

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN ERKEK SIÇANLARDA**  
**DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ**  
**BOR TOKSİSİTESİ ÜZERİNDE E VİTAMİNİNİN ROLÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**CAN ATA**

**PROF. DR. VAROL ŞAHİNTÜRK**

**EYLÜL 2009**

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ERİŞKİN ERKEK SIÇANLARDA**  
**DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULMUŞ**  
**BOR TOKSİSİTESİ ÜZERİNDE E VİTAMİNİNİN ROLÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**CAN ATA**

**DANIŞMAN: PROF. DR. VAROL ŞAHİNTÜRK**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Can ATA'nın Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "Erişkin erkek sıçanlarda deneysel olarak oluşturulmuş Bor toksisitesi üzerinde E Vitamininin rolü" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

16.09.2009

Üye : Prof. Dr. Cengiz BAYÇU (Anabilim Dalı Başkanı)

Üye : Prof. Dr. Varol ŞAHİNTÜRK (Danışman)

Üye : Doç. Dr. Yüksel AYDAR

Üye : Yrd. Doç. Dr. Cengiz ÜSTÜNER

Üye : Öğr. Gör. Dr. Dilek BURUKOĞLU

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 01.10.2009. gün ve 799/3717 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ferruh YÜCEL  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

Erişkin erkek sıçanlarda deneysel olarak oluşturulmuş Bor toksisitesi üzerinde E Vitamininin rolü.

Bor (B) elementi yüksek dozlarda kullanıldığında testis dokusu ve hücreleri üzerinde toksik etki göstermektedir. Hücre ve dokular, meydana gelen bu toksik etkilerden E Vitamini (E Vit) gibi antioksidan sistemlerle korunabilirler. Bu çalışmamızda B'nin sıçan testisleri üzerindeki toksik etkisi üzerine E Vit'in nasıl bir etkisinin olduğunu araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda, her birinde 32 erişkin erkek sıçan bulunan 10 günlük ve 20 günlük deney grupları olmak üzere iki deney grubu oluşturuldu. 10 günlük ve 20 günlük deney grupları da kendi içerisinde kontrol, içme suyunda 450 mg/kg B verilen grup, E Vit ile aynı hacimde zeytinyağı verilen grup, içme suyunda 450 mg/kg B + 200 mg/kg E Vit verilen grup olmak üzere dört alt gruba ayrıldı. B olarak, B'nin doğada bulunan bileşiklerinden biri olan boraksı kullandık. Deney sonunda vücut ve testis ağırlıkları ölçüldü ve karşılaştırmalar yapıldı. Sol testisler doku takip işlemi için Bouin çözeltisi içerisine alındı. Elde edilen parafin bloklardan 5 µm kalınlığında seri kestiler alındı ve Periyodik Asit-Schiff+Hematoksilin ile boyanarak mikroskopik incelemeler yapıldı. Vücut ve testis ağırlıkları gruplar arasında önemli fark gösterdi. Mikroskopik incelemeler B'nin testislerde bazı bozukluklara yol açtığını ve bu bozuklukların B+E Vit verilen gruplarda görülmediği gözlemlendi. Elde edilen bulgulara göre, B'ye maruz kalma süresine bağlı olarak spermatogenez hücrelerinde meydana gelen bozuklukların E Vit verilmesiyle önlenemediği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Bor, Boraks, E Vitamini, Sıçan, Testis.



## **SUMMARY**

The role of vitamin E on boron toxicity formed experimentally in adult rats

When boron (B) element is used in high doses, it shows a toxic effect on testicle tissue and cells. Cells and tissues may be protected from these toxic effects by antioxidant systems like vitamin E (Vit E). In this study, we aimed to define what kind of protective effect Vit E had on B-induced testicular toxicity in rats. In this study, 10-day and 20-day trial groups were set up and there were 32 rats in each. These trial groups were divided into the following four groups: control group, the group to which 450 mg/g B was administered in their drinking water, the group to which olive oil was given in the same volume as Vit E, the group to which 450 mg/kg B + 200 mg/kg E was administered in their drinking water. As B, we used borax, which is compound of B in nature. At the end of the study, the body and testicle weights were measured and comparisons were made. Left testicles were taken into Bouin solution for tissue follow-up procedure. From the paraffin blocks 5 µm-thick sequential sections were taken and stained with Periodical Acid-Schiff hematoxylin for microscopic examinations. There were significant differences between body and testicle weights. The microscopic examinations showed that B caused some defects; however, these defects were not observed in B+Vit E groups. According to the findings, it was concluded that depending on the length of time for B exposure, the defects occurred in spermatogenesis cells could be prevented by administering Vit E.

**Key Words:** Boron, Borax, Vitamin E, Rat, Testicle.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL ONAY SAYFASI.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	iv
TABLO DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Testis Anatomisi.....	3
2.2.Testis Embriyolojisi.....	5
2.3.Testis Histolojisi.....	8
2.3.1.Seminifer tübüller.....	8
2.3.2.Spermatogenez.....	9
2.3.3.Spermiyogenez.....	10
2.3.3.1.Golgi fazı.....	11
2.3.3.2.Akrozom fazı.....	11
2.3.3.3.Olgunlaşma fazı.....	12
2.3.4.Sertoli hücreleri.....	12
2.3.5.Leydig hücreleri.....	15
2.4. Bor Elementi (B).....	16
2.4.1.Boraks (Tinkal) ( $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$ ).....	18
2.4.2.B'nin biyolojik önemi.....	19
2.4.3.B Metabolizması.....	19
2.4.4.B eksikliği.....	19

<b>2.4.5.B toksisitesi</b> .....	<b>20</b>
<b>2.4.6.B ürünlerinin başlıca kullanım alanları</b> .....	<b>20</b>
2.4.6.1.Cam endüstrisi.....	22
2.4.6.2.Seramik endüstrisi.....	22
2.4.6.3.Temizleme ve beyazlatma endüstrisi.....	22
2.4.6.4.Yanmayı önleyici ya da geciktirici maddeler.....	23
2.4.6.5.Tarım.....	23
2.4.6.6.Metalürji.....	23
2.4.6.7.Nükleer uygulamalar.....	24
2.4.6.8.Diğer kullanım alanları.....	24
<b>2.5.E Vitamini (E Vit)</b> .....	<b>27</b>
<b>2.5.1.Özellikleri</b> .....	<b>27</b>
<b>2.5.2.Gereksinim ve kaynakları</b> .....	<b>28</b>
<b>2.5.3.Emilimi</b> .....	<b>28</b>
<b>2.5.4. Antioksidan özelliği</b> .....	<b>29</b>
<b>2.5.5.Diğer işlevleri</b> .....	<b>30</b>
<b>2.5.6. Yetersizliği</b> .....	<b>30</b>
<b>2.5.7. Toksisitesi</b> .....	<b>32</b>
<b>3.GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1.Deney Hayvanları</b> .....	<b>33</b>
<b>3.2.Kimyasallar</b> .....	<b>34</b>
<b>3.3.Vücut Ağırlıklarının Ölçümü</b> .....	<b>34</b>
<b>3.4.Bouin Çözeltilisinin Hazırlanması</b> .....	<b>34</b>
<b>3.5.Dokuların Alınması</b> .....	<b>35</b>
<b>3.6.Testis Ağırlıklarının Ölçümü</b> .....	<b>35</b>
<b>3.7.Testis Ağırlık İndeksi Hesaplanması</b> .....	<b>35</b>
<b>3.8.Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması</b> .....	<b>35</b>
<b>3.9.Periyodik Asit-Schiff+Hematoksilin (PAS+H) boyasının hazırlanışı</b> .....	<b>38</b>

<b>3.10.Kesitlerin Alınması ve Boyanması.....</b>	<b>38</b>
<b>3.11.Histopatoloji Değerlendirmesi.....</b>	<b>40</b>
<b>3.12.İstatistiksel Analiz.....</b>	<b>40</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>41</b>
<b>4.1.Vücut Ağırlığı.....</b>	<b>43</b>
<b>4.2.Sağ Testis Ağırlığı.....</b>	<b>44</b>
<b>4.3.Sol Testis Ağırlığı.....</b>	<b>45</b>
<b>4.4.Toplam Testis Ağırlığı (TTA).....</b>	<b>47</b>
<b>4.5.Testis Ağırlık İndeksi (TAİ).....</b>	<b>48</b>
<b>4.6. Mikroskopik İnceleme.....</b>	<b>49</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>60</b>
<b>5.1.Vücut Ağırlığı.....</b>	<b>60</b>
<b>5.2.Testis Ağırlığı.....</b>	<b>63</b>
<b>5.3.Mikroskopik İnceleme.....</b>	<b>66</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>70</b>
<b>KAYNAKLAR DİZİNİ.....</b>	<b>71</b>
<b>Özgeçmiş</b>	

## TABLÖLAR

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> B'nin fiziksel özellikleri.....	18
<b>Tablo 2.</b> B ve B ürünlerinin kullanım alanları.....	21
<b>Tablo 3.</b> Doku takip yöntemine ait süreler.....	37
<b>Tablo 4.</b> PAS+H boyama yöntemi basamaklarına ait uygulama süreleri.....	39
<b>Tablo 5.</b> Deney gruplarının kendi aralarında ve grup içi yapılan karşılaştırmalar...	42

## ŞEKİLLER

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1. Testisin anatomik yapısı.....	3
Şekil 2. Deney sonu vücut ağırlıkları karşılaştırması.....	44
Şekil 3. Sağ testis ağırlıkları karşılaştırması.....	45
Şekil 4. Sol testis ağırlıkları karşılaştırması.....	46
Şekil 5. Toplam testis ağırlıkları karşılaştırması.....	48
Şekil 6. Testis ağırlık indeksi karşılaştırması.....	49
Şekil 7. 10 günlük kontrol grubuna ait testis kesiti.....	51
Şekil 8. 10 günlük kontrol grubuna ait testis kesiti.....	51
Şekil 9. 20 günlük kontrol grubuna ait testis kesiti.....	52
Şekil 10. 20 günlük kontrol grubuna ait testis kesiti.....	52
Şekil 11. 10 günlük zeytinyağı grubuna ait testis kesiti.....	53
Şekil 12. 10 günlük zeytinyağı grubuna ait testis kesiti.....	53
Şekil 13. 20 günlük zeytinyağı grubuna ait testis kesiti.....	54
Şekil 14. 20 günlük zeytinyağı grubuna ait testis kesiti.....	54
Şekil 15. 10 günlük B grubuna ait testis kesiti.....	55
Şekil 16. 10 günlük B grubuna ait testis kesiti.....	55
Şekil 17. 20 günlük B grubuna ait testis kesiti.....	56
Şekil 18. 20 günlük B grubuna ait testis kesiti.....	56
Şekil 19. 20 günlük B grubuna ait testis kesiti.....	57
Şekil 20. 10 günlük B+E Vit grubuna ait testis kesiti.....	57
Şekil 21. 10 günlük B+E Vit grubuna ait testis kesiti.....	58
Şekil 22. 20 günlük B+E Vit grubuna ait testis kesiti.....	58
Şekil 23. 20 günlük B+E Vit grubuna ait testis kesiti.....	59
Şekil 24. 20 günlük B+E Vit grubuna ait testis kesiti.....	59

## SİMGELER VE KISALTMALAR

B	Bor
E Vit	E Vitamini
hCG	İnsan Koryon Gonodotropin
AMH	Antimüllerian Hormon
g	Gram
cm	Santimetre
<sup>0</sup> C	Santigrat Derece
µm	Mikrometre
m	Metre
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
POM-C	Pro-opiyomelanokortin
ppm	Milyonda Bir (parts per million)
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
LPG	Sıvılaştırılmış Petrol Gazı
MJ	Megajoule
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Bor Oksit
i.p.	Periton içi
kg	Kilogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
PAS+H	Periyodik Asit Schiff + Hematoksilen Boyası
TAİ	Testis Ağırlık İndeksi
SRY	Cinsiyet Belirleyici Gen (Sex-determining Region Y)
TBF	Testis Belirleyici Faktör

$\alpha$	Alfa
$\zeta$	Zeta
$\beta$	Beta
$\gamma$	Gama
$\delta$	Delta
$\eta$	Eta



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

B madeninin tarihi yaklaşık 6 bin yıl öncesine dayanmaktadır. Eski çağlarda Babiller, Mısırlılar, Çinliler, Tibetliler ve Araplar B'den çeşitli amaçlar için yararlanmışlardır. B'nin en çok kullanılan türü olan Boraks binlerce yıldan beri Mısırlılar ve Mezopotamya Uygarlıklarının, bazı hastalıkların tedavisi ve ölümlerin mumyalanmasında, Çinlilerin porselenlerinin cilalanmasında, Babillilerin kıymetli metallerinin ergitilmesinde boraks kullandıkları bilinmektedir. B, ilk defa 1808 yılında Gay-Lussac ve Jacques Thenard ile Sir Humphry Davy tarafından boroksidin potasyum ile ısıtılmasıyla elde edilmiştir (10, 55, 77, 103, 106).

B, insan, hayvan ve bitki organizmaları için gerekli olduğu belirlenmiş elementlerden birisidir. B'nin kemik mineralizasyonunda etkin rol oynadığı, her ne kadar etki mekanizması bilinmiyorsa da testosteron ve beta östradiol gibi steroid hormonların konsantrasyonunu artırabileceği ileri sürülmüştür. Meyveler, lifli sebzeler, fındık, bakliyat B açısından zengin besinlerdir. B insanlarda en çok kemik dokusunda birikirken, vücuda alınan B'nin %90'ı idrar ile atılır. B'nin insanlarda ve hayvanlarda yarılanma ömrü 24 saatten daha azdır (30, 70, 74, 101, 102).

B toksisitesine bağlı olarak sıçanlarda depresyon, ataksi, konvülziyon, vücut sıcaklığının düşmesi, deri ve mukoz membranlarda kırmızı-menekşe renk, sperma yapımında baskılanma, testiküler atrofi, ovaryum gelişiminde bozukluk, serum hematokrit ve hemoglobin değerlerinde, kemik alkali fosfataz ve osteoblast etkinliğinde azalma belirlenmiştir (102).

Ülkemiz açısından büyük stratejik öneme sahip doğal bir kaynak olan B mineralleri, endüstride çok çeşitli kullanım alanlarına sahiptir. Günlük hayatımızın hemen her yerinde kullanılan B cam, seramik, tarım, metalürji, deterjan endüstrilerinde, nükleer enerji üretiminde ve yanmayı geciktirici madde olarak oldukça geniş kullanım alanlarına sahiptir (10, 103). B minerali enerji üretilebilen

elementler içinde litre başına 92.77 MJ yanma enerjisiyle birinci sırada yer almaktadır (103).

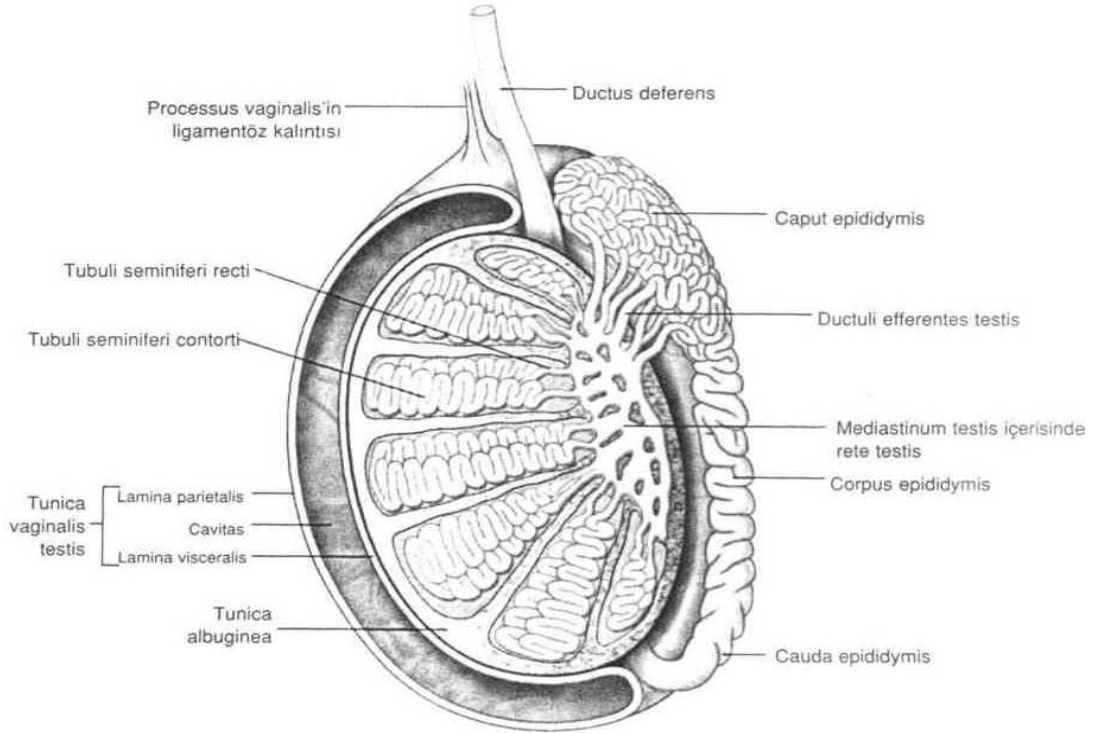
E Vitamini (E Vit) yağda eriyen, zincir kırıcı antioksidan etkili, tokoferol ve tokotrienol türevlerini kapsayan bir vitamindir.  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\eta$  ve  $\zeta$  gibi çeşitli şekilleri bulunmaktadır. E Vit başlıca işlevi çoklu doymamış yağ asitleri gibi hücre bileşenlerinin moleküler oksijen ve serbest radikaller tarafından enzimatik olmayan oksidasyonundan korumada bir antioksidan olmasıdır (13). Buğday, ayçiçeği tohumu ve ayçiçeği yağı, mısır ve soya yağı E Vit bakımından zengindir (71).  $\alpha$ -Tokoferol (E Vit) için önerilen günlük gereksinim erkeklerde 10 mg, kadınlarda 8mg'dır (13, 52). E Vit vücuttaki en önemli antioksidandır ve hücre üzerinde zarların lipid fazını etkiler. Özellikle serbest radikal zincir tepkimelerini kıran bir eleman olarak etki yaparak, peroksil serbest radikal gibi toksik radikallerin etkilerine karşı korunma sağlar (71, 96)

Yapılan literatür taramasında testis dokusunda B tarafından oluşturulan toksisite üzerine, gonadlara olumlu etkilerinin olduğu bilinen E Vit etkisini ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı; sıçan testis dokusunda deneysel olarak oluşturulmuş B toksisitesi üzerine E Vit'nin nasıl bir etki göstereceğini ortaya koymaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Testis Anatomisi

Testisler sağlı sollu yaklaşık olarak 4-5 cm uzunluğunda, 2,5 cm genişliğinde 3 cm kalınlığında ve 10-14 g ağırlığında bir çift organ olup skrotumun içinde bulunurlar. Aynı büyüklükte olmalarına karşın, yapısal olarak sol testis sağ testise göre biraz daha aşağıda yer alır. Ayrıca, sağ testis sol testise göre %10 daha ağırdır. Testislerin sıcaklıkları vücut sıcaklığından 3-4 °C daha düşüktür (4, 5, 11, 18, 19, 76, 93, 105).



Şekil 1. Testisin Anatomik Yapısı (24)

Fetüste testisler karın boşluğu içindedirler. Doğumdan önce canalis inguinalisten geçerek skrotuma inerler (desensus testis). Bu iniş sırasında karın ön duvarı tabakalarını da birlikte sürüklerler. Bu nedenle aşağıda belirtilen tabakalarla kaplıdırlar (11, 19).

- a.Deri  
b.Tunika dartos } Skrotum  
c.Fasiya spermatika eksterna  
d.Kremaster tabakası  
e.Fasiya spermatika interna  
f.Tunika vajinalis

Testisin ön kenarı, her iki yüzü ve uçları düz dışbükey olup, visseral periton (epiorkiyum) ile kaplıdır. Arka kenarının sadece yan kısmı peritonla örtülüdür. Peritonsuz olan medyal bölümüne epididymis tutunur ve buradan damar-sinirleri ve kanalları geçer (4).

Testis; lamina visseralis (epiorkiyum), tunika albuginea ve tunika vaskuloza olmak üzere üç tabaka ile sarılmıştır (4, 19, 93)

1.Tunika vajinalis testis; fasiya spermatika interna iç, testisin de dış yüzünü saran seröz zardır (periton). Embriyon döneminde karın boşluğunu döşeyen paryetal periton skrotuma doğru cep şeklinde bir çıkıntı gönderir. Sakkus vajinalis denen bu çıkıntı, skrotumun tabakalarından en içte bulunan fasiya spermatika internaya gevşek olarak tutunur. Periton kesesinin dışında skrotuma inen testis sakkus vajinalise arka tarafından gömülerek peritonla kaplanır. Böylece sakkus vajinalisin, testisi örten bir lamina visseralis (epiorkiyum) kısmı, bir de fasiya spermatika internaya yapışan lamina paryetalis (periorkiyum) kısmı oluşur. Erişkinlerde bu iki yaprağa tunika vajinalis testis denilir (4, 19, 93).

2.Lamina visseralis (epiorkiyum); epididimisin büyük kısmı ile arka kenarının medyal bölümü hariç, testisi örter ve bu iki oluşumu birbirine bağlar.

Lamina paryetalis (periorkiyum), peritonun fasiya spermatika internayı döşeyen kısmıdır. Funikulus spermatikusun ön ve iç kısmında yukarıya doğru biraz uzar. Bu nedenle lamina visseralisten daha geniştir. Lamina paryetalisin iç yüzü düzdür ve mezotel ile kaplıdır (4, 19, 93).

3. Tunika albunigea; testisi saran mavimsi-beyaz renkli, sıkı yapılı fibröz bir tabakadır. Bu tabakayı oluşturan beyaz fibröz demetler farklı yönlerde uzanarak birbiri içine girerler. Tunika albugineanın derin kısımları kan damarlarından zengin olup tunika vaskulosa adını alır. Tunika vaskulozaya ait damarlar trabekülalar içine girerler. Tunika albugineayı arka kenarı hariç olmak üzere, dıştan tunika vajinalis testisin lamina visseralisi (epiorkiyum) örter. Peritonun bulunmadığı arka kenara epididymis tutunur ve buradan testisin damar sınırları girip çıkar. Tunika albuginea, arka kenarda testisin içine doğru kalın ve vertikal yarım bir bölme şeklinde uzantı gönderir. Bu bölmeye mediastinum testis adı verilir (4, 19, 93).

Testis ve epididymis, aortanın dalı olan arterya testikularisten beslenirler. Testis ve epididymisin venleri, önce funikulus spermatikusunu saran bir ağ şeklinde plexus pampiniformisi, daha sonra da birbirleriyle birleşerek vena testikularisi oluştururlar. Bunlar da sağ tarafta vena cava inferior, sol tarafta vena renalis sinistraya açılır (4, 5, 18, 54, 76, 104).

## **2.2. Testis Embriyolojisi**

Embriyonun cinsiyeti döllenme sırasında belirlenmiş olmakla beraber, gonadların erkek veya dişi morfolojik özellikleri ancak 7. haftadan sonra gözlemlenebilir. Üreme sistemi erken dönemde her iki cinste de birbirine benzer, bu nedenle üreme sistemi gelişiminin başlangıç dönemi cinsel gelişimin farklılaşmamış evresi olarak adlandırılır (68, 88).

Gonadlar (testisler ve ovaryumlar) üç kaynaktan köken alırlar (68, 69, 94)

- Karın arka duvarını döşeyen mezotel (mezodermal epitel)
- Altındaki mezenşim (embriyonik bağ dokusu)
- Primordiyal germ hücreleri

Gonad gelişimin ilk evreleri 5. haftada ortaya çıkar ve mezonefrozun mediyalinde mezotelde bir kalınlaşma meydana gelir. Bu epitelin ve altındaki mezenşimin çoğalması ile mezonefrozun mediyalinde genital kabartı oluşur. Parmak şeklindeki epitel kordonları, altındaki mezenşim içerisine doğru kısa sürede büyürler. Farklılaşmamış gonad dışta yer alan korteks ve içte bulunan medulladan oluşur. Eğer embriyo XX cinsiyet kromozom yapısına sahip ise, farklılaşmamış gonadın korteksi ovaryuma farklılaşır ve medullası geriler. Embriyo XY cinsiyet kromozomu yapısına sahip ise medulla testise farklılaşır, korteks bir takım kalıntılar bırakarak geriler ve dejenere olur (11, 12, 38, 40, 56, 68, 69, 89, 94).

