Effects of Hyperthermia (45°) on Macromolecular Synthesis in Chinese Hamster Ovary Cells. *Cancer Research* July 1979; 39: 2665-74.

147. Venkatakrisnan CD., Tewari AK., Moldovan L., Cardounel AJ., Zweier JL., Kuppusamy P., Ilangoan G. Heat shock protects cardiac cells from doxorubicin-induced toxicity by activating p38 MAPK and phosphorylation of small heat shock protein 27. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291 (6): 2680–91.
148. Du J., Di HS., Wang GL. Establishment of a bovine epithelial mammary cell line and its ultrastructural changes when exposed to heat stress. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao* 2007; 23 (3): 471-6.
149. Salo DC., Donovan CM., Davies KJ. HSP70 and other possible heat shock or oxidative stress proteins are induced in skeletal muscle, heart and liver during exercise. *Free Radic Biol Med* 1991; 11 (3): 239–46.
150. Zuo L., Christofi FL., Wright VP., Merola AJ., Berliner LJ., Clanton TL. Intra- and extracellular measurement of reactive oxygen species produced during heat stress in diaphragm muscle. *Am J Cell Physiol* 2000; 279 (4): 1058–66.
151. Morton JP., Maclaren DPM., Cable NT., Campbell IT., Evans L., Bongers T., Griffiths RD., Kayani AC., McArdle A., Drust B. Elevated core and muscle temperature to levels comparable to exercise do not increase heat shock protein content of skeletal muscle of physically active men. *Acta Physiol* 2007;190 (4): 319-27.
152. Zhang P., Omaye ST. Antioxidant and prooxidant roles for β -carotene, α -tocopherol and ascorbic acid in human lung cells. *Toxicol In Vitro* 2001; 15 (1): 13-24.

10.EKLER

10.1. Etik Kurul Raporu



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

24.12/2009

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/134-49542-
KONG:

Sayın

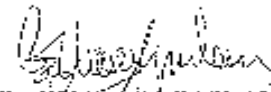
Prof.Dr.Deniz ERDOĞAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

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

Bügilerinizi 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 Hyperthermia: 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 sırasında bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Deniz ERDOĞAN başta olmak üzere; eğitimim ve tez çalışmalarımın başlangıcından sonuna değin her evresinde bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek, karşılaştığım sorunların çözümünde deneyimlerinden yararlandığım, her konuda destek olan ve yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Celal ILGAZ'a, Prof. Dr. M. Tahir HATİPOĞLU'na, Prof. Dr. Candan ÖZOĞUL'a, Prof. Dr. Suna ÖMEROĞLU'na, Doç. Dr. Gülnur TAKE'ye ve Doç. Dr. Çiğdem ELMAS'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana her zaman destek olan Arş. Gör. Güleser GÖKTAŞ'a, Arş. Gör. Gülce Naz SARAÇ'a, Arş. Gör. İrem İNANÇ'a, Dr. Fatma HELVACIOĞLU'na, Anabilim Dalı personellerimiz Recep ORHAN ve Tekin KOÇAK'a, birlikte eğitim gördüğüm çok sevgili dönem arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Erişkin Hematoloji Servisi Klinik Şefi Doç. Dr. Fevzi ALTUNTAŞ'a, Laboratuvar sorumlumuz Uzm. Dr. Çiğdem SÖNMEZ'e, Funda AYDIN'a, Y. Senem ÖZTOMURCUK'a ve adlarını sayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma tezim boyunca gösterdikleri özveri, emek ve sabırları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım ve yüksek lisans eğitimim süresince sonsuz sevgi ve ilgisini esirgemeyen, gösterdikleri özveri, anlayış, emek ve güvenden dolayı anneme, ağabeyime ve sevgili yeğenlerim Arda ve Eray YURTCU'ya;

Arkadaşım N. Burak GÖZAR'a en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Daima kalbimde yaşayacak olan babam Haydar YURTCU ve ağabeyim İ. Hakan YURTCU'nun aziz anılarına en derin saygılarımla...

Arzu YURTCU

Aralık 2010

11.ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Ankara’da doğdum. İlkokulu Şehit Albay İbrahim Karaoğlanoğlu İlkokulu, ortaokulu Mehmet Akif Ortaokulu’nda bitirdim. Lise öğrenimimi Aydınlikevler Lisesi’nde tamamladım. 1997 yılında Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü’nü kazandım ve 2001 yılında mezun oldum. 2008 yılında Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimime başladım.