Cinsiyet kromozomu olarak bir Y kromozomu taşıyan embriyolarda genellikle testisler gelişmektedir. Testislerin gelişimi, ilişkili bir dizi genin uyarılmasıyla sağlanır. Y kromozomunun kısa kolu üzerindeki testis belirleyici faktörler için SRY cinsiyet belirleyici gen (SRY), farklılaşmamış gonadın testis olarak gelişiminde bir anahtar işlev görmektedir. Eğer embriyo genetik olarak erkekse, primordiyal germ hücreleri XY cinsiyet kromozomlarını taşırlar. Testis belirleyici faktör (TBF) birincil cinsiyet kordonlarını uyararak onların farklılaşmamış gonadın medullasında derinlerine doğru ilerlemesine neden olur. Kordonlar burada dallanarak birbirleriyle anastomoz yaparlar ve böylece rete testis oluşur. Kalın bir fibröz kapsül olan tunika albuginea geliştikten sonra cinsiyet kordonlarının (seminifer kordonların) yüzey epiteli ile olan bağlantıları kaybolur. Yoğun bir yapısı olan tunika albugineanın gelişimi, erkek fetusta testis gelişiminin önemli bir özelliğidir. Büyüyen testis aşamalı olarak dejenere olan mezonefrozdan ayrılır ve kendi mezenteri olan mesorkiyum ile asılı hâle geçer. Seminifer kordonlar, seminifer tübüllere, tubuli rekti ve rete testise farklılaşır (11, 38, 40, 56, 68, 69, 88, 89, 94)

Seminifer túbüller, interstisyel hücreleri (Leydig hücreleri) oluşturan mezenşimden ayrılırlar. 8. Haftadan başlayarak Leydig hücreleri, androjen hormonlarını (testosteron ve androstenediyon) salgılamaya başlarlar. Bu hormonlar mezonefroz kanallarının (Wolff) üreme organlarının erkek tipinde farklılaşmasını uyarırlar. Testosteron üretimini insan koryon gonodotropin (hCG) hormonu uyarır. Bu hormonun miktarı 8-12 haftalık dönemde en yüksek değerine ulaşır. Testosterona ek olarak fetüsün testislerinden glikoprotein yapıda bir hormon olan antimülleryan hormon (AMH) veya mülleryan inhibitör madde (MİS) adı verilen bir hormon da salgılanmaktadır. AMH Sertoli hücreleri tarafından salgılanır. Bu hormonun salınması ergenliğe kadar sürer, daha sonra ise düzeyi azalır. AMH paramezonefroz (Müller) kanallarının gelişimini baskılar (11, 12, 38, 40, 56, 68, 69, 89, 94).

Seminifer túbüller ergenliğe kadar katı hâlde kalırlar ve lümenleri yoktur. Ergenlikten başlayarak lümen gelişir. Seminifer túbül duvarında iki tip hücre bulunur (11, 12, 38, 40, 56, 68, 69, 89, 94).

- Sertoli hücreleri: Destek hücreleri olan bu hücreler testisin yüzey epitelinden gelişirler.
- Spermatogonya: Sperm hücrelerinin öncüleri olan bu hücreler primordyal germ hücrelerinden farklılaşırlar.

Fetüsün testisinde Sertoli hücreleri seminifer túbüllerde çoğunluğu oluşturur. Daha sonraki gelişme sırasında, testisin yüzey epiteli düzleşir ve yetişkin testisin dış yüzeyindeki mezoteli oluşturur. Rete testis, eferent kanalcıkları (duktuli eferentes) oluşturan 15-20 adet mezonefroz túbülleri ile devam eder. Bu kanalcıklar, duktus epididimisi oluşturan mezonefroz kanalı ile bağlanırlar (11, 12, 40, 68, 69, 89, 94).

## **2.3. Testis Histolojisi**

Testisler ekzokrin ve endokrin salgıları olan bir bez niteliği taşırlar (11, 29, 32, 33, 36, 48, 51, 95, 107). Testis'in ekzokrin ürünü cinsiyet hücreleridir. Böylece, bezlerin gruplandırılmasında "Sitojen" bir bez olarak yerini alır. Testisin endokrin ürünü ise interstisyel Leydig hücreleri tafaından yapılan testosterondur (29, 54, 79, 100).

Testisler tunika albuginea adı verilen yoğun bağ dokusundan oluşan kalın bir kapsül ile çevrilidir. Tunika albuginea testisin arka yüzünde kalınlaşarak mediyastinum testis adı verilen yapıyı oluşturur. Buradan bezin içine giren fibröz uzantılar (septum), bezi testis lobüllerine ayırır. Testiste yaklaşık olarak 250-350 adet lobül bulunur (32, 33, 36, 48, 51, 95, 107). Her lobülde gevşek bağ dokusu ile sarılı 1-4 seminifer tübül yer alır. Bu bağ dokusu bol miktarda kan ve lenf damarı, sinirler ve Leydig hücrelerini içerir. Seminifer tübüller erkek üreme hücreleri olan spermatozoonları üretirken Leydig hücreleri de androjenleri salgılar (49, 50).

Tunika albugineanın altında damardan zengin ve damarların etrafında çoğunlukla heparin içerikli mast hücresi bulunan gevşek bir bağ dokusu olan tunika vasküloza yer alır. Tunika vasküloza, tunika albugineanın testis içine olan uzantılarının iç yüzeyini de örter ve böylece tunika vasküloza bütün lobülleri dıştan sarar (37, 54, 79).

### ***2.3.1. Seminifer tübüller***

Her testiste yaklaşık olarak 250-1000 kadar seminifer tübül bulunur. Her seminifer tübül karmaşık yapıda çok katlı bir epitel ile döşeli olup yaklaşık 150-250 µm çapında ve 30-70 cm uzunluğundadır. Bir testisteki tübüllerin toplam uzunluğu



250 m kadardır. Tübüller kıvrımlıdır ve başlangıçta kör uçludur. Sonlanırken lümen daralır ve düz tübüller ya da tubuli rekti olarak anılan kısa segmentler halinde devam eder. Bu düz tübüller seminifer tübüllerin rete testis denilen, epitel ile döşeli kanalların oluşturduğu bir labirente bağlanmasını sağlar. Anastomoz yapan rete testis kanalları yaklaşık olarak 10-20 adet duktuli eferentes ile epididimisin baş kısmına bağlanmıştır. (49, 50)

Seminifer tübüller fibröz bir bağ dokusu kılıfı, belirgin bir bazal lamina ve karmaşık bir germinal ya da seminifer epitelden oluşur. Seminifer tübülü saran fibröz tunika propriya birkaç fibroblast katmanından oluşmuştur. Bazal laminaya yapışık olan en içteki katman düz kas özellikleri de gösteren yassılaştırmış miyoid hücreler içerir. (32, 33, 36, 48, 50, 51, 95, 107)

Seminifer epitelde Sertoli ya da destek hücreleri ile spermatogenezdeki seriyi oluşturan hücreler olmak üzere iki tip hücre vardır (29, 32, 33, 36, 48, 50, 51, 95, 107)

### ***2.3.2.Spermatogenez***

Spermatogenez spermatozoon üretim sürecidir. Süreç ilkel bir germ hücresi olan spermatogonyum ile başlar. Spermatogonyum yaklaşık 12 µm çapında, bazal laminanın hemen üstünde yer alan, küçük bir hücredir. Cinsel olgunluk çağında spermatogonyum hücreleri mitoz bölünmeyle çoğalmaya başlar ve yeni hücreler oluşur. Yeni oluşan hücreler iki yoldan birini izleyebilir; A tipi spermatogonyumlar (kök hücreler) olarak bölünmeyi sürdürebilir ya da mitozlar boyunca farklılaşarak B tipi spermatogonyumları oluştururlar. B tipi spermatogonyumlar primer spermatisitlere farklılaşan öncül hücrelerdir. Primer spermatisitler 46 kromozom (44 +XY) ve 4N DNA içerir. N haploid kromozom sayısını (insanlarda 23

kromozom) ya da bu kromozomlardaki DNA miktarını belirtir. Oluşmalarından hemen sonra bu hücreler birinci mayoz bölünmenin profazına girerler. Bu bölünmenin profaz aşaması yaklaşık olarak 22 gün sürdüğünden, görülen spermatositlerin çoğu bu aşamadır. Primer spermatositler spermatogenik serinin en büyük hücreleridir ve çekirdiklerinde kangal oluşturma sürecinin değişik evrelerinde kromozomların bulunması ile tanınırlar (49, 50)

Birinci mayoz bölünmeden sonra sekonder spermatositler olarak adlandırılan ve yalnızca 23 kromozom (22+X veya 22+Y) içeren daha küçük hücreler oluşur. Kromozomlardaki bu sayıca azalmaya (46'dan 23'e) her hücredeki DNA miktarının eksilmesi (4N'den 2N'ye) eşlik eder. Testis kesitlerinde sekonder spermatositlerin gözlenmesi zordur, çünkü bunlar interfazda çok kısa süre kalan ve çabucak ikinci mayoz bölünmeye giren kısa ömürlü hücrelerdir. Sekonder spermatositlerin bölünmesi 23 kromozom içeren iki hücrenin, spermatidlerin oluşmasıyla sonuçlanır. Spermatositlerde birinci ve ikinci mayoz bölünmeler arasında S fazı (DNA sentezi) görülmediği için, ikinci bölünmeden sonra her hücredeki DNA miktarı yarıya iner ve haploid (1N) hücreler meydana gelir. Böylece, mayoz bölünme sürecinin sonunda haploid sayıda kromozom içeren hücreler oluşur. Döllenmeyle bunlar normal diploid sayıya dönerler (49, 50, 79, 86).

### ***2.3.3.Spermiyogenez***

Spermiyogenez spermatozoon üretiminin son aşaması ve spermatidlerin spermatozoona dönüşme sürecidir. Bu süreçte hücre bölünmesi gerçekleşmez. Spermatidler küçük boyutları (7-8 µm çapta) ve yoğunlaşmış kromatin bölgelerini içeren çekirdekleri ile ayırt edilebilirler. Seminifer tübüllerde lümen yakınında yerleşmişlerdir. Spermiyogenez; akrozom oluşmasını, çekirdek yoğunlaşmasını ve uzamasını, kuyruk gelişmesini ve sitoplazmasının çoğunun kaybolmasını içeren karmaşık bir süreçtir. Sonuçta, seminifer tübül lümenine salınacak olan olgun

spermatozoon oluşur. Spermiyogenez üç faza ayrılır (32, 33, 36, 48, 50, 51, 95, 107).

#### *2.3.3.1. Golgi fazı*

Spermatid sitoplazması, çekirdeğin yakınında yer alan belirgin bir Golgi kompleksi, mitokondri, bir çift sentriyol, serbest ribozomlar ve düz endoplazma retikulumu tübüllerini içerir. Proakrozomal granüller olarak adlandırılan küçük PAS-pozitif granüller Golgi kompleksinde birikir ve daha sonra birleşerek zarla çevrili bir akrozom vezikülün içinde yer alan tek bir akrozom granülünü oluştururlar. Sentriyoller göç ederek oluşan akrozomun karşı tarafında hücre yüzeyine yakın bir konuma gelirler. Kuyruk aksonemi oluşmaya başlar, sentriyoller yeniden çekirdeğe doğru göç ederken hareket ettikçe aksonem bileşenlerini çevresine sarar.

#### *2.3.3.2. Akrozom fazı*

Akrozom vezikülü ve granülü, yoğunlaşan çekirdeğin ön yarısını kaplayacak şekilde yayılır ve bundan sonra akrozom adını alır. Akrozom hiyalüronidaz, nöraminidaz, asit fosfataz ve tripsine benzer etkisi olan bir proteaz gibi bazı hidrolitik enzimleri içerir. Bu nedenle akrozom lizozomun özelleşmiş bir tipi gibi işlev görür. Bu enzimlerin oositleri çevreleyen korona radyata hücrelerini birbirinden ayırdığı ve zona pellusidayı erittiği bilinmektedir. Spermatozoonlar bir oositle karşılaştığında, akrozomun dış zarı birçok bölgede spermatozoonun hücre zarı ile kaynaşarak akrozom enzimlerinin hücre dışına boşalmasını sağlar. Bu işlem akrozom reaksiyonu olarak bilinir ve döllenmenin ilk basamaklarından biridir.

Spermiyogenezin bu fazı sırasında, spermatid seminifer tübülün tabanına doğru yönelir ve aksonem lümene doğru uzanır. Ayrıca, çekirdek uzar ve daha yoğun bir hâle gelir. Aynı zamanda, sentriyollerden bir tanesi gelişerek kuyruğu oluşturur. Mitokondri de kuyruğun proksimal kısmı çevresinde toplanarak orta parça adı verilen kalınlaşmış bölgeyi oluşturur. Bu bölge spermatozoon

hareketlerinin enerji kaynağını oluşturur. Mitokondrinin bu şekilde yerleşmesi, bu organellerin hücre hareketi ile ilgili ve yüksek enerji tüketimi olan bölgelerde yoğunlaşmasının bir başka örneğidir. Kuyruk hareketi mikrotübüller, ATP ve dinein denilen ATPaz etkinliğine sahip bir proteinin etkileşmesi sonucunda oluşur.

#### *2.3.3.3.Olgunlaşma fazı*

Geriye kalan artık sitoplazma Sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir ve spermatozoonlar tübülün lümenine salınırlar. Testislere deneysel H3-timidin injeksiyonu ile gönüllüler üzerinde yapılan araştırmalarda, insanda spermatogonyum aşaması ile spermatozoon oluşumu arasındaki sürenin yaklaşık olarak 64 gün olduğu gösterilmiştir. Sürecinin yavaş olmasının yanı sıra, spermatogenez, tüm seminifer tübüllerde ve her seminifer tübül içinde aynı anda ya da eşzamanlı olarak gerçekleşmez. Bu durum tübül duvarının ayrı ayrı her bölgesinde spermatogenezin komşu bölgelerden az ya da çok bağımsız olarak ilerlediği anlamına gelir. Bu nedenle, bir tübül kesitinin farklı alanlarında ve farklı tübül kesitlerinde, spermatogenezin farklı aşamaları izlenebilir. Bu, aynı zamanda spermatozoonların neden seminifer tübüllerin bazı bölgelerinde bulunduğunu, diğer bölgelerinde de yalnızca spermatidlerin görüldüğünü açıklar. Sonuçta bir spermatogonyumdan dört adet spermium gelişir. Seminifer tübül duvarında gelişimin değişik basamaklarına ait görüntüler sergileyen bir çok hücreyi aynı anda görmek mümkündür. Seminifer epitel hücreleri birbirini takip eden döngüsel aşamalardan geçerek zamanla değişirler. Bu aşamaların tümü seminifer epitel döngüsü olarak adlandırılır (32, 33, 36, 48, 49, 50, 51, 59, 86, 95, 107).

#### *2.3.4.Sertoli hücreleri*

Sertoli hücreleri testislerin işlevi açısından çok önemlidir. İlk kez 1865'de İtalyan fizyolog Enrico Sertoli tarafından tanımlanmıştır (59). Bu hücreler

spermatogenik serideki hücreleri saran uzamış piramit biçimli hücrelerdir. Sertoli hücrelerinin tabanları bazal laminaya tutunurken apikal uçları sıklıkla seminifer tübülün lümenine uzanır. Işık mikroskopunda spermatogenik seri hücrelerini çevreleyen çok sayıda yan uzantı nedeniyle, Sertoli hücrelerinin sınırları iyi belirlenemez. Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda bu hücrelerin çok sayıda düz endoplazma retikulumu, az granüllü endoplazma retikulumu, iyi gelişmiş Golgi kompleksi ve çok sayıda mitokondri ile lizozomlar içerdiği gösterilmiştir. Sıklıkla üçgen biçiminde olan uzamış çekirdeğinde çok sayıda girintiler, belirgin çekirdekçik ve az miktarda heterokromatin bulunur (32, 33, 36, 48, 50, 51, 95, 107).

Yan yana bulunan Sertoli hücreleri, hücrenin alt yan yüzlerinde sıkı bağlantı bölgeleri ile birbirlerine bağlanarak kan-testis bariyerini oluştururlar. Spermatogonyumlar bu bariyerin altında yer alan bazal kompartmanda yerleşmiştir. Spermatogenez sırasında spermatogonyumların bölünmesi sonucu oluşan bazı hücreler bu bağlantı noktalarından bir şekilde geçerek, bariyerin üzerinde yer alan adluminal kompartmana ulaşırlar. Spermatozoidler ve spermatozoidler bariyerin üzerinde, Sertoli hücrelerinin yan ve üst kenarlarındaki derin girintilerde yerleşmişlerdir. Spermatozoidlerin kuyrukları geliştikçe, bunlar Sertoli hücrelerinin üst uçlarından çıkan saçaklar halinde görülürler. Sertoli hücreleri "gap junction" adı verilen birleşmelerle de bağlanmıştır. Bu yolla hücrelerin iyon ve kimyasal madde alışverişi sağlanır. Sertoli hücrelerinde aralıklı bağlantılara ek olarak bazal kısımda hemidesmozomlar, Sertoli hücreleri ile gelişimin erken dönemindeki spermatogenik hücreler arasında desmozom benzeri kompleksler gözlenmektedir (32, 33, 36, 48, 50, 51, 59, 95, 100, 107).

Sertoli hücrelerinin çeşitli işlevleri vardır. Gelişmekte olan spermatozoonların desteklenmesi, korunması ve beslenmesinin düzenlenmesinde görev alırlar. Spermatogenik seri hücreleri birbirlerine sitoplazmik köprülerle bağlanmışlardır.

Bu hücre ağı, Sertoli hücrelerinin yaygın sitoplazmik dallanmaları ile fiziksel olarak desteklenir. Spermatozoidler, spermatidler ve spermatozoonlar kan-testis bariyeri ile kan akımından izole edildiği için, bu spermatogenik hücreler besin maddelerinin ve metabolitlerin alınıp verilmesinde Sertoli hücrelerine muhtaçtır. Sertoli hücre bariyeri gelişen sperm hücrelerini immünolojik saldırıdan da korur (32, 33, 36, 48, 51, 95, 107).

Spermiyogenez sırasında fazla spermatid sitoplazması artık cisimcikler şeklinde atılır. Bu sitoplazmik parçacıklar Sertoli hücrelerindeki lizozomlar tarafından fagosite edilir ve sindirilir (32, 33, 36, 48, 50, 51).

Sertoli hücreleri sürekli olarak seminifer tübüllere genital kanallar yönünde akan ve spermilerin taşınması için kullanılan bir sıvı salgılar. Androjen bağlayıcı protein üretimi Sertoli hücreleri tarafından folikül uyarıcı hormon (FSH) ve testosteron kontrolü altında gerçekleştirilir ve seminifer tübül içinde spermatogenez için gerekli olan testosteronun yoğunlaştırılmasını sağlar. Sertoli hücreleri testosteronu östradiole çevirebilir. Bu hücreler aynı zamanda ön hipofiz bezinden FSH sentezini ve salınmasını önleyen inhibin adı verilen bir peptid salgılar (48, 50, 51, 95, 107).

Müller kanalını baskılayıcı hormon olarak da adlandırılan AMH bu hormon embriyonun gelişimi sırasında erkek fetüste paramezonefroz kanallarının (Müller) gerilemesini sağlayan bir glikoproteindir. Testosteron ise mezonefroz kanallarından (Wolf) köken alan yapıların gelişmesini sağlar (32, 33, 36, 48, 51, 95, 107).

Sertoli hücreleri insanda ve diğer hayvanlarda üreme çağı süresince bölünmezler. Enfeksiyon, kötü beslenme, X ışınlarına maruz kalma gibi olumsuz koşullara karşı oldukça dayanıklı hücrelerdir ve bu zararlı etkilere maruz

kaldıklarında sağ kalım oranları spermatogenik seri hücrelerine göre çok daha yüksektir. Memelilerde spermatozoonlar büyük olasılıkla, Sertoli hücrelerinin üst sitoplazmasında bulunan mikrotübüller ve mikrofilamentlerin katılımıyla, hücre hareketleri sonucu salınırlar (32, 33, 50, 51, 95, 107)

Seminifer tübüllerin iç kısmıyla kan arasında bir bariyerin bulunması testis sıvısında kandan gelen çok az madde bulunmasına yol açar. Testisin kılcal damarları pencere tiptedir ve büyük moleküllerin geçişine izin verir. Spermatogonyumlar kanda bulunan maddelere kolayca ulaşabilir. Ancak, Sertoli hücreleri arasında bulunan sıkı bağlantılar bir bariyer oluşturarak büyük moleküllerin Sertoli hücreleri arasındaki boşluğa taşınmasını engeller. Böylece, spermatogenezin daha ileri aşamalarındaki germ hücreleri kandaki zararlı maddelere karşı korunmuş olur (50). Kan-testis bariyerinin immünolojik önemi iki ana noktada aydınlatılmıştır. Birincisi spermatozoon ve spermatogenik hücrelerin, bağışıklık sistemi tarafından “yabancı” olarak algılanan fakat hücrelerin kendileri tarafından böyle algılanmayan bir takım moleküller içermesidir. İkincisi ise kişi yabancı maddeleri tanıyıp bunlara karşı antikor üretme yeteneği kazandıktan çok sonra, ergenlikte spermatozoonlar üretilmektedir. Yani kan-testis bariyeri spermatogenik hücreleri bağışıklık sisteminden izole etmekte yaşamsal bir rol oynamaktadır. Eğer bu izolasyon sağlanmazsa, organizmada sperme özgül antikorlar gelişecektir. Böylesi bir immün yanıt vazektomiden sonra ve bazı infertilite olgularında görülmektedir (17, 59, 86).

### ***2.3.5.Leydig hücreleri***

Testisin interstisyel dokusu androjen üretimi açısından önemlidir. Testislerde seminifer tübüller arasındaki boşluklar bağ dokusu, sinirler, kan ve lenf damarlarıyla doldurulmuştur. Testisin kılcal damarları pencere tiptedir ve kan proteinleri gibi büyük moleküllerin geçişine izin verir. İnterstisyel alanda lenf damarlarının oluşturduğu yoğun ağ, bu organdan alınan interstisyel sıvı ile lenf sıvısının bileşimindeki benzerliği açıklamaktadır. Ergenlikte bir hücre tipi daha

işlevsel olarak belirgin hâle gelir. Bu, yuvarlak ya da çok köşeli biçimi olan, merkezde yerleşen bir çekirdeği ve küçük yağ damlacıklarından zengin eozinofilik bir sitoplazması bulunan Leydig hücreleridir (50). Bazı hücreler henüz kesin yapısı bilinmeyen sarı-kahverengi bir pigment içerir. Çok iyi gelişmiş granülsüz endoplazma retikulumuna sahiptirler. Sitoplazmalarında insana özgü, özellikle elektron, bazen de ışık mikroskopunda belirgin olarak görülen ve henüz işlevleri bilinmeyen renksiz Reinke kristalleri bulunur. Yaşla birlikte Reinke kristalleri ve lipokrom pigmentinin miktarları çoğalır (53, 57). Leydig hücreleri, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesinden sorumlu erkeklik hormonu olan testosteronu üretirler. Bu hücreler salgıladıkları testosteron hormonu (toplam testosteronun %95'ini üretir, geri kalan %5 böbrek üstü bezinin korteksinde üretilir) ile spermatogenezi sürdürürler. (16, 34, 47, 53)

Kökene farklılaşmamış mezenkim hücreleri ve fibroblastlar olan Leydig hücreleri testis hacminin %12'sini oluştururlar. Büyük oval ya da çok köşeli yapıdadırlar. Eozin ile koyu boyanan sitoplazması yağdan zengindir. İri olan çekirdeği çoğunlukla hücrenin bir kenarına yakındır. İyi gelişmiş Golgi kompleksi çekirdeğe bitişik konumda bulunur. Leydig hücresi içinde salgı granülü bulunmaz. Tübüler yapıdaki mitokondriyon bakımından zengindir ve bunların şekilleri değişkendir. Zarlarında androjen steroidlerin biyosentezindeki bir çok aşamada gerekli enzimleri içeren düz endoplazma retikulumu bulunur. Peroksisom ve lizozomlar da sitoplazmada mevcuttur. Leydig hücrelerinde pro-opiomelanocortin (POM-C) molekülü sentezlenmektedir. POM-C'den gelişen peptidlerin testiste parakrin bir işlevi vardır (31, 49, 54, 79).

#### **2.4. Bor Elementi (B)**

B madeninin tarihi yaklaşık 6 bin yıl öncesine dayanmaktadır. Eski çağlarda Babiller, Mısırlılar, Çinliler, Tibetliler ve Araplar B'den çeşitli amaçlar için



yararlanmışlardır (55). B, ilk defa 1808 yılında Gay-Lussac ve Jacques Thenard ile Sir Humphry Davy tarafından boroksitin potasyumla ısıtılarak elde edilmiştir (103, 106). Daha saf B'nin elde edilebilmesi için bromit veya klorit biçimlerinin tantalyum filamentleri aracılığıyla hidrojen ile tepkimeye sokulması gerekmektedir (103).

B'nin en çok kullanılan türü olan boraks binlerce yıldan beri bazı hastalıkların tedavisi, ölümlerin mumyalanması, porselenlerin cilalanması ve değerli metallerinin ergitilmesinde kullanıldığı bilinmektedir. Modern B endüstrisi ise 13. yy de boraksın Marco Polo tarafından Tibet'ten Avrupa'ya getirilmesiyle başlamıştır. 1852'de Şili'de endüstriyel anlamda ilk boraks madenciliği başlamıştır. ABD'deki yatakların bulunarak işletmeye alınmasıyla ABD dünya B gereksinimini karşılayan birinci ülke haline gelmiştir. Türkiye 'de ilk işletmenin 1861 yılında çıkartılan "Maadin Nizannamesi" uyarınca 1865 yılında bir Fransız şirketine işletme imtiyazı verilmesiyle başladığı bilinmektedir. 1950 yılında Bigadiç ve 1952 yılında Mustafa Kemal Paşa yöresindeki kolemanit yatakları bulunmuştur. 1956 yılında Kütahya Emet kolemanit ve 1961 yılında Eskişehir Kırka boraks yataklarının bulunması ve işletilmeye başlatılmasıyla Türkiye dünya B üretimi içinde 1955 yılında %3 olan payını 1962 'de %15, 1977 'de ise %39 düzeyine yükseltmiş ve giderek artan üretimi nedeniyle de günümüzde ABD'nin en önemli rakibi haline gelmiştir (77).

B, köken olarak Arapça burak ve Farsça burah sözcüklerinden gelmektedir (103). Kimyasal sembolü B olup, periyodik cetvelin III A grubunda bulunan ve bu grubun metal olmayan tek elementidir (30, 103). B, beyaz renkli, çok sert ve sıcaklığa dayanıklı bir elementtir (106). Doğada tuz bileşikleri şeklinde bulunmaktadır. B  $2.33\text{g/cm}^3$  yoğunluklu kristal ve  $2.3\text{g/cm}^3$  yoğunluklu amorf olmak üzere doğada iki şekilde bulunur (77). Amorf B siyah veya kahverengi toz şeklinde, kristal B ise sert ve kırılmandır (103). Periyodik sistemin üçüncü grubunun

başında bulunan B elementi, kütle numaraları 10 ve 11 olan iki kararlı izotopundan oluşur. B elementi yer kabuğunda % 0.001 oranında, deniz suyunda ise 3-5 ppm düzeyinde bulunur. B elementinin kimyasal özellikleri morfolojisine ve tane büyüklüğüne bağlıdır. Amorf B kolaylıkla ve bazen şiddetli olarak tepkimeye girerken kristal B kolay tepkime vermez. B yüksek sıcaklıkta su ile tepkimeye girerek borik asit ve bazı diğer ürünler oluşturur. Mineral asitleri ile tepkimesi, konsantrasyona ve sıcaklığa bağlı olarak yavaş veya patlayıcı olabilir ve ana ürün olarak borik asit oluşur (23). B doğada tek başına bulunmaz. Oksijenle bağ kurmaya yatkın olduğundan pek çok değişik oksijen bileşimi oluşturur. Basitten karmaşığa, sonsuz sayıda değişik molekül yapılarına sahip olabilen bu bor-oksijen bileşimlerine “borat” denir. Bu özelliğinden dolayı doğada yaklaşık olarak 230 değişik B minerali bulunur (106).

Tablo 1. B 'nin fiziksel özellikleri (55)

Özellik	Değeri
Atom Ağırlığı	10.811+0.003
Ergime Noktası	2190+20 °C
Kaynama Noktası	3660 °C
Isıl Genleşme Katsayısı (25-105 °c Arası, 1°c İçin)	5x10 <sup>-6</sup> -7x10 <sup>-6</sup>
Knoop Sertliği	2100-2580 HK
Mohs Sertliği (Elmas-15)	11
Vickers Sertliği	5000 HV

#### 2.4.1. Boraks (Tinkal) ( $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$ )

Doğada genellikle renksiz ve saydam olarak bulunur. Ancak, içindeki bazı maddeler nedeniyle pembe, sarımsı gri renklerde de bulunabilir. Sertliği 2-2,5, özgül ağırlığı 1,7 g/cm<sup>3</sup> bor oksit (B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) içeriği % 36,5'dir. Ülkemizde Eskişehir-Kırka yataklarından üretilmektedir (23).

#### **2.4.2.B'nin biyolojik önemi**

İnsan ve hayvan organizmaları için esansiyel olduğu yeni belirlenmiş iz elementlerden birisi olan B 'nin kemik mineralizasyonunda etkin rol oynadığı, her ne kadar etki mekanizması bilinmiyorsa da testosteron ve  $\beta$ -östradiol gibi steroid hormonların konsantrasyonunu artırabileceği ileri sürülmüştür (30).

En zengin B kaynakları bitki kaynaklı besinler, meyveler, lifli sebzeler, fındık ve bakliyatdır. Şarap, elma suyu ve birada da fazla miktarda B bulunmasına karşın et, balık, süt ürünleri ve çoğu tahıllar B yönünden fakir ürünlerdir (74, 101, 102).

#### **2.4.3.B Metabolizması**

Borik asit olarak B sindirim ve solunum sisteminden hızla emilir, insan ve hayvan dokularında düşük konsantrasyonda bulunur. B kandaki konsantrasyonu ve testis gibi yumuşak dokular göz önüne alındığında kemik dokusunda diğer dokulara göre sıçanlarda daha fazla miktarda birikmektedir. Vücuda alınan B 'nin %90 'ı idrar ile atılır. Ayrıca, B 'nin insanlarda ve hayvanlarda yarılanma ömrü 24 saat ya da daha da azdır (70, 102).

Naghi ve Samman adlı araştırmacılar borik asit verilen sıçanlarda 4 hafta sonra HDL-Kolesterol konsantrasyonlarının azaldığını, B verilmesinin plazma 1,25-dihidroksivitamin D ve testosteron konsantrasyonlarını arttırdığını saptamışlardır (73).

#### **2.4.4.B eksikliği**

Düşük düzeyde B içeren diyet alan menopoz dönemindeki kadınlarda kalsiyum ve magnezyumun idrarla atılımlarının arttığı, serum  $17\beta$ -östradiol ve

testosteron konsantrasyonlarının düştüğü, serum kalsitonin ve osteokalsin konsantrasyonlarının ise yükseldiği bildirilmiştir (30).

Çeşitli hayvanlarda B yetmezliğinde özellikle kemik ve kıkırdak gelişiminde etkili plazma ve organ kalsiyum, fosfor, magnezyum düzeyleri ile alkali fosfataz etkinliğinin etkilenebileceği ileri sürölmektedir (25, 41, 62, 70).

#### ***2.4.5.B toksisitesi***

Ağız yoluyla verilen B'nin toksisitesi düşüktür. Deney hayvanlarında ve insanlarda borik asit ve boraksın sistemik toksik etkilerine bağlı olarak kan, doku ve idrar B düzeylerinin arttığı, en yüksek B birikiminin beyin, karaciğer, böbrek ve kanda olduğu bildirilmiştir (30, 102).

B toksisitesine bağlı olarak sıçanlarda depresyon, ataksi, konvölziyon, vücut sıcaklığının azalması, deri ve müköz zarlarda kırmızı-menekşe renk oluşması, sperm yapımında baskılanma, testislerde atrofi, ovaryum gelişiminde bozukluk, serum hematokrit ve hemoglobin değerleri ile, kemik alkali fosfataz ve osteoblast etkinliğinde azalma, tavşanlarda ise iştahsızlık, kilo kaybı, ishal, kalp-damar bozuklukları, testis atrofi ve sperma sayısında azalma göröldüğu bildirilmiştir (30, 102).

#### ***2.4.6.B ürünlerinin başlıca kullanım alanları***

Çok geniş ve çeşitli alanlarda ticari olarak kullanılan B mineralleri ve ürünlerinin kullanım alanları giderek artmaktadır. Üretilen B minerallerinin % 10

'a yakın bir bölümü doğrudan mineral olarak tüketilirken geriye kalan kısmı B ürünleri elde etmek için kullanılmaktadır (23).

B, eklendiği malzemelerin katma değerlerini yükseltmekte, bu nedenle bugün sanayinin tuzu olarak adlandırılmaktadır. Gelişen teknolojiler, B kullanımını ve B 'ye bağımlılığı artırmakta, B 'nin stratejik mineral olma özelliği giderek daha da belirginleşmektedir. Ülkemiz açısından büyük stratejik öneme sahip doğal bir kaynak olan B mineralleri, endüstride çok yaygın ve çeşitli kullanım alanlarına sahiptir (Tablo 2.). Günlük hayatımızın hemen her yerinde kullanılan B yanmayı geciktirici madde, cam, seramik, tarım, metalürji, deterjan endüstrileri ile nükleer enerji üretiminde geniş kullanım alanlarına sahiptir (103).

Tablo 2. B ve B ürünlerinin kullanım alanları (103)

ÜRÜN	KULLANIM ALANI
Kalsiyum bor cevheri (Kolemanit)	Tekstil kalite cam elyafı, Bor alaşımları Metalürjik curuf yapıcı
Sodyum bor cevheri (Üleksit ve Probertit)	Yalıtım cam elyafı, Borosilikat cam Antiseptikler, bor alaşımları, nükleer, yangın geciktirici, naylon, fotoğrafçılık, tekstil, gübre,katalist, cam, cam elyaf, emaye, sır
Susuz boraks	Gübre, cam elyaf, cam, metalürjik curuf yapıcı, emaye-sır, yangın geciktirici
Sodyum perborat	Deterjan ve beyazlatıcı, tekstil
Sodyum metaborat yapıştırıcı	Deterjan, zirai ilaçlama, fotoğrafçılık, tekstil
Sodyum pentaborat	Yangın geciktirici, gübre

#### *2.4.6.1.Cam endüstrisi*

B pencere camı, şişe camı vb. endüstrilerde ender hallerde kullanılmaktadır. Özel camlarda ise borik asit vazgeçilemeyen bir unsur olup, rafine sulu/susuz boraks, borik asit veya kolemanit/boraks gibi doğal haliyle kullanılmaktadır. B ergimiş haldeki cam ara ürününe katıldığında onun viskozitesini arttırıp yüzey sertliğini ve dayanıklılığını yükselttiğinden sıcaklığa karşı izolasyonun gerekli görüldüğü cam ürünlerine katılmaktadır. Hafifliği, fiyatının düşüklüğü, gerilmeye olan direnci ve kimyasal etkilere dayanıklılığı nedeniyle plastiklerde, yapay elyaf, lastik ve kağıt gibi malzemelere sertlik ve dayanıklılık kazandırmaktadır. Böylece, sertleşmiş plastikler otomotiv ve uçak endüstrilerinde, çelik ve diğer metallerin yerini almaya başlamıştır. Ayrıca, kayaklar ve tenis raketleri gibi spor malzemelerinde de kullanılmaktadır (23).

#### *2.4.6.2.Seramik endüstrisi*

Emayelerin vizkozitesini ve doyunlaşma sıcaklığını azaltan borik oksit % 20 'ye kadar kullanılabilir. Özellikle emayeye katılan hammaddelerin % 17-32'si borik oksit olup, sulu boraks tercih edilir. Emaye ile kaplanan metallerin paslanması önlenir ve görünüşü güzelleşir. Çelik, alüminyum, bakır, altın ve gümüş emaye ile kaplanabilir. Emaye asite karşı dayanıklılığı arttırır. Mutfak aletlerinin çoğu emaye kaplamalıdır (23). Seramik endüstrisinde fayansların parlaklığı ve sertliği B ile sağlanır. Porselen tabaklar da B sayesinde meydana çıkmıştır (77).

#### *2.4.6.3.Temizleme ve beyazlatma endüstrisi*

Sabun ve deterjanlara mikrop öldürücü (germisit) ve su yumuşatıcı etkisi nedeniyle % 10 boraks dekahidrat ve beyazlatıcı etkisini arttırmak için de toz deterjanlara % 10-20 oranında sodyum perborat katılmaktadır (23).

#### *2.4.6.4. Yanmayı önleyici ya da geciktirici maddeler*

Borik asit ve boratlar selülozik maddelerin ateşe karşı dayanıklı olmasını sağlarlar. Tutuşma sıcaklığına gelmeden selülozdaki su moleküllerini uzaklaştırırlar ve oluşan kömürün yüzeyini kaplayarak daha ileri bir yanmayı engellerler. B bileşikleri plastiklerde yanmayı önleyici olarak giderek artan oranlarda kullanılmaktadır (23).

#### *2.4.6.5. Tarım*

B mineralleri bitki örtüsünün gelişmesini artırmak veya önlemek amacıyla kullanılmaktadır. B, değişken ölçülerde birçok bitkinin temel besin maddesidir (23).

Özellikle de şarap yapımında kullanılan üzüm için B büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda B elementinin hiç bulunmadığı ya da az bulunduğu topraklarda üzümlerin tam olarak yetişmediği gözlenmiştir (106).

B sodyum klorat ve bromosol gibi bileşiklerle birlikte otların temizlenmesi gereken durumlarda da kullanılmaktadır (23, 55).

#### *2.4.6.6. Metalürji*

Boratlar yüksek sıcaklıklarda düzgün, yapışkan, koruyucu, temiz ve çapaksız bir sıvı oluşturma özelliği nedeniyle demir dışındaki metallerin endüstrisinde koruyucu bir cüruf oluşturu ve ergitmeyi hızlandırıcı madde olarak kullanılmaktadır. Alaşımlarda özellikle çeliğin sertliğini artırıcı olarak kullanılmaktadır. Çelik üretiminde 50 ppm B eklenmesi çeliğin sertleştirilebilme niteliğini geliştirmektedir (23).

#### 2.4.6.7.Nükleer uygulamalar

Atom reaktörlerinde B 'li çelikler, B karbürler ve titan-bor alaşımları kullanılır. Paslanmaz B 'li çelik, nötron emici olarak tercih edilmektedir. Yaklaşık her bir B atomu bir nötron emmektedir. Atom reaktörlerinin kontrol sistemleri ile soğutma havuzlarında ve reaktörün alarm ile kapatılmasında B<sub>10</sub> B izotopu kullanılır (23).

B elementini tek kılan bir başka özelliği ise, küçük bir atoma sahip oluşuna bağlı olarak, nötron emme gücünün yüksek olmasıdır. Nükleer santrallerde, radyoaktif maddenin bölünmesi sıcaklığın açığa çıkmasına,  $\alpha$  ve  $\beta$  parçacıkları,  $\gamma$  ışınları ve nötronların oluşmasına yol açar. Nötronlara karşı kalkan görevi görececek malzemeler arasında en etkili olanları B (özellikle de B<sub>10</sub> izotopu), hidrojen, lityum, polietilen ve sudur. Ancak bunların çoğu sekonder gama ışınlarının oluşmasına neden olurken nötronları emme özelliğiyle B, çok hafif bir  $\gamma$  ışını ve kolay emilebilen bir  $\alpha$  ışını üretir (106).

#### 2.4.6.8.Diğer kullanım alanları

B minerali enerji üretilebilen elementler içinde litre başına 92.77 MJ yanma enerjisiyle birinci sırada yer almaktadır. Bu nedenle alternatif enerji kaynağı olarak kullanılabilirliği üzerinde 1950'li yıllardan beri yapılan çalışmalar son yıllarda kritik teknolojiler olarak ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu bağlamda B mineralinin ticari amaçlı olarak üç özelliği üzerinde önemle durulmaktadır. Bunlar;

- \* Hidrojen taşıyıcısı olarak B mineralinden faydalanma,
- \* Hidrojenden daha iyi bir enerji hammaddesi olması,



\* Füzyon reaktörlerinde yakıt olarak B kullanımı olarak sayılabilir. Yakıt pilleri üzerinde yapılan çalışmalar B mineralini ön plana çıkarmış ve ticari olarak kullanılabilirliği kanıtlanmıştır (103).

Endüstri devriminden günümüze kadar birincil enerji kaynaklarında sistemli bir değişim olduğu bilinmektedir. Başlangıçta katı (kömür) ağırlıklı enerji kaynağı, sonrasında sıvıya (petrole) dönüşmüş ve içinde bulunduğumuz yıllar içerisinde de sıvıdan gaza (doğalgaz, LPG) kısmi bir geçiş gerçekleşmiştir. Bu gelişmede azalan enerji kaynaklarının oluşturduğu kaygı kadar çevre kirliliği de rol oynamıştır. Nitekim üretilecek aynı enerji miktarı için gerekli kömür, petrol, doğalgazın oluşturduğu çevre kirliliği verilen sıra içerisinde azalmaktadır. Enerji kaynağı olarak hidrojenin önemi bu sıra içerisindeki yerinden kaynaklanmaktadır. Hidrojen tepkime sonucu diğer yakıtların sebep olduğu CO, CO<sub>2</sub>, CnHm, SOx, NOx vb. bileşiklerin aksine sadece su oluşturmaktadır (103). Yakıt endüstrisi B 'nin en değerli olduğu sektördür. Çünkü B 'li yakıtlar itme güçlerinin fazlalığından dolayı roket, füze ve savaş uçaklarında kullanılırlar. Çok yakın bir gelecekte B 'li yakıtların diğer motorlarda da kullanılacağı düşünülmektedir (77).

Ahşap malzemelerin korunması için sodyum oktaborat kullanılır. % 30'luk sodyum oktaborat çözeltisi ile işlem görmüş tahta malzeme yavaş yavaş kurutulursa bozunmadan ve küllenmeden uzun süre kullanılabilir. Araçların soğutma sistemlerinde korozyonu önlemek üzere boraks antifiriz karışımına katkı maddesi olarak da kullanılır. Dokuma endüstrisinde nişastalı yapıştırıcıların viskozitelerinin ayarlanmasında, kazeinli yapıştırıcıların çözücülerinde, proteinlerin ayrıştırılmasında ve dericilikte kireç çöktürücü madde olarak boraks kullanılmaktadır (23).

B'li çimento depreme dayanıklı ve maliyeti düşük bir üründür. Genellikle baraj ve dayanıklı karayolu yapımı gibi dayanıklılık açısından yüksek düzeyde sağlamlık gerektiren yapılarda kullanılmaktadır. Ayrıca %70 oranındaki dayanıklılık gücü ile B'li çimento nüfusunun büyük çoğunluğu birinci derece deprem kuşağında yer alan ülkemiz için son derece önemlidir. Ayrıca, çevre duyarlılığının son derece geliştiği günümüzde çevre dostu bir üründür. Diğer ürünlere göre %25 daha düşük CO<sub>2</sub> salınımı vardır (55).

B borcamlarda, motor yağlarında ve çelik jantlarda da kullanılır. Ayrıca, araba boyalarının içine katılan B parlaklığı ve kolay çizilmemeyi sağlar. Lastiklerin içindeki çelik teller de B ile güçlendirilmektedir. Bilgisayarlar, cep telefonları bugün bu kadar küçükse, bunu B 'ye borçludur. Çünkü bilginin akışını sağlayan ince optik lifler, B olmadan sağlamlaşamaz. Bisküvi, pasta gibi gıda ürünlerinin yapıldığı kalıplarda da B kullanılmaktadır. Eğer B olmasaydı kalıplar yüksek sıcaklığa dayanamazdı. Tıp ve ilaç endüstrisinde diş macunlarında, losyonlarda, yanık ve yara kremlerinde de B kullanılmaktadır (77).

Son yıllarda ortaya konulan en önemli çalışmalardan biri de B 'nin özelliklerinden yararlanılarak geliştirilen yeni bir kanser tedavi yöntemi olan B nötron yakalama tedavisidir. Bu yöntem tek başına uygulandığında normal hücreler üzerinde önemsiz sayılabilecek etkileri olan iki unsuru bir araya getiren bir tür ikili radyasyon tedavi yöntemidir. Birinci unsur, tümör hücrelerinde biriktirilebilen kararlı bir B<sub>10</sub> izotopu; ikinci unsur ise düşük enerjili nötronlardan oluşan bir ışıdır. Tümör hücrelerinin içinde ya da bunların yanında bulunan B<sub>10</sub>, bir nötron yakaladıktan sonra parçalanır ve üretilen yüksek enerjili ve ağır yüklü parçacıklar yalnızca yakın konumdaki tümör hücrelerini yok ederler. Ancak, yanlarındaki sağlıklı hücrelere büyük oranda zarar vermezler (106).

## 2.5.E Vitamini (E Vit)

### 2.5.1.Özellikleri

1925 yılında Evans ve Bishop farelerin üremelerinde zorunlu olarak bulunması gereken bir maddenin varlığını keşfettiler. 1936 yılında bu madde “tokoferol” olarak adlandırıldı. Tokoferol adı fareler bu madde olmadan canlı yavru dünyaya getiremedikleri için verildi. Latince tocos-doğum ve pherin-meydana getirmek sözcüklerinden oluşur (9).

Doğal E Vit olan D- $\alpha$ -tokoferolün molekül ağırlığı 430.69, kaba formülü ise  $C_{29}H_{50}O_2$ 'dir (9).

Yağda çözünen vitaminlerin tümü, izopren türevleri olan apolar hidrofob moleküllerdir. Vücutta yeterli miktarda sentezlenemediğinden bunların gıdalarla alınmaları zorunludur. Bu vitaminler, ancak yağ emilimi normal olduğu zaman etkin şekilde emilebilir (71).

E Vit yağda eriyen, zincir kırıcı antioksidan etkili, tokoferol ve tokotrienol türevlerini kapsayan bir vitamindir.  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\eta$  ve  $\zeta$  gibi çeşitli şekilleri bulunmaktadır.

E Vit'in başlıca işlevi çoklu doymamış yağ asitleri gibi hücre bileşenlerinin molekül halindeki oksijen ve serbest radikaller tarafından enzimatik olmayan oksidasyonundan korumada etkili bir antioksidan olmasıdır (13).

### **2.5.2. Gereksinim ve kaynakları**

Bitkisel yağlar E Vit açısından zengindir. Karaciğer ve yumurta orta derecede E Vit içerir.  $\alpha$ -Tokoferol için önerilen günlük gereksinim erkeklerde 10 mg, kadınlarda 8 mg'dır. E Vit gereksinimi, çoklu doymamış yağ asiti alımı arttığında yükselir (13, 52).

E Vit, derin dondurma işlemi dahil olmak üzere ticari gıda hazırlanması ve pişirilme sırasında bozulur. Buğday, ayçiçeği tohumu ve ayçiçeği yağı, mısır ve soya yağı iyi bir E Vit deposudur (71).

### **2.5.3. Emilimi**

Diyetle alınan E Vit yağda çözünmüş haldedir. Yağ sindirimi sırasında ağıza çıkar ve sindirilir.

E Vit, ince bağırsakların üst kısmından emilir ve lenf içerisinde şilomikronlarla taşınır. Karaciğer, plazma ve yağ dokularında yüksek oranda E Vit bulunur. Tokoferollerin hızlı bir biçimde değişimi alyuvar zarları ve plazma lipoproteinleri arasında olmaktadır. E Vit normal sınırlar içerisinde verilirse idrarla bir miktar atılır (52).

E Vit tüm dokularda ve en çok da yağ dokusunda depolanır. Ancak, depolanan miktarı fazla değildir (96).

Tokoferolün diyetteki yağda çözülmüş olması ve yağ sindirimi sırasında serbestleşip emilmesi nedeniyle, yağ emiliminde bozukluk olması durumunda E vit eksikliği görülür (71).

Doğal yapıda çok sayıda tokoferol vardır. Bunlar arasında D- $\alpha$ -tokoferol en çok bulunan ve en önemli biyolojik etkinliğe sahip olanıdır (71).

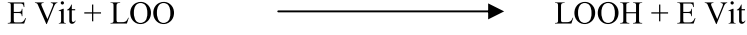
E Vit A Vit ile yakın ilişki içerisinde olup mide-bağırsak sisteminden emilimini artırarak karaciğer ve diğer organlarda A Vit konsantrasyonunun mümkün olan en üst düzey tutulmasını sağlar. Bu sırada A Vit'in de oksidatif stresten korunmasına yardımcı olur (9).

#### ***2.5.4. Antioksidan özelliği***

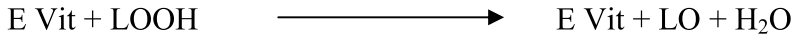
Antioksidan etkisi en yüksek olan tokoferol  $\alpha$ -tokoferoldür (3, 96). Oksidasyon sırasında ortaya çıkan süperoksit, diğer radikaller ve peroksit, membran enzimlerinden sitokrom P 450 oksidaz ve ksantin oksidaz tarafından katalizlenerek diğer proteinlerle serbest radikalleri oluştururlar. Bu serbest radikaller daha sonra mitokondiri, mikrozoim ve hücre zarlarında bulunan fosfolipidlerin doymamış yağ asitlerini oksitleyerek bozuklukların ortaya çıkmasına neden olur (52).

E Vit vücuttaki en önemli antioksidandır ve hücre üzerinde zarların lipid fazını etkiler. Özellikle serbest radikal zincir tepkimelerini kıran bir etki yaparak, peroksil serbest radikal gibi toksik radikallerin etkilerine karşı korunma sağlar (71,96).

Yağda çözünen E Vit, LOO'u LOOH'a indirger.



$\alpha$ -Tokoferol peroksit radikallerini yakalamada en etkin olan E Vti'dir. Yüksek oksijen konsantrasyonlarında bile E Vit antioksidan etkisiyle radikal oluşumuna engel olur (96).



Kısaca, E Vit zincir kırıcı bir antioksidan olup başlıca işlevi lipid peroksitlerini etkisizleştirerek peroksidasyon zincir tepkimelerini sonlandırmaktır (96).

### ***2.5.5. Diğer işlevleri***

E Vit'in kanseri önleyici etkisi vardır. DNA sentezinde de rolü olduğu saptanmıştır. Bağışıklık işlevleri üzerinde önemli etkileri vardır. Özellikle yardımcı T hücre ( $T_h$ ) sayılarını ve etkinliklerini artırıcı etkileri de belirlenmiştir. Hümorale bağışıklık üzerine de benzer etki yaparak B lenfositlerini uyarır ve Ig sentez hızını artırır (52).

### ***2.5.6. Yetersizliği***

Vitaminlerin sindirim ve emilimini etkileyen hastalıklar, bu vitaminlerin eksikliğine yol açabilir. Diyetle yetersiz bulunmaları veya emilim bozukluklarına bağlı yetersizlik durumları vitaminlerin fizyolojik işlevlerini yerine getirememeleri sonucu ortaya çıkan sendromlara neden olur. Ender görülen E Vit yetersizliğinde sinir sistemi bozuklukları ve yenidoğan kansızlığı görülebilir (71).

Birkaç deneysel ve epidemiyolojik çalışmada E Vit'in kanser riskini azalttığı öne sürülmüştür. Antioksidan işlevi nedeniyle mutagenез ve hücre dönüşümünü önler, serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırır ve DNA hasarını azaltır (3).

E Vit eksikliği neredeyse tamamen erken doğan ve ya yeni doğan bebeklere özgüdür (13).

E Vit yetersizliğinde tavuklarda ensefalomalazi, sıçanlarda karaciğer nekrozu, maymunlarda kansızlık ve birçok hayvanda değişik hastalıklar ortaya çıkmaktadır (52). Deney hayvanlarında üreme, kas, sinir, hormon bozuklukları ile kansızlık, kan damarları ve bağ dokusunda değişiklikler, karaciğer distrofisi görülebilir (3).

Son yıllarda E Vit eksikliğinin bağışıklık sistemini de önemli derecede etkilediği bilinmektedir. Besinlere E Vit eklendiği zaman çoğu enfeksiyon hastalıklarına direnç artar (52).

E Vit yetersizliğinde, değişik türlerde değişik olmakla birlikte genellikle ana hasar hücre zarındaki yapılarda görülen bozukluklardır. Eğer bu bozukluk kan damarlarında ise kanamaya neden olur. Çoğu klinik ve histopatolojik değişiklikler E Vit ile ilgilidir. Besinlerde bulunan selenyum (Se), E Vit'in emilmesinde etkili bir maddedir. E Vit ve Se'nin bir arada yetersiz olduğu durumlarda kanatlılarda

yumurtadan çıkma oranında azalma, semen konsantrasyonunda ve dollenme oranında azalma görülür (52).

Erişkinlerde görülen yağ emilim bozuklukları, E Vit eksikliğine yol açabilmektedir. E Vit eksikliğinin en önemli belirtileri arasında alyuvarların peroksidasyona duyarlılığının artması bulunmaktadır (78).

### ***2.5.7. Toksisitesi***

E Vit insan ve hayvanlarda önemli bir toksisiteye neden olmamaktadır. Hayvanlarda fazla miktarda vitamin verilmesiyle kronik bir toksisite oluşabileceği bilinmektedir. E Vit aşırı alınması K Vit'in emilimini baskılayarak kanamaya yol açar (52).



### **3.GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışmamızın yazımı sırasında kullandığımız gerek biyoloji gerekse de tıp terimlerinin yazımı ve Türkçeleştirilmesinde Histoloji – Embriyoloji Terimleri Sözlüğü kullanılmıştır (39).

#### **3.1.Deney Hayvanları**

Çalışmamızda, her birinde 32 olmak üzere 10 günlük ve 20 günlük gruplar halinde toplam 64 adet erişkin erkek Spraque-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Hayvanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda anabilim dalımız hayvan odasında, uygun kafesler içinde barındırılarak serbestçe beslenmeleri ve su içmeleri sağlandı. Çalışmamızda yapılan tüm işlemler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 17.12.2008 tarihli ve 90 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

10 günlük deney grubu 4 alt gruba ayrıldı. 1. alt grup hayvanlarına 10 gün boyunca herhangi bir madde verilmedi. 2. alt gruba 10 gün boyunca 450mg/kg dozunda (98, 28, 21, 27) B içme suyuna katılarak verildi. 3. alt gruba 10 gün boyunca vücut ağırlıklarına göre zeytinyağı (E Vit çözücüsü olduğundan) hacmi hesaplanarak i.p. olarak verildi. 4. grup deney hayvanlarına ise 10 gün boyunca 450mg/kg dozunda B içme suyuna katılarak ve günlük tek doz halinde 200mg/kg E Vit (87, 90) i.p. olarak verildi.

20 günlük deney grupları da aynı şekilde 4 alt gruba ayrıldı. 1.alt gruba 20 gün boyunca herhangi bir madde verilmedi. 2. alt gruba 20 gün boyunca 450mg/kg dozunda B içme suyuna katılarak verildi. 3. alt gruba ilk 10 gün boyunca zeytinyağı hacmi hesaplanarak i.p. olarak verildi. 4. alt gruba 20 gün boyunca 450mg/kg

dozunda B içme suyuna katılarak ve ilk 10 gün günde tek doz halinde 200mg/kg E Vit i.p. olarak verildi.

### **3.2.Kimyasallar**

Boraks( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ ), Tekkim (Bursa/Türkiye) firmasının TK.020090.01000 kodlu ürünü kullanıldı. E Vit olarak Aksu Farma (İstanbul/Türkiye) firmasının Evigen adlı ürünü kullanıldı. Zeytinyağı olarak Karden firmasının naturel sızma zeytinyağı kullanıldı.

### **3.3.Vücut Ağırlıklarının Ölçümü**

Deney başından itibaren hayvanların vücut ağırlıkları uygulanacak madde dozlarını belirlemek üzere günlük olarak tartıldı. Deney sonunda ağırlıkları tartılarak kaydedildi.

### **3.4.Bouin Çözeltisinin Hazırlanması**

Dokuların tespitinde kullanılacak Bouin çözeltisi aşağıdaki şekilde hazırlandı;

Doymuş pikrik asit çözeltisi	75 ml
Formaldehit (%40)	25 ml
Glasiyal asetik asit	5 ml

Molekül ağırlığı kadar tartılan pikrik asit (12,2 g) 1000 ml saf su içerisinde çözüldü. İyice çözdürülmesine dikkat edilen gerekli miktarda pikrik asit kullanıldı. Çözelti kullanılmadan önce süzüldü. Bouin çözeltisini hazırlamak için önce doymuş

pikrik asit çözeltisi ile formaldehit, daha sonra üzerine yavaşça glasiyal asetik asit ilave edilerek iyice karıştırıldı (7).

### **3.5.Dokuların Alınması**

Hayvanlar 10. günün ve 20. günün sonunda vücut ağırlıkları ölçülüp kaydedildikten sonra ketamin (Ketalar 90mg/kg) + ksilazin (Alfazyne 10mg/kg) i.p. olarak verilerek servikal dislokasyon ile öldürüldü (44, 66). Hayvanların karın bölgesi açılarak testisleri çıkarıldı.

### **3.6.Testis Ağırlıklarının Ölçümü**

Çevre dokularından iyice temizlenen testislerin her biri Shimadzu (Libror AEX-200G) marka hassas terazi ile tartıldı. Testis ağırlıkları her sıçan için ayrı ayrı sağ ve sol olmak üzere tartılarak kayıt edildikten sonra, sol testisler Bouin çözeltisine alındı. Sağ testisler ise yedek dokular olarak ayrıldı.

### **3.7.Testis Ağırlık İndeksi Hesaplanması**

Deney sonunda ölçülen vücut ağırlıkları ile testis ağırlıkları kullanılarak aşağıdaki formül yardımıyla her bir hayvan için TAİ değerleri hesaplandı (90);

$$\text{TAİ: } [(\text{sağ}+\text{sol testis ağırlıkları toplamı})/\text{vücut ağırlığı}] \times 100$$

### **3.8.Işık Mikroskobu İçin Dokuların Hazırlanması**

Testislerin üzerine Bouin çözeltisi döküldükten sonra her iki ucunda jilet ile kesikler oluşturuldu. Sonra testislerin uzun eksenlerine dik olacak şekilde enjektör

ucu ile testislerin kapsüllerine karşılıklı bir kaç delik açıldı. Dokuların tamamı Bouin çözeltilisine alındıktan sonra ve testis dokuları sertleştikten sonra testisler enine olacak şekilde önce ortadan iki eşit parçaya ve daha sonra bu parçalar da yeniden ikiye bölünerek kasetlere alındı. Dokular Bouin çözeltilisinde toplam 24 saat bekletildi ve daha sonra olağan doku takibi uygulanarak her hayvana ait parafin bloklar hazırlandı. Birinci blokta testisin birinci ve üçüncü parçası, ikinci blokta ise ikinci ve dördüncü parçası olacak şekilde her testisten 2 blok elde edildi.

Parafin bloklar hazırlamak için kullanılan doku takip yönteminin basamakları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Doku takip yöntemine ait süreler (her basamağa ait zaman birimi aksi belirtilmediği durumda saat olarak anlaşılmalıdır).

<b>Kimyasal</b>	<b>Uygulama süresi</b>
Bouin Çözeltisi	24
%70 Alkol	1
%80 Alkol	30 dakika
%95 Alkol I	1
%95 Alkol II	1
%100 Alkol I	1
%100 Alkol II	1
Ksilol I	1
Ksilol II	30 dakika
%50 Parafin + %50 Ksilol	1
Parafin I	1
Parafin II	1
Parafin III	1
Bloklama	

### 3.9.Periyodik Asit-Schiff+Hematoksin (PAS+H) boyasının hazırlanışı

Kesitlerin boyanmasında kullanılacak boya çözeltisi aşağıdaki şekilde hazırlandı(8)

<b>A-</b> Periyodik asit	1 g
Saf su	200 ml
<b>B-</b> Schiff çözeltisi;	
Bazik fuksin	1 g
Saf su	200 ml
<b>C-</b> Potasyum metabisülfid	2 g
<b>D-</b> Hidroklorik asit	2 ml
<b>E-</b> Aktif kömür	2 g

Schiff çözeltisi boyama yapılmadan 1 gün önce hazırlanmıştır. Periyodik asit saf suda çözdürüldü ve kaynatıldı. Kaynatılan çözeltiye bazik fuksin eklenerek karıştırıldı ve 50 °C'ye kadar soğutuldu. Daha sonra 2 g Potasyum metabisülfid eklenerek karıştırıldı. Oda sıcaklığına geldiğinde 2 ml Hidroklorik asit eklenerek karıştırıldı, sonra 2 g aktif kömür eklenip yeniden karıştırıldıktan sonra karanlık ortamda oda sıcaklığında bir gece bekletildi. Çözelti kullanılmadan önce süzüldü.

### 3.10.Kesitlerin Alınması ve Boyanması

Her bloktan 60 µm trim aralığı ile 5 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Her lam üzerinde 2 kesit olacak şekilde ve kesitin alınma sırasına göre lamlar numaralandı. Her bloktan alınan 5µm kalınlığındaki seri kesitlerden oluşan 5 adet lam (40 kesit) ışık mikroskobunda inceleme için PAS+H yöntemi ile boyandı. Boyama yönteminin basamakları ve uygulama süreleri Tablo 4.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.'de PAS+H boyama yöntemi basamaklarına ait uygulama süreleri.

Kimyasal madde	Uygulama süresi (dk)
Ksilol I	20
Ksilol II	20
%96 Alkol I	2
%96 Alkol II	3
%90 Alkol	3
%80 Alkol	3
%70 Alkol	3
Saf su	1
Periyodik asit	5
Saf Su	2
Schiff çözeltisi	15
Çeşme suyu	2
Hematoksilin	1,5
Çeşme suyu	2
%70 Alkol	2
%80 Alkol	2
%90 Alkol	2
%96 Alkol I	2
%96 Alkol II	2
Ksilol I	5
Ksilol II	5
Lamların kapatılması	

### **3.11.Histopatoloji Değerlendirmesi**

PAS+H yöntemi ile boyanan kesitler histopatoloji değerlendirmesi için DP 70 dijital kamera ile donatılmış Olympus BH-2 laboratuvar mikroskobunda (Olympus Corp. Tokyo, Japonya) incelenerek grupları temsil eden görüntüler elde edildi.

Kesitler incelenirken interstisyel alanlar ve seminifer tübüller ayrı ayrı olarak değerlendirildi. Leydig hücre hasarı, seminifer tübül hasarı ve makrofaj yoğunluğu dikkate alındı.

### **3.12.İstatistiksel Analiz**

Vücut ağırlığı, sağ testis ağırlığı, sol testis ağırlığı, toplam testis ağırlığı ve TAI değerleri ortalama  $\pm$  standart sapma olarak hesaplandı. Deneklere ait verilerin öncelikle normal dağılıp dağılmadıkları ve varyanslarının homojenliği test edildi. Normal dağılış gösteren ve varyansları homojen olan gruplara tek yönlü varyans analizi uygulanarak istatistiksel olarak önemli fark saptanması durumunda Fisher LSD testi ile ikili grup karşılaştırmaları yapıldı. Normal dağılış göstermeyen ve varyansları homojen olmayan gruplara ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. 10 günlük ve 20 günlük eşdeğer grupların karşılaştırmaları ise t testi ile yapıldı.  $P<0,05$  ve altındaki değerlerin istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği kabul edildi.



#### **4.BULGULAR**

Çalışmamızdan elde edilen ve hesaplanan ağırlık verileri aşağıda Tablo 1. ve Şekil.1-5’de verilmiştir. Mikroskobik gözlemlere ait veriler ise mikrograflar eşliğinde aşağıda ilgili bölümde yer almaktadır.

Tablo 5. 10 günlük ve 20 günlük deney gruplarının kendi aralarında ve grup içi yapılan karşılaştırmalar. a: Kontrol grubundan farklı b: B grubundan farklı c: Zeytinyağı grubundan farklı d: 10 günlük eşdeğer gruptan farklı

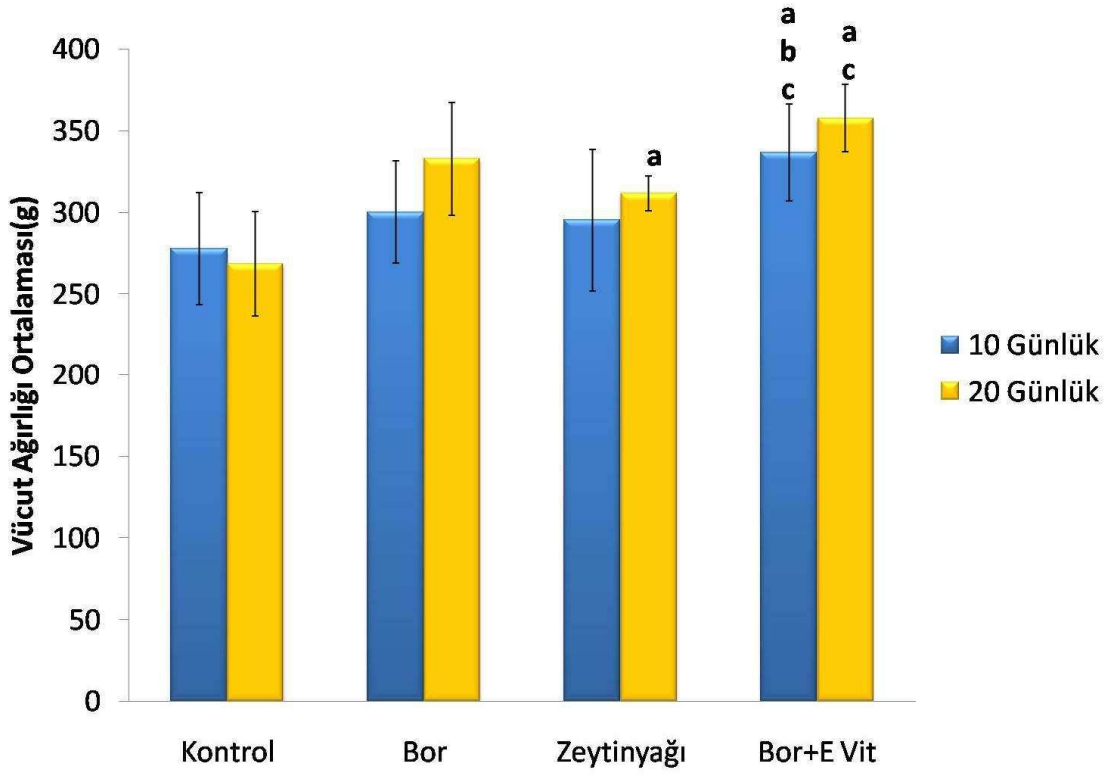
Gruplar	10.Gün					20.Gün				
	Sağ Testis Ağırlığı	Sol Testis Ağırlığı	Toplam Testis Ağırlığı	Testis Ağırlık İndeksi	Vücut Ağırlığı	Sağ Testis Ağırlığı	Sol Testis Ağırlığı	Toplam Testis Ağırlığı	Testis Ağırlık İndeksi	Vücut Ağırlığı
Kontrol	1,302 ±0,081 en düşük değer	1,329±0,080 en düşük değer	2,631±0,155 en düşük değer	0,960±0,119	277,500±34,538 en düşük değer	1,474±0,087 <sup>a</sup>	1,497±0,142 <sup>d</sup>	2,971±0,244 <sup>d</sup>	1,121±0,165 en yüksek değer	268,333±31,885 en düşük değer
Bor	1,383±0,084	1,388±0,076	2,770±0,157	0,934±0,119	300,000±31,168	1,416±0,154 en düşük değer	1,390±0,166 en düşük değer	2,808±0,316 en düşük değer	0,848±0,090 <sup>a</sup> en düşük değer	332,500±34,538
Zeytinyağı <sup>0</sup>	1,392±0,081	1,458±0,296	2,851±0,336	0,989±0,208 en yüksek değer	295,000±43,425	1,501±0,143	1,483±0,140	2,982±0,276	0,958±0,092 <sup>a</sup>	311,429±10,690 <sup>a</sup>
Bor+ E Vitamini	1,510±0,107 <sup>a,b,c</sup> en yüksek değer	1,483±0,199 en yüksek değer	2,983±0,253 <sup>a</sup> en yüksek değer	0,890±0,077 en düşük değer	336,250±29,731 <sup>a,b,c</sup> en yüksek değer	1,544±0,055 en yüksek değer	1,514±0,094 en yüksek değer	3,058±0,134 en yüksek değer	0,859±0,071 <sup>a</sup> en yüksek değer	357,500±20,529 <sup>a,c</sup> en yüksek değer

#### 4.1.Vücut Ağırlığı

Yapılan istatistiksel analizler ile deney sonu vücut ağırlıkları öncelikle 10 günlük ve 20 günlük eşdeğer gruplar arasında karşılaştırıldı ve daha sonra deney sonu vücut ağırlıkları 10 günlük ve 20 günlük deney gruplarında ayrı ayrı olmak üzere grup içi karşılaştırmaları yapılarak elde edilen bulgular Şekil 2.'de gösterilmiştir. Şekil 2'deki verilere bakıldığında gerek 10 günlük ve gerekse 20 günlük deney gruplarında vücut ağırlığı B+E Vit gruplarında en yüksek değerlere sahipken kontrol gruplarında en düşük değerlere sahip olduğu görülmektedir.

Vücut ağırlığı 10 günlük ve 20 günlük eşdeğer gruplar arasında karşılaştırıldığında hiçbir grupta eşdeğer gruba göre istatistiksel fark saptanmadı (hepsi  $p>0,05$ )

Deney sonu vücut ağırlığı 10 günlük gruplar arasında karşılaştırıldığında vücut ağırlıklarının birbirinden önemli derecede farklı olduğu saptandı ( $p<0,018$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda B+E Vit grubunun kontrol( $p=0,02$ ), B( $p=0,048$ ) ve zeytinyağı( $p=0,026$ ) gruplarından önemli derecede farklı olduğu belirlendi. Deney sonu vücut ağırlığı 20 günlük gruplar arasında karşılaştırıldığında ise vücut ağırlıklarının yine birbirinden önemli derecede farklı olduğu saptandı ( $p<0,001$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda da B+E Vit grubunun kontrol ( $p=0,001$ ) ve zeytinyağı( $p=0,002$ ) gruplarından; ayrıca zeytinyağı grubunun kontrol ( $p=0,007$ ) grubundan önemli derecede farklı olduğu belirlendi.

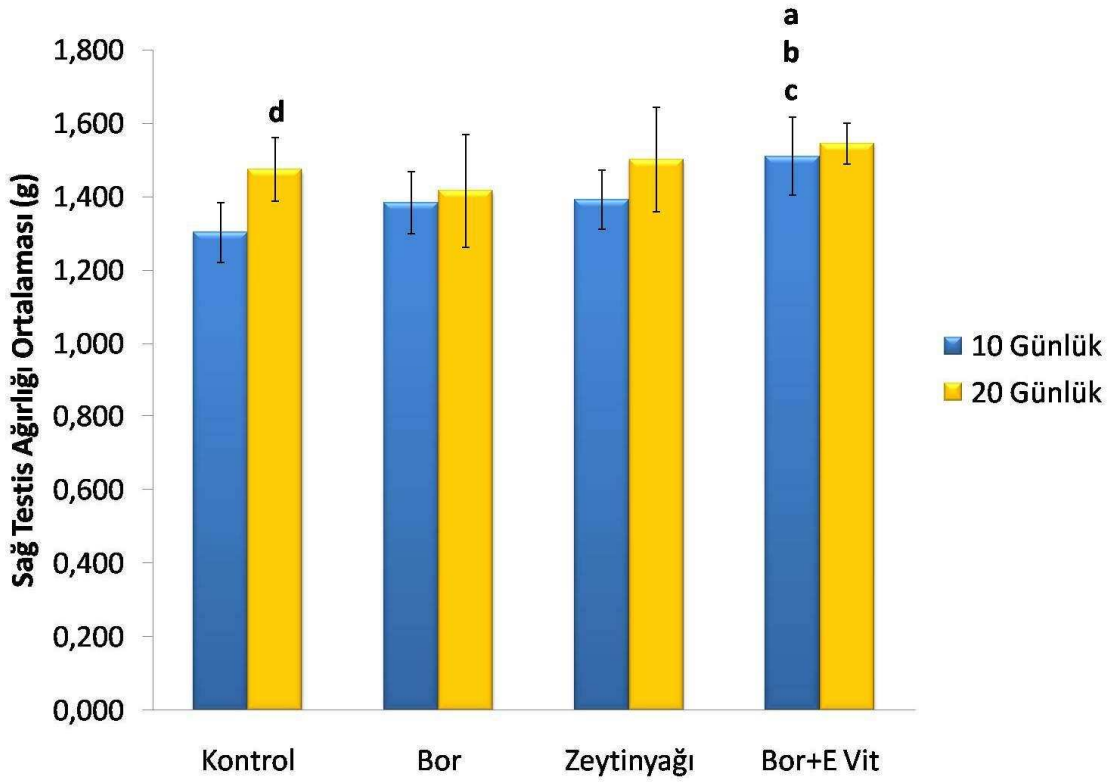


Şekil 2. Grupların deney sonu vücut ağırlıkları (ortalama  $\pm$  standart sapma). **a:** Kontrol grubundan farklı, **b:** B grubundan farklı, **c:** Zeytinyağı grubundan farklı.

#### 4.2.Sağ Testis Ağırlığı

Yapılan istatistiksel analizler ile sağ testis ağırlıkları öncelikle 10 günlük ve 20 günlük eşdeğer gruplar arasında karşılaştırıldı ve daha sonra sağ testis ağırlıkları 10 günlük ve 20 günlük deney gruplarında ayrı ayrı olmak üzere grup içi karşılaştırmaları yapılarak elde edilen bulgular Şekil 3.'de gösterilmiştir. Şekil 3'deki verilere bakıldığında yalnızca kontrol grupları arasında önemli derecede istatistiksel fark olduğu saptandı ( $p=0,003$ ). B, zeytinyağı ve B+E Vit grupları ile eşdeğer grupları arasında ise önemli bir fark görülmedi (hepsi  $p>0,05$ ). Gerek 10 günlük ve gerekse 20 günlük B+ E Vit gruplarında sağ testis ağırlığı en yüksek değerlere sahipken; en düşük sağ testis ağırlığı değeri 10 günlük kontrol grubunda iken 20 günlük grupta en düşük değer B grubunda görüldü.

Sağ testis ağırlığı 10 günlük gruplar arasında karşılaştırıldığında sağ testis ağırlıklarının birbirinden önemli derecede farklı olduğu saptandı ( $p=0,001$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda B+E Vit grubunun kontrol ( $p<0,001$ ), B ( $p=0,013$ ) ve zeytinyağı ( $p=0,021$ ) gruplarından önemli derecede farklı olduğu belirlendi. Sağ testis ağırlığı 20 günlük gruplar arasında karşılaştırıldığında ise Sağ testis ağırlıklarının birbirinden önemli derecede farklı olmadıkları saptandı ( $p>0,05$ ).



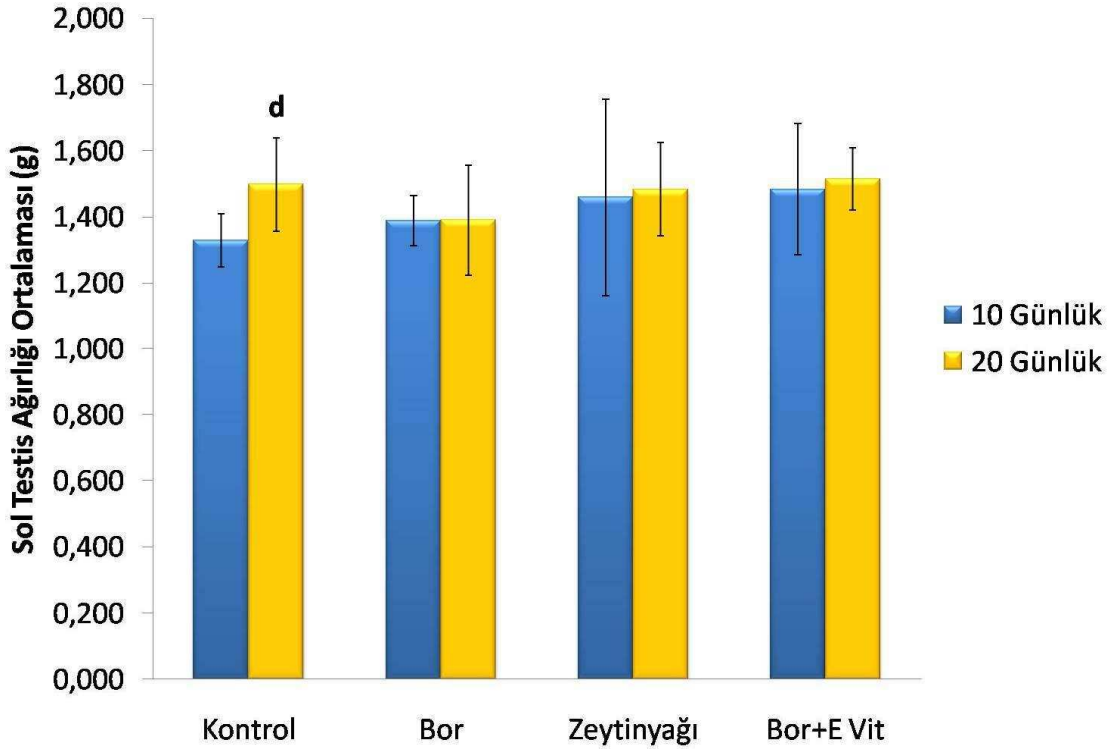
Şekil 3. Grupların sağ testis ağırlıkları (ortalama  $\pm$  standart sapma). **a:** Kontrol grubundan farklı, **b:** B grubundan farklı, **c:** Zeytinyağı grubundan farklı, **d:** 10 günlük eşdeğer gruptan farklı.

#### 4.3.Sol Testis Ağırlığı

Yapılan istatistiksel analizler ile sol testis ağırlıkları öncelikle 10 günlük ve 20 günlük eşdeğer gruplar arasında karşılaştırıldı ve daha sonra sol testis ağırlıkları 10 günlük ve 20 günlük deney gruplarında ayrı ayrı olmak üzere grup içi karşılaştırmaları yapılarak elde edilen bulgular Şekil 4.'de gösterilmiştir. Şekil 4'deki verilere

bakıldığında yalnızca kontrol grupları arasında önemli derecede istatistiksel fark olduğu saptandı ( $p=0,015$ ). B, zeytinyağı ve B+E Vit grupları ile eşdeğer grupları arasında ise önemli bir fark görülmedi (hepsi  $p>0,05$ ). Gerek 10 günlük ve gerekse 20 günlük B+ E Vit gruplarında sol testis ağırlığı en yüksek değerlere sahipken; en düşük sol testis ağırlığı değeri 10 günlük kontrol grubunda iken 20 günlük grupta en düşük değer B grubunda görüldü.

Sol testis ağırlığı gerek 10 günlük gruplar arasında ve gerekse 20 günlük gruplar arasında karşılaştırıldığında sol testis ağırlıklarının birbirinden önemli derecede farklı olmadıkları saptandı (hepsi  $p>0,05$ ).

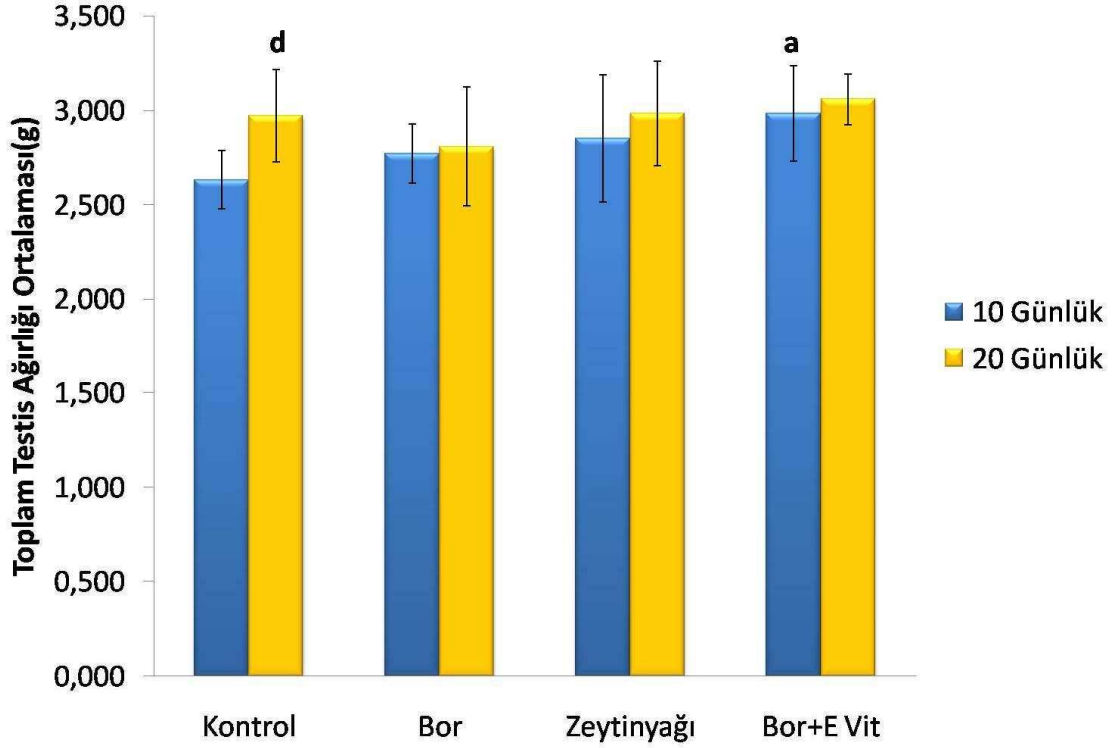


Şekil 4. Grupların sol testis ağırlıkları (ortalama  $\pm$  standart sapma). **d**: 10 günlük eşdeğer gruptan farklı.

#### 4.4. Toplam Testis Ağırlığı (TTA)

Yapılan istatistiksel analizler ile toplam testis ağırlıkları öncelikle 10 günlük ve 20 günlük eşdeğer gruplar arasında karşılaştırıldı ve daha sonra toplam testis ağırlıkları 10 günlük ve 20 günlük deney gruplarında ayrı ayrı olmak üzere grup içi karşılaştırmaları yapılarak elde edilen bulgular Şekil 5.'te gösterilmiştir. Şekil 5'deki verilere bakıldığında yalnızca kontrol grupları arasında önemli derecede istatistiksel fark olduğu saptandı ( $p=0,006$ ). B, zeytinyağı ve B+E Vit grupları ile eşdeğer grupları arasında ise önemli bir fark görülmedi (hepsi  $p>0,05$ ). Gerek 10 günlük ve gerekse 20 günlük B+ E Vit gruplarında toplam testis ağırlığı en yüksek değerlere sahipken; en düşük toplam testis ağırlığı değeri 10 günlük kontrol grubunda iken 20 günlük grupta en düşük değer B grubunda görüldü.

Toplam testis ağırlığı 10 günlük gruplar arasında karşılaştırıldığında toplam testis ağırlıklarının birbirinden önemli derecede farklı olduğu saptandı ( $p=0,043$ ). Yapılan ikili karşılaştırmalarda yalnızca B+E Vit grubunun kontrol grubundan önemli derecede farklı olduğu belirlendi ( $p=0,006$ ). Toplam testis ağırlığı 20 günlük gruplar arasında karşılaştırıldığında ise toplam testis ağırlıklarının birbirinden önemli derecede farklı olmadıkları saptandı ( $p>0,05$ ).



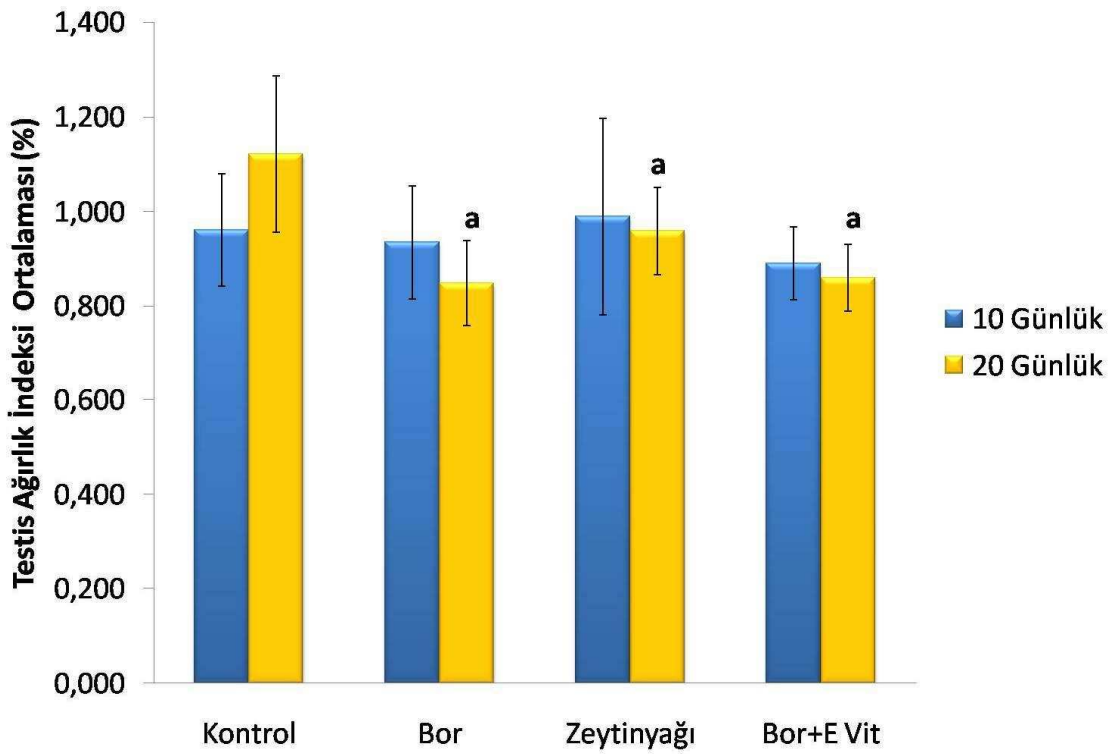
Şekil 5. Grupların toplam testis ağırlıkları (ortalama  $\pm$  standart sapma). **a**: Kontrol grubundan farklı, **d**: 10 günlük eşdeğer gruptan farklı.

#### 4.5. Testis Ağırlık İndeksi (TAİ)

Yapılan istatistiksel analizler ile TAİ öncelikle 10 günlük ve 20 günlük eşdeğer gruplar arasında karşılaştırıldı ve daha sonra TAİ 10 günlük ve 20 günlük deney gruplarında ayrı ayrı olmak üzere grup içi karşılaştırmaları yapılarak elde edilen bulgular Şekil 6.'da gösterilmiştir. Şekil 6'daki verilere bakıldığında 10 günlük ve 20 günlük eşdeğer gruplar arasında önemli dercede istatistiksel farklar olmadığı saptandı (hepsi  $p>0,05$ ). 10 günlük gruplar arasında en düşük değere sahip grup B+E Vit grubu iken en yüksek değere sahip grup zeytinyağı grubudur. 20 günlük gruplara bakıldığında ise en yüksek değer kontrol grubunda, en düşük değer ise B grubunda olduğu görülmektedir.



TAİ 10 günlük gruplar arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli derecede fark olmadığı saptandı (hepsi  $p>0,05$ ). 20 günlük gruplar karşılaştırıldığında ise B ( $p<0,001$ ), zeytinyağı ( $p=0,011$ ), ve B+E Vit ( $p<0,001$ ), gruplarının kontrol grubundan önemli derecede farklı oldukları saptandı.



Şekil 6. Grupların testis ağırlık indeksi (ortalama  $\pm$  standart sapma). **a**: Kontrol grubundan farklı.

#### 4.6. Mikroskopik İnceleme

PAS+H ile boyanan kesitlerin ışık mikroskopuyla incelenmesi sonucunda elde edilen bulgular gruplara göre aşağıda belirtilmiştir.

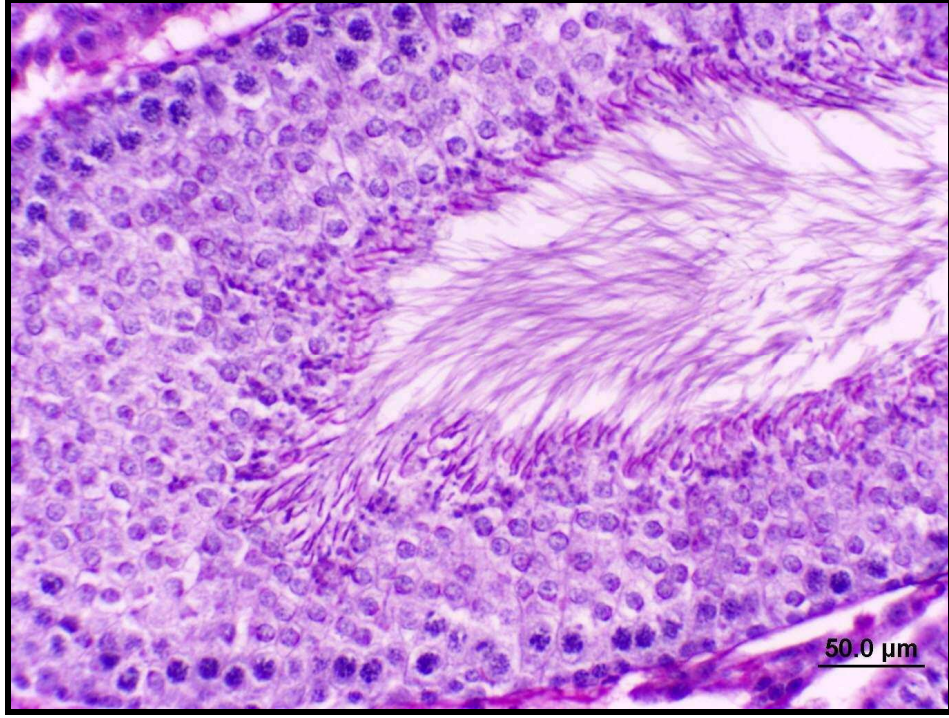
10 günlük ve 20 günlük kontrol grubuna ait kesitlerde gerek interstisyel alan gerekse seminifer tübüller normal histolojiye sahipti (Şekil 7–10). İnterstisyel alanda bulunan Leydig hücreleri oval şekilli çekirdekleri ve koyu boyanan çekirdekçikleri ile

kolayca saptandı. Özellikle damarların çevresinde gruplar halinde yerleştikleri görüldü. Makrofajlar ise PAS(+) boyanan sitoplazmaları ve farklı biçimdeki çekirdekleri ile ayırt edildi. Seminifer tübüllerin bazal membranı PAS(+) olarak boyandı. Seminifer epitelde Sertoli hücreleri, spermatogonyumlar, primer spermatozoidler az sayıda sekonder spermatozoidler yuvarlak ve uzun spermatidler ile olgun spermatozoidler gözlemlendi.

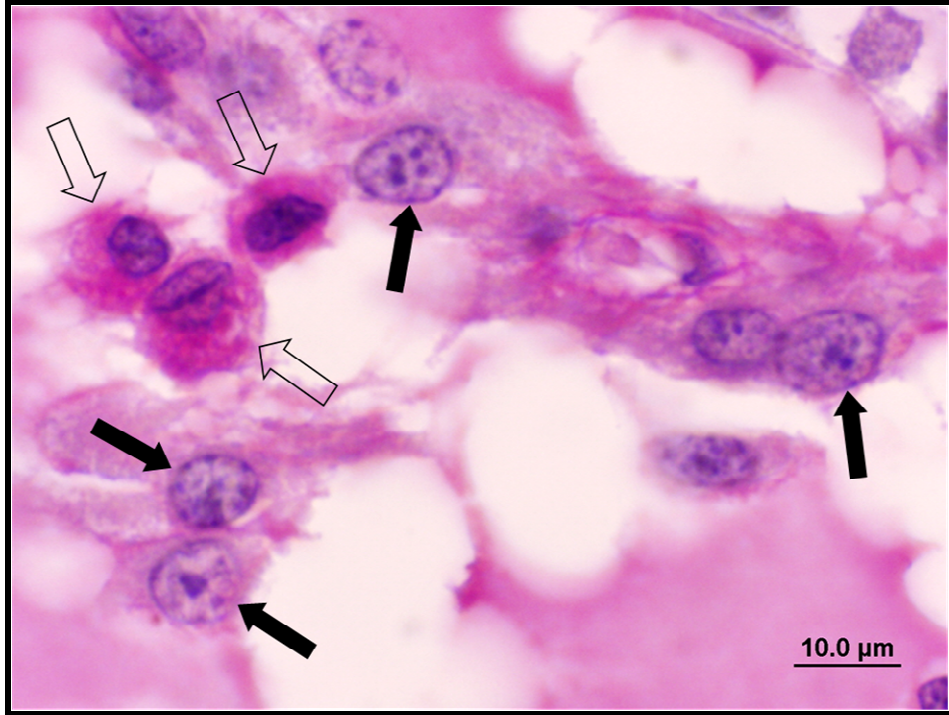
Zeytinyağı verilen 10 günlük ve 20 günlük gruplara ait kesitlerde kontrol grubuna benzer görünüm izlendi. İnterstisyel alan ve seminifer tübüller normal görünümdeydi (Şekil 11–14).

B verilen 10 günlük ve 20 günlük gruplara ait kesitlerde interstisyel alanlar Leydig hücreleri ve makrofajları içeriyordu. İnterstisyel alandaki hücre yoğunluğu ve diğer yapılar kontrol grubundakine benzerdi. Ancak, gerek 10 günlük gerekse 20 günlük B verilen gruplarda seminifer tübüllerde bazı değişiklikler olduğu izlendi. Bu değişiklikler arasında en belirgin olanı bazal membran üzerine oturmuş olan spermatogonyumların çoğunda kromatin yapısının heterokromatik (koyu) hâle dönüşmesi ve çekirdek sınırlarının düzensiz olmasıydı. Yer yer primer spermatozoidlerde de spermatogonyumlardakine benzer değişiklikler saptandı. Daha ileri aşamadaki spermatogenez hücreleri ise normal olarak değerlendirildi (Şekil 15–19).

B+E Vit verilen 10 günlük ve 20 günlük gruplara ait kesitlerde kontrol gruplarındakine yakın bulgular elde edildi. Tek başına B verilen gruplarda spermatogonyum ve yer yer primer spermatozoidlerde görülen hücresel bozukluklar B+E Vit verilen gruplarda ender olarak görüldü. İnterstisyel alanlarda bulunan Leydig hücreleri ve makrofajlarda herhangi bir bozukluk saptanmadı (Şekil 20–24).

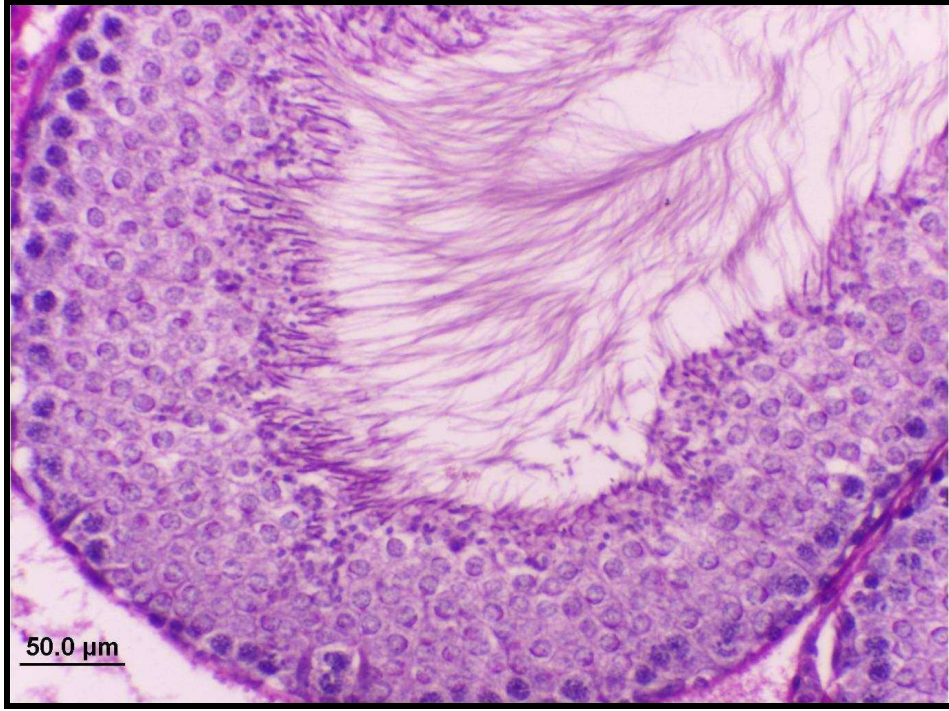


Şekil 7. 10 günlük kontrol grubuna ait testis kesitinde spermatogenezin sürdüğü normal görünümlü seminifer tübül. Bar=50µm, PAS+H.

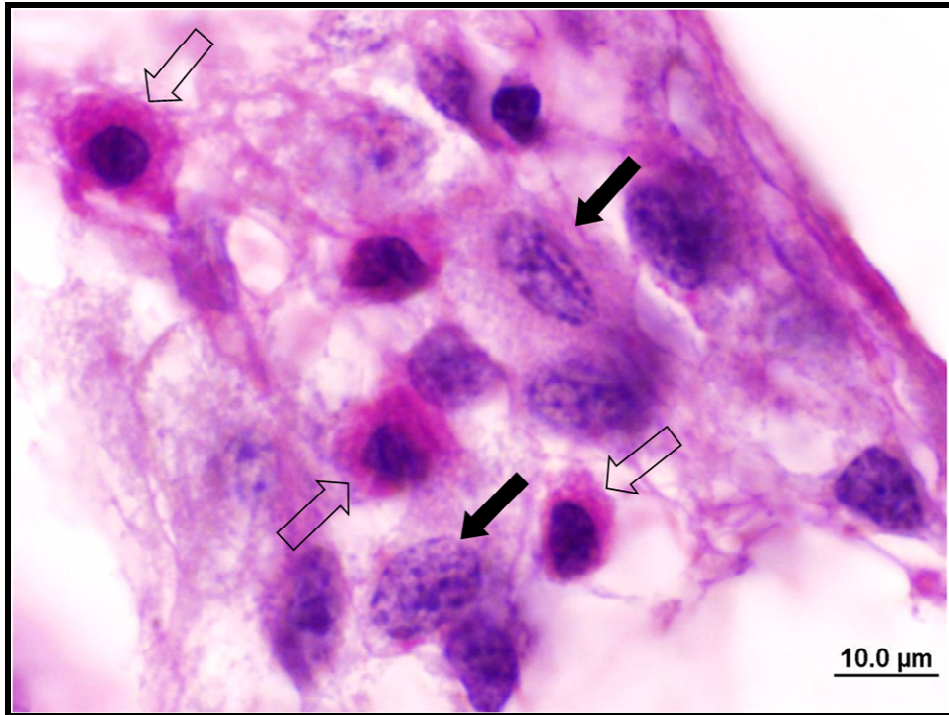


Şekil 8. 10 günlük kontrol grubuna ait testis kesitinde interstisyel alandaki Leydig hücreleri (→) ve makrofajlar (⇨). Bar=10µm, PAS+H.

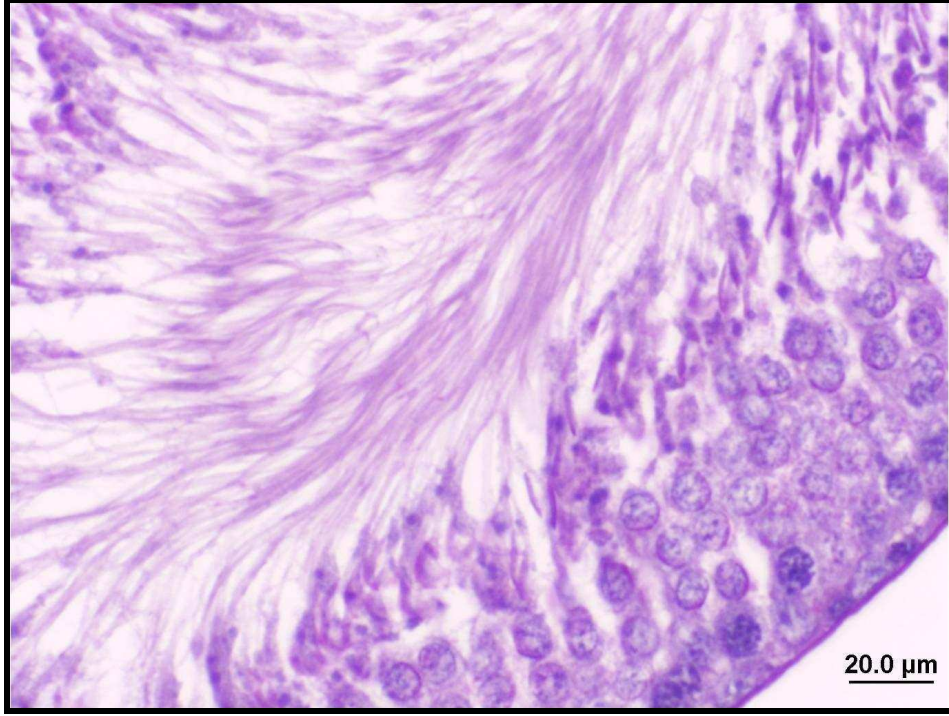




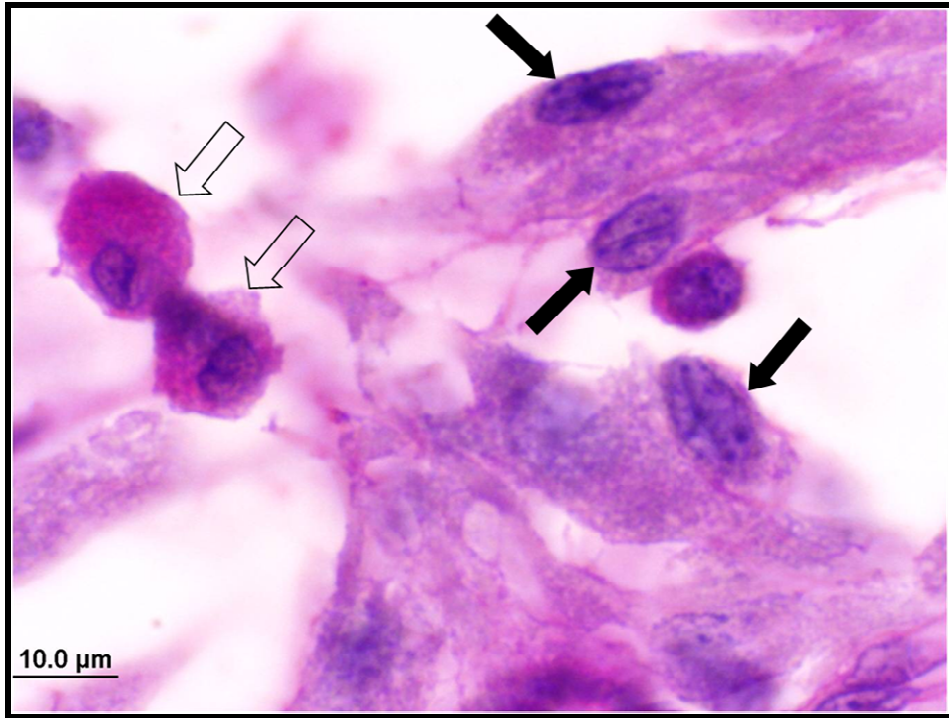
Şekil 9. 20 günlük kontrol grubuna ait testis kesitinde spermatogenezin sürdüğü normal görünümlü seminifer tübül. Bar=50µm, PAS+H.



Şekil 10. 20 günlük kontrol grubuna ait testis kesitinde interstisyel alandaki Leydig hücreleri (→) ve makrofajlar (⇨). Bar=10µm, PAS+H.

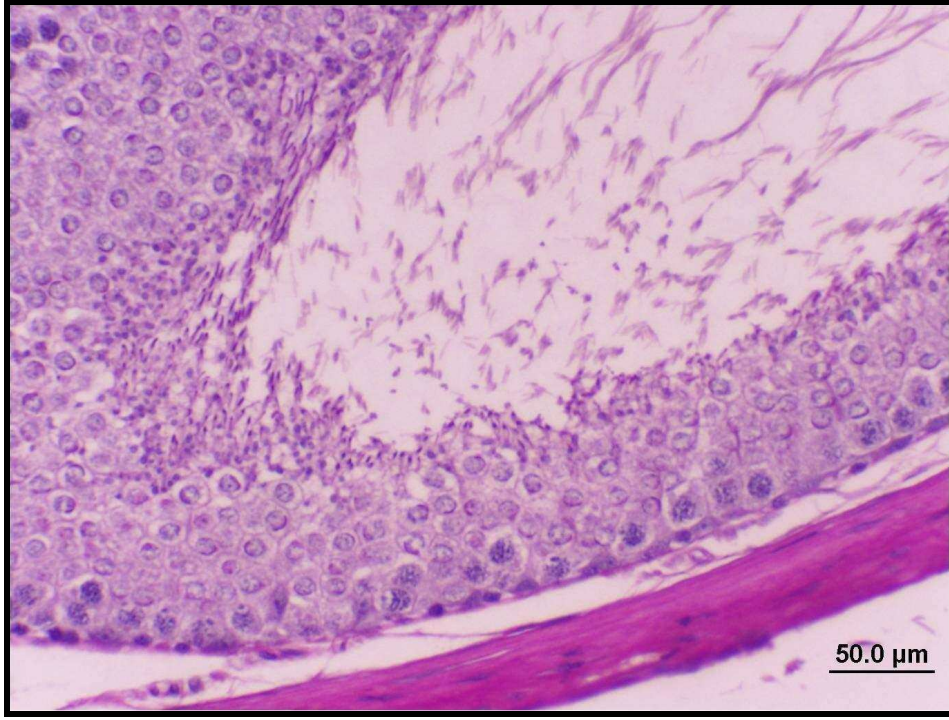


Şekil 11. Zeytinyağı verilen 10 günlük gruba ait testis kesitinde spermatogenezin sürdüğü normal görünümlü seminifer tübül. Bar=20µm, PAS+H.

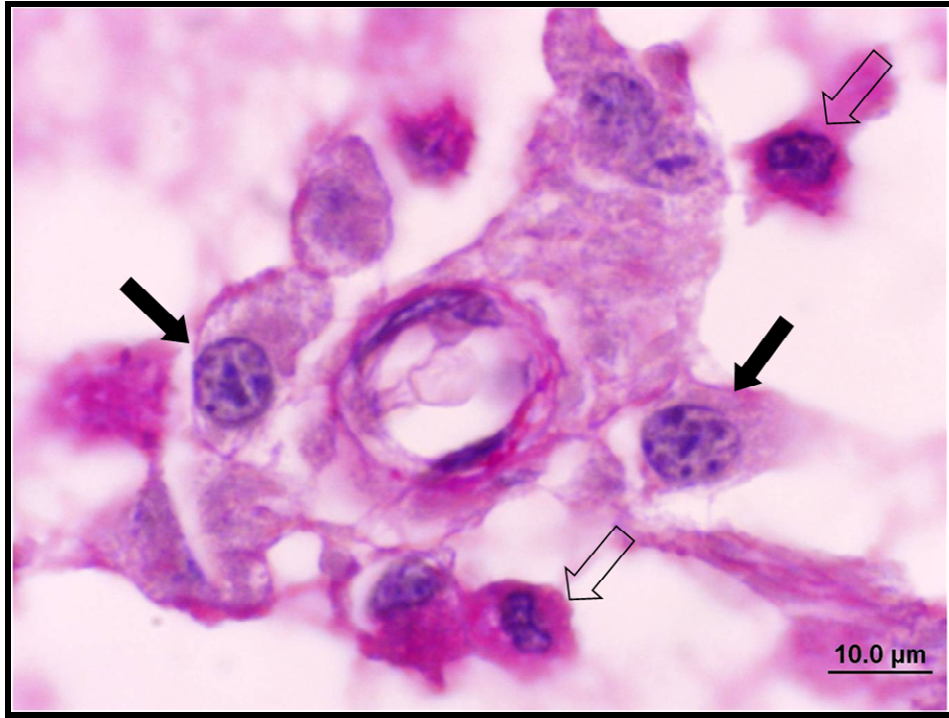


Şekil 12. Zeytinyağı verilen 10 günlük gruba ait testis kesitinde interstisyel alandaki Leydig hücreleri (→) ve makrofajlar (⇨). Bar=10µm, PAS+H.

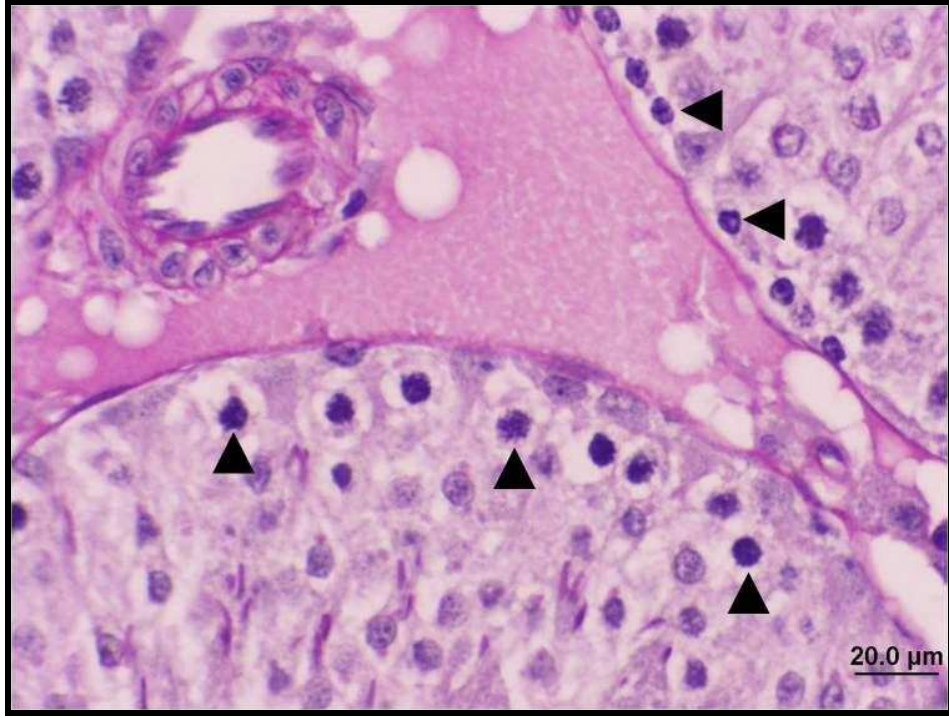




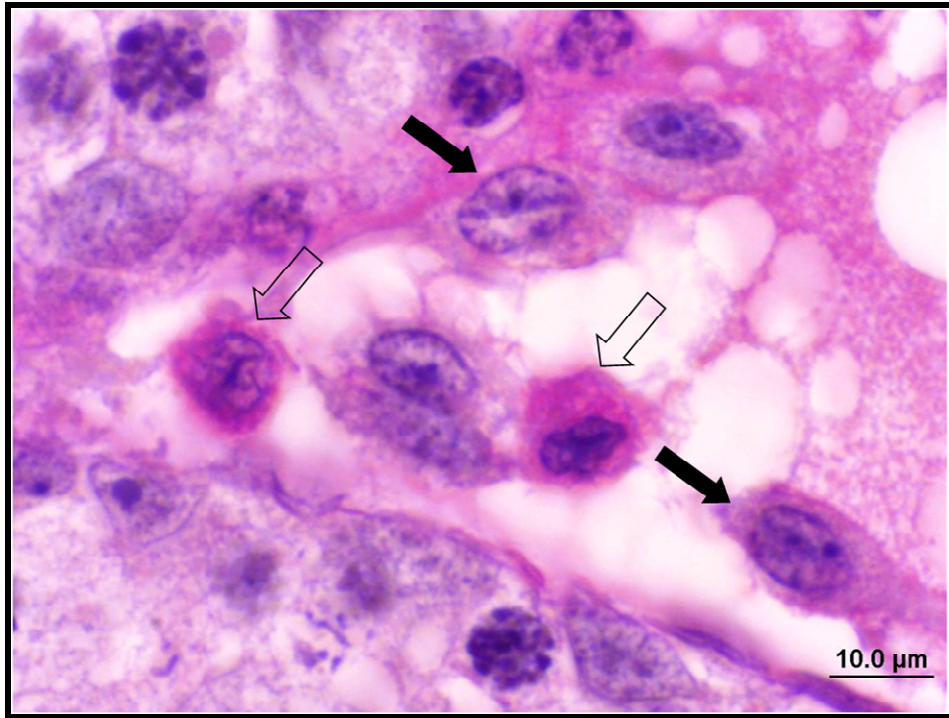
Şekil 13. Zeytinyağı verilen 20 günlük gruba ait testis kesitinde spermatogenezin sürdüğü normal görümlü seminifer tübül. Bar=50µm, PAS+H.



Şekil 14. Zeytinyağı verilen 20 günlük gruba ait testis kesitinde interstisyel alandaki Leydig hücreleri (→) ve makrofajlar (⇨). Bar=10µm, PAS+H.

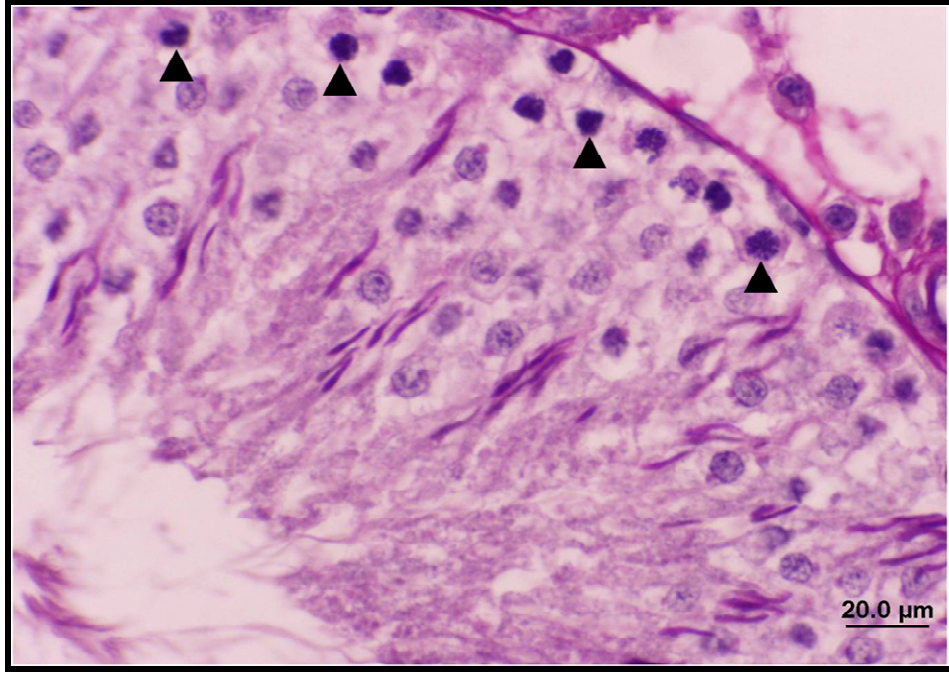


Şekil 15. 10 günlük B grubuna ait testis kesitinde seminifer tübüllerin duvarındaki spermatogonyumların çekirdeklerinin yoğunlaştığı ve küçüldüğü görülmektedir (▲). Bar=20μm, PAS+H.

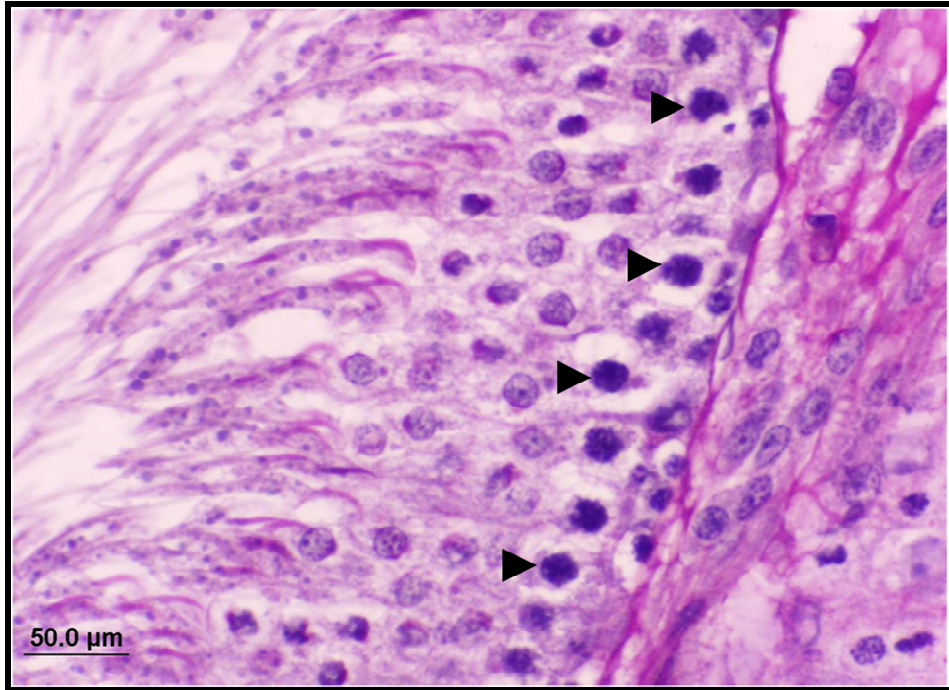


Şekil 16. 10 günlük B grubuna ait testis kesitinde interstisyel alandaki Leydig hücreleri (→) ve makrofajlar (⇔) görülmektedir. Bar=10μm, PAS+H.



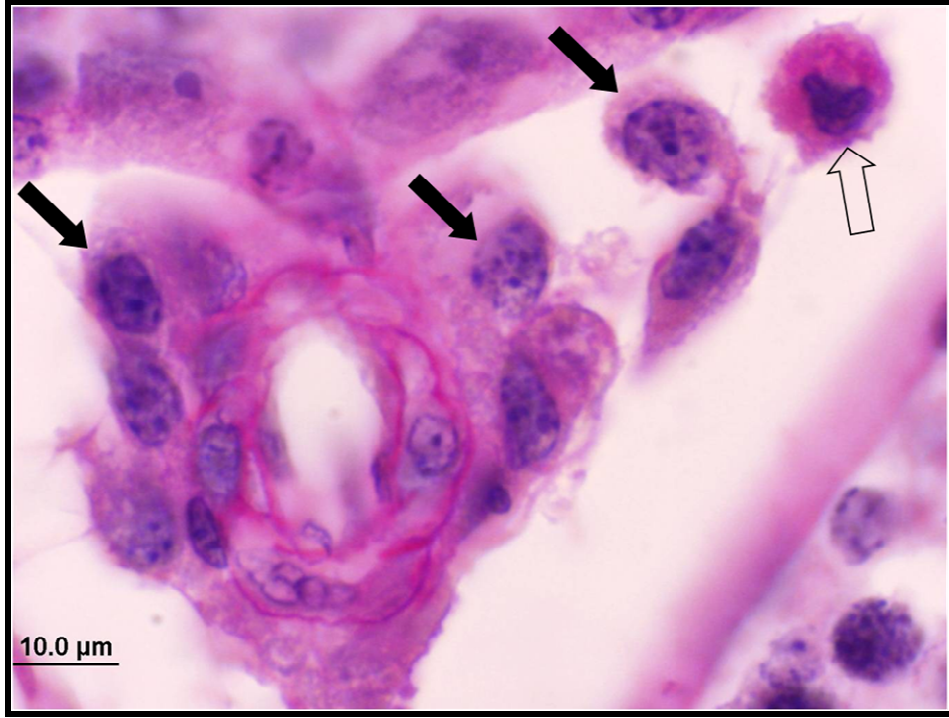


Şekil 17. 20 günlük B grubuna ait testis kesitinde seminifer tübülün duvarındaki spermatogonyumların çekirdeklerinin yoğunlaştığı ve küçüldüğü görülmektedir (▲). Bar=20μm, PAS+H.

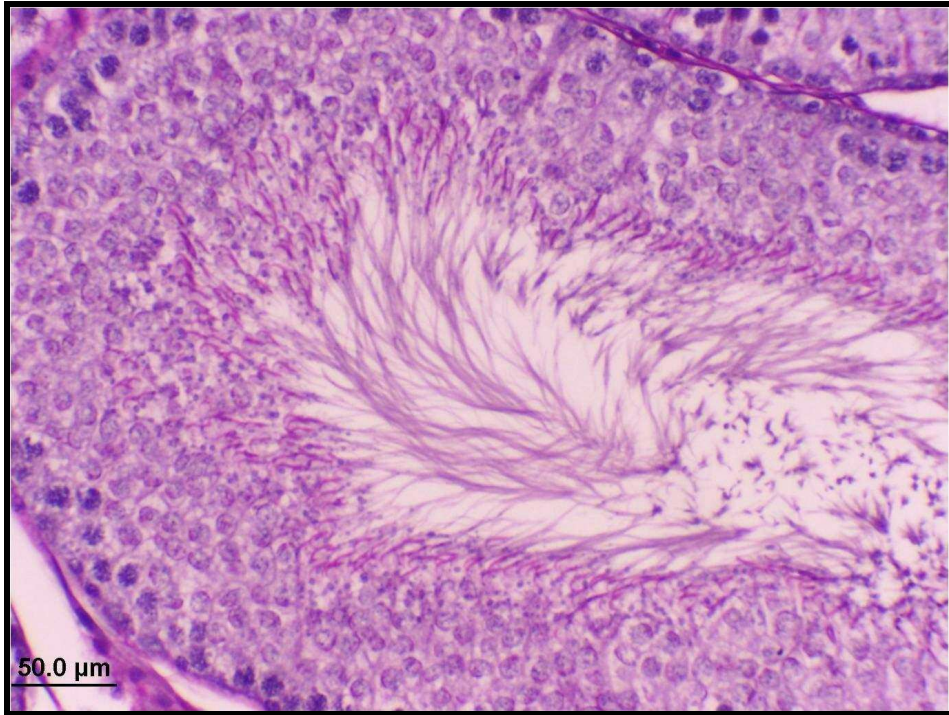


Şekil 18. 20 günlük B grubuna ait testis kesitinde seminifer tübülün duvarındaki spermatogonyumların çekirdeklerinin yoğunlaştığı ve küçüldüğü görülmektedir (▲). Resmin sağ tarafında Leydig hücrelerinin çekirdekleri seçilmektedir. Bar=50μm, PAS+H.

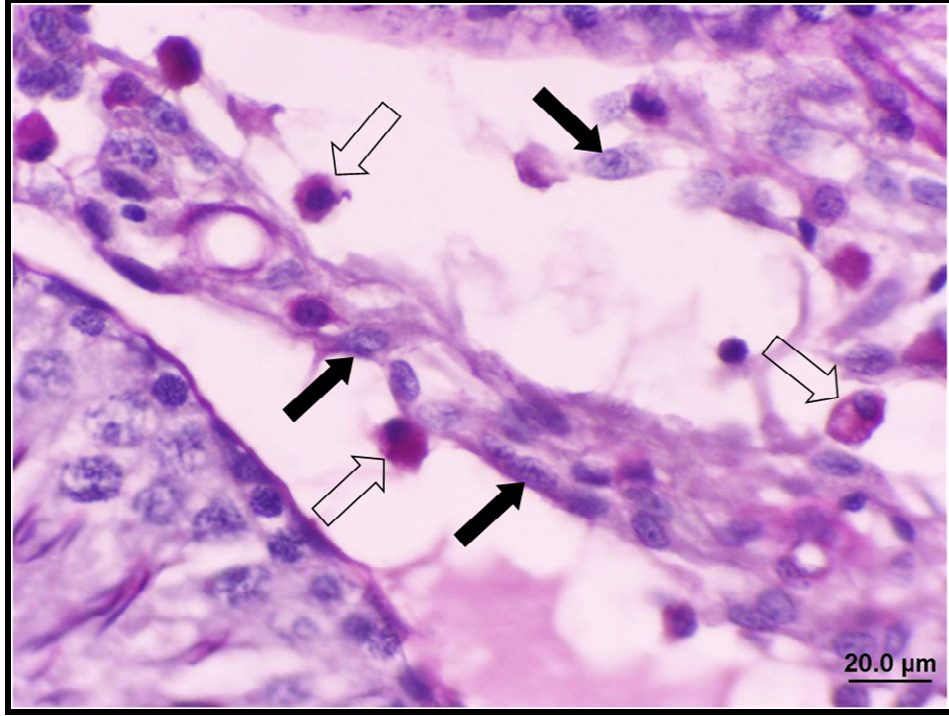




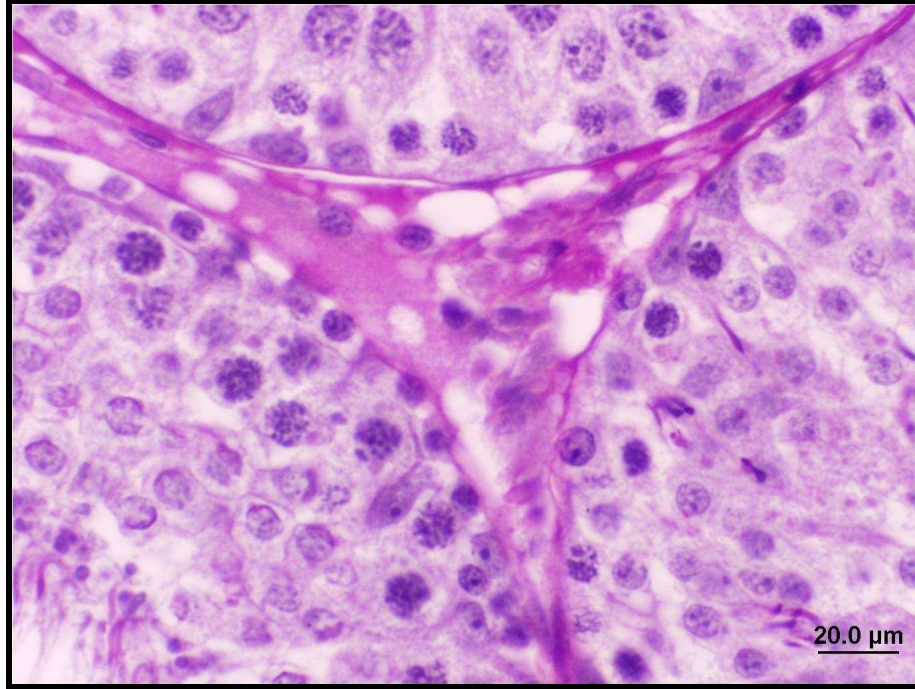
Şekil 19. 20 günlük B grubuna ait testis kesitinde interstisyel alandaki Leydig hücreleri (→) ve makrofaj (⇨)görülmemektedir. Bar=10µm, PAS+H.



Şekil 20. 10 günlük B+E Vit. grubuna ait testis kesitinde spermatogenezin sürdüğü normal görünümlü seminifer tübül. Bar=50µm, PAS+H.

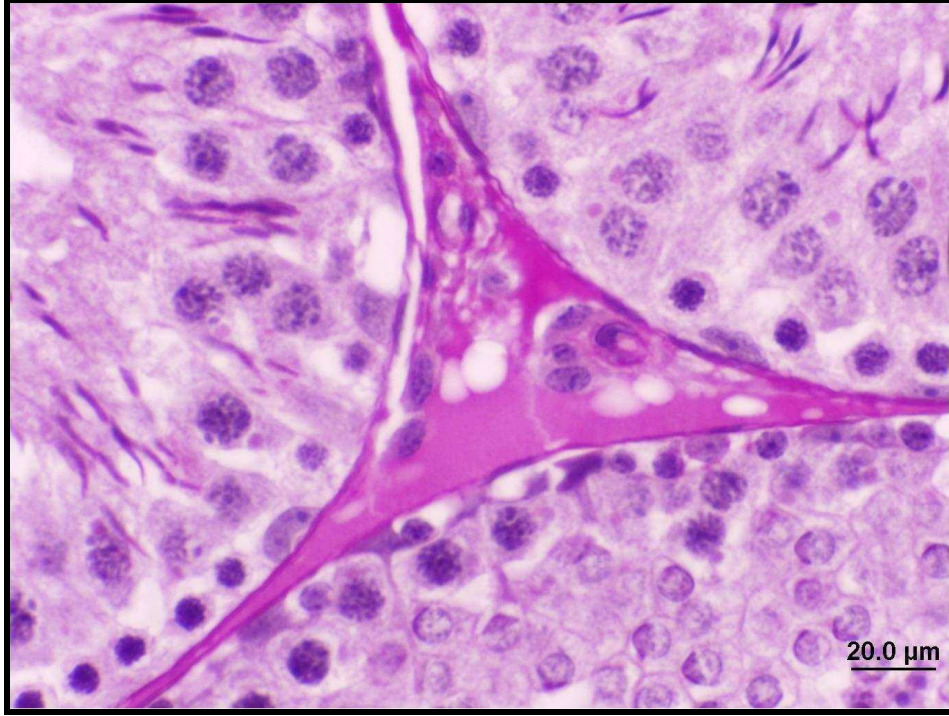


Şekil 21. 10 günlük B+E Vit grubuna ait testis kesitinde interstisyel alandaki Leydig hücreleri (→) ve makrofajlar (⇨). Bar=20μm, PAS+H.

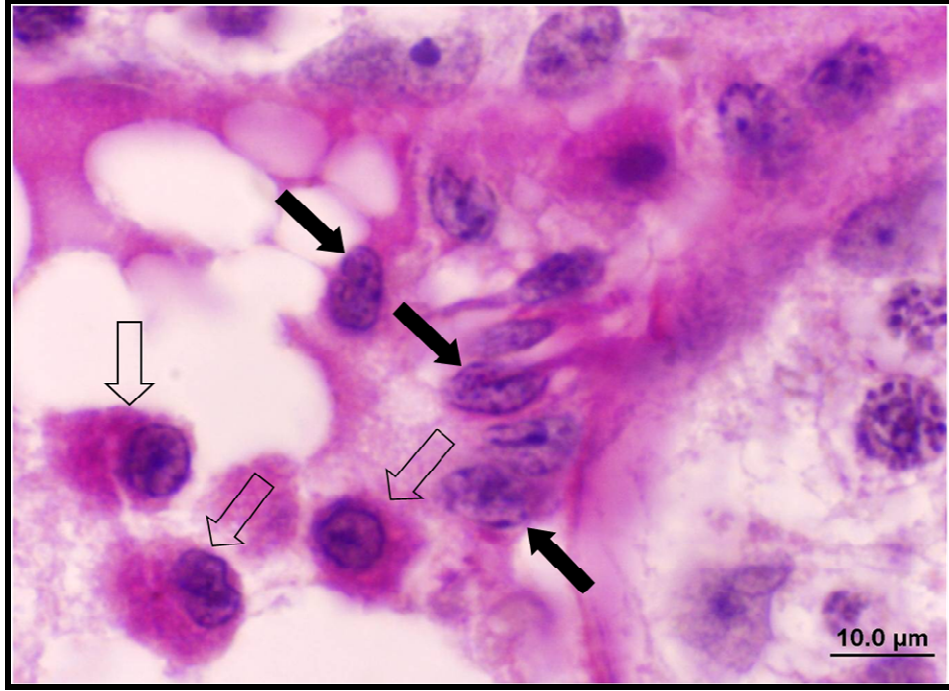


Şekil 22. 20 günlük B+E Vit grubuna ait testis kesitinde spermatogenezin sürdüğü normal görümlü seminifer tübüller. Bar=20μm, PAS+H.





Şekil 23. 20 günlük B+E Vit grubuna ait testis kesitinde spermatogenezin sürdüğü normal görünümlü seminifer tübüller. Bar=20μm, PAS+H.



Şekil 24. 20 günlük B+E Vit grubuna ait testis kesitinde interstisyel alandaki Leydig hücreleri (→) ve makrofajlar (⇨). Bar=10μm, PAS+H.

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular B'nin testisler üzerinde bazı olumsuz etkilerinin olduğunu ve B ile birlikte E Vit verilmesi durumunda testislerde belli bir ölçüde düzelme sağladığını göstermiştir. Çalışmamızın bulguları ile diğer araştırmacıların yapmış olduğu benzer çalışmalardan elde edilen bulgular aşağıdaki başlıklar altında tartışılmıştır.

### 5.1.Vücut Ağırlığı

Çalışmamızın vücut ağırlığı bulguları incelendiğinde B'nin vücut ağırlığı üzerinde azaltıcı bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Ancak B+E Vit verilen gruplarda ilginç bir şekilde vücut ağırlığında önemli bir artış olduğu izlenmektedir. Bu bulgular E Vit'in vücut ağırlığını arttırıcı bir etkisinin olduğuna işaret etmektedir. Diğer ilginç bir bulgu ise zeytinyağının 20 günlük grupta vücut ağırlığında bir artışa yol açmasıdır. Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde en azından E Vit çözücüsü olarak kullanılan zeytinyağının, belki ek olarak E Vit'in kendisinin de vücut ağırlığını arttırdığı düşünülebilir. Çalışmamızda tek başına E Vit verilen grup oluşturulmadığından dolayı vücut ağırlığı artışının zeytinyağından mı yoksa E Vit'den mi kaynaklandığını kesin olarak belirlemek mümkün olamamıştır. Ancak E Vit ile yapılan başka bir çalışmada E Vit'in sıçanlarda vücut ağırlığını 3. ve 7. gün sonunda arttırdığı gösterilmiştir (87). Söz konusu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi E Vit 100 mg/kg dozunda ve i.p. olarak kullanılmıştır.

El-Demerdash F. M. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada 30 gün boyunca 100mg/kg E Vit verilen gruplarda E Vit'in vücut ağırlığında değişikliğe yol açmadığı, 5mg/kg CdCl<sub>2</sub>'nin ise vücut ağırlıklarını düşürdüğü gözlenmiştir (26). S.Das (Sarkar) ve arkadaşlarının testisler üzerinde yaptığı çalışmada 28 gün boyunca günde 200mg/kg E Vit, sodyum florür ve kalsiyum klorit verilen gruplarda vücut ağırlıklarında

istatistiksel olarak değişiklik gözlenmemiştir (87). Rajeswary S. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada 48 gün boyunca 20mg/kg E Vit verilen gruplarda ve diğer gruplarda vücut ağırlıklarında önemli derecede fark görülmemiştir (83). Rao M.V. ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmada gavaj yöntemi ile 45 gün boyunca 2mg/kg E Vit verilen gruplarda vücut ağırlıklarında önemli bir değişme görülmemiştir (84). Hsu P.C. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada yem içerisinde 6 hafta boyunca 150 ve 300 mg/kg E Vit verilen gruplarda vücut ağırlıklarında bir değişme gözlenmemiştir (45).

B veya bileşiklerinin vücut ağırlığı üzerine olan etkisi çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Her ne kadar farklı B bileşiği, doz ve kullanım süreleri olsa da çalışmaların çoğunda B'nin vücut ağırlığına azaltıcı etkisinin olduğu gösterilmiştir. Dani ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada sıçanlara 1g/kg B gavaj yöntemi ile verilmiştir. 3. haftanın sonunda B verilen gruplarda vücut ağırlıklarının düştüğü gözlenmiştir (83). Dixon R.L. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada 30,60 ve 90 gün boyunca 0.3, 1 ve 6 mg/l B verilen deney gruplarında vücut ağırlıklarında herhangi bir değişmenin olmadığı saptanmıştır (21). Bu çalışmada her ne kadar B'nin etki süresi fazla olsa da kullanılan doz çalışmamızda kullanılan dozdan daha düşüktür. Seal and Weeth'in sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada içme suyunda 150 ve 300 mg/l B uygulanan deney grupları 70 gün sonunda kontrol grupları ile karşılaştırıldıklarında önemli bir şekilde vücut ağırlıklarının düştüğü gözlenmiştir (90). Kullanılan B dozunun bizim kullandığımız dozdan düşük olmasına karşın etki süresinin fazla olması B'nin etkinliğini arttırmıştır. Dieter M.P. ve arkadaşlarının fareler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada 13 hafta boyunca yem içerisinde verilen borik asit gruplarında ortalama vücut ağırlıklarının kontrol gruplarına göre %10-23 arasında azaldığı gözlenmiştir (20). Weir R.J., Fisher R.S. ve Paynter O.E.'nin sıçanlar üzerine yaptığı çalışmalarda 90 gün boyunca yem içerisine katılarak günde 125mg/kg ve 455mg/kg boraks verilen gruplarda vücut ağırlıklarında önemli derecede azalma olduğu gözlenmiştir (98, 81, 80). Schroeder, HA. ve Mitchener'in yaptığı bir çalışmada içme suyu olarak günlük 0,95mg/kg B verilen gruplarda 30 gün sonunda vücut ağırlığı

bakımından kontrol gruplarından daha zayıf oldukları 90 gün sonunda da kontrol gruplarına göre daha ağır oldukları gözlenmiştir (91). Dieter ve arkadaşlarının fareler üzerinde yapmış olduğu çalışmada 2 yıl boyunca yem içerisinde günde 2500 ppm ve 5000 ppm borik asit verilen gruplarda ortalama vücut ağırlıklarının kontrol gruplarına göre azalma gösterdiği gözlenmiştir (75). Weir R.J. ve Fisher R.S, Weir R.J. ve Crews L.M.'nin sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmalarda yem içerisine konularak 2 yıl boyunca 1170 ppm B verilen gruplarda vücut ağırlıklarında %40 a yakın azalma görülmüştür (28, 97, 98,). Heindel J.J.'nin sıçanlar üzerine yaptığı çalışmalarda gebelik süresince günde 13,6 mg/kg B verilen deney gruplarında fetal vücut ağırlıklarının düştüğü gözlenmiştir. Heindel J.J.'nin farelerde yapmış olduğu diğer bir çalışmada gebelik süresince günde 43,3 mg/kg B ile beslenen gruplarda da fetal vücut ağırlıklarının azaldığı gözlenmiştir (42, 43). Price C.J. ve arkadaşlarının sıçanlar ile yaptığı çalışmada gebelik süresince borik asit verildiğinde fetal vücut ağırlığının önemli derecede düştüğü gözlemlenmiştir (82). Weir R.J. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada 90 gün boyunca yem içerisinde günde 1.3, 4.3, 13.1 ve 41 mg/kg B verilen deney gruplarında vücut ağırlıkları açısından hiçbir değişiklik gözlenmemiştir (28, 99). Bu çalışmada kullanılan doz çalışmamızda kullanılan dozdandır. Seal B. S. ve Weeth H. J.'nin sıçanlar üzerine yaptığı çalışmada 70 gün boyunca 150mg/l ve 300mg/l B verilen gruplarda vücut ağırlıklarında azalma gözlenmiştir (92). Bizim çalışmamızda B kontrol grubuna göre vücut ağırlıklarını önemli derecede değiştirmemiştir. Bunun nedeni B'yi hayvanlara en fazla 20 gün süreyle vermiş olmamız olabilir. Çünkü benzer çalışmalarda hayvanların B'ye maruz kalma süreleri genelde daha uzundur. Ancak, biz B'nin daha kısa dönemde testisler üzerindeki etkisini incelemek istediğimizden dolayı maruz kalma süresini kısa tuttuk. Bu nedenle vücut ağırlığında önemli bir değişiklik saptayamadığımızı inanıyoruz.

Önceden yapılan çalışmalara bakıldığında değişik sonuçlar gözlene de genel olarak B verilen hayvanlarda vücut ağırlıklarının azaldığı dikkati çekmektedir. Tüm bu çalışmaların birlikte değerlendirilmesi sonucunda B'nin düşük dozlarda ve kısa

sürelerde vücut ağırlığını değiştirmediği, yüksek dozlarda ve etki süresi arttırıldığında ise vücut ağırlı üzerinde azaltıcı etkisinin olduğu görölmektedir.

## **5.2. Testis Ağırlığı**

Çalışmamızda testis ağırlıklarına bakıldığında kontrol gruplarında sol testis ağırlıklarının sağ testis ağırlıklarından daha fazla olduğu gözlenmektedir. Sağ ve sol testis arasındaki bu ağırlık farkının sıçanlarda ve diğer canlılarda anatomik olarak mümkün olabileceği (11, 24) bilinmektedir. Sağ ve sol testis ağırlıklarında 10 günlük ve 20 günlük eşdeğer gruplar karşılaştırıldığında sadece kontrol grupları arasında anlamlı bir fark görölmektedir. 20 günlük kontrol grubunda meydana gelen bu farkın sıçanların gelişiminden dolayı kaynaklandiğı düşünölmektedir. 10 günlük gruplarda gerek sağ ve sol testis ağırlığı gerekse toplam testis ağırlığı bulguları karşılaştırıldığında en düşük ağırlıkların kontrol grubunda yer aldığı dikkati çekmektedir. Oysa 20 günlük gruplarda gerek sağ ve sol testis ağırlığı gerekse toplam testis ağırlığı bulguları karşılaştırıldığında en düşük ağırlıkların B grubunda olduğu izlenmektedir. Bu durum B'nin zamanla birlikte testis ağırlığı üzerinde azaltıcı etkisinin görölmeye başladığının bir işareti olarak kabul edilebilir. Gerek 10 günlük gerekse de 20 günlük tüm gruplarda sağ ve sol testis ağırlığı ile toplam testis ağırlığı değerleri karşılaştırıldığında en yüksek değerlerin B+E Vit gruplarında olduğu açıkça görölmektedir. Bu durum B ile birlikte verilen E Vit'in (belki de E Vit çözücüsü zeytinyağının) testis ağırlıklarını arttırıcı bir etkisinin bulunduğunu göstermektedir.

10 günlük ve 20 günlük deney grupları arasında grup içi karşılaştırmalar yapıldığında sol testis ağırlıklarında anlamlı bir fark görölmezken sağ testis ağırlıklarında sadece 10 günlük grupta B+E Vit'in kontrol, zeytinyağı ve B gruplarından farklı olduğu gözlendi. Sağ testiste 10 günlük grupta meydana gelen bu farkın E Vit'in koruyucu etkisinden dolayı meydana geldiği düşünölmektedir. Her ne kadar 20 günlük B+ E Vit grubunda kontrol ve diğer gruplara göre önemli derecede fark oluşmasa da B'nin bu grupta ilk 10 gün boyunca verilen E Vit'den dolayı etkisinin azaldığı 10. günden sonra etkisini arttırarak testis ağırlığında azalmaya sebep olduğu

düşünülmektedir. Sağ testis ağırlıklarında 10 günlük ve 20 günlük B ve kontrol gruplarının grup içi karşılaştırmaları yapıldığında her ne kadar birbirleri arasında önemli derecede fark gözlenmese de 10 günlük grupta B grubunun kontrol grubuna göre artış gösterdiği, 20 günlük grupta ise B grubunun kontrol grubuna göre azaldığı gözlenmiştir. Dolayısıyla B'nin kısa sürede olumsuz etkisini göstermediği maruz kalma süresinin artırılması sonucunda olumsuz etkilerinin belirginleştiği düşünülmektedir.

Toplam testis ağırlıklarında 10 günlük ve 20 günlük eşdeğer gruplar karşılaştırıldığında sadece kontrol grubu önemli derecede fark göstermiştir. Bu fark sol ve sağ testiste meydana geldiği gibi sıçanların olağan gelişiminden kaynaklanmaktadır. 10 günlük ve 20 günlük gruplarda grup içi karşılaştırmalar yapıldığında 20 günlük gruplarda önemli derecede fark görülmezken 10 günlük gruplarda sadece B+E Vit grubunun kontrol grubundan önemli derecede farklı olduğu görülmektedir. Sol testis ağırlıklarının sağ testis ağırlıklarını dengeleyerek toplam testis ağırlığı bakımından sadece B+E Vit'nin kontrol grubundan önemli derecede farklı olmasını sağladığı düşünülebilir.

Weir R.J. ve Crews L.M.'nin sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada 2 yıl boyunca yem içerisinde 1170 ppm B verilen deney gruplarında testis ağırlıklarının azaldığı gözlenmiştir (97). Weir R.J. ve Fisher R.S.'nin sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada da 90 gün sonunda 1750 ppm B verilen tüm gruplarda önemli derecede testis ağırlıklarında azalma gözlenmiştir (98). Dixon R.L. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada ise 30, 60 ve 90 gün boyunca 0.3, 1 ve 6 mg/L konsantrasyonunda B verilen deney gruplarında testis ağırlıkları açısından bir değişme gözlenmemiştir (21). Dixon R.L. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı bir başka çalışmada da 90 gün boyunca yem ile birlikte 1000 ppm ve 2000 ppm B verilen gruplarda testis ağırlıklarında azalma gözlenmiştir (22). Ancak, bu çalışmalarda kullanılan B'nin dozu çalışmamızda kullanılan dozdan düşüktür. Seal and Weeth'in sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada 70 gün boyunca içme suyunda 150 ve 300 mg/L



B uygulanan tüm deney gruplarında önemli bir şekilde testis ağırlıklarının düştüğü gözlenmiştir (92). Kocatürk P.A. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada 10, 30, 45 gün boyunca içme suyunda 100, 275, 400 mg/kg dozlarda borik asit verilen grupların hiçbirisinde testis ağırlıklarında değişme gözlenmemiştir (58). Fukuda R. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerine yaptığı çalışmada 2 hafta boyunca gavaj yöntemi ile 500 mg/kg B verilen grupta testis ağırlıklarının azaldığı gözlenmiştir (35). Naghii M.R. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada 2 ve 4 hafta boyunca içme suyunda 0.45mg/L B verilen gruplarda testis ağırlıklarında herhangi bir değişiklik meydana gelmemiştir (73). Chapin R.E. ve Ku W.W.'nun fareler üzerinde yapmış olduğu çalışmada 4500 ppm ve 9000 ppm borik asit verilen gruplarda testis ağırlıklarının azaldığı gözlenmiştir (15).

E Vit'in testis ağırlıkları üzerindeki etkilerine ilişkin bazı bilgiler bulunmaktadır. El-Demerdash F.M. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerine yaptığı çalışmada 30 gün boyunca 100 mg/kg E Vit verilen gruplarda E Vit'in testis ağırlığında değişikliğe yol açmadığı 5mg/kg CdCl<sub>2</sub>'nin vücut testis ağırlığında azalmaya yol açtığı ortaya konulmuştur (26). Rajeswary S. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada 48 gün boyunca 20 mg/kg E Vit verilen gruplarda testis ağırlıklarında bir değişim meydana gelmemiştir (83). Rao M.V. ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmada gavaj yöntemiyle 45 gün boyunca 2mg/kg E Vit verilen gruplarda testis ağırlıklarında artma görülse de istatistiksel olarak bu artış önemli değildir bulunmamıştır (84). Zhou D.X. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada formaldehitin oluşturduğu testis hasarı incelenmiş ve 2 hafta boyunca 30 mg/kg E Vit alan gruplarda testis ağırlıklarının korunduğu gözlenmiştir (108). Mishra M. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada 5-8 hafta boyunca uygulanan 100 mg/kg E Vit'in testis ağırlığını arttırdığı gözlenmiştir (67). Sahinturk V. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada i.p. olarak 75 mg/kg EDS verilen gruplarda 3. ve 7. günde testis ağırlıklarının kontrol gruplarına göre düştüğü gözlenmiştir. Ayrıca i.p. olarak 100 mg/kg E Vit verilen gruplarda ise testis ağırlıklarının 3. ve 7. günde kontrol gruplarıyla benzer olduğu saptanmıştır. EDS+E Vit

verilen grupta 3. günde testis ağırlıkları korunurken 7. günde testis ağırlıklarının azaldığı ortaya konmuştur (90).

TAİ bulgularına bakıldığında ise daha karmaşık bir durum ortaya çıkmaktadır. 10 ve 20 günlük eşdeğer gruplar TAİ değerleri açısından karşılaştırıldığında sadece kontrol grubunda TAİ’de bir artış olduğu dikkati çekmektedir. Diğer grupların hepsinde ise 20. Günde TAİ değerlerinin azaldığı görülmektedir. TAİ değerlerindeki bu karmaşıklığın açıklamasını yapmak zordur. Ancak, bu karmaşıklığın vücut ağırlığındaki değişimler ile testis ağırlıklarındaki değişimlerin paralel olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sahinturk V. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada 75 mg/kg EDS ve 100 mg/kg E Vit verilen gruplarda 3. ve 7. günde TAİ’de bir değişiklik gözlenmemiştir. EDS+E Vit verilen gruplarda ise 3. günde kontrol grupları ile karşılaştırıldığında TAİ’nin arttığı gözlenirken 7. günde TAİ’de değişiklik gözlenmemiştir (90).

Çalışmamızda B kullanılan gruplarda testis ağırlıklarının diğer gruplara göre azaldığını görmekteyiz. Bu olumsuz etkilerin B’nin etki süresi ya da dozu arttırıldığında buna paralel olarak daha da arttığını görmekteyiz. Ayrıca, yapılan deneyler sonucunda B+E Vit grubunun tüm deney grupları arasında testis ağırlıklarında en yüksek değerlere sahip olmasından dolayı B’nin olumsuz etkisinin E Vit ile düzeltilebileceği düşünülmektedir.

### **5.3.Mikroskopik İnceleme**

10 günlük ve 20 günlük gruplara kesitler incelendiğinde yer yer seminifer epitelde meydana gelen değişiklikler gözlene de genel olarak seminifer tübül bütünlüğü korunmuş, interstisyel alandaki makrofaj ve Leydig hücreleri üzerinde belirgin

değişiklikler gözlenmemiştir. Zeytinyağı grupları incelendiğinde kontrol gruplarına benzer özellikler gösterdikleri için zeytinyağının sıçanlarda testis mikroskobisi üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı görülmektedir. B verilen hayvanların testis kesitlerinde ise yer yer seminifer epitelde bozukluklar meydana geldiği, bu bozuklukların B'nin etki süresine paralel olarak arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, kullanılan B dozunun spermatogonyumlar ve nadiren de primer spermatozoidler üzerinde bozukluklara neden olduğu daha ileriki spermatogenez hücreleri üzerinde ise etkili olmadığı, kullanılan dozun artırılması durumunda seminifer epitelde bulunan diğer hücreler üzerinde de bozukluklara neden olabileceği düşünülmektedir. B+E Vit grupları incelendiğinde bu gruplarda B'nin seminifer epitelde neden olduğu bozuklukların nadir görülmesinden dolayı E Vit'in seminifer epitel hücreleri üzerinde koruyucu etkisinin olduğu düşünülebilir.

Weir J.R. ve Fisher R.S.'nin sıçanlar üzerine yaptıkları çalışmada testis atrofi 90 gün boyunca 1750 ppm B ve borik asit ile beslenen bütün erkek sıçanlarda gözlenirken, 525 ppm B ve borik asit verilen grupta yer yer gözlenmiştir (98). Dieter M.P.'nin fareler üzerinde yapmış olduğu çalışmada 13. haftanın sonunda yüksek dozda borik asit verilen gruplarda seminifer tübüllerde dejenerasyon ya da atrofi gözlenmiştir (20). Dixon R.L. ve Lee L.P.'nin sıçanlar üzerinde yapmış olduğu bir başka çalışmada 90 gün boyunca yem ile birlikte 1000 ppm ve 2000 ppm B verilen gruplarda testis atrofi ve seminifer tübül çaplarında önemli derecede azalma gözlenmiştir (22). Lee L.P. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerine yaptığı çalışmada 30 ve 60 gün süreyle yem içerisinde 1000 ppm ve 2000 ppm B verilen gruplarda testis atrofi, 60 gün sonunda 2000 ppm B verilen grupta ise germ hücrelerinin tamamının yok olduğu ayrıca bu iki grupta da seminifer epitel çaplarının azaldığı gözlenmiştir (64). Chapin R. E. ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmada 9000 ppm borik asit verilen gruplarda 28. günde seminifer tübüllerde atrofi meydana geldiği gözlenmiştir. Bunlara ek olarak sperm salınımlarında azalma, seminifer epitelde bozulmalar gözlenmiştir (15). Seal B. S. ve Weeth H.J.'nin sıçanlar üzerine yaptığı çalışmada 70 gün boyunca 300mg/L B verilen gruplarda spermatogenezisi engellediği ve diğer gruplardan farklı olduğu gözlenmiştir (92).

Bütün bu çalışmaların en dikkat çekici özelliği B'nin uygulama süresinin bizim deneyimizdekinden daha uzun olmasıdır. Bu da açıkça gösteriyor ki B veya bileşikleri maruz kalma süresi arttıkça testisler üzerinde daha belirgin bozukluklara veya değişikliklere neden olmaktadır.

E Vit'in testisler üzerinde toksik etkisi olan çeşitli maddelere karşı koruyucu ve ya iyileştirici etkilerinin olup olmadığı pek çok çalışmada incelenmiştir. Sahinturk V. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada 3-7 gün boyunca 100 mg/kg E Vit verilen gruplarda E Vit'in etan dimetan sülfonata karşı koruyucu etkisinin bulunduğu ortaya konulmuştur (90). Benzer şekilde, Chandra A.K. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptıkları 26 gün süren bir çalışmada 50 ve 100 mg/kg E Vit verilen gruplarda E Vit'in vanadium maddesinin zararlı etkilerine karşı testislerde koruyucu etkisinin olduğu saptanmıştır (14). S Das (Sarkar) ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da 28 gün sonunda E Vit'in testis dokusu üzerinde florür maddesinin zararlı etkilerine karşı koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir (87). El-Demerdash F.M. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerine yaptığı çalışmada 100mg/kg E Vit'in CdCl<sub>2</sub>'nin toksik etkisini azalttığı ortaya konulmuştur (26). Acharya U. R. ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı çalışmada 8 hafta boyunca 100 mg/kg E Vit verilen gruplarda oksidatif stresi iyileştirdikleri gösterilmiştir (2). Aydılek N. ve arkadaşlarının tavşanlar üzerine yaptığı bir çalışmada 6 hafta boyunca 100 mg/kg E Vit verilen gruplarda E Vit'in tavşan testislerini oksidatif strese karşı koruduğu ortaya konulmuştur (6). Kumar J. S. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerine yaptığı bir çalışmada da 30 gün boyunca verilen 50 mg/kg E Vit'in Sertoli hücreleri üzerinde meydana gelen oksidatif stresi iyileştirdiği bildirilmiştir (61). Koyuturk M. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada 8 gün boyunca C Vit ve sodyum selenit ile birlikte 250 mg/kg E Vit'in verilmesiyle testis dokusu üzerinde koruyucu etkinin sağlandığı belirlenmiştir (60). S.Das (Sarkar) ve arkadaşlarının testisler üzerinde yaptığı çalışmada 28 boyunca günde 200mg/kg E Vit verilen gruplarda E Vit'in testis dokusu üzerinde koruyucu etkisi olduğu da ortaya konulmuştur (87). Lucesoli F.ve, Fraga C.G.'nin sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada 6 hafta boyunca yen içerisinde 200 mg/kg E Vit

verilen gruplarda testiste meydana gelen hasarın E Vit ile engellenebileceği gösterilmiştir (65). Acharya U.R. ve arkadaşlarının fareler üzerinde yapmış oldukları çalışmada 5 ve 8 hafta boyunca i.p. olarak 100 mg/kg E Vit verilen gruplarda sperm sayısının arttığı gözlenmiştir (1). Rajeswary S. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada 48 gün boyunca E Vit verilen gruplarda herhangi bir değişme gözlenmese de carbendazim+E Vit verilen gruplarda E Vit'in testis dokusu üzerinde koruyucu etkisinin olduğu ortaya konulmuştur (83). Murugesan P. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada 30 gün boyunca 50 mg/kg E Vit verilen gruplarda Aroclor 1254'ün oluşturduğu hasara karşı E Vit'in testis üzerinde koruyucu etkisinin bulunduğu ve Leydig hücrelerinde meydana gelen oksidatif stresi düzelttiği ortaya konulmuştur (72). Chen H. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada 7 gün boyunca 40 mg/ml verilen E Vit'in Leydig hücrelerinde meydana gelen steroidogenez üzerinde koruyucu etkisinin olduğu ortaya konulmuştur (16). Kutlubay R. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada 500 mg/kg E Vit i.p. olarak 2 hafta boyunca haftada 3 kez uygulanmıştır. Uygulanan bu gruplarda E Vit'in testis histolojisini düzeltici etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Ayrıca alüminyum uygulanan gruplarda spermatidler kaybolurken kontrol grubuna göre lümende bulunan sperm sayısında da azalma, seminifer epitelde bulunan hücrelerde de bozukluklar gözlenmiştir (63). Hsu P.C. ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada yem içerisinde 6 hafta boyunca içme suyunda 150 mg/kg E Vit+ 500 mg/kg C Vit verilen grupta sperm hareketliliğinde artış gözlenmiştir (45).

Bütün bu bilgiler ışığında B'nin özellikle uzun süreli maruz kalma durumunda testislerde bulunan bazı germ hücreleri üzerinde bozukluklara yol açtığı, E Vit'in ise çeşitli toksik maddelerin testiste oluşturduğu hücresel bozulmaları önlediği veya iyileştirdiği görülmektedir.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Boraks 450 mg/kg dozunda 10 ve 20 gün süreyle verildiğinde vücut ağırlığında önemli bir değişikliğe yol açmamaktadır.
2. Boraks testis ağırlıkları üzerinde ilk 10 günde önemli bir değişikliğe yol açmazken 20. günde testis ağırlıklarında en düşük değerlere yol açmaktadır.
3. Boraks 10. ve 20. günlerde özellikle spermatogonyum ve primer spermatositlerde bozukluklara yol açarken interstisyel dokuda bulunan Leydig hücreleri ve makrofajlar üzerinde önemli bir değişikliğe neden olmamaktadır.
4. E Vitamini boraks ile birlikte verildiğinde 10. ve 20. günde vücut ağırlıklarında önemli artışlara neden olmaktadır. Testis ağırlıklarında ise en yüksek değerler bu gruplarda görülmektedir. E Vitamini verilmesi testisteki hücresel bozuklukların önlenmesine de katkıda bulunmaktadır.
5. Hormon ve oksidan-antioksidan maddelerin ölçümlerinin de yapılacağı benzer çalışmalar E Vitamini ile boraksın testisteki etkileri ve etkileşimini ortaya koymada ek bilgiler ve kanıtlar sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Acharya, U.R., Mishra, M., Mishra, I. at Tripathy, R.R., 2004, Potential role of Vitamins in chromiuminduced spermatogenesis in swiss mice, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 15, 53–59 p.
2. Acharya, U.R., Mishra, M., Patro, J. at Panda, M.K., 2008, Effect of vitamins C and E on spermatogenesis in mice exposed to cadmium, *Reproductive Toxicology*, 25, 84–88 p.
3. Akar, Ş., 1996, Değişik doz parasetamol ve E vitamininin, Sıçan ve karaciğer,böbrek ve kromozomları üzerine etkileri, ESOGÜ Sağlık Bilimleri Ens., Yüksek Lisans Tez Çalışması.
4. Arıncı, K. ve Elhan, A., 1997, *Anatomi 1*, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Ankara.
5. Arıncı, K. ve Elhan, A., 1999, *Anatomi*, cilt 1-2, Güneş kitabevi, ISBN, 975-7467-28-6, Ankara.
6. Aydilek, N., Aksakal, M. at Karakılçık, A.Z., 2004, Effects of testosterone and vitamin E on the antioxidant system in rabbit testis, *Andrologia*, 36, 277–281 p.
7. Bancroft, J.D. at Stevens, A., 1977, *Theory and Practice of Histological Techniques*, Churchill Livingstone Edinburgh London and New York.
8. Bancroft, J.D. at Gamble, M., 2002, *Theory and Histological Techniques*, 5Th Edition, 436 p.
9. Boydağ, B.S., 1998, Deneysel diabetes mellitusta gelişen hemodinamik değişiklikler üzerine vitamin E'nin etkisi, ESOGÜ Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tez Çalışması.

## KAYNAKLAR (Devam ediyor)

10. Burukoğlu, D. ve Bayđu, C., 2009, Borun Sıçan Testis Dokusuna Etkileri, Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi, 10,1, 145-150 s.
11. Burukoğlu, D., 2007, Kadmiyumun sıçan testisinde oluşturduğu toksisitede çinkonun koruyucu etkilerinin ışık ve elektron mikroskop ile incelenmesi, Doktora tez alışması, Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
12. Carlson, B.M., 1996, Patten's Foundations of Embriyology, sixth edition, McGraw Hill, Inc., New York, 752 p.
13. Champe, P.C., 1997, Biyokimya 2. Baskı, Lippincotts illustrated reviews serisinden, (ev.: Gür, E.), Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 438s.
14. Chandra, A.K., Ghosh, R., Chatterjee, A. at Sarkar, M., 2007., Amelioration of vanadium-induced testicular toxicity and adrenocortical hyperactivity by vitamin E acetate in rats, Mol Cell Biochem, 306:189–200 p.
15. Chapin, R.E. at Ku, W.W., 1994, The reproductive toxicity of boric acid, Environ. Health Perspect, 102(Suppl 7):87-91 p.
16. Chen, H., Liu, J., Luo, L., Baig, M.U., Kim, J.M. at Zirkin, B.R., 2005, Vitamin E, aging and leydig cell steroidogenesis, Experimental Gerontology, 40, 728–736 p.
17. DeKretser, D.M. at Kerr, J.B., 1988, The cytology of th testis, Physiol. Reprod, 20:837-994 p.
18. Dere, F., 1988, Anatomi ders kitabı, cilt 1-2, Adana.
19. Dere, F., 1999, Anatomi Atlası Ders Kitabı, 5. Baskı, Cilt 2, Nobel Tıp Kitapevi, Adana, 459 s.



## KAYNAKLAR (Devam ediyor)

20. Dieter, M.P., 1994, Toxicity and carcinogenicity studies of boric acid in male and female B6C3F1 mice, Environ. Health Perspect, 102(Suppl 7):93-97 p.
21. Dixon, R.L., Lee, I.P. at Sherins, R.J., 1976, Methods to assess reproductive effects of environmental chemicals. Studies of cadmium and boron administered orally, Environ. Health Perspect, 13:59-67 p.
22. Dixon, R.L., R.J. Sherins at Lee, I.P., 1979, Assessment of environmental factors affecting male fertility, Environ. Health Perspect, 30:53-68 p.
23. DPT (Bor Tuzları – Trona – Kaya Tuzu – Sodyum Sülfat – Stronsiyum), 2001, Çalışma Grubu Raporu Cilt II, Ankara (madencilik özel ihtisas komisyonu endüstriyel hammaddeler alt komisyonu kimya sanayii hammaddeleri çalışma grubu raporu (bor mineralleri) ).
24. Drake, R.I., Vogl, W. at Mitchell, A.W.M., 2007, Grays Anatomi, (Çev.: Yıldırım, M.), Güneş kitapevleri, Ankara, 1058 s.
25. Dupre, J.N., Keenan, M.J., Hegsted, M. at Brudevold, A.M., 1994, Effects of dietary boron in rats fed a vitamin D-deficient diet, Environ Health Perspect., 102:55-58 p.
26. El-Demerdash, F.M., Yousef M.I., Kedwany, F.S. at Baghdadi, H.H., 2004, Cadmium-induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: protective role of vitamin E and b-carotene, Food and Chemical Toxicology, 42, 1563–1571 p.
27. EPA, 2004, Toxicological review of boron and compounds, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, Dc 7440-42-8 p.

## KAYNAKLAR (Devam ediyor)

28. EPA, 2008, Drinking water health advisory for boron, health and ecological criteria division office of science and technology office of water, U.S., Environmental Protection Agency, Washington, DC 20460, 822-R-08-013 p.
29. Erbenli, T., 1990, Temel histoloji, 2. Baskı, 2. Cilt, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., Ankara, s.
30. Eren, M., 2004, Bor'un biyolojik önemi ve metabolizma üzerine etkileri, Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı.
31. Erkoçak, A., 1982, Özel Histoloji, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi.
32. Fawcett, D.W., 1997, Bloom and Fawcett: Concise Histology, Chapman and Hall, U.S.A.
33. Fawcett, D.W., 1994, Bloom and Fawcett, A textbook of histology, Twelfth edi., Chapman & Hall Newyork, London.
34. Fujisawa, M., 2001, Cell to cell cross talk in the testis, Urol. Res., 29, 144-151 p.
35. Fukuda, R., Hirode, M., Mori, I., Chatani, F., Morishima, H. at Mayahara, H., 2000, Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by repeated dose studies in rats 24) Testicular toxicity of Boric acid after 2- and 4-week administration periods, J Toxicol Sci., Spec No:233-9 p.
36. Gartner, L. at Hiatt, J.L., 2001, Color textbook of histology, Second edition, W.B. Saunders Company.

## KAYNAKLAR (Devam ediyor)

37. Gaytan, F., Bellido, C., Aceitero, J., Aguilar, E. at Sanchez-Criado, J.E., 1990, Leydig cell involvement in the paracrine regulation of mast cells in the testicular interstitium of the rat, *Biology of reproduction*, 43: 665-671 p.
38. Gürsoy, E. ve Koptagel, E., 1997, *Embriyoloji atlası*, Esnaf ofset matbaacılık, Sivas, 222.
39. Güven, C. ve Tekelioğlu, M., 2004, *Histoloji – Embriyoloji Terimleri Sözlüğü*, Sendrom III, Logos tıp yayıncılığı, cilt2-5.
40. Hassa, H., 2003, *İnfertil olgulara klinik yaklaşım ve IVF laboratuvar uygulamaları*, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Basımevi, Eskişehir.
41. Hegsted, M., Keenan, M.J., Siver, F. at Wozniak, P., 1991, Effect of boron on vitamin D deficient rats. *Biol Trace Elem Res.*, 28: 243-255 p.
42. Heindel, J.J., Price, C.J. at Field, E.A., 1992, Developmental toxicity of boric acid in mice and rats, *Fund. Appl. Toxicol*, 18:266-277 p.
43. Heindel, J.J., Price, C.J. at Schwetz, B.A., 1994, The developmental toxicity of boric acid in mice, rats and rabbits, *Environ. Health Perspect*, 102(Suppl 7):107-112 p.
44. Hirsch, I., Huang, B. at Chancellor, M.B., 1999, Spermatogenesis in early and choronic phases of experimental spinal cort injury in the rodent model, *Journal of Andrology*, 20(1):63-71 p.
45. Hsu P.C., Liu, M.Y., Hsu, C.C., Chen, L.Y. at Guo Y.L., 1998, Effects of vitamin E and/or C on reactive oxygen species-related lead toxicity in the rat sperm, *Toxicology*, 128, 169–179 p.

## KAYNAKLAR (Devam ediyor)

46. Human Health and Ecological Risk Assessment for Borax (Sporax ) FINAL REPORT, 2006, Forest Health Protection USDA Forest Service Rosslyn Plaza Building C, Room 7129C 1601 North Kent Street Arlington, VA 22209.
47. Jackson, A.E., O'Leary, P.C., Ayers, M.M. at De Kretser, D.M., 1986, The effects of ethylene dimethane sulphonate (EDS) on rat Leydig cells: evidence to support a connective tissue origin of Leydig cells, *Biology of Reproduction*, 35, 425-437 p.
48. Junqueira, L.C. at Carnerio, J., 2003, *Basic Histology*, Tenth Edition, The McGraw-Hill Companies.
49. Junqueira, L.C., Carneiro, J. at Kelley, R.O., 1993, *Basic Histology*, A Lange Medical Book, Seventh Edition.
50. Junquiera, L.C., 2006, *Erkek Üreme Sistemi, Temel Histoloji*, (Çev.: Aytakin, Y.), Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, 512.
51. Kalaycı, Ş., 1986, *Histoloji*, Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa.
52. Kalaycıoğlu, L., 2006, *Biyokimya 3. Basım*, Ekim Nobel Yayınevi, Ankara, 654s.
53. Karaaslan, F.J., 2009, *Erişkin erkek sıçanlarda etan dimetan sülfonat ile oluşturulan testis hasarı üzerine sodyum selenitin etkisi*, Yüksek lisans tezi, ESOGÜ, Sağlık Bilimleri Ens, Eskişehir.
54. Karataş, S., 1998, *Sıçanlarda kadmiyum klorür'ün (CdCl<sub>2</sub>) testis dokusuna etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

## KAYNAKLAR (Devam ediyor)

55. Kaya, S., 2009, Bor: Geleceğin Enerji Kaynağı, AR&GE bülten.
56. Kayalı, H., Şatıroğlu, G. ve Taşyürekli, G., 1992, İnsan embriyolojisi, Alfa Basım Yayım Dağıtım, İstanbul.
57. Kierszenbaum, A.L, 2006, Histoloji ve hücre biyolojisi, (Çev.: Demir, R.), Palme yayıncılık, Ankara, 618 s.
58. Kocaturk, P.A., Yaman, O., Sabuncuoglu, B.T., Ozelci, G. at Tekelioglu M.K., 2005, Effects of subacute boric acid administration on rat testis tissue, Trace elements and electrolytes, Vol. 22 – No. 4, 263-267 p.
59. Koyuncu, D., 1995, Erişkin Sıçan Testisindeki Parakrin Etkileşimlerin Değişik Yöntemlerle Araştırılması, Doktora Tezi, ESOGÜ, Sağlık bilimleri ens., Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.
60. Koyuturk, M., Yanardag, R., Bolkent, S. at Tunalı, S., 2006, Influence of combined antioxidant against cadmium induced testicular damage, Environmental Toxicology and Pharmacology, 21-3, 235–240 p.
61. Kumar, J.S., Banudevi, S., Sharmila, M., Murugesan, P., Srinivasan, N., Balasubramanian, K., Aruldhas, M.M. at Arunakaran J., 2004, Effects of Vitamin C and E on PCB (Aroclor 1254) induced oxidative stress, androgen binding protein and lactate in rat Sertoli cells, Reproductive Toxicology, 19, 201–208 p.
62. Kurtoglu, V., Kurtoğlu, F. at Coşkun, B., 2001, Effects of boron supplementation of adequate and inadequate vitamin D3-containing diet on performance and serum biochemical characters of broiler chickens. Res Vet Sci., 71: 183-187 p.
63. Kutlubay, R., Oğuz, E.O., Can, B., Güven M.C., Sımk, Z. at Tuncay, Ö.L., 2007, Vitamin E protection from testicular damage caused by intraperitoneal aluminium, International Journal of Toxicology, 26:4,297 – 306 p.

## KAYNAKLAR (Devam ediyor)

64. Lee, I.P., Sherins, R.J. at Dixon, R.L., 1978, Evidence for induction of germinal aplasia in male rats by environmental exposure to boron, *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 45:577-590 p.
65. Lucesoli, F. at Fraga, C.G., 1999, Oxidative stress in testes of rats subjected to chronic iron intoxication and a-tocopherol supplementation, *Toxicology*, 132, 179–186 p.
66. Masuzawa, M., Nakao, S., Miyamoto, E., Yamada, M., Murao, K., Nishi, K. at Shingu, K., 2003, Pentobarbital inhibits ketamine-induced dopamine release in the rat nucleus accumbens: a microdialysis study, *Anesth Analg*; 96:148 –52 p.
67. Mishra, M. at Acharya, U.R., 2004, Protective action of vitamins on the spermatogenesis in lead-treated Swiss mice, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 18, 173–178 p.
68. Moore, K.L., 2002, İnsan embriyolojisi, (Çev.: Yıldırım, M.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 560 s.
69. Moore, K.L., 2003, The developing human clinically oriented embryology, the beginning of human development: first week, Seventh edition, 15-41 p.
70. Moseman, R.F., 1994, Chemical disposition of boron in animals and humans, *Environ Health Perspect*, 102: 113-117 p.
71. Murray R.K., Harper'ın Biyokimya, Nobel Tıp Kitapevleri, (Çev.: Dikmen, N.), İstanbul, 928.

## KAYNAKLAR (Devam ediyor)

72. Murugesan, P., Muthusamy, T., Balasubramanian, K. at Arunakaran, J., 2005, Studies on the protective role of vitamin C and E against polychlorinated biphenyl (Aroclor 1254)—induced oxidative damage in Leydig cells, *Free Radical Research*, 39(11): 1259–1272 p.
73. Naghii, M.R. at Samman, S., 1997, The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats. *Nutrition Research*, 17:523-531 p.
74. Nielsen, F.H., 1991, Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel, and arsenic: current knowledge and speculation. *FASEB*, 5: 2661-2667 p.
75. NTP, 1987, National Toxicology Program, Toxicology and carcinogenesis studies of boric acid (CAS No. 10043-35-3) in B6C3F1 mice (feed studies), Public Health Service, U.S., Department of Health and Human Services; NTP TR-324 p.
76. Odar, İ.V., 1986, *Anatomi*, Hacettepe Kitapçılık Ltd. Şti, Ankara, 458 s.
77. Ölçen N.E., 2001, *Bor Madeninin Enerji Alanındaki Önemi*, Uludağ Üniversitesi Makine Müh.
78. Özer, N.K., 1996, *Temel Biyokimya, vitaminler ve koenzimler*, Saray medikal yayıncılık, İzmir, 785-802 s.
79. Paker, Ş., 1990, *Histoloji*, Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa.
80. Paynter, O., 1962, 90-Day Dietary Administration – Rats with 20 mule team® Borax (Sodium tetraborate decahydrate), Hazelton Laboratories, Inc., Vienna, VA., MRID 40692305 p.

KAYNAKLAR (Devam ediyor)

81. Paynter, O.E., Kundzin, M. at Kundzin, T., 1962, Boric Acid 90-Day Dietary Feeding-Rats. Hazleton Laboratories, Falls Church, VA, 1962; submitted by United States Borax, Unpublished report, MRID 00068025.
82. Price, C.J., Strong, P.L., Marr, C.B., Myers, C.B. at Murray, F.J., 1996, Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation, *Fundam. Appl. Toxicol*, 32:179-193 p.
83. Rajeswary, S., Mathew, N., Akbarsha, M.A., Kalyanasundram, M. at Kumaran, B., 2007, Protective effect of vitamin E against carbendazim-induced testicular toxicity–histopathological evidences and reduced residue levels in testis and serum, *Arch Toxicol*, 81:813–821 p.
84. Rao, M.V. at Sharma, P.S.N., 2001, Protective effect of vitamin E against mercuric chloride reproductive toxicity in male mice, *Reproductive Toxicology*, 15, 705–712 p.
85. Regina, B.F. at Traber, M.G., 1999, Vitamin E: function and metabolism, *Faseb J*, 13(10): 1145-55 p.
86. Ross, M.H. at Romrell, L.J., 1989, *Histology, A Text and Atlas, Second Edition*.
87. S. Das (Sarkar), Maiti, R. at Ghosh, D., 2006, Management of fluoride induced testicular disorders by calcium and Vitamin-E co-administration in the albino rat, *Reproductive Toxicology*, 22, 606–612 p.
88. Sadler, T.W., 1990, *Langman’s medikal embriyoloji*, Palme Yayıncılık, Ankara.
89. Sadler, T.W., 2000, *Langman’s medical embryology, Eight Edition*, Lippincott Williams & Wilkins.



#### KAYNAKLAR (Devam ediyor)

90. Sahinturk, V., Guclu, C. at Baycu, C., 2007, Protective effects of vitamin E on ethane dimethane sulfonate-induced testicular toxicity in rats, *Asian J Androl*, 9 (1): 117–124 p.
91. Schroeder, HA., Mitchener, M., 1975, Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice., *J Nutr*, 105:453-458 p.
92. Seal, B.S. at Weeth, H.J., 1980, Effect of boron in drinking water on the male laboratory rat, *Bull Environ Contam Toxicol*, 25:782-789 p.
93. Seçkin, İ., 2008, Erkek üreme sistemi, Cerrahpaşa Tıp Fak, Özel Histoloji Ders Kitabı, İstanbul, 252.
94. Şeftalioğlu, A., 1998, Genel ve özel insan embriyolojisi, Üçüncü Baskı, Tıp ve teknik yayıncılık Ltd. Şti., Ankara, 620.
95. Tekelioğlu, M., 1989, Genel tıp histolojisi, Beta Basım Yayım Dağıtım, Ankara.
96. Vural, K., 1997, Deneysel parkinson hastalığı modellerinde E vitamini, SCMS, Selejilin ve L-Arginin etkisi, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı, Tez Çalışması.
97. Weir, R.J. at Crews, L.M., 1967, Two-year dietary administration – albino rats – borax (sodium tetraborate decahydrate) and addendum. Hazelton Laboratories, Inc., Vienna, VA, 1963. MRID 40692309 p.
98. Weir, R.J. at Fisher, R.S., 1972, Toxicologic studies on borax and boric acid, *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 23:351-364 p.
99. Weir, R.J., 1963, 90-Day Dietary Administration – Rats with 20 mule team® Borax (Sodium tetraborate decahydrate), Hazelton Laboratories, Inc., Vienna, VA, MRID 40692306 p.

## KAYNAKLAR (Devam ediyor)

100. Weiss, L. at Greep, R.O., 1997, Histology, Mc Graw Hill Book Company.
101. WHO, 1996, Trace Elements in Human Nutrition and Health: Boron. World Health Organization, Geneva, 175-182 p.
102. WHO, 1998, Boron, International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria, Ohio, USA, 204, 1-201 p.
103. Yerel, S., Özbay, N. ve Gence, N., 2005, Bor madeni ve önemi, Teknik bilimler dergisi, Soma, 3, 26-33s.
104. Yıldırım, M., 1999, İnsan anatomisi, Nobel tıp kitabevleri, Ankara.
105. Yıldırım, M., 1999, İnsan Anatomisi, Tayf ofset, İstanbul.
106. Yılmaz, A., 2002, Bilim ve Teknik Dergisi.
107. Young, B. at Heath, J.W., 2000, Functional histology, Churchill Livingstone.
108. Zhou, D.X., Qiu, S.D., Zhang, J., Tian, H. at Wang, H.X., 2006, The protective effect of vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in the testes of adult rats, Asian J Androl, 8 (5): 584–588 p.

## **ÖZGEÇMİŞ**

### **Bireysel Bilgiler**

Adı Soyadı : Can Ata  
Doğum Tarihi ve Yeri : 14-11-1984 - İzmir  
Uyruğu : T.C.  
Medeni hali : Bekar  
İletişim adresi : soulancestor@msn.com

### **Eğitim Durumu**

2003-2007 : ESOGÜ Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü  
1998-2002 : Nuh Mehmet Küçükçalık Anadolu Lisesi, Kayseri  
1995-1998 : Yıldırım Beyazıt Orta Okulu, Çubuk/Ankara  
1990-1995 : Esentepe İlk Okulu, Gerede/Bolu  
Yabancı dil : İngilizce

### **Mesleki Deneyim**

### **Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar**

### **Yayınlar**

### **Bilimsel Etkinlikler**

Hacettepe Üniversitesi Uygulamalı Temel Hücre Kültürü Teknikleri	21-22 Şubat 2008
Acıbadem Kadıköy Hastanesi Oosit Kriyoprezervasyon Workshop	22 Mart 2008
IX. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi	20-23 Mayıs 2008
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Deney Hayvanları Kullanımı	15-26 Eylül 2008
Ege Üniversitesi IV. Ulusal Biyomühendislik Kongresi	15-18 Ekim 2008